



Réf :/UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2021

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie appliquée.

Présenté par :

BELKACEMI Sarah & ABDELHAK Lamia

Thème

***Toxoplasma gondii* et les personnes atteintes de schizophrénie.**

Soutenu le: 12 /07/2021

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Mme IDER D.</i>	<i>MAB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme MOURI-HADIDI L.</i>	<i>MCA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mme YALAOUI-GUELLAL D.</i>	<i>MCA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinatrice</i>

Année Universitaire : 2020/2021

REMERCIEMENTS

Nous remercions dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et

La volonté d'entamer et de terminer ce modeste mémoire.

Tous d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas

Pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de

Mme HADIDI, nous la remercions pour la qualité de son

Aide exceptionnelle, pour sa patience, sa rigueur et sa

Disponibilité durant la préparation de ce mémoire.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury.

Mme IDER D et Mme YALAOUI D

Nous vous sommes très reconnaissantes de la spontanéité et de

L'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail

Nos remerciements s'adresse également à tous nos professeurs pour

Leur générosité et la grande patience dont ils ont su faire preuve

Malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Notre profond remerciement est également à toutes les

Personnes qui nous ont aidés et soutenue de près ou de loin

DEDICACES

Mon cher papa lumière de mes jours qui fait tous ce qui est à son pouvoir afin d'obtenir ce diplôme. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie, je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé et bonheur.

Ma chère maman, la flamme de mo, cœur : Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection toute au long de mo, parcours, Tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait par ta patience et ton encouragement et ton amour. En ce jour mémorable, pour moi et aussi pour toi , Puisse Dieu t'accorde le bonheur, longue vie et la santé et que je puisse te rendre même si une petite partie de ce que tu m'as donnée et que je puisse te combler à mon tour, maman que j'adore

Aux personnes dont j'ai trop aimé la présence à ma vie, à tous mes frères (ADEL, DJAMEL, ISMAIL) mes sœurs (SOUAD, HAYATE, MERIEME, FATIMA, NABILA, SABAH, SARAH), mes nièces et mes neveux

Tous les membres de ma chère famille

Mes amies FARAH, ILHAM, LAMIA, SARAH et tous les autres pour leurs soutiens et leurs pendant ces 5 ans années qu'on a passé ensemble, que Dieu vous guide et protège.

SARAH

DEDICASE

Je dédie ces remerciements, gratitude et appréciation à mon

Cher père, qui considère mon père, mon honnêteté, mon frère et tout ce qui me concerne, qui m'a soutenu tout au long de mon parcours académique et qui a travaillé dur pour mon éducation jusqu'à ce que j'atteigne ce niveau, surtout pendant cette période pour préparer l'obtention du diplôme.

Et à ma chère mère, mon amour, mon ami, la chose la plus précieuse que j'aie au monde. Tu as passé des nuits éveillées pour moi, fatigué, et lutté pour mon éducation. Je t'aime, ma chère.

Un grand merci à mon frère Muhammad et à Sedik pour leur position inoubliable avec moi. Ils m'ont beaucoup aidé dans tous les aspects. Que Dieu vous bénisse et vous accorde le succès dans votre vie. Je vous aime tous les deux

Je remercie également mon fiancé, AlaaEldin, pour son soutien et sa présence à mes côtés tout au long de ma préparation de mémoire.

A mes sœurs Fatima elzohra, Hala, Zobida, Chayma.

Et ses maries Fateh, Nasser, Salim, Said.

Et mes neveux Riyad, Aness, Ritadj, Chamss, Belkacem, Sirine, Farah.

A mon amis d'enfance Nour el houda, a ma binôme sarah.

LAMIA

Table de matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

CHAPITRE I : GENERALITE SUR *TOXOPLASMA GONDII*

I.1. Agent pathogène et classification	3
I.2. Morphologie.....	3
I.3.Cycle évolutif de <i>Toxoplasma gondii</i>	5
I.4. Mode de transmission	7
I.4.1. Voie orale	7
I.4.1.1. Transmission par absorption d’oocystes	7
I.4.1.2. Transmission par des kystes.....	7
I.4.2.Voie transplacentaire	7
I.5. Epidémiologie de la toxoplasmose	8
I.6. Symptômes.....	10
I.6.1. Chez l’homme	11
I.6.2. Toxoplasmose du sujet immunodéprimé	11
I.6.3. Chez les animaux	11
I.7. Physiopathologie.....	11
I.8. Diagnostic	12
I.8.1. Diagnostic direct	12
I.8.2. Diagnostic indirect	12
I.9. Traitement	15
I.10.Prévention	16
I.11. Vaccination	17
I.12. Toxoplasma et le système immunitaire.....	17

Chapitre II : La schizophrénie

II.1. Maladies psychiatriques	19
II.2. Définition.....	20
II.3. Approche scientifique de schizophrénie	21
II.4. Symptômes	21
II.5.Epidémiologie.....	22
II.6.Etiologie.....	22
II.6.1.Les causes génétiques	23
II.6.2. Les causes environnementales	23
II.7. Diagnostic	23
II.8. Traitement.....	25
II.8.1. Pris en charge biologique	25
II.8.2. Les techniques psychothérapeutiques.....	26
II.8.3. Les stratégies thérapeutiques.....	27

Chapitre III : Relation entre *Toxoplasma gondii* et schizophrénie

III.1. <i>Toxoplasma gondii</i> et schizophrénie	28
III.2. Une implication possible de la toxoplasmose dans l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie	28
III.3. Lien entre schizophrénie et toxoplasmose: arguments cliniques précliniques.....	29
III.3.1. Infection par <i>Toxoplasma gondii</i> et modification de comportement	29
III.3.2. Infection par <i>Toxoplasma gondii</i> et modification de la neuro-transmission cérébrale	29
III.3.3. Infection par <i>Toxoplasma gondii</i> et tropisme cérébral.....	30
III.4. Un lien avec des troubles et des maladies neurologique	31
III.5. L'Etude dans L'Algérie.....	32
III.5.1.Les tests biologiques	32
III.5.2.Techniques sérologiques	32
III.5.2.1.Le Dye Test.	32
III .5.2.2. Immunofluorescence indirecte (IFI).....	33
III.5.2.3.Test d'agglutination.....	33
III.5.3. Recherche de l'ADN du parasite par PCR.....	36

III.6. Une étude cas-témoins dans une population mexicaine a faible séroprévalence à toxoplasme37
Conclusion.....	.39
Références bibliographiques40
Résumé	

Liste des abréviations

AC : Anticorps

ADN : AcidDésoxyriboNucleique

C° : Degré Celsius

Cp: Comprimé

CD8 : Cluster de différenciation 8

CD4 : Cluster de différenciation 4

Th1: T helper 1

DO : DensitéOptique

DSM 5 : Manuel diagnostique et Statistique des troubles mentaux édition 5

DSM IV : Manuel diagnostique et Statistique des troubles mentaux édition 4

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

GABA: Acide Gamma Amino Butyrique

HRP: Horseradish Peroxidase

IFI : ImmunoFluorescence Indirect

IgA : Immunoglobuline A

IgE : Immunoglobuline E

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

KYNA : AcideKynéique

LBA : Lavage Broncho Alvéolaire

LCR : Liquide CéphaloRachidienne

NMDA : N méthyle-D- aspartate

OMS : Organisation Mondiale de Santé

OR : Odds Ratio

PCA : Ponctions de chambre antérieure

SNC : Système nerveux central

SCZ : Schizophrénie

TE : Toxoplasmique Encéphalite

TMB : TetraMéthyle Benzidine

UI : Unité Internationale

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humain.

Liste des figures

Figure 01 : <i>Toxoplasma gondii</i> sous microscope électronique03
Figure 02 : Stade biologique de <i>Toxoplasma gondi</i> . L'examen microscopique des tachyzoites dans un échantillon de liquide de lavage bronchoalvéolaire.....	.04
Figure 03 : Cycle de <i>Toxoplasma gondii</i>06
Figure 04 : Source d'infection pour <i>Toxoplasma gondii</i> chez l'homme Cinétique des anticorps de la Toxoplasmose.	08
Figure 05 : Schéma représente la Cinétique des anticorps de la Toxoplasmose.....	.13
Figure 06 : Interprétation des profils sérologique de la toxoplasmose obtenus par les méthodes de dépistage et du conduit à tenir.....	.15
Figure 07 : Quelques moyens de prévention.....	.17
Figure 08 : Image présente la schizophrénie20
Figure 09 : Schéma présentative les déférentes caractéristiques générales de diagnostique de la schizophrénie.....	.24
Figure 10 : Certain médicament de traitement dela schizophrenie26
Figure 11 : Stucture de l'acid kynurenic30
Figure 12 : Le principe de Dye test32
Figure 13 : Technique d'immunofluorescence.....	.33
Figure 14 : Technique d'agglutination directe33
Figure 15 : Technique d'agglutination indirecte34
Figure 16 : Les étapes principales de testes ELISA36

Liste des tableaux

Tableau 02 : Comparaison entre DSM IV et DSM525
--	-----



Introduction

La schizophrénie est une pathologie complexe et hautement hétérogène qui influence le développement précoce du cerveau. Cette hétérogénéité conduit à utiliser le terme de spectre de schizophrénie.

L'augmentation de la fréquence de schizophrénie au cours des dernières décennies constitue un problème majeur de santé publique. De ce fait, plusieurs études ont été réalisées pour identifier les facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux impliqués dans l'étiologie complexe et multifactorielle de cette maladie [1].

Des études récentes suivant l'hypothèse d'une cause infectieuse se sont concentrées sur le lien possible entre *Toxoplasma gondii* et la schizophrénie, un parasite protozoaire intracellulaire affectant naturellement une large gamme d'hôtes intermédiaires à savoir la plupart des animaux à sang chaud, y compris les oiseaux, les rongeurs et les humains.

Chez la plupart de ces hôtes, *T. gondii* établit une infection latente à vie dans les tissus tels que le muscle squelettique, le muscle cardiaque ou le système nerveux central qui comprend le cerveau, la moelle épinière et la rétine [2].

Une relation de cause à effet n'est pas établit, mais le parasite est fréquemment associé à une multitude de modifications du comportement. Lorsque le parasite pénètre dans le corps de ses proies et dans leur cerveau, des comportements inhabituels se produisent. Les premières associations entre *Toxoplasma gondii* et psychiatrie datent du début des années 1950, où est constatée une augmentation de la séroprévalence chez les patients hospitalisés [3].

Des études séro-épidémiologiques sur l'homme et les animaux ont montré une large distribution géographique et une forte prévalence de la toxoplasmose. Cette prévalence dans la population humaine varie d'un pays à l'autre en fonction des groupes ethniques, des habitudes alimentaires et des conditions d'hygiène [4].

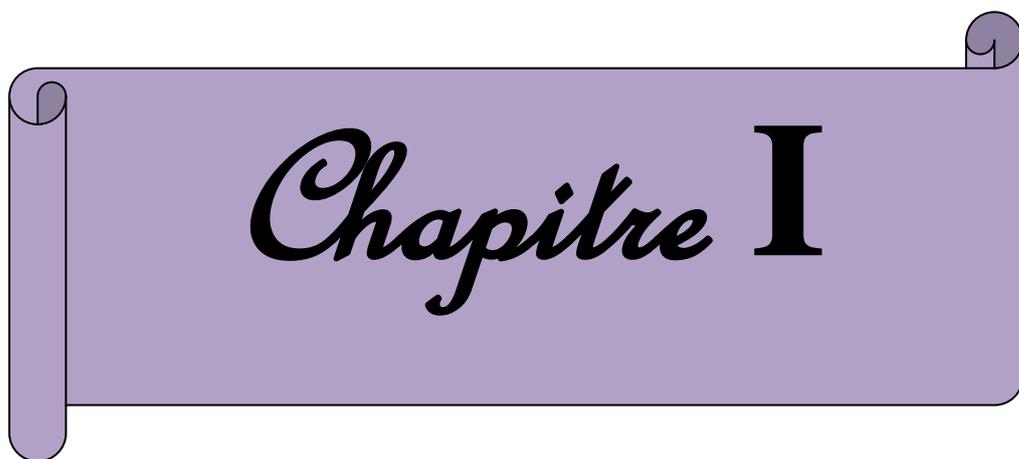
La recherche des principales causes de la schizophrénie, réelle problématique de santé publique, reste un véritable déficit confronté par les scientifiques. De nombreuses enquêtes ont été menées sur l'exposition environnementale à l'infection de *Toxoplasma gondii* et son association avec des facteurs génétiques qui affectent le système nerveux central.

C'est dans cette optique que s'inscrit notre travail afin de rechercher si ce parasite particulier joue réellement un rôle prépondérant dans l'étiologie de ces troubles, de déceler la

maladie par la présence des anticorps contre le *Toxoplasma gondii* dans le sang et enfin, l'existence d'une relation entre l'infection de *Toxoplasma gondii* et la schizophrénie.

Notre travail est structuré en trois chapitres, le premier chapitre représente une synthèse des connaissances principales sur *Toxoplasma gondii* (morphologie, données épidémiologiques, diagnostic...). Le deuxième chapitre est consacré à la description de la maladie (symptômes, traitements...). Le dernier chapitre est réservé à la détermination d'un lien entre la schizophrénie et l'infection à *Toxoplasma gondii*.

Enfin, le travail est complété par une conclusion générale, des perspectives et des références bibliographiques.



Chapitre **I**

I.1. Agent pathogène et classification

Toxoplasma gondii est un protozoaire intracellulaire obligatoire (figure 01) appartenant au phylum des Apicomplexa, provoquant la toxoplasmose [5]. Il est classé comme suit :

Domaine : Eukaryota

Régne : Chromalveolata

Division : Alveolata

Embranchement : Apicomplexa

Classe : Conoidasida

Ordre : Eucoccidiorida

Sous-ordre : Eimeriorina

Famille : Sarcocystidae

Espèce : *Toxoplasma gondii*

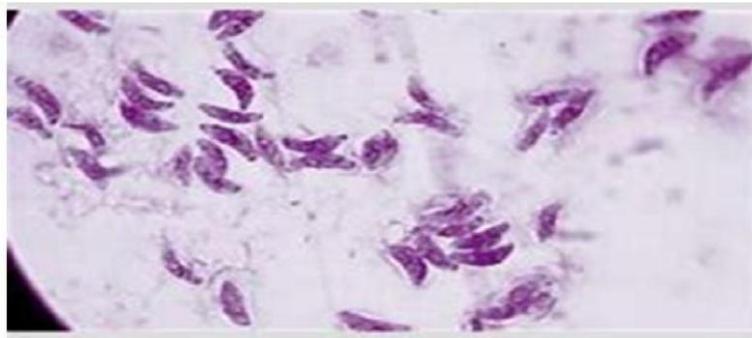


Figure 01 : *Toxoplasma gondii* sous microscope électronique (Anonyme1).

I.2. Morphologie

Le toxoplasme se présente sous différentes formes dont trois stades sont infectieux : le tachyzoïte, stade de division rapide, le bradyzoïte, forme stationnaire contenu dans les kystes tissulaires, et le sporozoïte, protégé dans d'un oocyste. [5]

I.2.1. Les tachyzoïtes

Ils sont capables d'envahir presque toutes les cellules nucléées des vertèbres, où ils se multiplient activement dans une vacuole parasitophore. Ils sont responsables de la transmission sanguine des parasites vers des organes profonds par l'intermédiaire des monocytes infectés.

Ces stades infectieux ont une forme allongée en croissant d'environ 6 à 8 μM de longueur et de 3 à 4 μM de largeur (figure 2a). Comme les autres parasites du phylum apicomplexa ,

ils concentrent dans leur partie apicale une structure spécialisée du cytosquelette (le conoïde impliqué dans l'invasion des cellules) et de nombreux organites sécrétoires (rhoptries, granules denses et micronèmes) qui jouent un rôle important dans la pénétration et le développement intracellulaire [6]. Divers organites jouent un rôle dans l'invasion et la persistance dans les cellules du toxoplasme [6].

I.2.2. Les bradyzoïtes

Ils résultent de la conversion des tachyzoïtes en un stade quiescent de division ralentie. Ils sont confinés à l'intérieur des kystes intracellulaires qui sont soit sphéroïdaux (dans les cellules du cerveau) ou plus ou moins allongés (dans les cellules musculaires), avec des tailles allant de 10 à 100µM (figure 2b). Ils peuvent contenir un peu, des centaines ou des milliers de bradyzoïtes. Ces derniers ont un métabolisme adapté à une survie de long terme, permettant de garder les kystes dans les tissus tout au long de la vie de l'hôte [6].

I.2.3. Les sporozoïtes

Se différencient après sporulation des oocystes résultant de la reproduction sexuée chez l'hôte définitif (fig.2c). Les oocystes sont de forme ovoïdes, de taille qui varie de 10 à 12µm de diamètre, contenant deux sporocystes dans chacun quatre sporozoïtes après sporulation (figure 2d). La paroi de l'oocyste est extrêmement résistante, protégeant le parasite contre l'agression mécanique et chimique. Il permet au parasite de survivre dans un environnement humide pour de longues périodes, jusqu'à plus d'un an [7].

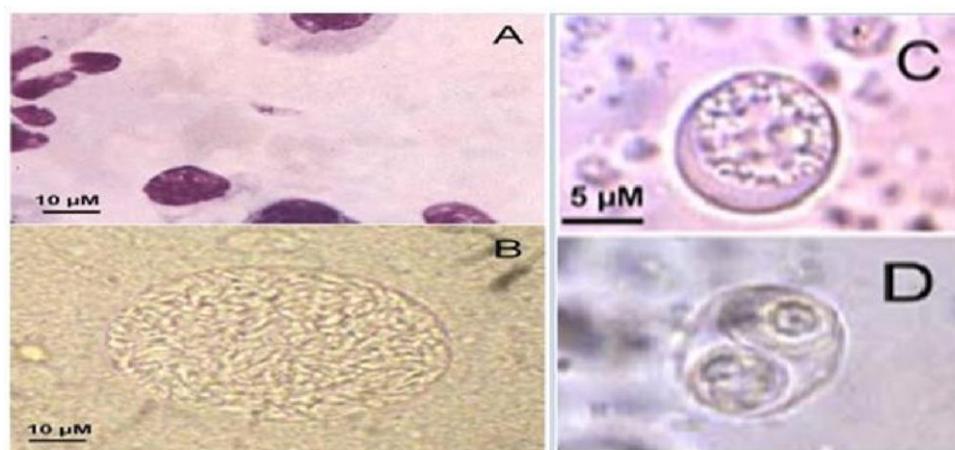


Figure 02: Stade biologique de *toxoplasma gondii*. Les examens microscopiques des tachyzoïtes dans un échantillon de liquide de lavage broncho alvéolaire coloré avec giemsa (a) (grossissement,*500).Un kyste dansle cerveau d ; une souris infectée (b) (grossissement.*500) et non sporule (c) et oocyste sporules(d) (grossissement.*1000) [6].

I.3.Cycle évolutif de *Toxoplasma gondii*

Le cycle de *Toxoplasma gondii* alterne entre des hôtes définitifs, siège de la reproduction sexuée, et des hôtes intermédiaires (mammifères et oiseaux) assurant une réplification asexuée du parasite. Ce parasite est rare chez les Sarcocystidae car il peut se transmettre non seulement d'hôte intermédiaire à hôte définitif (et vice versa), mais aussi entre hôtes intermédiaires via la prédation ou encore entre hôtes définitifs [8].

La reproduction sexuée n'a lieu que chez les félinés (domestiques et sauvages) après ingestion de kystes présents dans les tissus (hôte intermédiaire), la paroi du kyste est détruite par les enzymes gastrique, libérant les bradyzoïtes, qui s'installent dans les entérocytes où ils subissent un certain nombre de multiplication asexuée évoluant spontanément vers le développement de schizonte. Cette première étape est suivie d'un développement sexuel avec la formation de gamétocyste puis de gamète mâle et femelle (gametogonie). Après fécondation, les oocystes formés dans les entérocytes sont libérés par la rupture de la cellule et excrétés sous forme non sporulée dans les excréments du chat. Le processus de sporogonie (maturation des oocyste) survient après 2 (climat chaud et humide) à 5 jours (climat tempéré) dans le milieu extérieur [8].

Elle implique une réduction méiotique et des changements morphologiques conduisant au développement d'oocystes sporulés. Ils peuvent alors survivre pendant près d'un an dans un environnement humide, et peuvent résister à des conditions environnementales difficiles. L'excrétion d'oocystes débute 3 à 7 jours après l'ingestion de kyste tissulaire pouvant aller jusqu'à 20 jours. Les chats infectés peuvent excréter plus de 100 million d'oocystes dans leurs excréments et ces dernières peuvent infecter un large éventail d'hôtes intermédiaires. Lorsqu'ils sont ingérés avec la nourriture ou de l'eau, tous les animaux à sang chaud sont infectés par des oocystes, qui sont également infectieux pour les autres chats (ou félinés) mais moins efficacement [8].

Chez les hôtes intermédiaires, le parasite subit seulement un développement asexué. Après ingestion d'oocystes, les sporozoïtes sont libérés. Ils pénètrent dans l'épithélium intestinal où ils se différencient en tachyzoïtes. Les tachyzoïtes se répliquent rapidement par endodyogenèse à l'intérieur de n'importe quel type de cellules et diffusent dans l'ensemble de l'organisme. La transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes se produit dans les 7 à 10 jours d'infection et les kystes survivent principalement dans le cerveau, les intestins ou les muscles [8].

A la suite de l'ingestion de ces kystes tissulaires par un hôte intermédiaire par le biais de viande crue ou insuffisamment cuite, la paroi des kystes se rompt sous l'action des sucs digestifs, entraînant la libération de bradyzoïtes qui sont à leur tour capables d'infecter l'épithélium intestinal du nouvel hôte et de se différencier en tachyzoïtes dans le but de continuer leur diffusion dans tout le corps (Figure 03) [8].

En outre, si la phase d'infection aiguë persiste pendant la grossesse, le parasite peut coloniser le placenta lors de sa dissémination hématogène et passer dans le compartiment fœtal, résultant en une infection congénitale. Globalement, la diversité des modes de transmission entre hôtes, la diversité des hôtes intermédiaires, ainsi que la résistance des oocystes à des conditions climatiques extrêmes, contribuent à une efficacité exceptionnelle de transmission, expliquant la distribution cosmopolite de la toxoplasmose [9].

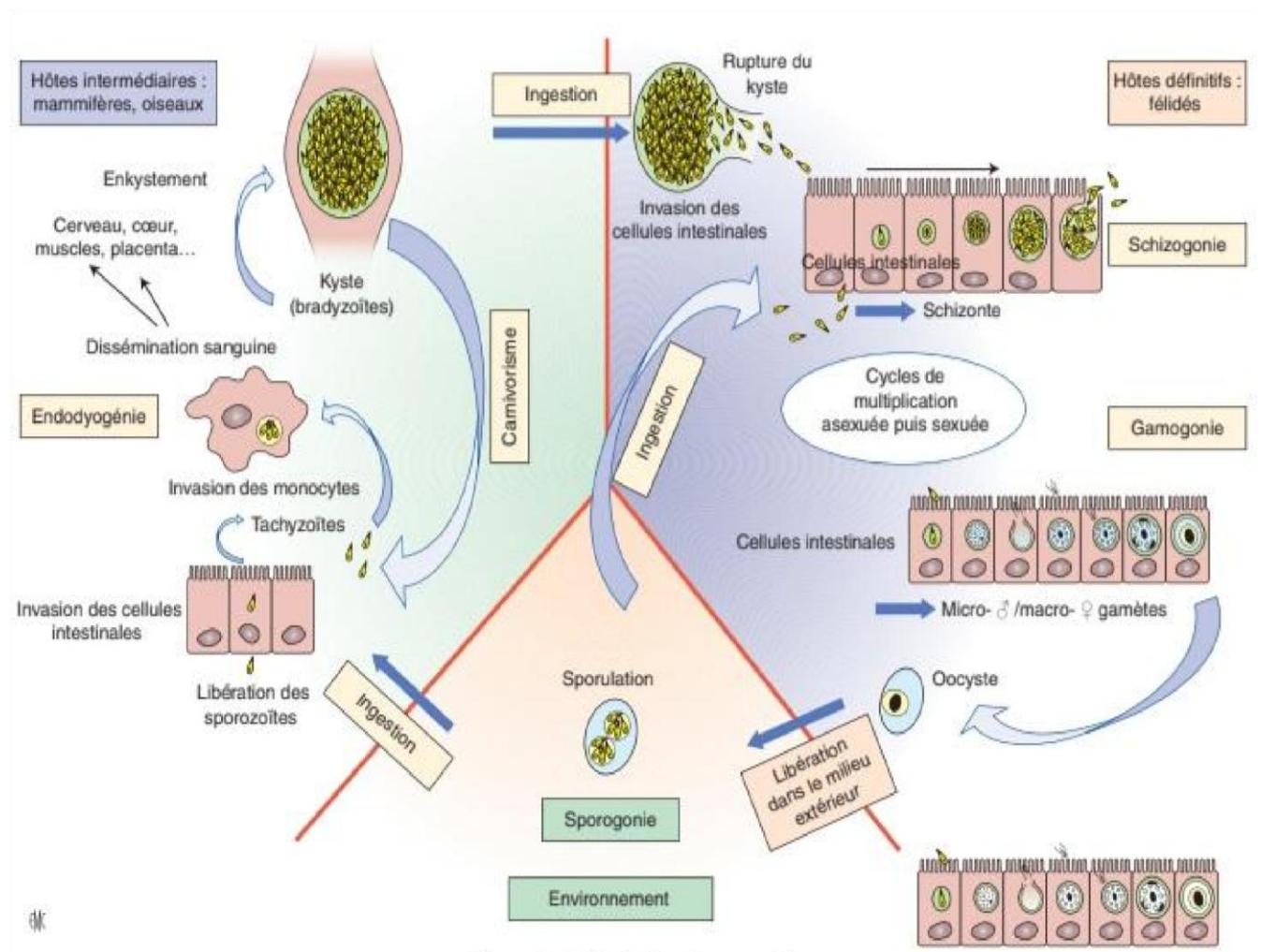


Figure 03 : Cycle évolutif de *Toxoplasma gondii* [8].

I.4. Mode de transmission

Les hôtes du toxoplasme peuvent être contaminés par voie orales ou par voie transplacentaire [10].

I.4.1. Voie orale

I.4.1.1. Transmission par absorption d'oocystes

Ce mode de contamination est plus important chez les herbivores. La contamination est rendue possible par différents comportements :

-Pytophagie : ingestion de végétaux ou de légume souillés par les fèces d'un félin excréteur.

-Géophagie : ingestion de terre souillée par les fèces d'un félin excréteur.

-Hydropinie : ingestion d'eau souillée par les fèces d'un félin excréteur [11].

I.4.1.2. Transmission par des kystes

Elle se produit lors d'ingestion de viandes crues ou insuffisamment cuites .Les principales viandes à risque comprennent les bovines, ovines ou chevaux. Les kystes sont également responsables de la contamination lors d'une greffe d'organe .Ces kystes se trouvent dans les tissus des animaux infectés. Ils sont détruits par une cuisson de la viande à 65°C ou une congélation inférieure à -12 °C pendant un minimum de trois jours [10].

I.4.2.Voie transplacentaire

Le tachyzoïte est la seule forme parasitaire capable de passer la barrière placentaire. Cependant, ce passage ne peut avoir lieu que lors de la primo-infection de la mère. Le risque de transmission croît régulièrement avec l'âge gestationnel auquel survient la primo-infection toxoplasmique. La gravité de l'infection du fœtus est déterminée par le stade de la grossesse au moment de la contraction de la toxoplasmose. La structure et l'irrigation placentaire évolue durant la grossesse expliquant la fréquence croissante de transmission fœtale en fonction de la période de contamination [12].

Au cours du premier trimestre, l'infection fœtale est rare car le passage placentaire est lent mais elle conduit la plupart du temps à une forme sévère se traduisant par la mort *in utero* de fœtus ou par des lésions cérébrales graves avec un décès à la naissance ou un retard psychomoteur majeur. [12]

Au deuxième trimestre, le risque cumulé de la toxoplasmose congénitale sévère est maximum, avec une prédominance des formes viscérales aiguës d'évolution souvent fatale à la naissance. [12]

Au troisième trimestre, le risque d'infection dépasse 60% et atteint 80% en fin de grossesse. A ce stade, un retard de développement peut encore survenir mais les lésions sont le plus souvent infra clinique mais chez l'enfant, elles sont invalidantes [12].

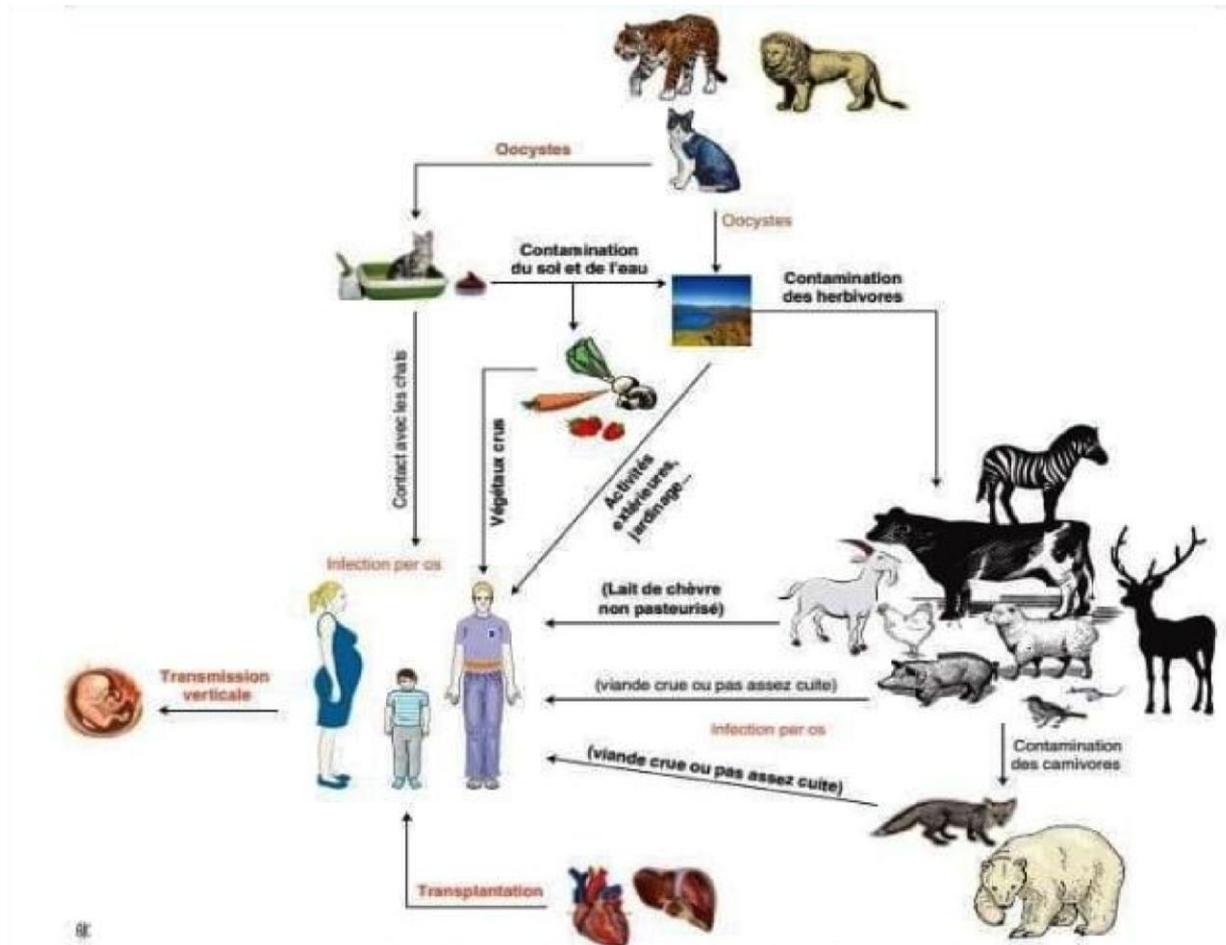


Figure 04 : Sources d'infection de *Toxoplasma gondii* pour l'homme [12].

I.5. Epidémiologie de la toxoplasmose

La distribution de ce parasite est très répandue car 30 % de la population mondiale est séropositive et plus de 200 espèces de mammifères et des oiseaux sont touchées. La répartition géographique de la toxoplasmose varie d'une région à l'autre. D'une manière générale la prévalence est très faible en Asie du Sud-est, au Japon (4 à 14%), elle est plus élevée au Moyen Orient, en Inde, en Indonésie et en Malaisie (20 à 30%) [13].

L'Amérique du Nord et du sud ont des caractéristiques épidémiologiques différentes. En Amérique du Nord, il existe des différences régionales : chez des femmes enceintes, 41% de prévalence au Québec, 30% à New York, 8% dans l'Oregon et 5% au Manitoba. L'Amérique du Sud est un modèle de profil tropical. Les pays avec un climat chaud et sec ont une faible séroprévalence de la toxoplasmose alors que les zones humides de cette région ont des prévalences élevées. Le Brésil est caractéristique du profil tropical avec une séroprévalence de 72% [14].

En Europe, trois régions géographiques semblent avoir émergées : une zone scandinave et anglo-saxonne avec faible prévalence (inférieure à 25%) ; une zone franco-allemande à forte prévalence (40 à 70%) et une région méditerranéenne à prévalence modérée (20 à 50%). Les européens du Sud qui immigreront en Suède ont une incidence élevée de toxoplasmose congénitale mais les africains du Nord ont une faible incidence de toxoplasmose congénitale [14].

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose dans la population est d'environ 50 à 60 %, et l'incidence de la toxoplasmose congénitale est de 1 à 2 % pour 1000 naissances.

En Afrique, la séroprévalence de la maladie varie en fonction de la géographie. Elle est particulièrement élevée dans les zones humides d'Afrique du Nord, centrale ou de l'Ouest (40 à 60%). Dans la zone désertique sahélienne (Sénégal, Niger) ou la zone anglo-saxonne (Afrique du Sud) la prévalence baisse [14].

La situation en Algérie est méconnue. En effet, la séroprévalence serait autour de 50% mais aucune étude à l'échelle nationale n'a été entreprise afin d'évaluer les facteurs de risque. Néanmoins, quelques études épidémiologiques dans le cadre de mémoires de fin d'études et de Doctorat d'Etat en science médicales ont permis d'avoir une idée sur cette séroprévalence [14].

Dans la population animale, la prévalence chez le chat est très variable suivant le pays et le mode d'habitation, elle est de 10% au Japon, Singapour et Taiwan parmi les domestiques chat par rapport à 43% en France, 71% au Mexique et 80,6% en Roumanie [14].

I.6. Symptômes

I.6.1. Chez l'homme

Il existe différents types de toxoplasmose humaine. Tout d'abord, la toxoplasmose aiguë, la forme dite congénitale, enfin il y a celle rencontrée chez l'immunodéprimé. Elle est grave, rapidement mortelle à cause de l'encéphalite [9].

-Infection aiguë : 20 % des cas présentent certains symptômes tels que la fatigue intense, de la fièvre, l'augmentation du volume du ganglion du cou et de la nuque et des douleurs dans les muscles ; on peut penser à une mononucléose infectieuse ; le malade va guérir progressivement. Dans 80% des cas, il s'agit d'une forme inapparente car le patient n'a pas de fièvre, mais seulement des ganglions du cou pendant une huitaine de jours, il ne s'en souviendra pas [9].

-Forme congénitale : Elle est plus souvent vue dans des femmes enceintes, car elle correspond à l'infection du fœtus lors de primo-infection des femmes pendant la grossesse. La sévérité de la maladie est inversement proportionnelle à la phase de la grossesse et l'atteinte fœtale est plus grave au début de la grossesse. Après la trentième semaine, la maladie commence à se propager et les symptômes deviennent moins graves. L'état clinique est extrêmement variable. Elle peut se manifester par des avortements, une rétention fœtale avec momification, de la mortinatalité, des lésions graves chez les nouveau-nés [9].

Si la grossesse arrive à terme, il existe après la naissance la possibilité qu'un kyste entraîne la cécité, des troubles cardiaques ou cérébraux voire la mort de l'enfant.

La toxoplasmose congénitale grave entraîne des calcifications intracrâniennes caractéristiques, un crâne de volume augmenté, une dilatation ventriculaire, des perturbations neurologiques et des anomalies oculaires graves pouvant rendre l'enfant quasiment aveugle. Les formes les plus graves provoquent la mort du fœtus. La toxoplasmose viscérale, moins grave atteint le foie et entraîne la mort du fœtus. Elle est moins grave, atteint le foie et entraîne un ictère néo-natal associé parfois à des troubles hématologiques [9].

I.6.2. Toxoplasmose du sujet immunodéprimé

La localisation la plus fréquente est dans le cerveau. La symptomatologie est caractérisée par des céphalées persistantes, une fièvre dans 50% des cas et secondairement, un déficit focalisé en rapport avec la localisation du ou des abcès. La seconde localisation la plus fréquente est oculaire alors le patient se plaint d'une rougeur oculaire. Le diagnostic

est ophtalmologique. Dans 40% des cas, une localisation cérébrale est associée à l'infection par le VIH et la toxoplasmose pulmonaire se traduit par une pneumopathie fébrile dyspnéisante évoquant la pneumocystose [9].

I.6.3. Chez les animaux

A l'exception de très jeunes animaux ou ceux ayant une immunité faible, les symptômes de la toxoplasmose sont généralement inconstants et atypiques. Ainsi chez la plupart des animaux, la maladie se manifeste sous deux formes : la forme acquise et la forme congénitale. La forme acquise est principalement localisée dans le système respiratoire et le système digestif.

Néanmoins, le système nerveux, les organes locomoteurs et surtout les muscles peuvent être touchés. La forme congénitale correspond à l'infection du fœtus au cours la gestion [9].

I.7. Physiopathologie

Quel que soit le mode de contamination, la première phase correspond à la phase de propagation dans l'organisme. Les toxoplasmes pénètrent dans les cellules du système histiomonocytaire et s'y multiplient. Ils se libèrent ensuite et envahissent les cellules adjacentes, se diffusant ainsi dans tout l'organisme.

Les toxoplasmes se reproduisent dans les hépatocytes (le foie est le premier organe atteint), les tissus lymphoïdes, les poumons, le cerveau, le tissu musculaire, la rétine sont ensuite le siège de la multiplication. Chez les sujets immunocompétents, cette phase de transmission dure environ 1 à 2 semaines, c'est à ce stade que le toxoplasme se localise dans le placenta.

Dans la deuxième phase, les défenses immunitaires de l'hôte commencent à agir. Les tachyzoites libres se raréfient et seront éliminés une fois libérés de la cellule infectée. D'autre part, dans les organes pauvres en anticorps, le passage de cellule à cellule se poursuit. Dans la troisième phase chronique, les bradyzoites demeurent intracellulaire à l'intérieure des kystes.

Ils continuent à s'y multiplier, puis entrent dans un état de quiescence qui dure plusieurs années. Les kystes peuvent se former dans tous les tissus mais sont plus nombreux là où la multiplication du parasite est le plus longtemps tolérée. Ce phénomène est à l'origine des lésions observées dans l'infection congénitale de la toxoplasmose du fait du système immunitaire immature [15].

I.8. Diagnostic

I.8.1. Diagnostic direct

Ce diagnostic reste exceptionnel car les toxoplasmes sont rares et difficilement identifiables. Le frottis du sang, la ponction de la moelle osseuse, et la ponction ganglionnaire sont quasi constamment négatifs car la détection des parasites peu nombreux est difficile [16].

I.8.2. Diagnostic indirect

a- La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion

Les anticorps (AC) anti-toxoplasmiques sont des marqueurs de l'infection et constituent la base du dépistage et de la surveillance de la toxoplasmose chez la femme enceinte. La cinétique des AC (figure 05) varie en fonction des isotypes étudiés et de la technique utilisée. L'amélioration de cette cinétique permet une meilleure interprétation des résultats de sérologie.

➤ Les IgM antitoxoplasmiques (figure 05) sont les premiers qui apparaissent dans les jours qui suivent l'infection. Ils sont propagés dans les premières semaines, puis régressent classiquement en quatrième mois et peuvent cependant, rester présentes plusieurs mois, voire plusieurs années. Plus d'un quart des individus garderaient des IgM antitoxoplasmiques plus de 2 ans.

➤ Les IgG (figure 05) apparaissent dans les 2 ou 3 semaines qui suivent l'infection. Leur taux s'élève rapidement pour atteindre un maximum en 2 ou 3 mois et reste positive à vie. Elles donnent une immunité permanente [17].

➤ Les IgA (figure 05) ont une cinétique proche de celle des IgM, elles apparaissent une quinzaine de jours après la contamination, atteignant leur maximum à 2 et 4 mois après la contamination puis disparaissent rapidement. Il est bien connu qu'un taux élevé en IgA est en faveur d'une infection récente. Cependant leur recherche n'est pas systématiquement en matière de diagnostic du fait de leur présence inconstante [18].

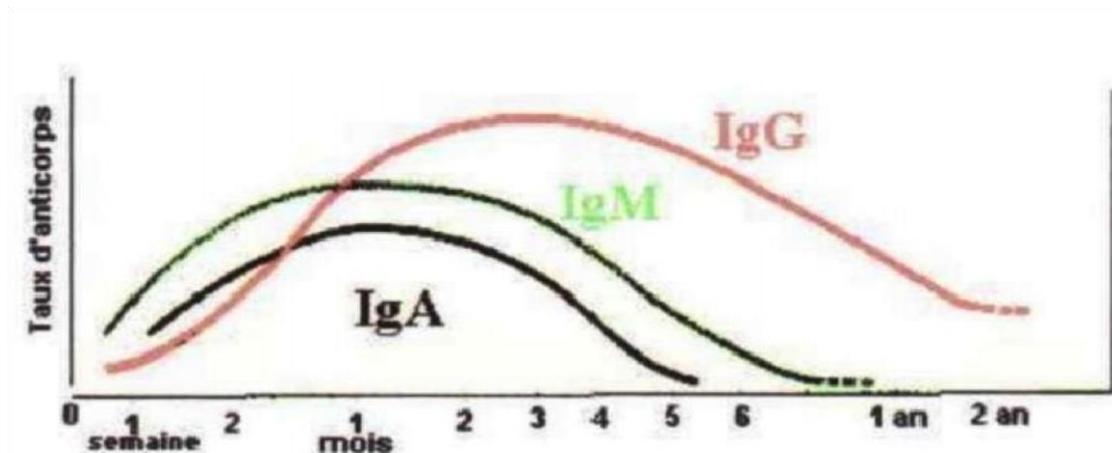


Figure 05 : Schéma représente la Cinétique des anticorps de la toxoplasmose [18].

b- Les méthodes de détection des anticorps

Le diagnostic de toxoplasmose aigüe récente ou ancienne. Elle est basée sur de nombreuses techniques, dont les résultats peuvent être standardisés par la quantification en unités internationales : le seuil de protection est évalué à 10UI/ml pour les méthodes immunoenzymatiques. Parmi les principales méthodes disponibles, nous citons : Le Dye Test, l'immunofluorescence indirecte (IFI), l'hémagglutination, la fixation du complément, l'Agglutination directe, l'agglutination du latex et les méthodes d'ELISA.

La démarche biologique, ainsi que les techniques utilisées, sont différentes selon la situation clinique considérée. Schématiquement, la toxoplasmose acquise de l'immunocompétent est diagnostiquée par la sérologie [10].

La toxoplasmose fœtale transmise à l'enfant, *in utero*, est mise en évidence par l'étude du liquide amniotique. A la naissance, l'infection congénitale peut être diagnostiquée par des techniques sérologiques permettant la comparaison des profils immunologiques de la mère et de l'enfant. Chez l'immunodéprimé, la sérologie permet d'indiquer la présence d'une infection ancienne et par conséquent le risque de réactivation de la toxoplasmose oculaire dont le diagnostic ophtalmologique qui sera confirmé par l'étude des PCA [10].

c-Profiles sérologiques de la toxoplasmose

Le premier objectif de la sérologie toxoplasmique pratiquée chez la femme en début de la grossesse est d'identifier les femmes enceintes non immunisées pour qu'elles bénéficient de conseils de prévention afin d'éviter une contamination lors de la grossesse [10].

Le second objectif est de surveiller, de façon régulière, la sérologie des femmes non immunes, afin de dépister une séroconversion le plus rapidement possible. Cette surveillance sérologique basé sur la détection et l'administration de certains anticorps chaque mois jusqu'à l'accouchement [10]

L'apparition des anticorps spécifiques fait suspecter une séroconversion qui doit être confirmée par la détection successive d'IgM ,IgE ,IgA, puis d'IgG. Une séroconversion se produit lors du passage d'une sérologie négative à une sérologie positive et elle est mentionné lors que des titres d'IgG augmentent de manière associée à la présence d'IgM , dosée sur deux prélèvement réalisés de 2 à 3 semaines d'intervalle (figure 06) .Le titrage doit être effectué dans le même laboratoire, avec la même technique et la même série de tests. L'interprétation sérologique n'est pas toujours facile. On peut utiliser le test d'avidité. L'avidité des anticorps pour les antigènes est proportionnelle au délai écoulé depuis l'infection et permet ainsi de déterminer si l'infection toxoplasmique date de plus de 3 mois. Ainsi, lorsque l'indice d'avidité dépasse un seuil, on peut éliminer une infection récente [10].

En effet, l'indice d'avidité des Ac IgG est plus faible dans les infections récentes, est plus élevé dans les infections anciennes. Certains personnes conservent encore un faible indice lors des infections chroniques .Ainsi l'observation d'un index bas ne permet pas d'exclure une infection récente, mais un index élevé indique une infection ancienne [10].

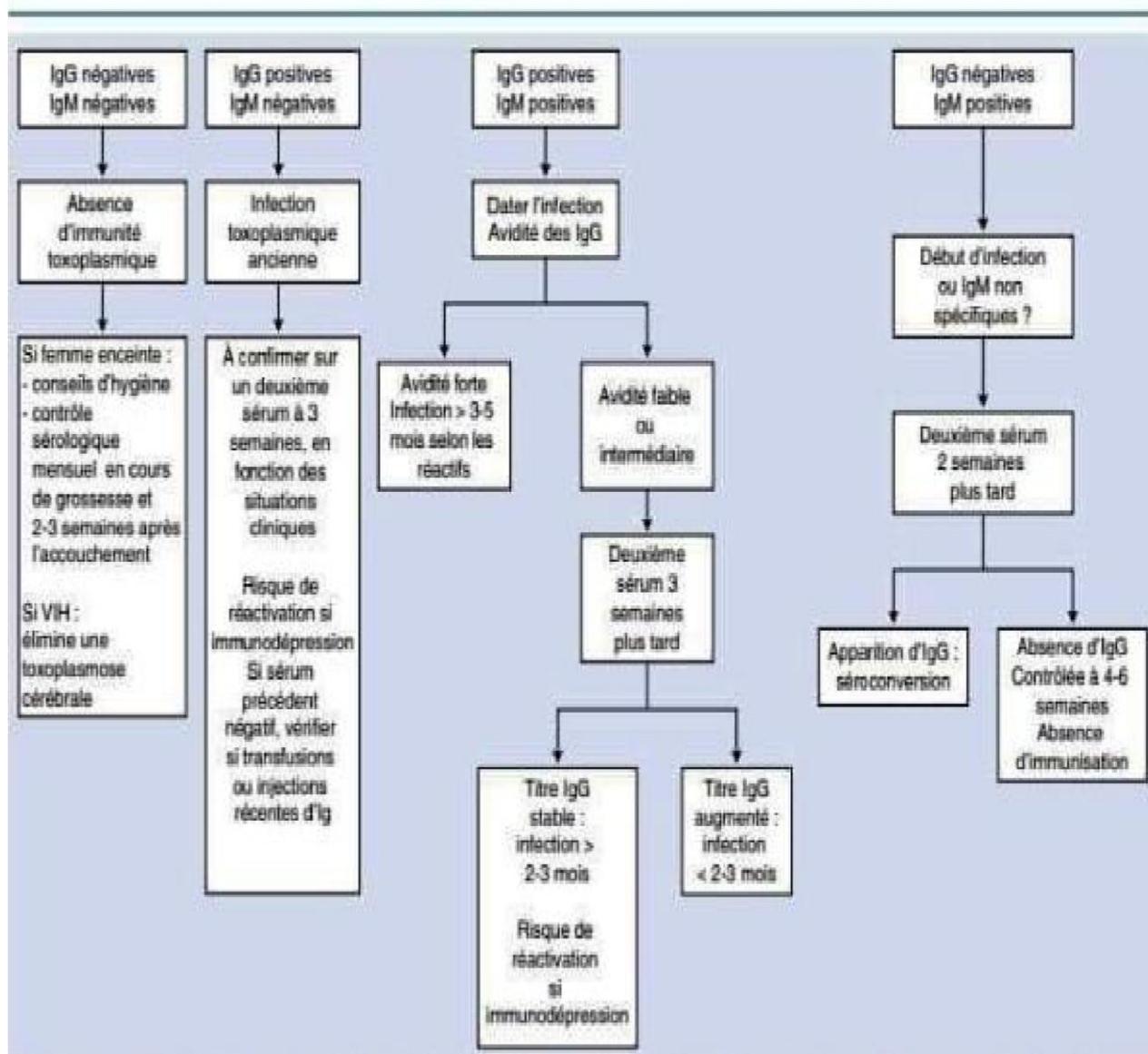


Figure 06 : L'interprétation des profils sérologiques de la toxoplasmose obtenus par les méthodes de dépistage et de la conduite à tenir [10].

I.9. Traitement

I.9.1. Traitement curatif

Le traitement anti-infectieux est urgent et impératif. Il est formulé avant les résultats de l'examen radiologique (scanner ou résonance magnétique nucléaire) qui doivent être transmis immédiatement. Il s'agit donc dans la plupart des cas, d'un traitement empirique mis en route sans avoir avec certitude identifier le parasite responsable [19].

□ Exemples de médicaments à but curatif

Les sulfamides : Sulfadiazine cp; Sulfaméthoxazole cp

Les macrolides et apparentés : Spiramycine cp ; Clindamycine gélule.

Les antifoliques : Pyriméthamine cp ; Triméthoprime cp [19].

I.9.2. Traitement de référence

C'est une combinaison de pyriméthane-sulfadiazine. Il est utilisé en première intention en absence de contre-indication (allergie connue). La posologie après une dose de charge de 200 mg pendant les premiers 24 heures est de 50 à 75 mg/j soit 1 mg/kg/j de pyriméthamine par voie orale, et de 4 à 6g/j soit 100mg/kg/j de sulfadiazine en 4 doses par voie orale [19].

Les effets secondaires sont fréquents (près de 60% des cas) : cytopénie (touchant une ou plusieurs lignes sanguines), éruption cutanée et fièvre d'où le besoin d'arrêter un ou même deux médicaments pour des durées différentes. Vu le risque du traitement aux sulfamides qui provoquent cristalurie et même une insuffisance rénale, une alcalinisation adéquate pendant traitement est indispensable. En cas de rémission complète la durée du traitement d'attaque est au minimum de 8 à 10 semaines [19].

I.9.3. Autres traitements

Ils sont utilisés d'emblée lorsque les traitements standards ne sont pas disponibles, ou en relais lorsqu'un effet secondaire a nécessité son interruption.

- Pyriméthamine-clindamycine (dalacine)
- Pyriméthamine-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole)
- L'atovaquone [19].

I. 10. Prévention

Plusieurs recommandations de prévention ont été prises en considération à savoir :

- **Hygiène personnelle** : Se laver les mains surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou avoir jardiné, avant chaque repas (figure 07) [20].
- **Hygiène domestique** :-Porter des gants pour jardiner ou interagir avec la terre ;
-Eviter les contacts directs avec les chats ou les objets qui pourraient être contaminés par les excréments des chats et porter toujours des gants lors de l'utilisation de ces objets. Il faut désinfecter les bacs des litières de chat avec de l'eau bouillante (figure 07) [20].



Figure 07 : Quelques moyens de prévention [20].

- **Hygiène alimentaire** :- bien cuire tout type de viande ;
 - Lors de la préparation des repas, laver avec de l'eau abondante les légumes et les plantes aromatiques, surtout s'ils sont terreux et consommés crus ;
 - Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail ;
- La congélation des denrées d'origine animale à des températures inférieures à -18°C permet la destruction des kystes, et peut-être proposée comme recommandation complémentaire de prévention [20]

Les Aliments tel que le lait cru, la viande marinée, saumurée ou fumée, les huîtres, moules et autres mollusques consommés crus sont déconseillés [20].

I.11. Vaccination

A l'heure actuelle, il n'existe pas de vaccin humain, les mesures de préventions primaires représentent l'unique mode de protection réceptive à la toxoplasmose. Chez les patients immunodéprimés et séropositifs à la toxoplasmose, la prévention des réactivations par chimio prophylaxie (cotrimoxazole) est largement appliquée et efficace [20].

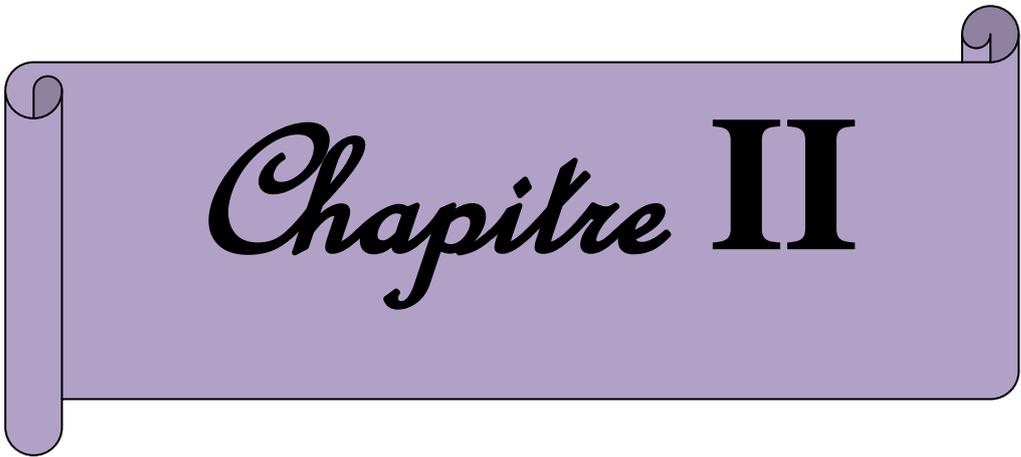
I.12. Toxoplasma et le système immunitaire

L'infection par *Toxoplasma gondii* induit à la fois des réponses immunitaires humorales et cellulaires. Une réponse immunitaire systémique bien orchestrée et efficace, combinant à la fois des mécanismes innés et adaptatifs, est responsables de la disparition précoce de *Toxoplasma gondii* [21].

Des anticorps IgG, IgM, IgA et IgE sont produits en réponse à l'infection. Les tachyzoites acellulaires sont lysés par un anticorps spécifique lorsqu'ils sont combinés avec du complément, c'est la base de la détection de toxoplasma IgG dans ce qui est

considéré comme le test de référence pour cette Ig. Chez la souris, l'immunité humorale entraîne une protection limitée contre les souches moins virulentes de *Toxoplasma gondii*, non pas contre les souches virulentes. [21]

Les astrocytes et la microglie jouent probablement un rôle important dans la réponse immunitaire contre *T. gondii* dans le système nerveux central (SNC). Dans les premiers stades de TE (toxoplasma encéphalite) chez les humaines et les souris, il existe une astrocyste remarquable et répandue qui est limitée aux zones dans lesquelles le parasite est détecté. Alors que *T. gondii* peut envahir, survivre et se multiplier dans les astrocytes, ils sont tués par des microglies activées [21].



Chapitre **II**

II.1. Maladies psychiatriques

Les maladies psychiatriques ou encore appelées troubles psychologiques désignent un ensemble d'affection et des dérèglements au niveau des pensées, des émotions et/ou du comportement qui reflète un trouble biologique (psychologique ou un développement des fonctions mentales) [22].

Les maladies psychiques n'ont rien à voir avec le développement mental et culturel d'une personne dans sa vie. Par conséquent, sont souvent des événements douloureux, difficiles et complexes [22].

Selon l'organisation mondiale de la santé, les troubles mentaux affecteront une personne sur quatre (1/4) dans le monde à un moment à l'autre de leur vie (personne psychique pour 100000 habitants 40%). Environ 450 millions souffrent actuellement de ces maladies, ce qui place les troubles psychiques parmi les causes principales de morbidité et l'incapacité à l'échelle mondiale. Ce n'est pas la cause qui fait qu'une maladie soit mentale mais c'est sa manifestation au niveau de la personnalité et les relations interhumaines. Une maladie d'origine essentiellement émotionnelle peut donc se manifester uniquement au niveau des fonctions corporelles : on dit alors qu'il s'agit d'une maladie psychosomatique et non pas mentale [22].

La classification des maladies psychiques est basée sur deux principes le voir et le savoir, autrement dit l'observation clinique et l'élaboration théorique en prenant en compte le plus divers symptôme. La théorie donne un sens à la pratique et qui donne une vérité à la théorie. Parmi les troubles mentaux figurent: la dépression, les troubles affectifs bipolaires, la schizophrénie et d'autres maladies mentales (la démence, la déficience intellectuelle et les troubles du développement, y compris l'autisme) [22].

- **Schizophrénie** : Se caractérise par une perte de contact avec la réalité qui peut s'exprimer par des idées délirantes et/ou des hallucinations avec fréquemment, une difficulté à organiser les pensées, un manque de motivation et des difficultés dans les relations sociales.
- **Troubles bipolaires** : Les troubles bipolaires se caractérisent par l'alternance de phases dépressives et de phases d'exaltions pathologiques qui entraînent au niveau de la pensée, des émotions et des comportements.

- **Dépression** : La dépression est une maladie qui peut prendre différentes formes et qui se manifeste le plus souvent par la persistance pendant une période supérieure à 15 jours, des perturbations de l'humeur dont une tristesse inhabituelle et une perte d'intérêt.
- **Autisme** : Les troubles du spectre autistique représentent un groupe de pathologies hétérogènes qui se caractérisent par des altérations des interactions sociales, des difficultés de communication verbale et non verbale [22].

II.2. Définition

La schizophrénie se manifeste cliniquement par des hallucinations, troubles de comportement et par la persistance d'une variété chronique de symptômes pouvant constituer un handicap. Contrairement à ce qui est fréquemment rapporté, la schizophrénie n'est pas un dédoublement de la personnalité (figure 08), c'est l'une des maladies les plus invalidantes, notamment chez les jeunes. Elle survient généralement vers la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, et peut durer toute la vie. Les formes précoces qui commencent avant la puberté sont plus rares, l'OMS classe cette maladie comme l'une des dix maladies qui causent le plus d'invalidité, une importante source de désocialisation et de précarité.

De plus, la schizophrénie est souvent diagnostiquée en retard à cause de son début souvent insidieux et de la méconnaissance des symptômes de la maladie de la part de la famille. L'accès aux soins et l'isolement sont deux caractéristiques fréquemment associées à la schizophrénie et contribuent à retarder le diagnostic et le traitement [23].



Figure 08 : Image représentant la schizophrénie [anonyme 2].

II.3. Approche scientifique de schizophrénie

La schizophrénie n'est pas une maladie psychogénique, c'est-à-dire mettant avant tout en jeu des facteurs psycho- ou socio-environnementaux, mais une psychose neuro-développementale se manifestant à la fin de la maturation du cerveau, et indiquent un déficit de développement du système nerveux centrale. La schizophrénie est un trouble motivationnel ou un déficit lié à la tâche, puisqu'il a été démontré que les patients sont capables de réaliser de bonnes performances sur une grande variété de tâches cognitives complexes. Elle serait une atteinte spécifique d'une fonction, cognitive et plus précisément, les étapes les plus précoces du traitement de l'information. Parmi ces fonctions : l'action et l'attention, le langage et la mémoire sont particulièrement étudiés à partir des tests et de modèles. Pour toutes ces fonctions, les résultats obtenus font globalement apparaître des performances très inférieures des schizophrènes par rapport à une population témoin. Ces résultats suggèrent également que, chez les schizophrènes, les atteintes pourraient provenir des anomalies intervenant dans un cadre de déficit cognitif large, mettant simultanément en jeu l'ensemble de ces fonctions [24].

II.4. Symptômes

Les symptômes reliés à la schizophrénie (SCZ) sont nombreux et variés, mais affectant tous le processus de la pensée et de la réponse émotionnelle. De plus, le terme schizophrénie est dérivé de la combinaison de deux mots grecs : schizo qui signifie fractionnement et phrénie qui désigne l'esprit ; un fractionnement de l'esprit. Eugen Bleuler, un psychiatre suisse, a inventé ce terme pour la première fois en 1908 [25].

Ce terme est devenu bien ancré dans le langage populaire qu'il est pratiquement plus souvent utilisé de manière littéraire que pour décrire la maladie qu'il désigne [25].

Les manifestations cliniques de la SCZ peuvent être divisées en trois grands types de symptômes : positifs, négatifs et cognitifs. Les symptômes positifs sont des manifestations qui sont absentes chez des individus sains, mais que l'on retrouve en spectre, chez les patients atteints de SCZ. Il est à noter que les symptômes positifs sont souvent désignés par le terme psychose. Cette association, bien qu'elle ne soit pas foncièrement erronée, est incomplète. En effet, il est essentiel de noter que la psychose, souvent décrite comme un état mental de perte de contact avec la réalité n'est pas spécifique à la SCZ. Parmi les manifestations cliniques constituant les symptômes positifs, on retrouve évidemment les

hallucinations (définis comme des perceptions sans stimulus).

Ces hallucinations peuvent toucher tous les sens, mais les hallucinations auditives sont les plus courantes. Nous retrouvons également les délusions décrites comme de fausses croyances entretenues par discours illogique ou un cheminement désordonné des idées. Une caractéristique très importante des symptômes positifs est que le patient est incapable de constater ou de voir que ces symptômes ne sont pas réels mais plutôt causés par la maladie [25].

Pour ce qui est des négatifs, ils consistent en des symptômes ayant un impact nuisible sur retrait social, une perte de motivation et d'initiative de même une pauvre et répétitive parole. Ces symptômes sont rencontrés dans d'autres maladies psychiatriques et ne sont pas ceux de SCZ. Et des symptômes cognitifs tel qu'un mauvais fonctionnement cérébral ; manque d'attention ; incapacité à planifier et à s'organiser, incapacité à s'auto évaluer, se corriger, déficiences de la mémoire à court terme [25].

II.5.Epidémiologie

La prévalence globale de la SCZ est de 0.3 à 0.7%, ce qui nous permet d'estimer qu'à l'échelle mondiale, environ 24 millions d'humains souffrent de SCZ. Les hommes présentent un risque plus élevé de recevoir un diagnostic de la SCZ que les femmes. Dans un même ordre d'idées, il a été découvert que les hommes avaient tendance à présenter des symptômes plus précocement que les femmes, avec différence de 4 à 10 ans. La prévalence de la SCZ est assez stable à travers le monde (une prévalence standardisée pour l'âge allant de 343 à 544 personnes atteintes par 100000 habitants) [26].

Selon les statistiques, la santé mentale des Algériens fixe un chiffre alarmant qui a été communiqué (15 juin 2019) au « First Janssen Schizophrenia Prevention Day », événement organisé par les laboratoires Janssen en collaboration avec le ministère de la Santé, plus de 420000 personnes, soit 1% de la population algérienne, souffrent de schizophrénie [26].

II.6.Etiologie

Les causes de la schizophrénie ne peuvent être envisagées de manière simple et univoque. En effet, cette maladie ne répond pas à une cause unique, mais à une série de facteurs (notamment génétiques et environnementaux précoces) se combinant pour réaliser ce que l'on appelle une vulnérabilité. Cela signifie concrètement que d'une part, les personnes atteintes de schizophrénie ne sont pas nées avec la maladie, mais qu'elles présentaient d'emblée une plus grande susceptibilité que les autres de développer cette maladie et que, d'autre part, pour s'exprimer, cette fragilité doit parfois être révélée par

l'intervention de facteurs stressant de divers ordres. Plus la fragilité est importante, moins l'intervention de facteurs stressants sera nécessaire pour provoquer l'entrée dans la maladie [26].

II.6.1. Les causes génétiques

De nombreuses études se sont concentrées sur la relation des gènes et la schizophrénie. En effet, certaines données nous laissent croire que cette maladie se transmet génétiquement, alors que la fréquence d'apparition est de 1%. D'une manière générale, elle oscille entre 5 et 8% lorsqu'un parent est déjà touché. Par contre, si les deux parents sont atteints de schizophrénie, le pourcentage de risque pour l'enfant est de 40%. Chez les vrais jumeaux, quand l'un des deux est touché par la maladie, le risque que l'autre soit touché est 50 %. Ces résultats montrent qu'une part des causes de la schizophrénie (une part seulement) repose sur les gènes [26].

Cependant, la schizophrénie n'est pas une maladie causée uniquement par la génétique puisque chez les vrais jumeaux qui partagent exactement le même patrimoine génétique, le taux de risque n'est pas à 100% (résultat attendue). Donc, la schizophrénie est une maladie causée par une combinaison de facteurs, des facteurs génétiques qui semblent interagir étroitement avec différents facteurs liés à l'environnement ce qui détermine une vulnérabilité. C'est une maladie multifactorielle [26].

II.6.2. Les causes environnementales

Les principales causes environnementales découvertes sont les facteurs obstétricaux biologiques, chimiques, et même sociodémographiques. Les facteurs les plus étudiés dans le cadre de la schizophrénie sont de nature biologique (immunologiques et infectieuses, les infections virales et parasitaires étant les plus fréquemment mentionnés). Des études montrent une augmentation du risque de schizophrénie chez des personnes exposées en période prénatale au virus de la rubéole, de la grippe, au virus herpès simplex de type 2, aux champignons tels que les Chlamydia ou aux parasites tels que *T. gondii* [24].

II.7. Diagnostic

Généralement, les patients atteints de schizophrénie sont diagnostiqués par les critères élucidés dans la figure 09.

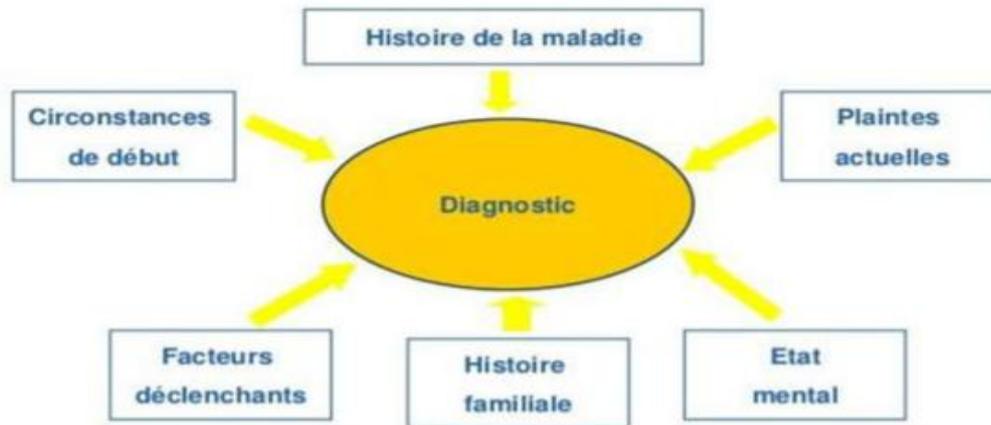


Figure 09 : Schéma représentatif des déférentes caractéristiques générales de diagnostic de la schizophrénie [27].

Les critères diagnostic DSM-5 (la dernière et cinquième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie) de la schizophrénie reposent sur la constatation des éléments suivants:



Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative de temps sur une période d'un mois, au moins, un des symptômes doit être 1, 2 ou 3:

1-idées délirantes ; 2-hallucinations ; 3-discours désorganisé (déraillement fréquent ou incohérences) ; 4-comportement grossièrement désorganisé au catatonique ; 5. Symptôme négative réduction de l'expression émotionnelle, aboulie).

- Dysfonctionnement social.
- Des signes permanents de la perturbation dans une durée d'au moins 6 mois. Cette période doit comprendre au moins 1 mois de symptôme qui répond au premier critère, c'est-à-dire symptôme de la phase active, il peut également inclure des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels.
- Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif au bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés.
- La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est-à-dire une drogue donnant lieu à un abus d'un médicament) ou d'une affection médicale.
- En cas d'antécédent d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant à l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois.

Le changement le plus notable dans le DSM-5 par rapport au DSM IV et la disparition de tous les sous-types (tableau I). Seul, le type catatonique et partiellement préservé [28].

Tableau I : Comparaison entre DSM IV et DSM5 [28].

DSM IV	DSM 5
*symptômes négatifs : 3 symptômes Aplatissement affectif, avolition et alogie (anhédonie incluse dans les caractéristiques les trouble associés)	*symptômes négatifs : 2 symptômes Diminution de l'expression des émotions et avolition (anhédonie, alogie et asocialité incluses dans des caractéristiques associées).
*Syndrome psychiatrique : Sous type de schizophrénie Spécificateur dans d'autres maladies	*Syndrome psychiatrique : Diagnostic distinct

II.8. Traitement

II.8.1. prise en charge biologique

Depuis les années 1950, la disponibilité de médicament antipsychotique « neuroleptiques classique » a révolutionné l'évolution de la schizophrénie en améliorant l'état clinique des patients et en réduisant les taux de rechute [29].

Depuis une dizaine d'année, une multitude de nouveaux médicaments antipsychotique ont fait leur apparition sur le marché avec comme avantage notable de réduire le risque de survenue des effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies...etc.) qui constituaient un des premiers facteurs de mauvaise observance avec les médicaments classiques [29].

Aujourd'hui, un haut pourcentage de sujets montre une amélioration substantielle quand ils sont traités par des médicaments antipsychotiques à des doses efficaces et un temps définis. Cependant, ce traitement doit être à des traitements non pharmacologiques (il ya un manque) dans le but de favoriser l'observance thérapeutique, d'améliorer le vécu du patient et de palier aux déficiences psychosociales (remédiation cognitive, renforcement des habiletés sociales, réinsertion socioprofessionnelle) [29]. Certain médicaments (figure 10) tel que : largactil, neuleptil, piportil, dogmatil et clozapin ont été utilisés dans le cadre d'un traitement de la maladie [29].



Figure 10 : certain médicament de traitement de la schizophrénie [29].

II.8.2- Les techniques psychothérapeutique

-les psychothérapies de soutien: elles sont les plus utilisées et s'appuient sur une relation positive de soutien psychologique grâce à une attitude empathique et en donnant des conseils et des informations au patient et à sa famille [29]

- Les thérapies cognitivo- comportementales:

Elles ont pour but d'améliorer les symptômes déficitaires, le comportement social, les habilités pratique, l'autonomie et la communication interpersonnelle[29].

- les psychothérapies familiales:

Elles visent à améliorer le fonctionnement de certaine famille quand celui-ci s'avère pathogènes pour le malade[29].

- **la sociothérapie** : elle vise la réadaptation sociale de malade en envisageant des congés de maladie, une réorientation professionnelle, une formation professionnelle en milieu protégé, des ateliers thérapeutiques, des mesures de protection des biens de malade.

L'ensemble de ces mesures de réhabilitation s'inscrit dans le cadre d'un projet thérapeutique au sein d'une équipe pluridisciplinaire incluent des travailleurs sociaux, les médecins de première ligne, les médecins hospitaliers, les infirmières et les psychologues tout en collaborant avec la famille [21].

II.8.3- les stratégies thérapeutiques

-le traitement initial

La monothérapie est toujours préférée aux associations de neuroleptique. La dose de traitement est adaptée en fonction de l'évolution de la symptomatologie et des effets secondaires qui doivent être surveillés quotidiennement. Ainsi le neuroleptique peut-être associé à un traitement correcteur en fonction des effets secondaires, ou à un autre psychotrope en fonction de la symptomatologie (thym régulateur, benzodiazépines, hypnotiques) [29].

Les antipsychotiques atypiques ou "nouveaux antipsychotiques" sont mieux tolérés que le neuroleptique classique. Si le patient accepte un traitement oral et s'il a une assurance maladie (coût élevé de ces médicaments), on peut indiquer un antipsychotique en première intention en cas de résistance (attendre six semaines pour évaluer l'efficacité du produit), ou d'intolérance à deux ou trois neuroleptiques, un traitement par clozapine peut-être indiqué. L'électroconvulsion thérapie est réservée aux résistances aux médicaments (de 10 à 15 séances d'entretiens) [29].

Le traitement chimiothérapeutique doit s'inscrire dans un cadre de relation thérapeutique de confiance qui impliquera le malade et son entourage familial [29].

- le traitement au long cours

Il s'inscrit dans un projet "biopsychosocial", où toutes les mesures disponibles seront mobilisées pour éviter l'handicap, la désinsertion, les complications psychiatriques (surtout la dépression) et les rechutes.

Si possible privilégier des antipsychotiques atypiques en première intention à cause de leur bonne tolérance.

Donner le maximum d'informations au malade et sa famille pour garantir une alliance thérapeutique.

Associer des mesures psychothérapeutiques et socio-thérapeutiques [29].



Chapitre **III**

III.1. *Toxoplasma gondii* et schizophrénie

Dès la fin des années 1950, Minto et Roberts décrivent des patients atteints de toxoplasmose cérébrale initialement étiquetés schizophrènes. Même si cette étude ne porte que sur peu de cas, en 1966, Kramer montre qu'au moins 24 de 114 patients atteints de toxoplasmose aigue présentaient des troubles psychiatriques de type hallucination et idées délirantes.

Le toxoplasme est une cause importante d'avortement après une primo-infection (1^{ère} période de l'infection) chez la femme enceinte et la transmission de cette infection à travers le placenta au fœtus. Les symptômes de la toxoplasmose congénitale comprennent des changements anormaux de la taille ventriculaire, des classifications intracrâniennes, une surdité, des convulsions, une paralysie cérébrale, des lésions de la rétine et un retard mental et une d ficiency cognitive observées chez certaines personnes atteintes de schizophrénie [32].

III.2. Implication possible de la toxoplasmose dans l'hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie

Au cours de l'infection maternelle, le toxoplasme est transmis au fœtus par passage de placenta. La présence avant ou peu après l'accouchement d'un taux élevé dans le sérum maternelle d'Ac IgG anti-*T. gondii*, semble li r à un risque plus élevé (estimé de 2,61) de survenue ultérieure d'un trouble du spectre de la schizophrénie [32] est –elle une référence ? si c'est le cas, lui attribuée un numéro comme les autres références .Une autre étude montre que la présence de taux élevé d'Ac IgG anti-*T.gondii* dans le sérum des nouveaux nés est associée à une augmentation de risque de schizophrénie, avec un risque relatif estimée de 1,79% [33]. Ces études sont cohérentes avec l'hypothèse d'un impact neuro-développemental possible de *Toxoplasma gondii* contribuant à une augmentation de risque de survenue d'une schizophrénie.

Les mécanismes explicatifs proposés restent cependant spéculatifs, qu'il s'agisse :

1. De la toxicité directe de parasite.
2. De l'intervention d'une toxine produite par la toxoplasmose.
3. D'une altération du développement cérébral, conséquence de la réaction immunitaire induite par le parasite.

Cette réaction immunitaire pathogène pourrait cependant être aspécifique puisque d'autres infections prénatales augmentent le risque de survenue intérieure d'un trouble schizophrénique [34].

III.3. Schizophrénie et toxoplasmose (arguments cliniques et précliniques)

Les études des conséquences comportementales et neurobiologiques de l'infection par *Toxoplasma gondii* permettent de mieux comprendre la physiopathologie de cette infection et ainsi d'étudier la possibilité d'implication de *Toxoplasma gondii* dans la schizophrénie [35].

III.3.1. Infection par *Toxoplasma gondii* et modification de comportement

L'infection latente par *Toxoplasma gondii* est l'une des infections humaines les plus fréquentes. Elle a longtemps été considérée comme Asymptomatique en l'absence de la toxoplasmose congénitale. Cependant, l'étude de la toxoplasmose sur des animaux permet de mettre en évidence des symptômes neurologiques et des modifications comportementales. Les tremblements, l'incoordination motrice et les convulsions sont les principaux symptômes neurologiques observés chez ces animaux infectés [35].

Des modifications comportementales plus spécifiques ont été retrouvées dans les modèles murins, notamment une diminution de la néophobie et l'augmentation de l'activité motrice chez les rats infectés. L'infection par *Toxoplasma gondii* diminue également l'aversion innée des rats pour les phéromones de chat, alors que les autres comportements défensifs restent intacts. Les résultats d'infection latente de ce modèle encouragent la recherche de corrélats comportementaux avec l'infection latente chez l'homme [36].

Ainsi des études cliniques montrent des profils de personnalité différents entre les sujets infectés et les sujets sains.

Un quotient intellectuel plus faible chez les sujets infectés, ou encore des performances psychomotrices altérées également démontré dans d'autres études.

Les manifestations aiguës de l'infection par *Toxoplasma gondii*, comme la toxoplasmose cérébrale se manifeste par des symptômes neurologiques et psychiatriques [36].

III.3.2. Infection par *Toxoplasma gondii* et modification de la neurotransmission cérébrale

Des anomalies de la neurotransmission ont été identifiées lors d'études précliniques d'infection par *Toxoplasma gondii*. Une élévation de 14 % de taux de dopamine et de 40 % d'acide homovanillique (principales catabolite de la dopamine) a été constatée en cas d'infection chronique par *Toxoplasma gondii* chez la souris révèle une chute de 28 % de taux de noradrénaline, en cas de toxoplasmose aiguë. Ces résultats sont concordants, par analogie,

avec ceux retrouvés chez les sujets schizophrènes. Les hallucinations et les manifestations délirantes sont généralement attribuées à une hyperactivité de neurones dopaminergiques de la voie méso- limbique.

L'efficacité des traitements neuroleptiques sur les symptômes positifs serait la conséquence du blocage des récepteurs dopaminergiques de cette voie [37]. La levée de l'inhibition exercée par l'activité des neurones sérotoninergiques dopaminergiques pourrait participer aussi aux symptômes positifs [38].

Nous notons aussi un déficit en noradrénaline chez les sujets schizophrènes dans un modèle murin [39].

Dans d'autres études par contre, une diminution de la neurotransmission glutaminergique chez les sujets schizophrènes a été observée. Le glutamate jouait un rôle dans les symptômes positifs de la schizophrénie, le blocage de ces récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) majorant ces symptômes.

Schwarz et Hunter ont émis des hypothèses quand quoi l'infection par *Toxoplasma gondii* augmenterait la formation de KYNA dans le cerveau via l'activation des astrocytes. Cette augmentation serait dépendante d'une susceptibilité génétique, et chez les sujets schizophrènes serait à l'origine de l'inhibition de la neurotransmission glutamatergique jouant un rôle dans la production des symptômes positifs [40].



Figure 11 : Structure chimique d'acide kynurénique (Anonyme 3).

III.3.3. Infection par *Toxoplasma gondii* et tropisme cérébral

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

III.4. Un lien avec des troubles et des maladies neurologiques

En plus de ces dangers connus de plus en plus d'étude suspectent le risque d'autres maladies neurales et mentale liées au parasite, ce qui montre même si la personne infectée ne présente aucune symptomatologie initiale, quelque chose va se passer dans ce cerveau.

Le parasite est fréquemment associé à une multitude de modifications de comportement. Pratiquement tous les animaux à sang chaud peuvent être infectés par *Toxoplasma gondii* et lorsque celui-ci pénètre dans leur corps et leur cerveau, des comportements inhabituels se produisent, par exemple : chez les rongeurs les animaux perdent apparemment leur aversion pour les odeurs de chat [41].

D'autres études suggèrent même que le parasite est associée à une augmentation des taux de suicide et toute une gamme de troubles neurologiques, notamment l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson [41].

III.5. Etude de schizophrénie en Algérie

Une première étude en Algérie a été faite dans l'établissement spécialisé des troubles psychiatriques (Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (Kraria Slimen) à Ain Abessa Sétif, par Med kezai et ses collaborateurs sur l'association entre une sérologie positive à *T. gondii* et la schizophrénie [42].

Soixante-dix (70) patients atteints de schizophrénie selon les critères du DSM-5 et 70 témoins sains ont fait l'objet de cette étude. Un court questionnaire sur l'âge, le sexe, la consanguinité des parents, les conditions socio-économiques, les antécédents familiaux, les antécédents médicaux, le niveau d'éducation, l'état matrimonial, le statut professionnel, les habitudes alimentaires et environnement partagé avec les animaux domestiques est rempli par les participants conformes et l'exclusion de ceux ayant des antécédents d'alcoolisme de tabagisme, de toxicomanie d'épilepsie, de retard mental, de traumatisme crânien, de chirurgie cérébrale, de méningite et d'encéphalite [42].

Une analyse quantitative des niveaux d'anticorps IgG anti- *T. gondii* est réalisée sur des sérums récupérés après prélèvements sanguins des différents patients. Les résultats sont considérés comme négatif ou positif à 2 AU/ml.

L'infection peut être identifiée par : PCR, immunofluorescence indirecte, détection de la production d'anticorps par ELISA [42].

III.5.1. Les tests biologiques

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose, selon le contexte clinique et le statut immunitaire du patient, sur la recherche d'anticorps spécifiques anti-toxoplasma et/ou sur la recherche directe du parasite ou de son ADN [43].

III.5.2. Techniques sérologiques

Les différentes techniques sérologiques utilisent soit des antigènes figurés (des antigènes surface : *T. gondii* entier, vivant ou fixé), soit des antigènes solubles qui proviennent de tachyzoïtes lysés ou bien des antigènes solubles recombinants [43].

III.5.2.1. Le Dye Test : Test au colorant Sabin Feldman, est un test au bleu de méthylène qui utilise des parasites vivants dans sa phase de reproduction rapide. Il est un test sérologique utilisé pour la première fois pour détecter les anticorps spécifiques de la toxoplasmose par Feldman et sabin (1948). C'est un test facile à appliquer dans les conditions de laboratoire pour diagnostiquer la toxoplasmose 1 à 2 semaines après l'infection [43].

Le test basé sur la présence de certains anticorps qui empêchent le colorant bleu méthylène de pénétrer dans le cytoplasme de toxoplasme organisée. Le sérum de patient est traité avec des trophozoïtes de toxoplasma e des compléments comme activateurs, puis incubé..après incubation, de bleu de méthylène est ajouté .ces des anticorps anti *T.gondii* sont présent dans le sérum, car ces Ac sont activé par les compléments et lysant la membrane parasitaire les trophozoïtes de toxoplasme ne sont pas colorés [43].

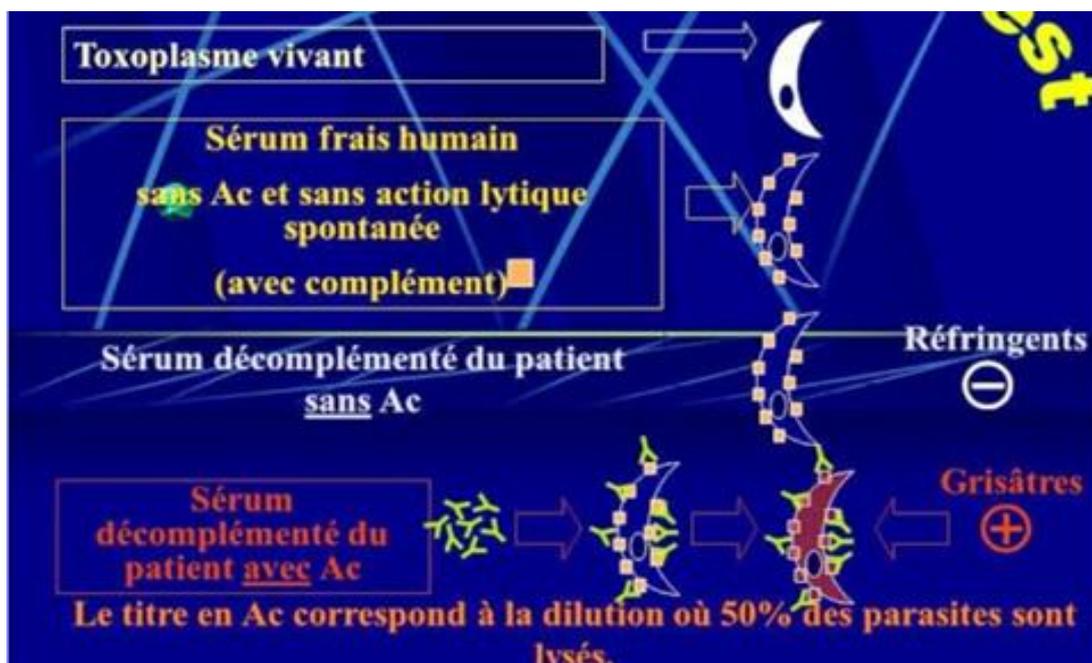


Figure 12 : Le principe de Dye-test (anonyme 4).

III.5.2.2. Immunofluorescence indirecte (IFI) : Cette technique utilise des tachyzoïtes fixés sur lame de verre auxquels ajoutés du sérum des patients à tester (méthode quantitative). La révélation s'effectue par une anti-immunoglobuline G ou M couplée à un marqueur fluorescent (lecture au microscope à fluorescence) , le résultat est rendu en UI/ml [43].

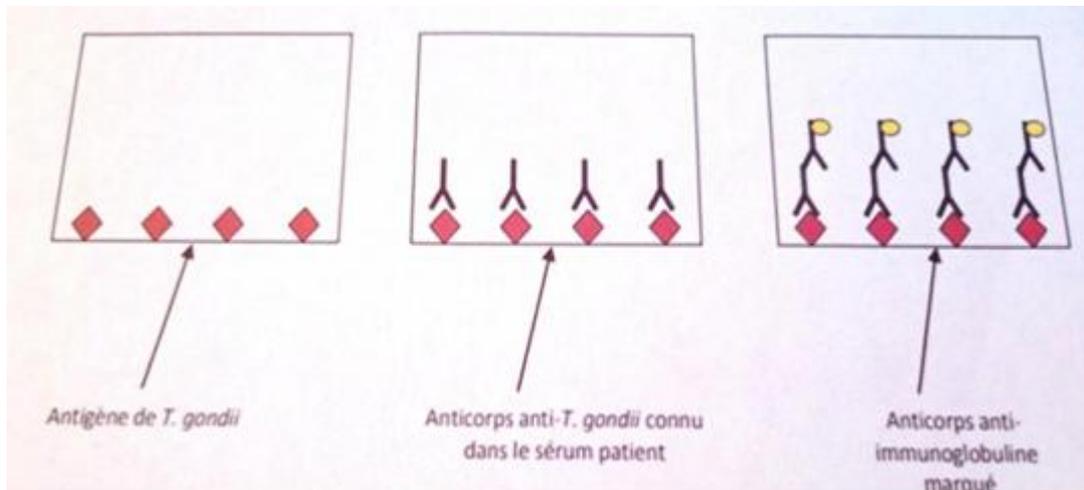


Figure 13 : Technique d'immunofluorescence (anonyme 5).

III.5.2.3. Test d'agglutination

-Agglutination direct : Cette technique consiste en une addition de dilutions sérielles du sérum à tester, à une suspension de parasites entiers dans des puits avec un fond en forme de U. Lorsque les parasites couvrent tout le fond du puits la réaction est positive, alors que s'ils sédimentent au fond, la réaction est négative. Le titre correspond à la dernière dilution donnant un voile couvrant 50% de la cupule. Cette méthode détecte à la fois Les IgG et les IgM [43].

probiologiste.blogspot.com

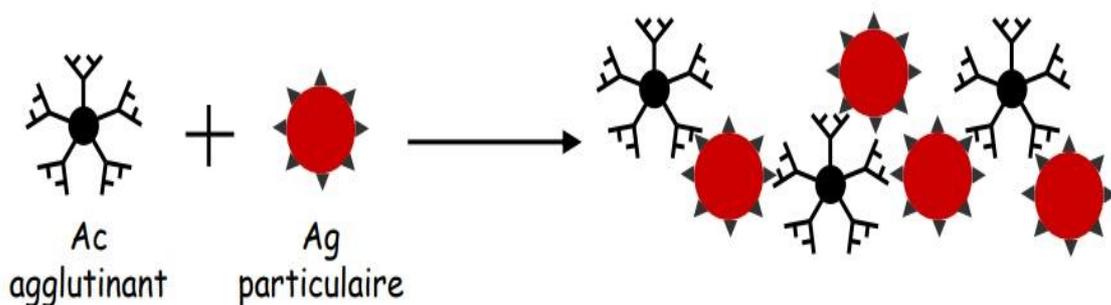


Figure 14 : Technique d'agglutination directe (anonyme 6).

-Agglutination direct haute sensibilité : La technique d'agglutination directe a été rendue plus sensible par l'addition de trypsine et plus spécifique par l'addition de 2-mercaptoéthanol (destruction des IgM). La technique ne détectant plus que les IgG. Il existe des tests commerciaux pour mettre en œuvre les techniques d'agglutination directe [43]

-Agglutination indirect : Ces méthodes utilisent des particules sensibilisées avec des antigènes de *T. gondii*. En présence d'anticorps spécifiques dans le sérum, ces particules s'agglutinent macroscopiquement. Elles sont usuellement faites de plastique, excepté pour l'hémagglutination qui utilise des érythrocytes d'origine animale. Le test d'agglutination au latex est facile à réaliser et sensible. La lecture se fait à l'œil nue en quelque minute. Ce test est cependant sujet aux phénomènes de zone (résultat négatif en présence d'anticorps à titre élevés) et ne permet de distinguer les différents iso types d'anticorps [43].

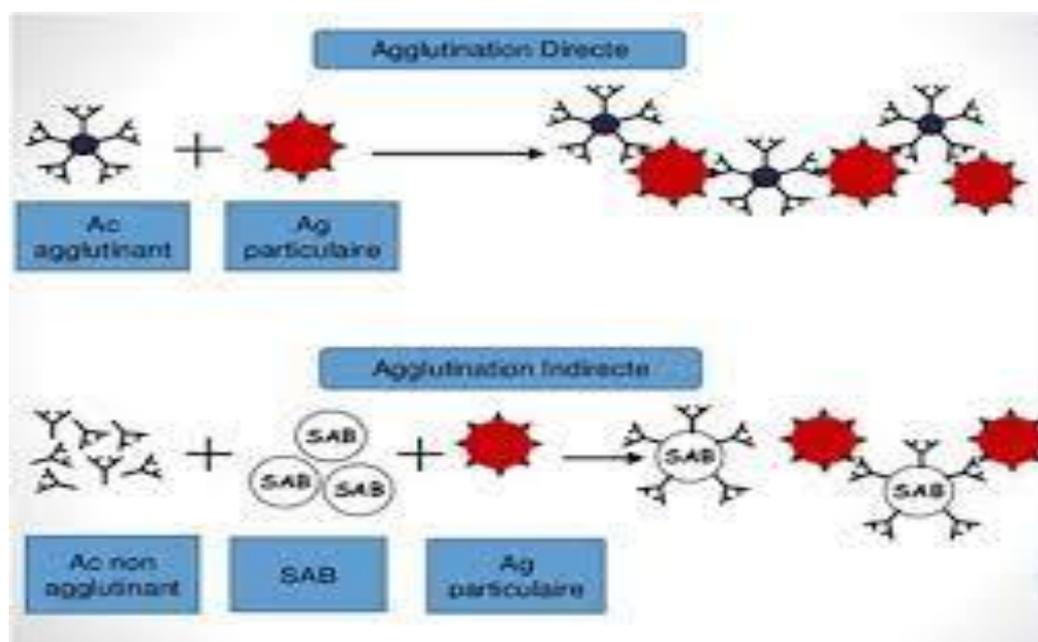


Figure 15 : Technique d'agglutination indirecte (anonyme 7).

- **Tests immunoenzymatiques**

Ce sont des techniques quantitatives permettant de rendre des résultats en UI/ml, elles sont fiables, rapides et reproductibles. Ces tests sont, majoritairement utilisés en routine pour le dépistage de la toxoplasmose, car ils sont automatisés et faciles à mettre en place [44].

Principe d'analyse : La détermination immunoenzymatique des anticorps IgG contre *Toxoplasma gondii* est basée sur la technique d'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Sur une phase solide, des antigènes de *T. gondii* (tachyzoïtes lysés ou recombinants) sont fixés sur le sérum du patient puis un conjugué constitué des anticorps anti-

immunoglobulines marqués sont ajoutés. La révélation par un substrat, après interaction spécifique avec le conjugué entraîne la formation d'un signal qui peut être un produit coloré (exprimé en DO et mesuré par une spectrophotométrie lors d'une ELISA) [44].

Les plaques en puits sont recouvertes d'antigènes de *Toxoplasma gondii* pour attacher les anticorps correspondants du spécimen. Après le lavage des puits afin d'enlever l'échantillon détaché, l'anti-humain IgG conjugué à HRP (horseradish peroxidase) est ajouté. Ce conjugué s'attache aux anticorps spécifiques pour *Toxoplasma gondii*, le complexe immun constitué par le conjugué attaché est visualisé en ajoutant le substrat de Tetramethylbenzidine (TMB) qui donne un produit de réaction bleu. L'intensité de ce produit est proportionnelle à la quantité d'anticorps IgG spécifiques pour *toxoplasma gondii* dans le spécimen.

De l'acide sulfurique est ajouté pour arrêter la réaction. Ceci produit une couleur jaune. L'absorbance à 450 nm est lue en utilisant un lecteur de plaque (microwelle plate reader) d'ELISA [44].

Le test comporte quatre étapes principales :

***fixation de l'antigène** : l'antigène connu, spécifique à l'anticorps recherché est incubé sur une microplaque. Les antigènes vont se fixer de manière électrostatique au fond des puits, ensuite lavés pour enlever les antigènes non fixés.

***Fixation de l'anticorps à doser** : on incube notre échantillon à doser (sérum contenant l'anticorps) ainsi que nos standards (solution contenant des concentrations connues d'anticorps). Les anticorps spécifiques vont se fixer aux antigènes. Un lavage des puits est nécessaire pour enlever les anticorps non fixés.

***Fixation de l'anticorps de détection** : On incube ensuite un anticorps secondaire couplé à une peroxydase. C'est un anti IgG qui va donc reconnaître l'anticorps primaire. Un lavage des puits est nécessaire pour enlever les anticorps secondaire non fixés.

***Révélation** : On incube un substrat spécifique à l'enzyme qui, si la réaction est positive (présence de l'anticorps recherché), va être transformé et induire une coloration bleue. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'enzyme [44].

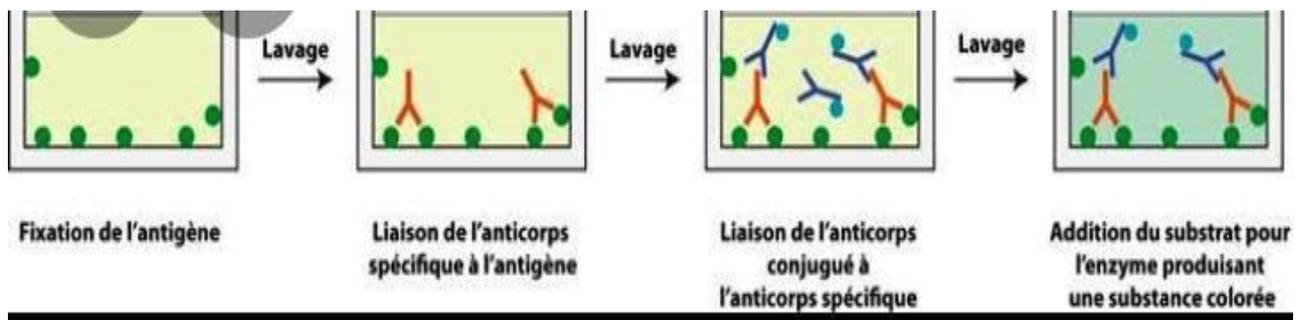


Figure 16 : Les étapes principales de test d'ELISA (anonyme 8).

III.5.3. Recherche de l'ADN du parasite par PCR (polymérase Chaîne Réaction)

La recherche des acides nucléiques du parasite : les techniques d'amplification génique (PCR et PCR en temps réel) permettent de mettre en évidence l'ADN Toxoplasmique dans différents prélèvements et ceci dans des délais rapides. La PCR réalisée dans le liquide amniotique a amélioré nettement le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale. La PCR permet également la détection de *T. gondii* dans le sang, le tissu cérébral, le LCR ou LBA apportant ainsi une aide précieuse pour poser le diagnostic de toxoplasmose chez un patient immunodéprimé [44].

Les résultats montrent que les personnes de moins de 38 ans atteintes de schizophrénie sont 2,715 fois plus susceptibles d'avoir un anti- *T. gondii* positive que ceux sans schizophrénie. Les personnes de plus de 38 ans atteintes de schizophrénie ne sont que 1,270 fois plus susceptibles d'avoir un anti- *T. gondii* sérologique positive par rapport aux témoins [44].

Alors la séroprévalence de *T. gondii* augmente avec l'âge chez les témoins, cette association n'a pas été observée chez les patients atteints de schizophrénie ; qui présentent un pourcentage élevé de sujets séropositifs de moins de 38 ans suggérant que l'infection à *T. gondii* peut favoriser l'apparition de la schizophrénie [44].

Les résultats n'ont pas montré de relation significative entre le statut infection à *T. gondii* et le sexe, le statut socio-économique, les contacts avec les chats et l'état d'emploi.

Le taux d'infection par *T. gondii* chez les patients schizophrènes était statiquement plus élevé que chez les témoins ; ces résultats suggèrent que l'infection à *T. gondii* augmente 2 fois le risque de développer une schizophrénie. Une augmentation significative de la séropositivité à *T. gondii* chez les patients schizophrènes de moins de 38 ans par rapport aux patients de plus de 38 ans révèle une association principale compatible avec une fréquence accrue prévue d'exposition au parasite avec le temps [44].

III.6. Une étude cas-témoins dans une population mexicaine a faible séroprévalence à toxoplasme

Cinquante (10 femmes et 40 hommes) patients schizophrènes hospitalisés à l'hôpital public de santé mentale "Miguel Vallebuena" de Durango City, Mexique. Cet hôpital est le seul centre d'hospitalisation psychiatrique de l'Etat de Durango et est un centre de référence pour les patients psychiatriques des établissements de santé publics et privés de Durango [45].

Des sujet témoins (n=150) appariés à des patients selon l'âge, le sexe, le lieu de résidence (Durango City) et la race (ethnie métisse) ont été inclus dans l'étude [45].

Des échantillons de sérum des participants ont été obtenus et congelés à -20°C jusqu'à l'analyse. Les sérums ont été analysés par des critères qualitatifs et méthodes quantitatives pour les anticorps IgG de *T. gondii* avec le Kit de dosage immunoenzymatique disponible dans le commerce "IgG toxoplasmique". Les taux d'anticorps IgG de *T. gondii* ont été exprimés en unités internationales (UI)/ml, et un résultat égale ou supérieur à 8 UI/ml a été considéré comme positif. De plus, les sérums positifs pour les anticorps IgG de *T. gondii* ont été analysés par le test immunoenzymatique [45].

Pour les résultats des anticorps IgG de *T. gondii* ont été trouvés chez 10 (20%) des 50 patients schizophrènes, et chez 8 (5.3%) des 150 témoins. La différence dans ces séroprévalences était statistiquement significative (OR =4,44 ; IC à 95% : 1.49-13.37 ; p=0.003) [45].

Une séroprévalence significativement plus élevée des anti-*T. gondii* IgG chez les patients schizophrène que chez les témoins appariés selon l'âge, le sexe, le lieu de résidence et le groupe ethnique a été constaté. L'association de l'infection à *T. gondii* avec la schizophrénie est restée positive même après ajustement selon le lieu de naissance, la zone de résidence, le niveau socio-économique et le niveau d'éducation.

Nous avons effectué un ajustement avec de telles caractéristiques sociodémographiques car elles ont un impact sur la séroprévalence de l'infection à *T. gondii* dans plusieurs populations de notre environnement. Des séroprévalences élevées d'infection à *Toxoplasma gondii* ont été trouvées à Durango [46].

Ces résultats soutiennent une telle association puisqu'une fréquence significativement de taux d'IgG de *T. gondii* est supérieur à 150UI/ml chez les patients que chez les témoins (10% contre 2%, respectivement). Dans la plupart des groupes d'âge, les patients schizophrènes présentaient des séroprévalences d'infection à *T. gondii* plus élevées que les témoins. Cependant, seul le groupe d'âge de 41 à 50 ans présentait une prévalance significativement plus élevée d'infection à *T. gondii* chez les patients que chez les témoins.

La prévalence de l'infection à *T. gondii* était significativement plus élevée chez les patients atteints de schizophrénie simple que chez ceux souffrant de schizophrénie paranoïde [47].



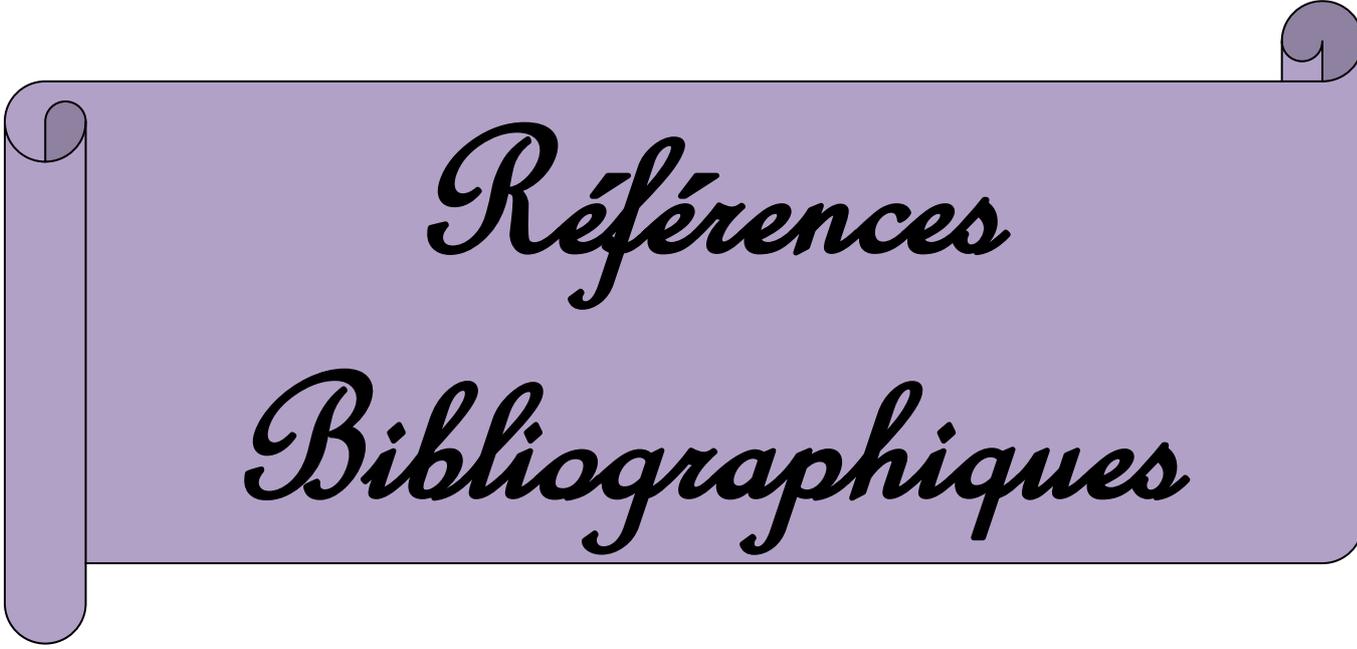
Des études épidémiologiques soutiennent l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie et l'implication de facteurs environnementaux tels que les infections précoces dans la survenue de cette pathologie. Une augmentation du risque de schizophrénie après contamination fœtale par *T. gondii* a été mise en évidence. Des études épidémiologiques sur l'association entre ces deux pathologies révèlent aussi l'existence d'un lien positif entre schizophrénie et séroprévalence des anticorps anti-toxoplasmose [24].

Au cours de l'infection par *T. gondii*, des modifications des comportements et de la neurotransmission ont été observées lors des études cliniques et précliniques effectuées d'une part, et sur la maladie « schizophrénie » d'autre part. Ces résultats rendent donc possible l'hypothèse d'implication de ce parasite dans le développement de la schizophrénie, sans pour autant la confirmer [5].

En effet, à l'heure actuelle, le rôle étiopathogénique de la toxoplasmose dans la survenue de la schizophrénie n'est pas déterminé et reste donc spéculatif. Plusieurs autres observations limitent les résultats présentés dans cette revue à savoir : l'absence de corrélation entre la répartition géographique des deux pathologies, l'absence de mise en évidence directe du parasite chez les patients schizophrènes, la séronégativité (pour les Ac. anti *T. gondii*) de la grande majorité des patients chez lesquels un diagnostic de schizophrénie est porté [42].

L'étude qui fait en Algérie ressort des résultats différents de ceux trouvés au Mexique en terme d'âge, les patients schizophrènes en Algérie présentaient des séroprévalences d'infection à *T.gondii* à l'âge de 38ans ou moins, contrairement au Mexique. Les caractéristiques sociodémographiques chez les populations mexicaines ont un impact sur la séroprévalence de l'infection à *T.gondii* et non pas pour celle de l'Algérie [43].

L'identification des mécanismes physiopathologiques induite par la toxoplasmose supposés contribuer à la survenue de la schizophrénie, permettrait une meilleure compréhension de cette dernière, même chez les sujets séronégatifs. Cela justifie la poursuite de l'étude des liens potentiels entre toxoplasmose et la maladie avec pour objectif d'adapter les méthodes de diagnostics et de développer de nouvelles techniques de prévention et de traitement de cette pathologie psychiatrique [46].



Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

- 1 **Jiang Y, Yuen .k.C, Jin X, Wang M , Chen N, Wu X , Ju J, Mei J, Shi Y,He M ,et al.(2013).**Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing .Am. J .Hum.Genet. p 249-263.
- 2 **Ellule P, Fond G. (2016).** Focus sur la schizophrénie : infection, auto-immunité et dysbiose intestinale. p 797-802
- 3 **Oscar A, Mendez Anita A, Koshy. (2017).** *Toxoplasma gondii*: Entry, association and physiological influence on the central nervous system. p 1-12
- 4 **Flegr J, et al. (2013).** Influence of latent *Toxoplasma* infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the *Toxoplasma*-human model in studying the manipulation hypothesis. p 127-133
- 5 **Tenter A.M, Heckeroth A.R, Weiss L.M. (2000)** *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. p 30-17
- 6 **.Dubey JP. (2010)** .Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. Exp Parasitol. p 10–25
- 7 **Aliments AAFdSd. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa; 2005. [www.anses.fr/Document MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf](http://www.anses.fr/Document/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf).**
- 8 **Dubey JP. (1998).** Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. Int JParasitol. P 28
- 9 **Ndiaye A, Nsiaye D, Sall ND. (2013).**Actuality of seroprevalence of Toxoplasmosis in women,Dog and Cat in Dakar in 2012.Open Science Repository Medicine . p 120-130
- 10 **Chouati L. (2020).** Contribution a l'étude de la toxoplasmose dans la wilaya de Guelma. Memoir de Master en Biologie 12-15-19-21
- 11 **Blaga R, Aubert D, Perret C, Geers R, Djokic V, Villena I et Boireau P. (2015).** Animaux réservoirs de *Toxoplasma gondii* : état des lieux en France. Revue Francophone Des Laboratoires. p 35-52
- 12 **. Denis F. (2002).** Les bactéries champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant Edition Jhon Libbey .Montrouge. p 318-327.
- 13 **Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. (2006).**The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis
- 14 **Mariem T. (2019).**Intérêt du diagnostic moléculaire des pathogènes intracellulaires; cas de la brucellose et de la toxoplasmose, thèse de doctorat en pharmacie .p 27-32
- 15 **Ajezenberg D, Came B, Demat M, Boukhari R, Darde M.L. (2007).** La toxoplasmose {guyanaise}. p51-60

Références Bibliographiques

- 16 **Belkacem L et Saidani S. (2015).** Séroprévalence de la toxoplasmose chez le sujet féminine à partir de 18 ans dans la wilaya de Tizi ousou. Mémoire master. p67.
- 17 **El Bouhali L. (2012).**Toxoplasmose et grossesse. Thèse de doctorat en médecine. Université sidi Mohamed ben Abdallah à Meknès. p 210.
- 18 **Bressière M H, Roques C, Berrebi A, Barre V, Caraux M et Seguela J P, (1992).** IgA antibody reponse during acquired and congenital toxoplasmosis Journal of clinical pathology.
- 19 **Mohamed A. (2020).**Toxoplasmose cérébrale dans le service de maladies infectieuse ; thèse de doctorat en médecine. p18-19
- 20 **Alerte V. (2008).** Prévalence de *Toxoplasma gondii* sur les animaux d'un parc Zoologique : séroprévalence est isolement du parasite. Thèse de doctorat. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.p130
- 21 **Melo MB, Jensen KD, Saeij. (2011).** *Toxoplasma gondii* effectors are master regulators of the inflammatory reponse.
- 22 **Henri D. (1982).** La maladie mentale : définition des Normaux versus celle des Déviants p189-193
- 23 DSM-III-R Psychiatric Diagnoses in Candidates for Epilepsy S.: Cognitive and Behavioral Neurology[Internet].LWW.
[http://journals.lww.com/cogbehavneurol/Fulltext/1994/04000/DSM III R Psychiatric Diagnoses in Candidates for.2.a.](http://journals.lww.com/cogbehavneurol/Fulltext/1994/04000/DSM_III_R_Psychiatric_Diagnoses_in_Candidates_for.2.a)
- 24 **.Corinne Dupuy. (2002)** .La schizophrénie une pathologie aussi fréquente que mal connue.Fondtion pour la recherche médicale
- 25 **Picchioni M , Muray RM.(2007)** schizophrenia Bmj. p 91-5
- 26 **Andrei S. (2013).** *La revue du praticien* volum 63
- 27 **Decker H. (1978).** The historical evolution of dementia praccox, in Phenomenology and treatement of schizophrenia, Sepectrum Publications
- 28 **Hardy-Baylé MC, Hardy P, Dantchev N. (1993)** Stratégies et moyens thérapeutiques en psychiatrie.
- 29 **Garrabé J. (2003).** Les empêcheurs de Tourner en Rond Ed
- 30 **Minto A, Roberts FJ. (1959)** the psychiatric complications of toxoplasmosis. *Lancet* 1 1180–2.
- 31 **Kramer W. (1966).** Frontiers of neurological diagnosis in acquired toxoplasmosis. *PsychiatrNeurolNeurochir.* p 43–64.

Références Bibliographiques

- 32 **Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, et al (2005).** Maternal Exposure to Toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Is J Psychiatry*
- 33 **Mortensen PB, Nørgaard-Pedersen B, Waltoft BL, et al. (2007) .**Early infections of *Toxoplasma gondii* and the later development of schizophrenia. *Schizophr Bull*; p33
- 34 **Grimwood B, O'Connor G, Gaafar HA. (1983).**Toxofactor associated with *Toxoplasma gondii* infection is toxic and teratogenic to mice. *Infect Immune* .p42
- 35 **Wastling J, Heap S, Ferguson D. (2000)** *Toxoplasma gondii*: keeping our guests under control. p47
- 36 **Flegr J, Zitkova S, Kodym P, Frynta D.(1996).** Induction of changes in human behavior by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*. *Parasitology*. p31
- 37 **Stahl SM, Shayegan DK. (2003)** the psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. *J Clin Psychiatry*. p 6–12.
- 38 **Linnér L, Wiker C, Wadenberg ML, et al. (2002).** Noradrenaline reuptake inhibition enhances the antipsychotic-like effect of raclopride and potentiates D2-blockage-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex of the medial prefrontal cortex of the rat.p27
- 39 **Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, et al. (2001)** .Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. p30.
- 40 **Schwarcz R, Hunter CA. (2007)** .*Toxoplasma gondii* and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenicacid *Schizophr Bull*.
- 41 **Adamec RE, Burton P, Shallow T, Budgell J. (1999).** NMDA receptors mediate lasting increases in anxiety-like behaviour produced by the stress of predator exposure, implications for anxiety associated with post-traumatic stress disorder. *PhysiolBehav*. p 65
- 42 **Kezai A, Lecoeure C et al. (2020)** Association between schizophrenia and *Toxoplasma gondii* infection in Alegria. p 2-5
- 43 **Villard O,Jung-Etienne J ,Cimon B,et al .(2011).** le réseau du centre national de reference de la toxoplasmose. Serodiagnostic de la toxoplasmose en 2010 :conduita tenir et interpretation en fonction de profils serologiques obtenues par les methode de depistage .feuillete de biologie .p :43-49
- 44 **Jenum p.a,Stray-Pedersen B.andGundersen A.G.(1997).** :Impoved Diagnosis of primary *toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of anti-toxoplasma immunoglobuline G avidity .*j.clin.microbiol*. p:35

Références Bibliographiques

- 45 Alvarado C ,David J ,Estrada S et al. (2010).**Toxoplasma gondii infection and schizophrenia :A case control study in a low toxoplasma seroprevalance Mexican population .p 2-4
- 46-Alvarado-Esquivel C, Liesenfeld O, Torres-Castorena A, Estrada-Martínez S, Urbina-Alvarez JD, Ramos-de la Rocha M, et al.(2010).** Seroepidemiology of Toxoplasma gondiionfectionin patients with vision and hearing impairments, cancer, HIV, or undergoing hemodialysis in Durango, Mexico. J Parasitol .p:96
- 47 Tamer GS, Dundar D, Yalug I, Caliskan S, Yazar S, Aker A. (2008).** The schizophrenia and Toxoplasma gondii connection: infectious, immune or both? AdvTher. p:25.

Les sites web:

Anonyme1:<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmykindofscience.com%2F2017%2F01%2F14%2Flife-under-the-microscope-toxoplasma-gondii>

Anonyme2: <https://www.google.com/search?q=la+schizophrenie&>

Anonyme3:<http://www.google.com/search:structure+chimique+d27%acide+kyreniqu>

Anonyme4:<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdocplayer.fr%2F21294781-Toxoplasme-et-grossesse>.

Anonyme5:<https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.snv.jussieu.fr%2Fbmedia%2FMitose%2F42fluoverte>.

Anonyme 6:http://reactions_precipitation_agglutination

Anonyme7:http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an03-reactions_precipitation_agglutination.pdf

Anonyme 8 : <https://www.bioutils.ch/protocoles/14-le-test-elisa>

Résumé

La schizophrénie est l'une des maladies psychiatriques les plus graves et invalidantes qui touche environ 1 % de la population adulte mondiale. L'étiologie de la schizophrénie est encore inconnue quoique des facteurs génétiques et environnementaux aient un rôle majeur dans son apparition. D'après des études épidémiologiques récentes, les agents infectieux peuvent contribuer à certains cas de la schizophrénie. En particulier, celles comportementales et neurochimiques qui suggèrent l'existence d'une association entre la schizophrénie et les antécédents de primo-infection par le *Toxoplasma gondii*, agent causal de la toxoplasmose avec une prévalence de 30% dans le monde. Cependant, quelques limites supposent à cette hypothèse dont l'absence de corrélation entre la répartition géographique des deux maladies et des preuves directes de la présence du parasite chez les patients schizophrènes. Néanmoins, l'identification des mécanismes physiopathologiques liés au parasite pourrait fournir une meilleure compréhension à l'issue de la schizophrénie. Des études sur le lien entre la toxoplasmose et la schizophrénie peuvent apporter des données intéressantes pour le diagnostic et le développement de nouveaux traitements pour ce trouble.

Mots clés : *Toxoplasma gondii*, Toxoplasmose, Schizophrénie, maladie psychiatrique.

Abstract

Schizophrenia is one of the most serious and disabling psychiatric disease affecting approximately 1% of the world's adult population. The etiology of schizophrenia is still unknown although genetic and environmental factors play a major role in its onset. According to recent epidemiological studies, infectious agents may contribute to some cases of schizophrenia. In particular, behavioral and neurochemical ones which suggest the existence of an association between schizophrenia and the antecedents of primary infection by *Toxoplasma gondii*, causative agent of toxoplasmosis with a prevalence of 30% in the world. However, there are some limitations to this hypothesis, including the lack of correlation between the geographic distribution of the two diseases and direct evidence for the presence of the parasite in schizophrenic patients. Nevertheless, the identification of the pathophysiological mechanisms linked to the parasite could provide a better understanding of the outcome of schizophrenia. Studies on the link between toxoplasmosis and schizophrenia may provide interesting data for the diagnosis and the development of new treatments for this disorder.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, Toxoplasmosis, Schizophrenia, psychiatric disease.

الملخص

الفصام هو أحد أخطر الأمراض النفسية وأكثرها إعاقة ، حيث يصيب ما يقرب من 1% من البالغين في العالم. لا تزال مسببات مرض انفصام الشخصية غير معروفة على الرغم من أن العوامل الوراثية والبيئية تلعب دورًا رئيسيًا في ظهوره. وفقًا للدراسات الوبائية الحديثة ، قد تساهم العوامل المعدية في بعض حالات الفصام. على وجه الخصوص ، العوامل السلوكية والكيميائية العصبية التي تشير إلى وجود ارتباط بين مرض انفصام الشخصية وسوابق العدوى الأولية عن طريق التوكسوبلازما ، العامل المسبب لمرض التوكسوبلازما مع انتشار 30 ٪ في العالم. ومع ذلك ، هناك بعض القيود على هذه الفرضية ، بما في ذلك عدم وجود ارتباط بين التوزيع الجغرافي للمرضيين والدليل المباشر لوجود الطفيل في مرضى الفصام. ومع ذلك ، فإن تحديد الآليات الفيزيولوجية المرضية المرتبطة بالطفيلي يمكن أن يوفر فهمًا أفضل لنتائج مرض انفصام الشخصية. قد توفر الدراسات حول الصلة بين داء المقوسات والفصام بيانات مثيرة للاهتمام لتشخيص وتطوير علاجات جديدة لهذا الاضطراب

الكلمات المفتاحية: التوكسوبلازما جوندي ، داء المقوسات ، الفصام ، المرض النفسي