

REMERCIEMENT

Avant toute chose, on remercie *Dieu* ;

Puis on exprime notre profonde gratitude à *Mme AIT ISSAD NASSIMA* notre chère promotrice de nous avoir accordé le privilège de nous encadrer .Qu'elle trouve ici notre plus grande estime pour ses qualités humaines et pédagogique.

Nos remerciements s'adressent aussi à *Mme SAHRAOUI N* pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury.

On tient à remercier *Mme DECHICHA A* qui nous a fait l'honneur d'accepter d'examiner notre mémoire.

Enfin nous tenons également à remercier tout le personnel de la bibliothèque et de l'institut vétérinaire BLIDA.

DEDICACE

Au nom de dieu le miséricordieux,

Je dédie ce projet

À mes chers parents que dieu les protège,

Il n'y a pas de mots pour décrire à quel point je vous suis reconnaissante. Vous étiez toujours à mes côtés, vos leçons sont et seront toujours les clés de mes exploits et m'accompagneront pour toute ma vie.

À l'homme de ma vie, mon précieux cadeau de dieu, mon exemple éternel, qui s'est sacrifié pour me voir réussir à toi mon papa « Djamel »

Surtout à la femme qui m'a donné, sans prix, son amour, sa tendresse, ses grands sacrifices pour moi et qui n'a jamais épargné un effort pour mon bonheur, mon adorable mère « Zehira »

A mon adorable petite sœur « Syrène » et mes frères, mes héros « Abd Errahim » et « Mohammed Ali » pour qui je souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

Je prie dieu qui vous protège, et que vous soyez toujours avec moi pour toute la vie, je vous aime trop.

A mes grands-parents et mes oncles qui nous ont quittés vers une vie éternelle, ma grand-mère que dieu la bénisse, à toute ma famille votre soutien n'est pas du tout négligé.

A tous les amis et camarades, mes accompagnants, au nom de nos éclats de rire et nos souvenirs inoubliables.

Merci pour votre amour et vos prières pour que j'attiens cet étape et ce jour-là.

A toute personne qui lit ce travail et tous ceux qui me sont chers.

DEDICACE

A dieu le tout puissant, l'unique, l'éternel, le miséricordieux,

Je dédie ce travail :

A mon père (Allah) :

Symbole de sacrifice, et la source de ma réussite. Durant tout ce temps, vous vous êtes battu à ce que je ne manque de rien pour mener à bien mes études.

Les mots ne me suffiront jamais pour exprimer ce que vous représentez pour moi.

A ma mère (Yasmine) :

Je suis à ce stade grâce à votre bénédiction vos doux et précieux conseils qui m'ont toujours aidé dans ma vie. Il n'y'a pas de mots exacts pour exprimer mes sentiments envers vous.

Mes chers parents, je n'aurais pu réussir mes études et acquérir ce niveau de connaissance, d'humanité sans vos encouragements, confiance et sacrifices.

A ma très chère sœur Marwa et mes chers frères Ali et Abd el Djafil.

A mes grands parents dieu prolonge leur vie, et à mon grand-père (Rabah) que le bon dieu le garde dans son vaste paradis, tu resteras gravé dans mon cœur à jamais.

A toute ma famille : oncles, tantes, cousines, cousins.

A toutes mes chères amies de l'Institut vétérinaire et spécialement de la cité universitaire.

Je remercie vivement mes enseignants qui ont assuré ma formation du niveau primaire jusqu'au niveau universitaire.

Résumé

Toxoplasma gondii peut infester tous les homéothermes, dont les ovins et les caprins. Il se propage par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminée par des ookystes sporulés, par l'ingestion de kystes tissulaires présents dans la viande peu cuite ou crue, et verticalement par voie transplacentaire. Ce protozoaire est un agent de zoonose mondialement répandu. La transmission du toxoplasme à l'homme, sa propagation au sein des populations animales, ainsi que les moyens de limiter l'infestation des personnes à risque sont des sujets de recherche actuels. Notre travail a consisté en synthèse bibliographique du parasite et de la toxoplasmose chez ovins ainsi que chez caprins.

Mots clés : Toxoplasma –Toxoplasmose – Ovins - Caprins

ملخص

يمكن أن تصيب التوكسوبلازما جوندي جميع أنواع الحيوانات ذات الدم الحار، بما في ذلك الأغنام والماعز. ينتشر عن طريق تناول طعام أو ماء ملوث بالبويضات المبوغة، عن طريق تناول أكياس الأنسجة في اللحوم غير المطبوخة جيداً أو النيئة، وعمودياً عبر المشيمة. هذا البروتوزوان هو عامل حيواني المنشأ واسع الانتشار على مستوى العالم. من الموضوعات البحثية الحالية انتقال التوكسوبلازما إلى البشر، وانتشارها في مجموعات الحيوانات، وكذلك طرق الحد من إصابة الأشخاص المعرضين للخطر. يتكون عملنا من دراسة بيليوغرافية للطفيلي وداء المقوسات في الأغنام وكذلك في الماعز.

الكلمات الدالة: التوكسوبلازما - داء المقوسات - خروف - ماعز

Summary

Toxoplasma gondii can infest all homeotherms, including sheep and goats. It is spread by ingestion of food or water contaminated with sporulated ookysts, by ingestion of tissue kysts found in undercooked or raw meat, and vertically through the placenta. This protozoan is a globally widespread zoonotic agent. The transmission of toxoplasma to humans, its spread in animal populations, as well as ways to limit the infestation of people at risk are current research topics. Our work consisted of a bibliographic study of the parasite and toxoplasmosis in sheep as well as in goats.

Key words: Toxoplasma – Toxoplasmosis – Sheep - Goats

Sommaire

Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	1
Chapitre I : Agent pathogène	2
I. Historique du parasite	2
II. <i>Toxoplasma gondii</i>	3
1. Phylogénie du parasite	3
2. Caractéristiques générales du parasite	4
2.1. Organisation structurale du parasite	4
2.1.1. Inclusions cytoplasmiques	4
2.1.2. La pellicule	5
2.1.3. Système microtubulaire	5
2.1.4. Complexe apical	5
2.2. Aspect morphologique du parasite	7
2.2.1. Tachyzoïte	7
2.2.2. Bradyzoïte et kyste tissulaire	7
2.2.3. Stades entéro-épithéliaux	7
2.2.3.1. Phase asexuée	7
2.2.3.2. Phase sexuée	8
2.2.4. Sporozoïtes	9
2.3. Cycle évolutif	10
2.4. Aspects phylogénétiques de <i>T. gondii</i>	11
Chapitre II : Pathogénie et réponse immunitaire	13
I. Pathogénie	13
1. Facteurs de pathogénicité	13
1.1. Souche infestante	13
1.2. Stade infestant	13
1.3. Nombre de parasites	13
1.4. Voie de contamination	13
2. Facteurs de réceptivité et de sensibilité de l'hôte	14

2.1. Génétique	14
2.2. Immunitaire	14
3. Pathogénicité de la toxoplasmose	14
II. Réponse immunitaire des petits ruminants contre <i>T. gondii</i>	16
Chapitre III :La toxoplasmose chez les petits ruminants	19
I. Importance de la toxoplasmose	19
1. Importance de la maladie et espèces affectées	19
1.1. Importance médicale et économique	19
1.2 Importance sanitaire	20
2. Répartition géographique	20
II.Epidémiologie	21
1. Epidémiologie descriptive	21
2. Epidémiologie analytique	21
2.1. Populations atteintes	21
2.2. Sources de parasites	22
2.3. Résistance du parasite	23
2.3.1. Résistance des oocystes	23
2.3.2. Résistance des kystes	23
2.3.3.Résistance des tachyzoïtes	23
2.3.4. Modalités de contamination et de transmission	24
2.3.5. Facteurs de risque	24
2.3.5.1. Facteurs de réceptivité	24
2.3.5.2. Facteurs favorisants	25
Chapitre IV : Etude clinique et nécropsique	26
I. Manifestations cliniques	26
1. Toxoplasmose congénitale	26
2. Toxoplasmose acquise	26
II. Lésions	28
1. Lésions macroscopiques	28
1.1. Lésions aiguës	28
1.2. Lésions subaiguës	28
2. Lésions microscopiques	29

Chapitre V : Diagnostic et méthodes de lutte	31
I. Diagnostic biologique de la toxoplasmose	31
1. Diagnostic clinique	31
2. Diagnostic expérimental	32
2.1. Diagnostic parasitologique	32
2.1.1. Isolement de <i>T. gondii</i> (bio-essai)	32
2.1.2. Examen direct des tissus des hôtes intermédiaires (coupes histologiques)	32
2.1.3. Culture cellulaire	32
2.1.4. Méthodes de Polymérase Chain Reaction (PCR)	33
2.2. Épreuves sérologiques	33
2.2.1. Récapitulatif des différentes méthodes	33
2.2.1.1. Test de lyse développé par Sabin et Feldman « Dye Test » (DT)	33
2.2.1.2. Test d'agglutination direct modifiée (MAT)	34
2.2.1.3. L'hémagglutination indirecte (HAI) et le test d'agglutination sur latex indirecte (LAT)	34
2.2.1.4. Réaction de fixation du complément (RFC)	35
2.2.1.5. Immunofluorescence indirecte (IFI)	35
2.2.1.6. Réactions immunoenzymatiques de type ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay)	35
II. Contrôle de l'infection et méthodes de lutte	36
1. Traitement médical	36
2. Prévention	36
2.1. Prophylaxie médicale	36
2.2. Prophylaxie sanitaire	36
2.3. Vaccination	38
2.3.1. Vaccination avec la souche vivante atténuée S48	38
2.3.2. Schéma vaccinal	39
Conclusion	40
Références bibliographiques	41

Liste des figures et tableaux

Figures :

Figures		Page
Figure 1	Photo de rongeurs « <i>Ctenodactylus gundi</i> ».	2
Figure 2	Classification phylogénétique de <i>T. gondii</i>	4
Figure 3	Ultrastructure parasitaire	6
Figure 4	Ultrastructure d'un complexe apical	6
Figure 5	Ultrastructure de <i>T. gondii</i> (Tachyzoïte) Image au microscope électronique à transmission	9
Figure 6	Ultrastructure de <i>T. gondii</i> (Bradyzoïte) Image au microscope électronique à transmission	9
Figure 7	Oocystes de <i>T. gondii</i>	10
Figure 8	Schéma du cycle biologique de <i>T. gondii</i>	11
Figure 9	Tableau clinique de la toxoplasmose chez la brebis en fonction du stade de gestation	16
Figure 10	Schéma représentatif de l'immunité anti-toxoplasmique, humorale et cellulaire, locale et systémique	18
Figure 11	Fœtus momifiés	29
Figure 12	L'infection tardive peut provoquer des fœtus inégaux, un petit faible viable et séropositifs souvent accompagné d'un autre mort, faible ou momifié	29
Figure 13	Tachyzoïtes de <i>T. gondii</i> observés dans décédé de toxoplasmose aiguë	30
Figure 14	Kyste dans de la viande. Coupe anatomo-pathologique	30

Tableaux :

Tableaux		Page
Tableau 1	Résumé des caractéristiques des principaux génotypes de <i>Toxoplasma gondii</i>	12

INTRODUCTION

Introduction

La Toxoplasmose est une protozoose qui tient une place à part du fait de ses conséquences parfois dramatiques chez l'enfant contaminé *in utero*. Ce caractère zoonotique ne doit pas faire oublier qu'elle a aussi une importance économique très grande dans certains pays en raison des avortements des agnelles qu'elle provoque (Greig,1990 ; Nicolas et *al.*, 1978).

La transmission se fait à la suite de l'ingestion, par les herbivores, de la forme ookyste rejetée dans l'environnement par les félins. Ces derniers constituent les hôtes définitifs dans son cycle. Tous les homéothermes, dont les bovins et les petits ruminants, peuvent jouer le rôle d'hôtes intermédiaires (Demard,2009). Le parasite s'enkyste dans les tissus tels que le cerveau, le cœur ou les muscles squelettiques où il demeure quiescent pendant toute la vie de l'hôte. La transmission à l'homme se fait par ingestion d'eau ou d'aliments souillés par les oocystes ou en consommant de la viande peu cuite contenant des kystes tissulaires. La transmission de l'agent par contact avec des placentas a aussi été démontrée mais serait beaucoup moins importante (Bamba et *al.*, 2012).

Par ailleurs, la toxoplasmose est une cause majeure d'avortements chez les petits ruminants. Cette maladie parasitaire est aussi responsable de baisses des performances de reproduction, de résorptions fœtales, de momifications, de mortinatalité et de mortalité néonatales, elle est donc responsable de nombreuses pertes économiques en élevage (Débora et *al.*, 2020).

La toxoplasmose est une infection qui atteint de nombreuses personnes et peut avoir des conséquences sévères chez les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées (Rêgo et *al.*, 2016). L'Algérie fait partie des pays où la prévalence de cette infection est très élevée, la séroprévalence serait autour de 50% (données fournies par le Centre National de Référence de la toxoplasmose, service de biologie parasitaire de l'Institut Pasteur d'Algérie).

Dans ce mémoire nous nous consacrerons à l'étude d'un pathogène abortif chez les petits ruminants, *Toxoplasma gondii* responsable de la toxoplasmose. nous étudierons la bibliographie relative à ce pathogène, en nous concentrant sur la présentation de l'agent étiologique, ses espèces cibles et les sources de contamination, puis en revenant sur la pathogénie et le contrôle de la maladie.

CHAPITRE I

Agent pathogène

I. Historique du parasite :

L'histoire retient principalement les travaux de Charles Nicolle et Louis Herbert Manceaux (Morand-Bui, 2005). *T. gondii* a été isolé pour la première fois en 1908, simultanément par Nicolle et Manceaux, à l'institut Pasteur de Tunis, dans la rate, le foie et le sang d'un rongeur nord-africain, du sud tunisien le gondi (*Ctenodactylus gundi*) (**Figure 1**) et par Splendore, au Brésil, chez un lapin (Splendore, 1909). Les noms de genre et d'espèce du parasite proviennent de sa morphologie (toxoplasma = arc et plasma = forme) et du rongeur chez lequel il a été découvert (Bittame, 2011). Cette découverte fut présentée le 26 octobre 1908 à l'Académie des Sciences de Paris par Laveran. A peu près au même moment, Alfonso Splendore isola également ce parasite à Sao Paulo à la suite de la mort de lapins dans son laboratoire (Morand-Bui, 2005).

Pendant la première moitié du 20^{ème} siècle, plusieurs espèces du genre *Toxoplasma* furent nommées principalement en relation avec les espèces hôtes dans lesquelles ils étaient détectés. Il fallut attendre la fin des années trente pour que des comparaisons biologiques et immunologiques apportent la preuve que plusieurs isolats d'origine animale et humaine étaient en fait *T. gondii* (Sabin, 1939). Ces trente dernières années *T. gondii* a été généralement considérée comme la seule espèce valide du genre *Toxoplasma*. Plus récemment, des études épidémiologiques moléculaires ont mis en évidence qu'il existe au moins deux lignées clones dans *T. gondii*, l'une comprenant des souches virulentes chez les souris, et l'autre comprenant des souches qui ne le sont pas (Burnet, 2007).



Figure 1 : Photo de rongeurs « *Ctenodactylus gundi* ». (Dardé et al 1992).

Agent pathogène

II. *Toxoplasma gondii* :

1. Phylogénie du parasite : *Toxoplasma gondii* : seul représentant du genre

Les **protozoaires** constituent un sous-règne des **protistes** (êtres unicellulaires eucaryotes), à paroi non cellulosique, souvent mobiles et à développement hétérotrophe. On reconnaît actuellement 7 embranchements de protistes « de type protozoaire », dont 5 intéressent la parasitologie vétérinaire.

Tous parasites intracellulaire obligatoires, caractérisés par l'absence d'organites locomoteurs et par un complexe apical (à l'origine de la dénomination *Apicomplexa*) présent à certains stades, situé à l'extrémité antérieure et constituant apparemment un organe de pénétration dans une cellule-hôte (LE CORRE, 2012).

Toxoplasma gondii est l'agent de la toxoplasmose, parasitose cosmopolite (Bertranpetit,2016). *T. gondii* est un protozoaire opportuniste intracellulaire strict (Morand-Bui, 2005). Il est obligatoirement intracellulaire car il dépend de la cellule-hôte pour un certain nombre de nutriments essentiels pour lesquels il ne dispose pas de voie métabolique propre, appartenant au phylum des Apicomplexa, seule espèce du genre *Toxoplasma* (LE CORRE, 2012). Ce phylum qui est caractérisé par la présence d'un « complexe apical » permettant l'entrée active du parasite dans les cellules hôtes, appartient au super-phylum des *Alvéolata* (**Figure 2**) dont la caractéristique principale est la présence de saccules membranaires à l'intérieur de la cellule parasitaire et décrits sous le nom de « complexe membranaire interne » (Bittame,2011).

La position systématique de *Toxoplasma gondii* est (Levine *et al* 1980):

Embranchement : *PROTOZOA*

Phylum : *APICOMPLEXA*

Classe : *SPOROZOEA*

Sous-classe : *COCCIDIA*

Ordre : *EUCOCCIDIIDA*

Sous-ordre : *EIMERIINA*

Famille : *SARCOCYSTIDAE*

Sous-famille : *TOXOPLASAUTINAE*

Genre : *TOXOPLASMA*

Espèce : *GONDII*

Agent pathogène

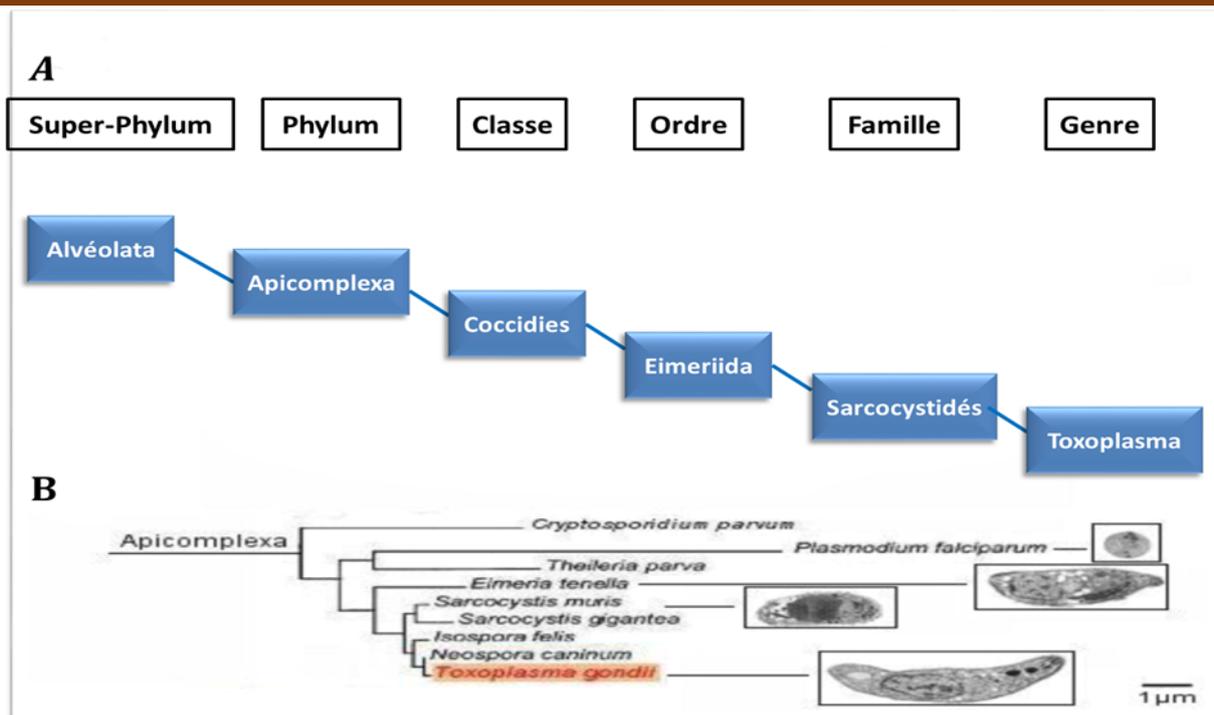


Figure 2 : Classification phylogénétique de *T. gondii*. **(A)** Le graphe place le phylum des *Apicomplexa* parmi les eucaryotes, d'après (LE CORRE, 2012). **(B)** Quelques espèces d'*Apicomplexa*, d'après (Zhu et al., 2000).

2. Caractéristiques générales du parasite :

2.1. Organisation structurale du parasite :

La cellule du zoïte de *Toxoplasma gondii*, forme infectieuse des différents stades de développement : tachyzoïte, bradyzoïte ou sporozoïte (ACHAROU, 1992), selon qu'il se trouve dans un hôte intermédiaire ou dans un hôte définitif, chez qui il effectue un cycle coccidien (Magali, 2002), est de forme arquée, longue de 6 à 8 µm et large de 2 à 3 µm, avec une extrémité postérieure arrondie et une apicale plus effilée.

T. gondii est autonome pour la plupart de ses besoins de synthèse et de transport. Comme toute cellule eucaryote, *T. gondii* possède toute la machinerie nécessaire à la synthèse et au transport de protéines (Ruffiot, 2007). Ceci comprend :

2.1.1. Inclusions cytoplasmiques :

Au niveau du cytoplasme, on retrouve les inclusions classiques d'une cellule eucaryote : Une abondance de ribosomes dans toute la masse cytoplasmique ; un noyau sphérique dans la moitié postérieure de la cellule (chez les bradyzoïtes, il est quasiment à l'extrémité postérieure).

A l'avant du noyau, se trouve l'appareil de Golgi dont les saccules aplatis et empilés dérivent soit de l'enveloppe nucléaire soit de l'ergastoplasme (ACHAROU, 1992), ainsi qu'une mitochondrie unique inhabituelle parmi les eucaryotes, dont le rôle n'est pas bien compris

Agent pathogène

(Köhler, 2006). On trouve également un réticulum endoplasmique (ER) périnucléaire, on peut aussi rencontrer dans ce cytoplasme des vésicules à parois multiples décrites comme "vésicules plurimembranaires" et dont la fonction n'est pas connue (ACHAROU,1992).

2.1.2. La pellicule :

La masse cytoplasmique est enveloppée par une paroi ou pellicule composée d'une partie externe, membrane plasmique (le plasmalemme) et d'un complexe membranaire interne. Le plasmalemme est une membrane de type classique. Le complexe membranaire interne double le plasmalemme sur la face cytoplasmique (**figure 3. A**).

Le micropore, structure proche du cytostome, est quant à lui formé par l'invagination de la membrane externe de la pellicule et a comme fonction l'endocytose : des micropores sont présents latéralement entre les anneaux polaires au niveau du pôle antérieur et un pore postérieur est présent au niveau du pôle postérieur (**figure 3. B**) (NICHOLS et *al.*, 1994).

2.1.3. Système microtubulaire :

Un système de microtubules (protéines contractiles), en nombre de vingt-deux chez *Toxoplasma gondii* est mis en évidence chez tous les stades mobiles des sporozoaires. Il jouerait un rôle dans la mobilité ou ferait partie du cytosquelette. Issus d'un anneau dense (anneau polaire), situé à la base du conoïde (**figure4**), les microtubules parcourent longitudinalement la pellicule sur la face cytoplasmique jusqu'au tiers postérieur du zoïte, jouent un rôle de soutien (BOISSON, 2001).

2.1.4. Complexe apical : (figure4)

La partie antérieure contient une structure typique des *Apicomplexa* : le complexe apical. C'est l'ensemble des organites regroupés dans la région antérieure de toutes les formes infectieuses, qui participe à la mobilité du parasite et à sa pénétration dans les cellules (ALERTE, 2008) Ce complexe interne est une juxtaposition de vésicules intramembranaires aplaties, arrangées en plaques longitudinales insérées sur une plaque unique tronc-conique dans la région apicale qui constitue vers l'apex la "cape apicale" anneau apical (ACHAROU, 1992).

Il y a, au pôle apical, un épaissement de la membrane interne, l'anneau apical 1, qui entoure six à huit microtubules en bobine. L'anneau apical 2, quant à lui, est la base de vingt-deux microtubules couvrant la quasi-totalité de la longueur de la cellule juste en dessous de la membrane interne. De plus, deux microtubules internes terminent la structure, appelée conoïde. Au final, ces microtubules forment une sorte de cage thoracique en légère spirale. Le conoïde participe à la mobilité du toxoplasme. En effet, le conoïde peut tourner, basculer, s'étendre ou encore se rétracter afin de permettre au parasite de pénétrer la cellule hôte. Le conoïde est un

Agent pathogène

assemblage de structures, enroulées et décrivant un tronc de cône qui surmonte l'anneau dense (anneau polaire) d'où partent les microtubules sous-pelliculaires. Toutes les plaques convergent vers l'extrémité postérieure. L'anneau polaire, fixe les microtubules et les micronèmes à la membrane interne et intervient dans le mécanisme d'action du conoïde (BOISSON, 2001).

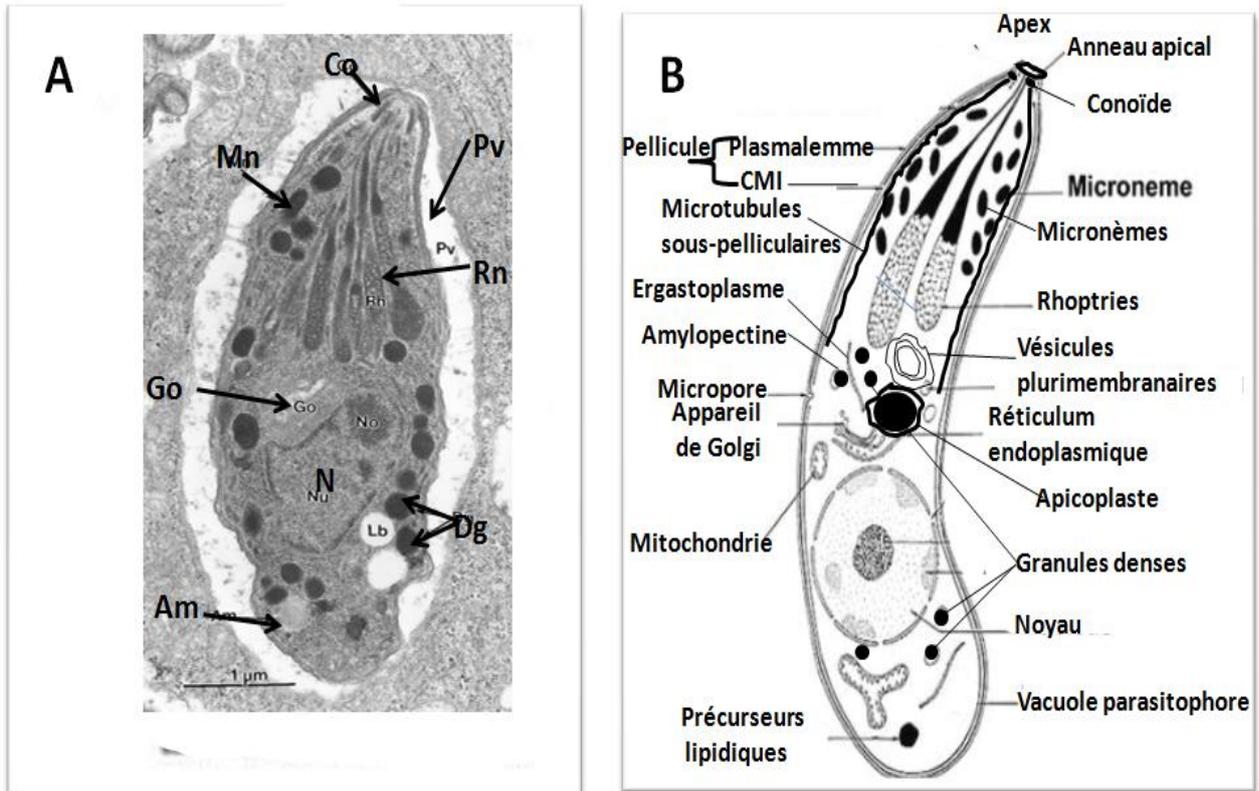


Figure 3 : Ultrastructure parasitaire. **(A)** Image au microscope électronique à transmission, barre 0.8µm, d'après (Dubey et Beattie,1988). **N** noyau, **Co** conoïde, **Dg** granules denses, **Mn** micronème, **Pv** vacuole parasitophore, **Rh** rhoptries, **Go** appareil de golgi, **Am** amylopectine. **(B)** Schéma structural du parasite, d'après (Dubey et al., 1998).

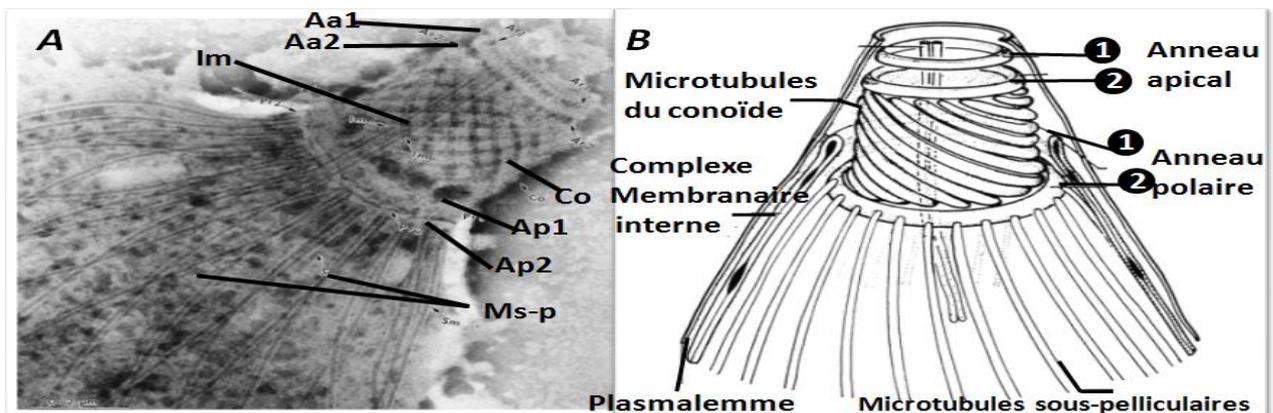


Figure 4 : Ultrastructure d'un complexe apical. **(A)** Image au microscope électronique à transmission, barre 1µm, d'après. **Co** conoïde, **Ap** anneau polaire, **Aa** anneau apical, **ms-p** microtubules sous-pelliculaires, **Im** microtubules internes, d'après (Dubey et Beattie,1988). **(B)** Schéma structural d'un complexe apical de *Toxoplasma gondii*, d'après (Dubey et al, 1998).

Agent pathogène

2.2. Aspect morphologique du parasite :

Le toxoplasme présente au cours de son cycle 3 stades infectieux : les tachyzoïtes, les bradyzoïtes et les sporozoïtes : tachyzoïtes, forme de multiplication rapide dans les phases aiguës de l'infection ; bradyzoïtes au sein de kystes dans les tissus ; oocystes (LE CORRE, 2012).

2.2.1. Tachyzoïte :

Ce stade est également nommé trophozoïte, endodyozoïte ou endozoïte. Il a la forme d'un croissant (d'où le genre *Toxoplasma* de toxo, l'arc) de 6 à 8 µm de long sur 3 à 4 µm de large (DEROUIN, 2005). Son extrémité postérieure est arrondie tandis que l'extrémité antérieure effilée (ou conoïdale), présente l'appareil apical de pénétration appelé complexe apical. Le tachyzoïte contient de nombreux organites mis en évidence par microscopie électronique tels qu'un noyau, des mitochondries, un réticulum endoplasmique granuleux, un complexe de Golgi, un apicoplaste, des centrioles ou un conoïde. Seul un noyau volumineux en position centrale est visible au microscope optique et occupe le tiers de la cellule (**figure 5**)

(LE CORRE, 2012).

2.2.2. Bradyzoïte et kyste tissulaire :

Le stade bradyzoïte est également nommé cystozoïte. Sous la pression de la réponse immunitaire et inflammatoire de l'hôte infesté, la prolifération se ralentit et l'on passe à la phase kystique, qui reste intracellulaire, une interconversion se produit transformant les tachyzoïtes en bradyzoïtes (dès 6 jours post-infection *in vivo*). L'élément déclenchant cette différenciation est le stress environnemental et immunologique ressenti par le tachyzoïte. Cette transformation s'accompagne de modifications de la membrane de la vacuole parasitophore, dont la membrane et la matrice entre les bradyzoïtes s'épaississent, par dépôt d'un matériel granulaire dense aux électrons. Ainsi se constitue le *kyste toxoplasmique* (**figure6**)

(LECORRE, 2012).

2.2.3. Stades entéro-épithéliaux :

2.2.3.1. Phase asexuée :

▪ Lors du cycle entéro-épithélial :

L'infestation de l'hôte définitif, qui peut être due à toutes les formes infestantes, commence par la pénétration des toxoplasmes à l'intérieur des cellules de l'intestin grêle ; cela a pour conséquence le développement de nombreuses générations de toxoplasmes dont cinq types morphologiques ont été différenciés avant le début de la gamétogonie. Ces types morphologiques sont nommés de A à E et pas par génération car il y a plusieurs générations dans chaque type.

Agent pathogène

Le type D qui correspond aux formes tardives, a été la plus étudiée. Elles se reproduisent par une forme particulière de schizogonie. C'est un type de division qui ne se déroule qu'au cours du cycle coccidien dans les entérocytes et à l'intérieur de la vacuole parasitophore (Kalambhe et al., 2017).

Le noyau de la cellule mère appelé schizonte se divise par endopolygenie en nombreux noyaux-fils séparés au moins deux fois avant le début de la division cytoplasmique, avant ou au moment de la dernière division nucléaire, cette multiplication entraîne une dilatation de la vacuole parasitophore, la compression des éléments cellulaires et enfin l'éclatement de l'entérocyte qui libère alors de nombreux schizontes ; ces derniers vont alors parasiter d'autres entérocytes et subir de nouvelles schizogonies . La formation de la cellule fille ou mérozoïte débute près du centre du schizonte par le développement de l'ébauche d'un mérozoïte bombé (Chalhoub, 2012).

▪ Lors du cycle extra-intestinal :

Dans la vésicule parasitophore de la cellule hôte, il y a formation d'ébauches de cellules filles par endodyogenie. Ce processus est très rapide, c'est pourquoi les endodyozoïtes ainsi formés ont été appelés par Frenkel, en 1973, "tachyzoïtes" (*tachus* = rapide) : les tachyzoïtes sont donc les formes de multiplications rapides du parasite. Ce phénomène se poursuit à l'intérieur de la vacuole de la cellule hôte. Des multiplications successives aboutissent à la formation des pseudokystes dont la paroi est fine. La membrane finit par éclater et les tachyzoïtes sont libérées et peuvent alors parasiter d'autres cellules de l'hôte (intermédiaire ou même définitifs) (Chalhoub, 2012).

2.2.3.2. Phase sexuée

Les gamontes sont certainement les produits des schizontes de type D et E.

Les gamontes femelles ou macrogamontes sont subsphériques. Les gamontes mâles ou microgamontes sont ellipsoïdes. La microgamétogénèse passe par une phase de division nucléaire produisant de 10 à 21 noyaux à partir d'un microgamonte. Les noyaux vont dans une protubérance de la pellicule du microgamonte. Un ou deux corps résiduels persistent dans le microgamonte après la division avec les microgamètes.

Les microgamètes sont allongés et sont composés pour l'essentiel de matériel nucléaire. Deux pôles sont bien différenciés : le pôle antérieur, une structure pointue appelée acrosome, dans lequel se trouve deux corps basaux qui servent d'origine à deux long flagelles formant le pôle postérieur. On trouve également une grosse mitochondrie entre les corps basaux et le noyau, ainsi que 5 microtubules partant du noyau. Grâce à leurs flagelles, les microgamètes se

Agent pathogène

déplacent et fécondent les macrogamètes, formant ainsi un zygote. Après fécondation, une paroi est formée autour d'ookyste. Les cellules épithéliales infectées se rompent et libèrent ainsi les ookystes dans la lumière intestinale (Dabritz et Miller, 2007).

2.2.4. Sporozoïtes :

Ces derniers sont les éléments infectants présents dans les oocystes sporulés et issus de la reproduction sexuée du parasite chez l'hôte définitif. Les sporozoïtes (**figure 7**) sont peu différents en microscope optique et électronique des autres stades infectants. Ils sont capables également de pénétrer activement dans les cellules des hôtes intermédiaires, par un processus légèrement différent de celui des tachyzoïtes. Ils mesurent $2 \times 6-8 \mu\text{m}$. Le noyau est subterminal. Micronèmes, rhoptries et granules amylopectiniques sont présents en grand nombre dans les sporozoïtes qui sont donc des structures très proches des tachyzoïtes (Daudet, 2007).

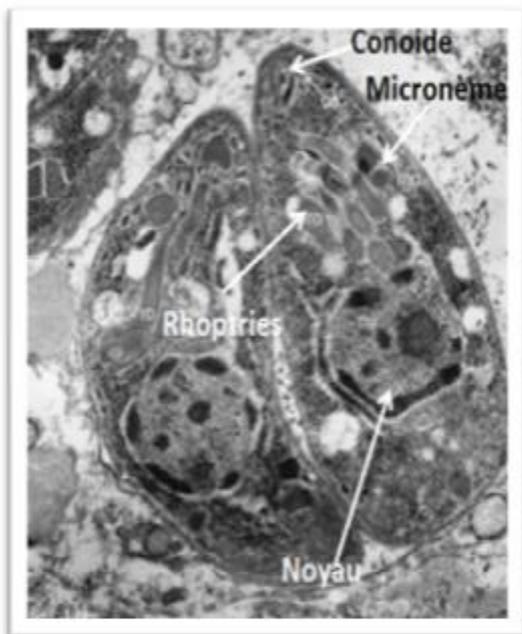


Figure 5 : Ultrastructure de *T. gondii* (Tachyzoïte), Image au microscope électronique à transmission D'après (Dubey, 1998)

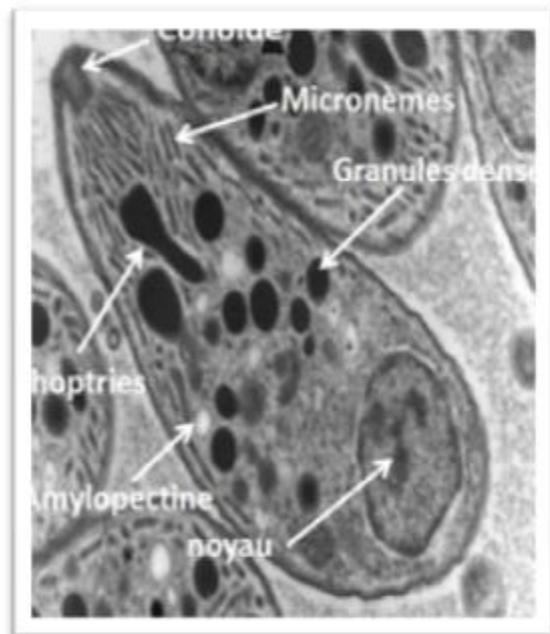


Figure 6: Ultrastructure de *T. gondii* (Bradyzoïte), Image au microscope électronique à transmission D'après (Dubey, 1998)

Agent pathogène

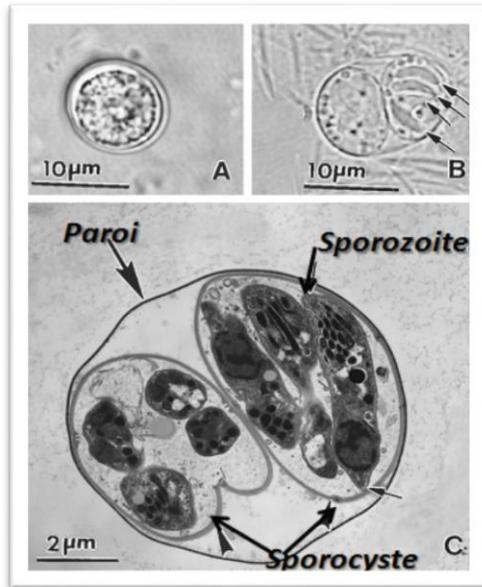


Figure 7 : Oocystes de *T. gondii*. **(A)** oocyste non sporulé, une masse unique, le sporocyste. **(B)** oocyste sporulé contenant deux sporocystes **(C)** Micrographie électronique d'un oocyste sporulé 4 sporozoïtes sont visibles dans l'un des sporocystes, d'après (Dubey, 1998).

2.3. Cycle évolutif :

T. gondii développe un cycle évolutif incomplet composé d'une phase de multiplication asexuée (sporogonie ou mérogonie), chez l'hôte définitif, le chat et les félinés. *T. gondii* peut par contre, développer un cycle évolutif complet comprenant une phase de multiplication sexuée (gamogonie) dans les cellules épithéliales de l'intestin des félinés et une phase asexuée. La description du cycle doit passer par l'hôte qui héberge le parasite car il n'est pas le même chez les félinés et chez les autres animaux (Demard, 2009).

Le toxoplasme est un parasite intracellulaire à cycle hétéroxène qui implique la transmission entre hôtes par des stades spécialisés pour l'invasion :

- Le stade tachyzoïte, forme proliférative infectieuse chez l'hôte intermédiaire, se développe dans des vacuoles transitoires qui peuvent contenir jusqu'à 128 parasites.
- Le stade bradyzoïte, chez l'hôte intermédiaire, est contenu dans des kystes intracellulaires qui mesurent environ 100µm de diamètre et contiennent plusieurs milliers de parasites.
- Le stade mérozoïte, chez l'hôte définitif, est le seul stade capable de reproduction sexuée.
- Le stade sporozoïte, résultat de la reproduction sexuée chez l'hôte définitif, est libéré dans l'environnement avec les fèces du chat dans des oocystes de 10 à 15 µm de diamètre qui contiennent 8 sporozoïtes (**figure 8**) (Débora et *al.*, 2020).

Agent pathogène

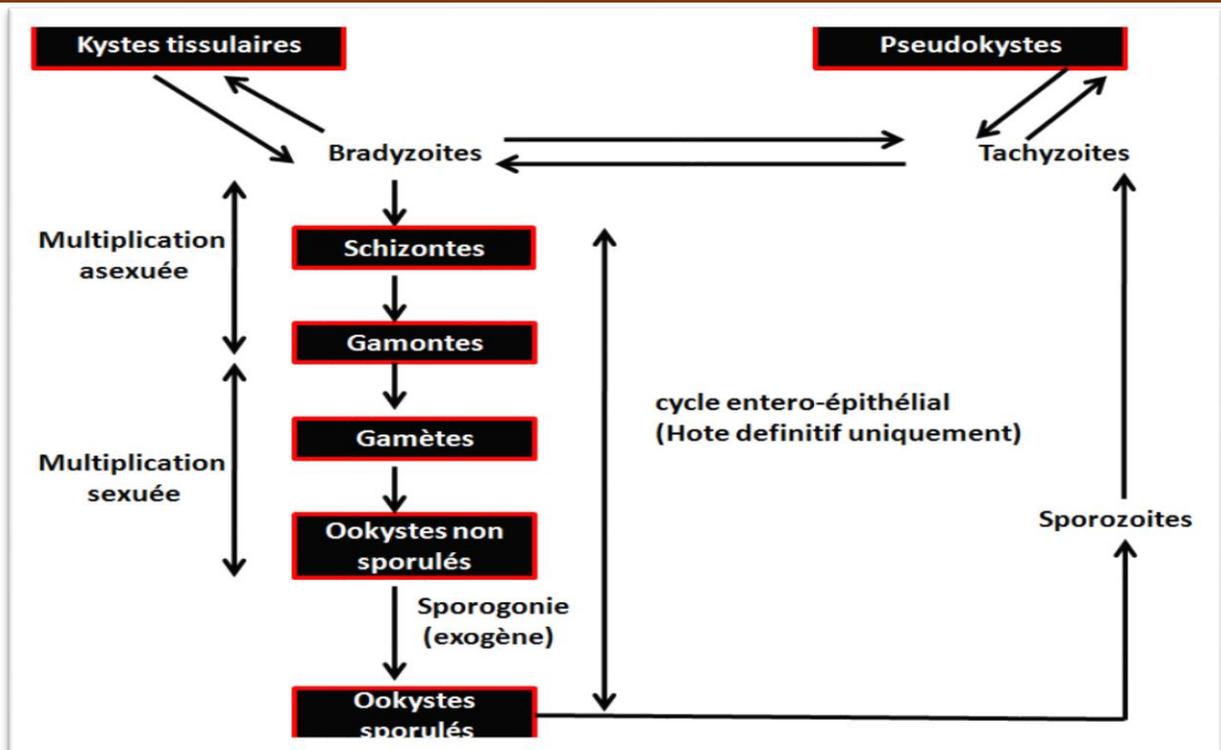


Figure 8 : Schéma du cycle biologique de *T. gondii*, d'après (Demard, 2009).

2.4. Aspects phylogénétiques de *T. gondii* :

De nombreuses études ont été menées sur le génome du toxoplasme, de nombreux typages ont été effectués, les techniques les plus récentes étant l'analyse des microsatellites. Son génome a eu une taille de 65 Mb réparti sur 12 chromosomes (DE. Waal, 2010).

Bien qu'une seule espèce, *T. gondii*, soit décrite au sein du genre *Toxoplasma*, plus de 290 isolats (avec données cliniques) ou souches ont bénéficié à ce jour, d'analyses génotypiques. La pathogénicité de ces souches a été définie par l'étude de leur virulence chez la souris, notamment par la détermination des doses minimales de parasites entraînant la mort de 50% ou de 100% des animaux (DL50 et DL100). Selon l'analyse basée sur les séquences d'introns, la majorité (>95%) des isolats existant se classent en 11 haplotypes, dont 3 types sont prédominants. Le typage a dégagé trois génotypes principaux (I, II et III) ont été identifiés en Europe et en Amérique du Nord, équivalents à trois lignées clonales, stables dans le temps et l'espace. Ces 3 types ne diffèrent génétiquement entre eux, que très peu (moins de 1% de différences génétiques). Les différences entre les principaux types de parasites sont décrites dans le (Tableau.1) (Diaz, 2013).

Agent pathogène

Tableau .1 : Caractéristiques des principaux génotypes de *Toxoplasma gondii* (Diaz, 2013).

Type I	Type II	Type III	Génotypes recombinants ou avec allèles atypiques
<ul style="list-style-type: none"> ▪ rarement isolé (\cong 10% des souches) ▪ très virulent pour la souris (DL100 = 1 tachyzoïte, décès en moins de 10 jours, Parasitémie élevée, pas de kystes), mais non virulent chez le rat ▪ multiplication rapide des tachyzoïtes in vitro (environ 3 fois plus rapide que celle des Souches de type II ou III, peu de transformation en bradyzoïtes et de formation de kystes ▪ capacités de migration et de transmigraton à travers des barrières biologiques in vivo Supérieures à celles des types II et III. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ le plus fréquent (homme, animaux domestiques) (\cong 80% des souches humaines en France) ▪ non-virulent pour la souris (DL100 \geq 103 formations de kystes) ▪ formation plus facile de bradyzoïtes et kystes in vitro ▪ capacités de migration et de transmigraton à travers des barrières biologiques in vivo inférieures à celles du type I. ▪ sécrétion contrôlée et protectrice d'IFN-γ chez la souris. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ virulence intermédiaire pour la souris. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ plus souvent isolés dans des circonstances épidémiologiques particulières (animaux, Biotopes sauvages). • plus virulents chez la souris que le type II.

CHAPITRE II

Pathogénie et réponse immunitaire

I. Pathogénie :

1. Facteurs de pathogénicité :

Quatre facteurs parasitaires peuvent être évoqués pour expliquer des différences de pathogénicité : la souche infectante, le stade (oocyste/ kyste), le nombre de parasites transmis (inoculum), la voie de contamination. Il est difficile parfois de faire la part de chacun de ces facteurs, d'autant que la virulence observée est également dépendante de l'hôte (Dubey, 2009).

1.1. Souche infectante :

Le génotype de la souche infectante est l'élément majeur influençant la pathogénicité chez la souris. Le phénotype « virulence pour la souris » pourrait être associé en partie à des gènes situés sur le chromosome VII du toxoplasme (Dubey, 2009). La virulence de la souche infectante a été très étudiée chez la souris. Le phénotype « virulence pour la souris » a été relié pour 50% à des gènes du chromosome VII et pour 10% à des gènes du chromosome V. Considérant qu'une souche est jugée comme virulente lorsque la DL100 est de 1 tachyzoïte inoculé en intrapéritonéal et comme non virulente lorsque la DL100 est supérieure à 10^3 tachyzoïtes inoculés en intrapéritonéal, les souches de type I sont virulentes, celles de type II ne sont pas virulentes et celles de type III sont intermédiaires (Endrias Zewdu et *al.*, 2014).

1.2. Stade infectant :

Un seul oocyste suffit à provoquer une infection chez les souris. L'infection expérimentale des souris ou des rats par ingestion d'oocystes (souche M-7741, type III) est responsable d'une mortalité plus précoce que l'infection par ingestion de kystes. L'ingestion de bradyzoïtes est moins infectante et moins pathogène que celle d'oocystes et ce quel que soit la dose.

1.3. Nombre de parasites :

Chez le rat, comme chez la souris, la pathogénicité est dose dépendante. L'inoculum ne joue toutefois pas de rôle pour les souches de type I par voie intrapéritonéale chez la souris : elles sont associées à une mortalité de 100 % à partir de 1 tachyzoïte inoculé.

1.4. Voie de contamination :

L'importance de la souche de contamination est mineure car la contamination se fait très majoritairement par voie orale. Cependant, il a été montré que les souris infectées par voie orale avec des oocystes meurent plus rapidement que celles inoculées par le même stade parasitaire par voie intrapéritonéale (Garcia-Bocanegra et *al.*, 2013).

Pathogénie et réponse immunitaire

2. Facteurs de réceptivité et de sensibilité de l'hôte :

2.1. Génétique :

Leur rôle a été suspecté, par l'observation d'une mortalité différente chez des souris de différentes lignées infectées par un même inoculum, les souris CBA/Ca étant sensibles et les BALB/c résistantes. Par la suite, plusieurs études réalisées sur des souris congéniques et recombinantes ont permis de montrer que le développement d'encéphalite toxoplasmique chez la souris était régulé par un ou plusieurs gènes situés dans la région D du complexe majeur d'histocompatibilité de la souris (complexe H-2). Les souris qui ont l'haplotype *d* dans la région D sont résistantes au développement d'une encéphalite toxoplasmique alors que celles qui ont les haplotypes *b* ou *k* sont sensibles (Gharekhani, 2013).

2.2. Immunitaire :

Les caractéristiques de la souche infectante influencent également la réponse immunitaire de la souris infectée : les souches de type I provoquent un excès de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires en partie à l'origine de la sévérité des manifestations cliniques alors que la sécrétion contrôlée d'IFN- γ au cours de l'infection par une souche de type II a un rôle protecteur. Les souches de type II provoquent une induction précoce de la sécrétion d'IL-12 par les macrophages (Gomes et *al.*, 2012).

Le système immunitaire joue un rôle primordial dans la lutte contre la multiplication des tachyzoïtes et le contrôle de l'infection latente chronique représentée par le stade kystique. Cependant, différents facteurs endogènes ou exogènes peuvent déprimer ce système immunitaire et empêcher le passage de la phase aiguë active de l'infection à la phase latente chronique (Les maladies, stress...etc.) (Chalhoub, 2012).

3. Pathogénicité de la toxoplasmose :

La toxoplasmose est dans la majorité des cas, une infection bénigne. L'infection par *T. gondii* présente deux phases : **Une phase aiguë** (forme tachyzoïte proliférative) lors du premier contact entre l'hôte et le parasite (primo-infection), qui est endiguée par la réponse immunitaire de l'hôte et est généralement bénigne, suivie d'**une phase chronique** asymptomatique (forme bradyzoïte enkystée) qui provoque peu d'effets connus et stimule une immunité protectrice contre une réinfection. C'est la forme latente de la toxoplasmose (Halova et *al.* 2012).

La pénétration de *T. gondii* dans la cellule-hôte ne résulte pas d'une phagocytose mais de l'activité même du parasite : il induit ainsi la formation d'un nouveau compartiment cellulaire (la vacuole parasitophore) en générant lui-même l'énergie nécessaire à l'internalisation. La vacuole

Pathogénie et réponse immunitaire

parasitophore est formée en quelques secondes et le parasite entame alors une multiplication (Chalhoub, 2012).

Lors de la primo-infection, une fois ingéré par l'hôte intermédiaire la paroi des oocystes est lysée dans l'intestin, les toxoplasmes libérés pénètrent activement dans l'épithélium des cellules de l'intestin grêle grâce à son appareil apical (Hecker et *al.*, 2013), le parasite va passer dans la *lamina propria* intestinale et gagner les nœuds lymphatiques mésentériques (Chalhoub, 2012). Les ookystes sporulés ingérés par une brebis non immune sont digérés dans l'intestin grêle, libérant les 8 sporozoïtes. Des tachyzoïtes sont repérables quatre jours après l'infection dans des nœuds lymphatiques mésentériques, où il y'a multiplication (**atteinte digestive**) Il s'y multiplie alors par endodyogénie, qui rappelons-le, est un mode de division asexuée par division d'une cellule mère en deux cellules filles et qui se termine par la destruction de la cellule hôte. Cela engendre donc des lésions épithéliales à l'origine des signes digestifs pouvant apparaître lors de toxoplasmose aiguë, tels que la diarrhée. Après multiplication active, les tachyzoïtes libérés diffusent par voie sanguine et lymphatique (**Diffusion lymphatique et sanguine**) et sont ainsi disséminés dans les organes extra-intestinaux. La durée de cette parasitémie est mal connue et dépendante de la souche infectante. La parasitémie ultérieure dure du 5^{ème} au 12^{ème} jour post infection, et permet au parasite d'atteindre les organes cibles ; cœur, langue, intestin, foie, utérus. La parasitémie peut être plus prolongée dans les formes sévères de toxoplasmoses dues à des souches atypiques. Ils prolifèrent au rythme d'une division toutes les 4-5 heures pour les souches virulentes, toutes les 7 à 15 heures pour les souches moins virulentes. La diffusion par voie lymphatique conduit à une hyperplasie des plaques de Peyer puis secondairement à des hyperplasies lymphatiques diffuses (Heidari et *al.*, 2013).

La quasi-totalité des types cellulaires peut être parasitée (**diffusion tissulaire**) (presque toutes les cellules nucléées de tous les tissus) ; à l'exception des cellules anucléées (hématies matures des mammifères) et de cellules de quelques tissus (ostéoblastes des tissus osseux notamment). Cependant, les cellules de certains tissus apparaissent comme des cibles préférentielles ; les cellules du système de phagocytose mononucléée (histiocytes, macrophages spécifiques des différents tissus de l'organisme), les cellules des tissus intraoculaires (iris, corps ciliaire, choroïde et rétine), pulmonaires, hépatiques, pancréatiques, spléniques, nerveux centraux et musculaires (lisses et striés, squelettiques et myocardiques), cerveau (Hitt et Filice, 1992).

Pathogénie et réponse immunitaire

Par leur capacité d'invasion, de réplication et de lyse cellulaire, les tachyzoïtes sont responsables de l'essentiel de la pathologie de la toxoplasmose. Il se multiplie alors intensément sous la forme tachyzoïtique. Le parasite disséminé par la circulation générale vers les différents tissus cibles, va alors se multiplier dans les cellules de ces tissus, causer leur éclatement et donc leur mort (lésions de nécrose).

La mise en place de la réponse immunitaire protectrice entraîne une disparition de la parasitémie et l'enkystement du parasite. La brebis héberge alors des bradyzoïtes et s'immunise. Des kystes contenant des bradyzoïtes peuvent se former dans tous les organes (poumons, foie, reins...etc.) et pouvant rester en place pendant des années mais ne persisteraient que dans les organes possédant des cellules à longues durées de vie ou moins exposées à la réponse immunitaire (cerveau, œil), les kystes persiste préférentiellement dans certains organes : le myocarde, les muscles squelettiques, le cerveau et l'œil (Huang et *al.*, 2010).

Les conséquences de l'infection peuvent devenir sévères et sa manifestation clinique dépend du stade de gestation (**Figure 9**).

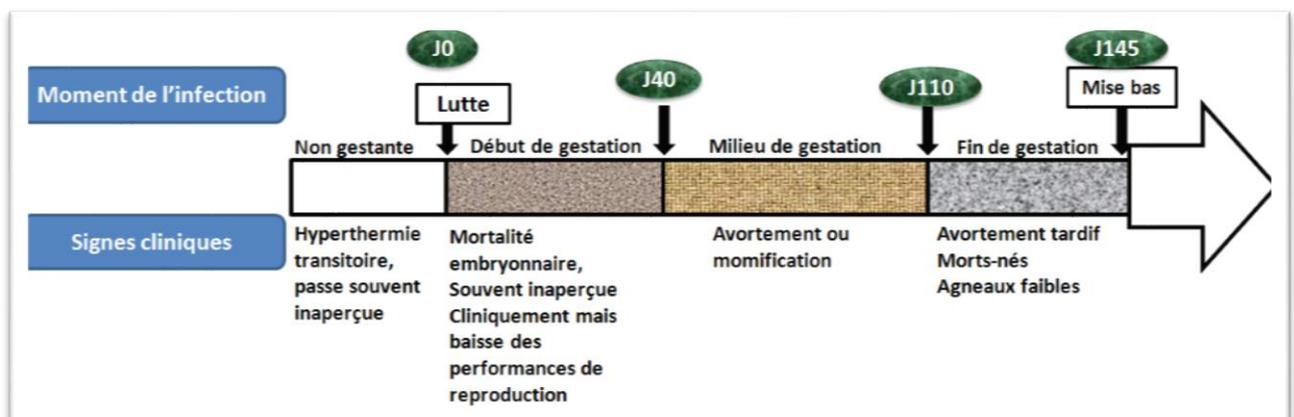


Figure 9 : Tableau clinique de la toxoplasmose chez la brebis en fonction du stade de gestation d'après (Jiménez-Martín et *al.*, 2020).

II. Réponse immunitaire à *T. gondii* : (Figure 10)

L'infection toxoplasmique génère une réponse humorale et cellulaire intense, permettant le contrôle de la phase initiale de dissémination parasitaire (aigue) ou des réactivations kystiques (chronique) et le maintien d'une immunité protégeant de la réinfection. Cette immunité protectrice ne semble pas totale car des cas d'infections mixtes par des souches de génotypes différents semblent possibles et des réinfections expérimentales ont été décrites avec des souches différentes de la souche infectante initiale (Johnson et *al.*, 2002).

Pathogénie et réponse immunitaire

Une immunité acquise se développe et marque la fin de la phase de prolifération aiguë. Elle est de nature à la fois cellulaire et humorale, d'abord à immunoglobulines de type M (IgM), puis à immunoglobulines de type G (IgG), et se maintient pendant toute la phase latente.

Chez les animaux on sait que l'immunité persiste au moins 6 ans chez les chats, par contre chez les bovins il y a perte d'anticorps : l'espèce est peu sensible, les animaux se débarrassent de l'infection et perdent ensuite leurs anticorps qui ne sont pas renouvelés.

Une baisse de l'immunité (corticothérapie, gestation...) peut réveiller l'infection (réinfection) et provoquer la réapparition de tachyzoïtes. Il existe des phénomènes d'hypersensibilité, surtout de type retardé, lors d'infections latentes : la rupture d'un kyste entraîne la libération d'antigènes, d'où la destruction des cellules voisines non parasitées ; dans les formes aiguës, seules les cellules infectées sont détruites. Cela provoque une nécrose tissulaire avec une forte inflammation locale.

D'un point de vue immunopathologique soit il y a production d'auto-anticorps, expliquant en particulier certains troubles oculaires. Soit on observe également un effet immunosuppresseur, entraînant une baisse de l'immunité humorale vis-à-vis de divers antigènes.

Le toxoplasme présente plusieurs fractions antigéniques (membranaires, cytoplasmiques, mixtes, métaboliques). L'immunité humorale est stimulée par les antigènes de surface présents sur les tachyzoïtes (les cinq principaux étant Ag1, Ag2, A12, Ag5 et P30 ainsi qu'une glycoprotéine) ainsi que par les antigènes cytoplasmiques (nommés Ag3, Ag7 et Ag5). Ces antigènes sont à l'origine de la production d'immunoglobulines M et G et dans une moindre mesure les IgE et IgA (Johnson et *al.*, 2002). La mise en place de cette réponse immunitaire permet de lutter contre la prolifération du parasite et contre une réinfection mais ne permet pas d'empêcher la formation de kystes tissulaires.

Les IgM ont un rôle en phase aiguë car, en se liant aux tachyzoïtes, ils préviennent l'infestation cellulaire. Les IgG, produit plus tardivement mais pendant plus longtemps que les IgM, permettent de neutraliser et de lyser les toxoplasmes. En effet, la lyse des tachyzoïtes a été réussie *in vitro* par mise en contact de ces derniers avec du sérum immun, un facteur d'activation (un activateur du complément par la voie classique C1-C9), du magnésium et du calcium. Cependant ces anticorps ne peuvent avoir une action que sur les tachyzoïtes libres circulant, ce qui confère à l'immunité humorale un rôle limité. Les anticorps permettent évidemment de diagnostiquer indirectement la maladie (Judith, 2003).

Pathogénie et réponse immunitaire

Toutefois, les anticorps semblent ne jouer qu'un rôle mineur dans la résistance du fait de la localisation intracellulaire du parasite, bien que certaines études suggèrent qu'ils puissent contribuer à l'acquisition de cette résistance. Cependant, des études ont montré que les lymphocytes B joueraient un rôle important dans un modèle murin déficient en lymphocytes B et dans un modèle de vaccination employant le même modèle murin. Toutefois cette importance varierait en fonction de la nature de la souche infectante (Kasper et *al.*, 2004).

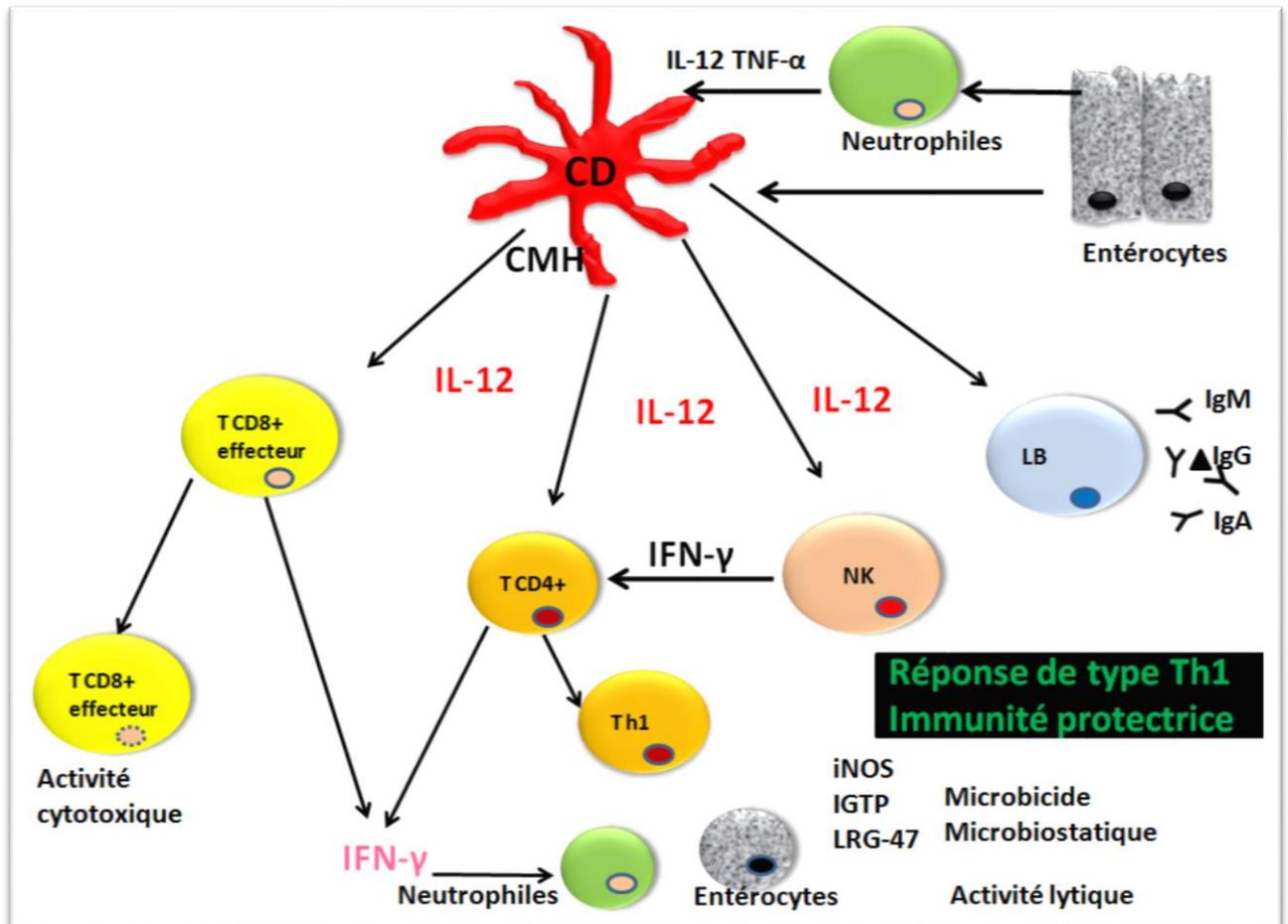


Figure 10 : Schéma représentatif de l'immunité anti-toxoplasmique, humorale et cellulaire, locale et systémique, d'après (Kasper et *al.*, 2004).

CHAPITRE

III

La toxoplasmose chez les petits ruminants

I. Importance de la toxoplasmose :

1. Importance de la maladie et espèces affectées :

La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite due à des protozoaires Apicomplexa appartenant au genre *Toxoplasma*, présente préférentiellement dans des lieux à climat chaud et humide, ainsi qu'à basse altitude. Le parasite infecte le plus souvent des animaux à sang chaud. Tous les vertébrés homéothermes, mammifères et oiseaux, y compris l'Homme peuvent être infestés par le toxoplasme, mais son hôte définitif est un félin.

- Chez l'Homme, une infection par *Toxoplasma gondii* est le plus souvent bénigne chez des individus immunocompétents. Par contre des formes plus graves peuvent être observées chez des sujets immunodéprimés ou lors de contamination congénitale (Khan et al., 2007).
- Chez les carnivores domestiques, chez les chats adultes, la toxoplasmose est le plus souvent asymptomatique alors qu'elle peut être à l'origine de troubles sévères chez de jeunes animaux. La toxoplasmose clinique est communément rapportée chez le chat avec des atteintes oculaires, pulmonaires, hépatiques, neurologiques, gastro-intestinales et musculaires. Chez le chien, la toxoplasmose clinique apparaît surtout chez les chiots chez lesquels la résistance s'est amoindrie par l'apparition d'affections favorisantes comme la maladie de carré (Köhler, 2006).
- Chez les animaux de boucherie, chez les ruminants la maladie peut évoluer sous une forme inapparente, diffuse aiguë, ou encore subaiguë. Il faut noter que la toxoplasmose dans sa forme clinique est rare chez le bovin. L'infection ne provoque des troubles graves (avortement) que chez les petits ruminants pouvant entraîner des pertes économiques.

Son importance est grande :

1.1. Importance médicale et économique : « la toxoplasmose ovine »

L'importance médicale est liée aux différents troubles cliniques qu'engendre la maladie chez les espèces affectées. Les troubles varient en fonction non seulement de l'espèce mais aussi de l'état sanitaire des individus atteints (Libera Gazzonis et al., 2015).

La toxoplasmose est une cause majeure d'avortements chez les ovins, et elle est présente dans tous les pays du monde. Cette maladie parasitaire est aussi responsable de baisses des performances de reproduction, de résorptions fœtales, de momifications, de mortinatalité et de mortalité néonatales, mais également de l'encéphalite associée à des lésions oculaires. La prédominance de l'infestation est liée à la pullulation des chats et en particulier des chats errants qui ont accès au pâturage des autres animaux et à la nourriture ou à l'eau de boisson des animaux de boucherie qui ingèrent des ookystes déposés avec les fèces des chats. Des pertes

La toxoplasmose chez les petits ruminants

économiques considérables sont notées dans les élevages de grande dimension comme dans les pays développés. Des crises liées à la toxoplasmose chez les ruminants domestiques sont essentiellement liées aux formes aiguës qui entraînent des mortalités élevées. Quant aux morbidités, elles proviennent d'avortements répétés provoquant la baisse des naissances dans les élevages (Jiménez-Martín et *al.*, 2020).

La toxoplasmose entraîne donc des pertes économiques élevées dans les élevages ovins, si la brebis est gestante, les conséquences de l'infection peuvent devenir sévères et sa manifestation clinique dépend du stade de gestation. La maladie peut se manifester par de l'infertilité si l'infection a lieu au début de la gestation. Dans tous les cas, la brebis s'immunise de façon durable, après la première infection (Huang et al., 2010).

1.2 Importance sanitaire : « la toxoplasmose est une zoonose majeure »

Il s'agit d'une zoonose, potentiellement dangereuse chez les enfants, les femmes enceintes (risque de malformation fœtale) et les personnes immunodéprimées. La contamination de l'Homme dépend du mode de vie et des habitudes alimentaires. En effet, l'Homme peut être majoritairement contaminé en ingérant des ookystes rejetés par les chats ou en consommant de la viande ou des viscères peu cuites et contenant des kystes à bradyzoïtes, et secondairement par ingestion d'eau ou d'aliments souillés par de la terre contaminée par les fèces de chat infesté ou encore en consommant du lait non pasteurisé d'animaux infectés, ou même par contact avec le chat qui est le seul félinid domestique hôte définitif. Bien que certaines études démontrent que la consommation de lait de chèvre cru n'apparaît pas comme un facteur de risque, des cas isolés ou groupés de toxoplasmose liée à la consommation de lait de chèvre non pasteurisé ont été rapportés. Il n'y a aucun risque de contamination via les avortons ou les placentas des brebis ou chèvres avortées (Hedhli, 2008).

2. Répartition géographique :

T. gondii est un parasite cosmopolite. Des études épidémiologiques chez l'Homme et les animaux ont montré sa large distribution géographique et sa prévalence importante.

La toxoplasmose est une maladie à répartition mondiale, qui comme nous l'avons vu touche un grand nombre d'espèces, y compris l'Homme. Chez la plupart des animaux cela reste une maladie subclinique n'ayant que peu de conséquences mais chez les petits ruminants les problèmes de reproduction sont à l'origine de pertes économiques importantes (Gharekhani, 2013).

La toxoplasmose chez les petits ruminants

II. Epidémiologie :

1. Epidémiologie descriptive :

Il s'agit d'une maladie transmissible à l'Homme, causée par une coccidie intestinale du chat, *T. gondii*. Cette dernière excrète des œufs (gardant leur pouvoir infestant pendant 18 mois) qui se retrouvent dans les matières fécales des jeunes chats. Ces derniers excrètent dans ses fèces des œufs pendant 1 mois après la primo-infection du chat. Il est ensuite immunisé et n'est plus excréteur.

Les ovins sont les principaux hôtes intermédiaires des toxoplasmes. Ils hébergent le parasite avec des prévalences de portage asymptomatique parfois très élevées. Ce parasite peut être transmis verticalement de la mère au fœtus, provoquant des malformations, des avortements aussi bien chez la femme que chez la brebis. En plus de son impact financier en tant que protozoose abortive, l'infection par *T. gondii* chez les ovins se transmet à l'Homme par la manipulation ou l'ingestion de viandes insuffisamment cuites (Marieke et *al.*, 2016).

2. Epidémiologie analytique :

2.1. Populations atteintes :

▪ Hôtes définitifs :

Chez les hôtes définitifs, *T. gondii* peut effectuer le cycle entero-épithélial mais aussi le cycle extra-intestinal. Le chat domestique (*Feliscatus*) n'est pas le seul hôte définitif connu ; en effet, l'observation a démontré l'excrétion d'oocystes chez d'autres félidés comme : le chat sauvage, le puma, l'ocelot, le margay, le jaguar, le lynx, le tigre, le lion (Chalhoub, 2012).

▪ Hôtes intermédiaires :

Contrairement aux précédents, les hôtes intermédiaires ne peuvent subir que le cycle extra-intestinal. La plupart des vertébrés homéothermes semblent concernés : de nombreux mammifères (rongeurs, lagomorphes, mustélidés, canidés, équidés, bovidés, suidés, primates, homme) et de nombreux oiseaux. En addition de nombreux vertébrés à sang froid (reptiles, amphibiens, poissons) (Chalhoub, 2012).

▪ Hôtes parénétiques :

Il existe aussi des hôtes capables de véhiculer les oocystes ou des kystes qui n'évoluent pas mais qui peuvent être dispersés, intacts, de cette manière. Ces derniers sont les insectes carnassiers, coprophages, des lombrics, des mollusques... Ils conservent le caractère infectant du

La toxoplasmose chez les petits ruminants

parasite, et, s'ils sont consommés par les hôtes sensibles, *T. gondii* peut poursuivre son cycle de développement (Chalhoub, 2012).

2.2. Sources de parasites :

Il existe plusieurs sources majeures de contamination :

- En tant qu'hôtes définitifs, assurant la dissémination d'une forme infectante (oocyste), le chat et les félinés sauvages tiennent une place primordiale dans le cycle épidémiologique. Ils sont la source d'une contamination de l'environnement, et les risques associés sont parfois difficiles à cerner compte tenu du grand nombre de chats domestiques et des chats errants et sauvages (Bertranpetit, 2016). Les chats et certaines espèces de félins sauvages sont susceptibles de rejeter des oocystes de *Toxoplasma gondii* dans leurs selles, et les disséminés dans l'environnement (sol, eaux, végétaux). Ces oocystes ont besoin d'au minimum 24h pour être infectants. On estime que 1% des chats sont excréteurs d'oocystes à un moment donné, et pendant une période relativement courte (Débora et al., 2020).

- **Les réservoirs de kystes tissulaires à bradyzoïtes ;** Ce sont les hôtes infectés et ayant développé une réponse immune efficace contre le parasite ainsi que les espèces non sensibles ayant ingéré ou transportant des kystes localisés jusque-là dans les tissus d'animaux appartenant à une espèce sensible (animaux vivants, cadavre, produits animaux) (Chalhoub, 2012). La contamination des animaux d'élevage, en tant qu'hôtes intermédiaires du parasite, a des conséquences sanitaires, économiques et épidémiologiques considérables. La connaissance de la prévalence de la toxoplasmose et de la fréquence d'isolement du parasite chez les animaux de boucherie représente la base scientifique des recommandations de prévention et un préalable indispensable à toute analyse quantitative du risque.

- Le rôle des animaux sauvages (rongeurs et carnivores sauvages) en tant qu'hôtes intermédiaires du parasite est également à prendre en compte dans l'épidémiologie de la toxoplasmose, principalement comme facteur de dispersion du parasite et, secondairement, comme agent de contamination humaine et animale (Maubon et al., 2008).

- Il a été montré que les insectes et les annélides pouvaient être responsables de portage passif des oocystes de *T. gondii*, notamment des mouches, des blattes et des cafards.

- Le chat lui-même peut transporter des oocystes infectants sur son pelage. Cependant, Dubey, a montré que 7 jours après la fin de l'excrétion ces oocystes n'étaient pas retrouvés sur les poils. De même, une étude a montré que les oocystes ne sporulaient pas lorsqu'ils étaient déposés sur le pelage d'un autre animal (Messerer et al., 2014).

La toxoplasmose chez les petits ruminants

- Enfin, le sang contenant des tachyzoïtes est une source de contamination possible de la toxoplasmose. C'est le cas lors de primo-infection chez les mammifères femelles qui contaminent ainsi le fœtus *in utero*. Mais aussi, plus rarement, lors de prédation d'un hôte intermédiaire atteint d'une toxoplasmose aiguë (Huang et *al.*, 2010).

- Les réservoirs de tachyzoïtes ; Les animaux infectés et dont la réponse immune spécifique est absente ou insuffisante, hébergent des tachyzoïtes libres et des pseudokystes tissulaires à tachyzoïtes ; la plupart des tissus sont colonisés par le parasite et notamment le sang qui dissémine la forme libre du parasite. Il est important de noter que chez de nombreux animaux, les sécrétions peuvent aussi héberger le parasite : Le lait et le colostrum (chèvre), le sperme (bouc, bélier, homme), la salive (rare, source de parasite négligeable) (Chalhoub, 2012).

2.3. Résistance du parasite :

2.3.1. Résistance des oocystes :

La survie des oocystes sporulés dans les fèces de chats était de 18 mois pour des températures allant de -20°C à +35°C. De même, les oocystes restent viables et infectieux après 54 mois à 15°C. Par contre, ils semblent être sensibles à de fortes températures. En effet, ils ne survivent que 32 jours à 35°C et ne restent infectieux que pendant 1h à 50°C et 1 minute à 60°C (Prelezov et *al.*, 2008).

2.3.2. Résistance des kystes :

Les kystes persistent plusieurs années dans les tissus des hôtes intermédiaires vivants. Mais cela reste très variable d'une espèce à l'autre puisqu'ils ne semblent pas persister toute la vie chez les bovins. Dubey a montré en 1990 que les kystes gardaient leur pouvoir infectant dans des carcasses réfrigérées plus de 3 semaines à 4 °C. Ils sont par contre tués par une congélation à -12°C pendant au minimum 3 jours et par une température de 65°C (Powell et *al.*, 2001).

2.3.3. Résistance des tachyzoïtes :

Les tachyzoïtes sont quant à eux très fragiles. Ils ne survivent que 50 jours à +4°C. Ils sont détruits par la dessiccation, la chaleur et par le suc gastrique en quelques minutes. L'infection est alors quasi-impossible (sauf chez les félidés) par ingestion d'aliments contenant ces tachyzoïtes. En revanche, ces formes se conservent assez bien au froid (quelques semaines à un an à -70°C). La survie des tachyzoïtes dans le lait de chèvre a été démontrée par Walsh en 1999. Des tachyzoïtes ont également été retrouvés dans du lait de plusieurs hôtes intermédiaires. Cependant la résistance des tachyzoïtes est faible et la contamination via ces éléments reste anecdotique (Rêgo et *al.*, 2016).

La toxoplasmose chez les petits ruminants

2.3.4. Modalités de contamination et de transmission :

Les différents hôtes du toxoplasme peuvent donc se contaminer par trois voies :

- Ingestion d'ookystes sporulés contaminant l'eau ou les aliments par des fèces de chats, (voie majeure chez les herbivores, mais également possible chez les carnivores et omnivores). Les ruminants se contaminent le plus souvent par ingestion d'aliments ou d'eau souillés par les excréments de chats parasités.
- Ingestion de kystes à bradyzoïtes dans de la viande mal cuite ou crue (chez les carnivores et omnivores).
- Transmission par voie transplacentaire de tachyzoïtes lors de primo-infection de la mère pendant la gestation (Messerer et *al.*, 2014).

2.3.5. Facteurs de risque :

2.3.5.1. Facteurs de réceptivité :

▪ **Espèce** : Le parasite *T. gondii* est capable d'infecter toutes les espèces animales à sang chaud, néanmoins les conséquences de l'infection sont très variables d'une espèce à l'autre. La prévalence de la toxoplasmose est très variable selon les espèces ; elle est cependant toujours plus élevée chez le mouton, la chèvre que chez les autres animaux domestiques : bovins, volailles, chiens et chevaux et lapins.

Le comportement alimentaire des chèvres (consommation naturelle de broussailles) se traduit en général par des niveaux d'infestation et de contamination congénitale plus faibles que chez le mouton. La toxoplasmose du mouton a donc un double impact : sanitaire comme source fréquente de contamination humaine par ingestion de viande et économique par la fréquence des Avortements (Maubon et *al.*, 2008).

▪ **Age** : La prévalence a augmenté avec l'âge dans des travaux réalisés récemment. Il apparaît chez les deux espèces ovines et caprines étudiées, que les adultes sont plus infestés que les jeunes (Magali, 2002).

▪ **Immunodépression** : Le système immunitaire joue un rôle primordial dans la lutte contre la multiplication des tachyzoïtes et le contrôle de l'infection latente chronique représentée par le stade kystique. Cependant, différents facteurs endogènes ou exogènes peuvent déprimer ce système immunitaire et empêcher le passage de la phase aiguë active de l'infection à la phase latente chronique (Chalhoub, 2012).

Une baisse de la résistance de l'hôte entraînant une toxoplasmose aiguë surtout s'ils interviennent au moment d'une infestation latente.

La toxoplasmose chez les petits ruminants

▪ **Sexe :** Les études font apparaître généralement une infestation légèrement plus élevée chez les femelles que chez les mâles (Libera Gazzonis, 2015).

2.3.5.2. Facteurs favorisants :

▪ **Présence de Félidés :**

Les Félidés sont les seuls hôtes définitifs connus dans le cycle de la toxoplasmose. Ils ont le rôle essentiel de pouvoir disséminer dans l'environnement des millions d'oocystes entraînant ainsi la contamination d'hôtes intermédiaires. La présence journalière de chatons dans une bergerie est le principal facteur de risque. Responsable de la contamination horizontale (Kalambhe et *al.*, 2017).

▪ **Stress :**

Le stress est une cause supplémentaire à l'infection ou à la réactivation de la maladie (Kasper et *al.*, 2004).

▪ **Fluctuations climatiques :**

Différentes études chez l'Homme ont montré que les séroprévalences étaient plus élevées dans les régions à climat humide que dans les régions à climat sec. Ceci s'explique en partie par la résistance des oocystes dans ces conditions (Kasper et *al.*, 2004).

▪ **Système d'élevage et conduite alimentaire :**

D'autres facteurs sont à considérer pour expliquer les séroprévalences différentes observées : la présence de populations de petits ruminants plus importantes et le mode d'élevage ont une influence majeure sur l'incidence et la prévalence de l'infection animale. L'élevage de façon sédentaire et la distribution d'eau du réseau ainsi que l'élevage en conditions semi-intensives plutôt qu'en conditions extensives, apparaissent comme des facteurs de risques significatifs, facilitant ainsi l'accès à une alimentation souillée par les oocystes. Le manque d'hygiène des locaux, du personnel, la présence d'insectes coprophages favorisent la survie du parasite en tant que vecteurs mécaniques, permettant plus facilement l'ingestion d'oocystes toxoplasmiques par les animaux (Kalambhe et *al.*, 2017).

CHAPITRE

IV

Etude clinique et nécropsique

I. Manifestations cliniques :

Chez les petits ruminants, la maladie passe le plus souvent inaperçue, sauf si l'infestation se produit pendant la gestation.

1. Toxoplasmose congénitale :

La toxoplasmose est asymptomatique chez les petits ruminants. Par contre la transmission transplacentaire est fréquente chez ces espèces, pouvant entraîner des avortements lors de primo-infection. Les conséquences de l'infection peuvent devenir sévères si la brebis est gestante (Rodger et Buxton, 2006), le signe majeur et visible est l'avortement, qui a lieu si la femelle se contamine pour la première fois au cours de la gestation. Depuis que la brucellose est bien contrôlée chez les petits ruminants, on estime que la toxoplasmose congénitale serait l'une des principales causes d'avortements chez la brebis et la chèvre.

Lors de primo-infection chez la brebis gravide, les signes cliniques sont habituellement discrets (hyperthermie éventuelle). Dans certains cas, une léthargie transitoire, de la diarrhée ou une détresse respiratoire ont été observés chez des brebis après exposition à *T. gondii*. (Rêgo et *al.*, 2016).

2. Toxoplasmose acquise :

L'infection toxoplasmique restant inapparente chez les petits ruminants (hyperthermie, dyspnée, tremblements musculaires). Cependant, la maladie est bénigne si les ookystes sont ingérés par une brebis non gestante. La brebis héberge alors des bradyzoïtes et s'immunise. Dans tous les cas, la brebis s'immunise de façon durable, après la première infection. Leur persistance entretient une immunité cellulaire qui prévient en principe toute réinfection, mais ils sont aussi susceptibles, à l'occasion d'une baisse d'immunité de l'hôte, de s'activer et de redonner des tachyzoïtes (Rossi et *al.*, 2011).

La toxoplasmose acquise s'observe chez les animaux ayant contracté la maladie après la naissance. Le plus souvent sans symptôme chez l'adulte. On peut parfois observer chez les jeunes animaux : fièvre souvent accompagnée de broncho-pneumonie, parfois de troubles nerveux ou digestifs (Silva Filho et *al.*, 2008). Elle est rare chez les animaux domestiques mais dangereuse puisqu'étant à l'origine des cas graves de toxoplasmose congénitale. Lors d'expression de la maladie, les signes cliniques retrouvés peuvent être généraux : fièvre, léthargie, perte de poids, pâleur des muqueuses. Les signes généraux sont souvent accompagnés de signes spécifiques d'apparition brutale : respiratoires, neurologiques ou encore digestifs :

Etude clinique et nécropsique

▪ **Signes respiratoires** : on rencontre majoritairement de la tachypnée et de la dyspnée, avec augmentation des bruits respiratoires à l'auscultation, plus ou moins associés à des épisodes de toux, détresse respiratoire, éternuements et jetage nasal.

▪ **Signes neurologiques et musculaires** : Il semble que ces signes soient principalement liés à des lésions d'encéphalite et méningo-encéphalite chez les animaux : hypothermie, comportement affectif exacerbé, stupeur, tremblements, l'animal tourne en rond, mouvement de têtes anormales, cris atypiques, crispation des oreilles, difficultés à mâcher, nystagmus (Chalhoub, 2012). Le plus fréquent est l'ataxie, mais les animaux atteints peuvent aussi présenter de la parésie postérieure, des convulsions, et une cécité d'origine centrale.

▪ **Signes digestifs** : essentiellement chez les jeunes, la diarrhée est le principal signe observé (Tavassoli et *al.*, 2013), parfois hémorragique, inconfort et douleur à la palpation de l'abdomen, masses anormales à la palpation abdominale (nœuds lymphatiques), hépatomégalie, ascite mise en évidence par le signe du flot, vomissements, constipation (lorsque le transit est gêné du fait de la compression des intestins par un nœud lymphatique de taille augmentée).

▪ **Signes oculaires** : Photophobie, œdème cornéen, modification de la couleur de l'iris, reflexes pupillaires indirect, incomplet et instables, modification du diamètre pupillaire, modification de la pression intraoculaire, modification du cristallin (cataracte et luxation), modification de la transparence du vitré (Chalhoub, 2012).

▪ **Autres signes** : Abattement, faiblesse ou léthargie, perte de poids (anorexie), ictère, muqueuses pâles, incontinence urinaire, déshydratation, polydipsie liée à la fièvre, mort subite (Chalhoub, 2012). Chez l'adulte des signes cliniques tels que de la fièvre, une adénomégalie et un œdème sous-cutané ou encore une dyspnée peuvent être décelés (Tavassoli et *al.*, 2013). Dans tous les cas, l'installation de la maladie est brutale, avec présence de signes évocateurs de la toxoplasmose, et l'issue est rapidement fatale, elle se présente sous différentes formes :

- **La forme inapparente** : elle est la plus fréquente ; c'est l'infection toxoplasmique ou n'est détectable que par la sérologie ou l'histologie.

- **La forme diffuse aigüe** : Les symptômes sont très polymorphes, et surviennent en général sur des animaux jeunes ou immunodéprimés. La toxoplasmose se manifeste par de la fièvre, souvent accompagnée de broncho-pneumonie, parfois de méningo-encéphalite, de troubles digestifs elle se traduit par des symptômes variés : des troubles locomoteurs pouvant aller à la paraplégie, des troubles génitaux entraînant une perturbation du cycle œstral et non délivrance (Tenter et *al.*, 2000).

Etude clinique et nécropsique

- La forme subaiguë : présente des troubles oculaires, respiratoires accompagnés de jetage, toux, dyspnée, nerveux à syndrome encéphalomyélitique surtout chez le chien. Les avortements et les troubles digestifs sont peu fréquents.

- Formes chroniques : Les troubles signalés chez les mammifères restent les troubles oculaires et nerveux. Des troubles nerveux sont possibles chez de jeunes animaux et des troubles oculaires ont été signalés chez des chats. Ces formes sont rarement diagnostiquées chez les animaux (Tzanidakis et *al.*, 2012).

II. Lésions :

1. Lésions macroscopiques :

1.1. Lésions aiguës : Lors de toxoplasmose aiguë, il n'est pas rare qu'aucune lésion ne soit observée à l'autopsie. Toutefois lorsqu'elles sont présentes, les lésions pulmonaires sont les plus fréquentes et souvent l'unique lésion, comme par exemple une congestion, de l'œdème et/ou une consolidation pulmonaire. Des organomégalies (hépatomégalie, essentiellement splénomégalie et adénomégalie lymphatiques mésentériques) (Silva Filho et *al.*, 2008), sont également souvent reportées. Enfin des lésions inflammatoires multifocales congestives et/ou nécrotiques peuvent être observées sur de nombreux organes (poumon, cœur, intestin (nœuds lymphatiques mésentériques avec des hémorragies), foie, rate, pancréas, rein, muscle squelettiques et cerveau principalement) (Rossi et *al.*, 2011).

1.2. Lésions subaiguës : on peut observer des nodules grisâtres de quelques millimètres, notamment dans le parenchyme pulmonaire. Il n'y a parfois aucune lésion macroscopique (Rodger, 2006). L'encéphalite toxoplasmique résulte rarement d'une dissémination hématogène faisant directement suite à une primo-infection mais plutôt d'une réactivation d'une infection acquise antérieurement (y compris pendant la vie fœtale), soit la réactivation d'un kyste est uniquement cérébrale (locale) soit la réactivation d'un ou plusieurs kystes extra-cérébraux, suivie d'une parasitémie puis de localisations cérébrales. La rétinocoroïdite toxoplasmique est le plus souvent le résultat d'une réactivation kystique locale, au niveau de la rétine, que ces kystes proviennent d'une toxoplasmose congénitale (cas le plus fréquent) ou d'une toxoplasmose acquise. Plus rarement, elle résulte d'une localisation secondaire à une dissémination hématogène d'une réactivation extra-oculaire (cérébrale notamment) (Rêgo et *al.*, 2016).

La momification du fœtus : « agneau miniature brun chocolat » avec un placenta souvent de couleur brun-gris sont observables (Prelezov et *al.*, 2008) (**figure11, 12**).



Figure11 : Fœtus momifiés, (Uggla et Buxton, 1990).

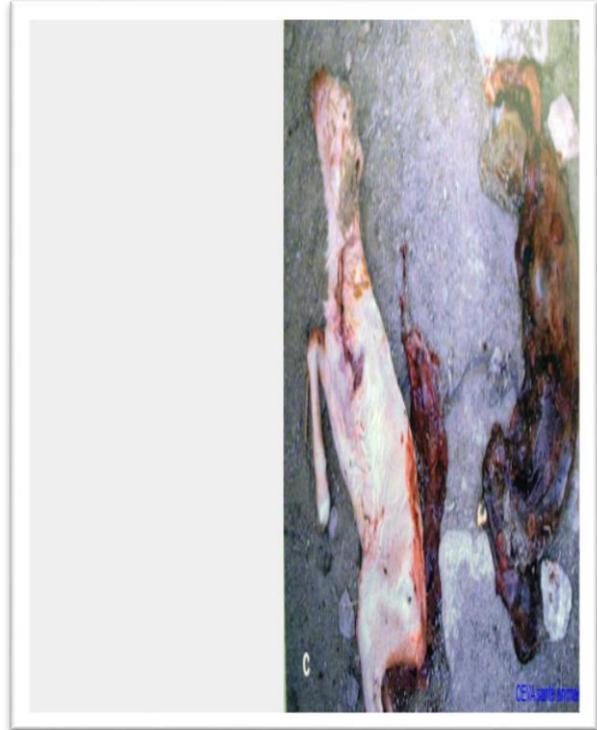


Figure12 : L'infection tardive peut provoquer des fœtus inégaux, un petit faible viable et Séropositifs souvent accompagné d'un autre mort, faible ou momifié, (Uggla et Buxton, 1990).

2. Lésions microscopiques :

Chez les animaux qui succombent à une toxoplasmose aiguë, des foyers d'inflammation mononucléaire associés ou non à des foyers de nécrose peuvent être observés dans un grand nombre de tissus, notamment le foie, le cœur et les poumons, les nœuds lymphatiques, le système nerveux central et les muscles. Le parasite est visible sous forme de tachyzoïtes libres ou intracellulaires, ainsi que de kystes toxoplasmiques contenant des bradyzoïtes. En cas de toxoplasmose aiguë, des tachyzoïtes peuvent être retrouvés dans des macrophages, comme cela est le cas à la (**figure 13**), ou même dans le milieu extracellulaire. Il est également possible d'observer des kystes tissulaires dans les muscles cardiaques et le cerveau principalement (**figure 14**) (Messerer et *al.*, 2014).

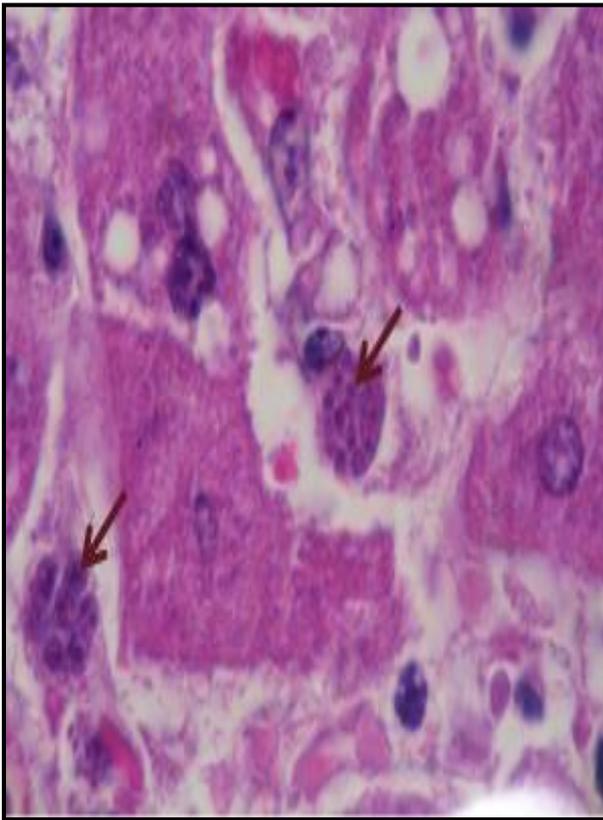


Figure 13 : Tachyzoïtes de *T. gondii*
(Ugla et Buxton, 1990)

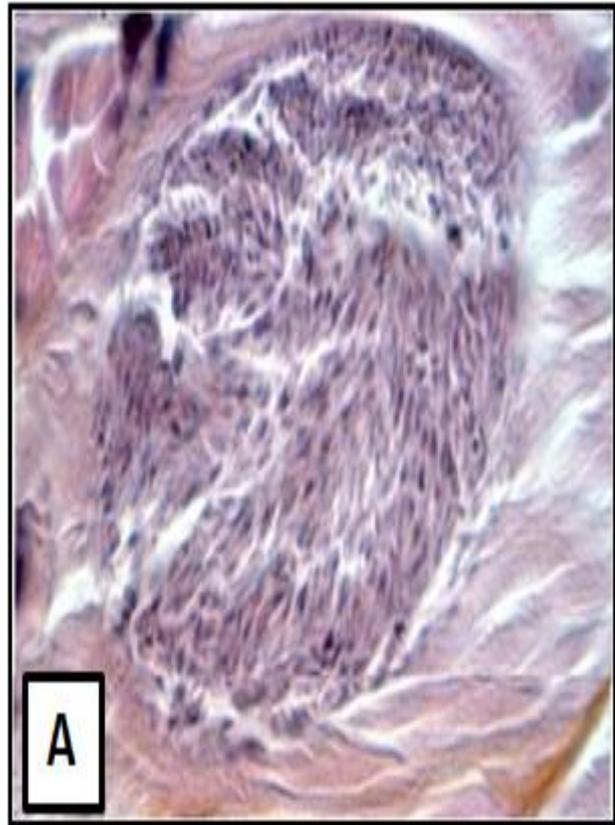


Figure 14 : Kyste dans de la viande. Coupe anatomo-pathologique (Ugla et Buxton, 1990).

CHAPITRE V

Diagnostic et méthodes de lutte

I. Diagnostic biologique de la toxoplasmose :

1. Diagnostic clinique :

Le diagnostic de la toxoplasmose est difficile car il est peu spécifique et la maladie progresse extrêmement rapidement (asymptomatique) Aucun signe clinique n'est pathognomonique de la toxoplasmose. Toutefois la toxoplasmose peut être suspectée dans le cas d'avortements à répétition chez les petits ruminants, des avortements en séries, à tout stade de gestation associés à la présence de chats, de maladies aiguës fébriles, de troubles oculaires ou de morts subites chez des espèces sensibles, représentent de forts éléments de suspicion. Les données épidémiologiques sont importantes. Dans tous les cas, le diagnostic expérimental est le seul moyen d'apporter un diagnostic de certitude. Ainsi, un tableau clinique peut résumer l'évolution des signes cliniques selon les cas rencontrés (Van Sante, 2015 ; Chalhoub, 2012).

2. Diagnostic expérimental :

2.1. Diagnostic parasitologique : *Identification de l'agent pathogène*

Les méthodes de diagnostic direct permettent de mettre en évidence l'agent pathogène.

2.1.1. Isolement de *T. gondii* (bio-essai) :

L'inoculation à la souris est la technique de référence pour l'isolement et la mise en évidence de toxoplasmes viables. La souris et le chat peuvent être employés pour des bio-essais. Le mieux pour l'isolement du toxoplasme *T. gondii* à partir de broyats de fœtus issus d'avortements ovins et caprins et de membranes fœtales est l'inoculation à la souris de laboratoire (xénodiagnostic) (Villena et *al.*, 2004).

2.1.2. Examen direct des tissus des hôtes intermédiaires (coupes histologiques) :

Tout tissu présentant des lésions d'inflammation mononucléaire associées ou non à des zones de nécrose est susceptible de comporter des tachyzoïtes de *T. gondii*. La mise en évidence de tachyzoïtes et de kystes contenant des bradyzoïtes par examen direct au microscope est possible sur des coupes histologiques d'organes (cœur, cerveau, poumons, foie, reins, intestins ou placenta...) Ces éléments peuvent être prélevés directement sur des animaux vivants (biopsie) ou morts. Elle nécessite une infestation parasitaire importante pour faciliter l'observation. Le travail se fait sur des étalements ou frottis de pulpe d'organes fixés dans le formol 10% (Zhao et *al.*, 2011). Après fixation et coloration au May-Grünwald-Giemsa ou par immunohistochimie ou encore par immunofluorescence. Les colorations utilisées sont soit la coloration May Grünwald Giemsa soit la coloration de Hotchkiss - McManus à la fuchsine acide périodique si ce sont des kystes qui sont recherchés (coloration des granules glyco-géniques), la coloration à l'hématoxyline

Diagnostic et méthodes de lutte

éosine pour rechercher les foyers de nécrose et les kystes parasitaires, l'immunohistochimie sur antigène de toxoplasme peut être effectuée sur des prélèvements de placenta ou d'avortons, on observe directement les agents pathogènes, ou bien on peut réaliser un marquage immunohistochimique pour rendre la technique plus sensible. Les techniques immunohistochimiques peuvent également permettre d'observer les parasites, vivants ou morts, même dans les tissus décomposés (Zenner et *al.*, 1999).

2.1.3. Culture cellulaire :

Le plus souvent des fibroblastes sont utilisées, mais la technique peut aussi être réalisée sur d'autres types cellulaires, tels que les cellules HeLa (lignées cellulaires cancéreuses).

Cette technique n'est pas utilisée pour le diagnostic chez l'animal car la sensibilité du bio-essai chez la souris est supérieure à celle de la culture cellulaire et que les techniques de biologie moléculaire sont plus fiables. Il se fait sur encéphale d'avorton ou cotylédons infectés par culture cellulaire, mais il est long et peu facile (Zi-Kui Liu et *al.*, 2015).

2.1.4. Méthodes de *Polymérase Chain Reaction (PCR)* :

Cette technique de biologie moléculaire permet le diagnostic rapide de l'infection par détection d'ADN toxoplasmique dans les tissus animaux et sur différents types de produits pathologiques (organes ou liquides biologiques) et en outre, de typer les différentes souches de toxoplasmes en amplifiant les acides nucléiques de certains gènes et en utilisant des enzymes de restriction pour les mettre en évidence (Bounaadja et *al.*, 2009). Les principales régions cibles sont la séquence répétée B1, le gène P30 (SAG1) et l'ARN ribosomal 18S (ARNr). Le gène B1 est plus sensible car répété dans le génome sur des prélèvements de placenta ou d'avortons (Dubey et *al.*, 2004).

2.2. Épreuves sérologiques :

Le diagnostic sérologique de la toxoplasmose chez l'animal est la méthode de diagnostic la plus utilisée, il est basé sur la détection d'anticorps circulants produits en réponse à une infection de l'organisme par l'agent pathogène. Il permet la mise en évidence d'anticorps spécifiques (IgG principalement, IgM ou les deux) dans le sérum, et plus rarement dans l'humeur aqueuse ou le liquide céphalo-rachidien. La détection d'IgM spécifiques peut être source de faux positifs à cause de l'existence d'IgM dits « naturels » dirigés contre des épitopes communs aux toxoplasmes et à d'autres substances présentes également chez des animaux non infectés par la toxoplasmose (Endrias Zewdu et *al.*, 2014). Les IgM spécifiques présentes surtout en début d'infection, mais pouvant persister plusieurs années, et pouvant entraîner une confusion avec les IgM naturelles et enfin les IgG, apparaissant précocement, formant un pic et pouvant persister

Diagnostic et méthodes de lutte

à des taux élevés pendant plusieurs années. De ce fait, la recherche des IgG semble être la plus intéressante pour le diagnostic (ils sont spécifiques de l'infection) (Gharekhani, 2013).

2.2.1. Récapitulatif des différentes méthodes :

2.2.1.1. Test de lyse développé par Sabin et Feldman « Dye Test » (DT) : Il s'agit de la technique historique en médecine humaine. Il est également appelé l'épreuve sérologique « gold standard » (de référence) pour la détection des anticorps *T. gondii* chez l'homme. Des tachyzoïtes vivants de toxoplasme sont incubés avec un facteur d'activation qui est un activateur du complément par la voie classique C1-C9 et le sérum à tester, sont mis en incubation à 37°C. Du bleu de méthylène est ensuite ajouté. Il a été fondé sur le fait de perte d'affinité des cellules parasitées, et par suite leurs lyses. Les anticorps spécifiques provoquent une cytolysse à médiation du complément entraînant la perméabilité membranaire du parasite telle que le cytoplasme peut s'échapper ; le tachyzoïte ne peut incorporer le colorant et il apparaît ainsi incolore. Les tachyzoïtes non exposés à l'action des anticorps spécifiques (c'est-à-dire d'un sérum négatif) prennent le colorant et deviennent bleus (observable en microscopie classique) (Gomes et al., 2012).

2.2.1.2. Test d'agglutination directe modifiée (MAT) : La technique d'agglutination directe (DAT) est sensible et spécifique. Des tachyzoïtes formolés de toxoplasme sont versés dans des puits en forme de U sur des plaques et les dilutions du sérum à tester préparées (titrage). Elle repose sur une méthode d'agglutination directe. La présence d'AC (IgG et IgM) entraîne la formation d'un voile d'agglutination, visible à l'œil nu. Les échantillons positifs produiront une agglutination sur le fond de la cupule qui peut être mesurée (dès que le voile correspond à plus de la moitié du diamètre de la cupule), alors que les échantillons négatifs produiront un « culot » de tachyzoïtes précipités dans le fond du puits. Le test est simple et facile à réaliser bien que de grandes quantités d'antigène soient nécessaires. Elles peuvent être utilisées pour toutes les espèces mais, comme la spécificité est faible en présence d'IgM naturelles et qu'il faut de nombreux tachyzoïtes pour chaque test. Des travaux améliorant la sensibilité et la reproductibilité. *L'agglutination directe modifiée (MAT)* a été initialement proposée pour le sérodiagnostic de la toxoplasmose chez l'homme par Desmonts (Desmonts, 1980) puis utilisée chez l'animal. Cette technique, également appelée Agglutination Directe à Haute Sensibilité (ADHS). C'est la méthode la plus utilisée pour l'étude de séroprévalence (Gwida et al., 2016).

2.2.1.3. L'hémagglutination indirecte (HAI) et le test d'agglutination sur latex indirecte (LAT) : sont abandonnés en raison de problèmes de sensibilité (titres de toxoplasme généralement faibles) et de spécificité (réactions croisées avec d'autres coccidies). Dans le test

Diagnostic et méthodes de lutte

d'hémagglutination indirecte, des hématies de moutons formolées ou traitées au glutaraldéhyde sont recouvertes d'antigènes solubles de tachyzoïtes, puis agglutinés par du sérum immun, s'agglutinent en présence de sérum contenant des AC spécifiques. Les sérums subissent des dilutions croissantes, et peuvent être traités au 2-mercaptoéthanol. La réaction est positive lorsque les hématies agglutinées forment un voile au fond de la cupule. Elle est négative s'il se forme un bouton de sédimentation. Le principe est simple, mais il y a de nombreuses variantes. Les antigènes utilisés peuvent être cytoplasmiques, membranaires ou totaux (mixtes). Les antigènes cytoplasmiques donnent des réactions positives tardivement seulement pendant quelques mois et les antigènes membranaires ont une cinétique proche des antigènes utilisés en Dye test mais à la positivité plus tardive. L'Agglutination au latex, l'antigène parasite est fixé sur des particules de latex, mélangées avec une dilution du sérum à étudier, sur une plaque de verre. La réaction est positive lorsqu'il y a formation d'agglutinats (Hecker et *al.*, 2013), mais la sensibilité chez les ruminants est relativement faible (Hedstrom, 1989).

2.2.1.4. Réaction de fixation du complément (RFC) : Ce test est basé sur l'inactivation du complément par le complexe antigène anticorps. La liaison au complément peut être visualisée par ajout d'un deuxième complexe antigène-anticorps (par exemple globules rouges/hémolyse). Cette technique répond au schéma traditionnel d'une réaction AG-AC révélée par un couple hémolytique hématie de mouton / hémagglutinine anti-hématie de mouton. Le complément utilisé est retiré du sérum de Cobaye. La réaction est positive lorsque le complément fixé par le complexe AG-AC n'est plus disponible pour le couple hémolytique, n'aboutissant à aucune hémolyse. La réaction est négative lorsque le complément se fixe sur le couple hémolytique, et non sur le complexe AG-AC, entraînant une hémolyse (Huang et *al.*, 2010).

2.2.1.5. Immunofluorescence indirecte (IFI) : L'IFI est une méthode simple et largement utilisée. Des tachyzoïtes entiers et tués (formolés) de toxoplasme, sont fixés sur une lame de verre et incubés avec le sérum à tester (à titrer), préalablement dilué, le sérum fluorescent spécifique de l'espèce est ajouté et le résultat est observé au microscope à fluorescence. Les anticorps du sérum testé sont mis en évidence grâce à des anti-immunoglobulines couplés à une molécule fluorescente. Si les AC se lient aux AG, ils sont révélés par des anti-immunoglobulines spécifiques (anti-IgG, anti-IgM, anti-globulines totales) marquées par l'isothiocyanate de fluorescéine, mis en évidence au microscope à fluorescence (Joshua Kamani et *al.*, 2010). Un examen positif se présente par une fluorescence nette au niveau de l'enveloppe externe du parasite, avec un corps plus sombre. On recherche alors la plus grande dilution entraînant une fluorescence pour

Diagnostic et méthodes de lutte

déterminer le titre par rapport à l'étalon. Les résultats pour les IgG sont exprimés en UI/ml, pour les IgM en inverse de dilution. Une réaction est positive si le titre est supérieur à 10 UI/ml (IgG) ou 40-50 (IgM). Les anticorps marqués à la fluorescéine sont disponibles commercialement pour une variété d'espèces animales ; la méthode est peu coûteuse et des kits de diagnostic sont disponibles dans le commerce (Lefevre et *al.*, 2003).

2.2.1.6. Réactions immunoenzymatiques de type ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) : les techniques ELISA est une méthode immuno-enzymatique nécessitent l'emploi d'un conjugué spécifique pour chaque espèce animale. Toutefois, il existe des ELISA utilisant un conjugué anti-ruminant permettant ainsi son application pour le diagnostic chez les moutons. L'antigène soluble (cytoplasmique et membranaire) provenant de tachyzoïtes de la souche RH fixés et déposés dans le fond des puits d'une microplaque en polystyrène utilisés en microtitration et incubés avec une seule dilution d'un échantillon sérique à tester d'une espèce donnée (ex. sérum d'origine ovine) puis l'excès est éliminé par lavage, après un lavage, un sérum anti espèce (anti-immunoglobuline spécifique) conjugué à une enzyme est mis en présence du complexe AC-AG (Longbottom et *al.*, 2002). La présence des anticorps dans le sérum à tester est révélée par l'addition de ce substrat spécifique de l'enzyme et sa dégradation. Les anticorps anti-immunoglobuline se fixeront sur les anticorps spécifiques éventuellement retenus par l'antigène. L'enzyme est alors révélé par un substrat qui donne à l'ensemble, une coloration dont l'intensité est en fonction de la positivité du sérum étudié (Chalhoub, 2012).

II. Contrôle de l'infection et méthodes de lutte :

1. Traitement médical :

L'évolution de la maladie est telle que dans la plupart des cas de toxoplasmose, l'animal décède avant la mise en place du moindre traitement. Le traitement de la toxoplasmose est très difficile, car peu de produits sont efficaces et l'administration est très longue (plusieurs semaines). Le but est d'empêcher la multiplication du parasite sans toutefois l'éliminer totalement. Une réactivation reste possible lors de stress ou lors d'immunodépression (Center for Food Security and Public Health, 2006).

Diagnostic et méthodes de lutte

2. Prévention :

2.1. Prophylaxie médicale :

En cas de déclaration de toxoplasmose dans un effectif, certains auteurs recommandent l'utilisation d'un traitement à base de triméthoprime-sulfadiazine ou de clindamycine aux posologies thérapeutiques sur les animaux exposés au risque (DUNAY et *al.*, 2004).

2.2. Prophylaxie sanitaire :

Les mesures prophylactiques sanitaires doivent s'appliquer à tous les acteurs du cycle biologique du parasite, voire le chat (hôte définitif), l'Homme et les ruminants (hôte intermédiaires) et le milieu extérieur. Ces mesures hygiéniques de base peuvent permettre de limiter la contamination des petits ruminants et ainsi de réduire considérablement le nombre d'avortements à *Toxoplasma gondii* (DE. Waal, 2010).

La prophylaxie sanitaire en élevage des petits ruminants vise essentiellement à éviter la contamination de nourriture ou d'eau par les oocystes sporulés secrétés par les chats. Les mesures doivent être prises selon les axes suivant :

- La mesure la plus importante est d'éviter la présence d'animaux excréteurs d'oocystes (félins) à proximité des réserves de nourriture (foins, granulés, paille) ou dans les enclos des animaux sensibles (zone de pâturage ou d'abreuvement) (Corbel, 2006). Une défécation de chats pouvant contenir plus de dix millions d'oocystes, très résistants dans le milieu extérieur, le nombre de doses infectieuses excrétées se révèle énorme. La contamination de la nourriture, des aires de repos et des pâtures représente une menace pour les femelles gravides en fonction de la circulation et du nombre de chats présents sur l'exploitation. Un vaccin vivant à souche mutante est développé aux U.S.A. pour réduire l'excrétion des oocystes par les chats. La diminution de la population des chats (par stérilisation des chattes) autour des bergeries, pâtures permettrait également la diminution de la recontamination et de la prévalence de l'infection des brebis. Dans un troupeau séropositif à *T. gondii* à environnement contaminé, le risque concerne surtout les agnelles pendant leur première gestation. Réduire l'accès aux pâtures contaminées aux agnelles séronégatives permet de limiter les vagues d'avortement (Débora Jiménez-Martín et *al.*, 2020). Ainsi que d'éviter de nourrir les chats en contact avec le troupeau avec de la viande crue, car bien que ces derniers n'excrètent des oocystes qu'une courte période au cours de leur vie, le nombre important de portées et de jeunes animaux au sein d'une ferme augmente le risque d'excrétion d'oocystes (DE. Waal, 2010).
- La lutte contre les rongeurs et les oiseaux sauvages qui peuvent être sources de contamination.

Diagnostic et méthodes de lutte

- La moins fastidieuse et la plus évidente est d'imposer des mesures d'hygiène stricte au personnel d'élevage, afin d'éviter la dissémination : bon lavage de mains, changements de chaussures entre les différents services.... Stocker les aliments (concentrés et céréales) à l'abri des chats et autres nuisibles... (DEROUIN, 2005).
- En cas de suspicion lors d'avortement, La gestion sanitaire autour des mises-bas est également indispensable : isoler les femelles avortées et détruire les produits d'avortement. Conserver les brebis qui auront été infectées par ce processus pathologique puisqu'elles sont immunisées (Chalhoub, 2012). Il n'existe pas de traitement efficace. Le meilleur moyen de lutte reste la prévention avec la maîtrise générale de l'hygiène, désinfecter les locaux et le matériel souillé pour éviter la contamination des hôtes intermédiaires et limiter la transmission du parasite (Dubey, 2010).
- Exposer sciemment les chevrettes et les brebis à une source de toxoplasmes avant la mise à la reproduction afin de les rendre séropositives, et ainsi éviter tout problème abortif au cours de la gestation, pourrait être une solution envisageable. Cependant il est relativement difficile de trouver un environnement approprié, de plus beaucoup d'animaux ne se contaminent pas même en cas de contact fréquent avec le parasite, ce qui rend cette solution peu réalisable d'un point de vue pratique (EFSA-ECDC, 2018).

2.3. Vaccination :

2.3.1. Vaccination avec la souche vivante atténuée S48 :

L'immunité protectrice se met en place chez les ovins après une infection naturelle par *T. gondii*, ce qui suggérait d'entrée que le développement d'un vaccin efficace était un objectif atteignable. La vaccination a d'abord reposé sur l'élaboration des vaccins à tachyzoïtes inactivés. Cependant, les essais réalisés avec des tachyzoïtes inactivés ne donnent pas de résultats satisfaisants. L'échec relatif de ces préparations pourrait être lié à l'absence d'une stimulation suffisante de l'immunité cellulaire, qui a lieu lors d'infection naturelle. D'autres études impliquant un antigène de surface du toxoplasme combiné avec un adjuvant ISCOM (*Immuno Stimulating COMpound*) qu'avait donné des résultats encourageants chez la souris, qui développait une réponse immunitaire à la fois humorale et cellulaire. Néanmoins, l'infection de brebis gestantes et vaccinées a montré que, malgré une augmentation du taux d'anticorps circulants chez la brebis, les fœtus ne sont pas protégés ; la parasitémie chez les ovins vaccinés avec cet antigène est donc possible, et la protection du fœtus n'est pas suffisante (Endrias Zewdu et al., 2014).

Diagnostic et méthodes de lutte

Depuis 1988, un vaccin vivant destiné à contrôler la toxoplasmose ovine contenant des tachyzoïtes de la souche S48, souche incapable de former des kystes tissulaires à virulence atténuée (vaccins hétérologues, inactivés ou irradiés a été commercialisé, sous le nom d'Ovilis® Toxovax pour les brebis). La préparation utilisée pour ce vaccin est la souche S48 qui a la particularité d'être incomplète, c'est-à-dire qu'elle a perdu sa capacité à former des kystes tissulaires à bradyzoïtes. A l'origine, il s'agit de tachyzoïtes isolés à partir de cotylédons fœtaux d'une brebis ayant avorté. Les tachyzoïtes ont ensuite subi deux passages hebdomadaires par injection intra-péritonéale à des souris de laboratoire, environ 3000 fois avant de perdre leur capacité à développer des kystes à bradyzoïtes dans les tissus de l'hôte. La souche S48 est actuellement multipliée sur culture cellulaire Véro (Halsby et *al.*, 2014).

Au cours de la vaccination, la toxoplasmose est limitée à un stade tachyzoïte et ce, de façon transitoire, une multiplication transitoire au site d'injection et dans le nœud lymphatique drainant, puis une disparition du parasite avec formation précoce d'anticorps sont observées. Ce vaccin entraîne une réponse cellulaire. Il permet d'éviter l'infection des ovins pendant la gestation et donc de réduire le taux d'avortement chez la brebis et le risque de toxoplasmose congénitale et d'augmenter le nombre d'agneaux viables. Ainsi, ce vaccin peut être utilisé sur un animal destiné à la consommation humaine puisque son utilisation ne conduit pas à la production d'une viande contaminée par la souche vaccinale. De plus le cycle sexuel du parasite chez le chat ne peut être initié à partir des tachyzoïtes vaccinaux (Halova et *al.*, 2012).

Plusieurs expériences ont ensuite été réalisées par le laboratoire Intervet qui commercialise le vaccin Toxovax, en collaboration avec l'Institut de Recherches du Moredun à Edinburgh (Ecosse), afin de prouver l'efficacité du vaccin. Deux lots de brebis gestantes, l'un vacciné l'autre non, ont ingéré 2000 ookystes sporulés de *T. gondii*, ce qui correspond à une infestation majeure. Dans le lot non vacciné, 18% des agneaux seulement sont nés vivants et viables, alors que dans le lot vacciné, 75% des agneaux étaient vivants et viables, avec un poids significativement supérieur à ceux du premier lot, ce qui augmente leurs chances de survie. Par ailleurs, la protection induite par les tachyzoïtes de la souche de S48 est aussi efficace au bout de 18 mois qu'elle ne l'est six mois seulement après la vaccination (Havelaar et *al.*, 2012).

Aux Etats-Unis, de nombreuses recherches actuelles travaillent sur l'élaboration d'un vaccin félin : un vaccin contenant des kystes tissulaires (à base de bradyzoïtes vivants) de la souche T263 a ainsi été testé chez le chat. Cette souche permet d'induire une immunité qui vise à supprimer l'excrétion des oocystes par un chat après une primo-infection. Si le chat est vacciné avant toute exposition au parasite, le risque de contamination de l'environnement et de la

Diagnostic et méthodes de lutte

nourriture destinée aux Hommes et aux autres animaux pourrait donc diminuer considérablement (Hedhli, 2008).

2.3.2. Schéma vaccinal :

Pour la brebis, il est possible de recourir à la vaccination. Ce vaccin n'a d'AMM que pour l'espèce ovine (Innes, 2009). Après dilution dans un solvant, une administration de 2mL en intramusculaire est réalisée sur des animaux non gravides. Il ne doit pas être administré pendant la gestation ou moins de trois semaines avant la mise à la reproduction. Le schéma vaccinal prévoit une vaccination de l'ensemble des animaux la première année, puis de vacciner seulement les animaux de renouvellement les années suivantes. Le vaccin est fragile et sa durée de conservation est limitée (Jiménez-Martín et *al.*, 2020). Les femelles de remplacement peuvent être vaccinées dès l'âge de 4 mois en respectant un délai d'au moins 3 semaines avant la mise en lutte ou l'insémination artificielle. La protection conférée par le vaccin étant durable, une seule injection suffit en pratique sur la vie économique de l'animal. La vaccination induit une réponse sérologique ne permettant pas de différencier les animaux vaccinés des animaux naturellement infectés. L'immunité est établie en 21 jours après une injection sous-cutanée, pour au moins 18 mois (des rappels tous les 2 ans sont conseillés). Le vaccin n'a pas d'AMM pour les caprins et peut engendrer des réactions d'hyperthermie 5 à 7 jours après injection ; certaines études ont démontré son efficacité dans cette espèce mais il n'est malheureusement utilisable qu'hors AMM (Kamani et *al.*, 2010).

CONCLUSION

Conclusion

Dans l'élevage caprin et ovins, les avortements sont une source de perte économique importante pour les éleveurs.

Le but de ce mémoire était de faire le point des connaissances actuelles concernant un pathogène abortif majeur : la toxoplasmose.

Grâce à notre étude bibliographique, nous avons pu expliquer les différentes caractéristiques de l'agent pathogène ainsi que sa pathogénie et son importance mondiale. Les données concernant les chèvres et les brebis domestiques sont parfois difficiles à obtenir en raison du faible nombre d'études menées sur ces espèces à travers le monde. Les valeurs de séroprévalence mondiale sont assez différentes selon les continents et les systèmes d'élevage, et ne sont que peu ou pas disponibles pour les régions algériennes. La synthèse bibliographique nous permet de dresser un état des lieux des études et connaissances actuelles en matière de toxoplasmose chez les petits ruminants, en particulier chez la brebis et la chèvre.

Les séroprévalences varient énormément. Nous avons pu lister certains des principaux facteurs influant sur cette prévalence : la situation géographique du site de prélèvement, dont la contamination dépend de la présence de félins porteurs ; la sensibilité de l'espèce au parasite ; l'effet de l'âge et du sexe.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- **Acharou, A., 1992** .Caractérisation de protéines des micronemes et des granules denses chez *Toxoplasma gondii*. Université des sciences et techniques- Lille - Flandres – Artois ,5-10.
- **Alerte, V.M ., 2008**. PREVALENCE DE *TOXOPLASMA GONDII* SUR LES ANIMAUX D'UN PARC ZOOLOGIQUE (AMNEVILLE) : SEROPREVALENCE ET ISOLEMENT DU PARASITE. Ecole nationale vétérinaire Toulouse. 28- 48.
- **BAMBA, S., FAYE, B., TARNAGDA, Z., BOLY, N., GUIGUEMDE, T., VILLENA, I., 2012** «Séroprévalence de la toxoplasmose chez les ovins à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso» Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux, 65 (3-4) : 63
- **Bertranpeti, E., 2016**. Sur l'origine de *Toxoplasma Gondii* : approches phylogénétique et spatialement-explicite pour la détermination de l'origine géographique d'un parasite Ubiquiste. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges. Français. NNT : 2016LIMO0092. tel-01479005. 6- 10.
- **Bittame, A ., 2011**.*Toxoplasma gondii* : étude du réseau de nanotubes membranaires de la vacuole parasitophore et des protéines GRA associées. Virologie. Université de Grenoble, 6-24.
- **BOISSON, D., 2001**. Etude bibliographique de la toxoplasmose feline ; Aspects cliniques et conduite du veterinaire en clientele, lors d'une suspicion de toxoplasmose feline. 26-27,175-177 Université CLAUDE BERNARD-LYON.
- **Bounaadja, L., Albert, D., Chénais, B., Hénault, S., Zygmunt, M. S., Poliak, S., & Garin-Bastuji, B., 2009**. Real-time PCR for identification of *Brucella spp.*: a comparative study of IS711, bcs31 and per target genes. *Veterinary Microbiology*, 137(1), 156-164.
- **Burnet, J., 2007**. Séroprévalence de *T.gonii* dan les populations naturelles D'ONGULES DE MONTAGNE :ETUDE RETROSPECTIVE ET COMPARAISON DES TESTS SEROLOGIQUES ELISA ET MAT. ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON. 10-19.
- **Buxton, D., Maley, S.W., 2008**. Toxoplasmose, in: *Manuel Des Tests de Diagnostic et Des Vaccins Pour Les Animaux Terrestres*. OIE, 1416.
- **Center for Food Security and Public Health., 2005**. Toxoplasmosis (*Toxoplasma infection*). In : *toxoplasmosis.pdf*. [en-ligne], mise à jour le 1er mai, Ames : Center for Food Security and Public Health. [<http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/toxoplasmosis.pdf>].
- **Chalhoub, J., 2012**. La toxoplasmose .Memoire de biologie. Université libanaise – Faculté de Médecine Vétérinaire.
- **CUNGU, A., 1999**.SWINNEN JFM. Albania's Radical Agrarian Reform. *Econ. Dev. Cult. Change*. 605-619.

- **Dabritz, H. A., M. A. Miller, et al., 2007.** "Detection of *Toxoplasma gondii*-like oocysts in cat feces and estimates of the environmental oocyst burden." *J Am Vet Med Assoc* 231(11): 1676-84.
- **Dardé, ML, Bouteille, B, Pestre-Alexandre, M., 1992.** Isoenzyme analysis of 35 *Toxoplasma gondii* isolates and the biological and epidemiological implications. *J Parasitol.*786-94.
- **Daudet, A.M.O., 2007.** Thèse sr la séroprévalence de la toxoplasmose chez les mammifères marsupiaux captifs : ENQUÊTE DANS 7 PARCS ZOOLOGIQUES FRANÇAIS. ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT. 45.
- **Débora, J.M., Ignacio, G.B., Sonia, A., Sabrina, C.S., Dubey, J.P., Manuel, A., David, C.T., 2020.** Epidemiological surveillance of *Toxoplasma gondii* in small ruminants in southern Spain. *Preventive Veterinary Medicine* 183, 105137.
- **Demard, A., 2009.** Thèse sur toxoplasmose bovine et aviaire : enquête épidémiologique en Meurthe-et-Moselle (54). 48 – 59.
- **DEROUIN, F., Coralie, B., Servane, R., 2005.** Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation/ Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa., 40-41, 76,80, 81, 85, 86, 90,97, 98,104, 105, 106, 154, 159.
- **Waal T., 2010.** Toxoplasmosis, in: *Infectious and Parasitic Diseases of Livestock*, Tec & Doc. Lefevre P-C, Blancou J, Chermette R, Uilenberg G, 1773–1793.
- **Diaz Aparicio, E., 2013.** *Toxoplasma gondii* invasion and replication within neonate mouse astrocytes and changes in apoptosis related molecules. Vol. 134, 256-265.
- **Dubey, J.P., Graham, D.H., De Young, R.W., Dahl, E., Eberhard, M.L., Nace, E.K., Won, K., Bishop, H., Punkosdy, G., Sreekumar, C., Vianna, M.C., Shen, S.K., Kwok, O.C., Sumners, J.A., Demarais, S., Humphreys, J.G., Lehmann, T., 2004.** Molecular and biologic characteristics of *Toxoplasma gondii* isolates from wildlife in the United States. *J Parasitol.* 90-67
- **Dubey, J.P., Lindsay, D.S, Speer, C.A., 1998.** Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoite and biology and development of Tissue cysts. 11, 267-299.
- **Dubey, J.P et al., 2009.** Isolation and molecular characterization of *Toxoplasma gondii* from chickens and ducks from Egypt. *Veterinary Parasitology*, 95.
- **Dubey, J.P., 2010.** *Toxoplasmosis of Animals and Humans*, second edition, CRC Press, Boca Raton, Florida.
- **DUNAY, R.I., HEIMESAAT, M.M., BUSHRAB, F.N et al., 2004.** Atovaquone maintenance therapy prevents reactivation of toxoplasmic encephalitis in a new murine model of reactivated Toxoplasmosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(12): 4848.

- **EFSA-ECDC., 2018.** The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017, EFSA J. 16 (2018).doi:10.2903/j.efsa.2018.5500.
- **Endrias, Z.G., Mukarim, A., Tsehaye, .H., Tesfaye, S.T., 2014.** Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in sheep and goats slaughtered for human consumption in Central Ethiopia. BMC research notes 7 (1); 696.
- **Garcia-Bocanegra, I., Cabezon, O., Hernandez, E., Martinez-Cruz, M.S., Martinez-Moreno, A., Martinez-Moreno, J., 2013.** *Toxoplasma gondii* in ruminant species (cattle, sheep, and goats) from Southern Spain. J Parasitol. 99(3); 438–440.
- **Gharekhani, J., 2013.** Serological study of *Toxoplasma gondii* infection in cattle from western Iran. Sci. Parasitol. 14; 153–7.
- **Gomes, T.C., Andrade, J., Heitor, F., Lescano, S.A.Z., Amato-Neto, V., 2012.** In vitro action of antiparasitic drugs, especially ar-tesunate, against *Toxoplasma gondii*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop, 45; 485-490.
- **GREIG, A., 1990.** Toxoplasmosis in sheep. *Vet. Annual*, 30; 85-91.
- **Gwida, M., El-ashker, M., Melzer, F., El-Diasty, M., El-Beskawy, M., Neubauer, H., 2016.** Use of serology and real time PCR to control an outbreak of bovine brucellosis at a dairy cattle farm in the Nile Delta region, Egypt. *Ir. Vet. J.*69; 3.
- **Halova, D., Mulcahy, G., Rafter, P., Turcekova, L., Grant, T., de Waal, T., 2012.** *Toxoplasma gondii* in Ireland: Seroprevalence and novel molecular detection method in sheep, pigs, deer and chickens. Zoonoses Public Health 60; 168–73.
- **Halsby, K., Walsh, A., Smith, R., Said, B., Kirkbride, H., Smyth, B., Browning, L., Larkin, L., Morgan, D., 2014.** The health burden of orphan zoonotic disease in the United Kingdom, 2005-2009. Zoonoses Public Health, 39-4.
- **Havelaar, A.H., Haagsma, J.A., Mangen, M-J.J., Kemmeren, J.M., Verhoef, L.P.B., Vijgen S.M.C., Wilson, M., Friesema, I.H.M., Kortbeek, L.M., van Duynhoven, Y.T.H.P et van Pelt, W., 2012.** Disease burden of foodborne pathogens in the Netherlands. International Journal of Food Microbiology, 156(3) ; 231-238.
- **Hecker, Y.P., Moore, D.P., Manazza, J.A., Unzaga, J.M., Späth, E.J.A., Pardini, L.L., Venturini M.C., Roberi, J.L., Campero, C.M., 2013.** First report of seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in dairy sheep from Humid Pampa, Argentina. Trop. Anim. Health Prod. 45 ; 1645–1647.

- **Hedhli, D., 2008.** Etude de l'effet prophylactique, propriétés immunogènes et effet adjuvant, de la profiline des Apicomplexes contre la toxoplasmose chronique en modèle murin. Tours. 13-17.
- **Hedstro, O., Sonn, R et al., 1989.** "Measurement of IgG concentration in ovine fetal fluids: a useful diagnostic test." *J Vet Diagn Invest* 1(2): 128.
- **Hitt, J.A., Filice, G.A., 1992.** Detection of *Toxoplasma gondii* parasitemia by gene amplification, cell culture, and mouse inoculation, *J. Clin. Microbiol.* 31:3181–3184.
- **Huang, C.Q., Lin, Y.Y., Dai, A.L., Li, X.H., Yang, X.Y., Yuan, Z.G et al., 2010.** Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in breeding sows in Western Fujian Province, China. *Trop. Anim. Health Prod.* 42; 115–8.
- **Innes, E.A., 1997.** Toxoplasmosis: comparative species susceptibility and host immune response. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 20; 131-8.
- **Jiménez-Martín, D., García-Bocanegra, I., Almería, S., Castro-Scholten, S., Dubey, J.P, Amaro-López, M.A., Cano-Terriza, D., 2020.** Epidemiological surveillance of *Toxoplasma gondii* in small ruminants in southern Spain. *Preventive Veterinary Medicine* 183, 105137.
- **Johnson, J.J., Roberts, C.W., Pope, C., Roberts, F., Kirisits, M.J., Estes, R., Mui, E., Krieger, T., Brown, C.R., 2002.** In vitro correlates of Ld-restricted resistance to toxoplasmic encephalitis and their critical dependence on parasite strain. 169, 966-973 .
- **Joshua, K., Aliyu, U.M., Odwin, O.E., 2010.** Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in domestic sheep and goats in Borno state, Nigeria. *Tropical Animal Health and Production* 42 (4); 793-797.
- **Kalambhe, D., Gill, J.P.S., Singh, B.B., 2017.** Molecular detection of *Toxoplasma gondii* in the slaughter sheep and goats from North India. *Vet. Parasitol.* 35–38.
- **Köhler, S., 2006.** Multi-membrane-bound structures of apicomplexa: II. The ovoid mitochondrial cytoplasmic (omc) complex of *T. gondii* tachyzoites. *Parasitol Res*, 98(4), 355.
- **Kasper, L., Courret, N., Darce, S et al., 2004.** *Toxoplasma gondii* and mucosal immunity. *Int. J. Parasitol.*, 9.
- **Khan, A., Fux, B., Su, C., Dubey, J.P., Darde, M.L., Ajioka, J.W., Rosenthal, B.M., Sibley, L.D., 2007.** Recent transcontinental sweep of *Toxoplasma gondii* driven by a single monomorphic chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(37) ;7.
- **Köhler, S., 2006.** Multi-membrane-bound structures of apicomplexa : II. the ovoid mitochondrial cytoplasmic (omc) complex of *T. gondii* tachyzoites. *Parasitol Res*, 98(4) ;355.

- **Lefevre, P-Ch., Blancou, J., Chermette, R., 2003.** Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail (Europe et Régions Chaudes) Editions Tec et Doc, Editions Médicales Internationale. Londres, Paris, New York.
- **Levine, N.D., Corliss, J.O., Cox, F.E.G., Deroux, Grain J., Honigberg, B.M., Leedale, G.F., Lynn, D., 1980.** A newly revised classification of the protozoa, The committee on systematics evolution of the society of protozoologists, The journal of protozoology 27(1), 37-58.
- **Libera, G.A., Veronesi, F., Di Cerbo, A.R., Aurelio, Z.S., Molineri, G., Moretta, L., Moretti, A., Piergili, F.D., Invernizzi, A., Teresa, M.M., 2015.** Toxoplasma gondii in small ruminants in Northern Italy—prevalence and risk factors. Annals of Agricultural and Environmental Medicine 22 (1).
- **Longbottom, D., Fairley, S et al., 2002.** "Serological diagnosis of ovine enzootic abortion by enzyme-linked immunosorbent assay with a recombinant protein fragment of the polymorphic outer membrane protein POMP90 of Chlamydomonas abortus." J Clin Microbiol 40(11) ;43.
- **Magali, Thérèse, C., 2002.** LISTERIOSE ET TOXOPLASMOSE : DEUX MALADIES « A RISQUE » POUR LA FEMME ENCEINTE. ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT. 19.
- **Marieke, O., Miriam, M., Gereon, S., Joke van der, G., 2016.** Relationship between seroprevalence in the main livestock species and presence of Toxoplasma gondii in meat. EFSA Supporting Publications 13 (2), 996E.
- **Maubon, D., Ajzenberg, D., Brenier-Pinchart, M.P., Dardé, M.L., Pelloux, H., 2008.** What are the respective host and parasite contributions to toxoplasmosis?, Trends Parasitol. 299–303. doi:10.1016/j.pt.2008.03.012.
- **Messerer, L., Bouzbid, S., Gourbdji, E., Mansouri, R., Bachi, F.J.R.D.e.e.d.S.P., 2014.** Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women in Annaba, Algeria. 62, 160-165.
- **Morand-Bui, V., 2005.** Détection et quantification de Toxoplasma gondii par PCR en temps réel : adaptation d'une PCR classique pour l'amplification du gène B1 avec les amorces JW 58 et JW 59. 8-11.
- **NICHOLS, B.A., CHIAPPINO, M.L., PAVESIO, C.E.N., 1994.** Endocytosis at the micropore of Toxoplasma gondii. Parasitology Research, 80(2): 91-98.
- **NICOLAS, J.A et al., 1978.** La Toxoplasmose cause d'avortements chez la brebis. Rev. Méd. Vet. 129, 3, 407-413.
- **Powell, C.C., Brewer, M., Lappin, MR., 2001.** Detection of Toxoplasma gondii in the milk of experimentally infected lactating cats. Vet Parasitol. 102(1-2):29.

- **Prelezov, P., Koinarski, V., Georgieva, D., 2008.** Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among sheep and goats in the Stara Zagora Region, Bulg. J. Vet. Med. 11 ; 113–119.
- **Rêgo, W.M.F., Paula, N.R.O., Vitor, R.W.A., Silva, R.A.B., Diniz, B.L.M., Sousa, M.M., Coelho, W.A.C., Porfirio, K.P et al., 2016.** Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in goats and sheep raised in the State of Piauí in northeast Brazil. Small Ruminant Research 141; 17–23.
- **Rodger, S., Buxton, D., 2006:** Toxoplasmosis in Sheep. *The Moredun Foundation, NewsSheet* 4.
- **Rossi, G.F., Cabral, D.D., Ribeiro, D.P., Pajuaba, A.C.A.M., Corrêa, R.R., Moreira, R.Q., Mineo, T.W.P., Mineo, J.R., Silva, D.A.O., 2011.** Evaluation of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* infections in sheep from Uberlândia, Minas Gerais State, Brazil, by different serological methods. *Vet. Parasitol.* 175 ; 252–259.
- **Ruffiot, P., 2007.** Développement de systèmes membranaires modèles pour la vacuole parasitophore de *Toxoplasma gondii* : Interactions des protéines de granules denses (protéines GRA) avec des vésicules unilamellaires Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 5-13.
- **Silva, F.M.F., Erzinger, E., Ilme da Cunha, A., Bugni, F.M., Hamada, F.N., Marangoni Marana, E. R., Freire, J.L. Garcia, J.L., Navarro, I.T., 2008.** *Toxoplasma gondii*: abortion outbreak in a goatherd from Southern Brazil. *Semina: ciencias Agrarias, Londrina* 29; 887–894
- **Tavassoli, M., Ghorbanzadehghan, M., Esmailnejad, B., 2013.** Foll Detection of *Toxoplasma gondii* in sheep and goats blood samples by PCR-RFLP in Urmia, *Vet. Res. Forum.* 43–47.
- **Tenter, A. M., Heckeroth, A. R., Weiss, L. M., 2000.** *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol* 30; 1217.
- **Tzanidakis, N., Maksimov, P., Conraths, F.J., Kioussis, E., Brozos, C., Sotiraki, S., Schares, G., 2012.** *Toxoplasma gondii* in sheep and goats: Seroprevalence and potential risk factors under dairy husbandry practices. *Vet Parasitol.* 190(3–4): 340–348.
- **Ugla, A., Buxton, D., 1990.** Immune responses against *Toxoplasma* and *Sarcocystis* infections in ruminants: diagnosis and prospects for vaccination. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.* 9 (2); 446.
- **Van, S.M., 2015.** Etude de séroprévalence de quatre pathologies abortives chez la chèvre dans le RHONE ET LA LOIRE : TOXOPLASMOSE, NEOSPOROSE, FIEVRE Q ET CHLAMYDIOSE.49-50.
- **Villena, I., Aubert, D., Gomis, P., Ferté, H., Ingland, M., Denis-Bisiaux, H., Dondon, J.M., Pisano, E., Ortis, N., Pinon, J.M., 2004.** Evaluation of a strategy for *Toxoplasma gondii* oocyst detection in water. *Appl Environ Microb*, 9.
- **Zenner, L., Foulet, A., Caudrelier, Y., Darcy, F., Gosselin, B., Capron, A., Cesbron-Delauw, M.F., 1999.** Infection with *Toxoplasma gondii* RH and Prugniaud strains in mice, rats and Nude

rats: kinetics of infection in blood and tissues related to pathology in acute and chronic infection. *Pathol Res Pract.*85.

- **Zhao, G.H., Zhang, M.T., Lei, L.H., Shang, C.C., Cao, D.Y., Tian, T.T., Li, J., Xu, J.Y., Yao, Y.L., Chen, D.K. et Zhu, X.Q., 2011.** Sero- prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in dairy goats in Shaanxi Province, Northwestern China. *Para-sites & Vectors* 4, 47.

- **Zhu, G., Keithly, J. S., Philippe, H., 2000.** What is the phylogenetic position of cryptosporidium? *Int J Syst Evol Microbiol*, 50 Pt 4, 1673.

- **Zi-Kui, L., Jian-Yong, L, Hu, P., 2015.** Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* infections in small ruminants in China. *Preventive Veterinary Medicine* 118 (4), 488-492.