

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 22 mars 2017
Par Mme Juliette CARON**

Toxoplasmose et schizophrénie : le lien existe-t-il vraiment ?

Membres du jury :

Président : ALIOUAT EI Moukhtar, Professeur des Universités, Laboratoire de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur : STANDAERT Annie, Maître de Conférences, Laboratoire de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre extérieur : TERNAUX François, Pharmacien Titulaire d'Officine, Pharmacie Ternaux, Maroeuil.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents :
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A ma directrice de thèse, Madame Annie STANDAERT,

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de la réalisation de cette thèse, merci pour votre soutien, votre gentillesse, votre écoute et votre disponibilité.

A mon président de thèse, Monsieur El Moukhtar ALIOUAT,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et merci d'avoir accepté de juger mon travail.

A Monsieur François TERNAUX,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, merci de m'avoir accueilli dans votre officine tout au long de mes études pour la réalisation de mes stages.

A Romain,

Merci de m'avoir soutenue, encouragée et supportée durant ces six années d'études. Merci pour ta patience, ton amour. Merci de faire partie de ma vie depuis maintenant sept ans. Je t'aime.

A mes parents,

Merci de m'avoir permis de faire ces études et merci d'avoir tout mis en œuvre pour que ces six années se passent dans les meilleures conditions.

A Léa, ma petite sœur,

Merci d'être là pour moi tout simplement.

A mes amies, connues sur les bancs de la fac, Pauline, Anaëlle, Justine, Marie, Valérie, Mélanie,

Merci pour ce soutien mutuel que l'on s'est apporté durant toute ces années, merci pour votre amitié, votre bonne humeur, merci pour toutes ces heures de cours qui m'ont parues moins longues grâce à vous et merci pour tous ces moments passés et à venir.

A Margaux,

Merci de faire partie de ma vie depuis bientôt vingt ans, merci pour tous ces moments inoubliables passés ensemble et ceux à venir, merci pour ton soutien. Ton amitié m'est très précieuse.

Aux pharmaciens et à leurs équipes qui m'ont accueilli au cours de mes stages ou de mes emplois étudiants, Monsieur François TERNAUX et Madame Béatrice DEMAILLY,

Merci pour votre gentillesse, merci de m'avoir appris les différentes facettes de ce métier.

A Monsieur Rémi MARLIERE,

Merci de m'offrir mon premier poste en tant que pharmacien

Liste des abréviations

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazole
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies 10^e version
COMT : Catechol-O-Methyl-Transferase
DHFR : DéHydroFolate Reductase
DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 4th edition
ECG : ElectroCardioGramme
ELIFA : Enzyme Linked ImmunoFiltration Assay
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
GABA : Acide- γ -Amino-Butyrique
GAD : Acide Glutamique Decarboxylase
GAT : GABA Transporter
IFI : ImmunoFluorescence Indirecte
ISAGA : ImmunoSorbent Agglutination Assay
KA : Kaïanate
LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique
MGG : May Grumwald Giemsa
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
NO : Monoxyde d'azote
PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale
PCR : Polymerase Chain Reaction
rTMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée
SNC : Système Nerveux Central
THC : TétraHydroCannabinol
TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

Sommaire

Remerciements.....	7
Liste des abréviations.....	8
Sommaire	9
Introduction	19
Partie 1 : La schizophrénie.....	20
I- Clinique de la schizophrénie.....	20
A- Sémiologie.....	20
1- Les signes positifs.....	21
a. Le délire schizophrénique.....	21
b. Les hallucinations et autres anomalies de la perception.....	21
1) Les hallucinations psychosensorielles	21
2) Les hallucinations intra-psychiques	22
i. Le syndrome d'automatisme mental.....	22
ii. Le syndrome ou délire d'influence	22
iii. Les hallucinations psychomotrices verbales	22
3) Autres anomalies de la perception.....	22
i. Illusions	22
ii. Les expériences anormales.....	22
2- Les signes négatifs	23
3- Dissociation et désorganisation	23
a. Désorganisation conceptuelle	24
b. Dissociation comportementale	24
c. Dissociation affective.....	25
4- Autres symptômes	25
a. Troubles de l'humeur.....	25
b. Troubles anxieux	25
B- Modes de début de la schizophrénie	25
1- Débuts aigus	26
2- Débuts insidieux.....	26
3- Age de début de la schizophrénie	27
C- Les différentes formes cliniques de schizophrénie	27
1- Schizophrénie paranoïde.....	27
2- Schizophrénie désorganisée ou hébéphrénique	27
3- Schizophrénie catatonique	28

4-	Schizophrénie indifférenciée.....	28
5-	Schizophrénie résiduelle.....	28
6-	Schizophrénie simple.....	28
7-	Schizophrénies pseudo-névrotiques et dépressions post-psychotiques...	28
8-	Schizophrénie dysthymique.....	28
D-	Evolution clinique	28
II-	Physiopathologie	29
A-	Généralités sur les systèmes de neurotransmission	29
1-	Le système dopaminergique.....	29
2-	Le système sérotoninergique.....	29
3-	Le système glutamatergique.....	30
4-	Le système GABAergique.....	30
5-	Le système noradrénergique	30
6-	Le système cholinergique	31
7-	Le système histaminergique	31
B-	Anomalies des structures neuronales.....	31
C-	Anomalies de la neurotransmission	32
1-	Anomalies de la transmission dopaminergique	32
2-	Anomalies de la transmission sérotoninergique	32
3-	Anomalies de la transmission glutamatergique	32
4-	Anomalies de la transmission GABAergique.....	33
5-	Anomalies de la transmission noradrénergique	33
6-	Anomalies de la transmission cholinergique	33
7-	Anomalies de la transmission histaminergique	33
D-	Anomalies morphologiques dans la schizophrénie.....	34
III-	Diagnostic de la schizophrénie	34
A-	Comment poser le diagnostic de schizophrénie ?	34
B-	Diagnostic différentiel	35
IV-	Traitements de la schizophrénie	35
A-	Traitements médicamenteux.....	35
1-	Classification des molécules utilisées.....	36
a.	Classification pharmacologique.....	36
1)	Les neuroleptiques.....	36
2)	Les antipsychotiques atypiques	36
b.	Classification chimique des neuroleptiques et des antipsychotiques atypiques	36
2-	Mécanisme d'action	37

a.	Mécanisme d'action des neuroleptiques	37
b.	Mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques	38
3-	Effets indésirables.....	39
a.	Effets indésirables des neuroleptiques.....	39
1)	Effets indésirables fréquents et prévisibles.....	39
i.	Effets psychiques.....	39
ii.	Effets neurologiques	40
iii.	Effets neurovégétatifs	40
iv.	Effets métaboliques	40
3)	Effets indésirables rares et imprévisibles.....	40
b.	Effets indésirables des antipsychotiques atypiques.....	41
1)	Les différents effets indésirables rencontrés	41
i.	Les effets indésirables extrapyramidaux	41
ii.	Le syndrome métabolique.....	41
iii.	La prise de poids.....	41
iv.	Le diabète	41
v.	Les anomalies lipidiques.....	41
vi.	L'hyperprolactinémie.....	42
vii.	Les effets indésirables cardiaques.....	42
viii.	Les effets indésirables hématologiques	42
2)	Les effets indésirables spécifiques à chaque molécule.....	42
3)	Surveillance.....	42
4-	Perspectives thérapeutiques	43
B-	Thérapeutiques non médicamenteuses.....	43
1-	Electroconvulsivothérapie	43
2-	Stimulation magnétique transcrânienne	43
C-	Thérapeutiques psychologiques et sociologiques	44
1-	Thérapies cognitives et comportementales	44
2-	Réhabilitation psychosociale	44
a.	Réhabilitation, remédiation cognitive.....	44
b.	Entraînement des compétences sociales.....	45
c.	Psychoéducation	45
D-	Stratégie thérapeutique.....	46
1-	Traitement d'un premier épisode aigu	46
a.	Traitement médicamenteux	46
1)	Choix de la molécule	46
2)	Situations particulières	47

i. Patient agité	47
ii. Prise en charge des symptômes négatifs.....	47
iii. Prise en charge de la dépression	47
b. Traitement psycho-social.....	47
2- Stratégie en cas de réponse incomplète avec les traitements de première intention	48
a. Les causes d'une réponse incomplète au traitement.....	48
b. Conduite à tenir en cas de réponse incomplète au traitement.....	49
1) Changement de thérapeutique.....	49
2) Augmentation de la posologie.....	49
3- Traitement des schizophrénies résistantes	49
a. Stratégie classique	49
b. Mise en place de traitements adjuvants	50
c. Association d'antipsychotiques	50
4- Traitement d'entretien	51
a. Situation nécessitant un traitement de maintenance	51
b. Le traitement médicamenteux antipsychotique de maintenance	51
c. Le traitement psychosocial de maintenance	52
V- Epidémiologie	52
A- Prévalence de la schizophrénie	52
B- Incidence de la schizophrénie.....	52
VI- Etiologies de la schizophrénie.....	53
A- Facteurs génétiques.....	53
1- Cas familiaux de schizophrénie	53
2- Gènes impliqués dans la schizophrénie	53
3- Mutations génétiques.....	53
B- Facteurs environnementaux.....	54
1- Facteurs socio-démographiques	54
a. Vie en milieu défavorisé	54
b. Migration et densité ethnique	54
c. Lieu de naissance et urbanicité.....	55
2- Traumatismes infantiles.....	56
3- L'exposition à des substances toxiques	56
a. Exposition au cannabis.....	56
b. Exposition à des agents chimiques	60
C- Facteurs de risque au cours de la vie fœtale.....	60
1- Facteurs nutritionnels et carences alimentaires	60

2- Saisonnalité des naissances	61
3- Stress maternel pendant la grossesse	63
4- Complications obstétricales	63
5- Rôle des agents infectieux.....	64
a. Rôle des virus.....	64
1) Infection par le virus de la grippe	64
2) Infection par le Bornavirus	65
3) Infection par le virus de la rubéole	65
4) Infection par l'herpes virus de type 2	65
b. Rôle des bactéries.....	65
c. Rôle de <i>Toxoplasma gondii</i>	65
Partie 2 : La Toxoplasmose, une pathologie causée par un parasite : <i>Toxoplasma gondii</i>	66
I- <i>Toxoplasma gondii</i> : généralités et classification	66
A- Classification	66
B- Historique	66
1- La découverte de <i>Toxoplasma gondii</i>	66
2- Découverte des modes de contamination	67
C- Répartition géographique et épidémiologie de la schizophrénie	67
1- Répartition géographique.....	67
2- Epidémiologie.....	68
a. Systèmes de surveillance de la toxoplasmose	68
b. Epidémiologie de la toxoplasmose dans la population générale en France	69
c. Epidémiologie de la toxoplasmose chez les femmes enceintes	69
d. Epidémiologie de la toxoplasmose chez le patient VIH+	70
D- Morphologie et biologie du parasite	70
1- La forme tachyzoïte	70
2- La forme bradyzoïte	71
3- Les kystes	71
4- Les oocystes	72
E- Les différents génotypes de <i>Toxoplasma gondii</i>	72
II- Cycle de <i>Toxoplasma gondii</i>	73
A- Cycle complet chez l'hôte définitif	74
1- Reproduction asexuée ou schizogonie.....	74
2- Reproduction sexuée ou gamogonie	75
B- Cycle asexué, incomplet chez l'hôte intermédiaire	76

C-	Modes de contamination	78
1-	Les sources du danger	78
2-	Les différents modes de contamination	78
3-	La transmission par ingestion de kystes tissulaires.....	79
4-	La transmission par les oocystes.....	79
5-	La transmission par passage transplacentaire	80
6-	Transmission par greffes d'organes	80
III-	Physiopathologie et réaction immunitaire au cours de la Toxoplasmose.....	81
A-	Physiopathologie de la toxoplasmose.....	81
B-	Réactions immunitaires au cours de la toxoplasmose.....	82
1-	Généralités sur la réponse immunitaire au cours de la toxoplasmose.....	82
2-	Réponse immunitaire innée	82
a.	Rôle des cellules dendritiques.....	83
b.	Rôle des monocytes et des neutrophiles	83
3-	Réponse immunitaire adaptative	83
4-	Réponse immunitaire humorale.....	84
IV-	Clinique de la toxoplasmose	85
A-	La maladie toxoplasmique : généralités.....	85
B-	Toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent	86
1-	Formes inapparentes	86
2-	Toxoplasmose subaiguë bénigne	86
3-	Toxoplasmose aiguë grave.....	87
C-	Toxoplasmose congénitale	87
1-	Généralités sur la toxoplasmose congénitale.....	87
2-	Toxoplasmose congénitale grave	89
a.	Formes neurologiques.....	89
b.	Forme oculaire.....	90
c.	Formes viscérales.....	90
3-	Toxoplasmose congénitale bénigne	90
4-	Toxoplasmose congénitale latente ou infra-clinique.....	90
D-	Toxoplasmose chez les patients immunodéprimés	91
1-	Toxoplasmose chez les immunodéprimés : généralités.....	91
a.	En cas de déficit immunitaire acquis (SIDA)	91
b.	En cas de déficit immunitaire iatrogène (greffes).....	92
2-	Toxoplasmose localisée.....	92
a.	Localisation cérébrale.....	92
b.	Localisation oculaire	92

c.	Localisation pulmonaire	92
d.	Autres localisations isolées	93
3-	Toxoplasmose disséminée	93
E-	Toxoplasmose oculaire	93
V-	Diagnostic biologique	94
A-	Généralités sur les méthodes diagnostiques utilisées dans la toxoplasmose	95
1-	Mise en évidence du parasite	95
a.	Recherche directe.....	95
b.	Techniques indirectes.....	95
1)	Inoculation à l'animal.....	95
2)	Culture cellulaire.....	95
c.	Biologie moléculaire	96
2-	Méthodes de diagnostic sérologique	96
a.	Cinétique des anticorps au cours de l'infection.....	96
b.	Méthodes de détection des IgG et des IgM spécifiques	97
1)	Méthodes utilisées pour la titration des IgG.....	97
2)	Méthodes utilisées pour la titration des IgM.....	97
c.	Méthodes complémentaires de diagnostic indirect	98
1)	Mesure de l'avidité des IgG.....	98
2)	Mesure des IgA spécifiques	98
3)	Profils immunologiques comparés	98
d.	Titres significatifs	98
B-	Stratégie diagnostique en fonction de la situation clinique.....	98
1-	Diagnostic chez l'immunocompétent lors d'une toxoplasmose acquise ...	98
2-	Diagnostic de la toxoplasmose congénitale	99
a.	Diagnostic de la toxoplasmose acquise chez la femme enceinte.....	99
1)	Recherche d'IgG, d'IgM et d'IgA anti-toxoplasmiques.....	99
2)	Interprétation et conduite à tenir chez la femme enceinte	100
i.	Présence d'IgM et d'IgG	100
ii.	Absence d'IgM et d'IgG.....	101
iii.	Absence d'IgG et présence d'IgM.....	101
iv.	Présence d'IgG et absence d'IgM.....	101
v.	Présence d'IgG à un taux faible et absence d'IgM.....	102
b.	Diagnostic de la toxoplasmose chez l'enfant	102
1)	Diagnostic anténatal chez le fœtus	102
i.	Suivi échographique	103

ii.	Etude du liquide amniotique	103
iii.	Etude du sang de cordon.....	103
2)	Diagnostic à la naissance chez le nouveau-né et suivi sérologique chez l'enfant.....	103
i.	Diagnostic à la naissance	104
ii.	Suivi post-natal.....	105
3-	Diagnostic de la toxoplasmose oculaire	105
4-	Diagnostic de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé.....	106
5-	Diagnostic différentiel.....	106
VI-	Traitement de la toxoplasmose	107
A-	Les médicaments utilisés	107
1-	Les inhibiteurs de la dihydrofolate reductase (DHFR) ou antifoliniques .	107
2-	Les sulfamides ou antifoliques.....	107
3-	Les macrolides.....	107
4-	Les hydroxynaphtoquinones.....	108
B-	Schémas thérapeutiques	108
1-	Toxoplasmose acquise	108
2-	Toxoplasmose congénitale	108
a.	Traitement de la femme enceinte.....	108
b.	Traitement du nouveau-né	109
3-	Toxoplasmose de l'immunodéprimé	111
4-	Toxoplasmose oculaire	112
VII-	Prophylaxie.....	112
A-	Aspects législatifs.....	112
B-	Prévention de la primo-infection.....	113
1-	Prévention chez le sujet immunocompétent.....	113
2-	Prévention chez le sujet immunodéprimé.....	113
3-	Prévention chez la femme enceinte.....	113
C-	Chimioprophylaxie.....	113
1-	Prophylaxie primaire	113
a.	Chez le patient VIH.....	113
b.	Chez un receveur séronégatif recevant d'un donneur séropositif.....	114
c.	Chez un receveur séropositif recevant d'un donneur séronégatif en cas de greffe de moelle.....	114
2-	Prophylaxie secondaire.....	114
D-	Mesures hygiéno-diététiques	114
1-	Pour éviter l'infection par les kystes	114

2- Pour éviter l'infection par les oocystes	115
Partie 3 : Quel lien existe-t-il entre la toxoplasmose et la schizophrénie ?.....	116
I- Pourquoi rechercher un lien entre la schizophrénie et l'infection par <i>T. gondii</i> ?	116
II- Les différentes études menées montrant un lien entre l'infection par <i>T. gondii</i> et l'apparition de la schizophrénie.....	116
A- Modifications comportementales et psychologiques induites par <i>Toxoplasma gondii</i>	116
1- Etudes chez les rats et les souris	116
a. L'infection par <i>Toxoplasma gondii</i> transforme l'aversion pour l'odeur des chats en une légère attirance.....	116
b. D'autres modifications comportementales sont-elles possibles chez le rat et la souris infectés par <i>Toxoplasma gondii</i> ?.....	121
c. Conclusion	125
2- Etudes chez les hommes.....	125
a. Augmentation du risque d'accidents de la route chez les sujets avec une toxoplasmose latente	126
b. Modifications des performances psychomotrices : perte de la concentration et augmentation du temps de réaction ?.....	129
c. Modifications du caractère et du psychisme	129
d. Modifications des capacités cognitives	130
e. L'infection par <i>Toxoplasma gondii</i> est susceptible de provoquer un retard mental et une baisse du QI	130
3- Pourquoi le parasite cherche-t-il à modifier le comportement de ses hôtes ?	131
B- Exposition aux chats durant l'enfance chez les individus schizophrènes ..	132
C- Présence d'Anticorps anti <i>T. gondii</i> chez les patients schizophrènes	134
1- Historique des études menées recherchant des anticorps anti- <i>Toxoplasma gondii</i> chez des individus schizophrènes	134
2- Recherche des anticorps chez des patients avant le début de la maladie	138
3- Les études menées chez les mères de patients schizophrènes au cours de leur grossesse	139
D- Les symptômes de la schizophrénie retrouvés chez les individus ayant fait une toxoplasmose.....	139
E- Similitudes épidémiologiques entre toxoplasmose et schizophrénie.....	140
1- Aspects génétiques.....	140
2- Age d'apparition	140
3- Disparité entre les hommes et les femmes	141
4- Situation socio-économique et familles nombreuses	141

5-	Lien avec l'accouchement d'un enfant mort-né	141
6-	Association entre la répartition géographique de la schizophrénie et la prévalence de la toxoplasmose	141
7-	Association entre la répartition géographique de la schizophrénie et celle des chats	142
8-	Lien historique entre la schizophrénie et la proximité avec les chats	143
III-	Mécanismes par lesquels <i>Toxoplasma gondii</i> peut induire la schizophrénie	143
A-	Mécanisme histopathologique.....	143
B-	Modulations neurologiques	143
1-	Atteinte des cellules gliales.....	143
2-	Atteinte des neurotransmetteurs.....	144
3-	Modulation de l'anxiété	145
C-	Mécanismes immunologiques.....	145
1-	Atteinte des lymphocytes TCD8	145
a.	Le lien entre la toxoplasmose et la schizophrénie : l'épuisement du taux de lymphocytes TCD8	145
b.	Le lien entre dopamine et les lymphocytes TCD8.....	146
c.	Le rôle potentiel d'une hyperactivation des lymphocytes TCD8	148
2-	Élévation du taux de certaines cytokines	150
D-	Les génotypes de <i>Toxoplasma gondii</i> impliqués dans l'apparition de la schizophrénie	150
IV-	Les implications en thérapeutique.....	150
A-	Les antipsychotiques utilisés dans le traitement de la schizophrénie ont aussi des effets contre les protistes	150
B-	Les agents anti-toxoplasmose : une nouvelle perspective thérapeutique pour le traitement de la schizophrénie ?	151
C-	Les molécules agissant sur les lymphocytes T CD8	152
	Conclusion	153
	Bibliographie	154

Introduction

La schizophrénie est une maladie qui va se caractériser par la présence de signes positifs (tels que des délires et des hallucinations), de signes négatifs (tels qu'un émoussement affectif, une pauvreté du discours, une avolition, un retrait social ou un déficit de l'attention) mais également par une perte de l'unité psychique appelée désorganisation ou dissociation. En fonction de la présence plus ou moins importante de ces différents symptômes, on distinguera 8 formes cliniques de schizophrénie. C'est une maladie qui va principalement être due à des anomalies des systèmes de neurotransmission avec en tête des anomalies de la transmission dopaminergique. Différents facteurs pourront être à l'origine de ces anomalies de la neurotransmission. En effet, la schizophrénie est une maladie multifactorielle qui va avoir besoin pour émerger d'une interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Parmi ces facteurs environnementaux, les facteurs les plus souvent évoqués comme étant responsables de l'apparition de la schizophrénie sont le cannabis, mais aussi l'infection par un parasite : *Toxoplasma gondii*.

Toxoplasma gondii est un parasite cosmopolite qui a comme hôte définitif les félidés, et en particulier le chat qui va abriter la reproduction sexuée du parasite. Hormis le chat, *T. gondii* pourra infecter d'autres mammifères homéothermes, notamment l'Homme. L'Homme infecté développera une toxoplasmose qui sera bénigne dans la plupart des cas. Cependant, c'est une pathologie qui pourra être grave chez certains patients, notamment chez les sujets immunodéprimés et chez les femmes enceintes en cas de transmission au fœtus. Chez ces patients, le parasite provoquera dans la plupart des cas des formes de toxoplasmose neurologiques ou oculaires.

Ainsi, on peut être amené à se demander quel est le lien entre la schizophrénie, un trouble psychiatrique, et la toxoplasmose, une maladie parasitaire. Après avoir décrit la schizophrénie dans un premier temps puis la toxoplasmose dans un second temps, nous verrons que des liens sont possibles entre ces deux pathologies.

En effet, *Toxoplasma gondii* entraîne chez les animaux et chez les Hommes des modifications du comportement. De plus, il a été montré que les individus schizophrènes ont pour la plupart été exposés aux chats durant leur enfance et que des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* sont retrouvés chez ces patients. Ensuite, certains symptômes de la schizophrénie ont été observés chez des patients ayant fait une toxoplasmose. Enfin, on a pu observer de nombreuses similitudes épidémiologiques entre ces deux pathologies.

Ainsi, en détaillant tous ces points dans une troisième partie, nous concluons quant à l'existence possible ou non d'un lien entre la toxoplasmose et la schizophrénie.

Partie 1 : La schizophrénie

La schizophrénie est une maladie caractérisée par un ensemble de symptômes dits positifs (tels que les délires ou les hallucinations), de symptômes négatifs et par des troubles du comportement et une désorganisation du psychisme. Ainsi, dans cette première partie, nous verrons quelles peuvent être les causes de la maladie, par quels symptômes elle se manifeste, quelle est sa fréquence et quels en sont ses traitements.

I- Clinique de la schizophrénie

A-Sémiologie

La PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) décrit 5 dimensions cliniques dans la schizophrénie : la dimension positive ou psychotique, la désorganisation ou dimension cognitive, la dimension négative, la dimension dépression ou anxiété/dépression, et enfin la dimension excitation ou impulsivité. Quant aux critères d'Andreassen, ils ne regroupent que les 3 premières dimensions, à savoir la dimension positive, la dimension négative et la désorganisation. (1)

Au cours de la phase prodromique, comme le montre la figure 1, on observe en premier lieu des symptômes négatifs qui ne seront pas diagnostiqués rapidement, retardant la prise en charge pour un premier épisode psychotique. A la fin de la phase prodromique (donc environ au bout de 5 ans), on verra apparaître les premiers symptômes positifs qui marqueront le début de la phase psychotique initiale. Ces symptômes positifs atteindront leur intensité maximum au bout d' 1 an environ et c'est à ce moment que l'on aura souvent la première admission. (2)

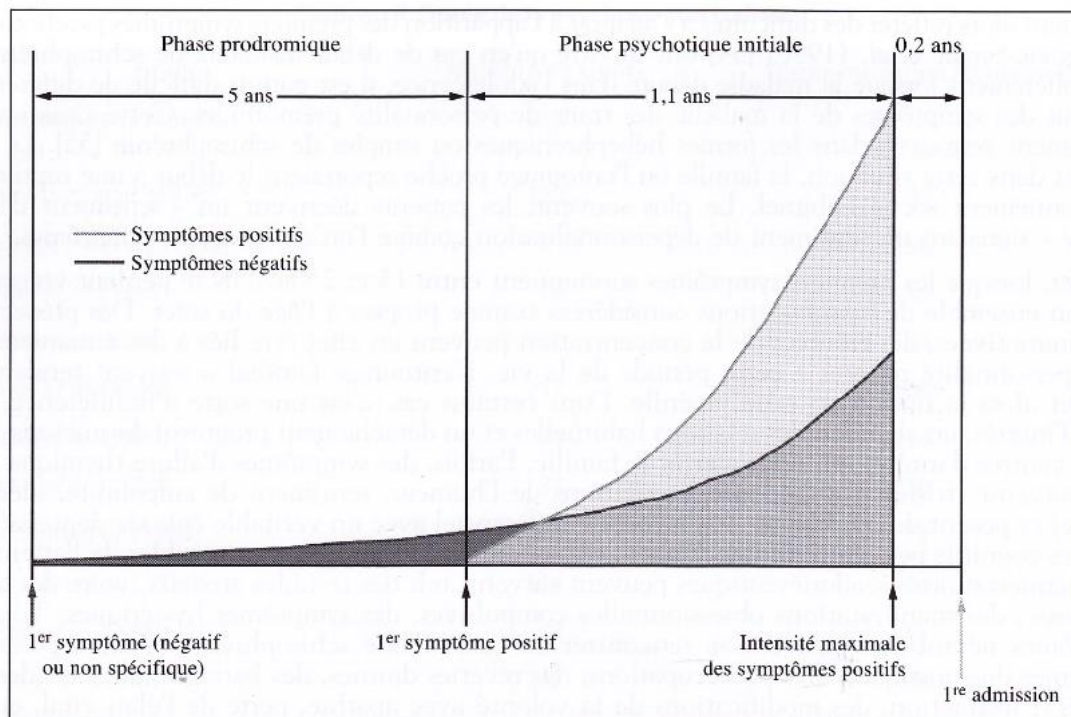


Figure 1 : Evolution chronologique des symptômes de la schizophrénie (selon Häfner et al., 1995) (2)

1- Les signes positifs

Les signes positifs regroupent les délires et les hallucinations.

a. Le délire schizophrénique

Selon Maurer et al., les signes positifs les plus précoces sont les idées délirantes de référence et de persécution. (2) Le délire est défini comme étant un trouble de la pensée (une distorsion ou une exagération de la pensée) entraînant une perte de contact avec la réalité. Plus de 90% des patients schizophrènes présentent des délires. Au cours du délire schizophrénique, le sujet a une idée, une conviction qu'il est impossible de contester et il est impossible de raisonner la personne. Pour le sujet schizophrène, il s'agit d'une « évidence » qui n'est pas partagée par autrui. Le délire schizophrénique est qualifié de paranoïde. C'est un délire flou, illogique et incohérent puisque le patient présente des idées extravagantes, invraisemblables, des croyances erronées mettant en jeu des interprétations fausses des perceptions ou des expériences et qui n'ont aucun lien entre elles. Dans la schizophrénie, les délires portent sur des sujets divers, hétérogènes tels que des idées de mégalomanies, des questions sur l'identité sexuelle, des thèmes de filiation ou encore des thèmes mystiques mais la thématique la plus fréquente est la persécution. Ces délires sont maintenant classés en trois catégories : les délires d'influence, les délires rapportés à soi et les délires de persécution. (1,3).

b. Les hallucinations et autres anomalies de la perception

Les hallucinations sont des distorsions ou des exagérations des perceptions. On entend donc par hallucination le fait d'entendre des voix, de voir des objets, des visages ou des animaux alors que personne d'autre ne les voit. Ces hallucinations peuvent concerner tous les sens. Elles sont retrouvées chez 75% des patients schizophrènes et 20% de ces patients souffrent d'hallucinations chroniques. (1,3)

1) Les hallucinations psychosensorielles

Les hallucinations les plus fréquentes sont les **hallucinations auditives**. Elles touchent environ 50% des patients. Le plus souvent, le patient entend des voix mais il peut également entendre des sons. Par exemple, le patient pourra évoquer des conversations entre deux ou plusieurs voix ou alors il entendra une voix qui commente ses faits et gestes. (1,3) Les **hallucinations visuelles** sont présentes chez 15% des patients schizophrènes. Le patient va alors percevoir des images simples, des phosphènes, des ombres ou encore des scènes visuelles complexes. Chez 5% des patients, on retrouve des **hallucinations tactiles** qui se manifesteront par des sensations de coups de vent sur le visage, de brûlures, de piqûres ou même de mouvements de reptation sous la peau. (3)

2) Les hallucinations intra-psychiques

Cette catégorie d'hallucinations regroupe : le **syndrome d'automatisme mental**, le **syndrome d'influence** et les **hallucinations psychomotrices verbales**.

i. Le syndrome d'automatisme mental

On retrouve dans cette catégorie l'**automatisme mental mineur** et l'**automatisme mental majeur**. Dans l'automatisme mental mineur, le patient a le sentiment que sa pensée lui est imposée de l'extérieur ou encore qu'une autre personne lui vole ou devine ses pensées, il a le sentiment de perdre le contrôle de sa pensée. (2,3) Quant à l'automatisme mental majeur, il rassemble l'automatisme mental mineur et des hallucinations acoustico-verbales. Le patient a l'impression que sa pensée est répétée, commentée ou ordonnée à haute voix. (3)

ii. Le syndrome ou délire d'influence

Il s'agit d'une idée délirante bizarre. Le patient a le sentiment d'être dirigé, de perdre le contrôle de son esprit ou de son corps, sa volonté est dominée et sa personnalité modifiée à distance. Par exemple, le patient pourra raconter qu'on lui a retiré ses organes et qu'on les a remplacés par ceux d'une autre personne. On y retrouve également des hallucinations acoustico-verbales. Lorsque le patient souffre de ce syndrome d'influence, le risque suicidaire, les blessures auto-infligées et l'agressivité sont plus importants. Trente-trois pour cent des patients schizophrènes présentent un syndrome d'influence leur demandant de faire du mal à quelqu'un, demande qui est suivie dans 6% des cas. (1,3)

iii. Les hallucinations psychomotrices verbales

Le patient souffrant de ce type d'hallucinations a l'impression qu'une autre personne parle avec ses organes. On distinguera ainsi les **hallucinations kinesthésiques verbales** : le patient formule des mots dans sa pensée sans les prononcer ; les **hallucinations verbales motrices complètes** : on voit chez le patient une ébauche de mouvement au niveau des lèvres, de la langue mais il ne parle pas ; et enfin les **impulsions verbales** dans lesquelles le patient prononce complètement les mots. (3)

3) Autres anomalies de la perception

i. Illusions

Les illusions correspondent à une perception déformée des objets. Dans la schizophrénie, ces illusions sont rares et non spécifiques. (3)

ii. Les expériences anormales

Dans les expériences anormales, on a une distorsion d'un objet réel mais sans modification de son identité. (3)

2- Les signes négatifs

On distingue les symptômes négatifs primaires et les symptômes négatifs secondaires. Les symptômes négatifs primaires correspondent au syndrome déficitaire. Dans les premiers épisodes de schizophrénie, ce syndrome déficitaire est présent à 15 % et dans les phases chroniques de la maladie, il est présent à 25-30%. Quant aux symptômes négatifs secondaires, il peut s'agir d'effets indésirables des neuroleptiques, ils peuvent être consécutifs aux symptômes positifs ou alors ils peuvent être environnementaux. (3). Les signes négatifs seront diagnostiqués tardivement. (2)

En 1985, Andreassen a classé les symptômes négatifs en 5 groupes :

- 1) **L'émoussement des affects** : Le patient schizophrène n'a aucune réaction aux événements, il ne présente aucune émotion que ce soit dans l'expression de son visage, dans l'intonation de sa voix (il parlera avec un ton monotone) ou encore dans son regard. En effet, son visage sera immobile, sa gestuelle et ses mouvements corporels seront réduits et le contact oculaire sera diminué. Le patient est figé et ne sourit pas. Sa capacité à exprimer des émotions est réduite. (1-3)
- 2) **La pauvreté du discours ou alogie** : Avoir une conversation avec un patient présentant ce trouble est difficile. En effet, le patient va mettre du temps avant de répondre à une question posée et il va y répondre brièvement, de façon évasive et interrompue. Le flux verbal est réduit. (1-3)
- 3) **Avolition ou apathie** : Le patient se montre incapable d'initier et de maintenir des activités. Il n'a pas d'énergie, il reste assis ou couché la plupart du temps. Il ne montre pas d'intérêt pour les activités sociales et le travail qu'il fait et bien souvent il ne va pas au bout de ce qu'il entreprend. De plus, le patient se néglige d'un point de vue hygiénique et au niveau de son apparence. (1-3)
- 4) **Anhédonie et retrait social** : Il va y avoir une perte d'intérêt pour les activités sociales, et de détente. Le patient n'éprouve plus de plaisir pour quoi que ce soit. (2,3)
- 5) **Déficit de l'attention** (3).

Aujourd'hui, une nouvelle classification des symptômes négatifs a été élaborée dans laquelle on ne retrouve plus que 2 catégories :

- 1) **L'atteinte de l'expression des affects**
- 2) **Le déficit motivationnel et volitionnel**

D'autres symptômes classés autrefois dans les signes négatifs (comme le déficit de l'attention, les sentiments inappropriés et la pauvreté du discours) seraient en réalité liés plus aux troubles cognitifs et à la désorganisation. De plus, il semblerait que l'anhédonie ne soit pas un symptôme négatif clé. (3).

3- Dissociation et désorganisation

On entend par désorganisation la perte de l'unité psychique. Cela regroupe un ensemble de symptômes qui peuvent affecter la cognition, les sentiments et le comportement. Il peut s'agir en effet de comportements bizarres, désorganisés, de troubles de la pensée ou de sentiments inappropriés. (3)

a. Désorganisation conceptuelle

Il s'agit de troubles du cours de la pensée. La désorganisation touche ici le côté dynamique de la pensée. Il est plus difficile pour le patient d'élaborer et d'exprimer ses pensées. Il y a donc une altération de la pensée et du langage. Tout ceci aura pour conséquence une réduction des capacités intellectuelles du patient. Cette désorganisation de la pensée se traduira par des réponses étranges, parfois incompréhensibles aux questions d'un interlocuteur. La désorganisation conceptuelle correspond à des « barrages ». C'est-à-dire que le patient va s'arrêter de parler au milieu d'une phrase et cet arrêt sera suivi d'un long silence puis il reprendra brutalement le cours de sa phrase soit en continuant son discours ou alors il pourra parler d'autre chose. On pourra également observer chez le patient schizophrène un ralentissement du rythme du discours (qui précédera le plus souvent un barrage). C'est ce que l'on appelle un « faltering ». Dans ce type de désorganisation, la structure et la forme du langage peuvent être atteintes. Le patient parle avec un débit variable, il pourra bégayer ou présenter des verbigérations. Dans d'autres cas, le patient sera muet ou alors son timbre de voix sera anormal. Cette altération du langage sera le reflet de la désorganisation psychique du patient. (3).

b. Dissociation comportementale

Il s'agit d'une inadéquation entre les pensées et les gestes du patient. Ainsi, le patient va hésiter lors de la traduction de ses pensées en geste ou alors il sera indécis dans les actions qu'il entreprendra. Le désordre mental du patient se traduira par une absence de lien, de coordination entre les différentes parties de son corps et entre sa pensée et ses actions. (3). Au cours de cette désorganisation du comportement, le patient pourra présenter des comportements infantiles qui pourront aller jusqu'à une agitation imprévisible. Ainsi, le patient aura des difficultés pour effectuer des comportements utilitaires tels que la préparation de repas, l'hygiène, la façon de s'habiller. Dans certains cas, le patient pourra présenter des comportements sexuels déplacés. (1)

La manifestation extrême de cette dissociation comportementale est le **syndrome catatonique**. C'est un syndrome qui associe à la fois des signes de catalepsie tels qu'une rigidité musculaire (le patient restera alors bloqué dans une attitude imposée), de négativisme ; et des troubles du comportement tels que stéréotypie, impulsions, écholalie et échopraxie. Au cours du syndrome catatonique, on distinguera : la **stupeur catatonique** et la **fureur catatonique**. Le patient présentant une stupeur catatonique sera inerte, négatif tandis qu'un patient atteint de fureur catatonique sera très agité, présentant même des signes d'auto-agressivité. En effet, il n'est pas rare de voir ces patients s'automutiler ou se suicider. Cette agitation pourra également amener les patients à avoir des conduites régressives telles que des impulsions sexuelles, un comportement coprophage ou encore des crises de boulimie. Dans de plus rares cas, le patient pourra également avoir un comportement hétéro-agressif l'amenant à assassiner des personnes. (3).

En dehors de la stupeur catatonique et de la fureur catatonique, le patient pourra également présenter : une **rigidité catatonique** (le patient va maintenir sa posture), un **négativisme catatonique** (le patient va présenter une résistance active à la mobilisation), un **maniérisme catatonique** (le patient prendra des postures bizarres), ou encore une **excitation catatonique** (le patient présentera des décharges motrices sans qu'il y ait eu de stimulation). (1)

c. Dissociation affective

D'un point de vue affectif, le patient sera pris d'une ambivalence, c'est-à-dire que cohabiteront chez lui des sentiments et des émotions contradictoires, ce qui compromettra sa vie sociale. Le patient pourra également exprimer des sentiments inadaptés aux situations. (3)

4- Autres symptômes

a. Troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur sont très importants dans la schizophrénie, ils sont présents chez 80% des patients schizophrènes présentant un premier épisode de la maladie. La dépression est trois fois plus fréquente chez les adolescents et les jeunes adultes présentant un premier épisode de schizophrénie. La dépression post-psychotique est une forme de dépression représentant la complication la plus fréquente d'un épisode aigu. La dépression représente également l'un des prodromes d'une rechute. (3)

b. Troubles anxieux

Les troubles anxieux sont très fréquents dans la schizophrénie. Les patients peuvent présenter des troubles paniques, une anxiété généralisée, des phobies ou encore des TOC (Troubles Obsessionnels Compulsifs). (3).

B-Modes de début de la schizophrénie

Comme le montre la figure 2, le début de la schizophrénie se fera selon une évolution en 4 phases. Il y aura en premier lieu la **phase prémorbide**. Il s'agit de la phase se déroulant de la naissance jusqu'à l'apparition des premiers signes précurseurs. Ensuite, on trouvera la **phase prodromique** qui est la phase dans laquelle on rencontre les premiers signes de la maladie. C'est la phase qui va des premiers signes précurseurs jusqu'à l'apparition du premier épisode. Ensuite, on trouve la **phase symptomatique**, c'est-à-dire la phase psychotique au cours de laquelle vont apparaître les premiers signes psychotiques et c'est au cours de cette phase que l'on aura recours aux neuroleptiques. Enfin, il y aura la **phase de rémission** dans laquelle des symptômes résiduels vont persister. Selon Häfner et coll. 70% des cas de schizophrénies vont débiter par des symptômes négatifs, 20 % par des symptômes négatifs et positifs et 10% uniquement par des symptômes positifs. La difficulté sera de repérer le début de la maladie afin de pouvoir démarrer un traitement le plus tôt possible. (2)

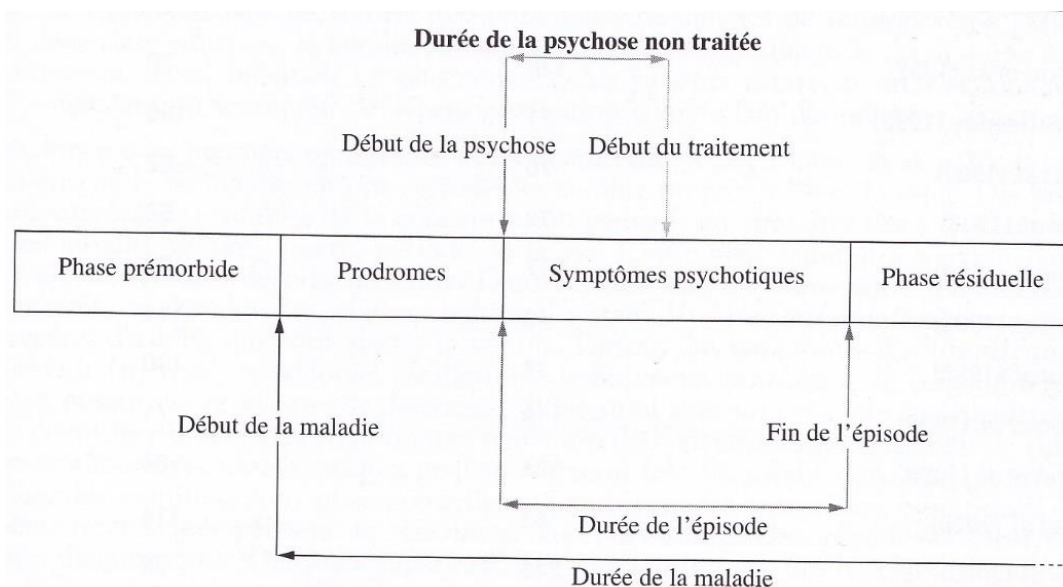


Figure 2 : Les différentes phases évolutives de la schizophrénie (selon Larsen et al. 1996) (2)

Toutes ces phases se fondent les unes dans les autres. Il sera donc difficile de savoir à quel moment se fait l'entrée dans la maladie. Ceci sera d'autant plus difficile à déterminer si le début de la maladie est insidieux. (2)

Ainsi, en suivant ce mode évolutif, la schizophrénie pourra apparaître de façon aiguë ou de manière insidieuse. (3)

1- Début aigu

Le début de la maladie sera marqué par un épisode psychotique aigu. Quelques jours à quelques semaines avant ce premier épisode, le patient pourra ressentir un malaise grandissant. Ainsi, il ressentira une grande fatigue, des difficultés de concentration, des comportements d'évitement, des angoisses, une détresse, une dépersonnalisation et parfois même des pensées suicidaires. Cet épisode aigu est souvent lié à des facteurs environnementaux tels que la consommation de cannabis, une rupture, un problème de santé,... Au cours d'un épisode aigu initial, les signes cliniques majoritaires sont la désorganisation et les symptômes positifs. Vingt pour cent seulement des patients présenteront des signes négatifs. (3)

2- Début insidieux

On a pu remarquer que les formes à début insidieux sont plus fréquentes que les formes à début aigu. De plus, si la schizophrénie est précoce (c'est-à-dire si elle survient avant l'âge de 15 ans) ou très précoce (avant l'âge de 12 ans), on aura plus de chances d'avoir un début insidieux. Les hommes auront également plus de chances que les femmes que la maladie se déclare de manière insidieuse. Enfin, les schizophrénies débutant insidieusement seront plus fréquentes dans les régions urbaines par rapport aux zones rurales. (2)

Dans ce cas, le patient se mettra de plus en plus en **retrait**, c'est-à-dire que l'on va observer une rupture sociale dans la vie du patient. Il sera préoccupé, il présentera des rêveries diurnes, des barrages idéiques, des difficultés d'abstraction. Ce retrait sera également marqué par une diminution de l'activité scolaire ou professionnelle, une indifférence, un manque d'intérêt pour ses centres d'intérêts et ses activités habituelles dans lesquelles il ne s'investira plus. On observera une dégradation du caractère et une modification de son comportement. Le patient pourra alors être irritable, impulsif et devenir agressif. Il se peut aussi que le patient ne prête plus attention à ses proches ce qui le conduira à s'isoler. Le patient aura le sentiment d'avoir changé, c'est ce que l'on appelle la dépersonnalisation. Ce début insidieux de la maladie pourra également se manifester par des **pseudo-névroses**. Ainsi le patient pourra présenter des troubles semblables à des TOC, des troubles anxieux avec parfois des crises d'angoisse, un comportement hystérique ou des phobies. (2,3) De plus, le patient pourra présenter des **symptômes d'allure thymique** tels que des troubles de l'humeur, un sentiment de tristesse, une anhédonie, un sentiment de culpabilité ou encore des idées suicidaires. Le patient présentera également des **troubles de l'attention et de la concentration**. Outre ces signes psychiques, il pourra également présenter des **symptômes physiques** tels que des plaintes somatiques, une perte de poids, un manque d'appétit ou encore des troubles du sommeil. (2)

En cas de début insidieux, les prodromes vont durer environ 2 à 5 ans, le diagnostic sera souvent difficile et tardif et le traitement sera de ce fait le plus souvent retardé puisque le repérage de la phase psychotique sera difficile. (2,3)

3- Age de début de la schizophrénie

Häfner et coll. ont montré que pour 62% des hommes et 47% des femmes, la maladie débute avant l'âge de 25 ans et que pour 10,3% des hommes et 9,2% des femmes, elle débute avant l'âge de 15 ans. (2)

C-Les différentes formes cliniques de schizophrénie

1- Schizophrénie paranoïde

Il s'agit de la forme de schizophrénie la plus fréquente. Dans cette forme, les signes positifs tels que délires et hallucinations vont dominer. Cette forme de schizophrénie évolue par épisodes aigus. C'est la forme qui répond le mieux aux antipsychotiques. (3)

2- Schizophrénie désorganisée ou hébéphrénique

Dans ce type de schizophrénie, le signe clinique le plus fréquent est la désorganisation. Les sentiments, le comportement et la parole sont discordants. Le patient a un comportement imprévisible, bizarre et maniéré. Les signes positifs peuvent être présents et les signes négatifs persistent. Dans cette forme, il y a peu de périodes de rémission. (3)

3- Schizophrénie catatonique

C'est une forme de schizophrénie que l'on rencontre rarement dans les pays développés. Dans cette forme, la psychomotricité sera désorganisée. Le patient présente un manque d'initiative, il est négatif et réticent. La clinique pourra être représentée par de la catalepsie ou de la stupeur ou inversement le patient pourra présenter une excitation ou une agitation. Cette forme de schizophrénie va évoluer défavorablement puisque le patient va s'isoler d'un point de vue social et relationnel. (3).

4- Schizophrénie indifférenciée

Dans cette forme clinique, aucun symptôme ne prédomine. (3)

5- Schizophrénie résiduelle

Ce terme de schizophrénie résiduelle rassemble toutes les formes chroniques de schizophrénie. Dans cette forme, il n'y a plus d'épisode aigu, les seuls symptômes présents sont des signes négatifs modérés et/ou des signes positifs atténués. On observe très peu de désorganisation. (3)

6- Schizophrénie simple

Cette forme de schizophrénie est évolutive, il n'y a pas d'épisode aigu. On retrouve des signes négatifs et une désorganisation qui apparaissent insidieusement. Cette forme de la maladie a un fort retentissement sur la vie personnelle et les relations sociales du patient. (3)

7- Schizophrénies pseudo-névrotiques et dépressions post-psychotiques

Même si elle est parfois considérée comme une forme clinique de schizophrénie à part entière, la schizophrénie pseudo-névrotique est dans la plupart des cas une phase d'évolution de la maladie, surtout pendant les premières années. (3)

8- Schizophrénie dysthymique

Il s'agit d'un trouble schizo-affectif. (1)

D-Evolution clinique

Globalement, la schizophrénie est une maladie qui évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission. Mais l'évolution de la maladie sera variable en fonction des individus et des différents tableaux cliniques. La maladie pourra évoluer soit : par épisodes avec des symptômes résiduels intercurrents ; de manière chronique en continu ; par épisodes sans symptômes résiduels intercurrents ; par un épisode unique en rémission partielle ; ou par un épisode unique avec rémission complète. (1,3).

Actuellement, grâce à la prise en charge médicamenteuse et à la psychothérapie, le pronostic de la maladie s'est amélioré puisque 20 à 25% des patients guérissent et la majorité d'entre eux ont une bonne qualité de vie. En revanche, dans les formes résiduelles de la maladie, la qualité de vie reste altérée puisque des symptômes négatifs sont toujours présents. Dans 25% des cas, l'évolution peut se faire vers un état déficitaire. (3)

II- Physiopathologie

La schizophrénie est une maladie neurodéveloppementale (c'est-à-dire que la maladie va être due à un développement pathologique du système nerveux central) progressive et impliquant différents systèmes de neurotransmission. (4)

A-Généralités sur les systèmes de neurotransmission

1- Le système dopaminergique

On retrouve 5 sous-types de récepteurs dopaminergiques répartis en deux sous-familles : la sous-famille D1 qui comprend le récepteur D1 et le récepteur D5 et la sous-famille D2 qui comprend les récepteurs D2, D3 et D4. (5)

On retrouve 4 principales voies dopaminergiques :

- La **voie nigrostriée** qui relie la substance noire au striatum et qui est impliquée dans le contrôle de la motricité
- La **voie mésolimbique** relie l'aire tegmentale ventrale à l'hippocampe, l'amygdale et le noyau accumbens et est impliquée dans les processus de motivation et de plaisir
- La **voie mésocorticale** relie l'aire tegmentale ventrale au cortex et est impliquée dans les processus émotionnels, motivationnels et cognitifs. Ces voies mésolimbique et mésocorticale sont impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie.
- La **voie tubéro-infundibulaire** relie l'hypothalamus à l'hypophyse, elle va jouer un rôle dans la sécrétion hormonale puisqu'elle sera à l'origine de la libération de prolactine. (1,5)

En voyant dans quels processus les voies dopaminergiques sont impliquées, on remarque que la dopamine joue un rôle dans les processus émotionnels et cognitifs. Ceci expliquerait que des dysfonctionnements de la voie dopaminergique soient impliqués dans la schizophrénie. (5)

2- Le système sérotoninergique

La sérotonine est impliquée dans des fonctions somatiques et comportementales telles que la perception, l'attention, l'humeur, l'impulsivité, l'agressivité, les comportements sexuels,.... (1)

Il existe 7 types de récepteurs sérotoninergiques, de 5HT1 à 5HT7. (6)

En 1943, Hoffman a mis en évidence les propriétés hallucinogènes du LSD (Diéthylamide de l'acide lysergique). En effet, c'est une molécule qui va engendrer des symptômes proches des symptômes positifs de la schizophrénie. Et on sait que le LSD a une affinité pour les récepteurs 5HT_{2A}. (1) C'est cette observation qui a amené à penser que le système sérotoninergique pourrait être impliqué dans l'apparition de la schizophrénie.

3- Le système glutamatergique

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur majeur du système nerveux central (SNC). La neurotransmission glutamatergique est impliquée dans les voies sensorielles, motrices, cognitives, nociceptives et dans la régulation du système nerveux central. (1)

Il existe 2 grands types de récepteurs au glutamate : d'un côté les récepteurs ionotropiques au glutamate : le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate), le récepteur AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazole) et le récepteur KA (récepteur kaïanate). De l'autre côté, on trouve les récepteurs métabotropiques au glutamate. (1) On parle également de récepteurs NMDA et de récepteurs non-NMDA au glutamate. Les récepteurs NMDA vont moduler la voie dopaminergique mésocorticale, (6) participant ainsi à la régulation de la libération de dopamine. Ils vont jouer un rôle prédominant dans la mémoire, l'apprentissage et le traitement de l'information. (7) Les récepteurs non-NMDA quant à eux vont moduler l'activité dopaminergique mésolimbique. (6)

4- Le système GABAergique

Le GABA (Acide γ -aminobutyrique) est un neurotransmetteur inhibiteur. On retrouve 3 types de récepteurs au GABA, il s'agit des récepteurs GABA_A, GABA_B et GABA_C. (6) Les neurones GABAergiques vont intervenir dans l'élaboration des réseaux neuronaux. Ils sont interconnectés aux neurones dopaminergiques et glutamatergiques. Il est donc logique de suspecter l'implication des neurones GABAergiques dans la survenue de la schizophrénie. (1)

5- Le système noradrénergique

La noradrénaline est synthétisée à partir de la dopamine. On trouve deux grands groupes de récepteurs à la noradrénaline : les récepteurs α et les récepteurs β . Ces deux groupes de récepteurs sont eux-mêmes divisés en sous-groupes. Ainsi, on trouve les récepteurs α_1 et α_2 , et les récepteurs β_1 , β_2 , β_3 , et β_4 . Au niveau central, la noradrénaline va être impliquée dans l'attention, dans l'apprentissage et dans les réponses différées. (1)

6- Le système cholinergique

Il y a deux groupes de récepteurs à l'acétylcholine : les récepteurs nicotiques et les récepteurs muscariniques qui sont divisés en 5 sous-types : les récepteurs muscariniques M1, M2, M3, M4 et M5. Le système cholinergique est impliqué dans les fonctions comportementales et cognitives, dans l'addiction au tabac et dans la schizophrénie. La stimulation des récepteurs muscariniques aura pour effet d'améliorer la vigilance, l'attention, la mémoire et aura un effet dans le contrôle de la motricité extrapyramidale. (1)

7- Le système histaminergique

Il existe 4 récepteurs métabotropiques à l'histamine : les récepteurs H1, H2, H3 et H4. Au niveau cérébral, les récepteurs histaminergiques vont avoir un rôle dans la vigilance, la faim, la soif, le comportement sexuel et la régulation du métabolisme énergétique cérébral. L'histamine va augmenter la vigilance en se liant aux récepteurs H1, en stimulant les récepteurs H2, elle va freiner l'influx nerveux et enfin, les récepteurs H3 vont intervenir dans la cognition et la vigilance. (1)

B-Anomalies des structures neuronales

Les symptômes négatifs pourraient être dus à des anomalies structurales neuronales frontales et limbiques. Ces anomalies seraient responsables d'un ralentissement du traitement de l'information cognitive et émotionnelle. La désorganisation serait due à des perturbations des synapses entraînant une déconnection des réseaux neuronaux, à l'origine d'anomalies dans le traitement de l'information cognitive et émotionnelle.

Les symptômes positifs résulteraient d'une hyperactivité dopaminergique sous corticale. Enfin, les autres symptômes comme la dépression ou l'excitation seraient le résultat d'une perturbation de la transmission de l'influx nerveux (causée par des anomalies de fonctionnement des synapses et de la membrane cellulaire) (cf figure 3). (1)

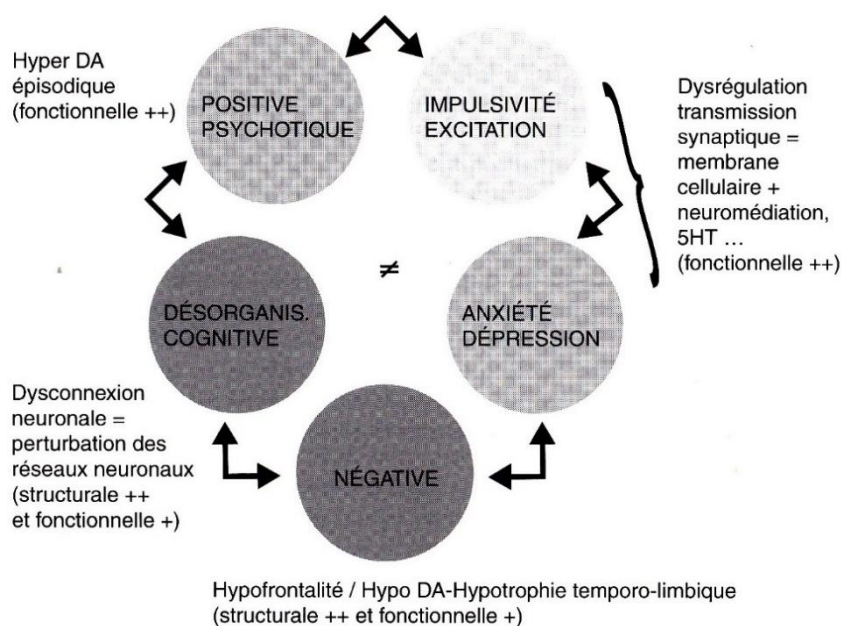


Figure 3 : Hypothèses physiopathologiques des symptômes de la schizophrénie (1)

C-Anomalies de la neurotransmission

1- Anomalies de la transmission dopaminergique

Dans la schizophrénie, on observe une dysrégulation dopaminergique épisodique. Les symptômes positifs sont dûs à une hyperdopaminergie sous-corticale donc à une hyperdopaminergie mésolimbique. (1) Ceci s'explique par le fait que l'hypofrontalité est responsable d'une baisse de libération de l'acide glutamique dans les structures sous-corticales. Ceci va rendre les neurones dopaminergiques mésolimbiques hyperactifs aux stimuli environnementaux. Ainsi, les symptômes positifs seront dûs à une hyperactivité mésolimbique. (6) Les symptômes négatifs sont quant à eux liés à une hypodopaminergie mésocorticale, plus particulièrement à une hypodopaminergie corticale préfrontale. (1,4) On observera également des anomalies de libération de la dopamine au niveau striatal puisque les concentrations striatales de dopamine seront plus élevées chez les schizophrènes en phase aiguë. De plus, au cours d'un épisode aigu, il y a une stimulation des récepteurs D2 ce qui confirme le fait qu'il y a une augmentation épisodique des neurones dopaminergiques. Ensuite, on remarque que la synthèse de dopamine se fait proportionnellement à l'expression des symptômes positifs. On observe également des altérations pré et post-synaptiques de la transmission dopaminergique. (1)

2- Anomalies de la transmission sérotoninergique

Des perturbations de la transmission sérotoninergique pourraient également être impliquées dans l'apparition de la schizophrénie. (1) Cette hypothèse sérotoninergique a été émise puisque l'on s'est aperçu que des agonistes des récepteurs 5HT2A peuvent induire des hallucinations, une diminution de l'attention et de la concentration, une instabilité de l'humeur, une dépersonnalisation, une déréalisation et des troubles de la pensée. Tout ceci évoque les symptômes de la schizophrénie. De plus, les agonistes des récepteurs 5HT2A stimulent la transmission glutamatergique ce qui augmente notamment l'activité des récepteurs glutamatergiques non-NMDA qui vont induire des psychoses. (4) Un hyperfonctionnement sérotoninergique sous-cortical entraînerait une symptomatologie positive, tandis qu'un hypofonctionnement sérotoninergique préfrontal serait à l'origine de symptômes négatifs. (6)

3- Anomalies de la transmission glutamatergique

Chez les patients schizophrènes, on a remarqué plusieurs anomalies de la transmission glutamatergique. On observe ainsi une diminution du taux de glutamate, des anomalies d'expression des récepteurs ionotropes au glutamate, des anomalies des récepteurs au glutamate et une expression anormale des protéines intracellulaires associées aux récepteurs glutamatergiques. (1) Ainsi, on peut dire qu'il y aurait un hypofonctionnement glutamatergique dans la schizophrénie. (6)

L'hypoactivité des récepteurs NMDA va provoquer une augmentation du glutamate dans la fente synaptique qui va stimuler les récepteurs non-NMDA du glutamate induisant ainsi la symptomatologie psychotique. Le blocage des récepteurs NMDA va engendrer un déséquilibre de la transmission dopaminergique, ce qui va diminuer l'activité préfrontale et augmenter l'activité mésolimbique. C'est ainsi qu'apparaîtront les symptômes de la schizophrénie. (4)

4- Anomalies de la transmission GABAergique

L'hypothèse selon laquelle les neurones GABAergiques seraient impliqués dans la schizophrénie a été émise car ce sont des neurones connectés avec les neurones dopaminergiques et glutamatergiques. Ainsi, chez les patients schizophrènes, il a été observé une diminution de l'activité GABAergique inhibitrice de la transmission dopaminergique puisque la concentration de GABA est diminuée, des anomalies des concentrations de GABA périphériques, des anomalies de la synthèse de GABA car certains isoformes de l'enzyme synthétisant le GABA (l'enzyme GAD, l'Acide Glutamique Decarboxylase) ont leur synthèse diminuée, des anomalies du récepteur GABA-A et une diminution du transporteur GAT-1 du GABA. Cette diminution de l'activité GABAergique pourrait entraîner une hyperactivité du système glutamatergique excitateur. (1,6)

5- Anomalies de la transmission noradrénergique

On a émis l'hypothèse d'un dysfonctionnement noradrénergique dans la schizophrénie car la dopamine joue un rôle dans la synthèse de la noradrénaline. (6) Ainsi, on retrouvera dans la schizophrénie des anomalies de la neurotransmission noradrénergique préfrontale, des anomalies des concentrations centrales et périphériques de noradrénaline et des anomalies des récepteurs noradrénergiques. (1) Toutes ces perturbations de la transmission noradrénergique vont participer à la physiopathologie de la schizophrénie en modulant l'activité dopaminergique. (6)

6- Anomalies de la transmission cholinergique

On observe dans la schizophrénie une réduction de la fonction cholinergique. En effet, on observera chez les patients schizophrènes un blocage du système cholinergique, une anomalie de l'expression des récepteurs muscariniques puisque l'on aura une diminution des récepteurs M1 et M4, et une anomalie des récepteurs nicotiques avec une diminution de la sous-unité $\alpha 7$ des récepteurs nicotiques. (1)

7- Anomalies de la transmission histaminergique

Chez les patients schizophrènes, on observe une augmentation des métabolites de l'histamine donc l'activité histaminergique centrale se trouve augmentée. Cependant, on observe une diminution des récepteurs histaminergiques H1 ce qui suppose que ces récepteurs subissent un phénomène de down-regulation. (1)

D-Anomalies morphologiques dans la schizophrénie

Dans la schizophrénie, on observe des anomalies de morphologie des structures cérébrales. Tout d'abord, on va observer des anomalies de volume des espaces liquidiens puisque l'on va observer un élargissement des ventricules cérébraux latéraux. (1,8,9) On va également trouver un déficit de substance grise et de substance blanche. (9) En effet, on remarque chez les patients schizophrènes une diminution du volume global de la matière grise corticale et sous-corticale. On observe également une diminution globale du volume de la matière blanche. De plus, le ratio matière grise/matière blanche n'évolue pas chez les patients schizophrènes alors que chez les sujets sains, ce ratio diminue avec l'âge. (1) Ainsi, on va observer une réduction du volume cérébral total, une diminution du volume de l'hippocampe, du thalamus, du cervelet et des lobes frontaux. (8,9) Les régions frontales sont impliquées dans les fonctions exécutives et dans la mémoire de travail. Ainsi, cette diminution de volume des lobes frontaux va engendrer des symptômes de désorganisation et des symptômes négatifs. On observe également une diminution de volume des ganglions de la base (les symptômes positifs seraient associés à une hyperdopaminergie dans les ganglions de la base). Les régions temporales vont également diminuer de volume. (9) La diminution de volume des lobes temporaux va être liée à l'altération des performances mnésiques et à l'origine de symptômes positifs, en particulier d'hallucinations acoustico-verbales. (1,9) On va également observer une diminution de volume du système limbique. L'atteinte de cette zone va donner une tonalité affective aux symptômes, on pourra ainsi observer des troubles de l'humeur ou un comportement agressif. On observe également une réduction de l'asymétrie cérébrale. En effet, chez les sujets sains, l'hémisphère cérébral gauche impliqué dans la fonction du langage est plus important que l'hémisphère droit. Cette asymétrie n'est pas retrouvée chez les patients schizophrènes, ce qui pourrait expliquer les troubles du langage chez les sujets schizophrènes. (9) Enfin, les individus schizophrènes présenteront des anomalies de la giration, c'est-à-dire des anomalies du degré de pliure des circonvolutions. (1)

III- Diagnostic de la schizophrénie

A-Comment poser le diagnostic de schizophrénie ?

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique grâce aux données que le praticien recueille lors d'entretiens avec les patients, mais il repose également sur des informations provenant de l'entourage du patient. Aucun symptôme n'est à lui seul spécifique de la schizophrénie. C'est l'ensemble des informations recueillies qui va permettre de poser le diagnostic. En cas de symptômes de survenue brutale avec des troubles du comportement, le diagnostic sera moins difficile à poser que lors de l'installation progressive des symptômes. Le diagnostic sera ensuite confirmé par l'évolution de la maladie sur quelques semaines à quelques mois. Deux outils permettent ainsi d'établir le diagnostic de schizophrénie : la classification américaine, la **DSM IV** (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition) et la classification internationale, la **CIM-10** (Classification Internationale des Maladies, 10^e version). Pour la CIM, il faut 1 mois d'évolution de différents symptômes (non

caractéristiques de la schizophrénie mais d'apparition caractéristique dans la schizophrénie) pour réellement poser le diagnostic de schizophrénie. Tandis que la DSM-IV recommande d'avoir une association de symptômes caractéristiques durant au moins un mois sur une durée totale de 6 mois d'évolution, la période de 6 mois devant comprendre au moins 1 mois de symptômes de la phase active afin de pouvoir confirmer le diagnostic. (2,3)

B-Diagnostic différentiel

Il va falloir différencier la schizophrénie des épisodes aigus dépressifs ou maniques d'un trouble bipolaire. On sera en présence d'un cas de schizophrénie si un syndrome hallucinatoire ou une désorganisation conceptuelle sans tachypsychie persistent. De plus, devant tout tableau de psychose débutante, il faut éliminer toute cause non psychiatrique. On réalisera donc des examens complémentaires afin d'éliminer une cause toxique ou une cause organique pouvant altérer le fonctionnement cérébral telle que : une pathologie cérébrale (un traumatisme crânien, une tumeur cérébrale, une méningo-encéphalite, une neurosyphilis, une épilepsie), une pathologie systémique (lupus), une maladie génétique (maladie de Huntington, maladie de Wilson), une cause nutritionnelle, une cause endocrinienne ou encore une intoxication au monoxyde de carbone. Ainsi, on réalisera un bilan biologique en recherchant la présence de toxiques dans les urines, on pratiquera également un bilan hépatique et rénal, un ionogramme sanguin, une numération formule sanguine, un bilan thyroïdien, un dosage des folates et de la vitamine B12. A côté de ce bilan biologique, on pourra également pratiquer un scanner, un EEG (Electro-encéphalogramme), une IRM cérébrale afin d'éliminer une cause organique neurologique. (2,3)

IV- Traitements de la schizophrénie

A-Traitements médicamenteux

Les médicaments indiqués dans la prise en charge de la schizophrénie sont répartis en 2 groupes : d'un côté les **neuroleptiques**, et de l'autre côté, les **antipsychotiques** dits « **atypiques** » ou de « **seconde génération** ». On distingue deux groupes de médicaments car ces produits ont des caractéristiques différentes. Cela est en partie dû au fait que les antipsychotiques atypiques ont une action pharmacodynamique sur la neurotransmission différente de celle des neuroleptiques. Les neuroleptiques vont avoir principalement une action sur les symptômes positifs mais ils auront de nombreux effets indésirables ce qui va compromettre l'observance des patients. Ce qui explique l'engouement pour les antipsychotiques atypiques qui ont une activité plus forte sur les symptômes négatifs et qui présentent moins d'effets extrapyramidaux que les neuroleptiques. (1,3)

1- Classification des molécules utilisées

a. Classification pharmacologique

1) Les neuroleptiques

Les antipsychotiques sédatifs : Ils vont principalement agir sur l'agitation et l'angoisse au cours des états psychotiques	Chlorpromazine LARGACTIL® Lévomépromazine NOZINAN® Cyamémazine TERCIAN® Flupentixol FLUANXOL® Zuclopentixol CLOPIXOL® Propériciazine NEULEPTIL® Pipampérone DIPIPERON® Sultopride SULTOPRIDE® Tiapride TIAPRIDAL®
Les neuroleptiques anti-productifs : Ils vont agir sur les délires, les hallucinations, l'agitation, l'angoisse	Halopéridol HALDOL® Pipothiazine PIPORTIL® Fluphénazine MODECATE® Dropéridol DROLEPTAN® Penfluridol SEMAP® Loxapine LOXAPAC®
Les neuroleptiques anti-déficitaires : Ils vont agir sur les déficits intellectuels et sur l'apragmatisme	Pimozide ORAP® Pipothiazine PIPORTIL® Amisulpride SOLIAN®
Les neuroleptiques polyvalents : Ils seront anti-déficitaire à faible dose, anti-productif à forte dose et sédatif à très forte dose	Sulpiride DOGMATIL®

Tableau 1 : Classification pharmacologique des neuroleptiques (10)

2) Les antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques vont agir sur les symptômes productifs, les symptômes déficitaires et mêmes les symptômes affectifs de la schizophrénie. On retrouve dans cette catégorie la **Clozapine** LEPONEX®, l'**Olanzapine** ZYPREXA®, la **Rispéridone** RISPERDAL® et l'**Aripiprazole** ABILIFY®. La **Quetiapine** XEROQUEL® est également un antipsychotique atypique et l'**Amisulpride** SOLIAN® est également considéré comme un antipsychotique atypique.(10)

b. Classification chimique des neuroleptiques et des antipsychotiques atypiques

On distingue 7 familles chimiques de neuroleptiques/ antipsychotiques atypiques :

- 1/ La famille des **phénothiazines** : on retrouve dans cette famille la chlorpromazine, la lévomépromazine, la cyamémazine, la pipothiazine, la fluphénazine. Les neuroleptiques de cette famille auront des effets sédatifs et antipsychotiques.
- 2/ La famille des **thioxanthènes** qui regroupe le flupentixol et le zuclopentixol.
- 3/ La famille des **butyrophénones** dans laquelle on retrouve l'halopéridol, le dropéridol, la pipampérone. Les neuroleptiques de cette famille agiront principalement sur les hallucinations et les délires et ce seront de puissants sédatifs.

4/ La famille des **benzamides** qui regroupe l'amisulpride, le sulpiride, le sultopride et le tiapride.

5/ La famille des **dibenzoazépines** : c'est dans cette famille que l'on trouve la clozapine, l'olanzapine et la loxapine.

6/ La famille des **benzisoxazoles** qui ne comprend que la rispéridone

7/ Et enfin la famille des **dihydroquinolinones** à laquelle appartient l'aripiprazole.
(1,10)

2- Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des neuroleptiques et des antipsychotiques atypiques est principalement basé sur l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques. (1)

a. Mécanisme d'action des neuroleptiques

Les neuroleptiques classiques vont agir sur plusieurs systèmes de neurotransmission, ce qui aura pour conséquence une action principalement sur les symptômes productifs avec une action pratiquement nulle sur les symptômes déficitaires. De plus, cette action sur de nombreux systèmes de neurotransmission entraînera de nombreux effets indésirables. (10)

Ainsi, ces neuroleptiques classiques agiront :

- 1) **Sur le système dopaminergique** : Ils vont bloquer les récepteurs D2 au niveau du système méso-cortical, ils ne seront donc pas efficaces pour traiter les symptômes négatifs (puisque les symptômes négatifs sont provoqués par une hypoactivité du système méso-cortical) ; le blocage des récepteurs D2 au niveau du système méso-limbique va avoir un effet anti-productif (les symptômes positifs sont dus à une hyperactivité du système dopaminergique méso-limbique) ; sur le système nigrostriatal ce qui aura pour conséquence de provoquer des effets extrapyramidaux ; sur le système tubéro-infundibulaire provoquant des effets indésirables neuro-endocriniens.
- 2) **Sur le système noradrénergique** : Ils vont bloquer les récepteurs α_1 ce qui provoquera une sédation, une vasodilatation avec hypotension artérielle, une tachycardie réflexe, une énurésie, des vertiges et des troubles de l'érection.
- 3) **Sur le système cholinergique** : L'effet anti-M1 des neuroleptiques entraînera des effets indésirables anticholinergiques.
- 4) **Sur le système histaminergique** : L'effet anti-H1 provoquera une sédation, une augmentation de l'appétit et donc une prise de poids.
- 5) **Sur le système Gabaergique** entraînant ainsi une diminution du seuil épileptogène. (1,10)

b. Mécanisme d'action des antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques vont agir par un double antagonisme sur les systèmes dopaminergique et sérotoninergique. Au niveau du système dopaminergique, les antipsychotiques atypiques vont avoir un effet anti-D2 et/ou D4 mésolimbique ce qui va permettre l'action sur les symptômes productifs. En plus du système dopaminergique, ces antipsychotiques atypiques ont également un effet anti-sérotoninergique en ciblant les récepteurs 5HT2A des neurones dopaminergiques. Les voies sérotoninergiques modulent la libération de dopamine ce qui a pour conséquence d'augmenter la libération de dopamine et donc d'agir contre les symptômes déficitaires et de réduire les effets extrapyramidaux. (1,10)

La **Clozapine** LEPONEX® a une action antagoniste sur les récepteurs D1, D2, D3, D4 et D5 ; sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A, 5HT2A, 5HT2C ; sur les récepteurs muscariniques M1, M2, M3 et M5 ; sur les récepteurs adrénergiques α 1 et α 2 et sur les récepteurs histaminergiques H1. Elle a également une action agoniste sur les récepteurs muscariniques M4. (1)

La **Rispéridone** RISPERDAL® a une action antagoniste sur les récepteurs D1, D2, D3 et D4 et sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A, 5HT2A et 5HT2C, sur les récepteurs adrénergiques α 1 et α 2 et sur les récepteurs histaminergiques H1. (1)

L'**Olanzapine** ZYPREXA® a une action antagoniste sur : les récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3, D4 et D5 ; sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 et 5HT6 ; sur les récepteurs muscariniques M1, M2, M3 et M5 ; sur les récepteurs adrénergiques α 1 et sur les récepteurs histaminergiques H1. (1)

L'**Amisulpride** SOLIAN® a une action antagoniste sélective sur les récepteurs dopaminergiques mésolimbiques D2 et D3. En fonction de la dose, cette molécule aura des effets différenciés. En effet, à dose faible, on aura un blocage des auto-récepteurs présynaptiques ce qui provoquera une augmentation de la libération de dopamine et donc une efficacité sur les symptômes négatifs. A doses élevées, il aura une action sur les récepteurs post-synaptiques D2 et D3 des régions limbiques et préfrontales ce qui provoquera une inhibition dopaminergique et donc un effet antipsychotique. (1)

L'**Aripirazole** ABILIFY® a un mécanisme d'action particulier puisqu'il est agoniste partiel D2 et sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A. Il a également une action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D3, les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A, 5HT2C et 5HT7, sur les récepteurs α 1 et α 2 et sur les récepteurs histaminergiques H1. Ainsi, il permet de diminuer les symptômes productifs dus à l'hyperdopaminergie mésolimbique en agissant comme antagoniste dans cette région où la quantité de dopamine est élevée. Et comme il a une activité intrinsèque, il permet de diminuer les symptômes déficitaires qui sont provoqués par l'hypodopaminergie au niveau mésocortical en jouant le rôle d'agoniste dopaminergique dans les régions déficitaires en dopamine. (1,9,10)

La **Quetiapine XEROQUEL®** a une action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A, 5HT2A et 5HT2C, les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$ et les récepteurs histaminergiques H1 et une action agoniste partiel sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A. (1)

Molécules	Clozapine	Rispéridone	Olanzapine	Amisulpride	Aripiprazole	Quetiapine
Récepteurs						
Dopaminergique	Antagoniste	Antagoniste	Antagoniste	Antagoniste	Agoniste/antagoniste	Antagoniste
- D1	X	X	X			X
- D2	X	X	X	X	X	X
- D3	X	X	X	X	X	
- D4	X	X	X			
- D5	X		X			
Sérotoninergique	Antagoniste	Antagoniste	Antagoniste		Agoniste/antagoniste	Antagoniste
- 5HT1A	X	X			X	X
- 5HT2A	X	X	X		X	X
- 5HT2C	X	X	X		X	X
- 5HT3			X			
- 5HT6			X			
- 5HT7					X	
Muscarinique	Antagoniste		Antagoniste			
- M1	X		X			
- M2	X		X			
- M3	X		X			
- M4			X			
- M5	X					
Adrénergique	Antagoniste	Antagoniste	Antagoniste		Antagoniste	Antagoniste
- $\alpha 1$	X	X	X		X	X
- $\alpha 2$	X	X			X	
Histaminergique	Antagoniste	Antagoniste	Antagoniste		Antagoniste	Antagoniste
- H1	X	X	X		X	X

Tableau 2 : Tableau récapitulatif du mécanisme d'action de chaque antipsychotique atypique

Avec les antipsychotiques atypiques, les effets indésirables sont considérablement réduits. En effet, on voit une diminution importante des effets extrapyramidaux car ils ont une action plus spécifique mésocorticale et mésolimbique et de plus, l'effet anti-sérotoninergique lève l'inhibition sérotoninergique sur les voies nigrostriées ce qui contribue également à diminuer les signes extrapyramidaux. Les effets indésirables endocriniens sont également corrigés avec ce type de produit car on relance l'activité dopaminergique tubéro-infundibulaire. (10)

3- Effets indésirables

a. Effets indésirables des neuroleptiques

1) Effets indésirables fréquents et prévisibles

i. Effets psychiques

On observera chez les patients une somnolence (conséquence des effets anti- $\alpha 1$ centraux et anti-H1), des troubles de la mémoire, une confusion (qui sont dus aux effets anticholinergiques centraux). Une inversion de l'humeur, une dépression, de l'anxiété ou encore des troubles du sommeil peuvent aussi être observés chez les patients traités par des neuroleptiques. (10)

ii. Effets neurologiques

Une diminution du seuil épileptogène est possible du fait de l'effet anti-GABAergique. Les principaux effets indésirables neurologiques sont les effets extrapyramidaux dus au blocage des récepteurs D2 au niveau nigrostriatal. Ainsi, on pourra observer des effets indésirables précoces tels que des dyskinésies ou des dystonies aiguës qui surviendront 24 à 48 heures après le début du traitement. Ces dystonies aiguës seront représentées le plus souvent par un syndrome oro-facial (blépharospasmes, crises oculogyres, torsion linguale, trismus) mais aussi par un syndrome axial qui sera moins fréquent (spasmes de torsion, dystonies d'attitude). On pourra également observer des effets extrapyramidaux subaiguës ou chroniques tels qu'un syndrome parkinsonien caractérisé par la triade parkinsonienne qui comprend une bradykinésie/ akinésie, une hypertonie et des tremblements de repos, ou un syndrome akinéto-hypertonique avec akathisie, tasikinésie. Des dyskinésies tardives pourront également être présentes. (1,10)

iii. Effets neurovégétatifs

On pourra observer du fait de l'effet anti- α 1 périphérique une hypotension orthostatique, une tachycardie réflexe et une énurésie. Comme on a un effet anticholinergique, on observera des effets indésirables atropiniques tels que sécheresse buccale, rétention urinaire, constipation, troubles de l'accommodation, augmentation de la pression intraoculaire, tachycardie. (10)

iv. Effets métaboliques

On pourra observer du fait de l'effet anti-D2 tubéro-infundibulaire une hyperprolactinémie qui pourra engendrer des troubles du cycle menstruel, une galactorrhée, une gynécomastie ou des troubles sexuels. A côté de cette hyperprolactinémie, on pourra avoir une dysrégulation thermique. L'effet anti-H1 pourra entraîner une prise de poids et une hyperglycémie. (10)

3) Effets indésirables rares et imprévisibles

Les effets indésirables rares pouvant apparaître de façon imprévisible sont : une leucopénie ou une agranulocytose, des troubles du rythme cardiaque ventriculaire tels que des torsades de pointe, le syndrome malin des neuroleptiques ou hyperthermie maligne. Ce syndrome rare va se manifester par une hyperthermie (avec une température $> 40^{\circ}\text{C}$) accompagnée de pâleur, de sueurs, d'une déshydratation et d'une polypnée, une hypertonie accompagnée ou non de dyskinésies, des troubles de la tension mais aussi des troubles respiratoires et cardiaques et une altération de la conscience. Ceci va évoluer vers une rhabdomyolyse, une insuffisance respiratoire puis vers le décès du patient. On pourra également trouver d'autres effets indésirables tels que des événements thromboemboliques, un ictère cholestatique, des dépôts cornéens. (10)

b. Effets indésirables des antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques vont avoir une meilleure tolérance neurologique que les neuroleptiques. Cependant, ils présenteront d'autres effets indésirables tels que des effets cardiovasculaires, notamment des troubles du rythme ventriculaire avec un allongement de l'espace QT, des anomalies métaboliques telles qu'une hypercholestérolémie, une hyperglycémie et une prise de poids importante (surtout pour la Clozapine et l'Olanzapine) ce qui augmentera le risque de diabète de type 2, d'hypertension artérielle et de complications cardio-vasculaires. Et enfin une toxicité hématologique avec un risque d'agranulocytose, en particulier avec la Clozapine ce qui la place en traitement de dernière intention. (1,10)

1) Les différents effets indésirables rencontrés

i. Les effets indésirables extrapyramidaux

Avec les antipsychotiques atypiques, on rencontre moins d'effets indésirables extrapyramidaux même s'il peut quand même y en avoir par exemple avec la rispéridone RISPÉRDAL® lorsqu'elle est utilisée à des doses élevées. Ce sont la Clozapine LEPONEX® et la Quétiapine XEROQUEL® qui ont le plus faible risque d'effets indésirables extrapyramidaux. (1)

ii. Le syndrome métabolique

Les antipsychotiques atypiques aggravent le risque de syndrome métabolique chez les patients schizophrènes qui sont déjà plus à risque que la population générale de développer un syndrome métabolique. (1)

iii. La prise de poids

C'est la Clozapine qui est la plus à risque d'entraîner une prise de poids chez les patients traités. La surveillance du poids au cours d'un traitement par antipsychotique atypique est indispensable. (1)

iv. Le diabète

Les antipsychotiques atypiques augmentent la glycémie, donc ils augmentent la prévalence du diabète de type 2 chez les sujets schizophrènes qui sont déjà plus à risque de développer un diabète de type 2. (1,2)

v. Les anomalies lipidiques

Avec les antipsychotiques atypiques, on observe une augmentation des taux de triglycérides et de cholestérol. Ce sont la Clozapine et l'Olanzapine qui vont entraîner le plus d'anomalies lipidiques. (1)

vi. L'hyperprolactinémie

Il y a très peu de problèmes d'hyperprolactinémie avec les antipsychotiques atypiques car ils n'agissent pas ou très peu sur la voie tubéro-infundibulaire (excepté pour l'amisulpride et la rispéridone). (1)

vii. Les effets indésirables cardiaques

Avec les antipsychotiques atypiques, il y aura une augmentation de l'espace QT ce qui va augmenter le risque de torsade de pointe et donc de mort subite. (1)

viii. Les effets indésirables hématologiques

Il y aura un risque d'agranulocytose, en particulier avec la Clozapine LEPONEX®. Une surveillance régulière de la numération formule sanguine sera donc nécessaire. Ce risque d'agranulocytose est plus élevé durant les 6 premiers mois de traitement. (1,10)

2) Les effets indésirables spécifiques à chaque molécule

Molécules	Clozapine	Rispéridone	Olanzapine	Amisulpride	Aripiprazole	Quetiapine
Effets indésirables						
Effets anticholinergiques	+++	±	+	±	0	±
Sédation	+++	+	++	±	±	+
Hypotension	+++	+	±	±	0	0
Effets extrapyramidaux	±	+	±	±	0	0
Hyperprolactinémie	0	++	±	++	0	0
- Syndrome métabolique - Prise de poids - Anomalies glucidiques - Anomalies lipidiques	+++	++	+++	±	0	±
Allongement du QT	+	±	±	±	0	0

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des effets indésirables propres à chaque antipsychotique atypique (1)

3) Surveillance

Ainsi, à la vue de tous les effets indésirables susceptibles d'être rencontrés, il conviendra de surveiller quelques paramètres, notamment : le poids, la tension artérielle, la glycémie, le bilan lipidique, l'ionogramme sanguin et l'ECG (Electro-Cardiogramme). (2)

4- Perspectives thérapeutiques

D'autres molécules agissant comme les neuroleptiques et les antipsychotiques atypiques sur le blocage dopaminergique et sur la transmission sérotoninergique sont récemment apparues sur le marché (palipéridone XEPLION®, TREVICTA®, lurasidone LATUDA®). Des molécules renforçant la transmission glutamatergique déficiente dans la schizophrénie pourraient également être intéressantes pour prendre en charge cette pathologie. (3) En effet, les agonistes du site glycine des récepteurs NMDA au glutamate constituent une voie de recherche intéressante dans la schizophrénie puisque des expériences ont montré que les antagonistes des récepteurs au glutamate avaient des effets schizophrénogènes. (1) Enfin, des molécules interagissant avec le système cholinergique pourraient aussi être intéressantes dans le traitement de la schizophrénie. (3)

B-Thérapeutiques non médicamenteuses

1- Electroconvulsivothérapie

L'électroconvulsivothérapie est l'un des traitements psychiatriques les plus efficaces. Dans la schizophrénie, elle n'est pas utilisée en première intention car elle nécessite une évaluation médicale précise. C'est un traitement efficace surtout dans les phases aiguës de la maladie. Utilisée seule, l'électroconvulsivothérapie est moins efficace que les neuroleptiques mais son association avec un neuroleptique ou un antipsychotique atypique est plus efficace que ces traitements utilisés seuls. L'association de l'électroconvulsivothérapie avec un antipsychotique est efficace sur les symptômes positifs et sur le risque de rechute. Cette association sera ainsi recommandée face à une symptomatologie schizophrénique sévère, rebelle aux traitements médicamenteux. Ainsi, l'électroconvulsivothérapie pourra être indiquée en cas de catatonie ou de troubles de l'humeur associés à la schizophrénie. (1)

2- Stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne va permettre de traiter les symptômes réfractaires aux antipsychotiques tels que les hallucinations auditives et les symptômes négatifs. (3) Il s'agit d'une stimulation magnétique focalisée, non invasive et indolore permettant de stimuler le cortex cérébral. Dans cette technique, on va appliquer une impulsion magnétique à la surface du crâne à l'aide d'une bobine positionnée en regard d'une région cérébrale définie. Le champ magnétique appliqué va traverser la boîte crânienne et donner naissance à un courant électrique au niveau du cortex cérébral. Ce courant électrique va provoquer la dépolarisation des neurones, entraînant ainsi une modification de l'activité cérébrale. Dans la schizophrénie, pour traiter les hallucinations auditives, elle est utilisée à basse fréquence et appliquée au niveau du cortex temporo-pariétal gauche qui est l'aire cérébrale impliquée dans la perception du discours. (1,3)

En ce qui concerne la prise en charge des symptômes négatifs, elle sera utilisée à haute fréquence au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, ceci va permettre une libération striatale de dopamine permettant de relancer la fonction dopaminergique qui est diminuée lors des symptômes négatifs. Cette stimulation magnétique transcrânienne pourra être unique ou répétée, on l'appellera dans ce cas Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée (rTMS). Dans la rTMS, on va émettre une série d'impulsions pendant un intervalle de temps donné dans le but de modifier l'activité de la région cérébrale visée. La rTMS est active sur les symptômes de la schizophrénie puisqu'elle aurait des effets sur les systèmes de neurotransmission (sur les systèmes cholinergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques). (3)

C-Thérapeutiques psychologiques et sociologiques

Les objectifs de ces approches cognitives, cognitivo-comportementales et psychoéducatives sont nombreux. En effet, ces techniques vont permettre de créer une alliance thérapeutique, vont aider le patient à mieux comprendre sa maladie et elles vont essayer de le convaincre de l'importance du traitement. Elles vont également aider les patients à gérer les conséquences de la maladie et les encourager dans leur démarche de réinsertion sociale et professionnelle. (2)

1- Thérapies cognitives et comportementales

Le but des thérapies cognitives et comportementales est d'analyser les pensées, les croyances et les comportements. L'objectif est de remplacer le comportement inadapté du patient appris et maintenu par son environnement par celui qu'il souhaite. (1) Ainsi, on essaiera : d'améliorer l'adhésion du patient à son traitement afin de diminuer les rechutes, d'avoir une attitude active en cas de résistance, de diminuer les traumatismes psychologiques provoqués par les épisodes psychotiques, d'agir sur les éventuelles conduites addictives qui vont aggraver le pronostic, de limiter le handicap social et enfin d'améliorer les troubles cognitifs. C'est-à-dire que l'on va se concentrer sur les points positifs du patient qui lui permettront d'avoir une bonne rémission, et on va essayer de supprimer ses facteurs négatifs. (2) Ces thérapies cognitives et comportementales vont être efficaces sur la réinsertion sociale, sur les rechutes et sur la réduction des symptômes. (1)

2- Réhabilitation psychosociale

Trois outils vont permettre la réhabilitation psychosociale : la **remédiation ou réhabilitation cognitive**, l'**entraînement des compétences sociales** et la **psychoéducation**. (3)

a. Réhabilitation, remédiation cognitive

La réhabilitation cognitive sera possible grâce à deux types de thérapies : la **thérapie d'adaptation cognitive** et la **thérapie de remédiation cognitive** (1) La remédiation cognitive est ce que l'on pourrait appeler dans la population générale un entraînement cérébral, elle va agir sur les processus de traitement de l'information. (3)

Dans la thérapie d'adaptation cognitive, on cible indirectement les déficits cognitifs en menant des actions compensatoires dans le but de modifier l'environnement du patient, lui permettant ainsi de contourner ses déficits cognitifs. Et dans la thérapie de remédiation cognitive, on cible directement les déficits cognitifs. Dans cette thérapie, on va pratiquer de manière répétée des exercices cognitifs. (1) Ainsi, ces thérapies vont avoir pour but d'entraîner les fonctions déficitaires par des exercices de stimulation et/ou de développer les fonctions préservées à travers des mécanismes de compensation. On utilisera ces thérapies de remédiation cognitive uniquement chez des patients stabilisés et traités à dose minimale efficace. Ces méthodes doivent être employées le plus tôt possible, mais en dehors de la phase aiguë. On les utilisera donc dès la fin du premier épisode psychotique. Il existe différents programmes de remédiation cognitive : l'Integrated Psychological Treatment (IPT), la Cognitive Remediation Therapy (CRT), la Remédiation cognitive pour patients présentant une schizophrénie ou un trouble associé (RECOs) et la réhabilitation computerisée (REHA-COM) qui est une remédiation cognitive assistée par ordinateur.(3)

Cette remédiation cognitive va permettre d'améliorer la mémoire de travail, l'attention, la perception des émotions et les fonctions exécutives. Ainsi, on aura un effet sur le handicap fonctionnel des patients. (1,3) De ce fait, la remédiation cognitive est un outil qui va permettre la réhabilitation psychosociale. On pratiquera la remédiation cognitive en premier lieu car elle va favoriser l'investissement du patient dans l'entraînement des compétences sociales. (3)

b. Entraînement des compétences sociales

Cet outil sera centré sur l'affirmation de soi et la gestion des émotions. Ainsi, lors de séances de groupe, les patients pourront apprendre à affronter des situations sociales banales qu'ils sont susceptibles de rencontrer dans la vie de tous les jours. (3)

c. Psychoéducation

La psychoéducation est une technique de psychothérapie qui consiste à informer le mieux possible les patients et leur famille sur la maladie (c'est-à-dire sur les symptômes, les facteurs étiologiques, l'évolution de la maladie et son impact) et sur les traitements afin de les comprendre. Elle va également permettre une meilleure acceptation de la maladie par les patients et de les faire coopérer au traitement, de modifier leurs comportements inadaptés et enfin, elle va permettre aux patients d'acquérir de nouvelles compétences afin de compenser les déficits psychiatriques dont ils souffrent. En effet, il semblerait qu'une meilleure connaissance de la maladie améliorerait chez les patients la compréhension de leurs troubles et donc la conscience de la maladie ce qui lui permettrait de modifier leur comportement, améliorant ainsi le pronostic. Il va falloir faire passer le patient et son entourage d'un sentiment de révolte et d'incompréhension à une optique de collaboration. La psychoéducation va permettre d'apporter un soutien émotionnel et de donner aux patients les moyens nécessaires afin de gérer correctement la maladie et ses conséquences. (1-3) Il ne peut y avoir d'amélioration sans une prise de conscience des troubles. La psychoéducation se fait au cours de séances individuelles ou collectives. (1)

Il existe des programmes standardisés de psychoéducation tels que : le pro-famille de Cormier (programme destiné aux familles des patients), les modules psycho-éducatif de Liberman (ils vont permettre d'enseigner aux patients des connaissances et des habiletés sociales), Favrod a développé différents outils permettant de développer les habiletés sociales (les jeux compétences et perspectives, l'évaluation et l'entraînement à la résolution de problèmes interpersonnels et le Michael's Game), le programme intégratif de thérapie psychologique de Brenner (va permettre de restaurer les aptitudes à traiter les informations) et enfin le Schiz'ose dire et Schiz'ose faire. (3) Les techniques psychoéducatives ont un effet bénéfique sur le fonctionnement social, sur la qualité de vie, sur la compliance thérapeutique et sur le taux de rechute et de réhospitalisation. (1) On pourra faire des séances de psychoéducation en même temps que les séances de remédiation cognitive puisque la psychoéducation améliore l'engagement des patients dans la remédiation cognitive. (3)

D-Stratégie thérapeutique

La prise en charge de la schizophrénie devra être pluridisciplinaire et mettre en jeu un traitement pharmacologique et un traitement psychologique et social. Le but de cette prise en charge sera de réduire les symptômes, d'améliorer la qualité de vie et le fonctionnement social. (1). En ce qui concerne le traitement pharmacologique, on choisira en première intention un antipsychotique atypique. Au bout de 4 à 6 mois de traitement, si on observe un échec avec le premier antipsychotique utilisé, on substituera par un autre antipsychotique atypique. Les neuroleptiques ne seront utilisés qu'en seconde ligne si le traitement par le second antipsychotique échoue. Enfin, en cas de résistance, on pourra utiliser la Clozapine mais uniquement en dernière intention en raison de ses effets indésirables hématologiques (10)

1- Traitement d'un premier épisode aigu

a. Traitement médicamenteux

Lors d'un premier épisode aigu, le traitement doit être initié le plus tôt possible, c'est-à-dire que la durée de psychose non traitée (période comprise entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques et le début du traitement) doit être la plus courte possible car cela permettra d'améliorer le pronostic de la maladie, d'avoir une meilleure rémission, de réduire le risque de rechutes et d'avoir un meilleur fonctionnement psychosocial. (1,2)

1) Choix de la molécule

En première intention, comme le montre la figure 4, on choisira d'utiliser préférentiellement une monothérapie par un antipsychotique de deuxième génération. Ainsi, la clozapine, l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone ont montré une efficacité supérieure par rapport aux autres antipsychotiques atypiques et aux neuroleptiques. Ce sont donc ces molécules que l'on utilisera en première intention, excepté la clozapine que l'on utilisera dans les formes résistantes, dans les formes pour lesquelles la tolérance est mauvaise ou s'il y a un risque suicidaire élevé. La molécule choisie devra être utilisée à la dose minimale efficace. On pourra avoir une réponse au traitement en 3 à 6 semaines, mais cependant, il faudra attendre 6 mois

pour avoir une réponse optimale. On ne conclura à l'efficacité du traitement qu'au bout de 6 semaines.(1,3)

2) Situations particulières

i. Patient agité

Dans le cas d'un patient agité, le produit de référence est l'halopéridol (HALDOL®), qui sera utilisé seul ou en association avec la prométhazine (PHENERGAN®). Dans les cas les plus sévères, on pourra utiliser des antipsychotiques par voie parentérale, puis si un relais par voie orale est envisagé, on pourra avoir recours aux antipsychotiques atypiques par voie orale. Dans les situations d'urgence, les benzodiazépines pourront également être employées. (3)

ii. Prise en charge des symptômes négatifs

Pour prendre en charge les symptômes négatifs, on mettra en place une association antipsychotique atypique (clozapine, amisulpride, olanzapine et rispéridone) avec de l'halopéridol. On pourra, en plus de cette association, ajouter un traitement antidépresseur. Il convient de distinguer les symptômes négatifs primaires des symptômes négatifs secondaires qui ne seront pas traités de la même manière. En effet, dans les symptômes négatifs primaires, on donnera de l'amisulpride à faible dose ou alors on pourra traiter le patient avec une association antipsychotique atypique/ antidépresseur. Et pour éviter les symptômes négatifs secondaires, il conviendra d'utiliser préférentiellement des antipsychotiques atypiques pour traiter le patient. (3)

iii. Prise en charge de la dépression

Si une dépression apparaît chez un patient schizophrène, il convient de lui changer son traitement afin de passer à un antipsychotique atypique car ils induiraient moins de manifestations dépressives que les neuroleptiques. On peut également utiliser des antidépresseurs en association au traitement antipsychotique. (3)

b. Traitement psycho-social

Au cours d'une phase aiguë, l'objectif est de maintenir le sujet en contact avec la réalité et de mettre en place une alliance thérapeutique. Ainsi, le traitement psycho-social pourra consister en la réduction des stimulations de l'environnement (via l'utilisation de chambres d'apaisement), il pourra permettre la réduction des facteurs de stress et proposer un environnement cohérent et prévisible et un mode de communication simple et clair. Enfin, il va informer les patients et les familles des patients sur la prise en charge de la maladie. (1)

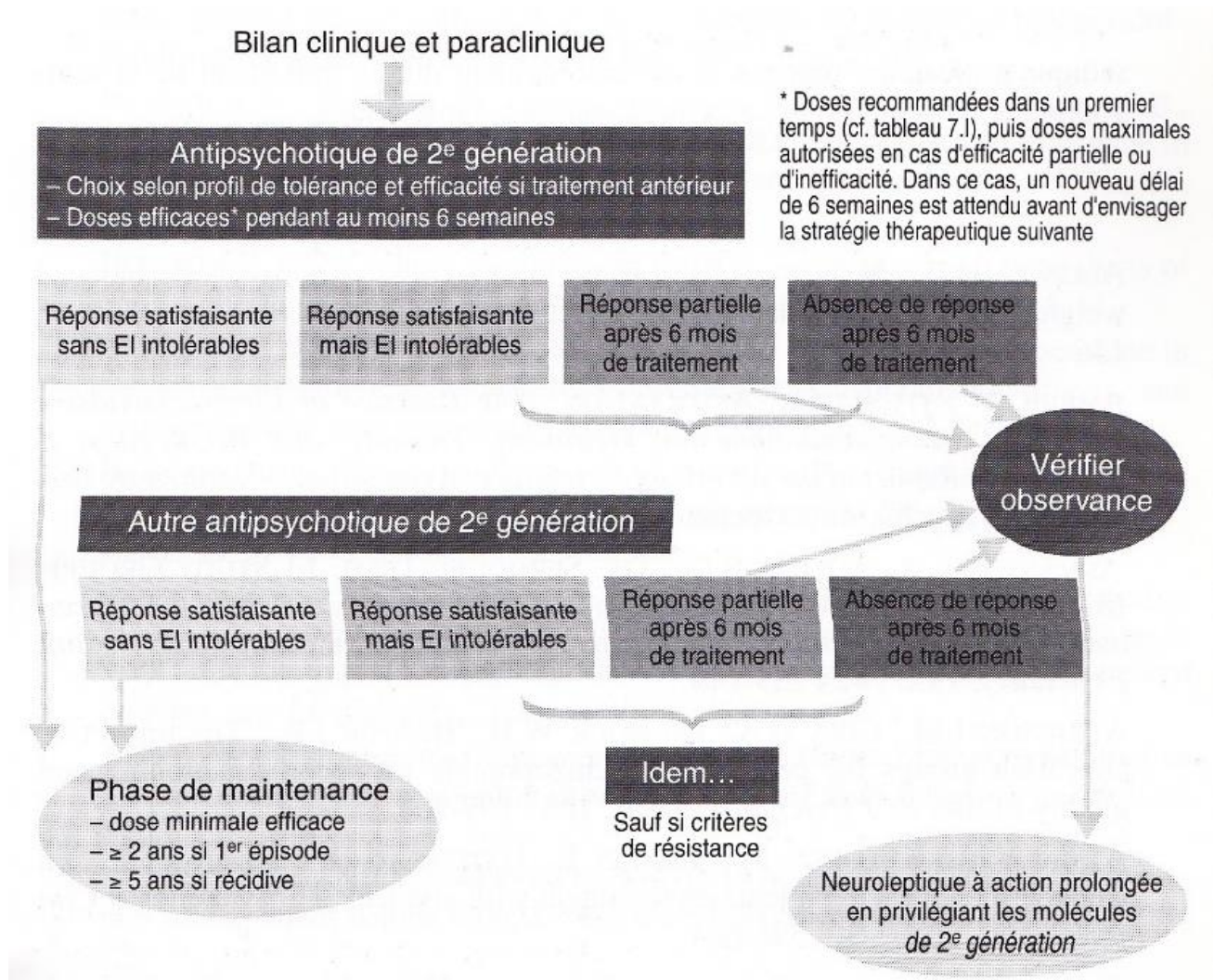


Figure 4 : Stratégie thérapeutique lors des épisodes aigus (1)

2- Stratégie en cas de réponse incomplète avec les traitements de première intention

a. Les causes d'une réponse incomplète au traitement

Il peut y avoir différentes raisons pour lesquelles le patient répond mal au traitement mis en place :

- La pathologie schizophrène peut être intriquée avec des troubles de l'humeur (tels que dépression ou manie délirante) ce qui explique une réponse plus faible au traitement.
- Il peut également s'agir de symptômes neurologiques tels que l'akathisie ou un syndrome parkinsonien qui peuvent mimer une agitation anxieuse ou des symptômes négatifs. De ce fait, ce sont des symptômes qui ne répondront pas au traitement antipsychotique mis en place.
- Il se peut que la dose soit inadaptée. En effet, il existe une importante variabilité interindividuelle d'un point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique. Donc il faut que la dose efficace soit adaptée à chaque patient.
- Il peut également s'agir d'un problème d'observance qui peut être du soit aux effets indésirables induits par les traitements, soit au mauvais vécu du

traitement, à l'attitude vis-à-vis des traitements ou du lien avec les soignants. (3)

L'essentiel de la réponse au traitement étant observée durant les deux premières semaines, il faudra alors attendre la deuxième semaine de traitement pour réévaluer la thérapeutique. (3)

b. Conduite à tenir en cas de réponse incomplète au traitement

1) *Changement de thérapeutique*

On ne changera de thérapeutique que si la réponse au traitement est insuffisante. Ainsi, on changera de traitement pour rechercher une meilleure efficacité ou une meilleure tolérance, afin d'améliorer l'observance ou alors ce changement pourra se faire à la demande du patient ou de sa famille. Cependant, lors de ce changement de traitement, il faudra prendre des précautions car on pourra voir apparaître des effets indésirables tels que des rebonds de la pathologie psychotique ou alors les effets indésirables des deux molécules seront potentialisés. (3)

2) *Augmentation de la posologie*

L'ajustement de la posologie doit être individuel. Certains sujets nécessiteront des doses plus élevées que celles prescrites en général. L'important est d'arriver à un équilibre entre efficacité et tolérance. (3)

3- *Traitement des schizophrénies résistantes*

La résistance est définie comme l'absence d'amélioration clinique malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un antipsychotique atypique, prescrit à posologie adéquate et pendant une durée d'au moins 6 semaines chacun. Le terme de rémission partielle est maintenant souvent employé pour désigner le terme de résistance. (1)

a. Stratégie classique

Tout d'abord, il faut s'assurer que tous les facteurs qui pourraient altérer l'action des médicaments et de ce fait entraîner une résistance ont été éliminés. Si le traitement de première intention était un neuroleptique, on essaiera de passer à un antipsychotique atypique à faible dose (tel que l'amisulpride, la rispéridone à 3 mg/j ou l'olanzapine à 10 mg/j) en cas de symptomatologie négative ou cognitive. Mais en règle générale, en cas de rémission partielle, c'est la Clozapine qui a démontré son efficacité dans cette indication par rapport aux autres molécules. En effet, après 6 mois de traitement par la Clozapine, les schizophrénies résistantes sont améliorées de plus de 50%. La Clozapine est donc le produit de référence chez les sujets résistants aux neuroleptiques et aux antipsychotiques. En effet, les schizophrénies résistantes représentent l'indication principale de la Clozapine. Elle est recommandée si un échec est observé après 2 essais avec 2 molécules différentes pendant 6 semaines. Cependant en pratique, la Clozapine est peu utilisée du fait de ses effets indésirables

hématologiques de type agranulocytose. On ne pourra instaurer un traitement par Clozapine que si le patient a une numération leucocytaire $\geq 3500/\text{mm}^3$ et un taux de neutrophiles $\geq 2000/\text{mm}^3$. Si au bout de 6 mois on a toujours une persistance de la rémission partielle, on pourra associer au traitement antipsychotique des traitements adjuvants, un traitement par électroconvulsivothérapie ou alors on pourra mettre en place une association d'antipsychotiques (cf figure 5). (1,3)

b. Mise en place de traitements adjuvants

En règle générale, la monothérapie est préconisée, mais dans la pratique, une polymédication est souvent observée. L'intérêt de cette polymédication est que l'on peut cibler certains symptômes (les symptômes négatifs ou la dépression par exemple), on pourra avoir une synergie d'action entre les différents traitements et enfin la pharmacocinétique des médicaments pourra être potentialisée. Cependant, l'inconvénient est que l'on aura une augmentation importante des effets indésirables. (3) On peut citer comme traitements adjuvants : des normothymiques comme le lithium, la carbamazépine ou le valproate de sodium, des benzodiazépines si le patient est anxieux, agité ce qui permettra d'utiliser des doses plus faibles d'antipsychotiques, des antidépresseurs, des bêtabloquants (le propranolol), des inhibiteurs de la cholinestérase, des acides gras polyinsaturés, des œstrogènes, des amphétamines,... (1-3)

c. Association d'antipsychotiques

Une monothérapie doit toujours être privilégiée. Ainsi, il est recommandé d'utiliser cette monothérapie pendant 3 semaines à dose constante avant de pouvoir juger de l'efficacité du traitement. (2) L'association de traitements antipsychotiques est peu recommandée en théorie même s'il s'agit d'une pratique fréquente car elle permet de renforcer l'action obtenue par le premier médicament. Cependant, il ne faudra associer que des molécules ayant une cible pharmacologique différente. Par exemple, il est possible d'associer l'aripiprazole et la clozapine, association intéressante dans la prise en charge des symptômes négatifs. (3) Il est également possible d'associer à un premier neuroleptique un neuroleptique sédatif (tel que la chlorpromazine) si le patient est agité ou agressif. Cependant, dans ce cas, c'est l'association d'une benzodiazépine qui sera préconisée. (2)

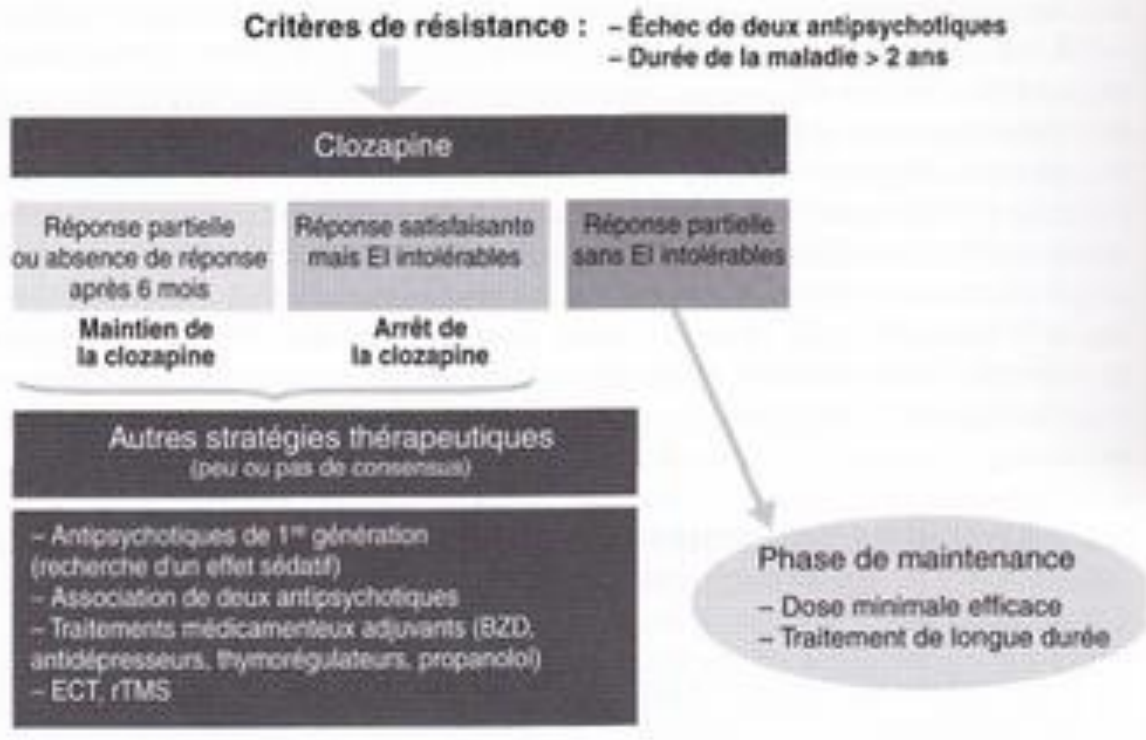


Figure 5 : Stratégie thérapeutique en cas de résistance (1)

4- Traitement d'entretien

a. Situation nécessitant un traitement de maintenance

Afin de réduire le nombre de rechutes, de prévenir les hospitalisations, d'obtenir la rémission et d'améliorer la qualité de vie des patients, un traitement peut être mis en place en continu. Cette stratégie thérapeutique serait plus efficace que la mise en place d'un traitement intermittent dès les prodromes de l'épisode. (3)

b. Le traitement médicamenteux antipsychotique de maintenance

Les antipsychotiques atypiques, en particulier l'olanzapine et la rispéridone, ont montré une supériorité par rapport aux neuroleptiques pour prévenir les rechutes de la maladie. De plus, ils ont une meilleure tolérance car ils provoquent moins de dyskinésies tardives. (3) En règle générale, on gardera comme traitement de maintien le traitement qui a été efficace lors de la phase aiguë car ayant permis une réduction des symptômes, et il sera maintenu pendant 6 mois à la même posologie. Pour faire ce traitement de maintenance, on utilisera de préférence les formes à action prolongée, notamment les antipsychotiques atypiques de longue durée d'action car ces formes permettront de favoriser l'observance (cf figure 4). La durée du traitement de maintenance sera de 1 à 2 ans après rémission symptomatique à la suite d'un premier épisode afin d'éviter les rechutes. Si le patient fait plusieurs rechutes, il sera alors traité pendant 5 ans. Le traitement sera arrêté si au cours des 5 ans il n'y a eu que l'épisode actuellement traité. Le traitement sera poursuivi à vie si le patient présente 2 épisodes en 5 ans ou s'il présente plusieurs épisodes de décompensation schizophrénique avec des comportements tels que auto- ou hétéro-agressivité. (1,3)

c. Le traitement psychosocial de maintenance

Dans le but de diminuer les risques de rechutes, une prise en charge psychosociale est associée au traitement médicamenteux. Ce traitement psychosocial aura pour objectif d'informer les patients sur l'évolution de la maladie et sur les facteurs pouvant influencer l'évolution de la maladie tels que la consommation de substances toxiques ou encore une mauvaise observance. (1)

V- Epidémiologie

Dans la population générale, la prévalence de la schizophrénie est de 1%, ce qui représente environ 400 000 malades pour la France. Le sex ratio est de 1,4 puisque les hommes sont plus touchés par cette maladie que les femmes. (1,3,11)

A-Prévalence de la schizophrénie

Aux Etats-Unis, la prévalence de la schizophrénie sur une année est de 1% et elle est de 1,3 à 1,5% sur toute la vie. En Europe, la prévalence se situe entre 2,5 et 5,3 individus atteints pour 1000 sujets. (11) En France métropolitaine, en 2012, 235 000 patients souffraient de troubles psychotiques, soit 3,7/1000 habitants. Parmi ces 235 000 patients, 62% souffraient de schizophrénie. 294 000 personnes soit 4,6/1000 habitants avaient une ALD pour troubles psychotiques dont 45% avaient une ALD pour schizophrénie. (12)

B-Incidence de la schizophrénie

Il est difficile de mesurer l'incidence de la schizophrénie du fait du faible nombre de nouveaux cas et des difficultés à identifier ces nouveaux cas. L'incidence annuelle de la schizophrénie serait en moyenne de 0,152 individus infectés pour 1000 sujets (elle se situerait entre 0,1 et 0,7/1000), avec une incidence de 0,2/1000 en Europe. (1,3,11)

L'incidence de la schizophrénie serait plus importante dans les pays développés ainsi qu'en milieu urbain par rapport au milieu rural. Le risque de développer la schizophrénie semblerait donc lié au fait de vivre en milieu urbain et à la durée d'exposition à la vie urbaine. On a également remarqué que la schizophrénie est plus fréquente chez les migrants. (1,3)

Il a été mis en évidence une diminution de l'incidence de la schizophrénie depuis le début de la seconde moitié du XXe siècle et plus particulièrement au cours de ces dernières décennies qui coïnciderait avec la diminution des infections au cours de la grossesse et à l'amélioration des soins obstétricaux. Il existerait donc un lien entre l'incidence de la schizophrénie et l'exposition à des facteurs environnementaux. (1,3,11)

VI- Etiologies de la schizophrénie

A-Facteurs génétiques

1- Cas familiaux de schizophrénie

De nombreuses études familiales, de jumeaux et d'adoption ont montré que des facteurs génétiques sont impliqués dans l'apparition de la schizophrénie. En effet, Gottesman et Shields ont montré en 1982 que le risque de schizophrénie est plus élevé (environ 10 fois supérieur) si l'on a dans sa famille proche un patient schizophrène. Le risque de développer une schizophrénie est plus important s'il y a dans la famille du patient un individu schizophrène au premier degré (10%) et au second degré (3%) en comparaison à la population générale. De plus, ce risque est plus important si le nombre de sujets atteints dans la famille est élevé. En effet, le risque est de 16% si l'individu a un parent et un frère atteint, et il passe à 46% si les deux parents sont atteints. (1,2) De plus, une étude de jumeaux comparant le taux de concordance de la schizophrénie entre jumeaux monozygotes et jumeaux dizygotes menée par Gottesman et Cardno en 2000 a montré que le lien qui existe entre la génétique et la schizophrénie est important. En effet, chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance est de 50% et chez les jumeaux dizygotes, il est de 17%. (2,11)

2- Gènes impliqués dans la schizophrénie

De nombreux gènes pourraient être impliqués dans le risque de survenue de la schizophrénie. Parmi ces gènes, on trouve notamment le gène codant pour le récepteur 5HT_{2A} (gène appartenant au chromosome 13q). (1,2) On a également remarqué que chez les patients délétés pour le fragment 22q11 du chromosome 22, la fréquence des psychoses était plus élevée que dans la population générale. Cette région 22q11 contient le gène de la COMT (Catéchol-O-Méthyl-Transférase) enzyme permettant le métabolisme de la dopamine au niveau cortical. (1) Il y aurait au niveau du gène codant pour la COMT une substitution de l'acide aminé méthionine par une valine au niveau du codon 158. Ceci rend l'activité enzymatique 4 fois plus importante, donc il y a une augmentation de la dégradation de la dopamine. (9) Elle contient également le gène de la proline déshydrogénase, enzyme impliquée dans la synthèse de deux neurotransmetteurs : le glutamate et le GABA. Ces anomalies génétiques expliquent certains cas familiaux de schizophrénie et certains cas *de novo*. Il semblerait qu'il y ait une autre explication d'ordre génétique à l'apparition de cas sporadiques de schizophrénie. (1)

3- Mutations génétiques

L'existence de mutations *de novo* serait à l'origine d'une partie des cas de schizophrénie sporadique. Ce phénomène étant plus important si l'âge du père est élevé, ceci s'expliquant par le fait qu'il doit y avoir une accumulation de mutations *de novo*. Les mutations en cause pourraient être des anomalies de réplication, des répétitions de trinuécléotides ou des phénomènes d'empreinte génomique. (1)

L'hypothèse du rôle des mutations germinales dans l'apparition des formes sporadiques de schizophrénie est confirmée par le fait que l'âge du père au moment de la conception est plus élevé chez les patients présentant une forme sporadique de schizophrénie que chez les patients présentant une forme familiale de schizophrénie. En effet, selon Malaspina et coll., le risque d'apparition d'une schizophrénie est multiplié par 2 si l'âge du père se situe entre 45 et 49 ans comparé à un père de 25 ans. Et ce risque est multiplié par 3 si le père a plus de 50 ans. Et on sait qu'un âge élevé augmente le risque d'apparition de mutations germinales. (1,2)

Cependant, la schizophrénie est une pathologie multifactorielle, la génétique ne pourrait expliquer à elle seule l'apparition d'une schizophrénie. L'environnement tient également un rôle important dans l'apparition de la maladie.

B-Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux tels que l'urbanité, la migration, le cannabis, les traumatismes infantiles, les complications obstétricales ou encore les facteurs psycho-sociaux ont été associés à l'apparition de la schizophrénie. L'hypothèse selon laquelle l'environnement a un impact sur l'apparition de la schizophrénie est rendue possible car il a été mis en évidence dans des populations au patrimoine génétique proche (tels que les jumeaux) des variations de l'incidence de la schizophrénie. (13)

1- Facteurs socio-démographiques

Les facteurs socio-démographiques défavorables sont associés à une augmentation du risque de schizophrénie si l'individu s'adapte ou s'intègre mal à son milieu. Pour les facteurs individuels, il s'agit : de vivre seul, d'avoir grandi dans une famille monoparentale, de faire partie d'une minorité ethnique, d'avoir un niveau socio-économique faible, d'être victime de rejet social. Et au niveau des facteurs populationnels, il s'agit de la fragmentation sociale. (13)

a. Vie en milieu défavorisé

Les sujets issus de milieux sociaux défavorisés auraient plus de risques de développer une schizophrénie. Le risque serait lié aux expériences de rejet social et de discrimination répétées. En effet, ces populations vont être exposées à un stress chronique qui va contribuer au développement de la maladie puisque ce stress va provoquer une dysrégulation du système dopaminergique, favorisant ainsi l'apparition de troubles psychotiques. De plus, ces individus vont subir un glissement social. En effet, les personnes atteintes de schizophrénie vont dévier vers un groupe de niveau socio-économique défavorable, ou alors du fait de la maladie, ils n'arriveront pas à se sortir de ce milieu social défavorisé. (11,13)

b. Migration et densité ethnique

De nombreuses études ont montré que les migrants ont un risque plus élevé de développer une schizophrénie en comparaison au reste de la population. (1,13)

Le risque est hétérogène entre les différents groupes de migrants : les migrants de 1^{ère} (les immigrés, personnes nés hors du pays qui les accueille) et de 2^e génération (les descendants d'immigrés), les migrants ayant la peau foncée et ceux venant de pays en voie de développement sont plus à risque de développer la maladie.(1,13) Le fait que le risque de schizophrénie soit plus important pour les migrants de 2^e génération suggère que la précocité et la longue exposition aux facteurs défavorables de la migration jouent un rôle important. (13)

La densité ethnique contrebalance ce risque lié à l'immigration. En effet, plus la densité ethnique est importante, moins il y a de chance de développer une schizophrénie (cela serait dû au fait qu'il y a une plus forte cohésion sociale au sein du groupe). En d'autres termes, la prévalence de la schizophrénie augmente dans le groupe de minorité ethnique d'une région géographique par rapport au groupe majoritaire. (2,3,13)

L'association entre la migration et la schizophrénie pourrait être due : aux facteurs socio-économiques défavorables (mode de vie urbain, racisme et désavantages sociaux), aux complications obstétricales plus fréquentes, à la consommation plus importante de cannabis, à une carence en vitamine D, à un défaut d'immunité contre les infections contractées dans le pays d'accueil. Cependant, l'hypothèse la plus probable reste les facteurs de risque psychosociaux et le stress tels que le rejet social, la discrimination, l'isolement et l'absence de vie sociale que subissent les migrants. (2,3,13)

c. Lieu de naissance et urbanicité

Des études ont montré qu'il y a environ 2 fois plus de sujets schizophrènes dans les zones urbaines comparé aux zones rurales, avec un effet cumulatif de la durée d'exposition. (13) En effet, comme l'ont montré Pederson et Mortensen, le risque est d'autant plus élevé que la durée totale d'exposition est importante entre la naissance et l'âge de 15 ans. (2)

Au Danemark, une étude menée par Eaton et ses collègues a suggéré que le risque d'hospitalisation pour une schizophrénie est multiplié par 4 si les sujets sont nés dans la capitale Copenhague par rapport aux sujets qui sont nés en milieu rural. De la même manière, une cohorte suédoise de 700 000 individus menée par Harrison et ses collaborateurs a mis en évidence une augmentation du risque de schizophrénie si les individus sont nés en milieu urbain. (1)

Freeman ou encore Krabbendam ont également montré que le risque est plus élevé si la personne a vécu en ville dès sa naissance et dans l'enfance. (2,13)

Le fait que le risque de schizophrénie soit plus élevé en milieu urbain s'explique de 3 manières : une fréquence accrue de certains facteurs de risque en zone urbaine tels que les infections pendant la grossesse, les infections dans la petite enfance et la pollution, la vulnérabilité familiale à la schizophrénie que présentent certains patients est majorée par la vie en milieu urbain et la saisonnalité des naissances (avec la naissance en hiver) est plus marqué en milieu urbain. Ainsi, l'urbanicité est considérée comme un facteur environnemental indirect. (13)

2- Traumatismes infantiles

La prévalence des traumatismes infantiles est plus élevée dans la population de patients schizophrènes (38%) que dans la population de sujets sains (10%). Les traumatismes sexuels seraient associés à un risque plus important de psychoses en comparaison avec les autres types de traumatismes. (13)

Ainsi les traumatismes psychiques jouent un rôle important dans le risque de survenue de la schizophrénie. En effet, on a remarqué que la perte d'un parent pendant l'enfance est une situation à risque qui peut favoriser le risque de schizophrénie. Ce retentissement psychologique serait plus important si la perte d'un parent résulte d'une séparation plutôt que d'un décès. Si la perte d'un parent se produit avant l'âge de 9 ans, le risque de schizophrénie sera d'autant plus important. (1)

De plus, les traumatismes physiques tels que les traumatismes crâniens survenant avant l'âge de 10 ans seraient susceptibles d'augmenter le risque d'apparition d'une schizophrénie. (1)

Plusieurs théories ont été émises en ce qui concerne le mécanisme d'action des traumatismes infantiles sur le développement de la schizophrénie : les schémas cognitifs pourraient mal fonctionner à la suite de ces traumatismes et ces traumatismes pourraient engendrer un stress chronique responsable d'un dysfonctionnement du système dopaminergique. (13)

3- L'exposition à des substances toxiques

a. Exposition au cannabis

Les patients schizophrènes, en plus de consommer beaucoup de tabac et de café, consomment également beaucoup de substances psychoactives telles que de l'alcool, du cannabis, des amphétamines et de la cocaïne. (8) Nous avons choisi ici de nous focaliser uniquement sur l'exposition au cannabis car c'est celle qui est la plus étudiée dans la population schizophrène.

Le cannabis va influencer la schizophrénie de deux manières différentes. Tout d'abord, le fait de consommer du cannabis pourrait favoriser la survenue de la schizophrénie. D'un autre côté, le fait, pour les patients schizophrènes, de consommer du cannabis influencerait de manière négative l'évolution de la maladie. En effet, il a été prouvé que chez les personnes consommant du cannabis, il y avait une augmentation de l'incidence de troubles psychiatriques. (14) En effet, 6% des sujets dépendants au cannabis souffrent d'un trouble schizophrénique. (15) De plus, parmi les individus hospitalisés pour un épisode psychiatrique, 23 à 50% consomment régulièrement du cannabis. (2) Sur une vie entière, 22 à 42% de la population schizophrène abuse ou dépend du cannabis. (15)

Ce lien entre schizophrénie et consommation de cannabis a été montré entre autres par Moore, Zammit et al. en 2007 qui ont prouvé qu'il y a une augmentation du risque de psychose chez les individus ayant déjà consommé du cannabis (OR = 1.41, IC = 95%). (14)

En effet, la prise de cannabis multiplie par 2 le risque d'apparition d'une schizophrénie. Il y a un effet dose-réponse entre la consommation de cannabis et le risque de devenir schizophrène avec un risque plus important chez les individus consommant du cannabis régulièrement (OR = 2.09, IC = 95%). (13,14)

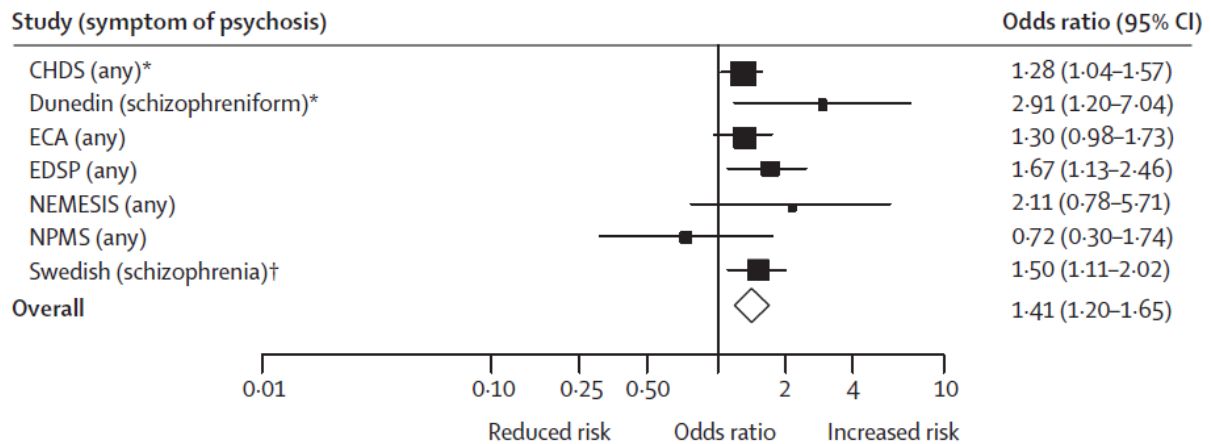


Figure 6 : Forest plot montrant le lien entre le risque de psychose et la consommation de cannabis (14)

Comme le montre la figure 6 ci-dessus, un forest plot regroupant 7 études (les études CHDS et Dunedin (cohortes de naissance menées à Christchurch et à Dunedin en Nouvelle-Zélande), ECA (Epidemiological Catchment Area), EDSP (Early Developmental Stages of Psychopathology), NEMESIS (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study), NPMS (National Psychiatric Morbidity Survey) et Swedish (cohorte de suédois nés en 1969)) a été réalisé afin de montrer le lien entre le risque de psychose et la consommation de cannabis. Le regroupement de toutes ces études a montré qu'il y a une augmentation du risque de psychose chez les consommateurs de cannabis comparé aux non-consommateurs (OR = 1,41, IC = 95%). (14)

Un second forest plot (figure 7) regroupant 6 études a été établi afin de montrer le lien entre le risque de maladie psychotique et la fréquence de consommation du cannabis. Ce risque serait plus important si la consommation de cannabis est fréquente. Ainsi, le risque de développer une maladie psychotique est augmenté si la consommation de cannabis est fréquente (OR = 2,09, IC = 95%). (14)

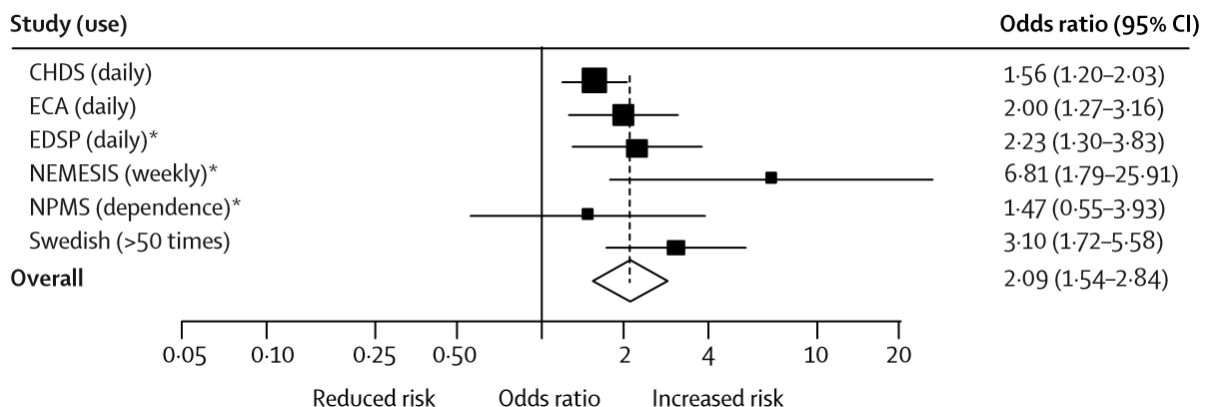


Figure 7 : Forest plot montrant le lien entre l'apparition de troubles psychotiques et la fréquence de consommation du cannabis (14)

En effet, deux études menées respectivement sur 50 000 individus par Andreasson et Zammit en Suède ont montré que si la fréquence de consommation du cannabis est supérieure ou égale à 50 fois par an sur une période de 5 ans, cela entraîne une prévalence de schizophrénie de 6 à 6,7%. (2)

Le risque de schizophrénie est majoré si la consommation de cannabis est plus fréquente. (14)

De plus, des études néo-zélandaises menées par Arsenault, Cannon, Murray et Wilton ont montré que parmi les consommateurs de cannabis, il y a 10% de patients schizophrènes tandis qu'il n'y en a que 3% parmi les non-consommateurs de cannabis. Ce risque serait multiplié par 4 si la consommation de cannabis a débuté avant l'âge de 15 ans. Enfin, ils ont estimé que 13% des patients schizophrènes ne le seraient pas devenus s'ils n'avaient pas été exposés au cannabis. (15)

Ce risque est 2,5 fois plus important si les patients présentent une vulnérabilité génétique. (13) En effet, l'étude de Dunedin a mis en évidence un plus fort effet du cannabis sur le risque de schizophrénie si les individus sont homozygotes pour l'allèle Val158Met de la valine du gène de la COMT (OR = 10,9) et il y aurait un effet intermédiaire chez les individus hétérozygotes pour cet allèle. Ceci n'a seulement été observé que chez les sujets ayant consommé pour la première fois du cannabis avant 18 ans. (14)

Le cannabis est la substance illégale la plus consommée dans tous les pays. En effet, environ 20% des jeunes adultes avouent en consommer abusivement ou en consomment au moins une fois dans la semaine. (14) En Grande-Bretagne, environ 40% des adolescents et des jeunes adultes ont déjà consommé au moins une fois du cannabis. (13,14) La période à risque d'apparition d'une schizophrénie est l'adolescence et le début de la vie adulte. Cette période correspond à la période d'exposition au cannabis. (13) En effet, la consommation de cannabis augmente particulièrement au début de l'adolescence. (14) Plus la consommation de cannabis débute tôt dans la vie (avant 15 ans), plus le risque de développer une schizophrénie sera important car cela correspond à la période au cours de laquelle le cerveau, en cours de développement est plus sensible aux agents environnementaux. (13,14)

Pour prouver cela, deux études ont examiné les différents effets du cannabis sur les troubles psychotiques en fonction de l'âge auquel la drogue a été utilisée pour la première fois. Dans l'étude de Dunedin, il a été décrit un effet important du cannabis sur les symptômes psychotiques pour les individus ayant consommé pour la première fois du cannabis avant l'âge de 16 ans (en comparaison avec les individus ayant consommé pour la première fois du cannabis après 16 ans). (14) L'augmentation du risque chez les consommateurs précoces de cannabis est principalement due à la dose cumulative plutôt qu'à l'exposition à une période sensible de la vie. (13,14) Au contraire, l'étude suédoise n'a pas mis en évidence de différence concernant le risque de schizophrénie pour les individus ayant consommé pour la première fois du cannabis avant l'âge de 16 ans par rapport à ceux en ayant consommé après l'âge de 16 ans pour la première fois. (14)

Les substances psychoactives telles que le cannabis agissent sur les mêmes systèmes de neurotransmission qui sont altérés chez les patients schizophrènes. (2) En effet, dans la schizophrénie, le système endocannabinoïde est altéré car il est activé de manière excessive par le THC (Δ -9-tétrahydrocannabinol) du cannabis ce qui provoque des symptômes psychotiques positifs. (8,13)

Cela va engendrer une dysrégulation de l'activité dopaminergique via les effets du cannabis sur les neurones GABAergique et glutamatergiques. (8,14) Ces modifications des activités dopaminergique, GABAergique et glutamatergique sont celles décrites chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. (14) Chez les adultes, les effets du THC sont transitoires, tandis que chez les enfants et les adolescents, le THC va détériorer les systèmes de régulation impliqués dans la maturation des systèmes neuronaux. Ceci sera responsable d'anomalies durables et ça va également aggraver la vulnérabilité génétique de l'individu pour la schizophrénie. (8) La consommation chronique de cannabis va également modifier la morphologie des régions cérébrales riches en récepteurs cannabinoïdes. Ainsi, on observera une diminution du volume de l'amygdale et de l'hippocampe. C'est la diminution du volume de l'hippocampe gauche qui est corrélée à l'apparition des symptômes positifs. On observe la même atrophie de l'hippocampe dans la schizophrénie. Celle-ci est liée à la diminution des interneurons GABAergiques des circuits hippocampiques. Cette atrophie de l'hippocampe sera précédée d'un hyper-métabolisme glutamatergique. Donc on a bien un dysfonctionnement de la balance GABA-glutamate qui sera à l'origine de la dysrégulation dopaminergique observée. (8)

Chez des sujets sains, la consommation de cannabis entraînant des troubles d'allure psychotique (le cannabis provoquant dans 15% des cas des manifestations psychotiques aiguës) et chez les patients schizophrènes, les substances psychoactives majorant les symptômes psychotiques, ceci peut expliquer l'association entre la consommation de cannabis et les troubles psychiatriques chroniques. (2,14) En effet, le cannabis peut induire des troubles psychotiques qui vont apparaître brutalement et qui seront associés à des troubles du comportement, auto ou hétéro-agressifs et à des manifestations psycho-sensorielles, auditives ou visuelles. Ces troubles psychotiques vont régresser rapidement après la prise d'antipsychotiques. Cependant, le risque de récurrence est important et si ces récurrences sont fréquentes, il y aura un risque d'évolution vers une maladie schizophrénique. L'ivresse cannabique est vécue comme une expérience psychotique puisque le patient va ressentir une euphorie, sa perception du temps et de l'espace va être modifiée, il va présenter une dépersonnalisation, des distorsions, des illusions visuelles ou auditives. Ces ivresses cannabiques pourront se compliquer de symptômes psychotiques tels que des effets paranos, un sentiment de persécution. Le cannabis pourra également provoquer un syndrome amotivationnel qui se manifestera par un manque d'activité, une indifférence affective et une altération des compétences intellectuelles. Ceci se verra lors de prises anciennes et continues de cannabis. Ce syndrome amotivationnel sera proche du syndrome déficitaire que l'on retrouve dans la schizophrénie. (15)

Nous venons de voir que la consommation de cannabis serait susceptible de provoquer chez des patients prédisposés une schizophrénie. Cependant, on sait aussi que les patients schizophrènes sont de grands consommateurs de substances psycho-actives et que la consommation de cannabis dans cette catégorie d'individus va avoir des effets sur la maladie schizophrénique.

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée par les patients schizophrènes. (8) Environ la moitié des patients schizophrènes consomment abusivement des substances psychoactives et entre 15 et 25% de ces individus consomment régulièrement du cannabis. (11)

Le cannabis va aggraver la schizophrénie. En effet, on observera dans la population de patients schizophrènes consommant du cannabis plus d'hospitalisations, une altération de la sociabilité, des symptômes plus sévères, des rechutes plus fréquentes et les patients seront moins observants vis-à-vis des traitements et plus sujets à la dépression ou aux tendances suicidaires. (15) Deux hypothèses pourraient apporter une explication au fait que les schizophrènes soient de gros consommateurs de cannabis. Tout d'abord, il y a l'hypothèse de l'automédication. En effet, les patients schizophrènes consommeraient du cannabis dans le but d'améliorer leur humeur, l'anxiété, le sommeil, pour pallier l'ennui et pour atténuer les symptômes. Ils recherchent une sensation d'euphorie qui va faciliter leur vie sociale. Ensuite, la consommation de cannabis leur permettrait de modifier l'expérience qu'ils ont de la maladie et les effets indésirables et dysphoriques des antipsychotiques. (8,15)

b. Exposition à des agents chimiques

Tout d'abord, l'exposition au plomb serait un facteur de risque de schizophrénie puisque le risque de devenir schizophrène serait 2 fois plus important si on retrouve un taux élevé d'acide δ aminolevulinique qui est un marqueur de l'exposition au plomb. En effet, on sait qu'une exposition précoce au plomb impacte le développement cérébral en provoquant un retard psychomoteur. De même, l'exposition pré-natale au mercure serait susceptible d'altérer les fonctions cérébrales avec un risque futur de développer une schizophrénie. (1) L'exposition aux radiations ionisantes serait également potentiellement capable d'induire une schizophrénie dans la vie future. En effet, on a remarqué lors de la catastrophe de Tchernobyl, que les enfants irradiés *in utero* souffraient d'un retard mental avec en moyenne un QI < 70 et qu'ils présentaient également des perturbations cognitives et émotionnelles. Ce risque est d'autant plus plausible que chez des singes, l'irradiation du thalamus au cours du développement fœtal provoque des perturbations du développement cérébral. (1)

C-Facteurs de risque au cours de la vie fœtale

1- Facteurs nutritionnels et carences alimentaires

Susser et ses collaborateurs ont montré que les enfants de femmes ayant connu la famine aux Pays-Bas en 1944 et 1945 au cours du premier trimestre de grossesse ont un risque de développer une schizophrénie à l'âge adulte qui est multiplié par 2. Cela serait dû au fait qu'une carence alimentaire au cours de la grossesse peut avoir un effet néfaste sur le développement neurologique de l'enfant, tout d'abord parce que la carence alimentaire sous-entend qu'il y a une carence en protéines et vitamines qui

sont indispensables pour le développement neurologique et ensuite parce qu'une carence alimentaire fragilise les individus qui seront donc plus sujets aux infections. De plus, la famine provoquant des décès dans la famille, le risque augmenté de schizophrénie pourrait également être lié au stress ou au traumatisme provoqué par ce décès. (1,2)

Deux faits prouvés pourraient conforter l'idée que des carences nutritionnelles peuvent augmenter le risque de schizophrénie puisque l'on sait qu'une carence en acide folique peut provoquer une anomalie de fermeture du tube neural et la carence en vitamine D survenant au cours de l'hiver qui est la saison où naissent le plus d'individus schizophrènes. (2)

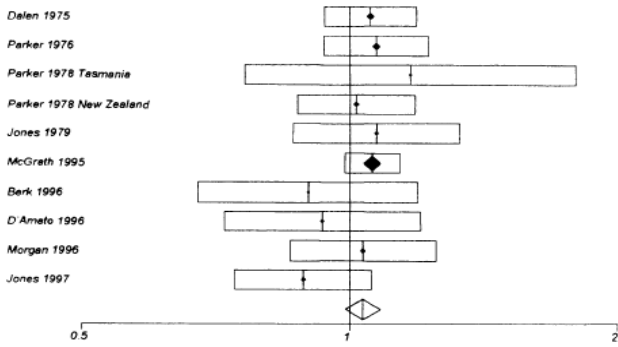
Ainsi, les carences alimentaires ne semblent pas être un facteur de risque direct pour l'apparition de la schizophrénie mais plutôt un facteur de risque indirect puisque favorisant la survenue d'autres facteurs de risque pour l'apparition de la schizophrénie.

2- Saisonnalité des naissances

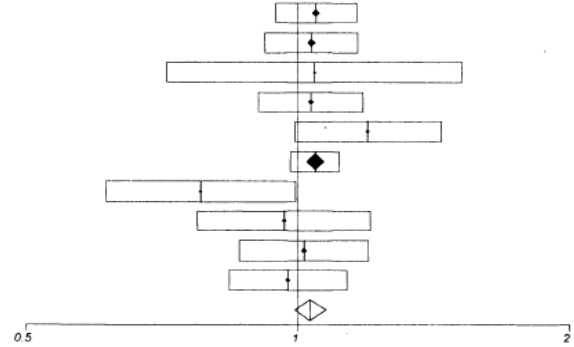
Un risque accru de développer une schizophrénie serait associé aux naissances hivernales. En effet, des dizaines d'études ont montré que chez les patients schizophrènes, on observe 10 à 15% de naissances hivernales en plus par rapport à ce que l'on trouve dans la population générale. Mais ce risque apparaît comme faible selon certaines études. (2,13)

Les données provenant de l'hémisphère nord ont suggéré un plus grand nombre de naissance en hiver et au printemps (c'est-à-dire de janvier à avril) chez les individus qui plus tard ont développé une schizophrénie par rapport à la population générale. Les données de l'hémisphère Sud sont quant à elles moins cohérentes. Au cours d'une méta-analyse, McGrath et Welham ont comparé 10 études faites entre 1975 et 1997. Ils ont fait 4 comparaisons : les deux premières comparent les saisons, et les deux dernières comparent les trimestres. Lors des deux comparaisons ayant mises en jeu les saisons, une petite mais non significative augmentation a été trouvée dans la première comparaison qui opposait l'hiver aux autres saisons (OR = 1,04, IC = 95%). En ce qui concerne la seconde comparaison opposant l'hiver et le printemps aux autres saisons, on a un Odd Ratio de 1,03 (IC = 95%). Dans la 3^e comparaison opposant le troisième trimestre aux autres trimestres, on a observé un risque plus élevé mais non significatif de schizophrénie chez les patients nés au cours du troisième trimestre (OR = 1,03, IC = 95%). Cependant, lors de la quatrième comparaison (troisième et quatrième trimestre contre les deux autres trimestres), on a observé à l'inverse une petite diminution non significative du risque de schizophrénie chez les individus nés au cours de ces deux trimestres (OR = 0,99, IC = 95%). (16)

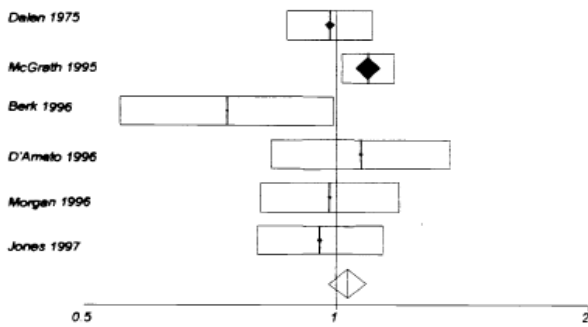
Comparaison 1 : Hiver versus printemps, été et automne



Comparaison 2 : Hiver et printemps versus été et automne



Comparaison 3 : 3^e trimestre versus 1^{er}, 2^e et 4^e trimestre



Comparaison 4 : 3^e et 4^e trimestre versus 1^{er} et 2^e trimestre

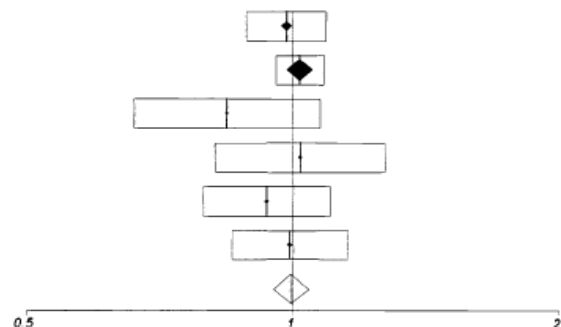


Figure 8 : Odds ratio et intervalle de confiance à 95% pour les différentes études et pour les méta-analyses. Les boîtes représentent l'intervalle de confiance à 95% tandis que l'odds ratio est représenté par la ligne dans la boîte. Le losange au milieu de la ligne centrale représente la taille de l'échantillon de chaque étude. L'intervalle de confiance à 95% de tous les odds ratios réunis est représenté par le losange blanc avec une ligne centrale indiquant les odds ratios réunis. (16)

Cette méta-analyse des données de l'hémisphère Sud n'a pas permis de détecter de lien significatif entre la saison de naissance et le risque de schizophrénie pour aucune des comparaisons. Les deux comparaisons mettant en jeu les saisons montrent une augmentation du risque d'apparition de schizophrénie chez les individus nés au cours de l'hiver et du printemps mais cela n'est pas significatif. On peut dire que dans l'hémisphère Sud, ce facteur est sans doute plus faible, moins prévalent, moins régulier et/ou peut être modifié par d'autres variables. En effet, dans l'hémisphère Nord, l'augmentation du risque de schizophrénie lié à la naissance en période hivernale pourrait être liée à l'infection par les virus de l'hiver. Ces virus étant moins fréquents dans l'hémisphère Sud, l'exposition des individus y est plus faible que dans l'hémisphère Nord. Ceci explique le fait qu'il n'y ait pas de lien significatif entre les naissances en hiver et le risque de schizophrénie. De plus, les pays de l'hémisphère Sud inclus ont un climat subtropical ou tempéré avec des hivers considérablement plus doux que dans l'hémisphère Nord. (16)

La saisonnalité des naissances étant un marqueur de vulnérabilité, c'est le fait qu'elle soit associée à un facteur de risque qui pourrait favoriser ce lien entre l'apparition de la schizophrénie et les naissances hivernales. Il pourrait s'agir : d'une exposition périnatale à des agents infectieux saisonniers, d'une hypovitaminose D et autres carences nutritionnelles pendant la grossesse, l'exposition du nouveau-né ou du fœtus à des agents toxiques ou chimiques dont la concentration peut varier au cours des saisons, les variations météorologiques dont l'influence de la photopériode qui provoque une diminution de synthèse de vitamine D chez la mère et les variations nutritionnelles et/ou hormonales de la mère. (2,13)

De plus, cet effet saisonnier des naissances est plus marqué dans les zones urbaines car les villes sont des endroits plus favorables à la diffusion des épidémies. (11)

3- Stress maternel pendant la grossesse

Le stress de la mère serait délétère pour l'enfant à naître puisque cela augmente le risque qu'il développe plus tard une schizophrénie. En effet, dans une étude menée en 1998, Van Os et Selten ont observé qu'aux Pays-Bas, en 1940 lors de l'invasion par les allemands, le risque de schizophrénie était augmenté chez les sujets exposés *in utero* puisque cela a été un facteur de stress pour les mères. De plus, les enfants issus d'une grossesse non désirée ont un risque plus élevé de développer une schizophrénie puisque cela représente un facteur de stress maternel. Enfin, en 1978, Huttunen et Niskanen ont montré que le décès du père de l'enfant au cours de la grossesse représente également un facteur de stress pour la mère ce qui augmente le risque de schizophrénie pour l'enfant à naître. (1)

Le stress agirait sur le risque d'apparition d'une schizophrénie par deux mécanismes : un mécanisme direct et un mécanisme indirect. Tout d'abord, le stress aura des effets directs par le biais de mécanismes hormonaux provoquant ainsi une vasoconstriction utérine résultant d'une augmentation des taux de catécholamines, ceci induisant une hypoxie fœtale. Ensuite, le stress par un effet indirect pourra provoquer un accouchement prématuré ou encore une dépression maternelle qui sont des facteurs de risque de schizophrénie. (2)

4- Complications obstétricales

Il y aurait une association entre le risque d'apparition d'une schizophrénie et les complications obstétricales. En effet, on remarque que les complications obstétricales sont 2 fois plus fréquentes chez les patients schizophrènes. (1) On peut classer ces complications obstétricales en 3 groupes : les complications survenant au cours de la grossesse comme des hémorragies, une pré-éclampsie, une hypertension gravidique, un diabète, une menace d'accouchement prématuré ou une incompatibilité rhésus ; les anomalies de la croissance et du développement fœtal comme un faible poids à la naissance, des malformations congénitales, un petit périmètre crânien ; et enfin, les complications survenant au moment de l'accouchement telles qu'une asphyxie, une hypotonie utérine, une rupture prématurée des membranes, une prématurité, un travail prolongé, une naissance avec des instruments, le fait de réanimer l'enfant à la naissance ou une césarienne en urgence. (1,7)

Dix-neuf complications obstétricales ont été étudiées et seulement 6 ont été associées à un risque de schizophrénie : césarienne en urgence, malformations congénitales, incompatibilité rhésus, asphyxie à la naissance, saignements pendant la grossesse, et poids de naissance < 2500g. (13) La complication obstétricale la plus apparentée au risque de développer une schizophrénie est un petit poids de naissance inférieur à 2500g. (7) Le risque pour chacune de ces complications prises à part est très faible. Cependant, pour l'ensemble des complications obstétricales, il est assez important (jusqu'à 23% des cas de schizophrénies). (13) Ces complications obstétricales en cause sont responsables d'une hypoxie ou d'une réaction immunitaire chez le fœtus, c'est pour cette raison que ce sont ces complications qui sont le plus à risque d'entraîner une schizophrénie car elles vont provoquer une altération du développement cérébral. En effet, les lésions cérébrales hémorragiques ischémiques pourraient augmenter la vulnérabilité pour les troubles schizophréniques. (2,13)

Une incompatibilité rhésus augmente d'un facteur 3 le risque de schizophrénie. Ceci serait dû au fait que la destruction des globules rouges induite par ce phénomène provoque une accumulation de bilirubine qui est toxique pour l'enfant, notamment pour le système nerveux central de l'enfant. (1)

5- Rôle des agents infectieux

Il a été mis en évidence un lien entre différents agents infectieux et la schizophrénie, en particulier si ces agents ont un tropisme pour le système nerveux central. Ainsi, lors d'une contamination précoce par l'un de ces agents, le développement cérébral de l'individu infecté pourrait alors être altéré, favorisant ainsi la survenue de la maladie. Parmi les agents mis en cause, on retrouve différents virus et surtout, le parasite *Toxoplasma gondii*. (13)

a. Rôle des virus

1) Infection par le virus de la grippe

Si au cours de la grossesse la mère a été infectée par le virus de la grippe, le risque d'apparition de la schizophrénie est plus important. (13) Cependant, en regardant les études qui ont été réalisées sur la pandémie de grippe de 1957, on remarque que les résultats sont assez contradictoires. (2) Certaines de ces études ont quand même montré que si le second trimestre de la grossesse se déroule pendant le pic de l'épidémie, le risque de schizophrénie est augmenté. (1) En effet, en 2003, une étude française menée par Limosin, Rouillon, Payan et Cohen a montré que chez les patients schizophrènes, l'exposition au virus de la grippe au cours du 5^e mois de grossesse est plus élevée. (11) Cette association entre l'exposition au virus de la grippe *in utero* et l'apparition de la schizophrénie serait plus importante chez les femmes. Des résultats contradictoires ont également été trouvés si l'on étudie le lien entre les épidémies de grippe et la distribution mensuelle des naissances de patients schizophrènes. (2) En étudiant le taux d'anticorps anti-virus de la grippe dans le sérum de mères, il a été montré que le fait d'être exposé au virus de la grippe pendant la première moitié de la grossesse augmente d'un facteur 7 le risque de schizophrénie à l'âge adulte. (1)

En association avec d'autres facteurs, le virus de la grippe serait capable d'altérer le développement cérébral fœtal ce qui pourrait favoriser l'apparition de la schizophrénie. (11) Selon Morgan, Castle, Page et al., ces résultats contradictoires pourraient venir du fait qu'il y a d'autres facteurs qui interviennent au cours d'un épisode grippal et qui pourraient avoir une incidence sur le développement cérébral. Ces facteurs peuvent être : la fièvre, la déshydratation, une carence nutritionnelle,... (2)

2) Infection par le *Bornavirus*

Le *Bornavirus* est un virus qui va toucher le cerveau par le biais d'une réaction immunitaire ce qui aura comme conséquences des anomalies du développement, des troubles de la motricité et du comportement. Des anticorps anti-*Bornavirus* sont souvent retrouvés dans le sérum de patients schizophrènes et 14,4% des patients schizophrènes exprimeraient ces anticorps. Une étude post-mortem d'un patient schizophrène a permis de mettre en évidence la présence du virus dans plusieurs régions du cerveau. (1)

3) Infection par le virus de la rubéole

Selon Brown, Cohen, Greenwald et Susser, si les sujets sont exposés *in utero* au virus de la rubéole, on voit apparaître chez eux une augmentation des troubles psychotiques de 15,7%, en particulier si l'exposition se fait au 1^{er} trimestre de la grossesse. Ceci serait dû au fait que le virus de la rubéole a des conséquences sur le développement neurologique de l'enfant à naître. (2)

4) Infection par l'herpes virus de type 2

L'*herpes virus* de type 2 pourrait également jouer un rôle dans l'apparition de la schizophrénie si l'infection par ce virus survient au cours de la grossesse. En effet, la présence d'anticorps anti-*Herpes virus* de type 2 dans le sérum de mères est associée à un risque d'apparition de psychose dans la vie future de l'enfant. (1)

b. Rôle des bactéries

L'infection par des bactéries à tropisme neurologique pourrait favoriser la survenue ultérieure d'une schizophrénie. (1)

c. Rôle de *Toxoplasma gondii*

Cette partie évoquant le lien qu'il peut y avoir entre l'infection par *Toxoplasma gondii* et le risque d'apparition de la schizophrénie sera développé dans la troisième partie.

Dans une deuxième partie, nous allons évoquer ce parasite, *Toxoplasma gondii*. Ainsi, nous décrirons le parasite, la maladie qu'il provoque, la toxoplasmose et les conséquences de cette maladie.

Partie 2 : La Toxoplasmose, une pathologie causée par un parasite : *Toxoplasma gondii*

La Toxoplasmose est une zoonose parasitaire cosmopolite causée par *Toxoplasma gondii*, un parasite protiste appartenant à l'embranchement des *Apicomplexa*. Il s'agit d'un parasite dont le cycle sexué s'effectue chez les félinés et le cycle asexué chez divers mammifères homéothermes dont l'Homme. C'est un parasite intracellulaire obligatoire ayant une affinité pour les macrophages, les cellules du système nerveux central, des muscles et de la rétine. La toxoplasmose est une pathologie généralement bénigne excepté chez certains individus pour lesquels elle peut être grave comme chez le fœtus ou le sujet immunodéprimé. (17,18)

I- *Toxoplasma gondii* : généralités et classification

A-Classification

Le parasite *Toxoplasma gondii* appartient au règne des protistes, à l'embranchement des *Apicomplexa*, à la classe des coccidies, à l'ordre des *Eimeriida*, à la famille des *Sarcocystidae* et au genre *Toxoplasma*. (19) Il s'agit de la seule espèce du genre *Toxoplasma*. (17)

B-Historique

1- La découverte de *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii a tout d'abord été décrit sous le nom de *Leishmania gondii* chez *Ctenodactylus gondii*, un rongeur sauvage d'Afrique du nord par Nicolle et Manceaux en 1908 à Tunis. La même année, il a été isolé chez le lapin par Splendore au Brésil. (17,20,21) L'année suivante, le parasite est renommé *Toxoplasma gondii* à cause de sa morphologie particulière en forme de croissant (« toxon » signifiant en grec croissant ou arc). De 1908 à 1939, on remarque que le parasite est très répandu dans le monde animal : chiens, lièvres, rats sauvages, cobayes, taupes, pigeons,... peuvent se révéler porteurs du parasite. (17,21) C'est en 1916 que le parasite est pour la première fois observé chez l'Homme. (21) En 1937, le premier cas de toxoplasmose congénitale est décrit par Wolf car il a isolé *Toxoplasma gondii* chez un nouveau-né décédé d'une encéphalo-myélite aiguë. (17,19,21) Cependant il ne s'agit pas du premier cas humain découvert puisqu'en 1923, Janku, un ophtalmologiste tchécoslovaque a mis en évidence des organismes kystiques qui *a posteriori* se sont révélés être des kystes de *Toxoplasma gondii*. Il les a mis en évidence sur des coupes de rétine provenant d'un nouveau-né présentant une hydrocéphalie, une encéphalite et une chorioretinite. L'infection par *Toxoplasma gondii* a ainsi pu être traduite cliniquement. (17) Janku a donc mis en évidence le tropisme du parasite pour les tissus nerveux tels que le cerveau ou l'œil. (21)

En 1940, une infection généralisée chez l'Homme est mise en évidence puisque Pinkerton et Weinman décrivent le premier cas chez un adulte. Il s'agissait d'un adolescent mort dans un tableau de maladie généralisée avec des adénopathies et des plages de nécrose dans plusieurs organes. (17,21) Dans les années 80, alors que l'on découvrait le SIDA, *Toxoplasma gondii* est apparu comme étant à l'origine d'infections opportunistes. En effet, il était à l'origine, chez les patients immunodéprimés dans un contexte d'infection par le VIH, d'encéphalites pouvant être fatales, dues à la réactivation d'une infection latente. (20)

2- Découverte des modes de contamination

En 1951, Hogan émet l'hypothèse que les toxoplasmoses oculaires sont d'origine congénitale. Cette hypothèse sera confirmée en 1952 par Feldman. La même année, Siim reconnaît l'existence de formes aiguës bénignes avec polyadénopathies. (17) En 1954, Weinman et Chandler évoquent l'un des modes de contamination de la toxoplasmose puisqu'ils émettent l'hypothèse que la consommation de viande insuffisamment cuite est à l'origine de la contamination humaine. (17,21) Cette hypothèse est confirmée par Desmots et ses collaborateurs en 1965 puisqu'ils ont observé des cas de séroconversions toxoplasmiques chez des enfants atteints de tuberculose après consommation de viande peu cuite. Cependant, ce mode de contamination ne semble pas être le seul puisque Jacobs et coll. ainsi que Rawal ont tous deux montré en 1954 et 1959 que la prévalence de la toxoplasmose est identique chez des végétariens et chez des non-végétariens. (17) C'est en 1967-1968 que Hutchison montre le rôle du chat dans l'infection par *Toxoplasma gondii*. En effet, il découvre le pouvoir infestant des fèces des chats. (17,21) En 1969, 1970 et 1971, plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que l'oocyste contenu dans les selles du chat est l'agent infectieux. (17) Entre 1968 et 1973, Hutchinson met en évidence le cycle de vie du parasite. (21) Le chat est définitivement considéré comme hôte définitif de *Toxoplasma gondii* dans les années 1970 lorsque Frenkel et coll. et Miller et coll. confirment cette hypothèse en 1970 et en 1972 puisque c'est en 1970 que le cycle complet de *Toxoplasma gondii* est décrit. (17,19) Des travaux concomitants menés par Miller et coll., Jewell et coll., Janitschke et Werner ont mis en évidence le rôle possible d'autres félidés. (17) En effet, le jaguar, l'ocelot, le puma, le lynx, le léopard ou encore le guépard peuvent être contaminés par *Toxoplasma gondii* et excréter des oocystes. (22)

C-Répartition géographique et épidémiologie de la schizophrénie

1- Répartition géographique

La toxoplasmose est une maladie cosmopolite. En effet, *Toxoplasma gondii* est un parasite que l'on retrouve sous tous les climats. Cependant la séroprévalence de la toxoplasmose varie de 7 à 80% selon les zones géographiques. Ces différences entre les différentes régions du monde sont dues aux habitudes alimentaires, à la présence ou non de félidés, au mode de vie ou encore à l'environnement. (17,23–25)

La prévalence est faible dans les zones où le climat est sec et chaud et dans les zones où il est sec et froid car c'est un climat défavorable à la survie des oocystes. Elle peut aller jusqu'à 80% dans les régions chaudes et humides. Ainsi, en Europe du sud et dans les régions humides d'Afrique, la prévalence de la toxoplasmose est de 20 à 50%. En Asie du sud-est et au Japon, la prévalence est très faible (inférieure à 10%). En Inde et au Proche-Orient, elle y est de 20 à 30%. De plus, la prévalence de la toxoplasmose est faible (inférieure à 25% - 30%) dans les pays où la viande est consommée bien cuite (par exemple au Royaume-Uni, en Scandinavie ou en Amérique du nord). En France, en Belgique, au Luxembourg, en Hollande et en Allemagne, on consomme beaucoup de viande saignante ou fumée ce qui fait que la prévalence y est de 50 à 70%. Au sein même de la France, on trouve des disparités régionales quant à la prévalence de la toxoplasmose. Ainsi, elle est de 38% dans les régions montagneuses qui présentent un climat froid l'hiver (les Vosges, le Jura, le Massif central) et elle est de 68% dans les zones humides du Sud et du Nord-Ouest. (19,23) On note une forte prévalence de la toxoplasmose en Ile-de-France et en Aquitaine (cf figure 9). (26)

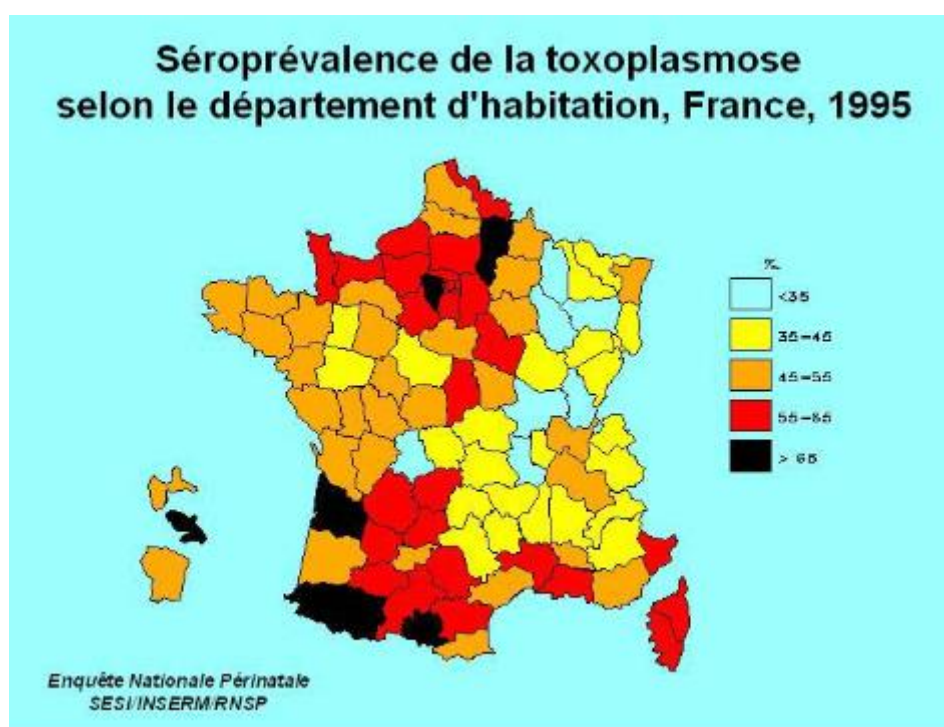


Figure 9 : Séroprévalence de la toxoplasmose en France en 1995 (25)

2- Epidémiologie

a. Systèmes de surveillance de la toxoplasmose

En 2006, le Centre National de Référence (CNR) de la toxoplasmose a été créé. Il s'agit d'un réseau de laboratoires hospitaliers spécialisés dans le diagnostic de cette maladie. Ensuite en 2007, un système de surveillance des toxoplasmoses congénitales a été mis en place. Enfin, tout cas groupé d'infection toxoplasmique alimentaire doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire. (26)

b. Epidémiologie de la toxoplasmose dans la population générale en France

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose a longtemps été élevée. En effet, en 1960, elle était de 82% et elle était de 66% en 1982. Depuis environ 40 ans, cette séroprévalence a diminué pour arriver à 54% en 1995 puis à 44% en 2003. (25)

L'incidence de la toxoplasmose est quant à elle difficile à évaluer car c'est une maladie qui est le plus souvent asymptomatique. (25) On compte de 200 000 à 300 000 nouvelles infections par an dont 45 000 cas asymptomatiques et 2400 à 2700 de ces infections surviennent chez les femmes enceintes. (17,23,25,27)

Toxoplasma gondii engendre très peu d'épidémies. En effet, dans le monde entre 1965 et 2001 n'ont été recensés que 19 cas groupés de toxoplasmose. Parmi ces 19 cas, 15 étaient dus à l'alimentation. Trois grandes épidémies ont été liées à l'eau de boisson, une épidémie au Canada en 1995 et deux épidémies au Brésil, l'une en 2002 et l'autre en 2006). Deux Toxi-Infections Alimentaires Collectives (TIAC) ont également été recensées en 2001 et 2010 à la suite de la consommation de viande d'agneau peu cuite. (26)

La prévalence de la toxoplasmose chez l'Homme régresse parallèlement à l'amélioration du niveau socio-économique. En effet, on note une nette diminution régulière depuis une trentaine d'années de la séroprévalence de la toxoplasmose du fait du mode d'élevage et d'alimentation du bétail qui est de plus en plus industriel, de l'amélioration des méthodes de conservation et du fait de l'habitude qu'ont pris les hommes de congeler leurs aliments et de bien les cuire. (19,22,26)

c. Epidémiologie de la toxoplasmose chez les femmes enceintes

L'incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse est passée de 40 cas pour 1000 femmes séronégatives en 1960, à 7,5/1000 en 1980, à une incidence comprise entre 5,4 et 13,2 cas pour 1000 femmes séronégatives en 1995 pour enfin arriver à une incidence de 2,4/1000 en 2010. (25,28) La prévalence chez les femmes enceintes diminue régulièrement en France depuis les années 60. En effet, elle était de 84% en 1960, de 44% en 2003 pour arriver à moins de 40% en 2010. (28) La séroprévalence ayant diminué, cela a une conséquence sur la prévalence de la toxoplasmose congénitale. En effet cela a pour conséquence une augmentation nombre de femmes séronégatives, leur immunisation est plus tardive, donc on observe une augmentation du risque de primo-infection toxoplasmique au cours de la grossesse. (19,25) En 1995, le nombre d'infections rapporté à l'ensemble des grossesses se situait entre 2,4 et 5,8/1000 grossesses. En 2000, on comptabilisait 2700 séroconversions chez les femmes enceintes et 600 enfants nés avec une toxoplasmose congénitale. Parmi ces 600 enfants, 174 présentaient des séquelles, 11 une hydrocéphalie et 145 une chorio-rétinite. (25) En 2007, 227 cas de toxoplasmose congénitale ont été référencés au Centre National de Référence de la toxoplasmose. (28)

d. Epidémiologie de la toxoplasmose chez le patient VIH+

L'incidence de la toxoplasmose cérébrale chez les patients atteints du SIDA diminue chaque année. Elle était de 0,24% en 2001. (26) De plus, le nombre de cas pour lesquels la toxoplasmose est inaugurale du stade SIDA est de 200 par an. (25)

D-Morphologie et biologie du parasite

Les toxoplasmes sont arciformes : ils présentent un pôle effilé dans lequel on trouve le complexe apical, caractéristique des *Apicomplexa*, et un pôle renflé renfermant le noyau (cf figure 10). (18)

On retrouve chez *Toxoplasma gondii* 4 formes évolutives : la forme **tachyzoïte**, la forme **bradyzoïte**, les **kystes** et les **oocystes**.

1- La forme tachyzoïte

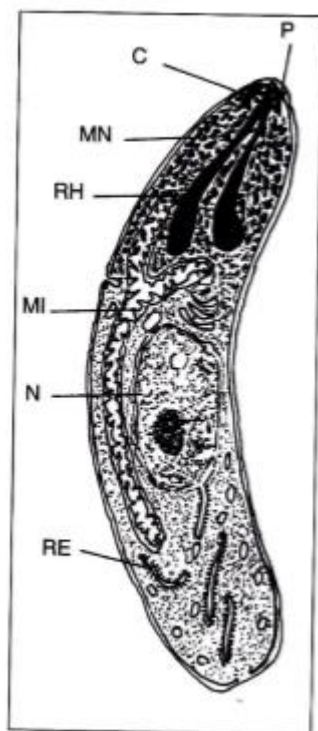


Figure 10 : Structure de *Toxoplasma gondii* (forme tachyzoïte) (21)

La forme tachyzoïte est une forme végétative, obligatoirement intracellulaire qui va parasiter les cellules du système phagocytaire de tous les animaux à sang chaud et s'y multiplier. Les tachyzoïtes vont se multiplier de manière asexuée par endodyogénie afin de donner deux parasites fils qui vont s'individualiser à l'intérieur de la membrane du parasite et être libérés par éclatement du parasite. Les tachyzoïtes sont fragiles, ils seront détruits dans le milieu extérieur et par le suc gastrique donc leur ingestion ne pourra pas provoquer de contamination. (23,24) Comme le montre la figure 10 ci-contre, c'est une cellule asymétrique en forme de croissant ou d'arc mesurant 5 à 10 μm de long sur environ 3 μm de large. L'extrémité antérieure du parasite est effilée et c'est à ce niveau que l'on trouve l'appareil de pénétration, le complexe apical. Ce complexe apical qui permet au parasite d'envahir l'hôte comprend un conoïde (C), des rhoptries (RH), des micronèmes (MN) et des granules denses. L'extrémité postérieure quant à elle est plus large et arrondie et c'est à ce niveau que l'on trouve le noyau (N). (17,24) Les organites classiques (une mitochondrie (MI), un reticulum endoplasmique (RE) et de nombreux ribosomes) sont répartis dans le parasite. En arrière du noyau on trouve quelques grains d'amylopectine et en avant, on trouve l'appareil de Golgi. (17)

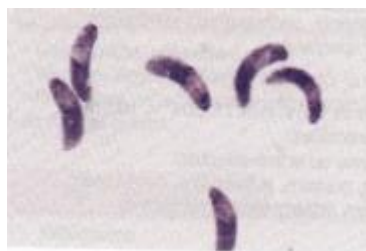


Figure 11 : Forme tachyzoïte de *Toxoplasma gondii*, coloration au MGG (x1000) (27)

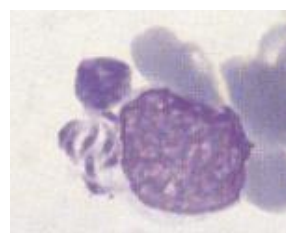


Figure 12 : Formes tachyzoïtes dans la moelle osseuse (18)

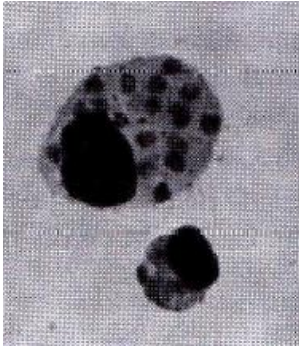


Figure 13 : Tachyzoïtes dans un macrophage (21)

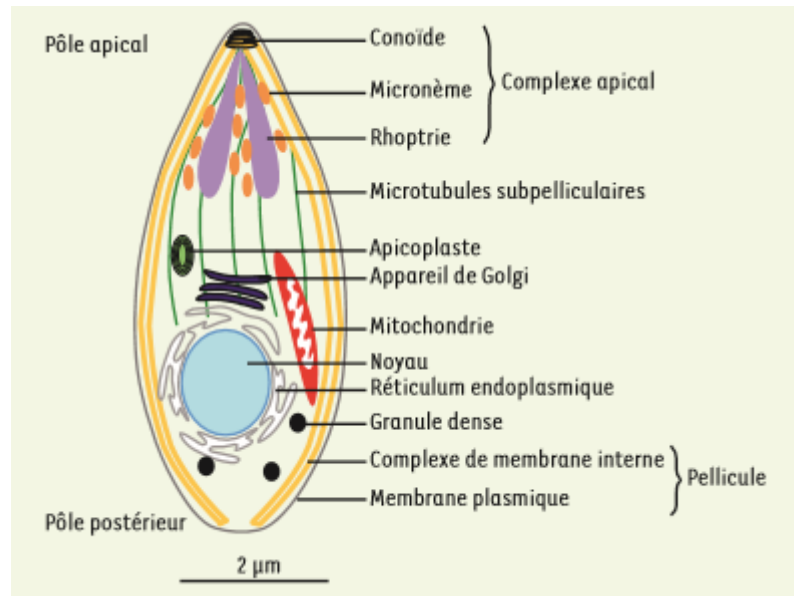


Figure 14 : Ultrastructure d'un tachyzoïte de *Toxoplasma gondii* (31)

2- La forme bradyzoïte

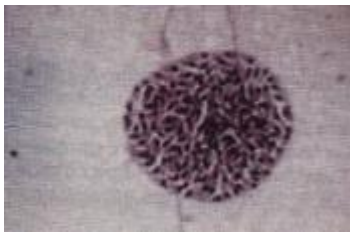


Figure 15 : Formes bradyzoïtes de *Toxoplasma gondii* regroupées en kyste (coloration au MGG, x400) (27)

Les bradyzoïtes sont également une forme végétative du parasite. Ils résultent de la transformation des tachyzoïtes. (23) Ils sont morphologiquement proches des tachyzoïtes, mais ils sont plus petits, leur noyau est plus postérieur, les micronèmes sont abondants et ils ont de nombreux granules cytoplasmiques de glycogène. De plus, ils sont plus résistants avec une multiplication plus lente. (17,22) Ils se multiplieront dans une cellule nerveuse ou une cellule musculaire où ils formeront des kystes viscéraux. (19)

3- Les kystes

Les kystes de *Toxoplasma gondii* sont de forme sphérique ou ovoïde et mesurent de 12 à 14 µm jusqu'à environ 100-200 µm de diamètre. Ces kystes sont la résultante de la multiplication intracellulaire du parasite. Ils contiennent un amas de deux à six bradyzoïtes pour les plus petits à des centaines voire des milliers de bradyzoïtes pour les plus gros kystes. Ces éléments parasitaires amassés sont entourés d'une coque protectrice épaisse de nature parasitaire qui le met à l'abri du système immunitaire et des traitements antiparasitaires. (17,18,24) On retrouvera ces kystes principalement dans les tissus pauvres en anticorps tels que les neurones, les astrocytes, les cellules immunitaires, les cellules musculaires et les cellules rétinienne. (21,23,24) Ces kystes persisteront longtemps dans les tissus. De plus, ils seront une forme de résistance et de dissémination du parasite. (24) Ils seront ingérés par un nouvel hôte en même temps que l'organe dans lequel ils se trouvent. (21) Ils ne seront pas détruits par l'acidité gastrique ni par des températures inférieures à 45°C. (24) Ces kystes pourront évoluer vers la calcification ou alors se rompre dans certaines conditions, libérant ainsi des parasites qui provoqueront une infection. (21)

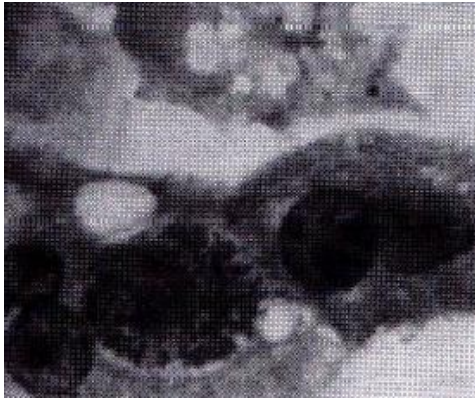


Figure 16 : Kystes contenant des bradyzoïtes dans le tissu cérébral (21)

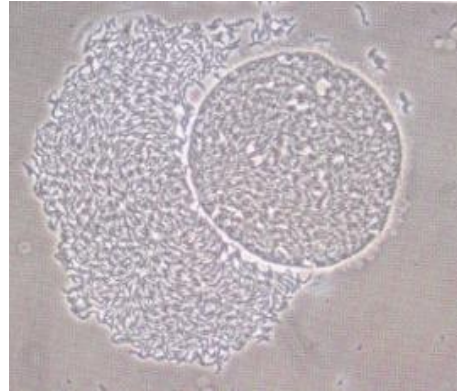


Figure 17 : Rupture d'un kyste toxoplasmique avec libération de bradyzoïtes (18)

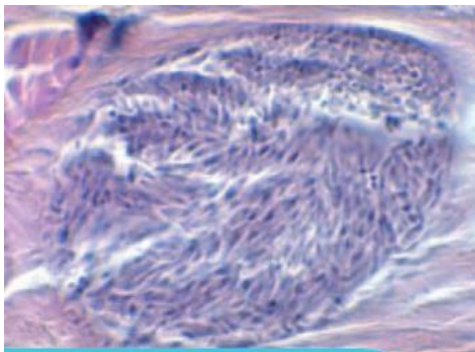


Figure 18 : Kyste de *Toxoplasma gondii* dans la viande (26)

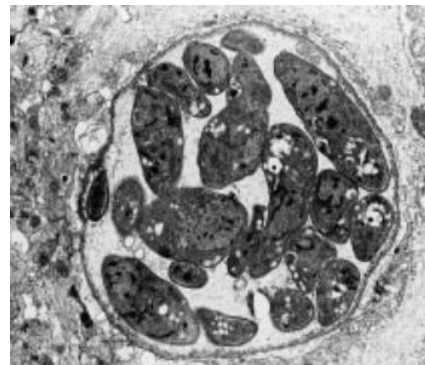


Figure 19 : Kyste cérébral de *Toxoplasma gondii* récemment formé (22)

4- Les oocystes



Figure 20 : Oocyste de *Toxoplasma gondii* (26)

Les oocystes sont issus de la multiplication sexuée du parasite chez l'hôte définitif. Il s'agit de la forme d'élimination du parasite dans les selles du chat, ils sont de forme ovoïde et mesurent 14 x 9 μm . (24,29) Les oocystes sont une forme de contamination mais ils sont également la forme de résistance du parasite dans le milieu extérieur. Ils peuvent survivre plus d'un an sur le sol en milieu humide et ils ne seront pas détruits par le suc gastrique. (23,24) Ces oocystes contiennent après maturation sur le sol deux sporocystes de forme elliptique mesurant de 6 à 8 μm de diamètre. Ces sporocystes contiennent chacun quatre sporozoïtes morphologiquement semblables aux tachyzoïtes mais ils sont plus abondants en micronèmes et rhoptries. (17,24)

E- Les différents génotypes de *Toxoplasma gondii*

Différentes souches de *Toxoplasma gondii* ont été décrites à partir de leur pouvoir pathogène expérimental et de leur pouvoir kystogène. (17)

En Amérique du Nord et en Europe, on a décrit trois principales souches de *Toxoplasma gondii* : le type I, le type II et le type III. Mais de nombreuses autres souches ont également été observées en Amérique du Sud. Ces différentes souches de *Toxoplasma gondii* présentent des différences en ce qui concerne le degré de virulence et leur répartition dans le monde. En effet, on a remarqué qu'en Amérique du Nord et en Europe, la majorité des infections sont causées par la souche de *Toxoplasma gondii* de type II tandis qu'en Amérique du Sud et en Guyane, on rencontre principalement le type I. On a remarqué que chez des modèles de souris, ces 3 types de *Toxoplasma gondii* ont une virulence différente. La souche la plus virulente serait le type I et les types II et III seraient moins virulents. En effet, le type I serait susceptible de causer une infection létale chez des souris infectées par une dose de 1 parasite (dose létale 50 DL50 = 1) tandis que les types II et III ont une DL50 $\geq 10^5$. (20) Le type II provoque le plus souvent chez l'Homme une infection infraclinique. En Amérique du sud où l'on rencontre principalement le type I plus virulent, les atteintes congénitales vont donner des formes oculaires plus sévères qu'en Europe. De même, en Guyane, les sujets immunocompétents peuvent être atteints de formes viscérales graves. De plus, des malformations fœtales sévères ont été observées en France après avoir consommé de la viande de cheval venant d'Amérique du Sud. (28) De plus, les souches de *Toxoplasma gondii* de type I se développeraient plus rapidement et auraient de meilleures facultés de migration et de transmission à travers les barrières cellulaires que les types II et III. Enfin, les souches de type I provoqueraient une réponse immunitaire Th1 plus importante que les types II et III. Cette différence de virulence observée chez ce parasite serait due aux rhoptries et plus particulièrement à une famille de sérine/thréonine protéines kinases contenues dans les rhoptries : les ROP kinases. (20,30) En effet, les rhoptries étant des organites du complexe apical sécrétant leur contenu durant l'invasion, elles jouent donc un rôle important dans le phénomène d'invasion du parasite dans la cellule hôte. (31) Il est donc légitime de penser que ces organites jouent un rôle dans la virulence du parasite.

II- Cycle de *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii est un parasite intracellulaire obligatoire qui possède deux cycles de développement : un cycle asexué qui peut se produire chez tous les animaux homéothermes, et un cycle sexué qui se réalise uniquement chez les félinés. De plus, il existe chez ce parasite trois formes infectieuses : les sporozoïtes, les tachyzoïtes et les bradyzoïtes. (17,20)

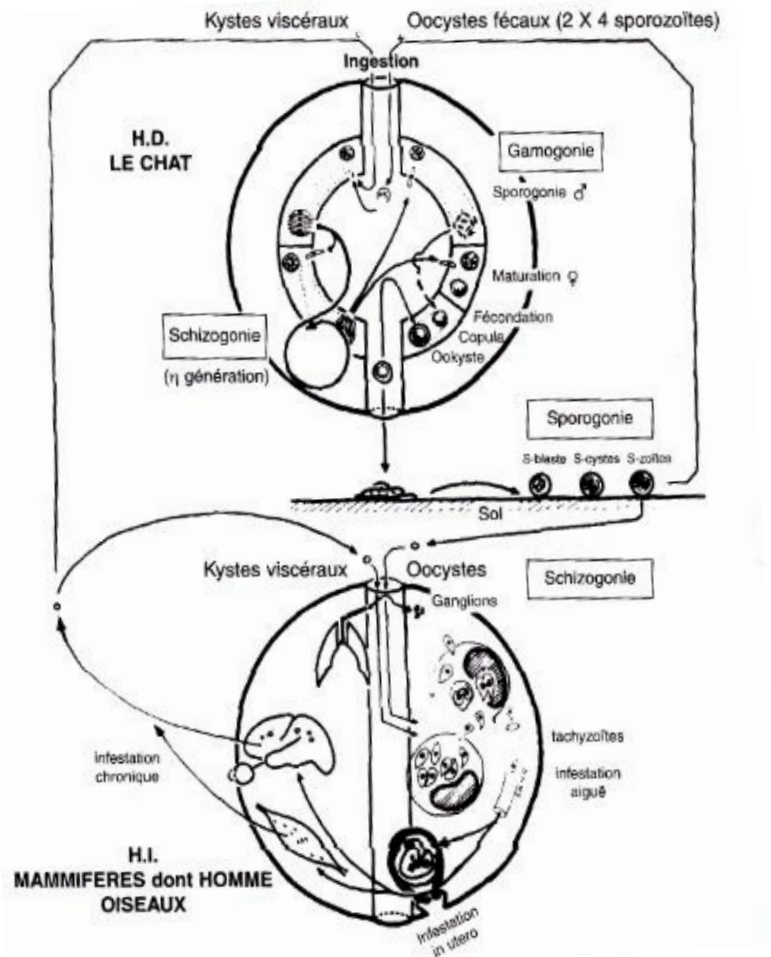


Figure 21 : Cycle de *Toxoplasma gondii* (24)

A-Cycle complet chez l'hôte définitif

Les chats ainsi que les autres félinés sont les hôtes définitifs de *Toxoplasma gondii*. Cet hôte définitif se contamine en ingérant des kystes, contenant des bradyzoïtes, contenus dans ses proies car il se contaminera le plus souvent en chassant. Parfois, la contamination sera tellurique par ingestion de sporozoïtes provenant de matières fécales d'un chat parasité. Le cycle complet se déroule chez l'hôte définitif : après ingestion des kystes, un cycle asexué entéro-épithélial (schizogonie) et un cycle sexué (gamogonie) pourront se dérouler chez le chat. (17,18,20,24,29)

1- Reproduction asexuée ou schizogonie

Il s'agit d'endodyogénies répétitives qui vont aboutir à la formation de plusieurs dizaines de tachyzoïtes. Cette reproduction asexuée va se dérouler dans le tube digestif mais également dans des tissus extra-intestinaux. Elle va durer environ 48h et pourra se répéter plusieurs fois. (17,18) Le chat va se contaminer en ingérant des oocystes (via les matières fécales) ou le plus souvent en ingérant des kystes qui seront contenus dans les cadavres d'animaux que le chat pourra manger. (21)

Une fois les kystes ingérés, les formes bradyzoïtes végétatives du toxoplasme vont être libérées dans le duodénum et vont pénétrer dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle dans lesquelles elles vont se multiplier. Ainsi, les entérocytes parasités vont dégénérer et éclater, libérant ainsi des mérozoïtes/tachyzoïtes (ceux-ci peuvent aussi sortir activement des cellules) qui vont pouvoir parasiter de nouvelles cellules, assurant ainsi la diffusion et le maintien de la parasitose. (18,24,29)

Le chat peut donc ainsi se comporter comme un hôte intermédiaire et présenter une toxoplasmose viscérale. (18) On parlera de coccidiose chez le chat. (19)

Une fois que plusieurs schizogonies ont eu lieu, la reproduction sexuée ou gamogonie peut se mettre en place puisque les cellules sexuées vont apparaître au cours de la schizogonie. (17,24)

2- Reproduction sexuée ou gamogonie

Cette étape va avoir lieu au niveau des cellules épithéliales de l'intestin grêle de l'hôte définitif. (20) Lors de la schizogonie, les cellules sexuées (gamontes) vont apparaître. Il s'agit de tachyzoïtes qui vont se transformer en gamétocytes mâles et femelles. Le gamonte femelle donne directement le gamète femelle. Après plusieurs divisions, le gamonte mâle va libérer des microgamètes fusiformes, flagellés et mobiles qui vont pénétrer dans les macrogamètes femelles présents dans les entérocytes. Les gamètes vont fusionner afin de former un oocyste qui est la forme contaminante. Cet oocyste non sporulé sera émis dans le milieu extérieur via les fèces du chat. (17,18,29) Cependant, cet oocyste ne sera pas infestant dès son émission dans le milieu extérieur, il ne le sera qu'au bout de quelques jours, le temps que la maturation (sporogonie) se produise. Une fois infestants, ces oocystes contamineront les herbivores et potentiellement les hommes. (24) L'émission des oocystes par le chat se fera douze jours après l'ingestion d'oocystes, dix-neuf jours après l'ingestion de tachyzoïtes et trois à dix jours après l'ingestion de kystes. Cette émission d'oocystes dure environ une à trois semaines. (17)

Dans le milieu extérieur, les oocystes passeront dans le sol. Ces oocystes sont sensibles à l'ensoleillement et à la dessiccation mais le chat a pour habitude d'enterrer ses excréments. Dans le sol, les oocystes vont donc subir une maturation : il s'agit de la sporulation qui s'effectuera dans le milieu extérieur à une température inférieure à 37°C et en présence d'oxygène (24 à 48 heures à 22°C en milieu humide et aéré). Ces oocystes résisteront plusieurs mois dans la terre humide. En un à cinq jours, au bout de trois divisions cellulaires, on aura la formation de deux sporocystes contenant chacun quatre sporozoïtes haploïdes. (17,18)

En zone rurale, l'activité de fouissage du sol par les vers de terre, le travail à la bêche et au râteau dans les potagers, le grattage du sol par les volailles et surtout le ruissellement de l'eau contribuent à ramener les oocystes matures en surface et ainsi à alimenter la source tellurique de contamination en sporozoïtes. (18)

Ce cycle peut perdurer indéfiniment chez les hôtes intermédiaires par schizogonies et gamogonies successives puisque les ré-infestations seront fréquentes chez les hôtes définitifs. Par son comportement indépendant, ses activités de chasse, sa place dans la vie des Hommes, le chat est un réservoir important du parasite qu'il va disséminer. (21) Chez le chat, la prévalence de *Toxoplasma gondii* varie en fonction de son comportement, de la zone géographique dans laquelle il vit. Elle augmente habituellement avec les habitudes de chasse du chat pour dépasser 50% à l'âge adulte. Cependant, moins de 2% des chats excréteront des oocystes. (22)

B-Cycle asexué, incomplet chez l'hôte intermédiaire

Les oocystes émis dans les fèces des chats vont persister dans la nature car ils sont très résistants. Ils seront ingérés par des herbivores (bovidés, moutons) ou par l'homme qui pourra en ingérer via des crudités souillées par de la terre ou des fèces de chat. (18,29) La contamination de l'hôte intermédiaire pourra également se faire via l'ingestion de kystes qui sont contenus dans la chair d'animaux infectés. (24) La phase de parasitémie dure de 8 à 10 jours. Au cours de cette phase, les oocystes ingérés vont libérer quatre sporozoïtes qui résisteront à la digestion, envahiront la muqueuse intestinale et qui par la suite parasiteront le système réticulo-endothélial. En cas d'ingestion de kystes, ceux-ci libéreront les toxoplasmes sous forme bradyzoïtes qui reprendront leur multiplication pour donner des tachyzoïtes. Au cours de cette phase de parasitémie, le parasite pourra passer la barrière placentaire et infecter le fœtus. A la suite de cette phase se déroule la phase mésoenchymateuse. Les parasites présents dans les cellules du système phagocytaire (en particulier les macrophages) se multiplient toutes les 6 à 8 heures par endodyogénie (c'est-à-dire que les deux cellules filles se forment à l'intérieur de chaque parasite) au sein d'un compartiment intracellulaire : la vacuole parasitophore qui ne fusionnera pas avec le lysosome (car ce mécanisme est inhibé par le toxoplasme). De ce fait le parasite ne sera pas détruit. Au cours de cette phase, *Toxoplasma gondii* est sous forme tachyzoïte. Ceux-ci vont se multiplier rapidement et entraîner la lyse des cellules parasitées. Les tachyzoïtes libérés pourront envahir de nouvelles cellules et se disséminer par voie sanguine et lymphatique (ce qui sera à l'origine de l'apparition d'adénopathies). Cette dissémination va être à l'origine d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire et certains tachyzoïtes seront détruits par les premiers anticorps produits. Cette réaction immunitaire va empêcher la circulation du parasite. Certains autres tachyzoïtes vont se retrouver recouverts de molécules d'anticorps, et par opsonisation, les parasites seront détruits par les macrophages. (17,18,20,24,29) Ainsi, chez la plupart des hôtes intermédiaires, la phase proliférative va s'arrêter grâce aux défenses immunitaires et aussi parce que chez l'hôte intermédiaire, l'adaptation du parasite est plus difficile. (21)

Enfin, au cours de la phase dite parenchymateuse, des tachyzoïtes « fuiront » le système immunitaire et iront se loger dans les viscères (cerveau, œil, muscles), là où les anticorps sont moins abondants. Ainsi, ils pénétreront dans les cellules parenchymateuses de ces différents organes : le système nerveux central, la chorio-rétine et les fibrilles musculaires. Une fois dans ces cellules, ces tachyzoïtes auront deux possibilités :

- Soit ils s'y multiplieront rapidement, les cellules parasitées éclateront ce qui permettra la libération de tachyzoïtes. Il y aura donc un conflit immunitaire local à l'origine d'un phénomène de nécrose et de fibrose aboutissant à la formation d'un granulome. Ceci créant de graves lésions, surtout au niveau oculaire et cérébral.
- Soit les tachyzoïtes, après avoir envahis les cellules formeront des kystes. Les kystes sont des formes quiescentes qui iront se loger préférentiellement dans le système nerveux central et les muscles striés (y compris le myocarde), mais aussi dans d'autres viscères ou au niveau oculaire. (17,18,29) Ces kystes se développent à partir du cytoplasme de la cellule hôte et sont entourés d'une membrane d'origine parasitaire et cellulaire. Cette membrane est imperméable aux anticorps et aux médicaments antiparasitaires. Les kystes sont plus résistants dans le milieu extérieur que les tachyzoïtes. Ils contiennent un grand nombre de bradyzoïtes. (17) Il s'agit de la forme prévalente dans les infections chroniques dans lesquelles, les muscles et le cerveau sont les sites les plus atteints. Mais on retrouve également d'autres organes touchés tels que les poumons, le foie, les reins,... dans lesquels des kystes de *T. gondii* ont été retrouvés. (20) La persistance de ces kystes dans certains tissus permettrait le maintien d'une immunité durable, non stérilisante mais protectrice contre les futures infestations par le parasite. (17)

Enfin, dans certaines conditions d'immunodépression (SIDA, greffe d'organe, hémopathie), les bradyzoïtes « dormants » contenus dans les kystes pourront être libérés et redonner des tachyzoïtes capables de générer de nouveau des lésions au niveau des viscères. Ainsi, par exemple, chez un patient atteint du SIDA, la reviviscence du parasite pourra amener à des encéphalites ou des chorio-rétinites. Cette phase de reviviscence peut également se produire chez des patients jeunes, contaminés pendant leur vie fœtale, nés cliniquement sains ou guéris d'une toxoplasmose mais porteurs de kystes quiescents. Ainsi, cette « toxoplasmose de reviviscence » chez les adultes jeunes donnera lieu le plus souvent à des chorio-rétinites lors d'une dépression de l'état général. (18)

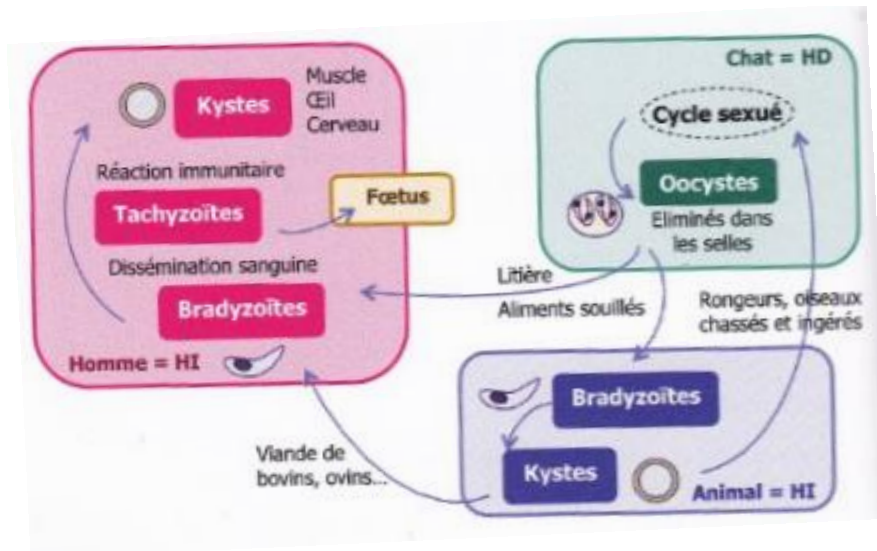


Figure 22 : Cycle de *Toxoplasma gondii* (27)

C-Modes de contamination

1- Les sources du danger

Les sources de contamination par *Toxoplasma gondii* sont nombreuses puisque c'est un parasite cosmopolite qui va avoir un réservoir parasitaire important. En effet, il sera animal avec la présence du parasite chez les chats et autre félinés et chez les mammifères homéothermes. Il sera également tellurique et hydrique. Environ 1% des chats élimineront des oocystes dans leur fèces à un moment donné de leur vie. La séroprévalence pour *Toxoplasma gondii* sera variable chez les chats en fonction de leur mode de vie et de leur alimentation. Ainsi, les chats vivant en appartement ne présenteront pas de danger puisqu'ils auront très peu de risque d'être infectés par le parasite. (26)

2- Les différents modes de contamination

La transmission de *Toxoplasma gondii* se fait essentiellement par deux modes de contamination : la contamination par le biais de l'alimentation et la transmission congénitale du parasite.

La contamination humaine se fait essentiellement par le biais de l'**alimentation** : soit en ingérant des oocystes contenu dans de l'eau ou des aliments souillés par des déjections de chat infecté, soit en ingérant des kystes via la consommation de viande de mouton, de bœuf, de porc, de cheval voire de lapin ou de volaille crue ou insuffisamment cuite. (17) Ainsi, la transmission de *Toxoplasma gondii* à l'homme va beaucoup dépendre de la culture et des habitudes alimentaires. (20)

L'autre mode de contamination est la contamination par **voie transplacentaire** lorsque la femme enceinte a été contaminée par le parasite au cours de sa grossesse. (17)

A ces deux principaux modes de contamination s'ajoute la **transmission par greffe**, chez un receveur séronégatif pour la toxoplasmose, d'un organe contenant des kystes de *Toxoplasma gondii*. L'organe le plus souvent en cause dans cette situation est le cœur. (17)

Enfin, des cas de contamination par **inoculation directe** accidentelle de personnels de laboratoire, des infections via les tachyzoïtes contenus dans des produits sanguins et du lait non pasteurisé ont également été signalés. (17,20) Mais la transmission par transfusion sanguine ou inoculation accidentelle reste rare. (19)

3- La transmission par ingestion de kystes tissulaires

Les kystes de *Toxoplasma gondii* sont, comme nous l'avons vu précédemment, principalement présents dans les muscles et le cerveau des hôtes intermédiaires. Les chats s'infectent en mangeant des proies infectées (rats, oiseaux). (20) Dans la grande majorité des cas, chez l'Homme, la contamination est assurée par les bradyzoïtes contenus dans les kystes, via la consommation de viande contaminée crue ou insuffisamment cuite contenant ces kystes comme de la viande de bœuf, de mouton ou encore de porc. (18,20) Il s'agit du mode de contamination le plus souvent rencontré dans les pays développés. (23) Lorsqu'un kyste est ingéré, sa membrane est détruite par les enzymes protéolytiques de l'estomac. Cependant, les bradyzoïtes contenus dans ces kystes sont eux résistants aux enzymes protéolytiques, ils vont donc survivre à la digestion et initier l'infection dans l'intestin grêle. (20) Les kystes vont survivre plusieurs jours à température ambiante et plusieurs mois à +4°C. Cependant, ils seront détruits par la chaleur (15 min à 56°C) et par la congélation (24 heures à -20°C). (19)

4- La transmission par les oocystes

Les chats infectés, en particulier les jeunes chats (2% environ) excrètent dans leurs matières fécales des oocystes pendant environ 2 semaines après leur infection par le parasite. Ces oocystes vont subir l'étape de sporulation pendant une durée de 1 à 5 jours, devenant ainsi infectieux, et ce pendant plusieurs mois. En effet, les oocystes résistent plusieurs mois sur le sol, mais ils seront détruits par la chaleur (ils seront détruits à une température de 70°C pendant une heure) et la congélation, mais ils résisteront aux désinfectants. Ainsi, en particulier dans les zones rurales, l'Homme pourra se contaminer par ces oocystes matures (contenant les sporozoïtes) émis par les chats, en mangeant des légumes ou des fruits souillés et non lavés, ou en buvant de l'eau contaminée par ces oocystes. Il s'agit d'un important facteur de risque de contamination. (18–21) Chez l'Homme, il semblerait que l'infection due à l'ingestion d'oocystes soit plus sévère que celle induite par l'ingestion de kystes tissulaires. (20) Ce mode de contamination lié à l'absorption d'oocystes est très fréquent dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique. (23) Dans les zones urbaines, la contamination par les oocystes se fait essentiellement par la manipulation de litières de chats. (18)

5- La transmission par passage transplacentaire

On parle d'infection congénitale lorsqu'une mère séronégative présente une infection toxoplasmique aiguë. Les tachyzoïtes présents dans le sang maternel peuvent alors traverser le placenta et infecter le fœtus. La contamination embryonnaire ou fœtale ne peut se faire que pendant la phase de parasitémie qui dure en général 8 à 12 jours. Cependant, il y a trois conditions requises pour cette transmission congénitale : tout d'abord, il faut que la femme développe une primo-infection et qu'elle ne transmette que des parasites et très peu d'anticorps spécifiques ; ensuite, il faut que l'infestation intervienne après la conception ; enfin, il est nécessaire que le placenta soit suffisamment développé afin de permettre le contact entre sang maternel et sang embryonnaire ou que les tachyzoïtes puissent coloniser le placenta afin que la parasitose puisse diffuser vers le fœtus. De ce fait, la transmission sera rare au cours du premier trimestre de grossesse. En effet, en fonction du stade de la grossesse auquel l'infection maternelle apparaît, l'infection congénitale sera plus ou moins sévère. Au cours du 1^{er} trimestre, la transmission est faible mais les cas survenant tôt pendant la grossesse sont sévères et la maladie peut évoluer tout au long de la grossesse. Au fil de la grossesse, la transmission devient plus importante, elle sera plus fréquente au cours du deuxième trimestre pour atteindre environ 80% à la fin de la grossesse. Cependant, si l'infection a lieu au cours du dernier trimestre, celle-ci sera moins sévère, l'enfant naîtra souvent en phase de parasitémie ou en début de diffusion de la maladie. (18,20)

6- Transmission par greffes d'organes

Les organes d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose pouvant contenir des kystes peuvent être greffés à un receveur séronégatif pour la toxoplasmose et de ce fait le contaminer. De plus, le patient qui va recevoir une greffe est soumis à un traitement immunosuppresseur, de ce fait ce patient sera également soumis au phénomène de reviviscence s'il héberge lui-même des kystes. Les greffes cardiaques sont les plus à risque. (18,23) Ainsi, dans le cas d'une transplantation cardiaque, il faudra greffer un cœur venant d'un donneur séronégatif à un receveur séronégatif pour *T. gondii*. (17)

III- Physiopathologie et réaction immunitaire au cours de la Toxoplasmose

A-Physiopathologie de la toxoplasmose

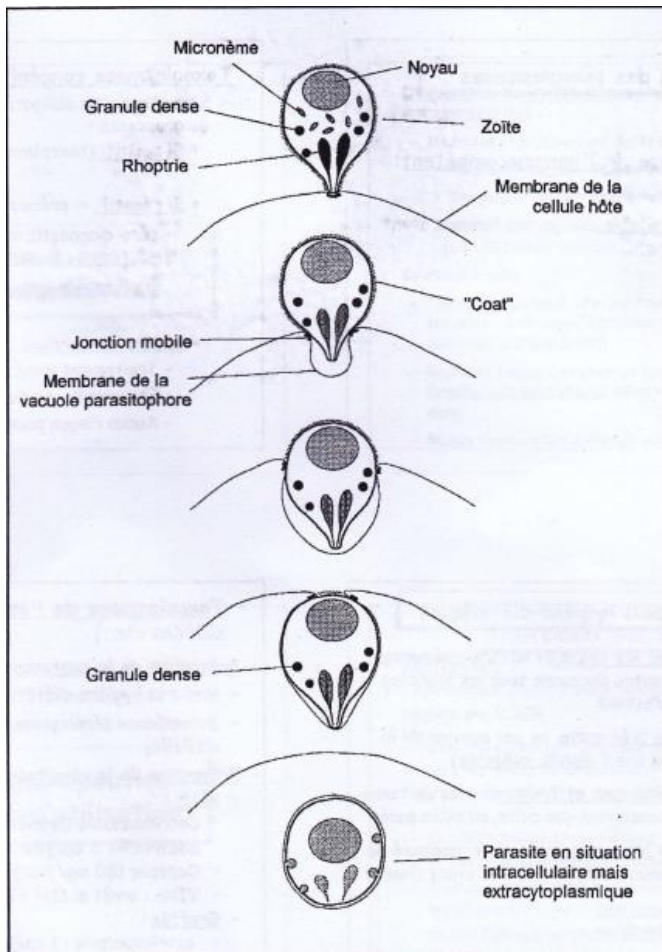


Figure 23 : Mode d'invasion des Apicomplexa (19)

La contamination de l'Homme par *Toxoplasma gondii* se fait par voie orale puis s'ensuit une phase d'invasion. (23,27) Le parasite va pénétrer dans les cellules humaines via un phénomène actif représenté sur les figures 23 et 24. Le parasite va s'attacher à la cellule cible grâce à des antigènes de surface [1]. Ensuite, il va se réorienter de manière à présenter son extrémité apicale à la surface de la cellule hôte [2]. Les rhoptries du complexe apical vont jouer un rôle dans le phénomène d'invasion du parasite. Après attachement du parasite à la cellule hôte, la membrane externe de la cellule hôte va s'invaginer, ce qui va permettre au parasite d'y pénétrer activement à travers la jonction mobile [3]. Au cours de son entrée dans la cellule hôte, le parasite va induire la formation d'un compartiment intracellulaire, la vacuole parasitophore. (17,21,31) Cette vacuole parasitophore ne va pas fusionner avec les endosomes et les lysosomes, le parasite sera alors protégé et il va pouvoir se diviser à l'abri du système immunitaire [4]. (21,31) Cette multiplication par endodyogénie du parasite sera suivie d'une sortie active du parasite de la cellule hôte en provoquant sa lyse [5]. Il s'agit

de la phase de parasitémie dans laquelle les parasites vont circuler dans le sang (libres ou dans les cellules mononucléées) pendant quelques semaines et ainsi pouvoir se disséminer dans les cellules voisines et dans tous les tissus (y compris une dissémination trans-placentaire chez la femme enceinte avec atteinte du fœtus). (23,27,31) Sous l'influence de la réaction immunitaire de l'hôte, les tachyzoïtes vont se transformer en bradyzoïtes. Ces bradyzoïtes vont ensuite entrer dans une phase de latence, ils vont se réunir afin de former des kystes qui persisteront chez l'hôte au niveau de sites pauvres en anticorps tels que le cerveau, les muscles ou l'œil durant toute sa vie. Cet enkystement des bradyzoïtes va leur permettre d'être protégés contre le système immunitaire. (23,27)

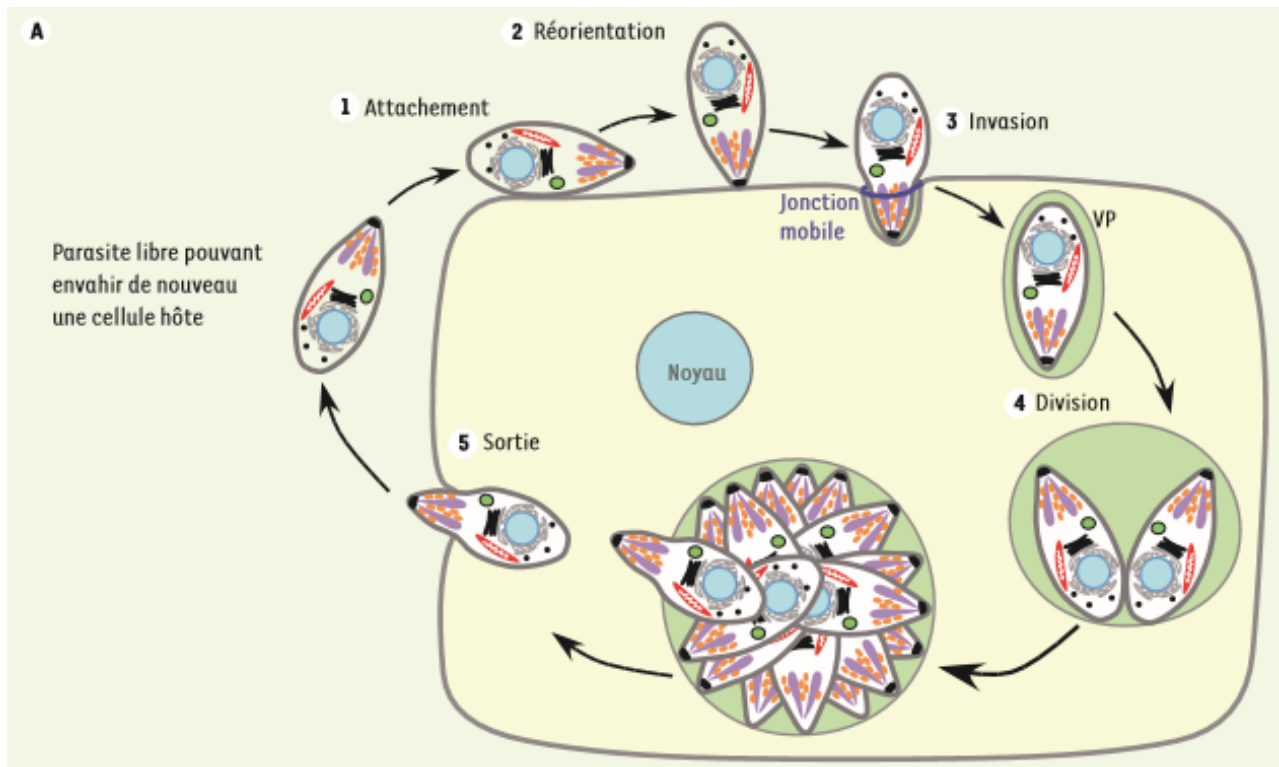


Figure 24 : Cycle lytique de *Toxoplasma gondii* (31)

B-Réactions immunitaires au cours de la toxoplasmose

1- Généralités sur la réponse immunitaire au cours de la toxoplasmose

La résistance à l'infection par *Toxoplasma gondii* est médiée par la réponse Th1 qui va dépendre de la production d'IL-12 et d'IFN- γ . L'IL-12 sera synthétisée par les cellules dendritiques, les macrophages et les neutrophiles qui, infectés par le parasite, vont induire la synthèse d'IFN- γ par les cellules NK et les lymphocytes T. L'IFN- γ est la cytokine qui va contrôler la phase aiguë et la phase chronique de la maladie en activant des mécanismes antiparasitaires. Ainsi, chez les sujets immunocompétents, le système immunitaire va contrôler la multiplication du parasite provoquant ainsi la transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes qui iront s'enkyster dans les muscles et le cerveau. En revanche, chez les patients immunodéprimés qui voient leur taux de lymphocytes T CD4 diminuer, on observe une diminution du taux d'IFN- γ ce qui va favoriser la réactivation d'une infection chronique. Dans la toxoplasmose, la réponse immunitaire sera innée et adaptative. (20)

2- Réponse immunitaire innée

Les entérocytes infectés par le parasite vont produire des chémokines qui vont permettre de recruter des cellules dendritiques. Le parasite peut envahir les cellules dendritiques ou les macrophages qui vont produire de l'IL-12, à l'origine de la synthèse d'IFN- γ par les cellules NK, les cellules NKT et les lymphocytes T. (20)

a. Rôle des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques vont jouer un rôle primordial puisqu'elles vont orchestrer la réponse immunitaire innée et faire le lien entre la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative. Les cellules dendritiques sont les principales cellules présentatrices d'antigènes. En effet, au niveau du site de l'infection, les cellules dendritiques vont être infectées par le parasite, il va s'y multiplier et la cellule dendritique procédera ainsi à la présentation de l'antigène parasitaire. Les cellules dendritiques pourront également présenter les antigènes par l'ingestion d'entérocytes en cours d'apoptose suite à leur infection par le parasite. Elles vont également sécréter de l'IL-12 qui va essentiellement permettre l'activation des cellules NK qui produiront de l'IFN- γ et le recrutement de monocytes inflammatoires. Ces cellules seront également impliquées dans l'initiation de la réponse T CD8 ce qui va amorcer la réponse T cellulaire. Le rapprochement entre les lymphocytes T CD8 et les cellules dendritiques se produit très tôt dans la réponse immunitaire innée dans les ganglions lymphatiques. De plus, les cellules dendritiques infectées vont contribuer à la dissémination de certaines souches du parasite. En effet, le type II qui est une souche non virulente du parasite exploite plus efficacement les cellules dendritiques pour la dissémination du parasite que le type I qui est la souche virulente. Ainsi, les souches non virulentes de *Toxoplasma gondii* induisent une activation plus forte des cellules dendritiques que les souches virulentes ce qui montre le rôle des cellules dendritiques dans l'élaboration de la réponse immunitaire contre *Toxoplasma gondii*. (20)

b. Rôle des monocytes et des neutrophiles

Les monocytes vont jouer un rôle dans l'immunité muqueuse. En effet, ces monocytes peuvent limiter la croissance de *Toxoplasma gondii* grâce à la production de NO (monoxyde d'azote). De récentes études ont également montré que les monocytes contrôlent la prolifération du parasite grâce à la production de ce NO. Les neutrophiles vont également arriver rapidement au niveau du site de l'infection. Ils vont sécréter de l'IL-12 mais ils peuvent également directement tuer le parasite par une activité de phagocytose. (20)

3- Réponse immunitaire adaptative

C'est l'immunité cellulaire avec les lymphocytes T CD8 qui joue un rôle important dans la lutte contre l'infection toxoplasmique. (17,23) La réponse immunitaire adaptative est initiée par la présentation des antigènes aux lymphocytes T CD4 et aux lymphocytes T CD8 par les cellules présentatrices d'antigènes. Les lymphocytes T CD4 activés vont produire de l'IL-2 et de l'IFN- γ . L'IL-2 va activer les lymphocytes T CD8 cytotoxiques et elle va agir conjointement avec l'IFN- γ . L'IFN- γ va induire des mécanismes antiparasitaires tels que la production de NO, la production d'espèces réactives de l'oxygène et les GTPases régulant l'immunité. Les lymphocytes T CD8 sont des médiateurs clés de la réponse immunitaire adaptative dans la protection contre *Toxoplasma gondii*. (17,20,23)

Les lymphocytes T CD8 sont les principales cellules impliquées dans le contrôle de l'infection chronique et dans la prévention de la réactivation d'une infection latente dans le cerveau. Ils seront activés via la présentation des antigènes parasitaires par le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe 1. Les mécanismes antiparasitaires induits par les lymphocytes T CD8 sont la production de cytokines, dont la plus importante est l'IFN- γ qui va activer des mécanismes qui vont permettre de tuer le parasite. En effet, l'IFN- γ va renforcer l'activation des macrophages. (17,20,23) On sait que les toxoplasmes vont se multiplier principalement dans les macrophages où ils inhibent la fusion phagosome-lysosome ce qui empêchera leur destruction. Dès qu'ils seront activés par l'IFN- γ , les macrophages pourront détruire ou diminuer la multiplication des tachyzoïtes grâce à des enzymes, au TNF, aux ions superoxydes et aux dérivés nitrés. Tous ces éléments vont inactiver les enzymes permettant la réplication de l'ADN et la respiration mitochondriale du parasite. (17) Les lymphocytes T CD8 vont également produire des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-17 et l'IL-27 qui sont associées à la régulation de la réponse inflammatoire lors de l'infection par *Toxoplasma gondii*. Les lymphocytes T CD8 pourront également avoir une activité cytotoxique et tuer directement le parasite (ils seront alors appelés lymphocytes T cytotoxiques) grâce à des molécules : les perforines. Les lymphocytes T CD8 sont également capables d'éliminer les kystes de *Toxoplasma gondii* présents dans le cerveau. (17,20,23)

4- Réponse immunitaire humorale

Bien que la réponse principale contre l'infection par *Toxoplasma gondii* soit une réponse immunitaire de type 1 médiée par les cellules, l'immunité humorale joue également un rôle dans le contrôle de l'infection par *Toxoplasma gondii* même si ce rôle n'est pas prépondérant. (20,23) Les anticorps auront surtout un intérêt diagnostique car ce sont les marqueurs de l'infection. Cependant, les anticorps représentent une ligne de défense importante face à l'infection toxoplasmique chronique. En effet, ils pourront lyser les tachyzoïtes extracellulaires via l'activation du complément. Les anticorps pourront également agir par opsonisation favorisant ainsi la phagocytose du parasite par les macrophages. (17) Ces anticorps sont produits en réponse à l'infection par *T. gondii* et les individus infectés de manière chronique posséderont des anticorps *anti-T.gondii* durant toute leur vie. On a observé que chez des souris, les anticorps vont permettre de limiter la réplication des tachyzoïtes, en particulier dans les poumons et le cerveau. De plus, on sait que les lymphocytes B peuvent moduler la réponse CD4 et CD8 et ils peuvent également amplifier la production d'IFN- γ . (20)

IV- Clinique de la toxoplasmose

A-La maladie toxoplasmique : généralités

La maladie toxoplasmique se décompose en 5 phases :

- 1) **La primo-invasion et la phase de parasitémie.** On retrouvera les premières multiplications asexuées à la suite desquelles le parasite diffusera dans l'organisme. Les premiers anticorps vont donc apparaître. Cette première phase correspond donc à la phase de septicémie.
- 2) **L'envahissement du système lymphatique.** C'est au cours de cette phase que les adénopathies et la fièvre vont apparaître. Beaucoup d'anticorps seront produits au cours de cette étape avec un conflit antigène-anticorps car l'organisme va essayer d'éliminer le parasite. Il s'agit ici de la phase mésoenchymateuse.
- 3) **La fuite des toxoplasmes vers les viscères.** Les parasites non détruits par le système immunitaire iront se loger dans différents organes dont les principaux sont le cerveau et les yeux, créant ainsi des lésions locales qui pourront évoluer. Il s'agit de la phase de maladie parenchymateuse.
- 4) Les parasites qui se sont logés dans les différents organes vont aboutir à la **formation de kystes**. Ces kystes sont quiescents et contiennent des centaines voire des milliers de bradyzoïtes. C'est une phase de silence qui pourra durer des années voire toute la vie.
- 5) Enfin, au cours d'une immunodépression, il y aura une **reviviscence** de ces kystes avec la libération de bradyzoïtes. Le conflit local entre anticorps et antigènes va reprendre et le patient immunodéprimé pourra présenter une encéphalopathie et/ou une chorioretinite. Il s'agit ici de la phase de reviviscence tardive. (18)

Dans la majorité des cas, chez les individus immunocompétents, c'est une maladie asymptomatique et bénigne. Cependant, c'est une maladie qui serait associée à des désordres neuropsychiatriques donc cela suggère qu'une infection latente peut avoir des effets neurologiques. Pour les personnes immunodéprimées (personnes atteintes de SIDA, patients sous traitement anti-cancéreux, patients greffés), la toxoplasmose est considérée comme une infection opportuniste importante. Enfin, c'est également une infection qui peut être grave pour les femmes enceintes car il y a un risque important pour le fœtus en cas de passage transplacentaire du parasite. (20,29)

Ainsi, concernant la clinique, on distingue trois grandes situations :

- La **toxoplasmose acquise** postnatale du sujet immunocompétent
- La **toxoplasmose congénitale**, acquise *in utero*
- La **toxoplasmose du sujet immunodéprimé** : soit il s'agit d'une toxoplasmose acquise ou d'une réactivation d'une infection latente. (17)

B-Toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent

Chez les sujets immunocompétents, la toxoplasmose passe souvent inaperçue. En effet, elle est asymptomatique dans plus de 80% des cas. Ou alors on observe des symptômes non spécifiques puisqu'on retrouve une fièvre (38°C), une adénopathie, une asthénie et un syndrome mononucléosique. L'évolution sera donc le plus souvent bénigne avec une guérison spontanée. (23,27,29)

1- Formes inapparentes

C'est le cas le plus fréquent, elles représentent 80% des cas de toxoplasmose acquise. Le patient ne présente aucun signe clinique, il ne présentera pas de fièvre (ou alors il présentera un faible épisode fébrile qui cessera rapidement) mais il pourra présenter des ganglions cervicaux. (19,21,24) Le parasite va migrer dans des organes profonds tels que le tissu nerveux ou les muscles et s'enkyster après une courte période de multiplication dans les ganglions. (21) Ces kystes viscéraux vont persister tout au long de la vie du patient infecté ce qui lui conférera une immunité protectrice à vie et que l'on pourra déceler. (19) C'est au cours d'examens biologiques ou au cours d'une grossesse que l'on met en évidence une sérologie positive pour *Toxoplasma gondii* qui signe une infection antérieure. (17) En effet, le seul signe de persistance des parasites dans l'organisme est la présence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*. (21)

2- Toxoplasmose subaiguë bénigne

Cela ne concerne qu'un quart des toxoplasmoses acquises (15 à 20% des cas). On pourra retrouver la triade : adénopathies, fièvre et asthénie qui ressemble à un tableau de mononucléose infectieuse. (17,19) La toxoplasmose aiguë bénigne débutera par une fièvre, le plus souvent modérée (38 – 38,5°C). Elle sera inconstante (présente dans la moitié des cas) et persistante puisqu'un fébricule quotidien pourra persister plusieurs semaines avant de disparaître spontanément. (17,24) Les adénopathies sont le symptôme le plus constant, présentes dans 90% des cas. Elles sont principalement localisées au niveau cervical (mais on peut également en trouver au niveau axillaire ou inguinal) et sont peu douloureuses et non inflammatoires. Elles passeront souvent inaperçues car elles seront le plus souvent discrètes et peu volumineuses. Ces adénopathies vont persister de plusieurs mois à 1 an. Enfin, lorsque l'asthénie est présente, elle est le plus souvent importante et pourra persister plusieurs semaines voire plusieurs mois après la disparition des adénopathies. A ces trois principaux symptômes peuvent s'ajouter : un exanthème fugace et des myalgies. L'évolution sera le plus souvent bénigne car dans la plupart des cas, la guérison sera spontanée, sans complication et sans traitement. (17,23)

3- Toxoplasmose aiguë grave

Cette toxoplasmose aiguë grave est rare, mais elle peut être mortelle. (19) C'est une forme que l'on pourra notamment rencontrer en Guyane Française puisque la toxoplasmose aiguë grave résultera de la contamination par un génotype virulent de *Toxoplasma gondii* (génotype présent nous l'avons vu en Amérique du Sud et en Guyane). (26) Elle pourra être localisée ou généralisée. (21) Dans cette forme, le patient présentera une fièvre mais aussi des lésions oculaires (chorio-rétinite), des lésions cérébrales (encéphalite) et cardiaques (myocardite). Il pourra également présenter une septicémie. (19,21) Ainsi, des formes tachyzoïtes pourront être retrouvées dans les liquides corporels (les larmes, la salive, l'urine ou le lait). (19) D'autres cas de toxoplasmose aiguë avec des manifestations importantes telles que des éruptions maculo-papuleuses diffuses, des pneumopathies avec une toux et une dyspnée ont déjà été décrits. (17)

C-Toxoplasmose congénitale

1- Généralités sur la toxoplasmose congénitale

La contamination placentaire n'est possible que pendant la phase de parasitémie de la mère. (24) Donc cela ne survient que lorsque la mère fait une toxoplasmose aiguë au cours de sa grossesse. La forme tachyzoïte du parasite peut passer chez le fœtus après s'être multipliée au niveau du placenta. Cependant, des toxoplasmoses congénitales ont déjà été décrites chez des nouveau-nés dont les mères ont été infectées auparavant et ayant subi durant leur grossesse un déficit immunitaire. D'autres cas ont été décrits alors que la séroconversion de la mère s'est produite deux à trois mois avant la conception car la parasitémie initiale peut persister plusieurs semaines. (17,23) Malgré le passage des IgG de la mère à travers le placenta, les toxoplasmes ne seront pas lysés chez le fœtus donc l'infection pourra causer beaucoup de dégâts chez l'enfant. (21) Cette infection sera d'autant plus grave chez le fœtus que l'immunité cellulaire sera absente. (23)

La toxoplasmose est une maladie immunisante, de ce fait si au cours de sa première grossesse, la mère est infectée, elle sera protégée définitivement, et ce y compris pour les grossesses ultérieures. (29)

Dans la majorité des cas, la toxoplasmose congénitale est asymptomatique chez la mère. (29) Sans traitement de la mère par la Spiramycine ROVAMYCINE®, le risque d'atteinte fœtale est de 30 à 50%. En effet, il sera de 15% au 1er trimestre, de 30% au 2e trimestre, de 60% au 3e trimestre pour arriver à un risque de 100% au terme de la grossesse. En revanche, au cours de la toxoplasmose maternelle, si la mère est traitée par la Spiramycine ROVAMYCINE®, le risque de toxoplasmose congénitale diminue de moitié, il sera de 25% (avec 12% d'atteinte avec signes cliniques). (17,23,24,29)

Comme le montre la figure 25 ci-dessous, le risque de toxoplasmose congénitale en cas de séroconversion varie en fonction de l'âge de la grossesse. Plus l'âge de grossesse est avancé, plus le risque de contamination est grand car après le premier trimestre de grossesse, le placenta est plus perméable. Mais si le parasite traverse le placenta à ce stade de la grossesse, les lésions seront moins graves avec des formes de toxoplasmose dégradées ou retardées. Cela s'explique par le fait que le système immunitaire de l'enfant est de plus en plus mature et par le fait que des anticorps maternels sont transmis au fœtus en même temps que le parasite. Ces deux explications vont limiter la dissémination du parasite dans l'organisme de l'enfant. Au contraire, moins la grossesse est avancée, plus le risque de contamination sera faible car au cours du premier trimestre de grossesse, le placenta étant de très petite taille, il ne laissera pas passer facilement le parasite. Mais si le parasite réussit à traverser le placenta, les lésions seront plus graves. (17,24,27) Ainsi le risque de toxoplasmose congénitale grave sera plus important si la séroconversion se produit au début de la grossesse. Et plus le terme est avancé lors de la contamination de la mère, moins il y a de risques de formes graves. (23) Si la contamination a lieu avant le 3e mois, on pourra observer chez l'enfant une encéphalo-myélite, une macrocéphalie, une hydrocéphalie, des convulsions, une abolition des réflexes, une microphthalmie, un strabisme ou encore une chorio-rétinite pigmentaire maculaire uni- ou bilatérale. En cas de contamination entre le 3e et le 6e mois, l'enfant pourra présenter à la naissance un ictère néo-natal, une hépatosplénomégalie, une colite ulcéro-hémorragique évolutive qui sera gravissime. Enfin, en cas de contamination après le 6e mois, l'enfant aura un aspect normal à la naissance mais pourra présenter plusieurs années après la naissance des convulsions, un retard psychomoteur et une chorio-rétinite pigmentaire. (29) Cependant, le risque de transmission verticale est diminué par les traitements qui sont donnés à la mère pendant la grossesse en cas de séroconversion. (17)

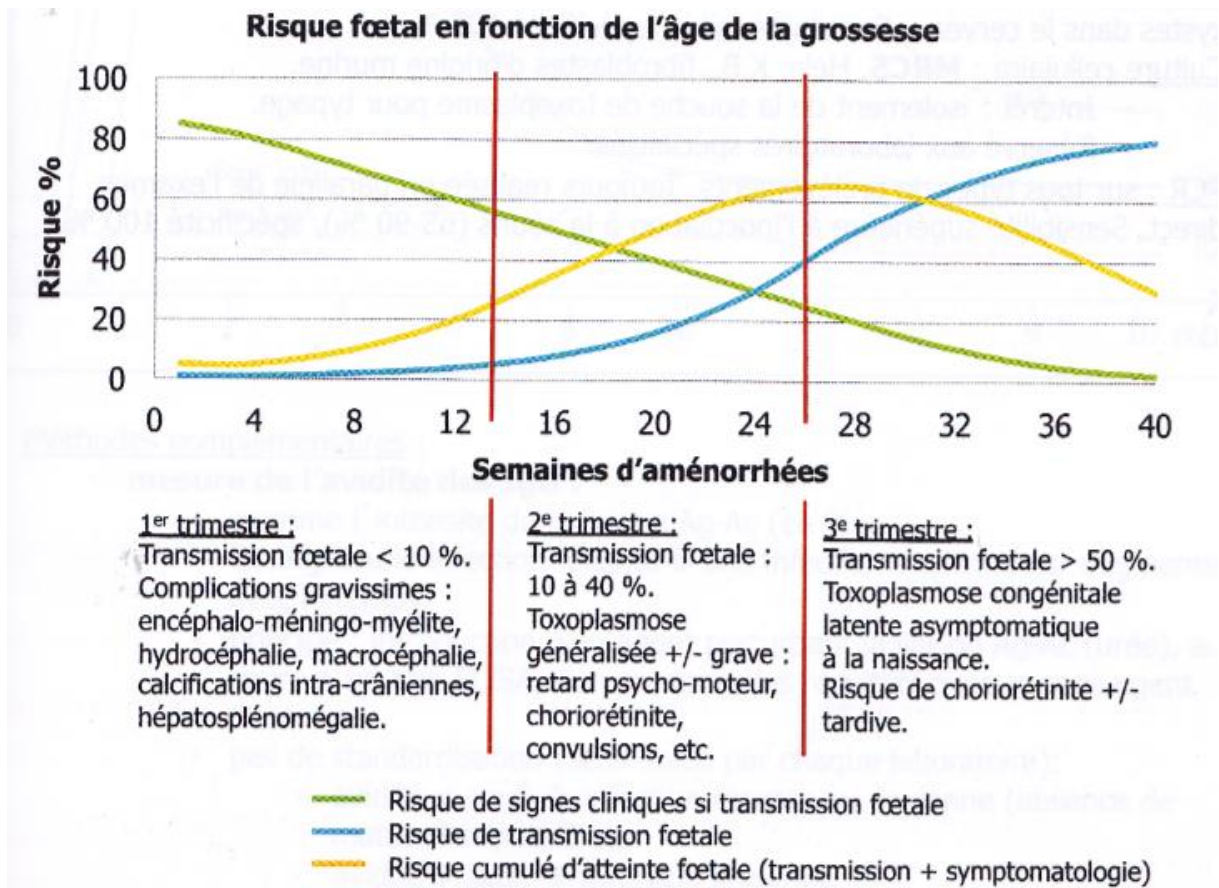


Figure 25 : Risque de transmission et d'atteinte foetale en fonction de l'âge de grossesse (27)

En début de grossesse, la toxoplasmose aiguë maternelle peut provoquer un avortement spontané. Si la grossesse se poursuit, trois formes de toxoplasmose congénitale pourront se développer :

- La **toxoplasmose congénitale grave**
- La **toxoplasmose congénitale bénigne**
- La **toxoplasmose congénitale latente ou infraclinique** (avec des formes dégradées ou retardées) (17,19)

2- Toxoplasmose congénitale grave

a. Formes neurologiques

La toxoplasmose congénitale grave se traduira par une encéphalo-méningo-myélite qui sera observée dès la naissance. Ceci sera le résultat d'une contamination foetale en début de grossesse, au premier ou au début du deuxième trimestre. Dans cette forme grave, on retrouvera une macrocéphalie avec hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes périventriculaires, une dilatation des ventricules (cf figure 26 ci-contre), un bombement des fontanelles et des sutures et une augmentation du périmètre crânien. (17,19,23,24)

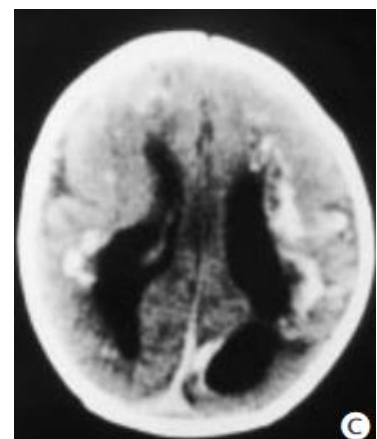


Figure 26 : Dilatation des ventricules chez un nouveau-né atteint de toxoplasmose congénitale (22)

L'hydrocéphalie observée aura pour conséquences de provoquer chez l'enfant des convulsions, des troubles du tonus (hypotonie ou hypertonie), des anomalies des réflexes et des troubles végétatifs (des troubles de la déglutition, de la respiration ou de la régulation thermique). (17)

b. Forme oculaire

Cette atteinte oculaire se manifestera par une chorioretinite pigmentaire maculaire uni ou bilatérale. (17,23,24) A la chorioretinite pigmentaire peuvent s'ajouter une microphthalmie, un strabisme et parfois même une cataracte. (17)

c. Formes viscérales

Lorsque la contamination est plus tardive, on pourra également avoir un tableau d'infection néonatale grave se traduisant par un syndrome infectieux sévère qui touchera plusieurs organes. (17,23) Ainsi, on pourra observer chez le nouveau-né un ictère néo-natal passager, un syndrome hémorragique (purpura thrombopénique et hémorragies des muqueuses), une hépatosplénomégalie, une atteinte digestive avec oesophagite ou colite ulcéro-hémorragique, des signes neurologiques et ophtalmologiques (les mêmes que ceux décrits dans le cas d'une contamination précoce). (17,24)

Cette forme grave de toxoplasmose évolue soit vers la mort de l'enfant dans les premières semaines ou les premiers mois de vie, ou vers la chronicité avec des enfants qui présenteront un retard psychomoteur. (24) Ces formes graves restent cependant rares en France du fait du diagnostic précoce et des modalités de prise en charge. (23)

3- Toxoplasmose congénitale bénigne

Cette forme bénigne sera le résultat d'une contamination tardive au cours de la grossesse. Le diagnostic se fera à la naissance ou au cours de la petite enfance. (23) Cette forme bénigne se manifestera par des formes oculaires ou neurologiques atténuées. Ainsi, le nouveau-né pourra présenter : un retard psychomoteur, une microphthalmie isolée, un strabisme, une chorioretinite pigmentaire peu étendue et d'installation progressive, une hydrocéphalie, des troubles du tonus, des calcifications intracérébrales ou des convulsions. (17,23)

4- Toxoplasmose congénitale latente ou infra-clinique

Cette forme de toxoplasmose survient lorsque la contamination s'est faite tardivement au cours de la grossesse. (24) Il s'agit de formes dégradées ou retardées qui vont représenter 80% des toxoplasmoses congénitales en France. Elle se manifeste à la naissance uniquement par une sérologie positive pour *Toxoplasma gondii*. Les enfants seront porteurs d'IgM et la courbe des IgG ne fléchira pas. En effet, les nouveau-nés sont normaux à la naissance, ils ne présentent pas de signe clinique. Le diagnostic est donc uniquement biologique. (17,19,23,24) Dans ce cas, il est important de dépister et de traiter précocement l'enfant afin d'éviter une décompensation qui pourrait avoir comme conséquence un passage à une forme retardée ou dégradée. (24)

Si l'enfant déclare une forme retardée, il pourra présenter au cours de l'enfance une hydrocéphalie, une épilepsie, une augmentation rapide du périmètre crânien ou encore un retard psychomoteur. (17,23) Outre cette atteinte cérébrale, l'atteinte la plus fréquente dans cette situation est l'atteinte oculaire avec une chorioretinite pigmentaire. Cette atteinte oculaire peut se révéler tardivement, à l'adolescence et même chez le jeune adulte : on parle de toxoplasmose à reviviscence tardive. Ainsi, le patient pourra présenter des symptômes tels que : douleurs, photophobies, baisse de l'acuité visuelle, vision floue, scotome. La rétinite évolue par poussées de une à plusieurs semaines. Cette atteinte oculaire aura des complications secondaires : glaucome, problèmes vasculaires, atrophie du nerf optique, iridocyclite chronique. Beaucoup de patients présenteront à terme une diminution de l'acuité visuelle avec une évolution possible vers la cécité. (17) Un traitement précoce permettra d'éviter cette évolution vers une forme oculaire. (23)

La toxoplasmose est l'une des rares parasitoses à générer une immunité efficace définitive et protectrice contre des contaminations futures. Il se pourrait que cette immunité soit le fruit de reviviscences kystiques à bas bruit libérant des bradyzoïtes. (18)

D-Toxoplasmose chez les patients immunodéprimés

1- Toxoplasmose chez les immunodéprimés : généralités

La toxoplasmose est une infection opportuniste importante chez les individus immunodéprimés tels que les patients atteints du SIDA ayant un taux de lymphocytes T CD4 < 100/mm³, les patients traités pour un cancer, les patients sous corticoïdes ou encore les patients ayant reçus une greffe. (20,27) Il pourra s'agir d'une primo-infection ou d'un phénomène de reviviscence d'une toxoplasmose ancienne. Cette toxoplasmose s'exprimera souvent chez l'immunodéprimé par une encéphalopathie associée ou non à une chorioretinite. (18,27) Chez les patients immunodéprimés, la toxoplasmose peut être grave. Si le patient a un antécédent d'infection toxoplasmique, il y a un risque que les bradyzoïtes reprennent leur multiplication et diffusent par voie hématogène. On pourra donc retrouver chez ces personnes immunodéprimées une fièvre, une pneumopathie, une cardiopathie, une neuropathie avec des céphalées, des crises convulsives et un syndrome déficitaire. (29)

a. En cas de déficit immunitaire acquis (SIDA)

Dans le cas des patients atteints du SIDA, il s'agira le plus souvent de la réactivation d'une toxoplasmose latente. Si le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 100/mm³, les kystes vont se rompre, libérer des bradyzoïtes qui reprendront leur multiplication, donnant ainsi des tachyzoïtes qui se dissémineront par voie hématogène. (19,24) La toxoplasmose des patients atteints du SIDA se manifestera le plus souvent par des lésions cérébrales ou des lésions oculaires. (19)

b. En cas de déficit immunitaire iatrogène (greffes)

S'il s'agit d'une toxoplasmose survenant après une transplantation. Il s'agira d'une infection par des kystes qui seront contenus dans le greffon transplanté à un receveur séro-négatif ou dans le cas d'une greffe de moelle, de la réactivation de kystes présents chez le receveur. (24) Le patient greffé présentera le plus souvent une toxoplasmose disséminée. (19)

2- Toxoplasmose localisée

a. Localisation cérébrale

C'est la localisation la plus souvent rencontrée, elle se manifeste sous la forme d'abcès uniques ou multiples (cf figure 27 ci-contre) entourés d'un halo inflammatoire. Un œdème cérébral sera le plus souvent associé. (17,22,23) On retrouvera dans ce cas des céphalées persistantes et une fièvre (présente dans 50% des cas). Dans ce contexte de fièvre et de céphalées, cette forme de toxoplasmose se manifestera par un déficit d'une région du cerveau en rapport avec la localisation de l'abcès. Le plus souvent, cette toxoplasmose cérébrale se révélera sous la forme de crises d'épilepsie. (17,23)

La toxoplasmose cérébrale pourra évoluer vers une encéphalite toxoplasmique avec comme symptômes une fièvre, des céphalées et des troubles neurologiques tels qu'un ralentissement psychomoteur, des troubles du comportement, des convulsions et des troubles dépendants de la localisation de l'abcès (hémiparésie ou encore troubles du langage). (17,24) Cette toxoplasmose cérébrale sera le résultat de la reprise de la multiplication des kystes quiescents présents dans le système nerveux central. (17) Sans traitement, 100% des patients atteints de cette forme de toxoplasmose décéderont. (27)

A côté de cette localisation cérébrale, on peut retrouver chez le patient immunodéprimé d'autres localisations moins fréquentes telles qu'une localisation pulmonaire, oculaire ou cardiaque. Parmi ces autres localisations, ce sont les localisations pulmonaires qui seront les plus fréquentes. (24)

b. Localisation oculaire

Le patient va se plaindre d'une baisse de l'acuité visuelle, il aura une impression de « mouches qui volent » et il aura les yeux rouges. Dans 40% des cas, une localisation cérébrale est associée à la localisation oculaire. (17,23)

c. Localisation pulmonaire

Le patient présentera une pneumopathie interstitielle, diffuse et hypoxémiante avec de la fièvre et une dyspnée. (17,23) Cette forme de toxoplasmose pourra évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë. (24)

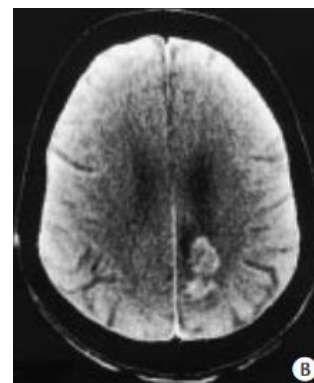


Figure 27 : Abcès cérébral toxoplasmique chez un patient atteint du SIDA (22)

d. Autres localisations isolées

D'autres formes localisées peuvent être possibles : une localisation pancréatique, vésicale, cutanée, ganglionnaire, rénale, surrénalienne, musculaire, au niveau du tube digestif ou encore au niveau de la moelle épinière. (17)

3- *Toxoplasmose disséminée*

La toxoplasmose disséminée pourra être secondaire à la réactivation du parasite présent dans l'organisme du patient, ou alors il s'agira d'une primo-infection. La réactivation d'une toxoplasmose latente se produit lorsque l'immunité T cellulaire est déficiente. C'est ce qui se produit chez les patients séropositifs pour le VIH qui ont un taux de lymphocytes T CD4 < 100/mm³, les patients greffés, les patients atteints d'un cancer, les patients sous chimiothérapie, ou encore les patients sous corticoïdes. (23) Au cours d'une toxoplasmose disséminée, le patient présentera une fièvre modérée, constante et isolée au début. Ensuite, sera associée à cette fièvre une atteinte multiviscérale puisque les poumons, le cœur, le foie, les os ou le cerveau pourront être atteints. Sans traitement, cette toxoplasmose disséminée pourra conduire au décès du patient. (17)

Dans tous les cas, une surveillance étroite sera nécessaire et le patient se devra de suivre des mesures de prévention très strictes. (19)

E- *Toxoplasmose oculaire*

Dans ce cas, la toxoplasmose va être à l'origine d'une inflammation de la rétine et de la choroïde, appelée **choriorétinite**. (28) Il s'agit de la principale forme de toxoplasmose oculaire. Il s'agit de la manifestation tardive d'une toxoplasmose congénitale, mais il peut également s'agir d'une localisation d'une toxoplasmose acquise. (23,24) A côté de cette choriorétinite, on peut également rencontrer comme lésions oculaires une microphthalmie, un nystagmus. Ces lésions oculaires pourront aller jusqu'à la cécité. (24) La toxoplasmose oculaire peut se manifester plusieurs mois après la primo-infection. Le diagnostic sera clinique et portera sur la réalisation d'un examen de fond d'œil. (23)

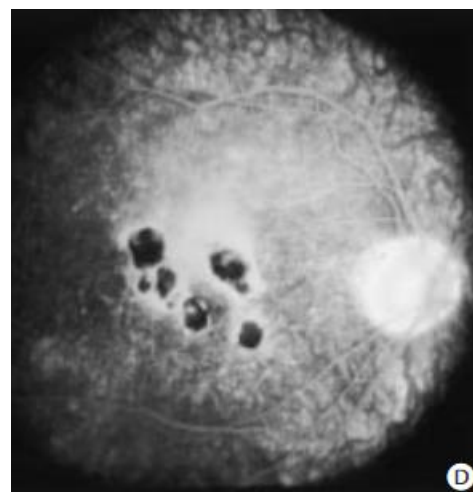


Figure 28 : Choriorétinite évolutive chez un jeune adulte qui a fait une toxoplasmose congénitale (22)

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques cliniques de la toxoplasmose :

Durée moyenne d'incubation	Population cible	Principaux symptômes	Durée des symptômes	Durée de la période contagieuse (excrétion)	Complications (dont létalité)	Formes asymptomatiques
Deux à trois semaines en moyenne	Cosmopolite Toutes classes d'âge	Atteinte bénigne (15-20 % des cas): adénopathies cervicales ou occipitales, fièvre, myalgies, asthénie. Atteintes sévères: pulmonaires, neurologiques ou disséminées secondaires à une contamination par des génotypes virulents (Guyane française). Cas des atteintes oculaires (fréquence mal estimée): choriorétinite de localisation variable évoluant vers la cicatrisation spontanée.	Variable (quelques semaines à plusieurs mois)	Pas de transmission interhumaine hormis la transmission materno-foetale (secondaire à la phase de parasitémie qui dure environ deux semaines)	Létalité: variable selon le génotype des souches et la prise en charge. Peut être de 100 % avec des souches très virulentes	Oui: fréquence estimée à 80 % des infections toxoplasmiques
	Immunodéprimés	Toxoplasmose de réactivation avec localisation cérébrale (la plus fréquente), oculaire (associée à lésion cérébrale dans 10- 20 % des cas) et pulmonaire			Toxoplasmose disséminée avec risque de décès	

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la toxoplasmose (26)

V- Diagnostic biologique

Le diagnostic sera essentiellement sérologique avec la recherche des anticorps circulants, IgM et IgG. (18,29) Cependant, d'autres éléments biologiques pourront orienter le diagnostic. Ainsi, on pourra observer à l'hémogramme un syndrome mononucléosique. De plus, la vitesse de sédimentation pourra être augmentée. (17)

On rencontrera 5 situations diagnostiques :

- La première sera le **diagnostic de la toxoplasmose acquise** chez le sujet immunocompétent et chez la femme enceinte qui se fera grâce à la sérologie.
- Ensuite il y aura le **diagnostic de la toxoplasmose foetale** qui se fera par la réalisation d'échographies et par l'étude du liquide amniotique. La technique d'étude du sang foetal a été abandonnée.
- La **toxoplasmose congénitale** sera diagnostiquée grâce à la clinique et à la biologie, notamment par la comparaison des profils immunologiques de la mère et de l'enfant
- Pour la **toxoplasmose du sujet immunodéprimé**, le diagnostic se fera par l'imagerie cérébrale.
- Enfin, on diagnostiquera la **toxoplasmose oculaire** en faisant une ponction de la chambre antérieure. (24)

A-Généralités sur les méthodes diagnostiques utilisées dans la toxoplasmose

1- Mise en évidence du parasite

La mise en évidence du parasite se fera principalement dans deux situations :

- Chez les patients immunodéprimés. On essaiera alors de mettre en évidence le parasite dans le sang périphérique, dans la moelle osseuse, dans le LCR, dans le lavage broncho-alvéolaire, dans les biopsies cérébrales ou encore dans la chambre antérieure.
- Chez la femme enceinte. On recherchera dans ce cas la présence du parasite dans le liquide amniotique, dans le sang de cordon ou dans le placenta. (17)

Afin de mettre en évidence le toxoplasme, on pourra tout d'abord pratiquer un examen direct.

a. Recherche directe

Cette recherche directe du parasite pourra se faire au microscope. Pour cela, il faudra tout d'abord recueillir des prélèvements. Ensuite, il faudra fixer le parasite et faire une coloration au May Grunwald Giemsa (MGG) ce qui permettra de mettre en évidence les formes tachyzoïtes et bradyzoïtes. Cependant, cet examen direct au microscope est difficile car le parasite est rare dans les prélèvements et de plus, il est présent dans des organes qui sont difficiles d'accès. Cette recherche du parasite sera faite essentiellement chez les patients immunodéprimés. (19,21,27)

Ce diagnostic direct pourra également se faire via une inoculation à l'animal, par une mise en culture du parasite contenu dans des prélèvements sur des cellules ou encore par PCR (Polymerase Chain Reaction) où l'on va chercher à détecter l'ADN parasitaire. (19,21,27)

b. Techniques indirectes

1) Inoculation à l'animal

Dans cette technique, on injectera dans un péritoine de souris les prélèvements. Le diagnostic de toxoplasmose sera posé si la souris développe dans les 72 heures une ascite toxoplasmique ou si la sérologie effectuée sur le sang de l'animal au bout de 2 à 6 semaines après l'inoculation est positive. (17)

2) Culture cellulaire

Cette culture cellulaire a remplacé l'inoculation à l'animal car avec cette technique on obtient une réponse plus rapide. Elle se réalise sur des fibroblastes embryonnaires humains (souche MRC5) ou sur la lignée monocyttaire THP1. La mise en évidence du parasite se fera ensuite par coloration au MGG ou par marquage avec des anticorps fluorescents. (17,22)

c. Biologie moléculaire

On réalisera une amplification enzymatique des gènes que l'on appelle **PCR**. C'est une méthode sensible et rapide à réaliser. (17)

2- Méthodes de diagnostic sérologique

Le diagnostic sérologique consiste en la recherche d'anticorps spécifiques. Le diagnostic sérologique est le diagnostic le plus utilisé actuellement. On pourra utiliser comme prélèvement le sérum, le liquide céphalo-rachidien ou encore l'humeur aqueuse. (21,27)

a. Cinétique des anticorps au cours de l'infection

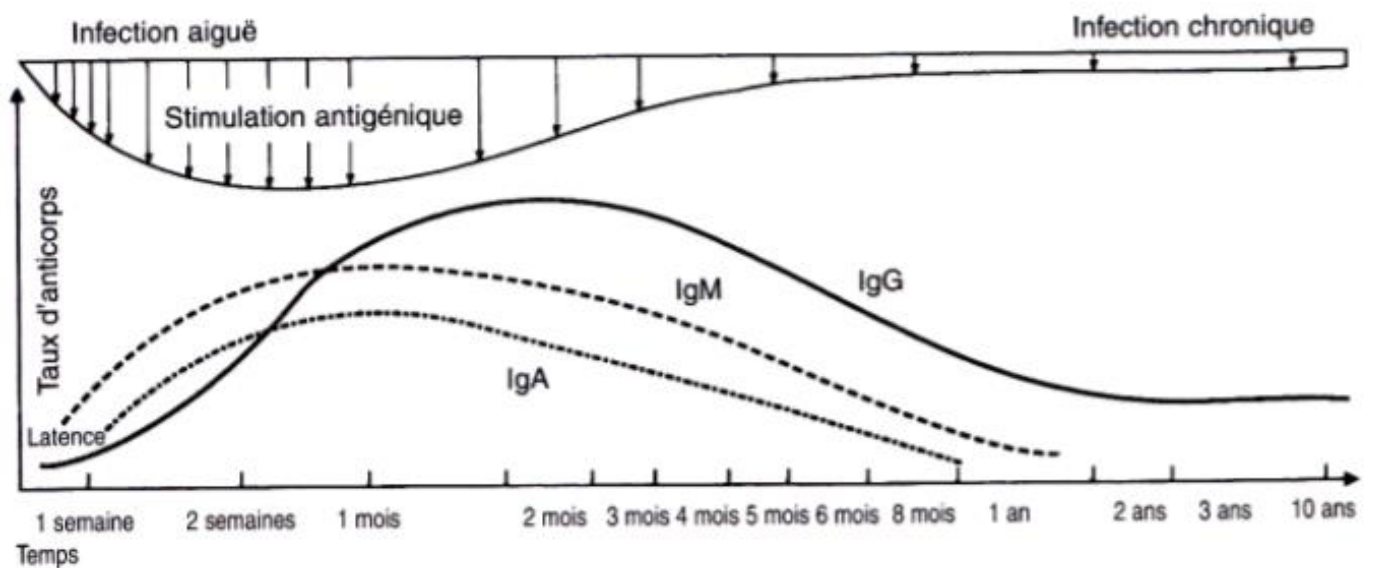


Figure 29 : Cinétique des anticorps au cours de la Toxoplasmose (24)

Tout d'abord, au cours de la phase d'invasion (qui va durer jusqu'à 4 semaines), ce sont les IgM qui vont apparaître, au plus tard à la fin de la première semaine suivant la contamination. Ensuite, pendant la phase aiguë qui va durer du 2^e au 4^e mois, tandis que le taux d'IgM reste élevé, on observera une élévation des IgA et IgG qui se fera à partir du 8^e jour (jusqu'à 20 jours plus tard) et qui sera progressive jusqu'à l'obtention d'un plateau à la fin du 2^e mois. Ensuite, durant la phase chronique, l'infection est stabilisée, le taux d'IgM baisse rapidement tandis que les IgG et d'IgA diminueront lentement mais elles persisteront durant toute la vie à un taux résiduel. (21,23,29)

b. Méthodes de détection des IgG et des IgM spécifiques

1) Méthodes utilisées pour la titration des IgG

La technique de référence pour la recherche des IgG a été pendant 30 ans le **dye-test de Sabin et Feldman**. Il s'agit d'une réaction de neutralisation de tachyzoïtes vivants. Pour cela, on va mettre en contact les parasites vivants, le sérum du patient et le complément. La réaction est positive lorsque la moitié des parasites sont morts. Cependant, c'est une technique difficile à réaliser en routine car elle coûte cher et elle nécessite du personnel qualifié. (17,19,21–23)

Actuellement, on utilise plutôt :

- La technique d'**immunofluorescence indirecte (IFI)** dans laquelle l'antigène utilisé est le parasite formolé, et on titrera les IgG grâce à des anticorps anti-IgG humains. Il s'agit d'une technique sensible mais qui nécessite un microscope à fluorescence et de plus, elle est soumise à l'appréciation de l'examineur ce qui provoque des problèmes de reproductibilité.
- La **technique d'agglutination directe**
- Des techniques immunoenzymatiques telles que :
 - o La **technique ELISA** (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Pour le titrage des IgG, on utilisera la technique ELISA indirecte classique. (17,19,21,23)
 - o La technique **ELIFA** (Enzyme Linked ImmunoFiltration Assay) pourra également être utilisée pour titrer les IgG. (22)

2) Méthodes utilisées pour la titration des IgM

Le dosage des IgM pourra être utile si les IgG ne sont pas encore présents afin de détecter et de traiter de manière précoce l'infection débutante, ou alors il sera utile pour dater l'infection dans le cas où les IgG sont présents puisque l'absence d'IgM traduit la présence d'une infection ancienne de 3 à 4 mois. En effet, les IgM seront détectables 1 à 2 semaines après l'infection et elles disparaîtront en environ 4 mois. (28)

Pour détecter les IgM, on pourra utiliser :

- La technique d'**immunocapture-agglutination** ou **technique ISAGA** (ImmunoSorbent Agglutination Assay) qui est la technique de référence. Cette technique repose sur une immunocapture des anticorps avec une agglutination des parasites formolés. C'est une technique simple à réaliser et qui a une grande sensibilité. Cependant, la lecture est difficile dans cette technique.
- La **technique ELISA inverse**
- La **technique IFI** dans laquelle on titrera les IgM en utilisant des anticorps anti-IgM.
- La **technique ELIFA** pourra également être utilisée. (17,19,23)

c. Méthodes complémentaires de diagnostic indirect

1) Mesure de l'avidité des IgG

Il s'agit de mesurer l'intensité de la liaison entre les anticorps et leurs antigènes. Cette mesure va permettre de dater l'infection et donc de faire la différence entre une infection récente et une infection ancienne car l'avidité augmente avec le temps. (19,27)

2) Mesure des IgA spécifiques

On pourra utiliser la technique **ISAGA** ou la technique **ELIFA** pour mettre en évidence les IgA. (17,22)

3) Profils immunologiques comparés

Cette comparaison des profils immunologiques se fera principalement par western blot et sera réalisée le plus souvent dans le cas de la transmission mère-enfant. On recherchera alors la synthèse d'anticorps spécifiques par l'enfant. (27)

d. Titres significatifs

On sait qu'un nombre important de sujets possèdent des anticorps anti-*Toxoplasma gondii*. Ainsi, on posera le diagnostic de toxoplasmose aiguë si on observe une augmentation du titre d'anticorps. On considérera que la maladie est évolutive si on observe un titre croissant en anticorps au cours du temps (il faudra donc réaliser au minimum 2 prélèvements), et si on observe la présence d'IgM dans le sérum du patient, ceci traduira une infection aiguë récente. (21)

B-Stratégie diagnostique en fonction de la situation clinique

1- Diagnostic chez l'immunocompétent lors d'une toxoplasmose acquise

L'orientation diagnostique se fera grâce à des arguments cliniques et épidémiologiques. (19) Ainsi, au cours d'une toxoplasmose acquise, on observera un syndrome mononucléosique et une augmentation de la vitesse de sédimentation mais ce sont des signes qui ne sont pas spécifiques de la toxoplasmose. (23) L'hémogramme montrera une monocytose. (29) Au cours d'une toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent, il est presque impossible de détecter le parasite. (19) De ce fait, le diagnostic de certitude reposera sur la sérologie. On recherchera la présence d'IgM et d'IgG. (23)

Pour mettre en évidence une toxoplasmose évolutive, il faudra comparer 2 sérums qui seront étudiés à 15-20 jours d'intervalle afin de mettre en évidence une séroconversion ou la présence d'IgM avec une élévation significative des taux d'IgG entre le premier et le second sérum. Afin de savoir si l'on est face à une infection récente ou ancienne, on pourra déterminer le coefficient d'avidité. (23)

Le diagnostic de la toxoplasmose chez le sujet immunocompétent sera réalisé afin de faire notamment le diagnostic différentiel avec la mononucléose infectieuse.

2- Diagnostic de la toxoplasmose congénitale

a. Diagnostic de la toxoplasmose acquise chez la femme enceinte

Du fait du risque de toxoplasmose congénitale, une sérologie avant la grossesse est recommandée par la HAS (Haute Autorité de Santé). Cette sérologie préconceptionnelle remplace l'examen prénuptial qui a été supprimé en 2007. (28) Si ça n'a pas été fait avant la grossesse, la femme enceinte se voit dans l'obligation de se soumettre à un dépistage sérologique afin de connaître son statut immunitaire vis-à-vis de *Toxoplasma gondii* au début de sa grossesse. Si le statut immunitaire de la mère est négatif, une sérologie mensuelle sera réalisée afin de détecter une éventuelle séro-conversion. (19) Le caractère obligatoire et le fait que ce dépistage doit être réalisé tous les mois font que ce système français de surveillance est unique. (28)

1) Recherche d'IgG, d'IgM et d'IgA anti-toxoplasmiques

En théorie, la sérologie est obligatoire lors de la déclaration de grossesse mais en pratique, elle sera faite un peu plus tard mais il faudra quand même la faire le plus rapidement possible (avant le 3^e mois). On dépistera les IgM et les IgG. En cas de dépistage négatif, il faudra faire une surveillance sérologique mensuelle et ce, jusqu'à l'accouchement. (27) Le test de référence pour ce dépistage sérologique était le dye – test ou le test de Sabin et Feldman mais il n'est pratiquement plus exécuté. (24)

La recherche des IgG se fera grâce à la technique IFI ou à la technique ELISA. De la même manière, on pourra détecter les IgM grâce à la technique ELISA DS (en double sandwich) ou à la technique IFI, mais l'on pourra utiliser en plus la technique ISAGA pour la détection des IgM. Enfin, la recherche des IgA se fera avec la technique ELIFA et la technique ISAGA. La recherche des IgA aura un intérêt chez le nouveau-né. (24)

2) Interprétation et conduite à tenir chez la femme enceinte

i. Présence d'IgM et d'IgG

Dans ce cas, il faudra déterminer s'il s'agit d'une infection récente ou d'une infection ancienne avec la persistance d'IgM. Il faudra donc mesurer l'avidité des IgG. Une infection récente sera marquée par un taux élevé d'IgM tandis que le taux d'IgG sera faible. Cependant, afin de confirmer l'infection récente, il faudra réaliser une sérologie 2 semaines plus tard. Une infection ancienne sera confirmée par la stabilité des taux d'immunoglobulines. (28) Si la sérologie est positive lors du dépistage en début de grossesse et qu'une infection ancienne est mise en évidence, cela signifie que la mère est immunisée, il n'y aura pas besoin de contrôler la sérologie anti-toxoplasmique tous les mois. (24)

• **IgG + et IgM + : infection datant d'avant ou durant la grossesse ?**

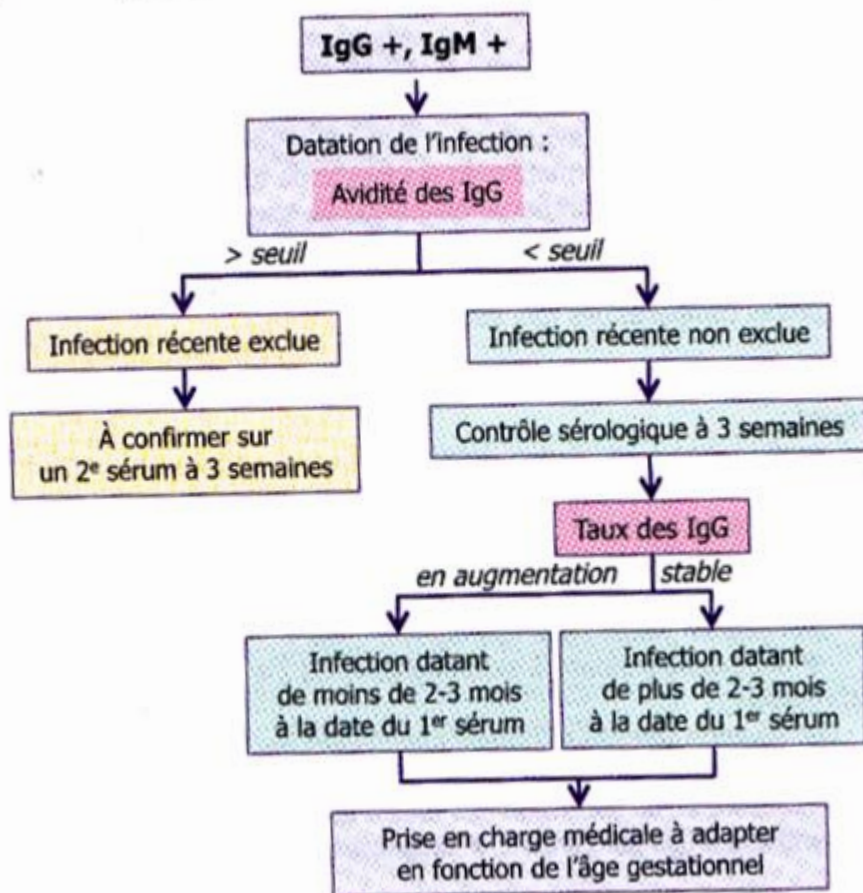


Figure 30 : Conduite à tenir chez la mère en cas de positivité des IgG et des IgM (2)

ii. Absence d'IgM et d'IgG

En revanche, si l'on trouve un taux d'IgG et d'IgM négatif, cela signifie que la mère n'est pas immunisée contre la toxoplasmose. Un contrôle sérologique mensuel devra donc être effectué tous les mois jusqu'à l'accouchement et également jusque un mois après l'accouchement. De plus, la mère devra suivre les mesures hygiéno-diététiques de prévention. (24,27)

iii. Absence d'IgG et présence d'IgM

Si le taux d'IgG est négatif mais que les IgM sont positives, il est possible qu'il s'agisse d'une infection récente ou alors il s'agit de perturbations non spécifiques. Il faudra donc confirmer ce résultat avec une autre technique et il faudra essayer de dater l'infestation par rapport à la date de conception (recherche d'antécédents cliniques ou d'une éventuelle conduite à risque, étude de la dynamique des anticorps anti-toxoplasmes et test d'avidité des IgG). Si ce résultat est confirmé, il faudra rechercher l'apparition des IgG sur un autre échantillon de sérum qui sera prélevé au bout de 3 semaines afin d'affirmer la séroconversion. Si les IgG restent négatives, il faudra continuer la surveillance, tout d'abord tous les 15 jours pendant 2 mois puis la surveillance mensuelle reprendra une fois que l'alerte sera levée. (24,27,28)

iv. Présence d'IgG et absence d'IgM

Il s'agit certainement d'une infection ancienne datant d'au moins 3 mois. Cependant il faudra réaliser une nouvelle sérologie 1 mois après afin de confirmer une infection ancienne. Si l'infection ancienne est avérée, les contrôles ne seront plus nécessaires, la femme est immunisée. (28)

- **IgG + et IgM -** : femme immunisée (contrôler sur un second prélèvement).

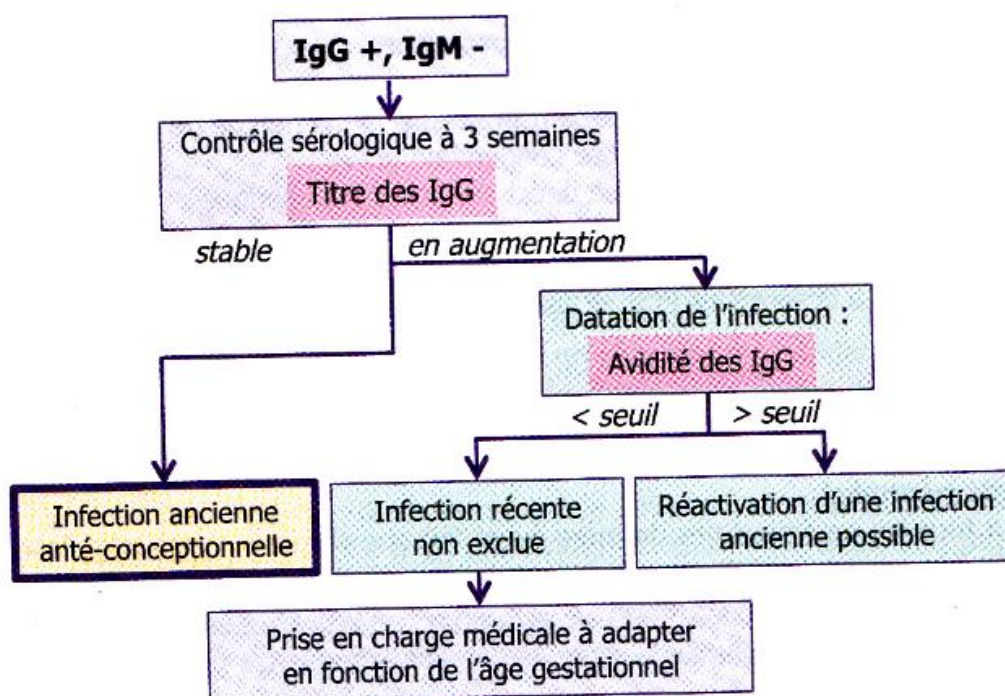


Figure 31 : Conduite à tenir chez la mère en cas de positivité des IgG et de négativité des IgM (27)

v. Présence d'IgG à un taux faible et absence d'IgM

Si la sérologie IgG est faiblement positive, soit il s'agit d'une toxoplasmose ancienne, ou alors il peut s'agir d'une toxoplasmose à son début. Il faudra essayer de dater la contamination. Dans ce cas, on confirmera le plus souvent la présence d'une immunité protectrice ancienne. (24)

si	IgG + IgM nég.	Infection avant la grossesse
si	IgG + IgM +	Répéter après 3 semaines - si idem Pas de risque - si IgG augmentées Infection possible au moment de la conception <i>traitement de la mère</i>
si	IgG nég IgM nég	Pour dépister un début d'infection en cours de grossesse, répéter tous les mois - si positivation <i>traitement de la mère</i>
si	Développement d'une lymphadénopathie pendant la grossesse	
si	IgG >1/1000 IgM positive	
ou si	IgG <1/1000 Répéter après 3 semaines: IgG en augmentation	<i>Traitement de la mère</i>
si	la mère s'est infectée pendant la grossesse en plus de son traitement, surveiller le fœtus:	
	<ul style="list-style-type: none"> - Echographie - Isolement de <i>T. gondii</i> à partir du sang fœtal ou liquide amniotique. - Anticorps dans le sang du nouveau-né 	
si	<i>l'enfant s'avère infecté, il sera traité dès la naissance.</i>	

Tableau 5 : Interprétation de la sérologie anti-toxoplasmique chez la femme enceinte (21)

b. Diagnostic de la toxoplasmose chez l'enfant

1) Diagnostic anténatal chez le fœtus

Ce diagnostic prénatal est proposé à toutes les femmes qui font une séroconversion au cours de leur grossesse. (27)

i. Suivi échographique

On effectuera une surveillance échographique régulière, mensuelle. On essaiera de mettre en évidence des zones hyperéchogènes qui traduiront la présence de malformations typiques de la toxoplasmose congénitale telles que hépatosplénomégalie, ascite, épaissement placentaire, dilatation des ventricules cérébraux ou encore calcifications intracrâniennes. (17,19,24,27) Si des anomalies morphologiques à l'échographie fœtale sont remarquées, une Interruption Thérapeutique de Grossesse sera proposée. Si elle est refusée, on débutera immédiatement un traitement. (24)

ii. Etude du liquide amniotique

Si la séroconversion est précoce, on pratiquera un examen direct via une amniocentèse qui permettra d'étudier le liquide amniotique dans le but d'isoler les toxoplasmes. Cet isolement se fera par inoculation sur péritoine de souris (technique progressivement abandonnée), par la détection de l'ADN toxoplasmique en utilisant la PCR, éventuellement par inoculation sur des cultures cellulaires si l'une des deux techniques précédentes ne peut être pratiquée ou par diagnostic indirect en recherchant la présence d'IgM et d'IgG. (17–19,23,24,29) La positivité de la PCR et/ou de l'inoculation à la souris permettra de confirmer l'atteinte fœtale. Cependant, un résultat négatif ne permet pas d'exclure avec certitude l'atteinte fœtale. Pour pouvoir réaliser l'amniocentèse, il faudra respecter deux conditions. Tout d'abord, il faudra attendre un délai d'au moins un mois (4 à 6 semaines) entre la contamination supposée de la mère et la ponction (il s'agit du délai nécessaire au parasite pour passer de la mère vers l'enfant). De plus, cette amniocentèse ne pourra se faire qu'à partir de la 18^e semaine de grossesse. (19,23) Si la séroconversion est plus tardive, après la 28^e semaine d'aménorrhée, on pourra pratiquer l'amniocentèse immédiatement. (19)

iii. Etude du sang de cordon

A partir de la 20^e et jusqu'à la 24^e semaine, on pourra ponctionner du sang de cordon *in utero* si l'amniocentèse est négative. Ceci sera fait sous échographie et a pour but de détecter le toxoplasme. Pour cela, on réalisera une culture cellulaire ou une inoculation à l'animal. De plus, si dans le sang de cordon on retrouve une augmentation des γ GT et de la lactate déshydrogénase, cela signera une atteinte fœtale. Un sérodiagnostic sera également réalisé et on observera un taux important d'IgM, des IgA et un taux variable d'IgG. (17,29) Cependant, la technique d'étude du sang de cordon est progressivement abandonnée.

2) *Diagnostic à la naissance chez le nouveau-né et suivi sérologique chez l'enfant*

On réalisera un diagnostic néonatal si on suspecte chez la mère une contamination par *Toxoplasma gondii* au cours de la grossesse ou si la grossesse n'a pas été suivie et surveillée. (17,23)

i. Diagnostic à la naissance

Tout d'abord, chez le nouveau-né, un **examen clinique** avec un **fond d'œil** sera réalisé afin de mettre en évidence d'éventuels foyers de chorio-rétinite. (27,28) Une **radiographie du crâne** sera également réalisée afin de mettre en évidence d'éventuelles calcifications intracrâniennes nodulaires ou groupées, ou encore linéaires périventriculaires. (29)

Ensuite, on pourra réaliser un **hémogramme** et un **diagnostic direct** avec un examen du placenta ou du sang de cordon afin de rechercher le parasite (avec une inoculation à des souris, en culture cellulaire ou une PCR). (17,23,29)

On pourra également faire un diagnostic indirect en pratiquant une **sérologie** à la naissance. On essaiera de détecter à J+5 les anticorps spécifiques de l'enfant (les IgM et les IgA). Il faudra être prudent car on pourra détecter des IgM qui seront probablement celles de la mère puisque du sang maternel passe vers le sang de l'enfant au cours de l'accouchement (c'est pour cela qu'il faudra faire ce diagnostic sérologique à partir du 5e jour). Il n'y a pas d'intérêt à mettre en évidence les IgG puisqu'il s'agira certainement de ceux de la mère car les IgG passent la barrière placentaire. On recherchera les IgG au cours de la première année, et si le résultat est négatif, on pourra exclure une toxoplasmose congénitale. (17,23,24,27) Afin de mettre en évidence les IgG produits par l'enfant, on pourra faire un **profil immunologique comparé** des IgG de la mère et de l'enfant en faisant un Western blot. Cette comparaison des profils immunologiques va permettre de rechercher une réponse anticorps différente permettant de mettre en évidence la contamination de l'enfant. Comme le montre la figure 32 ci-dessous, pour les IgG, la présence de bandes supplémentaires sur le profil de l'enfant signe une synthèse d'IgG de sa part et donc une infection congénitale. La présence d'IgM chez l'enfant traduit également une infection congénitale. (28) On essaiera également de détecter la présence d'IgM ou d'IgA spécifiques à l'enfant au-delà du 5e jour. Si le résultat est positif, cela permettra de poser le diagnostic de toxoplasmose congénitale car les IgM et les IgA ne passent pas la barrière placentaire. En revanche, si le résultat est négatif, on ne pourra pas exclure une toxoplasmose congénitale. En effet, si la contamination est précoce, le taux d'IgM et d'IgA sera indétectable, et au contraire, si la contamination est tardive, les taux seront encore trop faibles pour être détectés. (17,23,24,27)

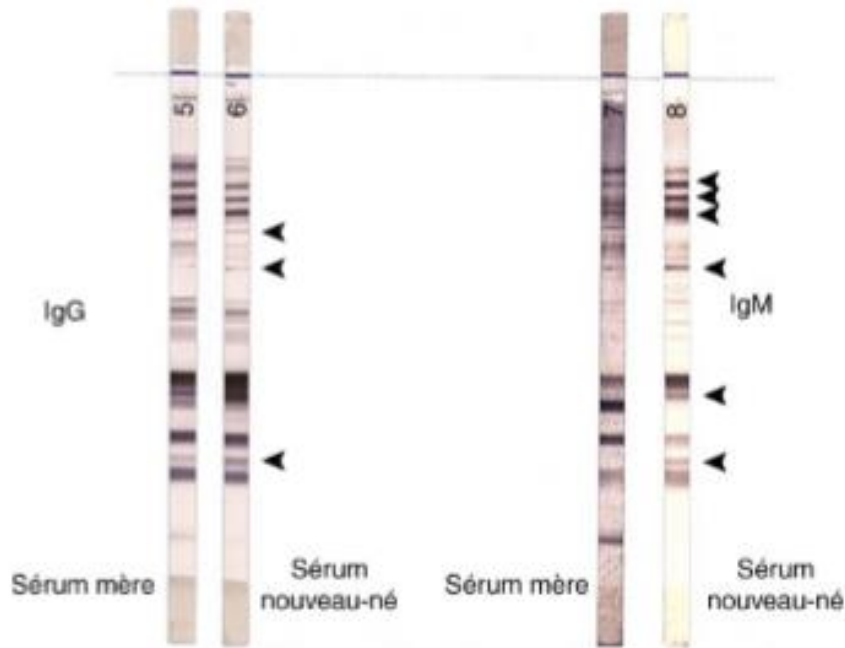


Figure 32 : Profil immunologique comparé de la mère et de l'enfant par Western blot (28)

ii. Suivi post-natal

Ce suivi sera mis en place afin de confirmer ou d'exclure définitivement le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Un suivi clinique sera donc effectué tous les 3 mois pendant 1 an avec examen psychomoteur et fond d'œil. (24,27) Une radiographie du crâne et une échographie trans-frontanellaire seront également réalisés. (24) Un suivi sérologique sera également effectué tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 2 à 3 mois pendant 1 an. (27) Au-delà du 6e mois de vie, si la courbe des IgG ne fléchit pas, cela amène à confirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale puisque ces IgG seront celles produites par l'enfant. Si le taux d'IgG diminue en 5 à 8 mois cela signe une absence de toxoplasmose congénitale. (17,23,27)

3- Diagnostic de la toxoplasmose oculaire

Le diagnostic d'une toxoplasmose oculaire est ophtalmologique. (23) On réalisera un fond d'œil et on ponctionnera le liquide de la chambre antérieure afin de l'étudier. En cas de doute, on pourra également étudier l'humeur aqueuse. (23,29) On pourra également rechercher la présence de *Toxoplasma gondii* dans l'humeur aqueuse par PCR ou en réalisant une sérologie. En effet, il est possible de doser les anticorps dans l'humeur aqueuse afin de rechercher une synthèse locale d'anticorps. C'est ce que l'on appelle le coefficient de Desmots. Il s'agit du rapport IgG anti-T.gondii/ IgG totales dans l'humeur aqueuse sur le rapport IgG anti-T.gondii/ IgG totales dans le sang. Les IgG sont dosées à l'aide de la technique ELISA. On pourra également établir le profil immunologique comparé entre le sérum et l'humeur aqueuse par Western blot. La présence de bandes spécifiques dans l'humeur aqueuse signera une production locale d'anticorps. (23,24,28)

4- Diagnostic de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé

L'imagerie sera l'outil principal de diagnostic en cas de toxoplasmose cérébrale. Au scanner cérébral, on observera une image en cocarde ou une image hypodense avec des zones de contraste annulaires ou nodulaires hyperdenses. (24,29)

Lorsqu'il s'agit de la réactivation d'une toxoplasmose latente, il faudra rechercher le parasite grâce à des méthodes directes. En effet, chez le patient immunodéprimé, le sérodiagnostic est difficilement interprétable car il est possible que la réaction immunitaire soit faible, nulle voire indétectable ce qui entrainera des faux négatifs. (17,23,29) La recherche du toxoplasme se fera grâce à différentes méthodes : par coloration optique, par marquage avec un anticorps monoclonal, par amplification génique (PCR) et isolement du parasite sur culture cellulaire ou inoculation à l'animal. (23,24,29)

Pour diagnostiquer la toxoplasmose pulmonaire, on fera un examen direct afin de rechercher le parasite dans le liquide de lavage bronchio-alvéolaire. (24) On pourra également pratiquer une radiographie pulmonaire qui montrera un aspect de pneumopathie interstitielle. (22)

5- Diagnostic différentiel

Il faudra différencier la toxoplasmose d'une **mononucléose infectieuse** :

	Toxoplasmose	Mononucléose infectieuse
Epoque	0	Printemps
Age	Enfants	Adolescence
Fièvre	+	+++
Adénopathies		
Grosses	+	+++
Généralisées	+++	+
Angine	0	+++
Splénomégalie	Rare	+++
Hépatomégalie	0	+
Cellules mononuclées basophiles	+	+++
Cellules mononuclées éosinophiles	+	0

Tableau 6 : Diagnostic différentiel entre toxoplasmose et mononucléose infectieuse (29)

Il faudra également discuter de la **primo-infection à cytomégalovirus** ou au **VIH**, voire à la **maladie de Hodgkin** chez un adolescent ou chez un jeune adulte. (17)

Chez un sujet immunodéprimé, toute fièvre pourra amener à effectuer un diagnostic différentiel afin de diagnostiquer une éventuelle toxoplasmose. (29) Chez le patient immunodéprimé, il faudra également différencier une toxoplasmose de localisation pulmonaire avec une **pneumocystose**. (22)

VI- Traitement de la toxoplasmose

A-Les médicaments utilisés

1- Les inhibiteurs de la dihydrofolate reductase (DHFR) ou antifoliniques

Ces molécules vont inhiber la dihydrofolate reductase (DHFR), enzyme impliquée dans la synthèse des bases puriques. L'inhibition de la DHFR du parasite aura une action parasiticide. Ces médicaments ne seront pas actifs sur les kystes mais ils diffuseront dans les tissus, le placenta et ils passeront la barrière méningée. Le chef de file des inhibiteurs de la DHFR est la **pyriméthamine (MALOCIDE®)**. Ces molécules auront une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides. Dans cette classe, on retrouve aussi le **triméthoprime** qui est la molécule la moins active de la classe. Elle devra être associée au sulfaméthoxazole pour être active. (17,22)

2- Les sulfamides ou antifoliques

Ces molécules vont inhiber la dihydroptéroate synthétase, enzyme jouant un rôle dans le métabolisme de l'acide folique. Ainsi, ces molécules auront une action parasitostatique. Les sulfamides vont donc avoir une synergie d'action avec les inhibiteurs de la DHFR. En pratique, l'association utilisée sera l'association de la **pyriméthamine** avec la **sulfadiazine (MALOCIDE® – ADIAZINE®)** ou la **sulfadoxine (FANSIDAR®)**. On pourra également utiliser l'association **triméthoprime + sulfaméthoxazole (BACTRIM®)** mais elle sera moins efficace. (17) Ces associations diffuseront dans le LCR. De ce fait, elles seront utilisées dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale chez le patient immunodéprimé mais aussi dans le traitement de la femme enceinte en cas de toxoplasmose congénitale prouvée, dans le traitement du nouveau-né si le diagnostic de toxoplasmose est positif et en traitement d'entretien chez le patient immunodéprimé à demi-dose. (19)

3- Les macrolides

Les macrolides vont avoir une action parasitostatique. La molécule la plus utilisée de cette classe sera la **spiramycine (ROVAMYCINE®)**. Il s'agira du traitement de première intention de la toxoplasmose aiguë bénigne, de la femme enceinte présentant une séroconversion pendant sa grossesse, et du nouveau-né en cas de sérodiagnostic négatif. (17,19) Elle sera utilisée à la posologie de un comprimé de 3MUI 3 fois par jour et la prise se fera préférentiellement au cours des repas afin d'en améliorer la tolérance digestive. (28) C'est une molécule bien supportée mais elle ne diffuse pas dans le LCR. Elle n'est donc pas indiquée dans la prise en charge l'encéphalite du patient sidéen. En revanche, elle sera pratique dans le traitement de la toxoplasmose de la femme enceinte car elle ne passe pas chez le fœtus, mais se concentre au niveau du placenta. (19,21) Si le patient présente une allergie aux sulfamides, il pourra lui être prescrit de la **clindamycine (DALACINE®)** qui présente une synergie d'action avec la pyriméthamine (MALOCIDE®). Dans de très rares cas, on pourra également utiliser les nouveaux macrolides : la **roxithromycine**, la

clarithromycine ou l'**azithromycine**. (17,22) Les **kétolides** (une nouvelle classe de macrolides) sont également très actifs sur *T. gondii*. (22)

4- Les hydroxynaphtoquinones

On pourra utiliser l'atovaquone dans les formes graves de toxoplasmose. (17)

B-Schémas thérapeutiques

1- Toxoplasmose acquise

Dans la majorité des cas, la toxoplasmose acquise sera aiguë et bénigne et elle va guérir spontanément sans avoir recours à un traitement. Si l'asthénie est importante et invalidante avec persistance des adénopathies, le patient pourra être traité par la **Spiramycine (ROVAMYCINE®)** à raison de 6 MUI par jour (3 g/j) chez l'adulte et 1,5 MUI/10kg/jour (50 mg/kg/j) chez l'enfant, associée à de la vitamine C à la posologie de 1 g/j (pour lutter contre la fatigue) et ce, pendant un mois. Dans les formes graves, qui seront provoquées par des souches virulentes de *Toxoplasma gondii*, il conviendra d'administrer au patient un traitement plus puissant (identique à celui prescrit pour un patient immunodéprimé). (17,23,24,27)

2- Toxoplasmose congénitale

a. Traitement de la femme enceinte

En cas de séroconversion avérée ou suspectée au cours de la grossesse, on administrera à la mère 9 MUI/j de **spiramycine (ROVAMYCINE®)** afin de réduire le risque de transmission au fœtus et donc le risque de toxoplasmose congénitale (figure 33). Ce traitement par spiramycine sera maintenu jusqu'à l'accouchement si le fœtus n'est pas contaminé. En plus du traitement, il conviendra de faire une surveillance échographique régulière et on pourra également programmer une amniocentèse. (23)

En cas d'atteinte fœtale, l'association **pyriméthamine – sulfadiazine** sera proposée à la posologie de 50 mg/j de pyriméthamine après une dose de charge de 100 mg le premier jour, et de 4 à 6g/j de sulfadiazine, en continu jusqu'à l'accouchement en cure de 3 semaines en alternance avec 3 semaines de traitement par spiramycine. On pourra également utiliser l'association **pyriméthamine – sulfadoxine (FANSIDAR®)** qui s'utilise à la posologie de 1 comprimé pour 20 kg tous les 10 jours. Dans les deux cas, il faudra ajouter à l'association de l'**acide folinique (LEDERFOLINE®)**. (17,19,23)

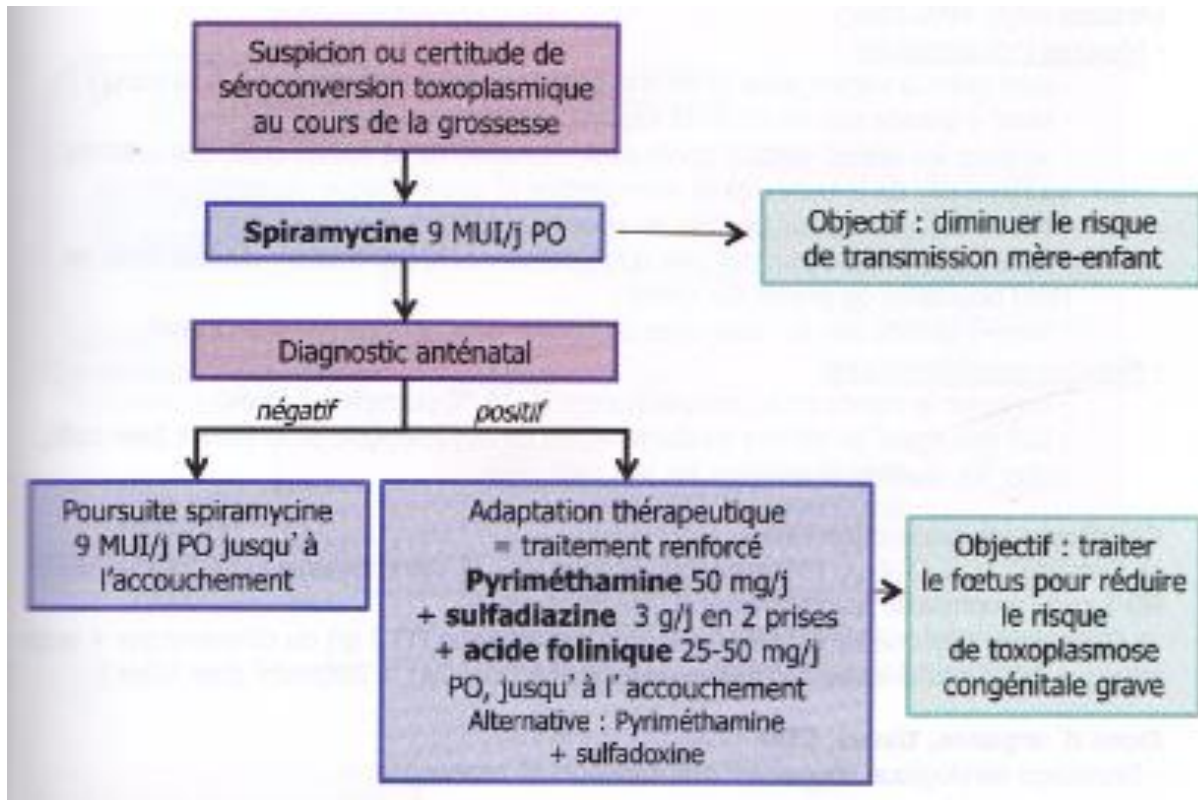


Figure 33 : Schéma récapitulatif de la prise en charge de la toxoplasmose chez la femme enceinte (27)

b. Traitement du nouveau-né

On traitera le nouveau-né si le diagnostic anténatal est positif et/ou si les signes cliniques sont présents et/ou si on a retrouvé chez l'enfant des IgM et des IgA et/ou si le profil immunologique comparé de la mère et de l'enfant est différent. (24)

En cas de toxoplasmose congénitale avérée (figure 34), il faudra traiter l'enfant en continu par une association **pyriméthamine** (0,5 à 1 mg/kg/j) – **sulfadiazine** (50 à 80 mg/kg/j) pendant 1 à 2 ans. A côté de ce traitement médicamenteux, il faudra surveiller l'enfant une fois par an (on surveillera le développement psychomoteur et un fond d'œil sera réalisé), et ce jusqu'à l'âge adulte. En cas de rebond sérologique, il faudra reprendre le traitement. (17,23) Lorsque l'enfant aura dépassé l'âge d'un an, il sera possible d'utiliser l'association **pyriméthamine – sulfadoxine (FANSIDAR®)** à la posologie de 1 comprimé/20 kg tous les 10 jours mais il y a un risque important de syndrome de Lyell avec cette association. Avec l'une ou l'autre des associations, il faudra toujours associer de l'**acide folinique (LERDERFOLINE®)**. (17) On traitera également de la même manière un enfant souffrant d'une forme infra-clinique afin d'éviter le passage à une forme retardée ou dégradée. (24)

Dans le cas où il n'est pas fait preuve d'une contamination au cours de la vie fœtale malgré une séroconversion maternelle, l'enfant sera traité par **spiramycine (ROVAMYCINE®)** à la posologie de 50 à 100 mg/kg/j jusqu'à la négativation de la sérologie chez l'enfant qui doit normalement se faire au bout de 10 mois maximum. En revanche, si le diagnostic à la naissance est positif ou si l'évolution de la sérologie montre une séroconversion, il faudra traiter l'enfant pendant 1 à 2 ans par une association pyriméthamine + sulfamides. (17,23)

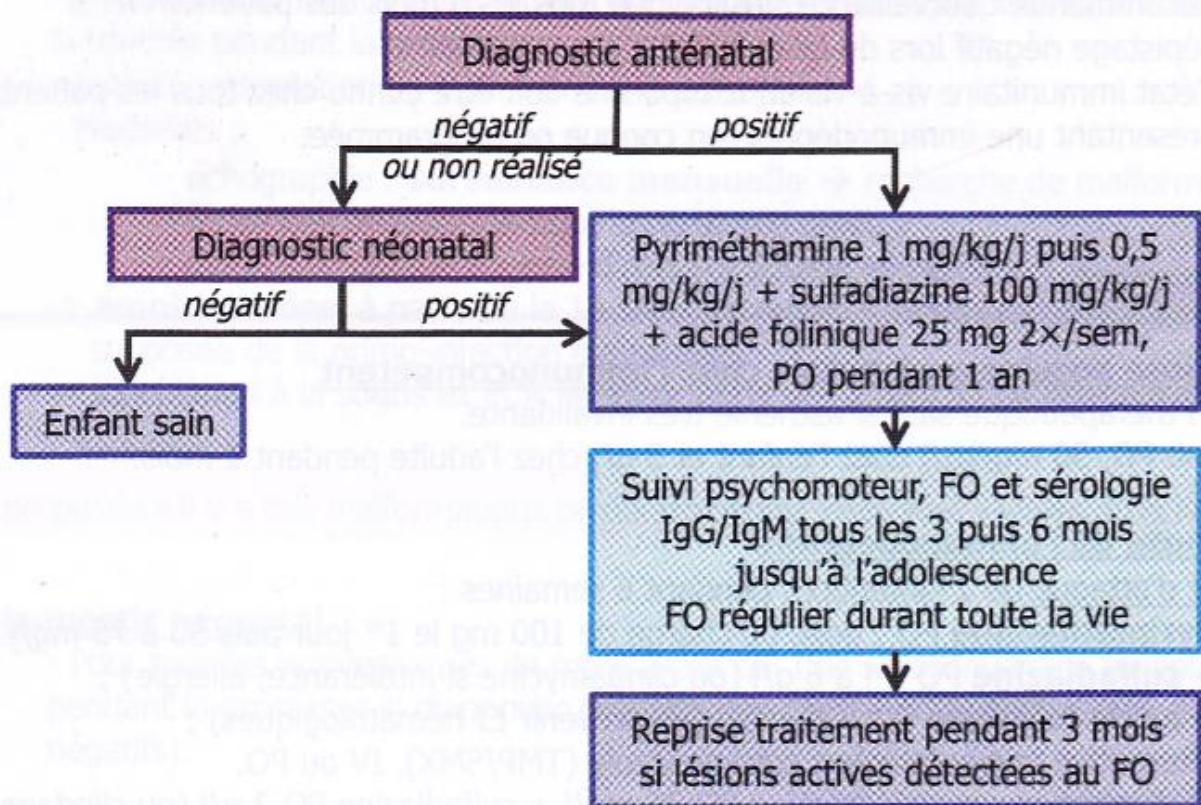


Figure 34 : Schéma récapitulatif de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale chez l'enfant (27)

Pour conclure sur la toxoplasmose congénitale, voici un schéma résumant la prise en charge globale, diagnostique et thérapeutique qui peut être effectuée dans la toxoplasmose congénitale (figure 35).

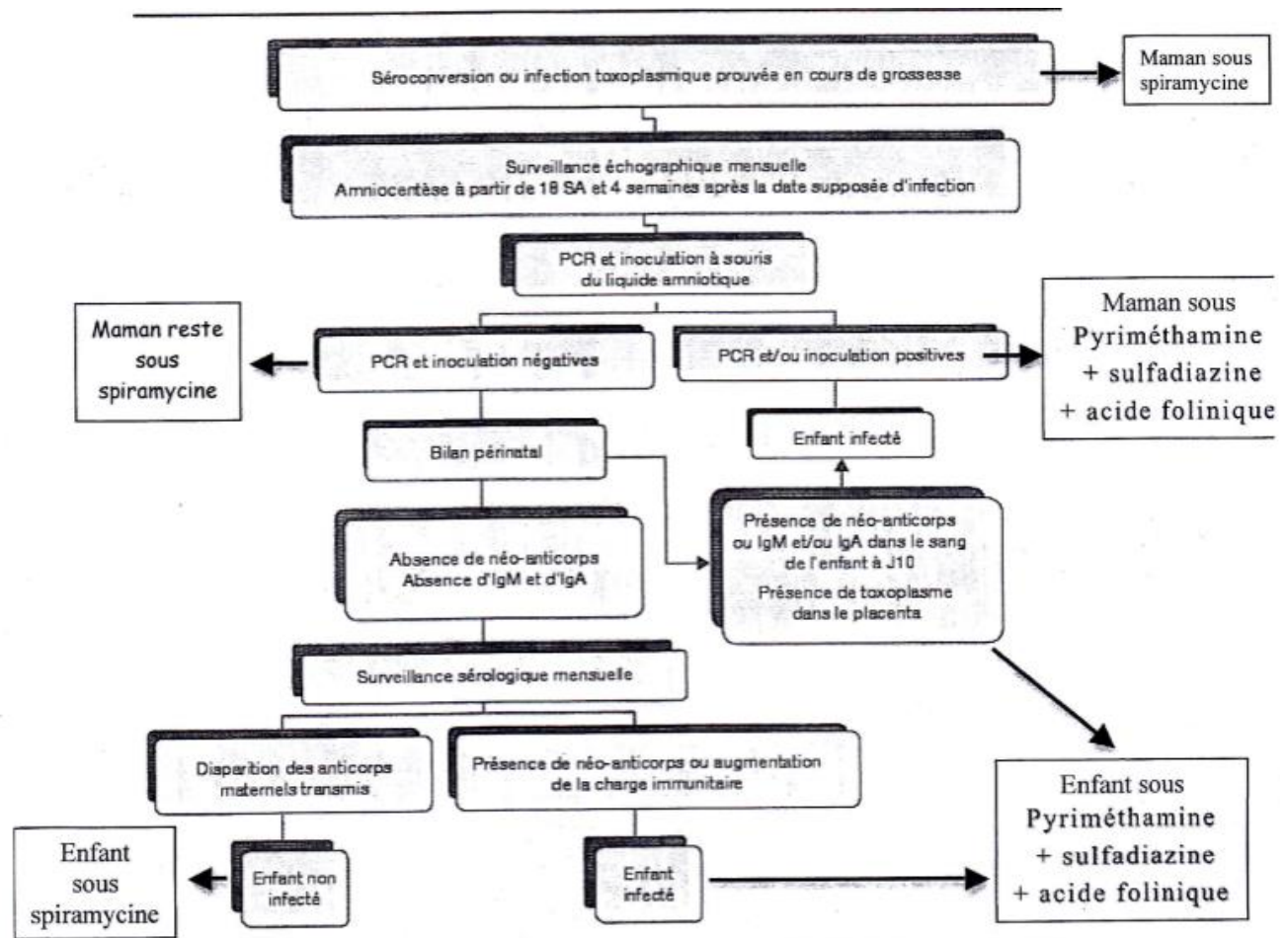


Figure 35 : Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la toxoplasmose congénitale (19)

3- Toxoplasmose de l'immunodéprimé

Dans tous les cas, le traitement sera mené à dose d'attaque pendant 3 à 6 semaines et ensuite à dose d'entretien (c'est-à-dire à demi-dose) le temps de l'immunosuppression. (23)

Le traitement de première intention consistera en l'association de la **pyriméthamine (MALOCIDE®)** et de la **sulfadiazine (ADIAZINE®)**. La pyriméthamine sera prescrite à la posologie de 50 à 75 mg/j après administration d'une dose de charge de 100 mg le premier jour, et la sulfadiazine sera administrée à la posologie de 100 à 150 mg/kg soit environ 4 à 6g/j répartis en 4 prises. (23,24,27) Cette association sera administrée pendant les deux premiers mois ou tant que persistent les signes cliniques puis elle sera maintenue à la posologie de 50 mg (pour la pyriméthamine) et de 3 g/j (pour la sulfadiazine) 1 jour sur 2 en traitement d'entretien afin de prévenir les rechutes. (24) On ajoutera systématiquement de l'**acide folinique (LEDERFOLINE®)** à raison de 25 mg/j afin de prévenir les effets secondaires hématologiques de la pyriméthamine. (23,27) A côté de ces effets indésirables hématologiques, on pourra également avoir un risque d'exanthème fébrile qui nécessitera une surveillance clinique puisqu'il y a un risque de dermatose bulleuse (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell). (23) On ne stoppera les sulfamides que si l'on observe un décollement cutané ou muqueux. Ainsi, l'alternative à ce traitement de première intention s'il est mal toléré sera l'association **pyriméthamine + clindamycine** à la posologie de 2,4 g/j. (17)

Dans ce cas, en plus de la toxicité hématologique et de l'exanthème (les effets dermatologiques étant quand même réduits), on pourra avoir comme effet indésirable un risque de colite pseudo-membraneuse. (23)

En cas de localisation cérébrale, un traitement anti-œdémateux par corticoïdes pourra s'avérer nécessaire. (23)

Si le patient présente une intolérance à l'une de ces deux associations, il pourra lui être prescrit en 3^e intention et hors AMM une hydroxynaphtoquinone, l'**atovaquone (WELLVONE®)** à la posologie de 750 mg 4 fois par jour (soit 3g/j). (17,23) Une autre alternative peut être l'association des nouveaux macrolides (clarithromycine ou azithromycine) à la pyriméthamine ou alors on pourra ajouter la minocycline. (17)

Chez les patients infectés par le VIH, il conviendra d'administrer une prophylaxie primaire par le **BACTRIM® (cotrimoxazole, triméthoprime-sulfaméthoxazole)** à raison de 1 comprimé dosé à 160/800 mg par jour. (23) On pourra également administrer une prophylaxie secondaire car tous ces traitements vus précédemment seront inefficaces sur les kystes. On utilisera dans ce cas les mêmes médicaments mais à demi-dose le temps de l'immunodépression. (17)

4- Toxoplasmose oculaire

On traitera la toxoplasmose oculaire de la même manière que la toxoplasmose de l'immunodéprimé. On utilisera donc la double association **pyriméthamine (MALOCIDE®) – sulfadiazine (ADIAZINE®)** et **acide folinique LEDERFOLINE®** ou utilisation du **FANSIDAR®** associé à la **LEDERFOLINE®**. A cela s'ajoutera une **corticothérapie** par voie générale. Ce traitement sera poursuivi jusqu'à disparition des signes mais en diminuant progressivement la dose. A cela, on pourra éventuellement ajouter un corticoïde local si le patient présente un antécédent d'uvéïte. (17,23,24)

VII- Prophylaxie

La prophylaxie contre la toxoplasmose va essentiellement concerner les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés tels que les patients atteints du VIH ou sous traitement immunosuppresseur et non immunisés contre la toxoplasmose. (17,24,27)

A-Aspects législatifs

Il est obligatoire en France de réaliser une sérologie lors de la déclaration de grossesse (le dépistage de la toxoplasmose lors de l'examen prénuptial n'est plus obligatoire depuis 2008). Si le diagnostic lors de ce premier contrôle est négatif, un contrôle mensuel jusqu'à l'accouchement devra être réalisé. (24)

Il est également recommandé d'informer toutes les femmes enceintes non immunisées sur les modes de prévention de la toxoplasmose. Il faudra également dépister les donneurs et les receveurs de greffes. (19)

B-Prévention de la primo-infection

1- Prévention chez le sujet immunocompétent

Il n'y a pas de mesures prophylactiques à suivre. Au contraire, la séroconversion de la jeune femme est recommandée avant une grossesse. (19)

2- Prévention chez le sujet immunodéprimé

La prévention de l'infection passera par la surveillance sérologique. Cette surveillance sérologique se fera 2 à 3 fois par an chez les patients immunodéprimés si lors du bilan initial le dépistage est négatif. (17,27) En plus de cette surveillance sérologique, le patient devra suivre des mesures hygiéno-diététiques. (19)

3- Prévention chez la femme enceinte

Afin de prévenir le risque de toxoplasmose congénitale, on dépiste systématiquement les femmes enceintes. Ce dépistage sérologique est en pratique obligatoire avant le 3^e mois de grossesse. Si le dépistage est positif avec la présence d'anticorps, cela signifie que la femme enceinte est protégée. Si le dépistage est négatif au début de la grossesse, il faudra obligatoirement dépister la femme enceinte 1 fois par mois tout au long de la grossesse. (17,19,23,29) De plus, la femme enceinte devra suivre des mesures hygiéno-diététiques afin de minimiser le risque de contamination. (19)

C-Chimioprophylaxie

La chimioprophylaxie contre la toxoplasmose ne concerne que les patients immunodéprimés. (27)

1- Prophylaxie primaire

La prophylaxie primaire aura pour but de prévenir la réactivation d'une toxoplasmose latente. (19)

a. Chez le patient VIH

Une prophylaxie primaire sera recommandée chez le patient VIH s'il vit dans une région à forte prévalence de toxoplasmose et/ou si le taux de CD4 est inférieur à 100/mm³. La chimioprophylaxie employée sera l'association **triméthoprime – sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole, BACTRIM FORTE®)** utilisée à la posologie de 1 comprimé à 800/160 mg par jour. (17,27)

b. Chez un receveur séronégatif recevant d'un donneur séropositif

On utilisera dans ce cas une association **pyriméthamine – sulfamides**. (17)

c. Chez un receveur séropositif recevant d'un donneur séronégatif en cas de greffe de moelle

C'est l'association **pyriméthamine – sulfadoxine (FANSIDAR®)** qui sera employée dans ce cas-ci à la posologie de 1 comprimé pour 20 kg à prendre une fois par semaine. Le traitement chimioprophylactique sera poursuivi encore 6 mois après la greffe. (17)

2- Prophylaxie secondaire

Les rechutes étant fréquentes chez les patients atteints du SIDA, il conviendra donc d'administrer à cette catégorie de patient une prophylaxie secondaire. On utilisera donc les traitements habituellement utilisés en phase d'attaque à demi-dose ou à tiers dose. (19) Soit on utilisera l'association pyriméthamine à 25 mg/j + sulfadiazine à 2g/j, soit l'association pyriméthamine + clindamycine en associant dans les deux cas l'acide folinique. La prophylaxie secondaire sera mise en place jusqu'à la fin de l'immunosuppression. (17,27)

D-Mesures hygiéno-diététiques

En plus du suivi sérologique, la femme enceinte devra suivre des mesures prophylactiques afin de réduire le risque de contamination par *Toxoplasma gondii*, mesures que les patients immunodéprimés devront également suivre afin de réduire le risque d'apparition de la toxoplasmose.

1- Pour éviter l'infection par les kystes

Afin d'éviter le risque de contamination par le toxoplasme, il convient de **bien cuire la viande** qui est susceptible de contenir des kystes (à au moins 67°C et dans toute l'épaisseur de la viande) car les kystes de *Toxoplasma gondii* perdent leur pouvoir infestant en 30 minutes à 50°C, en 10 à 15 minutes à 56°C et ils sont détruits par la cuisson à 70°C. Il ne faudra donc pas manger de viande crue ou saignante, sauf si elle a été congelée. Il faudra également éviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée puisque l'efficacité de la salaison et de la fumaison n'est pas certaine sur les kystes. (17–19,23,26) Parallèlement à ces mesures indispensables, on pourra **congeler la viande** crue à -12°C pendant 3 jours puisque la congélation à -10°C pendant 8 à 10 jours et la congélation à -20°C pendant 18 à 48 heures suivie d'une décongélation les détruit. Cependant, ces kystes résisteront et resteront infectants plusieurs semaines au réfrigérateur à 4°C. (17,18,23,26,27) Enfin, après avoir manipulé de la viande crue, il faudra **se laver les mains et nettoyer les ustensiles de cuisine et le plan de travail**. (28)

2- Pour éviter l'infection par les oocystes

Pour ne pas risquer l'infestation par les oocystes, il faudra **bien laver les légumes, les fruits et les plantes aromatiques** lors de la préparation des repas (surtout s'ils sont recouverts de terre et qu'ils sont destinés à être consommés crus car ils sont susceptibles d'être souillés par des oocystes). Mais de préférence, il faudra les consommer **pelés ou cuits**. En effet, les oocystes sporulés seront tués à 60°C pendant 1 minute. La congélation, même à -20°C ne suffira pas à inactiver les oocystes. Il faudra également **bien nettoyer les ustensiles et le plan de travail, se laver les mains** après avoir été en contact avec des légumes, des fruits souillés par de la terre, de la viande crue et également avant de passer à table. Lors des activités de jardinage, il faudra **porter des gants** pour éviter tout contact direct avec la terre et il faudra se laver les mains après avoir jardiné. Il faudra également **éviter le contact avec les chats**, de toucher des objets qui pourraient être contaminés par des excréments de chats. Il faudra donc porter des gants en cas de contact avec ces objets. Les bacs de litières de chats devront être régulièrement nettoyés avec de l'eau chaude (à une température $\geq 70^{\circ}\text{C}$), désinfectés et changés si possible par une autre personne. (19,23,26,27) Toutes ces mesures ne sont indispensables que s'il s'agit de chats vivant dehors qui sont le plus à risque de transmettre la toxoplasmose. En effet, les chats d'appartement nourris avec une alimentation industrielle ne sont pas concernés. (26)

Partie 3 : Quel lien existe-t-il entre la toxoplasmose et la schizophrénie ?

I- Pourquoi rechercher un lien entre la schizophrénie et l'infection par *T. gondii* ?

Les chercheurs ont beaucoup travaillé sur la mise en évidence d'un lien de causalité entre l'infection par *Toxoplasma gondii* et l'apparition de troubles neurologiques tels que la schizophrénie depuis que l'affinité de ce parasite pour le cerveau a été découverte. On connaît également sa capacité à provoquer des infections chroniques contractées tôt dans la vie. (32) La découverte de la toxoplasmose congénitale et de ses conséquences chez l'enfant ont renforcé cet élan pour la recherche de ce lien de causalité. En effet, on sait que cette maladie peut provoquer un retard mental chez l'enfant. De plus, il a été rapporté que des infections par d'autres parasites peuvent également entraîner des effets sur le comportement, ce qui n'a fait que renforcer l'engouement des chercheurs dans ce domaine. (33)

II- Les différentes études menées montrant un lien entre l'infection par *T. gondii* et l'apparition de la schizophrénie

A-Modifications comportementales et psychologiques induites par *Toxoplasma gondii*

Un parasite peut être capable d'altérer le comportement de son hôte intermédiaire pour son propre bénéfice. Cependant, il peut également altérer le comportement d'autres hôtes, paraténiques ou accidentels. Nous allons donc voir dans cette partie l'impact qu'a *Toxoplasma gondii* sur le comportement de ses hôtes intermédiaires (les rats, les souris) pour son propre bénéfice et sur des hôtes intermédiaires accidentels (l'homme). (34,35)

1- Etudes chez les rats et les souris

a. L'infection par *Toxoplasma gondii* transforme l'aversion pour l'odeur des chats en une légère attirance

Toxoplasma gondii est capable de manipuler ses hôtes, les rats et les souris. La conséquence de cette manipulation est une altération chez ces animaux de la perception du risque de prédation par les chats, transformant leur aversion innée pour les chats en une imprudente attraction. (36)

Dans différentes études, il a été choisi de mesurer la réponse à l'odeur des chats chez les rats car on sait que les rats présentent une réaction de défense innée et prononcée pour l'odeur de leurs prédateurs, dont celle des chats. Cette forte aversion est retrouvée même parmi les rats de laboratoire qui n'ont jamais été en contact avec l'odeur des chats, et ce sur des centaines de générations. (35,36)

Au début de l'année 1994, Webster et ses collègues ont montré que chez le rat, l'infection par le toxoplasme peut entraîner une diminution de leur aversion pour l'odeur de l'urine des chats par rapport aux rats contrôles (ce comportement n'est en revanche pas altéré vis-à-vis des animaux non prédateurs tels que le lapin). (33)

En 2000, Berdoy et Webster ont également examiné la perception qu'ont les rats infectés du risque de prédation par les chats. (36) Dans leur étude, 32 rats expérimentaux, issus d'un croisement entre rats sauvages et rats de laboratoire, ont été infectés avec 20 kystes et 32 rats contrôles ont été inoculés avec du sérum salé isotonique. A la fin de l'étude, les rats négatifs pour *Toxoplasma gondii* ont été exclus. Ainsi, à la fin de l'étude, le groupe contrôle était constitué de 32 rats et il y avait 23 rats infectés. Berdoy et Webster ont étudié le comportement de ces deux groupes de rats, préalablement placés à l'intérieur d'un enclos tout au long d'une nuit de 10h. Des abris en bois ont été positionnés dans chaque coin de l'enclos. Ces abris contiennent chacun sept gouttes d'une odeur distincte : pour le premier, l'odeur propre des rats représentée par leur propre litière, pour le deuxième une odeur neutre représentée par de la paille fraîche et un couchage traité avec de l'eau, pour le troisième un couchage avec quelques gouttes d'urine de chats, et pour le quatrième quelques gouttes d'urine de lapin (l'urine de lapin étant utilisée comme contrôle car le lapin n'est pas un prédateur). Cette expérience a révélé des divergences entre les rats infectés et les rats non infectés en ce qui concerne leur réponse aux différentes odeurs. (35,36)

La figure 36 ci-contre représente le nombre de visites dans chacun des quatre coins de l'enclos en une nuit. Ainsi, on peut remarquer que les rats non infectés présentent une forte aversion pour l'abri contenant l'urine de chat alors qu'au contraire, les rats infectés ne montrent pas seulement une réduction de leur aversion pour l'odeur des chats, mais une attirance pour celle-ci. Cette altération induite par *Toxoplasma gondii* est spécifique à l'odeur du prédateur puisque les deux types de rats réagissent de la même manière aux abris contenant leur propre odeur (qui a été préférée par les deux groupes de rats), l'odeur neutre et l'odeur de lapin. Cette préférence pour l'odeur des chats est plus marquée chez les rats les plus actifs. (35,36)

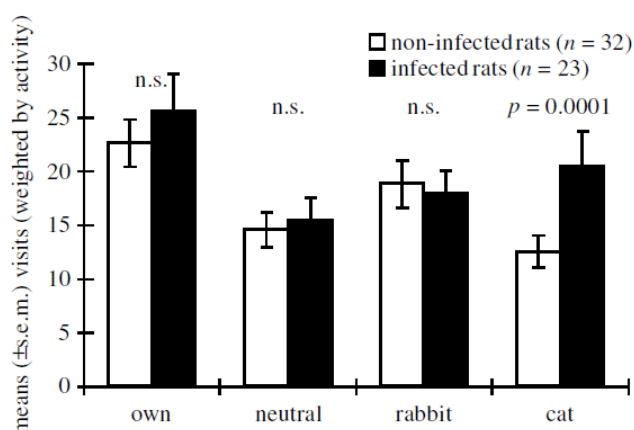


Figure 36 : Nombre de visites dans les quatre coins de l'enclos pendant une nuit (36)

Parmi les animaux les plus actifs (7 infectés et 7 non-infectés), les animaux contrôles continuent d'exhiber une aversion pour l'odeur de chat tout au long de la nuit tandis que les animaux infectés par *Toxoplasma gondii* préfèrent les zones avec des signes de présence de chat. (36)

La figure 37 ci-contre montre chez les 25% de rats les plus actifs leur comportement vis-à-vis d'endroits où l'on retrouve des traces de présence de chat ou des traces de présence de lapin. Les résultats montrent le nombre cumulatifs de zones où se trouvent l'odeur de chat et la quantité négative de zones où se trouve l'odeur de lapin visitées au cours de chaque sortie tout au long de la nuit. Les données au-dessus de l'axe des x représentent la préférence cumulée des rats pour les zones avec des signes de présence de chat tandis que les données en dessous de l'axe des x indiquent l'aversion pour ces mêmes zones. Ainsi, pour les rats non-infectés on remarque une aversion pour les zones qui sentent le chat et cette aversion est maintenue tout au long de la nuit. Au contraire, les rats infectés montrent une préférence pour les zones dans lesquelles on retrouve l'odeur de leur prédateur. (36)

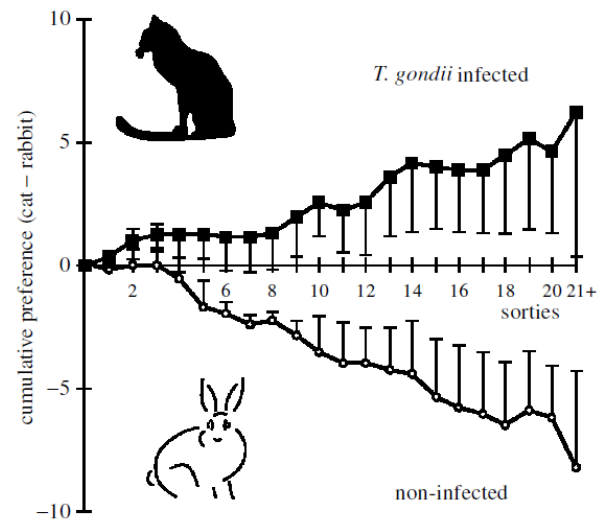
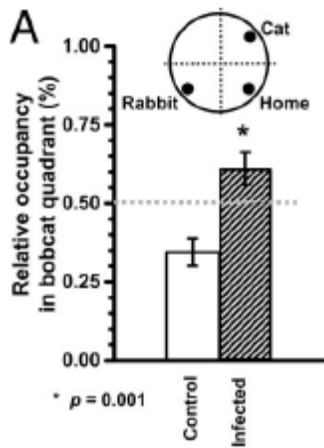


Figure 37 : Evolution de la préférence ou de l'aversion des rats les plus actifs au cours de la nuit (36)

De la même manière, dans une autre étude, Vyas et coll. ont montré que l'infection latente par *Toxoplasma gondii* chez le rat et la souris inverse l'aversion naturelle des rongeurs pour l'odeur de l'urine de chat ce qui les amènent à développer une véritable attirance pour les phéromones de chat. Ainsi, cela augmente la probabilité que les rongeurs se fassent manger par le chat. Comme l'ont également montré les études faites précédemment, la réponse des animaux infectés pour l'urine de mammifères non prédateurs tels que le lapin reste inchangée. Ils ont également montré que les animaux infectés conservent une aversion pour l'urine de chien, un mammifère prédateur qui n'est pas important pour le cycle de vie du parasite. Ainsi, il semblerait que *Toxoplasma gondii* abolit spécifiquement l'aversion pour l'odeur des félins. (33,34)

Pour montrer cette aversion à l'odeur des chats, Vyas et ses collègues ont laissé des rats en liberté dans une arène circulaire découpée en deux cadrants : l'un contenant de l'urine de lynx et l'autre contenant de l'urine de lapin. Les animaux contrôles non infectés ont présenté une sévère aversion pour l'urine de lynx comme le montre la moindre occupation du cadrant contenant l'urine de lynx comparé à celui contenant l'urine de lapin. (34)



Comme le montre la figure 38 ci-contre, l'infection par *Toxoplasma gondii* chez les rats supprime l'aversion pour l'urine de lynx et crée une attraction. En effet, on remarque que les animaux infectés occupent le cadran contenant l'urine de lynx à environ 0,65% contre 0,30% pour les animaux non infectés. (34)

Figure 38 : Schéma montrant l'abolition de l'aversion des rats pour l'urine de lynx (34)

Les animaux infectés passent plus de temps près de l'urine de lynx que les animaux contrôles comme le montre le décalage vers la gauche du tracé représentant la fréquence cumulée en fonction de la distance de l'urine de lynx pendant l'essai (cf figure 39). (34)

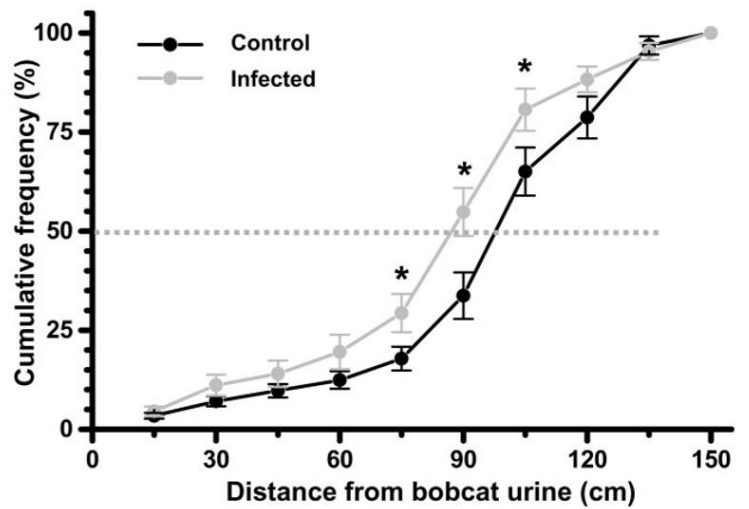


Figure 39 : Graphique représentant le temps passé à proximité de l'urine de lynx (34)

Des diagrammes de dispersion (cf figure 40 ci-dessous) (un pour les animaux infectés et un pour les animaux contrôles) ont été réalisés afin de montrer la position de ces deux groupes d'animaux par rapport à une odeur. (34)

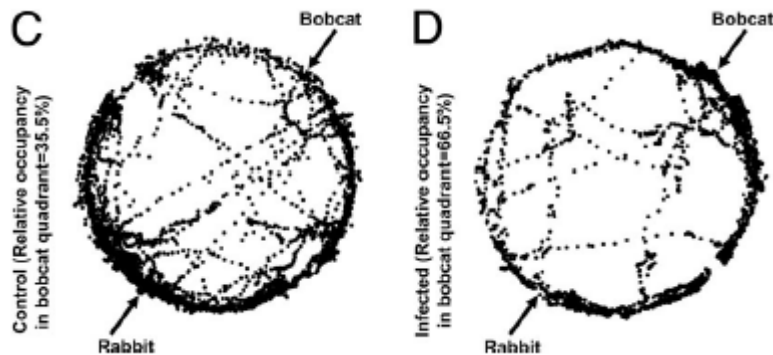


Figure 40 : Diagrammes de dispersion représentant le temps passé par les rats contrôles (C) et les rats infectés (D) dans la zone avec l'urine de lynx (34)

Sur ces diagrammes, on voit bien que les animaux contrôles sont plus nombreux à l'endroit où se trouve l'urine de lapin tandis que les animaux infectés sont retrouvés en plus grand nombre au niveau de l'urine de lynx. En effet, les animaux contrôles occupent le cadran avec l'urine de lynx à 35,5% tandis que les animaux infectés l'occupent à 66,5%. (34)

De la même manière que chez les rats, Vyas et coll. ont observé chez les souris non infectées une aversion pour l'odeur de l'urine de lynx. Cette aversion est supprimée chez des souris infectées. (34)

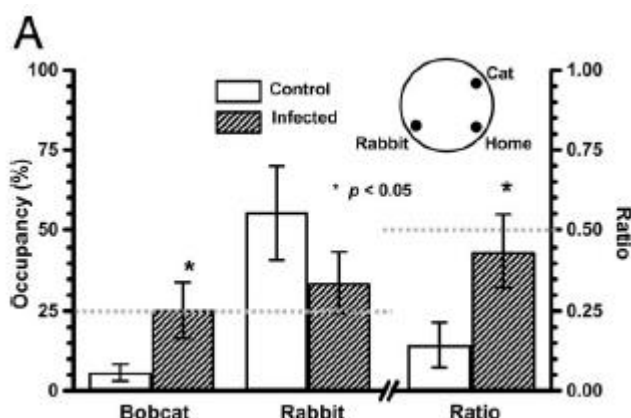


Figure 41 : Graphique montrant le taux d'occupation d'une arène contenant de l'urine de lynx et de l'urine de lapin (34)

Comme le montre la figure 41 ci-contre, l'infection augmente le ratio d'occupation dans la zone contenant l'urine de lynx par rapport à celle contenant l'urine de lapin. (34)

Vyas et coll. ont également étudié le comportement de souris infectées et non infectées lorsque celles-ci sont mises en contact avec un collier de chat. Pour cela, ils ont mesuré le temps passé dans chacune des deux parties d'une arène rectangulaire coupée en deux. L'une des deux parties contenant un collier usagé, et l'autre contenant un collier neuf jamais porté. Ce test a montré que les souris non infectées présentent une aversion modérée pour le collier de chat usagé, tandis que les souris infectées manifestent une attraction pour ce collier comme le montre la figure 42 ci-contre. (34)

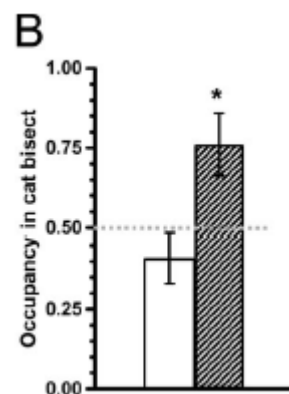


Figure 42 : Graphique montrant le taux d'occupation par des souris infectées et non infectées dans un rectangle contenant un collier de chat usagé d'un côté et un collier non usagé de l'autre côté (34)

En effet, le ratio du temps passé dans la partie contenant le collier de chat usagé est de 0,408 pour les souris contrôles contre 0,760 pour les souris infectées. (34)

Ainsi, il est démontré que l'infection atténue le comportement d'éviction que présentent naturellement les souris et les rats pour l'odeur de chat et développe même chez eux une attraction pour celle-ci. (34) Cette réaction à l'odeur de l'urine de chat augmenterait donc les risques pour les souris et les rats de se faire manger par un chat. Ainsi, le parasite, en induisant des changements comportementaux chez l'hôte intermédiaire pourrait perpétuer son cycle de vie puisque la transmission de *Toxoplasma gondii* à un chat est une condition nécessaire pour sa reproduction sexuée. (32–34)

Plusieurs chercheurs ont cherché à savoir si les effets de *Toxoplasma gondii* sont généraux ou spécifiques, c'est-à-dire si le parasite altère tous les comportements ou si, en accord avec l'hypothèse de la manipulation, il ne modifie que ceux visant à assurer sa transmission à travers la prédation par les chats, laissant ainsi les autres comportements et la santé générale intacts.

b. D'autres modifications comportementales sont-elles possibles chez le rat et la souris infectés par *Toxoplasma gondii* ?

Pour Vyas et ses collègues, cette modification comportementale serait spécifique et l'infection n'influerait pas sur certaines capacités du rat et de la souris telles que l'apprentissage, la locomotion ou encore la peur. Afin de valider cette affirmation selon laquelle l'infection par *Toxoplasma gondii* modifierait spécifiquement le comportement des souris et des rats vis-à-vis de l'odeur de chat, Vyas et coll. ont étudié différents paramètres chez les animaux tels que la locomotion, l'anxiété, la peur, la nourriture ou encore l'apprentissage. (34)

Tout d'abord, ils ont étudié la **locomotion** chez le rat en mesurant la distance parcourue par ces animaux lorsqu'ils sont laissés pendant 30 min dans une arène et ils en ont conclu qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe infecté et le groupe non-infecté comme le montre la figure 43 ci-dessous. (34)

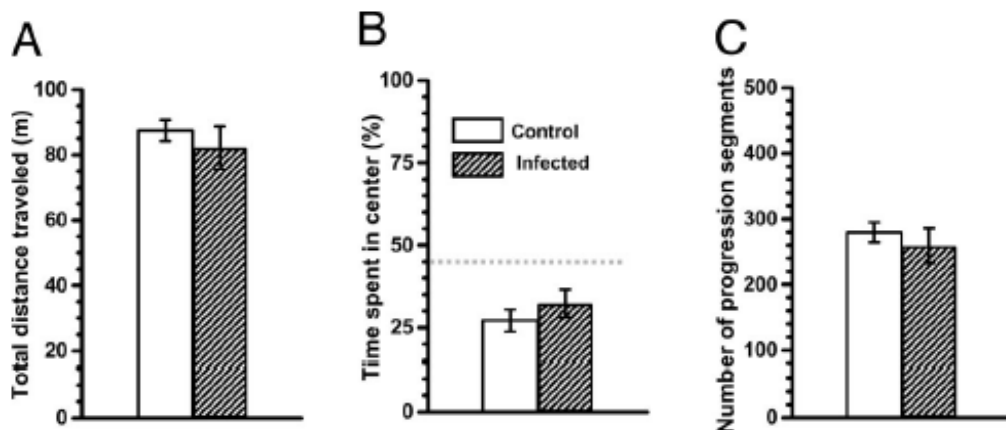


Figure 43 : Graphiques représentant la distance parcourue (A), le temps passé dans le centre de l'arène (B) et le nombre de segments parcourus (C) chez des rats infectés (34)

En effet, la distance totale parcourue par les rats contrôles est d'environ 87m et elle est d'environ 80m pour les rats infectés. Ainsi ces chiffres ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la distance parcourue. Au cours du même essai, les chercheurs ont évalué la position des animaux par rapport au centre de l'arène et il en est ressorti que les deux groupes d'animaux préfèrent s'éloigner du centre de l'arène. En effet, on remarque sur le graphique que le temps passé dans le centre de l'arène est inférieur à 50% du temps total passé dans l'arène (30 minutes) pour les deux groupes. Enfin, pour clôturer ce test sur la locomotion, les chercheurs ont montré que les deux groupes de rats sont amenés à parcourir le même nombre de segments durant la durée de l'essai (280 pour les rats non infectés et 260 pour les rats infectés). (34)

Ainsi, pour Vyas et coll, ces tests montrent bien que les rats infectés par *Toxoplasma gondii* ne voient pas leur capacité à se déplacer altérée.

Ensuite, Vyas et ses collègues ont étudié le **sentiment de peur** chez le rat. Pour cela, ils ont tapé sur le sol avec leur pied au cours de l'essai et ils ont remarqué que les animaux des deux groupes se figent de la même manière lorsqu'ils ressentent la vibration comme le montre la figure 44 « Training ». En effet, on peut y voir que les deux graphiques (l'un pour les rats infectés et l'autre pour les rats contrôles) représentant le pourcentage d'animaux se figeant en fonction de la chronologie des coups de pied se superposent. De la même manière, comme le montre la figure 44 « Context », les chercheurs n'ont pas observé de différence significative au niveau du pourcentage d'animaux se figeant entre le groupe contrôle et le groupe infecté lorsque les animaux sont placés dans un contexte spécifique même si les animaux contrôles se figent plus que les animaux infectés. Lorsque le test a été réalisé en présence d'un signal sonore, les animaux des deux groupes sont restés figés pendant un temps similaire (figure 44 « Tone »). Enfin, lorsque les chercheurs introduisent 30 signaux sonores successifs 2 jours après le test du signal sonore, le pourcentage d'animaux figés dans les deux groupes chute de la même manière comme le montre la figure 44 « Extinction ». (34)

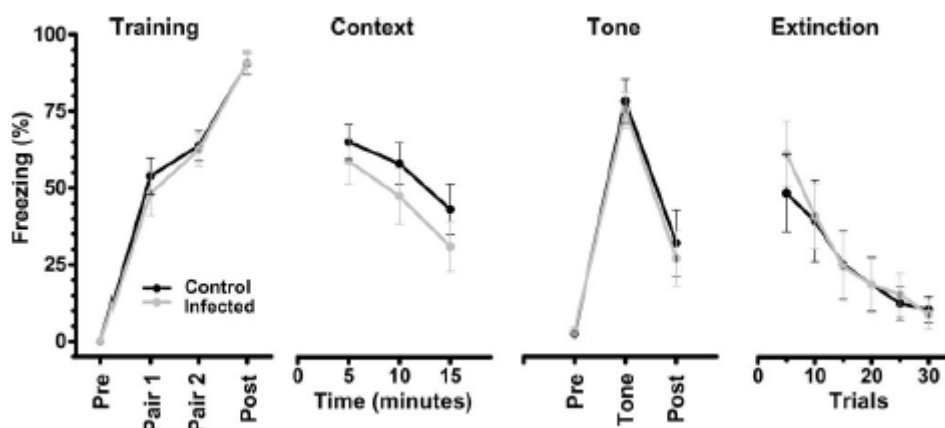


Figure 44 : Graphiques représentant le pourcentage de rats se figeant au cours de quatre contextes différents : lorsque l'on donne des coups de pied (« Training »), lorsqu'on les place dans un contexte spécifique (« Context ») et lorsqu'on applique une sonnerie (« Tone ») puis qu'on l'éteint (« Extinction ») (34)

Ces quatre tests montrent donc que chez le rat infecté par *Toxoplasma gondii*, l'état de peur est identique à celui d'un rat qui ne serait pas infecté.

A la suite de ça, Vyas et coll. ont entrepris d'étudier le **comportement de souris face à de la nourriture ou une odeur inconnue**. Ainsi, ils ont remarqué que les souris contrôles évitent la nourriture qui émet une nouvelle odeur. Cette phobie pour les nouvelles odeurs n'est pas affectée par l'infection puisque la proportion de nourriture émettant une nouvelle odeur consommée par rapport à la consommation globale de nourriture est de $34 \pm 3,9\%$ pour les souris infectées contre $28 \pm 4,3\%$ pour les souris non-infectées ce qui est relativement la même chose. Ainsi durant l'étude, les deux groupes de souris ont consommé la même quantité de nourriture. (34)

Puis ils ont montré que l'infection par *Toxoplasma gondii* n'affecte pas les **capacités d'apprentissage** certainement importantes pour la survie. En effet, l'apprentissage de l'espace reste intact chez les animaux infectés. Vyas et coll. ont entraîné les animaux à aller sur une plateforme qu'ils ont ensuite cachée. Le but de l'étude était donc de voir si les rats et les souris sont capables de retrouver cette plateforme cachée. Ainsi, au cours du test, le temps passé à trouver cette plateforme cachée a chuté significativement dans les deux groupes d'animaux. Les deux groupes ont passé plus de temps dans le cadran cible pendant l'essai conduit en l'absence de plateforme, immédiatement après l'entraînement (jour 0) tandis qu'un jour plus tard, le pourcentage d'animaux présents dans le cadran cible a fortement diminué, et ce dans les deux groupes. En effet, chez les souris, comme le montre le tableau 7 ci-dessous, au jour 0, le taux d'occupation du cadran cible est de $34,7 \pm 6,2\%$ pour les souris contrôles et de $32,6 \pm 1,3\%$ pour les souris infectées, tandis qu'au jour 1, le taux d'occupation a chuté pour arriver à $23,8 \pm 4,6\%$ pour les souris contrôles et il est de $20,4 \pm 2,7\%$ pour les souris infectées. (34)

Mouse	Occupancy in target quadrant, %	
	Day 0	Day 1
Control	34.7 ± 6.2	23.8 ± 4.6
Infected	32.6 ± 1.3	20.4 ± 2.7

Data show the preference for the target quadrant during the probe trial conducted immediately after and 1 day after training.

Tableau 7 : Pourcentage d'occupation du cadran cible chez des souris infectées et des souris contrôles. (34)

Enfin, pour terminer, ils ont étudié la **transmission d'une souris à l'autre des préférences alimentaires**. Ils ont mis en évidence le fait que cette transmission sociale des préférences alimentaires n'est pas affectée chez les souris infectées. En effet, les deux groupes de souris préfèrent la nourriture dont elles ont précédemment senti l'odeur dans l'haleine de leur compagnon de cage. En effet, la proportion de nourriture dont les animaux ont déjà senti l'odeur ingérée par rapport à la consommation totale est de $66,3 \pm 6\%$ pour les souris contrôles, et elle est de $70,9 \pm 10,4\%$ pour les souris infectées. Ceci montre également que l'olfaction reste intacte après l'infection puisque les souris infectées conservent une aversion pour la nourriture émettant une nouvelle odeur et sont capables d'apprendre grâce à l'olfaction les signaux émis par leur groupe social. (34)

Ainsi, avec ces différents tests Vyas et ses collègues ont montré que pour eux, les effets de l'infection par *Toxoplasma gondii* sur l'aversion innée des rats et des souris pour les phéromones de chats seraient spécifiques puisqu'elle ne modifierait pas d'autres comportements tels que la peur et certaines compétences telles que la locomotion. De la même manière, l'olfaction et les capacités d'apprentissage ne sont pas affectées. Il semble que le parasite affecte seulement les réactions défensives importantes pour sa transmission, c'est-à-dire l'aversion innée pour l'odeur des chats puisque le parasite laisse les autres aspects du comportement défensif intacts. (34)

Berdoy et coll. ont également montré que des comportements qui n'ont pas d'impact sur le niveau de prédation des chats tels que la compétition pour le statut social et l'état de santé général ne sont pas altérés par le parasite. (36)

Dans les années 70 et 80 à Bonn, Piekarski et Witting accompagnés de leurs collègues ont tout d'abord montré que chez les souris infectées, le toxoplasme est capable d'altérer les **capacités d'apprentissage et les capacités de mémorisation**. Ensuite, Piekarski et Witting ont répété leurs expérimentations sur des rats de laboratoires afin de voir si les résultats étaient similaires. Ils ont trouvé que les capacités d'apprentissage sont également réduites chez certains individus mais ceci est plus faible et plus rare que ce qui a été observé chez les souris. L'explication la plus probable de cette différence peut être un taux d'infection plus élevé par *Toxoplasma gondii* dans le cerveau des souris en comparaison à celui des rats. Dans ces deux études, tandis que les rats de laboratoire n'étaient pas affectés par l'infection, les souris de laboratoire ont quant à elles montré des signes d'infection aiguë. Ainsi, on a pu les observer courir en cercle avec la tête penchée d'un côté lorsqu'elles bougeaient ou s'asseyaient. (33,35,37)

D'autres études ont été menées, tout d'abord en 1980, date à laquelle Hutchison et ses collègues ont observé une diminution des **performances motrices** chez les rats infectés par *Toxoplasma gondii*. Hay et coll. ont étudié l'infection par *Toxoplasma gondii* chez les souris et ils les ont comparées à des souris non infectées. Il est ressorti de cette étude que les souris infectées par *Toxoplasma gondii*, lors de l'exploration d'un nouvel environnement, sont plus actives et ont une activité augmentée en ce qui concerne l'exploration d'un nouvel environnement. En effet, les souris infectées montrent une petite préférence pour les endroits plus exposés ou les nouveaux endroits et elles passent moins de temps avant d'investiguer un nouvel endroit que leurs congénères non infectés par le parasite. (33,35,37)

A la suite de ces études, dans les années 90, Webster et ses collègues ont démontré chez des rats sauvages et chez des rats hybrides (hybrides d'un rat sauvage et d'un rat de laboratoire) infectés par *Toxoplasma gondii* une diminution du **comportement de néophobie**. Ainsi, n'ayant pas peur de la nouveauté, ces rats exhibent un plus court délai pour la consommation d'une nouvelle nourriture en comparaison avec des rats non infectés. De plus, ils ont montré que les rats capturés dans la nature naturellement infectés par *Toxoplasma gondii* sont plus actifs que les rats non infectés. (33,34,37)

Dans les années 2000, Berdoy et ses collègues ont obtenus les mêmes résultats que Webster et coll. et ils ont en plus observé chez les rats infectés une diminution de la peur. Toujours dans les années 2000, Hrdá et ses collègues ont observé une **augmentation du temps de réaction** chez les rats infectés. (37)

c. Conclusion

Ainsi, comme nous venons de le voir, pour certains chercheurs tels que Vyas et ses collègues, cette modification du comportement des souris et des rats face à l'odeur des chats serait spécifique, l'infection n'affecterait aucune autre partie du comportement des animaux. En revanche, d'autres, comme c'est le cas pour Piekarski, Witting, Hutchison, Webster, Berdoy, Hay ou encore Hrdá, pensent qu'en plus de transformer l'aversion pour l'odeur des chats en une attirance, l'infection modifierait chez les animaux des capacités telles que la motricité, l'apprentissage, la mémorisation, la peur, l'activité, la néophobie ou encore le temps de réaction.

Il semble possible que le parasite modifie, en plus de l'aversion pour l'odeur de l'urine des chats, d'autres comportements tels que les capacités d'apprentissage, les capacités motrices, la capacité d'explorer un nouvel environnement,... En effet, toutes ces modifications comportementales qu'induit le parasite lui permettent de perpétuer son cycle de vie. Effectivement, le fait de modifier les capacités de mémorisation, d'apprentissage, de locomotion, le fait de diminuer la peur et l'exploration facilitée d'un nouvel environnement chez des souris et des rats, en plus d'augmenter l'attirance de ces animaux pour l'odeur des chats augmenterait la possibilité que les chats les mangent. Ainsi, *Toxoplasma gondii* retrouverait son hôte définitif afin de prolonger son cycle de vie.

Ces différences entre les études peuvent être dues au fait que le matériel, la méthode ou encore les animaux utilisés ne sont pas les mêmes. En effet, la plupart des études citées dans la partie précédente sont plus anciennes que l'étude menée par Vyas et coll. qui date des années 2000. De plus, comme l'ont fait remarquer Vyas et coll. dans leur étude, contrairement aux travaux de Berdoy et Webster, ils n'ont pas trouvé de différence en ce qui concerne la locomotion chez les rats ou encore en ce qui concerne la réponse à un nouveau type de nourriture chez les souris. Ils pensent donc que la raison de cette discordance entre les études pourrait être due à l'utilisation de deux types d'animaux différents : des animaux hybrides entre des rats sauvages et des rats de laboratoire pour les études de Berdoy et Webster et des animaux de laboratoire pour Vyas. (34)

2- Etudes chez les hommes

Les hommes sont des hôtes intermédiaires accidentels pour *Toxoplasma gondii* car ce ne sont pas des proies pour le chat. L'infection accidentelle des Hommes par le parasite peut induire des altérations du comportement. (35) Certaines études ont évalué les effets de *Toxoplasma gondii* sur la personnalité et le comportement des Hommes et ont mis en évidence des modifications psychiatriques et ce même en l'absence d'une infection par *T. gondii* cliniquement parlante. En effet, la présence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* dans le sérum est associée à une altération du comportement et des capacités psychomotrices. (32,33)

a. Augmentation du risque d'accidents de la route chez les sujets avec une toxoplasmose latente

Chez l'Homme, pour Flegr et coll., la toxoplasmose latente conduirait à une prolongation du temps de réaction et des changements de personnalité. Ces changements ne vont pas influencer le risque de prédation chez les humains comme c'est le cas pour les rats et les souris. En revanche, l'augmentation du temps de réaction pourrait augmenter le risque d'accidents de la route. Si cela est vrai, la prévalence de toxoplasmose sera plus élevée chez les personnes ayant provoqué un accident de la route que celle de la population générale. Dans le but de prouver cette hypothèse, Flegr et coll. ont comparé la séroprévalence de la toxoplasmose chez des personnes blessées au cours d'un accident de voiture avec la séroprévalence dans la population générale vivant au même endroit. (37)

Pour mener cette étude, Flegr et coll. ont comparé le sérum de 146 individus considérés comme responsables d'un accident de la route au sérum de 446 individus contrôles. (33) Le groupe d'individus considérés comme responsables d'un accident de la route se décompose ainsi : 85 hommes et 61 femmes, âgés de 15 à 70 ans, de nationalité Tchèque et tous résidents du même quartier de Prague. De plus, tous ces individus ont présenté un résultat négatif à l'alcootest qu'ils ont passé. Tous les piétons heurtés par une voiture ou un tram ont également été inclus dans l'étude. Le groupe contrôle est composé de 230 hommes et de 216 femmes, également résidents du même quartier de Prague. (37)

Les résultats de ce test suggèrent une plus grande séroprévalence pour la toxoplasmose dans le groupe d'individus ayant eu un accident de la route. La figure 45 ci-dessous montre bien la différence de séroprévalence pour la toxoplasmose entre l'échantillon représentant la population des résidents de Prague (le groupe contrôle) et l'échantillon de résidents de Prague impliqués dans un accident de la route. (37)

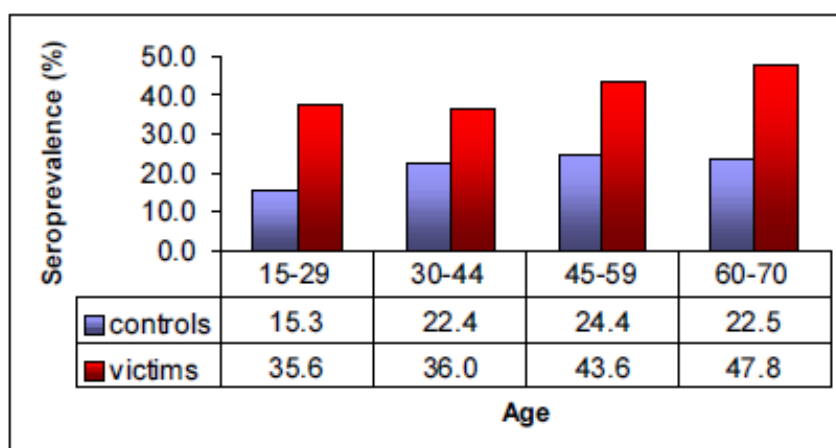


Figure 45 : Différence de séroprévalence pour une toxoplasmose latente entre des individus contrôles et des individus ayant causés un accident de la route (37)

En effet, parmi les sujets victimes d'un accident de la route, 39,7% sont positifs pour *Toxoplasma gondii* contre 18,8% pour les individus contrôles. Ainsi, cette étude a montré que les individus avec une toxoplasmose latente ont 2,65 fois plus de risque d'avoir un accident de la route que les sujets négatifs pour *Toxoplasma gondii*. En fonction des différentes tranches d'âges, les différences ne sont pas significatives comme le montre le tableau 8 ci-dessous. De la même manière, les chercheurs n'ont pas remarqué de différence significative entre les conducteurs et les piétons (38,8% d'individus positifs pour *Toxoplasma gondii* chez les conducteurs contre 41,1% chez les piétons), ni de différence significative entre les hommes et les femmes (chez les hommes, 35,3% sont séropositifs contre 45,9% de séropositives chez les femmes) (cf tableau 8). (37)

Subset	N victims	N controls	Odds Ratio	CI,(95%)	P
15-29 years	59 [21, 35.6%]	249 [38, 15.3%]	3.07	1.63-5.79	<0.001
30-44 years	25 [9, 36.0%]	67 [15, 22.4%]	1.95	0.72-5.29	0.190
45-59 years	39 [17, 43.6%]	90 [22, 24.4%]	2.39	1.08-5.29	0.032
60-70 years	23 [11, 47.8%]	40 [9, 22.5%]	3.16	1.05-9.53	0.041
Total	146 [58, 39.7%]	446 [84, 18.8%]	2.65	1.76-4.01	<0.001
Men	85 [30, 35.3%]	230 [39, 16.9%]	2.71	1.54-4.79	<0.001
Women	61 [28, 45.9%]	216 [45, 20.8%]	2.68	1.43-5.02	0.002
Drivers	90 [35, 38.9%]	446* [84, 18.8%]	2.75	1.68-4.48	<0.001
Pedestrians	56 [23, 41.1%]	446* [84, 18.8%]	2.57	1.39-4.78	0.003

Tableau 8 : Odds ratio des accidents de la route chez des sujets infectés par une toxoplasmose latente (37)

Afin de vérifier leurs résultats, Flegr et coll. ont répété la même analyse mais cette fois-ci avec six tranches d'âge différentes (15-19 ans, 20-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50-59 ans et 60-70 ans) (cf tableau 9). Ils ont trouvé des résultats très similaires mais avec cependant un risque relatif qui fluctue en fonction de la tranche d'âge comme le montre les résultats ci-dessous. De plus, on remarque que le risque relatif est plus élevé pour la tranche d'âge 40-49 ans. (37)

Tranche d'âge (années)	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-70
Risque relatif (IC = 95%)	1,87	2,79	1,06	4,04	2,12	3,16

Tableau 9 : Risque relatif d'accidents de la route dans les différentes tranches d'âge (37)

Flegr et coll. ont remarqué que le risque de causer un accident de la route augmente avec le titre d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*. En effet, ce risque est faible (OR= 1,86) pour les 99 sujets avec un titre faible d'anticorps (entre 8 et 16), il est plus élevé (OR = 4,78) pour les 37 sujets avec un titre modéré d'anticorps (entre 32 et 64) et ce risque est très élevé (OR = 16,03) pour les 6 sujets avec un titre d'anticorps élevé (plus de 64). Et parmi ces 6 sujets avec un titre d'anticorps anti-*T-gondii* élevé, 5 ont été retrouvés parmi les 146 individus ayant eu un accident de la route et un seul a été retrouvé dans le groupe des 446 individus contrôles. (37)

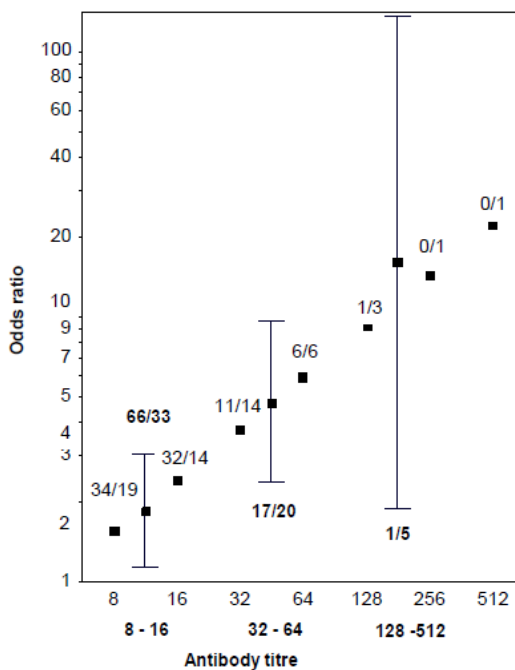


Figure 46 : Risque relatif d'avoir un accident de la route en fonction du titre en anticorps anti-*T.gondii* (37)

La figure 46 ci-contre montre la corrélation positive qu'il peut y avoir entre le risque relatif d'accident de la route et le titre d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*. Parmi les 99 sujets ayant un titre d'anticorps compris entre 8 et 16, 33 appartiennent au groupe de victimes d'accident de la route contre 66 appartenant au groupe contrôle. Ces 99 personnes présentant un titre d'anticorps anti-*T.gondii* faible ont 1,86 fois plus de risque d'avoir un accident de la route. Les individus ayant un titre d'anticorps modéré (c'est-à-dire entre 32 et 64) sont au nombre de 37 dont 20 appartiennent au groupe des victimes d'un accident de la route. Le fait d'avoir un titre d'anticorps modéré fait passer le risque d'avoir un accident de la route à 4,78. Pour terminer, parmi les 6 individus ayant un titre d'anticorps très élevé (> 64), on remarque que 5 appartiennent au groupe des victimes d'accident de la route. Ces personnes ont 16,03 fois plus de risque d'avoir un accident de la route comparé à la population générale. (37)

Ainsi, on peut en conclure qu'une séroprévalence élevée pour la toxoplasmose chez les victimes d'un accident de la route suggère que les sujets atteints d'une toxoplasmose latente ont un risque plus élevé d'avoir un accident de la route que les sujets non infectés. De plus, il est ressorti de cette étude que le risque relatif d'avoir un accident de la route est plus élevé chez les sujets qui ont été récemment infecté par *Toxoplasma gondii* ou chez les sujets ayant eu une infection massive. De plus, ce risque décroît avec la diminution de l'immunité anti-*Toxoplasma gondii*. (37)

De la même manière, en Turquie, Yereli et coll. ont voulu reproduire ce lien entre les accidents de la route et l'infection par *Toxoplasma gondii*. Pour cela, ils ont comparé deux groupes d'individus : un groupe de 185 individus qui étaient impliqués dans un accident de la route pendant qu'ils conduisaient et un second groupe, le groupe contrôle constitué de 185 personnes. Des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* ont été retrouvé chez 24% des individus impliqués dans un accident de la circulation contre 6% pour le groupe contrôle. (33)

L'explication la plus probable à ce risque d'avoir un accident de la route semble être que les individus infectés ont plus de risques d'avoir un accident de la route du fait de plus mauvaises performances psychomotrices et du fait d'une diminution des capacités de concentration plus qu'à une augmentation du temps de réaction contrairement à ce que Felgr et coll. pensaient au départ (pour eux, c'était l'augmentation du temps de réaction provoqué par *Toxoplasma gondii* qui était susceptible de provoquer des accidents de la route). (37)

b. Modifications des performances psychomotrices : perte de la concentration et augmentation du temps de réaction ?

L'impact potentiel de *Toxoplasma gondii* sur les performances psychomotrices des hommes a été étudié par Havlicek et ses collaborateurs en 2001 en utilisant un simple test informatisé relevant les réactions des Hommes durant trois minutes. Ce test a suggéré que les effets de la toxoplasmose latente sur le temps de réaction sont modérés. En effet, en comparant les performances psychomotrices au cours de la première minute, ils ont remarqué que les sujets infectés par *Toxoplasma gondii* ont un temps de réaction normal, identique à celui des individus non-infectés appartenant au groupe contrôle. Cependant, ils ont remarqué dans la deuxième minute du test une diminution des performances des sujets infectés par rapport aux individus non infectés. Ils perdent leur concentration plus rapidement que les sujets contrôles. Ainsi, les auteurs en ont conclu que *T. gondii* affecterait plutôt la concentration à long terme. (35,37)

Dans un article de Petridou et Moustaki, il est mentionné que les conducteurs expérimentés sont capables de compenser la prolongation de leur temps de réaction. Ainsi, ce sont d'autres facteurs comportementaux comme par exemple la capacité de concentration à long terme qui est plus critique en ce qui concerne le risque d'accident de la route. (37)

Flegr et coll. ont également étudié chez ces 2 groupes le temps de réaction de chaque individu et il est ressorti de cette étude que les individus infectés sont moins performants et déconcentrés plus rapidement. (33)

c. Modifications du caractère et du psychisme

A partir de 1992 à Prague, Flegr et coll. ont mené des études sur des étudiants, des militaires et des donneurs de sang afin de déceler les différences qu'il peut y avoir entre la personnalité d'un individu avec une toxoplasmose latente et la personnalité d'individus contrôles non infectés. Ils leur ont distribué des questionnaires permettant de mesurer leur personnalité. Des différences entre le groupe infecté et le groupe non infecté ont été décelées. Ils ont remarqué que les hommes infectés ont un plus faible ego et sont plus tournés vers l'avenir. Les sujets infectés ont une plus grande tendance à mépriser les règles de leur société. De plus, les hommes infectés sont plus jaloux, suspicieux, opportuns et catégoriques. Quant aux femmes infectées, leur humeur est plus affectée et leur ego est plus développé. Ceci suggère que les femmes infectées sont plus chaleureuses, plus ouvertes, plus faciles à vivre mais aussi plus consciencieuses, plus persévérantes, plus moralistes et dignes. Enfin les hommes et les femmes infectés sont plus enclins à la culpabilité que leurs homologues non infectés. (33,35)

d. Modifications des capacités cognitives

En 1975, Langset et coll. ont observé une très haute incidence de l'infection par le parasite (71,5%) dans un groupe d'enfants ayant des difficultés d'apprentissage. (35)

Yolken et coll. ont mené une étude dans laquelle ils ont évalué la fonction cognitive chez 291 individus âgés de 19 à 60 ans présentant ou non un taux d'IgG anti-*T. gondii* significatif et qui n'avaient pas d'antécédents de désordres psychiatriques. Les résultats étaient les suivants : (33)

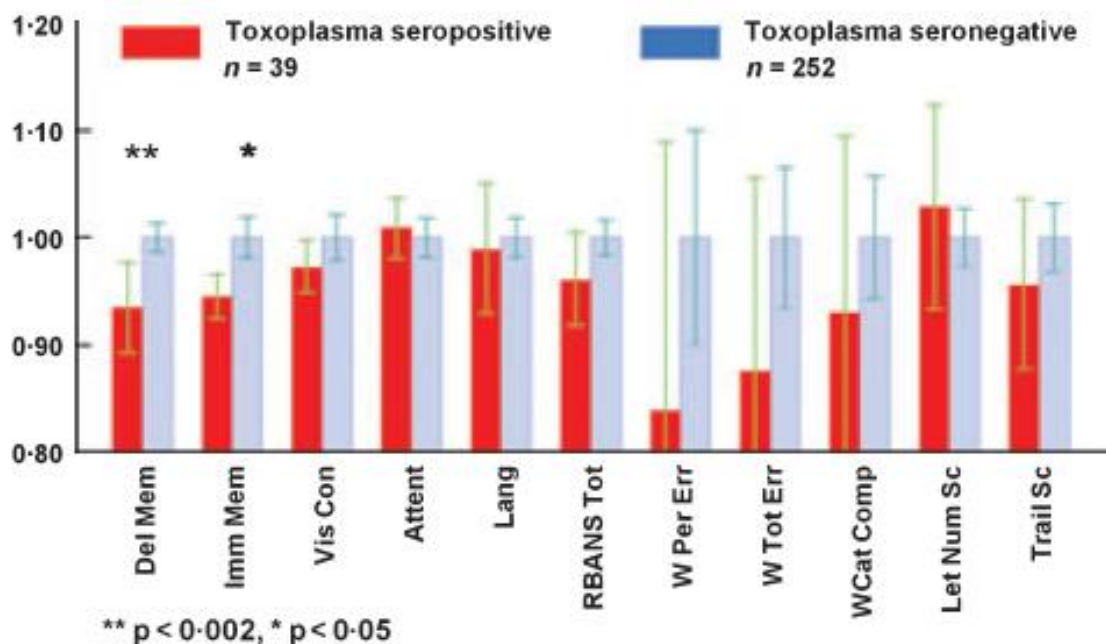


Figure 47 : Fonction cognitive chez des individus séropositifs ou séronégatifs pour la toxoplasmose (33)

Ainsi, ils ont trouvé que les individus présentant un taux d'IgG anti-*T. gondii* significatif avaient une plus mauvaise mémoire à court et à long terme et ils présentaient également des plus mauvaises performances dans d'autres domaines. (33)

Une étude menée par Boronow et coll. en 2002 a montré que les patients schizophrènes chez qui il a été mis en évidence une infection par *Toxoplasma gondii* ont des déficits cognitifs bien plus importants que les patients ayant des symptômes similaires mais séronégatifs pour le toxoplasme. (32)

e. L'infection par *Toxoplasma gondii* est susceptible de provoquer un retard mental et une baisse du QI

Deux groupes de recherche menés par Alford et Wilson ont étudié les effets à long terme d'une infection congénitale par *Toxoplasma gondii* et ceci a révélé que les enfants présentant une toxoplasmose congénitale ont un QI plus bas. (33)

En effet, l'investigation menée par Alford sur la cognition de jeunes enfants avec une toxoplasmose latente a permis de comparer le quotient intellectuel des enfants infectés à celui d'enfants non infectés et elle a montré que les enfants infectés ont en moyenne un QI plus bas (93) que les enfants contrôles (110). De la même manière, pour Caiffa et coll. il n'y a pas de doute sur le fait qu'une toxoplasmose congénitale seule peut réduire la fonction intellectuelle. Dans certaines régions, jusqu'à 9% des cas de retards mentaux sont associés à une infection congénitale par *Toxoplasma gondii*. De plus, dans l'étude de Flegr citée précédemment dans laquelle il a distribué des questionnaires à des individus infectés et non infectés, il a remarqué que les hommes infectés ont un score d'intelligence plus faible que les hommes non infectés. (35)

Au contraire, pour Burkinshaw qui a pratiqué l'une des premières investigations sur le potentiel effet de *T. gondii* sur les performances cognitives humaines, une déficience mentale ne peut en aucun cas être attribuée à la toxoplasmose. Pour établir cette conclusion, il a réalisé des tests cutanés et sérologiques sur des individus déficients mentalement. Parmi les 698 individus testés, seulement 55 individus infectés ont été détectés. De plus, l'incidence d'une réaction positive s'accroît avec l'âge du sujet. La prévalence de l'infection est similaire à celle trouvée dans la population normale. L'auteur en a donc conclu que la toxoplasmose n'est pas une cause commune de déficit mental. (35) De la même manière, comme ce qu'en a conclu Burkinshaw, dans une étude menée en Europe par Koppe et Rothova, il n'a pas été rapporté de baisse du QI ou d'autres séquelles chez des enfants suivis au long cours. (33)

Cependant, les expérimentations menées sont trop grossières pour permettre de dresser une conclusion valide puisqu'on ne sait pas avec quel type d'infection ces études ont été menées : infection congénitale, aiguë, latente ou chronique. De plus, tandis que les effets d'une toxoplasmose latente sont censés être assez subtils comme nous avons pu le constater chez le rat, Burkinshaw ne s'est intéressé qu'aux seuls retards mentaux flagrants en menant l'étude sur des patients vivant en institution car étant déficients mentaux. (35)

Ainsi, ces différentes études menées suggèrent que le comportement des hommes atteints d'une toxoplasmose latente est différent de celui d'hommes non infectés. Ces altérations du comportement peuvent avoir d'importantes répercussions tant sur le plan clinique qu'au niveau de l'éducation. (35)

3- Pourquoi le parasite cherche-t-il à modifier le comportement de ses hôtes ?

Toutes ces études menées ont montré que ces modifications du comportement engendrées par *Toxoplasma gondii* sont considérées comme des évolutions pour son adaptation, ce qui faciliterait sa transmission via la chaîne alimentaire. En effet, l'hôte intermédiaire (le rat, les souris) contiennent le parasite sous sa forme immature, et l'hôte définitif (le chat) va manger par prédation l'hôte intermédiaire avant que le parasite ne puisse devenir mature et compléter son cycle de vie puisque la reproduction sexuée du parasite ne peut se faire que dans l'hôte définitif. (35,37)

Comme la reproduction sexuée de *Toxoplasma gondii* ne peut s'accomplir que chez les félins, il y a une forte pression sélective sur le parasite qui doit élaborer un mécanisme afin de survivre. De plus, le comportement anti-prédateur et l'anxiété que présentent de manière innée les rats et les souris lors de la présence d'un chat semblent engendrer, du point de vue du parasite, un obstacle à la transmission vers le chat, l'hôte définitif de *Toxoplasma gondii*. (36)

Les modifications comportementales observées apparaissent comme étant restreintes et spécifiques uniquement aux comportements qui influencent la prédation des hôtes intermédiaires. Les parasites qui sont transmis via la chaîne alimentaire constituent un exemple classique de manipulation : le parasite immature dans l'hôte intermédiaire a besoin que l'hôte intermédiaire se fasse manger par un prédateur qui constitue l'hôte définitif du parasite avant qu'il ne devienne mature et puisse compléter son cycle de vie. En effet, des changements comportementaux sélectifs chez l'hôte intermédiaire augmenteraient les chances qu'il se fasse manger par un chat, ce qui permettrait d'augmenter avec succès la transmission du parasite vers son hôte définitif et ainsi de compléter son cycle de vie. Par exemple, comme nous l'avons vu précédemment, une augmentation du temps de réaction chez les hôtes intermédiaires tels que des rats ou encore des oiseaux pourrait avoir un impact significatif sur la probabilité de prédation par leur hôte définitif, un félin. De la même manière, une réduction de la néophobie chez les rats infectés peut faire qu'ils soient plus sujets à la prédation par les chats. (35,36)

De nombreuses raisons permettent d'affirmer que le parasite *Toxoplasma gondii* est capable d'accomplir toutes ces modifications chez son hôte intermédiaire. L'une des principales raisons est la formation de kystes dans le cerveau de son hôte, ce qui place le parasite dans une position privilégiée pour manipuler les comportements. (36)

En revanche, nous avons vu précédemment que les performances psychomotrices sont réduites chez les hommes infectés de manière latente par *Toxoplasma gondii*, mais cela ne va pas influencer la transmission du parasite. (35) Les Hommes représentent une impasse pour le parasite. Cela suggère que les altérations de la personnalité et du quotient intellectuel chez les patients infectés par *Toxoplasma gondii* représentent l'aboutissement de l'évolution du parasite pour la manipulation du comportement d'autres mammifères. (36)

B-Exposition aux chats durant l'enfance chez les individus schizophrènes

Nous avons vu que les félins, et en particulier les chats, sont les hôtes définitifs du parasite *Toxoplasma gondii*. De plus, nous avons vu que la transmission du parasite du chat à l'homme est possible.

Deux études ont montré que l'exposition aux chats au cours de l'enfance est beaucoup plus fréquente chez les patients schizophrènes que chez les cas contrôles et donc que c'est un facteur de risque pour le développement de la schizophrénie ou pour le développement de troubles bipolaires. Dans la première étude, on a interrogé via un questionnaire 165 parents d'enfants chez qui on a diagnostiqué une maladie mentale, surtout une schizophrénie, et 165 cas contrôles. Dans ce questionnaire, une question concernait l'exposition aux chats pendant la grossesse et au cours de l'enfance (avant l'âge de 10 ans). Parmi les parents de patients schizophrènes, 84 sur les 165 (soit 51%) ont rapporté qu'ils ont possédé un chat pendant la grossesse ou durant les 10 premières années de vie de l'enfant, et dans le groupe contrôle, 65 personnes sur 165 (soit 38%) ont eu un chat. (32,33,38)

Dans cette étude, on a posé la question « avez-vous possédé un chat durant votre enfance ? » pour quatre période différentes : durant la grossesse, de la naissance à l'âge d'un an, de 1 an à 5 ans et de 6 à 10 ans. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 10 ci-dessous : (32,33)

Owned cat				
	During pregnancy	Birth to 1 year	1–5 years	6–10 years
Subjects	18%	16%	29%	43%
Controls	13%	15%	28%	34%

Tableau 10 : Comparaison du pourcentage de possession d'un chat à différents âges de la vie entre les individus contrôles et les individus infectés (33)

On trouve une plus grande différence entre les 2 groupes si le patient a eu un chat entre 6 et 10 ans (43% des patients schizophrènes ont eu un chat entre 6 et 10 ans contre 34% pour les sujets contrôles). (33)

Dans la seconde étude, on a suivi 262 patients schizophrènes ou atteints de troubles bipolaires (ou leur mère) et 528 cas contrôles et on leur a demandé s'ils ont possédé un chat ou un chien. Les familles des patients schizophrènes ont eu plus souvent un chat (mais pas un chien) entre la naissance et l'âge d'1 an mais pas pendant la grossesse de la mère. En effet, parmi les 262 patients suivis, 136 ont possédé un chat avant l'âge de 13 ans, soit 52%, alors que parmi les 528 cas contrôles, 219 ont eu un chat avant leur 13 ans (soit 42%). (32,33)

	Owned cat		Owned dog	
	During pregnancy	Birth to age 13	During pregnancy	Birth to age 13
Subjects	17%	52%	31%	73%
Controls	16%	42%	39%	78%

Tableau 11 : Comparaison entre les individus contrôles et les individus infectés entre le fait d'avoir possédé un chat ou un chien (33)

Cependant, le contact direct avec les chats par la présence d'un chat dans l'entourage ne semble pas être le principal risque pour l'infection des hommes. Eventuellement, ce serait les jeunes chats qui chassent pour se nourrir qui seraient le plus à risque de transmettre la toxoplasmose. Les chats d'appartement nourris avec de la nourriture industrielle ne représentent aucun danger. De plus, ce risque est faible du fait de la courte durée d'émission des oocystes dans l'environnement (pendant quelques semaines), du fait de l'émission d'oocystes non-infectieux dans l'environnement (car ils sont émis non sporulés) et également du fait de la nature soigneuse des chats. Enfin, les femmes enceintes au contact des chats prennent le plus souvent beaucoup de précautions. (23,32)

C-Présence d'Anticorps anti *T. gondii* chez les patients schizophrènes

1- Historique des études menées recherchant des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* chez des individus schizophrènes

De nombreuses études ont estimé la prévalence des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* chez des patients schizophrènes ou atteints d'autres troubles psychiques. (33)

Avant 1980, 13 études ont été publiées entre 1953 et 1979. Dans ces études, la mesure des anticorps a été faite par des méthodes immunologiques telles que le dye-test de Sabin et Feldman, des tests cutanés et la fixation du complément. Les résultats sont considérés comme positifs si une réaction cutanée est observée ou si les titres en anticorps sont à des taux significativement élevés. Parmi ces 13 études, 12 ont mis en évidence un pourcentage plus important d'anticorps anti-*T.gondii* dans le groupe de patients que dans le groupe contrôle. Les deux études les plus importantes (Kozar et Roch et Varela) ont donné des résultats assez semblables. (32)

La première étude sur les anticorps anti-*T. gondii*, l'étude Kozar menée en Pologne en 1953 a été réalisée en utilisant un test cutané. Dans cette étude, des anticorps ont été retrouvés chez 495 patients hospitalisés pour des troubles psychiatriques sur 961 patients suivis, soit la présence d'anticorps chez 52% des patients alors que des anticorps ont été retrouvés seulement chez 170 personnes saines sur 681 suivies, ce qui représente un pourcentage de 25%. (32,33)

Dans l'étude Roch et Varela menée à Mexico en 1966, 86% des patients atteints de schizophrénie présentaient des anticorps anti-*T. gondii* (836 patients présentaient des anticorps sur 973 patients suivis) alors que dans la population générale, seuls 30% des personnes présentaient des anticorps anti-*Toxoplasma gondii*. (32)

Entre 1980 et 1999, aucune étude n'a été trouvée. (32) Au début des années 1980, les chercheurs chinois sont vite devenus les leaders concernant les études sur la prévalence des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* chez les individus schizophrènes. (33)

De 1999 à 2003, six études ont été menées dans le but de montrer la présence d'anticorps anti-*T. gondii* chez des patients schizophrènes. Parmi ces six études menées, trois ont évalué le taux d'anticorps chez des patients atteints de la maladie depuis de nombreuses années et trois l'ont fait chez des patients qui présentaient un premier épisode de schizophrénie. Dans ces six études, les patients schizophrènes étaient beaucoup plus souvent porteurs d'anticorps anti-*T. gondii* que le groupe contrôle et dans les trois études incluant des patients faisant un premier épisode de la maladie, la différence entre les deux groupes était significative. En effet, dans l'étude de Gu et coll. menée en Chine en 2001, 33% des patients schizophrènes avaient un taux d'anticorps positif contre 9% pour le groupe contrôle. Dans l'étude de Yolken et coll. menée en Allemagne en 2001, les patients présentant un premier épisode de la maladie ont un taux d'anticorps positif de 42% contre 11% pour le groupe contrôle. Enfin, dans l'étude de 2003 menée en Allemagne, Leweke et coll. ont travaillé chez des patients schizophrènes présentant un premier épisode de la maladie mais qui n'avaient jamais été traités par un antipsychotique. Les résultats ont montré un taux d'anticorps positif de 36% contre 14% pour le groupe contrôle. (32) Ce taux élevé d'anticorps anti-*T. gondii* retrouvé chez les patients présentant un premier épisode de schizophrénie suggère donc bien l'implication de ce parasite dans l'étiologie de la schizophrénie. (39)

Toutes ces études sont résumées dans le tableau 12 :

Table. Toxoplasmosis antibody studies of psychiatric patients

Y	Author and country	Test used	Patients	Controls	% Patients antibody positive	% Controls antibody positive	p value chi square
Before 1980							
1953	Kozar (15) Poland	Skin test	Psychiatric inpatients, all diagnoses	Healthy persons, ages 18-60	52 (495/961)	25 (170/681)	<0.0001
1956	Vojtechovska et al. (16) Czechoslovakia	Skin test	Inpatients with "psychosis"	General population	59 (68/116)	30 (not specified)	<0.0001
1956	Wende (17) East Germany	Dye test	Inpatients with schizophrenia	Inpatients with neurologic disorders	8 (3/38)	5 (24/520)	0.418
1957	Jirovec et al. (18) Czechoslovakia	Skin test	Inpatients with schizophrenia	Normal population	48 (238/501)	29 (286/970)	<0.0001
1958	Buenstello (19) Mexico	Color change in fish	Inpatients with schizophrenia	Normal subjects	69 (29/42)	0 (0/60)	<0.0001
1958	Cagliaris (20) Italy	Dye test	Inpatients with schizophrenia	Normal subjects	21 (13/61)	15 (12/81)	0.376
1961	Cook & Derrick (21) Australia	Dye test C.F.	Inpatients with schizophrenia	General population	36 (19/53) $\geq 1:16$ 11 (6/53) $\geq 1:4$	24 (182/760) 13 (99/760)	0.053 0.840
1962	Yegarov et al. (22) Russia	Skin test C.F.	Inpatients with schizophrenia	Hospital employees	19 (7/37) 32 (12/37)	4 (1/25) 28 (7/25)	0.124 0.784
1962	Avlavidov (23) Bulgaria	Skin test C.F.	Psychiatric inpatients, not specified	Female surgical patients	26 (5/19) 21 (3/14)	3 (1/35) 9 (3/34)	0.017 0.339
1966	Berengo et al. (24) Italy	Dye test	Inpatients with schizophrenia	General population	14 (76/560)	4 (49/1200)	<0.0001
1966	Roch & Varela (25) Mexico	Dye test	Schizophrenia, hospital status not specified	General population	86 (836/973)	30 (4,411/14,689)	<0.0001
1968	Garrido & Redondo (26) Spain	C.F.	Inpatients with schizophrenia	General population	44 (17/39)	29 (147/500)	0.072
1979	Garcia (27) Cuba	Skin test	Psychiatric inpatients	Normal persons	60 (60/100)	30 (30/100)	<0.0001
Since 1999							
1999	Qinying et al. (28) China	EIA	Inpatients with schizophrenia	Normal persons from same region for routine physicals	14 (22/152)	10 (41/396)	0.181
2001	Gu et al. (29) China	EIA	First-episode schizophrenia	Normal controls matched for age, sex, birthplace	33 (45/135)	9 (4/43)	0.002
2001	Yolken et al. (30) Germany	EIA: IgG or IgM	First-episode schizophrenia	Normal controls matched for age, sex, SES	42 (16/38)	11 (3/27)	0.007
2002	Boronow et al. (31) United States	EIA	Outpatients with schizophrenia	Normal controls matched for age	12 (28/229)	7 (7/100)	0.147
2003	Lewake et al. (32) Germany	EIA	First-episode schizophrenia, never treated	Normal controls matched for age, sex, SES	36 (13/36)	14 (10/73)	<0.007
2003	Torrey & Yolken (unpub. data) Ireland	EIA	Inpatients with schizophrenia	Hospital employees	60 (31/52)	45 (9/20)	0.299

C.F., complement fixation; EIA, enzyme immunoassay; Ig, immunoglobulin; SES, socioeconomic status.

Tableau 12 : Résumé des études menées recherchant le taux d'anticorps chez des patients atteints de troubles psychiatriques (32)

Depuis la première étude menée en 1953 par Kozar, il y a eu environ 54 autres études similaires. En 2007, on a analysé 42 de ces études et on a effectué une méta-analyse de 23 d'entre elles dans lesquelles le risque relatif d'avoir des anticorps anti-*T. gondii* avec un diagnostic de schizophrénie est de 2.73. Les résultats de cette méta-analyse sont retrouvés sur la figure 48 : (33)

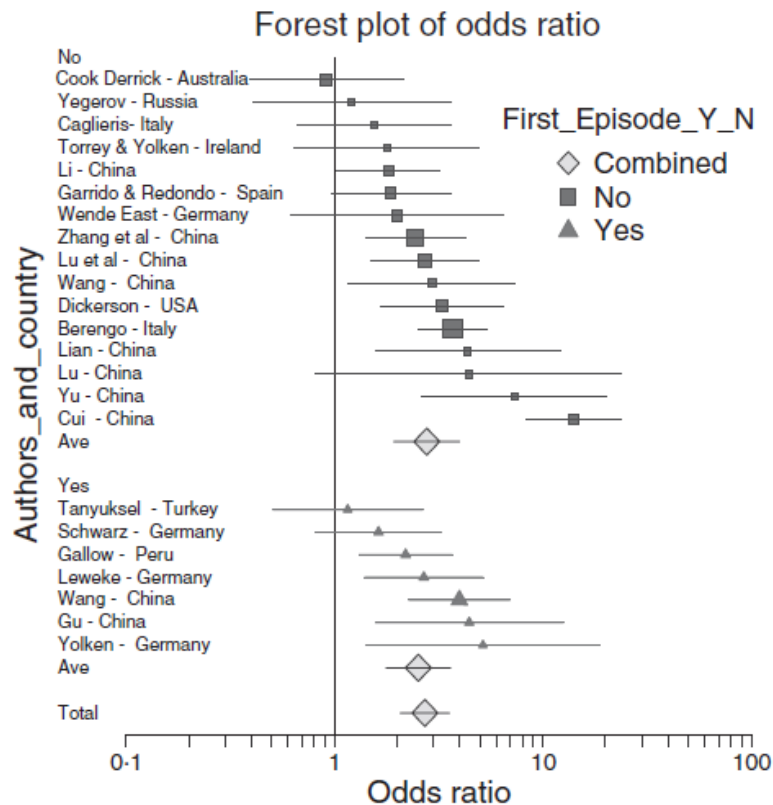


Figure 48 : Relation entre la séropositivité pour la toxoplasmose et la schizophrénie (33)

Depuis, de nombreuses études sont venues compléter cette analyse et la plupart d'entre elles ont démontré une élévation du taux d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* chez les patients schizophrènes. Au total, 54 études ont été menées entre 1953 et 2009 et 49 ont conclu au fait que les individus atteints de schizophrénie ou d'autres psychoses ont un taux d'anticorps anti-*T. gondii* plus élevé que la population générale. (33)

Contrairement aux IgG anti-*T.gondii* qui sont élevées chez les patients schizophrènes au début de la maladie schizophrénique, le taux d'IgM anti-*T. gondii* (indicateurs d'une infection aiguë) n'est pas élevé dans le sérum des patients au début de la maladie ce qui implique que les patients ne sont pas au stade aigu de l'infection toxoplasmique. (39)

2- Recherche des anticorps chez des patients avant le début de la maladie

Des études ont été menées chez des individus avant que la maladie n'apparaisse. L'une de ces études a suivi du personnel militaire chez qui l'on a prélevé 11 ans auparavant (donc avant que la maladie n'apparaisse), un échantillon de sérum. Le sérum de 180 individus atteints de schizophrénie a donc été étudié contre le sérum de 532 individus contrôles. Dans ces deux groupes, on a mesuré le taux d'IgG anti-*Toxoplasma gondii*. Les résultats ont montré une augmentation significative du taux d'anticorps chez les patients schizophrènes par rapport aux cas contrôles avant le début de leur maladie. Dans une autre étude, on a suivi 105 jeunes à très haut risque de développer plus tard la schizophrénie (à cause de leur comportement et des symptômes précoces qu'ils présentent). Parmi ces 105 individus, 18 seulement

présentaient à la fois des anticorps anti-*T. gondii* et le fait que cette séropositivité pour *Toxoplasma gondii* soit associée à des troubles psychiques plus sévères. (33)

3- Les études menées chez les mères de patients schizophrènes au cours de leur grossesse

La recherche d'anticorps a également été réalisée chez des mères de nouveau-nés qui ont développé plus tard la schizophrénie. (33) Dans une étude, on a analysé des échantillons de sérum qui avaient été prélevés chez des femmes enceintes peu de temps avant l'accouchement et qui ont donné naissance à des enfants qui ont plus tard développé une schizophrénie ou d'autres psychoses. On a donc mesuré le taux d'anticorps dans ces différents échantillons et on a pu observer chez les mères d'enfants qui ont plus tard présenté une schizophrénie une augmentation du taux d'IgM anti-*T. gondii* (ce qui suppose une infection chez la mère au cours de la grossesse). (32)

Au Danemark, Mortensen et coll. ont recueilli le sang de 71 nouveau-nés qui ont développé une schizophrénie avant l'âge de 18 ans et ils l'ont comparé au sang d'un groupe de cas témoins. Ainsi, il a été mis en évidence une augmentation des IgG anti-*T. gondii* dans le sang recueilli chez les nouveau-nés futurs schizophrènes par rapport aux cas témoins (OR = 1,79, IC = 95%). (33)

Brown et coll. ont également mené une étude similaire en Californie dans laquelle ils ont mesuré le taux d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* chez 63 femmes qui ont donné naissance à des enfants qui ont plus tard développé une schizophrénie mais également des désordres psycho-affectifs ou encore des désordres semblables à ceux rencontrés dans la schizophrénie. Ces 63 recueils chez des mères de futurs individus schizophrènes ont été comparés à 123 cas contrôles. La prévalence du titre d'IgG a augmenté chez les 63 femmes étudiées. (OR = 2,61, IC = 95%). (33)

Ainsi, toutes ces études recherchant la présence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* chez des individus schizophrènes montrent qu'il y a certainement un lien très fort entre l'infection par *Toxoplasma gondii* et le risque de développer plus tard une schizophrénie. (33)

D-Les symptômes de la schizophrénie retrouvés chez les individus ayant fait une toxoplasmose

Tout d'abord en 1956, Paul a rapporté un changement de personnalité chez plusieurs enfants infectés par *Toxoplasma gondii*. En 1960, Elias et Porsche ont trouvé que la prévalence de l'infection par *Toxoplasma gondii* chez des patients placés en institution car présentant de sévères désordres mentaux est 30% plus haute que celle de la population générale. (35)

Aux Pays-Bas, entre 1940 et 1964, Kramer a suivi 114 adultes atteints d'une toxoplasmose. De ces études, il en a conclu que chez 24 des 114 adultes, des perturbations psychiatriques étaient très fréquentes. Il a décrit chez quelques cas des psychoses aiguës ou subaiguës et d'autres ont présenté des altérations psychiques. (33)

Depuis 1966, des cas similaires ont été reportés. L'un de ces cas était un jeune homme de 20 ans qui présentait des illusions, des hallucinations auditives et des symptômes catatoniques. On a réalisé chez cet homme des tests sérologiques et le diagnostic d'encéphalite toxoplasmique a été posé. (33)

E-Similitudes épidémiologiques entre toxoplasmose et schizophrénie

D'un point de vue épidémiologique, il y a 8 domaines qui montrent des similitudes entre la toxoplasmose et la schizophrénie. (33)

1- Aspects génétiques

Le risque de développer une schizophrénie se répand au sein d'une même famille avec un risque 7 à 10 fois plus élevé chez les individus qui ont un antécédent familial de la maladie au 1er degré. Cette transmission familiale s'explique par le fait qu'il y a une cause génétique. En effet, nous avons vu plus haut qu'il y a des gènes de susceptibilité pour la schizophrénie. De la même manière, il a également été observé que la toxoplasmose est une maladie familiale puisqu'elle touche généralement plusieurs membres d'une même famille. Des modèles animaux de toxoplasmose ont ainsi montré que la susceptibilité des animaux à l'infection par *Toxoplasma gondii* est due à l'influence de gènes. De plus, on sait également que des souris présentant une toxoplasmose chronique peuvent transmettre l'infection à leur descendance. (33)

2- Age d'apparition

Il a été montré que le pic du début de la schizophrénie se situe entre 20 et 30 ans. De plus, il a été montré que les individus présentant une toxoplasmose cliniquement parlante avaient également entre 20 et 30 ans. (33) En effet, la chorioretinite toxoplasmique apparaît plus fréquemment vers l'âge de 20-30 ans ce qui coïncide avec l'âge d'apparition de la schizophrénie. Ceci montre que l'infection congénitale par *Toxoplasma gondii* peut être impliquée dans l'étiologie de la schizophrénie (la chorioretinite étant une complication de l'infection congénitale par *Toxoplasma gondii*). (39)

3- Disparité entre les hommes et les femmes

Il a été établi que les hommes développent une schizophrénie bien plus tôt dans la vie que les femmes. En effet, dans une étude menée en Angleterre, la moyenne d'âge pour une première admission pour un épisode de schizophrénie a été évaluée à 28 ans pour les hommes et à 31,8 ans pour les femmes. En ce qui concerne l'infection toxoplasmique, on retrouve des résultats similaires puisque l'âge moyen d'infection par *T. gondii* est de 27,7 ans pour les hommes et 31,9 ans pour les femmes. (33)

4- Situation socio-économique et familles nombreuses

Aux Etats-Unis, des études ont montré que chez les individus les plus pauvres et vivant dans des familles nombreuses, la prévalence de la schizophrénie est plus élevée. De la même manière, il a été démontré que la prévalence des anticorps anti-*T. gondii* est plus importante chez les personnes les plus pauvres, vivant dans des conditions précaires avec une famille nombreuse. (33) Ceci s'explique par le fait que la promiscuité augmente probablement l'exposition des femmes enceintes et des jeunes enfants aux chats domestiques, augmentant ainsi les contacts chats-humains. (38)

5- Lien avec l'accouchement d'un enfant mort-né

Cinq études ont montré que pour les femmes enceintes atteintes de schizophrénie, il y a une augmentation du nombre d'enfants nés morts à la naissance. Cette augmentation du nombre d'enfant mort-nés a également été observée pour les femmes enceintes qui ont été infectées par *Toxoplasma gondii* au cours de leur grossesse. (33)

6- Association entre la répartition géographique de la schizophrénie et la prévalence de la toxoplasmose

A ce jour, on ne sait pas encore s'il existe un lien géographique entre la prévalence de la schizophrénie et la prévalence de la toxoplasmose. (32) Ce qui est sûr, c'est que dans les régions où les félins (et en particulier les chats) sont rares, la prévalence de la toxoplasmose et de la schizophrénie est apparemment plus faible. On peut citer comme exemple la Papouasie qui est une région montagneuse de la Nouvelle Guinée dans laquelle on ne trouve pas de chats domestiqués. Le fait que les chats ne soient pas pris comme animaux de compagnie a une incidence sur la prévalence de la toxoplasmose puisque dans cette région, le pourcentage de personnes possédant des anticorps anti-*T. gondii* est de 2%, voire moins. En 1973, une étude a donc été menée dans cette région afin d'y évaluer le taux de prévalence de la schizophrénie, et les résultats ont montré que ce taux était l'un des plus faibles au monde. On peut donc en conclure que dans les régions géographiques où les personnes présentent un faible taux d'anticorps anti-*T. gondii*, la prévalence de la schizophrénie est faible. (33)

Au contraire, dans les zones géographiques où le taux d'anticorps anti-*T.gondii* est élevé, on ne peut pas dire qu'il y ait une prévalence plus élevée de la schizophrénie. (33) Cependant, on a observé en France (pays où l'on a un taux assez élevé de personnes infectées par le toxoplasme) un taux d'admission pour un premier épisode de schizophrénie 50% plus élevé que ce qui a été observé en Angleterre. De même, en Irlande où l'on a une forte prévalence de personnes infectées par *T. gondii* dans les zones rurales, il a été montré un haut niveau de prévalence pour la schizophrénie. (32)

7- Association entre la répartition géographique de la schizophrénie et celle des chats

Les chats, tout comme la schizophrénie, sont fréquents dans des régions du nord telles que l'Europe ou l'Amérique du Nord. En effet, on sait que la population de chats domestiques est fortement représentée dans l'Ouest de l'Irlande et dans le Nord de la Suède. Au contraire, les chats sont beaucoup moins fréquents dans les régions tropicales. Ainsi, il est probable que l'incidence élevée de la schizophrénie dans la population d'immigrants afro-caribéens soit due à une exposition aux chats domestiques anglais (cette augmentation de l'incidence de la schizophrénie est plus marquée dans la deuxième génération d'immigrants nés en Angleterre). De plus, en 1944 et 1945, lors de la famine qui toucha les Néerlandais, on sait que les femmes enceintes ont mangé des chats pour faire face à cette famine. On a remarqué dans la descendance de ces femmes enceintes touchées par la famine une augmentation de l'incidence de la schizophrénie. (38)

Aux Etats-Unis, la région de la Nouvelle-Angleterre et les états de la côte Pacifique ont un taux de prévalence pour la schizophrénie élevé. De plus, on connaît bien le main coon, une race de chat qui vient de l'Etat du Maine très populaire aux Etats-Unis et plus particulièrement dans la région de la Nouvelle-Angleterre. On sait aussi que beaucoup de chats tenaient compagnie aux mineurs des Etats de la côte Pacifique au cours de la Ruée vers l'Or. Encore aujourd'hui, la Nouvelle Angleterre et la côte Pacifique sont des régions où l'on trouve beaucoup de chats domestiques. (38)

En comparaison, la communauté des huttérites dans laquelle la prévalence de la schizophrénie est très faible est connue pour ne pas adopter le chat comme animal de compagnie et lorsqu'ils en possèdent un, celui-ci n'entre pas dans les habitations. (38)

8- Lien historique entre la schizophrénie et la proximité avec les chats

Jusqu'aux 18^e – 19^e siècles, les chats étaient rarement considérés comme des animaux de compagnie en Europe et aux Etats-Unis. La domestication moderne des chats a débuté au milieu du 18^e siècle et ce phénomène s'est rapidement amplifié à partir de la seconde moitié du 19^e siècle, les chats devenant très populaires en tant qu'animaux de compagnie. Ainsi, à partir des années 1920, on les retrouva partout. De la même manière, certaines personnes pensent que la schizophrénie était rare avant le milieu du 18^e siècle et qu'elle s'est ensuite répandue rapidement à partir de cette date. Ainsi, on peut en déduire que l'augmentation de la domestication des chats et l'augmentation de la prévalence de la schizophrénie pourraient avoir un lien. (33,38)

III- Mécanismes par lesquels *Toxoplasma gondii* peut induire la schizophrénie

Toxoplasma gondii serait capable d'induire la schizophrénie en provoquant des changements histopathologiques, immunologiques et/ou neurologiques chez l'homme infecté. (35)

A-Mécanisme histopathologique

Des changements histopathologiques dans les régions du cerveau contenant les kystes de *Toxoplasma gondii* ont été observés. En effet, des granulomes inflammatoires au niveau périvasculaire ont pu être observés, mais aussi un dépôt progressif de matériel nécrotique provoquant une occlusion et une sclérose a également pu être observé. (35)

B-Modulations neurologiques

1- Atteinte des cellules gliales

Au cours d'études menées *in vitro* en utilisant des cellules de cerveau de souris, il a été montré que les cellules gliales et plus particulièrement les astrocytes sont touchés par le parasite *Toxoplasma gondii*. En effet, il semblerait que la forme tachyzoïte du parasite envahit la microglie, les astrocytes et les neurones et forme des kystes à l'intérieur de ces cellules. Cette même démonstration a également été faite chez les humains puisqu'en étudiant *in vitro* des neurones et des astrocytes humains, il a été montré la présence de kystes de *Toxoplasma gondii* dans ces cellules humaines. De plus, des études sur cerveaux de souris infectées de manière chronique ont montré que la majorité des kystes du parasite se trouvaient dans les neurones (dans les axones, les dendrites et le corps du neurone). Il en est de même pour les souris atteintes d'une infection congénitale, les kystes sont aussi retrouvés à l'intérieur des neurones. Toutes ces études ont montré que *Toxoplasma gondii* est capable d'infecter une grande variété de cellules contenues dans le cerveau. (32,39)

Or, on sait que dans la schizophrénie, des anomalies au niveau des cellules gliales ont été rapportées telle qu'une diminution du nombre d'astrocytes. (32)

2- Atteinte des neurotransmetteurs

Le mécanisme le plus fréquent par lequel *Toxoplasma gondii* peut causer la schizophrénie est l'atteinte des neurotransmetteurs dans les zones du cerveau qui sont connues pour être impliquées dans la schizophrénie : la dopamine, le glutamate et le GABA. (33) En effet, des changements de concentration en catécholamines et en indoleamines ont été trouvés dans le cerveau de souris de laboratoire infectées par *Toxoplasma gondii*. (35)

Dans une étude menée par Stibbs, 30 souris ont été infectées par *Toxoplasma gondii*. Parmi ces 30 souris, 10 sont devenues symptomatiques et ont été tuées à 12 jours (il s'agit du groupe de souris ayant fait une infection aiguë). Dix souris infectées ont été traitées avec de la sulfadiazine afin de provoquer une infection chronique, elles n'ont pas développé de symptômes, puis ces souris ont été tuées à 5 semaines (ce qui constitue le groupe de souris atteintes d'une infection latente). Ils ont comparé le cerveau de ces souris à un groupe contrôle et des différences ont été trouvées entre les souris infectées et les souris non infectées en ce qui concerne les taux d'acide homovanillique, de dopamine et de noradrénaline. En effet, l'examen du cerveau a montré un taux inchangé de sérotonine. Le taux de de noradrénaline a diminué de 28% chez les souris ayant présenté une infection aiguë tandis que ce taux reste inchangé lors d'une infection chronique. On observe une augmentation de 40% de l'acide homovanillique dans le groupe avec une infection aiguë mais pas d'augmentation dans le groupe ayant présenté une infection chronique. Quant au taux de dopamine, il reste normal si les souris ont présenté une infection aiguë mais il est plus élevé de 14% chez les souris traitées présentant une infection chronique. Ainsi, avec cette étude, Stibbs a démontré que *Toxoplasma gondii* provoque des anomalies du métabolisme des catécholamines ce qui pourrait être l'un des facteurs contribuant aux changements psychologiques et moteurs pouvant être observés dans la schizophrénie puisque toutes ces substances régulent l'activité locomotrice, l'humeur, l'apprentissage, la mémoire et le flux sanguin cérébral. De plus, ces neuromédiateurs sont impliqués dans la pathogénèse de la schizophrénie chez les hommes. (33,35)

A la suite de ces observations, Webster et coll. ont mené des études sur des rats, ils les ont infectés avec *T. gondii* puis traités avec de l'halopéridol qui est un antipsychotique connu pour bloquer la dopamine. Cet effet de l'Halopéridol pourrait inverser les effets de *T. gondii* sur le comportement. L'halopéridol, en inhibant la réplication de *Toxoplasma gondii* peut réduire indirectement le taux de dopamine (il peut aussi diminuer ce taux de dopamine directement). (33)

Flegr et coll. ont étudié les effets de *Toxoplasma gondii* sur le comportement des souris et en leur donnant un inhibiteur de la recapture de la dopamine, ils ont observé une altération du comportement. Ils ont conclu de cette observation que l'altération du comportement des souris est certainement due à des modifications du système dopaminergique. Flegr et coll. ont également suggéré le fait que l'augmentation du taux de dopamine pourrait être due à l'activation de cytokines (IL-2), conséquence de l'infection par le Toxoplasme. (33)

De récentes études ont mis en évidence le fait que le génome de *Toxoplasma gondii* contient deux gènes codant pour une enzyme, la tyrosine hydroxylase qui est une enzyme catalysant une étape limitante dans la synthèse de dopamine dans le cerveau. (33) Il n'est donc pas étonnant que les cellules infectées par le Toxoplasme produisent un taux important de dopamine. (40) L'activité de cette enzyme est induite par le parasite lorsqu'il se différencie en forme bradyzoïte. Ceci suggère le fait que le Toxoplasme est capable de modifier le comportement de son hôte en modulant le taux intracérébral de dopamine. (33)

On sait que l'activité de la dopamine diminue avec l'âge ce qui pourrait expliquer pourquoi, malgré l'augmentation de la séroprévalence pour *Toxoplasma gondii* avec l'âge aux États-Unis, les personnes plus jeunes sont plus susceptibles de devenir schizophrènes. (40)

3- Modulation de l'anxiété

Adamec avec l'aide de ses collaborateurs a étudié les bases neurologiques de l'anxiété. Ainsi, ils ont bloqué dans l'amygdale les récepteurs NMDA, normalement anxiogènes, ce qui a eu pour conséquence pour les rats d'approcher de manière moins craintive les chats ou l'odeur des chats. De son côté Blanchard a antagonisé la sérotonine. De la même manière, comme l'a montré Berdoy, les rats infectés par *Toxoplasma gondii* approchent facilement les zones traitées avec de l'urine de chat. Certaines observations ont suggéré que des infections par des parasites tels que *Toxoplasma gondii* peuvent être capables d'atténuer la sérotonine induite par la réponse à un prédateur. Par ce moyen, *T. gondii* réduit l'anxiété qui accompagne les réactions de défense de son hôte face au prédateur. Ainsi, on peut penser que *T. gondii* a une action anxiolytique. (35,36)

C-Mécanismes immunologiques

1- Atteinte des lymphocytes TCD8

a. Le lien entre la toxoplasmose et la schizophrénie : l'épuisement du taux de lymphocytes TCD8

On a remarqué que la régulation des lymphocytes T (LcT) CD8, qui jouent un rôle primordial dans le maintien sous contrôle de l'infection chronique par le Toxoplasme grâce à la production d'IFN- γ , est diminuée chez les patients schizophrènes. Généralement, chez les adultes infectés de manière chronique par *Toxoplasma gondii*, les lymphocytes TCD8, via la production d'IFN- γ , permettent de garder le parasite sous sa forme quiescente. De récentes études ont démontré que chez des souris présentant une toxoplasmose chronique, le taux de lymphocytes TCD8 était également affaibli. Ces études laissent donc penser que les lymphocytes TCD8 ont un rôle probable dans l'altération de l'état mental chez les patients séropositifs pour la toxoplasmose. La déplétion de ces lymphocytes TCD8 chez des souris immunocompétentes infectées de manière chronique par *Toxoplasma gondii* est due à la conversion des formes bradyzoïtes enkystées quiescentes du parasite à la forme tachyzoïte associée à la

phase aiguë de la maladie, ce qui est concomitant avec une recrudescence de la pathologie. De récentes études menées par Bhadra et coll. ont rapporté que durant une toxoplasmose chronique, chez certaines souris, il y avait une perte progressive de la fonctionnalité des lymphocytes TCD8 (des dysfonctionnements de type prolifération, cytotoxicité, production de cytokines et de survie). (40)

Ainsi, une question se pose : est-ce que l'épuisement des LcT CD8 peut contribuer à l'altération de l'état mental chez les patients séropositifs pour *T. gondii* ? Comme le taux de LcT CD8 est réduit chez les patients schizophrènes, il est concevable qu'une perte partielle de la fonctionnalité de ces LcT CD8 pourrait résulter de la réactivation de formes quiescentes de *Toxoplasma gondii* ce qui aurait comme résultat de provoquer une nécrose focale ainsi qu'une inflammation locale (auxquelles contribuent la production de cytokines par des cellules de l'immunité innée). A la suite de toutes ces observations, Bhadra et coll. se sont focalisés sur les facteurs qui pourraient exacerber la dysfonction des LcT CD8. La voie de transduction du signal responsable de l'épuisement du taux de LcT CD8 chez les souris présentant une toxoplasmose chronique est la voie PD1-PD-L1. PD-1 est un inhibiteur exprimé par les LcT CD8 activés au cours d'une infection aiguë par un virus, une bactérie ou un parasite. Une fois l'infection résolue, son expression est régulée et donc diminuée. Au cours de certaines infections chroniques, le pathogène s'approprie la voie de transduction PD-1/PD-L1. Ainsi, même après la phase aiguë de l'infection toxoplasmique, PD-1 n'est pas régulé au niveau des LcT CD8. Cette mauvaise régulation de PD-1 a pour conséquence une perte progressive de la fonction des LcT CD8 et une augmentation de leur apoptose. Des expérimentations menées par le laboratoire de Bhadra et coll. ont révélé que la dose infectieuse initiale ainsi que le contrôle précoce de l'infection aiguë sont des déterminants importants du degré d'expression de PD-1 et de ce fait de l'épuisement des LcT CD8 chez des modèles de souris. (40)

Nous avons donc vu qu'une diminution du taux de LcT CD8 pourrait entraîner des altérations de l'état mental d'individus souffrant d'une infection chronique par *Toxoplasma gondii*. En effet, les LcT CD8 vont perdre leurs fonctions (production d'IFN- γ et de TNF- α ainsi que leur fonction de cytotoxicité) et ils vont également mourir par apoptose à cause d'une forte expression de la molécule PD-1. Tout ceci a pour conséquence une réactivation du parasite, celui-ci passant de sa forme enkystée (bradyzoïtes) à sa forme à réplication rapide (tachyzoïtes). (40) De plus, comme la forme tachyzoïte induit plus les cytokines inflammatoires que les bradyzoïtes, la réactivation d'une infection chronique induite par la prolifération des tachyzoïtes dans le cerveau (causée par la rupture des kystes) pourrait donc avoir un lien avec le début de la schizophrénie. (39)

b. Le lien entre dopamine et les lymphocytes TCD8

Il a été montré que la dopamine active les récepteurs dopaminergiques au niveau des lymphocytes T et inhibe de cette façon la cytotoxicité et la prolifération des LcT CD8. Des études menées par le laboratoire de Bhadra et coll. ont révélé que chez des souris souffrant d'une infection chronique à *Toxoplasma gondii*, lors de la perte progressive des CD8, le taux de dopamine dans le plasma s'élève. Pour mettre en évidence ce résultat, Bhadra et coll. ont étudié en utilisant le test ELISA le taux de

dopamine dans le plasma de souris qu'ils ont infectées avec 10 kystes de *Toxoplasma gondii*. (40)

Ainsi, comme le montre la figure 49 ci-dessous, on voit bien que le taux de dopamine commence à s'élever à partir de la 5e semaine après l'infection et est maximum 6 semaines après le début de l'infection : (40)

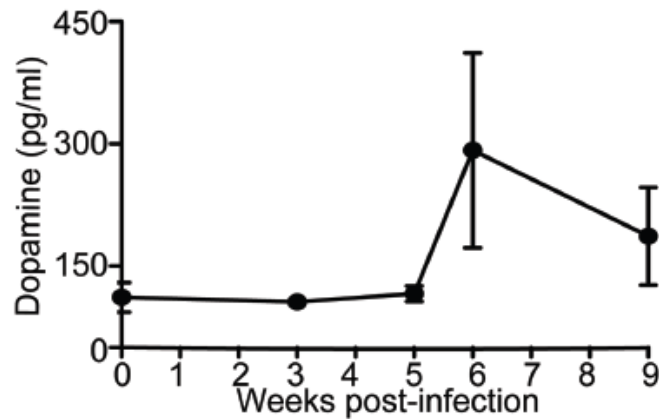


Figure 49 : Taux de dopamine en fonction du stade de l'infection (40)

De plus, ces chercheurs ont montré que les LcT CD8 exposés à un haut taux du marqueur PD-1 expriment de façon plus importante le récepteur D1 de la dopamine. (40)

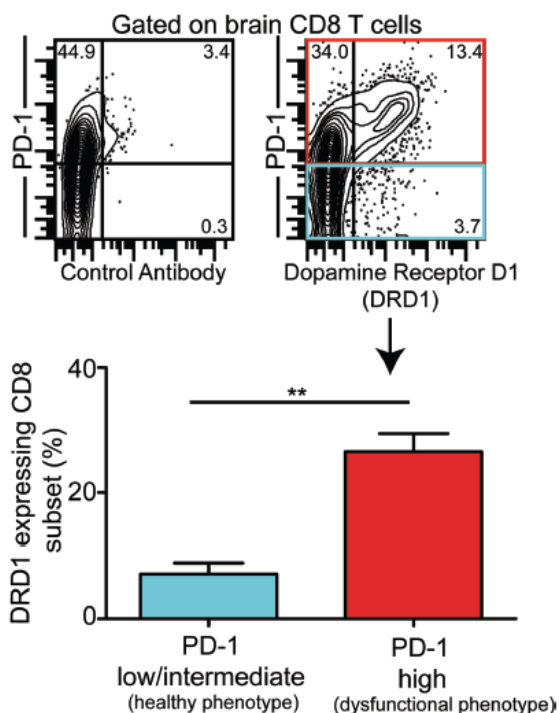


Figure 50 : Expression du récepteur D1 de la dopamine par les lymphocytes T CD8 en fonction du taux de PD-1 (40)

Ainsi, en étudiant l'expression de PD-1 et de DRD1 par cytométrie de flux au niveau des LcT CD8 du cerveau de souris souffrant d'une infection chronique, on peut voir, comme le montre la figure 50, que le taux d'expression du récepteur DRD1 au niveau des CD8 se situe entre 0 et 20% si les LcT CD8 ont été exposés à un taux faible ou intermédiaire de PD-1. En revanche, si les LcT CD8 sont exposés à un taux élevé de PD-1, le taux d'expression de DRD1 se situe entre 20 et 40%. (40)

Ainsi, ces deux études menées suggèrent une association entre la voie de signalisation de la dopamine, l'épuisement du taux de LcT CD8 et la schizophrénie. (40)

c. Le rôle potentiel d'une hyperactivation des lymphocytes TCD8

Nous avons vu précédemment qu'une atténuation des LcT CD8 pourrait augmenter le risque de schizophrénie chez les individus séropositifs pour le toxoplasme. (40)

Cependant, un autre scénario vient s'ajouter à cette hypothèse. Il s'agit d'une augmentation de la réponse des LcT CD8 à cause d'une mauvaise régulation des facteurs inhibiteurs de l'immunité cellulaire tels que le PD-1 qui serait diminué. Cela provoquerait alors une inflammation excessive par une augmentation de la production de LcT CD8 (et donc une augmentation du taux d'IFN- γ et de TNF). Cet état inflammatoire serait susceptible d'altérer le comportement et les capacités cognitives des patients séropositifs pour *Toxoplasma gondii* (cf figure 51). (40)

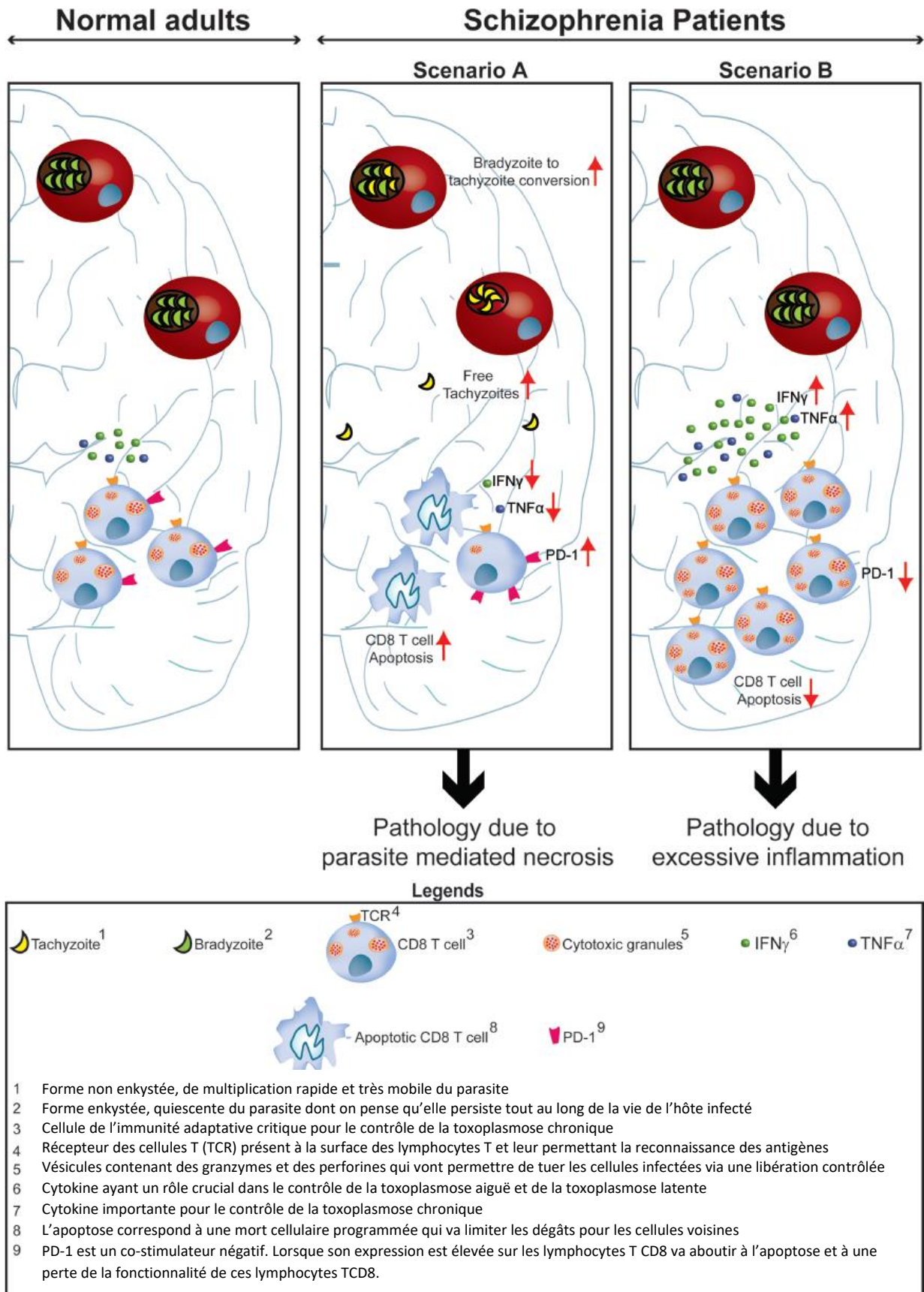


Figure 51 : Mécanismes selon lesquels les lymphocytes TCD8 pourraient jouer un rôle dans l'apparition de la schizophrénie chez des individus séropositifs pour *Toxoplasma gondii*. Scénario A en cas de perte de fonctionnalité des lymphocytes T CD8 et scénario B, en cas de réponse excessive des lymphocytes TC8. (40)

2- Elévation du taux de certaines cytokines

Blader et coll. ont travaillé sur des tachyzoïtes de type II dans le but d'examiner l'expression des gènes de l'hôte dans des fibroblastes humains infectés. Dans les deux premières heures suivant l'infection, moins de 1% des 22 000 gènes humains connus étaient régulés 2 fois plus, et presque la moitié des gènes affectés codaient pour des protéines associées à la réponse immunitaire. Ainsi, ils ont mis en évidence le fait que la production de certaines cytokines telles que l'IL-1 β et l'IL-6 capables d'activer la réponse immunitaire sont régulées à la hausse. De plus, Brown et coll. ont remarqué que le niveau d'expression de ces cytokines pro-inflammatoires est plus élevé dans le cerveau de souris dans lequel les tachyzoïtes sont entrés en prolifération comparé aux cerveaux d'autres souris pour lesquelles on prévient la prolifération des tachyzoïtes durant l'infection chronique. De plus, dans le sérum de patients schizophrènes au début de leur maladie, il a été détecté un taux élevé d'IL-1 β . En revanche, ce n'est pas le cas chez des patients chroniques. (39)

Selon Arsenijevic et ses collaborateurs, la toxoplasmose latente peut être accompagnée d'une augmentation permanente du taux d'ARNm de certaines cytokines telles que le TNF et l'IL-10. (35)

D-Les génotypes de *Toxoplasma gondii* impliqués dans l'apparition de la schizophrénie

Si l'infection par *Toxoplasma gondii* est impliquée dans l'étiologie de la schizophrénie comme nous avons pu le voir précédemment, il semblerait que les génotypes I et II soient en cause. En effet, le type I ayant tendance à s'accroître plus agressivement que les types II et III dans les cellules de l'hôte, les tachyzoïtes de type I pourraient donc contribuer au développement de la schizophrénie du fait de leur agressivité. (39)

IV- Les implications en thérapeutique

A-Les antipsychotiques utilisés dans le traitement de la schizophrénie ont aussi des effets contre les protistes

La corrélation entre la séropositivité pour le toxoplasme et la schizophrénie est renforcée par le fait que les médicaments antipsychotiques habituellement utilisés dans le traitement de la schizophrénie inhibent également la réplication de *Toxoplasma gondii in vitro*. (40) Ainsi, de nombreuses études ont été menées afin de vérifier cette affirmation selon laquelle les antipsychotiques agiraient sur le parasite *Toxoplasma gondii*.

Tout d'abord, nous avons vu précédemment que l'aversion que portent les souris et les rats pour l'odeur des chats est transformée en une attirance si ceux-ci sont infectés par *Toxoplasma gondii*. Ainsi, dans un article de Webster et coll. il a été rapporté que cette perte de la peur pour les prédateurs chez les rats et les souris peut être inversée à l'aide d'un traitement par antipsychotique tel que l'halopéridol ou l'acide valproïque. (34)

Ensuite, dans une étude menée à Cologne par Leweke et coll. en 2003, on a remarqué que les patients présentant un premier épisode de schizophrénie et traités par antipsychotiques ont un taux d'anticorps se situant entre le taux d'anticorps des patients jamais traités et celui des cas contrôles. On peut donc penser que les antipsychotiques provoquent une diminution du taux d'anticorps anti-*T. gondii*. Dans cette étude, on a aussi recueilli le liquide cérébro-spinal des patients et on y a mesuré le taux d'anticorps présents. On a ainsi pu établir que chez les patients schizophrènes présentant un premier épisode de la maladie et non traités le taux d'anticorps est plus élevé que chez les cas contrôles. Enfin, les patients traités présentent un taux d'anticorps intermédiaire compris entre celui du groupe contrôle et celui des patients non traités, comme ce qui a été mis en évidence dans le sérum. (32)

Il a également été démontré que les médicaments antipsychotiques inhibent la croissance de *T. gondii* dans des cultures cellulaires. (32) La première démonstration de l'inhibition de *Toxoplasma gondii* par un antipsychotique a été faite en utilisant la phénothiazine trifluoperazine (Stelazine®) qui a une action destructrice vis-à-vis de la membrane de *Toxoplasma gondii*. (33)

Une grande étude a été menée sur huit antipsychotiques et leurs métabolites et quatre médicaments normothymiques afin de comparer leur efficacité à la triméthoprimine. Les résultats de cette étude ont montré une plus grande activité de l'Halopéridol par rapport à la triméthoprimine. L'acide valproïque et le valproate de sodium ont quant à eux une activité similaire à celle de la triméthoprimine. La chlorpromazine, la fluphénazine, la rispéridone, la clozapine, la quetiapine et la carbamazépine ont une action plus faible que la triméthoprimine. Le lithium quant à lui ne permet pas d'inhiber le parasite. (33)

De plus, le manque d'élévation du taux d'IL-1 β et d'IL-6 chez les patients traités pourrait être dû à l'activité anti-toxoplasmique de certains antipsychotiques. (39)

B-Les agents anti-toxoplasmose : une nouvelle perspective thérapeutique pour le traitement de la schizophrénie ?

Ces études ayant montré que les antipsychotiques et les autres médicaments utilisés dans le traitement de la schizophrénie ont une activité *in vitro* contre *Toxoplasma gondii*, cela laisse penser que les patients schizophrènes pourraient être traités par des médicaments actifs contre *Toxoplasma gondii* (à la condition que leur maladie soit due à l'infection par *Toxoplasma gondii*). (33)

Ainsi, des essais cliniques sur des médicaments antimicrobiens avec une activité anti-*Toxoplasma gondii* ont été menés. Ces études concernent l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'azithromycine et l'association pyriméthamine-sulfadiazine. Ces essais ont pour but d'utiliser ces médicaments comme traitement adjuvant pour les personnes atteintes de schizophrénie. Les premières études ont été menées sur des patients schizophrènes de longue date qui ont pris ces trois composés et les résultats n'ont pas montré d'effets significatifs. D'autres études ont ensuite été conduites chez des patients schizophrènes pour qui la maladie est plus récente et cette fois-ci traités avec de l'artémisinine (cette molécule normalement utilisée dans le traitement du paludisme peut également inhiber la réplication de *Toxoplasma gondii* dans des cultures cellulaires). Avec ces études, on espère trouver de nouveaux médicaments agissant contre *Toxoplasma gondii* pour le traitement et la prévention de la schizophrénie et des autres désordres psychiques qui seraient en lien avec une toxoplasmosse. (32,33)

Cependant, encore peu d'études s'intéressent à ces nouvelles perspectives thérapeutiques. Il est encore trop tôt pour envisager un traitement préventif de la schizophrénie avec des médicaments antiparasitaires.

C-Les molécules agissant sur les lymphocytes T CD8

Nous avons vu précédemment que les lymphocytes T CD8 peuvent potentiellement jouer un rôle dans l'apparition de la schizophrénie chez les individus présentant une toxoplasmosse chronique.

Ce rôle potentiel des LcT CD8 pourrait constituer une base pour le développement de nouvelles thérapeutiques. (40)

Conclusion

Au cours de ce travail bibliographique, nous avons vu que de nombreux arguments clinico-biologiques sous-tendent un lien entre la schizophrénie et la toxoplasmose. En effet, il a été prouvé que le parasite *Toxoplasma gondii* est capable de modifier le comportement de ses hôtes et que des symptômes semblables à ceux retrouvés dans la schizophrénie peuvent être présents chez des personnes ayant fait une toxoplasmose. De plus, il semblerait que les individus qui développent une schizophrénie ont été exposés aux chats durant leur enfance (ce qui sous-entend qu'ils auraient pu être infectés par le toxoplasme). Enfin, de nombreuses similitudes épidémiologiques ont été retrouvées entre la toxoplasmose et la schizophrénie.

Ainsi, au regard de ces études, il semblerait que la toxoplasmose peut être à l'origine de l'apparition de la schizophrénie. Cependant, elle ne peut pas à elle seule être à l'origine de l'apparition de la schizophrénie.

En effet, l'infection par *Toxoplasma gondii* ne pourra engendrer une schizophrénie que si l'individu infecté présente une susceptibilité génétique pour la schizophrénie et/ou s'il est exposé à d'autres facteurs environnementaux dont il a été prouvé qu'ils peuvent également conduire à l'apparition de la schizophrénie tels que la consommation de cannabis, la vie en milieu urbain, un traumatisme infantile,...

Ainsi, en conclusion, l'infection par *Toxoplasma gondii* peut être un facteur déclenchant dans la schizophrénie mais elle ne semble pas suffisante pour provoquer à elle seule l'apparition de la maladie.

Bibliographie

1. Saoud M, Amato T d'. La schizophrénie de l'adulte: des causes aux traitements. Paris: Masson; 2006.
2. Conférence de consensus, Marie-Cardine M, Petitjean F, Direction générale de la Santé, Fédération Française de Psychiatrie. Schizophrénie débutantes: diagnostic et modalités thérapeutiques [Internet]. 2003 [cité 15 sept 2016]. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10836433>
3. Dalery J, Amato T d', Saoud M. Pathologies schizophréniques. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier; 2012.
4. Lotstra F. Les modèles biologiques de la schizophrénie : mise à jour. L'Encéphale. août 2006;32(4):446-51.
5. Bordet R. Les récepteurs dopaminergiques centraux : Aspects généraux (Partie I). Rev Neurol (Paris). sept 2004;160(8-9):862-70.
6. Données biologiques de la schizophrénie [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/4157/37-22447.pdf>
7. Olié J-P, Mouaffak F, Krebs M-O, Léo H. Les schizophrénies, maladies du neurodéveloppement. Ann Pharm Fr. juill 2009;67(4):251-5.
8. Thomas P, Amad A, Fovet T. Schizophrénie et addictions : les liaisons dangereuses. L'Encéphale. juin 2016;42:S18-22.
9. Barbalat G, Franck N. Imagerie cérébrale et schizophrénie. EMC - Psychiatr. juill 2012;9(3):1-12.
10. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Bruxelles; [Paris: De Boeck; 2012.
11. Haute couverture S, Limosin F, Rouillon F. Epidémiologie des troubles schizophréniques. Presse Médicale. mars 2006;35(3):461-8.
12. Gourier-Frery C, Chan Chee C, Beltzer N. Prévalence de la schizophrénie et autres troubles psychotiques en France métropolitaine. Eur Psychiatry. nov 2014;29(8):625.
13. Vilain J, Galliot A-M, Durand-Roger J, Leboyer M, Llorca P-M, Schürhoff F, et al. Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie. L'Encéphale. févr 2013;39(1):19-28.
14. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet Lond Engl. 28 juill 2007;370(9584):319-28.
15. Laqueille X. Le cannabis est-il un facteur de vulnérabilité des troubles schizophréniques ? Arch Pédiatrie. sept 2009;16(9):1302-5.

16. McGrath JJ, Welham JL. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res.* 15 févr 1999;35(3):237-42.
17. Nozais J-P, Datry A, Danis M. *Traité de parasitologie médicale.* Paris: Ed. Pradel; 1996.
18. Moulinier C. *Parasitologie et mycologie médicales: éléments de morphologie et de biologie.* S.I: Éd. Médicales Internat; 2003. 796 p.
19. Aliouat EM. Cours « La Toxoplasmose : *Toxoplasma gondii* ». 2014.
20. Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 31 déc 2016]. p. 125-45. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044453490300008X>
21. Wéry M, Paskoff S. *Protozoologie médicale.* Bruxelles; Paris: De Boeck Université ; Agence francophone pour l'enseignement et la recherche; 1995.
22. Bernard Fortier, Dao A, Ajana F. Toxoplasme et toxoplasmoses. *EMC - Mal Infect.* 13 janv 2000;(Article 8-509-A-10).
23. Chabasse D, Association française des enseignants et praticiens hospitaliers titulaires de parasitologie et mycologie médicale. *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2007.
24. Association française des enseignants de parasitologie. *Parasitologie, mycologie.* Saint-Maur: Format utile; 2002.
25. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation [Internet]. [cité 22 janv 2017]. Disponible sur: <http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2012/10/Toxoplasmose-def-2-mars-2006.pdf>
26. *Toxoplasma gondii* [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2010sa0274Fi.pdf>
27. Buffaz C. *Parasitologie et mycologie médicale pratique.* Louvain-la-Neuve [Belgique: De Boeck; 2014.
28. Wallon M, Peyron F. Toxoplasmose. *EMC - Biol Médicale.* déc 2014;9(4):1-17.
29. Bourée P. *Aide-mémoire de parasitologie et de pathologie tropicale.* Paris: Flammarion medecine-sciences; 2008.
30. Behnke MS, Khan A, Wootton JC, Dubey JP, Tang K, Sibley LD. Virulence differences in *Toxoplasma* mediated by amplification of a family of polymorphic pseudokinases. *Proc Natl Acad Sci.* 7 juin 2011;108(23):9631-6.
31. Frénal K, Soldati-Favre D. Un complexe moléculaire unique à l'origine de la motilité et de l'invasion des Apicomplexes. *médecine/sciences.* mai 2013;29(5):515-22.
32. Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis.* nov 2003;9(11):1375-80.

33. Yolken RH, Dickerson FB, Fuller Torrey E. Toxoplasma and schizophrenia: Toxoplasma and schizophrenia. *Parasite Immunol.* 7 oct 2009;31(11):706-15.
34. Vyas A, Kim S-K, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky RM. Behavioral changes induced by Toxoplasma infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 avr 2007;104(15):6442-7.
35. Webster JP. Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis on behaviour. *Microbes Infect.* oct 2001;3(12):1037-45.
36. Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with Toxoplasma gondii. *Proc R Soc B Biol Sci.* 7 août 2000;267(1452):1591-4.
37. Flegr J, Havlíček J, Kodým P, Malý M, Smahel Z. Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study. *BMC Infect Dis.* 2 juill 2002;2:11.
38. Torrey EF, Yolken RH. Could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats? *Schizophr Bull.* 1995;21(2):167-71.
39. Carruthers VB, Suzuki Y. Effects of Toxoplasma gondii Infection on the Brain. *Schizophr Bull.* 19 mars 2007;33(3):745-51.
40. Bhadra R, Cobb DA, Weiss LM, Khan IA. Psychiatric Disorders in Toxoplasma Seropositive Patients--The CD8 Connection. *Schizophr Bull.* 1 mai 2013;39(3):485-9.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : CARON
Prénom : Juliette

Titre de la thèse : Toxoplasmose et schizophrénie : le lien existe-t-il vraiment ?

Mots-clés : Toxoplasmose, sérologie, SNC (Système Nerveux Central), schizophrénie, neurologie, parasitologie.

Résumé : La schizophrénie est une maladie psychiatrique principalement due à des anomalies des systèmes de neurotransmission, notamment des anomalies de la transmission dopaminergique et sérotoninergique. Ces anomalies de la neurotransmission seront à l'origine de symptômes positifs, de symptômes négatifs et d'une dissociation ou désorganisation psychique. Plusieurs agents sont mis en cause dans l'apparition de la schizophrénie, notamment l'infection par un parasite cosmopolite : *Toxoplasma gondii*. Ce parasite est à l'origine de la toxoplasmose, une maladie généralement bénigne qui passera souvent inaperçue. Cependant, chez les sujets immunodéprimés ou en cas de contamination fœtale par passage transplacentaire lors de la contamination maternelle, elle pourra être grave et entraîner des troubles oculaires et/ou neurologiques. C'est notamment cette atteinte cérébrale qui a amené certains auteurs à penser que la toxoplasmose peut être en cause dans l'apparition de la schizophrénie. Mais ce lien existe-t-il vraiment ? Cette hypothèse repose sur le fait que *Toxoplasma gondii* entraîne des modifications du comportement de ses hôtes, que des similitudes épidémiologiques sont retrouvées entre la toxoplasmose et la schizophrénie et que des symptômes sont communs à ces deux pathologies. Ces arguments tendent à asseoir un lien entre la toxoplasmose et la schizophrénie même si d'autres facteurs semblent nécessaires dans l'apparition de la maladie.

Membres du jury :

Président : ALIOUAT EI Moukhtar, Professeur des Universités, Laboratoire de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur : STANDAERT Annie, Maître de Conférences, Laboratoire de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre extérieur : TERNAUX François, Pharmacien Titulaire d'Officine, Pharmacie Ternaux, Maroeuil.