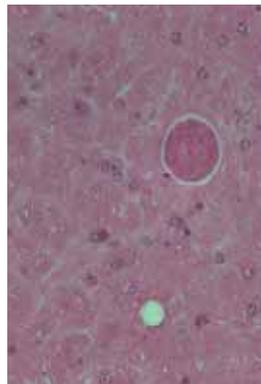


Schizophrénie et toxoplasmose

Sarah Dion, Pierre Guillaume Barbe, Samuel Leman, Vincent Camus, Isabelle Dimier-Poisson

► La schizophrénie est l'une des pathologies psychiatriques les plus sévères. Elle se manifeste par une désorganisation de la personnalité et une altération de la perception de la réalité. C'est une pathologie chronique dont l'étiologie n'est pas encore formellement connue. Le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie propose l'hypothèse d'une vulnérabilité génétique et d'une implication de facteurs environnementaux sociaux et biologiques. Parmi ces derniers, une exposition précoce à des agents pathogènes (infections prénatales mais également post-natales) a ainsi été évoquée comme facteur étiopathogénique possible de la schizophrénie. En particulier, des données épidémiologiques et des études comportementales et neurochimiques tendent à confirmer l'existence d'une association entre la schizophrénie et l'exposition au parasite *Toxoplasma gondii*. ◀



comportementales et neurobiologiques de cette infection. Les résultats de ces travaux rendent plausible l'existence d'un lien entre schizophrénie et toxoplasmose.

La schizophrénie : rappels et données d'actualité

Schizophrénie : manifestations cliniques et gravité

Selon le DSM-IV (*diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition*) trois dimensions de symptômes sont couramment utilisées pour décrire la schizophrénie : celles des symptômes positifs, négatifs et de désorganisation. Les hallucinations, le plus souvent acoustico-verbales ou intrapsychiques, font partie de la symptomatologie dite positive. Le délire, symptôme également positif, correspond à des croyances erronées, dont le thème le plus fréquent est celui de la persécution. Le repli sur soi, avec la pauvreté des affects, du langage, la perte de volonté, d'initiative sont des symptômes dits négatifs. Les symptômes dits de désorganisation concernent les processus cognitifs et comportementaux, comme la perte des associations ou les troubles moteurs de type catatonique. La schizophrénie est une maladie grave, par les troubles du comportement qu'elle implique, par le handicap

S. Dion, I. Dimier-Poisson :
Université François Rabelais de
Tours, INRA ;
UMR 0483 Université/INRA,
Immunologie parasitaire,
Vaccinologie et biothérapies
anti-infectieuses,
UFR des sciences
pharmaceutiques,
31, avenue Monge,
37200 Tours, France.
P.G. Barbe, S. Leman, V. Camus :
Clinique psychiatrique
universitaire, CHRU de Tours,
UMR U930 Université/Inserm/
CNRS ERL 3106,
Imagerie et cerveau,
UFR des sciences et techniques,
Université François Rabelais
de Tours, Parc de Grandmont,
37200 Tours, France.
sarah.dion@univ-tours.fr

La schizophrénie est l'une des pathologies psychiatriques les plus sévères (voir [1] pour revue). Répandue dans le monde entier [2], elle atteint environ 1 % de la population adulte mondiale [3]. Elle se manifeste par une désorganisation de la personnalité, une altération de la perception de la réalité et des troubles cognitifs. Maladie chronique avec un impact social sévère, son étiologie n'est pas encore formellement connue. L'hypothèse neurodéveloppementale suggère l'existence d'une vulnérabilité génétique et d'une implication précoce de facteurs environnementaux. Parmi ceux-ci, la responsabilité d'agents infectieux a été évoquée, particulièrement celle du protozoaire *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Des études ont en effet montré l'existence d'un lien entre une infection prénatale par *T. gondii* et la survenue ultérieure d'un trouble schizophrénique [4]. D'autres études ont révélé une séroprévalence en anticorps (Ac) anti-*T. gondii* plus importante chez les sujets schizophrènes que dans la population générale [5]. Ces résultats, ainsi que la persistance du parasite au sein des structures cérébrales de l'individu infecté, ont conduit à la réalisation d'études précliniques sur les conséquences

fonctionnel et social qu'elle engendre, et par la prévalence élevée des comorbidités psychiatriques à laquelle elle est associée, comme le suicide [6] et les addictions (plus fréquemment avec l'alcool et le cannabis [7]). Son étiologie n'est pas encore formellement connue, mais l'hypothèse étiopathogénique la plus étayée est le modèle neuro-développemental.

Hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie

L'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie suggère que des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle étiopathogénique important en provoquant des altérations biochimiques et structurelles au cours du développement cérébral. Ces facteurs interagiraient au moment de la neurogenèse et de l'organisation corticale favorisant la survenue ultérieure d'une schizophrénie.

Facteurs génétiques

Les études menées dans des familles, à partir de jumeaux, ou dans le cadre d'adoptions, montrent l'implication de facteurs génétiques dans l'apparition de la schizophrénie [44]. Le risque de schizophrénie observé est de 5 % chez les sujets apparentés au premier degré d'un sujet schizophrène contre 0,8 % chez les sujets contrôles [8]. De même, le taux de concordance de la schizophrénie chez les jumeaux monozygotes est de l'ordre de 50 %, et chez les jumeaux dizygotes de l'ordre de 15 % [9]. Ces résultats suggèrent l'implication de nombreux gènes [10] qui combinerait leurs effets dans la genèse d'un phénotype schizophrénique, et dont l'expression serait soumise aux modifications environnementales. Une méta-analyse des études de jumeaux montre l'implication de facteurs génétiques, mais aussi environnementaux dans la survenue de la schizophrénie [11]. La période de la vie anténatale, pendant laquelle se déroule la neurogenèse et se met en place l'organisation corticale, est une période critique pour les interactions entre gènes et facteurs environnementaux.

Facteurs environnementaux

Les principaux facteurs environnementaux retrouvés sont les facteurs obstétricaux, biologiques, chimiques, ou même sociodémographiques (urbanisme ou immigration par exemple) [12]. Les facteurs les plus étudiés dans le cadre de la schizophrénie sont de nature biologique : immunologique et infectieuse, les infections virales et parasitaires étant les plus fréquemment citées. Des études ont notamment montré une augmentation du risque de schizophrénie chez les sujets exposés en période prénatale au virus de la rubéole [13], de la grippe [14], au virus *herpes simplex* de type 2 [15], aux champignons tels que les *Chlamydia* [16] ou aux parasites tels que *T. gondii* [17].

Toxoplasmose et schizophrénie : arguments épidémiologiques

De nombreuses études cliniques ont avancé l'existence d'un lien entre schizophrénie et toxoplasmose, sur la constatation d'une séroprévalence en IgG anti-*T. gondii* plus élevée chez les sujets schizophrènes, y compris lorsqu'il s'agit d'un premier accès schizophrénique. Une méta-analyse portant sur l'ensemble de ces données montre une séropréva-

lence en Ac anti-*T. gondii* significativement plus importante chez les sujets schizophrènes que chez les sujets témoins, avec un risque relatif estimé de 2,73 [18]. L'association épidémiologique retrouvée n'implique pas pour autant l'existence d'un lien de causalité entre l'infection par *T. gondii* et la survenue de la schizophrénie. La pertinence d'un lien étiologique entre toxoplasmose et schizophrénie est aussi mise en défaut par l'absence de corrélation entre les répartitions géographiques de ces deux pathologies. Cependant plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce fait : l'existence possible d'un plus grand risque de schizophrénie en cas d'ingestion d'oocystes que de kystes [19], l'existence de souches de *T. gondii* ayant un pouvoir pathogène différent à travers le monde [20], ou bien une susceptibilité génétique différente en fonction des populations. Rapelons également que tous les sujets schizophrènes ne sont pas séropositifs pour *T. gondii*, et que ces études sérologiques ne détectent pas directement le parasite. Jusqu'à présent, trois études mettent en évidence un lien entre la toxoplasmose et la schizophrénie. Une étude réalisée en Chine montre une prévalence d'IgG sériques anti-*T. gondii* significativement plus élevée chez les sujets présentant un premier épisode de schizophrénie que chez les autres sujets (sujets sains appariés ou sujets hospitalisés pour une pathologie somatique ou encore sujets atteints d'un trouble bipolaire) [21]. Une autre étude suggère que l'infection par *T. gondii* influence la symptomatologie positive de la schizophrénie [22]. Les travaux de Niebuhr *et al.* [23] montrent sur un échantillon de 180 militaires qu'il existe une association significative (risque relatif de 1,24) entre l'augmentation du taux d'IgG anti-*T. gondii* et la schizophrénie, ceci avant et après que le diagnostic ait été établi. De nombreuses recherches cliniques et précliniques tentent de préciser les mécanismes physiopathologiques qui permettraient d'expliquer ce lien.

Quelle place pour la toxoplasmose dans l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie ?

Physiopathologie de la toxoplasmose

Le cycle de *T. gondii*, parasite intracellulaire obligatoire, présente deux phases : la phase de multiplication sexuée chez l'hôte définitif (le chat et autres félinés) et la phase de prolifération asexuée chez l'hôte intermédiaire (animaux homéothermes dont l'homme). *T. gondii* existe sous trois formes infectieuses : le tachyzoïte (forme invasive), le bradyzoïte (contenu dans des kystes) et le sporozoïte (contenu dans les oocystes

excrétés dans les fèces du chat). Chacune de ces formes est associée à un mode de contamination de l'homme : (1) infection congénitale chez la femme enceinte par passage transplacentaire des tachyzoïtes, (2) ingestion de kystes contenus dans la viande, (3) ingestion d'ocystes présents dans l'eau ou sur les végétaux souillés par les déjections de chats infectés. Quel que soit le type de contamination, des tachyzoïtes prolifèrent dans différents organes et sous la pression du système immunitaire forment des kystes, préférentiellement localisés dans les muscles striés et le cerveau, à l'origine de l'infection chronique par *T. gondii* [45]. La réponse individuelle à l'infection par *T. gondii* dépend du statut immunitaire, génétique (gènes de susceptibilité aux agents infectieux [24]), et du moment de la contamination.

Une implication possible de la toxoplasmose dans l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie

Au cours de l'infection maternelle, le toxoplasme est transmis au fœtus par passage du placenta. La présence avant ou peu après l'accouchement d'un taux élevé dans le sérum maternel d'Ac IgG anti-*T. gondii* semble liée à un risque plus élevé de survenue ultérieure d'un trouble du spectre de la schizophrénie, avec un risque relatif estimé de 2,61 [17]. Une autre étude a montré que la présence de taux élevés d'Ac IgG anti-*T. gondii* dans le sérum des nouveaux-nés est associée à une augmentation du risque de schizophrénie, avec un risque relatif estimé de 1,79 [25]. Ces études sont cohérentes avec l'hypothèse d'un impact neurodéveloppemental possible de *T. gondii* contribuant à une augmentation du risque de survenue d'une schizophrénie. Les mécanismes explicatifs proposés restent cependant spéculatifs, qu'il s'agisse : (1) de la toxicité directe du parasite, (2) de l'intervention d'une toxine produite par le toxoplasme [26], (3) d'une altération du développement cérébral, conséquence de la réaction immunitaire induite par le parasite [25]. Cette réaction immunitaire pathogène pourrait cependant être aspécifique puisque d'autres infections prénatales augmentent le risque de survenue ultérieure d'un trouble schizophrénique.

Lien entre schizophrénie et toxoplasmose : arguments cliniques et précliniques

Les études des conséquences comportementales et neurobiologiques de l'infection par *T. gondii* permettent de mieux comprendre la physiopathologie de cette infection et ainsi d'étudier la possible implication de *T. gondii* dans la schizophrénie.

Infection par *Toxoplasma gondii* et modifications du comportement

L'infection latente par *T. gondii* est l'une des infections humaines les plus fréquentes. Elle a longtemps été considérée, en dehors de la toxoplasmose congénitale, comme asymptomatique. Cependant, les modèles animaux d'étude de la toxoplasmose ont permis de mettre en évidence des symptômes neurologiques et des modifications comportementales. Les tremblements, l'incoordination motrice et les convulsions sont les principaux symptômes neurologiques observés chez les animaux infectés [27]. Des modifications comportementales plus spécifiques ont été retrouvées dans les modèles murins, notamment une diminution de la néophobie et une augmentation de l'activité motrice chez les rats infectés par *T. gondii* [28]. L'infection par *T. gondii* diminue également l'aversion innée des rats pour les phéromones de chat, alors que les autres comportements défensifs restent intacts [29]. Les résultats des modèles murins d'infection latente ont encouragé la recherche de corrélats comportementaux à l'infection latente chez l'homme. Ainsi des études cliniques ont trouvé des profils de personnalité différents entre les sujets présentant une infection latente et les sujets sains [30]. D'autres études ont aussi montré un quotient intellectuel plus faible chez les sujets infectés [31], ou encore des performances psychomotrices altérées [32].

Les manifestations aiguës de l'infection par *T. gondii*, comme la toxoplasmose cérébrale, peuvent se manifester par des symptômes neurologiques et psychiatriques. Dès la fin des années 1950, Minto et Roberts décrivent des patients atteints de toxoplasmose cérébrale initialement étiquetés schizophrènes [33]. Même si cette étude ne porte que sur peu de cas et que les critères diagnostiques ont évolué, les résultats suggèrent une implication de *T. gondii* dans des manifestations psychiatriques qui auraient été confondues avec des symptômes schizophréniques. En 1966, Kramer montre qu'au moins 24 de 114 patients atteints de toxoplasmose aiguë présentaient des troubles psychiatriques de type hallucinations et idées délirantes [34]. Ainsi, l'infection par *T. gondii* peut être à l'origine de modifications comportementales et de la personnalité en cas d'infection chronique, et de symptômes positifs en cas d'infection aiguë. Il y a donc une cohérence entre ces résultats et l'hypothèse d'une participation de cette infection parasitaire au phénotype schizophrénique.

Infection par *Toxoplasma gondii* et modifications de la neurotransmission cérébrale

Des anomalies de la neurotransmission ont été identifiées lors d'études précliniques d'infection par *T. gondii*. Une étude a montré une élévation de 14 % du taux de dopamine et de 40 % du taux d'acide homovanillique (principal catabolite de la dopamine) en cas d'infection chronique par *T. gondii* chez la souris. Une chute de 28 % du taux de noradrénaline a été retrouvée en cas de toxoplasmose aiguë [35]. Ces résultats sont concordants, par analogie, avec ceux retrouvés chez les sujets schizophrènes. Les hallucinations et les manifestations délirantes sont généralement attribués à une hyperactivité des neurones dopaminergiques de la voie méso-limbique. L'efficacité des traitements neuroleptiques sur les symptômes positifs serait la conséquence du blocage des récepteurs dopaminergiques de cette voie [36]. La levée de

l'inhibition exercée par l'activité des neurones sérotoninergiques sur cette voie dopaminergique pourrait participer aussi aux symptômes positifs [37]. Notons aussi qu'un déficit en noradrénaline a été retrouvé chez les sujets schizophrènes [37].

Dans un modèle murin, Schwacz et Hunter ont récemment montré une activation importante des astrocytes avec une multiplication par 7 de la concentration en acide kynurénique (KYNA) dans les structures cérébrales des animaux infectés par *T. gondii* [38]. Le KYNA, synthétisé par les astrocytes, a un effet antagoniste sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et 7-nicotinic-acétylcholine du système GABAergique. Une augmentation de la concentration cérébrale en KYNA a aussi été observée chez les patients schizophrènes [39]. D'autres études ont retrouvé une diminution de la neurotransmission glutamatergique chez les sujets schizophrènes [40, 41]. Le glutamate jouerait un rôle dans les symptômes positifs de la schizophrénie, le blocage des récepteurs (NMDA) majorant ces symptômes [41]. Schwarcz et Hunter ont émis l'hypothèse que l'infection par *T. gondii* augmenterait la formation de KYNA dans le cerveau via l'activation des astrocytes. Cette augmentation serait dépendante d'une susceptibilité génétique, et chez les sujets schizophrènes serait à l'origine de l'inhibition de la neurotransmission glutamatergique jouant un rôle dans la production des symptômes positifs [38].

Infection par *Toxoplasma gondii* et tropisme cérébral

Il existerait un tropisme plus spécifique du parasite pour certaines structures cérébrales, plus particulièrement les structures amygdaliennes [29, 41], zones subissant des modifications morphologiques et neurobiologiques chez les schizophrènes [42].

Conclusion

Des études épidémiologiques soutiennent l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie et l'implication de facteurs environnementaux tels que les infections précoces dans la survenue de cette pathologie. Parmi ces infections, une augmentation du risque de schizophrénie après contamination fœtale par *T. gondii* a été mise en évidence. Les études épidémiologiques sur l'association entre ces deux pathologies retrouvent aussi un lien positif entre schizophrénie et séroprévalence des anticorps anti-toxoplasmose. Des études cliniques et précliniques ont retrouvé des modifications des comportements et de la neurotransmission au cours de l'infection par *T. gondii*. Ces résultats, en accord avec ceux retrouvés dans les études sur la schizophrénie, rendent donc plausible l'hypothèse d'un rôle de ce parasite dans le développement de la schizophrénie, sans pour autant la confirmer. En effet, à l'heure actuelle, le rôle étiopathogénique de la toxoplasmose dans la survenue de la schizophrénie n'a pas été déterminé et reste donc spéculatif. Plusieurs autres observations limitent les résultats présentés dans cette revue : l'absence de corrélation entre les répartitions géographiques des deux pathologies, l'absence de mise en évidence directe du parasite chez les patients schizophrènes, la séro-négativité (pour les Ac anti-*T. gondii*) de la grande majorité des patients chez lesquels un diagnostic de schizophrénie est porté. L'identification des mécanismes physiopathologiques induits par la toxoplasmose et supposés contribuer à la survenue de la schizophrénie, permettrait une meilleure

compréhension de cette dernière, même chez les sujets séro-négatifs. Cela justifie la poursuite de l'étude des liens potentiels entre toxoplasmose et schizophrénie par la réalisation d'études précliniques et cliniques, avec pour objectif d'adapter les méthodes de diagnostic et de développer de nouvelles techniques de prévention et de traitement de cette pathologie psychiatrique. ♦

SUMMARY

Schizophrenia and toxoplasmosis

Schizophrenia is one of the most severe and disabling psychiatric disease that affects about 1 % of the adult worldwide population. Aetiology of schizophrenia is still unknown but genetic and environmental factors are suspected to play a major role in its onset. Recent epidemiologic studies indicate that infectious agents may contribute to some cases of schizophrenia. In particular, several epidemiological, behavioural and neurochemical studies suggested the existence of an association between schizophrenia and past history of primo-infection by the *Toxoplasma gondii*. However, there are some limitations for this hypothesis among which the lack of correlation between the geographic distribution of both diseases and of direct evidence for the presence of the parasite in schizophrenic patients. Nevertheless the identification of physiopathological mechanisms related to the parasite could provide a better comprehension to the outcome of schizophrenia. Studies on the link between toxoplasmosis and schizophrenia may provide interesting data for the diagnosis and the development of new treatments for this disorder. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004 ; 363 : 2063-71.
2. Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997 ; 28 : 111-25.
3. Murray RM, Van Os J. Predictors of outcome in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1998 ; 18 : S2-4.
4. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006 ; 32 : 200-2.
5. Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 1375-80.
6. Inskip HM, Harris EC, Barraclough C. Lifetime risk of suicide for alcoholism, affective disorder and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998 ; 172 : 35-7.
7. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol or other drug abuse : results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 1990 ; 264 : 2511-8.
8. Maier W, Lichtermann D, Franke P, et al. The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res* 2002 ; 57 : 259-66.
9. Tsuang M. Schizophrenia : genes and environment. *Biol Psychiatry* 2000 ; 47 : 210-20.
10. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder : dissecting psychosis. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 193-204.
11. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait : evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 : 1187-92.

12. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J Aust* 2009 ; 16 : 190-197.
13. Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, et al. AE Bennett research Award : prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001 ; 49 : 473-86.
14. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, et al. Serologic evidence for prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004 ; 61 : 774-80.
15. Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH. Collaborative study group on the perinatal origins of severe psychiatric disorders. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry* 2008 ; 63 : 809-15.
16. Fellerhoff B, Laumbacher B, Wank R. High risk of schizophrenia and other mental disorders associated with chlamydial infections : hypothesis to combine drug treatment and adoptive immunotherapy. *Med Hypotheses* 2005 ; 65 : 243-52.
17. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, et al. Maternal Exposure to Toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2005 ; 162 : 4.
18. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007 ; 33 : 729-36.
19. Ledgrew LG, Ewald PW, Cochran GM. Genes, germs, and schizophrenia : an evolutionary perspective. *Perspect Biol Med* 2003 ; 46 : 317-48.
20. Grigg ME, Bonnefoy S, Hehl AB, et al. Success and virulence in *Toxoplasma* as the result of sexual recombination between two distinct ancestries. *Science* 2001 ; 294 : 161-5.
21. Wang HL, Wang GH, Li QY, et al. Prevalence of *Toxoplasma* infection in first-episode schizophrenia and comparison between *Toxoplasma*-seropositive and *Toxoplasma*-seronegative schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006 ; 114 : 40-8.
22. Amminger GP, McGorry PD, Berger GE, et al. Antibodies to infectious agents in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry* 2007 ; 61 : 1215-7.
23. Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, et al. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel. *Am J Psychiatry* 2008 ; 165 : 99-106.
24. Johnson JJ, Roberts CW, Pope C, et al. In vitro correlates of Ld-restricted resistance to toxoplasma encephalitis and their critical dependence on parasite strain. *J Immunol* 2002 ; 169 : 966-73.
25. Mortensen PB, Nørgaard-Pedersen B, Waltoft BL, et al. Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007 ; 33 : 741-4.
26. Grimwood B, O'Connor G, Gaafar HA. Toxofactor associated with *Toxoplasma gondii* infection is toxic and teratogenic to mice. *Infect Immun* 1983 ; 42 : 1126-35.
27. Wastling J, Heap S, Ferguson D. *Toxoplasma gondii*: keeping our guests under control. *Biologist (London)* 2000 ; 47 : 234-8.
28. Webster JP, Brunton CF, MacDonald DW. Effects of *Toxoplasma gondii* upon neophobia behaviour in wild brown rats *Rattus norvegicus*. *Parasitology* 1994 ; 109 : 37-43.
29. Vyas A, Kim SK, Giacomini N, et al. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 6442-7.
30. Flegel J, Zitkova S, Kodny P, Frynta D. Induction of changes in human behavior by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*. *Parasitology* 1996 ; 31 : 305-9.
31. Flegel J, Preis M, Klose J, et al. Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis ? *Biol Psychol* 2003 ; 63 : 253-68.
32. Havlicek J, Gasova Z, Smith AP, et al. Decrease of psychomotor performance in subjects with latent asymptomatic toxoplasmosis. *Parasitology* 2001 ; 122 : 515-20.
33. Minto A, Roberts FJ. The psychiatric complications of toxoplasmosis. *Lancet* 1959 ; 1 : 1180-2.
34. Kramer W. Frontiers of neurological diagnosis in acquired toxoplasmosis. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1966 ; 69 : 43-64.
35. Stibbs HH. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann Trop Med Parasitol* 1985 ; 79 : 153-7.
36. Stahl SM, Shayegan DK. The psychopharmacology of ziprasidone : receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 : 6-12.
37. Linnér L, Wiker C, Wadenberg ML, et al. Noradrenaline reuptake inhibition enhances the antipsychotic-like effect of raclopride and potentiates D2-blockage-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuropsychopharmacology* 2002 ; 27 : 691-8.
38. Schwarcz R, Hunter CA. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid ? *Schizophr Bull* 2007 ; 33 : 652-3.
39. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, et al. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50 : 521-30.
40. Martin LF, Kem WR, Freedman R. Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004 ; 174 : 54-64.
41. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 2006 ; 26 : 365-84.
42. Adamec RE, Burton P, Shallow T, Budgell J. NMDA receptors mediate lasting increases in anxiety-like behaviour produced by the stress of predator exposure, implications for anxiety associated with post-traumatic stress disorder. *Physiol Behav* 1999 ; 65 : 723-37.
43. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, et al. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2008 ; 165 : 1015-23.
44. Krebs MO. Intégrité chromosomique et schizophrénie. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 219-21.
45. Buzoni-Gatel D, Dubremetz JF, Werts C. Manipulation du système immunitaire par le parasite *Toxoplasma gondii*. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 191-6.

TIRÉS À PART

S. Dion



ISBN : 2-84254-105-7 248 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex

Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Trisomie 21** : 15 € + 3 € de port = **18 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

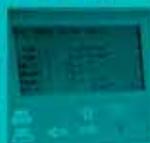
Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

Appel à
Poster



1 SALON / 1 CONGRÈS
LA BIOLOGIE AU SERVICE
DU PROGRÈS MÉDICAL



JIB
JOURNÉES
INTERNATIONALES
DE BIOLOGIE

3*-4-5-6 NOV. 2009 • CNIT Paris la Défense

*Congrès uniquement

www.jib-sdbio.fr

 SYNDICAT
DES BIOLOGISTES

LE MAROC À L'HONNEUR 

Organisé par
 Reed Expositions

 SFBC

 Inserm



 JIPPIF
JOURNÉES DE L'INTERNAT

 SFVS



 BioMI
Biologie Moléculaire et Cellulaire