

Inflammation : une nouvelle piste pour soigner les troubles cognitifs de la schizophrénie



fondation
fondaMental

Dr Guillaume Fond
Clinique Jeanne d'Arc
Hôpital Privé Parisien
Fondation FondaMental



Vahram V
(420-438)





ZADIG
OU
LA DESTINÉE.
HISTOIRE ORIENTALE.



HOW SERENDIPITY WORKS



STEP 1

Fill your mind with knowledge and information about the problem you're trying to solve. This will be the "raw material" for your ideation process.



STEP 2

Your subconscious tries out different combinations of thoughts, based on the "raw material" you fed it.



STEP 3

Serendipity strikes, in the form of some random external stimuli - an input that you can use to solve your challenge.



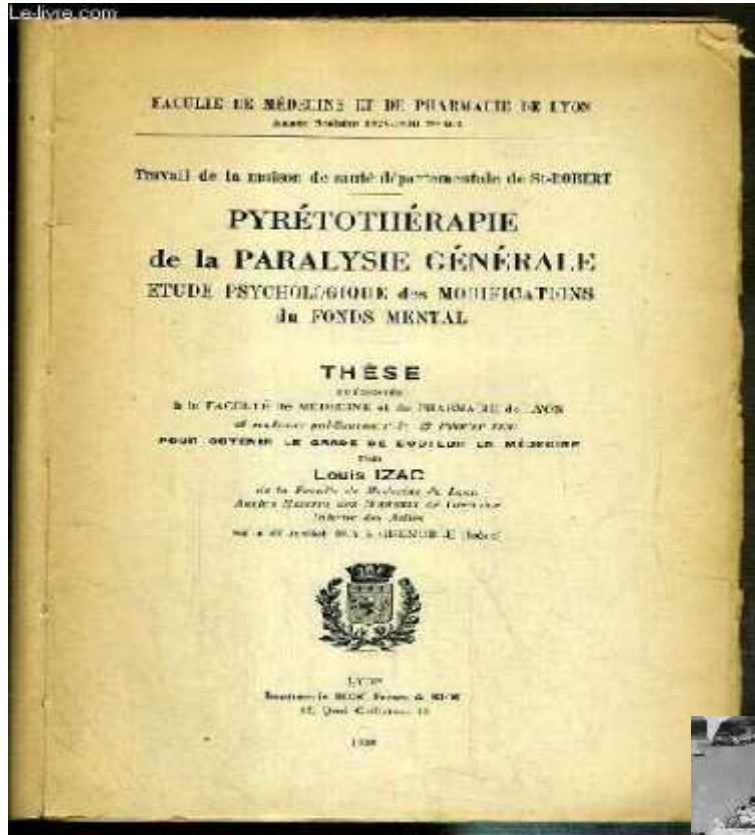
STEP 4

Your brain formulates a valuable idea, based upon parts of the knowledge you fed it earlier plus the serendipitous stimuli

« Le hasard ne favorise que les esprits préparés ». Louis Pasteur

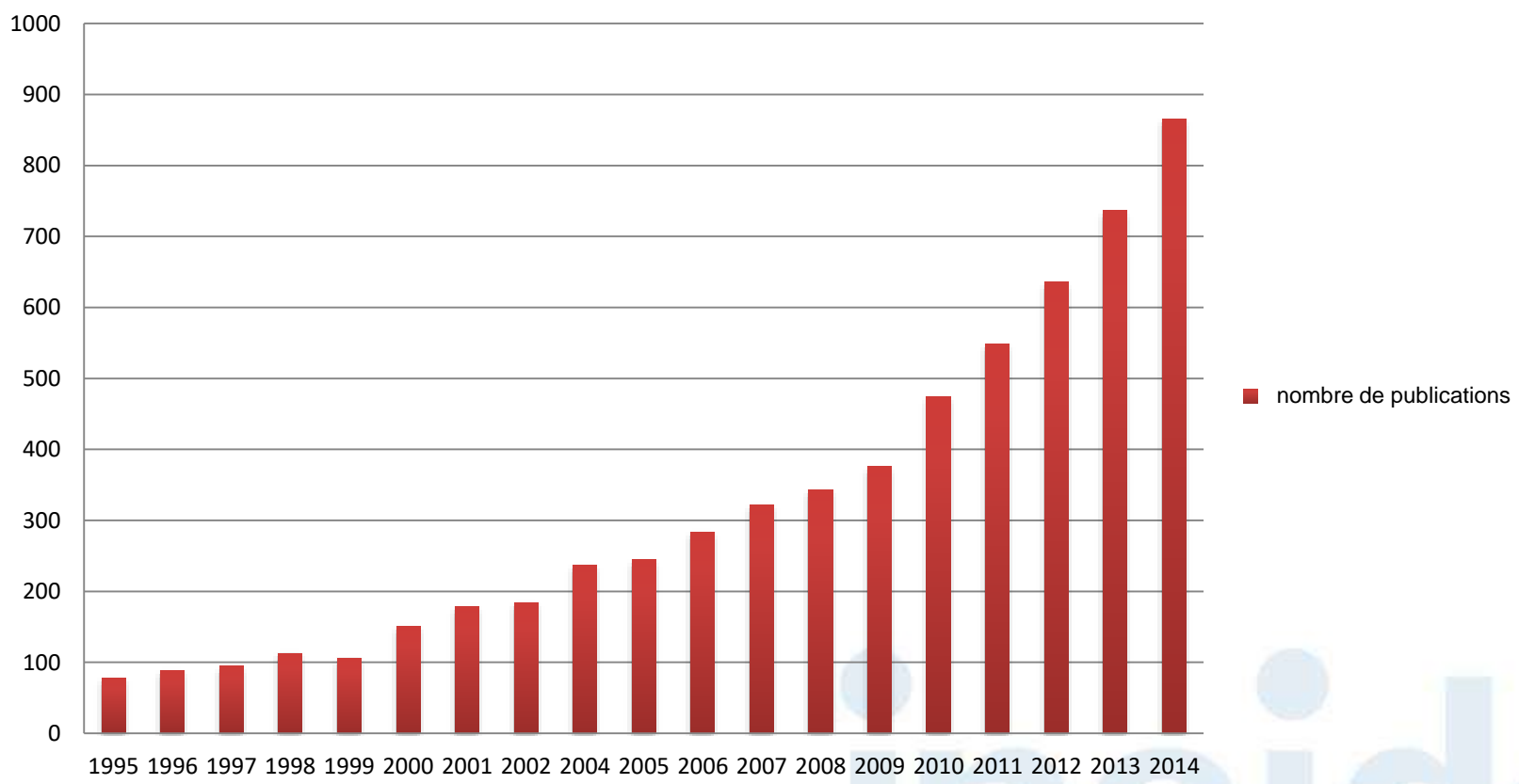
1918

Un nouvel espoir : la pyrétothérapie





Inflammation et maladie mentale : un nombre de publications croissant

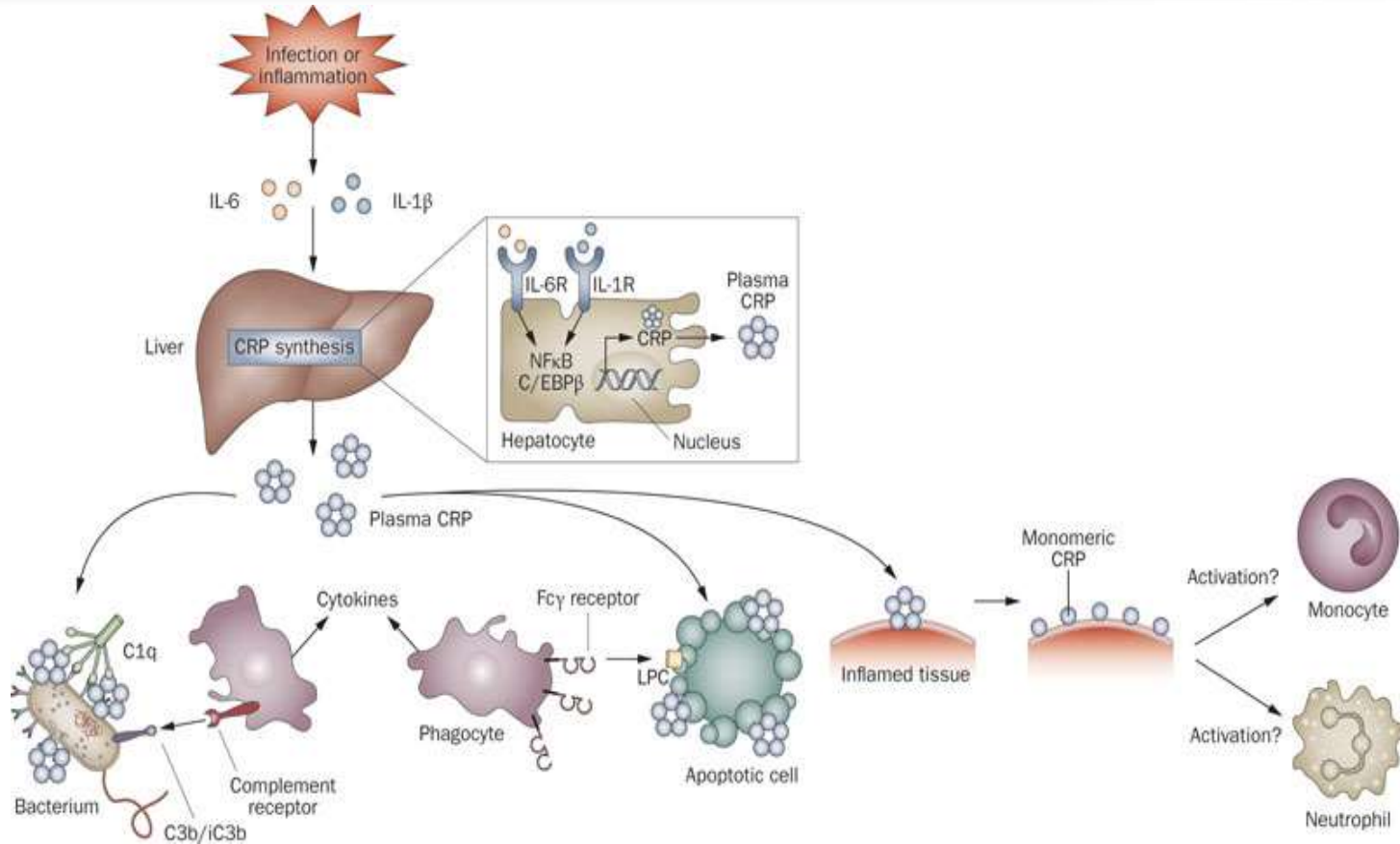




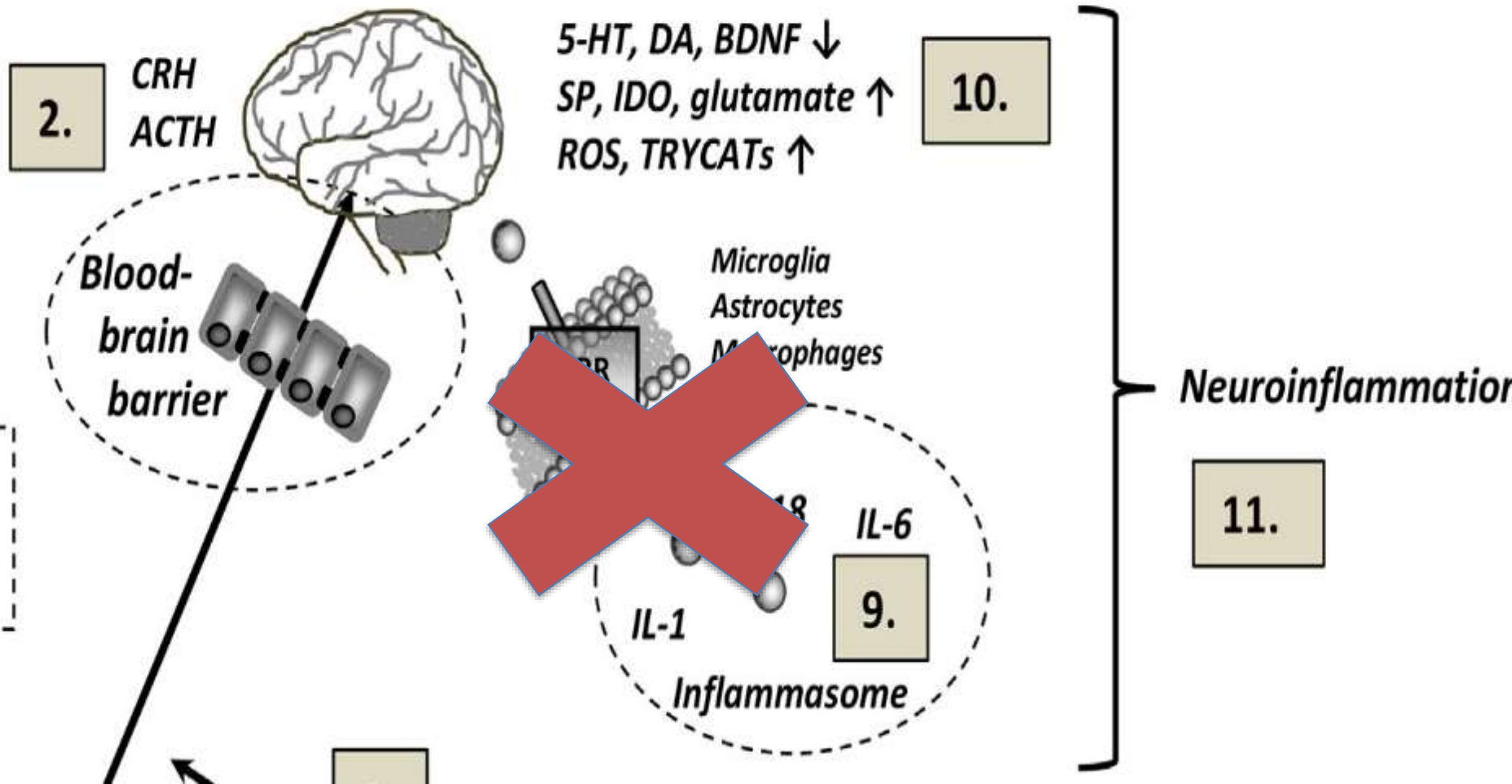
Schizophrénie	Dépression	Troubles bipolaires
Déséquilibre Th1/Th2		Modifications cytokiniques selon l'humeur (maniaque, dépressive ou euthymique)
<ul style="list-style-type: none">↗ IL-4,↗ IL-6,↗ IL-10↘ IL-2↘ IFN-γ	<ul style="list-style-type: none">↗ TNF-α,↗ IFN-α,↗ IFN-γ↗ IL-1	



La cascade inflammatoire



Depression



衆
駝
探
象
之
圖

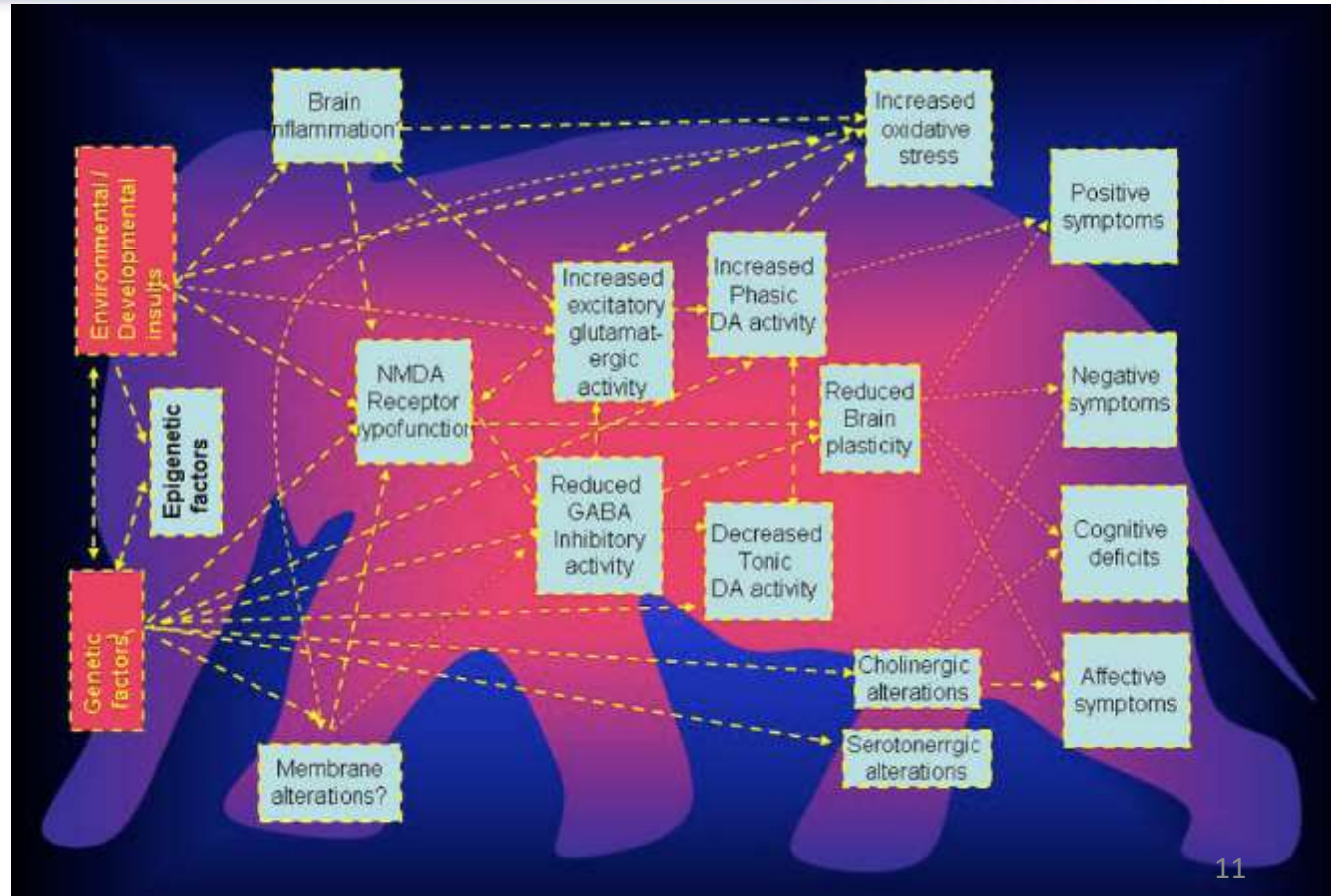


Inflammation et schizophrénie



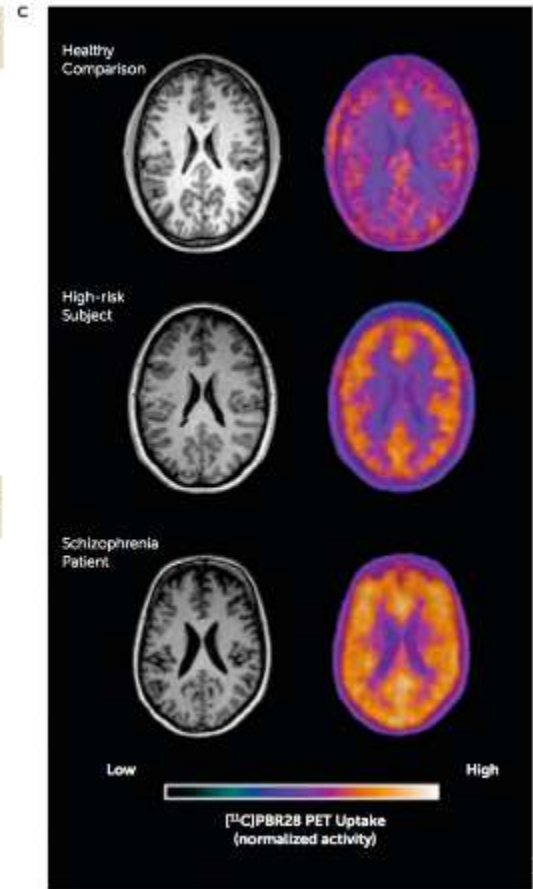
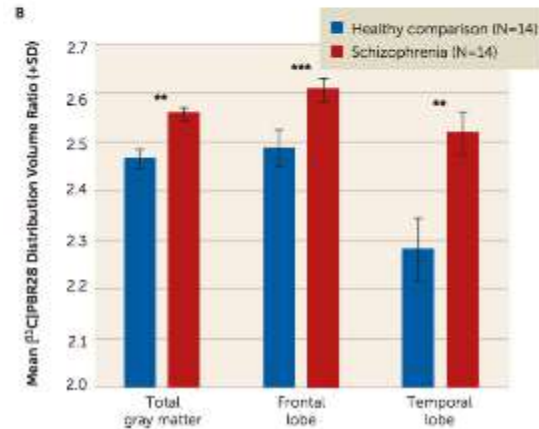
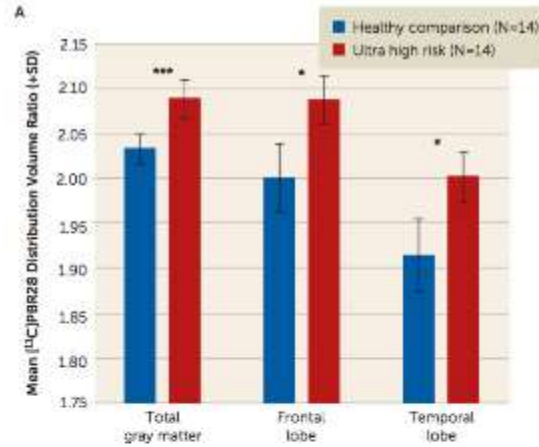
- Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse

Matcheri S Keshavan, MD,a,*
Henry A Nasrallah, MD,b and
Rajiv Tandon, MDc





- **Activation microgliale dans les premiers épisodes psychotiques**



Inflammation et déclin cognitif dans la schizophrénie

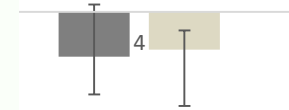


Component scores

,6
,4
,2
,0
,-2
,-4
,-6
,-8
,-1,0

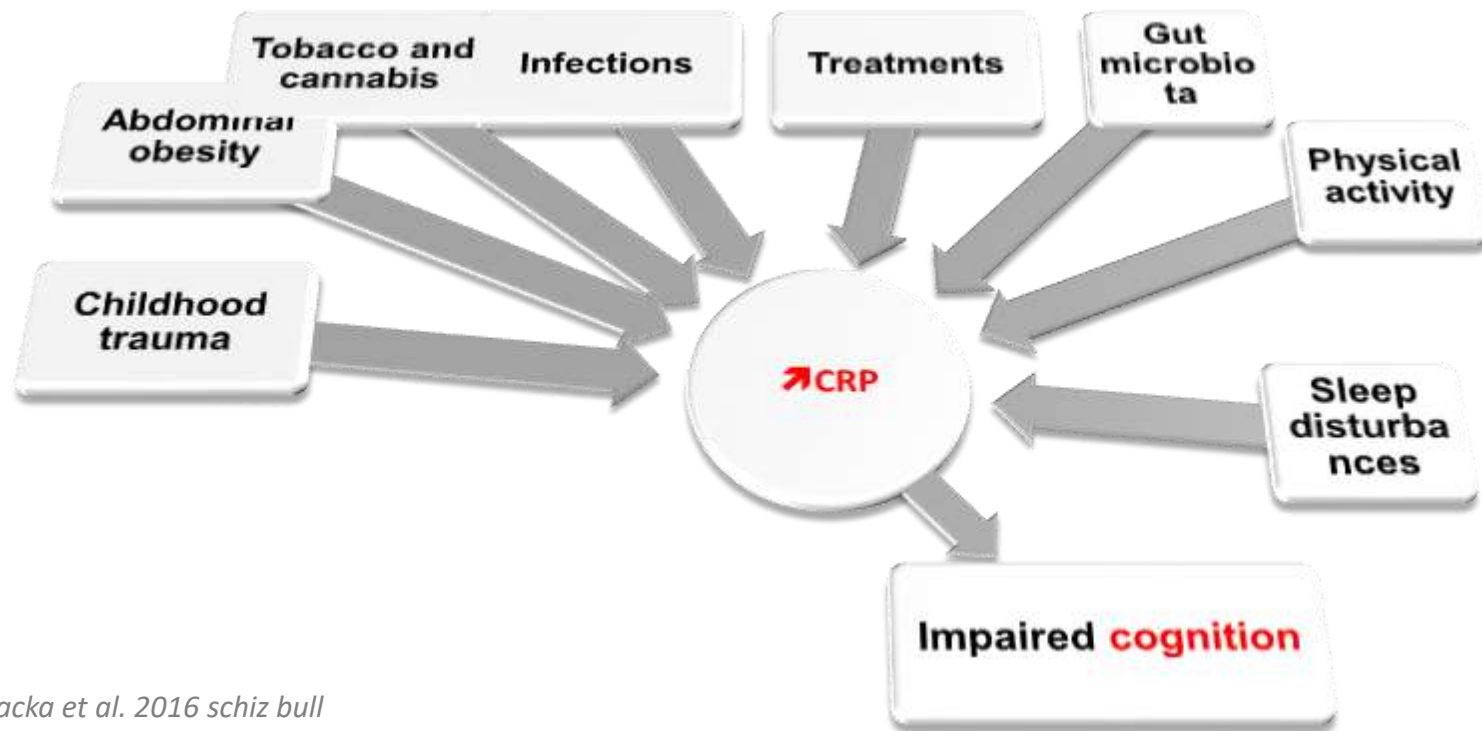


$p = 0.930$



Memory and learning

Les sources potentielles de l'inflammation



Bulzacka et al. 2016 schiz bull

Fond et al. 2016 journ aff dis

Fond et al. 2016 submitted



Traitement de l'inflammation

inside

Effet anti-inflammatoire des antipsychotiques



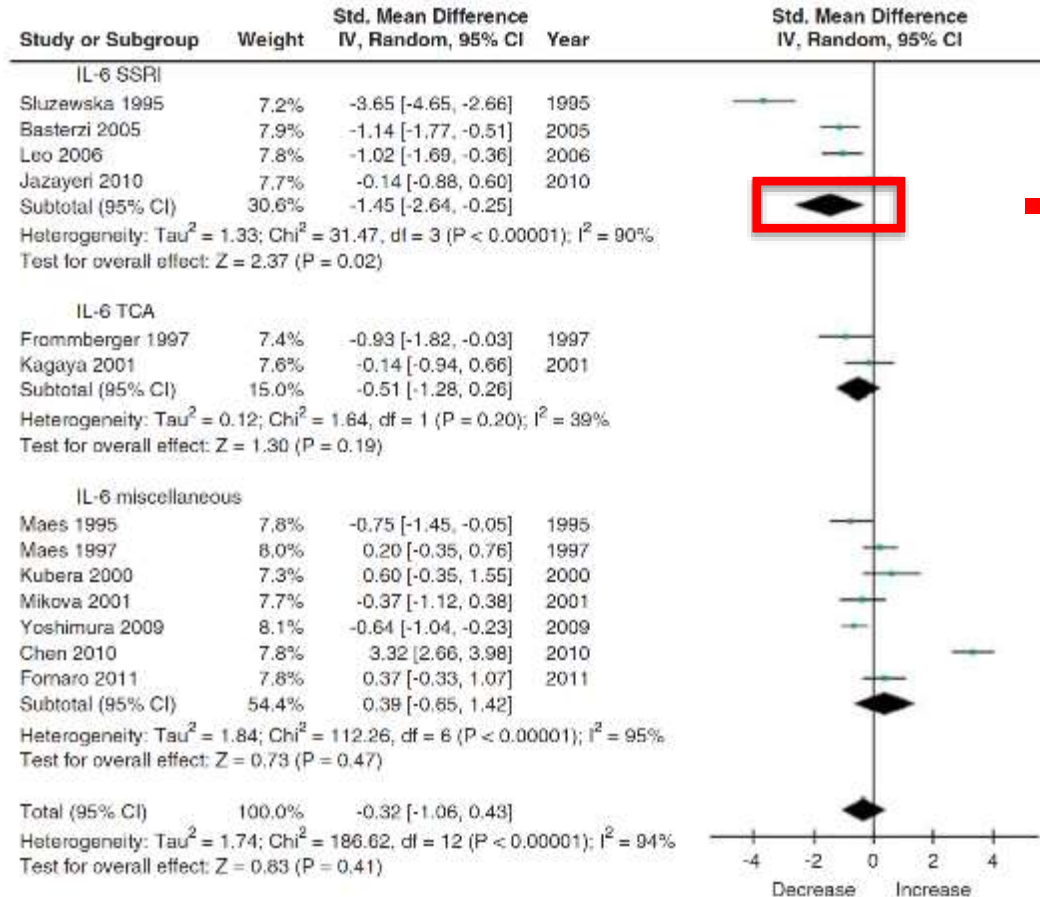
■ Diminution d'IL1beta

Study name	Subgroup within study	Outcome	Statistics for each study					Hedges's g and 95% CI
			Hedges's g	Variance	Lower limit	Upper limit	p-Value	
Kim 2000	Haloperidol	IL-1 beta	-0.574	0,081	-1,131	-0,017	0,044	
Kim 2001	Risperidone	IL-1 beta	-0.336	0,102	-0,963	0,291	0,294	
Song 2009	Risperidone	IL-1 beta	-0.434	0,024	-0,741	-0,128	0,005	
			-0.446	0,016	-0,693	-0,200	0,000	

■ Augmentation d'IL12

Study name	Subgroup within study	Outcome	Statistics for each study					Hedges's g and 95% CI
			Hedges's g	Variance	Lower limit	Upper limit	p-Value	
Kim 2001	Risperidone	IL-12	0.550	0,105	-0,085	1,185	0,089	
Crespo-Facorro 2008 Mixed		IL-12	0.484	0,036	0,111	0,857	0,011	
			0.501	0,027	0,179	0,823	0,002	

Effet anti-inflammatoire des antidépresseurs



- IL6 diminuée par ISRS

- 405 patients SZ stabilisés

L'inflammation périphérique était associée positivement :

- À l'indice de masse corporelle
- À la consommation tabagique et à la dépendance nicotinique
- À la consommation **de quetiapine**, de **cyamemazine** chez les hommes
 - À la consommation de **clomipramine**
 - À la consommation **d'hypnotiques**
- Ont été retrouvés protecteurs de l'inflammation
 - Le **valproate**
 - **l'aripiprazole** chez les femmes



- Oméga 3
- AINS
 - ✓ Anti-COX 1 : aspirine faible dose
 - ✓ Anti-COX 2 : celecoxib
- Minocycline
- N-acetyl-cysteine (NAC)





Preuve d'efficacité des anti-inflammatoires dans la schizophrénie

Aspirine

Efficace (2 essais, $p < 0.01$)

NAC

Un essai, significatif

Celecoxib

Résultats non significatifs à cause de l'hétérogénéité

Minocycline

Résultats non significatifs à cause de l'hétérogénéité

Omega 3

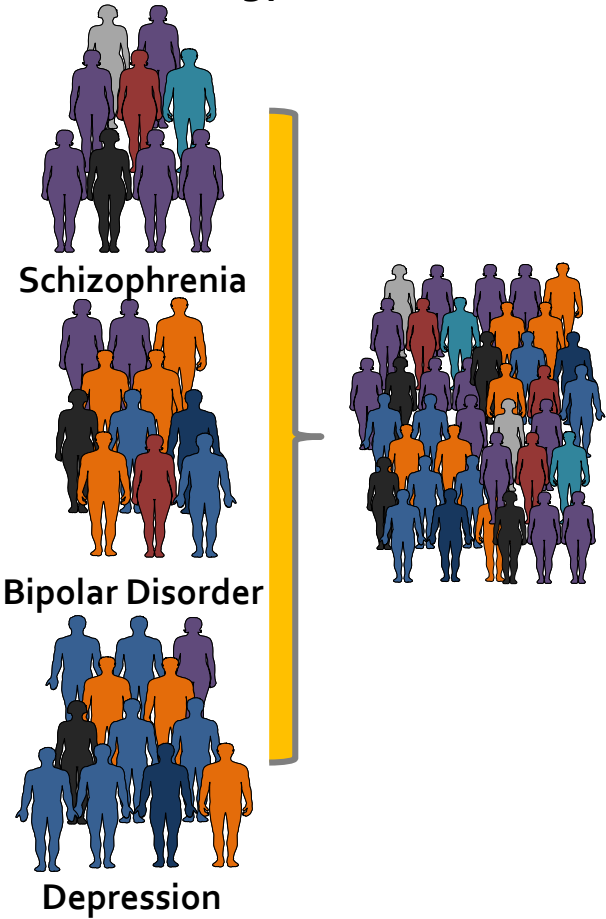
Pas d'effet mais effet chez sujets jeunes

Ordonnance pratique

- Omégas 3 gélules 2 à 3 par jour, matin et midi, avec EPA>DHA (anti-inflammatoires)
- NAC 500 ou 600 mg : 2/j (antioxydant)
- Bion 3: 1/j (probiotiques)
- Cholecalciferol 100000 UI/2 sem (immunité)
- Limitation sucres rapides/raffinés graisses saturées, enrichissement salade verte noix

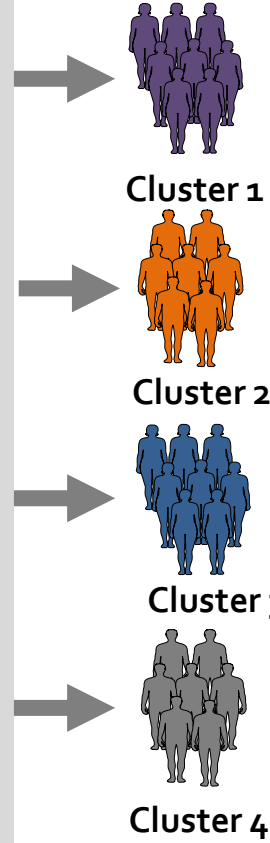
Precision medicine

Current nosology



Data-driven categories

- Genetic**
Immuno-genetic
Synaptic genes
Clock genes
...
- Environment:**
Infections
Trauma, stress
Drugs
...
- Biology**
Inflammation
Autoimmunity
Oxidative stress
Cortisol
Neurotransmitters
...
- Behavior**
Dimensions
Disorder
Real time monitoring



Personalized medicine based on stratified clinical trials
Pathways driven treatment
Psycho-social strategies
Life style changes
...

Adapted from Insel & Cuthbert. *Science*, 2015

Pôle de Psychiatrie, MONDOR

Marion Leboyer, Ophélie Godin, Nora Hamdani, Josselin Houneou, M A d'Albis, Samuel Sarrazin, Emmanuel LeGuen

INSERM U955, IMRB Psychiatrie translationnelle

L'ensemble de l'équipe de la Fondation FondaMental, Hakim

Laouamri, Karmène Souyris

Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Centre Expert Schizophrénie

Pierre-Michel Llorca, Thierry d'Amato, Franck Schürhoff, Meja Andrianarisoa, Ewa Bulzacka, Lore Brunel, Tifenn Le Gloahec, Fabrice Berna, Romain Rey, David Misdrahi, et l'ensemble du réseau

USA :

Stanley foundation, Baltimore, US

Bob Yolken and Faith Dickerson

Pays-Bas

Arjen Sutterland et son équipe, Utrecht

Australie

Michael Berk et son équipe, Melbourne



JEANNE D'ARC

Hôpital Privé Parisien

