

SYSTEME IMMUNITAIRE ET MALADIES PSYCHIATRIQUES, DES LIAISONS DANGEREUSES MIEUX DECRITES

Deux études françaises inédites remontent aux sources de la réponse immunitaire dans deux populations françaises de patients atteints d'autisme ou de troubles bipolaires

Poursuivant les travaux menés au plan international révélant l'importance du terrain immuno-génétique dans les maladies psychiatriques, deux études ont été réalisées par une équipe de la Fondation FondaMental (Inserm U955 éq. 15, sous la dir. du Dr Ryad Tamouza, immunologiste, et du Pr Marion Leboyer, psychiatre). Elles remontent aux sources de notre code génétique et explorent le système HLA (groupe de gènes distinguant les cellules du soi et du non soi chez l'humain et impliqué dans l'activation du système immunitaire) pour mieux comprendre, de l'intérieur, l'origine et l'impact des désordres immunitaires dans les troubles du spectre autistique (TSA) et les troubles bipolaires.

La première étude, conduite auprès de 471 personnes autistes et 350 sujets témoins, a été publiée dans *Scientific Reports* le 16 mai 2018. La seconde, parue le 4 juin 2018 dans *Acta Psychiatrica Scandinavica*, a été conduite auprès de 475 patients atteints de troubles bipolaires et 195 témoins. Toutes deux confirment le rôle clé de la réponse immunitaire dans ces deux troubles et constituent une étape majeure dans le développement d'une médecine de précision en psychiatrie.

Système HLA : aux origines génétiques de la réponse immunitaire

De nombreux travaux publiés ces dernières années suggèrent l'implication d'un **dysfonctionnement de la réponse immunitaire dans les troubles psychiatriques**. Ces résultats s'appuient essentiellement sur des observations cliniques ou épidémiologiques. De très nombreuses études rapportent en effet la présence de marqueurs inflammatoires sanguins et cérébraux ainsi que la présence d'auto-anticorps, d'anomalies des cellules immunitaires, d'une dysbiose digestive ou encore de pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires (diabète,...) chez ces patients.

Dans le prolongement de ces résultats, **une équipe de la Fondation FondaMental (Inserm U955) s'est intéressée au système HLA (human leukocyte antigens) dans l'autisme et les troubles bipolaires**, en raison de l'implication de ce système dans le contrôle de la réponse immunitaire, dans le développement d'un nombre élevé de pathologies immunitaires/auto-immunes et dans la mise en place de l'appareil synaptique.

Au cœur de leur démarche, **une hypothèse : l'interaction d'événements infectieux précoces et de facteurs génétiques liés à une moins bonne capacité à se défendre contre des pathogènes communs provoquerait des réactions inflammatoires délétères sur le fonctionnement immunitaire et cérébral.**



Le Dr Ryad Tamouza explique : « *Nous savons que les gènes du système HLA jouent un rôle majeur mais ils constituent une région très difficile à explorer car cette région du génome est parmi les plus denses et les plus complexes. Le système HLA a pour fonction de distinguer ce qui appartient à l'organisme et ce qui n'en fait pas partie (bactéries, virus, parasites, greffons..) et de mettre en place une réponse immunitaire en cas d'agression par des agents pathogènes. Situés sur le chromosome 6, ces gènes, très nombreux et codant pour une immense variété de molécules organisés en de multiples combinaisons, sont les plus polymorphes du génome humain. Nous avons analysé la distribution des variants HLA, non pas à l'échelle de chaque gène mais à l'échelle de la combinaison de groupes de gènes (haplotype) au sein du HLA. Il s'agit des toutes premières études menées à cette échelle en psychiatrie.* »

L'axe cerveau-intestin dans l'autisme

Publiés le 16 mai 2018 dans *Scientific Reports*, ces résultats montrent l'implication de deux haplotypes et confirment les hypothèses de l'implication de l'axe cerveau-intestin dans l'autisme :

1. Le **premier haplotype** identifié est déjà connu pour être associé à des formes de **maladie digestive**, en particulier les maladies coeliaques, qui ressemblent aux troubles digestifs associés à l'autisme.
2. L'**autre haplotype** intervient dans la réponse **inflammatoire et anti-infectieuse**, suggérant que les personnes avec autisme qui n'ont pas cet haplotype se défendraient moins bien contre les infections.

Système HLA dans les troubles bipolaires : vers une meilleure caractérisation des formes de la maladie

Publiée le 4 Juin 2018 dans *Acta Psychiatrica Scandinavica*, cette étude a comparé la distribution, à l'échelle haplotypique, de deux grandes familles de gènes connus pour leur rôle dans la réponse immunitaire adaptative de par leur capacité à reconnaître les agents pathogènes de type virus (haplotypes de classe I) et ceux de type bactéries ou parasites (haplotypes de classe II).

Immunité innée et adaptative : la réponse immunitaire innée constitue la première ligne de défense de l'organisme qui offre une réponse immédiate et aspécifique en présence d'un agent pathogène. L'immunité adaptative complète l'immunité innée : elle développe une réponse spécialisée dirigée spécifiquement contre l'agent pathogène et est dotée de mémoire afin de préparer le corps à mieux réagir à la même agression ultérieurement.

Elle a permis d'identifier des combinaisons de gènes (haplotypes) associées à un plus grand **risque de développer une forme grave de la maladie bipolaire, à la survenue de cycles rapides (plus de 4 épisodes par an), au risque de tendance suicidaire** et à celui de **débuter la maladie par un accès hypomaniaque ou par des symptômes psychotiques**. Ces haplotypes sont déjà connus pour leur association avec la Sclérose en plaque et la maladie d'Alzheimer, deux pathologies neuro-inflammatoires.

Système HLA : impacts fonctionnels et espoirs dans les TSA et les troubles bipolaires



Pour Marion Leboyer, « ces deux publications sont très importantes car elles consolident la piste de l'implication de désordres immuno-inflammatoires en psychiatrie et nous permettent d'avancer dans la recherche de biomarqueurs. En plus de son rôle dans la défense face à des agents pathogènes, **le système HLA joue un rôle majeur dans la mise en place de l'appareil synaptique**, ce qui nous amène à considérer l'autisme et les troubles bipolaires sous l'angle neuro-développemental. Si c'est connu pour les TSA, c'est une approche assez neuve dans les troubles bipolaires. Il nous faut donc poursuivre dans cette voie car les attentes des patients sont immenses : les patients autistes ne bénéficient toujours d'aucun traitement et le pronostic des patients bipolaires pourrait encore être amélioré si nous disposions de **biomarqueurs diagnostiques et pronostiques** et si nous pouvions mieux prendre en charge les pathologies associées au trouble bipolaire – en particulier les comorbidités auto-immunes qui sont aujourd'hui à l'origine de la réduction de leur espérance de vie de 10 ans en moyenne (Weiner, 2011). »

Ces travaux ont été réalisés avec le soutien financier de la Fondation FondaMental. Faire un don sur <https://www.fondation-fondamental.org> pour soutenir les avancées et les espoirs de la recherche.

Scientific Report, 2018, 8 :7639. *HLA-class II haplotypes and Autism Spectrum disorders*. Bennabi M, Gaman A, Delorme R, Boukouaci W, Manier C, Scheid I, Mohammed N, Bengoufa D, Charron D, Krishnamoorthy K, Leboyer M, Tamouza R

Acta Psychiatrica Scandinavica, 2018. *HLA genetics in bipolar disorder*. Ryad Tamouza, J Oliveira, B Etain, D Bengoufa, N Hamdani, C Manier, Ch Mariaselvam, A Sundaresh, F Bellivier, Ch Henry, JP Kahn, R Krishnamoorthy, D Charron, M Leboyer.

Contact presse Fondation FondaMental : Laurence de la Touche – laurence@agencethedesk.com - 06 09 11 11 32