

Schizophrénie et toxoplasmose :

Le lien est-il établi ?

Mémoire réalisé par
Thomas Bogaert

Promoteur
Professeur Martin Deseilles

Lecteur
Professeur Anne Jeanjean

Année académique 2016-2017
Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur.

Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave.

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

En particulier mon promoteur, le Professeur Martin Desseilles, pour ses conseils avisés, ses choix judicieux, sa disponibilité et le temps consacré à l'aboutissement de ce projet.

Rien n'aurait été réalisable sans son soutien.

Merci à Marion pour avoir su attiser la flamme et faire germer l'intérêt pour ce sujet.

Merci à Stani pour son soutien indéfectible et le temps consacré à dissiper mes doutes.

Je désire également remercier Florine qui m'a apporté un précieux appui moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Je n'oublie pas mes amis m'ayant soutenu et encouragé sous quelque forme que ce soit : Lucas, Adrien, Elise, Pauline, Valentin, ...

Enfin, j'exprime toute ma gratitude au lecteur de ce mémoire, le Professeur Anne Jeanjean, qui donnera de son temps et de son énergie pour découvrir le fruit de mes efforts.

Table des matières

1. Liste des abréviations.....	4
2. Méthodologie des recherches.....	5
3. Introduction.....	6
4. Mise en situation.....	7
4.1. Caractérisation de la schizophrénie.....	7
4.2. L'étiologie de la schizophrénie.....	10
4.2.1. Facteurs environnementaux.....	10
4.2.2. Implication génétique.....	10
4.2.3. Hypothèse neuro-développementale.....	11
4.2.4. Hypothèse de la dopamine.....	11
4.2.5. Hypothèse infectieuse.....	15
4.3. Transmission de la schizophrénie.....	18
4.3.1. Transmission héréditaire.....	18
4.3.2. Transmission par transplantation d'organe.....	19
4.4. Caractérisation de la toxoplasmose.....	19
4.5. Transmission de <i>Toxoplasma gondii</i>	20
4.5.1. Contamination après la naissance.....	20
4.5.2. Contamination congénitale.....	21
4.5.3. Contamination par greffes d'organes.....	21
4.5.4. Cycle chez l'hôte intermédiaire.....	21
4.5.5. Cycle chez l'hôte définitif.....	22
5. Discussion.....	24
5.1. Epidémiologie.....	24
5.1.1. Schizophrénie.....	24
5.1.2. Toxoplasmose.....	24
5.1.3. Comparaison.....	24
5.2. Traitements de la schizophrénie.....	25
5.2.1. Pharmacologie des neuroleptiques.....	25
5.2.2. Traitements pharmacologiques adjuvants.....	28
5.3. Traitement de la toxoplasmose.....	29
5.4. Thérapies combinées.....	30
6. Conclusion.....	35
7. Bibliographie.....	36

1. Liste des abréviations

AMP : Adénosine monophosphate

APA : American Psychiatric Association

CGI : Clinical Global Impression Scale

Cf. : Confer

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

D₂R : Récepteur à la dopamine D₂

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GABA: Gamma-aminobutyrique acidergic

GWAS: Genome-wide association study

ICD: International Classification of Disease

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MRC : Medical Research Council

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale

PGC : Psychiatric Genomics Consortium

RCPG : Récepteur couplé aux protéines G

SDS-PAGE: sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis

SNP: Single-nucleotide polymorphism

T.gondii : Toxoplasma gondii

VIH : Virus immunodéficience humain

2. Méthodologie des recherches

La première approche en vue d'obtenir des données et des références sur le sujet s'est portée sur la consultation d'ouvrages en bibliothèque. L'objectif étant de pouvoir comprendre et caractériser les deux acteurs de ce mémoire : la schizophrénie et la toxoplasmose. Des ouvrages de psychiatrie ont permis de récolter assez d'informations pour débiter la caractérisation de la schizophrénie tandis que d'autres traitant de parasitologies ont pu fournir des données sur le mécanisme de contamination de la toxoplasmose.

Pour approfondir la démarche diagnostique de la schizophrénie, une consultation du DSM-IV-TR et du DSM-5 ont permis de référencer la manière de déterminer si un individu est atteint de schizophrénie. Dans la même démarche, une consultation du site de Organisation Mondiale de la Santé a permis l'accès à la classification internationale des maladies fournissant une autre approche diagnostique ainsi qu'à des données épidémiologiques sur la schizophrénie.

La seconde partie des recherches s'est centrée sur l'utilisation de Pubmed avec comme recherches initiales des termes tels que « Schizophrenia – Toxoplasma/toxoplasmosis » afin d'avoir une première approche sur les articles scientifiques portant sur le sujet. Couplé à ceci, The Stanley Medical Research Institute menant des recherches sur le même sujet. Ce site mis à jour pour la dernière fois en avril 2016 offre une synthèse des recherches effectuées à ce jour sur la possibilité d'un lien entre toxoplasmose et schizophrénie. Une consultation attentive de celui-ci a permis de visualiser certains points importants à traiter pour développer le sujet ainsi que de disposer de références de sources pertinentes à la réalisation de ce projet après leurs consultations sur Pubmed.

Pour les recherches détaillées sur certains points particuliers, celles-ci ont été effectuées au cas par cas d'un point de vue terminologique sur Pubmed. L'objectif étant d'obtenir des documents pertinents afin de pouvoir développer le plus précisément et exactement possible le point en question.

3. Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique touchant approximativement 1% de la population mondiale. Celle-ci est caractérisée par la présence de symptômes positifs (hallucinations auditives, paranoïa, idées délirantes, mégalomanie, ...), négatifs (repli sur soi, isolement social, diminution de l'émotivité et de l'affectivité, ...), cognitifs (difficulté de concentration), affectifs (anxiété, dépression, angoisses, tendances suicidaires, ...), excitatoires (agressivité, impulsivité, ...) et de désorganisation (discours désorganisé et incohérent, comportements inappropriés,...) sur une durée de 6 mois minimum. L'étiologie de cette pathologie se révèle complexe. En effet, celle-ci pourrait avoir une cause génétique impliquant des variations génétiques indépendantes, une cause neuro-développementale où des agressions pendant la période in utéro et périnatales induiraient une perturbation dans la maturation du système nerveux central, une cause neurobiochimique dont les hypothèses principales seraient un excès de neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine) ou un déficit en récepteur NMDA (glutamate). Une dernière cause mettrait les agents infectieux au premier plan comme facteurs contribuant à la pathologie. Des facteurs environnementaux interviennent aussi dans l'équation et pourraient renforcer les théories préétablies.

Des études récentes suivant l'hypothèse d'une cause infectieuse se sont concentrées sur le lien possible entre *Toxoplasma gondii*, un parasite protozoaire intracellulaire affectant l'homme en tant qu'hôte intermédiaire et la schizophrénie.

C'est ce dernier point que ce travail tentera d'approfondir en traitant les données et les études disponibles. La première partie de ce mémoire visera à définir les acteurs de la question et résumer les différentes approches étiologiques de la schizophrénie. La seconde partie abordera principalement l'épidémiologie, les thérapies pharmacologiques actuellement utilisées dans le traitement de la schizophrénie et de la toxoplasmose ainsi que le lien pouvant exister entre-elles au travers de divers études et théories traitant du sujet.

4. Mise en situation

4.1. Caractérisation de la schizophrénie

Ce terme apparaît pour la première fois en 1911 où Eugène Bleuler l'utilisait pour désigner « une altération caractéristique de diverses fonctions psychiques, en particulier le désordre des associations d'idées, irréductible aux altérations décrites par Alzheimer sous le nom de démence et survenant, au contraire de cette dernière, chez des sujets jeunes » (De Perrot & Weyeneth 2004). Son étymologie viendrait de « schizein » qui signifie fendre, déchirer ou briser en grec et de « phrène » qui veut dire cœur, esprit, volonté ou intelligence dans la même langue (De Perrot & Weyeneth 2004). Néanmoins, la description de ce terme reste relativement complexe. En effet, de nombreux concepts différents ont été proposés au fil des années pour tenter d'appréhender cette maladie et encore aujourd'hui des divergences persistent quant à ses critères diagnostiques. Une distinction peut tout de même se faire séparant la phase aiguë de la phase chronique. La schizophrénie aiguë se manifeste principalement par des idées délirantes, des perturbations du mécanisme de pensée et des hallucinations mais également une série d'autres symptômes plus variables (cf. figure 1). Ceux-ci sont qualifiés de symptômes positifs désignant les symptômes apparaissant chez une personne (Gelder et coll 2005).

Symptôme	Fréquence (%)
Absence de prise de conscience	97
Hallucinations auditives	74
Idées de références	70
Méfiance	66
Emoussement affectif	66
Voix qui parle au patient	65
Humeur délirante	64
Idées délirantes de persécution	64
Vol de la pensée	2
Divulgateion de la pensée	50

Figure 1 : Symptômes les plus fréquents de la schizophrénie aiguë (Gelder et coll 2005)

Dans le cas de la schizophrénie chronique, la majorité des symptômes sont définis comme négatifs impliquant dès lors une perte de fonction (cf. figure 2) (Gelder et coll 2005).

Caractéristique	Fréquence (%)
Repli social	74
Passivité	56
Absence de conversation	54
Peu d'intérêt pour les loisirs	50
Ralentissement	58
Hyperactivité	41
Idées bizarres	34
Dépression	34
Comportement bizarre	34
Apparence négligée	30
Posture ou mouvements bizarres	25
Menaces ou violences	25
Absence de manières à table	13
Comportement socialement embarrassant	8
Comportement sexuel inhabituel	8
Tentatives de suicide	4
Incontinence	4

Figure 2 : Caractéristiques comportementales des patients souffrants de schizophrénie chronique par ordre de fréquence (Gelder et coll 2005)

Au vu de la variabilité et la multitude de symptômes, le diagnostic de cette maladie est relativement complexe. Il existe cependant de nombreux systèmes de classification tels que la Classification Internationale des Maladies (CIM ou ICD pour International Classification Disease) proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5, classification proposée par l'American Psychiatric Association (DSM-5).

Celui-ci se base sur 6 critères afin d'établir le caractère schizophrène du patient.

- a) Présenter au moins 2 des 5 critères cités ci-dessous dont au moins un des 3 premiers critères et ce pour une durée minimale d'un mois. Une durée inférieure est tout de même acceptée si le traitement a été un succès.
 - 1) Idées délirantes
 - 2) Hallucinations
 - 3) Discours désorganisés

- 4) Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
 - 5) Symptômes négatifs
- b) Pour une période significative depuis le début de la perturbation, le niveau de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines majeurs tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant le commencement de la perturbation (ou quand le début se situe pendant l'enfance ou l'adolescence, il y a une incapacité à atteindre le niveau de fonction interpersonnel, scolaire ou professionnel souhaité).
 - c) Les signes continus de la perturbation persistent pour une durée d'au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit inclure au minimum un mois de symptômes (ou moins en cas de succès thérapeutique) répondant au critère A (c'est-à-dire des symptômes de la phase active) et peut inclure des symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par un minimum de 2 critères listés au point A présents sous une forme atténuée (par exemple des croyances étranges, des expériences perceptives inhabituelles).
 - d) Un désordre schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec composantes psychotiques ont été éliminés soit parce que 1) aucun épisode dépressif majeur ou maniaque ne s'est présenté simultanément avec les symptômes de la phase active, ou parce que 2) si des épisodes de variation de l'humeur se sont produits pendant les symptômes de la phase active, ils n'ont été présents que pour une minorité de la durée totale de la période active et résiduelle de la maladie.
 - e) La perturbation n'est pas attribuable à un effet physiologie ou à une substance (c'est-à-dire une drogue d'abus, un médicament) ou une autre condition médicale.
 - f) S'il y a un antécédent de trouble d'autisme ou de trouble de la communication dès le début de l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie est uniquement fait si les idées délirantes ou les hallucinations, en addition aux autres symptômes requis pour la schizophrénie, sont au moins présentes depuis une période minimale d'un mois (ou moins en cas de succès thérapeutique) (American Psychiatric Association 2013).

4.2. L'étiologie de la schizophrénie

Actuellement, la cause exacte de la maladie reste encore inconnue mais l'hypothèse de la génétique reste à tout le moins une des plus plausibles. Néanmoins, celle-ci comporte certaines incohérences suggérant l'implication d'autres facteurs. En effet, deux jumeaux monozygotes ne présentent pas dans l'intégralité des cas une concordance pour la schizophrénie. L'implication de facteurs environnementaux dans l'étiologie pourrait être un élément explicatif de cette discordance (Gelder et coll 2005 ; Sadock et coll 2009).

4.2.1. Facteurs environnementaux

Certains facteurs environnementaux tels que la migration, la vie en milieu urbain, la consommation de cannabis, les complications obstétricales ainsi que le mois de naissance du sujet atteint présentent des arguments acceptables pour établir une relation directe avec l'atteinte par la schizophrénie même si celle-ci se révèle faible. Le mécanisme d'action reste incertain sauf dans le cas du cannabis où la piste de l'activation du système endocannabinoïde par le 9-tétrahydrocannabinol favoriserait l'apparition des symptômes psychotiques positifs et aurait donc un lien avec la schizophrénie (Vilain et coll 2012).

Pour trois autres facteurs environnementaux que sont les traumatismes infantiles, les agents infectieux et les facteurs sociaux démographiques, le niveau de preuve est actuellement insuffisant pour établir un lien entre ces facteurs et la maladie. Parmi les agents infectieux, le T.Gondii pourrait favoriser le développement de la schizophrénie. En effet, la prévalence des anticorps dirigés contre T.Gondii est plus élevée dans une population atteinte par la pathologie que dans la population contrôle (Vilain et coll 2012 ; Torrey et coll 2007).

4.2.2. Implication génétique

La piste d'une implication génétique comme cause de la schizophrénie est à ce jour l'une des hypothèses les plus étudiées. Celle-ci prise individuellement ne semble cependant pas être en mesure d'expliquer l'étiologie de la pathologie. Des jumeaux monozygotes ne présentent cependant pas tous la schizophrénie ; or, si la composante génétique était la seule responsable, l'ensemble de ceux-ci devrait être atteint. De plus, moins d'un 1/3 des patients atteints présentent des antécédents familiaux. Un autre facteur est donc nécessairement impliqué dans l'étiologie et, à l'heure actuelle, les études tendent à montrer que certains facteurs environnementaux auraient un lien direct sur la probabilité de développer la maladie (Gelder et coll 2005 ; Tiwari et coll 2010 ; Vilain et coll 2012).

Une des problématiques majeures dans la recherche des gènes impliqués se révèle être la méthode à adopter pour mettre en évidence de potentiels gènes impliqués. L'épigénétique a dès lors été adoptée (Tiwari et coll 2010).

Des études récentes ont réussi à prouver que l'association entre la schizophrénie et le locus du CMH provient partiellement de variations alléliques au niveau de la fraction C4 du complément. Cette protéine principalement localisée au niveau des synapses, des dendrites, des axones et des corps cellulaires neuronaux subirait des modifications alléliques entraînant une différence dans la proportion d'expression de C4A et C4B. Un patient schizophrénique aurait dès lors une plus grande expression de C4A dans le cerveau qu'un patient non atteint par la pathologie (Sekar et coll 2016).

4.2.3. Hypothèse neuro-développementale

Cette hypothèse fut introduite par Weinberger en 1986. Celle-ci stipule qu'un adulte atteint de schizophrénie ou d'une autre maladie mentale grave aurait subi des changements structurels au niveau cérébral lors des premiers stades de la vie. Une des hypothèses avancées serait l'absence de gliose et des anomalies cytoarchitecturales au niveau cérébral vers le second trimestre. La majorité des études a été effectuée en post-mortem grâce à la tomodensitométrie et l'IRM. Actuellement, on peut affirmer que la maladie serait liée à un élargissement ventriculaire et à une diminution du volume du cortex cérébral. Les modifications les plus convaincantes ont pu être démontrées dans l'hippocampe, le cortex préfrontal et le thalamus dorsal (Harison 1999 ; Gelder et coll 2005 ; Owen et coll 2011).

4.2.4. Hypothèse de la dopamine

Les fondements de cette hypothèse proviennent principalement de deux découvertes. La première concerne les substances agissant comme agonistes ou stimulants sur le récepteur dopaminergique D₂. Cet excès de stimulation serait responsable de l'apparition d'états psychotiques et de l'amplification de ces états chez des patients atteints de schizophrénie. La seconde s'illustre par la découverte des neuroleptiques atypiques agissant comme antagonistes mixtes des récepteurs 5HT_{2A} sérotoninergiques et D₂ dopaminergiques. L'efficacité de ces médicaments est visible sur les deux types de symptômes des psychoses dont la schizophrénie fait partie. Les symptômes positifs sont réduits grâce au blocage majoritaire du D₂ dans la voie mésolimbique et les symptômes négatifs sont diminués grâce à un effet majoré du blocage du 5HT_{2A} par rapport au blocage du D₂ induisant une

augmentation de la libération de dopamine dans la voie tubéro-infundibulaire, nigrostriée et mésocorticale (Howes et coll 2016).

Des études réalisées en post-mortem sur les cerveaux de personnes schizophréniques ont permis d'établir un lien direct entre l'atteinte par la schizophrénie et le dysfonctionnement du système dopaminergique au niveau cérébral. Les résultats de celles-ci ont montré que chez des personnes atteintes par cette pathologie, la dopamine ainsi que ses métabolites et ses récepteurs étaient retrouvés en plus grand nombre dans le striatum cérébral. Néanmoins, ces études étant réalisées chez une population de personnes traitées par antipsychotiques, la corrélation pourrait être induite par ces médicaments (Howes et coll 2016).

D'un point de vue génétique, une étude de GWAS sur échantillon élargi réalisée par le PGC ciblant 11 gènes liés à la synthèse de dopamine, à son métabolisme et à ses neurotransmetteurs a permis de démontrer l'existence de SNP à proximité du D2R. Néanmoins, les résultats ne permettent pas d'étoffer l'hypothèse impliquant qu'un effet sur le système dopaminergique pourrait avoir un effet médiateur sur les gènes impliqués dans la schizophrénie. Le PGC a cependant déterminé que les SNP du locus D2R étaient associés à la schizophrénie. Un autre gène, Akt1 également appelé protéine kinase B serait présent en plus faible quantité dans les lymphocytes et le cortex frontal de personnes affectées par la maladie ce qui supporte l'idée que celui-ci pourrait être impliqué dans l'étiologie de la pathologie (Emamian et coll 2004 ; Howes et coll 2016).

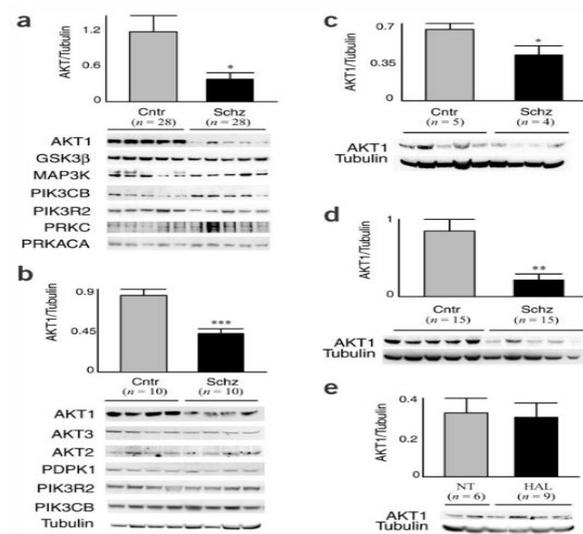


Figure 3 : Niveau de protéines AKT dans les lymphocytes et le cortex frontal de personnes schizophréniques (Emamian et coll 2004)

Les protéines provenant de lymphocytes issus de lignées cellulaires de personnes atteintes par la schizophrénie ou non affectées par celle-ci (groupe contrôle) subissent une SDS-page et enfin un Western Blot afin de détecter précisément les protéines d'intérêts. Le premier graphe se focalise sur le niveau de la protéine AKT1 au niveau des lymphocytes en prenant l'anticorps dirigé contre la tubuline comme témoin de charge. Les résultats de la western blot des anticorps dirigés contre AKT1, GSK3 β , MAP3K, PIK3CB, PIK3R2, PRKC et PRKACA y sont également présentés. Ceux-ci montrent que dans le groupe contrôle, les anticorps dirigés contre AKT1 réagissent plus que dans le groupe de schizophrènes (cf. figure 3.a). Des tests ont également été effectués plus particulièrement au niveau du cortex frontal (cf. figure 3.b) et de l'hippocampe (cf. figure 3.c), les tissus ayant été acquis auprès de la MRC Brain Banks. Les résultats de ces tests concordent avec les précédents : une diminution de l'expression de AKT1 est présente chez les individus schizophréniques. Une deuxième étude sur le cortex frontal a été effectuée en utilisant cette fois des tissus de la Stanley Brain Banks dont les résultats ne diffèrent pas des précédents (cf. figure 3.d). Dans un groupe de souris schizophréniques traitées par l'halopéridol, le niveau d'AKT1 ne change pas d'une population semblable ne subissant pas de traitement pharmacologique. Ceci tend à démontrer que la variation du niveau d'AKT1 dans le cortex frontal ne serait pas induite par ce neuroleptique (cf. figure 3.e) (Emamian et coll 2004).

Des modifications génétiques touchant d'autres neurotransmetteurs que la dopamine pourraient avoir un effet sur celle-ci. Ainsi, le gène DISC1 impliqué dans des altérations du développement des neurones dopaminergiques de la mésocorticale et l'augmentation de la libération de dopamine induite par l'amphétamine au niveau du striatum, auraient également un effet sur la transmission glutamatergique. Actuellement, nous savons qu'une diminution de l'activité du NMDA induit un déséquilibre dans les fonctions excitatrices et inhibitrices des interneurons résultant en retour d'une libération accrue de dopamine. Or, des études menées sur des neurones dérivés de cellules souches provenant d'individus infectés par la schizophrénie montrent que ceux-ci présentent des différences par rapport à des sujets sains. Premièrement, la sécrétion de dopamine basale activité-dépendante est augmentée chez ces sujets. Deuxièmement, le nombre de récepteurs au glutamate est réduit et l'expression du gène DISC1 est altérée. D'autres études de larges envergures ont montré que chez des sujets schizophréniques, le nombre de copies de gènes mutés impliquant les systèmes GABAergique et glutamatergique est supérieur à la normale. Ces systèmes régulant le

système dopaminergique, ces mutations pourraient avoir un lien avec la schizophrénie (Howes et coll 2016).

La figure 4 montre le fonctionnement du contrôle méso-cortical de la fonction dopaminergique striatale. Chez un sujet sain, la dopamine provenant du cortex va agir en tant qu'inhibiteur au niveau des récepteurs D2. Cette inhibition va limiter l'action excitatrice des neurones glutamatergiques résultant en une diminution de la libération de dopamine au niveau du striatum. Les neurones de projections glutamatergiques agissent quant à eux sur le récepteur NMDA des interneurons GABAergiques. Cette stimulation induit une libération de GABA qui agira en limitant également la libération de dopamine dans le striatum. Néanmoins, ce mécanisme subit quelques modifications chez un sujet schizophrène. La diminution de dopamine dans le cortex implique en retour une augmentation de la libération de glutamate au niveau du mésencéphale. La synthèse et la libération de dopamine seront donc amplifiées au niveau du striatum suite à cette augmentation de glutamate. Le manque d'activité des récepteurs NMDA résultera quant à lui en une diminution de la libération de GABA au niveau des interneurons. Cette diminution induira également une augmentation de la synthèse et de la libération de dopamine striatale (Howes et coll 2016).

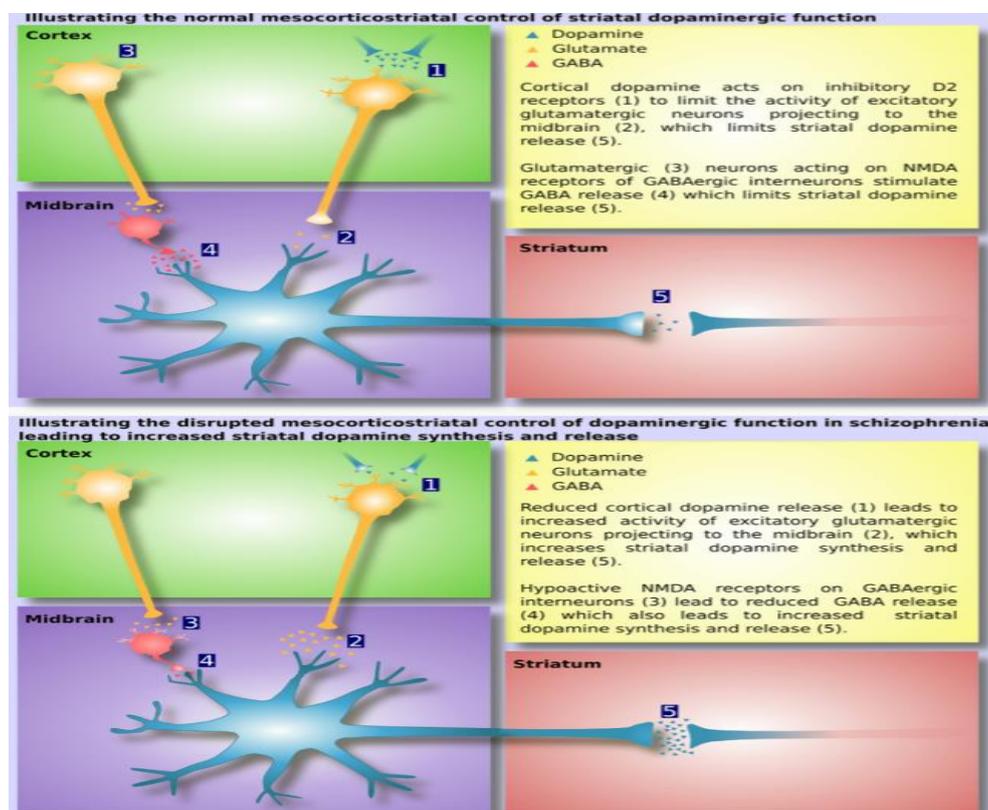


Figure 4 : Régulation du système dopaminergique par des projections glutamatergiques corticales et GABAergiques (Howes et coll 2016)

4.2.5. Hypothèse infectieuse

Cette hypothèse remonte vers le début du 20^{ème} siècle où la possibilité que des bactéries puissent être liées aux maladies mentales fut évoquée (Yolken et Torrey 2008). Celle-ci postulait que ces bactéries n'infectaient pas directement le cerveau mais qu'elles pourraient nichier dans d'autres organes tels que les intestins et contaminer le cerveau par sécrétion de leurs toxines grâce à un processus d'auto-intoxication. Emil Kraepelin était particulièrement convaincu par cette théorie et supposait que le foyer infectieux le plus probable serait les organes génitaux. A cette époque, la théorie était appuyée par la coexistence de maladies infectieuses telles que la diphtérie, la fièvre typhoïde ou la tuberculeuse chez des individus psychotiques (Yolken et Torrey 2008).

L'hypothèse de l'auto-intoxication a très vite été évincée suite aux tentatives d'éliminer ces foyers infectieux par la chirurgie sans réussite. Les virus ont ensuite été pris en considération après avoir remarqué que certaines personnes pouvaient développer des psychoses après une infection par le virus de la grippe. Karl Meninger qui étudiait cette association après la pandémie de grippe de 1918 à 1919 postulait que « La schizophrénie est au moins dans la plupart des cas une somato-psychose ; les manifestations psychiques d'une encéphalite » (Yolken et Torrey 2008). Cependant, avec l'imagerie moderne, cette affirmation n'a pas pu être prouvée. La schizophrénie n'est pas associée à une encéphalite aiguë pour la majorité des cas. Il n'est toutefois pas écarté qu'il puisse s'agir d'une récurrence ou même d'une séquelle d'un épisode passé d'encéphalite (Yolken et Torrey 2008).

L'intérêt pour cette hypothèse a ensuite diminué mais vers 1970, celle-ci revient au-devant de la scène particulièrement aux Etats Unis et en Europe occidentale. Ce renouvellement d'intérêt conduira même en 1983 à un symposium organisé par l'OMS et portant le nom de « Research on the viral Hypothesis of Mental Disorders » (Yolken et Torrey 2008).

Les agents infectieux pouvant être associés à des psychoses sont cependant nombreux. Ainsi une liste non exhaustive de ceux-ci reprendrait le *Treponema pallidum* (syphilis), la *Borrelia burgdorferi* (maladie de Lyme), le virus d'Epstein-Barr, les virus de l'herpès HSV-1 et 2, le cytomégalovirus, l'Influenza (grippe), la rougeole, la rubéole, la polio, les oreillons, la vaccine ainsi que des entérovirus (par exemple la Coxsackie B4), des arbovirus (par exemple l'encéphalite équine de l'Est), des rétrovirus (par exemple le VIH), le virus de la maladie de Borna et également des protozoaires tels que *T.gondii*. Certains de ces agents peuvent cependant être éliminés. Ainsi, la schizophrénie ainsi que d'autres troubles bipolaires ont une

modeste prédominance saisonnière au printemps et en hiver, ce qui impliquerait un virus présent au cours de l'année mais avec une faible augmentation des cas durant la période citée. La grippe ne répondant pas à ces critères peut donc être exclue (Torrey et coll 1997).

Certains virus localisés dans une région spécifique du monde (Maladie de Borna et *Borrelia burgdorferi*) peuvent aussi être évincés étant donné que la schizophrénie se retrouve présente mondialement. D'autres agents comme le VIH sont apparus beaucoup plus récemment que la schizophrénie qui est décrite depuis au moins 200 ans. L'incidence de celle-ci n'a pas changé depuis les dernières années, ce qui n'est pas le cas pour les oreillons, la rubéole, la rougeole et la syphilis qui ont vu leur incidence diminuer (Yolken et Torrey 2008).

Deux agents infectieux présentant une bonne piste pour expliquer l'étiologie de la schizophrénie sont T.Gondii et le CMV. Ceux-ci disposent d'une répartition mondiale compatible avec la pathologie, une implantation possible au niveau cérébral et peuvent modifier le comportement humain. Ils sont capables d'atteindre l'individu lors des premiers instants de la vie et potentiellement d'affecter le développement neurologique mais également de se réactiver durant la période où la schizophrénie commence à se développer. Enfin, la thérapie par antipsychotique montre des effets sur ces deux agents (Yolken et Torrey 2008).

Un argument en faveur de l'implication des agents infectieux est la présence d'une plus grande incidence de cas de schizophrénie en milieu urbain. Celle-ci ne touche que cette pathologie et ne reprend pas les troubles bipolaires. L'explication pourrait se situer dans la densité de population bien plus élevée en milieu urbain que rural qui impliquerait une transmission plus aisée pour les microbes et autres agents infectieux (Pedersen et Mortensen 2001 ; Yolken et Torrey 2008).

Cette théorie montre toutefois des limites. La première de celles-ci concerne le timing. En effet, comme la majorité des études se base sur la détection d'une infection parmi une population de personnes schizophréniques, il devient complexe de conclure si l'augmentation du taux d'exposition à l'agent infectieux est dû à la schizophrénie ou bien si celui-ci en est la cause. La difficulté réside donc à définir si l'exposition à l'agent infectieux s'est produite avant, pendant ou après les symptômes schizophréniques. La seconde limitation se base sur la difficulté à prouver la causalité. La correspondance entre la schizophrénie et la toxoplasmose ne répond pas au postulat de Koch. Ainsi toute personne atteinte par T.Gondii ne développera pas systématiquement des symptômes schizophréniques et toute personne schizophrène n'est

pas nécessairement affectée par le parasite. Cependant, ce postulat exclut qu'un individu puisse être infecté mais ne développe pas la maladie à cause de divers facteurs tels que la prédisposition génétique, le moment de l'infection ou la nature de la souche infectieuse (Yolken et Torrey 2008 ; Yolken et Torrey 2006).

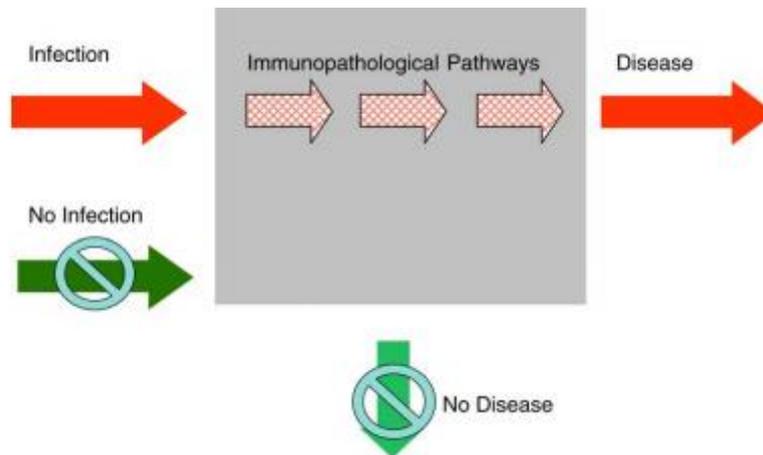


Figure 5 : Schéma d'une relation de cause à effet entre une infection et une maladie selon le postulat de Koch. On y observe une forte association entre exposition à l'agent infectieux et atteinte par le pathogène avec un faible impact des voies immunopathologiques sur celle-ci (Yolken et Torrey 2006)

Au vu de ces facteurs impliqués dans l'étiologie de la pathologie et des limitations du postulat de Koch, une évaluation basée sur les critères de Hill a été effectuée pour tenter de définir le lien de causalité entre une exposition à *T.gondii* et l'atteinte par la schizophrénie. Cette évaluation se base sur 9 critères qui sont la force de l'association, la cohérence, la reproductibilité, la spécificité, la temporalité, la relation dose-effet, la plausibilité biologique, les preuves expérimentales et l'analogie. Les critères de preuves expérimentales, d'analogie et de plausibilité renforcent l'idée d'une association entre toxoplasmose et schizophrénie. Le critère de spécificité n'est quant à lui pas satisfaisant, *T.gondii* étant probablement un des agents infectieux pouvant aboutir à une schizophrénie chez des individus prédisposés génétiquement. La preuve d'une telle association serait la possibilité d'observer une diminution de l'incidence de la pathologie suite à un traitement contre le toxoplasme (Yolken et Torrey 2006).

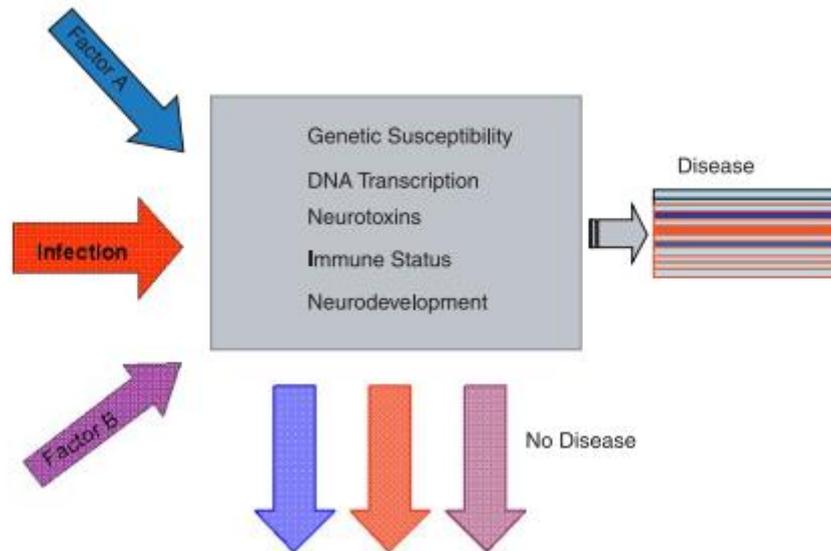


Figure 6 : Schéma des interactions entre un agent infectieux, les facteurs environnementaux, les facteurs de l’hôte et la maladie en résultant. L’association entre agent infectieux et maladie est ici modulée par les facteurs environnementaux et de l’individu. Cette maladie peut être causée ou non par le pathogène en fonction des divers facteurs intervenant. Ce modèle s’éloigne de celui de Koch mais représente mieux l’association entre schizophrénie et toxoplasmose (Yolken et Torrey 2006)

4.3. Transmission de la schizophrénie

4.3.1. Transmission héréditaire

Le risque d’être atteint par la schizophrénie est accru d’environ 10 fois chez les enfants et la fratrie d’un individu schizophrénie. En se basant sur les études récentes, la part de l’héritabilité générale de la maladie serait de 85% (Craddock et coll 2005). Ces observations tendent à démontrer que la génétique jouerait un rôle majeur dans la transmission de la pathologie.

Une modification des gènes paternels associée à d’autres facteurs environnementaux pourrait être à l’origine de cette transmission. Les gènes soumis à l’empreinte parentale jouent un rôle dans le développement du cerveau ; or, ceux-ci sont susceptibles de subir des mutations lors de la spermatogenèse. Ces mutations semblent associées à un âge paternel avancé et touchent des sites de méthylation compatibles avec l’empreinte parentale (Ponnudurai et Jayakar 2010).

4.3.2. Transmission par transplantation d'organe

L'existence de ce mode de transmission est reportée dans un cas clinique. Le patient nécessitait une greffe de moelle après diagnostic d'une leucémie aigüe. Le donneur, son frère schizophrénique, était traité par neuroleptiques et présentait dans son historique des antécédents d'atteinte par la maladie de Lyme 8 ans auparavant. En vue de la transplantation, un traitement préventif 4 jours avant le prélèvement de moelle a été instauré à base de doxycycline. Le patient ne présentait pas de symptômes psychotiques avant la transplantation. Quelques semaines après la greffe, des symptômes psychotiques sont apparus tels que des hallucinations auditives, une humeur agressive ainsi que des intentions de suicide et d'homicide. Le screening pour les virus, les bactéries, les champignons et la maladie de Lyme n'ont montré aucune atteinte chez le patient (Sommer et coll 2015).

L'existence de ce cas pourrait supposer une implication immunologique dans l'étiologie de la schizophrénie et suggérer que la pathologie puisse être transmise lors d'une greffe d'organe (Sommer et coll 2015).

4.4. Caractérisation de la toxoplasmose

La toxoplasmose est une anthroponose cosmopolite causée par une coccidie : *Toxoplasma Gondii*. Ce parasite présente comme caractéristique d'être obligatoirement intracellulaire et de développer une affinité pour la rétine, les cellules musculaires et du système nerveux central ainsi que les macrophages. Son cycle évolutif se dissocie en deux phases de reproduction distinctes : une première qualifiée de sexuée s'effectuant chez les félinés et une seconde, asexuée, se présentant chez une majeure partie des vertébrés homéothermes impliquant les mammifères et même certains oiseaux (Ripert 1996 ; Moulinier 2003 ; Organisation Mondiale de la santé 1997).

En règle générale, l'infection pour l'être humain est bénigne et asymptomatique mais dans certains cas, des symptômes rappelant la mononucléose peuvent apparaître (fatigue, fièvre et gonflement des ganglions). En cas d'infection chronique dans la population immunodéprimée (sida, corticothérapie, ...), l'immunité n'est plus en mesure de retenir les kystes, forme latente de *Toxoplasma Gondii*. Il en résulte une dissémination rapide dans le reste de l'organisme avec des atteintes oculaires, pulmonaires et cérébrales sous forme d'encéphalopathie avec pronostic fatal. Les femmes enceintes représentent une seconde population à risque avec un risque transmission du parasite au fœtus à travers le placenta

d'environ 45 %. Les conséquences de cette toxoplasmose congénitale peuvent être dramatiques allant de la naissance prématurée à la mort du fœtus en passant par des encéphalopathies pour la forme aiguë et des hydroencéphalies, une microphthalmie, des calcifications intracérébrales et un retard dans le développement psychomoteur pour la forme subaiguë (Robert & Janovy 2009 ; Ripert 1996).

Il existe cependant une série de méthodes permettant de diagnostiquer la présence du parasite. Celles-ci reposent en un ou plusieurs tests de laboratoire incluant des tests directs visant à révéler le parasite lui-même tels que la biopsie et la PCR (la plus sensible de ces techniques) et des tests indirects se basant essentiellement sur la détection sérologique d'anticorps anti *Toxoplasma Gondii* (Robert & Janovy 2009 ; Ripert 1996).

L'infection par *T.Gondii* induirait également un changement dans le comportement de l'hôte en induisant un excès dans la libération dopaminergique. Le mécanisme exact de ce phénomène reste encore incertain. Il agirait en modifiant la transduction du signal des neurotransmetteurs et impliquerait un apport en tyrosine hydroxylase, enzyme limitante dans la synthèse de la dopamine, de la part du parasite (Prandovszky et coll 2011).

4.5. Transmission de *Toxoplasma gondii*

Seul le chat peut être considéré comme l'hôte définitif de *T.Gondii*. A ce titre, le parasite est capable d'effectuer sa reproduction sexuée et asexuée au sein de cet hôte. Les vertébrés homéothermes dont l'homme fait partie, sont quant à eux des hôtes intermédiaires où seule la reproduction asexuée subsiste. La contamination se fait généralement par ingestion de kystes ou de sporozoïtes. Cependant, il existe plusieurs formes de contaminations possibles chez l'être humain (Ripert 1996 ; Moulinier 2003).

4.5.1. Contamination après la naissance

Il s'agit d'une ingestion directe du parasite par consommation de viande enkystée cuite à une température insuffisante, les kystes étant détruits à des températures supérieures à 70 degrés ou à des conditions de froids extrêmes (-20 degrés) pendant une période de 2 jours. La contamination est également possible par ingestion d'oocystes contenant les sporozoïtes (cellules parasitaires du cycle sexué) retrouvées dans les fèces de félinés ou autres aliments souillés par leurs excréments (Ripert 1996 ; Moulinier 2003 ; Organisation Mondiale de la santé 1997).

4.5.2. Contamination congénitale

Celle-ci touche l'embryon ou le fœtus chez la femme enceinte et s'effectue par voie transplacentaire uniquement pendant la phase de parasitémie (voir 4.5.4.). Trois conditions sont néanmoins requises. Premièrement, la contamination doit être apparue après la conception. Deuxièmement, le développement placentaire doit être suffisant afin de permettre l'accès au fœtus par la communication sanguine ou d'établir un foyer parasitaire dans le placenta lui-même. Troisièmement, le taux d'anticorps maternels dirigés contre *T.Gondii* transmis doit être faible pour permettre à la parasitose de s'installer ce qui implique une première infection par celle-ci (Moulinier 2003).

4.5.3. Contamination par greffes d'organes

En cas d'organes enkystés du donneur, le receveur, sous thérapie immunosuppressive pourrait ne pas disposer des armes pour lutter contre le parasite (Moulinier 2003).

La toxoplasmose représentant dès lors un facteur de complication non négligeable, des mesures préventives sont à prendre. Parmi celles-ci, on retrouve le screening sérologique du donneur et du receveur, un suivi sérologique du receveur après transplantation, un suivi par PCR pour les patients n'ayant pas reçu de traitement prophylactique contre *T.gondii* ou lors d'une période à haut risque d'infections et un traitement prophylactique chez les patients présentant un profil de risque élevé (Derouin et coll 2008).

4.5.4. Cycle chez l'hôte intermédiaire

Après ingestion des sporozoïtes contenus dans les oocystes ou des bradyzoïtes contenus dans les kystes, débute *la phase de parasitémie*. Celle-ci se caractérise par une durée de 8 à 10 jours et une transformation des organismes ingérés en tachyzoïtes qui envahiront la muqueuse intestinale et plus particulièrement les macrophages en passant par la circulation générale. Le cycle se poursuit par *la phase mésoenchymateuse* où les parasites présents dans les macrophages vont se multiplier par un phénomène d'endodyogénie au niveau des phagosomes. Il est à noter que ce phagosome ne fusionne pas avec le lysosome grâce à l'action inhibitrice des toxoplasmes empêchant ainsi la destruction parasitaire. Les tachyzoïtes, une fois libérés, vont se répandre dans l'organisme en empruntant la circulation sanguine et le système lymphatique. *La phase parenchymateuse* débute avec l'action de l'immunité sur les tachyzoïtes. Ceux-ci vont chercher à se réfugier dans les cellules parenchymateuses des zones où les anticorps sont les moins abondants (rétine, muscle, cerveau, ...) d'où ils pourront continuer leur processus répliatif. Certaines de ces cellules

finiront par éclater pouvant dès lors induire de graves lésions cérébrales ou oculaires. D'autres toxoplasmes subiront une transformation en bradyzoïtes dans ces mêmes cellules et continueront leur processus répliatif de manière lente induisant dès lors un kyste. Ces kystes restent généralement en sommeil sauf en cas de déficience immunitaire où ceux-ci vont libérer leurs contenus qui se transformeront en tachyzoïtes actifs responsables de lésions cérébrales et oculaires. Cette phase de réactivation se nomme *phase de reviviscence tardive* (Moulinier 2003).

4.5.5. Cycle chez l'hôte définitif

L'ingestion du parasite chez le chat se fait de manière similaire à l'être humain. Les sporozoïtes rejoindront directement l'intestin où ils pénétreront dans les cellules sous-épithéliales tandis que les kystes devront libérer leur contenu grâce à un phénomène de digestion avant de rejoindre ces mêmes cellules (Moulinier 2003).

La reproduction s'effectue en deux temps. La reproduction asexuée similaire à celle de l'hôte intermédiaire débute en premier lieu. Celle-ci, aussi appelée schizogonie, implique une transformation des sporozoïtes et des bradyzoïtes en tachyzoïtes. Deux destinées s'offrent à ceux-ci. Certains se répandront à travers l'hôte par les voies sanguines et lymphatiques (voir 4.5.4.). D'autres débiteront le cycle de reproduction sexuée (gamogonie) en se transformant en gamétocytes mâles et femelles dans les entérocytes. Le gamétocyte femelle produira un gamète femelle tandis que le gamétocyte mâle produira plusieurs gamètes mâles mobiles et flagellés. La fécondation aura lieu lors de la pénétration d'un des gamètes mâles dans le gamète femelle formant ainsi un oocyste immature qui sera éliminé dans les fèces de l'hôte. Cette éjection interviendra environ une semaine après l'ingestion de kystes ou après 10 à 12 jours si l'élément contaminant contenait des sporozoïtes. Une fois dans le milieu extérieur, il faudra de 2 à 5 jours pour voir l'apparition de 2 sporocystes contenant chacun 4 sporozoïtes terminant la maturation de l'oocyste (Moulinier 2003 ; Robert & Janovy 2009).

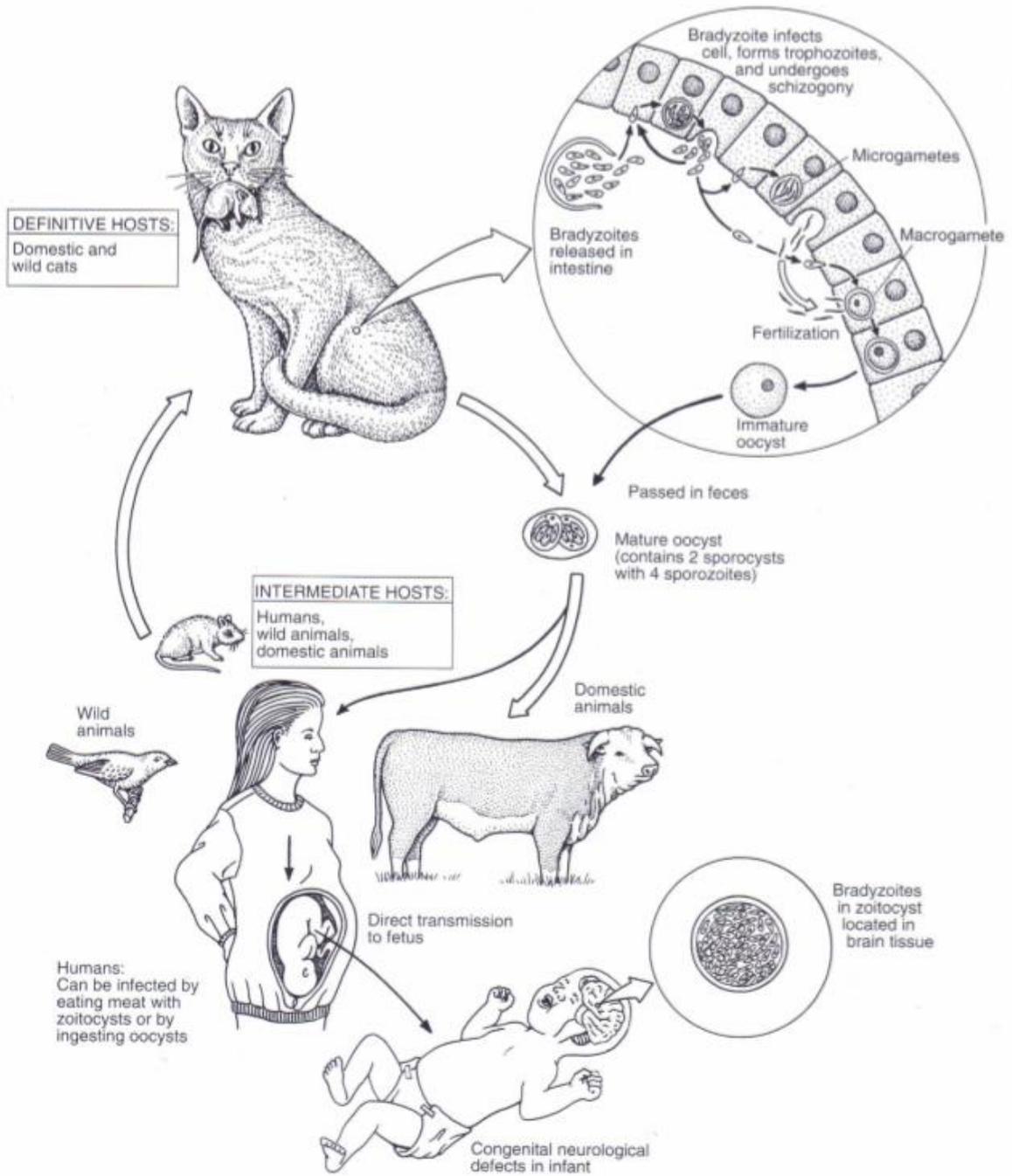


Figure 8.12 Life cycle and transmission of *Toxoplasma gondii*.

Drawing by William Ober and Claire Garrison.

Figure 7 : Cycle reproductif de *T.gondii* (Robert & Janovy 2009)

5. Discussion

5.1. Épidémiologie

5.1.1. Schizophrénie

Selon les statistiques de l'OMS, environ 21 millions de personnes seraient touchées par cette pathologie à travers le monde. Celle-ci aurait tendance à atteindre majoritairement l'homme plutôt que la femme avec une répartition cas-sexe de 12 millions contre 9 millions (Organisation Mondiale de la Santé 2016). Son pic d'apparition se situe entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte (Häfner et coll 1993).

L'incidence médiane annuelle de cette pathologie est de 0.22 pour 1000 habitants selon l'OMS tandis que sa prévalence est d'environ 1% et semble être similaire entre les sexes à partir de 60 ans (Lehman et coll 2004).

Cette maladie marque une légère prédominance saisonnière avec une modeste augmentation de cas en hiver et au printemps (Torrey et coll 1997). Un autre facteur épidémiologique marquant provient de la proportion de la maladie survenant en milieu urbain supérieur à celle survenant en milieu rural (Pedersen et Mortensen 2001).

5.1.2. Toxoplasmose

On estime qu'environ 30 à 50% de la population mondiale serait atteinte par *T.gondii*. La détection est effectuée par méthodes sérologiques au vu du portage habituellement asymptomatique du parasite. En se basant sur cette séroprévalence, la répartition des cas est relativement disparate dans le monde. En Europe, la population atteinte par le parasite fluctue entre 10 et 60% mais certaines régions présentent un pic de 90%. Le chiffre est plus faible pour les Etats-Unis où 11% de la population serait atteinte (Flegr 2014).

En prenant la sérologie positive contre *T.gondii* comme référence, sa prévalence annuelle est estimée à 0,45% de 4 à 7 ans, 1,8% de 7 à 12 ans et environ 3% de 12 à 25 ans. L'incidence la plus élevée se trouvant entre l'adolescence et le début de la vie adulte (Van der Veen et Polak 1980).

5.1.3. Comparaison

Certaines données épidémiologiques montrent une similitude entre la schizophrénie et la toxoplasmose. Au niveau de l'âge d'apparition de la maladie, les deux pathologies surviennent principalement durant la même période. Celles-ci ont tendance à apparaître dans

la période marquant la fin de l'adolescence et le début de la vie adulte (Häfner et coll 1993, Van der Veen et Polak 1980).

Le nombre de cas de schizophrénie est plus élevé en région urbaine que dans les régions rurales (Pedersen et Mortensen 2001). Pour T.gondii, les résultats divergent avec une étude montrant que les enfants scolarisés en milieu rural seraient plus affectés par le parasite que ceux en milieu urbain (Taylor et coll 1997).

La période de l'année semble aussi jouer un rôle sur les atteintes de la schizophrénie avec une augmentation saisonnière de l'incidence durant l'hiver et le printemps (Torrey et coll 1997). Une étude menée sur des femmes atteintes par la toxoplasmose en période de grossesse montre un nombre de cas supérieur durant les mois d'hiver (Sagel et coll 2010). Une autre étude portant sur le nombre d'enfants naissant avec une atteinte oculaire causée par la toxoplasmose montre qu'un pic se produit au mois de mai et qu'une faible incidence est observée en novembre (Meenken et coll 1991). Ces deux pathologies auraient tendance à survenir vers la même période de l'année.

5.2. Traitements de la schizophrénie

5.2.1. Pharmacologie des neuroleptiques

Les antipsychotiques ou neuroleptiques sont la principale classe de médicaments utilisée dans le traitement de la phase aigüe de la schizophrénie. Celle-ci se décompose en deux générations de médicaments : les neuroleptiques de première génération et ceux de seconde génération également nommés neuroleptiques atypiques (Lehman et coll 2004).

5.2.1.1. Mécanisme d'action des neuroleptiques

Les neuroleptiques de première génération agissent principalement en tant qu'antagonistes des récepteurs D₂ au travers de 4 voies différentes qui sont la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigrostriée et la voie tubéro-infundibulaire. Ils agissent également en tant qu'antagonistes des récepteurs muscariniques M₁, adrénergiques α_1 et histaminiques H₁ ce qui explique certains de leurs effets secondaires comme la somnolence, la tachycardie, la constipation, la rétention urinaire, la sécheresse buccale, la tension oculaire, ... Les récepteurs dopaminergiques font partie de la famille des RCPG. Il en existe 5 formes différentes allant de D₁ à D₅ qui peuvent être classés en deux familles en fonction de leur influence sur la production d'AMP cyclique. La première famille dite D₁ regroupe le récepteur du même nom ainsi que le D₅. Ceux-ci se couplent positivement à l'adénylate

cyclase ce qui induit une augmentation d'AMP cyclique. La seconde famille dite D₂ inclut les récepteurs D₂, D₃ et D₄ qui à l'inverse de la première famille, se couplent négativement à l'adénylate cyclase et diminuent donc la production d'AMP cyclique. Il existe aussi une affinité de répartition pour ces récepteurs. Les récepteurs D₁ sont postsynaptiques et peuvent se retrouver dans l'ensemble du cerveau. De plus, il semblerait que ceux-ci agiraient en même temps que les récepteurs D₂ et faciliterait leur stimulation. Les D₂ se retrouvent principalement près des corps cellulaires dopaminergiques, au niveau postsynaptique et au niveau présynaptique. Une fois stimulé par un neuroleptique de première génération, ceux-ci vont induire une diminution de synthèse et de libération dopamine par inhibition de l'activité des neurones dopaminergiques. Au niveau postsynaptique, l'affinité des neuroleptiques pour le récepteur D₂ serait directement liée à l'activité antipsychotique. Cet antagonisme est responsable d'effets secondaires dans la voie mésocorticale, nigrostriée et tubéro-infundibulaire (voir points 5.2.1.3., 5.2.1.4. et 5.2.1.5). En ce qui concerne les récepteurs D₃ on ne les retrouve que dans le noyau accumbens et le noyau de la strie terminale. Les récepteurs D₄ peuvent quant à eux être trouvés dans les régions limbiques ou le striatum. Le rôle des récepteurs D₅ reste encore méconnu mais celui-ci est exprimé dans les régions corticolimbiques (Franck et Thibaut 2005).

En ce qui concerne les neuroleptiques atypiques, ceux-ci ont une haute affinité pour le récepteur 5-HT₂ (généralement > 1) comparé aux neuroleptiques classiques (généralement <1). Le degré d'antagonisme 5-HT₂ n'est cependant pas suffisant pour désigner un neuroleptique comme atypique. Ceux-ci sont des composées particulièrement complexes agissant sur un grand nombre de récepteurs dopaminergiques (D₁ à D₄), sérotoninergiques (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇), adrénergiques (α_1 et α_2), muscariniques (M₁), histaminiques (H₁) et noradrénergiques (pas de rôle antipsychotique) en tant qu'antagonistes. L'affinité de certains neuroleptiques pour ces récepteurs peut être retrouvée dans le tableau ci-dessous (cf. figure 8). L'avantage des atypiques sur les neuroleptiques classiques vient de leur action sur les symptômes négatifs et dans une moindre mesure sur certains troubles cognitifs ainsi que de leur moindre risque de syndromes extrapyramidaux et de syndromes neuroleptiques malins. Cependant, ceux-ci présentent des effets secondaires variables selon la molécule mais impliquant principalement un risque accru de somnolence, d'agranulocytose (clozapine), des troubles endocriniens (rispéridone) ainsi qu'une possibilité de prise de poids (Franck et Thibaut 2005 ; Lehman et coll 2004).

Composés	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	α1	M	H1
Halopéridol		1,4	21	11	25	> 5 000	19		
Clozapine	53	150	360	40	3,3	13	23	0,98	17
Risopéridone	21	3,3	13	16	0,16	63	2,3	5 000	8,8
Olanzapine	10	17	54	28	1,9	7,1	60	2,1	5,6
Sertindole	12	7,4	8,2	21	0,85	1,3	1,8	260	440
Quétiapine	390	310	650	1 600	120	3 820	58	56	21
Amisulpride	> 50	2,8	3,2	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
Ziprasidone	9,5	2,8			0,25		1,9	> 10 000	510

L'affinité est d'autant plus forte que la valeur du Ki est faible. M : muscariniques ; H : histaminergiques.

Figure 8 : Affinité des neuroleptiques pour les récepteurs neuronaux (Franck et Thibaut 2005)

5.2.1.2. Voie mésolimbique

Celle-ci relie l'aire tegmentale ventrale qui se situe dans le mésencéphale à des régions du système limbique telles que les noyaux du septum latéral, le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex piriforme. Cette zone contrôle la motivation et les émotions. Elle intervient en jouant un rôle renforçant sur les activités générant du plaisir. Une hyperactivité dopaminergique en son sein est responsable de l'apparition des symptômes positifs caractérisés par des délires, des hallucinations et d'autres pensées inappropriées. L'effet des neuroleptiques inhibe les récepteurs de type D₂ en les bloquant et s'oppose donc aux symptômes créés par l'excès de dopamine (Franck et Thibaut 2005).

5.2.1.3. Voie mésocorticale

Cette voie est composée des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale dont les axones se projettent vers le cortex frontal, le cortex cingulaire et les régions septohippocampiques. Cette voie serait reliée aux fonctions de mémorisation ainsi qu'aux processus concernant l'attention. La schizophrénie induirait une hypoactivité de cette région se traduisant par une diminution des capacités cognitives ainsi que des symptômes négatifs. Toutefois, l'action des neuroleptiques de première génération tendrait à amplifier ses symptômes négatifs et cognitifs par blocage des récepteurs D₂. Les neuroleptiques de deuxième génération ont une action antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} qui atténue en partie l'inhibition dopaminergique au niveau D₂ ce qui réduit les effets secondaires dû à l'hypoactivité dopaminergique de cette région (Falkai et coll 2005 ; Franck et Thibaut 2005).

5.2.1.4. Voie nigrostriée

Cette voie est composée des neurones de la pars compacta de la substance noire qui projettent leurs axones vers le striatum composé du putamen et du noyau caudé. Cette voie regroupe la

majorité des neurones dopaminergiques centraux et est impliquée dans le contrôle du mouvement. Une diminution de dopamine à ce niveau entraîne des symptômes extrapyramidaux se traduisant par des tremblements, des bradykinésies, des dystonies et même des dyskinésies tardives dues à une hypersensibilisation des récepteurs. Ces effets secondaires peuvent être induits par les neuroleptiques de première génération et leur action antagoniste sur D₂. Les atypiques quant à eux agissent sur le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A} en tant qu'antagonistes et augmentent dès lors le taux d'occupation de la dopamine et diminue la liaison du neuroleptique aux récepteurs D₂ (Falkai et coll 2005 ; Franck et Thibaut 2005)

5.2.1.5. Voie tubéro-infundibulaire

Cette voie débute au niveau des neurones du noyau arqué de l'hypothalamus qui projettent vers l'éminence médiane où la dopamine atteindra l'hypophyse induisant une diminution de prolactine par celle-ci. L'action des neuroleptiques de premières générations diminuera l'effet inhibiteur de la prolactine résultant en un trouble endocrinien : l'hyperprolactinémie. Ce trouble peut se compliquer en impuissance chez l'homme ou en galactorrhée pour la femme. Les effets antagonistes des neuroleptiques atypiques sur le récepteur 5-HT_{2A} auraient un effet modulateur qui s'opposerait partiellement à l'inhibition de prolactine au niveau des cellules galactophores (Falkai et coll 2005 ; Franck et Thibaut 2005).

5.2.2. Traitements pharmacologiques adjuvants

L'objectif de ces traitements adjuvants est principalement d'éliminer des autres symptômes associés à la pathologie ou d'augmenter l'efficacité du traitement de la pathologie en elle-même. Parmi ceux-ci, on retrouve :

- a) Les antiépileptiques tels que l'acide valproïque et la carbamazépine
- b) Les antidépresseurs tels que les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine
- c) Les associations de plusieurs neuroleptiques
- d) Les benzodiazépines chez des patients agités ou pour le traitement des réactions catatoniques aiguës
- e) Les bêtabloquants principalement dans le traitement de l'akathisie induite par les médications existantes
- f) Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase en vue d'améliorer les fonctions cognitives

- g) Les agents glutamatergiques tels que la glycine, la D-serine et la D-cycloserine actuellement à l'étude
- h) Le lithium

(Lehman et coll 2004).

5.3. Traitement de la toxoplasmose

Le traitement préconisé consiste à associer deux inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique pour détruire les tachyzoïtes. La pyriméthamine est ainsi utilisée associée à un sulfamidé, en général la sulfadiazine. Le point fort de l'association consiste en son accumulation dans le liquide céphalorachidien permettant une action efficace sur les parasites enkystés au niveau du cerveau. Un complément en acide folique est toutefois recommandé afin de lutter contre les dépressions médullaires faisant partie des effets secondaires du médicament. En cas de sensibilité aux sulfamidés, il est envisageable d'utiliser la pyriméthamine seule à plus haute dose ou bien de l'associer avec la clindamycine, l'azithromycine, la spiramycine ou l'atovaquone. L'azithromycine reste cependant moins utilisée que la spiramycine au vu de ses effets toxiques au niveau hépatique. (Organisation Mondiale de la Santé 1997 ; Wei et coll 2007). L'association du triméthoprim et du sulfaméthoxazole peut aussi entrer dans l'algorithme de traitement chez les patientes n'étant pas enceintes (Hökelek 2016).

Chez la femme enceinte, la pyriméthamine doit être exclue au vu de ses propriétés tératogènes pendant le premier trimestre de la grossesse. La spiramycine, n'ayant pas démontré de propriétés tératogènes, est dès lors recommandée seule ou en association avec le co-trimoxazole. Même si la pénétration de la spiramycine dans le liquide céphalorachidien est faible, celle-ci offre néanmoins une protection contre la transmission fœtale du parasite (Organisation Mondiale de la Santé 1997 ; Wei et coll 2015). L'atovaquone est en cours d'étude mais des effets sur la protection contre la toxoplasmose congénitale chez la mère ont pu être démontrés sur modèle murin (Os 2012).

La clindamycine peut aussi être envisagée dans l'arsenal thérapeutique au vu de son accumulation au niveau de choroïde pour traiter la chorio-rétinite toxoplasmique couplé à une prise de corticoïdes. En cas d'infection oculaire réfractaire, un macrolide tel que l'azithromycine reste un choix de traitement judicieux (Organisation Mondiale de la Santé 1997 ; Wei et coll 2015).

L'artémisinine utilisée initialement dans le traitement du paludisme montre également des effets sur la toxoplasmose mais ceux-ci sont peu puissants ce qui en limite l'usage. Un de ses dérivés, l'artéméther montre de bons résultats dans l'élimination des tachyzoïtes de cellules *in vitro* infectées par *T.gondii*. Ceci pourrait placer cette molécule dans l'arsenal thérapeutique de la toxoplasmose (Nagamune et coll 2007 ; Mikaeiloo et coll 2014).

5.4. Thérapies combinées

L'hypothèse de l'origine infectieuse de la schizophrénie est à la base des recherches dans ce domaine. Il est à présent démontré que la plupart des molécules utilisées dans l'arsenal thérapeutique de la schizophrénie ont un effet inhibiteur sur les tachyzoïtes toxoplasmiques (Jones-Brando et coll 2003).

La figure 9 reprend les résultats de cet effet en fonction de la molécule. L'acide valproïque et l'halopéridol se démarquent avec une importante activité anti-toxoplasmique. L'indice thérapeutique de l'acide valproïque est proche de celui du triméthoprime, un antibiotique actuellement utilisé dans le traitement de la toxoplasmose. Le 9-OH-Risperidone et la fluphenazine montrent également un profil thérapeutique favorable contre *T.gondii* avec des indices thérapeutiques respectivement de 6,7 et de 5,1 (cf. figure 9). Les autres composés ont néanmoins une plus faible activité voire même une activité nulle pour le lithium (Jones-Brando et coll 2003).

Compound name	Solvent	ID ₅₀ ^a (µg/ml)	TD ₅₀ ^b (µg/ml)	TI ^c
Valproic acid (free acid)	EtOH	4.5	62.4	13.9
Sodium valproate	EtOH	4.1	52	12.7
Carbamazepine	EtOH	72	100	1.3
Lithium carbonate	1 N HCl	>100	>100	NC ^d
Haloperidol	EtOH	5.6	103	18.4
9-OH-Risperidone	tartaric acid	20.1	134	6.7
Fluphenazine HCl	tox _o CGM	3.5	17.9	5.1
Clozapine	EtOH	5.8	20	3.4
Olanzapine	DMSO	33.2	100	3.0
Chlorpromazine HCl	DMSO	2.6	6	2.3
Quetiapine fumarate	DMSO	18.6	33	1.8
Risperidone	tartaric acid	74	129	1.7
Trimethoprim	DMSO	5.3	63.8	12.1

^a Median inhibitory dose, a measure of tachyzoite inhibition.

^b Median toxicity dose, a measure of cytotoxicity.

^c Therapeutic index, a measure of efficacy determined by TD₅₀/

ID₅₀.

^d Not calculated due to little or no anti-Toxoplasma activity.

Figure 9 : Effets inhibiteurs de diverses molécules sur *T.gondii* en conditions *in vitro* (Jones-Brando et coll 2003)

Une autre découverte notable provient de l'existence d'un effet synergique lors de l'association du triméthoprime avec l'acide valproïque. Individuellement, le triméthoprime concentré à 3,2 $\mu\text{g/mL}$ inhibe 2% des tachyzoïtes et l'acide valproïque concentré à 1 $\mu\text{g/ml}$ inhibe 7% de ceux-ci. La combinaison de ces deux médicaments fait passer cette inhibition à 55 %. Cette action synergique suggère que le mode d'inhibition de l'acide valproïque proviendrait soit du blocage des canaux sodium voltage dépendant, soit de son effet modulateur sur les canaux calcium dépendant diminuant la concentration calcique intracellulaire. Si cette action visait, une inhibition de la dihydrofolate réductase comme le triméthoprime, l'effet d'une association aurait été additive et non synergique. Le toxoplasme ayant besoin du calcium pour envahir les cellules de l'hôte, l'hypothèse que l'efficacité de l'halopéridol, l'acide valproïque et potentiellement d'autres molécules inhibant les canaux calciques soit due à cette inhibition pourrait être avancée. Ce mécanisme n'est pas présent pour tous les agents neuroleptiques et même si ceux-ci démontrent des effets sur l'inhibition du parasite, le mécanisme d'action reste inconnu. Une possibilité serait que l'effet thérapeutique de ces molécules soit augmenté par l'inhibition de *T.gondii* (Brando et coll 2003).

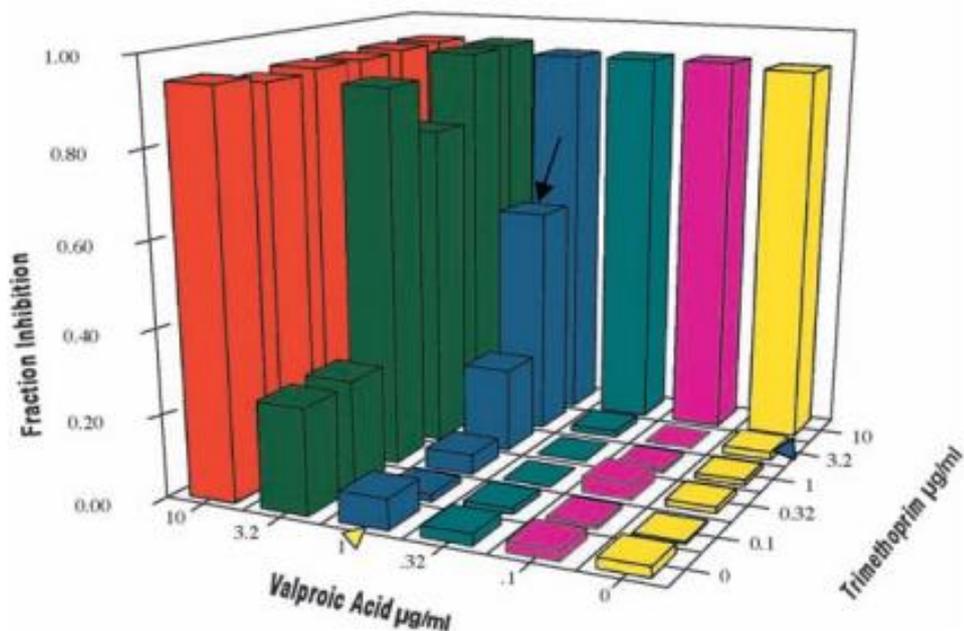


Figure 10 : Inhibition synergique de *T.gondii* par association d'acide valproïque et de triméthoprime (Jones-Brando et coll 2003)

Des études évaluant les effets d'anti-protozoaires et d'antibiotiques utilisés dans le traitement de la toxoplasmose sur des individus schizophréniques ont également été menées. Une étude évaluant l'efficacité de l'azithromycine comme traitement adjuvant chez des individus schizophréniques séropositifs à *T.gondii* n'a pas pu démontrer de diminution pour les symptômes positifs et négatifs par rapport au placebo (Dickerson et coll 2007).

L'utilisation de triméthoprime comme adjuvant n'a pas démontré d'effets supplémentaires vis-à-vis du placebo. Les femmes étant néanmoins exclues de cette étude en vue des risques encourus pour le fœtus (Shibre et coll 2010).

Les effets de la minocycline sont plus concluants. Une étude postule l'hypothèse que cette molécule administrée durant la période de stress pré-pubère pourrait inhiber les réponses inflammatoires induites par ce stress et par ce fait, prévenir les anomalies comportementales pouvant apparaître dès l'adolescence. Les résultats sont concluants pour envisager des recherches concernant l'utilisation de la molécule comme traitement préventif des désordres mentaux. L'étude se basant sur une population de souris dont les sujets ont été exposés à un stress prénatal, l'extrapolation à l'homme ne peut se faire sans données supplémentaires (Giovanoli 2016).

La piste des agents anti-malariques comme traitements adjuvants de la schizophrénie est également envisagée au vu de leur efficacité contre le *T.gondii*. L'artémisinine n'a pas démontré de résultats significatifs sur les symptômes positifs et négatifs. Celle-ci a néanmoins permis d'observer une diminution du taux d'anticorps contre la gliadine. L'intérêt de cette découverte réside dans l'ouverture de nouvelles pistes de recherche, les individus schizophréniques présentant une plus grande sensibilité immunologique au gluten (Dickerson et coll 2011).

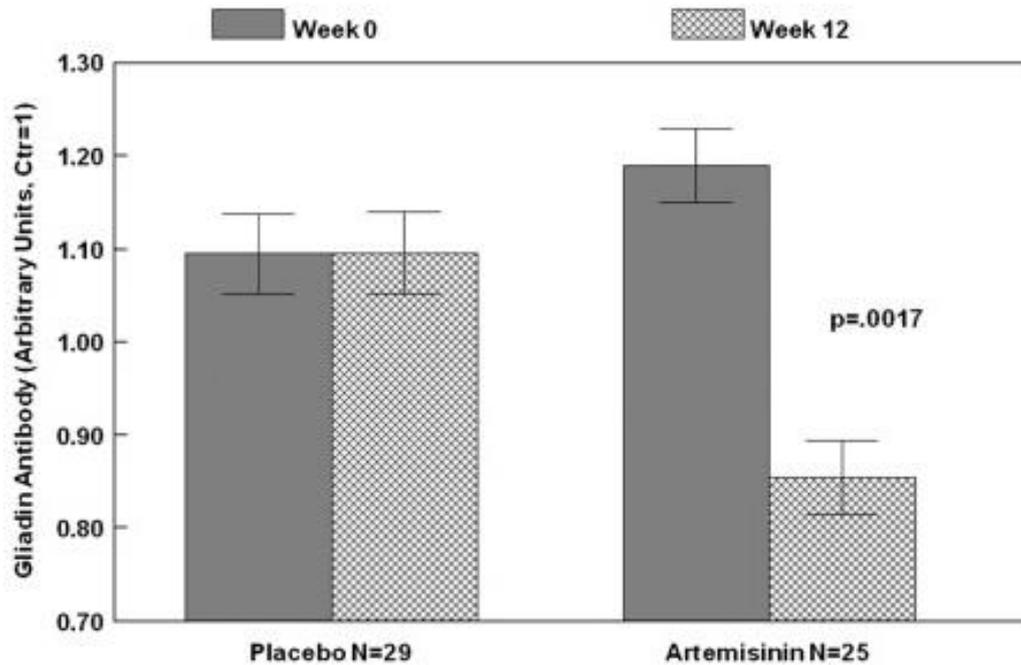


Figure 11 : Niveau des anticorps dirigés contre la gliadine par groupe. La population étant composée de personnes schizophréniques traitées par neuroleptiques avec comme adjuvant un placebo en groupe 1 et de l’artémisinine en groupe 2 (Dickerson et coll 2011).

Concernant un dérivé de l’artémisinine, l’artéméther, son efficacité a été testée en tant qu’adjuvant à la rispéridone. Même si l’étude a pu démontrer que cette association semble être bien tolérée et ne présente pas d’effets secondaires majeurs, l’effet sur les symptômes positifs n’est pas concluant. A l’inverse, l’association artéméther-rispéridone montre de meilleurs résultats selon les critères de la PANSS sur les symptômes négatifs ainsi qu’un meilleur score sur la CGI que l’association rispéridone-placebo (Wang et coll 2014).

Outcome measures	Group	2-week			4-week			6-week			8-week			Repeated measures ANOVA ^a		
		N	Mean	SD	F	df	p									
PANSS positive	Artemether	47	19.8	4.2	45	15.9	4.0	46	12.1	3.8	46	10.8	3.3	0.07	1, 96	0.79
	Placebo	45	20.1	4.1	44	16.2	3.6	39	12.0	3.7	42	10.6	2.8			
PANSS negative	Artemether	47	16.1	4.2	45	13.6	3.3	46	10.9	2.9	46	10.4	2.4	4.7	1, 46	0.03
	Placebo	45	17.4	4.7	44	15.2	4.7	39	12.6	5.2	42	11.9	4.6			
PANSS general	Artemether	47	32.7	4.7	45	27.8	4.4	46	22.9	4.3	46	20.5	3.5	0.3	1, 96	0.57
	Placebo	45	33.7	3.8	44	28.3	4.1	39	22.8	4.9	42	20.9	4.2			
CGI	Artemether	47	4.3	0.7	45	3.7	0.7	46	3.0	0.6	46	2.7	0.6	6.2	1, 96	0.01
	Placebo	45	4.5	0.5	44	3.9	0.5	39	3.4	0.6	42	2.9	0.7			
Verbal memory	Artemether										46	36.9	9.5	0.2	1, 96	0.63
	Placebo										42	36.6	9.4			
Digit sequencing	Artemether										46	18.5	5.5	0.1	1, 46	0.74
	Placebo										42	18.0	5.1			
Token movement	Artemether										46	60.5	13.8	0.5	1, 96	0.48
	Placebo										42	61.9	13.6			
Symbol coding	Artemether										46	45.5	11.8	1.8	1, 96	0.18
	Placebo										42	48.2	11.6			
Semantic fluency	Artemether										46	16.2	7.7	1.7	1, 46	0.20
	Placebo										42	17.9	7.4			
Letter fluency	Artemether										46	13.4	4.7	0.02	1, 96	0.88
	Placebo										42	12.9	4.3			
Tower of London	Artemether										46	14.4	3.5	0.4	1, 96	0.53
	Placebo										42	13.9	3.9			

^a Use of trihexyphenidyl and clonazepam was controlled for as covariates.

Figure 11 : Evaluation des effets du traitement sur les performances cognitives et les symptômes positifs et négatifs. Le groupe artéméther étant traité par une association rispéridone-artéméther et le groupe placebo par une association rispéridone-placebo (Wang et coll 2014)

6. Conclusion

La compréhension de l'étiologie de la schizophrénie est toujours floue et même si de nombreuses pistes concernant celle-ci continuent d'être explorées, le challenge de l'élucider reste entier. L'hypothèse d'une étiologie infectieuse est une des pistes les plus concluantes avec des similitudes au niveau épidémiologique et thérapeutique.

A l'heure actuelle, nous ne sommes pas capables de démontrer l'existence de ce lien avec certitude. Certaines thérapies telles que les neuroleptiques montrent une efficacité sur le traitement de *T.gondii* ouvrant l'hypothèse que traiter la schizophrénie pourrait revenir à traiter le parasite. Néanmoins, les traitements de la toxoplasmose utilisés en adjuvant ne montrent pas d'améliorations significatives sur les symptômes schizophréniques. L'artéméther se démarque néanmoins avec une amélioration au niveau de la symptomatique négative qui pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapies.

Il est cependant trop tôt pour en tirer des conclusions hâtives et d'autres études sur le sujet seront nécessaires afin d'évaluer si celles-ci pourraient ou non avoir une place dans l'arsenal thérapeutique ou préventif de la schizophrénie.

Les recherches sur l'hypothèse infectieuse ouvrent un chemin à explorer pour peut-être un jour enfin comprendre les origines de la schizophrénie. Certaines preuves vont en ce sens et d'autres s'en éloignent mais un jour, peut-être, pourrons-nous prétendre soigner une maladie psychotique par un antibiotique et repenser la manière de traiter et de prévenir la schizophrénie.

7. Bibliographie

1. American Psychiatric Association (2003) DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4e éd. rév.; traduit par J.-D. Guelfi et M.-A. Crocq). Paris, France : Masson, 343-393
2. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) Washington, 87-122.
3. De Perrot E, Weyeneth M, Psychiatrie et psychothérapie (2004) Une approche psychanalytique (1^{er} ed) Bruxelles, Belgique : De Boeck Supérieur, 71-101
4. Craddock N, O'Donovan M & Owen M (2005). The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. **Journal of Medical Genetics**, 42(3), 193–204.
5. Derouin F, Pelloux H, ESCMID Study Group on Clinical Parasitology (2008). Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. **Clinical Microbiology and Infection**, 14(12), 1089-1110
6. Dickerson F, Stallings C, Vaughan C, Origoni A, Goga J, Khushalanu S, Yolken R (2011). Artemisinin reduces level of antibodies to gliadin in schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin** 129(2-3), 196-200
7. Dickerson FB, Stallings CR, Bronow JJ, Origoni AE (2007) A double-blind trial of adjunctive azithromycin in individuals with schizophrenia who are seropositive for *Toxoplasma gondii*. **Schizophrenia Bulletin** 112 (1-3), 198-199
8. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA (2004) Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signalling in schizophrenia. **Nature genetics** 36(2), 131-137
9. Euzéby J, Bourdoiseau G, Chauve M-C (2005) Dictionnaire de parasitologie médicale (1^{er} ed). Paris : Lavoisier, 455-456
10. Falkai P, Wobrock T., Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz FW, Möller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2005) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. **The World Journal of Biological Psychiatry**, 6(3), 132-191
11. Flegel J., Prandota, J., Sovičková, M., & Israili, Z. H. (2014). Toxoplasmosis – A Global Threat. Correlation of Latent Toxoplasmosis with Specific Disease Burden in a Set of 88 Countries. **PLoS ONE**, 9(3)
12. Franck N, Thibaut F (2005) Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. **EMC-Psychiatrie** 2, 282-299
13. Gelder M, Mayou R, Corven P (2005) Traité de psychiatrie (1er ed.), Paris : Flammarion, 309-355
14. Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Feldon J, Riva AM, Schedlowki, Meyer U (2016) Preventive effects of minocycline in a neurodevelopmental two-hit model with relevance to schizophrenia. **Translational Psychiatry** 6(4)
15. Harison J.P. (1999) The neuropathology of schizophrenia A critical review of the data and their interpretation. **Brain** 122 (Pt 4), 593-624
16. Häfner H, Riecher-Rössler A, An Der Heiden W, Maurer K, Fätkenheuer B, Löffler W (1993) Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age first onset of schizophrenia. **Psychological Medicine** 23(4), 925-940
17. Howes OD, McCutcheon, Owen MJ, Murray RM (2017) The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. **Biological Psychiatry** 81(1), 9-20

18. Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R (2003) Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. **Schizophrenia Research** 62(3), 237-244
19. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines (2004). Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. **The American journal of psychiatry** 162, 1-56
20. Lévy-Soussan P (2007) *Psychiatrie* (3^{ème} éd). Paris : Med-Line, 151-180
21. Meenken C, Rothova A, Kijlstra A, Oosting J (1991) Seasonal variation in congenital toxoplasmosis. **British Journal of Ophthalmology** 75(10), 639
22. Mikaeiloo H , Ghaffarifar F, Dalimi A, Sharifi Z, Hassan ZM (2016). Apoptotic activity and anti-toxoplasma effects of artemether on the tachyzoites and experimental infected Vero and J774 cell lines by *Toxoplasma gondii*. **Indian journal of pharmacology** 48(2), 179-185
23. Moulinier C (2003), *Parasitologie et mycologie médicales : éléments de morphologie et de biologie* (1^{er} ed). Paris : Lavoisier.
24. Nagamune K, Moreno SN, Sibley LD (2007) Artemisinin-resistant mutants of *Toxoplasma gondii* have altered calcium homeostasis. **Antimicrob Agents Chemother** 51(11), 3816-3823
25. Os HS (2014) Maternal and congenital toxoplasmosis, currently available and novel therapies in horizon. **Frontiers in Microbiology** 5, 385
26. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N (2011) Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. **The British Journal of Psychiatry** 198(3), 133-135
27. Pedersen CB, Mortensen PB (2001) Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. **Archives of general psychiatry** 58, 1039-1046
28. Ponnudurai R, Jayakar J (2010) Mode of transmission of schizophrenia. **Asian Journal of Psychiatry** 3(2), 67-72
29. Ripert C (1996) *épidémiologie des maladies parasitaires Tome 1 : protozooses* (1^{er} ed.) Paris: Lavoisier.
30. Roberts L, Janovy J, JR (2009) Gerald D. Schmidt & Larry S. Roberts' foundations of parasitology (8^{ème} ed.) New York : McGraw-Hill, 134-139
31. Sadock JB, Alcott Sadock V, Puiz P (2009) Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (9^{ème} ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1432-1628
32. Sagel U, Mikolajczyk RT, Krämer A (2010) Seasonal trends in acute toxoplasmosis in pregnancy in the federal states of Upper Austria. **Clinical Microbiology and Infection** 16(5), 515-517
33. Sekar A., Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly J.M, Carroll C.M, Stevens B, and McCarroll A.S. (2016), Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. **Nature** 530(7589), 177-183.
34. Shibre T, Alem A, Abdulahi A, Araya M, Beyero T, Medhin G, Deyassa N, Negash A, Nigatu A, Kebede D, Fekadu A (2010) Trimethoprim as Adjuvant Treatment in Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Schizophrenia Bulletin** 36, 845-851
35. Sommer, I. E., van Bekkum, D. W., Klein, H., Yolken, R., de Witte, L., & Talamo, G. (2015). Severe chronic psychosis after allogeneic SCT from a schizophrenic sibling. **Bone Marrow Transplantation**, 50(1), 153–154.

36. Taylor M, Lennon B, Holland C, Cafferkey M (1997) Community study of toxoplasma antibodies in urban and rural schoolchildren aged 4 to 18 years. **Archive of Diseases in Child hood** 77(5), 406-409
37. Tiwari AK, Zai CC, Müller DJ and Kennedy JL (2010) Genetics in schizophrenia : where are we and what next ? **Dialogues in clinical neuroscience** 12(3), 289-303
38. Torrey EF, Bartko JJ, Zhao-Rong L, and Yolken RH (2007) Antibodies to *Toxoplasma gondii* in Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis. **Schizophrenia bulletin** 33(3), 729-736
39. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH (1997) Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. **Schizophrenia research** 28(1), 1-38
40. Van der Veen J, Polak MF (1980) Prevalence of Toxoplasma antibodies according to age with comments on the risk of prenatal infection. **The Journal of Hygiene** 85,165-147
41. Vilain J, et al. (2012) Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie. **Encéphale**, 39(1), 19-28
42. Wang HL, Xiang YT, Li QY, Wang XP, Liu ZC, Hao SS, Liu X, Liu LL, Wang GH, Wang DG, Zhang PA, Bao AY, Chiu HF, Ungvari GS, Lai Ky, Buchanan RW (2014) The effect of a artemether on psychotic symptoms and cognitive impairment in first-episode, antipsychotic drug-naïve persons with schizophrenia seropositive to *Toxoplasma gondii*. **Journal of Psychiatric Research** 53, 119-124
43. Wei H-X, Wei S-S, Lindsay DS, Peng H-J (2015) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-*Toxoplasma gondii* Medicines in Humans. **PLoS ONE** 10(9)
44. Yolken RH, Torrey EF (2006) Infectious agents and gene-environmental interactions in the etiopathogenesis of schizophrenia. **Clinical Neuroscience Research** 6(1-2), 97–109
45. Yolken RH, Torrey EF (2008) Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. **Molecular Psychiatry** 13(5), 470-479.
46. Hökelek M (2016) Toxoplasmosis Medication. **Medscape**.
<http://emedicine.medscape.com/article/229969-medication#showall> (Page consultée le 4/1/2017)
47. Organisation Mondiale de la Santé. *Aide-mémoire n°397 : Schizophrénie* (2016)
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/fr/> (Page consultée le 28/12/2016)
48. Organisation Mondiale de la Santé , Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : Médicaments utilisés en parasitologie – Deuxième édition.
<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2923f/2.8.html> 1997 (page consultée le 3/1/17)
49. World Health Organization (2016). ICD-10: International statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. F20.
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#> (Page consultée le 11/9/2016)

Résumé

L'étiologie de la schizophrénie reste incertaine. L'hypothèse infectieuse ressort depuis quelques années avec divers agents potentiellement responsables de la pathologie. Le *Toxoplasma gondii*, parasite induisant la toxoplasmose, est un de ces agents possédant de multiples similitudes épidémiologiques avec la schizophrénie.

Les neuroleptiques utilisés lors du traitement de personnes schizophrènes montrent des effets sur l'inhibition de ce parasite. Les études actuelles tentent de démontrer l'existence d'un lien entre la schizophrénie et la toxoplasmose en se focalisant sur l'utilisation d'une thérapie ciblant le toxoplasme pour diminuer l'impact des symptômes schizophréniques.

Les résultats obtenus ne permettent pas de démontrer une relation causale entre ces deux pathologies. Certaines molécules comme l'artéméther montrent un effet favorable sur la diminution des symptômes négatifs. D'autres études pourraient à l'avenir s'intéresser à cette hypothèse et apporter plus d'éléments sur l'utilisation d'une thérapie antiparasitaire pour le traitement ou la prévention de la schizophrénie.

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique www.uclouvain.be/farm

Abstract

The etiology of schizophrenia remains uncertain. The infectious hypothesis has emerged in recent years with various agents possibly responsible for this pathology. *Toxoplasma gondii*, a parasite inducing toxoplasmosis, is one of these agents with multiple epidemiological similarities to schizophrenia.

The neuroleptics used in the treatment of schizophrenic people show effects inhibiting this parasite. Current studies attempt to demonstrate a link between schizophrenia and toxoplasmosis by focusing on the use of *Toxoplasma gondii* therapy to reduce the impact of schizophrenic symptoms.

The results obtained do not make it possible to demonstrate a causal relationship between these two pathologies. Some molecules such as artemether show a favorable effect on the decrease of negative symptoms. Other studies might address this hypothesis in future and provide more insights into the use of antiparasitic control therapy for the treatment or prevention of schizophrenia.

