



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Immuno-psychiatrie et pandémie de SARS-CoV-2 : liens et possibles conséquences

Immunopsychiatry and SARS-CoV-2 pandemic: Links and possible consequences

J. Daaboul^{a,b}, R. Tamouza^{b,c,d}, M. Leboyer^{b,c,d,*}

^a Université de Lille, CHU de Lille, Lille, France

^b DMU IMPACT, département médico-universitaire de psychiatrie et d'addictologie du groupe hospitalier universitaire Henri-Mondor, AP-HP, Créteil, France

^c Fondation FondaMental, Créteil, France

^d Université Paris Est Créteil, UPEC, Inserm, U955, équipe 15 neuro-psychiatrie translationnelle, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, IMRB, Créteil, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 1^{er} juillet 2020

Accepté le 20 juillet 2020

Disponible sur Internet le 21 juillet 2020

Mots clés :

SARS-CoV-2

Immunopsychiatrie

Schizophrénie

Troubles du spectre de l'autisme

Troubles de l'humeur

RÉSUMÉ

Objectif. – La pandémie de SARS-CoV-2 (ou COVID-19) se propage depuis décembre 2019, et a été, comme attendu, accompagnée d'une augmentation drastique de la prévalence des troubles anxieux et dépressifs dans la population générale. Les traumatismes psychologiques peuvent bien sûr, expliquer une partie de ces troubles. Cependant, dans la mesure où les troubles psychiatriques sont également associés à une composante immuno-inflammatoire, les effets directs du virus sur le système immunitaire de l'hôte, avec une réponse inflammatoire marquée, mais également l'inflammation secondaire à ces facteurs de stress psychosociaux, peuvent entraîner l'apparition ou l'aggravation de pathologies psychiatriques. Cet article vise donc à identifier les possibles conséquences immuno-psychiatriques de la pandémie de SARS-CoV-2 qui pourraient être utiles en termes de dépistage et/ou de prise en charge.

Méthode. – Nous nous sommes appuyés sur les données issues des précédentes pandémies et les données existantes à ce jour sur les conséquences psychopathologiques de la pandémie de SARS-CoV-2, pour réaliser une revue de la littérature narrative sur les possibles conséquences immuno-psychiatriques de la pandémie de SARS-CoV-2. Nous avons ciblé l'environnement gestationnel en raison des risques de troubles neuro-développementaux pour le fœtus, d'une part, et les enfants et adultes directement infectés avec les risques de développer des troubles psychiatriques, d'autre part.

Résultats. – Comme durant les précédentes pandémies, l'activation du système immunitaire due au stress et/ou à l'infection pendant la grossesse pourrait conduire à un risque accru de troubles du neuro-développement chez le fœtus (schizophrénie et troubles du spectre de l'autisme). De plus, chez les individus exposés à des traumatismes psychologiques et/ou infectés par le virus, le risque de troubles psychiatriques, notamment de troubles de l'humeur, est probable.

Conclusion. – Dans ce contexte, des mesures de dépistage et de prise en charge dédiées sont indispensables. Il est, de fait, important de proposer aux individus ayant été infectés par le virus, un suivi rapproché afin de mettre en place une prise en charge la plus précoce possible. De même chez les femmes enceintes, le dépistage de troubles de l'humeur pendant la grossesse ou en post-partum doit être facilité. Le suivi des bébés nés pendant la période pandémique doit être renforcé afin de dépister et de prendre en charge d'éventuels troubles du neuro-développement.

© 2020 L'Encéphale, Paris.

ABSTRACT

Objective. – The SARS-CoV-2 (or COVID-19) pandemic has been propagating since December 2019, inducing a drastic increase in the prevalence of anxious and depressive disorders in the general population. Psychological trauma can partly explain these disorders. However, since psychiatric disorders also have an immuno-inflammatory component, the direct effects of the virus on the host's immune system, with a marked inflammatory response, but also the secondary inflammation to these psychosocial stressors, may cause the apparition or the worsening of psychiatric disorders. We describe here the probable

Keywords:

SARS-CoV-2

Immunopsychiatry

Schizophrenia

Autism spectrum disorders

Mood disorders

* Auteur correspondant. DMU IMPACT, hôpital Albert-Chenevier, AP-HP, 40, rue de Mesly, 94000 Créteil, France.

Adresse e-mail : marion.leboyer@inserm.fr (M. Leboyer).

immunopsychiatric consequences of the SARS-CoV-2 pandemic, to delineate possible screening actions and care that could be planned.

Method. – Data from previous pandemics, and existing data on the psychopathological consequences of the SARS-CoV-2 pandemic, allowed us to review the possible immunopsychiatric consequences of the SARS-CoV-2 pandemic, on the gestational environment, with the risk of consecutive neurodevelopmental disorders for the fetus on one hand, on the children and adults directly infected being at increased risks of psychiatric disorders on the other hand.

Results. – As in previous pandemics, the activation of the immune system due to psychological stress and/or to infection during pregnancy, might lead to an increased risk of neurodevelopmental disorders for the fetus (schizophrenia and autism spectrum disorders). Furthermore, in individuals exposed to psychological trauma and/or infected by the virus, the risk of psychiatric disorders, especially mood disorders, is probably increased.

Conclusion. – In this context, preventive measures and specialized care are necessary. Thus, it is important to propose a close follow-up to the individuals who have been infected by the virus, in order to set up the earliest care possible. Likewise, in pregnant women, screening of mood disorders during the pregnancy or the postpartum period must be facilitated. The follow-up of the babies born during the pandemic must be strengthened to screen and care for possible neurodevelopmental disorders.

© 2020 L'Encéphale, Paris.

1. Introduction

Depuis décembre 2019, la pandémie de SARS-CoV-2 (COVID-19) se propage dans le monde. D'après les données du centre de ressource sur le coronavirus de l'institut John Hopkins, en juillet 2020, plus de 12 millions d'individus seraient infectés dans le monde, dont plus de 200 000 en France [1].

La pandémie et ses conséquences morbides, relayées de façon permanente par les médias et les réseaux sociaux ont contribué à l'apparition ou à l'aggravation, dans la population générale de troubles anxieux et dépressifs [2,3]. Ainsi, entre le 23 et 25 mars, en France, la prévalence de l'anxiété (évaluée par l'échelle Hospital Anxiety and Depression scale [HAD]) était de 26,7% (deux fois supérieur au taux observé avant la pandémie) [2]. De manière similaire, une étude menée en février 2020 portant sur 1738 individus en Chine, a retrouvé des niveaux d'anxiété et de dépression modérés à sévères chez 28,8 % et 16,5 % de la population respectivement (évalués par l'échelle Depression, Anxiety and Stress Scale [DASS-21]) [4].

Les traumatismes psychologiques liés à la pandémie et au confinement peuvent bien sûr, expliquer une partie de ces troubles, induits par le stress, les deuils, les difficultés économiques et sociales. Cependant dans la mesure où les troubles psychiatriques présentent également une composante immuno-inflammatoire [5], l'inflammation secondaire à ces facteurs de stress psychosociaux, mais également, à la potentialisation de l'inflammation préexistante chez les personnes infectées par la COVID-19, peuvent faire le lit de pathologies psychiatriques, en particulier de troubles de l'humeur. Dès 1882, Emil Kraepelin avait établi un lien entre infections et troubles psychiatriques [6]. En effet, des séries de cas datant des 19^e et 20^e siècles, portant sur des précédentes pandémies de virus respiratoires, notamment de grippe, font état d'une augmentation dans la population générale de symptômes neuro-psychiatriques tels que insomnie, anxiété, dépression, voire idées suicidaires, et de symptômes psychotiques, lors de l'infection aiguë, et de la période post-infection [7]. Plus récemment, des études de cohorte portant sur les survivants des précédentes épidémies de coronavirus, ont objectivé chez ces survivants, des troubles anxieux et dépressifs jusqu'à plusieurs mois après l'infection [8]. En outre, des études épidémiologiques ont objectivé, dans les années suivant de telles épidémies, une augmentation significative de la prévalence de troubles neuro-développementaux tels que les troubles du spectre de l'autisme (TSA) (ceci à été observé lors de l'épidémie de rubéole aux États-Unis entre 1963 et 1965 [9] et de la

schizophrénie (dans les suites de plusieurs épidémies de grippe au cours du vingtième siècle) [10].

Compte tenu de l'importance des enjeux de santé publique et tout particulièrement de santé mentale dans les suites de la pandémie, nous étudierons dans un premier temps, les possibles conséquences de l'infection à COVID-19 sur l'environnement gestationnel, et les risques de troubles neuro-développementaux (autisme, schizophrénie) affectant le fœtus en se basant sur les données issues des précédentes pandémies [11]. Dans un second temps, nous nous intéresserons aux probables conséquences psychiatriques de l'infection et de l'inflammation sur le système nerveux central des enfants et adultes (dépression, troubles anxieux) qui auront été infectées par la Covid-19 [12]. Pour conclure, nous étudierons les mesures préventives et thérapeutiques potentielles.

2. Conséquences sur l'environnement gestationnel

Deux facteurs de risque majeurs survenant pendant la grossesse ont été associés à une augmentation du risque de développement de TSA et de schizophrénie chez les enfants nés de mère exposés pendant la grossesse au stress [13,14], ou développant une activation immunitaire secondaire à une infection [15]. Le dénominateur commun de ces deux situation étant l'inflammation [16].

À ce jour, très peu de cas de transmission materno-fœtale du COVID-19 ont été décrits dans la littérature. Cependant, les personnes infectées, y compris dans les formes modérées d'infection, présentent une réponse inflammatoire marquée avec des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1, IL-6 et TNF- α . Or, pendant le développement cérébral, la production des neurones et cellules gliales est rigoureusement régulée par divers mécanismes, dont ceux contrôlés par le système immunitaire. Des dysfonctions de ce système, en particulier la persistance d'un état inflammatoire après la « tempête cytokinique », peuvent aboutir au développement de troubles neuro-développementaux ultérieurs. Une inflammation maternelle pendant la grossesse peut donc altérer durablement le neuro-développement fœtal et aboutir à des troubles neuropsychiatriques [17].

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une association entre une activation immunitaire maternelle pendant la grossesse, résultant de facteurs de stress psychosociaux ou d'infections, et le développement ultérieur de TSA ou de schizophrénie chez les descendants des femmes enceintes exposées [15]. Suite à l'épidémie de grippe de 1957, une étude de cohorte

de naissance finlandaise basée uniquement sur la date de naissance (sans preuve objective d'infection) a objectivé un risque d'hospitalisation pour schizophrénie nettement plus élevé pour les adultes qui avaient été exposés in utero au second trimestre de gestation, pendant le pic de l'épidémie par rapport à ceux nés 6 ans plus tôt [18]. Des études écologiques similaires ultérieures, comparant des groupes plutôt que des individus, ont obtenu des résultats contradictoires [19]. Ces types d'études sont en effet imprécises, ne disposant pas des données sur l'exposition virale au niveau individuel. Ainsi en se basant uniquement sur la date de naissance pour définir l'exposition à la grippe, 70 % des individus en gestation pendant l'épidémie de 1957, mais non exposés, auraient été classés comme ayant été exposés [10]. À ce titre, des études de cohortes de naissance utilisant des échantillons biologiques collectés ou des diagnostics documentés de l'infection pendant la grossesse, ont été menées, et ont confirmé l'association avec une infection maternelle par la grippe, la Toxoplasmose, ou le virus Herpès Simplex Type 2 [10]. De même, la saisonnalité de naissance pour les patients souffrant de schizophrénie (risque accru de schizophrénie pour les enfants nés en hiver), suggère de manière indirecte un rôle des infections périnatales dans la physiopathologie de la schizophrénie [20].

De façon similaire pour les TSA, en 1964, une épidémie de rubéole s'est propagée aux États-Unis, à la suite de laquelle, le Dr Stella Chess a observé une augmentation de la prévalence de TSA de 0,05 % à 8–13 % [9]. Des études ultérieures ont également mis en cause la rougeole et les oreillons [21], le cytomégalovirus [22], et la grippe [23]. Certains auteurs [23,24] évoquent une association entre des épisodes fébriles chez la mère lors de la grossesse et le développement de TSA chez les enfants, risque diminué par la prise d'antipyrétiques. Une méta-analyse de 2016 [25], regroupant au total plus de 40 000 sujets avec TSA retrouve une augmentation du risque de TSA de 13 % en cas d'infection maternelle pendant la grossesse, et de 30 % si cette infection a nécessité une hospitalisation.

Des événements stressants au cours de la grossesse comme le deuil, la guerre, la famine, des catastrophes naturelles voire même, des difficultés socio-économiques ont également été associés à un risque plus élevé de schizophrénie [15] et de TSA [14].

La diversité des pathogènes impliqués, et le rôle du stress psychosocial, suggèrent que c'est plus l'activation immunitaire maternelle pendant la gestation, que l'action propre d'un pathogène particulier, qui peut conduire à des troubles du neuro-développement. Une méta-analyse récente portant sur 49 études, concernant l'effet d'un stress psychologique aigu sur les marqueurs inflammatoires circulants, a objectivé une augmentation significative des cytokines pro-inflammatoires circulantes IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF- α , et des cytokines IL-1 β , IL-4, et IFN- γ , après stimulation par injection de différents agents stressants [26]. Plus spécifiquement chez la femme enceinte, une étude examinant le sang de cordon ombilical de 43 femmes enceintes, interrogée au cours du deuxième trimestre, a retrouvé des taux plus élevés d'IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, et IL-8 chez les femmes ayant vécu un événement de vie stressant au cours du premier trimestre, par rapport à celles qui n'ont pas été exposées [27]. Une étude portant sur 37 enfants dont les mères étaient enceintes lors de la tempête de verglas de 1998 au Québec, a montré des altérations immunitaires chez les enfants âgés de 13 ans, proportionnelles au degré objectif de stress vécu par les mères pendant leur grossesse [28]. Une étude de cohorte récente, portant sur 2154 enfants avec TSA nés entre 1989 et 2011, a objectivé une augmentation du risque de TSA chez l'enfant en cas de dépression maternelle au cours de la grossesse [29]. Le risque de TSA chez l'enfant était discrètement plus élevé pour les mères souffrant de dépression, traitées par antidépresseurs (risque relatif = 1,72), par rapport aux mères souffrant de dépressions non traitées par antidépresseurs (risque relatif = 1,50). Cependant, pour

les femmes traitées par antidépresseur pour une raison autre que la dépression, le risque de TSA chez l'enfant n'était pas plus élevé (risque relatif = 0,73), suggérant que c'est bien la dépression, et non les antidépresseurs, qui est associée au risque de TSA. La légère augmentation du risque de TSA pour les enfants de mères souffrant de dépression, traitées par antidépresseur, par rapport aux mères non traitées, serait possiblement associée à une sévérité plus importante de la dépression [29].

Cernant les TSA, des études humaines ont montré qu'une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires dans le sérum maternel [30,31] ou dans le liquide amniotique [32,33] augmentent le risque de TSA chez le fœtus. Alors que Goines et al. (2011) décrivent une augmentation du risque de TSA chez le fœtus corrélée à des taux sériques maternels d'IFN- γ , d'IL-4 et d'IL-5 élevés, mesurés dans une période allant de 15 à 19 semaines de gestation [30], Jones et al. (2017) montrent une augmentation des marqueurs suivants : GM-CSF TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-10, IL-1RA et MCP-1, mesurés entre 15 à 19 semaines de gestation [31]. Enfin, Abdallah et al. (2012, 2013) explorant le liquide amniotique d'une cohorte Danoise de plus de 100 000 femmes enceintes ayant eu une amniocentèse, montrent une élévation des taux de MCP-1, IL-4, IL-10, TNF- α et TNF- β [32,33].

Abdallah et al. proposent trois possibles voies d'actions des cytokines qui agissent probablement de concert :

- maternelle, les cytokines maternelles traversent le placenta pour atteindre directement le fœtus ;
- placentaire, l'activation immunitaire maternelle induit un état inflammatoire au niveau du placenta qui déclenche une dysfonction du placenta associée à une sécrétion de cytokines placentaires ;
- fœtal, l'activation immunitaire maternelle déclenche une réponse inflammatoire et/ou des modifications dans l'expression des gènes fœtaux codant pour certaines cytokines [33].

Cette hypothèse d'activation immunitaire maternelle (*MIA*, *maternal immun activation*) a été testée dans des modèles animaux, « le modèle immun maternel » basé sur l'activation du système immunitaire pendant la grossesse par différents agents stressants puis en observant les modifications neuro-développementales et comportementales chez les descendants. Le modèle immun maternel consiste en effet à injecter à un animal gestant, soit directement d'un agent pathogène (virus, bactérie), soit un dérivé tel que l'acide polyinosinique-polycytidylique (poly [I :C]), mimant une infection virale, ou un lipopolysaccharide (LPS) (composant essentiel de la paroi bactérienne des bactéries à Gram négatif), mimant une infection bactérienne, soit des interleukines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-17) [34].

Le modèle animal le plus fréquemment utilisé est un modèle murin et des études ont également été réalisées chez des primates non-humains (macaques rhésus). Ainsi, dans des modèles d'activation immunitaire maternelle, on observe des anomalies comportementales similaires à celles présentes dans les TSA et la schizophrénie chez l'homme [35], dont des déficits de la communication et des interactions sociales, une anxiété élevée, un gating sensorimoteur réduit (capacité du cerveau à filtrer les informations sensibles produites par un phénomène moteur), déficits de la flexibilité cognitive et de la mémoire de travail, sensibilité augmentée aux amphétamines (suggérant un déséquilibre de la transmission dopaminergique) [35]. Ces anomalies peuvent être atténuées par l'administration d'antipsychotiques, mais également par des anti-inflammatoires en particulier des anticorps anti-IL-17 [36] appuyant la validité de ces modèles [37].

Au niveau neuro-anatomique, des études précliniques réalisées dans le cadre du modèle immun maternel ont montré dans des modèles murins un élargissement des ventricules cérébraux [38],

une diminution de l'épaisseur corticale de plusieurs régions cérébrales [39], une diminution de volume de l'hippocampe [38], ainsi que des anomalies des cellules de Purkinje [40]. Cette diminution de volume est associée à une diminution de la densité neuronale. Des résultats similaires ont été objectivés dans des modèles d'activation immunitaire maternelle de macaques rhésus, avec des réductions de volume de plusieurs zones des substances grise et blanche [41], et des altérations de l'arborisation dendritique [42]. Plusieurs études ont montré une diminution de la densité des épines dendritiques, des niveaux de protéines synaptiques, de la plasticité à long terme, ainsi que des malformations corticales [43]. Des déficits dans les connexions entre des régions cérébrales impliquées dans la schizophrénie et les TSA, ont été retrouvées dans les modèles d'activation immunitaire maternelle et affectaient l'hippocampe, le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal et l'amygdale [43]. Des altérations des systèmes glutamatergiques, GABAergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques, et cholinergiques ont également été mises en évidence, similaires à celles observées dans la schizophrénie et les TSA [37]. Ces anomalies comportementales et neurologiques sont associées à une augmentation de cytokines pro-inflammatoires dans le système nerveux central et la circulation périphérique des descendants [44]. Soulignant le rôle clef des cytokines dans le processus d'activation immunitaires maternelles, les anomalies neurologiques, immunitaires et comportementales observées peuvent être corrigées par l'administration d'anticorps anti-IL6 et anti IL-17 au cours de la grossesse, ou bien par une surexpression d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) [36,45,46].

Ces données provenant soit de données épidémiologiques recueillies lors des précédentes pandémies, soit de données pré-cliniques, suggèrent que, par l'intermédiaire du système immunitaire et de l'inflammation, l'infection par la COVID-19, ainsi que le stress psycho-social, pourraient augmenter les risques de troubles neuro-développementaux.

3. Conséquences psychiatriques post-infection

À ce jour, seules les comorbidités psychiatriques de la COVID-19 lors de l'infection aiguë ont été rapportées. Une revue systématique récente de la littérature montre chez les patients infectés, des symptômes de stress post-traumatiques (96,2 % chez 714 patients hospitalisés et stables) [47], et des taux significativement plus élevés de symptômes dépressifs (29,2 % chez 57 patients récemment guéris, contre 9,8 % chez 50 individus en quarantaine, $p=0,016$) [48,49]. Les patients avec des troubles psychiatriques pré-existants, présentent une aggravation de leurs symptômes [48].

Les précédentes épidémies de coronavirus, SARS-CoV-1 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*) de 2002 à 2003, et MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*) depuis 2012, peuvent nous renseigner sur les comorbidités psychiatriques possibles de la COVID-19 [8]. Une méta-analyse récente incluant 1192 survivants du SARS-CoV-1 et 140 survivants du MERS-CoV, a montré dans les suites de l'infection, une prévalence de 32,2 % de stress post-traumatique (95 % CI 23,7–42,0) pour une durée de suivi moyenne de 33,6 mois, une prévalence de 14,9 % (12,1–18,2) de dépression pour une durée de suivi moyenne de 22,6 mois et de 14,8 % de troubles anxieux (11,1–19,4) pour une durée de suivi moyenne de 11,6 mois [8]. On observe donc des conséquences psychiatriques même à distance de l'infection.

D'une manière plus générale, une littérature abondante montre en effet que les infections sont associées à un risque élevé de troubles psychiatriques. Des études longitudinales portant sur les registres danois mettent en évidence une augmentation du risque de développer un trouble de l'humeur (trouble bipolaire, dépression unipolaire, ou dépression psychotique) de 45 % (95 % CI,

1,39–1,52) en cas de consultation antérieure à l'hôpital pour une maladie auto-immune, 62 % (1,60–1,64) lorsqu'elle a été précédée d'une hospitalisation antérieure pour infection [50]. Les deux facteurs de risque interagissent en synergie et augmentent le risque de développer un trouble de l'humeur de 2,35 fois (2,25–2,46) [50]. Les mêmes auteurs ont montré une augmentation du risque de développer une schizophrénie de 29 % (1,18–1,41) en cas d'antécédent de maladie auto-immune, 60 % (1,56–1,64) ou en cas d'hospitalisation antérieure pour infection, avec une synergie des deux facteurs de risques pour un risque 2,25 fois plus important (2,04–2,46) [51]. Plus récemment, la même équipe, a montré un risque de développer un trouble psychiatrique dans l'enfance et l'adolescence plus élevé de 40 % (1,29–1,51), en cas d'antécédent d'infection traitée par antibiotique [52]. Une étude de cohorte portant sur 1062 enfants a montré une association significative entre le fait de souffrir d'une maladie respiratoire dans l'enfance (laryngotrachéo-bronchite, asthme, pneumopathie, et bronchiolite), et le risque de développer un trouble anxieux à l'âge adulte [53]. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas observé d'association significative entre le fait d'avoir eu une maladie respiratoire dans l'enfance et le risque de développer un épisode dépressif à l'âge adulte [53]. Une méta-analyse a également montré des associations statistiquement significatives entre dépression et infections au virus de la maladie de Borna, herpes simplex 1, virus varicelle-zona, Epstein-Barr, et *Chlamydomytila trachomatis* [54].

De nombreuses données suggèrent que c'est la réponse immunitaire à l'infection, et notamment l'inflammation qui est impliquée dans le développement ultérieur de troubles psychiatriques [55]. De fait, de très nombreuses études ont montré que les principaux troubles psychiatriques (dont la dépression, le trouble bipolaire, la schizophrénie et les troubles du spectre de l'autisme) sont associés à une augmentation des marqueurs de l'inflammation dans la circulation périphérique et le système nerveux central [56].

Concernant la dépression, des méta-analyses d'études transversales, portant sur les marqueurs de l'inflammation chez les patients déprimés, montrent des taux augmentés de CRP, IL-6, IL-12, TNF α , et des taux diminués d'IL-4, dans la circulation périphérique [57]. D'après une méta-analyse récente portant sur 37 études comprenant 13 541 patients déprimés et 155 728 contrôles, 27 % des patients souffrant de dépression présentent une inflammation de bas grade (CRP > 3 mg/L), et 58 % ont un taux de CRP > 1 mg/L [58]. Des taux plus élevés de dépression sont associés à des maladies impliquant une activation du système immunitaire (allergies, maladies auto-immunes) [59]. Une revue systématique de la littérature récente, portant sur les marqueurs de l'inflammation centrale, in vivo et post-mortem, montre une augmentation des taux d'IL-6 et de TNF α dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le parenchyme cérébral, avec activation de la microglie, réduction du nombre d'astrocytes et d'oligodendrocytes (pouvant compromettre l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique avec augmentation du recrutement et de l'infiltration monocyttaire) [60]. Appuyant l'hypothèse du rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de la dépression, une méta-analyse récente évaluant l'efficacité de traitements anti-inflammatoires (AINS, inhibiteurs de cytokines, statines, minocycline, pioglitazone et glucocorticoïdes) en thérapie adjuvante dans la dépression, regroupant 36 essais cliniques randomisés contrôlés, montre une amélioration des symptômes dépressifs comparés au placebo (SMD = 0,64 ; 95 %-IC = 0,88–0,40) et en monothérapie (SMD = 0,41 ; 0,60–0,22) [61]. Une autre méta-analyse évaluant l'effet sur les taux de cytokines périphériques des antidépresseurs montre que les patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé et répondant au traitement antidépresseur, avaient des taux plasmatiques d'IL-8 plus bas que les non-répondeurs ($p=0,0003$), et que le traitement antidépresseur diminue significativement les taux plasmatiques de TNF α chez les répondeurs uniquement ($p=0,0006$) [62].

Inversement, l'administration de cytokines pro-inflammatoires à visée thérapeutique, comme l'interféron (IFN)- α et IL-2, ou de stimuli inflammatoires, ou la vaccination contre la fièvre typhoïde ou des endotoxines, induisent des symptômes dépressifs [63,64].

La littérature montre donc un lien bidirectionnel entre dépression et inflammation : l'inflammation entraîne la survenue de symptômes dépressifs et une symptomatologie dépressive est associée à des taux de cytokines pro-inflammatoires élevés, avec la question de l'œuf et de la poule [65]. Ainsi, dans une étude portant sur l'homme, l'injection intraveineuse de LPS chez des volontaires sains, déclenche une sécrétion périphérique de cytokines pro et anti-inflammatoires, et au niveau du LCR, une augmentation d'IL-6, positivement corrélée à la sévérité des symptômes dépressifs suivant les injections [66], avec une étroite corrélation entre le taux d'IL-6 et la sévérité des symptômes [66]. Plusieurs études longitudinales montrent que l'inflammation précède la symptomatologie dépressive. Dans une cohorte de patients gériatriques sans antécédent psychiatrique, une relation linéaire a été mise en évidence entre une augmentation des taux d'IL-8 à l'inclusion et l'apparition de symptômes dépressifs dans les deux ans ($p=0,021$) [67]. Dans la cohorte de naissances de l'Avon *Longitudinal Study of Parents and Children* (une cohorte de naissance prospective basée à Avon au Royaume-Uni, regroupant environ 4500 individus), des taux plus élevés d'IL-6 (mais pas de CRP) à l'âge de 9 ans étaient associés à un risque plus élevé d'épisode dépressif caractérisé à 18 ans (OR, 1,55 ; 95 % CI, 1,13–2,14) [68]. Une autre cohorte prospective anglaise regroupant environ 3000 individus adultes, évalués à 12 ans d'intervalle, a montré une association significative entre des taux élevés de CRP ($p=0,004$) et d'IL-6 ($p=0,005$) à l'inclusion, et des symptômes cognitifs de dépression lors du suivi [69]. Plus récemment, une étude longitudinale portant sur la cohorte de la *Netherlands Study of Depression and Anxiety* (environ 2000 individus adultes suivis sur une période de 6 ans), a montré que des taux plus élevés d'IL-6 (mais pas de CRP) étaient prédictifs d'une chronicisation de l'épisode dépressif caractérisé chez les femmes (non retrouvé chez les hommes) souffrant d'un épisode dépressif caractérisé (OR=1,13, 95 % CI=1,04–1,23, $p=0,003$) [70].

Des modèles animaux de dépression, murins et primates non humains, confirment ces résultats. Des phénotypes dépressifs, induits soit par des facteurs de stress environnementaux, soit par activation du système immunitaire (injection de LPS, de BCG, ou de cytokines pro-inflammatoires) sont associés à une augmentation des marqueurs de l'inflammation. Ces anomalies sont corrigées par l'administration d'antidépresseurs ou de molécules anti-inflammatoires [71]. Les souris knock-out pour le récepteur de l'IFN γ ne montrent pas de symptômes dépressifs dans des modèles murins de dépression induits par injection de BCG [72]. De même, les souris knock-out pour IL-6 sont résistantes aux modèles de stress aigu [73], soulignant l'importance des processus inflammatoires dans la physiopathologie de la dépression.

L'ensemble de ces données, épidémiologiques, pré-cliniques et cliniques, suggère que les personnes infectées par la COVID-19 sont à risque de développer dans les suites de l'infection des pathologies psychiatriques, notamment de l'ordre des troubles anxiodépressifs. De fait, une étude récente portant sur 103 individus infectés par la COVID-19, hospitalisés à Shanghai, a montré une association significative entre les taux de CRP, et le niveau de sévérité de leur dépression ($p=0,003$) [74].

4. Conclusion

La pandémie actuelle de COVID-19 pourrait donc avoir des conséquences sur le neuro-développement des fœtus chez les femmes enceintes pendant la pandémie, par l'intermédiaire de l'activation du système immunitaire, soit directement en raison de

l'activation immunitaire maternelle lors de l'infection et, soit indirectement en raison de l'inflammation due à l'exposition à un stress maternel pendant la grossesse. L'inflammation étant le médiateur commun de ces deux mécanismes. Il est donc essentiel de rappeler les risques liés à l'infection pendant la grossesse et de prévenir une infection en respectant les règles des gestes barrières et de la distanciation sociale. Les actions de prévention ultérieures auraient pour objectif la mitigation des effets de l'activation immunitaire maternelle ou de l'exposition à un stress maternel (dont le mécanisme commun est l'inflammation).

À l'heure où l'on parle de seconde vague psychiatrique de la COVID-19, il est primordial de proposer aux patients ayant été infectés par la COVID-19 un suivi rapproché afin de pouvoir repérer et prendre en charge le plus précocement possible les troubles anxiodépressifs (épisode dépressif caractérisé, syndrome de stress post-traumatique et autres troubles anxieux) qu'ils pourraient présenter. De même, il est important de suivre les femmes enceintes au long de leur grossesse, et dans la période du post-partum pour dépister et prendre en charge précocement les troubles de l'humeur et les troubles anxieux. Concernant les enfants nés de mère ayant été infectée au cours de la grossesse, il pourrait être judicieux d'impliquer les acteurs de première ligne tels que les pédiatres, puéricultrices, professionnels de la petite enfance, pour organiser un suivi rapproché afin de repérer précocement les premiers signes de troubles du neuro-développement et de mettre en place une prise en charge précoce.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;20:533–4.
- [2] Chan-Chee C, Léon C, Lasbeur L, et al. La santé mentale des Français face au Covid-19 : prévalences, évolutions et déterminants de l'anxiété au cours des deux premières semaines de confinement (Enquête CoviPrev 23–25 mars et 30 mars–1er avril 2020). *Bull Epidemiol Hebd* 2020;13:260–9.
- [3] Dong M, Zheng J. Letter to the editor: headline stress disorder caused by News during the outbreak of COVID-19. *Health Expect* 2020;23:259–60.
- [4] Wang C, Pan R, Wan X, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun* 2020;87:40–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>.
- [5] Pape K, Tamouza R, Leboyer M, et al. Immunoneuropsychiatry – novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol* 2019;15:317–28.
- [6] Steinberg H, Himmerich H. Emil Kraepelin's habilitation and his thesis: a pioneer work for modern systematic reviews, psychoimmunological research and categories of psychiatric diseases. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:248–57.
- [7] Honigsbaum M. "An inexpressible dread": psychoses of influenza at fin-de-siècle. *Lancet* 2013;381:988–9.
- [8] Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7:611–27, [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
- [9] Hutton J. Does Rubella cause autism: a 2015 reappraisal? *Front Hum Neurosci* 2016;10:25.
- [10] Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 2010;167:261–80.
- [11] Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, et al. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:549–62.
- [12] Coughlin SS. Anxiety and depression: linkages with viral diseases. *Public Health Rev* 2012;34:1–17, <http://dx.doi.org/10.1007/BF03391675>.
- [13] Lipner E, Murphy SK, Ellman LM. Prenatal maternal stress and the cascade of risk to schizophrenia spectrum disorders in offspring. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:99.
- [14] Beversdorf DQ, Stevens HE, Jones KL. Prenatal stress, maternal immune dysregulation, and their association with autism spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:76.
- [15] Conway F, Brown AS. Maternal immune activation and related factors in the risk of offspring psychiatric disorders. *Front Psychiatry* 2019;10:430.
- [16] Hantsoo L, Kornfeld S, Anguera MC, et al. Inflammation: a proposed intermediary between maternal stress and offspring neuropsychiatric risk. *Biol Psychiatry* 2019;85:97–106.
- [17] Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10:643–60.

- [18] Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, et al. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189–92.
- [19] Selten J-P, Frissen A, Lensvelt-Mulders G, et al. Schizophrenia and 1957 pandemic of influenza: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36:219–28.
- [20] Davies G, Welham J, Chant D, et al. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29:587–93.
- [21] Deykin EY, MacMahon B. Viral exposure and autism. *Am J Epidemiol* 1979;109:628–38.
- [22] Maeyama K, Tomioka K, Nagase H, et al. Congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2018;48:1483–91.
- [23] Atladóttir HÓ, Henriksen TB, Schendel DE, et al. Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics* 2012;130:e1447–54.
- [24] Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, et al. Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism spectrum disorder. *JAMA Pediatr* 2017;171:e163609.
- [25] Jiang H-Y, Xu L-L, Shao L, et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2016;58:165–72.
- [26] Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, et al. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2017;64:208–19.
- [27] Andersson NW, Li Q, Mills CW, et al. Influence of prenatal maternal stress on umbilical cord blood cytokine levels. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:761–7.
- [28] Veru F, Dancause K, Laplante DP, et al. Prenatal maternal stress predicts reductions in CD4+ lymphocytes, increases in innate-derived cytokines, and a Th2 shift in adolescents: Project Ice Storm. *Physiol Behav* 2015;144:137–45.
- [29] Hagberg KW, Robijn AL, Jick S. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. *Clin Epidemiol* 2018;10:1599–612.
- [30] Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, et al. Increased midgestational IFN- γ , IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: a case-control study. *Mol Autism* 2011;2:13.
- [31] Jones KL, Croen LA, Yoshida CK, et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Mol Psychiatry* 2017;22:273–9.
- [32] Abdallah MW, Larsen N, Grove J, et al. Amniotic fluid chemokines and autism spectrum disorders: an exploratory study utilizing a Danish Historic Birth Cohort. *Brain Behav Immun* 2012;26:170–6.
- [33] Abdallah MW, Larsen N, Grove J, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines: Potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:528–38.
- [34] Minakova E, Warner BB. Maternal immune activation, central nervous system development and behavioral phenotypes. *Birth Defects Res* 2018;110:1539–50.
- [35] Solek CM, Farooqi N, Verly M, et al. Maternal immune activation in neurodevelopmental disorders. *Dev Dyn* 2018;247:588–619.
- [36] Choi GB, Yim YS, Wong H, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science* 2016;351:933–9.
- [37] Bergdolt L, Dunaevsky A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Prog Neurobiol* 2019;175:1–19.
- [38] Piontkewitz Y, Arad M, Weiner I. Risperidone administered during asymptomatic period of adolescence prevents the emergence of brain structural pathology and behavioral abnormalities in an animal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:1257–69.
- [39] Crum WR, Sawiak SJ, Chege W, et al. Evolution of structural abnormalities in the rat brain following in utero exposure to maternal immune activation: a longitudinal in vivo MRI study. *Brain Behav Immun* 2017;63:50–9.
- [40] Shi L, Smith SEP, Malkova N, et al. Activation of the maternal immune system alters cerebellar development in the offspring. *Brain Behav Immun* 2009;23:116–23.
- [41] Short SJ, Lubach GR, Karasin AI, et al. Maternal influenza infection during pregnancy impacts postnatal brain development in the rhesus monkey. *Biol Psychiatry* 2010;67:965–73.
- [42] Weir RK, Forghany R, Smith SEP, et al. Preliminary evidence of neuropathology in nonhuman primates prenatally exposed to maternal immune activation. *Brain Behav Immun* 2015;48:139–46.
- [43] Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. *Science* 2016;353:772–7.
- [44] Hughes HK, Mills Ko E, Rose D, et al. Immune dysfunction and autoimmunity as pathological mechanisms in autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci* 2018;12:405.
- [45] Smith SEP, Li J, Garbett K, et al. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci* 2007;27:10695–702.
- [46] Meyer U, Murray PJ, Urwyler A, et al. Adult behavioral and pharmacological dysfunctions following disruption of the fetal brain balance between pro-inflammatory and IL-10-mediated anti-inflammatory signaling. *Mol Psychiatry* 2008;13:208–21.
- [47] Bo H-X, Li W, Yang Y, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol Med* 2020:1–2.
- [48] Vindegaard N, Eriksen Benros M. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>.
- [49] Zhang J, Lu H, Zeng H, et al. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun* 2020;87:49–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.031>.
- [50] Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:812–20.
- [51] Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry* 2011;168:1303–10.
- [52] Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, et al. A Nationwide study in Denmark of the association between treated infections and the subsequent risk of treated mental disorders in children and adolescents. *JAMA Psychiatry* 2019;76:271–9.
- [53] Goodwin RD, Buka SL. Childhood respiratory disease and the risk of anxiety disorder and major depression in adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:774–80.
- [54] Wang X, Zhang L, Lei Y, et al. Meta-analysis of infectious agents and depression. *Sci Rep* 2014;4:4530.
- [55] Bechter K. Virus infection as a cause of inflammation in psychiatric disorders. *Mod Trends Pharmacopsychiatry* 2013;28:49–60.
- [56] Réus GZ, Fries GR, Stertz L, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience* 2015;300:141–54.
- [57] Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, et al. Inflammatory markers in depression: a meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun* 2020;87:901–9.
- [58] Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, et al. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 2019;49:1958–70.
- [59] Lee C-H, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol* 2019;10:1696.
- [60] Enache D, Pariante CM, Mondelli V. 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* 2019;81:24–40.
- [61] Köhler-Forsberg O, N. Lydholm C, Hjørthøj C, et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:404–19.
- [62] Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2020;25:339–50.
- [63] Miller AH. Beyond depression: the expanding role of inflammation in psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2020;19:108–9.
- [64] Denicoff KD, Colleen Simpson MD. The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Ann Intern Med* 1987;107:293–300.
- [65] Medina-Rodriguez EM, Lowell JA, Worthen RJ, et al. Involvement of innate and adaptive immune systems alterations in the pathophysiology and treatment of depression. *Front Neurosci* 2018;12:547.
- [66] Engler H, Brendt P, Wischermann J, et al. Selective increase of cerebrospinal fluid IL-6 during experimental systemic inflammation in humans: association with depressive symptoms. *Mol Psychiatry* 2017;22:1448–54.
- [67] Baune BT, Smith E, Reppermund S, et al. Inflammatory biomarkers predict depressive, but not anxiety symptoms during aging: the prospective Sydney Memory and Aging Study. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1521–30.
- [68] Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1121–8.
- [69] Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med* 2009;39:413–23.
- [70] Lamers F, Milaneschi Y, Smit JH, et al. Longitudinal association between depression and inflammatory markers: results from the Netherlands study of depression and anxiety. *Biol Psychiatry* 2019;85:829–37.
- [71] Remus JL, Dantzer R. Inflammation models of depression in rodents: relevance to psychotropic drug discovery. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:1–13, <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyw028>.
- [72] O'Connor JC, André C, Wang Y, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. *J Neurosci* 2009;29:4200–9.
- [73] Chourbaji S, Urani A, Inta I, et al. IL-6 knockout mice exhibit resistance to stress-induced development of depression-like behaviors. *Neurobiol Dis* 2006;23:587–94.
- [74] Guo Q, Zheng Y, Shi J, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study. *Brain Behav Immun* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.038> [In press].