



Marqueurs inflammatoires et troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie : une revue de la littérature

Dimitrios Zampetas

► To cite this version:

Dimitrios Zampetas. Marqueurs inflammatoires et troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie : une revue de la littérature. Psychiatrie et santé mentale. 2022. dumas-04069183

HAL Id: dumas-04069183

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04069183>

Submitted on 19 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Année 2022

N° de thèse : 2022-147

**Marqueurs Inflammatoires et Troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie :
Une revue de la littérature**

Thèse présentée et soutenue publiquement le
13 octobre 2022

Pour obtenir le diplôme d'État de
Docteur en Médecine

Diplôme d'Études Spécialisées de Psychiatrie

Par

Monsieur ZAMPETAS Dimitrios

Né le 05 Septembre 1992

PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur JEHEL Louis

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur FARDELLONE Patrice

Monsieur le Professeur SCHMIDT Jean

DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur CARPENTIER Alexandre

DEDICACES

Aux membres de mon jury,

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Louis JEHEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Psychiatrie

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de porter attention à ce travail.
Veuillez recevoir mes sincères remerciements et l'expression de ma profonde reconnaissance.*

A mon jury,

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Rhumatologie)

Pôle "Autonomie"

*Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ma thèse.
Veuillez agréer l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.*

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine interne

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en participant à ce jury de thèse.

Veillez croire en l'expression de ma profonde gratitude.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Alexandre Carpentier

Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux en Région

Chef du Service Pathologies Résistantes (SPR)

Pôle Ressource Évaluation et Réhabilitation Psycho-Sociale (PRERPS)

Centre Hospitalier Isarien de Clermont de l'Oise - Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens-Picardie

Tu me fais l'honneur d'être mon directeur de thèse.

Je tiens à te remercier pour ton accompagnement rigoureux, ton professionnalisme, ta patience et ta bienveillance tout au long de la rédaction de ce travail. Sois assuré de toute ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A ma sœur Athanasia, qui a fait preuve d'un soutien indéfectible avec sa présence et ses encouragements inestimables.

A mes parents, qui m'ont permis de réaliser ces études de médecine.

A mes grands-parents, merci pour votre bienveillance, vos conseils et votre présence à mes côtés.

A mes amis, à cette amitié qui perdure malgré nos changements de vie, j'espère vous garder près de moi encore longtemps.

A l'ensemble des co-internes et des chefs rencontrés tout au long de l'internat qui m'ont transmis leurs connaissances et leur expérience, et ont contribué à me former à ma future pratique.

Aux équipes infirmières, qui m'ont beaucoup apporté durant mes années d'études.

Aux patients, les premiers concernés, auprès de qui j'apprends toujours plus chaque jour.

Table des matières

1. INTRODUCTION	11
1.1 Schizophrénie	11
1.1.1 Épidémiologie	11
1.1.2 Modèle physiopathologique : le modèle neurodéveloppemental	11
1.1.3 Description clinique et diagnostic	14
1.1.4 Évolution et pronostic de la maladie	15
1.1.5 Schizophrénie, rétablissement et réhabilitation psychosociale	15
1.1.6 Troubles cognitifs et schizophrénie	16
1.2 Troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie	18
1.2.1 Théorie de l'esprit et schizophrénie	18
1.2.2 Processus émotionnels et schizophrénie	21
1.2.3 Style attributionnel et schizophrénie	23
1.2.4 Perception et connaissances sociales dans la schizophrénie	24
1.3 Altérations du système immunitaire/inflammatoire dans la schizophrénie	25
1.3.1 Rappel sur les mécanismes inflammatoires	25
1.3.2 Cascade immuno-inflammatoire dans le système nerveux central et dans la schizophrénie	27
1.4 Objectif du travail	29
2. MATERIELS ET METHODES	30
2.1 Stratégie de recherche de données et sélection des études	30
2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion	30
3. RESULTATS	32
3.1 Description des études	32
3.2 Tests d'évaluation de la cognition sociale	33
3.3 Marqueurs inflammatoires explorés	36
3.4 Théorie de l'esprit et marqueurs inflammatoires	37
3.5 Processus émotionnels et marqueurs inflammatoires	38
4. DISCUSSION	42
4.1. Domaines de la cognition sociale explorés	42

4.2. Justification des marqueurs biologiques étudiés	43
4.3. Discussion des résultats de la revue	46
4.4. Limites	48
5. CONCLUSION et PERSPECTIVES	50
6. BIBLIOGRAPHIE	54
7. ANNEXES	75
7.1 Annexe 1 : Critères DSM-5 de la schizophrénie (American Psychiatric Association 2013) (270)	75
7.2 Annexe 2 : Critères CIM-11 de la schizophrénie (6A20) (271).....	76

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

CCL22 : C-C Chemokine Ligand 22

CCR4 : C-C Chemokine Receptor 4

CIM-11 : Onzième édition de la Classification Internationale des Maladies

CNV : Copy Number Variation

CRP : C Reactive Protein

CSF : Colony-stimulating factor

DISC1 : Disrupted in schizophrenia 1 gene

DMN : Default Mode Network

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DTNBP1 : Dystrobrevin-binding protein 1 gene

GAD1 : Glutamate Decarboxylase 1 gene

GRM3 : Glutamate Metabotropic Receptor 3 gene

IGF : Insulin-like growth factor

IL : Interleukin

IL-1 β : Interleukin 1 beta

IL-1R : Interleukin 1 Receptor

IL-1RA : Interleukin 1 Receptor Antagonist

IFN : Interferon

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JAK : Janus kinase

LPS : Lipopolysaccharides

MAPK : Mitogen-activated protein kinase

MDC : Macrophage-Derived Chemokine

MSCEIT : Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test

NAC : N-acetyl cysteine

NF κ B : Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer

NK : Natural killer lymphocytes

NKT : Natural killer T lymphocytes

NRG1 : Neuregulin 1 gene

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

PEP : Premier Épisode Psychotique

PESIT : Perception of Social Inference Test

PICO : Population Intervention Comparison Outcome

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

SC : Sujets contrôles

sIL-2R : Soluble Interleukin 2 receptor

SNC : Système Nerveux Central

STAT : Signal transducer and activator of transcription protein

SZ : Schizophrénie

SZA : Trouble schizo-affectif

TASIT : The Awareness of Social Inference Test

TGF : Transforming Growth Factor

Th1 : T helper lymphocytes type 1

Th2 : T helper lymphocytes type 2

TNF : Tumor Necrosis Factor

TNFR : Tumor Necrosis Factor Receptors

UHR : Ultra High Risk for psychosis groups

WRT : Waiting Room Task

1. INTRODUCTION

1.1 Schizophrénie

1.1.1 Épidémiologie

La schizophrénie est l'un des troubles médicaux les plus invalidants, classé par l'Organisation Mondiale de la Santé comme l'une des dix principales maladies contribuant à la charge mondiale de morbidité. Les principales études menées dans le monde au cours des dix dernières années ont révélé que la prévalence annuelle de la schizophrénie se situe entre 0,5 et 1,5 %, soit une valeur médiane d'environ 1 % en population générale (1,2).

Le début de la maladie survient généralement à l'adolescence, entre 15 et 25 ans, mais peut commencer plus tôt (3) ; deux classifications ont été identifiées sur la base de l'âge de l'apparition des symptômes : la schizophrénie précoce, lorsque les symptômes psychotiques sont présents après l'âge de 13 ans, et la schizophrénie très précoce, lorsque l'apparition des symptômes a lieu à l'âge de 13 ans ou avant (4,5). La schizophrénie à début très précoce a une prévalence d'environ 1 sur 40.000 et la schizophrénies à début précoce représentent 20 % des patients (6).

Le sex-ratio est estimé à 1,4 homme pour une femme (7). Le début de la maladie commence plus tardivement chez les femmes de 3 à 5 ans en moyenne (7).

1.1.2 Modèle physiopathologique : le modèle neurodéveloppemental

Le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie est le modèle physiopathologique le plus largement accepté et prédominant dans la modélisation de l'apparition des troubles (8,9). Il établit que la maladie serait l'aboutissement de processus neurodéveloppementaux anormaux (processus maturationnels et de neuroplasticité survenant pendant l'adolescence notamment) ayant débuté des années avant l'apparition de la maladie. La schizophrénie serait donc une maladie de la plasticité cérébrale avec des atteintes à différents niveaux de l'organogenèse au développement précoce et lors de la maturation cérébrale à l'adolescence. Ces atteintes seraient liées à une vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux.

1.1.2.1 Vulnérabilité génétique

Des études familiales et particulièrement sur les jumeaux ont révélé l'existence de facteurs génétiques qui augmenteraient le risque de développer une schizophrénie, avec une héritabilité estimée à 80 %. Il existe une concentration de cas au sein des familles des individus atteints : le risque de développer une schizophrénie pour un apparenté de premier degré a été estimé à environ 10 fois celui de la population générale. Néanmoins, cette concentration de cas dans les familles n'est pas universelle à cause de certaines modifications génétiques « de novo » (variation par nombre de copies (CNV) ou mutation ponctuelle) survenant chez le patient mais non transmises par ses parents (10).

Des gènes liés à l'apparition de la schizophrénie (NRG1, GAD1, DISC1, DTNBP1, GRM3) semblent avoir un rôle important dans différents aspects du développement cérébral : prolifération et migration cellulaire, myélinisation, croissance axonale, synaptogenèse et apoptose (11). Des analyses moléculaires à partir de tissus cérébraux de patients schizophrènes ont également mis en évidence des anomalies touchant des protéines impliquées dans la plasticité cérébrale (12).

1.1.2.2 Facteurs environnementaux

L'hypothèse génétique n'étant pas suffisante pour justifier l'apparition de la schizophrénie, de nombreux facteurs environnementaux ont été élaborés comme susceptibles de participer à l'apparition de la maladie (11,13). Selon une revue de la littérature de Debnath et al. (2015), il existerait des facteurs prénataux endogènes à risque, comme les complications obstétricales (retard de croissance fœtale, hypoxie), des altérations du système gastro-intestinal (bactéries du tractus gastro-intestinal maternel détectées dans le liquide amniotique, les membranes placentaires et fœtales), des anomalies de la composition placentaire (perturbation des apports nutritionnels et hormonaux) et des anomalies du système endocrinien (concentration anormale d'hormones pendant l'embryogenèse, diabète) (14).

Plusieurs facteurs prénataux exogènes ont également été mis en évidence. Parmi ceux-ci on retrouve les agents neurotoxiques ou tératogènes, la malnutrition prénatale (carences en vitamines), les infections prénatales (*Toxoplasma gondii*, rubéole, influenza, cytomégalovirus), les stress prénataux maternels (événements anxiogènes, stress chronique, traumatismes psychiques), l'âge avancé du père (mutations de novo des spermatozoïdes), la migration et le stress psychosocial, ainsi que le lieu et la saison de naissance (vie en milieu urbain, naissances hivernales, exposition à des maladies infectieuses, température basse, raccourcissement de la

photopériode et durée de l'obscurité pendant la période automnale, faible exposition au soleil) (14,15).

Papoport et al. (2012) notent également l'importance de l'implication des facteurs postnataux dans la schizophrénie comme les traumatismes durant l'enfance en particulier la négligence physique et émotionnelle, les abus physiques, émotionnels et sexuels (15).

Enfin, il existerait des facteurs environnementaux tardifs, notamment la consommation de substances psychoactives (cannabis au premier plan) ainsi que les facteurs de stress psychosociaux (pression sociale et scolaire) (15,16).

1.1.2.3 Théorie de la « double atteinte »

Le modèle neurodéveloppemental actuel de la schizophrénie postule l'existence d'anomalies cérébrales précoces interagissant avec des anomalies ultérieures de la neuroplasticité (17).

Ces anomalies du développement et de la maturation du cerveau seraient le résultat de facteurs génétiques et/ou environnementaux (ou de leurs interactions) (11,13).

Pour considérer l'interaction des facteurs génétiques et non génétiques, Bayer s'est inspiré du modèle de tumorigenèse de Knudson et a décrit l'hypothèse de la double atteinte (two-hit hypothesis) (18).

Le dysfonctionnement d'un ou de plusieurs gènes candidats pour la schizophrénie (présents chez l'un des parents ou associé à une mutation de novo lors de la gamétogenèse) constituerait la première atteinte (période pré et périnatale) rendant le sujet vulnérable à des facteurs environnementaux responsables de modifications cérébrales précoces. La deuxième atteinte aurait lieu pendant l'adolescence, où les facteurs environnementaux seraient responsables de modifications de la maturation cérébrale. Ces atteintes intéresseraient particulièrement les processus de prolifération, différenciation, migration, organisation architecturale cellulaire, de synaptogenèse, de myélinisation et d'élagage synaptique (« pruning »).

1.1.2.4 Comorbidités somatiques et psychiatriques

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes chez les patients atteints de schizophrénie. La comorbidité liée aux troubles de l'usage de substances prédomine. Les substances les plus fréquemment utilisées par les patients atteints de schizophrénie sont la nicotine (32-92%), l'alcool (20-60%), le cannabis (12-42%), la cocaïne (15-50%) et les amphétamines (10-25%) (19-21). Les troubles anxieux sont également très fréquents au cours de la maladie, avec une prévalence estimée à 15 % pour le trouble panique, 29 % pour le trouble de stress post-

traumatique et 23 % pour le trouble obsessionnel-compulsif. La prévalence d'une comorbidité dépressive dans la schizophrénie est évaluée entre 25 et 75% (22).

Selon l'OMS, la schizophrénie est associée à une surmortalité importante avec un taux de mortalité deux à trois fois plus élevé et une diminution de l'espérance de vie d'environ 10 ans par rapport à la population générale (23). Les principales causes de décès de patients atteints de schizophrénie sont les maladies cardio et cérébro-vasculaires, métaboliques et infectieuses (24,25). En outre, la schizophrénie est une maladie hautement suicidogène (24,25) avec 30 % des patients ayant déjà fait une tentative de suicide et un taux de mortalité par suicide de 10 % (1).

1.1.3 Description clinique et diagnostic

La schizophrénie se caractérise habituellement par des distorsions fondamentales et caractéristiques de la pensée et de la perception, ainsi que par des affects inappropriés ou émoussés.

La schizophrénie se traduit par un ensemble de symptômes regroupés en syndromes :

- Le syndrome positif qui s'articule autour de deux grands symptômes : les idées délirantes et les hallucinations et leurs conséquences émotionnelles et comportementales.
- Le syndrome négatif qui se caractérise par l'émoussement affectif, soit la restriction de l'affectivité pouvant aller jusqu'à l'anesthésie affective ; le retrait social ou réduction de l'activité sociale du fait d'une perte d'intérêt ; l'alogie ou l'appauvrissement quantitatif du discours ; l'anhédonie, l'incapacité d'un sujet à ressentir des émotions positives lors de situations de vie pourtant considérées antérieurement comme plaisantes et qui est fréquemment associée à un sentiment de désintérêt diffus (perte de l'élan vital) ; l'avolition qui se définit par la réduction de l'initiation et de la poursuite d'une activité.
- Le syndrome de désorganisation ou dissociation entraînant des atteintes sur le plan cognitif, affectif, et comportemental.
- Les troubles cognitifs s'exprimant presque systématiquement et constituant une dimension centrale dans la schizophrénie.

Le diagnostic de schizophrénie repose sur les critères de diverses classifications (la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) et la onzième Classification internationale des maladies (CIM-11)) (Annexes 1 et 2).

1.1.4 Évolution et pronostic de la maladie

Historiquement, on pensait que les symptômes de la schizophrénie s'aggravaient avec le temps. La description de la démence précoce (*dementia precox*) faite par Kraepelin impliquait une évolution progressive, comme celle observée dans la démence. Cette croyance en une évolution systématiquement péjorative était si forte que, si les patients atteints de schizophrénie se rétablissaient ou connaissaient une rémission prolongée, on considérait généralement qu'ils avaient été diagnostiqués à tort. Même dans le DSM-III, les patients atteints de schizophrénie étaient décrits comme se rétablissant rarement.

Plus récemment, des études épidémiologiques sur la schizophrénie ont remis en question ce point de vue, montrant une grande hétérogénéité dans l'évolution de la maladie, certains patients obtenant une rémission complète de leurs symptômes (taux de rémission allant de 7 à 52% selon une étude récente) (26). Selon la littérature, un tiers des patients pris en charge bénéficierait d'une amélioration significative et durable ; un tiers présenterait une amélioration symptomatique et fonctionnelle partielle avec un parcours entrecoupé de rechutes et un tiers présenterait une résistance symptomatique et fonctionnelle (soit 30% de patients atteints de schizophrénie dite résistante).

Les facteurs associés à un pronostic favorable comprennent le bon fonctionnement pré-morbide (bons résultats scolaires, stabilité familiale etc.), la qualité de l'observance thérapeutique dans l'année suivant le premier épisode psychotique, la prise en charge précoce des troubles liés à l'usage de substances comorbides, l'apparition tardive et/ou soudaine de la maladie, les antécédents familiaux de troubles de l'humeur autres que la schizophrénie, la faible intensité des troubles cognitifs et des symptômes négatifs et une faible durée de psychose non traitée (27).

Les facteurs associés à un mauvais pronostic comprennent, le sexe masculin (meilleure réponse des femmes aux traitements antipsychotiques), l'âge précoce de début des symptômes, le mauvais fonctionnement pré-morbide, la présence d'un trouble lié à l'usage de substances comorbide, les antécédents familiaux de schizophrénie, l'intensité des symptômes négatifs, le défaut de conscience des troubles (faible insight) et la durée de psychose non traitée (27).

1.1.5 Schizophrénie, rétablissement et réhabilitation psychosociale

La réhabilitation psychosociale, le rétablissement et l'inclusion des personnes souffrant de troubles psychiques sont aujourd'hui considérées comme des priorités de santé. Ils occupent

une place importante dans le projet territorial de santé mentale (Décret n° 2017-1200 du 27 juillet 2017 relatif au projet territorial de santé mentale).

Le rétablissement ne fait pas référence à une guérison clinique ou à une disparition des symptômes mais à une possibilité de redonner au patient du sens à sa vie à travers des activités et un mode de vie satisfaisant. C'est un modèle à quatre dimensions (28):

- Rétablissement clinique : réduction des symptômes, rémission ou suspension de ces derniers
- Rétablissement social : accès au logement, à un travail et à des relations sociales satisfaisantes
- Rétablissement fonctionnel : capacités à affronter des situations très concrètes de la vie quotidienne
- Rétablissement personnel : ce que la personne souhaite obtenir (objectifs personnels), l'amélioration de son niveau de bien-être et de son niveau d'estime de soi.

La réhabilitation psychosociale est un ensemble de procédés visant à aider les personnes souffrant de troubles psychiques à atteindre le rétablissement. Elle comprend différents types d'outils tels que la psychoéducation, la prise en charge familiale, les thérapies cognitives et comportementales, le soutien à l'insertion professionnelle et sociale ou encore la remédiation cognitive (ensemble d'outils thérapeutiques ayant pour but de restaurer ou compenser, par l'utilisation de techniques d'apprentissage, les difficultés cognitives).

Les données de la littérature rapportent que les troubles cognitifs sont fortement corrélés au pronostic évolutif et qu'ils doivent donc être pris en charge dans un objectif de rétablissement (29). Par conséquent, les troubles cognitifs représentent une dimension essentielle dans la schizophrénie.

1.1.6 Troubles cognitifs et schizophrénie

La cognition constitue l'ensemble des activités cérébrales par lesquelles toutes les informations (internes et externes) sont traitées par le cerveau : perception, sélection, transformation, organisation, construction des représentations de la réalité, élaboration des connaissances et préparation de l'action.

Deux dimensions cognitives peuvent être distinguées : la neurocognition et la cognition sociale (23). La neurocognition englobe les capacités attentionnelles, mnésiques, visuo-spatiales, la

vitesse de traitement et les fonctions exécutives. La cognition sociale comprend les processus émotionnels, la perception et les connaissances sociales, la théorie de l'esprit et le style attributionnel.

Les troubles cognitifs sont présents chez plus de 80 % des patients atteints de schizophrénie (30). Selon la littérature, ces troubles seraient présents dès le début de la maladie, voire préalablement à son installation, lors de la phase prodromique et se maintiennent pendant la phase de rémission symptomatique (31–33). Ces troubles sont également corrélés à des répercussions fonctionnelles majeures, notamment en ce qui concerne les difficultés d'intégration socioprofessionnelle, les compétences dans la vie quotidienne, les capacités instrumentales, la résolution de problèmes interpersonnels et l'acquisition de compétences psychosociales. (34)

La récente méta-analyse de Davies et al. (2020) retrouvait des déficits significatifs des fonctions exécutives, notamment de la flexibilité cognitive, de la mémoire du travail et de la fluence verbale. Des difficultés de la mémoire verbale déclarative, des capacités attentionnelles et de la vitesse de traitement ont été également retrouvées (35).

La sévérité des troubles cognitifs serait corrélée à l'intensité de la symptomatologie, en ce qui concerne les symptômes négatifs et la désorganisation de la pensée (36).

L'origine des déficits cognitifs est multifactorielle. Plusieurs hypothèses explicatives ont été élaborées pour chaque déficit. L'hypothèse inflammatoire est l'une des plus récentes et sera exposée dans la partie dédiée au système inflammatoire.

Au même titre que les fonctions neurocognitives, la cognition sociale est un corrélât et un prédicteur clé du fonctionnement social chez les patients atteints de schizophrénie (37,38). Toutefois, selon une méta-analyse récente, la cognition sociale serait significativement plus associée que la neurocognition au fonctionnement social dans la schizophrénie(39). En effet, les déficits en cognition sociale expliqueraient 25 % du retentissement fonctionnel dans la schizophrénie(40).

La cognition sociale semble occuper un rôle de médiateur entre fonctions neurocognitives et le fonctionnement social, et semble être un facteur prédominant pour favoriser le rétablissement (41).

1.2 Troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie

La cognition sociale est définie comme l'ensemble des opérations mentales nécessaires pour permettre une interaction sociale et consiste généralement à comprendre les émotions, les intentions, les croyances et comportements d'autrui (42,43). Quatre domaines de la cognition sociale peuvent être identifiés (42,44,45) :

- La théorie de l'esprit : capacité à comprendre la différence entre ses propres états mentaux et ceux d'autrui et d'effectuer correctement des opérations d'inférence sur les pensées et les intentions d'autrui.
- Les processus émotionnels : capacité à déduire des informations émotionnelles à partir d'expressions faciales (reconnaissance des émotions faciales) ou d'inflexions de voix ou d'une combinaison des deux.
- Le style attributionnel : manière dont on explique les causes des événements positifs ou négatifs.
- La perception et les connaissances sociales : la perception sociale est la capacité d'un individu à décoder et interpréter les indices sociaux parmi des informations contextuelles et des gestes communicatifs. Les connaissances sociales correspondent à la conscience de l'individu des règles et des buts qui caractérisent les situations sociales et guident les interactions.

Certains auteurs ont postulé que les déficits de la cognition sociale sont présents à différentes phases de la maladie (phase prodromique, premier épisode psychotique, psychose chronique) et sont stables sur un suivi de 12 mois (37,46). D'autres ont suggéré que certains déficits de la cognition sociale peuvent être atténués pendant la rémission symptomatique (47–49) ou que les déficits de la cognition sociale peuvent être le reflet de déficits neurocognitifs plus généralisés (50,51).

1.2.1 Théorie de l'esprit et schizophrénie

La théorie de l'esprit est un des domaines les plus étudiés (52,53) . La théorie de l'esprit est un terme employé par Premack et Woodruff, désignant l'aptitude d'un sujet à expliquer les actions d'autrui en lui prêtant des états mentaux, des intentions, désirs ou croyances, différents des siens (54). Un déficit en théorie de l'esprit amène les personnes « à ne pas comprendre les agissements et les comportements des autres, à surestimer ou sous-estimer le caractère intentionnel ou volontaire des événements qui surviennent, ou à projeter chez l'autre sa propre compréhension d'une situation et les états mentaux qui y sont associés, sans pouvoir comprendre que celui-ci

réagisse de façon différente » (55). Deux méta-analyses concernant la théorie de l'esprit ont montré un déficit accru dans ce domaine chez les patients atteints de schizophrénie (47,56).

Frith (1992) s'est posé la question de savoir si les symptômes psychotiques de la schizophrénie pouvaient être expliqués en termes de représentation cognitive erronée sous-jacente de ses propres intentions et de celles des autres. Par exemple, certains patients atteints de schizophrénie, au lieu de considérer les croyances comme des représentations subjectives de la réalité, assimilent leurs représentations à la réalité et peuvent donc avoir des difficultés à distinguer la subjectivité de l'objectivité et entretenir de fausses croyances sous la forme de convictions délirantes (57). En outre, la négligence des signaux sociaux et des intentions putatives d'autrui peut entraîner une rupture de la communication et, à terme, un trouble formel de la pensée. De plus, les patients atteints de schizophrénie qui ont des difficultés à vivre leur comportement comme le résultat de leurs propres intentions peuvent interpréter leurs actions comme étant sous contrôle étranger. Frith (1992) a donc soutenu que des déficits en théorie de l'esprit dans la schizophrénie pourraient expliquer en partie les troubles de la volition (initiation de l'action), les symptômes délirants (idées délirantes de thématique de référence et de persécution notamment) et hallucinatoires (57). Les patients présentant un syndrome négatif et/ou de désorganisation comportementale importants seraient donc les plus déficients en termes de performance en théorie de l'esprit, comme les personnes atteintes d'un trouble du spectre de l'autisme, en raison de leur incapacité à représenter des états mentaux.

De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer les troubles de théorie de l'esprit dans la schizophrénie.

Une première hypothèse a été soulevée par Corcoran et Frith (2003) selon laquelle il serait possible de comprendre les états mentaux d'autrui grâce à l'ensemble des souvenirs et des connaissances qu'un individu a de son passé personnel et à la capacité à établir une correspondance entre deux situations, une situation de base et une situation cible (58). En raison de troubles mnésiques (mémoire autobiographique) et de raisonnement analogique, les personnes souffrant de schizophrénie présenteraient davantage de difficulté à établir une correspondance entre une situation de base et une situation cible (58). Une corrélation a ainsi été établie entre déficit en théorie de l'esprit et troubles de la mémoire autobiographique chez les patients. Ce résultat indiquerait que le faible rappel des informations issues d'interactions sociales passées par les patients pourrait compromettre leur capacité à déduire l'état mental d'autres personnes (58,59).

Contrairement à Frith, Hardy-Baylé (1994) a soulevé une autre hypothèse selon laquelle les déficits en théorie de l'esprit dans la schizophrénie seraient principalement liés à des troubles des fonctions exécutives en particulier aux capacités de planification (60). En effet, selon la littérature, les troubles des fonctions exécutives dans la schizophrénie seraient corrélés à l'importance des symptômes de désorganisation cognitive et à l'importance des déficits en théorie de l'esprit (61–63). Selon ce modèle, les déficits en théorie de l'esprit devraient apparaître exclusivement chez les patients présentant un syndrome de désorganisation cognitive important tandis que les patients ne présentant pas de syndrome de désorganisation devraient avoir des capacités de théorie de l'esprit préservées.

Enfin, les données de la littérature révèlent des données qui confirment l'importance de la théorie de l'esprit comme un facteur pertinent à cibler afin d'améliorer les compétences et le fonctionnement social des personnes souffrant de schizophrénie (47,64,65). Des études récentes rapportent un effet positif de la remédiation cognitive sur les performances cognitives et le fonctionnement dans la vie quotidienne (66–73). Selon Aleman et al. (2003), la remédiation de processus cognitifs spécifiques, tels que la flexibilité mentale (faisant partie des fonctions exécutives), pourrait être particulièrement intéressante pour diminuer les symptômes des patients atteints de schizophrénie, et comme dessus il a été montré qu'il y aurait un lien direct entre les fonctions exécutives et les capacités en théorie de l'esprit (63). Ce résultat soutient l'hypothèse selon laquelle un déficit des fonctions exécutives pourrait être impliqué dans l'émergence de symptômes cliniques (74). Plusieurs études démontrent maintenant que l'amélioration de la flexibilité mentale est liée à une diminution des symptômes chez les patients atteints de schizophrénie (75–79). Dans une méta-analyse, Allott et al. (2020) auraient démontré des effets bénéfiques d'une remédiation cognitive centrée sur la théorie de l'esprit (exemple : programme ToMRemed) sur le fonctionnement des patients et sur les symptômes négatifs (80). De meilleures attributions d'états mentaux devraient améliorer les compétences sociales et l'empathie des patients et, par conséquent, diminuer les scores aux items de retrait affectif et de mauvais contact à la PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (81).

Devant les déficits en théorie de l'esprit chez les individus atteints de schizophrénie, il serait pertinent à présenter un autre domaine de la cognition sociale, les processus émotionnels, car selon la littérature il existerait une corrélation entre la performance en tâches de traitement des émotions et la performance en tâches de théorie de l'esprit (82).

1.2.2 Processus émotionnels et schizophrénie

La littérature actuelle a mis en évidence de façon relativement consensuelle un déficit clair dans la reconnaissance des émotions faciales et vocales ainsi que dans l'expression des émotions (83). Ces difficultés dans le traitement des émotions pourraient être un facteur prédictif d'autres troubles de la cognition sociale en particulier des déficits en théorie de l'esprit(84).

1.2.2.1 Reconnaissance et expression des émotions faciales

Les études sur la reconnaissance des émotions chez les patients atteints de schizophrénie ont montré un déficit marqué dans la reconnaissance faciale et vocale (85–87), déficit dont ils ne seraient pas conscients (88). Les difficultés de reconnaissance des émotions faciales dans la schizophrénie sont variables en termes d'intensité et selon le type d'émotion. Ces déficits seraient présents dès le début des troubles et dans toutes les autres phases de la maladie et constituent donc probablement un facteur caractéristique de la schizophrénie. (89,90). Ces déficits seraient retrouvés, à moindre intensité et à moindre fréquence, chez les apparentés au premier degré (91). Les déficits de reconnaissance des émotions faciales présentent une faible sensibilité aux traitements antipsychotiques de première et seconde génération, bien que l'intensité de ces déficits pourrait être corrélée avec les symptômes positifs et négatifs, et la durée de la maladie (92). En effet, ces troubles pourraient être en lien avec les symptômes délirants de thématique de persécution, ces derniers entraînant des problèmes de reconnaissance des signaux faciaux de base (dégoût, tristesse, joie, peur, colère, surprise) qui constituent le fondement de l'interaction sociale (93). D'autres auteurs ont mis en évidence l'existence d'un lien entre symptômes négatifs et déficits en reconnaissance des émotions faciales en particulier pour la surprise, confondue avec l'émotion de peur (94). La plupart des études mettent en évidence une relation entre la reconnaissance des émotions faciales et les symptômes négatifs, toutefois la spécificité de cette relation reste à ce jour incertaine (94).

En ce qui concerne l'expression des émotions faciales, plusieurs études ont retrouvé que les émotions faciales exprimées par des personnes atteintes de schizophrénie seraient moins bien reconnues par des examinateurs indépendants que les mêmes expressions réalisées par des sujets témoins (88). D'autre part, il existerait une forte corrélation entre le déficit de reconnaissance et le déficit d'expression des émotions faciales chez un même individu (88,95).

1.2.2.2 Reconnaissance et expression des émotions vocales (ou prosodie émotionnelle)

Ces déficits de reconnaissance et d'expression des émotions dans la schizophrénie intéresseraient également l'aspect « vocal » appelé aussi prosodie émotionnelle (capacité à reconnaître et exprimer des émotions vocalement) (96). Les patients atteints de schizophrénie présentent des dysfonctionnements dans la compréhension de la prosodie émotionnelle et linguistique. Ils présentent des difficultés importantes pour distinguer les voix en colère des voix heureuses. Les patients présentent des perturbations dans la compréhension de la prosodie de l'impératif interrogatif ou affirmatif. Les troubles de la prosodie influencent les relations, l'emploi, la réussite professionnelle et peuvent conduire à un comportement violent (97,98).

L'origine des déficits en reconnaissance des émotions et/ou expression des émotions faciales et vocales dans la schizophrénie serait multifactorielle. Plusieurs hypothèses ont été formulées afin d'expliquer leur existence :

Hypothèse attentionnelle : Afin de pouvoir reconnaître l'émotion exprimée par un visage, il est nécessaire à la fois de porter son attention spécifiquement sur les zones impliquées dans l'expression émotionnelle, mais également d'inhiber les informations non pertinentes (31). Plusieurs auteurs ont mis en évidence des corrélations entre, d'une part un déficit attentionnel, touchant en particulier les processus permettant une extraction précoce de l'information, et d'une autre part, le déficit de reconnaissance des émotions faciales (99–101). Cette hypothèse d'une origine attentionnelle des troubles de reconnaissance des émotions faciales serait également basée sur de nombreuses études de neuroimagerie qui ont mis en évidence une hypoactivité du cortex frontal dans la schizophrénie (102). Cette région cérébrale, en lien avec les processus attentionnels, serait ainsi impliquée dans les tâches de reconnaissance des émotions faciales (103).

Hypothèse d'un défaut de traitement de l'information configurale : Maurin et al. (2002) et Baudouin et al. (2008) ont postulé qu'il y aurait des difficultés dans le traitement de l'information configurale qui concerne l'analyse des caractéristiques physiques qui composent un visage et les relations entre ses différentes composantes (les yeux situés au-dessus du nez et lui-même situé au-dessus de la bouche) (104,105).

Hypothèse d'un pattern d'exploration visuelle réduit : Les patients atteints de schizophrénie auraient tendance à une réduction du temps consacré à observer les zones riches en informations

émotionnelles conduisant à des faibles performances lors des tests de reconnaissance des émotions faciales (106,107).

Hypothèse d'un module spécifique au traitement des émotions : Ces déficits des processus émotionnels dans la schizophrénie semblent être liés et pourraient provenir d'un dysfonctionnement de régions cérébrales impliquées dans le traitement des informations émotionnelles faciales et prosodiques en particulier le cortex temporal supérieur droit, le système limbique et l'amygdale en interaction avec le cortex préfrontal (95,108,109).

1.2.3 Style attributionnel et schizophrénie

Le style attributionnel réfère à la manière dont les individus donnent des explications causales à leur propre comportement et au comportement des autres en ce qui concerne les événements positifs et négatifs de leur vie (110). Quand l'attribution causale des événements fait référence de manière systématique à un type d'explication, on parle de biais d'attribution, ceux-ci pouvant être de trois types selon l'objet considéré à l'origine de la situation : le biais d'attribution humaine interne (excès d'attribution des causes des événements à soi-même), le biais d'attribution humaine externe (excès d'attribution des causes des événements à autrui plutôt qu'aux circonstances ou « biais de personnalisation ») et le biais d'attribution situationnelle (excès d'attribution au contexte) (111–113).

Les résultats des études sur le style attributionnel dans la schizophrénie sont hétérogènes. Les personnes souffrant de schizophrénie auraient tendance à attribuer la responsabilité d'un événement négatif aux autres (biais d'attribution externe), plutôt que de nuancer et partager la cause de l'événement sur les autres types d'attribution (interne, externe et situationnelle) (112).

Selon certains auteurs, les patients atteints de schizophrénie auraient tendance à avoir un biais dit d'autocomplaisance. Ils auraient tendance à attribuer leurs succès à des causes internes ou dispositionnelles et leurs échecs à des facteurs externes ou situationnels (114). Ce biais, bien que non spécifique aux patients atteints de schizophrénie, serait exagéré dans cette population notamment en réponse à des situations menaçantes (115). Il s'agirait ainsi d'un modèle de défense permettant de maintenir une estime de soi positive (115), l'estime de soi étant déjà nettement inférieure chez ces patients comparés à la population générale (116).

Les biais d'attribution dans la schizophrénie, en particulier le biais de personnalisation semblent être associés aux idées délirantes de thématique de persécution (117,118). Le biais de personnalisation serait le reflet de l'influence des troubles cognitifs, de la théorie de l'esprit

notamment, qui altèreraient la capacité des patients atteints de schizophrénie à simuler d'autres perspectives concernant un événement (119). D'autre part, les idées délirantes de persécution pourraient être en lien avec un autre biais : le biais d'intentionnalité qui correspond à la tendance implicite automatique à juger les actions d'autrui comme étant intentionnelles (120).

Toutefois, deux méta-analyses n'ont pas retrouvé de différence significative concernant le style attributionnel entre patients atteints de schizophrénie et sujets témoins (53,121).

1.2.4 Perception et connaissances sociales dans la schizophrénie

La perception et les connaissances sociales représentent la capacité à avoir conscience des rôles, des règles et des buts qui caractérisent les situations sociales et guident les interactions (55). La perception sociale consiste à identifier et à utiliser les indices sociaux pour porter des jugements sur les rôles sociaux, les règles, les relations, le contexte ou les caractéristiques des autres, tandis que les connaissances sociales consistent à la compréhension de la réalité et du monde et la connaissance culturelle des codes sociaux et des contextes situationnels. Ces processus sont essentiels pour avoir de bonnes compétences sociales et un fonctionnement adapté en société (55). La perception et les connaissances sociales ont fait l'objet de moins de recherches dans la schizophrénie.

Concernant la perception sociale, la majorité des études ont retrouvé de moins bonnes capacités chez les patients atteints de schizophrénie comparés à la population générale (122,123). Les personnes atteintes de schizophrénie, qui sont victimes d'expériences chroniques de stigmatisation, semblent donc être plus bienveillantes à l'égard d'autres groupes sociaux qui sont également confrontés de manière répétée à la discrimination sociale, et ce schéma se reflète également dans les intuitions et les attentes naïves des profanes. Ces difficultés seraient présentes en phase prodromique de la maladie (38) et auraient des répercussions fonctionnelles en ce qui concerne la qualité de vie et les habiletés sociales. Par ailleurs, les données de la littérature indiquent que la perception sociale serait liée à l'insight clinique par la conscience de la maladie (45,124). Les déficits en perception sociale semblent être en lien avec un hypofonctionnement des régions cérébrales responsables du traitement primaire des informations visuelles en particulier les zones corticales postérieures, et notamment le gyrus inférieur/médium droit et la partie médiale du lobe occipital. (125).

La différenciation des connaissances sociales de la perception sociale se fait avec le choix des réponses appropriées en fonction d'une situation sociale donnée (126). Seulement quelques études se sont intéressées aux connaissances sociales et les données de la littérature dans la

schizophrénie ont fourni des résultats divergents. Ainsi, certaines recherches ont rapporté dans la schizophrénie de moins bonnes connaissances sociales qu'en population générale (127,128) contrairement à d'autres (129,130). Selon Langdon et al. (2014), les connaissances sociales de base sont intactes dans la schizophrénie, tandis que la perception sociale serait affectée du fait des déficits en théorie de l'esprit (130).

1.3 Altérations du système immunitaire/inflammatoire dans la schizophrénie

1.3.1 Rappel sur les mécanismes inflammatoires

L'inflammation est la réponse du système immunitaire aux stimuli nocifs, tels que les agents pathogènes, les cellules endommagées, les composés toxiques ou l'irradiation. Elle agit en éliminant les stimuli nocifs et en initiant le processus de guérison (131,132). L'inflammation est donc un mécanisme de défense essentiel à la santé (133). Habituellement, au cours des réponses inflammatoires aiguës, les événements et interactions cellulaires et moléculaires diminuent efficacement les blessures ou les infections. Ce processus d'atténuation contribue à la restauration de l'homéostasie tissulaire et à la résolution de l'inflammation aiguë. Cependant, une inflammation aiguë incontrôlée peut devenir chronique et contribuer à diverses maladies inflammatoires chroniques (134).

Au niveau des tissus, l'inflammation se caractérise par une rougeur, un gonflement, une chaleur, une douleur et une perte de fonction tissulaire, qui résultent des réponses locales des cellules immunitaires, vasculaires et inflammatoires à une infection ou une blessure (135). Les événements microcirculatoires importants qui se produisent au cours du processus inflammatoire comprennent des modifications de la perméabilité vasculaire, le recrutement et l'accumulation de leucocytes et la libération de médiateurs inflammatoires (132,136).

Divers facteurs pathogènes, tels qu'une infection, une lésion tissulaire ou un infarctus du myocarde, peuvent induire une inflammation en provoquant des lésions tissulaires. En réponse à une lésion tissulaire, l'organisme déclenche une cascade de signaux chimiques qui stimulent des réponses visant à guérir les tissus affectés. Ces signaux activent le chimiotactisme des leucocytes de la circulation générale vers les sites des lésions. Ces leucocytes activés produisent des cytokines qui induisent des réponses inflammatoires (137).

La réponse inflammatoire correspond à l'activation coordonnée de voies de signalisation qui régulent les niveaux de médiateurs inflammatoires dans les cellules tissulaires résidentes et les cellules inflammatoires recrutées dans le sang (138). L'inflammation est une pathogenèse

commune à de nombreuses pathologies chroniques, notamment les pathologies cardiovasculaires et intestinales, le diabète, l'arthrite et le cancer (139). Bien que les processus de réponse inflammatoire dépendent de la nature précise du stimulus initial et de sa localisation dans l'organisme, ils partagent tous un mécanisme commun, qui peut être résumé comme suit : 1) les récepteurs de surface des cellules reconnaissent les stimuli nuisibles ; 2) les voies inflammatoires sont activées ; 3) les marqueurs inflammatoires sont libérés ; et 4) les cellules inflammatoires sont recrutées.

Les stimuli inflammatoires activent les voies de signalisation intracellulaire qui activent ensuite la production de médiateurs inflammatoires. Les stimuli inflammatoires primaires, y compris les produits microbiens et les cytokines telles que l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), induisent l'inflammation par interaction avec les récepteurs de type toll (TLR), le récepteur de l'IL-1 (IL-1R), le récepteur de l'IL-6 (IL-6R) et le récepteur du TNF (TNFR) (140). L'activation des récepteurs déclenche d'importantes voies de signalisation intracellulaire, notamment les voies de la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK), du facteur nucléaire kappa-B (NF- κ B) et de la kinase Janus (JAK) - transducteur de signal et activateur de transcription (STAT) (141,142).

Les marqueurs inflammatoires sont utilisés en clinique pour indiquer les processus biologiques normaux et pathogènes, et évaluer les réponses aux interventions thérapeutiques. Ces molécules peuvent potentiellement servir de biomarqueurs pour le diagnostic des maladies, le pronostic et la prise de décision thérapeutique (143–154).

Parmi ces marqueurs inflammatoires, les cytokines semblent particulièrement impliquées dans la pathogenèse de certains troubles notamment psychiatriques. Les cytokines sont principalement libérées par les cellules immunitaires, notamment les monocytes, les macrophages, les lymphocytes (T, Th, B, NK, NKT), les cellules endothéliales, les cellules dendritiques, les fibroblastes (155). Les cytokines pro et anti-inflammatoires facilitent et inhibent l'inflammation, respectivement. Les cytokines inflammatoires sont classées en interleukines (IL), facteurs de stimulation des colonies (CSF), interféron-gamma (IFN- γ), facteurs de nécrose tumorale (TNF), facteurs de croissance transformants (TGF) et chimiokines, et sont produites par les cellules principalement pour recruter des leucocytes sur le site de l'infection ou de la blessure (155). Les cytokines modulent la réponse immunitaire à l'infection ou à l'inflammation et régulent l'inflammation elle-même via un réseau complexe d'interactions. Cependant, une production excessive de cytokines inflammatoires peut entraîner des lésions tissulaires, des modifications hémodynamiques, une défaillance des organes voire

le décès (156,157). Une meilleure compréhension de la manière de réguler les voies des cytokines permettrait une identification plus précise de l'inflammation médiée par les agents et du traitement des maladies inflammatoires (155).

1.3.2 Cascade immuno-inflammatoire dans le système nerveux central et dans la schizophrénie

L'inflammation dans le Système Nerveux Central (SNC) est médiée par les cytokines pro-inflammatoires, les cellules microgliales (macrophages résidents du cerveau), les astrocytes et les cellules immunitaires envahissantes telles que les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T ou B. Bien qu'un processus inflammatoire bien régulé soit essentiel à l'homéostasie et au bon fonctionnement des tissus, une réponse inflammatoire excessive peut être à l'origine de lésions supplémentaires des cellules hôtes (les cellules qui abritent un agent infectieux tel qu'un virus ou une bactérie). Cette réponse inflammatoire excessive peut être le résultat d'agents infectieux (exemple : bactéries, virus), de lésions neuronales traumatiques, d'une ou de plusieurs anomalies génétiques ou secondaires à des toxines environnementales (pesticides) (158).

Les processus inflammatoires du SNC intéressent particulièrement la microglie. Elle représente environ 15 % de l'ensemble des cellules du SNC et est le principal composant du système immunitaire intrinsèque du SNC. Elle constitue la première ligne de défense après une blessure ou une maladie et est le principal composant de la neuroinflammation. L'inflammation déclenche l'activation de la microglie, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires dans le SNC pouvant être responsables de troubles neuropsychiatriques (159,160). La microglie est "sensibilisée" ou "amorcée" par différents stimuli, dont la neurodégénérescence, le vieillissement et les stress (161–164). Ce processus de sensibilisation ou d'amorçage a pour effet de déclencher une réponse immunitaire exagérée à un stimulus faible. Après l'amorçage, un second stimulus, par exemple une faible inflammation systémique ou un stress, peut entraîner une prolifération de la microglie et une production accrue de cytokines pro-inflammatoires par cette dernière (165). Cette hypersensibilité de la microglie responsable d'une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires pourrait expliquer en partie l'exacerbation de troubles du comportement et des atteintes des fonctions cognitives dans certaines pathologies neurologiques (syndromes démentiels notamment) mais également psychiatriques telle que les troubles bipolaires, le trouble dépressif récurrent et la schizophrénie.

En effet, les patients atteints de schizophrénie présenteraient des perturbations majeures du système immunitaire au niveau central et périphérique. Plusieurs études retrouvent une

élévation des marqueurs inflammatoires ainsi qu'une activité accrue de la microglie chez les patients atteints de schizophrénie (études post-mortem et études de neuroimagerie fonctionnelle chez des patients en premier épisode psychotique et lors des rechutes (166–168). D'autre part, il semblerait que les patients atteints de schizophrénie en phase aiguë, en l'absence de traitement antipsychotique, aient des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires significativement plus élevés, en particulier des taux d'IL-6, d'IL-1 β et de TNF- α , comparés à des sujets témoins (169–172). Ces anomalies seraient également présentes en phase pré-morbide chez les patients dits à ultra haut risque de développer une psychose avec des taux de cytokines pro-inflammatoires élevés associés à une diminution du volume du cortex préfrontal (173). Une étude épidémiologique de grande envergure a également retrouvé que les infections sévères et les troubles auto-immuns augmentaient le risque de développer une schizophrénie, renforçant davantage l'hypothèse neuro-inflammatoire (174). Le taux des cytokines se normaliserait après rémission des symptômes témoignant du probable rôle de la neuroinflammation dans la genèse des symptômes psychotiques (170).

Concernant les troubles cognitifs associés à la schizophrénie, plusieurs études ont retrouvé que des taux élevés d'IL-1 β (175,176), de CRP (177,178), d'IL-6 (177,179), d'IL-12 (176) et d'IFN- γ (176) étaient associés à des déficits en mémoire verbale, mémoire de travail, vitesse de traitement, flexibilité mentale et raisonnement. Les études s'intéressant spécifiquement aux anomalies inflammatoires et aux troubles cognitifs dans la schizophrénie concernent principalement les fonctions neurocognitives.

En conclusion, la cascade immuno-inflammatoire observée par de multiples études dans la schizophrénie est très probablement à la base des anomalies neurodéveloppementales et neurodégénératives observées dans des sous-groupes de patients souffrant de schizophrénie. Ces anomalies seraient également associées aux symptômes psychotiques mais également aux troubles neurocognitifs. Le lien entre neuroinflammation et cognition sociale dans la schizophrénie reste à explorer.

1.4 Objectif du travail

Les troubles de la cognition sociale représentent des facteurs de mauvais pronostic : ils sont d'apparition précoce au cours du développement, présents tout au long de la maladie, associés à une résistance pharmacologique et corrélés à un mauvais pronostic fonctionnel et social.

Les marqueurs inflammatoires sont également présents de façon précoce dans le cours de la maladie (situations cliniques à risque, prodromes), exacerbés lors des épisodes psychotiques aigus, associés à des déficits de la neurocognition et à une dégradation du fonctionnement neuronal.

Devant ces deux constats, nous émettons l'hypothèse d'une association entre cognition sociale et inflammation.

Pour tester cette hypothèse nous avons réalisé une revue de la littérature afin d'identifier les publications scientifiques explorant les associations entre marqueurs inflammatoires et cognition sociale chez les patients souffrant de schizophrénie.

2. MATERIELS ET METHODES

Nous avons effectué une revue de la littérature (publications scientifiques internationales) qui a exploré le lien entre cognition sociale et marqueurs inflammatoires dans la schizophrénie.

2.1 Stratégie de recherche de données et sélection des études

La recherche documentaire a été réalisée du 1^{er} février 2022 au 1^{er} Septembre 2022, en langue française et anglaise, en utilisant les bases de données Pubmed, PsycINFO et Embase. La stratégie de recherche a été conduite en utilisant les mots [MESH] suivants : ("schizophrenia" OR "psychosis" OR "psychotic disorders") AND ("interleukins" OR "cytokines" OR "inflammation") AND ("social cognition" OR "cognitive impairment" OR "cognitive disorders" OR "emotion processing" OR "theory of mind" OR "attributional bias" OR "social perception" OR "social knowledge"). La recherche a été complétée par les articles princeps identifiés dans les articles retrouvés lors de la recherche manuelle. Le diagramme de flux présente la méthodologie avec les articles sélectionnés (Figure 1).

2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion des études sélectionnées comprenaient :

- Publication dans une revue de langue anglaise ou française avec comité de lecture ;
- Population adulte âgée de plus de 18 ans ;
- Des études réalisées sur des humains et non sur des animaux.
- Chaque article détaillait une étude originale de personnes ayant reçu un diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif selon le DSM IV-TR, le DSM-5 ou la CIM-10 ou la CIM-11 ;
- Des études incluant le dosage de marqueurs inflammatoires et des évaluations neuropsychologiques de la cognition sociale.

Les critères de non-inclusion comprenaient :

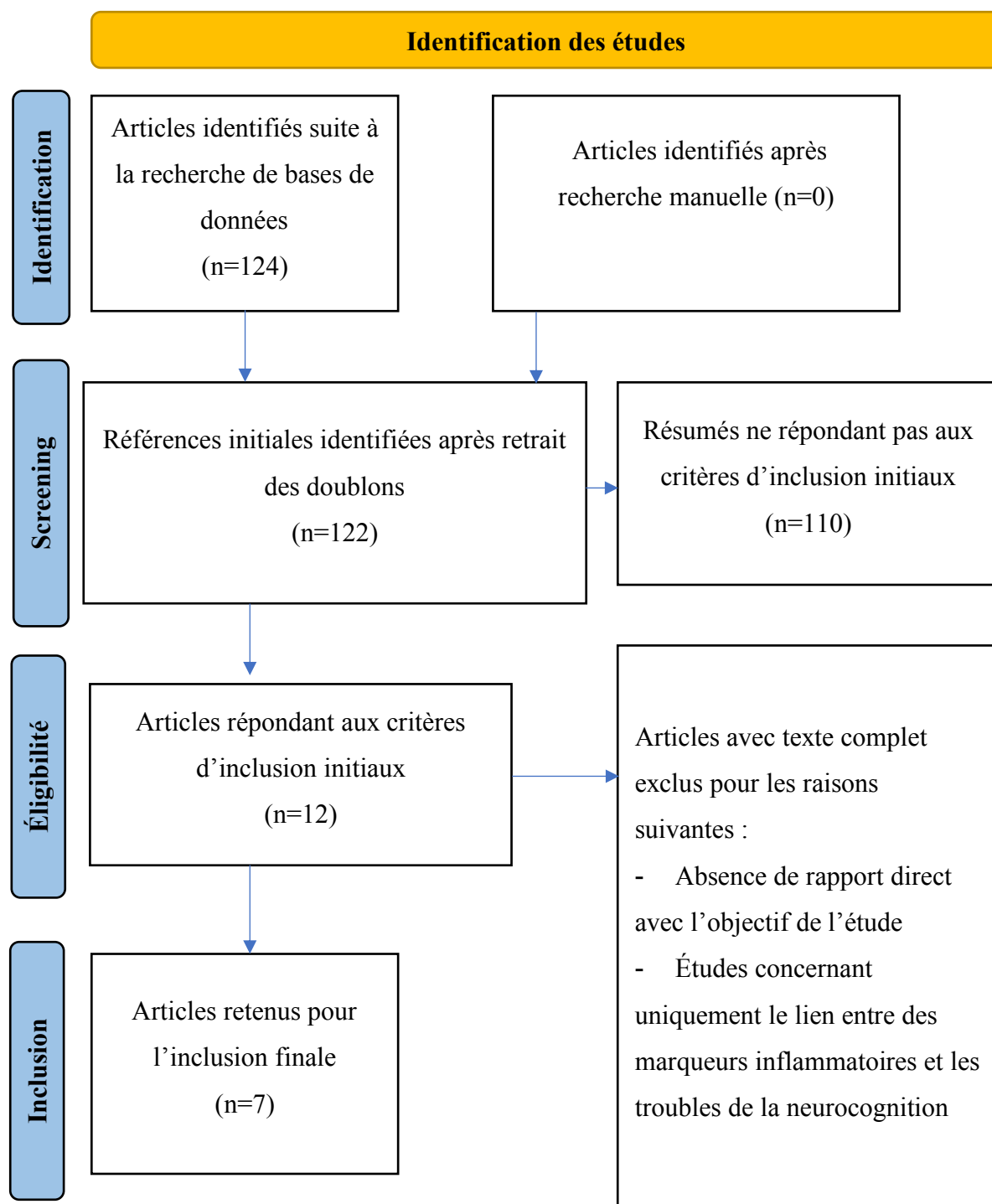
- Absence de rapport direct avec l'objectif de l'étude ;
- Études concernant uniquement le lien entre des marqueurs inflammatoires et les troubles de la neurocognition ;
- Population âgée de moins de 18 ans.

Les études sélectionnées satisfaisaient aux critères de qualité méthodologique de la grille PRISMA, en respectant également la méthode PICO afin de formuler clairement la question de cette revue (180,181). Une pré-sélection des articles à partir des résumés a été réalisée. Les

résumés identifiés lors de la recherche documentaire ont été évalués afin de s'assurer qu'ils répondaient aux critères d'inclusion suscités.

Quand les résumés remplissaient les critères d'inclusion, les articles complets ont été retenus pour l'analyse finale. La sélection des études est indiquée dans le diagramme de flux (Figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux présentant le processus de sélection des articles



3. RESULTATS

Après sélection et application des critères d'inclusion, 12 publications se sont révélées potentiellement pertinentes sur les 124 articles initiaux.

Sur ces 12 publications, nous en avons exclus cinq car soit il n'y avait aucun rapport avec l'objectif soit elles étudiaient uniquement les liens avec la neurocognition. Au total, nous avons donc retenu sept études qui sont présentées dans le tableau récapitulatif (tableau 1).

3.1 Description des études

Nous avons retrouvé sept publications rendant compte de l'association de marqueurs inflammatoires et des troubles de la cognition sociale chez des individus atteints de schizophrénie. Six de ces publications étaient des études observationnelles transversales et une était une lettre à l'éditeur basée sur un essai contrôlé randomisé.

Parmi les publications retenues pour cette revue de la littérature, une étude transversale a examiné les corrélations entre taux plasmatique d'ocytocine, taux plasmatiques de plusieurs interleukines (IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-1RA, sIL-2R, IL-10) et les capacités en théorie de l'esprit dans trois groupes de patients : un groupe de patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif avec symptômes délirants, un groupe de patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif sans symptômes délirants et un groupe de sujets témoins (182).

L'objectif principal d'une autre étude était d'explorer l'hypothèse selon laquelle les taux plasmatiques d'IL-10 et de MDC seraient corrélés aux capacités en théorie de l'esprit chez les patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif avec et sans symptômes délirants par rapport aux patients non délirants (183).

Les objectifs de l'étude de Ntouros et al. étaient de comparer les capacités en théorie de l'esprit et en reconnaissance des émotions entre quatre groupes distincts de participants : un groupe de patients considérés comme à ultra-haut risque de développer une psychose (Ultra High Risk for psychosis (UHR) en anglais), un groupe de patients présentant un premier épisode de psychose (PEP), un groupe de patients atteints de schizophrénie et un groupe de sujets témoins. Un autre objectif de l'étude était d'étudier si les déficits de cognition sociale chez ces patients étaient corrélés aux taux de certains marqueurs biologiques inflammatoires (IL-10, TNF- α , IL-1 β , TNF- β , IL-8, IL-4, Cortisol, IGF-1, IL-2, IL-5, IL-12) (184).

L'étude de King et al. avait pour objectif d'examiner à l'aide de l'imagerie cérébrale fonctionnelle (en s'intéressant particulièrement aux régions cérébrales du réseau du mode par défaut ou Default Mode Network (DMN) en anglais), l'association entre théorie de l'esprit, reconnaissance des émotions faciales, antécédents de traumatismes infantiles et taux plasmatiques d'IL-6. Ils émettaient l'hypothèse que l'activité du DMN, lui-même médiateur entre antécédents de traumatismes infantiles et capacités de cognition sociale, puisse être médiée par les taux plasmatiques d'IL-6 (185).

Une autre étude de neuroimagerie fonctionnelle s'est intéressée au lien éventuel entre taux plasmatiques d'IL-6 et niveau d'activation du DMN pendant une tâche de reconnaissance des émotions faciales. Les auteurs ont émis l'hypothèse que des taux plasmatiques élevés d'IL-6 permettraient de prédire une réponse neuronale altérée pendant une tâche de reconnaissance des émotions faciales, étant donné que des taux plasmatiques élevés d'IL-6 étaient associés de moins bonnes performances en reconnaissance des émotions faciales (186).

Une autre étude a examiné les relations entre les taux plasmatiques de plusieurs cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-12p70), le taux plasmatique d'éosinophiles, les capacités en reconnaissance des émotions faciales et le niveau de fonctionnement social chez des patients atteints de schizophrénie (187).

Enfin, une étude a examiné le lien entre taux plasmatiques de plusieurs cytokines (IL-6, IL-10, TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-8, IL-12), capacités en théorie de l'esprit, mémoire de travail, mémoire verbale, mémoire visuelle, fonctions attentionnelles et fonctions exécutives entre quatre groupes de participants : un groupe de patients atteints de schizophrénie, un groupe de patients atteints de trouble schizo-affectif, un groupe de patients atteints de trouble schizophréniforme et un groupe de patients atteints de trouble du spectre de la schizophrénie non spécifié. (176)

3.2 Tests d'évaluation de la cognition sociale

Neuf tests différents ont été utilisés.

Walss-Bass et al. et Dunne et al. ont utilisé la Waiting Room Task (WRT) qui a été conçue pour évaluer les capacités de théorie de l'esprit dans la schizophrénie (182,183). Les participants visionnent 26 vidéos courtes simulant l'expérience de faire face à une personne inconnue dans une salle d'attente. D'une vidéo à l'autre, la direction du regard et la durée du regard ainsi que l'expression faciale de la personne filmée varient. Pour chaque vidéo, le participant doit répondre à deux questions : Le regard de la personne filmée est-il dirigé vers la caméra (donc

vers le participant) ou en dehors ? La personne filmée a-t-elle une pensée pour le participant ?
Le WRT propose deux scores :

- Score de Précision du regard (identification correcte ou incorrecte de la direction du regard) exprimé en pourcentage de bonnes réponses.
- Score de Précision en théorie de l'esprit (identification correcte ou incorrecte des intentions d'autrui) déterminé sur la base d'un score moyen d'un groupe de sujets témoins, exprimé en pourcentage de bonnes réponses.

Ntouros et al. ont utilisé le Perception of Social Inference Test (PESIT) (188), qui a été développé pour la population grecque sur la base du The Awareness of Social Inference Test (TASIT) (189). Les participants sont évalués sur trois parties :

- Un test de reconnaissance des émotions faciales (The Emotion Evaluation Test) constitué de 28 courtes séquences audio/vidéo dans lesquelles des acteurs professionnels jouent des scripts ambigus (texte) se référant à 7 émotions de base (peur, joie, tristesse, dégoût, surprise, colère, neutre). Le participant doit dire quelle émotion il reconnaît. Chaque bonne réponse est cotée 1 et chaque mauvaise est cotée 0 pour un score total sur 28 (score maximum de 4 par émotion) exprimé ensuite en pourcentage de bonnes réponses.
- Un test d'inférence sociale minimale évaluant les capacités de théorie de l'esprit constitué de 15 clips vidéo de deux acteurs filmés mimant des interactions soient « sincères » soient « sarcastiques ». Il évalue la compréhension du sens de courtes conversations utilisant de nombreux indices paralinguistiques déterminants (expressions faciales, intonations de voix, gestes, etc.). Chaque bonne réponse est cotée 1 et chaque mauvaise est cotée 0 pour un score total sur 60 exprimé ensuite en pourcentage de bonnes réponses.
- Un test d'inférence sociale approfondie évaluant les capacités de théorie de l'esprit constitué de 16 clips vidéo de deux acteurs filmés mimant des échanges conversationnels de la vie quotidienne similaires au test précédent. Il a pour but d'évaluer la capacité à utiliser des connaissances contextuelles (informations verbales et visuelles) pour comprendre les échanges des acteurs. Chaque bonne réponse est cotée 1 et chaque mauvaise est cotée 0 pour un score total sur 64 exprimé ensuite en pourcentage de bonnes réponses.

King et al. ont utilisé le test « Reading the Mind in the Eyes » et la « Hinting task » afin d'évaluer les capacités des participants en théorie de l'esprit. Ils ont également utilisé la

« Emotion Recognition Task » pour évaluer les capacités de reconnaissance des émotions faciales.

Le test « Reading the Mind in the Eyes » (190) comprend 36 photographies de regards d'hommes et de femmes représentant des états émotionnels. Pour chaque photographie, les participants sont invités à choisir l'état émotionnel qui décrit le mieux le regard parmi quatre propositions (exemples : arrogant, jaloux, amusé, sarcastique, déterminé, préoccupé, menaçant, irritable etc.). Chaque bonne réponse est cotée 1 et chaque mauvaise réponse est cotée 0 pour un score total de 36. Dans cette étude, les auteurs ont défini un seuil de déficit en théorie de l'esprit lorsque le score total était inférieur à 22. Le test évalue également le temps de réponse et la façon dont est réalisé le test par le participant (de manière intuitive ou réflexive).

La « Hinting Task » (191) comprend 10 histoires courtes décrivant une interaction entre deux personnages, qui se terminent toutes par une allusion de l'un des personnages. À la fin de chaque passage, on demande au participant ce que signifie l'allusion. A ce stade, s'il donne une réponse correcte il obtient un score de 2 et passe à l'item suivant. En cas d'échec, des informations supplémentaires lui sont fournies pour l'aider à interpréter l'allusion. S'il reconnaît correctement l'allusion à ce stade, il obtient alors un score de 1. Le résultat est exprimé en nombre total de bonne réponse avec ou sans informations supplémentaires allant de 0 à 20.

L'« Emotion Recognition Task » (192) évalue la capacité à identifier six émotions de base (tristesse, joie, peur, colère, dégoût ou surprise). Il est composé de photographies en couleurs de visages humains statiques avec des expressions émotionnelles exprimées à différents niveaux d'intensité grâce à des techniques de morphing. Les photographies sont présentées sur ordinateur. Chaque visage est affiché pendant 200 ms. Le participant doit choisir sur l'ordinateur parmi les 6 émotions possibles. Le score est exprimé en pourcentage total de bonnes réponses avec chaque bonne réponse cotée 1 et chaque mauvaise réponse cotée 0. Une mesure du temps de réponse est également effectuée.

Mothersill et al. ont utilisé la « Paus Emotion Recognition Task » (193) qui évalue les capacités de reconnaissance des émotions faciales. Les participants doivent regarder une série de vidéos en noir et blanc de 2 à 5 secondes montrant des personnes affichant des expressions faciales neutres ou de colère. Il est constitué de 19 blocs de 4 à 7 vidéos d'une durée de 18 secondes chacun. Pour chaque vidéo, les participants doivent indiquer si le visage exprime de la colère ou de la neutralité ainsi que l'intensité émotionnelle sur une échelle de 1 à 9. Dans cette étude,

la tâche cognitive a été réalisée en parallèle de la réalisation d'une IRM cérébrale fonctionnelle. Le test propose un score global exprimé en pourcentage de bonnes réponses.

Ospina et al. ont évalué les capacités de reconnaissance des émotions faciales avec le test d'intelligence émotionnelle Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) (194). Il permet d'évaluer quatre composantes émotionnelles : la capacité à percevoir précisément les émotions, à utiliser les émotions afin de faciliter la prise de décision, à comprendre et à gérer à la fois ses propres émotions mais aussi celles des autres. Dans ce test, les capacités de reconnaissance des expressions faciales sont évaluées à l'aide de photographies en couleur de visages statiques exprimant des émotions. Les photographies sont présentées sur ordinateur via un logiciel. Le participant doit choisir l'émotion exprimée ainsi que son intensité.

Baek et al. ont utilisé deux tests pour évaluer les capacités de théorie de l'esprit :

- La « False Belief Task » (195) composée de quatre histoires à partir desquelles les participants doivent déduire les pensées des personnages. La tâche propose un score total sur 12 points.
- La « Picture Story Task » (195) correspondant à une bande dessinée de quatre images que les participants doivent d'abord remettre en ordre chronologique puis répondre à plusieurs tâches de théorie de l'esprit en lien avec l'histoire. La tâche propose un score relatif à l'ordre sur 36 points au total et un score relatif aux capacités de théorie de l'esprit sur 23 points au total.

3.3 Marqueurs inflammatoires explorés

Parmi les marqueurs biologiques qui ont été explorés dans les publications retenues pour cette revue, nous avons identifié l'IL-1, l'IL-1 β , l'IL-1RA, l'IL-2, le sIL-2R, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, le TNF- α et TNF- β , l'IFN- γ , la chimiokine MDC, la cortisol, l'IGF-1, l'IL-4, l'IL-5, l'IL-12, l'IL12p70 et les taux sanguins d'éosinophiles.

- Cinq études ont étudié les taux plasmatiques d'IL-6 (176,182,185–187).
- Quatre études ont étudié les taux plasmatiques d'IL-10 (176,182–184) et les taux de TNF- α (176,182,184,187).
- Trois études ont étudié les taux plasmatiques d'IL-8 (176,182,184).
- Deux études ont étudié les taux plasmatiques d'IL-1 β (182,187), ainsi que les taux d'IL-2 (182,184), d'IFN- γ (176,182) et d'IL-12 (176,184).

- Les autres marqueurs n'ont été étudiés que dans une seule des études de cette revue (Tableau 1).

3.4 Théorie de l'esprit et marqueurs inflammatoires

Cinq études ont exploré les liens entre capacités en théorie de l'esprit et marqueurs inflammatoires dans la schizophrénie (n = 254 SZ/SZA, n = 12 UHR, n = 25 PEP, n = 47 trouble schizophréniforme, n = 10 troubles du spectre de la schizophrénie, n = 270 SC) (176,182–185) (tableau 1). Parmi celles-ci :

- Quatre études ont exploré le lien statistique entre taux plasmatiques d'IL-10 et capacités en théorie de l'esprit ; deux d'entre-elles ont retrouvé une corrélation négative significative (182,183) tandis que les deux autres ne retrouvaient pas de différence significative (176,184).
- Trois études ont exploré :
 - Le lien statistique entre taux plasmatiques d'IL-1 β et capacités en théorie de l'esprit ; deux ont retrouvé une corrélation négative significative entre ces deux variables (176,182).
 - Le lien entre taux plasmatiques d'IL-6 et capacités en théorie de l'esprit ; une seule a retrouvé une corrélation négative significative entre ces deux variables (185), les deux autres ne retrouvaient pas de lien (176,182).
- Trois études négatives se sont intéressées au lien entre taux plasmatiques de TNF- α et théorie de l'esprit (176,182,184).
- Deux études ont exploré le lien entre taux plasmatiques d'IL-12 et capacités en théorie de l'esprit dont une retrouvant une corrélation négative entre taux plasmatique d'IL-12 et capacités en théorie de l'esprit (scores au False Belief Task) (176). Cette même étude retrouvait une corrélation significative négative entre taux plasmatiques d'IFN- γ et capacités en théorie de l'esprit (scores au False Belief Task). Deux études s'intéressant aux taux de ces deux cytokines ne retrouvaient pas de corrélation significative avec les capacités en théorie de l'esprit (Ntouro et al. : IL-12 et Walss-Bass et al. : IFN- γ) (182,184).
- Une étude retrouvait une corrélation négative entre taux plasmatiques de deux cytokines spécifiques (IL1-RA et sIL-2R) et capacités en théorie de l'esprit (182).
- Une autre étude retrouvait une corrélation négative entre taux plasmatiques de MDC et capacités en théorie de l'esprit (183).
- A l'inverse, une étude retrouvait une corrélation positive entre taux plasmatique d'IL-4 et capacités en théorie de l'esprit (184).

Concernant les autres marqueurs inflammatoires (IL-2, IL-5, IGF-1, IL-8, cortisol, TNF- β), ils n'ont été étudiés que dans une ou deux études (pour l'IL-8) qui ne retrouvaient pas de corrélation significative avec les capacités en théorie de l'esprit (176,182,184).

3.5 Processus émotionnels et marqueurs inflammatoires

Quatre études ont exploré les liens entre capacités de reconnaissance des émotions faciales et marqueurs inflammatoires dans la schizophrénie (n = 205 SZ/SZA, n = 12 UHR, n = 25 PEP, n = 437 SC) (184–187) (Tableau 1). A notre connaissance, aucune étude n'a exploré les capacités de reconnaissance des émotions vocales (prosodie émotionnelle) ni les capacités d'expression émotionnelle. Parmi les études sur la reconnaissance des émotions faciales :

- Trois études ont exploré le lien entre taux plasmatiques d'IL-6 et capacités de reconnaissance des émotions faciales. Deux études retrouvaient une corrélation négative significative entre ces deux variables dont une associée à une exploration en IRM fonctionnelle (185,186). Cette dernière retrouvait que des taux plasmatiques élevés d'IL-6 prédisaient une réponse neuronale altérée dans les régions cérébrales impliquées dans les fonctions de la cognition sociale et en particulier de la reconnaissance des émotions faciales (réseau du mode par défaut ou Default Mode Network (DMN) en anglais) (186). Une étude ne retrouvait pas de lien entre ces variables (187).
- Une étude retrouvait une corrélation positive entre taux plasmatiques de marqueurs inflammatoires (IL-12p70 et le taux plasmatique d'éosinophiles) et les capacités de reconnaissance des émotions faciales (187).
- Une étude retrouvait une corrélation positive entre taux plasmatiques d'IL-4 et capacités de reconnaissance des émotions faciales (184).

Concernant les autres marqueurs inflammatoires (IL-10, TNF- α et TNF- β , IL-1 β , IL-8, cortisol, IGF-1, IL-12, IL-5, IL-2), ils n'ont été étudiés que dans une ou deux études (pour le TNF- α et l'IL-1 β) qui ne retrouvaient pas de corrélation significative avec les capacités de reconnaissance des émotions faciales (184,187).

Nous n'avons pas retrouvé d'étude ayant exploré le lien entre marqueurs inflammatoires et style attributionnel, connaissances sociales et perception sociale dans la schizophrénie.

Le tableau 2 récapitule les corrélations entre processus émotionnels, théories de l'esprit et marqueurs inflammatoires objectivées dans les études de notre revue.

Tableau 1 : Présentation des résultats des publications sélectionnées suite à la recherche bibliographique

Auteurs et date de publication	Critères d'inclusion	N	Age (années)	Fonction(s) de la cognition sociale évaluée(s) (test(s) utilisé(s))	Marqueurs inflammatoires	Résultats significatifs
Walss-Bass et al., 2013	Critères diagnostiques DSM-IV-TR de SZ ou SZA	21 SZ/SZA avec symptômes psychotiques 39 SZ/SZA sans symptômes psychotiques 20 SC	SZ/SZA : 42.10 ± 10.84 SC : 39.65 ± 11.55	Théorie de l'esprit (WRT)	IL-6 IL-10 TNF- α IFN- γ IL-1 β IL 8 IL-1RA IL-2 sIL-2R	Corrélation négative entre taux plasmatiques d'IL-1 β , IL-1RA, sIL-2R et IL-10 et théorie de l'esprit chez les patients SZ/SZA avec symptômes psychotiques
Dunne et al., 2017	Critères diagnostiques DSM-IV-TR de SZ ou SZA Traitement antipsychotique stable	21 SZ/SZA avec symptômes psychotiques 39 SZ/SZA sans symptômes psychotiques 20 SC	SZ/SZA : 42.10 ± 10.84 SC : 39.65 ± 11.55	Théorie de l'esprit (WRT)	IL-10 MDC	Corrélation négative entre taux plasmatiques d'IL-10 et de MDC et théorie de l'esprit
Ntouros et al., 2018	Critères diagnostiques DSM-IV-TR de SZ	12 UHR 25 PEP 16 SZ 23 SC	UHR : 24.5 ± 3.1 PEP : 25.48 ± 5.41 SZ : 35.56 ± 5.56 SC : 27.04 ± 2.91	Théorie de l'esprit (PESIT) Reconnaissance des émotions faciales (PESIT)	IL-10 TNF- α TNF- β IL-1 β IL-8 IL-4 Cortisol IGF-1 IL-2 IL-5 IL-12	UHR : Corrélation positive entre taux plasmatiques d'IL-4 et théorie de l'esprit SZ : Corrélation positive entre taux plasmatiques d'IL-4 et reconnaissance des émotions faciales
King et al., 2021	Critères diagnostiques DSM-IV-TR de SZ	104 SZ 207 SC	SZ : 42 ± 10.95 SC : 36 ± 12.38	Théorie de l'esprit (Reading the Mind in the Eyes Task, Hinting Task) Reconnaissance des émotions faciales	IL-6	Corrélation négative entre taux plasmatiques d'IL-6 et théorie de l'esprit Corrélation négative entre taux plasmatiques d'IL-6 et reconnaissance des émotions faciales

				(Emotion Recognition Task)		
Mothersill et al., 2021	Critères diagnostiques DSM-IV-TR de SZ ou SZA	53 SZ/SZA 207 SC	SZ/SZA : 42.55 ± 11.289 SC : 35.98 ± 12.032	Reconnaissance des émotions faciales (Paus Emotion Recognition Test) + IRM cérébrale fonctionnelle	IL-6	Des taux plasmatiques élevés d'IL-6 prédisent une réponse neuronale altérée dans les régions du cerveau (DMN) impliquées dans la cognition sociale et les émotions pendant la reconnaissance des émotions faciales chez les patients atteints de SZ/SZA comparés à des SC.
Ospina et al., 2021	Critères diagnostiques DSM-IV-TR de schizophrénie ou de troubles apparentés. Traitement antipsychotique stable depuis 4 semaines	32 SZ	37 ± 10.0	Reconnaissance des émotions faciales (MSCEIT)	IL-6 TNF-α IL-1β IL-12p70 Taux plasmatiques d'éosinophiles	Corrélation positive entre taux plasmatiques d'IL-12p70 et reconnaissance des émotions faciales. Corrélation positive entre taux plasmatiques d'éosinophiles et reconnaissance des émotions faciales.
Baek et al., 2022	Critères diagnostiques DSM-5 de SZ ou autres troubles psychotiques Durée de la maladie < 1 an.	111 SZ 6 SZA 47 Trouble schizophréniforme 10 Troubles du spectre de la schizophrénie, spécifié et non spécifié	24 ± 4.5	Théorie de l'esprit (False Belief Task, Picture story Task)	IL-6 IL-10 TNF-α IFN-γ IL 8 IL-12 IL-1β	Corrélation négative entre taux plasmatiques d'IFN-γ et d'IL-12 et scores au False Belief Task. Corrélation négative entre taux plasmatiques d'IL-1β et scores au False Belief Task et au Picture Story task

N : effectif ; **DSM-IV-TR** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, Fourth edition (text revision) ; **SZ** : schizophrénie ; **SZA** : trouble schizo-affectif ; **SC** : sujets contrôles ; **WRT** : Waiting Room Task ; **IL** : interleukine ; **TNF** : facteur de nécrose tumorale ; **IL-1RA** : antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 ; **sIL-2R** : récepteur soluble de l'interleukine 2 ; **IFN** : interféron ; **MDC** : Chimiokine dérivée de macrophages ; **UHR** : Ultra High Risk for psychosis groups ; **PEP** : Premier Épisode Psychotique ; **PESIT** : Perception of Social Inference Test ; **IGF** : insulin-like growth factor ; **IRM** : Imagerie par résonance magnétique ; **DMN** : Default Mode Network ; **MSCEIT** : test d'intelligence émotionnelle Mayer-Salovey-Caruso.

Tableau 2. Corrélations entre marqueurs biologiques inflammatoires et capacités en théorie de l'esprit et en reconnaissance des émotions faciales

Marqueurs inflammatoires	Théorie de l'esprit	Reconnaissance des émotions faciales
IL-1β	- -	0
IL-1RA	-	0
IL-2	0	0
sIL-2R	-	0
IL-4	+	+
IL-5	0	0
IL-6	-	- -
IL-8	0	0
IL-10	- -	0
IL-12	-	0
IL-12p70	0	+
TNF- α	0	0
TNF- β	0	0
IFN-γ	-	0
IGF-1	0	0
Cortisol	0	0
MDC	-	0
Taux plasmatiques d'éosinophiles	0	+

- : corrélation négative retrouvée dans une étude, - - : corrélation négative retrouvée dans deux études, + : corrélation positive retrouvée dans une étude, 0 : pas de corrélation significative retrouvée

4. DISCUSSION

Bien que les troubles de la cognition sociale et les perturbations du système inflammatoire soient particulièrement marqués chez les patients atteints de schizophrénie (53,121,179,196–199) et puissent servir de base à de nouvelles pistes thérapeutiques (200–202), nous n’avons retrouvé que sept études s’intéressant au lien éventuel entre les deux. Les méthodes et résultats de ces études sont hétérogènes. L’objectif principal de cette revue de la littérature était d’explorer les liens éventuels entre cognition sociale et inflammation dans la schizophrénie. Nous émettions l’hypothèse d’une association entre marqueurs inflammatoires et cognition sociale dans cette population.

4.1. Domaines de la cognition sociale explorés

Ces études ne se sont intéressées qu’à deux domaines de la cognition sociale : la théorie de l’esprit (176,182–185) et la reconnaissance des émotions faciales (184–187). Ceci peut s’expliquer par le fait qu’ils sont les deux domaines de la cognition sociale les plus étudiés dans la schizophrénie et qu’ils sont responsables de répercussions fonctionnelles importantes (121,203,204).

Aucune de ces études ne s’est intéressée au style attributionnel ce qui peut être expliqué par le fait que deux méta-analyses n’ont pas retrouvé de différence significative dans le style attributionnel entre patients atteints de schizophrénie et sujets témoins (53,121). De plus, aucune étude à notre connaissance n’a exploré le lien entre style attributionnel et marqueurs inflammatoires en population générale ou dans d’autres troubles neuropsychiatriques.

La perception sociale dans la schizophrénie a fait l’objet de plusieurs études retrouvant des déficits marqués comparativement à des sujets témoins (53,121). En effet, il semblerait que les patients soient moins sensibles que des sujets témoins aux indices interpersonnels notamment lorsque ces derniers sont abstraits (123). Toutefois, aucune étude n’a retrouvé d’association entre déficits en perception sociale et inflammation en population générale ou dans d’autres troubles neuropsychiatriques. Les connaissances sociales dans la schizophrénie ont fait l’objet de plusieurs études anciennes avec mise en évidence de difficultés dans la compréhension des caractéristiques de différentes situations sociales comparés à des sujets témoins (123,205,206). Actuellement, ce domaine n’est quasiment plus étudié de manière indépendante de la perception sociale ce qui peut expliquer l’absence de données dans la littérature.

4.2. Justification des marqueurs biologiques étudiés

En ce qui concerne les marqueurs biologiques d'intérêt des études sélectionnées, le marqueur inflammatoire le plus étudié était l'IL-6 (n = 5 études). L'IL-6 est une cytokine pléiotropique ayant des propriétés pro et anti-inflammatoires (207). En condition normale, dans le système nerveux central, elle est produite par les astrocytes activés, les cellules microgliales et les neurones (158,208,209). Elle contribue au fonctionnement cérébral normal (contrôle du poids, prise alimentaire, dépense énergétique, contrôle de la douleur, réactivité émotionnelle, apprentissage, mémoire etc.) (210). Elle a été largement étudiée dans différents aspects de la schizophrénie (premier épisode psychotique, rechutes, association avec certains symptômes, résistance au traitement etc.). Plus particulièrement, les patients atteints de schizophrénie résistante au traitement auraient des taux plasmatiques d'IL-6 supérieurs à ceux des patients atteints de schizophrénie non résistante en association avec des déficits en neurocognition plus marqués (207). D'autre part, les taux plasmatiques d'IL-6 diminueraient après prise d'un traitement antipsychotique chez les patients atteints de schizophrénie renforçant l'hypothèse de l'implication de l'IL-6 dans la physiopathologie de la schizophrénie (211). Selon plusieurs méta-analyses, elle serait la seule cytokine, en l'état actuel des connaissances, pouvant être considérée comme un facteur trait dans la schizophrénie (199,200,212,213).

L'IL-10 a été particulièrement explorée dans les études sélectionnées (n = 4). C'est l'une des principales cytokines anti-inflammatoires, sécrétées principalement par les lymphocytes T et les lymphocytes B (214). Elle réduit la production d'espèces réactives de l'oxygène et contribue à réduire le stress oxydatif (215). Elle permet également de diminuer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (216). Chez les patients atteints de schizophrénie, les résultats sont hétérogènes en particulier selon le stade de la maladie. En effet, les taux plasmatiques d'IL-10 seraient significativement inférieurs chez les patients atteints de schizophrénie qui rechutent comparés à des sujets témoins (170,213) mais pas chez les patients ayant fait un PEP ou chez les patients UHR (217,218). Il existerait une corrélation positive entre taux plasmatiques d'IL-10 et fonctions neurocognitives (fonctions mnésiques, attentionnelles et visuo-spatiales principalement) (219).

Quatre articles se sont intéressés aux taux plasmatiques d'IL-1 β et de TNF- α (176,182,184,187). Un article parmi ceux-ci s'est également intéressé aux taux plasmatiques d'IL-1RA, antagoniste du récepteur de l'IL-1 (182). L'IL-1 β est considérée comme l'une des principales cytokines pro-inflammatoires ; elle est sécrétée principalement par les monocytes, les macrophages, la microglie et les lymphocytes en réponse aux lipopolysaccharides (LPS), à

d'autres cytokines et aux fragments du complément (216,220). L'IL-1RA permet de réduire l'effet pro-inflammatoire de l'IL-1 β et est impliquée dans de nombreuses maladies inflammatoires telle que la polyarthrite rhumatoïde ou la granulomatose pulmonaire (170,213,221). Le TNF- α est produit principalement par les macrophages (222), pour lesquels il constitue un facteur chimiotactique ; il est responsable de leur cytotoxicité et a la capacité à induire un stress oxydatif (215). De nombreuses autres cytokines, dont IL-1, IL-6 et IFN- γ , sont sécrétées en réponse au TNF- α (216). Il est produit également par la microglie, et il augmente la mortalité des cellules souches hippocampiques, affecte la neuroplasticité et réduit la neurogenèse (223). Dans la littérature, on retrouve que les taux plasmatiques de ces trois cytokines seraient significativement plus élevés chez les patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets témoins (212,224). Il existerait une corrélation positive entre taux plasmatiques d'IL-1 β , d'IL-1RA et déficits en fonctions neurocognitives (219). A l'inverse, il existerait une corrélation négative entre les taux plasmatiques de TNF- α et les déficits en neurocognition chez les patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets témoins (219).

Trois équipes ont étudié les taux d'IL-8 (176,182,184). Sécrétée principalement en réponse à un antigène par les macrophages, les lymphocytes T, les neutrophiles et d'autres cellules, l'IL-8 est également la chimiokine la plus puissante chez l'homme (216). Cette cytokine pro-inflammatoire intensifie la migration des neutrophiles, des lymphocytes T et des monocytes, dont les enzymes produisent des radicaux libres d'oxygène et augmentent ainsi le stress oxydatif, ce qui peut entraîner une perte neuronale (170,216). Des taux sanguins maternels élevés, notamment au deuxième trimestre de la grossesse, pourraient être un facteur de risque de développer un trouble du spectre de la schizophrénie (225). D'autres part, plusieurs études ont retrouvé des taux plasmatiques significativement plus élevés chez les patients atteints de schizophrénie (170,213,226) et chez les patients ayant fait un premier épisode psychotique non traité comparés à des sujets témoins (170,227). Toutefois, les résultats sont contradictoires avec une méta-analyse de Pillinger et al. qui ne retrouvait pas de différence significative entre patients atteints de schizophrénie et sujets témoins (228). A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux liens entre fonctions cognitives et taux plasmatiques d'IL-8 dans la schizophrénie.

L'IL-12 et son hétérodimère actif (IL-12p70) ont été étudiés dans trois publications (176,184,187). Elle est sécrétée principalement par les macrophages et les cellules dendritiques en réponse aux composants de la paroi cellulaire des bactéries. Elle stimule la prolifération, active et augmente la cytotoxicité des lymphocytes NK et T favorisant leur différenciation en

lymphocyte Th1. Les résultats concernant les taux plasmatiques d'IL-12 dans la schizophrénie sont contradictoires. Toutefois une récente méta-analyse retrouvait une corrélation négative entre les taux plasmatiques d'IL-12 et les capacités neurocognitives dans la schizophrénie (219).

Deux équipes se sont intéressées aux taux plasmatiques d'IL-2 (182,184) et aux taux plasmatiques de son récepteur soluble (sIL-2R) (182). Sécrétée principalement par les lymphocytes Th1 et cytotoxiques, elle a un effet anti-inflammatoire et induit la sécrétion de plusieurs médiateurs inflammatoires (IL-6 et IFN notamment) (216). L'activité anti-inflammatoire de l'IL-2 est inversement proportionnelle aux taux de son récepteur soluble : le sIL-2R. Chez les patients atteints de schizophrénie, il semblerait qu'il y ait une augmentation significative des taux plasmatiques d'IL-2 comparés à des sujets témoins (213). De plus, selon Momtazmanesh et al., il semblerait que les taux plasmatiques d'IL-2 soient positivement corrélés aux fonctions neurocognitives dans la schizophrénie (219).

L'IFN- γ a été étudié dans deux des études sélectionnées pour cette revue (176,182). Il est produit par les lymphocytes T, NK et NKT et est impliqué dans l'activation de la réponse antivirale ; il est un activateur des macrophages, augmentant leur cytotoxicité. En ce qui concerne les taux plasmatiques chez les patients atteints de schizophrénie, les résultats demeurent incohérents (170,213) mais une étude aurait retrouvé une corrélation négative entre les taux plasmatiques d'IFN- γ et les capacités neurocognitives dans un groupe de patients atteints de schizophrénie comparés des sujets témoins (229).

Une des études s'est intéressée aux taux plasmatiques d'IL-4. Elle est sécrétée par les lymphocytes Th1, NKT et les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Par son rôle pro-inflammatoire, elle favorise la différenciation des lymphocytes Th1 en Th2 et augmente leurs cytotoxicités (216). Elle aurait un effet neuroprotecteur par réduction de la capacité des macrophages d'induire du stress oxydatif (230). Certaines études ont retrouvé des taux significativement plus faibles chez les patients atteints de schizophrénie en rechute (213) ou stabilisés (230) comparés à des sujets témoins mais les résultats restent contradictoires. D'autre part, l'IL-4 jouerait un rôle dans les processus cognitifs et notamment mnésiques en tant que facteur neuroprotecteur chez l'animal (231) ; les données chez l'homme sont encore peu nombreuses. A notre connaissance, aucune étude n'a exploré le lien entre neurocognition et IL-4 dans la schizophrénie.

Une seule équipe s'est intéressée aux taux plasmatiques de la chimiokine MDC ou CCL22. Les chimiokines sont une famille de cytokines jouant un rôle chimiotactique pour les cellules immunitaires. Elle est sécrétée par les cellules dendritiques et les macrophages, et produit ses effets sur ses cellules cibles (lymphocytes T et NK, monocytes) en interagissant avec les récepteurs de chimiokine de surface des cellules, tels que CCR4 (C-C Chemokine Receptor type 4) (232,233). A notre connaissance, la relation entre la schizophrénie et les niveaux de chimiokines périphériques n'a pas été étudiée de manière aussi approfondie que l'effet des cytokines non chimiokines sur l'évolution et le développement de la maladie (234). Chez les patients ayant fait un premier épisode psychotique et les patients atteints de schizophrénie, les taux plasmatiques de MDC seraient significativement élevés comparés à des sujets témoins (235,236). De plus, selon l'étude de Laurikainen et al., il semblerait qu'il y ait une corrélation positive entre taux plasmatiques de MDC et déficits en neurocognition dans la schizophrénie (237).

Les autres marqueurs inflammatoires (IL-5, TNF- β , IGF-1, cortisol) n'ont été explorés que dans un article. Aucune corrélation n'a été mise en évidence. D'autre part, à notre connaissance aucune étude n'a montré de corrélations entre taux plasmatiques de ces marqueurs et déficits en cognition sociale dans la schizophrénie.

4.3. Discussion des résultats de la revue

En accord avec notre hypothèse principale, les résultats de notre revue de la littérature retrouvaient :

- Des corrélations négatives entre capacités en théorie de l'esprit et taux plasmatiques d'IL-1 β (n = 2), d'IL-10 (n = 2), d'IL-12 (n = 1), d'IFN- γ (n = 1), et d'IL-6 (n = 1), d'IL-1RA (n = 1), de sIL-2R (n = 1) et de MDC (n = 1).
- Des corrélations négatives entre capacités en reconnaissance des émotions faciales et taux plasmatiques d'IL-6 (n = 2).

Concernant l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-1RA, l'IL-12 et l'IFN- γ , les résultats étaient en accord avec les résultats de la littérature concernant les troubles de la neurocognition (219,229). Ces interleukines ne seraient donc pas spécifiques des troubles de la cognition sociale. Pourtant

l'IFN- γ semblait être une piste prometteuse en tant que possible marqueur spécifique de la cognition sociale (238,239).

A noter que nos résultats concernant l'IL-1RA étaient contradictoires d'une étude chez des patients atteints de sclérose en plaques où les taux plasmatiques étaient corrélés positivement avec les capacités en théorie de l'esprit mais l'échantillon de patients était faible ($n = 20$) (240) comparé à l'effectif de patients de notre étude ($n = 60$).

Un article récent publié dans Nature retrouvait également une corrélation positive entre les taux plasmatiques de MDC et les déficits en vitesse de traitement et fonctions exécutives chez des patients atteints de PEP (237). La MDC ne serait donc pas non plus spécifique des troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie.

Concernant l'IL-10, les résultats étaient contradictoires puisque deux autres études de notre revue ne retrouvaient pas de corrélation entre les taux plasmatiques et les capacités en théorie de l'esprit ; cette hétérogénéité est également largement retrouvée dans la littérature concernant d'autres variables telles que les fonctions neurocognitives (53,121,212,219).

A l'inverse, les résultats de notre revue retrouvaient :

- Une corrélation positive entre les taux plasmatiques d'IL-4 et les capacités en théorie de l'esprit chez des patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets témoins (184). Plusieurs articles font état d'un probable effet neuroprotecteur de l'IL-4 dans diverses pathologies et principalement sur les fonctions neurocognitives (231) mais encore une fois sans être spécifique des capacités de cognition sociale. De plus, notre résultat était contradictoire avec l'article de Turner al. chez les patients atteints de sclérose en plaques (corrélation négative entre taux d'IL-4 et les capacités de théorie de l'esprit).
- Des corrélations positives entre capacités en reconnaissance des émotions faciales et taux plasmatiques d'IL-12p70 ($n = 1$) et d'éosinophiles ($n = 1$). A notre connaissance, aucune étude n'aurait exploré le lien entre taux plasmatiques d'éosinophiles et fonctions neurocognitives dans la schizophrénie et aucune étude n'a exploré le lien entre ces deux marqueurs et la cognition sociale. D'autres études sont nécessaires pour infirmer ou confirmer le lien entre ces deux marqueurs et les capacités de reconnaissance des émotions faciales dans la schizophrénie.

4.4. Limites

Cette revue de la littérature révèle un certain nombre de limites sur le plan méthodologique.

En ce qui concerne la puissance des études, le nombre d'études s'avérait faible ($n = 7$) avec un effectif global limité ($n = 536$ patients, $n = 477$ sujets témoins). Le nombre de participants inclus dans les différentes études n'était pas homogène, avec des échantillons de patients s'étendant de 32 à 174. Seules les équipes de Baek et al. et de King et al. se distinguaient par le grand nombre de patients inclus ($n = 174$ et $n = 104$ respectivement).

Dans quatre publications les individus ont été appariés sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation avec des sujets témoins (182–185). Deux études n'ont pas constitué de groupe de sujets témoins (176,187) diminuant leur qualité. Aucune étude n'a été répliquée, limitant ainsi la validité des résultats.

Les populations des études étaient hétérogènes limitant la comparabilité. La proportion d'individus de sexe masculin plus importante que la population féminine dans les travaux retenus ne permettait pas d'émettre des conclusions sur l'influence du sexe sur la prévalence et l'intensité des déficits de la cognition sociale chez les sujets atteints de schizophrénie. De plus, Ntouros et al. n'ont inclus que des hommes (184).

Il aurait été pertinent de prendre en compte d'autres variables cliniques pouvant avoir un effet sur les fonctions cognitives des participants dans l'ensemble des études, comme l'âge de début et la durée des troubles, la fréquence des hospitalisations ou le traitement médicamenteux lors de l'inclusion ou le traitement antérieur (241). Une seule étude a précisé l'âge de début des troubles dans ses critères d'inclusion (176). Par ailleurs, quatre études n'ont pas précisé le statut clinique des participants (en hospitalisation ou en ambulatoire) lors de l'inclusion (176,182–184). Pour finir, seule deux études ont répertorié la liste des traitements médicamenteux des patients lors de l'inclusion (183,187) alors que les traitements antipsychotiques sont connus pour modifier le taux plasmatiques des cytokines (242).

Il existe également une limite concernant le type d'études inclus dans notre revue. En effet, la plupart des études étaient de type observationnel transversal. Ce type d'étude ne permet pas d'aboutir à des conclusions sur les relations causales et nécessite d'autres études longitudinales. En l'absence d'études longitudinales, et plus particulièrement d'études prospectives, il est

difficile de statuer sur un lien statistique de causalité sur la base des associations de biomarqueurs observées dans les études transversales.

Au sujet de l'évaluation des fonctions de la cognition sociale dans la schizophrénie, les auteurs ont principalement évalué les capacités en théorie de l'esprit et en reconnaissance des émotions faciales. Toutes les échelles d'évaluation des capacités en théorie de l'esprit et en reconnaissance des émotions faciales ont été validées lors de la réalisation des études hormis la WRT (n = 2 études) ; cette dernière était en cours de validation lors de la réalisation de deux des études. La comparabilité des études était limitée par l'hétérogénéité des tests utilisés.

Un biais de sélection inhérent à la revue est lié à l'algorithme de mots clés utilisés malgré la recherche de quatre bases de données différentes. Des articles auraient pu être omis à cause des restrictions liées aux critères d'inclusion (mots clés, mode de sélection des études par le titre et le résumé). Par ailleurs, une autre limite existait en raison de la recherche documentaire réalisée par un seul examinateur. En outre, la recherche bibliographique réalisée pour ce travail peut être non exhaustive à cause du fait de l'impossibilité d'accès à certaines bases de données.

5. CONCLUSION et PERSPECTIVES

Ce travail de thèse consistait en une revue de la littérature ayant pour objectif principal d'explorer les liens éventuels entre troubles de la cognition sociale et inflammation dans la schizophrénie.

Selon notre recherche, seules sept études ont exploré ce lien mais toutes retrouvent des corrélations entre certains marqueurs pro et anti-inflammatoires et les troubles de la théorie de l'esprit ou de la reconnaissance des émotions faciales. Toutefois, les corrélations retrouvées ne semblent pas être spécifiques des troubles de la cognition sociale puisque la plupart d'entre elles sont retrouvées également pour les troubles de la neurocognition dans la schizophrénie. De plus, l'hétérogénéité des tests cognitifs utilisés et des populations étudiées limitent l'interprétation de ces résultats.

De futurs travaux devraient être réalisés pour confirmer ou infirmer ces résultats avec des échantillons plus importants, des populations homogènes, des batteries de tests cognitifs standardisées et validées et une méthodologie différente pour améliorer la puissance statistique (essais contrôlés randomisés). De plus, compte tenu des nombreux facteurs pouvant contribuer aux troubles cognitifs, il conviendrait également de considérer de manière consensuelle les données cliniques et sociodémographiques nécessaires pour ajuster les résultats des échelles d'évaluation cognitive.

Deux perspectives se dégagent de notre travail. Une perspective diagnostique et une perspective thérapeutique.

Bien que les corrélations retrouvées dans notre travail ne semblent pas être spécifiques de la cognition sociale, elles renforcent l'hypothèse d'une corrélation entre marqueurs inflammatoires et cognition dans la schizophrénie avec des différences notables en fonction de l'évolution. A titre d'exemple, de nombreuses études ont retrouvé des corrélations significatives entre taux plasmatiques d'IL-6 et troubles cognitifs (dont deux études dans notre travail) permettant d'émettre l'hypothèse que le taux plasmatique d'IL-6 pourrait être un facteur trait de sous-groupes de patients atteints de schizophrénie. D'autres études doivent se poursuivre pour confirmer ou infirmer cette hypothèse. D'autre part, les modifications des taux plasmatiques des marqueurs inflammatoires retrouvés dans la schizophrénie pourraient être en lien avec des mutations des gènes codant pour ces marqueurs (179,243,244). Il pourrait donc

être pertinent à l'avenir d'explorer s'il existe des anomalies génétiques spécifiques de la cognition sociale (ou des troubles cognitifs en général) communes aux marqueurs inflammatoires chez certains sous-groupes de patients UHR, PEP ou atteints de schizophrénie résistante ou non.

Une perspective thérapeutique se dégage également de notre travail avec le développement d'une prise en charge personnalisée avec stratégies de traitement individualisées pour ces possibles sous-groupes de patients. La prise en charge devrait être adaptée à chaque patient, en fonction du stade de la maladie, de la présentation clinique (types de symptômes prédominants) et de l'état inflammatoire du patient en particulier son profil cytokinique. Bien que la recherche à ce jour ne soit pas suffisamment avancée pour formuler des recommandations, des progrès ont été réalisés dans le domaine de la médecine personnalisée. La capacité d'identifier les patients présentant des niveaux élevés de biomarqueurs spécifiques tels que l'IL-6 et les polymorphismes des gènes de cytokines pourrait conduire à une immunothérapie personnalisée. Les sous-groupes de patients devraient être caractérisés en fonction de leurs marqueurs biologiques et de leur profil inflammatoire, et des agents susceptibles d'inverser les anomalies connues de ces marqueurs devraient leur être proposés.

Au-delà des thérapies plus spécifiques, les antipsychotiques, largement utilisés chez les patients atteints de schizophrénie, joueraient également un rôle anti-inflammatoire : l'aripiprazole limite les processus inflammatoires en renforçant la signalisation anti-inflammatoire (245). Une étude randomisée contrôlée a comparé l'effet immunomodulateur de la rispéridone et de l'aripiprazole, et a constaté que l'effet anti-inflammatoire des deux traitements était similaire (246). Par ailleurs, une revue montre que la clozapine n'a pas d'effet immunomodulateur unique mais plutôt une quantité globale d'effets, dont des effets pro et anti-inflammatoires qui semblent la distinguer d'autres antipsychotiques (247). Une revue systématique a décrit que la quétiapine agit sur la signalisation des catécholamines (dopamine et noradrénaline) et de la sérotonine mais son mécanisme anti-inflammatoire reste inconnu (248). Il pourrait être pertinent de préciser le rôle des antipsychotiques sur les taux plasmatiques des marqueurs inflammatoires afin que, en association avec le profil cytokinique des patients, il soit possible de leur proposer un traitement antipsychotique personnalisé.

D'autres traitements non psychotropes ayant un effet modulateur de l'inflammation semblent prometteurs en monothérapie ou en traitement adjuvant chez les patients atteints de schizophrénie :

Selon trois essais randomisés contrôlés et une méta-analyse récente, l'antibiotique minocycline semblerait avoir un rôle neuroprotecteur et pourrait conduire à une amélioration clinique des symptômes négatifs de la schizophrénie, notamment lorsqu'elle est utilisée comme traitement adjuvant avec les antipsychotiques (249–252).

D'autres travaux ont montré que la N-acétylcystéine (NAC) et son dérivé L-cystéine auraient des propriétés anti-inflammatoires par inhibition des cytokines pro-inflammatoires pouvant améliorer la symptomatologie négative de la schizophrénie et ayant des meilleurs résultats lorsqu'elle est utilisée comme thérapie adjuvant avec la rispéridone (253,254). Son effet sur les troubles cognitifs n'a pas été exploré.

L'hypothèse d'un potentiel impact thérapeutique des AINS sur la schizophrénie est très récente. L'application des AINS dans la schizophrénie mérite d'être étudiée de manière approfondie en tant que traitement adjuvant au traitement antipsychotique (potentialisation de son effet) mais également pour limiter l'impact des comorbidités somatiques. Les résultats de trois méta-analyses suggèrent que l'ajout de célécoxib à des antipsychotiques de seconde génération pourrait être une approche thérapeutique utile afin de réduire la sévérité des symptômes de la schizophrénie au stade précoce et potentiellement accroître l'effet thérapeutique (255–257). Par ailleurs, l'utilisation adjuvante d'acide acétylsalicylique accompagné d'une protection gastrique pour la prévention du risque de saignement gastro-intestinal semble être une piste thérapeutique intéressante tant sur la symptomatologie que pour son effet de réduction de la mortalité cardiovasculaire, les maladies cardiovasculaires faisant partie des comorbidités les plus fréquentes chez les patients atteints de schizophrénie (257,258). Toutefois, les protecteurs gastriques pourraient modifier les propriétés pharmacocinétiques des antipsychotiques (259).

Des pistes thérapeutiques intéressantes ont également été explorées chez les patients UHR comme traitement préventif de la transition psychotique tels que les acides gras omega-3 et la davunetide comme traitements adjuvants d'un traitement antipsychotique à dose minimale efficace. Ces molécules auraient un effet sur la plasticité neuronale pouvant ainsi améliorer les capacités cognitives (252,260–263).

La prégnénolone est une hormone stéroïdienne qui jouerait un rôle anti-inflammatoire en diminuant notamment la sécrétion d'IL-6 et de TNF- α (264). Cette dernière permettrait d'améliorer le fonctionnement cognitif et la symptomatologie négative des patients atteints de

schizophrénie ou de trouble schizo-affectif en tant que traitement adjuvant du traitement antipsychotique (252,265,266).

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie aux récepteurs de l'IL-6, réduisant ainsi son effet pro-inflammatoire. L'étude de Miller et al. (2016) montre que le tocilizumab apporte une amélioration significative des fonctions cognitives chez les patients atteints de schizophrénie (267). Cependant, un essai randomisé contrôlé n'a montré aucun effet sur les symptômes positifs ou négatifs ou sur les déficits cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie (268).

Enfin, une méta-analyse aurait décrit que la mémantine pourrait améliorer les symptômes négatifs et les performances neurocognitives dans la schizophrénie (269). La mémantine diminuerait l'expression de l'ARN messager de l'IL-6, de l'IL-1 β et du TNF- α (270).

En conclusion, cette revue de la littérature a permis de s'intéresser à un sujet clé dans une démarche de psychiatrie personnalisée, ouvrant des perspectives en termes d'hypothèses physiopathologiques et de thérapies intégratives ciblées.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* août 2005;15(4):399-409.
2. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 17 oct 2018;44(6):1195-203.
3. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry.* déc 2017;11(6):453-60.
4. Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord.* déc 1992;22(4):601-24.
5. Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1994;20(4):631-46.
6. Gochman P, Miller R, Rapoport JL. Childhood-Onset Schizophrenia: The Challenge of Diagnosis. *Curr Psychiatry Rep.* oct 2011;13(5):321-2.
7. Grossman LS, Harrow M, Rosen C, Faull R, Strauss GP. Sex differences in schizophrenia and other psychotic disorders: a 20-year longitudinal study of psychosis and recovery. *Compr Psychiatry.* déc 2008;49(6):523-9.
8. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed).* 19 sept 1987;295(6600):681-2.
9. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* juill 1987;44(7):660-9.
10. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Front Hum Neurosci.* 22 juin 2017;11:322.
11. Meyer-Lindenberg A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature.* 11 nov 2010;468(7321):194-202.
12. Bassett DS, Greenfield DL, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Moore SW, Bullmore ET. Efficient Physical Embedding of Topologically Complex Information Processing Networks in Brains and Computer Circuits. *PLOS Computational Biology.* 22 avr 2010;6(4):e1000748.
13. van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry.* déc 2004;161(12):2312-4.
14. Debnath M, Venkatasubramanian G, Berk M. Fetal programming of schizophrenia: select mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* févr 2015;49:90-104.

15. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. déc 2012;17(12):1228-38.
16. Volkow ND. Substance use disorders in schizophrenia--clinical implications of comorbidity. *Schizophr Bull*. mai 2009;35(3):469-72.
17. Penttilä J, Paillère-Martinot ML, Martinot JL, Mangin JF, Burke L, Corrigall R, et al. Global and temporal cortical folding in patients with early-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. oct 2008;47(10):1125-32.
18. Bayer TA, Falkai P, Maier W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the « two hit hypothesis ». *J Psychiatr Res*. déc 1999;33(6):543-8.
19. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 15 juill 2001;50(2):71-83.
20. Green AI, Drake RE, Brunette MF, Noordsy DL. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *Am J Psychiatry*. mars 2007;164(3):402-8.
21. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat*. déc 2001;21(4):217-21.
22. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. *Schizophr Bull*. mars 2009;35(2):383-402.
23. Dollfus S. Les schizophrénies. Paris: Lavoisier médecine sciences; 2019. 445 p. (Collection Psychiatrie).
24. Lesage A, Rochette L, Émond V, Pelletier É, St-Laurent D, Diallo FB, et al. A Surveillance System to Monitor Excess Mortality of People With Mental Illness in Canada. *Can J Psychiatry*. déc 2015;60(12):571-9.
25. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. oct 2007;64(10):1123-31.
26. Lang FU, Kösters M, Lang S, Becker T, Jäger M. Psychopathological long-term outcome of schizophrenia -- a review. *Acta Psychiatr Scand*. mars 2013;127(3):173-82.
27. Emsley R, Chiliza B, Schoeman R. Predictors of long-term outcome in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. mars 2008;21(2):173-7.
28. Wunderink L, Sytema S, Nienhuis FJ, Wiersma D. Clinical Recovery in First-Episode Psychosis. *Schizophr Bull*. mars 2009;35(2):362-9.
29. Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. déc 2006;2(4):531-6.
30. Harvey PD, Bosia M, Cavallaro R, Howes OD, Kahn RS, Leucht S, et al. Cognitive dysfunction in schizophrenia: An expert group paper on the current state of the art. *Schizophr*

Res Cogn. sept 2022;29:100249.

31. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. juill 1998;12(3):426-45.
32. Reichenberg A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):383-92.
33. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*. janv 2012;16(1):27-34.
34. Vianin P. Remédiation cognitive de la schizophrénie. Présentation du programme RECOS. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 avr 2007;165(3):200-5.
35. Davies G, Greenwood K. A meta-analytic review of the relationship between neurocognition, metacognition and functional outcome in schizophrenia. *Journal of mental health (Abingdon, England)*. oct 2020;29(5).
36. O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(1):4-15.
37. Horan WP, Green MF, DeGroot M, Fiske A, Helleman G, Kee K, et al. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr Bull*. juin 2012;38(4):865-72.
38. McCleery A, Lee J, Fiske AP, Ghermezi L, Hayata JN, Helleman GS, et al. Longitudinal stability of social cognition in schizophrenia: A 5-year follow-up of social perception and emotion processing. *Schizophr Res*. oct 2016;176(2-3):467-72.
39. Fett AKJ, Viechtbauer W, Dominguez M de G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. janv 2011;35(3):573-88.
40. Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr Bull*. sept 2011;37 Suppl 2:S41-54.
41. Vauth R, Rüsch N, Wirtz M, Corrigan PW. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res*. 30 sept 2004;128(2):155-65.
42. Green MF, Leitman DI. Social cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull*. juill 2008;34(4):670-2.
43. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull*. nov 2008;34(6):1211-20.

44. Silberstein J, Harvey PD. Cognition, social cognition, and Self-assessment in schizophrenia: prediction of different elements of everyday functional outcomes. *CNS Spectr.* févr 2019;24(1):88-93.
45. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull.* oct 2006;32 Suppl 1:S44-63.
46. Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Helleman GS, Horan WP, et al. Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophr Bull.* juin 2012;38(4):854-64.
47. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res.* avr 2009;109(1-3):1-9.
48. Bora E, Gökçen S, Kayahan B, Veznedaroglu B. Deficits of social-cognitive and social-perceptual aspects of theory of mind in remitted patients with schizophrenia: effect of residual symptoms. *J Nerv Ment Dis.* févr 2008;196(2):95-9.
49. Pousa E, Duñó R, Brébion G, David AS, Ruiz AI, Obiols JE. Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res.* 28 févr 2008;158(1):1-10.
50. Dickinson D, Ragland JD, Gold JM, Gur RC. General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biol Psychiatry.* 1 nov 2008;64(9):823-7.
51. Kerr SL, Neale JM. Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *J Abnorm Psychol.* mai 1993;102(2):312-8.
52. Penn DL, Sanna LJ, Roberts DL. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull.* mai 2008;34(3):408-11.
53. Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull.* sept 2013;39(5):979-92.
54. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences.* déc 1978;1(4):515-26.
55. Franck N. Cognition sociale et schizophrénie [Internet]. Elsevier Masson SAS. 2014 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/cognition-sociale-et-schizophrénie-9782294739279.html>
56. Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, van Engeland H. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* juill 2007;191:5-13.
57. Frith CD. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia.* Hove: Psychology Press; 1992. 15 p.
58. Corcoran R. Theory of mind and schizophrenia. In: *Social cognition and schizophrenia.*

Washington, DC, US: American Psychological Association; 2001. p. 149-74.

59. Corcoran R, Frith CD. Autobiographical memory and theory of mind: evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychol Med.* juill 2003;33(5):897-905.
60. Hardy-Bayle MC, Passerieux C, Claudel B, Olivier V, Chevalier JF. [Communication disorders in schizophrenic patients. Cognitive explanation and clinical reconsideration]. *Encephale.* août 1994;20(4):393-400.
61. Andreasen NC. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophr Bull.* 1986;12(3):473-82.
62. Hardy-Baylé MC, Sarfati Y, Passerieux C. The cognitive basis of disorganization symptomatology in schizophrenia and its clinical correlates: toward a pathogenetic approach to disorganization. *Schizophr Bull.* 2003;29(3):459-71.
63. Wade M, Prime H, Jenkins JM, Yeates KO, Williams T, Lee K. On the relation between theory of mind and executive functioning: A developmental cognitive neuroscience perspective. *Psychon Bull Rev.* déc 2018;25(6):2119-40.
64. Roncone R, Falloon IRH, Mazza M, De Risio A, Pollice R, Necozone S, et al. Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? *Psychopathology.* oct 2002;35(5):280-8.
65. Couture SM, Granholm EL, Fish SC. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and real-world functioning in schizophrenia. *Schizophr Res.* févr 2011;125(2-3):152-60.
66. Wykes T, van der Gaag M. Is it time to develop a new cognitive therapy for psychosis-cognitive remediation therapy (CRT)? *Clin Psychol Rev.* nov 2001;21(8):1227-56.
67. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, et al. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med.* juill 2002;32(5):763-82.
68. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B, et al. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med.* juill 2002;32(5):783-91.
69. Krabbendam L, Aleman A. Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology (Berl).* sept 2003;169(3-4):376-82.
70. Krabbendam L, Aleman A. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med.* mai 2003;33(4):756; author reply 756-758.
71. Twamley EW, Jeste DV, Bellack AS. A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003;29(2):359-82.

72. Medalia A, Richardson R. What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophr Bull.* oct 2005;31(4):942-53.
73. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* déc 2007;164(12):1791-802.
74. Aleman A, Böcker KBE, Hijman R, de Haan EHF, Kahn RS. Cognitive basis of hallucinations in schizophrenia: role of top-down information processing. *Schizophr Res.* 15 nov 2003;64(2-3):175-85.
75. Wykes T, Reeder C, Williams C, Corner J, Rice C, Everitt B. Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1 juin 2003;61(2-3):163-74.
76. Wykes T, Reeder C, Landau S, Everitt B, Knapp M, Patel A, et al. Cognitive remediation therapy in schizophrenia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* mai 2007;190:421-7.
77. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull.* mai 2008;34(3):523-37.
78. Reeder C, Newton E, Frangou S, Wykes T. Which executive skills should we target to affect social functioning and symptom change? A study of a cognitive remediation therapy program. *Schizophr Bull.* 2004;30(1):87-100.
79. Reeder C, Smedley N, Butt K, Bogner D, Wykes T. Cognitive predictors of social functioning improvements following cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Bull.* oct 2006;32 Suppl 1:S123-131.
80. Allott K, van-der-El K, Bryce S, Parrish EM, McGurk SR, Hetrick S, et al. Compensatory Interventions for Cognitive Impairments in Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 8 juill 2020;46(4):869-83.
81. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
82. de Achával D, Costanzo EY, Villarreal M, Jáuregui IO, Chiodi A, Castro MN, et al. Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia.* 1 avr 2010;48(5):1209-15.
83. Trémeau F. A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(1):59-70.
84. Besche-Richard C, Bourrin-Tisseron A, Olivier M, Cuervo-Lombard CV, Limosin F. [Recognition of facial emotions and theory of mind in schizophrenia: could the theory of mind deficit be due to the non-recognition of facial emotions?]. *Encephale.* juin 2012;38(3):241-7.
85. Mandal MK, Pandey R, Prasad AB. Facial expressions of emotions and schizophrenia:

a review. *Schizophr Bull.* 1998;24(3):399-412.

86. Schneider F, Gur RC, Gur RE, Shtasel DL. Emotional processing in schizophrenia: neurobehavioral probes in relation to psychopathology. *Schizophr Res.* sept 1995;17(1):67-75.

87. Poole JH, Tobias FC, Vinogradov S. The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc.* sept 2000;6(6):649-58.

88. Demily C, Weiss T, Desmurget M, Franck N, Baudouin JY. Recognition of self-generated facial emotions is impaired in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23(2):189-93.

89. Chambon V, Baudouin JY, Franck N. The role of configural information in facial emotion recognition in schizophrenia. *Neuropsychologia.* 2006;44(12):2437-44.

90. Wölwer W, Streit M, Polzer U, Gaebel W. Facial affect recognition in the course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1996;246(3):165-70.

91. Kee KS, Horan WP, Mintz J, Green MF. Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits? *Schizophr Res.* 1 mars 2004;67(1):87-94.

92. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull.* sept 2010;36(5):1009-19.

93. Mitrovic M, Ristic M, Dimitrijevic B, Hadzi Pesic M. Facial Emotion Recognition and Persecutory Ideation in Paranoid Schizophrenia. *Psychol Rep.* août 2020;123(4):1099-116.

94. Hofer A, Benecke C, Edlinger M, Huber R, Kemmler G, Rettenbacher MA, et al. Facial emotion recognition and its relationship to symptomatic, subjective, and functional outcomes in outpatients with chronic schizophrenia. *European Psychiatry.* ed 2009;24(1):27-32.

95. Edwards J, Jackson HJ, Pattison PE. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev.* juill 2002;22(6):789-832.

96. Hoekert M, Kahn RS, Pijnenborg M, Aleman A. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res.* nov 2007;96(1-3):135-45.

97. Leentjens AFG, Wilaert SM, Harskamp F van, Wilmink FW. Disturbances of affective prosody in patients with schizophrenia; a cross sectional study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 mars 1998;64(3):375-8.

98. Pawełczyk A, Łojek E, Radek M, Pawełczyk T. Prosodic deficits and interpersonal difficulties in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research.* 1 déc 2021;306:114244.

99. Addington J, Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 17 août 1998;32(3):171-81.

100. Kohler CG, Bilker W, Hagendoorn M, Gur RE, Gur RC. Emotion recognition deficit in

schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biol Psychiatry*. 15 juill 2000;48(2):127-36.

101. Combs DR, Gouvier WD. The role of attention in affect perception: an examination of Mirsky's four factor model of attention in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004;30(4):727-38.

102. Mitchell RLC, Elliott R, Woodruff PWR. fMRI and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Cogn Sci*. 1 févr 2001;5(2):71-81.

103. Halgren E, Raji T, Marinkovic K, Jousmäki V, Hari R. Cognitive response profile of the human fusiform face area as determined by MEG. *Cereb Cortex*. janv 2000;10(1):69-81.

104. Maurer D, Grand RL, Mondloch CJ. The many faces of configural processing. *Trends Cogn Sci*. 1 juin 2002;6(6):255-60.

105. Baudouin JY, Vernet M, Franck N. Second-order facial information processing in schizophrenia. *Neuropsychology*. mai 2008;22(3):313-20.

106. Streit M, Wölwer W, Gaebel W. Facial-affect recognition and visual scanning behaviour in the course of schizophrenia. *Schizophr Res*. 11 avr 1997;24(3):311-7.

107. Loughland CM, Williams LM, Gordon E. Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophr Res*. 1 mai 2002;55(1-2):159-70.

108. Hoffman EA, Haxby JV. Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci*. janv 2000;3(1):80-4.

109. Schirmer A, Kotz SA. Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends Cogn Sci*. janv 2006;10(1):24-30.

110. Fiske ST, Taylor SE. *Social Cognition: From brains to culture*. Fourth edition. Thousand Oaks: SAGE Publications Ltd; 2021. 672 p.

111. Péneau E, Franck N. Remédiation cognitive dans la schizophrénie et les troubles apparentés en pratique quotidienne. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 mars 2015;173(3):279-93.

112. Peyroux É, Gaudelus B, Franck N. Remédiation cognitive des troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie. *L'Évolution Psychiatrique*. 1 janv 2013;78(1):71-95.

113. Bonsack C, Favrod J. De la réhabilitation au rétablissement : l'expérience de Lausanne. *L'information psychiatrique*. 2013;89(3):227-32.

114. Müller H, Betz LT, Bechdolf A. A comprehensive meta-analysis of the self-serving bias in schizophrenia spectrum disorders compared to non-clinical subjects. *Neurosci Biobehav Rev*. janv 2021;120:542-9.

115. Bentall RP, Kinderman P, Kaney S. The self, attributional processes and abnormal

- beliefs: towards a model of persecutory delusions. *Behav Res Ther.* mars 1994;32(3):331-41.
116. Barbalat G, Plasse J, Gauthier E, Verdoux H, Quiles C, Dubreucq J, et al. The central role of self-esteem in the quality of life of patients with mental disorders. *Sci Rep.* 12 mai 2022;12(1):7852.
117. Bentall RP, Corcoran R, Howard R, Blackwood N, Kinderman P. Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev.* nov 2001;21(8):1143-92.
118. Kinderman P, Bentall RP. Causal attributions in paranoia and depression: internal, personal, and situational attributions for negative events. *J Abnorm Psychol.* mai 1997;106(2):341-5.
119. Langdon R, Corner T, McLaren J, Ward PB, Coltheart M. Externalizing and personalizing biases in persecutory delusions: the relationship with poor insight and theory-of-mind. *Behav Res Ther.* mai 2006;44(5):699-713.
120. Rosset E. It's no accident: Our bias for intentional explanations. *Cognition.* sept 2008;108(3):771-80.
121. Weinreb S, Li F, Kurtz MM. A meta-analysis of social cognitive deficits in schizophrenia: Does world region matter? *Schizophr Res.* mai 2022;243:206-13.
122. Bertrand MC, Sutton H, Achim AM, Malla AK, Lepage M. Social cognitive impairments in first episode psychosis. *Schizophr Res.* sept 2007;95(1-3):124-33.
123. Corrigan PW, Green MF. Schizophrenic patients' sensitivity to social cues: the role of abstraction. *Am J Psychiatry.* avr 1993;150(4):589-94.
124. Feyer FK, Andersson S, Büchmann CB, Melle I, Andreassen OA, Vaskinn A. Social Perception Predicts Awareness of Illness in Persons With Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* sept 2020;208(9):701-5.
125. Bjorkquist OA, Herbener ES. Social perception in schizophrenia: evidence of temporo-occipital and prefrontal dysfunction. *Psychiatry Res.* 30 juin 2013;212(3):175-82.
126. Bellack AS, Sayers M, Mueser KT, Bennett M. Evaluation of social problem solving in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* mai 1994;103(2):371-8.
127. Addington J, Saeedi H, Addington D. Influence of social perception and social knowledge on cognitive and social functioning in early psychosis. *Br J Psychiatry.* oct 2006;189:373-8.
128. Charernboon T, Patumanond J. Social Cognition in Schizophrenia. *Ment Illn.* 22 mars 2017;9(1):7054.
129. Achim AM, Ouellet R, Roy MA, Jackson PL. Assessment of empathy in first-episode psychosis and meta-analytic comparison with previous studies in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30 nov 2011;190(1):3-8.

130. Langdon R, Connors MH, Connaughton E. Social cognition and social judgment in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. déc 2014;1(4):171-4.
131. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 19 mars 2010;140(6):771-6.
132. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. *Clin Exp Immunol*. févr 2007;147(2):227-35.
133. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 19 mars 2010;140(6):871-82.
134. Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo-Nephritis Rat via Downregulation of NF- κ B Signaling Pathway. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(6):901-10.
135. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 19 mars 2010;140(6):805-20.
136. Chertov O, Yang D, Howard OM, Oppenheim JJ. Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses. *Immunol Rev*. oct 2000;177:68-78.
137. Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction*. déc 2009;138(6):903-19.
138. Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. déc 2009;1(6):a001651.
139. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev*. déc 2007;65(12 Pt 2):S140-146.
140. Kaminska B. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy--from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *Biochim Biophys Acta*. 30 déc 2005;1754(1-2):253-62.
141. Hendrayani SF, Al-Harbi B, Al-Ansari MM, Silva G, Aboussekhra A. The inflammatory/cancer-related IL-6/STAT3/NF- κ B positive feedback loop includes AUF1 and maintains the active state of breast myofibroblasts. *Oncotarget*. 5 juill 2016;7(27):41974-85.
142. Henríquez-Olguín C, Altamirano F, Valladares D, López JR, Allen PD, Jaimovich E. Altered ROS production, NF- κ B activation and interleukin-6 gene expression induced by electrical stimulation in dystrophic mdx skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta*. juill 2015;1852(7):1410-9.
143. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry*. août 2009;70(8):1078-90.
144. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of

cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2009;65(9):732-41.

145. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 19 oct 2000;343(16):1139-47.

146. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 7 janv 2003;107(1):87-92.

147. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. déc 2012;7(12):1938-46.

148. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 11 nov 2003;108(19):2317-22.

149. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. févr 2000;55(2):114-20.

150. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis*. juin 2003;41(6):1212-8.

151. Ross AC, Rizk N, O’Riordan MA, Dogra V, El-Bejjani D, Storer N, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 1 oct 2009;49(7):1119-27.

152. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 16 déc 2004;351(25):2599-610.

153. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. févr 2005;19(2):149-54.

154. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? *Blood Purif*. 2008;26(3):291-9.

155. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. nov

2014;1843(11):2563-82.

156. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 14 mars 2014;20(10):2515-32.

157. Liu Z, Wang Y, Wang Y, Ning Q, Zhang Y, Gong C, et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *Int Immunopharmacol.* juin 2016;35:210-6.

158. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci.* 21 oct 2015;9:372.

159. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun.* mars 2001;15(1):7-24.

160. van Dam AP. Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus. *Rheumatol Int.* 1991;11(1):1-11.

161. Perry VH. Stress primes microglia to the presence of systemic inflammation: implications for environmental influences on the brain. *Brain Behav Immun.* janv 2007;21(1):45-6.

162. Cunningham C, Wilcockson DC, Campion S, Lunnon K, Perry VH. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci.* 5 oct 2005;25(40):9275-84.

163. Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(4-6):323-30.

164. Godbout JP, Johnson RW. Age and neuroinflammation: a lifetime of psychoneuroimmune consequences. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2009;29(2):321-37.

165. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun.* janv 2007;21(1):47-59.

166. Trépanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry.* août 2016;21(8):1009-26.

167. van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitmaker A, Caspers E, et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 1 nov 2008;64(9):820-2.

168. Doorduyn J, de Vries EFJ, Willemsen ATM, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med.* nov 2009;50(11):1801-7.

169. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection,

neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* févr 2013;43(2):239-57.

170. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 1 oct 2011;70(7):663-71.

171. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* mai 2014;155(1-3):101-8.

172. Chiappelli J, Shi Q, Kodi P, Savransky A, Kochunov P, Rowland LM, et al. Disrupted glucocorticoid-Immune interactions during stress response in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* janv 2016;63:86-93.

173. Cannon TD, Chung Y, He G, Sun D, Jacobson A, van Erp TGM, et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry.* 15 janv 2015;77(2):147-57.

174. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry.* déc 2011;168(12):1303-10.

175. Fillman SG, Weickert TW, Lenroot RK, Catts SV, Bruggemann JM, Catts VS, et al. Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume. *Mol Psychiatry.* août 2016;21(8):1090-8.

176. Baek SH, Kim H, Kim JW, Ryu S, Lee JY, Kim JM, et al. Association between Peripheral Inflammatory Cytokines and Cognitive Function in Patients with First-Episode Schizophrenia. *Journal of Personalized Medicine.* juill 2022;12(7):1137.

177. Adamowicz DH, Shilling PD, Palmer BW, Nguyen TT, Wang E, Liu C, et al. Associations between inflammatory marker profiles and neurocognitive functioning in people with schizophrenia and non-psychiatric comparison subjects. *J Psychiatr Res.* mai 2022;149:106-13.

178. Bulzacka E, Boyer L, Schürhoff F, Godin O, Berna F, Brunel L, et al. Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results From the Multicentric FACE-SZ Dataset. *Schizophr Bull.* sept 2016;42(5):1290-302.

179. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Tomkiewicz A, Sedlaczek P, et al. Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* sept 2015;265(6):449-59.

180. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The

PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* juin 2021;134:178-89.

181. Brown D. A Review of the PubMed PICO Tool: Using Evidence-Based Practice in Health Education. *Health Promot Pract.* juill 2020;21(4):496-8.

182. Walss-Bass C, Fernandes JM, Roberts DL, Service H, Velligan D. Differential correlations between plasma oxytocin and social cognitive capacity and bias in schizophrenia. *Schizophr Res.* juill 2013;147(2-3):387-92.

183. Dunne PW, Roberts DL, Quinones MP, Velligan DI, Paredes M, Walss-Bass C. Immune markers of social cognitive bias in schizophrenia. *Psychiatry Res.* mai 2017;251:319-24.

184. Ntouros E, Karanikas E, Floros G, Andreou C, Tsoura A, Garyfallos G, et al. Social cognition in the course of psychosis and its correlation with biomarkers in a male cohort. *Cognitive Neuropsychiatry.* 4 mars 2018;23(2):103-15.

185. King S, Holleran L, Mothersill D, Patlola S, Rokita K, McManus R, et al. Early life Adversity, functional connectivity and cognitive performance in Schizophrenia: The mediating role of IL-6. *Brain, Behavior, and Immunity.* 1 nov 2021;98:388-96.

186. Mothersill D, King S, Holleran L, Dauvermann M, Patlola S, Rokita K, et al. Interleukin 6 predicts increased neural response during face processing in a sample of individuals with schizophrenia and healthy participants: A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage: Clinical.* 1 janv 2021;32:102851.

187. Ospina LH, Beck-Felts K, Ifrah C, Shagalow S, Lister A, Russo SJ, et al. Relationships among inflammation, social cognition, and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 22 sept 2021;

188. Kosmidis MH, Aretouli E, Bozikas VP, Giannakou M, Ioannidis P. Studying social cognition in patients with schizophrenia and patients with frontotemporal dementia: theory of mind and the perception of sarcasm. *Behav Neurol.* 2008;19(1-2):65-9.

189. McDonald S, Bornhofen C, Shum D, Long E, Saunders C, Neulinger K. Reliability and validity of The Awareness of Social Inference Test (TASIT): a clinical test of social perception. *Disabil Rehabil.* 30 déc 2006;28(24):1529-42.

190. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The « Reading the Mind in the Eyes » Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry.* févr 2001;42(2):241-51.

191. Corcoran R, Mercer G, Frith CD. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating « theory of mind » in people with schizophrenia. *Schizophr Res.* sept 1995;17(1):5-13.

192. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge

Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*. oct 1994;5(5):266-81.

193. Grosbras MH, Paus T. Brain networks involved in viewing angry hands or faces. *Cereb Cortex*. août 2006;16(8):1087-96.

194. Brackett MA, Salovey P. Measuring emotional intelligence with the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT). *Psicothema*. 2006;18 Suppl:34-41.

195. Brüne M. « Theory of mind » in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull*. janv 2005;31(1):21-42.

196. Fond G, Lançon C, Korchia T, Auquier P, Boyer L. The Role of Inflammation in the Treatment of Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 18 mars 2020;11:160.

197. Oliver LD, Moxon-Emre I, Lai MC, Grennan L, Voineskos AN, Ameis SH. Social Cognitive Performance in Schizophrenia Spectrum Disorders Compared With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Psychiatry*. 1 mars 2021;78(3):281-92.

198. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, Veronese M, Turkheimer FE, Dazzan P, et al. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychological Medicine*. oct 2019;49(13):2186-96.

199. Misiak B, Stańczykiewicz B, Kotowicz K, Rybakowski JK, Samochowiec J, Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophr Res*. févr 2018;192:16-29.

200. Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. oct 2019;49(14):2307-19.

201. Hong J, Bang M. Anti-inflammatory Strategies for Schizophrenia: A Review of Evidence for Therapeutic Applications and Drug Repurposing. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. févr 2020;18(1):10-24.

202. Ribeiro-Santos A, Lucio Teixeira A, Salgado JV. Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: a systematic review. *Curr Neuropharmacol*. mai 2014;12(3):273-80.

203. Gan J, Fu H, Zhu X. Relationships Between Multiple Dimensions of Insight and Neurocognition, Metacognition, and Social Cognition: A Meta-Analysis. *J Nerv Ment Dis*. 1 août 2022;210(8):577-84.

204. Cowman M, Holleran L, Lonergan E, O'Connor K, Birchwood M, Donohoe G. Cognitive Predictors of Social and Occupational Functioning in Early Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Schizophr Bull*. 21 août

2021;47(5):1243-53.

205. Corrigan PW, Wallace CJ, Green MF. Deficits in social schemata in schizophrenia. *Schizophr Res.* déc 1992;8(2):129-35.

206. Corrigan PW, Garman A, Nelson D. Situational feature recognition in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Res.* 1 juin 1996;62(3):251-7.

207. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, Pantic J, Minic Janicijevic S, Arsenijevic N, et al. Interleukin-6 in Schizophrenia—Is There a Therapeutic Relevance? *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2017 [cité 17 sept 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2017.00221>

208. Breder CD, Dinarello CA, Saper CB. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science.* 15 avr 1988;240(4850):321-4.

209. Freidin M, Bennett MV, Kessler JA. Cultured sympathetic neurons synthesize and release the cytokine interleukin 1 beta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 nov 1992;89(21):10440-3.

210. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1254-66.

211. Zhou X, Tian B, Han HB. Serum interleukin-6 in schizophrenia: A system review and meta-analysis. *Cytokine.* 1 mai 2021;141:155441.

212. Dawidowski B, Górniak A, Podwalski P, Lebiecka Z, Misiak B, Samochowiec J. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Schizophrenia. *Journal of Clinical Medicine.* janv 2021;10(17):3849.

213. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* déc 2016;21(12):1696-709.

214. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity.* 16 avr 2019;50(4):871-91.

215. Álvarez-Satta M, Berna-Erro A, Carrasco-Garcia E, Alberro A, Saenz-Antoñanzas A, Vergara I, et al. Relevance of oxidative stress and inflammation in frailty based on human studies and mouse models. *Aging (Albany NY).* 27 mai 2020;12(10):9982-99.

216. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2016;138(4):984-1010.

217. Park S, Miller BJ. Meta-analysis of cytokine and C-reactive protein levels in high-risk psychosis. *Schizophr Res.* déc 2020;226:5-12.

218. Misiak B, Bartoli F, Carrà G, Stańczykiewicz B, Gładka A, Frydecka D, et al. Immune-inflammatory markers and psychosis risk: A systematic review and meta-analysis.

Psychoneuroendocrinology. 1 mai 2021;127:105200.

219. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Front Psychiatry*. 2019;10:892.

220. Sokolowska M, Chen LY, Liu Y, Martinez-Anton A, Qi HY, Logun C, et al. Prostaglandin E2 Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation through EP4 Receptor and Intracellular Cyclic AMP in Human Macrophages. *J Immunol*. 1 juin 2015;194(11):5472-87.

221. Zhou Y, Peng W, Wang J, Zhou W, Zhou Y, Ying B. Plasma levels of IL-1Ra are associated with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. mars 2019;73(3):109-15.

222. Misiak B, Krefft M, Bielawski T, Moustafa AA, Sasiadek MM, Frydecka D. Toward a unified theory of childhood trauma and psychosis: A comprehensive review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological findings. *Neurosci Biobehav Rev*. avr 2017;75:393-406.

223. Trovão N, Prata J, VonDoellinger O, Santos S, Barbosa M, Coelho R. Peripheral Biomarkers for First-Episode Psychosis-Opportunities from the Neuroinflammatory Hypothesis of Schizophrenia. *Psychiatry Investig*. mars 2019;16(3):177-84.

224. Zhu F, Zhang L, Liu F, Wu R, Guo W, Ou J, et al. Altered Serum Tumor Necrosis Factor and Interleukin-1 β in First-Episode Drug-Naïve and Chronic Schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2018 [cité 17 sept 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00296>

225. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. mai 2004;161(5):889-95.

226. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull*. 13 janv 2018;44(1):75-83.

227. Çakici N, Sutterland AL, Penninx BWJH, Dalm VA, de Haan L, van Beveren NJM. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav Immun*. août 2020;88:547-58.

228. Pillinger T, Osimo EF, Brugger S, Mondelli V, McCutcheon RA, Howes OD. A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. *Schizophr Bull*. 11 sept 2019;45(5):1120-33.

229. Wilson KE, Demyanovich H, Rubin LH, Wehring HJ, Kilday C, Kelly DL. Relationship of Interferon- γ to Cognitive Function in Midlife Women with Schizophrenia. *Psychiatr Q*. déc

2018;89(4):937-46.

230. Liu JY, Chen HY, Lin JJ, Lu MK, Tan HP, Jang FL, et al. Alterations of plasma cytokine biomarkers for identifying age at onset of schizophrenia with neurological soft signs. *Int J Med Sci.* 2020;17(2):255-62.

231. Dionisio-Santos DA, Behrouzi A, Olschowka JA, O'Banion MK. Evaluating the Effect of Interleukin-4 in the 3xTg Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2020 [cité 17 sept 2022];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.00441>

232. Mantovani A, Gray PA, Van Damme J, Sozzani S. Macrophage-derived chemokine (MDC). *Journal of Leukocyte Biology.* 2000;68(3):400-4.

233. Vulcano M, Albanesi C, Stoppacciaro A, Bagnati R, D'Amico G, Struyf S, et al. Dendritic cells as a major source of macrophage-derived chemokine/CCL22 in vitro and in vivo. *European Journal of Immunology.* 2001;31(3):812-22.

234. Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, Stramecki F, Stańczykiewicz B, Beszlej JA, et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav Immun.* juill 2018;71:28-36.

235. Hong S, Lee EE, Martin AS, Soontornniyomkij B, Soontornniyomkij V, Achim CL, et al. Abnormalities in Chemokine Levels in Schizophrenia and Their Clinical Correlates. *Schizophr Res.* mars 2017;181:63-9.

236. Laurikainen H, Vuorela A, Toivonen A, Reinert-Hartwall L, Trontti K, Lindgren M, et al. Elevated serum chemokine CCL22 levels in first-episode psychosis: associations with symptoms, peripheral immune state and in vivo brain glial cell function. *Transl Psychiatry.* 16 mars 2020;10(1):1-14.

237. Laurikainen H, Vuorela A, Toivonen A, Reinert-Hartwall L, Trontti K, Lindgren M, et al. Elevated serum chemokine CCL22 levels in first-episode psychosis: associations with symptoms, peripheral immune state and in vivo brain glial cell function. *Transl Psychiatry.* 16 mars 2020;10(1):1-14.

238. Moieni M, Eisenberger NI. Effects of inflammation on social processes and implications for health. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2018;1428(1):5-13.

239. Monteiro S, Ferreira FM, Pinto V, Roque S, Morais M, de Sá-Calçada D, et al. Absence of IFN γ promotes hippocampal plasticity and enhances cognitive performance. *Transl Psychiatry.* janv 2016;6(1):e707-e707.

240. Turner JA, Padgett C, McDonald S, Ahuja KDK, Francis HM, Lim CK, et al. Innate immunity impacts social-cognitive functioning in people with multiple sclerosis and healthy individuals: Implications for IL-1ra and urinary immune markers. *Brain, Behavior, & Immunity*

- Health. 1 juill 2021;14:100254.

241. Tripathi A, Kar SK, Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* févr 2018;16(1):7-17.

242. Marcinowicz P, Więdołcha M, Zborowska N, Dębowska W, Podwalski P, Misiak B, et al. A Meta-Analysis of the Influence of Antipsychotics on Cytokines Levels in First Episode Psychosis. *J Clin Med.* 4 juin 2021;10(11):2488.

243. Pouget JG. The Emerging Immunogenetic Architecture of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 20 août 2018;44(5):993-1004.

244. Butler MG, McGuire AB, Masoud H, Manzardo AM. Currently Recognized Genes for Schizophrenia: High-Resolution Chromosome Ideogram Representation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* mars 2016;171B(2):181-202.

245. Sobiś J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świętochowska E, Gorczyca P. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep.* avr 2015;67(2):353-9.

246. Juncal-Ruiz M, Riesco-Dávila L, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Ramírez-Bonilla M, Ocejo-Viñals JG, et al. Comparison of the anti-inflammatory effect of aripiprazole and risperidone in 75 drug-naïve first episode psychosis individuals: A 3 months randomized study. *Schizophr Res.* déc 2018;202:226-33.

247. Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res.* sept 2012;140(1-3):204-13.

248. Ferrari M, Godio M, Martini S, Callegari C, Cosentino M, Marino F. Effect of quetiapine on inflammation and immunity: a systematic review. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 1 août 2022;1-12.

249. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol.* sept 2012;26(9):1185-93.

250. Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, et al. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res.* mars 2014;153(1-3):169-76.

251. Zhang L, Zheng H, Wu R, Zhu F, Kosten TR, Zhang XY, et al. Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: Association with pro-inflammatory cytokine levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 13 juill

2018;85:69-76.

252. Cho M, Lee TY, Kwak YB, Yoon YB, Kim M, Kwon JS. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry*. août 2019;53(8):742-59.

253. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 1 sept 2008;64(5):361-8.

254. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, Khodaie-Ardakani MR, Hosseini SMR, Yekehtaz H, et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. déc 2013;36(6):185-92.

255. Sommer IE, de Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. avr 2012;73(4):414-9.

256. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. nov 2013;39(6):1230-41.

257. Zheng W, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Ng CH, Müller N, et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res*. sept 2017;92:139-46.

258. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. mai 2010;71(5):520-7.

259. Frick A, Kopitz J, Bergemann N. Omeprazole reduces clozapine plasma concentrations. A case report. *Pharmacopsychiatry*. mai 2003;36(3):121-3.

260. Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1 août 2003;62(3):195-204.

261. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. févr 2010;67(2):146-54.

262. Gozes I. NAP (davunetide) provides functional and structural neuroprotection. *Curr Pharm Des*. 2011;17(10):1040-4.

263. Javitt DC, Buchanan RW, Keefe RSE, Kern R, McMahon RP, Green MF, et al. Effect of the neuroprotective peptide davunetide (AL-108) on cognition and functional capacity in

schizophrenia. *Schizophr Res.* avr 2012;136(1-3):25-31.

264. Murugan S, Jakka P, Namani S, Mujumdar V, Radhakrishnan G. The neurosteroid pregnenolone promotes degradation of key proteins in the innate immune signaling to suppress inflammation. *J Biol Chem.* 22 mars 2019;294(12):4596-607.

265. Marx CE, Bradford DW, Hamer RM, Naylor JC, Allen TB, Lieberman JA, et al. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence. *Neuroscience.* 15 sept 2011;191:78-90.

266. Ritsner MS, Bawakny H, Kreinin A. Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in recent-onset schizophrenia: an 8-week, double-blind, randomized add-on two-center trial. *Psychiatry Clin Neurosci.* juin 2014;68(6):432-40.

267. Miller BJ, Dias JK, Lemos HP, Buckley PF. An open-label, pilot trial of adjunctive tocilizumab in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* févr 2016;77(2):275-6.

268. Girgis RR, Ciarleglio A, Choo T, Haynes G, Bathon JM, Cremers S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Tocilizumab, An Interleukin-6 Receptor Antibody, For Residual Symptoms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* mai 2018;43(6):1317-23.

269. Zheng W, Li XH, Yang XH, Cai DB, Ungvari GS, Ng CH, et al. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Psychol Med.* janv 2018;48(1):72-81.

270. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Anti-Inflammatory Effects of Amantadine and Memantine: Possible Therapeutics for the Treatment of Covid-19? *J Pers Med.* 9 nov 2020;10(4):217.

271. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.* 5e édition. Washington, D.C: American Psychiatric Association Publishing; 2013. 991 p.

272. Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Medical Informatics and Decision Making.* 9 nov 2021;21(6):206.

7. ANNEXES

7.1 Annexe 1 : Critères DSM-5 de la schizophrénie (American Psychiatric Association 2013) (271)

A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :

1. Idées délirantes ;
2. Hallucinations ;
3. Discours désorganisé ;
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique ;
5. Symptômes négatifs (ex. aboulie, diminution de l'expression émotionnelle).

B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passée d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).

C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois. Pendant cette période de 6 mois, les symptômes répondent au critère A (c'est-à-dire les symptômes de la phase active) doivent avoir été présent pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

D. Un trouble schizo-affectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que 1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes, 2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. exemple une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.

F. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

7.2 Annexe 2 : Critères CIM-11 de la schizophrénie (6A20) (272)

La schizophrénie se caractérise par des perturbations de multiples modalités mentales, notamment la réflexion (p. ex. idées délirantes, désorganisation dans la forme de la pensée), la perception (p. ex. hallucinations), l'expérience de soi (p. ex. l'impression que ses propres sentiments, impulsions, pensées ou comportements sont sous le contrôle d'une force externe), la cognition (p. ex. trouble de l'attention, de la mémoire verbale et de la cognition sociale), la volition (p. ex. perte de motivation), l'affect (p. ex. expression émotionnelle émoussée) et le comportement (p. ex. comportement qui semble bizarre ou inutile, réactions émotionnelles imprévisibles ou inappropriées qui perturbent l'organisation du comportement). Des troubles psychomoteurs, y compris une catatonie, peuvent être présents. Les idées délirantes persistantes, hallucinations persistantes, troubles de la pensée et expériences d'influence, de passivité ou de contrôle sont considérés comme des symptômes fondamentaux. Les symptômes doivent avoir persisté pendant au moins un mois pour qu'un diagnostic de schizophrénie soit posé. Les symptômes ne sont pas une manifestation d'une autre affection médicale (p. ex. une tumeur cérébrale) et ne sont pas dus à l'effet d'une substance ou d'un médicament sur le système nerveux central (p. ex. corticostéroïdes), y compris à un sevrage (p. ex. sevrage alcoolique).

RESUME

Titre : Marqueurs inflammatoires et troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie : une revue de littérature

Introduction : Les personnes atteintes de schizophrénie présentent des troubles de la cognition sociale tels que des difficultés à reconnaître les émotions, à comprendre les états mentaux d'autrui, à interpréter les causes des événements ou encore à décoder et interpréter les indices sociaux. Ces troubles sont d'apparition précoce au cours du développement et représentent des facteurs de mauvais pronostic fonctionnel et social. L'origine de ces déficits n'est pas totalement élucidée. Parmi les hypothèses physiopathologiques autour de la schizophrénie figure l'hypothèse inflammatoire. Les anomalies des marqueurs inflammatoires sont également présentes dès les stades précoces de la maladie et sont responsables d'une dégradation du fonctionnement neuronal. L'objectif principal de ce travail était de réaliser une revue de la littérature explorant le lien entre cognition sociale et marqueurs inflammatoires dans la schizophrénie.

Matériels et Méthodes : La revue incluait des articles originaux de mesure de la cognition sociale et des niveaux plasmatiques de marqueurs inflammatoires en utilisant les bases de données Pubmed, PsycINFO et Embase. La méthodologie PRISMA a été respectée.

Résultats : Sept études ont été retenues et analysées. Elles ont montré des corrélations significatives entre taux plasmatiques de cytokines et capacités en théorie de l'esprit et en reconnaissance des émotions faciales.

Discussion/Conclusion : Les corrélations objectivées dans notre revue ne semblent pas être spécifiques des déficits en cognition sociale mais nos résultats appuient l'hypothèse d'un lien entre marqueurs pro et anti-inflammatoires et fonctions cognitives dans la schizophrénie. A l'avenir d'autres études devront être menées pour préciser ce lien dans une perspective diagnostique et thérapeutique : détermination de facteurs traits inflammatoires et de sous-groupes de patients et thérapies anti-inflammatoires personnalisées.

Mots clés : Schizophrénie, hypothèse inflammatoire, marqueurs inflammatoires, cognition sociale, revue de la littérature

SUMMARY

Title: Inflammatory markers and social cognitive impairments in schizophrenia: a review of literature

Introduction: People with schizophrenia have social cognitive impairments characterized by difficulties in emotion recognition, the ability to attribute mental states, explaining the causes of events, and identifying and utilizing social cues. These impairments appear from early life and are associated with poor functional and social prognosis. The origin of these impairments is not fully understood. The inflammatory hypothesis is one of the pathophysiological hypotheses of schizophrenia. Inflammatory marker abnormalities are also present in early stages of schizophrenia and are associated to neuronal degeneration. The aim of this work was to conduct a review to explore the link between social cognition and inflammatory markers in schizophrenia.

Materials and Methods: The review included original studies reporting measures of social cognition and plasma levels of inflammatory markers in schizophrenia using the Pubmed, PsycINFO and Embase databases. The PRISMA methodology was followed.

Results: Seven studies were selected and analyzed. They showed significant correlations between plasma cytokine levels and theory of mind and facial emotion recognition abilities.

Discussion/Conclusion: The correlations do not seem to be specific to social cognitive impairments but our results support the hypothesis of a link between pro- and anti-inflammatory markers and cognition in schizophrenia. In the future, other studies should be conducted to clarify this link in a diagnostic and therapeutic perspective: identification of inflammatory trait factors and patient subgroups, and personalized anti-inflammatory therapies.

Keywords: Schizophrenia, inflammatory hypothesis, inflammatory markers, social cognition, literature review