

Université de Montréal

Toxoplasmose et schizophrénie : le rôle du stress

Par

Emy Beaumont

Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.) en
psychologie

Août 2023

© Emy Beaumont, 2023

Université de Montréal

Unité académique : Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé

Toxoplasmose et schizophrénie : le rôle du stress

Présenté par

Emy Beaumont

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Tania Lecomte

Président-rapporteur

Sonia Lupien

Directrice de recherche

Claire-Dominique Walker

Membre du jury

Résumé

La schizophrénie est un trouble psychiatrique répandu qui affecte grandement la vie de l'individu touché. Même si certains facteurs ont été identifiés comme causes de cette maladie, notamment des facteurs génétiques, ceux-ci n'expliquent pas entièrement les bases biologiques qui la soutiennent. Certaines causes infectieuses ont été soulevées, dont la « toxoplasmose ». Celle-ci réfère à une infection par un parasite, *Toxoplasma gondii* (TG), qui touche environ le tiers de la population humaine mondiale. Des études animales ont montré que ce parasite peut manipuler le comportement de son hôte en menant à une diminution de la peur et à une augmentation de la prise de risque. Les résultats d'autres études portent à croire que ces types de comportements pourraient également être affectés par ce parasite chez l'humain, et ce, peut-être de manière plus importante chez les personnes souffrant de schizophrénie. La peur et la prise de risque étant toutes deux fortement associées aux réponses de stress, nous avons émis l'hypothèse que TG pourrait être relié à des différences au niveau de la réponse de stress chez l'humain, particulièrement chez la personne souffrant de schizophrénie. Nous avons testé si les biomarqueurs de stress (cortisol salivaire et des cheveux) diffèrent chez des personnes avec un diagnostic de schizophrénie et des contrôles en fonction de l'infection par TG. Nous avons aussi vérifié si TG était relié à des symptômes psychotiques spécifiques et/ou à de l'impulsivité (comme marqueur proxy des comportements de prise de risque). Dans cette étude, nous avons utilisé des échantillons de sang, de salive et de cheveux pour mesurer les anticorps TG, les niveaux de cortisol circulant et la sécrétion de cortisol à long terme, respectivement. Les résultats montrent que les personnes avec une schizophrénie infectées par TG présentent des concentrations de cortisol des cheveux significativement plus élevées que les personnes avec une schizophrénie non infectées, un effet qui n'a pas été trouvé chez les participants contrôles. Aucune différence de cortisol salivaire n'a été observée entre les participants infectés par TG et non infectés, autant dans le groupe schizophrène que contrôle. De plus, il n'y a aucune association entre TG et les symptômes psychotiques positifs ou entre TG et l'impulsivité. Ces résultats suggèrent que l'infection par TG est associée à des différences dans la production de cortisol à long terme chez les personnes avec une schizophrénie, mais pas dans la sécrétion de cortisol à court terme.

Mots-clés : *Toxoplasma gondii*, Schizophrénie, Cortisol salivaire, Cortisol des cheveux, Parasite.

Abstract

Schizophrenia is an important psychiatric disorder that greatly affects the life of the affected individual. Although some factors have been identified as causes of this disease, including genetic factors, these do not fully explain the biological basis behind it. Some infectious causes have been raised, including the “toxoplasmosis”. It refers to an infection by a parasite, *Toxoplasma gondii* (TG), which affects approximately one third of the world's human population. Animal studies have shown that this parasite can manipulate its host's behavior leading to decreased fear and increased risk taking. The results of other studies suggest that these types of behaviors could also be affected by this parasite in humans, and perhaps to a greater extent in people with schizophrenia. Since fear and risk-taking are both strongly associated with stress responses, we hypothesized that TG might be related to differences in the stress response in humans, particularly in people suffering from schizophrenia. We tested whether stress biomarkers (salivary and hair cortisol) differ in people with schizophrenia and controls depending on TG infection. We also checked whether TG was related to specific psychotic symptoms and/or impulsivity (as a proxy marker of risk-taking behaviors). In this study, we used blood, saliva, and hair samples to measure TG antibodies, circulating cortisol levels, and long-term cortisol secretion, respectively. Results show that TG-infected people with schizophrenia had significantly higher hair cortisol concentrations than uninfected people with schizophrenia, an effect that was not found in control participants. No difference in salivary cortisol was observed between TG-infected and uninfected participants, neither in the schizophrenic group nor in the control group. Moreover, there was no association between TG and positive psychotic symptoms or between TG and impulsivity. These results suggests that TG infection is linked to differences in long-term cortisol secretion in people with schizophrenia, but not in short-term cortisol secretion.

Keywords : *Toxoplasma gondii*, Schizophrenia, Salivary cortisol, Hair cortisol, Parasite.

Table des matières

Résumé	3
Abstract.....	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
Liste des sigles et abréviations.....	10
Remerciements.....	11
Chapitre 1 – Recension des écrits	13
Avant-propos	13
Introduction	14
Schizophrénie.....	14
Présentation du trouble	14
Causes possibles	14
Le contact avec les chats.....	15
Toxoplasma gondii	16
Définition et transmission.....	16
Développement de l’infection	16
Détection et prévalence.....	17
Conséquences	17
Lien avec la schizophrénie	18
Stress.....	18
Réponse de stress	18

Études chez l’animal	19
Toxoplasma gondii et comportements	19
Toxoplasma gondii et corticostérone.....	20
Études chez l’humain	21
Toxoplasma gondii et comportements	21
Toxoplasma gondii et cortisol	21
Objectifs et hypothèses	23
Objectif principal.....	23
Objectif secondaire	23
Hypothèse	24
Chapitre 2 – Article scientifique.....	25
Abstract.....	26
Introduction	27
Material and methods	30
Study population.....	30
Disclosures	31
Measures	32
<i>Toxoplasma gondii</i> antibodies IgG and IgM.....	32
Salivary glucocorticoid	32
Hair glucocorticoid	32
Psychotic symptoms	33
Impulsive behavior.....	33
Analyses	33
Preliminary analyses	33

Main analyses	34
Secondary analyses	34
Results.....	35
Preliminary analyses	35
Main analyses	35
Secondary analyses	38
Discussion	39
Chapitre 3 – Discussion	42
Résumé des objectifs et des résultats.....	42
Interprétation des résultats	43
Différences entre les personnes avec une schizophrénie et les contrôles	43
Concentrations de cortisol selon TG	44
Cortisol salivaire	44
Cortisol des cheveux	45
Symptômes psychotiques et impulsivité	47
Conclusion.....	49
Références bibliographiques	50

Liste des tableaux

Table 1.	Description of the sample	31
Table 2.	Descriptive data of Controls vs. People with schizophrenia	35
Table 3a.	Results of ANCOVA #1 comparing the log salivary glucocorticoid means of TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants, when adjusting for age, sex and time of saliva sample.....	36
Table 3b.	Results of ANCOVA #2 comparing the log hair glucocorticoid means of TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants, with the potential confounders age and sex.	36
Table 4.	P-values of the link between TG IgG and the PSQ measures	38
Table 5.	P-values of the link between TG IgG and the impulsivity measures for people with schizophrenia and controls	38

Liste des figures

Figure 1a. – Log salivary glucocorticoid adjusted means for TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants.	37
Figure 1b. – Log hair glucocorticoid means for TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants.	37
Figure 1c. – Salivary glucocorticoid adjusted means for TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants.	37
Figure 1d. – Hair glucocorticoid means for TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants.	37

Liste des sigles et abréviations

TG : Toxoplasma gondii

IgG : immunoglobulines G

IgM : immunoglobulines M

HPS : hypothalamo-pituito-surrénalien

CRH : hormones corticolibérines

ACTH : adrénocorticotropine

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnée dans la réalisation de ce mémoire de maîtrise.

Tout d'abord, un énorme merci à ma superviseuse, Sonia pour toutes les heures mises à me guider dans le développement d'un projet qui allait réellement m'intéresser et pour toutes les révisions qui m'ont permis de mener à terme un projet de qualité. Merci pour ta confiance et ton soutien constant. J'ai énormément appris grâce à toi et j'ai hâte de continuer d'évoluer à tes côtés au doctorat!

Un grand merci à mes collègues du laboratoire qui m'ont accompagnée, conseillée et épaulée au cours des deux dernières années. Audrey-Ann, Sandrine et Samuel, mon expérience de maîtrise n'aurait pas été la même sans vous.

Merci aussi à mes proches qui m'ont soutenue et encouragée dans les hauts comme dans les bas au cours des deux dernières années.

Je tiens également à remercier le personnel du laboratoire et du centre de recherche, Nathalie, Charles-Édouard, Helen et Cécile, qui m'ont aidée et ont répondu à mes nombreuses questions au fil de mon projet, que ce soit au niveau de la gestion du projet, des statistiques, des analyses biologiques ou de l'accès aux données.

Je tiens aussi à remercier les organismes qui m'ont soutenue financièrement durant ma maîtrise. Merci aux Instituts de recherche en santé du Canada, au Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, à la Faculté des arts et des sciences de l'Université de Montréal et au Réseau Québécois sur le suicide, les troubles de l'humeur et les troubles associés.

Finalement, merci à ceux qui ont permis à la Banque Signature de voir le jour, sans qui ce projet n'aurait pas été possible, et à toutes les autres personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce beau projet!

Chapitre 1 – Recension des écrits

Avant-propos

La schizophrénie est un trouble psychiatrique qui affecte environ 24 millions de personnes dans le monde (World Health Organization, 2022). Ce trouble peut affecter grandement le fonctionnement social, professionnel et l'indépendance des individus affectés. Ceux-ci sont également plus à risque de dépression, de toxicomanie et de suicide, pour ne nommer que quelques conséquences de ce trouble psychiatrique (Wahbeh & Avramopoulos, 2021). Les symptômes de ce trouble peuvent être atténués par de la médication, mais dans la majorité des cas, celle-ci n'élimine pas tous les symptômes et est même liée à de nombreux effets secondaires. De plus, les traitements disponibles à ce jour ne sont pas efficaces pour tous (Haddad & Correll, 2018). Il est donc nécessaire d'effectuer des recherches pour mieux comprendre les bases biologiques de ce trouble et les différences individuelles qui y sont associées, et ce, dans le but de développer des traitements plus efficaces et améliorer le fonctionnement et la qualité de vie des personnes atteintes. Sachant que l'infection par le parasite *Toxoplasma gondii* est reliée à des changements comportementaux chez l'animal et l'humain et que sa prévalence est plus élevée chez les individus atteints de schizophrénie, il est possible que ce parasite ait un effet sur certains comportements de ces personnes. L'un de ces comportements est la réactivité au stress. En effet, le parasite est associé à la peur et/ou à la prise de risque chez l'humain (deux comportements associés à la réactivité au stress) et il est possible que l'infection par *Toxoplasma gondii* chez la personne avec un diagnostic de schizophrénie soit associée à des modifications des biomarqueurs de stress. C'est donc ce que nous avons testé dans le cadre de cette étude, en comparant des biomarqueurs de stress chez des personnes avec une schizophrénie et des contrôles, infectés ou non par le parasite.

Introduction

Schizophrénie

Présentation du trouble

La schizophrénie est un trouble qui est caractérisé notamment par des symptômes psychotiques tels que des idées délirantes et des hallucinations. Ceux-ci peuvent se manifester par exemple par la croyance que des personnes nous veulent du mal ou qu'une catastrophe majeure est à venir, croyances qui ne changeront pas même s'il existe des preuves du contraire. Les hallucinations constituent des expériences perceptives, souvent des sons et des paroles, qui sont vécues malgré l'absence de stimulus externe (American Psychiatric Association, 2015). Ce trouble mène aussi souvent à des discours et comportements désorganisés et à des symptômes négatifs tels que le manque de motivation ou une diminution de l'expression émotionnelle. Des déficits cognitifs, par exemple au niveau de la mémoire et de l'attention, sont aussi souvent présents (American Psychiatric Association, 2015). La schizophrénie est un trouble hétérogène, avec des profils de symptômes et de sévérité qui varient grandement entre les individus affectés (American Psychiatric Association, 2015). Environ 24 millions de personnes dans le monde souffrent de ce trouble psychiatrique (World Health Organization, 2022).

Causes possibles

En ce qui concerne les causes de l'apparition d'une schizophrénie, il est maintenant connu que la génétique joue un rôle important dans le développement de ce trouble (Stilo & Murray, 2019). Par contre, celle-ci ne constitue pas la seule cause de la schizophrénie. Une importante part pourrait être expliquée par des facteurs environnementaux. Plusieurs études ont montré que les complications qui surviennent au moment de la naissance pourraient avoir un rôle à jouer dans le développement de la schizophrénie. L'exposition à des agents infectieux (e.g., influenza, toxoplasmose, herpès simplex de type 2) au moment de la grossesse serait également associée à un plus grand risque de troubles psychotiques futurs chez l'enfant à naître (Stilo & Murray, 2019). Plus récemment, il a été suggéré que l'exposition prénatale et/ou postnatale à certains agents infectieux pourrait aussi être associée au développement de la maladie (Hakami et al., 2022).

L'adversité et les traumatismes vécus au cours de la vie sont aussi des facteurs de risque pour la schizophrénie. D'autres éléments, tels que le fait de grandir en milieu urbain, la consommation de substances et même le contact avec les chats seraient associés à un plus grand risque de développer le trouble (Hakami et al., 2022; Stilo & Murray, 2019). Plusieurs facteurs de risque peuvent ainsi entrer en jeu pour le développement d'une schizophrénie, certains pouvant s'additionner ou même interagir entre eux pour expliquer ce trouble (Lecomte et al., 2019).

Le contact avec les chats

L'une des observations les plus intrigantes de la recherche sur la schizophrénie est celle montrant que, contrairement aux personnes ne souffrant pas de schizophrénie, celles présentant ce désordre mental ont une plus grande probabilité d'avoir eu des chats dans leur enfance.

En 1995, Torrey & Yolken ont remarqué certains éléments qui les ont amenés à suggérer un lien potentiel entre la présence de chats dans l'environnement d'une personne et la survenue d'une schizophrénie. D'abord, une augmentation de la popularité des chats domestiques dans la seconde moitié du 19^e siècle concorde avec l'augmentation de la prévalence de la schizophrénie dans les années 1870 (Torrey & Yolken, 1995). De plus, les chats domestiques sont plus populaires dans les régions où la prévalence de la schizophrénie est la plus élevée (Torrey & Yolken, 1995). La présence de chats à l'intérieur de la maison, tout comme la schizophrénie, est aussi moins fréquente dans les régions rurales (Torrey & Yolken, 1995).

Les chercheurs ont donc comparé le nombre d'individus ayant possédé un chat domestique durant l'enfance dans des groupes composés principalement de personnes avec une schizophrénie et dans des groupes contrôles. Les résultats ont montré que le fait d'avoir eu un chat à l'enfance pourrait être un facteur de risque pour le développement de la schizophrénie (Torrey & Yolken, 1995). Des études menées ultérieurement ont également confirmé cette observation (Torrey et al., 2000; Hakami et al., 2022; Torrey et al., 2015).

Toxoplasma gondii

Définition et transmission

L'association entre la présence de chats et une plus grande vulnérabilité à la schizophrénie peut s'expliquer par une infection par un pathogène qui a reçu beaucoup d'attention dernièrement. Le parasite protozoaire intracellulaire *Toxoplasma gondii* (TG) ne peut arriver à maturité et compléter son cycle de vie (c. à d. se reproduire de façon sexuée) uniquement lorsqu'il a infecté un félin (Hughes & Libersat, 2019; Matta et al., 2021; Rohde, 2013). La famille des félins, qui comprend entre autres les chats domestiques, sont ainsi les « hôtes définitifs » de ce parasite. *Toxoplasma gondii* a été découvert pour la première fois en 1908 (Dubey, 2008). Depuis, plusieurs chercheurs s'y sont intéressés, notamment en raison de sa grande prévalence. En effet, ce parasite peut infecter un grand nombre d'autres organismes, nommés « hôtes intermédiaires », dans lesquels il peut se reproduire de façon asexuée en attendant d'atteindre son hôte définitif (Johnson & Johnson, 2021). Parmi les hôtes intermédiaires se retrouvent les humains, chez qui la transmission peut se faire par le contact ou la proximité avec des chats. Des oocystes, soit des œufs contenant les parasites résultant de la reproduction sexuée, peuvent se retrouver dans les excréments de chats infectés et même dans l'air sous une forme aérosolisée après que les excréments aient séché (Torrey, 2022). Il a également été démontré qu'une personne peut devenir infectée par TG en mangeant de la viande crue ou insuffisamment cuite et qu'une mère enceinte peut le transmettre à son fœtus en développement (Torrey, 2022).

Développement de l'infection

Lorsque des oocystes parviennent à intégrer l'organisme d'un humain, ils libèrent les parasites qu'ils contiennent et ceux-ci commencent à se reproduire de façon asexuée. La phase aigüe de l'infection est caractérisée par la reproduction rapide de TG sous une forme nommée « tachyzoïtes ». Cette multiplication rapide est suivie d'un stade de reproduction plus lent nommé « bradyzoïte ». Les bradyzoïtes forment ensuite des cystes (forme plus résistante du parasite contenant plusieurs bradyzoïtes) (Johnson & Johnson, 2021; Tedford & McConkey, 2017). Ceux-ci peuvent se retrouver à plusieurs endroits, dont les muscles et les organes, et peuvent atteindre le cerveau. Ces cystes restent dans l'organisme infecté, ce qui mène à la phase chronique de

l'infection qui peut persister pour toute la vie de l'hôte (Johnson & Johnson, 2021; Tedford & McConkey, 2017).

Détection et prévalence

La présence d'une infection par TG peut être mesurée par les concentrations d'anticorps spécifiques à TG dans des échantillons de sérum. Les types d'anticorps les plus souvent utilisés sont les immunoglobulines G et M (IgG et IgM). Les concentrations d'IgG restent élevées pour toujours à la suite de l'infection, alors que les concentrations d'IgM indiquent une infection plus récente étant donné qu'ils peuvent être détectés pour un peu plus d'un an uniquement (Elsheikha et al., 2020).

Environ le tiers de la population mondiale aurait la toxoplasmose, c'est-à-dire une infection par TG (Johnson & Johnson, 2021). La prévalence diffère selon la région géographique, s'élevant au-dessus de 60% à certains endroits comme le Brésil ou l'Indonésie, alors qu'elle est estimée à 13% aux États-Unis (Jones et al., 2014; Pappas et al., 2009). Elle diffère aussi selon l'âge et le sexe, avec une prévalence plus élevée chez les individus plus âgés et chez les hommes (Jones et al., 2014).

Conséquences

Chez les populations humaines vulnérables tels que les individus immunosupprimés ou les femmes enceintes, l'infection par TG peut mener à des complications (Johnson & Johnson, 2021). La toxoplasmose peut avoir des conséquences graves telles que la mort de la personne infectée ou du fœtus de la femme enceinte infectée. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'il est fortement recommandé aux femmes enceintes de ne pas changer la litière des chats durant la grossesse. D'autres symptômes peuvent en résulter, notamment au niveau des yeux (douleur, sensibilité à la lumière, perte de la vue, etc.) ou du développement du fœtus (élargissement du crâne, lésions cérébrales, retard mental, etc.) (Torrey, 2022).

Chez l'humain en santé toutefois, l'infection par TG est majoritairement asymptomatique (Flegr et al., 2014; Johnson & Johnson, 2021). Par contre, même si les effets de l'infection semblent généralement légers et temporaires dans la population générale, des études suggèrent que le parasite pourrait être moins inoffensif qu'on l'aurait cru et serait relié à divers changements comportementaux et troubles mentaux (Johnson & Johnson, 2021).

Lien avec la schizophrénie

De nombreuses études ont été menées afin de vérifier si l'infection par TG pourrait être associée à la schizophrénie, ce qui pourrait expliquer pourquoi ce trouble psychiatrique serait plus présent chez les individus exposés à des chats. À ce jour, plusieurs méta-analyses ont étudié le lien entre la schizophrénie et la toxoplasmose et sont arrivées à la même conclusion, soit que la prévalence de TG est plus élevée chez les personnes avec une schizophrénie que dans la population générale (Arias et al., 2012; Contopoulos-Ioannidis et al., 2022; Sutterland et al., 2015; Torrey et al., 2007). Cependant, l'ampleur de ce lien a été remise en question, notamment par une méta-revue suggérant que la qualité des études sur le sujet se trouverait entre faible et modérée en raison de l'incertitude du moment de l'infection et de contradictions et imprécisions dans les résultats obtenus (Matheson et al., 2011). Cette revue conclue néanmoins en un effet de taille moyenne entre TG et la schizophrénie. Tel que mentionné précédemment, la schizophrénie est un trouble très hétérogène. Des chercheurs ont donc testé si, au-delà du diagnostic de schizophrénie, certains symptômes spécifiques de ce trouble pourraient être associés à l'infection par TG, mais les résultats sont encore incertains (Sutterland et al., 2020).

Bien que ces données soient intéressantes, il est peu probable que TG soit le seul facteur de risque pour le développement de la schizophrénie. Effectivement, bien qu'une plus grande proportion des individus de ce groupe soient infectés, ce ne sont pas toutes les personnes qui ont le parasite qui développent la schizophrénie. Ce ne sont pas non plus toutes les personnes atteintes de schizophrénie qui sont infectées par le parasite. Ceci suggère qu'il existe d'autres facteurs qui entrent en interaction avec TG pour augmenter la vulnérabilité à la schizophrénie. Le stress pourrait en faire partie et dans le cadre de ce mémoire, l'intérêt est porté sur ce facteur.

Stress

Réponse de stress

Les situations menaçantes dans l'environnement activent généralement le système de peur qui conduit à une réponse physiologique de stress. Lorsqu'une menace est détectée dans l'environnement, l'amygdale est activée et cette dernière active la réponse physiologique de stress. C'est une réaction adaptative du corps enclenchée dans le but de fournir l'énergie

nécessaire pour réagir adéquatement face à la menace (Lupien et al., 2006). Une réponse de stress entraîne de nombreux changements hormonaux dans le corps (Ranabir & Reetu, 2011). L'un des changements importants en réponse à un stressor est l'activation de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS) (Lupien et al., 2007). L'hypothalamus produit des hormones corticolibérines (CRH) qui se rendent à la glande pituitaire pour activer la sécrétion d'adrénocorticotrophine (ACTH). Cette hormone circule ensuite dans le sang pour atteindre les glandes surrénales et mener à la production de glucocorticoïdes (cortisol chez l'humain; corticostérone chez le rat; Lupien et al., 2007). Les réponses physiologiques de stress peuvent être mesurées par les niveaux de glucocorticoïdes détectables dans différents types d'échantillons biologiques, dont le sang, la salive et les cheveux.

Études chez l'animal

Toxoplasma gondii et comportements

En 2000, des chercheurs se sont penchés sur l'hypothèse suggérant que l'infection par TG pourrait mener à des modifications du comportement chez l'animal, et ce, dans le but d'assurer la survie du parasite (Berdy et al., 2000). Dans le cas de TG, des études avaient déjà démontré que les rats infectés par ce parasite étaient plus actifs et qu'ils présentaient moins de comportements de peur devant des situations nouvelles. Les chercheurs ont suggéré que ces modifications comportementales chez le rat pourraient exister pour faciliter la transmission du parasite vers son hôte définitif (ici, le chat), puisqu'elles mènent à davantage de prise de risque, ce qui pourrait résulter en prédation. Considérant cela, ils se sont penchés sur un comportement défensif central du rat qui le protège des chats: son aversion aux odeurs des chats. Cette réaction défensive incite le rat à s'éloigner de son prédateur, ce qui présente un désavantage pour le parasite. Les chercheurs ont comparé les comportements de 32 rats qu'ils ont infectés du parasite et 32 contrôles dans un enclos dans lequel ils ont notamment introduit des odeurs de chat. Les résultats de cette étude ont montré que, contrairement aux rats non infectés, ceux qui étaient infectés par TG présentaient moins d'aversion aux zones avec odeurs de chat et qu'ils n'évitaient pas ces régions. Chez les rats les plus actifs, l'infection par TG les portait même à présenter une préférence pour les zones avec odeurs de chats (Berdy et al., 2000). Ce résultat, qui décrit un

phénomène appelé « attraction fatale », a été répliqué par Vyas et al. (2007) qui ont également montré que chez les souris et les rats, l'infection par TG transformait l'aversion aux odeurs de chats en attraction. Cette attraction fatale induite par l'infection à TG augmente ainsi la probabilité que le rat soit tué par le chat, permettant alors la transmission du parasite au chat, son hôte définitif.

Dans une étude menée récemment, des chercheurs ont évalué les comportements de rats infectés ou non par TG au moyen d'un test de labyrinthe surélevé en forme de « plus ». Ce labyrinthe est composé de deux extrémités ouvertes, permettant de tomber du labyrinthe surélevé, et de deux extrémités fermées. L'activité dans les extrémités ouvertes/fermées a été utilisée comme indicateur d'anxiété puisque les bouts fermés sont les options les plus sûres et les bouts ouverts, les plus risqués. Dans cette étude, les rats infectés par TG allaient plus souvent dans les extrémités ouvertes et passaient également plus de temps dans ces emplacements (Fallah et al., 2021). Cela suggère que TG pourrait conduire à davantage de comportements à risque.

Toxoplasma gondii et corticostérone

Comme nous l'avons vu précédemment, la peur et la prise de risque sont fortement liées aux réponses de stress. Considérant les effets comportementaux de TG observés chez le rat, il a été suggéré que l'infection par ce parasite diminue la peur chez l'animal. Si tel est le cas, l'amygdale devrait moins s'activer face aux menaces rencontrées, ce qui mènerait à de moins importantes réponses de stress et à une diminution des concentrations circulantes de glucocorticoïdes. Par contre, il est aussi possible que l'infection par TG soit associée à une augmentation de la prise de risque. Ainsi, même si la peur est diminuée (relié à une moins grande activation de l'amygdale et donc à moins de stress), la tendance du rat vers la prise de risque pourrait mener l'animal à se placer dans davantage de situations risquées, et donc à vivre plus de situations stressantes et produire de plus fortes concentrations de glucocorticoïdes. À ce jour, une seule étude a testé ces hypothèses.

Fallah et al. (2021), ont mesuré les niveaux de glucocorticoïdes chez les rats infectés ou non par TG. Ils ont montré que les niveaux de glucocorticoïdes étaient plus élevés chez les rats infectés

par le parasite. Puisque les situations risquées peuvent induire des réponses de stress, ce résultat concorde avec l'hypothèse selon laquelle l'infection par TG serait associée à une augmentation de la prise de risque.

Ces résultats provenant des études animales montrent que l'infection par TG pourrait mener à une diminution de la peur et/ou à une augmentation de la prise de risque, et que cela pourrait être lié à des différences au niveau de l'activation de l'axe HPS.

Études chez l'humain

Toxoplasma gondii et comportements

Des études chez l'humain ont également établi des liens entre l'infection par TG et certaines modifications comportementales au niveau de la peur et de la prise de risques. Par exemple, des études ont associé TG à une augmentation de l'agressivité et de l'impulsivité (Coccaro et al., 2016; Cook et al., 2015; Postolache et al., 2021), à davantage d'accidents de la route (Kocazeybek et al., 2009; Yereli et al., 2006), et même à plus d'activité entrepreneuriale (Johnson et al., 2018).

Toxoplasma gondii et cortisol

Considérant cela, il est possible que les réponses de stress soient affectées par le parasite. Plus précisément, il est possible que l'infection par TG résulte en une diminution de la peur, et ainsi en une moins grande sécrétion de glucocorticoïdes. Une autre possibilité est que TG mène à davantage de prises de risque/comportements impulsifs, ce qui causerait des réponses de stress et augmenterait les niveaux de cortisol. De plus hauts niveaux d'impulsivité sont souvent rapportés chez les personnes atteintes de schizophrénie en comparaison à la population générale (Ouzir, 2013; Reddy et al., 2014). Ainsi, il est possible que les effets de TG se répercutent différemment chez cette population.

Pour tester si TG pouvait être lié à des différences dans les réponses de stress chez l'humain, Shirbazou et collègues (2011) ont recruté 180 personnes (sans égard au diagnostic) dans un hôpital et les ont testés pour la présence d'anticorps TG IgG. Ils ont également mesuré leurs concentrations de cortisol sanguin, ainsi que leurs niveaux de dépression, d'anxiété et de stress auto-rapportés. Soixante-trois de ces individus étaient infectés par TG, alors que 31 ne l'étaient

pas. Les résultats ont montré que le groupe ayant des anticorps TG avait de plus hautes concentrations de cortisol et rapportaient plus de stress. Quelques années plus tard, Abdelazeem et al. (2015) ont recruté 150 personnes (sans égard au diagnostic) dans un hôpital militaire, dont 100 étaient infectés par TG. Dans leur étude, les niveaux de cortisol sanguin étaient également plus élevés chez les individus infectés par TG. Ces résultats montrent que l'infection par TG peut être associée à des niveaux de cortisol plus élevés chez l'humain. Ce qui explique ces différences observées dans les niveaux de cortisol sanguin n'est pas connu. Compte tenu de ce qui a été présenté précédemment, ce résultat pourrait être lié à un comportement plus à risque chez les personnes infectées par TG, entraînant une réponse de stress qui se reflète dans les niveaux de cortisol mesurés.

À ce jour, une seule étude a comparé les niveaux de cortisol chez des personnes avec une schizophrénie infectées ou non par TG (El-Gebaly et al., 2019). Les chercheurs ont mesuré les niveaux de cortisol dans des échantillons de sang de 120 personnes avec une schizophrénie et 120 contrôles. Aucune différence n'a été observée au niveau du cortisol selon l'infection ou non par TG chez les personnes avec une schizophrénie. Cependant, dans cette étude, le groupe « schizophrénie » était formé sur la base d'un questionnaire, et non pas d'un diagnostic psychiatrique. Ainsi, il est possible que certains participants inclus dans l'étude ne correspondaient pas réellement au profil schizophrène. De plus, même si un groupe contrôle était inclus dans l'étude, les niveaux de cortisol sanguin n'ont pas été comparés entre les participants contrôles infectés ou non par le parasite. Pourtant, considérant que des différences au niveau du fonctionnement de l'axe HPS sont souvent observées en lien avec la schizophrénie, il aurait été intéressant de savoir si les résultats sont les mêmes chez les personnes avec une schizophrénie et les contrôles (Bradley & Dinan, 2010; Yang et al., 2020; Zorn et al., 2017).

De plus, cette étude comporte plusieurs limites au niveau de la mesure du cortisol. Premièrement, le moment de la prise des échantillons de sang ne semble pas avoir été pris en compte. Puisque les concentrations de cortisol circulant dans le sang fluctuent selon un cycle circadien, ne pas en tenir compte peut fortement influencer les résultats obtenus (Lupien et al., 2006). De plus, les échantillons de sang constituent une mesure totale du cortisol circulant. Par contre, ce dernier se retrouve sous deux formes dans le sang : lié à des protéines ou non lié. C'est

la partie non liée de l'hormone qui est considérée active biologiquement et qui peut pénétrer l'environnement intracellulaire et mener aux effets connus du stress sur le corps et le cerveau. Il est donc important de connaître la concentration de cortisol non lié lorsqu'on étudie le lien entre cette hormone et le comportement. Contrairement au sang, les échantillons de salive permettent d'évaluer la partie non liée de l'hormone circulant dans le corps au moment de l'échantillonnage (Banks, 2012; Kirschbaum & Hellhammer, 1994; Lupien et al., 2006; Ralph & Tilbrook, 2016).

Finalement, les mesures de cortisol sanguin et salivaire comportent toutes deux une limite supplémentaire, soit qu'elles sont fortement influencées par le contexte au moment de la prise de l'échantillon. En effet, ce sont des mesures des concentrations de cortisol circulant de façon aiguë, c'est-à-dire au moment de la prise de l'échantillon de salive (Stalder & Kirschbaum, 2012). Le cortisol mesuré dans les cheveux, pour sa part, est un indicateur du stress vécu à plus long terme, car il permet de mesurer l'accumulation du cortisol sécrété au cours des derniers mois (Stalder & Kirschbaum, 2012; Wright et al., 2015). Même si la vitesse de la pousse des cheveux peut varier entre les individus, une pousse moyenne d'environ 1 cm par mois est observée. Ainsi, un brin de cheveux de 3 cm obtenu à partir de la racine reflète approximativement le cortisol sécrété au cours des 3 derniers mois. Comparativement aux mesures de cortisol sanguin et salivaire qui sont fortement affectées par le contexte au moment de la prise de mesure, le cortisol des cheveux offre une mesure qui reflète mieux la sécrétion basale à long terme de cortisol chez l'individu (Stalder & Kirschbaum, 2012).

Objectifs et hypothèses

Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de tester si deux biomarqueurs de cortisol (salivaire et cheveux) diffèrent chez des personnes avec un diagnostic de schizophrénie et des contrôles en fonction du statut de TG (infecté ou non).

Objectif secondaire

L'objectif secondaire était de tester si l'infection par TG était associée à des symptômes psychotiques spécifiques et/ou à des traits impulsifs auto-rapportés.

Hypothèse

Les connaissances actuelles sur le sujet étant très limitées, aucune hypothèse n'a été définie quant à la direction des effets.

La présente étude est présentée sous forme d'article scientifique au prochain chapitre.

Chapitre 2 – Article scientifique

Article soumis

***Toxoplasma gondii* infection in people with schizophrenia is related to higher hair glucocorticoid levels**

Emy Beaumont^{123*}, Jacques Brodeur⁵, Frédéric Thomas⁶, Antoine M. Dujon⁶⁷, Consortium Signature², Sonia J. Lupien^{1,2,4}

¹Centre for Studies on Human Stress, Montréal, Québec, Canada

²Research Centre, Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴Department of Psychiatry and Addiction, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁵Department of Biological Sciences, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁶Centre for Ecological and Evolutionary Research on Cancer (CREEC), Université de Montpellier, Montpellier, France

⁷Centre for Integrative Ecology, School of Life and Environmental Sciences, Deakin University, Waurn Ponds, Victoria, Australia

Keywords: Parasite, Mental health, Cortisol, Infection, Toxoplasmosis, Host manipulation.

Abstract

Toxoplasma gondii (TG) is a common protozoan parasite infecting approximately one third of the human population. Animal studies have shown that this parasite can manipulate its host behavior. Based on this, human studies have assessed if TG can be involved in mental health disorders associated with important behavioral modifications such as schizophrenia. However, results have been discrepant. Given that TG has a strong impact on fear and risk-taking processes in animal studies and that fear and risk-taking behaviors are associated with the human stress response, we tested whether glucocorticoid biomarkers (salivary and hair) differ in people with schizophrenia and controls as a function of TG status. We measured TG antibodies in blood samples, as well as salivary and hair glucocorticoid levels in 226 people with schizophrenia (19.9 % women, mean age = 39 years old) and 129 healthy individuals (controls) (45.7% women, mean age = 41 years old). The results showed that people with schizophrenia infected with TG presented significantly higher hair glucocorticoid concentrations than non-infected people with schizophrenia. This effect was not found in control participants. No effect was observed for salivary glucocorticoid levels. Additionally, there were no associations between TG infection and positive psychotic symptoms nor impulsivity. These results show that people with schizophrenia present high levels of hair glucocorticoid levels only when they are infected with TG. Further studies performed in populations suffering from other mental health disorders are needed to determine if this effect is specific to schizophrenia, or whether it is generalized across mental health disorders.

Introduction

Parasitism refers to a close relationship between two organisms, wherein one organism, known as the parasite, relies on the other organism, known as the host, to obtain certain benefits (usually food; Rohde, 2013). Many parasites follow a direct life cycle, meaning they use a single host throughout their life. Alternatively, some parasites adopt an indirect life cycle by exploiting a definitive host, as well as one or more intermediate hosts. The parasite cannot reach sexual maturity and complete its life cycle until it has reached its definitive host (Rohde, 2013). In many cases, a parasitized animal does not behave in the same way as an healthy animal (Moore, 2013). In the 80s, the evolutionary biologist Richard Dawkins proposed a concept called the “extended phenotype”, that can explain this phenomenon (Dawkins, 1982). It refers to the idea that the genes of an organism can have effects that extend beyond their physical body and behavior and have consequences on their environment, potentially influencing other organisms in the process. In the case of parasites, some of them have evolved to control the behavior of their host, enhancing their own survival and the reproductive success of their genes to the next generation (Hughes & Libersat, 2019).

Toxoplasma gondii (TG), an intracellular protozoan parasite that can only complete its life cycle when infecting Felidae family members, is known to manipulate the behavior of its intermediate host (Hughes & Libersat, 2019; Matta et al., 2021; Poirotte et al., 2016). One of the most interesting discoveries about TG is that when it infects mice and rats, this results in a loss of fear towards felines, favoring the parasite transmission to its definitive host (Berdoy et al., 2000; Vyas et al., 2007). Usually, the rodents’ innate aversion to feline odors keeps them away from their predator, diminishing their probability of getting eaten. However, when infected by TG, this aversion turns into attraction, which leads to more risky behaviors from the rodent in front of the predator, a process called the “fatal attraction phenomenon” (Berdoy et al., 2000). A new study suggests that this loss of fear is not specific to feline predators. In fact, TG’s effects on mice can be more generic, making them more eager to explore and be less fearful of other species too (Boillat et al., 2020). Studies have also shown some differences in responses to feline odors in chimpanzee, and even in humans (Flegr et al., 2011; Poirotte et al., 2016)

Threatening situations, for example when a mouse encounters a predator such as a cat, normally activate the fear system that leads to a physiological stress response. When the brain detects a threat, the amygdala activates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. This axis ultimately leads to

the production of glucocorticoids (Clinchy et al., 2013; Lupien et al., 2006). Hence, the lack of fear in TG infected rats may result from a diminished activation of the amygdala, leading to an inhibited stress response and lower circulating levels of glucocorticoids.

However, in one study, Fallah et al. (2021) compared glucocorticoid levels in rats injected with TG and controls. The results showed that 14 days after infection, TG infection was associated with increased glucocorticoid levels. This is consistent with the results of a meta-analysis that showed that parasitic infection tends to increase glucocorticoid levels (O'Dwyer et al., 2020). Moreover, TG infected rats visited more often the open arms of an elevated maze, revealing decreased anxiety levels in TG infected animals. Presence of low anxiety behaviors in association with high glucocorticoids levels can be explained by risk-taking behaviors. It is thus possible that because they are less anxious, TG infected animals present more risk-taking behaviors, which increases activation of the HPA axis and leads to higher circulating levels of glucocorticoids.

Humans are one of the intermediate hosts of TG, meaning that, similarly to animals, they can get infected by the parasite. *Toxoplasma gondii* is thought to infect approximately one third of the world population, with variations in prevalence observed across geographical regions, as well as among different age groups and sex (Jones et al., 2014; Pappas et al., 2009). Once it has infected a human, TG can induce latent infection by establishing permanent cysts in different locations, including the brain (Johnson & Johnson, 2021). Infection can be detected by the presence of TG-specific antibodies in serum samples. The most commonly used antibody types are immunoglobulin G and M (IgG and IgM). The concentration of IgG antibodies remains high for life following a TG infection, while the concentrations of IgM antibodies indicate a more recent infection since these antibodies can only be detected for a little more than a year (Elsheikha et al., 2020).

TG has also been shown to alter human's behavior. Although the relationship between TG and fear in humans remains unclear, some studies have suggested associations between TG infection and modified fear responses and/or behavioral shifts towards risk-taking in humans. For example, TG infection in humans has been shown to be associated with increased aggression and impulsivity (Coccaro et al., 2016; Cook et al., 2015; Postolache et al., 2021). This parasite has also been associated with more road accidents, which might be explained by poor impulse regulation and higher risk-taking behaviors (Kocazeybek et al., 2009; Yereli et al., 2006). A study also found a link between TG and

entrepreneurial activity, with infected individuals being more likely to have started their own business and expressing a lower fear of failure (Johnson et al., 2018).

Since behavioral changes are apparent in many mental health disorders, other studies have assessed whether TG infection is more frequent in some psychiatric disorders compared to controls. Schizophrenia, a disorder associated with important behavioral changes, has been frequently tested for its association with TG (Contopoulos-Ioannidis et al., 2022). This mental health disorder is characterized by positive symptoms such as delusions and hallucinations, disorganized speech and behavior and/or negative symptoms such as restricted emotional expression or motivation (American Psychiatric Association, 2015). Higher self-report impulsivity is observed in people with schizophrenia, but risk-taking behaviors vary across them. Some show risk aversion while others present increased risk-taking behaviors (Ouzir, 2013; Reddy et al., 2014).

So far, studies have shown that schizophrenia is the mental health disorder with the strongest and most established association with TG, with many studies showing that a greater percentage of people with schizophrenia are infected with the parasite compared to control populations (odds ratio between 1.81 and 2.73) (Arias et al., 2012; Contopoulos-Ioannidis et al., 2022; Johnson & Johnson, 2021; Sutterland et al., 2015; Torrey et al., 2007). The mechanism explaining greater TG infection rates in people with a diagnosis of schizophrenia is unknown. This could be the result of some characteristics of people with schizophrenia making them more at risk of getting infected. It could also be explained by a higher risk of developing schizophrenia in infected individuals. But if it is the case, considering that not all TG infected individuals will develop schizophrenia, some unknown factor(s) must come into play. Given the effects of TG on risk-taking behaviors and self-induced stress reactivity in animal studies, it is possible that TG infected people with schizophrenia would present more changes in glucocorticoid levels and greater risk-taking/impulsivity behaviors compared to controls.

Only one study compared glucocorticoid (cortisol) levels in TG infected and non-infected people with schizophrenia and reported no difference between groups (El-Gebaly et al., 2019). However, it was not clear whether blood samples used to assess circulating levels of glucocorticoids were obtained at the same time of the day and if not, whether statistical analyses controlled for this. Glucocorticoid concentrations fluctuate according to a circadian rhythm with highest levels in the morning period and declining levels over the day (Lupien et al., 2007). Also, blood sample analyses measure both the

bound and unbound portions of glucocorticoids which can be problematic. Indeed, only the unbound portion of the steroid can cross the blood-brain barrier and affect behavior. Consequently, the focus should be on unbound steroids when examining associations between glucocorticoids and behavior. In contrast to blood, samples of saliva allow for the assessment of the unbound portion of the hormone, and it reflects the circulating levels of the hormones at the time of sampling (Banks, 2012; Kirschbaum & Hellhammer, 1994; Lupien et al., 2006). However, this measure is strongly affected by the context at the moment of sampling, and may poorly reflect normal, long-term glucocorticoid secretion (Stalder & Kirschbaum, 2012). A measure of glucocorticoids secreted in the long-term can be obtained through hair samples, providing an indication of chronic stress. Glucocorticoid levels accumulate in hair samples and because average hair growth rate is about 1 cm/month, three cm of hair from the scalp constitute a measure of glucocorticoids produced in the last three months (Stalder & Kirschbaum, 2012).

The first objective of this study was to test whether two unbound glucocorticoid biomarkers (salivary and hair) differ in people with schizophrenia and controls as a function of TG status. The second objective was to test whether TG infection is associated with specific psychotic symptoms, and/or with impulsive behaviors. As current knowledge on the subject is very limited, no hypothesis was defined as to the directionality of effects.

Material and methods

Study population

Data for this study comes from the Signature Biobank that was developed by the Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal (IUSMM) in 2012. This large-scale biobank aims to accumulate biological samples, as well as psychiatric and psychosocial data from patients using the IUSMM's psychiatric services and control participants. It includes, among other things, psychiatric diagnoses made by the treating psychiatrists of the hospital, serum, saliva and hair samples, and questionnaires assessing psychotic symptoms. Data collection was done upon patients' admission to the hospital. Data from 226 people with a diagnosis of schizophrenia (19.9 % women) and 129 healthy controls (45.7 % women) were used in this study. Control participants that were recruited for the Signature Biobank did not have any mental health diagnosis. Comparisons were done using T-tests (sex and

age), Mann-Whitney U test (personal income) and Chi-square (education level) to compare the two groups (schizophrenia and control) on sociodemographic variables. Descriptive analysis of the sample is presented in Table 1. The number of hair samples available was lower, with 96 samples for people with schizophrenia (28.1 % women) and 95 for controls (56.8 % women).

Table 1. – Description of the sample

Measure	Control	Schizophrenia	p-value
Sex			
n	129	226	
Women	59 (45.7%)	45 (19.9%)	<.001
Men	70 (54.3%)	181 (80.1%)	
Age			
n	129	226	
Mean	41.0	39.1	.27
SD ¹	16.4	13.5	
Minimum	18	18	
Maximum	82	77	
Personal income			
n	128	214	
Median	\$27,000	\$12,000	<.001
IQR ²	\$39,750	\$3,625	
Minimum	\$0	\$0	
Maximum	\$250,000	\$120,004	
Education level			
n	128	205	
No SSD ³	8 (6.3%)	87 (42.4%)	<.001
SSD	17 (13.3%)	60 (29.3%)	
Post-Secondary	25 (19.5%)	40 (19.5%)	
University degree	78 (60.9%)	18 (8.8%)	

Note. ¹SD: Standard deviation

²IQR: Interquartile range

³SSD: Secondary School Diploma

Disclosures

The project was preregistered prior to the analyses on the Open Science Framework platform on November 9th, 2022 (<https://osf.io/3qhft/>). To keep the analyses as pertinent and concise as possible, some analysis changes were done afterward, but the goal remained the same: testing whether TG infection in people with schizophrenia or healthy individuals is associated with differences in glucocorticoid levels.

Measures

Toxoplasma gondii antibodies IgG and IgM

Serum samples were obtained by centrifugation of blood samples, and frozen until tested for the presence of TG antibodies. Samples were first tested for IgG antibodies to TG using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kits from DRG International (Springfield, NJ, USA) following manufacturer's instructions. Results were obtained based on the optical density (OD) of the samples compared to the OD of a standard, which served as cut-off (ODCO). All samples were tested in duplicates, and the means were used to determine seropositivity. Samples with an $OD > ODCO + 10\%$ were considered positive while those with an $OD < ODCO - 10\%$ were considered negative. Samples with an OD in between those values (considered a grey zone) were retested. Given the small probability of being positive for IgM antibodies to TG while being negative for IgG antibodies to TG, only the IgG positive samples were tested for IgM. Samples were tested for IgM antibodies to TG using the same procedure.

Salivary glucocorticoid

Saliva samples were obtained from the participants upon their admission to the hospital, and then frozen at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ until tested. Timing of saliva sample collection varied among participants, but the sampling times were noted and controlled for in the analyses of results. Samples were used to determine the concentrations of unbound glucocorticoid using Salimetrics' Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay kits. Considering that saliva samples were taken at participants' admission to the hospital, they assess a hormonal response to an unusual situation and are not necessarily representative of their normal daily stress levels.

Hair glucocorticoid

Hair samples were obtained upon admission and were first kept in the dark at room temperature. Samples were measured, cut and weighed. Hair samples measuring 3 cm, starting from the root, were prepared in order to measure 3 months of glucocorticoid concentrations. Glucocorticoid extraction was performed based on the laboratory protocol described by Kirschbaum et al. (2009) using IBL International Luminescence Immunoassay kits. This hair glucocorticoid measure, representing the glucocorticoid produced in the 3 months prior to hospital admission, is more representative of the long-term hormone secretion and will not fluctuate with the time of sampling.

Psychotic symptoms

Psychotic symptoms were measured by the Psychosis Screening Questionnaire (PSQ; Bebbington & Nayani, 1995; French translation: Canada, 2008). The PSQ measures the presence or absence of 5 psychotic symptoms (i.e., hypomania, thought interference, persecution, perceptual abnormalities, strange experiences) in the last 12 months using a total of 12 questions answered by “yes”, “no” or “maybe”. The respondent answers between 5 and 12 questions depending on their responses. A global score can also be calculated, representing the respondent’s number of psychotic symptoms (on a total of 5). This questionnaire has good specificity (95%) and sensitivity (97%) (Bebbington & Nayani, 1995).

Impulsive behavior

Five factors that can lead to impulsive behavior were assessed using the French UPPS-P Impulsive Behavior Scale, i.e., negative urgency, positive urgency, lack of premeditation, lack of perseverance, and sensation seeking (Billieux et al., 2012). This 20-item questionnaire was developed based on the UPPS impulsive behavior scale (Lynam et al., 2006). It contains 4 questions assessing each of the 5 sub-scales. Items are scored on a Likert scale from 1 (“I agree strongly”) to 4 (“I disagree strongly”). This questionnaire has good internal reliability coefficients (Cronbach α between .70 and .84) and test-retest stability indices between .84 and .92 (Billieux et al., 2012).

Analyses

Preliminary analyses

Analyses were conducted using IBM SPSS Statistics 28. There were 7 missing data for the variables of psychotic symptoms. Data were winsorized to reduce the impact of extreme values. Glucocorticoid concentrations exceeding 3.29 SD from the mean were considered extreme values and were replaced by the value at 3.29 SD from the mean. A total of 3 extreme values were identified for the salivary glucocorticoids, and 3 for hair glucocorticoids. Those values, although representative of the cortisol concentrations of those participants, could have created false results by influencing the means of their groups too much. This is why we decided to keep them, but winsorize to limit their effect. Salivary and hair glucocorticoid data were log transformed as their distribution were asymmetrical (skewness of 2.60 and 6.41, respectively) and heavy-tailed (kurtosis of 11.81 and 47.82, respectively). After this transformation, salivary and hair glucocorticoid skewness was -.37 and 1.18, respectively,

and kurtosis 1.01 and 2.18, respectively. However, salivary and hair glucocorticoid data are also presented in the tables and figures as non-log transformed values to facilitate comparison across studies. Given that only 5 participants in total (2 controls and 3 people with schizophrenia) tested positive for IgM antibodies to TG, we were unable to conduct analyses with this variable due to lack of statistical power.

Frequencies for each group on the studied variables were measured. Chi-squared tests were conducted to verify the presence of an association between TG and schizophrenia in our sample. T-tests were also used to test the differences between the controls and the people with schizophrenia on the glucocorticoid variables of this study.

Main analyses

To test whether glucocorticoid levels differed by TG status and/or group, two two-way ANCOVAs were performed. The type 1 error was set at 5% ($\alpha=0.05$). Salivary glucocorticoid was the dependent variable (DV) in the first analysis. The TG status (presence or absence of IgG antibodies), the group (schizophrenia or control), and their interactions were included as the independent variables (IVs). Age, sex and the time of the saliva sample collection (am or pm; because of variations due to circadian cycle) were included as covariates to control for the differences on those variables between groups. Hair glucocorticoid was the DV in the second analysis. IVs were the same as the first analysis, and age and sex were included as covariates.

Secondary analyses

To test whether psychotic symptoms and/or the number of psychotic symptoms was associated with TG, chi-squared tests were performed for every sub-scale of the PSQ (i.e., hypomania, thought interference, persecution, perceptual abnormalities and strange experiences; DV) to verify the presence of an association between TG IgG status and those psychotic symptoms. A t-test was performed to verify if the global scores on the PSQ differed as a function of TG IgG status.

Finally, to test if impulsivity differed as a function of TG status, t-tests were performed for each sub-scale of the French UPPS-P Impulsive Behavior Scale. Schizophrenia and control groups were tested separately.

Results

Preliminary analyses

When we compared people with schizophrenia and controls on TG infection, we found no group differences in IgG antibodies ($X^2(1, N = 355) = 0.28, p = .596$) or IgM antibodies ($X^2(1, N = 59) = 0.09, p = .763$). Log salivary glucocorticoid concentrations were significantly higher in people with schizophrenia compared to controls ($t(350) = 3.29, p = 0.001$), but not the log hair glucocorticoid concentrations ($t(189) = 1.92, p = .056$), even though data were in the same direction as salivary glucocorticoid. Data are presented in Table 2.

Table 2. – Descriptive data of Controls vs. People with schizophrenia

Measure	Controls	Schizophrenia	p-value
Toxo IgG			
n	129	226	
Positive	20 (15.5%)	40 (17.7%)	.596
Negative	109 (84.5%)	186 (82.3%)	
Toxo IgM			
n	20	39	
Positive	2 (10.0%)	3 (7.7%)	.763
Negative	18 (90.0%)	36 (92.3%)	
Salivary glucocorticoid			
n	128	224	
Salivary glucocorticoid M (SD)	0.33 (0.59)	0.38 (0.32)	.011
Log salivary glucocorticoid M (SD)	-1.48 (0.70)	-1.22 (0.69)	.001
Hair glucocorticoid			
n	95	96	
Hair glucocorticoid M (SD)	30.76 (74.43)	49.69 (161.66)	.181
Log hair glucocorticoid M (SD)	2.81 (0.83)	3.05 (0.92)	.056

Note. M= Mean

SD= Standard deviation

Main analyses

We found no effect of TG IgG antibodies on log salivary glucocorticoid levels, $F(1, 345) = .34, p = .561$, and no interaction between TG and group, $F(1, 345) = .06, p = .801$. Results are presented in Table 3a and in Figures 1a and 1c.

However, we found a significant interaction between TG and group on hair glucocorticoid levels, $F(1, 185) = 7.23$, $p = .008$, $\eta^2 = .038$. The partial eta squared of .038 indicates a small to moderate effect size, explaining approximately 3.8% of the variance of hair glucocorticoid levels in this analysis (Cohen, 1969, as in Richardson, 2011). Post-hoc analyses revealed a significant effect of TG on hair glucocorticoid concentrations only in people with schizophrenia, $F(1, 185) = 4.85$, $p = .026$, $\eta^2 = .026$. Results are presented in Table 3b and in Figures 1b and 1c.

Table 3a. – Results of ANCOVA #1 comparing the log salivary glucocorticoid means of TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants, when adjusting for age, sex and time of saliva sample.

Variable	F	df	p-value	Partial eta squared
Group (schizophrenia/control)	7.208	1	.008	.020
TG IgG (presence/absence)	0.339	1	.561	.001
Group * TG IgG	0.063	1	.801	.000
Age	0.471	1	.493	.001
Sex	0.331	1	.565	.001
Time of saliva sample	6.938	1	.009	.020

Table 3b. – Results of ANCOVA #2 comparing the log hair glucocorticoid means of TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants, with the potential confounders age and sex.

Variable	F	df	p-value	Partial eta squared
Group (schizophrenia/control)	8.626	1	.004	.045
TG IgG (presence/absence)	0.048	1	.827	.000
Group * TG IgG	7.232	1	.008	.038
Age	3.381	1	.068	.018
Sex	2.308	1	.130	.012

Figure 1a. – Log salivary glucocorticoid adjusted means for TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants.

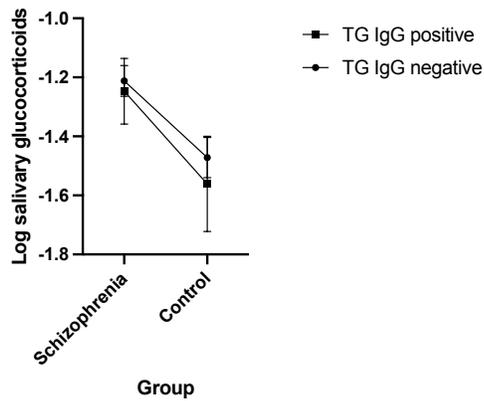


Figure 1b. – Log hair glucocorticoid means for TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants.

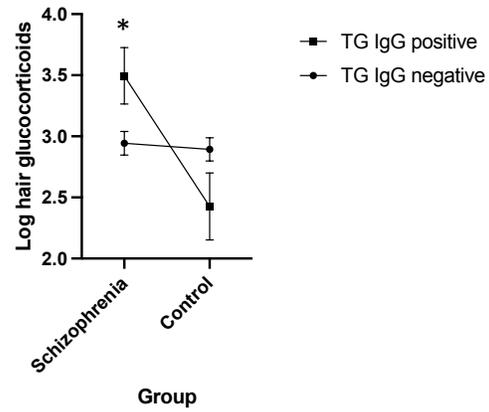


Figure 1c. – Salivary glucocorticoid adjusted means for TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants.

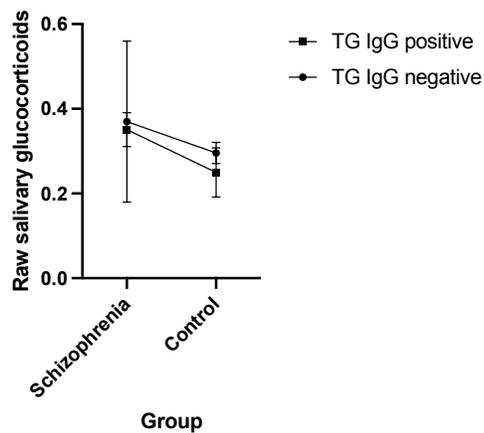
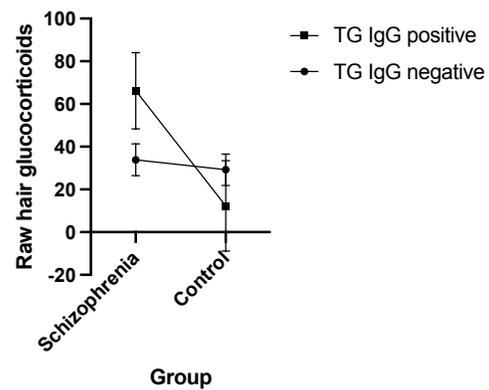


Figure 1d. – Hair glucocorticoid means for TG infected and non-infected people with schizophrenia and control participants.



Note. Results of the ANCOVA analyses including age, sex and time of saliva sample (1a and 1c) and age and sex (1b and 1d) as covariates, error bars representing standard errors.

*p<0.05

Secondary analyses

As presented in Table 4, none of the psychotic symptoms were significantly associated with TG IgG. Therefore, in accordance with the preregistered plan, this path was not explored further.

Table 4. – P-values of the link between TG IgG and the PSQ measures

PQS sub-scales	p-values
Hypomania	.212
Thought interference	.398
Persecution	.666
Strange experiences	.934
Perceptual abnormalities	.942
Global score	.692

For impulsivity, we found no difference in measures between TG-infected on non-infected people with schizophrenia or controls. Results are presented in Table 5.

Table 5. – P-values of the link between TG IgG and the impulsivity measures for people with schizophrenia and controls

Impulsivity sub-scales	Schizophrenia p-values	Control p-values
Negative urgency	.900	.479
Positive urgency	.579	.129
Lack of premeditation	.478	.865
Lack of perseverance	.780	.415
Sensation seeking	.203	.895

Discussion

The goal of this study was to determine whether glucocorticoid biomarkers (salivary and hair) differ in people with a diagnosis of schizophrenia and controls as a function of TG status. Potential associations between TG and psychotic symptoms and impulsivity were also examined.

First, we found that people with schizophrenia did not have TG infection in a greater proportion than controls. This result goes against the conclusions of many studies and meta-analyses published in the literature (Arias et al., 2012; Contopoulos-Ioannidis et al., 2022; Sutterland et al., 2015; Torrey et al., 2007). However, authors of two of those meta-analyses found evidence for a publication bias in favor of positive results, suggesting that the higher prevalence of TG infection in people with schizophrenia could be weaker than previously estimated (Arias et al., 2012; Sutterland et al., 2015). It is thus possible that the absence of a relationship between TG status and group (schizophrenia/control) in this study is in line with studies suffering from the drawer effect in which negative results are not published.

Analyses also showed that salivary glucocorticoid levels were significantly higher in people with schizophrenia compared to controls. This result is consistent with those of many other studies showing alterations of the HPA axis in people with schizophrenia (Bradley & Dinan, 2010; Yang et al., 2020; Zorn et al., 2017).

Concerning the salivary and hair glucocorticoid levels as a function of TG status, we found no difference in people with schizophrenia and control participants for salivary glucocorticoid levels, but hair glucocorticoid levels differed by TG status only in people with schizophrenia. Those infected with TG presented significantly higher levels of hair glucocorticoids compared to those not infected with TG.

Saliva samples were taken at different times of the day in a psychiatry emergency service where patients had arrived in crisis. It is thus possible that the context in which saliva samples were obtained explains the lack of effect on this biomarker. It is also possible that TG infection does not impact acute levels of glucocorticoids although differences emerge when we assess the long-term production of this stress hormone. Accordingly, we found greater concentrations of

glucocorticoids in 3 cm of hair samples, which represents 3 months of glucocorticoid production in people with schizophrenia infected with TG.

These results are very interesting because they go along with animal studies showing that TG infection is associated with increased levels of glucocorticoids. However, the cross-sectional nature of this study does not allow to determine the directionality of the effect. Although it is possible that elevated hair glucocorticoid levels are a result of TG infection in people with schizophrenia, increased glucocorticoid levels could also be a factor that increases vulnerability to schizophrenia in TG infected individuals. This goes in line with studies showing that the HPA axis can be altered in individuals with schizophrenia (Bradley & Dinan, 2010; Yang et al., 2020; Zorn et al., 2017). Some studies also showed that glucocorticoids can inhibit the animal's immune response to TG, facilitating its replication (Lindberg & Frenkel, 1977; Shen et al., 2016; Wang et al., 2014). This could lead to an increased risk of developing schizophrenia in TG infected individuals with high hair glucocorticoid levels. Another possibility is that glucocorticoids produced by an individual at the time of TG infection amplifies its effect on the brain. Studies have shown that activation of the HPA axis can lead to an increase in blood-brain barrier permeability (Welcome & Mastorakis, 2020). Considering that TG manages to lodge permanently in the human brain cells, it is possible that stress facilitates the access of the parasite to the brain, increasing vulnerability to schizophrenia.

No association was found between TG and the different psychotic symptoms, or with the number of symptoms participants had. This suggests that TG could be linked to schizophrenia disorder without specific associations with some symptoms. It is important to take into consideration that only psychotic symptoms were assessed, which does not consider the extent of schizophrenic symptomatology (e.g., negative symptoms). This questionnaire is also a self-reported measure, which has its limits for both groups of participants tested. An additional assessment of schizophrenia symptoms from a healthcare worker or a family member, for example, could improve the reliability of the measure.

In animals, TG infection is related to high levels of glucocorticoids and to risk-taking behavior and lack of fear (Berdoy et al., 2000; Boillat et al., 2020; Fallah et al., 2021; Vyas et al., 2007). In the

present study, we assessed impulsivity as a proxy measure of risk-taking behaviors in humans. If TG-infected individuals with schizophrenia tend to put themselves in risky situations, this could lead to more frequent stress responses and explain why they produced more glucocorticoids in the last 3 months compared to TG non-infected people with schizophrenia. However, we found no differences in impulsivity measures in TG-infected schizophrenia/control participants compared to non-infected ones. This suggests that the higher hair glucocorticoid levels found in TG-infected people with schizophrenia is linked to something other than higher risk-taking behaviors. However, it is important to take into consideration that we did not use a direct measure of risk-taking behavior, which is what animal studies do. What we consider a proxy, impulsivity, was assessed through a self-report measure. This method is based on the participant's conscious evaluation of their own traits and is thus prone to many biases. A behavioral measure as the ones used in animal studies could be more representative of risk-taking behaviors.

This study is the first to show that hair glucocorticoid levels differ as a function of TG presence in people with schizophrenia. Our results suggest that HPA activity could be affected by TG in people with schizophrenia, a hypothesis that should be tested in future studies. A longitudinal study, for instance, could test whether increased hair glucocorticoid occurs as a result of TG infection or if higher hair glucocorticoid levels before the infection predicts later development of schizophrenia. More studies are needed to better understand how stress is related to TG and schizophrenia, but our results indicate that this path is worth exploring further.

In conclusion, results from this study show that TG infection is related to higher hair glucocorticoid levels in people with schizophrenia, but not in healthy controls, whereas salivary glucocorticoid does not seem to be affected by the parasite. This suggests that TG infection is linked to differences in long-term glucocorticoid secretion in people with schizophrenia, but not in short-term glucocorticoid secretion. These results highlight the relevance of exploring the role of stress in studying TG and schizophrenia.

Chapitre 3 – Discussion

Résumé des objectifs et des résultats

Dans cette étude, nous avons d'abord vérifié si les personnes avec un diagnostic de schizophrénie et les contrôles de notre échantillon différaient au niveau de la prévalence de TG et/ou des niveaux de cortisol. Les résultats montrent que la proportion de personnes avec une schizophrénie infectées par TG dans notre échantillon ne diffère pas de la proportion de contrôles infectés par le parasite. Toutefois, les niveaux de cortisol salivaires étaient plus élevés chez les personnes avec une schizophrénie en comparaison aux contrôles. Les niveaux de cortisol des cheveux ne variaient pas significativement entre les groupes.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si des mesures de cortisol provenant de la salive et des cheveux diffèrent chez des personnes avec une schizophrénie et des contrôles infectés ou non par TG. Les résultats n'indiquent aucune différence dans les niveaux de cortisol salivaire entre les participants infectés ou non par TG, et ce, autant dans le groupe schizophrène que dans le groupe contrôle. Les niveaux de cortisol des cheveux différaient selon l'infection par TG, mais seulement chez les personnes avec une schizophrénie. Plus précisément, des niveaux significativement plus élevés de cortisol des cheveux étaient retrouvés chez les personnes avec une schizophrénie infectées par TG par rapport à celles qui n'étaient pas infectées. Cette différence n'était pas retrouvée dans le groupe contrôle.

L'étude visait aussi, en objectifs secondaires, à déterminer si l'infection par TG était reliée à des symptômes psychotiques spécifiques, et si elle était associée à des différences au niveau de l'impulsivité auto-rapportée. Aucune association n'a été trouvée entre l'infection par TG et les symptômes psychotiques mesurés, ou avec le nombre de symptômes psychotiques différents. De plus, aucune différence n'a été observée dans les mesures d'impulsivité chez les personnes avec une schizophrénie ou les contrôles infectés ou non par TG.

Interprétation des résultats

Différences entre les personnes avec une schizophrénie et les contrôles

Premièrement, nous avons constaté que les personnes avec une schizophrénie n'étaient pas infectées par TG dans une plus grande proportion que les contrôles. Tel que mentionné précédemment, le lien entre TG et schizophrénie est soutenu par de nombreuses études, tel que rapporté par les méta-analyses sur le sujet (Arias et al., 2012; Contopoulos-Ioannidis et al., 2022; Sutterland et al., 2015; Torrey et al., 2007). Par contre, il est important de spécifier que des auteurs rapportent la présence de biais de publication en faveur des résultats positifs dans les études sur le lien entre TG et la schizophrénie (Arias et al., 2012; Sutterland et al., 2015). En recherche, les résultats significatifs sont généralement priorisés aux dépens des résultats non significatifs. Ces derniers demeurent donc souvent non publiés, ce qu'on appelle « l'effet tiroir » (Laitin et al., 2021). Cela fait en sorte qu'une grande partie des résultats de recherche obtenus, qui contiennent de l'information valide et pertinente, ne sont jamais partagés et diffusés pour être lus par les autres chercheurs. Cela peut faussement augmenter la certitude envers certains effets retrouvés et/ou laisser croire à des effets de plus grande ampleur qu'ils le sont réellement. Ainsi, l'association entre TG et la schizophrénie pourrait être plus faible que précédemment estimée. Il est donc possible que l'absence de relation entre l'infection par TG et le groupe (schizophrénie/contrôle) dans cette étude concorde avec des études souffrant de « l'effet tiroir » dans lesquelles les résultats négatifs ne sont pas publiés.

Des analyses préliminaires ont également montré que les niveaux de cortisol salivaires étaient significativement plus élevés chez les personnes avec un diagnostic de schizophrénie par rapport aux contrôles. Les niveaux de cortisol des cheveux étaient aussi plus élevés dans le groupe schizophrène, mais la différence n'était pas significative. Ces résultats sont cohérents avec ceux de nombreuses autres études sur le fonctionnement de l'axe HPS chez les personnes avec une schizophrénie. En effet, bien que plusieurs études qui se sont penchées sur le fonctionnement de l'axe HPS chez les personnes avec une schizophrénie rapportent des différences au niveau de la sécrétion de cortisol chez cette population, les résultats restent très hétérogènes (Bradley & Dinan, 2010; Yang et al., 2020; Zorn et al., 2017).

Concentrations de cortisol selon TG

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si les niveaux de cortisol salivaire et des cheveux diffèrent chez les individus avec un diagnostic de schizophrénie et les contrôles en fonction de l'infection par TG. Nous n'avons trouvé aucune différence dans les niveaux de cortisol salivaire, mais les niveaux de cortisol des cheveux étaient significativement plus élevés chez les individus avec une schizophrénie infectés par le parasite. Aucune différence n'était retrouvée chez les contrôles.

Cortisol salivaire

Les données utilisées dans ce projet proviennent de la banque signature. Cette banque d'échantillons biologiques et de données cliniques et psychosociales a été formée grâce à un projet de grande envergure, le Projet Signature, mis en place à l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal (IUSMM) en 2012. Un grand nombre de mesures, allant bien au-delà de ce qui a été utilisé dans le cadre de cette étude, sont récoltées chez les patients admis à l'hôpital de l'IUSMM. Ceci en fait une source de données d'exception pour la recherche en santé mentale. Cependant, considérant les conditions de la collecte des données, il n'a pas été possible de recueillir les échantillons de salive au même moment pour tous les participants. Ceux-ci ont donc été prélevés à différents moments de la journée dans un service d'urgence psychiatrique où des personnes étaient arrivées en crise. Bien que nous ayons contrôlé statistiquement pour le moment de la journée (am ou pm) auquel les échantillons de salive ont été obtenus, une part de la variabilité du cortisol salivaire due au cycle circadien peut tout de même être présente et avoir influencé les résultats obtenus. Ainsi, une mesure plus fiable serait obtenue en récoltant les échantillons de salive au même moment pour chacun des participants. Ensuite, puisque les échantillons ont été obtenus à l'arrivée des personnes à l'hôpital psychiatrique, l'état dans lequel elles se trouvaient était particulier et fort probablement non représentatif de leur quotidien. Il est également possible que de grandes différences interindividuelles soient survenues au niveau du cortisol salivaire simplement en raison de leurs divers états de santé au moment de la collecte des données. En effet, il est probable que certains individus soient arrivés à l'hôpital dans un état de crise grave, alors que d'autres y aient été admis pour des raisons moins urgentes. La mesure salivaire de cortisol étant fortement influencée par le contexte au moment de la prise de

l'échantillon, ceci pourrait expliquer l'absence d'effet retrouvé sur ce biomarqueur. Il est également possible qu'il n'existe aucune différence dans les niveaux de cortisol salivaire en fonction de l'infection par TG, bien que des différences apparaissent lorsque nous évaluons la production à long terme de cette hormone de stress.

Cortisol des cheveux

Les résultats montrent des concentrations plus élevées de cortisol dans les échantillons de cheveux des personnes avec une schizophrénie infectées par TG en comparaison aux personnes avec une schizophrénie non infectées. Dans cette étude, 3 cm de cheveux ont été analysés, ce qui représente la production de cortisol au cours des 3 mois précédant l'admission des personnes à l'hôpital. Ce résultat supporte l'hypothèse émise dans cette étude selon laquelle l'infection par TG pourrait être associée à une augmentation des concentrations de glucocorticoïdes. En ce sens, il est possible que les comportements des personnes avec une schizophrénie dans les 3 mois précédant leur admission à l'hôpital les aient poussés à se retrouver dans davantage de situations stressantes, ce qui expliquerait les niveaux plus élevés de cortisol dans les cheveux. Il est important de noter que considérant que les infections maternelles durant la grossesse peuvent avoir plusieurs conséquences futures sur l'enfant à naître dont, entre autres, un plus haut risque de développer une schizophrénie, il est aussi possible que les résultats obtenus soient expliqués par les conséquences d'une infection fœtale plutôt que postnatale (Stilo & Murray, 2019). De plus, puisque nous ignorons à quel moment les participants de l'étude ont été infectés par TG et ont développé la schizophrénie, il est impossible de conclure que l'infection parasitaire ait mené à des augmentations des niveaux de cortisol des cheveux chez les personnes avec une schizophrénie. En effet, il est tout à fait possible que de hautes concentrations de cortisol avant l'infection par le parasite soit un facteur de risque augmentant la vulnérabilité à la schizophrénie chez ces individus.

Effectivement, même si la schizophrénie est reliée à des différences au niveau de l'activité de l'axe HPS chez les personnes touchées, on sait également que le stress peut être un facteur de risque pour le développement de ce trouble (Bradley & Dinan, 2010; Stilo & Murray, 2019; Yang et al., 2020; Zorn et al., 2017). De plus, des études animales ont montré que les glucocorticoïdes peuvent favoriser la répllication de TG, ce qui suggère que le cortisol pourrait augmenter les

impacts physiologiques, et potentiellement psychologiques, de ce parasite chez l'humain (Lindberg & Frenkel, 1977; Shen et al., 2016; Wang et al., 2014).

Une explication alternative à ce résultat est que le cortisol produit par un individu au moment de l'infection par TG amplifie son effet sur le cerveau. Tel que mentionné précédemment, TG parvient à accéder au cerveau. Pourtant, celui-ci est protégé par la barrière hémato-encéphalique qui restreint le transport de substances potentiellement nocives (dont les parasites) du sang vers le cerveau (Masocha & Kristensson, 2012). Même si plusieurs hypothèses ont été émises, la (ou les) façon par laquelle TG arrive à traverser cette barrière n'est pas connue à ce jour (Elsheikha et al., 2020; Ross et al., 2022). Toutefois, un élément intéressant à prendre en compte est le stress. Des études ont montré que l'activation de l'axe HPS peut entraîner une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (Welcome & Mastorakis, 2020). Ainsi, il est possible que le stress physiologique facilite le passage du parasite vers le cerveau, favorisant ainsi l'apparition de symptômes psychologiques et augmente la vulnérabilité à la schizophrénie.

Finalement, les plus hautes concentrations de cortisol des cheveux retrouvées chez les personnes avec une schizophrénie infectées par le parasite pourraient également résulter d'une plus grande activation immunitaire. En effet, il est connu que des niveaux d'inflammation élevés sont souvent retrouvés dans cette population (Ermakov et al., 2022). Cette plus grande activité immunitaire, combinée à la réponse immunitaire du corps en réponse à l'infection par TG, pourrait mener à une plus grande production de cortisol à long terme. En effet, il est connu que la production de certaines cytokines pro-inflammatoires peut mener à la sécrétion de glucocorticoïdes (Silverman & Sternberg, 2012).

Afin d'élucider comment l'activité de l'axe HPS pourrait être affectée par TG et/ou comment elle peut jouer un rôle dans le développement de la schizophrénie, il serait pertinent de mener une étude longitudinale. Ceci permettrait d'identifier si les plus hauts niveaux de cortisol dans les cheveux chez les individus avec un diagnostic de schizophrénie sont présents avant l'infection par TG, ou si la sécrétion de cortisol augmente à la suite de l'infection par le parasite.

Symptômes psychotiques et impulsivité

Aucune association n'a été observée entre TG et les symptômes psychotiques mesurés, ou avec le nombre de symptômes que les participants avaient. Ces résultats suggèrent que c'est réellement le diagnostic de schizophrénie, et non pas un ou des symptômes plus spécifiques, qui seraient associés à une plus grande prévalence de TG. Par contre, il est important de prendre en considération que la mesure utilisée n'évaluait que les symptômes psychotiques, et ne permettait donc pas de mesurer tous les symptômes associés à ce trouble. En effet, les symptômes psychotiques ne constituent qu'une partie (bien que centrale) des affects vécus par les individus atteints de schizophrénie. Des symptômes négatifs, tels qu'une diminution de la motivation et de l'expression émotionnelle, ou des symptômes cognitifs sont souvent présents (American Psychiatric Association, 2015). De plus, cette mesure ne détermine que la présence ou l'absence des symptômes et non pas la sévérité de ceux-ci, ce qui constitue une limite importante. Ce questionnaire est également une mesure auto-rapportée, méthode pertinente et validée, mais qui comporte tout de même ses limites pour tous les participants à l'étude. Premièrement, la schizophrénie est malheureusement un trouble mental qui est toujours grandement stigmatisé de nos jours. Des études indiquent même qu'il ferait partie des troubles mentaux les plus stigmatisés par les professionnels en santé mentale (Valery & Prouteau, 2020). Considérant que la mesure utilisée dans cette étude est auto-rapportée et qu'elle a été complétée dans un milieu de santé, il est possible que les participants n'aient pas rapporté tous leurs symptômes de façon véridique dans le but de se présenter de façon plus favorable (biais de désirabilité sociale). De plus, il est connu que chez certains individus, les psychoses sont associées à un manque de conscience de leur maladie (American Psychiatric Association, 2015). Ainsi, les informations rapportées par les personnes avec une schizophrénie pourraient avoir été inexactes en raison d'une méconnaissance de leurs propres symptômes.

Dans les études futures, il serait intéressant d'approfondir les liens entre TG et les symptômes de schizophrénie à l'aide de mesures plus diversifiées. Principalement, il serait nécessaire d'évaluer l'importance des symptômes négatifs et cognitifs chez les patients infectés ou non par TG, puisqu'il est possible que ceux-ci soient davantage touchés. De plus, afin d'assurer une mesure plus juste et moins à risque de biais, il serait intéressant de paier les informations rapportées par

la personne vivant avec une schizophrénie à des informations externes provenant par exemple du médecin traitant ou des proches.

Les résultats de cette étude concordent avec l'hypothèse que TG mènerait à davantage de réponses de stress chez les personnes avec une schizophrénie, ce qui pourrait être relié à une augmentation des comportements de prises de risque. Afin d'approfondir les connaissances à ce sujet, nous avons décidé de mener des analyses secondaires qui permettraient de vérifier si, dans notre échantillon, TG était associé à plus d'impulsivité. Les résultats obtenus ne montrent aucune différence dans les mesures d'impulsivités utilisées entre les individus infectés ou non par TG, et ce, autant chez les personnes avec une schizophrénie que chez les contrôles. Puisque l'impulsivité est reliée à la prise de risque, ces résultats suggèrent que les différences dans les niveaux de cortisol des cheveux trouvées chez les personnes avec une schizophrénie infectées ou non par TG pourraient être reliées à autre chose qu'à une augmentation des comportements risqués. Par contre, il est important de prendre en considération que l'impulsivité a été évaluée par un questionnaire auto-rapporté. Puisqu'elle repose sur une évaluation individuelle de sa propre condition, il est connu que cette méthode est sujette à de nombreux biais tels que le biais de désirabilité sociale, ou même simplement une conscience inexacte de son propre état psychologique. De plus, en raison des contraintes reliées au Projet Signature, une version abrégée du questionnaire d'impulsivité a été utilisée. Bien que cette version courte ait été validée, elle comporte seulement 20 items (en comparaison à 57 dans la version originale), et ce, pour mesurer 5 facettes différentes de l'impulsivité. Considérant cela, il est possible que l'absence de différences au niveau de l'impulsivité des personnes vivant avec une schizophrénie et des contrôles infectés ou non par TG soit simplement expliquée par la mesure utilisée.

Considérant ces limites, il serait pertinent de mesurer la prise de risque directement au moyen de questionnaires tels que le *Domain-Specific Risk-Taking scale* (DOSPERT) dans des études ultérieures (Blais & Weber, 2006). Il serait aussi intéressant d'intégrer des mesures comportementales, ce qui constituerait un bon complément aux questionnaires auto-rapportés. Par exemple, le *Balloon Analogue Risk-Task* (BART) est une mesure comportementale de la prise de risque communément utilisée en recherche (Lejuez et al., 2002). Cette tâche informatisée propose aux participants de gagner de l'argent en gonflant un ballon virtuel. Chaque pompe d'air

leur fait gagner de l'argent, mais si le ballon éclate, ils perdent tout. Les participants doivent alors décider à quel moment ils arrêtent de gonfler leur ballon.

Conclusion

En conclusion, cette étude est la première à montrer que les niveaux de cortisol des cheveux diffèrent en fonction de la présence de TG chez les personnes avec un diagnostic de schizophrénie. Les résultats montrent que cet effet n'est pas retrouvé chez les participants contrôles en santé, chez qui les concentrations de cortisol des cheveux ne diffèrent pas selon l'infection par TG. Les résultats obtenus suggèrent également que le cortisol salivaire ne semble pas être affecté par le parasite. Étonnamment, les personnes avec une schizophrénie ne différaient pas des contrôles au niveau de la prévalence de TG, ce qui diverge de la majorité des résultats publiés à ce sujet. Finalement, ni les symptômes psychotiques mesurés ni les traits d'impulsivité ne différaient entre les participants infectés ou non par TG. Ces résultats soulignent la pertinence d'examiner les biomarqueurs de stress dans l'étude de TG et de la schizophrénie.

Références bibliographiques

- Abdelazeem, H., Moddawe, G., Ahmed, S. A., & Abdrabo, A. A. (2015). *Assessment of Level of Cortisol Hormone in Patients with Toxoplasmosis*. 4(12), 55-57.
- American Psychiatric Association. (2015). *DSM-5: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (traduit par J.-D. Guelfi et M.-A. Crocq; 5e éd.)*. (Elsevier Masson.).
- Arias, I., Sorlozano, A., Villegas, E., Luna, J. de D., McKenney, K., Cervilla, J., Gutierrez, B., & Gutierrez, J. (2012). Infectious agents associated with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 136(1), 128-136. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.10.026>
- Banks, W. A. (2012). Brain meets body: The blood-brain barrier as an endocrine interface. *Endocrinology*, 153(9), 4111-4119. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1435>
- Bebbington, P., & Nayani, T. (1995). The Psychosis Screening Questionnaire. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 5(1), 11-19.
- Berdoy, M., Webster, J. P., & Macdonald, D. W. (2000). Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Proceedings. Biological Sciences*, 267(1452), 1591-1594. <https://doi.org/10.1098/rspb.2000.1182>
- Billieux, J., Rochat, L., Ceschi, G., Carré, A., Offerlin-Meyer, I., Defeldre, A.-C., Khazaal, Y., Besche-Richard, C., & Van der Linden, M. (2012). Validation of a short French version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Comprehensive Psychiatry*, 53(5), 609-615. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.09.001>
- Blais, A.-R., & Weber, E. U. (2006). A Domain-Specific Risk-Taking (DOSPERT) scale for adult populations. *Judgment and Decision Making*, 1(1), 33-47. <https://doi.org/10.1017/S1930297500000334>
- Boillat, M., Hammoudi, P.-M., Dogga, S. K., Pagès, S., Goubran, M., Rodriguez, I., & Soldati-Favre, D. (2020). Neuroinflammation-Associated Aspecific Manipulation of Mouse Predator Fear by *Toxoplasma gondii*. *Cell Reports*, 30(2), 320-334.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.019>
- Bradley, A. J., & Dinan, T. G. (2010). A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis

- function in schizophrenia : Implications for mortality. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), 91-118. <https://doi.org/10.1177/1359786810385491>
- Canada. (2008). *Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes : Composante annuelle*. Ottawa: Statistiques Canada.
- Clinchy, M., Sheriff, M. J., & Zanette, L. Y. (2013). Predator-induced stress and the ecology of fear. *Functional Ecology*, 27(1), 56-65. <https://doi.org/10.1111/1365-2435.12007>
- Coccaro, E. F., Lee, R., Groer, M. W., Can, A., Coussons-Read, M., & Postolache, T. T. (2016). Toxoplasma gondii Infection : Relationship With Aggression in Psychiatric Subjects. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(3), 21105. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09621>
- Cohen, J. (1969). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Academic Press.
- Contopoulos-Ioannidis, D. G., Gianniki, M., Ai-Nhi Truong, A., & Montoya, J. G. (2022). Toxoplasmosis and Schizophrenia : A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence and Associations and Future Directions. *Psychiatric Research and Clinical Practice*, 4(2), 48-60. <https://doi.org/10.1176/appi.prcp.20210041>
- Cook, T. B., Brenner, L. A., Cloninger, C. R., Langenberg, P., Igbide, A., Giegling, I., Hartmann, A. M., Konte, B., Friedl, M., Brundin, L., Groer, M. W., Can, A., Rujescu, D., & Postolache, T. T. (2015). “Latent” infection with Toxoplasma gondii : Association with trait aggression and impulsivity in healthy adults. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.09.019>
- Dawkins, R. (1982). *The Extended Phenotype : The Long Reach of the Gene*. Oxford University Press.
- Dubey, J. P. (2008). The history of Toxoplasma gondii—The first 100 years. *The Journal of Eukaryotic Microbiology*, 55(6), 467-475. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2008.00345.x>
- El-Gebaly, N., Abd-Eltawab, M., Hamed, A., Mahfouz, N., Adel, S., Mahfoz, A., Rehan, M., & Elsebaei, E. (2019). Insights into the interplay of latent toxoplasmosis, testosterone, cortisol and oxidative stress in screened schizophrenic patients in Egypt. *Parasitologists United Journal*, 12(2), 102-109. <https://doi.org/10.21608/puj.2019.11819.1040>

- Elsheikha, H. M., Marra, C. M., & Zhu, X.-Q. (2020). Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Cerebral Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(1), 10.1128/cmr.00115-19. <https://doi.org/10.1128/cmr.00115-19>
- Ermakov, E. A., Melamud, M. M., Buneva, V. N., & Ivanova, S. A. (2022). Immune System Abnormalities in Schizophrenia: An Integrative View and Translational Perspectives. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 880568. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.880568>
- Fallah, M., Ehsan, T. S., Salehi, I., Maghsood, A. H., Matini, M., & Pooyandehrahan, A. (2021). Effect of Acute Toxoplasmosis on Anxiety and Cortisol and Interleukin-17 Levels in Male Rats: An Experimental Study. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 23(3), Article 3. <https://doi.org/10.5812/zjrms.95733>
- Flegr, J., Lenochová, P., Hodný, Z., & Vondrová, M. (2011). Fatal Attraction Phenomenon in Humans – Cat Odour Attractiveness Increased for Toxoplasma-Infected Men While Decreased for Infected Women. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 5(11), e1389. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001389>
- Flegr, 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), e90203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090203>
- Haddad, P. M., & Correll, C. U. (2018). The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: A review of recent meta-analyses. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(11), 303-318. <https://doi.org/10.1177/2045125318781475>
- Hakami, R. M., Alnaami, A. A., Shbeeli, K. A., Al Suhaym, A. Y., Khormi, B. H., Faqihi, I. H., Hadi, I. H., Kulaybi, K. M., & Mawkili, S. I. (2022). Association Between Childhood Exposure to Pet Cats and Later Diagnosis of Schizophrenia: A Case-Control Study in Saudi Arabia. *Cureus*, 14(12), e32401. <https://doi.org/10.7759/cureus.32401>
- Hughes, D. P., & Libersat, F. (2019). Parasite manipulation of host behavior. *Current Biology: CB*, 29(2), R45-R47. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.12.001>
- Johnson, S. K., Fitz, M. A., Lerner, D. A., Calhoun, D. M., Beldon, M. A., Chan, E. T., & Johnson, P. T. J. (2018). Risky business: Linking *Toxoplasma gondii* infection and

- entrepreneurship behaviours across individuals and countries. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 285(1883), 20180822. <https://doi.org/10.1098/rspb.2018.0822>
- Johnson, S. K., & Johnson, P. T. J. (2021). *Toxoplasmosis : Recent Advances in Understanding the Link Between Infection and Host Behavior*. 9, 249-264. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-081720-111125>
- Jones, J. L., Kruszon-Moran, D., Rivera, H. N., Price, C., & Wilkins, P. P. (2014). Toxoplasma gondii seroprevalence in the United States 2009-2010 and comparison with the past two decades. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 90(6), 1135-1139. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0013>
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4), 313-333. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)90013-2](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90013-2)
- Kirschbaum, C., Tietze, A., Skoluda, N., & Dettenborn, L. (2009). Hair as a retrospective calendar of cortisol production-Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.024>
- Kocazeybek, B., Oner, Y. A., Turksoy, R., Babur, C., Cakan, H., Sahip, N., Unal, A., Ozaslan, A., Kılıc, S., Saribas, S., Aslan, M., Taylan, A., Koc, S., Dirican, A., Uner, H. B., Oz, V., Ertekin, C., Kucukbasmaci, O., & Torun, M. M. (2009). Higher prevalence of toxoplasmosis in victims of traffic accidents suggest increased risk of traffic accident in Toxoplasma-infected inhabitants of Istanbul and its suburbs. *Forensic Science International*, 187(1), 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.03.007>
- Laitin, D. D., Miguel, E., Alrababa'h, A., Bogdanoski, A., Grant, S., Hoerberling, K., Hyunjung Mo, C., Moore, D. A., Vazire, S., Weinstein, J., & Williamson, S. (2021). Reporting all results efficiently : A RARE proposal to open up the file drawer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(52), e2106178118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2106178118>
- Lecomte, T., Potvin, S., Samson, C., Francoeur, A., Hache-Labelle, C., Gagné, S., Boucher, J.,

- Bouchard, M., & Mueser, K. T. (2019). Predicting and preventing symptom onset and relapse in schizophrenia-A metareview of current empirical evidence. *Journal of Abnormal Psychology, 128*(8), 840-854. <https://doi.org/10.1037/abn0000447>
- Lejuez, C. W., Read, J. P., Kahler, C. W., Richards, J. B., Ramsey, S. E., Stuart, G. L., Strong, D. R., & Brown, R. A. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk taking : The Balloon Analogue Risk Task (BART). *Journal of Experimental Psychology. Applied, 8*(2), 75-84. <https://doi.org/10.1037//1076-898x.8.2.75>
- Lindberg, R. E., & Frenkel, J. K. (1977). Cellular immunity to toxoplasma and besnoitia in hamsters : Specificity and the effects of cortisol. *Infection and Immunity, 15*(3), 855-862.
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition : Implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition, 65*(3), 209-237. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.02.007>
- Lupien, S. J., Ouellet-Morin, I., Hupbach, A., Tu, M. T., Buss, C., Walker, D., Pruessner, J., & McEwen, B. S. (2006). Beyond the stress concept : Allostatic load--a developmental biological and cognitive perspective. Dans *Developmental psychopathology : Developmental neuroscience, Vol. 2, 2nd ed* (p. 578-628). John Wiley & Sons, Inc.
- Lynam, D. R., Smith, G., Whiteside, S. P., & Cyder, M. (2006). *The UPPS-P: Assessing five personality pathways to impulsive behavior.*
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Laurens, K. R., & Carr, V. J. (2011). A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophrenia Research, 133*(1), 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.020>
- Matta, S. K., Rinkenberger, N., Dunay, I. R., & Sibley, L. D. (2021). Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system. *Nature Reviews. Microbiology, 19*(7), 467-480. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00518-7>
- Moore, J. (2013). An overview of parasite-induced behavioral alterations—And some lessons from bats. *The Journal of Experimental Biology, 216*(Pt 1), 11-17. <https://doi.org/10.1242/jeb.074088>

- O'Dwyer, K., Dargent, F., Forbes, M. R., & Koprivnikar, J. (2020). Parasite infection leads to widespread glucocorticoid hormone increases in vertebrate hosts: A meta-analysis. *Journal of Animal Ecology*, *89*(2), 519-529. <https://doi.org/10.1111/1365-2656.13123>
- Ouzir, M. (2013). Impulsivity in schizophrenia: A comprehensive update. *Aggression and Violent Behavior*, *18*(2), 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2012.11.014>
- Pappas, G., Roussos, N., & Falagas, M. E. (2009). Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology*, *39*(12), 1385-1394. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003>
- Poirotte, C., Kappeler, P. M., Ngoubangoye, B., Bourgeois, S., Moussodji, M., & Charpentier, M. J. E. (2016). Morbid attraction to leopard urine in *Toxoplasma*-infected chimpanzees. *Current Biology: CB*, *26*(3), R98-99. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.12.020>
- Postolache, T. T., Wadhawan, A., Rujescu, D., Hoisington, A. J., Dagdag, A., Baca-Garcia, E., Lowry, C. A., Okusaga, O. O., & Brenner, L. A. (2021). *Toxoplasma gondii*, Suicidal Behavior, and Intermediate Phenotypes for Suicidal Behavior. *Frontiers in Psychiatry*, *12*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.665682>
- Ralph, C. R., & Tilbrook, A. J. (2016). INVITED REVIEW: The usefulness of measuring glucocorticoids for assessing animal welfare. *Journal of Animal Science*, *94*(2), 457-470. <https://doi.org/10.2527/jas.2015-9645>
- Ranabir, S., & Reetu, K. (2011). Stress and hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *15*(1), 18. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.77573>
- Reddy, L. F., Lee, J., Davis, M. C., Altshuler, L., Glahn, D. C., Miklowitz, D. J., & Green, M. F. (2014). Impulsivity and risk taking in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *39*(2), 456-463. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.218>
- Richardson, J. T. E. (2011). Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. *Educational Research Review*, *6*(2), 135-147. <https://doi.org/10.1016/j.edurev.2010.12.001>

- Rohde, K. (2013). Parasitism. Dans S. A. Levin (Éd.), *Encyclopedia of Biodiversity (Second Edition)* (p. 656-673). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384719-5.00103-9>
- Shen, B., Yuan, Y., Cheng, J., Pan, M., Xia, N., Zhang, W., Wang, Y., Zhou, Y., & Zhao, J. (2016). Activation of chronic toxoplasmosis by transportation stress in a mouse model. *Oncotarget*, 7(52), 87351-87360. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13568>
- Shirbazou, S., Abasian, L., & Meymand, F. T. (2011). Effects of *Toxoplasma gondii* infection on plasma testosterone and cortisol level and stress index on patients referred to Sina hospital, Tehran. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 4(3). <https://brieflands.com/articles/jjm-72449.html#abstract>
- Silverman, M. N., & Sternberg, E. M. (2012). Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates : From HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1261, 55-63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x>
- Stalder, T., & Kirschbaum, C. (2012). Analysis of cortisol in hair – State of the art and future directions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(7), 1019-1029. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.02.002>
- Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 21(10), 100. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Sutterland, A. L., Fond, G., Kuin, A., Koeter, M. W. J., Lutter, R., van Gool, T., Yolken, R., Szoke, A., Leboyer, M., & de Haan, L. (2015). Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction : Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 132(3), 161-179. <https://doi.org/10.1111/acps.12423>
- Sutterland, A. L., Mounir, D. A., Ribbens, J. J., Kuiper, B., van Gool, T., & de Haan, L. (2020). *Toxoplasma gondii* Infection and Clinical Characteristics of Patients With Schizophrenia : A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin Open*, 1(1), sgaa042. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa042>
- Torrey, E. F. (2022). *Parasites, Pussycats and Psychosis The Unknown Dangers of Human*

Toxoplasmosis (Springer Nature). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-86811-6>

- Torrey, E. F., Bartko, J. J., Lun, Z.-R., & Yolken, R. H. (2007). Antibodies to *Toxoplasma gondii* in Patients With Schizophrenia : A Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 729-736. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl050>
- Torrey, E. F., Rawlings, R., & Yolken, R. H. (2000). The antecedents of psychoses : A case-control study of selected risk factors. *Schizophrenia Research*, 46(1), 17-23. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00237-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00237-6)
- Torrey, E. F., Simmons, W., & Yolken, R. H. (2015). Is childhood cat ownership a risk factor for schizophrenia later in life? *Schizophrenia Research*, 165(1), 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.03.036>
- Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (1995). Could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats? *Schizophrenia Bulletin*, 21(2), 167-171. <https://doi.org/10.1093/schbul/21.2.167>
- Valery, K.-M., & Prouteau, A. (2020). Schizophrenia stigma in mental health professionals and associated factors : A systematic review. *Psychiatry Research*, 290, 113068. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113068>
- Vyas, A., Kim, S.-K., Giacomini, N., Boothroyd, J. C., & Sapolsky, R. M. (2007). Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(15), 6442-6447. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608310104>
- Wahbeh, M. H., & Avramopoulos, D. (2021). Gene-Environment Interactions in Schizophrenia : A Literature Review. *Genes*, 12(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/genes12121850>
- Wang, T., Gao, J.-M., Yi, S.-Q., Geng, G.-Q., Gao, X.-J., Shen, J.-L., Lu, F.-L., Wen, Y.-Z., Hide, G., & Lun, Z.-R. (2014). *Toxoplasma gondii* infection in the peritoneal macrophages of rats treated with glucocorticoids. *Parasitology Research*, 113(1), 351-358. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3661-3>
- Welcome, M. O., & Mastorakis, N. E. (2020). Stress-induced blood brain barrier disruption : Molecular mechanisms and signaling pathways. *Pharmacological Research*, 157, 104769.

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104769>

World Health Organization. (2022, janvier 10). *Schizophrenia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

Wright, K. D., Hickman, R., & Laudenslager, M. L. (2015). Hair Cortisol Analysis : A Promising Biomarker of HPA Activation in Older Adults. *The Gerontologist*, 55(Suppl_1), S140-S145. <https://doi.org/10.1093/geront/gnu174>

Yang, F., Cao, X., Sun, X., Wen, H., Qiu, J., & Xiao, H. (2020). Hair Cortisol Is Associated With Social Support and Symptoms in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.572656>

Yereli, K., Balcioğlu, I. C., & Ozbilgin, A. (2006). Is *Toxoplasma gondii* a potential risk for traffic accidents in Turkey? *Forensic Science International*, 163(1-2), 34-37. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2005.11.002>

Zorn, J. V., Schür, R. R., Boks, M. P., Kahn, R. S., Joëls, M., & Vinkers, C. H. (2017). Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders : A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.036>