



HAL
open science

Impact de la symptomatologie et du sevrage en cannabis sur les marqueurs immunitaires chez des patients atteints de troubles psychiatriques

Bruno Roméo

► To cite this version:

Bruno Roméo. Impact de la symptomatologie et du sevrage en cannabis sur les marqueurs immunitaires chez des patients atteints de troubles psychiatriques. Immunologie. Université Paris-Saclay, 2024. Français. NNT : 2024UPASR006 . tel-04832455

HAL Id: tel-04832455

<https://theses.hal.science/tel-04832455v1>

Submitted on 12 Dec 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.

Impact de la symptomatologie et du
sevrage en cannabis sur les marqueurs
immunitaires chez des patients atteints de
troubles psychiatriques

*Impact of symptomatology and cannabis cessation on immune markers
in patients with psychiatric disorders*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570 : Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé Publique-Épidémiologie
Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **PSYCOMADD** (Université Paris Saclay)

sous la direction de **Nora HAMDANI**, MD-PhD et la codirection de **Amine
BENYAMINA**, PU-PH Hôpital Paul Brousse

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 10 juin 2024, par

Bruno ROMEO

Composition du Jury

Chantal HENRY PU-PH, Hôpital Sainte Anne, Paris	Présidente
Jean-Yves ROTGE PU-PH, Hôpital Pitié-Salpêtrière APHP, Paris	Rapporteur & Examineur
Benjamin ROLLAND PU-PH, Hospices Civils de Lyon	Rapporteur & Examineur
Alain DERVAUX PU-PH, EPS Barthélemy Durand, Étampes	Examineur

université
PARIS-SACLAY

ÉCOLE DOCTORALE
Santé Publique
(EDSP)

Thèse réalisée en parallèle de l'activité clinique, préparée dans le cadre de l'École Doctorale de Santé Publique et réalisée au sein de l'équipe Unité de Recherche Psychiatrie-Comorbidités-Addictions (PSYCOMADD) Université Paris-Saclay

REMERCIEMENTS

Toute ma gratitude au Dr Nora Hamdani, directrice de cette thèse. Merci de m'avoir encadré (et aidé à gérer mon anxiété) tout au long de ce travail. Merci pour ton expertise, ta transmission de connaissance, ta bienveillance, ta disponibilité, tes nombreux conseils qui ont rendu ce travail beaucoup plus facile et très agréable. Je suis impatient que nos projets futurs se concrétisent.

A mon co-directeur de thèse, le Professeur Amine Benyamina sans qui ce projet de thèse n'aurait pas eu lieu. Merci pour votre soutien et vos conseils depuis plusieurs années déjà. Merci également de me pousser à faire toujours plus de projets. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Au Professeur Chantal Henry, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Au Professeur Jean-Yves Rotgé qui retrouvera sans aucun doute dans ce travail une partie du savoir qu'il m'a transmis et qui m'accompagne depuis plusieurs années. Merci d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse.

Au Professeur Benjamin Rolland, merci d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. Merci également d'avoir accepté de venir jusqu'à Villejuif pour la soutenance.

Au Professeur Alain Dervaux. Merci d'avoir accepté d'être examinateur de ce travail. Merci également pour les différents échanges toujours très précieux qui permettent d'améliorer les différents projets.

A Ammar Amirouche, méthodologiste de notre équipe de recherche. Merci pour ta confiance, ta disponibilité, tes conseils toujours très précieux. On est « sous l'eau », mais on avance.

Aux autres co-auteurs des différents articles, le Dr Catherine Martelli, le Dr Valentine Lestra, le Dr Assia Mazari et le Dr Husen Ali-Diabacte. Merci pour vos aides, vos remarques qui ont permis sans aucun doute d'améliorer ce travail de thèse.

A mes collègues du quotidien : Dr Catherine Martelli, Dr Assia Mazari, Dr Ophélie Rault, Dr Alexandra Luteyn, Dr Nawel El-Behi, Dr Meriem Tebbal, Dr Valentine Lestra, Dr Léa Willaime et Dr Mohamed Amine Benchick. Merci de rendre le quotidien aussi agréable, et ce depuis quelques années déjà, ce qui permet de venir travailler dans le service avec un plaisir toujours intact.

A mes parents, mon frère dont la présence et le soutien sans limite permettent d'avancer chaque jour.

A toutes mes belles familles pour vos présences.

Aux « copains d'abord » (Julien, Benjamin, Nicolas, Claire, Jérôme, Sandra, Thomas, Antonin, Jude, Cécile, Héléna, Hélène) pour me supporter depuis toutes ces années.

A mes enfants dont les remarques pleines de bon sens permettent une prise de recul toujours nécessaire et un ancrage dans la « vraie vie ».

A Clémentine dont il n'existe aucun qualificatif permettant d'illustrer l'importance de sa présence au quotidien.

RESUME

Titre : Impact de la symptomatologie et du sevrage en cannabis sur les marqueurs immunitaires chez des patients atteints de troubles psychiatriques

Mots clés : Addictions ; Troubles psychiatriques ; Immunité

Résumé :

Introduction : Depuis plusieurs années, de nombreuses études portant sur la dysrégulation du système immunitaire chez les patients atteints de troubles psychiatriques ont été réalisées, aboutissant à des modèles physiopathologiques comme le modèle vulnérabilité-stress-inflammation. Cependant, de nombreux facteurs semblent moduler ce système, ce qui pourrait expliquer une hétérogénéité des résultats obtenus. L'objectif de cette thèse est donc d'évaluer l'impact de la clinique ainsi que du sevrage en cannabis sur les marqueurs immunitaires utilisés en pratique clinique courante chez des patients atteints de troubles psychiatriques.

Méthodes : Afin d'évaluer l'impact de la clinique sur les marqueurs immunitaires, nous avons réalisé une méta-analyse évaluant les niveaux de C-reactive protein (CRP) chez les patients atteints de schizophrénie à différents stades de la maladie (aiguë vs stable) par rapport à des témoins sains. Afin de compléter cette évaluation, nous avons également réalisé une cohorte rétrospective étudiant les marqueurs immunitaires utilisés en pratique courante dans une population spécifique de patients ayant nécessité un isolement thérapeutique durant leur hospitalisation.

Afin d'évaluer l'impact du sevrage en cannabis sur les marqueurs immunitaires, nous avons réalisé deux cohortes rétrospectives, la première chez des patients atteints de schizophrénie, et la deuxième incluant des patients atteints de psychose plus généralement, puis nous avons terminé en réalisant une étude évaluant l'impact d'une infection à *Toxoplasma Gondii* (*T. gondii*) sur ces mêmes paramètres lors du sevrage en cannabis.

Résultats principaux: Dans notre première partie de thèse, nous montrons des niveaux de CRP plus importants durant les décompensations aiguës que durant les périodes de stabilité, à la fois dans notre méta-analyse mais aussi dans notre étude rétrospective, avec un impact de l'agressivité/agitation psychomotrice sur les niveaux des ratios neutrophile/lymphocyte (NLR) et monocyte/lymphocyte (MLR) chez des patients ayant nécessité un isolement thérapeutique. Dans les deux cas, les niveaux de ces marqueurs immunitaires reviennent à la normale après l'épisode d'exacerbation symptomatique.

La deuxième partie de cette thèse met en évidence qu'un sevrage en cannabis est associé à des niveaux des paramètres immunitaires plus élevés que cela soit de la CRP mais également des niveaux de leucocytes, d'éosinophiles, de lymphocytes, de monocytes ou encore des ratios éosinophiles sur lymphocytes ; ou éosinophiles neutrophiles sur lymphocytes. Pour finir, nous avons mis en évidence une possible modulation de cette augmentation des paramètres immunitaires par la séropositivité au *T. gondii*.

Conclusion : Cette thèse permet de faire un état des lieux des facteurs pouvant moduler les paramètres immunitaires chez les patients atteints de troubles psychiatriques. En effet, nous mettons en évidence que l'état clinique a un impact sur ces marqueurs, principalement ceux de l'immunité innée, avec notamment des différences entre les états aigus de décompensation et les patients stables. De plus, nous mettons en évidence un potentiel impact de la consommation de cannabis et de son sevrage sur ces marqueurs avec des modulations de l'immunité principalement innée à l'arrêt des consommations. Pour finir, nous avons trouvé que la cinétique des marqueurs de l'immunité innée telle que l'augmentation des niveaux d'éosinophiles lors de l'arrêt de la consommation de cannabis est également modulée par le statut *T. gondii*. L'ensemble de ces résultats doit être complété par d'autres études prospectives permettant d'investiguer les mécanismes par lesquels ces modulations ont lieu comme la modulation des perméabilités intestinale et hémato-encéphalique.

ABSTRACT

Title: Impact of symptomatology and cannabis cessation on immune markers in patients with psychiatric disorders

Keywords: Addiction, Psychiatric disorders, Immunity

Abstract:

Introduction: Various studies have examined the dysregulation of the immune system in psychiatric disorders, leading to pathophysiological models such as the vulnerability-stress-inflammation model. However, some factors could modulate this system, and may partly explain the heterogeneity of results. The aim of this thesis is to evaluate the impact of the clinical status and of cannabis cessation on immune markers in routine care among patients with psychiatric disorders.

Methods: To assess the impact of the clinical status on immune markers, we carried out a meta-analysis of C-reactive protein (CRP) levels in stable and patients in an acute phase, compared with healthy controls. In addition, we also carried out a retrospective cohort studying immune markers in patients requiring seclusion during hospitalization.

To assess the impact of cannabis cessation on immune markers, we carried out two retrospective cohorts (the first including patients with schizophrenia and the second including patients with psychosis). Finally, we conducted a last study on the impact of *Toxoplasma Gondii* (*T. gondii*) seropositivity on immune markers during cannabis cessation.

Main results: In the first part of our thesis, we found highest levels of CRP during acute as compared to stable phase of the disease in our meta-analysis. Additionally, in our retrospective study, we observe the impact of aggressive behavior/agitation on the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and monocyte/lymphocyte ratio (MLR) in patients requiring therapeutic seclusion. In both cases, the levels of these immune markers return to normality after the acute episode.

The second part of this thesis reveals that cannabis cessation is associated with highest levels of immune parameters, including CRP, as well as levels of leukocytes, eosinophils, lymphocytes, monocytes, and ratios such as eosinophil-to-lymphocyte ratio or eosinophil-to-neutrophil ratio over lymphocytes. Finally, we identified a potential modulation of this increase in immune parameters by latent *T. gondii* infection.

Conclusion: This thesis provides an overview of factors that can modulate immune parameters in patients with psychiatric disorders. We highlight that the clinical status impacts these markers, particularly those involved in innate immunity, with differences between acute decompensation states and stable patients. Furthermore, we reveal a potential impact of cannabis consumption and its cessation on these markers, with modulations of primarily innate immunity after cessation of consumption. Finally, we found that the kinetics of innate immune markers such as the increase of eosinophil levels during cannabis cessation are also influenced by *T. gondii* status. All these findings should be reinforced by further prospective studies investigating the mechanisms behind these modulations, such as the modulation of intestinal and blood-brain barrier permeabilities.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

PUBLICATIONS

Publications en lien avec cette thèse

- **Roméo B.**, Lestra V., Martelli C., Amirouche A., Benyamina A., Hamdani N. The Modulated Role of *Toxoplasma Gondii* on Eosinophils in Psychiatric Disorders after Cannabis Cessation. *Pathogens*. 2023 Nov 9 ;12(11) :1333.
- **Roméo B.**, Lestra V., Martelli C., Amirouche A., Benyamina A., Hamdani N. Increased biological markers of inflammation upon cannabis cessation, and its association with psychotic symptoms. *Acta Neuropsychiatr*. 2023 2023 Apr 28 ;1-10.
- **Roméo B.**, Mazari A., Ali-Diabacte H., Lestra V., Martelli C., Benyamina A., Hamdani N. White blood cells and patients with psychiatric disorders needing seclusion: a retrospective non-interventional study. *L'Encephale* 2023 Apr 21 ; S0013-7006(23)00045-3.
- Lestra V.*, **Roméo B.***, Martelli C., Benyamina A., Hamdani N. Could CRP be a differential biomarker of illness stages in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis *Schizophr Res*. 2022 Aug; 246:175-186. doi: 10.1016/j.schres.2022.06.026.
- **Roméo B.**, Lestra V., Martelli C., Benyamina A., Hamdani N. Cannabis cessation, inflammatory and Schizophrenia. *J Dual Diagn*. 2022 Jan-Mar ; 18 (1) : 33-41

Autres publications en lien avec cette thématique

- Rault O.*, **Roméo B.***, Butlen-Ducuing F., Rari E., Benymaina A., Martelli C. Impact of cannabis use and its cessation on the dosage and the efficacy of antipsychotic drugs in in- and outpatients with schizophrenia taking medication: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry Research*. 2022 Nov ;156 :713-721.

- Gay F.*, **Roméo B.***, Martelli C., Benyamina A., Hamdani N. Cytokines changes associated with electroconvulsive therapy in patients with treatment-resistant depression: a Meta-analysis. *Psychiatry Research* 2021 Mar ;297 :113735
- **Roméo B.**, Brunet-Lecomte M., Martelli C., Benyamina A. Kinetics of Cytokine Levels during Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2018 Sep 1 ;21(9) :828-836.

Autres publications n'étant pas en lien avec cette thématique mais publiées durant la préparation de cette thèse

- Kervadec E., Fauvel B., Strika L., Amirouche A., Verroust V., Piolino P., **Roméo B.***, Benyamina A.* Reduction of alcohol use and increase in psychological flexibility after a naturalistic psychedelic experience: a retrospective survey. *Alcohol and Alcoholism* 2023 ; 1-10.
- **Romeo B.**, Fauvel B., Dejean S., Strika L., Amirouche A., Verroust V., Piolino P., Benyamina A. Impact of a Naturalistic Psychedelic Experience on Smoking: A Retrospective Survey. *J. Psychoactive Drugs* 2023 Jun 21 ;1-10.
- Martelli C., Artiges E., Miranda R., **Romeo B.**, Petillion A., Aubin HJ., Amirouche A., Chanraud S., Benyamina A., Martinot JL. Caudate gray matter volumes and risk of relapse in Type A alcohol-dependent patients: A 7-year MRI follow-up study. *Front Psy.* 2023 Feb 15 ;14 :1067326.
- **Romeo B.***, Willaime L.*, Rari E., Benyamina A., Martelli C. Efficacy of 5-HT2A antagonists on negative symptoms in patients with schizophrenia: A meta-analysis *Psy Res.* 2023 Mar; 321:115104
- **Romeo B.**, Dervaux A., Benyamina A. Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. Comment on Single-Dose Psilocybin for treatment-resistant episode of major depression. *NEJM* 2023 Feb 23 ; 388(8) : e22

- Fauvel B., Kangaslampi S., Strika-Bruneau L., **Roméo B.**, Piolino P. Validation of a French Version of the Mystical Experience Questionnaire with Retrospective Reports of the Most Significant Psychedelic Experience among French Users. *J Psychoactive Drugs*. 2022 Apr 6 ;1-10. doi : 10.1080/02791072.2022.2059796.
- **Romeo B.**, Rari E., Martelli C., Benyamina A. Prolonged agranulocytosis despite a Granuocyte Colony-Stimulating factor treatment during clozapine treatment: A case report. *J. Clin Psychopharmacol*. 2022 Mar-Apr 01; 42 (2): 217-219

COMMUNICATIONS LORS DE CONGRES NATIONAUX ET INTERNATIONAUX

Communications orales en lien avec cette thèse

- Communication orale au 7^{ème} Congrès de la World Association on Dual Disorders 2023 : Cannabis use and cessation : its impact on inflammation in patients with psychosis.
- Présentation orale d'un poster commenté au Congrès Européen de Psychiatrie 2023 : Impact of cannabis use and cannabis cessation on inflammation in patients with psychosis
- Communication orale aux Journées scientifiques de l'AFPBN septembre 2022 : Impact de la consommation de cannabis et de son sevrage sur les paramètres de l'inflammation périphérique utilisés en pratique courante chez les patients atteints de psychose.

TABLE DES MATIERES

<i>Remerciements</i>	3
<i>Résumé</i>	4
<i>Abstract</i>	5
<i>Valorisation Scientifique</i>	6
Publications	6
Publications en lien avec cette thèse.....	6
Autres publications en lien avec cette thématique.....	6
Autres publications n'étant pas en lien avec cette thématique mais publiées durant la préparation de cette thèse.....	7
Communications lors de congrès nationaux et internationaux	9
Communications orales en lien avec cette thèse.....	9
<i>Table des matières</i>	10
<i>Listes des Figures</i>	13
<i>Listes des tableaux</i>	15
<i>Liste des annexes</i>	16
<i>Glossaire</i>	19
1. Introduction	20
1.1. Généralités sur l'impact des troubles psychiatriques en santé publique.....	20
1.2. Généralité sur le système immunitaire.....	22
1.2.1. La barrière intestinale.....	22
1.2.2. L'immunité innée.....	25
1.2.3. L'immunité adaptative.....	27
1.3. Hypothèse neuro-inflammatoire et troubles psychiatriques.....	31
1.3.1. Modèle vulnérabilité-stress-inflammation.....	31
1.3.2. Immunité innée et troubles psychiatriques.....	34
1.3.3. Immunité adaptative et troubles psychiatriques.....	39
1.3.4. Sérologie au <i>T. gondii</i> et troubles psychiatriques.....	41
1.4. Impact de la consommation de cannabis sur les troubles psychiatriques.....	44
1.4.1. Impact de la consommation de cannabis sur le pronostic des patients atteints de troubles psychiatriques.....	44
1.4.2. Impact de la consommation de cannabis sur les marqueurs immunitaires des patients atteints de troubles psychiatriques.....	45
1.4.3. Impact de la consommation de cannabis sur les marqueurs immunitaires des patients atteints de pathologies somatiques.....	45
1.5. Objectifs.....	47
2. Matériels et méthodes	51
2.1. Méthodes de la méta-analyse.....	51

2.1.1. Source des données et processus d'identification des études	51
2.1.2. Critères d'éligibilité et de non-éligibilité	51
2.1.3. Évaluation de la qualité des études.....	53
2.1.4. Extraction des données.....	54
2.1.5. Analyses statistiques	55
2.2. Méthodes pour la réalisation des cohortes rétrospectives	57
2.2.1. Participants	57
Les patients ont été inclus entre janvier 2019 et septembre 2020, selon les critères suivants	58
2.2.2. Données collectées.....	60
2.2.3. Analyses statistiques	61
3. Impact de la symptomatologie sur les marqueurs immunitaires des patients atteints de troubles psychiatriques	65
3.1. Résultats de la méta-analyse évaluant l'impact de la symptomatologie sur le niveau de CRP chez les patients atteints de schizophrénie	65
3.1.1. Description des études et de la population incluse.....	65
3.1.2. Qualité méthodologique des études.....	72
3.1.3. Patient en phase stable schizophrénie versus témoins sains.....	72
3.1.4. Patients schizophrènes en phase aiguë versus témoins sains.....	74
3.1.5. Patients en phase aiguë versus en phase stable de schizophrénie.....	76
3.1.6. Patients en phase aiguë versus en phase stable de schizophrénie : suivi longitudinal	77
3.2. Résultats de la cohorte rétrospective évaluant les marqueurs immunitaires chez les patients ayant nécessité un isolement thérapeutique	79
3.2.1. Description de la population incluse	79
3.2.2. Isolement et marqueurs immunitaires	79
3.2.3. Corrélations entre les marqueurs immunitaires initiaux et les variables cliniques	85
3.2.4. Corrélations entre les marqueurs immunitaires après isolement et les variables cliniques	85
4. Évaluation de l'impact de la consommation de cannabis sur les marqueurs immunitaires des patients atteints de troubles psychiatriques	87
4.1. Résultats de la cohorte rétrospective de patients atteints de schizophrénie	87
4.1.1. Descriptions de la population incluse.....	87
4.1.2. Cannabis et marqueurs immunitaires à l'admission	89
4.1.3. Cannabis et marqueurs immunitaires à 4 semaines.....	92
4.1.4. Corrélations entre les marqueurs immunitaires et les marqueurs cliniques chez les patients SCZ THC+	92
4.2. Résultats de la cohorte rétrospective de patients atteints de psychose	94
4.2.1. Description de la population incluse	94
4.2.2. Cannabis et marqueurs immunitaires a l'admission	94
4.2.3. Cannabis et marqueurs immunitaires à 4 semaines.....	98
4.2.4. Corrélations entre les marqueurs immunitaires et les variables cliniques	98
4.2.5. Analyse de sous-groupe des patients atteints de schizophrénie	99
5. Évaluation de l'impact d'une sérologie positive au <i>T. gondii</i> sur les paramètres immunitaires durant l'arrêt du cannabis.....	105
5.1. Description de la population	105
5.2. Comparaison des taux de PNE, ELR, ENLR entre patients consommateurs ou non de cannabis et étant positif pour le <i>T. gondii</i>	107
5.3. Intéraction entre le statut cannabique et le statut sérologique au <i>T. gondii</i> et les niveaux de PNE, ELR et ENLR	110

5.4.	Corrélations entre les taux d'IgG anti- <i>T. gondii</i> , les niveaux de PNE, d'ELR, d'ENLR et les variables cliniques	113
6.	Discussion générale	115
6.1.	Impact de la symptomatologie clinique sur les marqueurs immunitaires	115
6.2.	Impact de la consommation de cannabis et de son arrêt sur les marqueurs immunitaires et modulation par la séropositivité au <i>T. gondii</i>	122
6.3.	Limites et forces de ce travail.....	126
6.3.1.	Limites.....	126
6.3.2.	Forces	128
6.4.	Perspectives.....	129
6.5.	Conclusion	131
7.	Bibliographie.....	132
8.	Annexes	159
8.1.	Annexe 1 : Méthodes supplémentaires concernant la méta-analyse	159
8.2.	Annexe 2 : Résultats supplémentaires concernant la méta-analyse.....	166
8.3.	Annexe 3. Résultats supplémentaires concernant la cohorte rétrospective évaluant les marqueurs immunitaires chez les patients ayant nécessité un isolement thérapeutique.....	177
8.4.	Annexe 4. Résultats supplémentaires concernant la cohorte rétrospective l'impact de la consommation et de l'arrêt du cannabis sur les marqueurs immunitaires des patients atteints de schizophrénie.	182
8.5.	Annexe 5. Résultats supplémentaires concernant la cohorte rétrospective l'impact de la consommation et de l'arrêt du cannabis sur les marqueurs immunitaires des patients atteints de psychoses.....	184
8.6.	Annexe 6. Résultats supplémentaires concernant la cohorte rétrospective évaluant l'impact d'une sérologie positive au <i>T. gondii</i> sur les paramètres immunitaires durant l'arrêt du cannabis. ...	189
8.7.	Annexe 7. Article 1.....	192
8.8.	Annexe 8. Article 2.....	205
8.9.	Annexe 9. Article 3.....	211
8.10.	Annexe 10. Article 4.....	220
8.11.	Annexe 11. Article 5.....	230

LISTES DES FIGURES

- Figure 1.** Comparaison des prévalences de troubles liés à l'usage de substance en fonction des diagnostics psychiatriques comorbides..... p 21
- Figure 2.** "Immune Gate" of psychopathology – mechanisms of gut derived immune activation leading to psychiatric manifestations..... p 24
- Figure 3.** Modèle stress-vulnérabilité-inflammation..... p 32
- Figure 4.** Impact de l'hyperactivation microgliale via les cytokines pro-inflammatoire sur la neurotransmission..... p 34
- Figure 5.** Flow diagram des études incluses dans la méta-analyse..... p 66
- Figure 6.** Méta-analyse des différences moyennes standardisées de CRP entre patients atteints de schizophrénie en phase aiguë de la maladie (Acute) ou en phase stable de la maladie (Stable) et contrôles sains (Controls) p 73
- Figure 7.** Forest plot concernant l'impact du traitement chez les patients atteints de schizophrénie en phase aiguë..... p 75
- Figure 8.** Forest plot comparant les patients atteints d'un premier épisode de schizophrénie versus les patients ayant atteint de schizophrénie chronique p 76
- Figure 9.** Forest plot comparant les patients ayant un traitement antipsychotique par rapport aux contrôles..... p 77
- Figure 10.** Forrest plot des études longitudinales évaluant la variation de CRP entre un état aiguë et une phase stable lors d'un épisode de schizophrénie..... p 78
- Figure 11.** Évolution des ratios de neutrophiles sur lymphocytes et des monocytes sur lymphocytes avant et après période d'isolement thérapeutique..... p 83
- Figure 12.** (A) Variation du niveau de CRP chez les patients atteints de schizophrénies THC+ et THC – entre l'admission et les 4 semaines de suivi. (B) Variation du niveau de lymphocytes chez les patients atteints de schizophrénie THC+ et THC- entre l'admission et 4 semaines de suivi..... p 90
- Figure 13.** Variations du nombre de leucocytes, lymphocytes, monocytes chez les patients atteints de psychoses THC+ et THC- entre l'admission et le suivi à 4 semaines..... p 96
- Figure 14.** Variations du nombre de leucocytes, lymphocytes, monocytes chez les patients atteints de schizophrénies THC+ et THC- entre l'admission et le suivi à 4 semaines..... p 101

Figure 15. Variations des niveaux de polynucléaires éosinophiles (PNE) (A), du ratio éosinophiles sur lymphocytes (B) et du ratio éosinophiles neutrophiles sur lymphocytes (ENLR) (C)..... p107

Figure 16. Évolutions des niveaux d'Éosinophiles (PNE) (A), du ratio éosinophiles sur lymphocytes (ELR) (B), et du ratio éosinophiles neutrophiles sur lymphocytes (ENLR) (C) entre l'admission et 4 semaines de suivi en fonction du statut cannabique et du statut sérologique au *T. gondii*..... p 108

Figure 17. Interactions entre le statut cannabique et le statut sérologique au *T. gondii* concernant les niveaux de polynucléaires éosinophiles (PNE) (A), le ratio éosinophiles sur lymphocytes (ELR) (B) et le ratio éosinophiles neutrophiles sur lymphocytes (ENLR) (C) après 4 semaines d'arrêt du cannabis..... p 110

Figure 18. Interactions entre le statut cannabique et le statut sérologique au *T. gondii* concernant les évolutions des niveaux de polynucléaires éosinophiles (PNE) (A), du ratio éosinophiles sur lymphocytes (ELR) (B) et du ratio éosinophiles neutrophiles sur lymphocytes (ENLR) (C) entre l'admission et les 4 semaines de suivi..... p 111

LISTES DES TABLEAUX

- Tableau 1.** Caractéristiques des études incluses dans le sous-ensemble de la méta-analyse comparant des patients atteints de schizophrénie en phase stable de la maladie à des contrôles sains..... p 67-68
- Tableau 2.** Caractéristiques des études incluses dans le sous-ensemble de la méta-analyse comparant des patients atteints de schizophrénie en phase aiguë de la maladie à des contrôles sains..... p 69-70
- Tableau 3.** Caractéristiques des études incluses dans l'analyse longitudinale des patients atteints de schizophrénie..... p 71
- Tableau 4.** Caractéristiques de la population incluse dans l'étude sur les marqueurs immunitaires et isolement thérapeutique..... p 81
- Tableau 5.** Résumé des principaux résultats de l'étude sur les marqueurs immunitaires et isolement thérapeutique..... p 82
- Tableau 6.** Caractéristiques de l'échantillon inclus dans l'étude portant sur l'évolution des marqueurs immunitaires après sevrage en cannabis chez les patients schizophrènes..... p 87
- Tableau 7.** Résumé des différents paramètres immunitaires mesurés au sein des deux groupes SCZ THC+ et SCZ THC- p 89
- Tableau 8.** Caractéristiques de l'échantillon inclus dans l'étude portant sur l'évolution des marqueurs immunitaires après sevrage en cannabis chez les patients psychotiques..... p 94
- Tableau 9.** Résumé des résultats concernant les patients atteints de psychoses..... p 95
- Tableau 10.** Caractéristiques principales des patients atteints de schizophrénie..... p 99
- Tableau 11.** Résumé des résultats concernant les patients atteints de schizophrénie... p 100
- Tableau 12.** Caractéristique de l'échantillon inclus dans l'étude évaluant l'impact d'une sérologie positive au T. gondii sur les marqueurs immunitaires lors de l'arrêt du cannabis...
..... p 105

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Méthodes supplémentaires concernant la méta-analyse

Tableaux S1. Stratégies de recherche des bases de données..... p 159-162

Tableau S2. Checklist PRISMA..... p 163-165

Annexe 2. Résultats supplémentaires concernant la méta-analyse

Tableau S3. Modified Newcastle Ottawa Quality assessment scale pour les études cas- témoins p 166-170

Tableau S4. Modified Newcastle Ottawa Quality assessment scale pour les études de cohortes p 171-172

Figure S1. Funnel plot des niveaux de CRP des patients atteints de schizophrénie en phase stable versus contrôles sains p 173

Figure S2. Funnel plot des niveaux de CRP des patients atteints de schizophrénie en phase aiguë versus contrôles sains p 173

Figure S3. Funnel plot concernant les patients en phase aiguë sans traitement antipsychotique versus contrôles sains p 174

Figure S4. Funnel plot concernant les patients atteints de schizophrénie en phase aiguë avec traitement antipsychotique versus contrôles sains..... p 174

Figure S5. Funnel plot concernant les patients en phase aiguë atteints d'un premier épisode de schizophrénie versus contrôles sains..... p 175

Figure S6. Funnel plot concernant les patients en phase aiguë atteints d'une schizophrénie chronique versus contrôles sains..... p 175

Figure S7. Funnel plot des études longitudinales évaluant la variation de CRP entre un état aiguë et une phase stable lors d'un épisode de schizophrénie..... p 176

Annexe 3. Résultats supplémentaires concernant la cohorte rétrospective évaluant les marqueurs immunitaires chez les patients ayant nécessité un isolement thérapeutique.

Figure S8. Corrélation entre polynucléaires basophiles et score à la PANSS totale durant isolement chez les patients atteints de psychoses..... p 177

Figure S9. Corrélation entre polynucléaires neutrophiles et score à la PANSS positive symptoms durant isolement chez les patients atteints de psychoses p 178

Figure S10. Corrélation entre polynucléaires basophiles et score à la PANSS positive symptoms durant isolement chez les patients atteints de psychoses p 178

Figure S11. Corrélation entre polynucléaires neutrophiles et score à la PANSS general

symptoms durant isolement chez les patients atteints de psychoses p 179

Figure S12. Corrélation entre polynucléaires basophiles et score à la PANSS general symptoms durant isolement chez les patients atteints de psychoses p 179

Figure S13. Corrélation entre monocytes et score à la PANSS negative symptoms après isolement chez les patients atteints de psychoses p 180

Figure S14. Corrélation entre PLR et score à la PANSS negative symptoms après isolement chez les patients atteints de psychoses p 180

Figure S15. Corrélation entre MLR et score à la PANSS negative symptoms après isolement chez les patients atteints de psychoses p 181

Figure S16. Corrélation entre évolution des MLR avant/après isolement et score à la PANSS general symptoms après isolement chez les patients atteints de psychoses..... p 181

Annexe 4. Résultats supplémentaires concernant la cohorte rétrospective l'impact de la consommation et de l'arrêt du cannabis sur les marqueurs immunitaires des patients atteints de schizophrénie.

Figure S17. Corrélation entre la CRP initiale et l'évolution des scores de PANSS general symptoms entre baseline et 4 semaines évolution dans le groupe de patients positifs pour le cannabis..... p 182

Figure S18. Corrélation entre les polynucléaires basophiles initiaux et le score PANSS total initial dans le groupe de patients positifs pour le cannabis..... p 183

Annexe 5. Résultats supplémentaires concernant la cohorte rétrospective l'impact de la consommation et de l'arrêt du cannabis sur les marqueurs immunitaires des patients atteints de psychoses.

Figure S19. Corrélation entre les lymphocytes initiaux et le score PANSS negative symptoms initial dans le groupe de patients positifs pour le cannabis..... p184

Figure S20. Corrélation entre le fibrinogène initial et le score PANSS general symptoms initial dans le groupe de patients positifs pour le cannabis p185

Figure S21. Corrélation entre le fibrinogène initial et le score PANSS general symptoms à 4 semaines dans le groupe de patients positifs pour le cannabis p185

Figure S22. Corrélation entre le fibrinogène initial et le score PANSS total symptoms à 4 semaines dans le groupe de patients positifs pour le cannabis p186

Figure S23. Corrélation entre le fibrinogène initial et le score PANSS positive symptoms à 4 semaines dans le groupe de patients positifs pour le cannabis p186

Figure S24. Corrélation entre les lymphocytes à 4 semaines et le score PANSS general symptoms initial dans le groupe de patients positifs pour le cannabis p187

Figure S25. Corrélation entre les monocytes à 4 semaines et le score PANSS negative symptoms initial dans le groupe de patients positifs pour le cannabis p187

Figure S26. Corrélation entre l'évolution des monocytes entre l'admission et 4 semaines et le score PANSS total symptoms à 4 semaines dans le groupe de patients positifs pour le cannabis p 188

Annexe 6. Résultats supplémentaires concernant la cohorte rétrospective évaluant l'impact d'une sérologie positive au *T. gondii* sur les paramètres immunitaires durant l'arrêt du cannabis.

Figure S27. Corrélation entre l'ENLR et les IgG anti-*T. gondii* chez les patients positifs pour le cannabis..... p 189

Figure S28. Corrélation entre les Polynucléaires éosinophiles et la PANSS negative symptoms à 4 semaines chez les patients atteints de psychoses positif pour *T. gondii* et positif pour le cannabis à l'admission..... p 190

Figure S29. Corrélation entre l'ELR et la PANSS negative symptoms à 4 semaines chez les patients atteints de psychoses positif pour *T. gondii* et positif pour le cannabis à l'admission..... p 190

Figure S30. Corrélation entre l'évolution des polynucléaires éosinophiles entre l'admission et 4 semaines et l'évolution de la PANSS negative symptoms entre l'admission et 4 semaines chez les patients atteints de psychoses positif pour *T. gondii* et positif pour le cannabis à l'admission..... p 191

Figure S31. Corrélation entre l'évolution des ELR entre l'admission et 4 semaines et l'évolution de la PANSS negative symptoms entre l'admission et 4 semaines chez les patients atteints de psychoses positif pour *T. gondii* et positif pour le cannabis à l'admission..... p 191

Annexe 7. Article 1..... p 192

Annexe 8. Article 2..... p 205

Annexe 9. Article 3..... p 211

Annexe 10. Article 4..... p 220

Annexe 11. Article 5..... p 230

GLOSSAIRE

AD: antidépresseur
AP: antipsychotique
ASCA: IgG anti *Saccharomyces cerevisiae*
BDNF: Brain-derived neurotrophic factor
BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale
CGI: Clinical Global Impression
CIM: Classification statistique internationale des maladies
CMH: complexe majeur d'histocompatibilité
CPA: cellule présentatrice d'antigène
CRP: C-reactive protein
DMS : Différence moyenne standardisée
DSM: Diagnosis and statistical Manual of Mental Disorders
EDC : Épisode dépressif caractérisé
ELR: Eosinophiles lymphocytes ratio
ENLR: Eosinophiles Neutrophiles lymphocytes ratio
IFN: Interféron
IgA : Immunoglobuline de type A
IgD : Immunoglobuline de type D
IgE : Immunoglobuline de type E
IgG : Immunoglobuline de type G
IgM : Immunoglobuline de type M
IL: Interleukine
IMC : Indice de masse corporelle
LBP : lipopolysaccharide binding protein
MAPKs : mitogen-activated protein kinases
MLR: Monocytes lymphocytes ratio
m-NOS: échelle modifiée de Newcastle-Ottawa
NF κ B: nuclear factor κ B
NK: Natural killer
NLR: Neutrophiles lymphocytes ratio
NMDA: N-méthyl-D-aspartate
OR : Odd-ratio
PANSS : Positive et Negative Syndrome Scale
PEP: Premier épisode psychotique
SCZ : schizophrénie
TCR: T-cell receptor
T. gondii: *Toxoplasma Gondii*
THC : Delta-9-tétrahydrocannabinol
TLR: Toll-like receptors
TNF: Tumor Necrosis Factor
TR : thymorégulateur
VHB : virus de l'hépatite B
VIH: virus de l'immunodéficience humaine

1. INTRODUCTION

1.1. GENERALITES SUR L'IMPACT DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES EN SANTE PUBLIQUE

En 2019, une personne sur huit dans le monde, soit 970 millions de personnes, souffre d'un trouble mental ("Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange"). Une majoration a été constatée lors de la pandémie de COVID-19 avec des augmentations de 26% pour les troubles anxieux et de 28% pour les troubles dépressifs ("Mental Health and COVID-19" 2022). L'impact sociétal des pathologies psychiatriques et notamment leurs coûts constituent de vrais enjeux de santé publique. En 2018, en France, le coût de ces différentes pathologies était évalué à 163 milliards d'euros comprenant 36 milliards de coût direct et 127 milliards de coûts indirects principalement causés par la perte de productivité ainsi que la perte de qualité de vie (Laidi et al., 2023). Le problème majeur est le retentissement fonctionnel des pathologies psychiatriques qui entraînent est une altération de la qualité de vie des patients (Dong et al., 2019). Tous ces éléments confirment la nécessité d'une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies psychiatriques afin d'améliorer les compétences diagnostiques mais aussi de prévention de la rechute, permettant *in fine* d'améliorer le pronostic des patients souffrant de ce type de pathologies.

De plus dans cette population spécifique, la prévalence des consommations de toxiques est bien plus importante que dans la population générale (Figure 1) touchant plus de 40 % des patients atteints de schizophrénie ou encore de trouble bipolaire (Hunt et al., 2020, 2018, 2016). Or cette consommation de toxique est un des facteurs principaux de mauvais pronostic de ces pathologie avec des taux plus importants d'hospitalisations, de violences/agressivités, de précarité (Green et al., 2007; Hunt, 2002; Kamali et al., 2000; Large et al., 2014; Mullen et al., 2000; Opler et al., 1994). Ces différents éléments montrent l'importance de mieux comprendre la physiopathologie des pathologies duelles (pathologie psychiatrique comorbide d'une addiction).

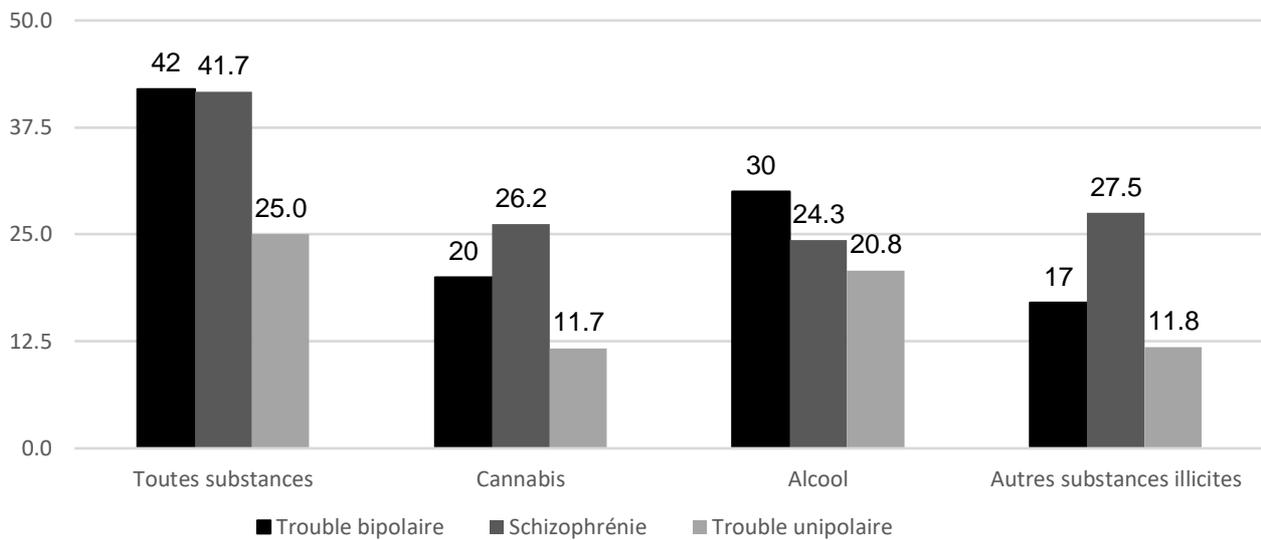


Figure 1. Comparaison des prévalences de troubles liés à l'usage de substance en fonction des diagnostics psychiatriques comorbides. Données issues de (Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX, Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord* 2016; Hunt GE, Malhi GS, Lai HMX, Cleary M. Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990–2019: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020; Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2018.)

1.2. GENERALITE SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire constitue un « organe de défense » composé de mécanismes cellulaires et moléculaires contribuant à la protection de l'organisme dans l'environnement auquel il est exposé. Il est constitué de barrières naturelles renforcées par un système de défense organisé en deux principaux types d'immunités qui sont l'immunité innée et l'immunité adaptative (Turvey and Broide, 2010).

1.2.1. La barrière intestinale

La barrière intestinale est composée d'une structure complexe associant des facteurs mécaniques (tel que le mucus, l'épithélium), des facteurs humoraux (tel que les immunoglobulines de type A), des facteurs immunologiques se situant dans la Lamina propria ainsi que de muscle lisse. La notion de perméabilité intestinale se définit comme la facilité de transport de molécules au travers de cette barrière intestinale (Travis and Menzies, 1992). Cette diffusion au travers de cette barrière peut se faire selon deux voies principales :

- la voie paracellulaire qui correspond à la diffusion entre les cellules épithéliales dont la cohésion est principalement assurée par les jonctions serrées (qui sont composées de protéines intramembranaires telles que les occludines, les claudines) (Raleigh et al., 2010),
- la voie du transport transcellulaire impliquant des mécanismes d'endocytose/exocytose utilisant ou non des transporteurs (Terpend et al., 1998).

Il est important de noter que cette barrière permet la communication entre le microbiome et l'immunité innée via notamment les Toll-like receptors permettant un ajustement de cette dernière aux différentes molécules du soi (Thaiss et al., 2016).

Des anomalies de la perméabilité intestinale ont été mises en évidence dans plusieurs pathologies psychiatriques (Rudzki and Szulc, 2018) telles que la schizophrénie (Emily G. Severance et al., 2016), les troubles bipolaires (Kılıç et al., 2020), la dépression (Czaja-Bulsa, 2015; Maes et al., 2012, 2008), les pathologies psychiatriques avec tentatives de suicide (Dickerson et al., 2017) ou encore l'autisme (de Magistris et al., 2013; Esnafoglu et al., 2017; Lucarelli et al., 1995). En effet, si nous prenons l'exemple des patients atteints de

schizophrénie, une augmentation du niveau de CD14 soluble ainsi que des lipopolysaccharide binding protein (LBP) (témoignant tous deux d'une augmentation de la perméabilité intestinale) a été mise en évidence (Reichelt and Landmark, 1995) ainsi qu'une augmentation des IgA anti-gliadine, Beta-lactoglobuline et IgG et IgA anti caséine (Casella et al., 2011; Reichelt and Landmark, 1995; Severance et al., 2010) dont l'augmentation pourrait être plus importante en début de maladie que lors de la phase chronique (Dickerson et al., 2010). De plus, des associations entre marqueur de l'inflammation digestive (IgG anti *Saccharomyces cerevisiae* : ASCA) et niveaux d'anticorps aux antigènes alimentaires ont été montrées quel que soit le stade de la maladie (Severance et al., 2012a). Il est également intéressant de noter que le niveau des IgG anti *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) est corrélé aux niveaux des IgG anti-casein et anti-gluten, ce qui pourrait également en faire un marqueur de perméabilité intestinale (Severance et al., 2012b). Plusieurs études pré-cliniques retrouvent également un lien entre l'infection à *T. gondii* et la perméabilité intestinale. En effet, une étude chez la souris infectée par le *T. gondii* retrouve des niveaux d'anticorps anti-gluten plus élevés que chez la souris non infectée (Severance et al., 2012c). D'autres études pré-cliniques montrent également que l'infection par *T. gondii* a un impact sur le microbiote de l'intestin et entraîne un état d'inflammation favorisant la translocation bactérienne et pourrait donc être une mesure de la perméabilité intestinale (Craven et al., 2012; Grainger et al., 2013; Hand et al., 2012; Heimesaat et al., 2006). La conséquence de cette augmentation de la perméabilité intestinale est la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 ou encore l'IL-1 (Reichenberg et al., 2001; Wright et al., 2005), l'activation monocytaire (Ancuta et al., 2008), l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou encore l'activation de la voie des kynurénines qui peuvent entraîner à leurs tours l'apparition/l'exacerbation d'une symptomatologie psychiatrique (Rudzki and Szulc, 2018) (Figure 2).

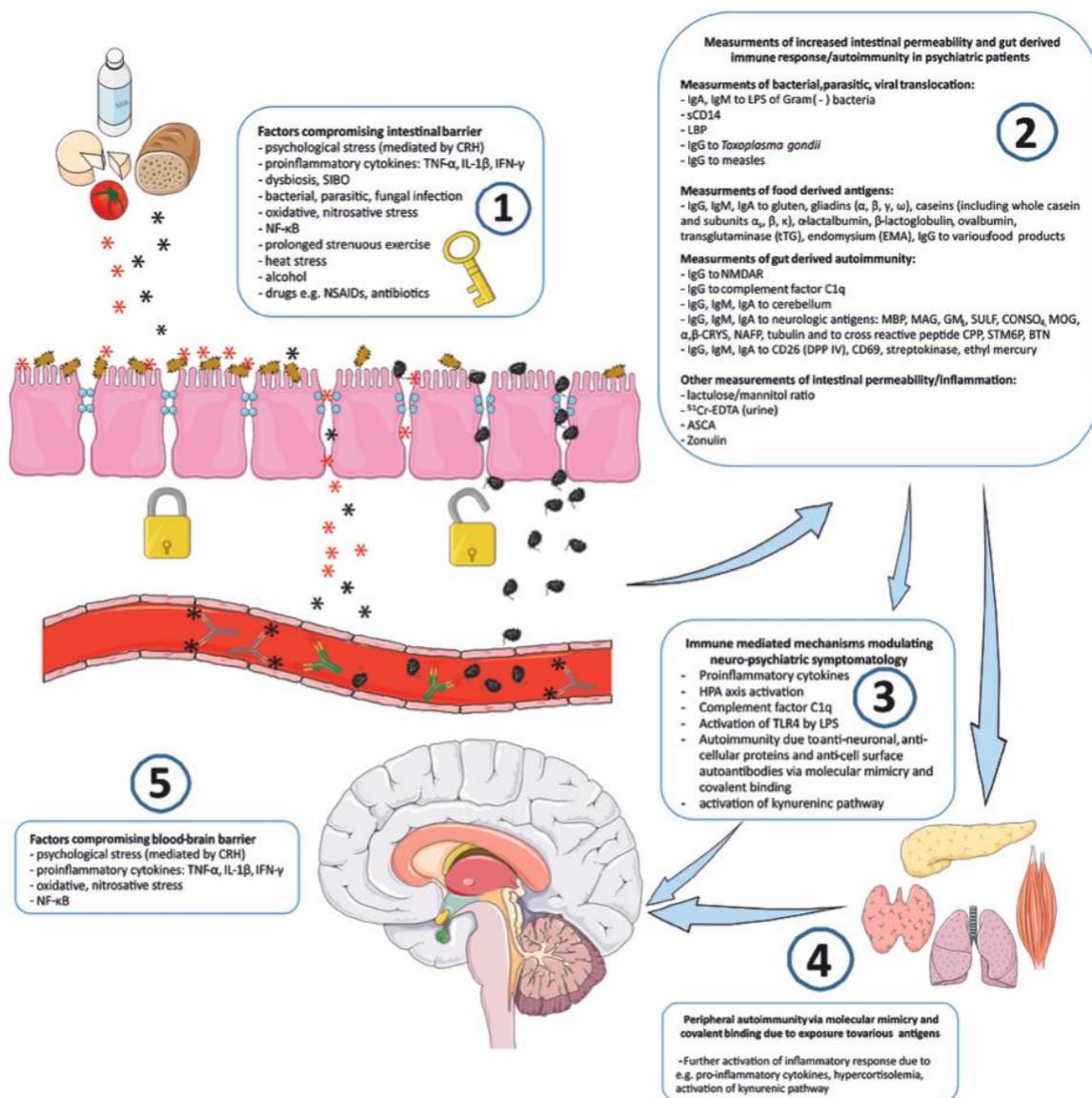


Figure 2. "Immune Gate" of psychopathology – mechanisms of gut derived immune activation leading to psychiatric manifestations. Issu de Rudzki L and Szulc A (2018) "Immune Gate" of Psychopathology—The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. Front. Psychiatry 9:205. (Article en Open Access et Obtention de l'accord de l'auteur pour l'utilisation de la figure).

1.2.2.L'immunité innée

L'immunité innée est une immunité dite « non spécifique ». La force principale de cette immunité est sa rapidité d'action avec une capacité de pénétration importante au niveau de sites où se situent des agents pathogènes. La principale limite de cette immunité repose sur le manque de spécificité ainsi que sur la réponse stéréotypée pour tous les pathogènes qui peut être facilement déjouée par ceux-ci (Abbas et al., 2020).

L'immunité innée est assurée par des cellules hématopoïétiques ou non (Turvey and Broide, 2010). Les cellules hématopoïétiques impliquées dans les réactions immunitaires innées comprennent les macrophages, les cellules dendritiques (issus tous deux des monocytes), les mastocytes, les neutrophiles, les éosinophiles, les cellules tueuses naturelles (NK) (Turvey and Broide, 2010). L'ensemble des polynucléaires et monocytes sont issus de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques principalement localisées au niveau de la moëlle osseuse. Ces cellules souches hématopoïétiques vont, pour une partie, se différencier en progéniteurs myéloïdes qui vont eux-mêmes, pour une partie, se différencier en myéloblastes qui sont des cellules progénitrices communes aux granulocytes (polynucléaires basophiles, neutrophiles et éosinophiles) mais aussi aux monocytes (qui vont eux même se différencier en macrophages et cellules dendritiques) (Abbas et al., 2020). L'autre partie de l'immunité innée sera constituée de cellules non-hématopoïétiques qui constitueront la sous-partie humorale de l'immunité innée et qui comprennent essentiellement les LPS binding protein, la C-reactive protein, les peptides antimicrobiens (incluant les defensins) ainsi que le système du complément (Turvey and Broide, 2010).

Le système immunitaire inné utilise principalement trois grandes stratégies pour reconnaître les micro-organismes pathogènes . Ces stratégies ne sont pas exclusives les unes des autres et sont même parfois complémentaires (Turvey and Broide, 2010). La première stratégie se fera via la reconnaissance de structures exprimées par une large variété de pathogènes. Charles Janeway a inventé les termes "récepteurs de reconnaissance des formes" pour décrire collectivement ces récepteurs et "motifs moléculaires associés aux pathogènes" (PAMP) pour désigner les structures microbiennes reconnues par les récepteurs de reconnaissance des formes (Janeway, 1989). Parmi ces PAMP, on retrouve deux principales classes qui sont les Toll-like Receptors (TLR) et les nucleotides oligomerization domain-like

receptors. L'activation des TLR pourra être réalisée par différents types de molécules telles que les LPS ou encore les flagellines. Cette activation entrainera le déclenchement d'une réaction inflammatoire via l'activation de la voie nuclear factor κ B (NF κ B) étant à l'origine de la synthèse de précurseurs de cytokines pro-inflammatoires telles que les pro-IL1 β mais également de pro-IL18 qui seront transformées en IL1 β et IL18 via la caspase 1 de l'inflammasome (Akira and Takeda, 2004; Ho et al., 2004). La deuxième grande famille de récepteurs est la famille des nucleotidesoligomerization domain-like receptors qui auront un rôle de surveillance du milieu intracellulaire et qui, lors de leurs activations, entraîneront également une réaction inflammatoire par synthèse d'IL1 β et d'IL18 (Benko et al., 2008; Chen et al., 2009; Martinon et al., 2009).

La deuxième stratégie de reconnaissance des pathogènes utilisée par le système immunitaire inné est la reconnaissance des « damage-associated molecular patterns » (DAMPs) étant relargués lors des lyses cellulaires ou encore des altérations des différents tissus au cours des infections ou encore de l'inflammation (Bianchi, 2007). Cette voie passe également par l'activation des NLRs via l'acide urique, le potassium ou encore par l'adénosine triphosphate entraînant une activation de l'inflammasome permettant la transformation de la pro-caspase 1 en caspase 1 qui assurera le clivage des pro-IL1 β et des pro-IL18 qui seront transformées en IL1 β et IL18 (Franchi et al., 2009).

La dernière stratégie est un système ciblant les molécules du soi. Cette stratégie est principalement médiée par les cellules NK via les récepteurs du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) classe I. La reconnaissance des molécules du soi permet de protéger les cellules du soi et de centrer l'action de l'immunité innée sur les cellules infectées (Joncker and Raulet, 2008).

Une fois l'agresseur reconnu par les protagonistes de l'immunité innée, une élimination sera réalisée par phagocytose/apoptose quand cela est possible.

1.2.3.L'immunité adaptative

L'immunité adaptative est une immunité dite « spécifique » car elle est ciblée sur un pathogène donné. Sa principale mission est de renforcer l'efficacité de la défense mise en place par l'immunité innée. Une deuxième mission de cette immunité est de protéger l'organisme contre une nouvelle agression via la « mémoire » immunitaire. Un dernier rôle est un rôle de tolérance de nos propres tissus (le « soi ») afin d'éviter des réactions contre nos propres organes et tissus (Bonilla and Oettgen, 2010). Les principaux protagonistes de cette immunité sont les lymphocytes issus de cellules souches hématopoïétiques et vont se différencier en trois grandes classes les lymphocytes B ; T et NK (Bonilla and Oettgen, 2010).

1.2.3.1.Les lymphocytes T

Les lymphocytes T se développent dans le thymus à partir de pro-géniteurs lymphoïdes communs provenant de la moelle osseuse ou du foie foetal (Hedrick, 2008; Jenkinson et al., 2006; Takahama, 2006). C'est lors de cette maturation que les lymphocytes T vont passer d'un stade pre-T à un stade dit thymocytes « doublement positifs » avec une expression à la fois de CD4 et de CD8. C'est également durant cette maturation que ces cellules vont exprimer les gènes permettant la synthèse des protéines qui constitueront les T-cell receptor (TCR) (incluant la protéine CD3) (Bonilla and Oettgen, 2010). Par la suite cette population de thymocytes « doublement positifs » va se différencier en lymphocyte T via deux sélections (positive et négative) impliquant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). La sélection positive consistera à éliminer les thymocytes T ayant une faible avidité au CMH du soi et la sélection négative consistera à éliminer les thymocytes se liant avec une trop grande avidité avec ce même CMH. Une fois cette double sélection passée, les thymocytes vont se transformer en lymphocytes T CD8+ inactifs via une interaction avec le CMH de classe I ou en lymphocytes CD4+ inactifs via une interaction avec le CMH de classe II. C'est à ce moment-là que les cellules vont quitter le thymus et rejoindre la circulation sanguine. L'activation de ces lymphocytes se fera lors de la rencontre avec un antigène présenté par une cellule présentatrice de l'antigène (CPA) via la création d'une « synapse immunologique » permettant une liaison entre le TCR et le CMH de la CPA (Dustin, 2009).

La plupart des lymphocytes T CD4+ ont une fonction d'aide et sont désignés comme des lymphocytes T helper (TH) qui auront la capacité de produire des cytokines. Parmi ces lymphocytes TH deux grandes catégories se dégagent : les lymphocytes TH1 et TH2 dont la production de cytokines diffère (Mosmann et al., 1986). En effet, le passage du précurseur de lymphocyte TH en lymphocytes TH1 se fait grâce à l'action de cytokines tels que l'IL-12 ou encore l'IFN- γ . Ces lymphocytes auront par la suite la capacité de sécréter de l'IL-2 et de l'IFN- γ . En revanche, les cellules TH2 sont productrices d'IL-4, d'IL-5, d'IL-10 et d'IL-13, et leur développement est stimulé par l'IL-4 et le facteur de transcription GATA-3. Les cytokines des cellules TH1 stimulent les réponses médiées par les cellules, activant les cellules phagocytaires mononucléées, les cellules tueuses naturelles (NK) et les lymphocytes T cytolytiques pour éliminer les agents intracellulaires et les cibles infectées par des virus. Le profil cytokinique des cellules TH2 renforce la production d'anticorps, ainsi que plusieurs aspects de l'hypersensibilité et des réponses immunitaires induites par des parasites, y compris l'éosinophilopoïèse. Il est important de noter que ces deux types de lymphocytes TH ne sont pas exclusifs l'un de l'autre et que des réponses vont faire intervenir les deux types de population avec des réactions considérées comme principalement médiées par le TH1 ou le TH2 (Bonilla and Oettgen, 2010). Les lymphocytes TH17 constituent une autre variété de lymphocytes TH. Les cellules TH17 produisent principalement de l'IL-17 cytokine pro-inflammatoire capable d'induire la production d'IL-6, de TNF ainsi que de favoriser le recrutement de granulocytes. Un dernier sous ensemble de lymphocytes T CD4+ sera constitué de lymphocytes T mémoires (Bonilla and Oettgen, 2010).

Les lymphocytes T CD8+ constituent une autre fraction importante des lymphocytes T qui, grâce à leur action synergique du TCR et du CD8 avec le CMH de la classe I, assurent la destruction des cellules hébergeant des agents pathogènes intracellulaires. En effet, les lymphocytes T cytolytiques (CTL) détruisent les cellules hôtes cibles selon un mécanisme dépendant du contact. La reconnaissance des peptides cytosoliques étrangers de la cellule cible dans le contexte du CMH de classe I de l'hôte par le TCR des CTL conduit à la formation d'un complexe avec une synapse immunologique. En quelques minutes, le CTL active la mort cellulaire par apoptose dans la cellule cible. Ce processus est médié par une mobilisation rapide des granules des CTL vers la synapse, suivie de la fusion des membranes avec la membrane plasmique de la cellule cible et de l'exocytose de leurs contenus (composés de

protéase telles que les granzymes ou encore les perforines) entraînant l'apoptose cellulaire. Dans une voie pro-apoptotique parallèle, l'activation du TCR dans la synapse immunologique entraîne l'expression du ligand de Fas sur le CTL entraînant également l'apoptose cellulaire (Abbas et al., 2020; Bonilla and Oettgen, 2010).

Les lymphocytes T natural killer (NK) représentent une autre sous-population de lymphocytes T. Ils sont capables d'une production rapide et substantielle de cytokines, y compris l'IL-4, et ont été impliqués dans la pathogenèse allergique. Un domaine de recherche actuellement très actif est l'identification de ligands endogènes et dérivés de pathogènes qui pourraient stimuler l'expansion et l'activation des lymphocytes T NK (Meyer et al., 2008).

1.2.3.2. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B (immunité à médiation humorale) sont des cellules dont la maturation se fait principalement dans la moëlle osseuse (Bonilla and Oettgen, 2010). L'immunité humorale adaptative est médiée par des anticorps produits par des plasmocytes qui se développent à partir de lymphocytes B sous la direction de signaux reçus des lymphocytes T et d'autres cellules, telles que les cellules dendritiques (Fuxa and Skok, 2007; LeBien and Tedder, 2008; Wang and Liu, 2008). Dans la moëlle osseuse, les lymphocytes B passent par plusieurs stades de développement distincts, au cours desquels ils acquièrent leur spécificité antigénique. La première étape du développement est indépendante de l'antigène exogène et consiste à atteindre le stade immature au cours duquel les lymphocytes acquièrent l'IgD en plus de l'IgM à leur surface. La deuxième phase du développement des lymphocytes B est appelée phase dépendante de l'antigène. Elle survient après la rencontre avec l'antigène entraînant son activation. En fonction des différents contacts et stimuli cytokiniques reçus par la cellule activée, elle deviendra soit une cellule mémoire à réactiver à l'avenir, soit un plasmocyte produisant de grandes quantités d'anticorps (Bonilla and Oettgen, 2010). L'activation des lymphocytes B peut se faire de deux manières différentes principalement dans les organes lymphoïdes secondaires. La première, la plus courante, est dite lymphocyte T dépendante. Durant cette activation un premier signal d'activation sera réalisé par contact direct avec les

cellules présentatrices d'antigènes et sera facilité par la présence de cytokines (tel que l'IL-1 et l'IL-2) ainsi que par l'action du système du complément. Ce signal entrainera l'activation de signalisation intracellulaire rendant la cellule capable d'interagir avec les lymphocytes T et donc de recevoir le deuxième signal (Batista and Harwood, 2009). Le deuxième signal s'effectuera par contact direct entre le lymphocyte B et le lymphocyte T et permettra la maturation soit en plasmocytes, soit en lymphocytes B mémoires (qui seront stockés dans un follicule pour établir un centre germinatif) (Allen et al., 2007). La réponse immunitaire à la première exposition à un antigène est appelée réponse primaire. Elle est relativement lente (elle prend quelques semaines pour se développer pleinement) et conduit à la production d'anticorps principalement IgM d'affinité relativement faible. D'autres isotypes, tels que IgG, IgA ou IgE, apparaissent relativement tard (2 semaines ou plus) et montrent une affinité plus élevée (maturation de l'affinité). Au cours de la réponse primaire, des lymphocytes T et B mémoires sont générés. Lors d'une exposition ultérieure aux mêmes antigènes (pathogène), ces cellules sont activées plus rapidement en comparaison avec une réponse primaire, de sorte que la production d'IgG (ou d'IgA ou d'IgE) d'affinité élevée soit établie rapidement (dans un délai d'une semaine). Cela s'appelle une réponse secondaire (Bonilla and Oettgen, 2010).

Il est important de noter que les deux types d'immunités sont synergiques avec par exemple une plus grande efficacité d'action des polynucléaires neutrophiles lorsque l'agent agresseur est opsonisé par des anticorps issus de l'immunité adaptative produit par les lymphocytes B. De la même façon, le système du complément (notamment le fragment C3) fait le lien entre l'immunité innée et adaptative en permettant d'augmenter l'efficacité des lymphocytes B ainsi que la mémoire immunitaire (Dempsey et al., 1996).

1.3. HYPOTHESE NEURO-INFLAMMATOIRE ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES

1.3.1. Modèle vulnérabilité-stress-inflammation

Depuis plusieurs années, l'hypothèse neuro-inflammatoire au sein du modèle de vulnérabilité-stress-inflammation s'est affirmée comme une hypothèse physiopathologique importante des troubles psychiatriques fondée sur l'interaction gènes-environnement (Howes and McCutcheon, 2017; Khandaker et al., 2015; Miller and Raison, 2016; Müller, 2018; Saccaro et al., 2021). Ce modèle (Figure 3) repose sur une sensibilisation microgliale précoce potentiellement causée par des facteurs de stress tel que des infections maternelles durant la grossesse, ou encore des complications obstétricales qui constituerait un « priming » microglial chez des patients ayant une vulnérabilité génétique. Chez ces patients, la rencontre d'un nouveau stress durant l'adolescence (tel que des infections, des consommations de toxiques, des traumatisme, une migration etc...) entrainerait un déséquilibre dans l'activation microgliale (notamment un déséquilibre de l'homéostasie entre les voies M1/M2) conduisant à une sur-expression des cytokines pro-inflammatoires (Howes and McCutcheon, 2017; Miller and Raison, 2016; Müller, 2018). Ce déséquilibre pourrait conduire à une dérégulation de l'élagage synaptique, notamment au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe, qui pourrait être à l'origine de la symptomatologie négative et cognitive des patients atteints de schizophrénie (Boksa, 2010; Howes and McCutcheon, 2017; Nestor et al., 2013; Sui et al., 2015).

neutrophiques tel que le Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Cette dérégulation du système glutamatergique au niveau du cortex cingulaire antérieur dorsal, de l'insula, de l'hippocampe, de l'amygdale peut être source d'une symptomatologie anxieuse (Miller and Raison, 2016) (Figure 4).

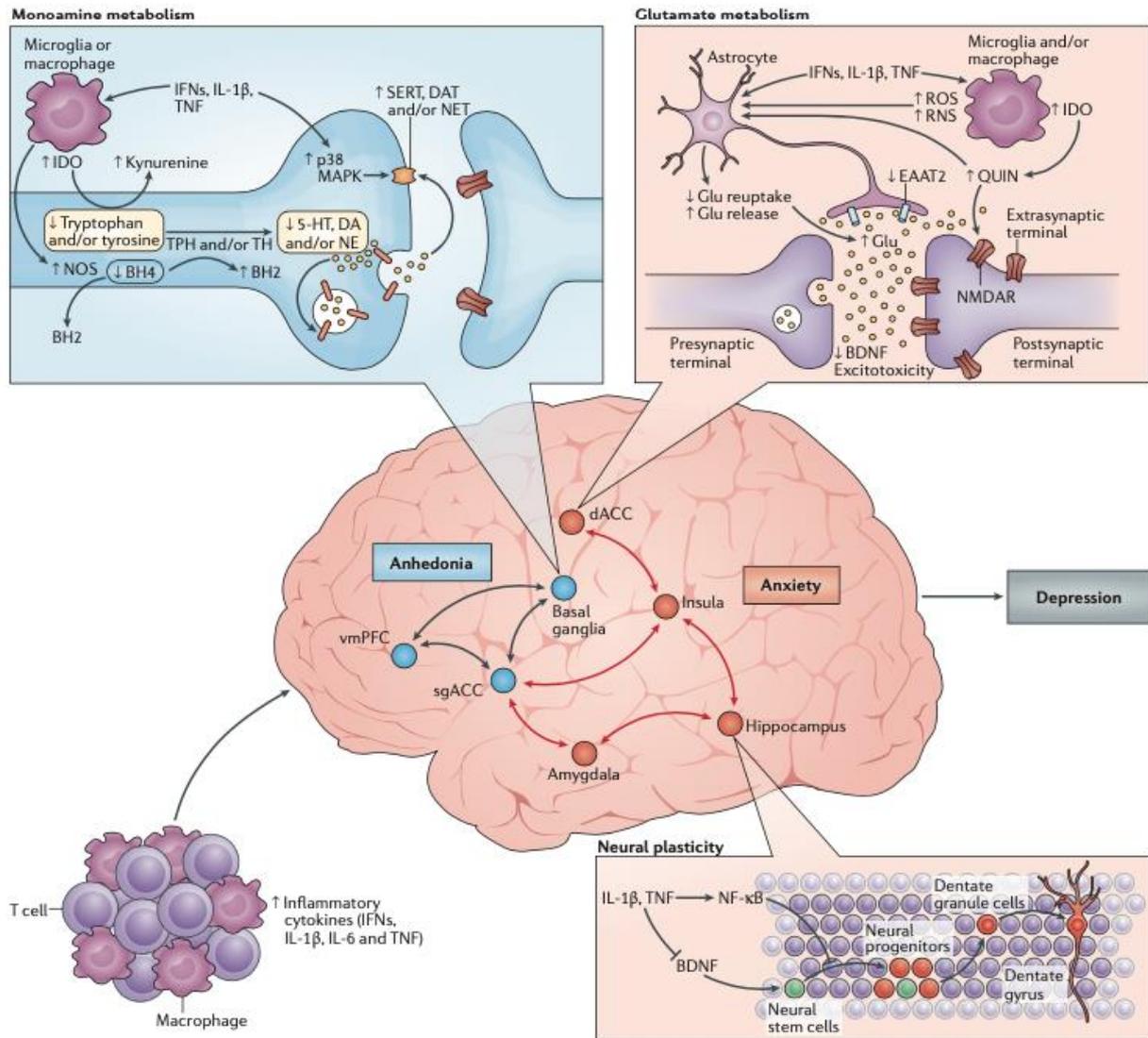


Figure 4. Impact de l'hyperactivation microgliale via les cytokines pro-inflammatoire sur la neurotransmission (issu de Miller A.H. & Raison C.L. (2016), The role of inflammation in depression : from evolutionary imperative to modern treatment target. Nature Reviews Immunology ; Jan;16(1):22-34. Autorisation de réutilisation obtenue auprès de l'éditeur Springer Nature)

1.3.2. Immunité innée et troubles psychiatriques

De nombreux marqueurs de l'immunité innée ont été investigués chez les patients atteints de troubles psychiatriques parmi lesquels on retrouve les neutrophiles, les monocytes, la protéine C réactive (CRP), les cytokines (dosées dans le sang ou encore le LCR) et le système du complément. Dans cette première partie nous ferons un état de lieux des données concernant la CRP et les leucocytes qui sont les principaux marqueurs étudiés durant les différents travaux de cette thèse, puis dans une deuxième partie nous ferons un état des lieux des données portant sur les cytokines, le système du complément ainsi que l'activation microgliale.

1.3.2.1. Protéine C réactive (CRP) et troubles psychiatriques

Parmi les marqueurs régulièrement utilisés, la CRP présente l'avantage d'être un marqueur spécifique de l'inflammation aiguë, d'être peu onéreuse et d'être facilement dosable en pratique clinique courante. Sa synthèse est principalement hépatique mais provient également des cellules musculaires lisses, adipeuses ou immunitaires (macrophages, lymphocytes) (Sproston and Ashworth, 2018). La synthèse de la CRP est à la fois stimulée par un état inflammatoire et entretient également cet état via la stimulation de la sécrétion de certains marqueurs de l'inflammation (Sproston and Ashworth, 2018). En effet, sa synthèse peut être stimulée par des marqueurs de l'inflammation tels que l'interleukine (IL) 6 synthétisé par les monocytes (Castell et al., 1990), l'IL-8 (Wigmore et al., 1997) ou encore de le Tumor Necrosis Factor (TNF)- α via les hépatocytes (Calabró et al., 2003). D'autre part, la production de CRP entraîne plusieurs cascades moléculaires (Sproston and Ashworth, 2018). Une première conduit à la production d'IL-6, d'IL-1 β et de TNF- α par les macrophages (Han et al., 2004). La stimulation de la sécrétion d'IL-1 β et de TNF- α a également pour résultante l'activation des processus d'apoptose cellulaire (Devaraj et al., 2005). Une autre conduit à la production d'IL-8 (connue pour avoir une action chimioattractante pour les polynucléaires neutrophiles) via la voie des mitogen-activated protein kinases (MAPKs) (Kibayashi et al., 2005). De plus, la CRP est également responsable d'une activation de la voie du complément (Thiele et al., 2014) et d'une inhibition de la synthèse du monoxyde d'azote

via l'inhibition de la nitric oxide synthase (Eisenhardt et al., 2009).

De nombreuses études se sont intéressées au lien entre CRP et pathologies psychiatriques (Fernandes et al., 2016a, 2016b). Chez les patients atteints de troubles thymiques (trouble dépressif ou trouble bipolaire), la concentration de CRP a été retrouvée augmentée lors des épisodes aigus (Craven et al., 2012; Fernandes et al., 2016b; Haapakoski et al., 2015; Howren et al., 2009; Osimo et al., 2019) mais également lorsque les patients étaient euthymiques (Fernandes et al., 2016b). Une étude récente comparant des premiers épisodes à des troubles dépressifs récurrents montre que tous les patients ont une augmentation de leur niveau de CRP et qu'il n'y a pas de différence en fonction du stade de la maladie (Singh et al., 2022). De plus, dans la population générale, l'augmentation de la CRP semble être associée à un risque plus accru de développer un épisode dépressif (Wim-Andersen et al., 2013) mais également à une résistance thérapeutique aux antidépresseurs (Cattaneo et al., 2016, 2013; Strawbridge et al., 2015). Chez les patients atteints de schizophrénie, des taux de CRP plus élevés ont été trouvés par rapport aux sujets sains (Fernandes et al., 2016a; Miller et al., 2014; Wang et al., 2017) avec un possible impact de l'évolution de la maladie (Steiner et al., 2020). En effet, une étude montre que des patients atteints d'un premier épisode psychotique ont une CRP plus basse que des patients ayant une schizophrénie (Steiner et al., 2020). De plus, des niveaux de CRP plus élevés chez ces patients sont corrélés avec une symptomatologie plus sévère (positive ou négative), une agressivité ou une agitation, une comorbidité dépressive, un risque suicidaire, des troubles cognitifs ou encore une résistance thérapeutique (Barzilay et al., 2016; Bolu et al., 2019; Boozalis et al., 2018; Bora, 2019; De Berardis et al., 2013; Dickerson et al., 2007; Dimitrov et al., 2016; Faugere et al., 2018; Fond et al., 2016; Garcia-Rizo et al., 2012; Kachouchi et al., 2020) mais aussi à des comorbidités somatiques telles que des pathologies cardiovasculaires ainsi qu'à un syndrome métabolique (Godin et al., 2017; Miller et al., 2015, 2013a). Il est tout de même à noter que très peu d'études ont évalué les niveaux de la CRP en fonction des stades de la maladie (ie décompensation aiguë ou phase de stabilisation). Une étude longitudinale (De Picker et al., 2019) a trouvé que le niveau de CRP ne diminuait pas entre un état aigu et un suivi sur 8 semaines. Les auteurs ont conclu que la CRP serait un marqueur trait plutôt qu'un marqueur état. Une revue de littérature récente (Orsolini et al., 2018) s'intéressant aux stades de la maladie concluait également que les niveaux de CRP étaient élevés que cela soit au cours d'une exacerbation de symptômes ou

au cours d'une phase de stabilisation. Cependant, cette revue ne faisait pas d'approche quantitative rendant difficile la comparaison du niveau de CRP entre ces deux états. C'est donc dans ce cadre que nous avons décidé de réaliser une méta-analyse de ces différentes données.

1.3.2.2. Leucocytes (neutrophiles, monocytes et éosinophiles) et troubles psychiatriques

Un autre marqueur biologique de l'immunité innée, utilisé en pratique clinique courante, régulièrement investigué dans les études sur les pathologies psychiatriques est le nombre de leucocytes ainsi que la formule leucocytaire. Ainsi, chez les patients atteints de schizophrénie ou de premier épisode psychotique, des concentrations plus élevées de leucocytes, monocytes et neutrophiles ont été mis en évidence par rapport à des sujets sains (Clausen et al., 2024; Jackson and Miller, 2020). Deux études (Singh et al., 2022; Steiner et al., 2020) se sont intéressées à l'impact du stade de la maladie (premier épisode vs rechute) chez des patients atteints de troubles dépressifs ou de schizophrénie et trouvent dans les deux cas que les taux de neutrophiles sont plus élevés et que les taux d'éosinophiles sont diminués par rapport aux contrôles mais qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes de patients (premier épisode vs rechute). Par contre, une augmentation des taux de monocytes n'a été mise évidence que chez les patients présentant un premier épisode psychotique ou de schizophrénie par rapport au groupe contrôle (Steiner et al., 2020). Une autre étude portant sur des patients atteints de trouble bipolaire (Köhler et al., 2017) montre une corrélation, prédominante chez les hommes, entre des taux anormaux de leucocytes (soit inférieur à la normale, soit supérieur à la normale) et la sévérité des symptômes thymiques. Par contre cette même équipe (Köhler-Forsberg et al., 2019) ne met pas en évidence de lien entre les niveaux anormaux de leucocytes et la réponse thérapeutique.

Depuis quelques années, plusieurs études se sont intéressées à des ratios entre neutrophiles et lymphocytes (NLR), entre monocytes et lymphocytes (MLR) entre éosinophiles et lymphocytes (ELR) ou encore entre éosinophiles neutrophiles et lymphocytes (ENLR). Ces marqueurs combinent à la fois des marqueurs de l'immunité innée (neutrophiles, monocytes éosinophiles) mais aussi de l'immunité adaptative (lymphocytes). Des niveaux de NLR ont

été retrouvés supérieurs aux contrôles chez les patients atteints de schizophrénie (Clausen et al., 2024; Mazza et al., 2020), de premier épisode psychotique (Mazza et al., 2020), de trouble bipolaire en phase maniaque ou euthymique (Mazza et al., 2018) ou encore de patients atteints d'épisodes dépressifs récurrents (Mazza et al., 2018; Su et al., 2022). Par contre les résultats concernant les MLR sont plus contrastés avec une augmentation uniquement retrouvée chez les patients atteints de schizophrénie (Clausen et al., 2024; Mazza et al., 2020). De plus, aucune différence n'a été retrouvée concernant le NLR ou le MLR lorsque l'on compare directement des patients atteints d'un premier épisode dépressif à des patients ayant des épisodes dépressifs récurrents (Singh et al., 2022) ou encore des patients atteints de premier épisode psychotique par rapport à des patients ayant une schizophrénie (Steiner et al., 2020).

1.3.2.3. Cytokines, système du complément et troubles psychiatriques

Comme pour la CRP, il est important de noter qu'il existe une relation réciproque entre les cytokines et les autres acteurs de l'immunité principalement innée (Noack and Kolopp-Sarda, 2018). En effet, leurs synthèses sont en parties initiées par les macrophages (issus des monocytes) ainsi que par les polynucléaires neutrophiles lors d'un état inflammatoire aigu (Noack and Kolopp-Sarda, 2018). De plus, certaines cytokines telles que l'IL-6, l'IL-8 ou encore l'IL-1 β permettent le recrutement des polynucléaires neutrophiles (Noack and Kolopp-Sarda, 2018). De nombreuses études se sont intéressées au lien entre niveaux de cytokines et pathologies psychiatriques. De manière générale, il existe des similitudes dans les altérations des niveaux de cytokines entre les différents troubles psychiatriques (notamment la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles dépressifs récurrents ainsi que les premiers épisode psychotiques) (Goldsmith et al., 2016). En effet, une augmentation des concentrations de l'interleukine 6 (IL-6), du Tumor necrosis factor α (TNF- α) ainsi que du récepteur soluble à IL-2 ou encore du récepteur antagoniste de l'IL-1 a été trouvée chez des patients atteints de schizophrénie (épisode aigu ou chronique), de trouble bipolaire ou encore d'épisodes dépressifs récurrents (Goldsmith et al., 2016). Ces résultats soulignent la possibilité d'un dysfonctionnement de voies sous-jacentes communes aux différents troubles impactant le système immunitaire. Cependant, à noter qu'une méta-analyse

investigant les niveaux de cytokines dans le liquide céphalo-rachidien ne retrouve qu'une augmentation de l'IL-6 et de l'IL-8 chez les patients atteints de schizophrénie et une absence de différence chez les patients atteints de troubles affectifs en général (Orlovska-Waast et al., 2019) alors qu'une autre évaluant uniquement les patients atteints de troubles dépressifs récurrents montrent une augmentation des concentrations d'IL-6 et de TNF- α ainsi qu'un lien entre les niveaux d'IL-6 et le risque de tentatives de suicides (Enache et al., 2019).

Les résultats des études investigant le système du complément semblent plus contrastés. En effet chez les patients atteints de schizophrénies, des études montrent des résultats contradictoires concernant les concentrations plasmatiques de C3 et de C4 (Woo et al., 2020). Une méta-analyse de ces différents travaux ne met pas en évidence de différence concernant ces molécules entre patients et contrôle (Mongan et al., 2020). Chez les patients atteints de troubles dépressifs, une augmentation des concentrations de C1q, C3 et C4 a été trouvée (Yu et al., 2023) alors que les résultats concernant les patients atteints de troubles bipolaires sont plus contrastés (Reginia et al., 2018; Yang et al., 2018; Yu et al., 2023). Une étude (Yu et al., 2023) a directement comparé ces éléments entre des patients atteints de trouble bipolaire et des patients atteints de troubles dépressifs et montrent une concentration plus importante de C3, C4 mais pas de C1q chez les patients ayant un trouble bipolaire. De plus dans cette même étude une corrélation négative a été trouvée entre la concentration plasmatique de C1q et le volume du cortex orbito-frontal.

1.3.2.4. Impact des thérapeutiques sur les marqueurs de l'immunité innée

La plupart des traitements psychotropes utilisés semble avoir une action sur l'immunité innée, notamment pour les antipsychotiques et les antidépresseurs. En effet, une diminution des niveaux de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IFN- γ et une tendance statistique pour les niveaux d'IL-6 ou encore de TNF- α ainsi qu'une augmentation de certains récepteurs solubles ayant une action anti-inflammatoire (sTNF R2 ou sIL-2) ont été observées après la mise en place d'un traitement par antipsychotiques chez des patients atteints de schizophrénie (Romeo et al., 2018). Dans cette même population une tendance à une diminution du taux de CRP a également été trouvée après mise en place de ce type

de traitement (Fernandes et al., 2016a). Concernant les antidépresseurs, une diminution de certaines cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-5 a également été trouvée après instauration du traitement (Liu et al., 2020). De plus, plusieurs méta-analyses mettent en avant qu'une augmentation du taux d'IL-8 ou de CRP initiale est un facteur de non réponse à ces molécules (Gasparini et al., 2022; Liu et al., 2020). D'autres traitements utilisés en psychiatrie ont également montré un impact sur l'immunité innée parmi lesquels on peut citer les électroconvulsivothérapies qui entraînent une diminution de la concentration de TNF- α mais qui semblent également augmenter de façon transitoire la sécrétion d'IL-6 (Gay et al., 2021).

La kétamine, un autre traitement utilisé de manière plus récente en psychiatrie, semble également moduler le système immunitaire, même si les données des études cliniques sur les marqueurs inflammatoires périphériques peuvent être contradictoires (Chen et al., 2018; Park et al., 2017). Mais il semble que son action immunomodulatrice centrale soit bien documentée (Nikkheslat, 2021; Zhang et al., 2021).

Cependant une des difficultés majeures dans l'analyse de ces données est de savoir si les changements observés après la mise en place du traitement est dû à l'amélioration clinique engendrée par la mise en place du traitement ou au traitement lui-même.

1.3.3. Immunité adaptative et troubles psychiatriques

Les résultats concernant l'immunité adaptative sont très hétérogènes. Des anomalies ont cependant été retrouvées dans les principaux troubles psychiatriques (ie la schizophrénie ; le trouble bipolaire, les troubles dépressifs ainsi que les premiers épisodes psychotiques).

1.3.3.1. Lymphocytes totaux

Chez les patients atteints de troubles dépressifs récurrents, une augmentation du taux de lymphocytes totaux a été mise en évidence chez des patients en rechute comparativement à des patients atteints d'un premier épisode dépressif ou encore par rapport à des contrôles sains (Singh et al., 2022). Ce résultat n'a pas été mis en évidence chez les patients atteints

de schizophrénie ou de premier épisode psychotique où aucune différence n'a été retrouvée par rapport à des contrôles sains (Jackson and Miller, 2020) ou encore entre ces deux troubles (Steiner et al., 2020).

1.3.3.2. Lymphocytes T

Une augmentation des lymphocytes T totaux a été trouvée chez des patients atteints de premier épisode psychotique ou de schizophrénies hébéphréniques (principalement aux niveaux hippocampiques), prédominant sur la sous-classe des lymphocytes T CD4 (Miller 2013 Busse 2012). Concernant les taux de lymphocytes T totaux ; de CD4 et de CD8, chez les patients atteints de troubles bipolaires, les résultats sont très hétérogènes. Il semble que lors de l'euthymie, il n'y ait pas de modification (Becking et al., 2018; do Prado et al., 2013; Pietruczuk et al., 2019) ou une diminution des CD8 (Barbosa et al., 2015; Pietruczuk et al., 2019). Lors des phases de décompensations aiguës, une majoration de cette diminution a été observée sur les taux de lymphocytes T totaux ; CD4 ; CD8 (Pietruczuk et al., 2019). De plus, une discordance est également trouvée entre les taux de lymphocytes T et les taux de lymphocytes T activés qui sont retrouvés augmentés, dans certaines études, chez ces patients (Barbosa et al., 2015; Breunis et al., 2003; Pietruczuk et al., 2019). Des résultats relativement similaires ont été trouvés chez les patients atteints de trouble dépressif récurrent (Toben and Baune, 2015). Les résultats concernant les lymphocytes T régulateurs sont très contradictoires chez les patients atteints de trouble bipolaire (Barbosa et al., 2015; Becking et al., 2018; do Prado et al., 2013; Drexhage et al., 2011), alors que chez les patients ayant un trouble dépressif leur taux a été retrouvé normal (Becking et al., 2018) ou diminué (Toben and Baune, 2015). Deux études ont directement comparé des patients atteints de troubles bipolaires principalement euthymiques (Becking et al., 2018) ou déprimés (Wu et al., 2017) et des patients atteints de troubles dépressifs récurrents au cours d'un épisode modéré à sévère. Une diminution (seulement significative chez Wu et al., 2017) des lymphocytes T CD8 a été constatée chez les patients atteints de trouble bipolaire par rapport aux patients ayant un trouble dépressif ou encore aux contrôles sains (Becking et al., 2018;

Wu et al., 2017). De plus un taux supérieur de lymphocytes T régulateurs a été mis en évidence chez les patients ayant un trouble bipolaire par rapport aux patients ayant un épisode dépressif caractérisé ou aux sujets sains. Ils semblent également qu'il y ait des différences dans les taux de lymphocytes T CD4 Th17 et Th2 avec des concentrations significativement supérieures chez les patients ayant un trouble bipolaire par rapport aux patients ayant un trouble dépressif récurrent (Becking et al., 2018).

1.3.3.3. *Lymphocytes B*

Chez les patients atteints de schizophrénie (Miller et al., 2013a), de premier épisode psychotique (Miller et al., 2013a), de troubles dépressifs (Becking et al., 2018) (Becking 2018), aucune différence n'a été trouvée concernant les taux de lymphocytes B par rapport à des sujets contrôles. Chez les patients euthymiques atteints de troubles bipolaires certaines études retrouvent une augmentation de cette population lymphocytaire (Breunis et al., 2003; Pietruczuk et al., 2019), alors que d'autres ne trouvent pas de modification (Barbosa et al., 2015; do Prado et al., 2013). De plus, une diminution de ce taux a été constaté chez les patients en phase hypomaniaque par rapport à des patients euthymiques alors qu'aucune différence n'a été mise en évidence entre patients en phases dépressives et patients euthymiques (Pietruczuk et al., 2019). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients atteints de troubles bipolaires principalement euthymiques et des patients ayant un épisode dépressif (Becking et al., 2018).

1.3.4. *Sérologie au T. gondii et troubles psychiatriques*

De nombreux facteurs peuvent expliquer l'inflammation de bas grade retrouvée de manière chronique chez les patients atteints de pathologies psychiatriques parmi lesquels on retrouve une sérologie positive au *T. gondii* (Fond et al., 2018a; Hamdani et al., 2015). En effet, des taux plus élevés d'inflammation périphérique de bas grade ont été observés chez les patients étant séropositifs pour le *T. gondii* et étant atteints de schizophrénie (Fond et al., 2018a) et une association positive a été trouvée entre le niveau plasmatique d'IL-6 et les

troubles cognitifs uniquement chez les patients séropositifs et atteints de troubles bipolaires (Hamdani et al., 2015). Le lien entre séropositivité au *T. gondii* et la survenue de troubles psychiatriques pourrait s'expliquer en partie par une activation généralisée de l'inflammation (Chaudhury and Ramana, 2019; Johnson and Johnson, 2021). En effet, l'infection à *T. gondii* a été associée à une sécrétion cérébrale de marqueurs pro-inflammatoires (tels que IL-6, IL-1 β et TNF- α) consécutive à une activation microgliale qui perturbe les voies des neurotransmetteurs (Tyebji et al., 2019) notamment la neurotransmission dopaminergique, glutamatergique et gabaergique (Tyebji et al., 2019; Xiao et al., 2018). En effet, cette infection a été associée à une diminution des transporteurs de glutamate au niveau astrocytaire (GLT-1) dont le principal objectif est de réguler la concentration extra-cellulaire de glutamate pour prévenir d'une neurotoxicité (David et al., 2016). Un autre impact sur le système glutamatergique vient du caractère auxotrophe du *T. gondii* pour le tryptophane. Afin de limiter la croissance de ce parasite, le système inflammatoire (interféron gamma) va donc accélérer la destruction du tryptophane (Pfefferkorn, 1984) via la voie des kynurénines avec pour conséquence une production de l'acide kynurénique qui est un antagoniste des récepteurs NMDA et va donc bloquer la transmission glutamatergique via ce récepteur (Schwarcz and Hunter, 2007). L'impact de cette modulation sur les neurotransmetteurs via la modulation de l'immunité peut également expliquer certains symptômes tels que les troubles cognitifs, en particulier les performances plus faibles en matière de vitesse de traitement, de mémoire de travail, de mémoire verbale à court terme et de fonctions exécutives (de Haan et al., 2021). En ce qui concerne les troubles psychiatriques, des résultats similaires ont été obtenus chez les patients atteints de troubles bipolaires (Hamdani et al., 2015). Cependant, chez les patients atteints de schizophrénie, des associations ont été trouvées avec les symptômes négatifs, mais pas avec les troubles cognitifs (Fond et al., 2018a). Alors que la séoprévalence dans la population générale est de 30% avec une grande disparité en fonctions des zones géographiques (Aguirre et al., 2019; de Haan et al., 2021; Nogareda et al., 2014), ces mécanismes peuvent probablement expliquer pourquoi une augmentation de la séoprévalence au *T. gondii* a été mise en évidence dans de nombreux troubles psychiatriques, parmi lesquels on trouve la schizophrénie (Sutterland et al., 2015), le trouble bipolaire (Dickerson et al., 2014; Hamdani et al., 2013), les tentatives de suicides (Okusaga et al., 2011), les troubles anxieux (trouble anxieux généralisé ou trouble

obsessionnel compulsif) (Flegr and Horáček, 2017; Markovitz et al., 2015) et l'autisme (Flegr and Horáček, 2018). Par contre l'association avec les troubles dépressifs semble moins claire (Chegeni et al., 2019; Gale et al., 2016). Certaines études mettent en avant un effet temps sur cette séropositivité avec une augmentation de la séoprévalence chez les patients ayant une psychose récente par rapport aux patients ayant un trouble chronique (Yolken et al., 2017). Cette hypothèse est étayée par le fait que le maintien des niveaux des anticorps nécessite une exposition récurrente au parasite (Rougier 2017). Une autre explication à ce résultat pourrait être que les traitements psychotropes utilisés dans chez les patients atteints de psychose ont une activité anti-parasitaire (Jones-Brando 2003).

1.4. IMPACT DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS SUR LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES

1.4.1. Impact de la consommation de cannabis sur le pronostic des patients atteints de troubles psychiatriques

Le trouble lié à l'usage du cannabis touche plus d'un quart des patients atteints de schizophrénie (Hunt et al., 2018), et 20% des patients atteints de troubles bipolaires (Hunt et al., 2016). L'impact de cette consommation sur le pronostic des patients semble majeur. En effet chez les patients atteints de schizophrénie, la consommation de cannabis est associée à une sévérité plus importante des symptômes positifs mais moins importante des symptômes négatifs (Argote et al., 2023). D'autre part, elle est un facteur de risque d'entrée dans la maladie (Marconi et al., 2016; Vaucher et al., 2018) ainsi que d'un début plus précoce (Di Forti et al., 2014), de rechute avec une augmentation du nombre d'hospitalisations (Colizzi et al., 2018; D'Souza et al., 2005; San et al., 2013; Schoeler et al., 2016; van Dijk et al., 2012), de résistance thérapeutique (Arsalan et al., 2019) ainsi que de rupture thérapeutique (Miller et al., 2009). Cette consommation est également associée à un pronostic fonctionnel altéré (Krause et al., 2019). Des caractéristiques spécifiques de cette consommation semblent être associées au risque de trouble psychotique, notamment une consommation quotidienne et de cannabis fortement dosé en THC (Di Forti et al., 2019; Marconi et al., 2016). En effet, il existe une corrélation entre la fréquence de la consommation de cannabis et le risque de psychose (Marconi et al., 2016). L'âge du début de la consommation de cannabis est également associé à une apparition plus précoce de la psychose (Di Forti et al., 2014; Setién-Suero et al., 2018) et à une augmentation du risque de développer des troubles psychotiques (Di Forti et al., 2019). Chez les patients atteints de trouble bipolaire, la consommation de cannabis a été également associée à une augmentation de la gravité ainsi que de la durée des phases maniaques (Baethge et al., 2008; Strakowski et al., 2000; van Rossum et al., 2009). Elle a aussi été retrouvée comme facteur favorisant un nouvel épisode maniaque (Gibbs et al., 2015).

1.4.2. Impact de la consommation de cannabis sur les marqueurs immunitaires des patients atteints de troubles psychiatriques

Très peu d'études se sont intéressées à ce sujet (Corsi-Zuelli et al., 2021; Fridman et al., 2023; Gibson et al., 2020; Goetz and Miller, 2019; Miller et al., 2018).

Concernant l'impact de l'utilisation de cannabis sur les marqueurs de l'immunité innée, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le dosage de la CRP ou encore des cytokines plasmatiques (Gibson et al., 2020; Miller et al., 2018). De la même façon, Corsi-Zuelli et al. (2021) ne mettent pas en évidence de différence d'un score composite de l'inflammation entre consommateurs et non consommateurs de cannabis. Par contre, ces auteurs montrent que le profil inflammatoire des patients modérait l'association de l'utilisation de cannabis et le premier épisode psychotique. Concernant, les formules leucocytaires, aucune différence n'a été mise en évidence pour les taux de leucocytes, neutrophiles, monocytes ou encore éosinophiles entre consommateurs et non consommateurs (Gibson et al., 2020; Goetz and Miller, 2019; Miller et al., 2018). Une étude récente (Fridman et al., 2023) s'est intéressée à l'impact de la consommation de cannabis sur le NLR ainsi que sur le volume plaquettaire moyen et ne trouve pas de différence entre consommateurs et non consommateurs.

Concernant l'impact sur l'immunité adaptative, seulement une étude montrait une augmentation des taux de lymphocytes totaux chez les patients consommant du cannabis (Miller et al., 2018) alors que deux autres études ne retrouvaient pas ce résultat (Gibson et al., 2020; Goetz and Miller, 2019).

1.4.3. Impact de la consommation de cannabis sur les marqueurs immunitaires des patients atteints de pathologies somatiques

La compréhension des mécanismes d'action du cannabis et des voies de signalisation des cannabinoïdes a permis d'identifier le potentiel anti-inflammatoire de cette substance (Lima et al., 2021). En effet, chez des patients présentant une séropositivité au virus de

l'immunodéficiência humaine (VIH) (Ellis et al., 2020), chez des adultes jeunes à risque de pathologie coronarienne (Alshaarawy et al., 2019), voire en population générale (Alshaarawy and Anthony, 2015), la consommation de cannabis a montré un effet immuno-modulateur sur les marqueurs immunitaires sanguins périphérique comme l'IL-6 ou la CRP (Alshaarawy et al., 2019; Alshaarawy and Anthony, 2015; Ellis et al., 2020). Les bénéfices de la consommation de cannabis à visée thérapeutique dans des maladies inflammatoires telles que la sclérose en plaques (Chope et al., 2014; Nielsen et al., 2018) ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Naftali et al., 2013) renforcent l'idée d'un potentiel effet anti-inflammatoire du cannabis. En effet, l'utilisation thérapeutique de cannabis chez des patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin a montré une réduction des douleurs abdominales (notamment des crampes), des douleurs articulaires ainsi que des diarrhées (Buckley et al., 2021). Cependant les effets sur les marqueurs inflammatoires semblent plus contrastés (Naftali, 2020). Une des hypothèses avancées pour expliquer la régulation observée est l'impact du cannabis sur le récepteur cannabinoïde 2 (CB-R2), qui a un rôle dans l'immunomodulation, via son expression à la surface des cellules immunitaires (principalement lymphocytes B et macrophages) avec des effets sur le relargage cytokinique et notamment une diminution de certains paramètres pro-inflammatoires (IL-6, CRP) (Ellis et al., 2020). De plus, ce récepteur pourrait également jouer un rôle critique dans l'inflammation cérébrale par son expression au niveau des cellules microgliales et la modulation de leur activité (Cabral et al., 2008). Par ailleurs chez les patients atteints du VIH, la consommation récente de cannabis aurait été associée à un rétablissement fonctionnel de la barrière hémato-encéphalique (dont la constitution est semblable à la barrière intestinale) par diminution de sa perméabilité (Ellis et al., 2021). Les anomalies de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans cette population de patients sont connues pour entraîner le passage d'antigènes et médiateurs de l'inflammation, sources de dommages importants sur le système nerveux central (Ellis et al., 2021).

1.5. OBJECTIFS

Compte tenu de l'impact fonctionnel majeur des pathologies duelles (trouble psychiatrique comorbide d'une addiction) et de la faible littérature (voire inexistante) concernant l'impact de ces consommations sur les marqueurs immunitaires, ce travail de thèse s'est articulé autour de plusieurs axes complémentaires.

1.5.1. Le premier axe explorera le lien entre la sévérité des symptômes et les marqueurs immunitaires.

Actuellement, le lien entre symptomatologie psychiatrique et système immunitaire n'a que très peu été étudié, notamment lorsqu'il s'agit de l'agressivité. De plus, peu d'études se sont intéressées à l'impact du stade de la maladie sur les marqueurs immunitaires. Parmi celles-ci une étude longitudinale (De Picker et al., 2019) montre que le niveau de CRP pourrait être plus élevé de manière stable au cours des 8 semaines de l'étude quel que soit le stade de la maladie (décompensation aiguë ou stabilité), ce qui pourrait en faire un marqueur trait plutôt qu'un marqueur état.

De la même manière, alors que les comportements agressifs sont des symptômes fréquents (approximativement 50%) (Caruso et al., 2021), notamment chez les patients hospitalisés (Pompili et al., 2017; Rubio-Valera et al., 2015), très peu d'études ont examiné le lien entre les comportements agressifs et les marqueurs immunitaires (Coccaro et al., 2014) et ont constaté des niveaux de CRP et d'IL-6 plus élevés chez les patients souffrant de troubles explosifs intermittents par rapport aux troubles psychiatriques ou aux témoins sains. Les auteurs ont également trouvé une corrélation entre ces marqueurs immunitaires et les comportements agressifs. En ce qui concerne les troubles psychiatriques, certaines études ont examiné la relation entre les troubles du comportement (comportement agressif, comportement d'automutilation ou agitation) (Balcioglu et al., 2022; Barzilay et al., 2016; Kachouchi et al., 2020; Tong et al., 2022) et le système immunitaire. Toutes ces études ont révélé que les patients atteints de troubles du comportement présentaient des marqueurs immunitaires plus élevés comparativement aux patients sans troubles du comportement.

Cependant, peu d'études ont investigué l'évolution de ces marqueurs. Parmi celles-ci, une diminution de l'inflammation après l'épisode aigu a été retrouvée (Kachouchi et al., 2020; Tong et al., 2022).

Devant ces constats et afin d'explorer le lien entre symptomatologie psychiatrique et système immunitaire nous avons donc décidé de réaliser :

- Une méta-analyse évaluant les niveaux de CRP chez les patients atteints de schizophrénie à différents stades de la maladie (aiguë vs stable) par rapport à des témoins sains, en testant les effets modérateurs de variables inflammatoires connues à l'aide d'une analyse de méta-régression. Des cohortes longitudinales ont également été incluses afin d'évaluer les variations des niveaux de CRP en fonction des stades de la maladie.
- Une cohorte rétrospective étudiant les marqueurs immunitaires (numération leucocytaire et NLR, MLR et PLR) dans une population spécifique de patients ayant nécessité un isolement thérapeutique durant leur hospitalisation (agitation, symptômes agressifs ou auto-mutilations) par rapport aux autres patients hospitalisés dans un service de psychiatrie aiguë.

Nous émettons l'hypothèse que les marqueurs immunitaires sont des marqueurs état de l'épisode aigu et donc qu'ils diminuent à distance de l'exacerbation symptomatique.

1.5.2. Le deuxième axe consiste en une évaluation de l'impact de la consommation de cannabis et de son arrêt sur les marqueurs immunitaires chez des patients atteints de pathologies psychiatriques

Compte tenu du faible nombre de données disponibles ainsi que de la prévalence élevée de la consommation de cannabis chez les patients atteints de psychose, une exploration plus approfondie de la relation entre la consommation de cannabis et les marqueurs immunitaires dans cette population est nécessaire. De plus à ce jour, aucune étude ne s'est

intéressée à l'impact du sevrage en cannabis sur les marqueurs immunitaires.

Par conséquent, nous avons réalisé :

- une première cohorte rétrospective évaluant l'impact de cette consommation et de son arrêt sur les niveaux de globules blancs ainsi que sur la CRP chez les patients atteints de schizophrénie,
- une deuxième cohorte rétrospective ayant le même objectif chez les patients atteints de psychoses (comprenant les troubles schizophréniques, les troubles schizo-affectifs, les premiers épisodes psychotiques, les troubles délirants persistants, les troubles bipolaires ainsi que les épisodes dépressifs avec caractéristiques psychotiques).

1.5.3. Le troisième axe consiste en une évaluation de l'impact d'une sérologie positive au *T. gondii* sur les paramètres immunitaires durant l'arrêt du cannabis.

La séroprévalence positive au *T. gondii* est plus fréquente chez les patients atteints de pathologies psychiatriques (Cossu et al., 2022; Nayeri et al., 2020; Sutterland et al., 2015) et serait à l'origine d'une inflammation de bas grade (Fond et al., 2018a; Hamdani et al., 2015). Très peu d'études se sont intéressées à la séroprévalence de cette infection chez les patients ayant un trouble lié à l'usage de substance, mais une première méta-analyse suggère qu'elle serait également surreprésentée (Sutterland et al., 2015).

Les taux d'éosinophiles ont été décrits comme modulateur de la réponse immunitaire innée et adaptative (Long et al., 2016). Plus récemment, certaines études ont examiné le rapport éosinophiles/lymphocytes et le rapport éosinophiles neutrophiles/lymphocytes en tant qu'indicateurs de l'inflammation systémique chez les patients atteints de cancer ou de maladies rhumatismales auto-immunes (Çekici et al., 2019) et ont constaté que des rapports plus élevés étaient associés à un pronostic plus défavorable (Holub and Biete, 2018). En outre, chez des patients atteints de troubles psychiatriques et d'addictions, les fumeurs de tabac ont montré une augmentation de ces ratios par rapport aux non-fumeurs (Çekici et al., 2019). La même différence a été constatée entre les patients souffrant de troubles liés à l'usage de l'alcool comorbide d'un trouble bipolaire et les patients souffrant de troubles liés

à l'usage de l'alcool isolé (Dirani et al., 2022). Enfin, les éosinophiles sont considérés comme des cellules effectrices dans la défense de l'organisme contre les infections parasitaires et le mécanisme d'action peut différer selon le parasite (Kuang, 2020).

Par conséquent nous avons donc réalisé une cohorte rétrospective ayant pour objectif de d'évaluer l'impact du statut sérologique au *T. gondii* sur le nombre d'éosinophiles (PNE), le ratio éosinophiles/lymphocytes (ELR) et le ratio éosinophiles neutrophiles/lymphocytes (ENLR) avant et après l'arrêt du cannabis chez des patients souffrant de troubles psychiatriques, ce qui n'a jamais été réalisé à ce jour. Le second objectif de notre travail est d'étudier les associations entre ces ratios, le statut sérologique au *T. gondii* et la sévérité des symptômes.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. METHODES DE LA META-ANALYSE

2.1.1. Source des données et processus d'identification des études

La présente méta-analyse a été mise en œuvre selon les recommandations PRISMA (Moher 2009) (Annexe 1 - Tableaux S1 et S2). Son protocole est enregistré sur PROSPERO au numéro CRD42020222924. Une recherche systématique utilisant les bases de données PubMed, Web of Science, PsychINFO, et Scopus jusqu'au 16 octobre 2020 a été réalisée. Un système d'alertes sur la recherche effectuée a été mise en place sur PubMed par la suite afin d'être notifié de toute publication plus récente pouvant remplir les critères d'éligibilité jusqu'à la publication de ce travail. La recherche sur chaque base de données a compilé la combinaison de mots-clés suivante : (CRP OR C-Reactive Protein OR Reactive-C Protein OR hsCRP OR high-sensitivity C-Reactive Protein) AND (Schizophrenia OR Schizoaffective OR Schizophreniform OR Schizophrenic OR Psychosis OR Psychotic).

2.1.2. Critères d'éligibilité et de non-éligibilité

Les études présentant les critères suivants ont été incluses :

- publiées en anglais ou français dans des journaux scientifiques comprenant un comité de relecture,
- qui investiguaient un échantillon de patients adultes pour lesquels un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie (ie. schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble schizophréniforme) avait été posé selon les critères DSM-IV ou DSM-V ou CIM-10 (DSM 4 ; 5 ; CIM 10),
- qui comprenaient un groupe de contrôle sain sans lien de parenté avec les patients inclus ou alors qui réalisaient un suivi longitudinal des patients après la mise en place d'un traitement par antipsychotique,
- qui ont mesuré dans le plasma ou le sérum des patients et de leurs contrôles, la CRP circulante selon une méthode validée biologiquement,
- qui faisaient état du caractère aigu ou stable de la clinique des patients.

Nous avons considéré que les patients inclus dans une étude donnée étaient en exacerbation aiguë s'ils étaient directement et clairement décrits comme tels par les auteurs de l'article, ou s'ils avaient un score total minimal de 78 à l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) ou de 45 à l'échelle Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Leucht et al., 2006). Cette définition psychométrique n'était utilisée qu'en l'absence de toute spécification de l'article sur l'état clinique aigu ou non des patients. De la même manière, nous avons défini les patients comme étant dans une phase de stabilité de la maladie si les auteurs le spécifiaient ainsi clairement et directement, ou bien s'il était mentionné qu'ils n'avaient subi aucun changement thérapeutique depuis plus de 3 mois sans variation symptomatique, ou enfin, en l'absence d'autres moyens d'évaluation de l'état clinique, si leur score total sur l'échelle PANSS était inférieur à 71, ou inférieur à 40 pour l'échelle BPRS.

Le rationnel derrière le critère psychométrique de notre méta-analyse se fonde sur l'étude de Leucht et al. (Leucht et al., 2006) ayant établi différentes corrélations entre les échelles d'évaluation clinique dans la schizophrénie. L'échelle de la Clinical Global Impression (CGI) donne un aperçu général de la sévérité clinique des patients. Un score de 4 à la CGI correspond ainsi à des patients dits « modérément malades », ce qui s'apparente selon Leucht et al. (Leucht et al., 2006) à un score PANSS total compris entre 71 et 78 ou un score BPRS entre 40 et 45. Ainsi, en utilisant les valeurs extrêmes de ces intervalles, nous nous sommes assurés que les patients inclus dans le groupe « aigu » (PANSS > 78 ou BPRS > 45) étaient considérés comme plus que modérément malades (le palier CGI suivant correspondant au qualificatif de « nettement malade »), et à l'opposé ceux inclus dans le groupe « stable » (PANSS < 71 ou BPRS < 40) étaient considérés comme « légèrement malade ».

Afin de réaliser une analyse de la variation de CRP en fonction des différentes conditions de la maladie (« aigu » vs « stable »), nous avons également inclus les cohortes de patients (ayant les mêmes critères décrits ci-dessus) incluant des patients remplissant initialement les critères « aigu » et bénéficiant d'un autre prélèvement au cours du suivi lorsque les patients remplissaient les critères « stables » mentionnés ci-dessus.

En conséquence, les études ne remplissant pas ces critères d'éligibilité ont été exclues de l'analyse. On notera en particulier que les études incluant des patients lors d'un premier

épisode psychotique ont été attentivement examinées quant au diagnostic ultérieur posé pour les patients, afin de ne retenir que celles étudiant spécifiquement des premiers épisodes psychotiques en excluant les troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques qui ne rentraient pas dans le champ de notre analyse. Un dernier critère de non-éligibilité était l'inclusion de patients dont la prise d'un traitement ou une comorbidité somatique (maladies infectieuses, auto-immunes, traumatiques, cancéreuses, épileptiques etc.) pouvait impacter le résultat de la CRP.

Cette sélection des études a été réalisée par deux auteurs séparément (Valentine Lestra et Bruno Roméo).

2.1.3. Évaluation de la qualité des études

Afin d'évaluer la qualité méthodologique des études incluses dans notre analyse, nous avons réalisé pour chaque étude l'échelle modifiée de Newcastle-Ottawa (mNOS) (Annexe 2 – Tableau S3) (Wells et al., 2000). Cet outil analyse trois domaines reflétant la méthodologie de l'étude :

- La qualité de la sélection des sujets d'étude (cas et témoins) afin d'analyser le risque de biais de sélection et la possibilité de généralisation des résultats à la population représentée par l'échantillon sélectionné. Elle se note sur un maximum de 4 points, 2 pour la sélection des cas et 2 pour celle des témoins.
- La comparabilité des cas et des témoins de l'étude sur 2 points. Il s'agit ici d'évaluer la prise en compte par les auteurs de facteurs confondants sociodémographiques pouvant influencer sur les différences entre les deux groupes, afin de mieux clarifier le rôle singulier du paramètre étudié dans la séparation entre les patients et leurs contrôles. Dans le cadre de notre méta-analyse sur les différences de niveaux de CRP, les paramètres utilisés pour évaluer cette comparabilité sont l'âge et l'IMC, puisque ces deux facteurs sont connus pour moduler l'inflammation périphérique chez les patients schizophrènes (Fernandes et al., 2016a; Miller et al., 2013b; Wang et al., 2017; Wium-Andersen et al., 2013).
- La qualité de « l'exposition », qui, dans notre cas, s'apparente à la qualité dans la mesure de la CRP chez les cas et les témoins. Du fait du caractère non interventionnel de notre paramètre d'exposition, l'item « taux de non-réponse » de l'échelle mNOS n'était pas applicable et un maximum de 2 points a donc été considéré pour ce domaine.

Le score total d'évaluation de la qualité de chaque étude s'élevait donc à un maximum de 8 points.

Cette évaluation a été réalisé par un auteur (V.L.) et vérifié par un autre auteur (B.R.)

2.1.4.Extraction des données

Afin d'éviter des biais de communication sélective ou de classement, nous avons contacté les auteurs par email à chaque fois qu'il nous manquait des informations concernant les valeurs de CRP ou concernant l'état clinique aigu ou stable des patients. Ainsi nous avons pu obtenir, pour toutes les études incluses, les moyennes et déviations standard des niveaux de CRP des patients et de leurs témoins, parfois à partir de conversion de données exprimées en médianes et intervalles interquartiles dans les articles, selon les algorithmes de conversion recommandés par la Cochrane (Wan et al., 2014).

Pour les analyses de méta-régression, nous avons collecté différentes données sociodémographiques et cliniques à propos des patients et de leurs contrôles à chaque fois que cela était disponible : âge moyen et déviation standard, sex-ratio, IMC moyen et déviation standard, score PANSS total et déviation standard, pourcentage de fumeurs, présence d'un traitement antipsychotique ou non (chez les patients uniquement). Nous avons également spécifié quand l'échantillon de patients incluait des patients dans leur premier épisode de la maladie, afin de pouvoir analyser l'impact de cette donnée sur les différences observées en comparaison avec les patients dits « chroniques » avec une longue durée de maladie et potentiellement des épisodes aigus répétés (non précisé). Étant donnée la disparité des échelles d'évaluation psychométrique utilisées entre les études, nous n'avons considéré pour cette donnée que les études spécifiant un score PANSS, ainsi que celles précisant un score BPRS pour lesquelles nous avons pu convertir les moyennes des scores totaux en scores PANSS moyens via les tables d'équivalence de Leucht et al. (Leucht et al., 2013).

Pour les analyses longitudinales, les moyennes et déviations standard des niveaux de CRP, IMC, PANSS total score et le traitement antipsychotique en cours ont été extraites.

L'extraction des données a été réalisée par un auteur (V.L.) et vérifiées par un autre auteur (B.R.)

2.1.5. Analyses statistiques

Le logiciel RevMan version 5.3. (Copenhague, Danemark ; the Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration) a été utilisé pour l'analyse des données. L'effet standardisé à l'étude dans notre méta-analyse consiste en la différence de moyenne standardisée (DMS) entre les valeurs de CRP des patients atteints de schizophrénie et les contrôles sains dans chaque sous-ensemble d'études (i.e., études en aigu, études en phase de stabilisation) ou encore pour les analyses longitudinales entre les patients atteints de schizophrénie en état aigu puis à un état de stabilité.

Ces DMS ont été calculées selon la méthode de Cohen par le rapport entre la différence entre les moyennes des valeurs de CRP des deux groupes, et la déviation standard poolée des valeurs de CRP des participants. Les calculs ont été appliqués séparément chez les patients en exacerbation aiguë de schizophrénie versus leurs contrôles sains, et chez les patients stables versus leurs contrôles sains. Puis, nous avons réalisé une analyse pour comparer les effets standardisés entre ces deux groupes de patients atteints de schizophrénie. Nous avons également stratifié nos résultats selon le diagnostic de premier épisode de schizophrénie (versus récurrence aiguë de schizophrénie) et la présence ou non d'un traitement antipsychotique chez les patients.

Nous avons également calculé les DMS pour les variables âge et IMC et les odd-ratios (OR) pour le statut tabagique et le genre des différents groupes de patients et contrôles sains. Toutes les analyses ont été réalisées selon un modèle à effet aléatoire qui considère à la fois la variabilité inter et intra-études (DerSimonian and Laird, 1986).

Un effet standardisé a été considéré comme statistiquement significatif si son intervalle de confiance à 95% excluait la valeur 0 ou quand la p-value associée était inférieure à 0,05.

L'hétérogénéité de l'analyse a été estimée par le test Q, qui a été calculé pour toute analyse réalisée et considéré significatif quand la p-value associée était inférieure à 0,1. Quand un niveau d'hétérogénéité significatif était atteint, l'index I^2 , estimation de la variabilité totale au sein des études incluses due à l'hétérogénéité plutôt que le hasard, a été déterminé via l'équation $I^2 = [(Q - df)/Q] * 100\%$ (Higgins et al., 2003). Les valeurs d' I^2 égales à 25, 50 et 75 indiquent une hétérogénéité respectivement légère, modérée ou marquée entre les études. De plus, pour s'assurer de la non-attribution des résultats globaux à la puissance d'une seule

des études incluses, des analyses de sensibilité « leave-one-out » ont été faites en répétant les analyses tout en excluant chaque étude une à la fois.

Des funnel plots, représentant l'erreur standardisée de chaque DMS par rapport à la valeur de la DMS de chaque étude incluse, ont été créés quand au moins 5 études individuelles contribuaient à un résultat global, et l'asymétrie de ces diagrammes a été analysée pour évaluer le risque de biais de publication et de revue (Cochrane Handbook 2021). Des tests de régression d' Egger's ont également été réalisés pour tester l'asymétrie des funnel plot et pour évaluer de potentiels biais de publications.

Enfin, dans chaque partie de notre analyse, nous avons réalisé des méta-régressions à partir de modèles de régression linéaire simple pour évaluer l'influence des variables susmentionnées sur les tailles d'effet observées dans la méta-analyse. Ces analyses de méta-régression ont été conduites uniquement quand les DMS où l'hétérogénéité étaient significative.

2.2. METHODES POUR LA REALISATION DES COHORTES RETROSPECTIVES

2.2.1.Participants

Tous les patients inclus sont des patients ayant été hospitalisés dans le département de psychiatrie et d'addictologie de l'hôpital Paul Brousse, service du Pr Benyamina. La période d'inclusion était comprise entre janvier 2019 et novembre 2022.

Nous n'avons extrait que les données correspondant au suivi des patients dans la structure dans le courant de leur séjour, et de façon anonyme. Aucun examen supplémentaire n'a été réalisé. Les patients ont été informés de la possible utilisation de leurs données courantes de suivi dans le cadre de recherche du service via leur compte rendu d'hospitalisation, ainsi que de la possibilité pour eux de refuser cette extraction de données. Aucun patient n'a eu recours à ce refus de consentement. Ces recherches rentrent dans le cadre légal de recherches non-interventionnelles MR-004. L'utilisation de ces données a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (N°1980120)

2.2.1.1.Concernant la cohorte rétrospective évaluant les marqueurs immunitaires chez les patients ayant nécessité un isolement thérapeutique :

Les patients étaient tous des patients hospitalisés en salle protégée entre janvier 2019 et décembre 2020.

Les critères d'inclusions étaient :

- Être âgé de plus de 18 ans
- Être hospitalisé lors d'une décompensation aiguë d'un trouble psychiatrique défini par la classification CIM 10 (F10-69 and F80-99). Les diagnostics ont été directement extraits des comptes rendus d'hospitalisation.

Les critères de non-inclusions comprenaient :

- Diagnostic de trouble neurologique établi (F00-10) ou de retard mental (F70-79).
- Comorbidité auto-immune (diabète de type 1, hypothyroïdie, asthme actuel, psoriasis...) ou infectieuse non maîtrisée (VIH/VHB répliatif...)

- Présence d'une infection aiguë documentée ou des leucocytes > 10 Giga/L à l'admission correspondant à une inflammation aiguë.
- Utilisation de tout traitement susceptible de moduler l'immunité (antibiotiques, anti-inflammatoires, traitements immunologiques ou anticancéreux).

2.2.1.2. Concernant la cohorte rétrospective évaluant l'impact des consommations de cannabis chez les patients atteints de schizophrénie :

Les patients ont été inclus entre janvier 2019 et septembre 2020, selon les critères suivants

- Patients hospitalisés suite à une décompensation aiguë de leur schizophrénie établie selon les critères CIM 10 (trouble schizophrénie, trouble schizoaffectif). Les diagnostics ont été directement extraits des comptes rendus d'hospitalisation.
- Francophones de plus de 18 ans
- Avec mesure quantitative à leur admission du taux de THC urinaire ainsi que du niveau de CRP dans le cadre d'un bilan biologique sanguin.

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- Diagnostic de trouble neurologique établi (F00-10) ou de retard mental (F70-79).
- Comorbidité auto-immune (diabète de type 1, hypothyroïdie, asthme actuel, psoriasis...) ou infectieuse non maîtrisée (VIH/VHB répliatif...)
- Présence d'une infection aiguë documentée ou CRP > 30 mg/L à l'admission correspondant à une inflammation aiguë.
- Utilisation de tout traitement susceptible de moduler l'immunité (anti-inflammatoires, traitements immunologiques ou anticancéreux).

2.2.1.3. Concernant la cohorte rétrospective évaluant l'impact des consommations de cannabis chez les patients atteints de psychose

Les patients ont été inclus entre janvier 2019 et décembre 2021, selon les critères suivants :

- Patients hospitalisés suite à une décompensation aiguë de leur psychose établie selon les critères CIM 10 (incluant la schizophrénie, les troubles schizoaffectifs, les premiers

épisodes psychotiques, les troubles délirants persistants, les troubles bipolaires et les épisodes dépressifs caractérisés avec symptômes psychotiques). Les diagnostics ont été directement extraits des comptes rendus d'hospitalisation.

- Être âgé de plus de 18 ans
- Avec mesure quantitative à leur admission du taux de THC urinaire ainsi que du niveau des leucocytes et de la CRP dans le cadre d'un bilan biologique sanguin.

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- Diagnostic de trouble neurologique établi (F00-10) ou de retard mental (F70-79)
- Comorbidité auto-immune (diabète de type 1, hypothyroïdie, asthme actuel, psoriasis...) ou infectieuse non maîtrisée (VIH/VHB répliatif...)
- Présence d'une infection aiguë documentée ou CRP > 20 mg/L et/ou leucocytes > 10 Giga/Litre à l'admission correspondant à une inflammation aiguë.
- Utilisation de tout traitement susceptible de moduler l'immunité (anti-inflammatoires, traitements immunologiques ou anticancéreux).

2.2.1.4. Concernant la cohorte rétrospective évaluant l'impact de la séropositivité à T. gondii sur les niveaux d'éosinophiles ainsi que de leur ratio durant l'arrêt du cannabis :

Les patients étaient tous des patients hospitalisés entre juillet 2019 et novembre 2022.

Les critères d'inclusions étaient :

- Être âgé de plus de 18 ans
- Être hospitalisé dans lors d'une décompensation aiguë d'un trouble psychiatrique défini par la classification CIM 10 (F10-69 and F80-99). Les diagnostics ont été directement extraits des comptes rendus d'hospitalisation.

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- Diagnostic de trouble neurologique établi (F00-10) ou de retard mental (F70-79).
- Utilisation de tout traitement susceptible de moduler l'immunité (anti-inflammatoires, traitements immunologiques ou anticancéreux).

2.2.2. Données collectées

Chaque patient inclus a été évalué à son admission sur le plan clinique par un psychiatre du service expérimenté. La PANSS (Kay et al., 1987) a ainsi été réalisée pour chaque patient à son admission et après 4 semaines d'hospitalisation afin d'évaluer la sévérité des symptômes positifs (PANSS-P), négatifs (PANSS-N) et généraux (PANSS-G) de la schizophrénie. Les informations sur les antécédents psychiatriques familiaux et personnels, les caractéristiques sociodémographiques, les traitements en cours, les comorbidités somatiques, le statut tabagique et les mensurations de chaque patient ont également été recueillies à l'entrée. L'IMC a été calculé comme le rapport entre le poids en kilogrammes et la taille en mètres au carré.

De plus, un prélèvement sanguin à jeun a été réalisé auprès de chaque patient à l'admission, comprenant des analyses de biochimie de routine, une exploration d'anomalies lipidiques, une glycémie à jeun, une numération de formule sanguine, le dosage du fibrinogène, ainsi que la mesure de la CRP par méthode ultra-sensible (CRP_{us}). Concernant les patients inclus dans les cohortes rétrospectives évaluant l'impact de la consommation de cannabis sur les marqueurs immunitaires, chaque patient a transmis à l'admission un échantillon urinaire pour réalisation d'un dosage quantitatif des toxiques urinaires usuels (opiacés, cocaïne, benzodiazépines, THC), par méthode immuno-enzymatique (C800 Abbott®). Selon les abaques du laboratoire de l'hôpital et suivant les recommandations nationales, un taux de THC urinaire était considéré comme positif si supérieur ou égal à 50ng/mL. Concernant les patients inclus dans la cohorte rétrospective évaluant l'impact de la séroprévalence à *T. gondii* sur la cinétique des polynucléaires éosinophiles et leur ratio au cours du sevrage en cannabis, tous les patients ont eu une sérologie *T. gondii* évalué par essai immunoenzymatique par chimiluminescence (Liaison® XL DiaSorin).

Lorsque cela était possible, une réévaluation des différents paramètres cliniques (échelles psychométriques, mensurations et IMC), sanguins, et urinaires sus-cités, a été réalisée après 4 semaines d'hospitalisation. La variation dans les scores aux différentes échelles

psychométriques a été calculée comme la différence entre le score obtenu à 4 semaines et le score à l'admission.

2.2.3. Analyses statistiques

2.2.3.1. *Concernant la cohorte rétrospective évaluant les marqueurs immunitaires chez les patients ayant nécessité un isolement thérapeutique :*

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Jamovi (Version 2.2), une interface graphique du logiciel R pour les publications scientifiques (Disponible sur <https://www.jamovi.org>). Pour chaque analyse, aucune donnée manquante n'a été imputée. Nous avons comparé les patients ayant nécessité un isolement thérapeutique (isolement+) durant leur hospitalisation et les patients n'en n'ayant pas nécessité (isolement-). De plus nous avons également réalisé une comparaison des différents marqueurs à 4 semaines lorsqu'aucun patient des deux groupes n'a nécessité un isolement thérapeutique. La distribution normale des données a été évaluée par un test de Shapiro-Wilk. Pour les échantillons ayant une distribution normale, un t-test a été utilisé pour comparer le groupe isolement+ au groupe isolement- et des paired t-test ont été utilisés pour comparer les évolutions intra-groupes. Si la distribution des données n'étaient pas normale, un test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé et un test de Wilcoxon a été utilisé pour les variations intra-groupes. Concernant les données catégorielles, des tests de Chi² ont été réalisés. Des corrélations de Pearson ont été réalisées pour évaluer l'association entre les marqueurs immunitaires et la score à la PANSS des patients atteints de psychose. Deux modèles multivariés ont été réalisés utilisant une régression logistique binaire. A l'admission et à 4 semaines, nous avons inclus l'âge, le genre, l'IMC, l'utilisation d'antipsychotiques (O/N), l'utilisation d'antidépresseurs (O/N), l'utilisation de thymorégulateurs (O/N), le statut tabagique (O/N), et le diagnostic de psychose (O/N) comme facteurs confondants.

2.2.3.2. Concernant la cohorte rétrospective évaluant l'impact de la consommation de cannabis chez des patients atteints de schizophrénie

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel pour publications médicales scientifiques Medistica.pvalue.io (disponible à l'adresse : <https://www.pvalue.io/fr>) qui est une interface graphique du logiciel R. Du fait de la taille limitée de notre échantillon, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann Whitney pour comparer les patients avec THC urinaire positif (SCZ THC+) et ceux avec THC urinaire négatif (SCZ THC-). Pour les variables catégorielles, les tests de Fisher et du Chi-2 ont été choisis. Afin de normaliser la distribution des taux de CRP au sein de notre échantillon, une transformation logarithmique des valeurs brutes a été établie (logCRP). Les corrélations de Spearman ont permis d'évaluer l'association entre les valeurs de logCRP et les scores de la PANSS (PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G, PANSS-total), l'IMC et les données métaboliques, les différentes lignées leucocytaires et le fibrinogène.

L'analyse multivariée a été réalisée par régression linéaire pour comparer les valeurs moyennes logarithmiques de la CRP des patients atteints de schizophrénie positifs pour le THC et ceux négatifs pour ce toxique, et évaluer l'impact de facteurs confondants. Du fait du faible nombre de patients inclus, nous avons choisi de construire deux modèles : un comprenant le statut tabagique (O/N) et l'IMC à l'admission, l'autre comprenant le statut tabagique (O/N) et le genre comme covariables.

2.2.3.3. Concernant la cohorte rétrospective évaluant l'impact de la consommation de cannabis chez des patients atteints de psychose :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel pour publications médicales scientifiques Medistica.pvalue.io (disponible à l'adresse : <https://www.pvalue.io/fr>) qui est une interface graphique du logiciel R. La distribution normale des données a été testée par le test de Shapiro-Wilk. Pour les échantillons incluant plus de 30 patients avec une distribution normale, des t-test ont été réalisés pour comparer les groupes ayant un dosage

positif pour le THC à l'admission (THC+) versus ceux ayant un dosage négatif à l'admission (THC-). En cas de nombre inférieur à 30 patients inclus et/ou de distribution non normale des données, un test non paramétrique de Mann-Whitney a été réalisé. Pour les variables catégorielles, des tests de Chi² ou de Fisher ont été réalisés. Pour étudier les associations entre les marqueurs immunitaires et les données sociodémographiques ou les score à la PANSS, des corrélations de Spearman ou de Pearson ont été réalisées. Une analyse multivariée a été réalisée utilisant un modèle de régression linéaire incluant comme facteurs confondant l'âge, l'IMC, le statut tabagique et le diagnostic.

Nous avons également décider de faire des analyses de sous-groupes en fonction des diagnostics quand le nombre de patients inclus dans chaque sous-groupe était d'au moins 50. Du fait du faible nombre de patients inclus dans ces analyses, nous avons réalisé deux modèles multivariés. Le premier incluant le statut tabagique et l'IMC comme facteurs confondants et le deuxième incluant le genre et l'âge.

*2.2.3.4. Concernant la cohorte rétrospective évaluant l'impact de la séropositivité à *T. gondii* sur les niveaux d'éosinophiles ainsi que de leur ratio durant l'arrêt du cannabis :*

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Jamovi (Version 2.2), une interface graphique du logiciel R pour les publications scientifiques (Disponible sur <https://www.jamovi.org>). Pour chaque analyse, aucune donnée manquante n'a été imputée. Pour comparer les niveaux de PNE, ELR, ENLR entre les consommateurs de cannabis (THC+) et les non-consommateurs (THC-) chez les patients positifs pour la sérologie *T. gondii* (Toxo+) et chez les patients négatifs pour la sérologie *T. gondii* (Toxo -), un test de Shapiro-Wilk a été effectué pour confirmer la distribution normale des échantillons. Pour les échantillons comprenant plus de 30 patients avec une distribution normale des paramètres, un t-test a été utilisé pour comparer THC+ versus THC- chez les patients Toxo+ et chez les patients Toxo- et un t-test pour échantillons appariés a été utilisé pour comparer les changements intra-groupes. Si nous avons un plus petit nombre de patients (< 30 patients) et/ou si la distribution des données n'était pas normale, nous avons utilisé un test non paramétrique de Mann-Whitney, et un test de Wilcoxon a été réalisé pour comparer les

changements intra-groupe dans ce cas. Pour les variables catégorielles, nous avons utilisé un test du Chi². Pour évaluer l'association entre PNE, ELR et ENLR et les scores sociodémographiques ou PANSS, des corrélations de Pearson ont été calculées.

Deux analyses multivariées ont été réalisées à l'aide de la régression linéaire. A l'admission et à 4 semaines, nous avons inclus l'âge, le sexe, l'utilisation d'antipsychotiques (Oui/Non), l'utilisation de thymorégulateurs (Oui/Non), l'utilisation d'antidépresseurs (Oui/Non), l'utilisation d'anxiolytiques (Oui/Non), l'IMC, le statut tabagique (Oui/Non), le statut cannabique (Oui/Non), la présence d'une maladie pouvant avoir un impact sur l'immunité (Oui/Non) et le diagnostic de la psychose (Oui/Non) comme facteurs confondants.

Pour évaluer l'interaction entre l'infection *T. gondii* et le statut cannabique sur les PNE, l'ELR et l'ENLR, un modèle linéaire général a été réalisé à l'admission et à 4 semaines en utilisant les mêmes facteurs de confusion que dans la régression linéaire.

3. IMPACT DE LA SYMPTOMATOLOGIE SUR LES MARQUEURS IMMUNITAIRES DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES PSYCHIATRIQUES

3.1. RESULTATS DE LA META-ANALYSE EVALUANT L'IMPACT DE LA SYMPTOMATOLOGIE SUR LE NIVEAU DE CRP CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE

3.1.1. Description des études et de la population incluse

Cinquante études ont été incluses dans notre étude (Figure 5). Parmi elles, 24 investiguaient des échantillons de patients atteints de schizophrénie jugés stables cliniquement (Akanji et al., 2009; Atere et al., 2018; Cathomas et al., 2021; Fernandes et al., 2020; García-Álvarez et al., 2018; Ishida et al., 2022; Jacomb et al., 2018; Kuo et al., 2013; Lee et al., 2019; Lin et al., 2013; Michalczyk et al., 2022; Mizuno et al., 2016; Mohite et al., 2017; Nugent et al., 2015; Osimo et al., 2021; Pan et al., 2020; Prasad et al., 2015; Quidé et al., 2019; Reponen et al., 2020; Squassina et al., 2020; Stojanovic et al., 2014; Tanaka et al., 2017; Vetter et al., 2015; Vuksan-Cusa et al., 2013) (Tableau 1) et 22 étudiaient des patients au cours d'un épisode aigu de schizophrénie (Ali et al., 2017; Bolu et al., 2019; Challa et al., 2021; De Picker et al., 2019; Ding et al., 2018; Dzikowski et al., 2020; Erzin et al., 2019; Goff et al., 2018; Gurung et al., 2018; Kalelioglu et al., 2017; Li et al., 2021; Ma et al., 2021; Pan et al., 2016; Pesce et al., 2014; Piotrowski et al., 2019; Steiner et al., 2020; Wei et al., 2018; Wurfel et al., 2017; Yuan et al., 2018; Zhang et al., 2017; Zhou et al., 2020; Zhu et al., 2019) (Tableau 2). Neuf études ont été incluses dans l'analyse longitudinale de variation de la CRP entre un état aigu et une phase stable de la maladie (De Picker et al., 2019; Goff et al., 2018; Jena et al., 2020; Kachouchi et al., 2020; Ma et al., 2021; Pan et al., 2016; Sobiś et al., 2015; Stefanović et al., 2015; Steiner et al., 2020). Quatre d'entre elles (Jena et al., 2020; Kachouchi et al., 2020; Sobiś et al., 2015; Stefanović et al., 2015) étaient des cohortes non contrôlées de patients remplissant les critères d'inclusion pour un état stable durant le suivi (Tableau 3).

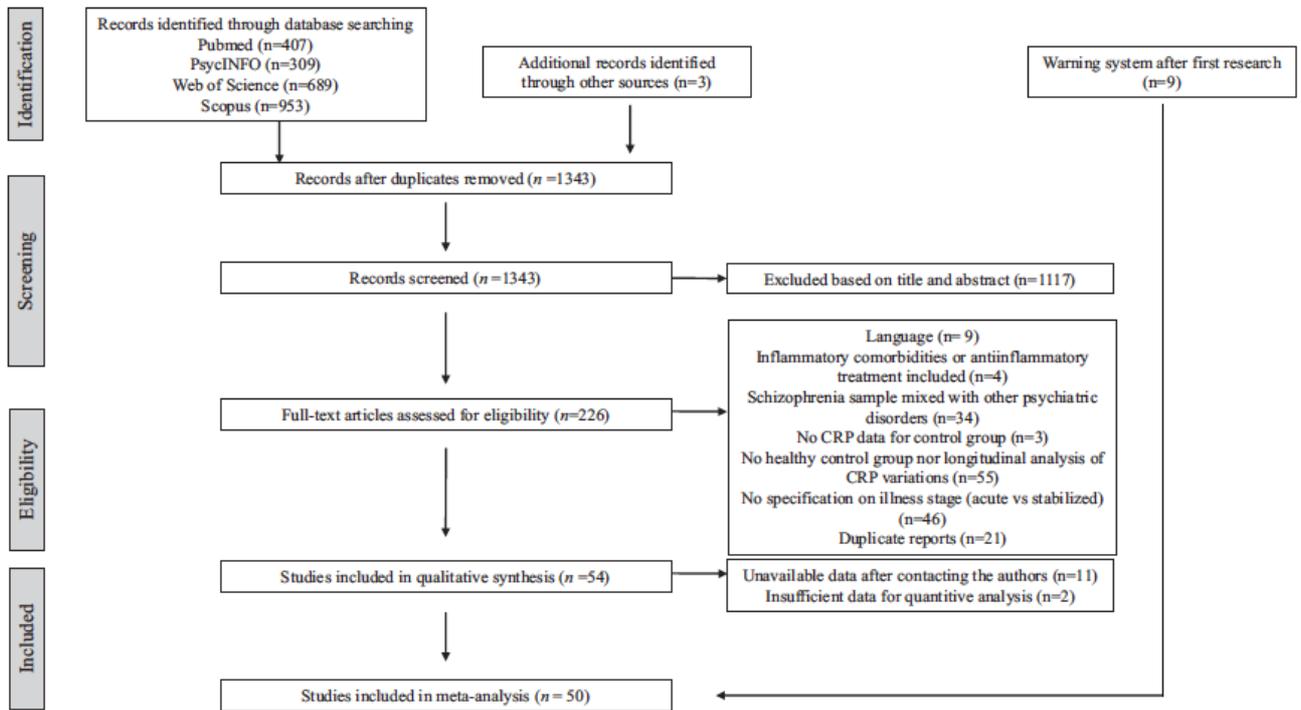


Figure 5. Flow diagram des études incluses dans la méta-analyse

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses dans le sous-ensemble de la méta-analyse comparant des patients atteints de schizophrénie en phase stable de la maladie à des contrôles sains.

Étude	Sujets	Sexe-ratio H/F	Age* (années)	PANSS totale*	IMC* (kg/m ²)	Fumeurs (%)	Traitement AP chez les SCZ ou FES	Métho de CRP	Résultat concernant le niveau de CRP
Akanji & al., 2009	207 SCZ	NC	40,8±11,1	NC	30±7,1	65	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	165 HC	NC	39,8±7,3	NC	30,9±4,9	NC			
Atere & al., 2018	40 SCZ	24/16	40,7±12,3	NC	NC	NC	NC	CRP	Augmenté chez les SCZ
	30 HC	17/13	38,3±11,9	NC	NC	NC			
Cathomas & al., 2021	45 SCZ	31/14	34,00±10,5	NC	26,4±4,7	66,7	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	19 HC	9/10	32,53±9,45	NC	23,4±4,3	42,1			
Fernandes et al., 2020	58 SCZ	43/15	35,3±11	55,7±14,7	25,1±5,6	8,6	58 traités	CRPus	Pas de différence
	123 HC	49/74	39,2±13,2	NC	24,4±4,2	14,6			
Garcia-Alvarez & al., 2018	123 SCZ	83/40	40,8±10,4	65,6±15,7	29,4±6	52,8	121 traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	80 HC	31/49	35,8±NC	NC	NC	NC			
Ishida & al., 2022	22 SCZ 86 HC	9/13 41/45	37,9 ± 10,5 43,5 ± 11,0	55,4 ± 15,7 NC	24,0 ± 4,0 21,8 ± 3,0	22,7 5,8	15 traités	CRPus	Pas de différence
Jacomb & al., 2018	85 SCZ ^a	51/34	35,8±8,6	59,5±15,9	31,2±6,5	46,4	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	71 HC	34/37	32,2±8,3	NC	NC	NC			
Kuo & al., 2013	33 SCZ	19/14	37,8±9,8	68±NA ^b	29,5±4	NC	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	30 HC	12/18	38,8±11,5	NC	28,3±2,7	NC			
Lee & al., 2019	144 SCZ	78/66	48,2±10,6	NC	32,1±7,3	63,3	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	134 HC	64/70	48,2±11,6	NC	27,8±6,7	NC			
Lin & al., 2013	36 SCZ	16/20	35,8±10,3	56,9±14,1	23,8±3,9	NC	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	36 HC	appariés	33,7±10,2	NC	22,9±3,7	NC			
Michalczyk & al., 2022	50 SCZ 30 HC	24/26 14/16	39 ± 7 37 ± 8	NC NC	28 ± 4 25 ± 4	42 0	Tous traités	CRPus	Pas de différence
Mizuno & al., 2016	60 SCZ	22/38	45,9±10,0	56,0±22,2	NC	NC	Tous traités	CRPus	NC
	60 HC	30/30	41,0±17,6	NC	NC	NC			
Mohite & al., 2017	39 SCZ	29/10	32,8±12,1	65,1±12,6	27,3±5,2	NC	Tous traités	CRPus	Pas de différence
	19 HC	6/13	33,7±9,9	NC	28,7±5,1	NC			
Nugent & al., 2015	30 SCZ	17/13	32,6±12,1	31,1±8,4	29,4±7,8	40	27 traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	20 HC	12/8	35,7±12,8	NC	27,8±7,4	25			

Abréviations : SCZ : schizophrénie HC : Contrôles sains H : Hommes F : Femme IMC : Indice de Masse Corporelle CRP : C-reactive Protein ; AP : antipsychotiques ; NC : Non communiqué ; * Moyenne ± déviation standard ^a dont patients schizoaffectifs ^b Score moyen total à la PANSS converti depuis le score total moyen à la BPRS selon les corrélations psychométriques de Leucht et al. (2013)

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses dans le sous-ensemble de la méta-analyse comparant des patients atteints de schizophrénie en phase stable de la maladie à des contrôles sains. (suite)

Étude	Sujets	Sexe-ratio H/F	Age* (années)	PANSS totale*	IMC* (kg/m ²)	Fumeurs (%)	Traitement AP chez les SCZ ou FES	Métho de CRP	Résultat concernant le niveau de CRP
Osimo & al., 2021	26 SCZ 24 HC	18/8 16/8	39,9 ± 10,4 36,9 ± 11,4	55 ± 29 NA	28,8 ± 7,2 26,0 ± 5,2	57,7 25	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
Pan & al., 2020	91 SCZ 30 HC	50/41 16/14	33,1±14,9 35,8±10,2	63,3±13,6 NC	23,1±6,7 21,9±7,2	40,7 43,3	Tous traités	CRP	Augmenté chez les SCZ
Prasad & al., 2015	37 SCZ ^a 27 HC	21/16 9/18	26,5±8,2 26,7±6,4	NC NC	NC NC	NC NC	Tous traités	CRPus	Pas de différence
Quidé & al., 2019	68 SCZ ^a 72 HC	39/29 38/34	41,8±11,3 36,2±11,6	55,2±18,6 NC	NC NC	NC NC	Majorité traitée	CRP	Augmenté chez les SCZ
Reponen & al., 2020	571 SCZ ^a 99 HC	335/236 61/38	30±10 30±8	63±17 NC	26,5±5,3 23,9±3,2	47,3 NC	Majorité traitée	CRPus	Augmenté chez les SCZ
Squassina & al., 2020	41 SCZ 36 HC	36/5 21/15	46,9±11,9 43,3±10,7	NC NC	27,2±4,1 23±3,5	75,6 36,1	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
Stojanovic & al., 2014	77 SCZ ^a 25 HC	48/29 12/13	24,3±4,8 27,3±4,2	55,8±NC NC	24,4±4,5 21,6±2,5	68,8 24,0	70 traités, 7 non traités	CRPus	Pas de différence
Tanaka & al., 2017	28 SCZ ^a 28 HC	18/10 18/10	39±8,8 37,9±9,2	63,3±17,4 NC	NC NC	71,4 39,3	21 traités	CRPus	Pas de différence
Vetter & al., 2015	51 SCZ 51 HC	30/21 30/21	35,1±7,1 33,9±7,9	NC NC	30,7±7,5 24,9±4,7	45,1 43,1	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
Vuksan Cusa & al., 2012	62 SCZ 59 HC	NC Appariés	36,0±9,3 42,2±8,7	68,0±15,8 NC	26,9±4,7 24,9±3,3	NC NC	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ

Abréviations : SCZ : schizophrénie HC : Contrôles sains H : Hommes F : Femme IMC : Indice de Masse Corporelle CRP : C-reactive Protein ; AP : antipsychotiques ; NC : Non communiqué ; * Moyenne ± déviation standard ^a dont patients schizoaffectifs ^b Score moyen total à la PANSS converti depuis le score total moyen à la BPRS selon les corrélations psychométriques de Leucht et al. (2013)

Tableau 2. Caractéristiques des études incluses dans le sous-ensemble de la méta-analyse comparant des patients atteints de schizophrénie en phase aiguë de la maladie à des contrôles sains.

Étude	Sujets inclus	Sex-ratio H/F	Age* (années)	PANSS totale*	IMC* (kg/m ²)	Fumeurs (%)	Traitement AP chez les SCZ ou FES	Métho de CRP	Résultat concernant le niveau de CRP
Ali & al., 2017	44 SCZ	34/10	25,1±4	152,1±20,6	NC	25	Aucun	CRP	Augmenté chez les SCZ
	50 HC	32/18	26,1±3,9	NC	NC	20			
Bolu & al., 2019	74 SCZ	74/0	33,1±13,0	53 ^b	27,7±4,2	51,4	NC	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	54 HC	54/0	36,3±12,5	NC	26,2±3,6	37,0			
Challa & al., 2021	82 SCZ	79/3	35,1 ± 9,7	89,2 ± 20,2	21,0 ± 3,35	18,3	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	50HC	23/27	28,8 ± 9,9	NC	22,0 ± 2,8	NC			
De Picker & al., 2020	49 SCZ ^a	42/7	32,4±7,5	83,4±14,6	24,9±4,0	63,8	Aucun	CRP	Augmenté chez les SCZ
	52 HC	39/13	28,5±7,0	NC	23,9±3,7	5,9			
Ding & al., 2018	54 SCZ	27/27	45,9±11,7	87,3±12,6	NC	NC	Tous traités	CRP	Augmenté chez les SCZ
	29 HC	14/15	41,8±8,5	NC	NC	NC			
Dzikowski & al., 2020	52 FES	29/23	22,7±5,1	95,9±20,9	22,6±3,8	NC	Majorité traités	CRPus	Pas de différence
	60 HC	25/35	31,1±10,6	NC	25±5,4	NC			
Erzin & al., 2019	53 SCZ	28/25	36,1±10,9	104±19,1	24,2±2	64,2	Tous traités	CRP	Augmenté chez les SCZ
	37 HC	21/16	33,9±10,9	NC	NC	NC			
Goff & al., 2018	71 FES	32/39	25,2±7,7	87 ^b	NC	3	Aucun	CRP	Pas de différence
	73 HC	33/40	23,9±6,4	NC	NC	0			
Gurung & al., 2018	95 SCZ	68/27	34,3±11,2	121,4±5,7	22,2±3,5	0	Majorité traités	CRP	Augmenté dans le sous-groupe de SCZ traités
	72 HC	55/17	34,2±9,2	NC	23,2±3,6	0			
Kalelioglu & al., 2017	45 SCZ	45/0	34,6±9,4	95,2±18	25,5±4,3	NC	Aucun	CRP	Augmenté chez les SCZ
	39 HC	39/0	33,2±7,3	NC	25,3±2,3	NC			
Li & al., 2021	71 FES	36/35	30,3 ± 12,9	NC	23,9 ± 4,3	23,9	Aucun	CRP	Augmenté chez les SCZ
	75 HC	35/40	37 ± 12,1	NC	NC	22,9			
Ma & al., 2021	82 FES	82/0	30,9 ± 10,0	89,3 ± 11,5	NC	NC	Tous traités	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	30 HC	30/0	Appariés	NC	NC	NC			
Pan & al., 2016	32 SCZ	17/15	41±15	NC	23,1±2,5	34,4	Aucun	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	42 HC	19/23	42±11	NC	22,4±2,1	23,8			
Pesce & al., 2014	54 FES	28/26	34,9±8,7	106,4±12,5	25,1±3,8	0	Aucun	CRPus	Augmenté chez les FES
	38 HC	22/16	41,3±9,8	NC	22,8±4,3	0			

Abréviations : H : hommes F : Femmes IMC : Indice de Masse Corporelle SCZ : schizophrénie HC : contrôles sains ; FES : Premier épisode de schizophrénie NC : Non communiqué AP : antipsychotique CRP : C-reactive protein. CRPus: CRP ultra-sensible ; * moyenne ± déviation standard ; ^a dont 26.1% de patients lors d'un premier épisode de schizophrénie ; ^b Score moyen total à la PANSS converti depuis le score total moyen à la BPRS selon les corrélations psychométriques de Leucht et al. (2013)

Tableau 2. Caractéristiques des études incluses dans le sous-ensemble de la méta-analyse comparant des patients atteints de schizophrénie en phase aiguë de la maladie à des contrôles sains (suite).

Étude	Sujets inclus	Sex-ratio H/F	Age* (années)	PANSS totale*	IMC* (kg/m ²)	Fumeurs (%)	Traitement AP chez les SCZ ou FES	CRP	Résultat concernant le niveau de CRP
Steiner & al., 2020	124 SCZ	80/44	37,7±14,6	47±22,5	24,8±5,2	62,9	Aucun	CRP	Augmenté chez les SCZ
	294 HC	117/77	35±13,4	NC	24,6±4,1	21,4			
Wei & al., 2018	18 SCZ	10/8	24,1±5,5	NC	26,2±3,2	33	Aucun	CRP	Augmenté chez les SCZ
	15 HC	6/9	36,8±14,1	NC	25,5±2,8	60			
Wurfel & al., 2017	21 SCZ	17/4	38,9±12,9	112 ^b	28±6	NC	NC	CRPus	Pas de différence
	92 HC	33/59	32,3±10,4	NC	27±6	NC			
Yuan & al., 2018	41 FES	23/18	23,1±8,0	82,3±12,7	20,5±2,5	5	Aucun	CRPus	Augmenté chez les FES
	41 HC	20/21	24,7±6,7	NC	20,8±2,9	7			
Zhang & al., 2017	41 SCZ	18/23	37,0±11,3	80,3±9,2	NC	NC	Aucun	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	40 HC	11/29	35±13,4	NC	NC	NC			
Zhou & al., 2020	79 FES	38/41	27,2±7,6	78,1±12,4	21,4±3,2	NC	Majorité é traités	CRPus	Augmenté chez les FES
	41 HC	21/20	29,8±6,4	NC	22,9±3,5	NC			
Zhu & al., 2019	58 FES	25/33	38,8±11,6	111 ^b	NC	NC	Aucun	CRPus	Augmenté chez les SCZ
	31 HC	12/19	36,8±11,6	NC	NC	NC			

Abréviations : H : hommes F : Femmes IMC : Indice de Masse Corporelle SCZ : schizophrénie HC : contrôles sains ; FES : Premier épisode de schizophrénie NC : Non communiqué AP : antipsychotique CRP : C-reactive protein. CRPus: CRP ultra-sensible ; * moyenne ± déviation standard ; ^a dont 26.1% de patients lors d'un premier épisode de schizophrénie ; ^b Score moyen total à la PANSS converti depuis le score total moyen à la BPRS selon les corrélations psychométriques de Leucht et al. (2013)

Tableau 3. Caractéristiques des études incluses dans l'analyse longitudinale des patients atteints de schizophrénie.

Etude	Sujets inclus	Sex ratio H/F	Age (années)*	Score initial PANSS*	IMC (kg/m ²) initial*	AP initial	Durée du suivi et nb de sujets	Score PANSS après suivi*	BMI (kg/m ²) après suivi *	CRP*
De Picker & al., 2019	49 SCZ ¹	42/7	32.4 ± 7.5	83.4 ± 14.6	24.9 ± 4.0	Aucun	6 semaines 37 SCZ	59.1 ± 12.1	NC	T0: 4.0 ± 6.2 S6: 2.2 ± 2
Jena & al., 2020	101 SCZ	58/43	32.7 ± 9.8	93.5 ± 25	24.3 ± 5.1	Aucun	6 semaines 92 SCZ	69.4 ± 21.3	24.2 ± 4.5	T0: 1.4 ± 0.46 S6: 1.5 ± 0.44
Goff & al., 2021	71 FES	32/39	25.2 ± 7.7	94 ²	NC	Aucun	8 semaines 31 FES	59 ²	NC	Pas de différence [§]
Kachouchi & al., 2020	30 SCZ	28/2	23.7 ± 5.9	88,1 ± 11,0	NC	Aucun	3 semaines 30 SCZ	NC	NC	T0: 7.6 ± 3.4 [†] S3: 2.3 ± 1.3
Ma & al., 2021	82 FES	82/0	30.9 ± 10.0	89.3 ± 11.5	NC	Tous	4 semaines 82 FES	67.2 ± 18.7	NC	T0: 0.8 ± 1 S4: 1.9 ± 1.9
Pan & al., 2016	32 SCZ	17/15	41 ± 15	NC	23.1 ± 2.5	Aucun	2 semaines 32 SCZ	NC	NC	T0: 9.8 ± 7.6 [†] S2: 2.8 ± 2.7
Sobis & al., 2015	17 SCZ	10/7	51.1 ± 11.8	83.0 ± 15.5	25.4 ± 4.4	Tous	4 semaines 17 SCZ	61.8 ± 16.4	24.7 ± 4.4	4.1 ± 1.7 [†] 2.1 ± 0.9
Stefanovic & al., 2015	78 FES	33/45	NC	100.1 ± 13.0	NC	Aucun	4 semaines 78 SCZ	55.0 ± 21.8	NC	T0: 7.8 ± 20.9 S4: 3.7 ± 2.1
Steiner & al., 2020	124 SCZ	80/44	37.7 ± 14.6	47 ± 22.5	24.8 ± 5.2	Aucun	6 semaines 79 SCZ	16 ± 15.9	26.22 ± 4.8	T0: 2.7 ± 2.25 S6: 2.3 ± 2.3

Abbreviations: H: homme F: femme, IMC: Indice de masse corporelle, SCZ: schizophrénie FES: premier épisode de schizophrénie NC: non communiqué. AP: antipsychotiques, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein CRP: C-reactive protein. * moyenne ± DS [†]différence significative entre les deux groupes [§] datas brutes non convertibles en mg/L.

¹ incluant 26.1% de premier épisode de schizophrénie

²Score moyen total à la PANSS converti depuis le score total moyen à la BPRS selon les corrélations psychométriques de Leucht et al. (2013)

3.1.2. Qualité méthodologique des études

La qualité méthodologique des études s'étendait entre des scores totaux de 3 et 8 sur l'échelle mNOS (Annexe 2 – Tableau S3 et S4). La qualité de sélection, dont le sous-score s'étend de 1 à 4 pour nos études, était souvent impactée par le choix de nombreuses études d'inclure leur groupe contrôle à partir de membres du personnel hospitalier ou de donneurs sanguins plutôt qu'à partir de volontaires pris au sein de la même commune que les patients, plus représentatifs de la population générale. La comparabilité des études était souvent assez faible (sous-score entre 0 et 2) car la plupart des études n'investiguaient pas la CRP en critère de jugement principal et de fait n'ajustaient pas forcément leurs résultats sur les variables confondantes connues pour l'inflammation que nous avons identifiées (âge, IMC), mais plutôt sur les variables confondantes qui pourraient avoir un impact sur leur critère de jugement principal.

3.1.3. Patient en phase stable schizophrénie versus témoins sains

Les 24 études incluses dans cette analyse comprenaient 2002 patients atteints de schizophrénie stable au niveau de leur symptomatologie avec un traitement antipsychotique et 1333 contrôles sains. Un niveau de CRP significativement supérieur a été démontré chez les patients par rapport aux témoins (DMS=0,48 IC95% [0,27-0,69]; $p < 0,01$; test d'hétérogénéité : $\chi^2 = 159,29$, $p < 0,01$, $I^2 = 86\%$) (Figure 6 et Annexe 2 – Figure S1). Les analyses de sensibilité « leave-one out » ne changeaient pas les résultats. Concernant l'analyse de méta-régression, le meilleur modèle (R^2 ajusté = 0,44 ; $F = 11,56$; $p = 0,004$) pour ce sous-ensemble de patients incluait uniquement la DMS de l'IMC ($\beta = 1,17$, $p = 0,001$). Le test de régression d' Egger's montre une asymétrie du funnel plot ($p = 0.03$).

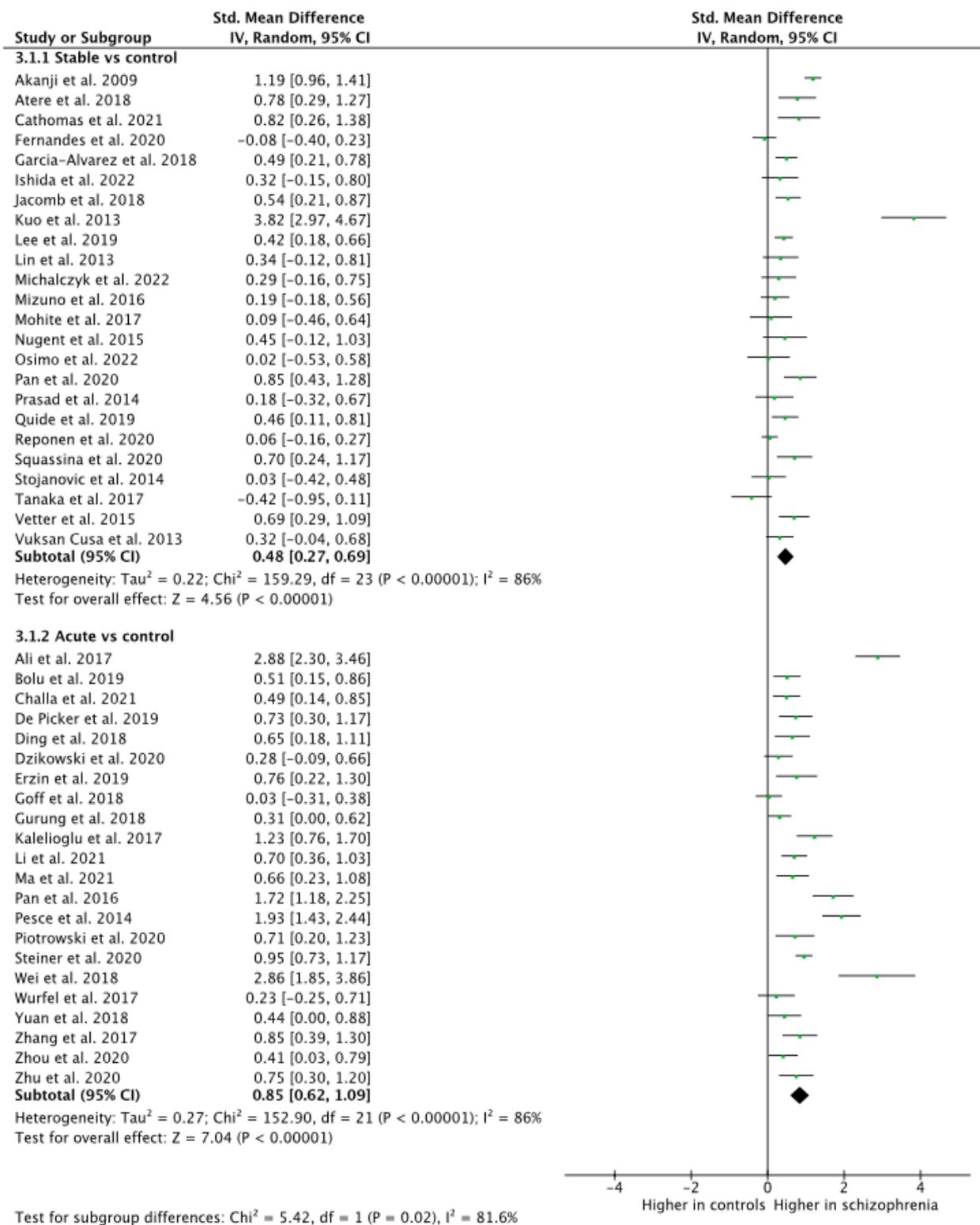


Figure 6. Méta-analyse des différences moyennes standardisées de CRP entre patients atteints de schizophrénie en phase aiguë de la maladie (Acute) ou en phase stable de la maladie (Stable) et contrôles sains (Controls)

3.1.4. Patients schizophrènes en phase aiguë versus témoins sains

Les 22 études incluses dans cette analyse regroupaient 1233 patients et 1257 contrôles. Les patients en phase aiguë avaient des niveaux de CRP moyen plus élevés que les témoins (DMS=0,85 CI95% [0,62-1,09] ; $p < 0,00001$; hétérogénéité : $\chi^2 = 152,9$, $p < 0,00001$, $I^2 = 86\%$) (Figure 6 et Annexe 2 - Figure S2). Les analyses de sensibilité « leave-one out » ne modifiaient pas les résultats. Le test de regression de Egger's montrait une asymétrie du funnel plot ($p < 0,001$). Les analyses en sous-groupes montraient que les patients ayant un traitement antipsychotique au cours de l'épisode aigu avaient un niveau de CRP inférieur à celui des patients sans traitement ($\chi^2 = 5,48$, $p = 0,02$) (Figure 7 ; Annexe 2 – Figures S3-S4). Aucune différence n'a été trouvée selon le diagnostic (premiers épisodes de schizophrénie versus exacerbations aiguës de schizophrénie chronique) ($\chi^2 = 2,26$, $p = 0,13$) (Figure 8 ; Annexe 2 – Figures S5-S6). Concernant l'analyse de méta-régression, le meilleur modèle explicatif de la différence de niveau de CRP observée entre les patients en phase aiguë de schizophrénie et les contrôles (R^2 ajusté=0,767 ; $F=15,26$; $p < 0,001$) incluait les variables suivantes : DMS de l'âge ($\beta = -1,1$, $p < 0,01$), DMS de l'IMC ($\beta = 1,63$, $p = 0,001$), et statut de premier épisode de schizophrénie ou non ($\beta = -0,9$, $p = 0,02$).

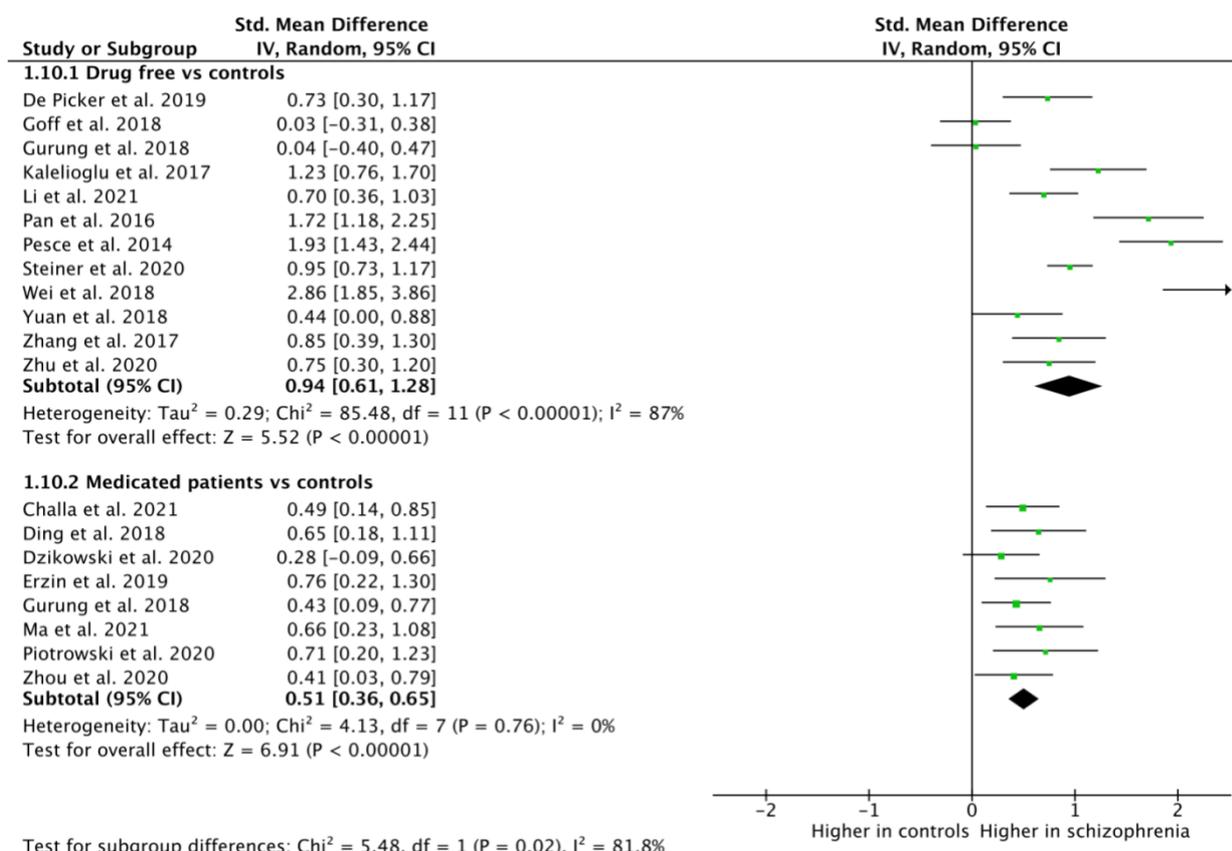


Figure 7. Forest plot concernant l'impact du traitement chez les patients atteints de schizophrénie en phase aiguë

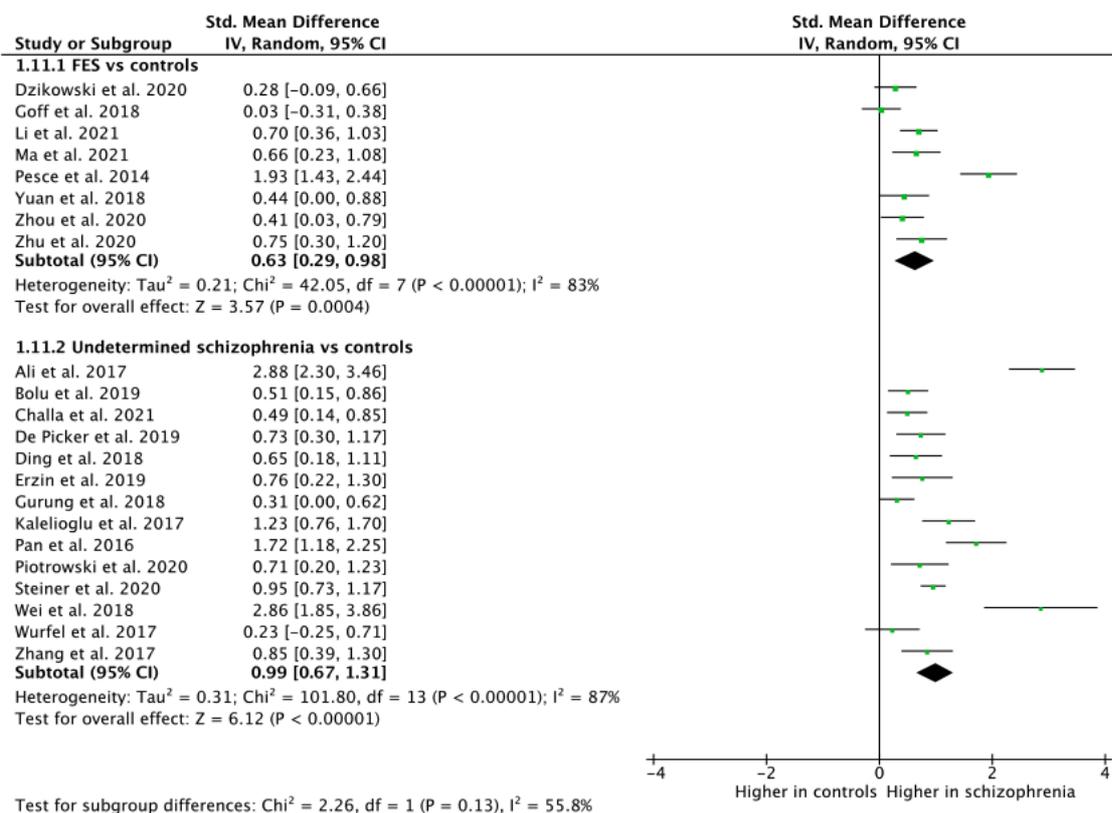


Figure 8. Forest plot comparant les patients atteints d'un premier épisode de schizophrénie versus les patients étant atteints de schizophrénie chronique

3.1.5. Patients en phase aiguë versus en phase stable de schizophrénie

Au sein de notre méta-analyse, nous avons observé que les patients en phase aiguë de schizophrénie présentaient des niveaux de CRP plus élevés que ceux étant en phase stable ($\chi^2 = 5.42$, $p = 0,02$, $I^2=81.6\%$) (Figure 6). Les analyses secondaires n'ont pas montré de différence significative du niveau de CRP si l'on considère uniquement le sous-groupe de patients ayant un traitement antipsychotique en phase aiguë comparé à l'ensemble des patients stables qui avaient, eux, tous un traitement antipsychotique ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,88$) (Figure 9).

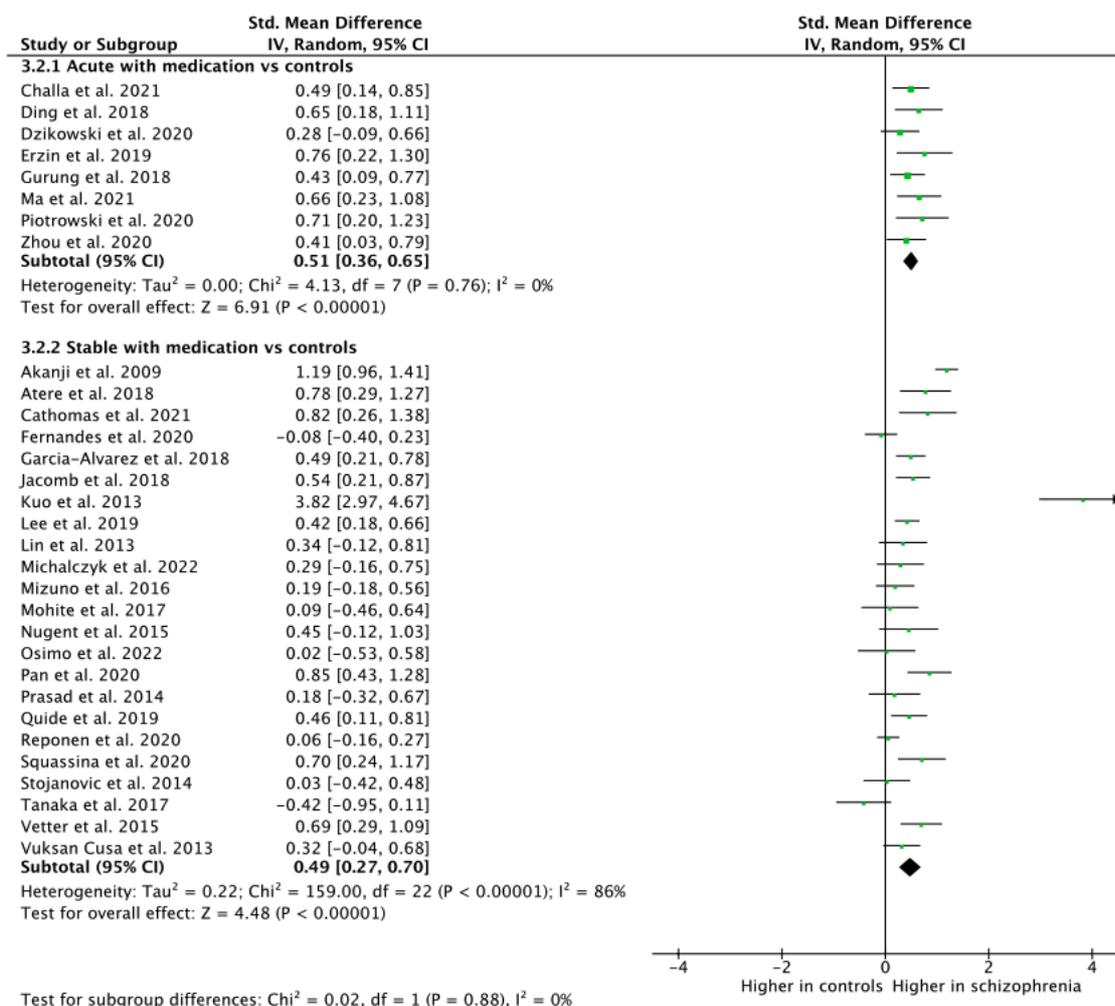


Figure 9. Forest plot comparant les patients ayant un traitement antipsychotique par rapport aux contrôles.

3.1.6. Patients en phase aiguë versus en phase stable de schizophrénie : suivi longitudinal

Les 9 études incluses dans cette analyse regroupaient 527 patients atteints de schizophrénie. Par rapport à l'admission, lors de la phase de stabilité clinique, une tendance statistique à une diminution du niveau de CRP a été trouvée (DMS=0,45 IC95% [-0,02-0,09] ; p = 0,06 ; hétérogénéité : $\chi^2 = 100.74$, p < 0,00001, I² = 92%) (Figure 10 et S7). Les analyses de sensibilité « leave-one out » montraient que la diminution devenait significative lors de l'exclusion de Goff et al. (2018) (p = 0,05) ou encore de Ma et al. (2021) (p < 0,01). Ni l'IMC, ni l'âge, ni le genre, ni le statut tabagique n'influençaient significativement les résultats de la méta régression.

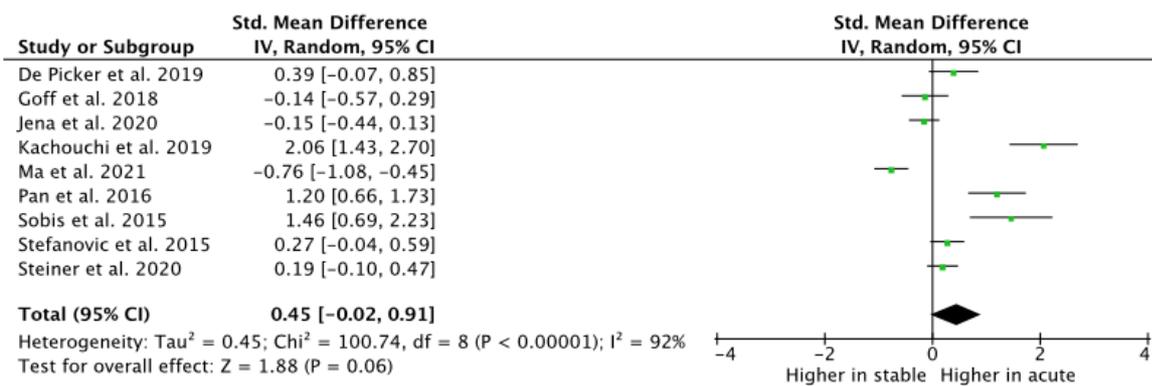


Figure 10. Forrest plot des études longitudinales évaluant la variation de CRP entre un état aigu et une phase stable lors d'un épisode de schizophrénie

Résumé des principaux résultats de la méta-analyse :

- Les patients atteints de schizophrénie ont des niveaux plus élevés de CRP que les contrôles lors des exacerbations aiguës de leur maladie mais également lorsqu'ils sont stables cliniquement.
- Cependant lors des exacerbations aiguës les niveaux de CRP sont plus importants que lors des phases de stabilité.
- Les traitements antipsychotiques semblent influencer les niveaux de CRP quel que soit l'état clinique du patient

3.2. RESULTATS DE LA COHORTE RETROSPECTIVE EVALUANT LES MARQUEURS IMMUNITAIRES CHEZ LES PATIENTS AYANT NECESSITE UN ISOLEMENT THERAPEUTIQUE

3.2.1. Description de la population incluse

Les données de cent vingt-cinq patients ont été initialement extraites. Vingt-neuf patients ont été exclus car ils avaient un taux de leucocytes supérieur à 10 Giga/litre et 27 ont été exclus du fait de comorbidités neurologiques, infectieuses, auto-immunes ou encore parce qu'ils utilisaient des traitements anti-inflammatoires. Quarante-vingt-dix-neuf patients ont été inclus dans cette étude (71 dans le groupe n'ayant pas nécessité d'isolement thérapeutique et 28 dans le groupe en ayant nécessité). Les données du suivi ont été recueillies chez soixante-cinq patients (41 dans le groupe n'ayant pas nécessité d'isolement et 24 dans le groupe ayant nécessité un isolement thérapeutique). Les principales caractéristiques de cette population sont décrites dans le tableau 4. L'IMC était plus important dans le groupe n'ayant pas nécessité d'isolement thérapeutique ($p = 0,03$). Le score à la PANSS totale ($p = 0,02$), les sous-scores à la PANSS symptômes positifs ($p = 0,047$) et symptômes généraux ($p = 0,01$) étaient plus élevés chez les patients ayant nécessité un isolement thérapeutique. Aucune différence n'a été retrouvée concernant l'âge, le genre, le statut tabagique et le diagnostic. Notamment, il y avait la même proportion de patients ayant une psychose dans les deux groupes ($p = 0,5$). Aucune différence n'a été retrouvée en ce qui concerne les thérapeutiques à l'admission et après la levée de l'isolement thérapeutique. La durée moyenne d'isolement thérapeutique était de 10,3 jours. Les motifs principaux d'isolement thérapeutique étaient l'agitation ainsi que l'agressivité.

3.2.2. Isolement et marqueurs immunitaires

Durant l'isolement thérapeutique, nous avons trouvé un niveau plus faible de lymphocytes ($p = 0,01$), et de polynucléaires basophiles ($p = 0,03$) dans le groupe ayant nécessité un isolement thérapeutique comparé au groupe n'en ayant pas nécessité. Nous avons également trouvé un ratio neutrophile sur lymphocyte (NLR) ($p < 0,01$) plus important dans le groupe ayant bénéficié d'un isolement thérapeutique et une absence de différence pour les ratios monocytes sur lymphocytes (MLR) ou plaquettes sur lymphocytes (PLR). Après ajustement sur l'âge, le genre, le statut tabagique, le traitement, l'IMC et le diagnostic, toutes

les différences trouvées dans l'analyse univariée restaient significatives notamment pour les niveaux de lymphocytes ($p < 0,01$), de polynucléaires basophiles ($p < 0,01$) et le NLR ($p = 0,02$). De plus, un niveau de MLR devenait plus important dans le groupe ayant nécessité un isolement thérapeutique ($p = 0,04$) (Tableau 5 et Figure 11.). Aucune différence n'a été constatée concernant le niveau de CRP (cut off > 2mg/dl) entre les deux groupes ($p = 0,99$).

Après l'isolement thérapeutique, nous ne trouvons aucune différence entre les deux groupes en analyse uni ou multivariée. Entre ces deux temps, une augmentation des niveaux de lymphocytes ($p = 0,01$), de polynucléaires basophiles ($p = 0,03$), et de polynucléaires éosinophiles ($p < 0,01$) et une diminution du NLR ($p = 0,04$) ont été trouvées dans le groupe ayant nécessité un isolement thérapeutique. Durant cette même période, une augmentation du niveau de monocytes ($p = 0,03$), de polynucléaires éosinophiles ($p < 0,01$) et neutrophiles ($p = 0,04$) a été retrouvée dans le groupe n'ayant pas nécessité d'isolement thérapeutique. L'évolution du NLR ($p = 0,03$) différait entre les deux groupes avec une diminution de ce marqueur dans le groupe ayant bénéficié d'un isolement thérapeutique et une augmentation dans l'autre groupe. De plus, une tendance statistique à une plus grande augmentation du niveau de lymphocytes ($p = 0,05$) a été trouvée dans le groupe ayant bénéficié d'un isolement thérapeutique. Cependant cette différence d'évolution pour le NLR ne restait pas significative lors de l'ajustement sur les facteurs de confusion ($p = 0,08$) et des tendances statistiques ont été trouvées pour les niveaux de leucocytes ($p = 0,08$), de lymphocytes ($p = 0,08$) et de neutrophiles ($p = 0,06$) (Tableau 5 et Figure 11). Après la période d'isolement thérapeutique, aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes concernant le niveau de CRP (cut-off > 2mg/dl) ($p = 0,8$).

Tableau 4. Caractéristiques de la population incluse dans l'étude sur les marqueurs immunitaires et isolement thérapeutique

		Isolement		p
		Non (n = 71)	Oui (n = 28)	
Age (années)		39,8 (16.3)	36,8 (12.5)	0,52
Genre F (%)		41	43	0,85
IMC (kg/m ²)		24,6 (5,9)	21.8 (4,6)	0,03
Diagnostic (%)	Schizophrénie	33,8	50	0,44
	Trouble schizo-affectif	9,9	7,1	
	PEP	15,5	10,7	
	Trouble bipolaire	15,5	10,7	
	EDC avec symptômes psychotiques	7	3,6	
	Autre trouble psychotique	5,6	0	
	EDC sans symptômes psychotiques	8,5	17,9	
	Autre	4,2	0	
Traitement initiaux (%)	Rupture de traitement	76,1	78,6	0,79
	Jamais de traitement	36,6	35,7	0,93
	AP	15,7	17,9	0,79
	AD	11,4	10,7	0,92
	Thymorégulateurs	2,9	10,7	0,11
	Anxiolytiques	5,7	0	0,2
Score PANSS*	Total	83,8 (23,7)	102,7 (24,3)	<0,01
	Positive	23,3 (7,1)	28,7 (9,7)	0,01
	Negative	19,6 (9,9)	23,5 (8,4)	0,1
	Generale	41 (10,8)	50,6 (12,7)	<0,01
Statut tabagique (%)		51	63	0,85

Toutes les données continues sont indiquées en moyennes (SD) ; IMC : indice de masse corporelle ; PEP : Premier épisode psychotique ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; AP : Antipsychotique ; AD : Antidépresseur ; * Seulement pour patients ayant une psychose

Tableau 5. Résumé des principaux résultats de l'étude sur les marqueurs immunitaires et isolement thérapeutique

	Durant isolement				Après isolement				Différence durant/ après isolement					
	Isolement - (n = 71)	Isolement + (n = 28)	p uni	p adj	Isolement - (n = 41)	Isolement + (n = 24)	p uni	p adj	Isolement - (n = 41)	p	Isolement + (n =24)	p	Isolement - vs Isolement + p uni	Isolement - vs Isolement + p adj
Leucocytes	6,61 (±1,83)	7,69 (±1,4)	0,83	0,67	7,12 (±2,45)	6,56 (±1,90)	0,60	0,30	0,87	0,06	-0,21	0,69	0,08	0,21
Lymphocytes	2,1 (±0,69)	1,71 (±0,59)	0,01	<0,01	1,99 (±0,77)	2,08 (±0,55)	0,21	0,52	0,04	0,67	0,40	0,01	0,03	0,11
Monocytes	0,5 (±0,16)	0,51 (±0,16)	0,76	0,55	0,54 (±0,19)	0,78 (±0,85)	0,09	0,27	0,05	0,03	0,27	0,05	0,30	0,22
Plaquettes	274 (±95,6)	249,9 (±68,5)	0,28	0,16	283 (±72,9)	254 (±59,4)	0,11	0,18	17,5	0,02	11,7	0,34	0,66	0,97
Basophiles	0,04 (±0,03)	0,03 (±0,02)	0,03	< 0,01	0,04 (±0,03)	0,08 (±0,13)	0,73	0,28	0,004	0,23	0,05	0,03	0,26	0,15
Éosinophiles	0,21 (±0,17)	0,15 (±0,14)	0,09	0,18	0,25 (±0,17)	0,26 (±0,15)	0,64	0,64	0,08	<0,01	0,1	<0,01	0,67	0,42
Neutrophiles	3,8 (±1,5)	4,2 (±1,3)	0,14	0,11	4,2 (±1,99)	3,71 (±1,7)	0,39	0,55	0,68	0,04	-0,39	0,30	0,06	0,14
NLR	1,97 (±1,07)	3,22 (± 3,18)	<0,01	0,02	2,33 (±1,33)	1,88 (±0,9)	0,25	0,37	0,34	0,16	-1,21	0,04	0,03	0,08
MLR	0,26 (±0,13)	0,37 (± 0,3)	0,12	0,04	0,29 (±0,11)	0,39 (±0,43)	0,62	0,21	0,01	0,15	0,03	0,54	0,89	0,33
PLR	141,1 (±59,4)	184,9 (±158,2)	0,23	0,20	158 (±63,1)	126 (±34,4)	0,09	0,39	0,5	0,41	-48,2	0,13	0,31	0,14

Ajustement sur âge, genre, traitement, diagnostic, IMC, statut tabagique, NLR: Neutrophiles sur Lymphocytes Ratio ; MLR: Monocytes sur Lymphocytes Ratio ; PLR: Plaquettes sur Lymphocytes Ratio

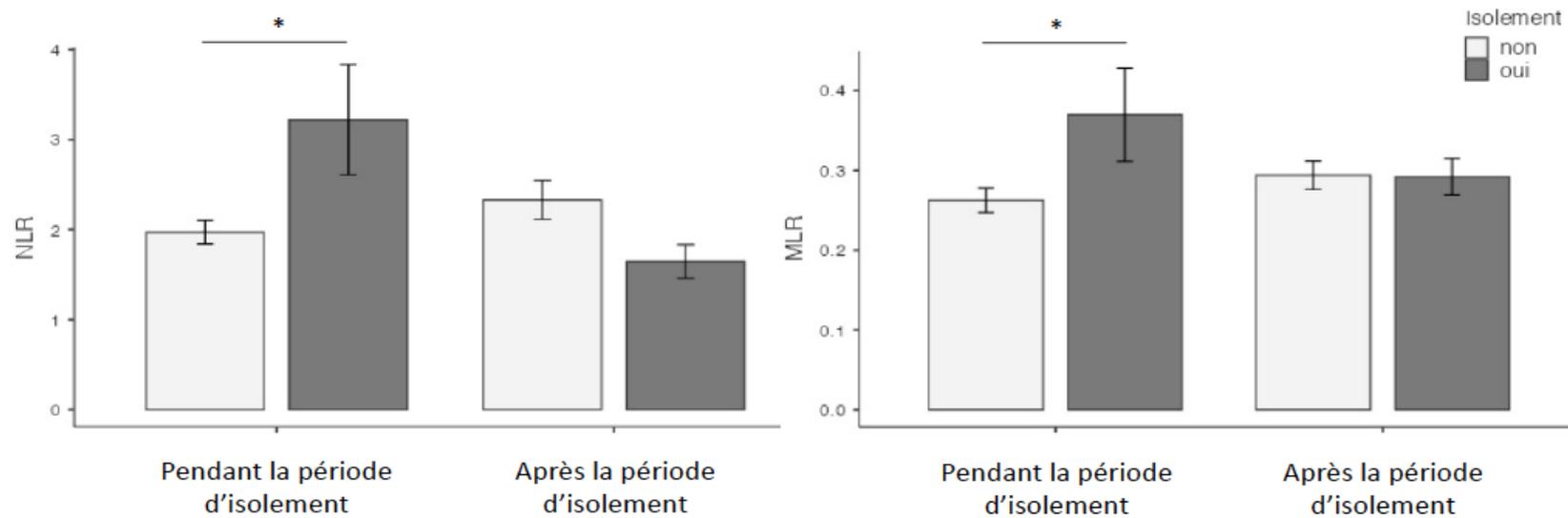


Figure 11. Évolution des ratios de neutrophiles sur lymphocytes et des monocytes sur lymphocytes avant et après période d'isolement thérapeutique

3.2.3. Corrélations entre les marqueurs immunitaires initiaux et les variables cliniques

Dans le groupe ayant nécessité un isolement thérapeutique initialement, chez les patients atteints de psychose, nous avons trouvé une corrélation négative entre le score PANSS total et le niveau de polynucléaires basophiles ($r = -0,48$; $p = 0,049$) (Annexe 3 ; Figure S8), entre le sous-score de symptômes positifs à la PANSS et le niveau de polynucléaires neutrophiles ($r = -0,6$; $p = 0,01$) (Annexe 3 ; Figure S9) et basophiles ($r = -0,53$; $p = 0,03$) (Annexe 3 ; Figure S10) et entre le sous-score de symptômes généraux à la PANSS et le niveau de neutrophiles ($r = -0,51$; $p = 0,04$) (Annexe 3 ; Figure S11) et de basophiles ($r = -0,5$; $p = 0,04$) (Annexe 3 ; Figure S12). Nous avons également trouvé une tendance statistique pour une corrélation positive entre le sous-score de symptômes négatifs à la PANSS après isolement et le NLR initial ($r = 0,5$; $p = 0,08$), le MLR initial ($r = 0,52$, $p = 0,06$) et le PLR initial ($r = 0,52$; $p = 0,06$).

3.2.4. Corrélations entre les marqueurs immunitaires après isolement et les variables cliniques

Dans le groupe isolement+, chez les patients atteints de psychose, nous avons trouvé une corrélation positive entre le niveau de monocytes et le sous-score de symptômes négatifs à la PANSS après isolement ($r = 0,54$; $p = 0,045$) (Annexe 3 ; Figure S13). Nous avons également trouvé des corrélations positives entre le PLR ($r = 0,53$; $p = 0,05$) (Annexe 3 ; Figure S14), le MLR ($r = 0,59$; $p = 0,03$) (Annexe 3 ; Figure S15) et une tendance statistique pour l'évolution du niveau de monocytes ($r = 0,52$; $p = 0,06$) et le sous-score de symptômes négatifs à la PANSS après isolement. Pour terminer, nous avons trouvé une corrélation positive entre l'évolution du MLR et le sous-score de symptomatologie générale à la PANSS ($r = 0,57$; $p = 0,04$) (Annexe 3 ; Figure S16) et une tendance statistique avec le sous-score de symptômes négatifs ($r = 0,52$; $p = 0,06$).

Résumé des principaux résultats de l'étude évaluant les marqueurs immunitaires lors d'un isolement thérapeutique :

- Des niveaux plus faibles de lymphocytes et polynucléaires basophiles et plus important de NLR et MLR ont été trouvés chez les patients lors de l'isolement thérapeutique par rapport aux autres patients,
- Après la période d'isolement thérapeutique, une restauration des niveaux de ces marqueurs a été trouvée (*i.e* pas de différence entre les deux groupes)

4. ÉVALUATION DE L'IMPACT DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS SUR LES MARQUEURS IMMUNITAIRES DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES PSYCHIATRIQUES

4.1. RESULTATS DE LA COHORTE RETROSPECTIVE DE PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE

4.1.1. Descriptions de la population incluse

Les caractéristiques des patients à l'admission sont présentées dans le tableau 6. Trente-huit patients ont été inclus dans cette étude. Dix-sept patients avaient un prélèvement urinaire positif pour le THC à leur admission et ont donc été intégrés dans le groupe SCZ THC+ tandis que 21 patients étaient négatifs pour ce prélèvement et ont donc été inclus dans le groupe SCZ THC-. L'échantillon se constituait principalement de patients masculins sans différence entre les groupes, avec 94,1% d'hommes dans le groupe SCZ THC+ et 85,7% dans le groupe SCZ THC-. De même, on ne notait pas de différence d'âge moyen entre les groupes (moyenne de 32,7 ans chez les SCZ THC+ et 38,5 ans chez les SCZ THC-). Au regard de l'âge des patients, la durée moyenne de maladie était étonnamment courte (24,5 mois dans le groupe THC+ et 21,6 mois dans le groupe THC-) pouvant suggérer une entrée tardive dans les soins. Cette durée était cependant comparable entre les groupes ($p=0,92$). L'IMC des patients était semblable entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant le diagnostic. Douze pourcents des patients du groupe SCZ THC+ présentaient un trouble schizoaffectif contre 33% dans le groupe SCZ THC-, le reste des patients inclus étant atteint d'une schizophrénie. Il n'a pas été retrouvé de différence entre les deux groupes concernant la PANSS totale (score total PANSS moyen à 89.8 dans le groupe SCZ THC+ versus 101,2 dans le groupe SCZ THC-), ni ses sous-scores. Enfin, on note une tendance à une proportion plus élevée de patients tabagiques dans le groupe SCZ THC+ ($p=0,05$). A 4 semaines, une réévaluation a été faite chez 19 patients ayant un dosage de CRP à cet instant du suivi (8 dans le groupe SCZ THC+ et 11 dans le groupe SCZ THC-).

Tableau 6. Caractéristiques de l'échantillon inclus dans l'étude portant sur l'évolution des marqueurs immunitaires après sevrage en cannabis chez les patients schizophrènes

		SCZ THC+ (n= 17) Moyenne (DS)	SCZ THC- (n = 21) Moyenne (DS)	p	Test
Age (années)		32,7 (8,2)	38,5 (11,4)	0,22	Mann-Whitney
Genre H/F Nb (%)		16 (94,1%) / 1 (5,9%)	18 (85,7%) / 3 (14,3%)	1	Fisher
Durée de la maladie (mois)		24,5 (38,8)	21,6 (34,3)	0,92	Mann-Whitney
IMC (kg/m ²)		22 (3,13)	23,9 (5,54)	0,17	Mann-Whitney
Diagnostic	Schizophrénie	15 (88%)	14 (67%)	0,3	Fisher
	Trouble schizoaffectif	2 (12%)	7 (33%)		
Traitement à l'admission		AP (n = 8) AD (n = 2) TR (n = 0) BZD (n = 1) Rupture de traitement (n = 6) Naïf de traitement (n = 4)	AP (n = 6) AD (n = 0) TR (n = 1) BZD (n = 3) Rupture de traitement (n = 10) Naïf de traitement (n = 5)	0,42 0,19 1 0,61 0,44 1	Chi ² Fisher Chi ² Fisher Fisher Fisher
Score MADRS		8,44 (6,15) *	13,53 (10,4)	0,3	Mann-Whitney
Score PANSS	Total	89,8 (22,2) *	101,7 (20,6)	0,19	Mann-Whitney
	PANSS-P	25,6 (8,85) *	27,7 (6,99)	0,5	Mann-Whitney
	PANSS-N	20 (9,23) *	26,1 (9,78)	0,1	Mann-Whitney
	PANSS-G	44,2 (10,1) *	47,9 (11,15)	0,39	Mann-Whitney
Fumeurs Nb (%)		16 (94,1%)	13 (61,9%)	0,05	Fisher
Taux de THC urinaire (ng/mL)		1185,4 (19,6)			
Autres toxiques		2	0		
	Cocaïne	2 (11,8%)	0 (0%)		
	Opioides	0	0		

SCZ : schizophrénie ; THC : tétrahydrocannabinol ; H : hommes F : Femmes IMC : Indice de Masse Corporelle
AP : antipsychotiques ; AD : antidépresseurs TR : thymorégulateurs ; BZD : Benzodiazépines ; DS : Déviation Standard ;
Nb : Nombre ; * données pour 10 patients

4.1.2. Cannabis et marqueurs immunitaires à l'admission

Au sein du groupe SCZ THC+ nous avons trouvé une tendance à des niveaux de CRP à l'admission plus bas que dans le groupe SCZ THC- (respectivement $0,19 \pm 0,4$ vs $0,49 \pm 0,48$; $p = 0,06$) (tableau 7, Figure 12A). Dans le modèle de régression linéaire incluant le statut tabagique et l'IMC comme variables confondantes, le groupe SCZ THC+ présentait des valeurs de CRP significativement plus basse que le groupe SCZ THC- ($p = 0,045$). Cette différence persistait dans le second modèle de régression linéaire comportant le statut tabagique et le genre comme variables confondantes ($p = 0,016$). Les niveaux de fibrinogènes ne différaient pas entre les deux groupes.

Le groupe SCZ THC+ a un niveau de lymphocytes plus important que le groupe SCZ THC- ($p = 0,01$). Cette différence reste significative quand nous prenons en compte le statut tabagique et le sexe comme facteurs confondants ($p = 0,02$) mais ne persiste pas lorsque l'on prend le statut tabagique et l'IMC comme facteurs confondants ($p = 0,14$). Aucune différence n'a été retrouvée à l'admission pour les niveaux de leucocytes, de neutrophiles, de monocytes, de basophiles ou encore d'éosinophiles (tableau 7, Figure 12B).

Tableau 7. Résumé des différents paramètres immunitaires mesurés au sein des deux groupes SCZ THC+ et SCZ THC-

	A l'admission			A 4 semaines		
	SCZ THC+ (n= 17) Moyenne (DS)	SCZ THC- (n = 21) Moyenne (DS)	p	SCZ THC+ (n= 8) Moyenne (DS)	SCZ THC- (n =16) Moyenne (DS)	p
Log10 (CRP)	0,19 (0,4)	0,49 (0,48)	0,06	0,77 (0,56) * ^a	0,47 (0,53) ^a	0,32
Fibrinogène (g/L)	3,28 (0,57)	3,43 (0,53)	0,48	4,23 (1,27) ^b	3,07 (0,74) ^b	NC ^b
Leucocytes (10 ⁹ /L)	7,24 (2,15)	6,12 (2,07)	0,12	8,25 (1,73)	6,96 (2,3)	0,11
Neutrophiles (10 ⁹ /L)	3,96 (1,57)	3,48 (1,53)	0,22	4,34 (1,6)	4,15 (2,14)	0,52
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	2,44 (0,64)	1,89 (0,7)	0,01	2,72 (0,66) *	2,01 (0,65)	0,02
Monocytes (10 ⁹ /L)	0,54 (0,18)	0,50 (0,2)	0,44	0,68 (0,24) *	0,55 (0,17)	0,17
Basophiles (10 ⁹ /L)	0,04 (0,03)	0,03 (0,01)	0,33	0,05 (0,03) *	0,05 (0,04) *	0,29
Éosinophiles (10 ⁹ /L)	0,25 (0,26)	0,21 (0,13)	0,98	0,32 (0,13)	0,27 (0,18)	0,21

SCZ : schizophrénie THC : tétrahydrocannabinol DS : déviation standard * Différence significative par rapport au niveau mesuré à l'admission (p<0,05) ^a Nombre de données de patients pour la CRP à 4 semaines : SCZ THC+ n=8, SCZ THC- n=11^b Nombre de données de patients pour le fibrinogène à 4 semaines : SCZ THC+ n= 3, SCZ THC- n=7, p-value non calculable (NC) au vu du faible nombre de données.

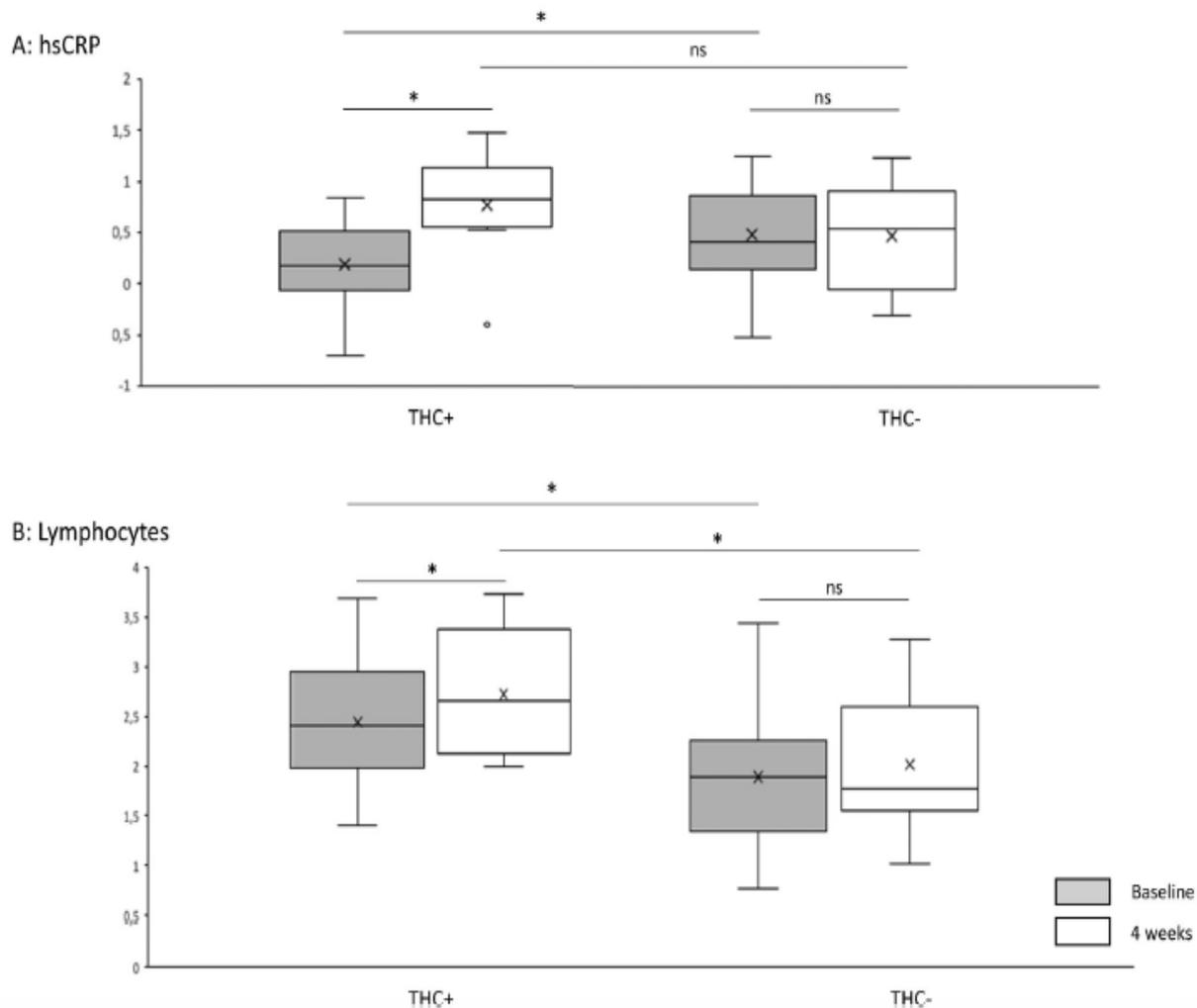


Figure 12. (A) Variation du niveau de CRP chez les patients atteints de schizophrénies THC+ et THC- entre l'admission et les 4 semaines de suivi. Un niveau plus bas de CRP a été trouvé dans le groupe SCZ THC+ par rapport au groupe SCZ THC- à l'admission. Une augmentation significative du niveau de CRP entre l'admission et 4 semaines de suivi a été trouvée dans le groupe SCZ THC+ alors qu'aucune différence n'a été trouvée dans le groupe SCZ THC-. Aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes à 4 semaines de suivi. (B) Variation du niveau de lymphocytes chez les patients atteints de schizophrénie THC+ et THC- entre l'admission et 4 semaines de suivi. Un niveau plus faible de lymphocytes a été trouvé dans le groupe SCZ THC- par rapport au groupe SCZ THC+ à l'admission et à 4 semaines de suivi. Une augmentation significative du niveau de lymphocyte a été trouvée entre l'admission et 4 semaines de suivi dans le groupe SCZ THC+ mais pas dans le groupe SCZ THC-. * : $p < 0,05$; ns : non significatif.

4.1.3. Cannabis et marqueurs immunitaires à 4 semaines

Les niveaux de CRP ne différaient pas significativement entre les deux groupes (SCZ THC+ $0,77 \pm 0,56$ vs SCZ THC- $0,47 \pm 0,53$; $p = 0,32$) (tableau 7 ; Figure 12A). Ces résultats restaient non significatifs quand ils étaient contrôlés par les facteurs de confusion (sexe ; IMC ou statut tabagique). Une augmentation significative du niveau de CRP entre l'admission et 4 semaines de suivi a été observée dans le groupe SCZ THC+ (respectivement $0,19 \pm 0,4$ et $0,77 \pm 0,56$; $p = 0,016$) alors qu'aucune différence n'a été trouvée dans le groupe SCZ THC- (respectivement $0,49 \pm 0,48$ et $0,47 \pm 0,53$; $p = 0,52$). Un niveau plus important de lymphocytes a été trouvé dans le groupe SCZ THC+ comparé au groupe SCZ THC- ($p = 0,02$) (Figure 12B). Cette différence persiste lors de l'ajustement avec le statut tabagique et le sexe ($p = 0,04$) et une tendance statistique persiste lors de l'ajustement avec le statut tabagique et l'IMC ($p = 0,06$). Une augmentation significative des niveaux de lymphocytes (respectivement $2,44 \pm 0,63$ et $2,72 \pm 0,66$; $p = 0,03$), des niveaux de basophiles (respectivement $0,04 \pm 0,03$ et $0,05 \pm 0,03$; $p = 0,016$) a été trouvée. Les analyses concernant le fibrinogène n'ont pas pu être réalisées du fait du manque de données.

4.1.4. Corrélations entre les marqueurs immunitaires et les marqueurs cliniques chez les patients SCZ THC+

Nous trouvons une tendance statistique à une corrélation négative entre la variation du score à la PANSS totale entre l'admission et 4 semaines ($r = -0,643$; $p = 0,086$) et le niveau de CRP à l'admission. Nous trouvons également une corrélation négative entre la variation du sous-score de PANSS générale ($r = -0,786$; $p = 0,021$) (Annexe 4 ; Figure S17) et le niveau de CRP à l'admission. Une dernière corrélation négative a été trouvée entre le score à la PANSS à l'admission et le niveau de basophiles à l'admission ($r = -0,87$; $p < 0,01$) (Annexe 4 ; Figure S18).

Résumé des principaux résultats :

- Une augmentation des niveaux de CRP et de lymphocytes a été trouvée chez des patient atteints de schizophrénie après un arrêt de la consommation de cannabis alors qu'aucun changement n'a été mis en évidence chez les non-consommateurs.
- Un niveau initial de CRP plus faible a été trouvé chez les consommateurs de cannabis par rapport aux non-consommateurs.

4.2. RESULTATS DE LA COHORTE RETROSPECTIVE DE PATIENTS ATTEINTS DE PSYCHOSE

4.2.1. Description de la population incluse

Les caractéristiques des patients à l'admission sont présentées dans le tableau 8. Cent-deux patients ont été inclus dans cette étude (65 THC- vs 37 THC+) à l'admission et 68 patients ont été réévalués à 4 semaines (48 THC- vs 20 THC+). L'IMC était plus important dans le groupe THC- que dans le groupe THC+ (24,7 vs 22,2 ; $p < 0,01$). Les patients étaient plus âgés dans le groupe THC- que dans le groupe THC+ (40,4 vs 32,1 ans ; $p < 0,01$). Un pourcentage moins important de fumeurs a été retrouvé dans le groupe THC- vs THC+ (38% vs 95% ; $p < 0,01$). La répartition des diagnostics était également différente en fonction des groupes ($p < 0,01$). Nous n'avons pas retrouvé de différence entre les deux groupes concernant le sexe, le score à la PANSS totale et aux sous-scores, les traitements à l'admission.

4.2.2. Cannabis et marqueurs immunitaires à l'admission

Nous trouvons un nombre plus important de leucocytes ($p = 0,04$), de lymphocytes ($p = 0,01$) et de monocytes ($p = 0,01$) dans le groupe THC+. Aucune différence n'a été retrouvée pour les neutrophiles, les basophiles, les éosinophiles, les plaquettes, le fibrinogène ou encore la proportion de patients ayant une CRP supérieure à 3 mg/L. Aucune de ces différences ne persistaient lorsque les analyses étaient ajustées avec les facteurs confondants (âge, genre, statut tabagique, IMC et diagnostic) (tableau 9 et Figure 13).

Tableau 8. Caractéristiques de l'échantillon inclus dans l'étude portant sur l'évolution des marqueurs immunitaires après sevrage en cannabis chez les patients psychotiques

		THC - (n = 65)	THC + (n = 37)	p
Age, années		40,4 (±13,7)	32,1 (±9,85)	<0,01
Sexe ratio, M/F		45 (69%)/ 20 (31%)	29 (78%)/8 (22%)	0,32
Fumeurs		23 (38%)	35 (95%)	<0,01
IMC (kg/m ²)		24,7 (±4,52)	22,2 (±3,59)	<0,01
Diagnostic	SCZ	29 (45%)	19 (51%)	<0,01
	TB	15 (23%)	4 (11%)	-
	SCZ aff	10 (15%)	6 (16%)	-
	PEP	2 (3,1%)	8 (22%)	-
	EDC avec symptômes psychotiques	5 (7,7%)	0 (0%)	-
	Trouble délirant persistant	4 (6,2%)	0 (0%)	-
Sans traitement à l'admission		20 (31%)	12 (32%)	0,86
Jamais de traitement		21 (32%)	14 (38%)	0,57
Traitement à l'admission		AP (n = 18)	AP (n = 10)	0,94
		MS (n = 6)	MS (n = 0)	0,084
		AD (n = 10)	AD (n = 3)	0,37
		BZD (n = 7)	BZD (n = 1)	0,25
PANSS tot		88,2 (±22,3)	82,3 (±20,9)	0,22
PANSS pos		25,2 (±8,58)	24,5 (±8,83)	0,73
PANSS neg		20,5 (±9,25)	18,4 (±7,72)	0,24
PANSS gen		42,4 (±11,7)	39,4 (±8,31)	0,16
Glucose (mmol/L)		5,05 (±0,83)	4,88 (±1,3)	0,5
Cholestérol Total (mmol/L)		4,63 (±0,94)	4,58 (±0,91)	0,79
LDL (mmol/L)		2,63 (±0,84)	2,85 (±0,84)	0,51
HDL (mmol/L)		1,28 (±0,29)	1,23 (±0,33)	0,48
Triglycérides (mmol/L)		1,31 (±0,77)	1,25 (±0,83)	0,71

SCZ : schizophrénie ; SCZ aff : trouble schizo-affectif ; PEP : Premier épisode psychotique, EDC : Episode dépressif caractérisé, TB : Trouble bipolaire, THC : tetrahydrocannabinol ; IMC: Indice de masse corporel; AP : antipsychotique; AD : antidépresseur MS : thymorégulateur BZD : Benzodiazépine, LDL : Low Density lipoprotein cholesterol ; HDL : High-density lipoprotein cholesterol.

Tableau 9. Résumé des résultats concernant les patients atteints de psychoses

	Admission				4 semaines				Différence Avant/Après					
	THC - (n = 65)	THC + (n = 37)	p univ	p adj	THC - (n = 48)	THC + (n =20)	p uni	p adj	THC- (n = 48)	p	THC+ (n =20)	p	THC+ vs THC- puni	THC+ vs THC- padj
Leucocytes (10 ⁹ /L)	6.24 (±1.80)	7.01 (±1.61)	0.04	0.18	6.80 (±1.83)	8.29 (±2.46)	0.02	0.03	0.56	0.01	1.28	<0.01	0.01	< 0.01
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	1.96 (±0.661)	2.31 (±0.662)	0.01	0.63	1.95 (±0.567)	2.56 (±0.662)	<0.01	0.04	-0.006	0.87	0.25	0.01	<0.01	0.08
Monocytes (10 ⁹ /L)	0.477 (±0.144)	0.564 (±0.173)	0.01	0.17	0.535 (±0.177)	0.696 (±0.220)	0.01	< 0.01	-0.057	0.07	0.13	<0.01	0.03	0.05
Plaquettes (10 ⁹ /L)	259 (±71.3)	269 (±54.9)	0.21		269 (±72.5)	290 (±60.9)	0.15		9.59	0.04	21.4	0.06	0.1	0.82
Basophiles (10 ⁹ /L)	0.0373 (±0.02)	0.0422 (±0.02)	0.24		0.0452 (±0.029)	0.0445 (±0.024)	0.63		0.008	<0.01	0.002	0.12	0.92	
Éosinophiles (10 ⁹ /L)	0.195 (±0.149)	0.219 (±0.201)	0.52		0.276 (±0.193)	0.330 (±0.135)	0.052	0.73	0.081	<0.01	0.111	<0.01	0.06	0.54
Neutrophiles (10 ⁹ /L)	3.56 (±1.55)	3.95 (±1.23)	0.09	0.25	3.97 (±1.64)	4.65 (±2.20)	0.33		0.410	0.07	0.702	0.04	0.34	
Fibrinogène (g/L)	3.29 (±0.513)	3.38 (±0.658)	0.6		3.20 (±0.627)	3.15 (±0.484)	0.97		-0.083	0.82	-0.225	0.48	0.24	
CRP > 3 mg/l	38%	34%	0.74		41%	37%	0.76							

Ajustement sur IMC, Genre, Statut tabagique, diagnostic et âge

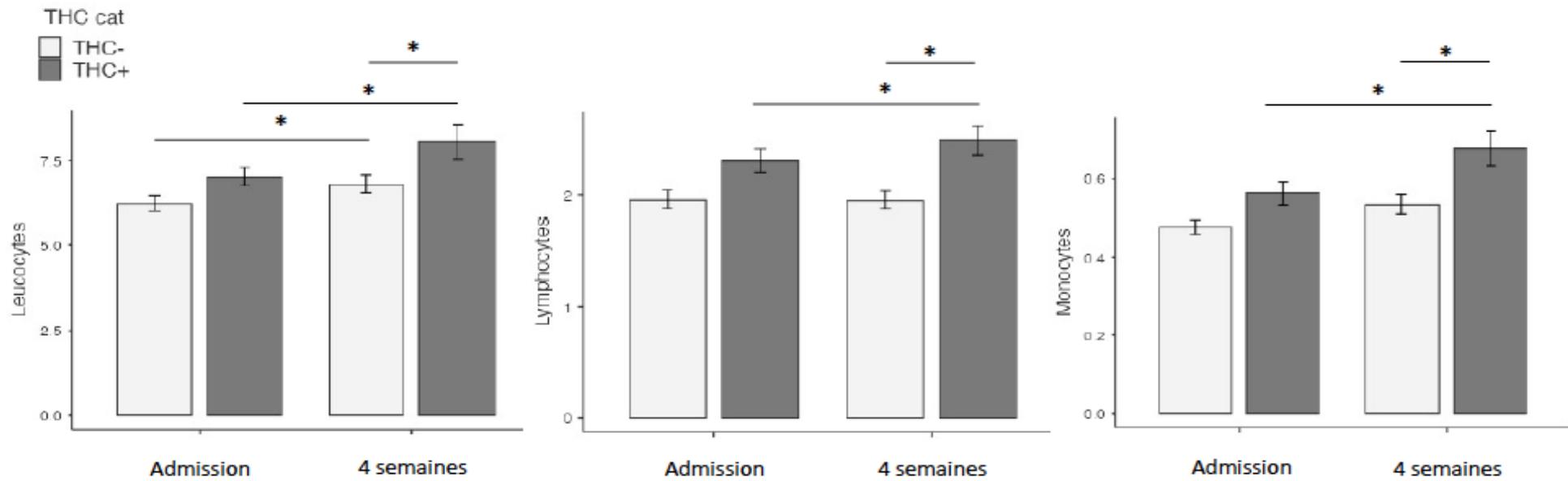


Figure 13. Variations du nombre de leucocytes, lymphocytes, monocytes chez les patients atteints de psychoses THC+ et THC- entre l'admission et le suivi à 4 semaines. * : $p < 0,05$

4.2.3. Cannabis et marqueurs immunitaires à 4 semaines

Un niveau plus élevé de leucocytes ($p = 0,02$), de lymphocytes ($p < 0,01$) et de monocytes ($p = 0,01$) dans le groupe THC+ a été trouvé. Aucune différence n'a été trouvée concernant les niveaux des neutrophiles, des basophiles, des éosinophiles, des plaquettes, du fibrinogène ou encore du taux de patients ayant une CRP $> 3\text{mg/L}$. Lorsque l'on prend en compte les facteurs de confusion (âge, genre, statut tabagique, IMC et diagnostic), les différences persistent pour les leucocytes ($p = 0,03$) ; les lymphocytes ($p = 0,04$) et les monocytes ($p < 0,01$). Entre l'admission et 4 semaines de suivi, une augmentation significative des leucocytes ($p < 0,01$), des lymphocytes ($p = 0,01$), des monocytes ($p < 0,01$), des éosinophiles ($p < 0,01$) et des neutrophiles ($p = 0,04$) a été trouvée dans le groupe THC+. De la même façon, une augmentation significative des leucocytes ($p = 0,01$), des éosinophiles ($p < 0,01$), des plaquettes ($p = 0,04$) a été trouvée dans le groupe THC- (Tableau 8 et Figure 13). Cependant, l'augmentation est plus importante dans le groupe THC+ que dans le groupe THC- pour les leucocytes ($p = 0,01$), les lymphocytes ($p < 0,01$), et les monocytes ($p = 0,03$). Lorsque l'on prend en compte les facteurs de confusion, les différences se maintiennent pour les leucocytes ($p < 0,01$) et les monocytes ($p = 0,05$) et nous obtenons une tendance statistique pour les lymphocytes ($p = 0,08$) (tableau 9 et Figure 13).

4.2.4. Corrélations entre les marqueurs immunitaires et les variables cliniques

A l'admission dans le groupe THC+, une corrélation négative entre le nombre de lymphocytes et la sous-échelle des symptômes négatifs à la PANSS a été trouvée ($r = -0,383$; $p = 0,04$) (Annexe 5 ; Figure S19). De plus, une corrélation négative a été mise en évidence entre le niveau de fibrinogène et le sous-score général à la PANSS à l'admission ($r = -0,421$; $p = 0,036$) (Annexe 5 ; Figure S20), à 4 semaines ($r = -0,537$; $p = 0,02$) (Annexe 5 ; Figure S21) ou encore avec le score à la PANSS totale ($r = -0,537$; $p = 0,02$) (Annexe 5 ; Figure S22) ou le score des symptômes positifs à la PANSS ($r = -0,618$; $p < 0,01$) (Annexe 5 ; Figure S23) à 4 semaines.

A 4 semaines, dans le groupe THC+, nous trouvons une corrélation négative entre le niveau de lymphocytes et le sous-score général de la PANSS à l'admission ($r = -0,497$; $p = 0,03$) (Annexe 5 ; Figure S24). Nous trouvons également une corrélation positive entre le niveau de monocytes et le sous-score de symptômes négatifs à la PANSS ($r = 0,452$; $p = 0,045$) (Annexe 5 ; Figure S25). Nous trouvons également une tendance statistique pour une corrélation positive entre la variation de monocytes entre l'admission et 4 semaines et le score total à la PANSS à 4 semaines ($r = 0,443$; $p = 0,05$) (Annexe 5 ; Figure S26), le sous-score général à la PANSS à 4 semaines ($r = 0,393$; $p = 0,09$) et la variation de ce sous-score entre l'admission et 4 semaines ($r = 0,416$; $p = 0,07$).

4.2.5. Analyse de sous-groupe des patients atteints de schizophrénie

4.2.5.1. Description de la population

Soixante-quatre patients atteints de schizophrénie ont été inclus dans ces analyses (49 dans le groupe SCZ THC- vs 25 dans le groupe SCZ THC+ à l'admission et 45 patients ont été réévalués à 4 semaines (33 SCZ THC- et 12 SCZ THC+). Les caractéristiques principales de cette population sont présentées dans le tableau 10. Aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes concernant le l'âge, le sexe, l'IMC, la durée de la maladie, les traitements à l'admission, les diagnostics ou encore les scores à la PANSS. Une proportion plus importante de patients fumeurs a été trouvée dans le groupe SCZ THC+ (92% vs 44% ; $p < 0,01$).

4.2.5.2. THC et marqueurs immunitaires

4.2.5.2.1. A l'admission

Un niveau de leucocytes ($p = 0,024$), de lymphocytes ($p = 0,021$), et de monocytes ($p = 0,035$) plus important a été trouvé dans le groupe SCZ THC+ comparé au groupe SCZ THC-. Ces différences ne se maintenaient pas lors de l'ajustement sur le statut tabagique et l'IMC sauf pour les taux de monocytes ($p = 0,042$) (tableau 11 and Figure 14). Lorsque nous incluons l'âge et le genre comme variables d'ajustement un niveau plus important de

leucocytes persiste ($p = 0,02$). Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant le fibrinogène, les neutrophiles, les basophiles, les éosinophiles ou encore les plaquettes. Une proportion plus importante de patients ayant une CRP > 3 mg/L a été trouvée dans le groupe SCZ THC- ($p = 0,043$)

Tableau 10. Caractéristiques principales des patients atteints de schizophrénie

		SCZ THC - (n = 39)	SCZ THC + (n = 25)	p
Age (années)		38,4 (±12,6)	33,4 (±9,99)	0,12
Sexe ratio, M/F (%)		32 (82%)/7 (18%)	22 (88%)/3 (12%)	0,73
Fumeurs (%)		16 (44%)	23 (92%)	<0,01
IMC (kg/m ²)		24,8 (±4,93)	22,5 (±2,87)	0,086
Durée de la maladie (années)		11,6 (±11,6)	10,0 (±9,21)	0,93
Diagnostic	SCZ	29 (74%)	19 (76%)	0,88
	SCZ aff	10 (26%)	6 (24%)	-
Pas de traitement à l'admission		23 (59%)	16 (64%)	0,69
Naïf de tout traitement		10 (26%)	8 (32%)	0,58
Traitement à l'admission	AP	15 (38%)	9 (36%)	0,84
	MS	2 (5,1%)	0 (0%)	0,52
	AD	5 (13%)	2 (8%)	0,7
	BZD	6 (15%)	1 (4%)	0,23
PANSS tot		92,7 (±21,3)	82,3 (±23,9)	0,12
PANSS pos		26,8 (±8,38)	24,1 (±9,99)	0,3
PANSS neg		23,6 (±8,82)	19,4 (±8,26)	0,051
PANSS gen		42,3 (±11,0)	38,7 (±8,89)	0,23
Glucose (mmol/L)		5,00 (±0,911)	4,81 (±1,43)	0,068
Cholestérol tot (mmol/L)		4,44 (±0,942)	4,51 (±0,908)	0,83
LDL (mmol/L)		2,45 (±0,869)	2,76 (±0,798)	0,4
HDL (mmol/L)		1,28 (±0,295)	1,19 (±0,323)	0,31
Triglycérides (mmol/L)		1,37 (±0,949)	1,34 (±0,987)	0,86

SCZ : schizophrénie ; SCZ aff : trouble schizo-affectif ; THC : tetrahydrocannabinol ; IMC : Indice de masse corporelle ; AP : antipsychotique ; AD : antidépresseur ; MS : thymorégulateur ; BZD : Benzodiazépine, LDL : Low Density lipoprotein cholesterol ; HDL : High-density lipoprotein cholesterol.

Tableau 11. Résumé des résultats concernant les patients atteints de schizophrénie

	Admission				4 semaines				Différence Avant/Après					
	SCZ THC - (n = 39)	SCZ THC + (n = 25)	p univ	p adj	SCZ THC - (n = 33)	SCZ THC + (n = 12)	p uni	p adj	SCZ THC- (n = 33)	p	SCZ THC+ (n = 12)	p	SCZ THC+ vs SCZ THC- puni	SCZ THC+ vs SCZ THC- p adj
Leucocytes (10 ⁹ /L)	6.03 (±1.85)	7.06 (±1.62)	0.02	0.17 [*] / 0.02 ^{**}	6.71 (±1.92)	8.46 (±2.7)	0.03	0.04 [*] / 0.02 ^{**}	0.69	0.05	1.4	<0.01	0.03	0.01 [*] / 0.01 ^{**}
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	1.90 (±0.736)	2.31 (±0.636)	0.02	0.19 [*] / 0.06 ^{**}	1.96 (±0.631)	2.56 (±0.64)	0.01	0.03 [*] / <0.01 ^{**}	0.06	0.81	0.25	0.06	0.04	0.09 [*] / 0.06 ^{**}
Monocytes (10 ⁹ /L)	0.476 (±0.159)	0.574 (±0.194)	0.04	0.04 [*] / 0.06 ^{**}	0.521 (±0.175)	0.762 (±0.236)	<0.01	<0.01 [*] / <0.01 ^{**}	0.05	0.32	0.19	<0.01	<0.01	0.02 [*] / 0.03 ^{**}
Plaquettes (10 ⁹ /L)	260 (±70.5)	265 (±57.9)	0.65		267 (±73.5)	287 (±68)	0.27		9.59	0.04	22.6	0.25	0.13	
Basophiles (10 ⁹ /L)	0.033 (±0.015)	0.044 (±0.026)	0.13		0.047 (±0.032)	0.048 (±0.026)	0.19		0.013	0.01	0.005	0.07	0.41	
Éosinophiles (10 ⁹ /L)	0.183 (±0.123)	0.233 (±0.234)	0.57		0.285 (±0.205)	0.336 (±0.153)	0.19		0.1	<0.01	0.103	<0.01	0.14	
Neutrophiles (10 ⁹ /L)	3.46 (±1.66)	3.90 (±1.27)	0.1		3.88 (±1.74)	4.74 (±2.43)	0.24		0.412	0.23	0.845	0.09	0.17	
Fibrinogène (g/L)	3.26 (±0.502)	3.37 (±0.738)	0.65		3.24 (±0.7)	3.19 (±0.567)	0.94		-0.017	0.81	-0.186	0.44	0.18	
CRP > 3 (mg/L)	42%	17%	0.04		56%	45%	0.57							

Adjustement sur ^{*} IMC et statut tabagique; ^{**} Age, genre

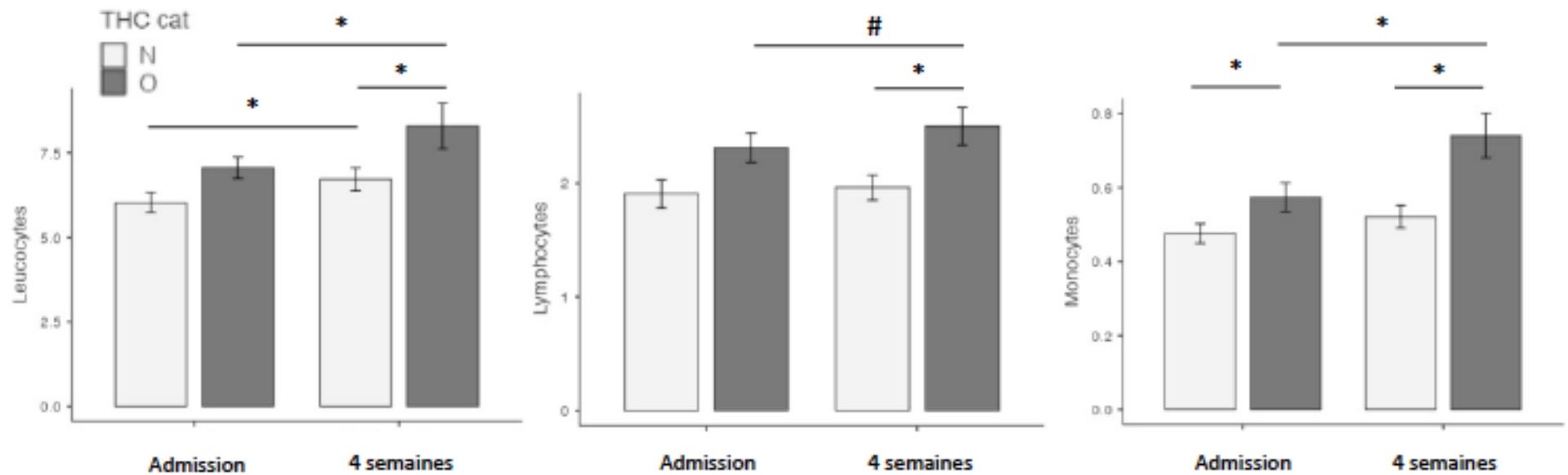


Figure 14. Variations du nombre de leucocytes, lymphocytes, monocytes chez les patients atteints de schizophrénies THC+ et THC- entre l'admission et le suivi à 4 semaines. * : $p < 0,05$; # : $p = 0,09$

4.2.5.2.2.A 4 semaines

Un niveau plus élevé de leucocytes ($p = 0,03$), de lymphocytes ($p = 0,01$) et de monocytes ($p < 0,01$) a été trouvé dans le groupe SCZ THC+. Ces différences persistaient lors de l'ajustement avec le statut tabagique et l'IMC respectivement pour les leucocytes ($p = 0,04$), les lymphocytes ($p = 0,03$) et les monocytes ($p < 0,01$) et après ajustement sur l'âge et le genre pour les niveaux de leucocytes ($p = 0,02$), de lymphocytes ($p < 0,01$) et de monocytes ($p < 0,01$). Aucune différence n'a été trouvée pour les niveaux de neutrophiles, de basophiles, d'éosinophiles de plaquettes, de fibrinogène ou encore pour la proportion de patients ayant une CRP $> 3\text{mg/L}$. Dans le groupe SCZ THC+, une augmentation significative des niveaux de leucocytes ($p < 0,01$), de monocytes ($p < 0,01$), d'éosinophiles ($p < 0,01$) et des tendances statistiques à une augmentation des niveaux de lymphocytes ($p = 0,055$), de basophiles ($p = 0,068$) et de neutrophiles ($p = 0,092$) ont été trouvées entre l'admission et 4 semaines. Dans le groupe SCZ THC-, une augmentation significative des niveaux de leucocytes ($p = 0,045$), de basophiles ($p = 0,01$), d'éosinophiles ($p < 0,001$) et des tendances statistiques à une augmentation des niveaux de plaquettes ($p = 0,07$) ont été trouvées (Tableau 11 et Figure 14). Les augmentations des niveaux de leucocytes ($p = 0,03$), de lymphocytes ($p = 0,04$) et de monocytes ($p < 0,01$) étaient plus importantes dans le groupe SCZ THC+ que dans le groupe SCZ THC-. Après ajustement sur le statut tabagique et l'IMC, une persistance de ces différences étaient constatée pour les niveaux de leucocytes ($p = 0,01$), de monocytes ($p = 0,02$) et une tendance statistique a été trouvée pour les lymphocytes ($p = 0,09$) (Tableau 11 et Figure 14). Lorsque nous ajustons sur l'âge et le genre, les différences persistaient pour les leucocytes ($p = 0,01$), les monocytes ($p = 0,03$) et une tendance statistique a été trouvée pour les lymphocytes ($p = 0,06$) (Tableau 11 et Figure 14).

4.2.5.2.3. Corrélations entre marqueurs immunitaires et variables cliniques

Dans le groupe SCZ THC+, nous avons trouvé une corrélation négative entre le niveau de monocytes à 4 semaines et les variations du sous-score des symptômes positifs à la PANSS ($r = -0,579$; $p = 0,05$) ainsi que du score total à la PANSS ($r = -0,606$; $p = 0,037$) entre l'admission et 4 semaines.

Résumé des principaux résultats de la cohorte rétrospective de patients atteints de psychose :

- Après arrêt de la consommation de cannabis, une augmentation plus importante des niveaux de leucocytes, de monocytes ainsi qu'une tendance statistique pour les lymphocytes ont été trouvées dans le groupe initialement consommateur par rapport au non-consommateur.
- Après arrêt de la consommation de cannabis, des niveaux plus importants des taux de leucocytes, lymphocytes et monocytes ont été trouvés dans le groupe consommateur sevré par rapport au groupe non-consommateur.

5. ÉVALUATION DE L'IMPACT D'UNE SEROLOGIE POSITIVE AU *T. GONDII* SUR LES PARAMETRES IMMUNITAIRES DURANT L'ARRET DU CANNABIS.

5.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Cent quatre-vingt-huit patients hospitalisés ont été inclus dans cette étude à l'admission (106 ayant un statut positif pour *T. gondii* (Toxo+) vs 82 étant négatifs (Toxo-)) et cent dix-neuf ont participé au suivi à 4 semaines (58 Toxo+ vs 61 Toxo-). Les principales caractéristiques de cette population sont décrites dans le tableau 12. Les patients du groupe Toxo+ étaient plus âgés que ceux du groupe Toxo- ($p < 0,01$). Il y avait plus de fumeurs dans le groupe Toxo+ ($p < 0,01$). Aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne l'IMC, le sexe, le statut vis-à-vis du cannabis, le diagnostic et le score PANSS à l'inclusion (pour les patients atteints de psychose). En ce qui concerne le traitement à l'admission, le nombre de patients sans médicaments, de patients naïfs, de traitements antipsychotiques, antidépresseurs ou anxiolytiques était similaire entre les patients du groupe Toxo+ et ceux du groupe Toxo-. Seul un taux plus important de thymorégulateurs a été constaté chez les patients du groupe Toxo+ ($p = 0,01$).

Tableau 12. Caractéristique de l'échantillon inclus dans l'étude évaluant l'impact d'une sérologie positive au *T. gondii* sur les marqueurs immunitaires lors de l'arrêt du cannabis

	Toxo - (n = 106)	Toxo + (n = 82)	p	
Age (années)	31,3 (11,2)	45 (14,7)	< 0,01	
Sexe Féminin (%)	55 (51,9)	34 (41,5)	0,16	
IMC (kg/m ²)	23,7 (5,2)	24,1 (4,8)	0,46	
Diagnostic (%)				
	Schizophrenie	30 (28,3)	32 (39)	0,18
	Trouble schizo-affectif	10 (9,4)	13 (15,9)	
	PEP	13 (12,3)	6 (7,3)	
	Trouble bipolaire	19 (17,9)	13 (15,9)	
	EDC avec symptômes psychotiques	5 (4,7)	4 (4,9)	
	EDC sans symptôme psychotique	20 (18,9)	14 (17,1)	
	Autre trouble psychotique	2 (1,9)	0 (0)	
	Trouble anxieux	1 (0,9)	0 (0)	
	Trouble de la personnalité	6 (5,7)	0 (0)	
Traitement à l'admission (%)				
	Pas de traitement	63 (59,4)	44 (53,7)	0,43
	Jamais de traitement	36 (34)	17 (20,7)	0,05
	AP	27 (25,5)	26 (31,7)	0,35
	AD	24 (22,6)	14 (17,1)	0,35
	MS	7 (6,6)	15 (18,3)	0,01
	Anxiolytique	14 (13,2)	16 (19,5)	0,24
PANSS score*				
	Total	84,8 (21,2)	87,2 (21,3)	0,52
	Positive	24 (8,7)	24,9 (10,3)	0,78
	Negative	18,5 (8,7)	19,3 (8,8)	0,60
	General	42,3 (9,4)	43 (9,5)	0,69
Staut tabagique (%)	45 (43,7)	51 (63,7)	< 0,01	
Statut cannabique (%)	26 (24,5)	22 (26,8)	0,72	

Toutes les données continues sont montrées en moyenne (DS) ; IMC : Indice de masse corporelle ; PEP : Premier épisode psychotique ; EDC : Episode dépressif caractérisé ; AP : Antipsychotique ; AD : Antidépresseur ; MS : Thymorégulateur ; * Seulement chez les patients atteints de psychose

5.2. COMPARAISON DES TAUX DE PNE, ELR, ENLR ENTRE PATIENTS CONSOMMATEURS OU NON DE CANNABIS ET ETANT POSITIFS POUR LE T. GONDII

A l'admission, l'analyse univariée ou multivariée n'a révélé aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne les PNE, l'ELR et l'ENLR (Figure 15).

Après quatre semaines, l'analyse univariée a révélé que le niveau de PNE était le plus élevé dans le groupe qui avait cessé de consommer du cannabis ($p = 0,035$), mais aucune différence n'a été constatée pour les niveaux de ELR et d'ENLR. Toutefois, l'analyse multivariée a révélé des niveaux de PNE ($p = 0,02$), d'ELR ($p = 0,03$) et d'ENLR ($p = 0,031$) plus élevés chez les patients ayant arrêté de consommer du cannabis (Figure 15). Entre l'admission et la quatrième semaine de suivi, nous avons constaté dans le groupe THC+ une augmentation significative des niveaux PNE ($p < 0,01$), ELR ($p < 0,01$) et ENLR ($p < 0,01$) (Figure 15). Nous avons trouvé des résultats similaires dans le groupe THC- avec une augmentation significative des niveaux PNE ($p < 0,01$), ELR ($p < 0,01$) et ENLR ($p < 0,01$) (Figure 15). Cependant, nous avons constaté que l'augmentation des niveaux PNE ($p = 0,044$) et d'ENLR ($p = 0,036$) était plus importante dans le groupe THC+ ayant arrêté de consommer que dans le groupe THC-. Nous avons également constaté une tendance statistique à une augmentation plus importante du niveau d'ELR dans le groupe THC+ ayant arrêté de consommer par rapport au non-consommateurs ($p = 0,071$) (Figure 16).

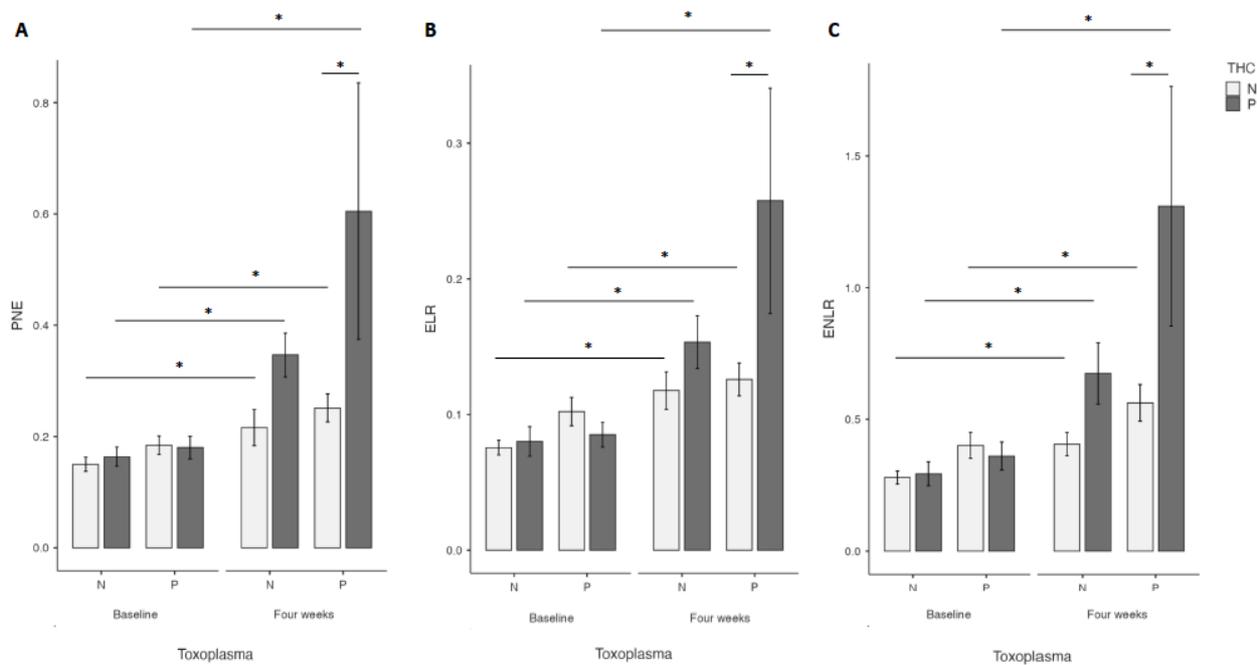


Figure 15. Variations des niveaux de polynucléaires éosinophiles (PNE) (A), du ratio éosinophiles sur lymphocytes (B) et du ratio éosinophiles neutrophiles sur lymphocytes (ENLR) (C). Aucune différence n'a été trouvée à l'admission. Des niveaux plus élevés ont été trouvés à 4 semaines dans le groupe Toxo+. Une augmentation entre l'admission et 4 semaines a été trouvée pour ces trois marqueurs indépendamment du statut sérologique au *T. gondii* ou cannabique

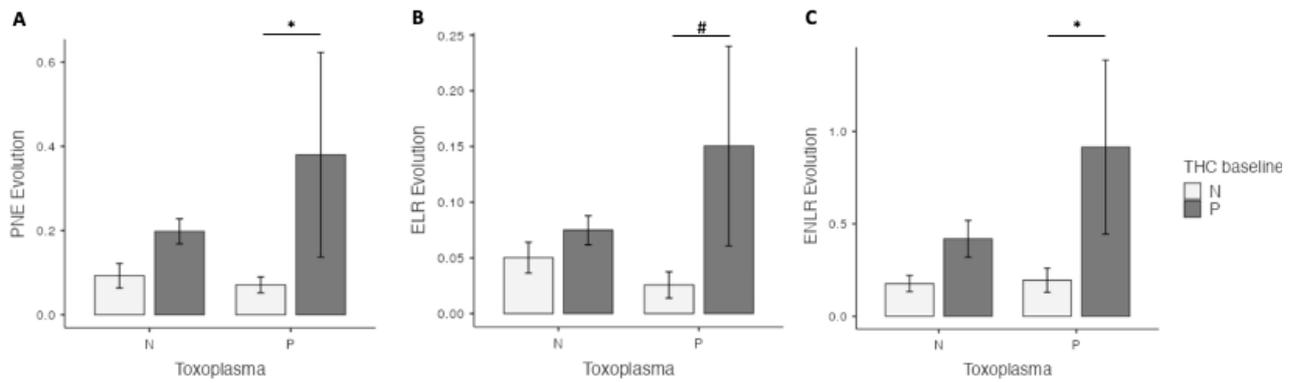


Figure 16. Évolutions des niveaux d'Éosinophiles (PNE) (A), du ratio éosinophiles sur lymphocytes (ELR) (B), et du ratio éosinophiles neutrophiles sur lymphocytes (ENLR) (C) entre l'admission et 4 semaines de suivi en fonction du statut cannabique et du statut sérologique au *T. gondii*. Une augmentation plus importante des niveaux de PNE et d'ENLR après arrêt du cannabis et une tendance statistique pour les ELR par rapport au non consommateurs a été trouvée uniquement chez les patients du groupe Toxo+.

5.3. INTERACTION ENTRE LE STATUT CANNABIQUE ET LE STATUT SEROLOGIQUE AU *T. GONDII* ET LES NIVEAUX DE PNE, ELR ET ENLR

A l'admission, nous n'avons pas trouvé d'interaction entre le statut cannabique et le statut sérologique au *T. gondii* concernant les niveaux de PNE, ELR et ENLR.

Après quatre semaines, nous avons trouvé des interactions significatives entre le statut cannabique et le statut sérologique au *T. gondii* pour les niveaux PNE ($p = 0,038$), pour les niveaux d'ENLR ($p = 0,043$) et nous trouvons également une tendance statistique pour le niveau d'ELR ($p = 0,072$) (Figure 17). De plus, nous avons trouvé une interaction significative entre le statut cannabique et le statut sérologique au *T. gondii* concernant l'évolution entre l'admission et les quatre semaines de suivi, du niveau d'ENLR ($p = 0,049$) et des tendances statistiques pour l'évolution des niveaux de PNE ($p = 0,058$) et d'ELR ($p = 0,068$) (Figure 18),

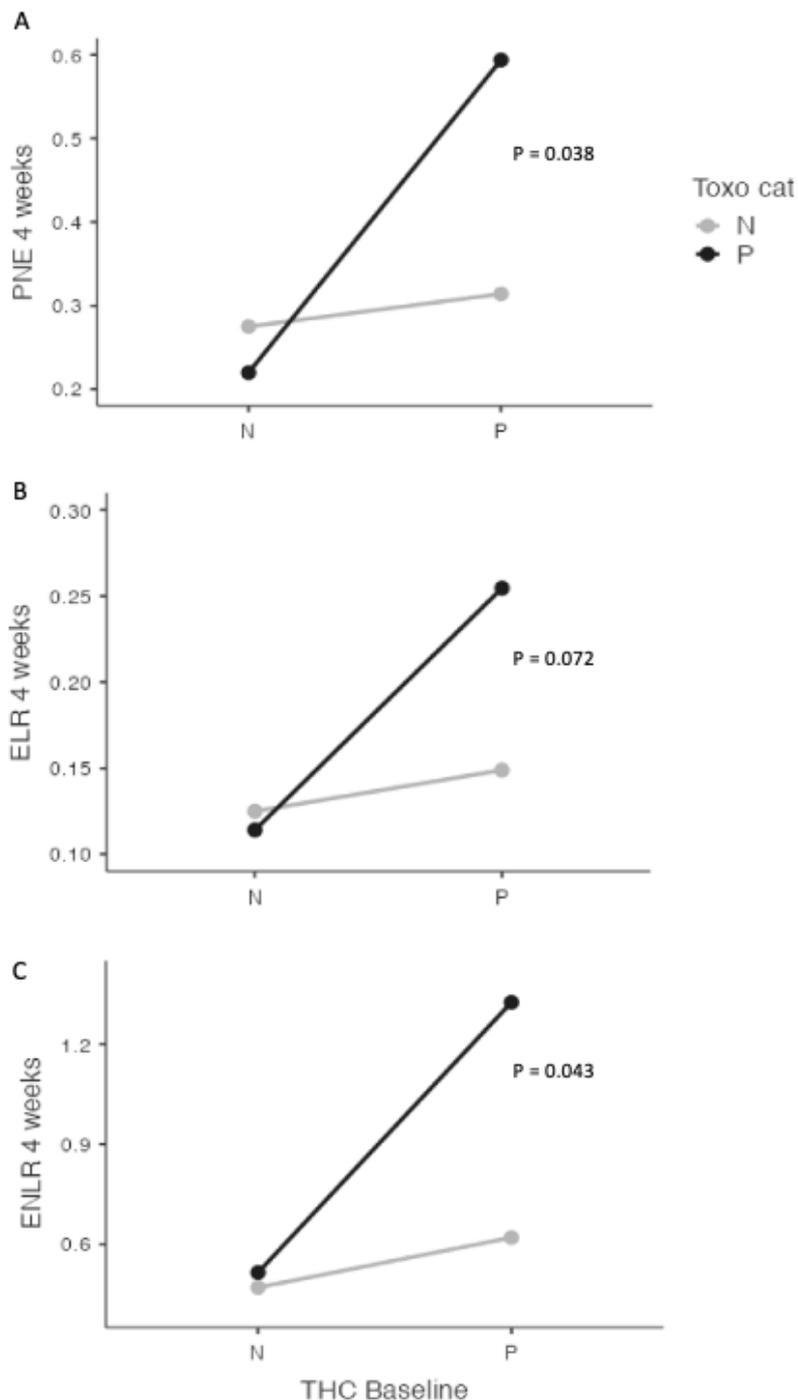


Figure 17. Interactions entre le statut cannabique et le statut sérologique au *T. gondii* concernant les niveaux de polynucléaires éosinophiles (PNE) (A), le ratio éosinophiles sur lymphocytes (ELR) (B) et le ratio éosinophiles neutrophiles sur lymphocytes (ENLR) (C) après 4 semaines d'arrêt du cannabis. Des interactions significatives ont été trouvées entre le statut cannabique et le statut sérologique au *T. gondii* concernant les niveaux de PNE, et d'ENLR après 4 semaines d'arrêt du cannabis et une tendance statistique a été trouvée concernant le ratio ELR.

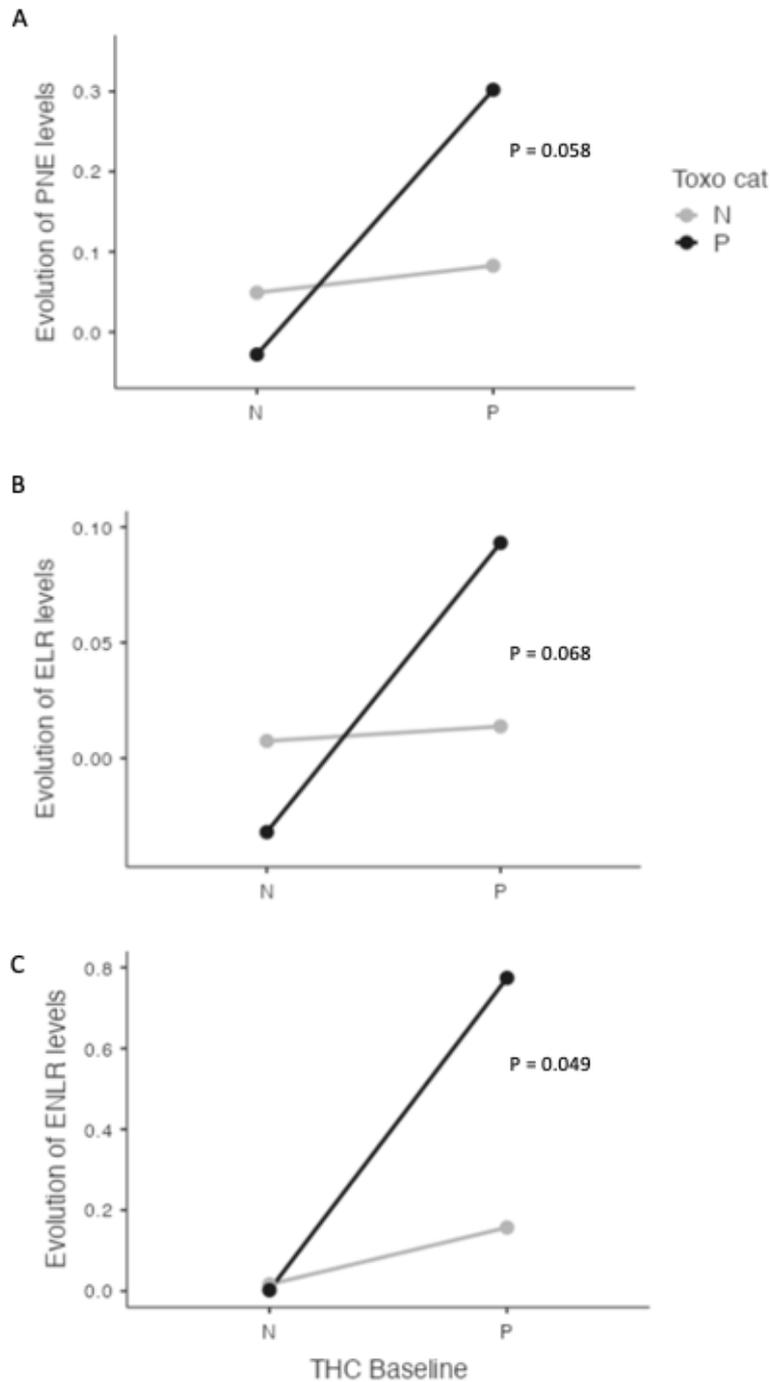


Figure 18. Interactions entre le statut cannabique et le statut sérologique au *T. gondii* concernant les évolutions des niveaux de polynucléaires éosinophiles (PNE) (A), du ratio éosinophiles sur lymphocytes (ELR) (B) et du ratio éosinophiles neutrophiles sur lymphocytes (ENLR) (C) entre l'admission et les 4 semaines de suivi. Une interaction significative a été trouvée entre le statut cannabique et le statut sérologique au *T. gondii* concernant l'évolution des niveaux d'ENLR après 4 semaines d'arrêt du cannabis et une tendance statistique a été trouvée concernant l'évolution du niveau de PNE et du ratio d'ELR.

5.4. CORRELATIONS ENTRE LES TAUX D'IGG ANTI-*T. GONDII*, LES NIVEAUX DE PNE, D'ELR, D'ENLR ET LES VARIABLES CLINIQUES

A l'admission, dans le groupe THC+ Toxo+, une corrélation positive a été trouvée entre les taux d'anticorps IgG anti-*T. gondii* et le niveau d'ENLR ($r = 0,492$; $p = 0,024$) (Annexe 6 ; Figure S27) alors qu'aucune corrélation n'a été trouvée dans le groupe THC- Toxo+. Dans le sous-groupe de patients atteints de psychose, aucune corrélation n'a été trouvée entre les anticorps IgG anti-*T. gondii*, les niveaux de PNE, d'ELR, d'ENLR et le score PANSS, indépendamment du statut cannabis.

Après quatre semaines de suivi, aucune corrélation n'a été trouvée entre les anticorps IgG anti-*T. gondii* et les niveaux de PNE, d'ELR, d'ENLR, ni avec les évolutions des PNE, des ELR, des ENLR entre l'admission et les quatre semaines de suivi, quel que soit le statut cannabique. Chez les patients atteints de psychose qui ont arrêté de consommer du cannabis, des corrélations positives entre la sous-échelle de symptomatologie négative de l'échelle PANSS à 4 semaines et le niveau PNE ($r = 0,87$; $p < 0,01$) (Annexe 6 ; Figure S28) ou l'ELR ($r = 0,74$; $p = 0,024$) (Annexe 6 ; Figure S29) ont été trouvés. De plus, dans le même groupe, nous avons également trouvé une corrélation positive entre l'évolution (entre l'admission et 4 semaines) de la sous-échelle négative de la PANSS et l'évolution du niveau de PNE ($r = 0,80$; $p = 0,018$) (Annexe 6 ; Figure S30) ou de l'ELR ($r = 0,75$; $p = 0,032$) (Annexe 6 ; Figure S31). Dans le groupe Toxo+ THC-, des corrélations négatives ont été trouvées entre le niveau de PNE à 4 semaines et la sous-échelle générale de l'échelle PANSS à 4 semaines ($r = -0,44$; $p = 0,018$) mais aussi entre l'évolution des niveaux de PNE et le score total de l'échelle PANSS ($r = -0,61$; $p < 0,01$), le score de la sous-échelle de symptômes positifs de la PANSS ($r = -0,4$; $p = 0,035$), le score de la sous-échelle de symptômes négatifs de la PANSS ($r = -0,46$; $p = 0,015$), et le score de la sous-échelle de symptômes généraux de la PANSS ($r = -0,66$; $p < 0,01$) à quatre semaines, Une corrélation négative a également été trouvée entre l'évolution du score total à la PANSS ($r = -0,66$; $p < 0,01$), du score de la sous-échelle de symptômes positifs à la PANSS ($r = -0,56$; $p < 0,01$), et du score de la sous-

échelle de symptômes généraux à la PANSS ($r = -0,65$; $p < 0,01$) entre l'admission et les quatre semaines de suivi.

Résumé des principaux résultats de l'étude évaluant l'impact de la séropositivité au *T. gondii* sur les consommations de cannabis des patients atteints de troubles psychiatriques :

- Une augmentation plus importante des niveaux d'éosinophiles et d'ENLR a été trouvée chez les patients ayant arrêté de consommer par rapport aux patients non-consommateurs,
- Des niveaux plus importants d'éosinophiles, d'ELR et d'ENLR ont été trouvés à 4 semaines chez les patients ayant arrêté de consommer par rapport aux patients non-consommateurs.
- Des interactions ont été trouvées entre l'arrêt du cannabis et le statut sérologique au *T. gondii* pour les taux d'éosinophiles, d'ELR et d'ENLR ainsi que pour l'évolution de l'ENLR au cours du temps.

6. DISCUSSION GENERALE

6.1. IMPACT DE LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE SUR LES MARQUEURS IMMUNITAIRES

Au cours de ce travail de thèse nous avons mis en évidence lors de deux études l'impact de la symptomatologie clinique sur les marqueurs immunitaires. En effet, nous avons montré d'une part que les patients atteints de schizophrénie ont des niveaux de CRP plus élevés que les contrôles sains, que cela soit durant les décompensations aiguës ou durant leur période de stabilité. D'autre part, nous mettons également en évidence à la fois un impact de la symptomatologie sur les niveaux de CRP avec des niveaux plus importants durant les décompensations aiguës que durant les périodes de stabilité dans notre méta-analyse mais aussi, dans notre étude rétrospective, un impact de l'agressivité/agitation psychomotrice sur les niveaux des ratios neutrophile/lymphocyte (NLR) et le ratio monocyte/lymphocyte (MLR) chez des patients ayant nécessité un isolement thérapeutique. Dans les deux cas, les niveaux de ces marqueurs immunitaires reviennent à la normale après l'épisode d'exacerbation symptomatique. Pour finir nous avons également mis en évidence un lien entre les antipsychotiques et de plus faibles niveaux de CRP.

À notre connaissance, notre méta-analyse est la première à comparer les niveaux de CRP chez les patients atteints de schizophrénie en fonction du stade de leur maladie, Trois méta-analyses récentes (Çakici et al., 2020; Fraguas et al., 2019; Pillinger et al., 2019) se sont concentrées sur les patients en premier épisode (qui pourraient être considérés comme des patients en phase aiguë) et n'ont pas trouvé de différences entre les patients et les témoins. Toutefois, une tendance à des niveaux de CRP significativement plus élevés a été constatée chez les patients naïfs de médicaments dans l'une d'entre elle (Çakici et al., 2020). Le fait que nos résultats ne soient pas en accord avec les précédentes méta-analyses suscitées peut s'expliquer par (i) la différence du nombre d'études incluses et donc la puissance statistique (seulement 5 études incluses dans les méta-analyses de Pillinger et al. (2019) et Fraguas et al. (2019) ; 6 études incluses dans celle de Cakici et al. (2020) alors que nous en avons inclus 17 dans notre méta-analyse, (ii) la définition peu claire des épisodes aigus notamment parmi

les patients inclus en premier épisode (iii) l'inclusion des troubles affectifs dans deux méta-analyses qui pourrait biaiser les résultats (Fraguas et al, (2019) et Pillinger et al, (2019)) car plus de la moitié des patients atteints de dépression présentent des signes d'inflammation périphérique de bas grade (Osimo et al., 2019).

Dans notre méta-analyse, nous avons constaté que les taux de CRP des patients atteints de schizophrénie étaient plus importants que chez les sujets sains quel que soit le stade de la maladie. De plus, nous avons trouvé qu'ils étaient plus élevés pendant les décompensations aiguës que durant les phases de stabilité de la maladie. Ces résultats confirment que les patients atteints de schizophrénie présentent une réponse inflammatoire accrue conduisant à la sécrétion de CRP et de cytokines pro-inflammatoires (Fernandes et al., 2016a; Miller et al., 2014; Wang et al., 2017). Bien que le lien de causalité entre l'inflammation et la schizophrénie n'ait pas encore été établi, les niveaux accrus de marqueurs immunitaires retrouvés chez les patients atteints de schizophrénie pourraient être liés à des facteurs génétiques impliquant le système immunitaire (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014), et/ou à une prévalence plus élevée d'infections notamment pendant la vie prénatale et néonatale (Brown and Derkits, 2010; Pearce, 2001) conduisant à une inflammation de bas grade (Howes and McCutcheon, 2017; Rapoport et al., 2012). Il n'est donc pas surprenant que l'inflammation périphérique de bas grade qui en résulte, illustrée par des niveaux accrus de CRP, puisse être considérée comme un marqueur trait de la maladie, indépendamment des stades de la maladie, et puisse donc représenter une signature moléculaire.

Cependant, le fait que les niveaux de CRP soient plus élevés au stade aigu qu'au stade stable peut suggérer que la CRP est également un marqueur état de la maladie. Nous avons également constaté une tendance à des niveaux de CRP plus élevés pendant la phase aiguë par rapport à la phase stable dans les cohortes longitudinales de patients atteints de schizophrénie. Le fait que nous n'ayons trouvé qu'une tendance à la significativité pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité de la durée du suivi et le manque de puissance dû au nombre

restreint d'études répondant aux critères d'inclusion. Deux autres études (Balcioglu and Kirlioglu, 2020; Solberg et al., 2019) ont directement comparé des patients en phase aiguë à des patients stabilisés et à des témoins sains. Cependant, en raison du manque de données, ces études n'ont pas été incluses dans notre analyse. Solberg et al. (2019) ont étudié 55 patients inclus lors d'une exacerbation aiguë de leur schizophrénie et les ont suivis pendant 5 ans (et considérés comme des patients stables). Aucune différence concernant les niveaux de CRP entre l'épisode aigu et la phase de stabilité clinique (suivi de 5 ans) n'a été observée. Cependant, il est important de noter que les patients inclus dans le suivi semblent toujours présenter une symptomatologie sévère. Balcioglu and Kirlioglu (2020) ont inclus 439 patients atteints de schizophrénie dans un état aigu (une visite aux urgences ou une hospitalisation), et 179 patients décrits comme des patients externes en phase de rémission. Cette étude suggère que les niveaux de CRP pourraient être plus élevés chez les patients présentant des épisodes aigus par rapport aux patients stabilisés. Les résultats de notre cohorte rétrospective évaluant l'impact de la nécessité d'un isolement thérapeutique sur les marqueurs immunitaires sont en total adéquation avec les résultats de notre méta-analyse. En effet, nous trouvons que lors des périodes d'agitation psychomotrice ou d'agressivité, symptômes régulièrement retrouvés lors des décompensations aiguës, conduisant à un isolement thérapeutique, les patients ont des niveaux des ratios neutrophile/lymphocyte (NLR) et des ratios monocyte/lymphocyte (MLR) plus élevés par rapport aux patients n'ayant pas nécessité d'isolement thérapeutique. De plus, nous trouvons également que ces niveaux se restaurent après la fin de l'isolement. L'impact direct de l'isolement thérapeutique sur l'inflammation chez les patients souffrant de troubles psychiatriques a été peu étudié. À notre connaissance, une seule étude s'est penchée sur ce sujet et a constaté que les patients ayant nécessité une contention physique présentaient des niveaux de CRP plus élevés (> 1 mg/l) que les patients n'en n'ayant pas nécessité (Barzilay et al., 2016). Ils ont également constaté que le niveau de CRP était corrélé avec le NLR. Dans notre étude, nous avons trouvé des résultats similaires, avec un NLR et un MLR plus élevés au départ chez les patients ayant eu besoin d'un isolement par rapport aux autres, mais nous avons également constaté une restauration de ces marqueurs lors du suivi, ce qui n'avait pas été évalué auparavant (Barzilay et al., 2016). D'autres études ont examiné les marqueurs de immunitaires chez des patients atteints de schizophrénie présentant des comportements agressifs (Das et al., 2016; Tong et

al., 2022; Zhang et al., 2017), ou de l'agitation (Kachouchi et al., 2020). Toutes ces études ont trouvé des niveaux plus élevés de marqueurs immunitaires chez les patients présentant une agressivité par rapport aux patients non agressifs (des niveaux de NLR et de MLR plus élevés dans l'étude de Tong et al., (2022), des niveaux plus élevés d'interféron gamma et d'IL-10 dans l'étude de Das et al., (2016), ou encore des niveaux plus élevés de CRP (par rapport aux contrôles sains) dans l'étude de Zhang et al., (2017)). Kachouchi et al. (2020) ont également trouvé des niveaux de CRP plus élevés chez les patients présentant une agitation par rapport aux patients n'étant pas agités. Il est important de noter que ce dernier résultat n'a pas été contrôlé pour les facteurs de confusion potentiels. Das et al. (2016) ont suggéré que les comportements agressifs pouvaient être considérés comme une entité indépendante associée à des modifications individuelles des cytokines et à une augmentation du rapport entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Deux études ont réalisé un suivi longitudinal et ont trouvé des résultats similaires aux nôtres, avec une restauration des paramètres immunitaires augmentés initialement après la crise (Kachouchi et al., 2020; Tong et al., 2022) suggérant un déséquilibre du système immunitaire comme observé dans notre étude.

Les épisodes aigus sont caractérisés par une augmentation du niveau de stress au niveau des marqueurs biologiques et du stress oxydatif (Chien et al., 2020; Flatow et al., 2013; Morera-Fumero et al., 2017) avec un déséquilibre des hormones induites par le stress comme le cortisol (Zorn et al., 2017). Ce déséquilibre immuno-inflammatoire entraîne des modulations de la neurotransmission avec une hyperdopaminergie sous-corticale et une perturbation de l'inhibition glutamatergique (Müller et al., 2015; Upthegrove and Khandaker, 2019) qui pourraient à leur tour expliquer une exacerbation des symptômes psychotiques. En outre, l'aggravation des symptômes de la schizophrénie observée dans les épisodes aigus peut induire un stress psychologique. Le stress psychologique induit une réponse inflammatoire de type T-helper-1 entraînant une augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 et l'interféron gamma (IFN- γ) et une diminution des cytokines immunorégulatrices anti-inflammatoires (interleukine-10 et interleukine-4) (Maes et al., 1998). L'IL-6 et le TNF- α en particulier sont connus pour activer les protéines de

la phase aiguë de l'inflammation comme la CRP par l'activation de l'expression génétique au niveau hépatique (Baumann and Gauldie, 1994).

L'impact du déséquilibre immuno-inflammatoire sur les systèmes monoaminergiques, notamment dopaminergique, est également illustré dans certaines études par la mise en évidence de corrélations significatives entre les niveaux de CRP et les dimensions cliniques des patients atteints de schizophrénie qui peuvent être exacerbées lors d'épisodes aigus comme les symptômes positifs (Bolu et al., 2019; Dimitrov et al., 2016; Steiner et al., 2020), les symptômes négatifs (Boozalis et al., 2018; Garcia-Rizo et al., 2012), les troubles cognitifs (Bulzacka et al., 2016; Dickerson et al., 2007; Zhu et al., 2019), les symptômes dépressifs (Faugere et al., 2018), le risque suicidaire (De Berardis et al., 2013) et l'agitation et l'agressivité (Barzilay et al., 2016; Kachouchi et al., 2020; Zhang et al., 2017) (résultat également retrouvé dans notre étude rétrospective). Plus spécifiquement, certaines hypothèses pourraient être émises pour expliquer la relation trouvée entre la dysrégulation immunitaire et les comportements agressifs ou l'agitation conduisant à l'isolement thérapeutique. Par exemple, le système inflammatoire pourrait moduler l'activité de certaines régions d'intérêt bien connues pour être impliquées dans les comportements agressifs chez les enfants atteints de troubles bipolaires (Barzman et al., 2014). En effet, l'expression du gène du TNF semble moduler l'activité de l'amygdale, du gyrus cingulaire antérieur subgénéral et du cortex orbitofrontal (Barzman et al., 2014). Cependant, cette modulation pourrait, en partie, être médiée par l'influence du système immunitaire sur les neurotransmetteurs (parmi lesquels la sérotonine et la dopamine), notamment par une désinhibition des neurones dopaminergiques sous-corticaux (Howes and McCutcheon, 2017) ou par une régulation de la sécrétion de sérotonine par la voie du tryptophane (Miller and Raison, 2016). Toutes ces modulations pourraient avoir un impact sur les circuits neuronaux entre l'amygdale et le lobe frontal et contribuer aux symptômes agressifs (Rosell and Siever, 2015). Les propriétés anti-agressives du lithium (Beurel and Jope, 2014), qui exerce son effet thérapeutique par l'inhibition de la voie du glyco-gène synthase kinase-3, connue pour favoriser l'inflammation renforce cette idée. Nos données retrouvant des niveaux de CRP plus élevés chez les patients en phase aiguë par rapport aux patients stables ainsi que chez les patients présentant une hétéro-agressivité ou une agitation psychomotrice sont donc en accord avec l'hypothèse du

modèle vulnérabilité-stress-inflammation de la schizophrénie (Howes and McCutcheon, 2017).

Un autre résultat important évaluant le lien entre état clinique et système immunitaire est l'impact des traitements antipsychotiques sur les niveaux de CRP trouvé dans notre méta-analyse. Ce lien pourrait au moins partiellement expliquer la différence des niveaux de CRP entre les patients souffrant d'une maladie aiguë et les patients stables. En effet, nous avons trouvé que pendant les épisodes aigus, les patients bénéficiant d'un traitement antipsychotique avaient des niveaux de CRP plus bas que les patients sans antipsychotique. De plus, nous n'avons pas montré de différence entre les niveaux de CRP des patients stables et des patients en phases aiguës traités par antipsychotiques. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse d'un effet anti-inflammatoire des antipsychotiques en lien avec les taux de cytokines (Feng et al., 2020; Miller et al., 2011; Tourjman et al., 2013)et de la CRP après le début du traitement (Diaz et al., 2010; Fond et al., 2018b; Meyer et al., 2009). Bien que le mécanisme qui sous-tend les propriétés immunomodulatrices des antipsychotiques reste flou, plusieurs hypothèses ont été étudiées avec des résultats intéressants (Drzyzga et al., 2006). Une première repose sur le fait que les cellules immunitaires expriment à leur surface des récepteurs aux neurotransmetteurs. Il est donc possible que l'influence des antipsychotiques sur ces neurotransmetteurs puisse déclencher des voies de signalisation anti-inflammatoire. Par exemple, il a été démontré que la sécrétion d'IL-6 par les astrocytes est augmentée par la stimulation de la norépinéphrine (Gavin Norris and Benveniste, 1993). D'autres voies hypothétiques pourraient impliquer un antagonisme calcique induisant l'inhibition de la sécrétion de TNF- α dans des modèles animaux (Bertini et al., 1993). Enfin, les modulations hormonales sous traitement antipsychotique peuvent avoir un impact sur le système immunitaire (Handley et al., 2016) car l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système immunitaire sont interconnectés et tous deux impactés par les antipsychotiques. Cependant, certaines études n'ont pas trouvé de modifications de l'inflammation périphérique après le début du traitement antipsychotique (Fernandes et al., 2016a), ou ont attribué la différence statistique observée à d'autres facteurs de confusion (Carrizo et al., 2008), en particulier l'IMC, car les antipsychotiques sont bien connus pour leur

effet négatif sur les paramètres métaboliques qui peuvent expliquer l'augmentation des niveaux de CRP (Boozalis et al., 2018; Kelly et al., 2019; Miller et al., 2013b). Bien sûr, d'autres facteurs de confusion pourraient encore atténuer l'influence des antipsychotiques sur les niveaux de CRP et il pourrait y avoir un effet différentiel en fonction du type d'antipsychotique (Fond et al., 2018b; Meyer et al., 2009), du dosage ou de la durée (Diaz et al., 2010).

En conclusion de cette partie, nos deux études montrent l'impact de la symptomatologie sur le système immunitaire des patients atteints de troubles psychiatriques. En effet, notre méta-analyse fournit un haut niveau de preuve que les patients atteints de schizophrénie ont des niveaux de CRP plus élevés que les contrôles, mais montrent également une augmentation de la réponse immunitaire durant les phases aiguës de la maladie par rapport aux phases stables. De la même façon, notre étude rétrospective montre que les niveaux de NLR et de MPR sont plus élevés chez les patients présentant des symptômes agressifs nécessitant un isolement thérapeutique et que ces marqueurs se restaurent à distance de l'épisode suggérant un état de déséquilibre du système immunitaire. La CRP pourrait donc être considérée comme un marqueur état de la maladie mais aussi comme un marqueur trait (tout comme les niveaux de NLR et de MLR) lors des exacerbations de symptômes. La relation entre le système immunitaire et les stades de la maladie pourrait également être influencée par le traitement antipsychotique et, par conséquent, d'autres études longitudinales sont nécessaires pour évaluer le rôle des antipsychotiques utilisés en pratique clinique sur la réponse immunitaire.

6.2. IMPACT DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS ET DE SON ARRÊT SUR LES MARQUEURS IMMUNITAIRES ET MODULATION PAR LA SÉROPOSITIVITÉ AU *T. GONDII*

Ce travail de thèse met en évidence, que le sevrage en cannabis est associé à des niveaux des paramètres immunitaires plus élevés que cela soit la hsCRP chez les patients atteints de schizophrénie mais également les niveaux de leucocytes, d'éosinophiles, de lymphocytes, de monocytes ou encore des ratios éosinophiles sur lymphocytes ; ou éosinophiles neutrophiles sur lymphocytes. De plus, des différences de cinétiques des concentrations de CRP, des niveaux de globules blancs, de lymphocytes et de monocytes entre les patients atteints de schizophrénie/psychoses consommateurs qui ont arrêté de consommer du cannabis pendant 4 semaines et les non-consommateurs ont également été mis en évidence. Enfin, nous avons constaté une interaction entre la séroprévalence au *T. gondii* et l'arrêt du cannabis pour les niveaux de PNE, d'ELR et d'ENLR avec des niveaux plus importants chez les patients ayant une séropositivité au *T. gondii*. Pour finir, nous avons trouvé que les niveaux de monocytes ainsi que de PNE étaient associés aux sous-score de symptômes négatifs évalués par la PANSS chez des patients consommateurs de THC après sevrage.

L'impact de la consommation de cannabis sur les marqueurs immunitaires chez les patients atteints de troubles psychiatriques a été évalué dans quelques études avec des résultats hétérogènes (Corsi-Zuelli et al., 2021; Fridman et al., 2023; Gibson et al., 2020; Goetz and Miller, 2019; Miller et al., 2018). En effet, certaines études (Gibson et al., 2020; Miller et al., 2018) trouvent des tendances à des diminutions de certains marqueurs de l'immunité innée comme l'IL-6 ; l'IFN-G ou encore la CRP chez les patients consommateurs par rapport à des non-consommateurs. Nous avons trouvé des résultats similaires concernant les niveaux de CRP à l'admission de nos patients atteints de schizophrénie avec des taux de CRP plus bas dans le groupe consommant de cannabis par rapport à celui n'en consommant pas.

Concernant les résultats des niveaux de globules blancs, là encore ils sont très hétérogènes avec une étude (Miller et al., 2018) retrouvant une augmentation des niveaux de lymphocytes chez les patients consommateurs (résultat également retrouvé dans notre

première étude mais limité par le nombre de patients inclus) et d'autres études (Gibson et al., 2020; Goetz and Miller, 2019) n'en trouvant pas. Il est important de noter que Goetz et al. (2019) ont utilisé une méthodologie différente des autres essais en utilisant un modèle où le patient est son propre contrôle en comparant une admission où le patient consommait du cannabis à une autre admission où il n'en consommait pas. Ces résultats sont en accord avec les résultats de notre deuxième et troisième étude, puisque nous n'avons pas trouvé de différence au départ entre les consommateurs de cannabis et les non-consommateurs. Une dernière étude (Corsi-Zuelli et al., 2021) utilisant un marqueur inflammatoire composite ne retrouve pas non plus de différence entre patient consommateur de cannabis et non consommateur. Par contre, elle met en évidence que le niveau inflammatoire des patients est un marqueur modulant le risque de développer un premier épisode psychotique.

A notre connaissance, les études présentées dans ce travail de thèse sont les premières à avoir étudié l'évolution de ces paramètres après sevrage en cannabis. Nous avons montré que le sevrage en cannabis était associé à une augmentation de la CRP, des leucocytes, des éosinophiles, des lymphocytes, des monocytes, des ratios ELR et ENLR. En effet dans notre première étude, nous avons montré que les niveaux de CRP étaient plus faibles au départ dans le groupe SCZ THC+, alors qu'aucune différence n'a été observée à 4 semaines entre les deux groupes, suggérant une restauration de l'inflammation de bas grade après l'arrêt du cannabis. Dans notre deuxième étude, incluant une plus grande population, nous avons confirmé ces données avec des niveaux initiaux de CRP plus bas dans le groupe SCZ THC+ par rapport au groupe SCZ THC-, et aucune différence significative après 4 semaines de sevrage. Dans notre premier travail, nous avons également constaté que les niveaux de lymphocytes étaient plus élevés à la fois au début de l'étude et après 4 semaines de suivi dans le groupe SCZ THC+, avec une augmentation significative au cours de la période d'étude. Nous n'avons pas trouvé le même résultat dans notre deuxième étude avec aucune différence au départ entre le groupe THC+ et THC-. La différence de taille des échantillons entre les deux études pourrait expliquer ces résultats différents.

Le taux plus élevé de leucocytes, d'éosinophiles, de lymphocytes, de monocytes, d'ELR et d'ENLR à 4 semaines ainsi que l'augmentation entre l'admission et 4 semaines retrouvée

chez les patients atteints de psychose, et notamment de schizophrénie, consommant du cannabis, renforce l'idée que la consommation de cannabis agit sur l'inflammation périphérique et centrale (Cabral et al., 2015). L'interaction entre le THC et les récepteurs CB2 exprimés sur les membranes des lymphocytes et des monocytes pourrait expliquer la modulation de la migration de ces cellules et de la production de cytokines (Persidsky et al., 2015; Sexton et al., 2013). Cette interaction pourrait expliquer la diminution de l'activité microgliale, connue pour être accrue dans la psychose (Pollak et al., 2016). Une autre hypothèse pouvant expliquer la modulation des marqueurs immunitaires par la consommation de cannabis pourrait être son impact sur la barrière hémato-encéphalique (BHE) ainsi que sur la perméabilité intestinale. En effet, la consommation de cannabis a été associée à une diminution de la perméabilité et de la translocation des monocytes à travers la barrière hémato-encéphalique chez les patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (Ellis et al., 2020; Persidsky et al., 2015). En outre, les anomalies de la perméabilité de la BHE et son impact sur la translocation centrale des cytokines pro-inflammatoires sont connus pour être liés à une augmentation de l'inflammation intra-cérébrale chez les patients atteints de schizophrénie (Pollak et al., 2018). Le cannabis peut affecter la perméabilité intestinale, comme observé chez les patients atteints de psychose (Ishida et al., 2022). En effet, le THC diminue la perméabilité intestinale (Alhamoruni et al., 2012, 2010; Kimball et al., 2006; Massa et al., 2004) par le biais des protéines de la jonction serrée (Alhamoruni et al., 2010). L'augmentation des marqueurs immunitaires après 4 semaines d'arrêt du cannabis pourrait également indiquer une restauration pathologique de la perméabilité de la BHE et de l'intestin.

Un autre résultat important est l'effet modulateur de la séropositivité au *T. gondii* sur l'augmentation de l'inflammation après l'arrêt du cannabis. En effet, nous avons trouvé une interaction entre la séropositivité au *T. gondii* et l'arrêt du cannabis pour les niveaux de PNE et d'ENLR et pour l'évolution des niveaux d'ENLR entre l'admission et quatre semaines des suivis. La séropositivité au *T. gondii* a été associée à un niveau plus élevé d'inflammation périphérique chronique chez les patients atteints de schizophrénie (Fond et al., 2018). En effet, le début de la schizophrénie pourrait être, en partie, lié à une prolifération de

tachyzoïtes dans le cerveau suite à la rupture de kystes (Carruthers and Suzuki, 2007). De plus, dans la schizophrénie débutante, les patients séropositifs pour le *T. gondii* ont montré une sécrétion plus élevée d'interleukines 6 et 1 β (Fabiani et al., 2015). Ce résultat est en accord avec notre corrélation entre les taux d'anticorps IgG anti-*T. gondii* et les niveaux d'ENLR. Une explication possible du lien entre la séropositivité au *T. gondii* et l'immunité est que la présence de parasites dans le parenchyme cérébral pourrait activer la microglie, les cellules immunitaires du cerveau, qui pourraient à leur tour générer la réponse immunitaire de l'hôte pour contrer l'agent pathogène envahissant. Cette réponse pourrait également être médiée par des cellules T infiltrées. L'infection provoque également un déséquilibre dans les proportions d'acide kynurénique et d'acide quinolinique dans les neurones, ce qui entraîne une augmentation de l'inflammation (Tyebji et al., 2019). En outre, certaines études ont révélé que les patients schizophrènes séropositifs pour le *T. gondii* présentent des symptômes négatifs plus élevés que les patients schizophrènes séronégatifs (Esshili et al., 2016; Fond et al., 2018a) et plus précisément que l'alogie (définie par une pauvreté de la parole) pourrait être le symptôme négatif le plus spécifique au sous-groupe de patients atteints de schizophrénie et séropositifs pour le *T. gondii*. (Fond et al., 2018a). Nos résultats vont dans le sens de cette littérature puisque nous avons trouvé une corrélation positive entre les niveaux de PNE et d'ELR et la sous-échelle négative de l'échelle PANSS dans la population spécifique des patients atteints de psychose ayant arrêté de consommer du cannabis et étant séropositifs pour le *T. gondii*. Chez les patients atteints de trouble bipolaire, une association a été trouvée entre le niveau d'IL-6 et un index de détérioration cognitive uniquement chez les patients positifs pour le *T. gondii* (Hamdani et al., 2015) mais, malheureusement, nous n'avons pas réalisé d'évaluation cognitive de nos patients pour tester cette association.

En conclusion de cette partie, nos études montrent que l'arrêt du cannabis est associé à une augmentation de la réponse immunitaire illustrée par une élévation de la CRP, des taux de globules blancs, d'éosinophiles, de lymphocytes, de monocytes, ou encore d'ELR et d'ENLR qui est en corrélation avec la symptomatologie des patients. Cette association semble également modulée par d'autres facteurs comme la présence d'une séropositivité au *T.*

gondii qui est à l'origine d'une plus forte augmentation des niveaux de PNE, d'ELR et d'ENLR dans le sous-groupe spécifique de patients ayant arrêté de consommer du cannabis. L'étude et la compréhension des interactions entre la consommation de cannabis, les marqueurs immunitaires ainsi que les facteurs pouvant influencer ces marqueurs chez les patients sont importantes à la fois pour permettre de mieux comprendre le double diagnostic entre le trouble lié à la consommation de cannabis et les troubles psychiatriques et permettre un traitement ou une intervention spécifique dans ces différents sous-groupes de patients.

6.3. LIMITES ET FORCES DE CE TRAVAIL

6.3.1. Limites

6.3.1.1. *Limites de la méta-analyse*

Notre méta-analyse présente certaines limites. Tout d'abord, l'hétérogénéité est élevée dans toutes les analyses des niveaux de CRP entre les patients et les témoins, ainsi qu'entre les patients aigus et les patients stables. Les analyses de sensibilité « leave-one out » n'ont pas permis de réduire cette hétérogénéité, ce qui confirme qu'elle n'est pas uniquement due à une seule étude. Cependant, les analyses de méta-régressions ont montré que les facteurs confondants (IMC ou âge) peuvent en partie expliquer l'hétérogénéité trouvée dans les différentes analyses réalisées. Les états affectifs, notamment la dépression (Faugere et al., 2018; Fond et al., 2020) et les traitements antidépresseurs (Fond et al., 2016) ont également montré qu'ils modulent les niveaux de CRP chez les patients atteints de schizophrénie. Nos résultats sont limités par un manque de données dans les études incluses concernant ce facteur de confusion potentiel que nous n'avons pas pu prendre en compte. Par ailleurs, l'interprétation de nos résultats est limitée par la difficulté de définir l'état aigu ou stable des patients. En effet, en cas d'absence d'information dans l'article, le choix d'utiliser les scores psychopathologiques selon l'étude de Leucht et al. (2006) reste discutable : le score psychopathologique n'est pas forcément le reflet de la stabilité clinique. Certaines études ont décrit des patients comme stables avec des scores moyens totaux à la PANSS élevés et inversement d'autres ont rapporté comme des états aigus, des patients avec des scores moyens totaux à la PANSS plutôt modérés. Cela pourrait contribuer à expliquer l'hétérogénéité de nos résultats. Une autre limite est l'asymétrie des funnels plot confirmée

par les tests de Egger qui pourrait mettre en évidence un biais de publication potentiel. Par conséquent, nos résultats doivent être interprétés avec prudence.

6.3.1.2. Limites des études rétrospectives

Nos études de cohortes rétrospectives présentent de nombreuses limites :

- La première réside dans le caractère rétrospectif de ces études et ne nous permet pas de conclure à une éventuelle relation de cause à effet.

- Une deuxième limite réside dans le fait que la quasi-totalité des données sont issues des dossiers médicaux des patients ce qui pourrait entraîner des biais importants.

- Nos études, notamment la première investiguant le lien entre la consommation de cannabis/son sevrage et les marqueurs immunitaires, incluent des effectifs relativement faibles. Cette limite doit conduire à considérer nos résultats comme exploratoires et nécessitant d'être confirmés par des études incluant de manière prospective des échantillons de plus grandes tailles.

- Concernant les études évaluant le lien entre consommation/sevrage en cannabis et paramètres immunitaires, le caractère rétrospectif ne permet pas d'obtenir certaines caractéristiques importantes pour l'étude de cette association. Premièrement nous n'avons pas de données qualifiant le trouble lié à l'usage de cannabis chez nos patients (notamment nous ne disposons pas de la quantité consommée par jour, de la fréquence des consommations, de l'âge de la première consommation, ni de la sévérité du trouble lié à l'usage de cannabis). Deuxièmement, nous n'avons pas non plus la teneur en THC contenue dans les substances consommées et nous ne disposons pas non plus du ratio THC/CBD qui sont des paramètres importants pour qualifier la consommation des patients et qui peuvent avoir un impact sur les résultats des marqueurs immunitaires.

- Pour finir, nous n'avons pas étudié de marqueurs plus spécifiques de l'immunité notamment nous n'avons pas de dosage de cytokines. Cette limite peut être expliquée par la conception naturaliste et non interventionnelle de nos études qui utilisent des données existantes provenant de soins de routine. Elle souligne encore une fois la nécessité de reproduire ces résultats par d'autres études prospectives.

6.3.2. Forces

La force principale de ce travail est qu'il constitue un état des lieux important, à partir de données disponibles en pratique clinique, de facteurs ayant un impact sur le système immunitaire. Ce travail pourra donc constituer le socle de recherches futures (voir détails dans la partie perspectives).

Une deuxième force consiste en son caractère innovant. En effet, à notre connaissance aucune étude avant les nôtres n'avaient investigué l'impact du sevrage en cannabis sur les paramètres immunitaires, ce qui nous a permis de potentiellement mettre en évidence une limite des précédentes études n'évaluant que ces paramètres immunitaires avant sevrage et qui ne trouvaient pas de différence entre consommateurs et non consommateurs de cannabis. Notre suivi des patients après sevrage a donc pu mettre en évidence que les patients ayant arrêté de consommer ne présentaient pas le même profil immunitaire que ceux qui ne consommaient pas. Cette information semble très pertinente car elle pourrait définir une vulnérabilité chez des patients ayant un profil immunitaire perturbé à consommer du cannabis par rapport à ceux n'ayant pas d'anomalie de ce système. De la même façon, à notre connaissance, aucune étude n'avait investigué l'impact de *T. gondii* sur la cinétique des paramètres immunitaires lors du sevrage en cannabis. Cette séropositivité pourrait donc être un facteur modulant la réponse du système immunitaire lors du sevrage.

Une troisième force de ce travail est que la totalité des données présentées a été publiée dans des revues internationales à comité de relecture donnant une validité externe par les pairs à l'ensemble des études réalisées.

6.4. PERSPECTIVES

Ce travail de thèse constitue un état des lieux actuel réalisé avec des données de soins courants. Il pose donc davantage de questions que de réponses auxquelles nous allons tenter de répondre à l'avenir.

Les perspectives sont donc multiples et vont reposer sur :

- la réalisation d'une étude prospective qui va nous permettre d'une part de reproduire nos résultats mais également de pouvoir évaluer la causalité et donc de répondre à la question est ce que le sevrage en cannabis entraîne une réponse immunitaire ?
- Utiliser des marqueurs de l'immunité plus spécifiques. Jusqu'à présent nous n'avons utilisé que des marqueurs disponibles en soins courant. Il nous semble donc pertinent de compléter ce bilan à la fois par des marqueurs plus spécifiques de l'immunité innée tel que des dosages cytokiniques mais également par des marqueurs de l'immunité adaptative qui pourraient être des phénotypages lymphocytaires.
- L'activation du système immunitaire suite à l'arrêt de la consommation de cannabis pose également la question de la physiopathologie sous-jacente. Nous aimerions donc investiguer l'impact de la consommation et du sevrage en cannabis sur la perméabilité intestinale connue pour être augmentée dans les principaux troubles psychiatriques. Une hypothèse de travail pourrait être que la consommation de cannabis diminuerait cette perméabilité intestinale pathologique chez nos patients et que son sevrage restaurerait une perméabilité intestinale pathologique et donc entrainerait une augmentation des marqueurs immunitaires. Pour tester cette hypothèse de travail, nous pourrions réaliser une étude prospective comparant des marqueurs de perméabilité intestinale des patients consommateurs de cannabis et non-consommateurs. De plus, nous pourrions également réaliser un suivi longitudinal de ces marqueurs chez les patients consommateurs avant et après sevrage en cannabis.
- Une autre hypothèse pourrait être que le cannabis a un impact sur la perméabilité de

la barrière hémato-encéphalique chez nos patients (comme c'est le cas chez les patients atteints du VIH). L'hypothèse de travail pourrait être similaire à celle énoncée au-dessus pour la perméabilité intestinale (d'autant plus que ces deux barrières ont des compositions très proches). Cependant la réalisation d'une étude serait plus complexe car elle nécessiterait la réalisation de ponction lombaire chez les patients afin d'évaluer les marqueurs directement dans le liquide céphalo-rachidien.

- Nos études ont mis en évidence des liens entre immunité, sevrage en cannabis et symptomatologie négative à plusieurs reprises. Cependant, l'évaluation clinique reste très sommaire. Une manière de compléter cette évaluation clinique serait de réaliser une étude intégrant une évaluation cognitive à 4 semaines de sevrage (dont les troubles ont été mis en relation avec l'immunité dans plusieurs études). Cette évaluation pourrait nous permettre de répondre la question : Est ce que les patients qui consomment du cannabis sont des patients ayant des troubles cognitifs prononcés sous-tendus par une inflammation importante?

6.5. CONCLUSION

En conclusion, cette thèse permet de faire un état des lieux des facteurs pouvant moduler les paramètres immunitaires chez les patients atteints de troubles psychiatriques. En effet, nous mettons en évidence que l'état clinique a un impact sur ces marqueurs, principalement ceux de l'immunité innée, avec notamment des différences entre les états aigus de décompensation et/ou d'agitation/agressivité et les patients stables. De plus, nous mettons en évidence un potentiel impact de la consommation de cannabis et de son sevrage sur ces marqueurs avec des modulations de l'immunité principalement innée à l'arrêt des consommations. Pour finir, nous avons trouvé que la cinétique des marqueurs de l'immunité innée, telle que les niveaux d'éosinophiles lors de l'arrêt de la consommation de cannabis, est également modulée par le statut sérologique au *T. gondii*. L'ensemble de ces résultats doit être complété par d'autres études prospectives permettant d'investiguer les mécanismes par lesquels ces modulations ont lieu, comme la modulation des perméabilités intestinale et hémato-encéphalique.

7. BIBLIOGRAPHIE

Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S., 2020. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 6ème édition., Elsevier Masson. ed. Elsevier Masson.

Aguirre, A.A., Longcore, T., Barbieri, M., Dabritz, H., Hill, D., Klein, P.N., Lepczyk, C., Lilly, E.L., McLeod, R., Milcarsky, J., Murphy, C.E., Su, C., VanWormer, E., Yolken, R., Sizemore, G.C., 2019. The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies. *EcoHealth* 16, 378–390. <https://doi.org/10.1007/s10393-019-01405-7>

Akanji, A.O., Ohaeri, J.U., Al-Shammri, S., Fatania, H.R., 2009. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 169, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.010>

Akira, S., Takeda, K., 2004. Toll-like receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 4, 499–511. <https://doi.org/10.1038/nri1391>

Alhamoruni, A., Lee, A.C., Wright, K.L., Larvin, M., O'Sullivan, S.E., 2010. Pharmacological Effects of Cannabinoids on the Caco-2 Cell Culture Model of Intestinal Permeability. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335, 92–102. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.168237>

Alhamoruni, A., Wright, K., Larvin, M., O'Sullivan, S., 2012. Cannabinoids mediate opposing effects on inflammation-induced intestinal permeability: Cannabinoids and intestinal permeability. *Br. J. Pharmacol.* 165, 2598–2610. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01589.x>

Ali, F.T., Abd El-Azeem, E.M., Hamed, M.A., Ali, M.A.M., Abd Al-Kader, N.M., Hassan, E.A., 2017. Redox dysregulation, immuno-inflammatory alterations and genetic variants of BDNF and MMP-9 in schizophrenia: Pathophysiological and phenotypic implications. *Schizophr. Res.* 188, 98–109. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.016>

Allen, C.D.C., Okada, T., Cyster, J.G., 2007. Germinal-Center Organization and Cellular Dynamics. *Immunity* 27, 190–202. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.07.009>

Alshaarawy, O., Anthony, J.C., 2015. Cannabis smoking and serum C-reactive protein: A quantile regressions approach based on NHANES 2005–2010. *Drug Alcohol Depend.* 147, 203–207. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.11.017>

Alshaarawy, O., Sidney, S., Auer, R., Green, D., Soliman, E.Z., Goff, D.C., Anthony, J.C., 2019. Cannabis Use and Markers of Systemic Inflammation: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am. J. Med.* 132, 1327–1334.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.045>

Ancuta, P., Kamat, A., Kunstman, K.J., Kim, E.-Y., Autissier, P., Wurcel, A., Zaman, T., Stone, D., Mefford, M., Morgello, S., Singer, E.J., Wolinsky, S.M., Gabuzda, D., 2008. Microbial Translocation Is Associated with Increased Monocyte Activation and Dementia in AIDS Patients. *PLoS ONE* 3, e2516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002516>

Argote, M., Sescousse, G., Brunelin, J., Baudin, G., Schaub, M.P., Rabin, R., Schnell, T., Ringen, P.A., Andreassen, O.A., Addington, J.M., Brambilla, P., Delvecchio, G., Bechdolf,

A., Wobrock, T., Schneider-Axmann, T., Herzig, D., Mohr, C., Vila-Badia, R., Rodie, J.U., Mallet, J., Ricci, V., Martinotti, G., Knížková, K., Rodriguez, M., Cooley, J., Tibbo, P., Scheffler, F., Asmal, L., Garcia-Rizo, C., Amoretti, S., Huber, C., Thibeu, H., Kline, E., Fakra, E., Jardri, R., Nourredine, M., Rolland, B., 2023. Association between cannabis use and symptom dimensions in schizophrenia spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis on 3053 individuals. *eClinicalMedicine* 64, 102199. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102199>

Arsalan, A., Iqbal, Z., Tariq, M., Ayonrinde, O., Vincent, J.B., Ayub, M., 2019. Association of smoked cannabis with treatment resistance in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 278, 242–247. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.06.023>

Atere, A.D., Oseni, B.S.A., Adebua, I.P., Fapohunda, J.S., Aigbokheo, I.F., 2018. Prognostic Roles of C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate As Acute Phase Reactants in Mentally Challenged Subjects. *Sudan J. Med. Sci.* 13, 311. <https://doi.org/10.18502/sjms.v13i4.3641>

Baethge, C., Hennen, J., Khalsa, H.-M.K., Salvatore, P., Tohen, M., Baldessarini, R.J., 2008. Sequencing of substance use and affective morbidity in 166 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord.* 10, 738–741. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00575.x>

Balcioglu, Y.H., Kirlioglu Balcioglu, S.S., Oncu, F., Turkcan, A., Yorulmaz, A.C., 2022. Impulsive and aggressive traits and increased peripheral inflammatory status as psychobiological substrates of homicide behavior in schizophrenia. *Eur. J. Psychiatry* 36, 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2022.01.004>

Balcioglu, Y.H., Kirlioglu, S.S., 2020. C-Reactive Protein/Albumin and Neutrophil/Albumin Ratios as Novel Inflammatory Markers in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 17, 902–910. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0185>

Barbosa, I.G., Rocha, N.P., Assis, F., Vieira, E.L.M., Soares, J.C., Bauer, M.E., Teixeira, A.L., 2015. Monocyte and Lymphocyte Activation in Bipolar Disorder: A New Piece in the Puzzle of Immune Dysfunction in Mood Disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 18, pyu021–pyu021. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu021>

Barzilay, R., Lobel, T., Krivoy, A., Shlosberg, D., Weizman, A., Katz, N., 2016. Elevated C-reactive protein levels in schizophrenia inpatients is associated with aggressive behavior. *Eur. Psychiatry* 31, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.461>

Barzman, D., Eliassen, J., McNamara, R., Abonia, P., Mossman, D., Durling, M., Adler, C., DelBello, M., Lin, P.-I., 2014. Correlations of inflammatory gene pathways, corticolimbic functional activities, and aggression in pediatric bipolar disorder: A preliminary study. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 224, 107–111. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.07.009>

Batista, F.D., Harwood, N.E., 2009. The who, how and where of antigen presentation to B cells. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 15–27. <https://doi.org/10.1038/nri2454>

Baumann, H., Gauldie, J., 1994. The acute phase response. *Immunol. Today* 15, 74–80. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90137-6](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90137-6)

Becking, K., Haarman, B.C.M., Grosse, L., Nolen, W.A., Claes, S., Arolt, V., Schoevers, R.A., Drexhage, H.A., 2018. The circulating levels of CD4+ t helper cells are higher in

bipolar disorder as compared to major depressive disorder. *J. Neuroimmunol.* 319, 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.03.004>

Benko, S., Philpott, D.J., Girardin, S.E., 2008. The microbial and danger signals that activate Nod-like receptors. *Cytokine* 43, 368–373. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.07.013>

Bertini, R., Garattini, S., Delgado, R., Ghezzi, P., 1993. Pharmacological activities of chlorpromazine involved in the inhibition of tumour necrosis factor production in vivo in mice. *Immunology* 79, 217–9.

Beurel, E., Jope, R.S., 2014. Inflammation and lithium: clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits. *Transl. Psychiatry* 4, e488–e488. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.129>

Boksa, P., 2010. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models. *Brain. Behav. Immun.* 24, 881–897. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.03.005>

Bianchi, M.E., 2007. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 81, 1–5. <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>

Bolu, A., Aydın, M.S., Akgün, A., Coşkun, A., Garip, B., Öznur, T., Çelik, C., Uzun, Ö., 2019. Serum Levels of High Sensitivity C-reactive Protein in Drug-naïve First-episode Psychosis and Acute Exacerbation of Schizophrenia. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 17, 244–249. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.244>

Bonilla, F.A., Oettgen, H.C., 2010. Adaptive immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, S33–S40. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.017>

Boozalis, T., Teixeira, A.L., Cho, R.Y.-J., Okusaga, O., 2018. C-Reactive Protein Correlates with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Front. Public Health* 5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00360>

Bora, E., 2019. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 49, 1971–1979. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001685>

Breunis, M.N., Kupka, R.W., Nolen, W.A., Suppes, T., Denicoff, K.D., Leverich, G.S., Post, R.M., Drexhage, H.A., 2003. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 53, 157–165. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01452-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01452-X)

Brooks, J.M., Carrillo, G.L., Su, J., Lindsay, D.S., Fox, M.A., Blader, I.J., 2015. *Toxoplasma gondii* Infections Alter GABAergic Synapses and Signaling in the Central Nervous System. *mBio* 6. <https://doi.org/10.1128/mBio.01428-15>

Brown, A.S., Derkits, E.J., 2010. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am. J. Psychiatry* 167, 261–280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>

Buckley, M.C., Kumar, A., Swaminath, A., 2021. Inflammatory Bowel Disease and Cannabis: A Practical Approach for Clinicians. *Adv. Ther.* 38, 4152–4161. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01805-8>

Bulzacka, E., Boyer, L., Schürhoff, F., Godin, O., Berna, F., Brunel, L., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Capdevielle, D., Chéreau-Boudet, I., Chesnoy-Servanin, G., Danion, J.-M., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Le Gloahec, T., Llorca, P.-M., Mallet, J., Misdrahi, D., Rey, R., Richieri, R., Passerieux, C., Roux, P., Yazbek, H., Leboyer, M., Fond, G., the FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group, 2016. Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results From the Multicentric FACE-SZ Dataset. *Schizophr. Bull.* 42, 1290–1302. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw029>

Cabral, G.A., Raborn, E.S., Griffin, L., Dennis, J., Marciano-Cabral, F., 2008. CB₂ receptors in the brain: role in central immune function: Functional relevance of the CB₂R in the CNS. *Br. J. Pharmacol.* 153, 240–251. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707584>

Cabral, G.A., Rogers, T.J., Lichtman, A.H., 2015. Turning Over a New Leaf: Cannabinoid and Endocannabinoid Modulation of Immune Function. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 10, 193–203. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9615-z>

Çakici, N., Sutterland, A.L., Penninx, B.W.J.H., Dalm, V.A., de Haan, L., van Beveren, N.J.M., 2020. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis. *Brain. Behav. Immun.* 88, 547–558. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.039>

Calabró, P., Willerson, J.T., Yeh, E.T.H., 2003. Inflammatory Cytokines Stimulated C-Reactive Protein Production by Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells. *Circulation* 108, 1930–1932. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000096055.62724.C5>

Carrizo, E., Fernández, V., Quintero, J., Connell, L., Rodríguez, Z., Mosquera, M., Acosta, A., Baptista, T., 2008. Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. *Schizophr. Res.* 103, 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.004>

Carruthers, V.B., Suzuki, Y., 2007. Effects of *Toxoplasma gondii* Infection on the Brain. *Schizophr. Bull.* 33, 745–751. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm008>

Caruso, R., Antenora, F., Riba, M., Belvederi Murri, M., Biancosino, B., Zerbinati, L., Grassi, L., 2021. Aggressive Behavior and Psychiatric Inpatients: a Narrative Review of the Literature with a Focus on the European Experience. *Curr. Psychiatry Rep.* 23. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01233-z>

Cascella, N.G., Kryszak, D., Bhatti, B., Gregory, P., Kelly, D.L., Mc Evoy, J.P., Fasano, A., Eaton, W.W., 2011. Prevalence of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in the United States Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study Population. *Schizophr. Bull.* 37, 94–100. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp055>

Castell, J.V., Gómez-lechón, M.J., David, M., Fabra, R., Trullenque, R., Heinrich, P.C., 1990. Acute-phase response of human hepatocytes: Regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 12, 1179–1186. <https://doi.org/10.1002/hep.1840120517>

Cathomas, F., Klaus, F., Guetter, K., Chung, H.-K., Raja Beharelle, A., Spiller, T.R., Schlegel, R., Seifritz, E., Hartmann-Riemer, M.N., Tobler, P.N., Kaiser, S., 2021. Increased random exploration in schizophrenia is associated with inflammation. *NPJ Schizophr.* 7, 6. <https://doi.org/10.1038/s41537-020-00133-0>

- Cattaneo, A., Ferrari, C., Uher, R., Bocchio-Chiavetto, L., Riva, M.A., the MRC ImmunoPsychiatry Consortium, Pariante, C.M., 2016. Absolute Measurements of Macrophage Migration Inhibitory Factor and Interleukin-1- β mRNA Levels Accurately Predict Treatment Response in Depressed Patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 19, pyw045. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw045>
- Cattaneo, A., Gennarelli, M., Uher, R., Breen, G., Farmer, A., Aitchison, K.J., Craig, I.W., Anacker, C., Zunsztain, P.A., McGuffin, P., Pariante, C.M., 2013. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline “predictors” and longitudinal “targets.” *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 38, 377–385. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.191>
- Çekici, Y., Yılmaz, M., Seçen, Ö., 2019. New inflammatory indicators: association of high eosinophil-to-lymphocyte ratio and low lymphocyte-to-monocyte ratio with smoking. *J. Int. Med. Res.* 47, 4292–4303. <https://doi.org/10.1177/0300060519862077>
- Challa, F., Seifu, D., Sileshi, M., Getahun, T., Geto, Z., Kassa, D., Alemayehu, M., Mesfin, M., Fekadu, A., Woldeamanuel, Y., 2021. Serum level of high sensitive C-reactive protein and IL - 6 markers in patients with treatment-resistant schizophrenia in Ethiopia: a comparative study. *BMC Psychiatry* 21, 428. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03443-4>
- Chaudhury, A., Ramana, B., 2019. Schizophrenia and bipolar disorders: The Toxoplasma connection. *Trop. Parasitol.* 9, 71. https://doi.org/10.4103/tp.TP_28_19
- Chegeni, T.N., Sharif, M., Sarvi, S., Moosazadeh, M., Montazeri, M., Aghayan, S.A., Balalami, N.J., Gholami, S., Hosseini, Z., Saberi, R., Anvari, D., Gohardehi, S., Daryani, A., 2019. Is there any association between Toxoplasma gondii infection and depression? A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 14, e0218524. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218524>
- Chen, G., Shaw, M.H., Kim, Y.-G., Nuñez, G., 2009. NOD-Like Receptors: Role in Innate Immunity and Inflammatory Disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 4, 365–398. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092239>
- Chen, M.-H., Li, C.-T., Lin, W.-C., Hong, C.-J., Tu, P.-C., Bai, Y.-M., Cheng, C.-M., Su, T.-P., 2018. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study. *Psychiatry Res.* 269, 207–211. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.078>
- Chien, Y.-L., Hwu, H.-G., Hwang, T.-J., Hsieh, M.H., Liu, C.-C., Lin-Shiau, S.-Y., Liu, C.-M., 2020. Clinical implications of oxidative stress in schizophrenia: Acute relapse and chronic stable phase. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 99, 109868. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109868>
- Clausen, M., Christensen, R.H.B., da Re, M., Benros, M.E., 2024. Immune Cell Alterations in Psychotic Disorders: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.11.029>
- Coccaro, E.F., Lee, R., Coussons-Read, M., 2014. Elevated Plasma Inflammatory Markers in Individuals With Intermittent Explosive Disorder and Correlation With Aggression in Humans. *JAMA Psychiatry* 71, 158. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3297>

- Colizzi, M., Burnett, N., Costa, R., De Agostini, M., Griffin, J., Bhattacharyya, S., 2018. Longitudinal assessment of the effect of cannabis use on hospital readmission rates in early psychosis: A 6-year follow-up in an inpatient cohort. *Psychiatry Res.* 268, 381–387. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.005>
- Corsi-Zuelli, F., Marques, L., da Roza, D.L., Loureiro, C.M., Shuhama, R., Di Forti, M., Menezes, P.R., Louzada-Junior, P., Del-Ben, C.M., 2021. The independent and combined effects of cannabis use and systemic inflammation during the early stages of psychosis: exploring the two-hit hypothesis. *Psychol. Med.* 1–11. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000726>
- Cossu, G., Preti, A., Gyppaz, D., Gureje, O., Carta, M.G., 2022. Association between toxoplasmosis and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 153, 284–291. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.013>
- Craven, M., Egan, C.E., Dowd, S.E., McDonough, S.P., Dogan, B., Denkers, E.Y., Bowman, D., Scherl, E.J., Simpson, K.W., 2012. Inflammation Drives Dysbiosis and Bacterial Invasion in Murine Models of Ileal Crohn’s Disease. *PLoS ONE* 7, e41594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041594>
- Czaja-Bulsa, G., 2015. Non coeliac gluten sensitivity – A new disease with gluten intolerance. *Clin. Nutr.* 34, 189–194. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.012>
- Das, S., Deuri, S.K., Sarmah, A., Pathak, K., Baruah, A., Sengupta, S., Mehta, S., Avinash, P.R., Kalita, K.N., Hazarika, J., 2016. Aggression as an independent entity even in psychosis—the role of inflammatory cytokines. *J. Neuroimmunol.* 292, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.01.012>
- David, C.N., Frias, E.S., Szu, J.I., Vieira, P.A., Hubbard, J.A., Lovelace, J., Michael, M., Worth, D., McGovern, K.E., Ethell, I.M., Stanley, B.G., Korzus, E., Fiacco, T.A., Binder, D.K., Wilson, E.H., 2016. GLT-1-Dependent Disruption of CNS Glutamate Homeostasis and Neuronal Function by the Protozoan Parasite *Toxoplasma gondii*. *PLOS Pathog.* 12, e1005643. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005643>
- De Berardis, D., Conti, C.M., Marini, S., Serroni, N., Moschetta, R.S., Carano, A., Valchera, A., Iasevoli, F., Fornaro, M., Perna, G., Di Iorio, G., Martinotti, G., Niolu, C., Siracusano, A., Di Giannantonio, M., 2013. C-Reactive Protein Level and its Relationship with Suicide Risk and Alexithymia among Newly Diagnosed, Drug-Naïve Patients with Non-Affective Psychosis. *Eur. J. Inflamm.* 11, 215–221. <https://doi.org/10.1177/1721727X1301100120>
- de Haan, L., Sutterland, A.L., Schotborgh, J.V., Schirmbeck, F., de Haan, L., 2021. Association of *Toxoplasma gondii* Seropositivity With Cognitive Function in Healthy People: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 78, 1103. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1590>
- de Magistris, L., Picardi, A., Siniscalco, D., Riccio, M.P., Sapone, A., Cariello, R., Abbadessa, S., Medici, N., Lammers, K.M., Schiraldi, C., Iardino, P., Marotta, R., Tolone, C., Fasano, A., Pascotto, A., Bravaccio, C., 2013. Antibodies against Food Antigens in Patients with Autistic Spectrum Disorders. *BioMed Res. Int.* 2013, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2013/729349>
- Dempsey, P.W., Allison, M.E.D., Akkaraju, S., Goodnow, C.C., Fearon, D.T., 1996. C3d of Complement as a Molecular Adjuvant: Bridging Innate and Acquired Immunity. *Science* 271,

348–350. <https://doi.org/10.1126/science.271.5247.348>

De Picker, L., Fransen, E., Coppens, V., Timmers, M., de Boer, P., Oberacher, H., Fuchs, D., Verkerk, R., Sabbe, B., Morrens, M., 2019. Immune and Neuroendocrine Trait and State Markers in Psychotic Illness: Decreased Kynurenines Marking Psychotic Exacerbations. *Front. Immunol.* 10, 2971. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02971>

DerSimonian, R., Laird, N., 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Clin. Trials* 7, 177–188.

Devaraj, S., Du Clos, T.W., Jialal, I., 2005. Binding and Internalization of C-Reactive Protein by Fcγ Receptors on Human Aortic Endothelial Cells Mediates Biological Effects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 1359–1363. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000168573.10844.ae>

Diaz, F.J., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J.L., de Leon, J., Crespo-Facorro, B., 2010. Possible effects of some antipsychotic drugs on C-reactive protein in a drug-naïve psychotic sample. *Schizophr. Res.* 121, 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.06.002>

Dickerson, F., Adamos, M., Katsafanas, E., Khushalani, S., Origoni, A., Savage, C., Schweinfurth, L., Stallings, C., Sweeney, K., Alaedini, A., Uhde, M., Severance, E., Wilcox, H.C., Yolken, R., 2017. The association between immune markers and recent suicide attempts in patients with serious mental illness: A pilot study. *Psychiatry Res.* 255, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.005>

Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Boronow, J., Yolken, R., 2007. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 93, 261–265. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.022>

Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Katsafanas, E., Khushalani, S., Yolken, R., 2014. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in individuals with mania. *Bipolar Disord.* 16, 129–136. <https://doi.org/10.1111/bdi.12123>

Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., Leister, F., Yang, S., Krivogorsky, B., Alaedini, A., Yolken, R., 2010. Markers of Gluten Sensitivity and Celiac Disease in Recent-Onset Psychosis and Multi-Episode Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 68, 100–104. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.021>

Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T.P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., Rodriguez, V., Jongsma, H.E., Ferraro, L., La Cascia, C., La Barbera, D., Tarricone, I., Berardi, D., Szöke, A., Arango, C., Tortelli, A., Velthorst, E., Bernardo, M., Del-Ben, C.M., Menezes, P.R., Selten, J.-P., Jones, P.B., Kirkbride, J.B., Rutten, B.P., de Haan, L., Sham, P.C., van Os, J., Lewis, C.M., Lynskey, M., Morgan, C., Murray, R.M., Amoretti, S., Arrojo, M., Baudin, G., Beards, S., Bernardo, M., Bobes, J., Bonetto, C., Cabrera, B., Carracedo, A., Charpeaud, T., Costas, J., Cristofalo, D., Cuadrado, P., Díaz-Caneja, C.M., Ferchiou, A., Franke, N., Frijda, F., García Bernardo, E., Garcia-Portilla, P., González, E., Hubbard, K., Jamain, S., Jiménez-López, E., Leboyer, M., López Montoya, G., Lorente-Rovira, E., Marcelino Loureiro, C., Marrazzo, G., Martínez, C., Matteis, M., Messchaert, E., Moltó, M.D., Nacher, J., Olmeda, M.S., Parellada, M., González Peñas, J., Pignon, B., Rapado, M., Richard, J.-R., Rodríguez Solano, J.J., Roldán Díaz, L., Ruggeri, M., Sáiz, P.A., Sánchez, E., Sanjuán, J., Sartorio, C., Schürhoff, F., Seminerio, F., Shuhama, R., Sideli, L., Stilo, S.A., Termorshuizen, F., Tosato, S., Tronche, A.-M., van Dam, D., van der Ven, E., 2019. The

contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 6, 427–436.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30048-3)

Di Forti, M., Sallis, H., Allegri, F., Trotta, A., Ferraro, L., Stilo, S.A., Marconi, A., La Cascia, C., Reis Marques, T., Pariante, C., Dazzan, P., Mondelli, V., Paparelli, A., Kolliakou, A., Prata, D., Gaughran, F., David, A.S., Morgan, C., Stahl, D., Khondoker, M., MacCabe, J.H., Murray, R.M., 2014. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr. Bull.* 40, 1509–1517.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbt181>

Dimitrov, D.H., Lee, S., Yantis, J., Honaker, C., Braida, N., Walss-Bass, C., 2016. Elevated serum levels of high-sensitivity C-reactive proteins are associated with severe delusional symptoms in a subgroup of patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 77, 131–132.

<https://doi.org/10.4088/JCP.15109833>

Ding, N., Li, Z., Liu, Z., 2018. Escitalopram augmentation improves negative symptoms of treatment resistant schizophrenia patients - A randomized controlled trial. *Neurosci. Lett.* 681, 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.05.030>

Dirani, E., Bou Khalil, R., Raad, G., Richa, S., 2022. Eosinophils to Lymphocytes Ratio (ELR) as a Potential Inflammatory Biomarker in Patients with Dual Diagnosis of Bipolar and Alcohol Use Disorders: A Retrospective Cohort Study. *J. Dual Diagn.* 18, 144–152.

<https://doi.org/10.1080/15504263.2022.2090650>

Dong, M., Lu, L., Zhang, L., Zhang, Y.-S., Ng, C.H., Ungvari, G.S., Li, G., Meng, X., Wang, G., Xiang, Y.-T., 2019. Quality of Life in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Psychiatr. Q.* 90, 519–532. <https://doi.org/10.1007/s11126-019-09633-4>

do Prado, C.H., Rizzo, L.B., Wieck, A., Lopes, R.P., Teixeira, A.L., Grassi-Oliveira, R., Bauer, M.E., 2013. Reduced regulatory T cells are associated with higher levels of Th1/TH17 cytokines and activated MAPK in type 1 bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 38, 667–676. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.08.005>

Drexhage, R.C., Hoogenboezem, T.A., Cohen, D., Versnel, M.A., Nolen, W.A., van Beveren, N.J.M., Drexhage, H.A., 2011. An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 14, 746–755.

<https://doi.org/10.1017/S1461145710001653>

Drzyzga, Ł., Obuchowicz, E., Marcinowska, A., Herman, Z.S., 2006. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain. Behav. Immun.* 20, 532–545.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.02.002>

D'Souza, D.C., Abi-Saab, W.M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T.B., Krystal, J.H., 2005. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: Implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry* 57, 594–608. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.006>

Dubey, J.P., 2008. The History of *Toxoplasma gondii*—The First 100 Years. *J. Eukaryot. Microbiol.* 55, 467–475. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2008.00345.x>

Dzikowski, M., Juchnowicz, D., Dzikowska, I., Rog, J., Próchnicki, M., Koziół, M., Karakula-Juchnowicz, H., 2020. The Differences between Gluten Sensitivity, Intestinal

Biomarkers and Immune Biomarkers in Patients with First-Episode and Chronic Schizophrenia. *J. Clin. Med.* 9. <https://doi.org/10.3390/jcm9113707>

Dustin, M.L., 2009. The Cellular Context of T Cell Signaling. *Immunity* 30, 482–492. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.03.010>

Eisenhardt, S.U., Thiele, J.R., Bannasch, H., Stark, G.B., Peter, K., 2009. C-reactive protein: How conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle* 8, 3885–3892. <https://doi.org/10.4161/cc.8.23.10068>

Ellis, R.J., Peterson, S., Cherner, M., Morgan, E., Schrier, R., Tang, B., Hoenigl, M., Letendre, S., Iudicello, J., 2021. Beneficial Effects of Cannabis on Blood–Brain Barrier Function in Human Immunodeficiency Virus. *Clin. Infect. Dis.* 73, 124–129. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa437>

Ellis, R.J., Peterson, S.N., Li, Y., Schrier, R., Iudicello, J., Letendre, S., Morgan, E., Tang, B., Grant, I., Cherner, M., 2020. Recent cannabis use in HIV is associated with reduced inflammatory markers in CSF and blood. *Neurol. - Neuroimmunol. Neuroinflammation* 7, e809. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000809>

Enache, D., Pariante, C.M., Mondelli, V., 2019. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain. Behav. Immun.* 81, 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.015>

Erzin, G., Topçuoğlu, C., Bayram, Ş., Karadağ, H., Ozkaya, G., Turhan, T., Göka, E., 2019. Secretagogin may not be a new neuroendocrine biomarker in schizophrenia while levels may reflect clinical severity. *Psychiatry Clin. Psychopharmacol.* 29, 394–398. <https://doi.org/10.1080/24750573.2019.1589175>

Esnafoglu, E., Cırrık, S., Ayyıldız, S.N., Erdil, A., Ertürk, E.Y., Dağlı, A., Noyan, T., 2017. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. *J. Pediatr.* 188, 240–244. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.004>

Esshili, A., Thabet, S., Jemli, A., Trifa, F., Mechri, A., Zaafrane, F., Gaha, L., Juckel, G., Babba, H., Bel Hadj Jrad, B., 2016. *Toxoplasma gondii* infection in schizophrenia and associated clinical features. *Psychiatry Res.* 245, 327–332. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.08.056>

Fabiani, S., Pinto, B., Bonuccelli, U., Bruschi, F., 2015. Neurobiological studies on the relationship between toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases. *J. Neurol. Sci.* 351, 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.02.028>

Faugere, M., Micoulaud-Franchi, J.-A., Faget-Agius, C., Lançon, C., Cermolacce, M., Richieri, R., 2018. High C-reactive protein levels are associated with depressive symptoms in schizophrenia. *J. Affect. Disord.* 225, 671–675. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.004>

Feng, Z., Zhang, Y., You, X., Zhang, W., Ma, Y., Long, Q., Liu, Z., Hao, W., Zeng, Y., Teng, Z., 2020. Effects of risperidone on blood levels of interleukin-6 in schizophrenia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 99, e19694. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019694>

Fernandes, B.S., Karmakar, C., Tamouza, R., Tran, T., Yearwood, J., Hamdani, N., Laouamri, H., Richard, J.-R., Yolken, R., Berk, M., Venkatesh, S., Leboyer, M., 2020. Precision

psychiatry with immunological and cognitive biomarkers: a multi-domain prediction for the diagnosis of bipolar disorder or schizophrenia using machine learning. *Transl. Psychiatry* 10, 162. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0836-4>

Fernandes, B.S., Steiner, J., Bernstein, H.-G., Dodd, S., Pasco, J.A., Dean, O.M., Nardin, P., Gonçalves, C.-A., Berk, M., 2016a. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol. Psychiatry* 21, 554–564. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.87>

Fernandes, B.S., Steiner, J., Molendijk, M.L., Dodd, S., Nardin, P., Gonçalves, C.-A., Jacka, F., Köhler, C.A., Karmakar, C., Carvalho, A.F., Berk, M., 2016b. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 1147–1156. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30370-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30370-4)

Flatow, J., Buckley, P., Miller, B.J., 2013. Meta-Analysis of Oxidative Stress in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 74, 400–409. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.018>

Flegr, J., Horáček, J., 2018. Toxoplasmosis, but not borreliosis, is associated with psychiatric disorders and symptoms. *Schizophr. Res.* 197, 603–604. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.008>

Flegr, J., Horáček, J., 2017. *Toxoplasma* -Infected Subjects Report an Obsessive-Compulsive Disorder Diagnosis More Often and Score Higher in Obsessive-Compulsive Inventory. *Eur. Psychiatry* 40, 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.09.001>

Fond, G., Boyer, L., Schürhoff, F., Berna, F., Godin, O., Bulzacka, E., Andrianarisoa, M., Brunel, L., Aouizerate, B., Capdevielle, D., Chereau, I., Coulon, N., D'Amato, T., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Lançon, C., Leignier, S., Mallet, J., Misdrahi, D., Passerieux, C., Rey, R., Schandrin, A., Urbach, M., Vidailhet, P., Llorca, P.M., Leboyer, M., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Bazin, N., Berna, F., Blanc, O., Brunel, L., Bulzacka, E., Capdevielle, D., Chereau-Boudet, I., Chesnoy-Servanin, G., Coulon, N., Danion, J.M., D'Amato, T., Deloge, A., Denizot, H., Dorey, J.M., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Fluttaz, C., Fond, G., Fonteneau, S., Gabayet, F., Giraud-Baro, E., Jarroir, M., Leignier, S., Lacelle, D., Lançon, C., Laouamri, H., Leboyer, M., Le Gloahec, T., Le Strat, Y., Llorca, P.M., Mallet, J., Metairie, E., Misdrahi, D., Offerlin-Meyer, I., Passerieux, C., Peri, P., Pires, S., Portalier, C., Ramet, L., Rey, R., Roman, C., Schandrin, A., Schürhoff, F., Tessier, A., Tronche, A.M., Urbach, M., Vaillant, F., Vehier, A., Vidailhet, P., Vilà, E., Yazbek, H., Zinetti-Bertschy, A., 2018a. Latent toxoplasma infection in real-world schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort. *Schizophr. Res.* 201, 373–380. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.007>

Fond, G., Godin, O., Brunel, L., Aouizerate, B., Berna, F., Bulzacka, E., Capdevielle, D., Chereau, I., Dorey, J.M., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Le Strat, Y., Micoulaud-Franchi, J.A., Misdrahi, D., Rey, R., Richieri, R., Passerieux, C., Schandrin, A., Schürhoff, F., Tronche, A.M., Urbach, M., Vidailhet, P., Llorca, P.M., Leboyer, M., 2016. Peripheral sub-inflammation is associated with antidepressant consumption in schizophrenia. Results from the multi-center FACE-SZ data set. *J. Affect. Disord.* 191, 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.017>

Fond, G., Micoulaud-Franchi, J.A., Faugere, M., Boyer, L., Faget-Agius, C., Lançon, C., Richieri, R., Cermolacce, M., 2020. Abnormal C-reactive protein blood levels as a specific biomarker of major depression and non-remission under antidepressants in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 97, 109800. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109800>

Fond, G., Resseguier, N., Schürhoff, F., Godin, O., Andrianarisoa, M., Brunel, L., Bulzacka, E., Aouizerate, B., Berna, F., Capdevielle, D., Chereau, I., D'Amato, T., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Lançon, C., Llorca, P.M., Mallet, J., Misdrahi, D., Passerieux, C., Rey, R., Schandrin, A., Urbach, M., Vidailhet, P., Boyer, L., Leboyer, M., 2018b. Relationships between low-grade peripheral inflammation and psychotropic drugs in schizophrenia: results from the national FACE-SZ cohort. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 268, 541–553. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0847-1>

Fraguas, D., Díaz-Caneja, C.M., Ayora, M., Hernández-Álvarez, F., Rodríguez-Quiroga, A., Recio, S., Leza, J.C., Arango, C., 2019. Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 45, 742–751. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby125>

Franchi, L., Eigenbrod, T., Muñoz-Planillo, R., Nuñez, G., 2009. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat. Immunol.* 10, 241–247. <https://doi.org/10.1038/ni.1703>

Fridman, J., Bloemhof-Bris, E., Weizman, S., Kessler, T., Porat, D., Ivry, A., Wolf, A., Stryker, R., Shelef, A., 2023. Inflammation Markers Among Schizophrenia Patients Who Use Cannabis. *Clin. Neuropharmacol.* 46, 145–148. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000558>

Fuxa, M., Skok, J.A., 2007. Transcriptional regulation in early B cell development. *Curr. Opin. Immunol.* 19, 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.02.002>

Gale, S.D., Berrett, A.N., Brown, B., Erickson, L.D., Hedges, D.W., 2016. No association between current depression and latent toxoplasmosis in adults. *Folia Parasitol. (Praha)* 63. <https://doi.org/10.14411/fp.2016.032>

García-Álvarez, L., Caso, J.R., García-Portilla, M.P., de la Fuente-Tomás, L., González-Blanco, L., Sáiz Martínez, P., Leza, J.C., Bobes, J., 2018. Regulation of inflammatory pathways in schizophrenia: A comparative study with bipolar disorder and healthy controls. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 47, 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.09.007>

Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Oliveira, C., Justicia, A., Bernardo, M., Kirkpatrick, B., 2012. Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Res.* 198, 212–215. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.08.014>

Gaskell, E.A., Smith, J.E., Pinney, J.W., Westhead, D.R., McConkey, G.A., 2009. A Unique Dual Activity Amino Acid Hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS ONE* 4, e4801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004801>

Gasparini, A., Callegari, C., Lucca, G., Bellini, A., Caselli, I., Ielmini, M., 2022. Inflammatory Biomarker and Response to Antidepressant in Major Depressive Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychopharmacol. Bull.* 52, 36–52.

Gavin Norris, J., Benveniste, E.N., 1993. Interleukin-6 production by astrocytes: Induction by the neurotransmitter norepinephrine. *J. Neuroimmunol.* 45, 137–145. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(93\)90174-W](https://doi.org/10.1016/0165-5728(93)90174-W)

Gay, F., Romeo, B., Martelli, C., Benyamina, A., Hamdani, N., 2021. Cytokines changes

associated with electroconvulsive therapy in patients with treatment-resistant depression: a Meta-analysis. *Psychiatry Res.* 297, 113735. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113735>

Gibbs, M., Winsper, C., Marwaha, S., Gilbert, E., Broome, M., Singh, S.P., 2015. Cannabis use and mania symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 171, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.016>

Gibson, C.L., Bassir Nia, A., Spriggs, S.A., DeFrancisco, D., Swift, A., Perkel, C., Zhong, X., Mazumdar, M., Fernandez, N., Patel, M., Kim-Schulze, S., Hurd, Y.L., 2020. Cannabinoid use in psychotic patients impacts inflammatory levels and their association with psychosis severity. *Psychiatry Res.* 293, 113380. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113380>

Godin, O., Leboyer, M., Schürhoff, F., Boyer, L., Andrianarisoa, M., Brunel, L., Bulzacka, E., Aouizerate, B., Berna, F., Capdevielle, D., D'Amato, T., Denizot, H., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Llorca, P.M., Mallet, J., Misdrahi, D., Passerieux, C., Rey, R., Richieri, R., Schandrin, A., Urbach, M., Vidailhet, P., Costagliola, D., Fond, G., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Berna, F., Blanc, O., Brunel, L., Bulzacka, E., Capdevielle, D., Chereau-Boudet, I., Chesnoy-Servanin, G., Danion, J.M., D'Amato, T., Deloge, A., Delorme, C., Denizot, H., Dorey, J.M., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Fluttaz, C., Fond, G., Fonteneau, S., Gabayet, F., Giraud-Baro, E., Hardy-Bayle, M.C., Lacelle, D., Lançon, C., Laouamri, H., Leboyer, M., Le Gloahec, T., Le Strat, Y., Llorca, P.M., Mallet, J., Metairie, E., Misdrahi, D., Offerlin-Meyer, I., Passerieux, C., Peri, P., Pires, S., Portalier, C., Rey, R., Roman, C., Sebilleau, M., Schandrin, A., Schürhoff, F., Tessier, A., Tronche, A.M., Urbach, M., Vaillant, F., Vehier, A., Vidailhet, P., Vilain, J., Vilà, E., Yazbek, H., Zinetti-Bertschy, A., 2017. Predictors of rapid high weight gain in schizophrenia: Longitudinal analysis of the French FACE-SZ cohort. *J. Psychiatr. Res.* 94, 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.06.008>

Goetz, R.L., Miller, B.J., 2019. Total and Differential White Blood Cell Counts, Cocaine, and Marijuana Use in Patients With Schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 207, 633–636. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001019>

Goff, D.C., Zeng, B., Ardekani, B.A., Diminich, E.D., Tang, Y., Fan, X., Galatzer-Levy, I., Li, C., Troxel, A.B., Wang, J., 2018. Association of Hippocampal Atrophy With Duration of Untreated Psychosis and Molecular Biomarkers During Initial Antipsychotic Treatment of First-Episode Psychosis. *JAMA Psychiatry* 75, 370–378. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4595>

Goldsmith, D.R., Rapaport, M.H., Miller, B.J., 2016. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry* 21, 1696.

Grace, A.A., 2012. Dopamine system dysregulation by the hippocampus: Implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology* 62, 1342–1348. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.05.011>

Grainger, J.R., Wohlfert, E.A., Fuss, I.J., Bouladoux, N., Askenase, M.H., Legrand, F., Koo, L.Y., Brenchley, J.M., Fraser, I.D.C., Belkaid, Y., 2013. Inflammatory monocytes regulate pathologic responses to commensals during acute gastrointestinal infection. *Nat. Med.* 19, 713–721. <https://doi.org/10.1038/nm.3189>

Green, A.I., Drake, R.E., Brunette, M.F., Noordsy, D.L., 2007. Schizophrenia and Co-Occurring Substance Use Disorder. *Am. J. Psychiatry* 164, 402–408.

<https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.402>

Gurung, J., Chamlagai, D., Bera, N.K., Chaudhuri, T.K., Singh, B., 2018. Elevated levels of C-reactive protein and IL-6 among the antipsychotic medicating schizophrenia patients of Siliguri, West Bengal, India. *Nord. J. Psychiatry* 72, 311–317.

<https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1441438>

Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K.P., Alenius, H., Kivimäki, M., 2015. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain. Behav. Immun.* 49, 206–215.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>

Hamdani, N., Daban-Huard, C., Lajnef, M., Gadel, R., Le Corvoisier, P., Delavest, M., Carde, S., Lépine, J.-P., Jamain, S., Houenou, J., Galeh, B., Richard, J.-R., Aoki, M., Charron, D., Krishnamoorthy, R., Yolken, R., Dickerson, F., Tamouza, R., Leboyer, M., 2015. Cognitive deterioration among bipolar disorder patients infected by *Toxoplasma gondii* is correlated to interleukin 6 levels. *J. Affect. Disord.* 179, 161–166.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.038>

Hamdani, N., Daban-Huard, C., Lajnef, M., Richard, J.-R., Delavest, M., Godin, O., Guen, E.L., Vederine, F.-E., Lépine, J.-P., Jamain, S., Houenou, J., Corvoisier, P.L., Aoki, M., Moins-Teisserenc, H., Charron, D., Krishnamoorthy, R., Yolken, R., Dickerson, F., Tamouza, R., Leboyer, M., 2013. Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. *J. Affect. Disord.* 148, 444–448.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.034>

Hammoudi, P.-M., Jacot, D., Mueller, C., Di Cristina, M., Dogga, S.K., Marq, J.-B., Romano, J., Tosetti, N., Dubrot, J., Emre, Y., Lunghi, M., Coppens, I., Yamamoto, M., Sojka, D., Pino, P., Soldati-Favre, D., 2015. Fundamental Roles of the Golgi-Associated *Toxoplasma* Aspartyl Protease, ASP5, at the Host-Parasite Interface. *PLOS Pathog.* 11, e1005211.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005211>

Handley, R., Mondelli, V., Zelaya, F., Marques, T., Taylor, H., Reinders, A.A.T.S., Chaddock, C., McQueen, G., Hubbard, K., Papadopoulos, A., Williams, S., McGuire, P., Pariante, C., Dazzan, P., 2016. Effects of antipsychotics on cortisol, interleukin-6 and hippocampal perfusion in healthy volunteers. *Schizophr. Res.* 174, 99–105.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.039>

Hand, T.W., Dos Santos, L.M., Bouladoux, N., Molloy, M.J., Pagán, A.J., Pepper, M., Maynard, C.L., Elson, C.O., Belkaid, Y., 2012. Acute Gastrointestinal Infection Induces Long-Lived Microbiota-Specific T Cell Responses. *Science* 337, 1553–1556.

<https://doi.org/10.1126/science.1220961>

Han, K.H., Hong, K.-H., Park, J.-H., Ko, J., Kang, D.-H., Choi, K.-J., Hong, M.-K., Park, S.-W., Park, S.-J., 2004. C-Reactive Protein Promotes Monocyte Chemoattractant Protein-1—Mediated Chemotaxis Through Upregulating CC Chemokine Receptor 2 Expression in Human Monocytes. *Circulation* 109, 2566–2571.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131160.94926.6E>

Hedrick, S.M., 2008. Thymus Lineage Commitment: A Single Switch. *Immunity* 28, 297–299. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.011>

Heimesaat, M.M., Bereswill, S., Fischer, A., Fuchs, D., Struck, D., Niebergall, J., Jahn, H.-K., Dunay, I.R., Moter, A., Gescher, D.M., Schumann, R.R., Göbel, U.B., Liesenfeld, O., 2006.

Gram-Negative Bacteria Aggravate Murine Small Intestinal Th1-Type Immunopathology following Oral Infection with *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* 177, 8785–8795. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8785>

Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altman, D.G., 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327, 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>

Ho, J., Li, Y., Hirschfeld, A.F., Mansoori, D., Turvey, S.E., 2004. Advances in Innate Immunity: The Role of Toll-Like Receptor Signaling in Human Disease. *TANAFOS Respir.* 3, 7–17.

Holub, K., Biete, A., 2018. New pre-treatment eosinophil-related ratios as prognostic biomarkers for survival outcomes in endometrial cancer. *BMC Cancer* 18. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5131-x>

Hooper, L.V., Littman, D.R., Macpherson, A.J., 2012. Interactions Between the Microbiota and the Immune System. *Science* 336, 1268–1273. <https://doi.org/10.1126/science.1223490>

Horacek, J., Flegr, J., Tintera, J., Verebova, K., Spaniel, F., Novak, T., Brunovsky, M., Bubenikova-Valesova, V., Holub, D., Palenicek, T., Höschl, C., 2012. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: Voxel-based-morphometry (VBM) study. *World J. Biol. Psychiatry* 13, 501–509. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.573809>

Howes, O.D., McCutcheon, R., 2017. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl. Psychiatry* 7, e1024. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.278>

Howren, M.B., Lamkin, D.M., Suls, J., 2009. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosom. Med.* 71, 171–186. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>

Hunt, G., 2002. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr. Res.* 54, 253–264. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00261-4](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00261-4)

Hunt, G.E., Large, M.M., Cleary, M., Lai, H.M.X., Saunders, J.B., 2018. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 191, 234–258. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011>

Hunt, G.E., Malhi, G.S., Cleary, M., Lai, H.M.X., Sitharthan, T., 2016. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 206, 331–349. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.011>

Hunt, G.E., Malhi, G.S., Lai, H.M.X., Cleary, M., 2020. Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990–2019: Systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 266, 288–304. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.141>

Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange [WWW Document], n.d. . Inst. Health Metr. Eval. URL <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results> (accessed

2.29.24).

Ishida, I., Ogura, J., Aizawa, E., Ota, M., Hidese, S., Yomogida, Y., Matsuo, J., Yoshida, S., Kunugi, H., 2022. Gut permeability and its clinical relevance in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 42, 70–76. <https://doi.org/10.1002/npr2.12227>

Jackson, A.J., Miller, B.J., 2020. Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 142, 18–26. <https://doi.org/10.1111/acps.13140>

Jacomb, I., Stanton, C., Vasudevan, R., Powell, H., O'Donnell, M., Lenroot, R., Bruggemann, J., Balzan, R., Galletly, C., Liu, D., Weickert, C.S., Weickert, T.W., 2018. C-Reactive Protein: Higher During Acute Psychotic Episodes and Related to Cortical Thickness in Schizophrenia and Healthy Controls. *Front. Immunol.* 9, 2230. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02230>

Janeway, C.A., 1989. Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 54, 1–13. <https://doi.org/10.1101/SQB.1989.054.01.003>

Jena, M., Mishra, A., Mishra, B.R., Nath, S., Maiti, R., 2020. Effect of lurasidone versus olanzapine on cardiometabolic parameters in unmedicated patients with schizophrenia: a randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl.)* 237, 3471–3480. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05628-3>

Jenkinson, E.J., Jenkinson, W.E., Rossi, S.W., Anderson, G., 2006. The thymus and T-cell commitment: the right niche for Notch? *Nat. Rev. Immunol.* 6, 551–555. <https://doi.org/10.1038/nri1883>

Johnson, S.K., Johnson, P.T.J., 2021. Toxoplasmosis: Recent Advances in Understanding the Link Between Infection and Host Behavior. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 9, 249–264. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-081720-111125>

Joncker, N.T., Raulet, D.H., 2008. Regulation of NK cell responsiveness to achieve self-tolerance and maximal responses to diseased target cells. *Immunol. Rev.* 224, 85–97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00658.x>

Kachouchi, A., Sebbani, M., Akammar, S., Berghalout, M., Adali, I., Manoudi, F., Amine, M., Asri, F., 2020. Protéine C-réactive et agitation chez des patients atteints de schizophrénie : suivi d'une cohorte avec groupe témoin. *L'Encéphale* 46, 264–268. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.11.007>

Kalelioglu, T., Durak, N., Karamustafalioglu, N., Genc, A., Akkus, M., Tasdemir, A., Ilnem, C.M., 2017. Serum peroxisome proliferator-activated receptor-gamma levels in acute phase of male patients with schizophrenia and their relationship with metabolic parameters. *Psychiatry Clin. Psychopharmacol.* 27, 30–34. <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1293244>

Kamali, M., Kelly, L., Gervin, M., Browne, S., Larkin, C., O'Callaghan, E., 2000. The prevalence of comorbid substance misuse and its influence on suicidal ideation among in-patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 101, 452–456. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101006452.x>

Kanatani, S., Fuks, J.M., Olafsson, E.B., Westermarck, L., Chambers, B., Varas-Godoy, M.,

Uhlén, P., Barragan, A., 2017. Voltage-dependent calcium channel signaling mediates GABAA receptor-induced migratory activation of dendritic cells infected by *Toxoplasma gondii*. *PLOS Pathog.* 13, e1006739. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006739>

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>

Kelly, C.W., McEvoy, J.P., Miller, B.J., 2019. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and incident metabolic syndrome in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophr. Res.* 209, 193–197. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.04.021>

Khandaker, G.M., Cousins, L., Deakin, J., Lennox, B.R., Yolken, R., Jones, P.B., 2015. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* 2, 258–270. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00122-9)

Kibayashi, E., Urakaze, M., Kobashi, C., Kishida, M., Takata, M., Sato, A., Yamazaki, K., Kobayashi, M., 2005. Inhibitory effect of pitavastatin (NK-104) on the C-reactive-protein-induced interleukin-8 production in human aortic endothelial cells. *Clin. Sci.* 108, 515–521. <https://doi.org/10.1042/CS20040315>

Kimball, E.S., Schneider, C.R., Wallace, N.H., Hornby, P.J., 2006. Agonists of cannabinoid receptor 1 and 2 inhibit experimental colitis induced by oil of mustard and by dextran sulfate sodium. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* 291, G364–G371. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00407.2005>

Kim, I.H., Rossi, M.A., Aryal, D.K., Racz, B., Kim, N., Uezu, A., Wang, F., Wetsel, W.C., Weinberg, R.J., Yin, H., Soderling, S.H., 2015. Spine pruning drives antipsychotic-sensitive locomotion via circuit control of striatal dopamine. *Nat. Neurosci.* 18, 883–891. <https://doi.org/10.1038/nn.4015>

Kılıç, F., Işık, Ü., Demirdaş, A., Doğuç, D.K., Bozkurt, M., 2020. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 266, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.117>

Köhler-Forsberg, O., Sylvia, L.G., Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Thase, M.E., Shelton, R.C., McInnis, M., Tohen, M., Kocsis, J.H., Ketter, T.A., Friedman, E.S., Deckersbach, T., Ostacher, M.J., Iosifescu, D.V., McElroy, S., Nierenberg, A.A., 2019. Correlation between white blood cell count and mood-stabilising treatment response in two bipolar disorder trials. *Acta Neuropsychiatr.* 31, 230–234. <https://doi.org/10.1017/neu.2019.19>

Köhler, O., Sylvia, L.G., Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Thase, M., Shelton, R.C., McInnis, M., Tohen, M., Kocsis, J.H., Ketter, T.A., Friedman, E.S., Deckersbach, T., Ostacher, M.J., Iosifescu, D.V., McElroy, S., Nierenberg, A.A., 2017. White blood cell count correlates with mood symptom severity and specific mood symptoms in bipolar disorder. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 51, 355–365. <https://doi.org/10.1177/0004867416644508>

Koppel, B.S., Brust, J.C.M., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G., Gloss, D., 2014. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 82, 1556–1563. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>

Krause, M., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Gutmiedl, K., Leucht, S., 2019. Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and

comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 29, 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1105>

Kuang, F.L., 2020. Approach to Patients with Eosinophilia. *Med. Clin. North Am.* 104, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.005>

Kuo, F.-C., Lee, C.-H., Hsieh, C.-H., Kuo, P., Chen, Y.-C., Hung, Y.-J., 2013. Lifestyle modification and behavior therapy effectively reduce body weight and increase serum level of brain-derived neurotrophic factor in obese non-diabetic patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 209, 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.020>

Laidi, C., Blampain-Segar, L., Godin, O., de Danne, A., Leboyer, M., Durand-Zaleski, I., 2023. The cost of mental health: Where do we stand in France? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 69, 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.02.004>

Lambert, H., Hitziger, N., Dellacasa, I., Svensson, M., Barragan, A., 2006. Induction of dendritic cell migration upon *Toxoplasma gondii* infection potentiates parasite dissemination. *Cell. Microbiol.* 8, 1611–1623. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00735.x>

Large, M., Mullin, K., Gupta, P., Harris, A., Nielszen, O., 2014. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 48, 418–432. <https://doi.org/10.1177/0004867414525838>

LeBien, T.W., Tedder, T.F., 2008. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood* 112, 1570–1580. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-078071>

Lee, E.E., Ancoli-Israel, S., Eyler, L.T., Tu, X.M., Palmer, B.W., Irwin, M.R., Jeste, D.V., 2019. Sleep Disturbances and Inflammatory Biomarkers in Schizophrenia: Focus on Sex Differences. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 27, 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.09.017>

Leucht, S., Kane, J.M., Etschel, E., Kissling, W., Hamann, J., Engel, R.R., 2006. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 31, 2318–2325. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301147>

Leucht, S., Rothe, P., Davis, J.M., Engel, R.R., 2013. Equipercentile linking of the BPRS and the PANSS. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 23, 956–959. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.11.004>

Li, C., Shi, Z., Ji, J., Niu, G., Liu, Z., 2021. Associations of C-Reactive Protein, Free Triiodothyronine, Thyroid Stimulating Hormone and Creatinine Levels with Agitation in Patients with Schizophrenia: A Comparative Cross-Sectional Study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 17, 2575–2585. <https://doi.org/10.2147/NDT.S322005>

Lima, M.G., Tardelli, V.S., Brietzke, E., Fidalgo, T.M., 2021. Cannabis and Inflammatory Mediators. *Eur. Addict. Res.* 27, 16–24. <https://doi.org/10.1159/000508840>

Lin, C.-C., Chang, C.-M., Liu, C.-Y., Huang, T.-L., 2013. Increased high-sensitivity C-reactive protein levels in Taiwanese schizophrenic patients. *Asia-Pac. Psychiatry Off. J. Pac. Rim Coll. Psychiatr.* 5, E58–63. <https://doi.org/10.1111/appy.12078>

Liu, J.J., Wei, Y.B., Strawbridge, R., Bao, Y., Chang, S., Shi, L., Que, J., Gadad, B.S.,

- Trivedi, M.H., Kelsoe, J.R., Lu, L., 2020. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 25, 339–350. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0474-5>
- Long, H., Liao, W., Wang, L., Lu, Q., 2016. A Player and Coordinator: The Versatile Roles of Eosinophils in the Immune System. *Transfus. Med. Hemotherapy* 43, 96–108. <https://doi.org/10.1159/000445215>
- Lucarelli, S., Frediani, T., Zingoni, A., Ferruzzi, F., Giardini, O., Quintieri, F., Barbato, M., D'Eufemia, P., Cardi, E., 1995. Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med.* 37, 137–41.
- Maes, M., Kubera, M., Leunis, J.-C., 2008. The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol. Lett.* 29, 117–24.
- Maes, M., Kubera, M., Leunis, J.-C., Berk, M., 2012. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J. Affect. Disord.* 141, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.023>
- Maes, M., Song, C., Lin, A., De Jongh, R., Van Gastel, A., Kenis, G., Bosmans, E., De Meester, I., Benoy, I., Neels, H., Demedts, P., Janca, A., Scharpé, S., Smith, R.S., 1998. THE EFFECTS OF PSYCHOLOGICAL STRESS ON HUMANS: INCREASED PRODUCTION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND Th1-LIKE RESPONSE IN STRESS-INDUCED ANXIETY. *Cytokine* 10, 313–318. <https://doi.org/10.1006/cyto.1997.0290>
- Ma, J., Zhang, Y., Huang, Z., Liu, X., Lv, L., Li, Y., 2021. Relationship Between Curative Effect and Serum Inflammatory Factors Level in Male Patients With First-Episode Schizophrenia Treated With Olanzapine. *Front. Psychiatry* 12, 782289. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.782289>
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C.M., Murray, R.M., Vassos, E., 2016. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr. Bull.* 42, 1262–1269. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>
- Markovitz, A.A., Simanek, A.M., Yolken, R.H., Galea, S., Koenen, K.C., Chen, S., Aiello, A.E., 2015. *Toxoplasma gondii* and anxiety disorders in a community-based sample. *Brain. Behav. Immun.* 43, 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.08.001>
- Martinon, F., Mayor, A., Tschopp, J., 2009. The Inflammasomes: Guardians of the Body. *Annu. Rev. Immunol.* 27, 229–265. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132715>
- Massa, F., Marsicano, G., Hermann, H., Cannich, A., Monory, K., Cravatt, B.F., Ferri, G.-L., Sibaev, A., Storr, M., Lutz, B., 2004. The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *J. Clin. Invest.* 113, 1202–1209. <https://doi.org/10.1172/JCI19465>
- Mazza, M.G., Lucchi, S., Rossetti, A., Clerici, M., 2020. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. *World J. Biol. Psychiatry* 21, 326–338. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1583371>

Mazza, M.G., Lucchi, S., Tringali, A.G.M., Rossetti, A., Botti, E.R., Clerici, M., 2018. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 84, 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012>

Menard, S., 2020. L'hyperperméabilité intestinale: un concept nouveau ?

Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief, 2 March 2022 [WWW Document], 2022. URL https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1 (accessed 2.29.24).

Meyer, E.H., DeKruyff, R.H., Umetsu, D.T., 2008. T Cells and NKT Cells in the Pathogenesis of Asthma. *Annu. Rev. Med.* 59, 281–292. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.59.061506.154139>

Meyer, J.M., McEvoy, J.P., Davis, V.G., Goff, D.C., Nasrallah, H.A., Davis, S.M., Hsiao, J.K., Swartz, M.S., Stroup, T.S., Lieberman, J.A., 2009. Inflammatory Markers in Schizophrenia: Comparing Antipsychotic Effects in Phase 1 of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study. *Biol. Psychiatry* 66, 1013–1022. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.005>

Michalczyk, A., Tyburski, E., Podwalski, P., Waszczuk, K., Rudkowski, K., Kucharska-Mazur, J., Mak, M., Rek-Owodziń, K., Plichta, P., Bielecki, M., Andrusiewicz, W., Cecerska-Heryć, E., Samochowiec, A., Misiak, B., Sagan, L., Samochowiec, J., 2022. Serum inflammatory markers and their associations with white matter integrity of the corpus callosum in schizophrenia patients and healthy controls. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 116, 110510. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110510>

Miller, A.H., Raison, C.L., 2016. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat. Rev. Immunol.* 16, 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>

Miller, B.J., Buckley, P.F., McEvoy, J.P., 2018. Inflammation, substance use, psychopathology, and cognition in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophr. Res.* 195, 275–282. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.027>

Miller, B.J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., Kirkpatrick, B., 2011. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol. Psychiatry* 70, 663–671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>

Miller, B.J., Culpepper, N., Rapaport, M.H., 2014. C-Reactive Protein Levels in Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses* 7, 223–230. <https://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813>

Miller, B.J., Kandhal, P., Rapaport, M.H., Mellor, A., Buckley, P., 2015. Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiovascular risk in non-affective psychoses. *Brain. Behav. Immun.* 45, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.12.005>

Miller, B.J., Mellor, A., Buckley, P., 2013a. Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and the metabolic syndrome in non-affective psychoses. *Brain. Behav. Immun.* 31, 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.08.016>

- Miller, B.J., Mellor, A., Buckley, P., 2013b. Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and the metabolic syndrome in non-affective psychoses. *Brain. Behav. Immun.* 31, 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.08.016>
- Miller, R., Ream, G., McCormack, J., Gunduz-Bruce, H., Sevy, S., Robinson, D., 2009. A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 113, 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.018>
- Mizuno, Y., Hofer, A., Suzuki, T., Frajo-Apor, B., Wartelsteiner, F., Kemmler, G., Saruta, J., Tsukinoki, K., Mimura, M., Fleischhacker, W.W., Uchida, H., 2016. Clinical and biological correlates of resilience in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A cross-sectional study. *Schizophr. Res.* 175, 148–153. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.047>
- Mohite, S., Yang, F., Amin, P.A., Zunta-Soares, G., Colpo, G.D., Stertz, L., Sharma, A.N., Fries, G.R., Walss-Bass, C., Soares, J.C., Okusaga, O.O., 2017. Plasma soluble L-selectin in medicated patients with schizophrenia and healthy controls. *PLoS One* 12, e0174073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174073>
- Mongan, D., Sabherwal, S., Susai, S.R., Föcking, M., Cannon, M., Cotter, D.R., 2020. Peripheral complement proteins in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of serological studies. *Schizophr. Res.* 222, 58–72. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.036>
- Morera-Fumero, A.L., Díaz-Mesa, E., Abreu-Gonzalez, P., Fernandez-Lopez, L., Cejas-Mendez, M. del R., 2017. Low levels of serum total antioxidant capacity and presence at admission and absence at discharge of a day/night change as a marker of acute paranoid schizophrenia relapse. *Psychiatry Res.* 249, 200–205. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.043>
- Mosmann, T.R., Cherwinski, H., Bond, M.W., Giedlin, M.A., Coffman, R.L., 1986. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 136, 2348–2357. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.136.7.2348>
- Mullen, P.E., Burgess, P., Wallace, C., Palmer, S., Ruschena, D., 2000. Community care and criminal offending in schizophrenia. *The Lancet* 355, 614–617. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05082-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05082-5)
- Müller, N., 2018. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr. Bull.* 44, 973–982. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby024>
- Müller, N., Weidinger, E., Leitner, B., Schwarz, M.J., 2015. The role of inflammation in schizophrenia. *Front. Neurosci.* 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372>
- Naftali, T., 2020. An overview of cannabis based treatment in Crohn’s disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 253–257. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1740590>
- Naftali, T., Bar-Lev Schleider, L., Dotan, I., Lansky, E.P., Sklerovsky Benjaminov, F., Konikoff, F.M., 2013. Cannabis Induces a Clinical Response in Patients With Crohn’s Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 1276–1280.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.034>

- Nayeri, T., Sarvi, S., Moosazadeh, M., Hosseininejad, Z., Sharif, M., Amouei, A., Daryani, A., 2020. Relationship between toxoplasmosis and autism: A systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog.* 147, 104434. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104434>
- Nestor, P.G., Kubicki, M., Nakamura, M., Niznikiewicz, M., Levitt, J.J., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2013. Neuropsychological variability, symptoms, and brain imaging in chronic schizophrenia. *Brain Imaging Behav.* 7, 68–76. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9193-0>
- Nielsen, S., Germanos, R., Weier, M., Pollard, J., Degenhardt, L., Hall, W., Buckley, N., Farrell, M., 2018. The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: a Systematic Review of Reviews. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 18. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0814-x>
- Nikkheslat, N., 2021. Targeting inflammation in depression: Ketamine as an anti-inflammatory antidepressant in psychiatric emergency. *Brain Behav. Immun. - Health* 18, 100383. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100383>
- Noack, M., Kolopp-Sarda, M.-N., 2018. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Rev. Francoph. Lab.* 2018, 28–37. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30052-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30052-2)
- Nogareda, F., Le Strat, Y., Villena, I., De Valk, H., Goulet, V., 2014. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980–2020: model-based estimation. *Epidemiol. Infect.* 142, 1661–1670. <https://doi.org/10.1017/S0950268813002756>
- Nugent, K.L., Chiappelli, J., Rowland, L.M., Hong, L.E., 2015. Cumulative stress pathophysiology in schizophrenia as indexed by allostatic load. *Psychoneuroendocrinology* 60, 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.009>
- Okusaga, O., Langenberg, P., Sleemi, A., Vaswani, D., Giegling, I., Hartmann, A.M., Konte, B., Friedl, M., Groer, M.W., Yolken, R.H., Rujescu, D., Postolache, T.T., 2011. Toxoplasma gondii antibody titers and history of suicide attempts in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 133, 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.006>
- Opler, L.A., Caton, C.L.M., Shrout, P., Dominguez, B., Kass, F.I., 1994. Symptom Profiles and Homelessness in Schizophrenia: *J. Nerv. Ment. Dis.* 182, 174–178. <https://doi.org/10.1097/00005053-199403000-00008>
- Orlovska-Waast, S., Köhler-Forsberg, O., Brix, S.W., Nordentoft, M., Kondziella, D., Krogh, J., Benros, M.E., 2019. Cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 24, 869–887. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0220-4>
- Orsolini, L., Sarchione, F., Vellante, F., Fornaro, M., Matarazzo, I., Martinotti, G., Valchera, A., Di Nicola, M., Carano, A., Di Giannantonio, M., Perna, G., Olivieri, L., De Berardis, D., 2018. Protein-C Reactive as Biomarker Predictor of Schizophrenia Phases of Illness? A Systematic Review. *Curr. Neuropharmacol.* 16, 583–606. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180119144538>
- Osimo, E.F., Baxter, L.J., Lewis, G., Jones, P.B., Khandaker, G.M., 2019. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol. Med.* 49, 1958–1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>

Osimo, E.F., Sweeney, M., de Marvao, A., Berry, A., Statton, B., Perry, B.I., Pillinger, T., Whitehurst, T., Cook, S.A., O'Regan, D.P., Thomas, E.L., Howes, O.D., 2021. Adipose tissue dysfunction, inflammation, and insulin resistance: alternative pathways to cardiac remodelling in schizophrenia. A multimodal, case-control study. *Transl. Psychiatry* 11, 614. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01741-9>

Pan, L.-H., Qian, M., Qu, W., Tang, Q., Yan, Y., 2020. Serum C-Reactive Protein in Patients with Deficit Schizophrenia and the Relationship with Cognitive Function. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 16, 2891–2897. <https://doi.org/10.2147/NDT.S284149>

Pan, S., Tan, Y., Yao, S., Zhao, X., Xiong, J., 2016. Serum high-sensitivity C-reactive protein: A delicate sentinel elevated in drug-free acutely agitated patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 246, 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.09.033>

Park, M., Newman, L.E., Gold, P.W., Luckenbaugh, D.A., Yuan, P., Machado-Vieira, R., Zarate, C.A., 2017. Change in cytokine levels is not associated with rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. *J. Psychiatr. Res.* 84, 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.025>

Parlog, A., Harsan, L.A., Zagrebelsky, M., Weller, M., von Elverfeldt, D., Mawrin, C., Korte, M., Dunay, I.R., 2014. Chronic murine toxoplasmosis is defined by subtle changes in the neuronal connectivity. *Dis. Model. Mech.* <https://doi.org/10.1242/dmm.014183>

Pearce, B.D., 2001. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Mol. Psychiatry* 6, 634–646. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000956>

Persidsky, Y., Fan, S., Dykstra, H., Reichenbach, N.L., Rom, S., Ramirez, S.H., 2015. Activation of Cannabinoid Type Two Receptors (CB2) Diminish Inflammatory Responses in Macrophages and Brain Endothelium. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 10, 302–308. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9591-3>

Pesce, M., Ferrone, A., Rizzuto, A., Tatangelo, R., Iezzi, I., Ladu, S., Franceschelli, S., Speranza, L., Patruno, A., Felaco, M., Grilli, A., 2014. The SHP-1 expression is associated with cytokines and psychopathological status in unmedicated first episode schizophrenia patients. *Brain. Behav. Immun.* 41, 251–260. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.008>

Pfefferkorn, E.R., 1984. Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81, 908–912. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.3.908>

Pietruczuk, K., Lisowska, K.A., Grabowski, K., Landowski, J., Cubala, W.J., Witkowski, J.M., 2019. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with bipolar disorder type II. *Sci. Rep.* 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42482-6>

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. *Schizophr. Bull.* 45, 1120–1133. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby160>

Piotrowski, P., Kotowicz, K., Rymaszewska, J., Beszlej, J.A., Plichta, P., Samochowicz, J., Kalinowska, S., Trzeźniowska-Drukała, B., Misiak, B., 2019. Allostatic load index and its clinical correlates at various stages of psychosis. *Schizophr. Res.* 210, 73–80.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.06.009>

Pollak, T.A., Beck, K., Irani, S.R., Howes, O.D., David, A.S., McGuire, P.K., 2016. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. *Psychopharmacology (Berl.)* 233, 1605–1621. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4156-y>

Pollak, T.A., Drndarski, S., Stone, J.M., David, A.S., McGuire, P., Abbott, N.J., 2018. The blood–brain barrier in psychosis. *Lancet Psychiatry* 5, 79–92. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30293-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30293-6)

Pompili, E., Carlone, C., Silvestrini, C., Nicolò, G., 2017. Focus on aggressive behaviour in mental illness. *Riv. Psichiatr.* 52, 175–179. <https://doi.org/10.1708/2801.28344>

Prasad, K.M., Upton, C.H., Nimgaonkar, V.L., Keshavan, M.S., 2015. Differential susceptibility of white matter tracts to inflammatory mediators in schizophrenia: an integrated DTI study. *Schizophr. Res.* 161, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.043>

Quidé, Y., Bortolasci, C.C., Spolding, B., Kidnapillai, S., Watkeys, O.J., Cohen-Woods, S., Berk, M., Carr, V.J., Walder, K., Green, M.J., 2019. Association between childhood trauma exposure and pro-inflammatory cytokines in schizophrenia and bipolar-I disorder. *Psychol. Med.* 49, 2736–2744. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003690>

Raleigh, D.R., Marchiando, A.M., Zhang, Y., Shen, L., Sasaki, H., Wang, Y., Long, M., Turner, J.R., 2010. Tight Junction–associated MARVEL Proteins MarvelD3, Tricellulin, and Occludin Have Distinct but Overlapping Functions. *Mol. Biol. Cell* 21, 1200–1213. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-08-0734>

Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Gogtay, N., 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol. Psychiatry* 17, 1228–1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>

Reginia, A., Kucharska-Mazur, J., Jabłoński, M., Budkowska, M., Dołęgowska, B., Sagan, L., Misiak, B., Ratajczak, M.Z., Rybakowski, J.K., Samochowiec, J., 2018. Assessment of Complement Cascade Components in Patients With Bipolar Disorder. *Front. Psychiatry* 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00614>

Reichelt, K.L., Landmark, J., 1995. Specific IgA antibody increases in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 37, 410–413. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00176-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00176-4)

Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., Pollmächer, T., 2001. Cytokine-Associated Emotional and Cognitive Disturbances in Humans. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 445. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.445>

Reponen, E.J., Dieset, I., Tesli, M., Mørch, R.H., Aas, M., Vedal, T.S.J., Haug, E., Drange, O.K., Steen, N.E., Hope, S., Szabo, A., Gohar, S.M., Wedervang-Resell, K., Djurovic, S., Melle, I., Aukrust, P., Andreassen, O.A., Ueland, T., 2020. Atherogenic Lipid Ratios Related to Myeloperoxidase and C-Reactive Protein Levels in Psychotic Disorders. *Front. Psychiatry* 11, 672. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00672>

Romeo, B., Brunet-Lecomte, M., Martelli, C., Benyamina, A., 2018. Kinetics of Cytokine Levels during Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 21, 828–836. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy062>

Rosell, D.R., Siever, L.J., 2015. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr.* 20, 254–279. <https://doi.org/10.1017/S109285291500019X>

Rubio-Valera, M., Luciano, J.V., Ortiz, J.M., Salvador-Carulla, L., Gracia, A., Serrano-Blanco, A., 2015. Health service use and costs associated with aggressiveness or agitation and containment in adult psychiatric care: a systematic review of the evidence. *BMC Psychiatry* 15. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0417-x>

Rudzki, L., Szulc, A., 2018. “Immune Gate” of Psychopathology—The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Front. Psychiatry* 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00205>

Saccaro, L.F., Schilliger, Z., Dayer, A., Perroud, N., Piguët, C., 2021. Inflammation, anxiety, and stress in bipolar disorder and borderline personality disorder: A narrative review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 127, 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.017>

San, L., Bernardo, M., Gómez, A., Peña, M., 2013. Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 17, 2–9. <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.687452>

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>

Schoeler, T., Monk, A., Sami, M.B., Klamerus, E., Foglia, E., Brown, R., Camuri, G., Altamura, A.C., Murray, R., Bhattacharyya, S., 2016. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 215–225. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00363-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00363-6)

Schwarcz, R., Hunter, C.A., 2007. *Toxoplasma gondii* and Schizophrenia: Linkage Through Astrocyte-Derived Kynurenic Acid? *Schizophr. Bull.* 33, 652–653. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm030>

Setién-Suero, E., Martínez-García, O., de la Foz, V.O.-G., Vázquez-Bourgon, J., Correa-Ghisays, P., Ferro, A., Crespo-Facorro, B., Ayesa-Arriola, R., 2018. Age of onset of Cannabis use and cognitive function in first-episode non-affective psychosis patients: Outcome at three-year follow-up. *Schizophr. Res.* 201, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.036>

Severance, E.G., Alaedini, A., Yang, S., Halling, M., Gressitt, K.L., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Vaughan, C., Khushalani, S., Leweke, F.M., Dickerson, F.B., Yolken, R.H., 2012a. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 138, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.025>

Severance, E.G., Dickerson, F.B., Halling, M., Krivogorsky, B., Haile, L., Yang, S., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Bossis, I., Xiao, J., Dupont, D., Haasnoot, W., Yolken, R.H., 2010. Subunit and whole molecule specificity of the anti-bovine casein immune response in recent onset psychosis and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 118, 240–247. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.030>

Severance, E.G., Kannan, G., Gressitt, K.L., Dickerson, F.B., Pletnikov, M.V., Yolken, R.H., 2012b. Antibodies to food antigens: Translational research in psychiatric disorders. *Neurol. Psychiatry Brain Res.* 18, 87–88. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2012.02.040>

Severance, E.G., Kannan, G., Gressitt, K.L., Xiao, J., Alaedini, A., Pletnikov, M.V., Yolken,

R.H., 2012c. Anti-Gluten Immune Response following *Toxoplasma gondii* Infection in Mice. PLoS ONE 7, e50991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050991>

Severance, E.G., Xiao, J., Jones-Brando, L., Sabunciyan, S., Li, Y., Pletnikov, M., Prandovszky, E., Yolken, R., 2016. *Toxoplasma gondii*—A Gastrointestinal Pathogen Associated with Human Brain Diseases, in: International Review of Neurobiology. Elsevier, pp. 143–163.

Severance, E.G., Yolken, R.H., Eaton, W.W., 2016. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. Schizophr. Res. 176, 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.027>

Sexton, M., Silvestroni, A., Möller, T., Stella, N., 2013. Differential migratory properties of monocytes isolated from human subjects naïve and non-naïve to Cannabis. Inflammopharmacology 21, 253–259. <https://doi.org/10.1007/s10787-012-0133-9>

Sibley, L.D., Khan, A., Ajioka, J.W., Rosenthal, B.M., 2009. Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in animals and humans. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 364, 2749–2761. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0087>

Singh, D., Guest, P.C., Dobrowolny, H., Vasilevska, V., Meyer-Lotz, G., Bernstein, H.-G., Borucki, K., Neyazi, A., Bogerts, B., Jacobs, R., Steiner, J., 2022. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression. J. Neuroinflammation 19. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02429-7>

Sobiś, J., Rykaczewska-Czerwińska, M., Świętochowska, E., Gorczyca, P., 2015. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. Pharmacol. Rep. 67, 353–359. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.007>

Solberg, D.K., Refsum, H., Andreassen, O.A., Bentsen, H., 2019. A five-year follow-up study of antioxidants, oxidative stress and polyunsaturated fatty acids in schizophrenia. Acta Neuropsychiatr. 31, 202–212. <https://doi.org/10.1017/neu.2019.14>

Sproston, N.R., Ashworth, J.J., 2018. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front. Immunol. 9, 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>

Squassina, A., Manchia, M., Pisanu, C., Ardu, R., Arzedi, C., Bocchetta, A., Caria, P., Cocco, C., Congiu, D., Cossu, E., Dettori, T., Frau, D.V., Garzilli, M., Manca, E., Meloni, A., Montis, M.A., Mura, A., Nieddu, M., Noli, B., Paribello, P., Pinna, F., Robledo, R., Severino, G., Sogos, V., Del Zompo, M., Ferri, G.L., Chillotti, C., Vanni, R., Carpiniello, B., 2020. Telomere attrition and inflammatory load in severe psychiatric disorders and in response to psychotropic medications. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. 45, 2229–2238. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00844-z>

Stefanović, V., Mihajlović, G., Nenadović, M., Dejanović, S.D., Borovcanin, M., Trajković, G., 2015. The effect of antipsychotic drugs on nonspecific inflammation markers in the first episode of schizophrenia. Vojnosanit. Pregl. 72, 1085–1092. <https://doi.org/10.2298/vsp140526016s>

Steiner, J., Frodl, T., Schiltz, K., Dobrowolny, H., Jacobs, R., Fernandes, B.S., Guest, P.C., Meyer-Lotz, G., Borucki, K., Bahn, S., Bogerts, B., Falkai, P., Bernstein, H.-G., 2020. Innate Immune Cells and C-Reactive Protein in Acute First-Episode Psychosis and Schizophrenia: Relationship to Psychopathology and Treatment. Schizophr. Bull. 46, 363–373.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbz068>

Stojanovic, A., Martorell, L., Montalvo, I., Ortega, L., Monseny, R., Vilella, E., Labad, J., 2014. Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: Associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 41, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.12.005>

Strakowski, S.M., DelBello, M.P., Fleck, D.E., Arndt, S., 2000. The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 48, 477–485. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00900-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00900-8)

Strawbridge, R., Arnone, D., Danese, A., Papadopoulos, A., Herane Vives, A., Cleare, A.J., 2015. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 1532–1543. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.06.007>

Sui, J., Pearlson, G.D., Du, Y., Yu, Q., Jones, T.R., Chen, J., Jiang, T., Bustillo, J., Calhoun, V.D., 2015. In Search of Multimodal Neuroimaging Biomarkers of Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 78, 794–804. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.017>

Su, M., Ouyang, X., Song, Y., 2022. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 308, 375–383. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.038>

Sutterland, A.L., Fond, G., Kuin, A., Koeter, M.W.J., Lutter, R., van Gool, T., Yolken, R., Szoke, A., Leboyer, M., de Haan, L., 2015. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 132, 161–179. <https://doi.org/10.1111/acps.12423>

Takahama, Y., 2006. Journey through the thymus: stromal guides for T-cell development and selection. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 127–135. <https://doi.org/10.1038/nri1781>

Tanaka, T., Matsuda, T., Hayes, L.N., Yang, S., Rodriguez, K., Severance, E.G., Yolken, R.H., Sawa, A., Eaton, W.W., 2017. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci. Res.* 115, 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.11.002>

Terpend, K., Boisgerault, F., Blaton, M.A., Desjeux, J.F., Heyman, M., 1998. Protein transport and processing by human HT29-19A intestinal cells: effect of interferon gamma. *Gut* 42, 538–545. <https://doi.org/10.1136/gut.42.4.538>

Thaiss, C.A., Zmora, N., Levy, M., Elinav, E., 2016. The microbiome and innate immunity. *Nature* 535, 65–74. <https://doi.org/10.1038/nature18847>

Thiele, J.R., Habersberger, J., Braig, D., Schmidt, Y., Goerendt, K., Maurer, V., Bannasch, H., Scheichl, A., Woollard, K.J., von Dobschütz, E., Kolodgie, F., Virmani, R., Stark, G.B., Peter, K., Eisenhardt, S.U., 2014. Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein Localizes and Aggravates Inflammation: In Vivo Proof of a Powerful Proinflammatory Mechanism and a New Anti-Inflammatory Strategy. *Circulation* 130, 35–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007124>

Toben, C., Baune, B.T., 2015. An Act of Balance Between Adaptive and Maladaptive Immunity in Depression: a Role for T Lymphocytes. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 10, 595–609. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9620-2>

- Tong, Z., Zhu, J., Wang, J., Yang, Y., Hu, W., 2022. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Positively Correlated with Aggression in Schizophrenia. *BioMed Res. Int.* 2022, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2022/4040974>
- Tourjman, V., Kouassi, É., Koué, M.-È., Rocchetti, M., Fortin-Fournier, S., Fusar-Poli, P., Potvin, S., 2013. Antipsychotics 'effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 151, 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.011>
- Travis, S., Menzies, I., 1992. Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin. Sci.* 82, 471–488. <https://doi.org/10.1042/cs0820471>
- Turvey, S.E., Broide, D.H., 2010. Innate immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, S24–S32. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016>
- Tyebji, S., Seizova, S., Hannan, A.J., Tonkin, C.J., 2019. Toxoplasmosis: A pathway to neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 96, 72–92. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.11.012>
- Uptegrove, R., Khandaker, G.M., 2019. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia, in: Khandaker, G.M., Meyer, U., Jones, P.B. (Eds.), *Neuroinflammation and Schizophrenia*. Springer International Publishing, Cham, pp. 49–66.
- van Dijk, D., Koeter, M.W.J., Hijman, R., Kahn, R.S., van den Brink, W., 2012. Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: A prospective cohort study. *Schizophr. Res.* 137, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.016>
- van Rossum, I., Boomsma, M., Tenback, D., Reed, C., van Os, J., 2009. Does Cannabis Use Affect Treatment Outcome in Bipolar Disorder?: A Longitudinal Analysis. *J. Nerv. Ment. Dis.* 197, 35–40. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31819292a6>
- Vaucher, J., Keating, B.J., Lasserre, A.M., Gan, W., Lyall, D.M., Ward, J., Smith, D.J., Pell, J.P., Sattar, N., Paré, G., Holmes, M.V., 2018. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol. Psychiatry* 23, 1287–1292. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.252>
- Vetter, M.W., Martin, B.-J., Fung, M., Pajevic, M., Anderson, T.J., Raedler, T.J., 2015. Microvascular dysfunction in schizophrenia: a case-control study. *NPJ Schizophr.* 1, 15023. <https://doi.org/10.1038/npjrschz.2015.23>
- Vuksan-Cusa, B., Sagud, M., Jakovljevic, M., Peles, A.M., Jaksic, N., Mihaljevic, S., Zivkovic, M., Mikulic, S.K., Jevtovic, S., 2013. Association between C-reactive protein and homocysteine with the subcomponents of metabolic syndrome in stable patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Nord. J. Psychiatry* 67, 320–325. <https://doi.org/10.3109/08039488.2012.745601>
- Wang, Y.-H., Liu, Y.-J., 2008. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr. Opin. Immunol.* 20, 697–702. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.09.004>
- Wang, Z., Li, P., Chi, D., Wu, T., Mei, Z., Cui, G., 2017. Association between C-reactive protein and risk of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Oncotarget* 8, 75445–75454. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17995>
- Wan, X., Wang, W., Liu, J., Tong, T., 2014. Estimating the sample mean and standard

deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med. Res. Methodol. 14, 135. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>

Watts, E., Zhao, Y., Dhara, A., Eller, B., Patwardhan, A., Sinai, A.P., 2015. Novel Approaches Reveal that *Toxoplasma gondii* Bradyzoites within Tissue Cysts Are Dynamic and Replicating Entities *In Vivo*. mBio 6. <https://doi.org/10.1128/mBio.01155-15>

Weidner, J.M., Barragan, A., 2014. Tightly regulated migratory subversion of immune cells promotes the dissemination of *Toxoplasma gondii*. Int. J. Parasitol. 44, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2013.09.006>

Weidner, J.M., Kanatani, S., Hernández-Castañeda, M.A., Fuks, J.M., Rethi, B., Wallin, R.P.A., Barragan, A., 2013. Rapid cytoskeleton remodelling in dendritic cells following invasion by *Toxoplasma gondii* coincides with the onset of a hypermigratory phenotype: *Toxoplasma* -induced migratory activation of DC. Cell. Microbiol. n/a–n/a. <https://doi.org/10.1111/cmi.12145>

Weidner, J.M., Kanatani, S., Uchtenhagen, H., Varas-Godoy, M., Schulte, T., Engelberg, K., Gubbels, M.-J., Sun, H.S., Harrison, R.E., Achour, A., Barragan, A., 2016. Migratory activation of parasitized dendritic cells by the protozoan *Toxoplasma gondii* 14-3-3 protein: *Toxoplasma*-induced hypermigration of dendritic cells. Cell. Microbiol. 18, 1537–1550. <https://doi.org/10.1111/cmi.12595>

Wei, L., Du, Y., Wu, W., Fu, X., Xia, Q., 2018. Elevation of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in schizophrenia patients. J. Affect. Disord. 226, 307–312. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.002>

Wells, G., Shea, B., O’Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., Tugwell, P., 2000. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [WWW Document]. URL https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed 7.25.22).

Wigmore, S.J., Fearon, K.C.H., Maingay, J.P., Lai, P.B.S., Ross, J.A., 1997. Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab. 273, E720–E726. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.273.4.E720>

Wium-Andersen, M.K., Ørsted, D.D., Nielsen, S.F., Nordestgaard, B.G., 2013. Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73 131 Individuals. JAMA Psychiatry 70, 176. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.102>

Woo, J.J., Pouget, J.G., Zai, C.C., Kennedy, J.L., 2020. The complement system in schizophrenia: where are we now and what’s next? Mol. Psychiatry 25, 114–130. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0479-0>

Wright, C.E., Strike, P.C., Brydon, L., Steptoe, A., 2005. Acute inflammation and negative mood: Mediation by cytokine activation. Brain. Behav. Immun. 19, 345–350. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.10.003>

Wurfel, B.E., Drevets, W.C., Bliss, S.A., McMillin, J.R., Suzuki, H., Ford, B.N., Morris, H.M., Teague, T.K., Dantzer, R., Savitz, J.B., 2017. Serum kynurenic acid is reduced in affective psychosis. Transl. Psychiatry 7, e1115. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.88>

Wu, W., Zheng, Y., Tian, L., Lai, J., Hu, C., Zhang, P., Chen, J., Hu, J., Huang, M., Wei, N., Xu, W., Zhou, W., Lu, S., Lu, J., Qi, H., Wang, D., Zhou, X., Duan, J., Xu, Y., Hu, S., 2017.

Circulating T lymphocyte subsets, cytokines, and immune checkpoint inhibitors in patients with bipolar II or major depression: a preliminary study. *Sci. Rep.* 7. <https://doi.org/10.1038/srep40530>

Xiao, J., Prandovszky, E., Kannan, G., Pletnikov, M.V., Dickerson, F., Severance, E.G., Yolken, R.H., 2018. *Toxoplasma gondii*: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 44, 983–992. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby082>

Yang, X., Tao, H., Xiao, L., Li, C., Tang, Y., Liu, Y., 2018. Increased Serum C3 and Decreased UA in Patients of Bipolar Disorder in Chinese Han Population. *Front. Psychiatry* 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00381>

Yolken, R., Torrey, E.F., Dickerson, F., 2017. Evidence of increased exposure to *Toxoplasma gondii* in individuals with recent onset psychosis but not with established schizophrenia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 11, e0006040. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006040>

Yuan, X., Zhang, P., Wang, Y., Liu, Y., Li, X., Kumar, B.U., Hei, G., Lv, L., Huang, X.-F., Fan, X., Song, X., 2018. Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug naïve, normal weight patients with first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 201, 299–306. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.017>

Yu, H., Ni, P., Tian, Y., Zhao, L., Li, M., Li, X., Wei, W., Wei, J., Du, X., Wang, Q., Guo, W., Deng, W., Ma, X., Coid, J., Li, T., 2023. Association of the plasma complement system with brain volume deficits in bipolar and major depressive disorders. *Psychol. Med.* 53, 6102–6112. <https://doi.org/10.1017/S0033291722003282>

Zhang, N., Yao, L., Wang, P., Liu, Z., 2021. Immunoregulation and antidepressant effect of ketamine. *Transl. Neurosci.* 12, 218–236. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0167>

Zhang, Q., Hong, W., Li, H., Peng, F., Wang, F., Li, N., Xiang, H., Zhang, Z., Su, Y., Huang, Y., Zhang, S., Zhao, G., Zhou, R., Mao, L., Lin, Z., Cai, W., Fang, Y., Xie, B., Zhao, M., 2017. Increased ratio of high sensitivity C-reactive protein to interleukin-10 as a potential peripheral biomarker of schizophrenia and aggression. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 114, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.02.001>

Zhou, Y.-F., Huang, J.-C., Zhang, P., Fan, F.-M., Chen, S., Fan, H.-Z., Cui, Y.-M., Luo, X.-G., Tan, S.-P., Wang, Z.-R., Feng, W., Yuan, Y., Yang, F.-D., Savransky, A., Ryan, M., Goldwaser, E., Chiappelli, J., Rowland, L.M., Kochunov, P., Tan, Y.-L., Hong, L.E., 2020. Choroid Plexus Enlargement and Allostatic Load in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 46, 722–731. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz100>

Zhu, J., Hu, W., Zhou, Y., Qiao, J., Chang, X., Tong, Z., 2019. Serum high-sensitivity C-reactive protein levels are positively associated with cognitive impairments in patients with first-episode schizophrenia. *Compr. Psychiatry* 94, 152118. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152118>

Zorn, J.V., Schür, R.R., Boks, M.P., Kahn, R.S., Joëls, M., Vinkers, C.H., 2017. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 77, 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.036>

Titre : Impact de la symptomatologie et du sevrage en cannabis sur les marqueurs immunitaires chez des patients atteints de troubles psychiatriques

Mots clés : Addictions ; Troubles psychiatriques ; Immunité

Résumé : L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'impact de la clinique ainsi que du sevrage en cannabis sur les marqueurs immunitaires chez des patients atteints de troubles psychiatriques.

Dans notre première partie de thèse, nous montrons que les marqueurs immunitaires étaient augmentés dans les états de décompensation aigus ou encore d'agressivité/agitation psychomotrice. La deuxième partie de cette thèse met en évidence une association entre sevrage en cannabis et des marqueurs immunitaires augmentés. Cette augmentation pourrait être modulée par une infection latente à *Toxoplasma Gondii*.

En conclusion, cette thèse permet de faire un état des lieux des facteurs pouvant moduler les paramètres immunitaires chez les patients atteints de troubles psychiatriques. En effet, nous mettons en évidence que l'état clinique ainsi que le sevrage en cannabis pourraient impacter ces marqueurs notamment ceux de l'immunité innée.

Title: Impact of symptomatology and cannabis cessation on immune markers in patients with psychiatric disorders

Key words: Addiction, Psychiatric disorders, Immunity

Abstract : The objective of this thesis is to assess the impact of clinical conditions and cannabis cessation on immune markers in patients with psychiatric disorders. In the first part of the thesis, we find that immune markers were elevated during acute decompensation states or aggressive behavior/agitation. The second part of the thesis highlights an association between cannabis cessation and increased immune markers. This increase could be modulated by latent *Toxoplasma Gondii* infection.

In conclusion, this thesis provides an overview of factors that can modulate immune parameters in patients with psychiatric disorders. Indeed, we emphasize that both clinical conditions and cannabis withdrawal may impact these markers, especially those involved in innate immunity.