

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université SAAD DAHLEB de BLIDA



Faculté de Science de la Nature et de la Vie

Département de Biologie des Population et des Organismes

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme Master II en Science de la
Nature et de la Vie

Option : Parasitologie

THEME

**Evaluation du stress oxydant, des paramètres
hématologiques et biochimiques durant une infection à
Toxoplasma gondii chez la femme enceinte**

Présenté par :

Soutenu le : **28.09.2020**

- **BENCHERCHALI Khedaoudj**
- **BOUKRID Ouissem**

Devant le Jury :

ZERKAOUI A.	Maitre-Assistant A	USDB1	Présidente
MAKHLOUF C.	Maitre-Assistant A	USDB1	Examineur
AÏSSAN-ELFERTAS R.	Maitre de Conférences B	USDB1	Co-Promotrice

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre promotrice, M^{me} AÏSSANI – EL FERTAS R., Maître de Conférences (B), au département Biologie Physiologie Cellulaire, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, université BLIDA1, d'avoir fait preuve de compréhension, de patience et d'une attention particulière à notre travail. Merci d'avoir accepté de diriger ce mémoire, d'avoir été disponible tout en nous prodiguant de précieux conseils.

A la présidente de jury M^{me} ZERKAOUI A., Maître de Conférences (B), au département Biologie Physiologie Cellulaire, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, université BLIDA1, nous vous exprimons notre profond respect et remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce mémoire.

A M^{me} MEKHLOF C., Maître de Conférences (B), au département Biologie Physiologie Cellulaire, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, université BLIDA1, pour l'intérêt que vous portez à notre mémoire, en examinant ce modeste travail. Soyez assurée de notre profond respect.

Nous tenons aussi à remercier le Dr. ABDA K. de nous avoir ouvert les portes de son laboratoire, et de nous avoir donné l'occasion de nous initier aux différentes techniques de biologie cliniques. Un grand merci à l'ensemble du personnel du laboratoire d'analyse médicale, pour leur patience, leurs conseils pleins de sens et pour le suivi et l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail.

Enfin, nous remercions du fond du cœur l'ensemble des enseignants, tout particulièrement la responsable de l'option Parasitologie, M^{me} TAIL G., qui ont participé à notre formation tout au long des 5 années passées à l'université.

A ma très chère mère : Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand

il fallait. Sans toi Je ne serai pas qui je suis aujourd'hui, tu m'as construit avec ton art d'éduquer, ton soutien et tes sacrifices. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour

A mon très cher Père : Aucune dédicace ne serait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A mes très chers Frères (HALIM, SALEH EDDINE et ISMAIL) et mes adorables sœurs
(HAYET et AMIRA)

A mes copines et toute ma famille.

Et a mon futur mari SOFIANE.

Egalement une chauleuse dédicace a toutes de l'équipe de pharmacie ABDA particulièrement
YOUBA et ADEL.

A ma sœur et mon binôme KHDAOUDJ et à toute la famille BENCHERCHALI.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin Pour que ce projet soit réalisé, je vous dis
merci.

OUISSEM

A mon très cher Père : Aucune dédicace ne serait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A mon Mari REDHOUANE

Tes sacrifices, ton soutien moral, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail N'aurait vu le jour. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce Travail soit témoin de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

Ma petite princesse LINA TALINE.

A mes très chers Frères (ZOUBIR et REDHOUANE) et mes adorables sœurs (KAWTHER et AMIRA) et a ma nièce TASNIME .

Et aussi a ma belle famille AISSA particulièrement mon beau père ALI et ma belle mère AMEL, ma belle sœur SOUMIA et mes beaux frères YUCEF et BARI

A ma sœur et mon binôme OUISSEM et à toute la famille BOUKRID.

A mes copines et toute ma famille.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin Pour que ce projet soit réalisé, je vous dis merci.

KHDAOUDJ

La toxoplasmose est une anthroponose cosmopolite due à *Toxoplasma gondii*. Il s'agit d'une infection souvent asymptomatique ou bénigne. Toutefois, ce parasite est un pathogène opportuniste provoquant des infections graves chez les individus immunodéprimés. De plus, la survenue de la toxoplasmose pendant la grossesse peut exposer le fœtus à la toxoplasmose congénitale, une pathologie à l'issue fatale en absence de traitement et de surveillance. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des différentes complications de la toxoplasmose sont diverses et variées, et engagent des facteurs propres au parasite (facteur de virulence) et à l'hôte (réponse immunitaire et stress oxydant).

Notre travail a concerné la toxoplasmose chez la femme enceinte et le stress oxydant. 89 prélèvements de sang ont été réalisés dans un laboratoire d'analyse médicale privé dans la wilaya Blida. Dans le but de déterminer les paramètres hématologiques et biochimique de cette cohorte aussi l'évaluation des paramètres pro-oxydants et anti-oxydants et la comparaison du statut redox entre le groupe de femmes immunisées et le groupe de femmes non immunisées, n'a pas pu être réalisé du fait de l'expansion de la pandémie à COVID-19. En effet, nous n'avions plus accès au laboratoire PFE de l'université pour réaliser ces dosages.

Les résultats de l'étude montrent que la moyenne d'âge de la population étudiée était de 29 ans. La tranche d'âge la plus représentée était [25-35] (48.3%). La majorité des femmes étaient à leur première grossesse et la moitié étaient des femmes au foyer (51.69%). 82.02 % des femmes ont mentionné l'absence de chats dans leurs entourages. Concernant l'aspect sérologique, nous avons observé 77.53% de séronégativité, soit 69 femmes qui ne présentaient aucun anticorps (IgM et IgG) spécifiques au toxoplasme. La majorité des femmes étaient donc non immunisées. Un suivi mensuel et le respect des mesures hygiéno-diététiques est vital dans ce cas, puisqu'il engage la vie de l'enfant mais aussi de la maman. La mise en place d'un protocole thérapeutique, adéquat, ciblant à la fois le parasite et la réponse immunitaire est nécessaire.

Mots clés : Toxoplasmose, toxoplasmose congénitale, immunité, stress oxydant, Sérologie et *Toxoplasma gondii*

Toxoplasmosis is a cosmopolitan anthrozoosis caused by *Toxoplasma gondii*. It is often asymptomatic or benign. However, this parasite is an opportunistic pathogen causing serious infections in immunosuppressed people. In addition, toxoplasmosis during pregnancy may expose the foetus to congenital toxoplasmosis, and induce a fatal outcome if not treated or well monitored. The pathophysiological mechanisms that cause the various complications of toxoplasmosis are diverse and involve parasitic (virulence factor) and host (immune response and oxidative stress) specific factors.

Our work concerned toxoplasmosis in pregnant women and oxidative stress. 89 blood samples were taken from a private medical laboratory in Blida. In order to determine the haematological and biochemical parameters of this cohort and the evaluation of pro-oxidant and anti-oxidant parameters and the comparison of redox status between the immune group and the group of non-immune women could not be achieved due to the expansion of the pandemic at COVID-19. Therefore, we no longer had access to the university's PFE laboratory to perform these dosages.

The results of the study show that the average age of the study population was 29 years old. the most represented age group was] 25-35] (48.3%). Most women were at first pregnancy and half were housewives (51.69%). 82.02% of women reported the absence of cats in their surroundings. Regarding the serological aspect, we observed 77.53% HIV- negative or 69 women who had no antibodies (IgM and IgG) specific to toxoplasma. Few women were therefore unimmunized. Monthly follow-up and compliance with hygienic- dietary measures is vital in this case, since it involves the life of the child but also of the mother. An adequate therapeutic protocol for both the parasite and the immune response is necessary.

Keywords: Toxoplasmosis, congenital toxoplasmosis, immunity, oxidative stress Serology and *Toxoplasma gondii*

داء المقوسات هو داء الأنتروبيوزونات العالمي الناجم عن التوكسوبلاز ماغوندي. هذه عدوى غالبًا ما تكون بدون أعراض أو خفيفة. ومع ذلك، فإن هذا الطفيلي هو أحد مسببات الأمراض الانتهازية التي تسبب التهابات خطيرة عند الأفراد الذين يعانون من نقص المناعة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي حدوث داء المقوسات أثناء الحمل إلى تعريض الجنين لداء المقوسات الخلقي، وهي حالة قاتلة إذا تُركت دون علاج ومتابعة. إن الآليات الفيزيولوجية المرضية التي تتسبب في نشوء المضاعفات المختلفة لداء المقوسات متنوعة ومتنوعة وتتضمن عوامل خاصة بالطفيلي (عامل الفوعة) والمضيف (الاستجابة المناعية والإجهاد التأكسدي).

يتعلق عملنا بداء المقوسات عند النساء الحوامل والإجهاد التأكسدي. أخذت 89 عينة دم بمخبر تحاليل طبية خاصة بولاية البلدة. من أجل تحديد المعلمات الدموية و الكيمائية الحيوية لهذه المجموعة. لا يمكن إجراء تقييم العوامل المؤيدة للأكسدة والمضادة للأكسدة ومقارنة حالة الأكسدة والاختزال بين مجموعة النساء المحصنات ومجموعة النساء غير المحصنات بسبب انتشار وباء كوفيد-19 في الواقع، لم يعد بإمكاننا الوصول إلى مختبر بالجامعة لإجراء هذه الاختبارات. تظهر نتائج الدراسة أن متوسط عمر مجتمع الدراسة كان 29 سنة. كانت الفئة العمرية الأكثر تمثيلاً (48.3%) [25-35] كانت غالبية النساء في الحمل الأول ونصفهن ربات بيوت (82.02%). (51.69%) من النساء ذكرن عدم وجود القطط في IgG (و IgM) محيطهن. فيما يتعلق بالجانب المصلي، لاحظنا 77.53% سلبية مصلية، أي 69 امرأة لم تظهر أي أجسام مضادة خاصة بالتوكسوبلاز. لذلك لم تكن غالبية النساء محصنة. المراقبة الشهرية والامتثال للتدابير الصحية والغذائية أمر حيوي في هذه الحالة، لأنه يؤثر على حياة الطفل ولكن على الأم أيضاً. من الضروري إنشاء بروتوكول علاجي مناسب يستهدف كلا من الطفيلي والاستجابة المناعية.

الكلمات المفتاحية: داء المقوسات، داء المقوسات الخلقي، المناعة، الإجهاد التأكسدي، المصلية و توكسوبالز ماغوندي .

Liste des figures :

Figure 1 : Structure de <i>Toxoplasma</i>	3
Figure 2 : Cycle biologique de <i>Toxoplasma gondii</i>	4
Figure 3 : Invasion de la cellule hôte par <i>T. gondii</i>	8
Figure 4 : Réponse immunitaire face à une infection à <i>T. gondii</i>	9
Figure 5 : Distribution des prélèvements selon les communes de la wilaya de Blida	19
Figure 6 : Répartition de la population selon les tranches d'âge	20
Figure 7 : Répartition de la population selon le nombre de grossesses.....	20
Figure 8 : Répartition de la population selon la profession.....	21
Figure 9 : Fréquences des séroprévalences IgG.....	21
Figure 10 : Répartition de la population selon le contact avec les chats ($P=0.0012$)	22

La liste des tableaux :

Tableau I : Interprétation des résultats du diagnostic sérologique de la toxoplasmose.....	11
Tableau II : Répartition de la population selon le contact avec les chats ($P=0.0012$).....	22

ADN : acide Désoxyribonucleique

ARN: Acide Ribonucleique

CAT : Catalase

CD : Cellules Dendritiques

CoQ10 : Coenzyme Q10

CRP : Protéine C réactive

DC : Dendritic cell

ECL : Eléctro-Chimi-Luminescence

ELFA: Enzyme Linked Fluorescent Assay

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

GPIs: Glyco-phosphatidyl-inositol

GPx : Glutathions peroxydases

GR : Glutathion Réductase

GSH : Glutathion

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène, dioxyde de dihydrogène ou eau oxygénée

IgG : immunoglobuline G

IgM : immunoglobuline M

IgA : immunoglobuline A

iNOS: inducible Nitric Oxyde Synthase ou

LBA : Lavage bronchoalvéolaire

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LT : Lymphocytes T

L TCD4+: Lymphocytes T CD4+

L TCD8+ : Lymphocytes T CD4+

MDA : Malondialdéhyde

MGG: May Grünwald Giemsa

MPO : Myéloperoxydase

NK : Natural killer

NO:oxyde nitrique

NO : Monoxyde d'azote

O₂⁻ : Anion superoxyde

OH : hydroxyle

ONOO⁻ : peroxydinitrite

PN : Polynucléaires Neutrophiles

PP2C-hn: Protein Phosphatase 2C

PRRs: Pathogen Recognition Receptor

PV: Vacuole Parasitophore

RNS: Reactive Nitrogen Species

RON: Rhoptry neck protein

ROs: Reactive Oxygen Species

SOD: Superoxydes Dismutases

STAT1: Signal Transducer and Activator of Transcription 1

TBA : Acide Thiobarbiturique

TH : T Helper Lymphocyte

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

TLRs: Tool-Like Receptor

Treg : lymphocytes T régulateurs

VS : Vitesse de sédimentation

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Liste des figures et des tableaux

Abréviations

Table des matières

Introduction..... 1

Rappel bibliographique

I. Caractéristiques taxonomiques et biologiques de *Toxoplasma gondii*..... 2

I. 1. Cycle biologique 3

I. 1. 1. Hôte définitif 3

I. 1. 2. Hôte intermédiaire 4

I. 2. La toxoplasmose..... 5

I. 2. 1. Toxoplasmose et immunodépression..... 6

I. 2. 2. Toxoplasmose et grossesse 6

II. 3. Physiopathologie de la toxoplasmose 7

II. 3. 1. Réaction immunitaire contre *Toxoplasma gondii* 7

II. 3. 2. Dissémination du parasite..... 9

II. 3. 3. Surveillance immunitaire durant la phase chronique 10

II. 4. Diagnostic de la toxoplasmose 10

II. 4. 1. Diagnostic parasitologique direct..... 10

II. 4. 2. Diagnostic parasitologique indirect (sérodiagnostic)..... 11

III. Stress oxydant et toxoplasmose 11

III. 1. Espèces réactives de l'oxygène : Origine, rôle et régulation..... 11

III. 2. Stress oxydant : conséquences moléculaires et pathologies humaines 13

III. 2. Stress oxydant et toxoplasmose..... 13

Matériel et méthodes.....	16
I. Matériel	16
I. 1. Matériel non biologique.....	16
I. 2. Matériel biologique	16
II. Méthodes.....	16
II. 1. Sérologie Toxoplasmose	17
II. 2. Dosage des paramètres pro et antioxydants.....	17
II. 2. 1. Dosage des marqueurs de stress oxydatif	17
II. 2. 2. Dosage de l'activité de la myéloperoxydase (MPO).....	17
II. 2. 3. Dosage du taux de malondialdéhyde (MDA)	17
II. 2. 4. Dosage de l'activité catalase.....	18
II. 2. 5. Dosage du taux de glutathion réduit (GSH).....	18
III. Etude statistique	19
Résultat et discussion.....	19
I. Caractéristiques démographiques de la population étudiée.....	19
I. 1. Répartition de la population selon les communes de la wilaya de Blida	19
I. 2. Répartition de la population selon l'âge	20
I. 3. Répartition de l'effectif selon le nombre de grossesses	21
I. 4. Répartition de la population selon la profession	21
II. Résultats de la sérologie	24
III. Relation stress oxydant / toxoplasmose.....	27
Conclusion	28
Références bibliographique.....	28

Annexes

Introduction

La Toxoplasmose est une parasitose cosmopolite dont l'agent causal est un parasite intracellulaire *Toxoplasma gondii*. Cette parasitose peut infecter tous les animaux à sang chaud y compris l'homme.

La toxoplasmose est souvent asymptomatique chez les immunocompétents, mais peut être fatale pour les immunodéprimés et les fœtus. Ce dernier peut être contaminé lorsque la mère, séronégative, contracte la toxoplasmose en cours de grossesse (infection aiguë), ou suite à la réactivation de kystes chez la femme séropositive (infection chronique). De ce fait, les femmes gestantes, quel que soit leur sérologie vis-vis de la toxoplasmose, nécessitent un suivi médical mensuel et l'application de certaines mesures d'hygiène afin de prévenir d'éventuelles complications.

L'infection à *T. gondii* induit une réponse immunitaire chez l'hôte, impliquant de nombreuses cellules et divers facteurs inflammatoires et microbicides. Le parasite est ainsi éliminé par des mécanismes de spécificité variable. Toutefois, l'infection à *T. gondii* peut être à l'origine d'une exacerbation de la réponse immunitaire, observée entre autre à travers l'installation d'un stress oxydatif, que ça soit dans la forme aiguë ou chronique de l'infection.

Un tel déséquilibre peut être péjoratif mettant en jeu le pronostic vital des individus immunodéprimés et du fœtus. Il serait donc pertinent d'évaluer le potentiel pronostic des différents paramètres du stress oxydant. Ils pourraient constituer de bons biomarqueurs permettant le suivi de l'infection et une meilleure prise en charge afin de limiter les conséquences pathologiques de cette infection chez l'immunodéprimé et le fœtus.

Notre travail s'inscrit dans le cadre de l'obtention du diplôme de Master en Parasitologie. Il a concerné une étude sur la toxoplasmose et le stress oxydant chez la femme enceinte. La survenue de la pandémie au SARS-Cov2 et l'expansion de la COVID-19, nous a contraints à limiter notre étude à l'analyse des caractéristiques épidémiologiques et sérologiques de notre cohorte. Nous avons enrichi notre mémoire par une synthèse bibliographique, portant sur des travaux de recherche sur la relation « stress oxydant et toxoplasmose ».

Rappels
Bibliographiques

I. Caractéristiques taxonomiques et biologiques de *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii a été isolé pour la première fois en 1908, simultanément par Nicolle et Manceaux, à l'institut Pasteur de Tunis, chez un rongeur nord-africain, le gundi (*Ctenodactylus gundi*) et par Splendore, au Brésil, chez un lapin. Les noms de genre et d'espèce du parasite proviennent de sa morphologie (*toxos* = arc et *plasma* = forme) et du rongeur chez lequel il a été découvert (Dubey, 2010).

Toxoplasma gondii est un protozoaire, parasite intracellulaire obligatoire, qui appartient au phylum des *Apicomplexa*, un groupe comprenant plus de 5000 espèces d'organismes intracellulaire obligatoires pour la plupart. Ce phylum regroupe de nombreux agents pathogènes d'incidence majeure sur le plan médical et vétérinaire. *Toxoplasma gondii* peut infecter tous les animaux à sang chaud, y compris l'homme et les oiseaux. Il provoque la toxoplasmose, une des parasitoses humaines les plus répandues dans le monde (Dubey, 2010 ; Bartošová-Sojtková et al., 2015).

Les parasites *Apicomplexa* possèdent un pôle basal et un pôle apical, comprenant différents éléments structuraux. La structure apicale comprend le conoïde au pôle apical (organisation du cytosquelette), ainsi que plusieurs types d'organites sécrétoires (micronèmes, et rhoptries). Ces parasites possèdent aussi des granules denses de sécrétion, ainsi qu'un plaste non photosynthétique d'origine végétale, l'apicoplaste (essentiel pour la synthèse des lipides). *Toxoplasma gondii* possède, en plus de ce qu'on vient de citer, un noyau, un réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi, et une mitochondrie (Figure 1). Le génome de *Toxoplasma gondii* a été séquencé pour la plupart des souches cultivées, et contient environ 65 Mb, organisées en 14 chromosomes pour environ 8 000 gènes. Les parasites du genre *Toxoplasma* appartiennent tous à une seule espèce *Toxoplasma gondii*, capable d'infecter un large panel d'hôtes (Khan et al., 2005 ; Dubey, 2010; Gay, 2019). La position systématique ci-dessous a été précisée en 1980 par Levine :

- ✚ Embranchement : Protozoa (Goldfuss, 1918)
- ✚ Phylum : Apicomplexa (Levine, 1970)
- ✚ Classe : Sporozoea (Leuckart, 1879)
- ✚ Sous-classe : Coccidia (Leuckart, 1879)
- ✚ Ordre : Eucoccidiida (Léger et Duboscq, 1910)
- ✚ Sous-ordre : Eimeriina (Léger, 1911)
- ✚ Famille : Sarcocystidae (Poche, 1913)

✚ Sous-famille : Toxoplasmatinae (Biocca, 1957)

✚ Genre : *Toxoplasma* (Nicolle et Manceau, 1908)

✚ Espèce : *Toxoplasma gondii*

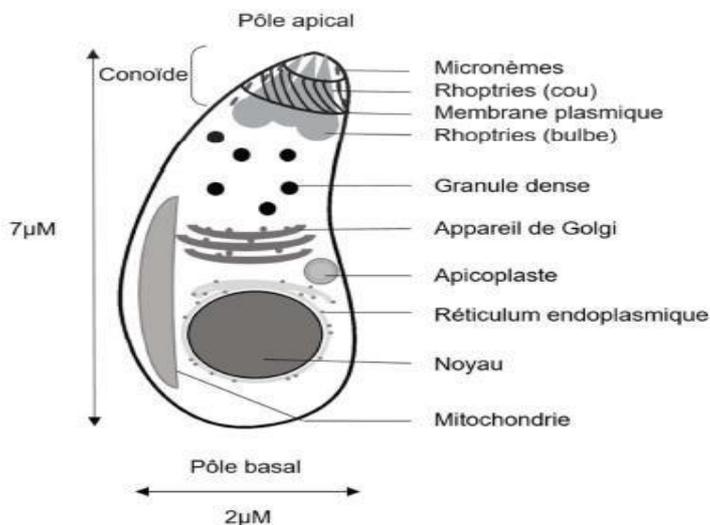


Figure 1 : Structure de *Toxoplasma gondii* (Gay, 2019).

I. 1. Cycle biologique

I. 1. 1. Hôte définitif

Le cycle biologique complet de *Toxoplasma gondii* a été élucidé en 1970. Ce parasite possède un cycle de transmission impliquant un hôte définitif permettant la reproduction sexuée. Les hôtes définitifs de ce parasite sont les félinés, dont le chat domestique et ce sont les seuls, actuellement, qui ont montré la capacité à permettre le stade sexué du parasite (Gay, 2019).

Après ingestion, les bradyzoïtes contenus dans les kystes ou les sporozoïtes contenus dans les oocystes sont relâchés par les acides et enzymes lytiques de l'estomac de l'hôte définitif (Figure 2). Les parasites envahissent l'épithélium intestinal, où ils se différencient en schizontes, puis en mérozoïtes, premier stade sexué. Les mérozoïtes se divisent ensuite pour se différencier à nouveau en microgamètes et macrogamètes. Ces dernières fusionnent donnant ainsi des zygotes diploïdes, qui développent une paroi imperméable de protection, le tout formant les oocystes. Ces oocystes sont ensuite relâchés dans la lumière de l'intestin du félin, et sont dispersés dans l'environnement par les fèces. Dans l'environnement, les oocystes entrent en processus de sporulation ; après une méiose et une mitose successives, les oocystes contiennent 8 sporozoïtes haploïdes. Les oocystes sont très résistants aux conditions environnementales, et peuvent rester infectieux plus de 18 mois (Gay, 2019).

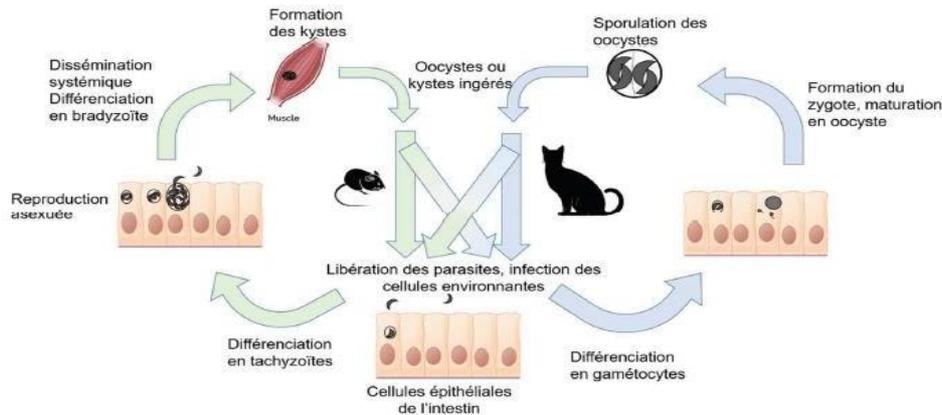


Figure 2 : Cycle biologique de *Toxoplasma gondii* (Gay, 2019).

I. 1. 2. Hôte intermédiaire

Les oocystes matures peuvent être ingérés par divers animaux, dont les rongeurs ou les troupeaux. Les hôtes intermédiaires de *Toxoplasma gondii* sont très nombreux, et comprennent globalement tous les animaux à sang chaud. Dans l'hôte intermédiaire, le parasite entre en phase asexuée, une expansion clonale majeure sans diversification génétique. Dans l'estomac, les sporozoïtes sont libérés et envahissent les cellules épithéliales de l'intestin dans les 2 heures après l'ingestion. Une fois dans les cellules, les sporozoïtes se différencient en tachyzoïtes (forme de division rapide du parasite). Ces derniers sont capables d'infecter tous les types de cellules nucléées de l'hôte, et de disséminer dans tout l'organisme ce qui se traduit par la phase aiguë de l'infection (Dubey, 1997 ; Speer et Dubey, 1998 ; Dubey, 2010).

Les parasites vont au cours de cette infection se différencier en une forme de division lente, les bradyzoïtes. Ces parasites se réfugient dans des kystes résidant dans des cellules à longue durée de vie comme les neurones ou les cellules musculaires (ce qui constitue la phase chronique de l'infection), évitant ainsi l'éradication lors de l'élimination des tachyzoïtes par le système immunitaire de l'hôte infecté. Lors de la prédation, l'hôte définitif peut être à son tour infecté par l'ingestion de kystes contenus dans un hôte intermédiaire infecté, ce qui complète le cycle (Figure 2) (Dubey, 1997).

Toxoplasma gondii possède un cycle hétéroxène où la transmission peut arriver entre hôtes intermédiaires par carnivorerisme d'hôte infecté, ou alors par ingestion d'oocystes par un hôte définitif. Concernant le cycle de *Toxoplasma gondii*, l'infection de l'Homme apparaît comme une impasse biologique. En effet, l'homme n'étant pas ou très rarement un objet de prédation pour les félinés, les cas de transmission des kystes contenus dans les tissus infectés humains à l'hôte définitif sont extrêmement rares.

I. 2. La toxoplasmose

Toxoplasma gondii est un des parasites les plus répandus dans le monde. On compte environ 30% de la population humaine qui en est infectée. La prévalence de l'infection est variable d'un pays et un autre (5 à 80%), et semble être liée aux différences alimentaires (consommation de viande crue ou non) et aux conditions environnementales favorisant ou non la stabilité des oocystes dans les sols et l'eau. La grande distribution de l'infection par *Toxoplasma gondii* à travers le monde est attribuée à la capacité du parasite d'être infectieux dans les formes sexuée (oocystes) et asexuée (kystes), à l'établissement d'une infection chronique chez tous les animaux à sang chaud, et à la capacité des kystes à rester infectieux durant toute la vie de l'hôte. Il est important de noter que *Toxoplasma gondii* est considéré comme le deuxième agent pathogène causant le plus de décès issus du secteur alimentaire (**Pappas et al., 2009 ; Scallan et al., 2011**).

Le mode de contamination le plus classique pour l'homme se fait par l'ingestion de kystes contenus dans les tissus d'animaux infectés, lors de la consommation de viande crue ou peu cuite. Un bon moyen d'éviter ce mode de contamination consiste à manger les aliments bien cuits, ou à congeler durant au moins 24 heures les aliments à risques en dessous de -12°C (**Gay, 2019**).

Un autre mode de contamination classique se fait par l'ingestion d'oocystes retrouvés sur les végétaux. A cet effet, il est important de laver très soigneusement les végétaux, et les consommer cuits, afin de les éliminer.

L'infection par *Toxoplasma gondii* est dans plus de 80% des cas asymptomatique. Elle peut, parfois, entraîner des symptômes ressemblant à une infection par le virus de la grippe (fièvre et l'asthénie musculaire), ressentis lors de la phase aiguë d'une primo-infection. Même si le système immunitaire est capable de lutter très efficacement contre l'infection et de quasiment éradiquer les parasites, ceci n'empêche pas le parasite de disséminer dans l'organisme et atteindre les tissus profonds, tels que l'encéphale, et persistent sous forme de kystes semi-dormants contenant des bradyzoïtes. Ces derniers sont capables d'entrer en processus de réactivation, et de se différencier à nouveau en tachyzoïtes (**Hauser et al., 1982**).

Alors que l'infection chronique par *Toxoplasma gondii* chez l'hôte immunocompétent apparaissait jusqu'alors comme bénigne, de plus en plus d'études tendent à lier la présence de kystes chez l'hôte à divers risques. Il a été démontré que les rongeurs infectés chroniquement par le parasite perdent leur répulsion naturelle pour l'urine des félins, et présentent une plus grande témérité à leur égard (**Gay, 2019**). Ceci pourrait favoriser la prédation par les félins de ces individus au comportement altéré, et ainsi favoriser le cycle parasitaire. Il est régulièrement évoqué que la présence de *Toxoplasma gondii*

pourrait être associée à des perturbations hormonales et à des altérations comportementales chez l'humain (Flegr, 2013), mais aussi à des désordres mentaux plus importants tels que la schizophrénie, l'autisme, et les troubles bipolaires (Sutterland et al., 2015).

I. 2. 1. Toxoplasmose et immunodépression

Toxoplasma gondii est un pathogène opportuniste chez l'immunodéprimé. La toxoplasmose chez ce dernier provient, généralement, d'une réactivation des kystes, alors non contrôlée à cause du système immunitaire défaillant et caractérisé par la chute des lymphocytes T (LT) (Pereira-Chiocola et al., 2009). La réactivation des parasites dans l'hôte immunodéprimé peut également survenir lors de greffes d'organes. Dans un tel cas, les traitements d'immunosuppression prescrits pour limiter le rejet du greffon installent un terrain favorable pour la réactivation non contrôlée des kystes parasitaires. Le parasite peut être transmis par transfusion d'une poche de sang contaminée, prélevée sur un donneur en cours de séroconversion, en pic de phase aiguë de l'infection (Montoya et Liesenfeld, 2004).

Le traitement de référence contre la toxoplasmose chez l'immunodéprimé consiste en l'utilisation d'une combinaison de pyriméthamine, sulfadiazine et acide folinique, adaptée selon les cas d'infection. Cette trithérapie est également délivrée en cas de toxoplasmose sévère d'individus immunocompétents infectés par des souches très virulentes. Ces traitements permettent d'éliminer la forme tachyzoïte du parasite mais pas les bradyzoïtes résidant dans les kystes (Butler et al., 2013).

I. 2. 2. Toxoplasmose et grossesse

Toxoplasma gondii peut infecter les femmes durant une grossesse. Même si cette infection est peu sévère chez la mère possédant un système immunitaire fonctionnel, elle peut, cependant, être fatale pour le fœtus. En effet, le parasite est capable de traverser la barrière placentaire et d'atteindre le fœtus à tous ses stades de développement et d'induire des conséquences sur le fœtus, dont la gravité est inversement proportionnelle à la facilité d'accès. Alors que durant le premier trimestre, les risques d'infection sont assez faibles (15%) mais avec des conséquences allant de malformations (microcéphalies, hydrocéphalies), à la mort *in utero* (Montoya and Liesenfeld, 2004), le parasite atteint plus facilement le fœtus, durant le dernier trimestre avec des risques de transmission plus élevés (60%), mais avec des conséquences moins sévères. L'enfant naît la plupart du temps en bonne santé, puis reçoit un traitement contre l'infection.

Cette toxoplasmose congénitale latente peut induire dans la vie adulte une toxoplasmose oculaire, qui se traduit par un endommagement des cellules tapissant l'intérieur de l'œil. Selon la localisation des lésions, le patient peut présenter des troubles de la vue plus ou moins sévères.

En revanche, les femmes enceintes ayant déjà subi une infection avant leur grossesse, possèdent l'immunité contre ce parasite principalement par la présence de lymphocytes T mémoire et d'anticorps spécifiques. Ces entités cellulaires et moléculaires peuvent agir rapidement en cas de réinfection et permettent l'éradication du parasite avant sa dissémination, protégeant ainsi le fœtus (Dianzani et al., 1990 ; Blander et al., 2003).

II. 3. Physiopathologie de la toxoplasmose

II. 3. 1. Réaction immunitaire contre *Toxoplasma gondii*

Après ingestion, les parasites envahissent les entérocytes et se propagent dans l'épithélium intestinal. Dans la *lamina propria*, ils sont capables d'infecter les leucocytes, ce qui leur permet d'entrer dans la circulation lymphatique et systémique, tôt dans l'infection, et d'atteindre des tissus distants tels que les cellules gliales du système nerveux central (Courret et al., 2006 ; Mordue et Sibley, 2003).

Pour envahir la cellule hôte, *Toxoplasma gondii* utilise une panoplie de facteurs codés par son propre génome et contenus, principalement dans la roptrie. Au contact de la cellule hôte, le parasite invagine la membrane plasmique de celle-ci et crée la vacuole parasitophore ou PV. Entre le parasite et la membrane plasmique, va donc, se former une jonction mobile composée des facteurs RON2, RON4 et RON5. Il s'en suit, comme nous pouvons le voir dans le **figure 3**, la libération des protéines du parasite dans le cytosol de la cellule hôte, où ils sont dirigés vers le noyau (ROP16 et phosphatase 2C (PP2C-hn)) ou à la surface de la PV (ROP2, ROP18 et ROP5). La PV devient résistante à l'acidification et à la fusion avec les endosomes et les lysosomes. Après plusieurs cycles de division mitotique, les parasites filles sortent activement de la cellule hôte et envahissent les cellules voisines (**Figure 3**) (Boothroyd et Dubremetz, 2008).

Face à cette invasion, une réponse immunitaire de l'hôte va s'organiser (**Figure 4**). *Toxoplasma gondii* est reconnue par des récepteurs de l'immunité innée (PRRs), principalement les TLRs. Les premières cellules hôtes à répondre sont les cellules dendritiques (CD) et le système monocytes/macrophages. La reconnaissance du parasite et l'induction de l'IL12 est assurée par les TLR 2,4, 7 et 9 (Gay, 2019). L'ARN et l'ADN provenant de la dégradation du parasite sont reconnus par les TLR

7 et 9 respectivement (Andrade et al., 2013), tandis que les TLR 2 et 4 reconnaissent les glycoposphatidylinositol (GPIs) présents à la surface du parasite (Debierre-Grockiego et al., 2007).

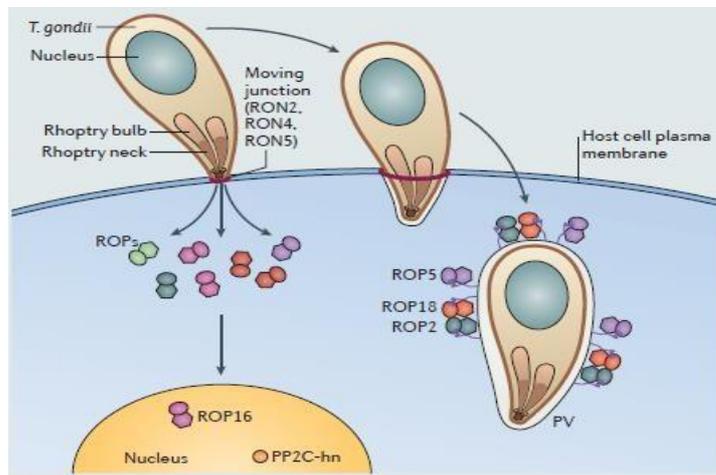


Figure 3 : Invasion de la cellule hôte par *T. gondii* (Boothroyd et Dubremetz, 2008).

Les effecteurs innés et adaptatifs sont activés, dans un second temps. En effet, il y a production d'IFN γ à partir des NK et des cellules TCD4 $^{+}$ et TCD8 $^{+}$. L'axe IL12 et IFN γ de la voie Th1 est critique pour le contrôle de l'infection, comme indiqué par la susceptibilité des souris déficientes pour l'IFN γ grâce à la neutralisation anticorps, ou par ablation génétique de l'IFN γ (Scharton-Kersten et al., 1996), les récepteurs IFN γ (Yap et Sher, 1999), ou l'IL12p40 (Yap et al., 2000).

L'IFN γ propage un signal à travers son récepteur pour activer le facteur de transcription STAT1. En réponse à ce facteur, les monocytes et les macrophages régulent à la hausse leur production du NO et des ROS, ce qui contribue au contrôle des parasites intracellulaires. Deux autres familles de protéines de défense, la protéine IRG (GTPase) et GBP (p67guanylate-bindingproteins), sont régulées positivement par le même mécanisme. Elles sont recrutées dans la PV et participent à la clairance parasitaire (Melo et al., 2010 ; Sibley, 2010).

Par ailleurs, l'activation de la réponse Th1 peut être délétère du fait d'une importante libération de cytokines pro-inflammatoires. La réponse Th1 est modulée par l'IL10. L'IL27 promeut également les lymphocytes T régulateurs (Treg) qui limitent la réponse cellulaire Th1 et donc diminuer l'inflammation (Mordue et al., 2001 ; Gay, 2019).

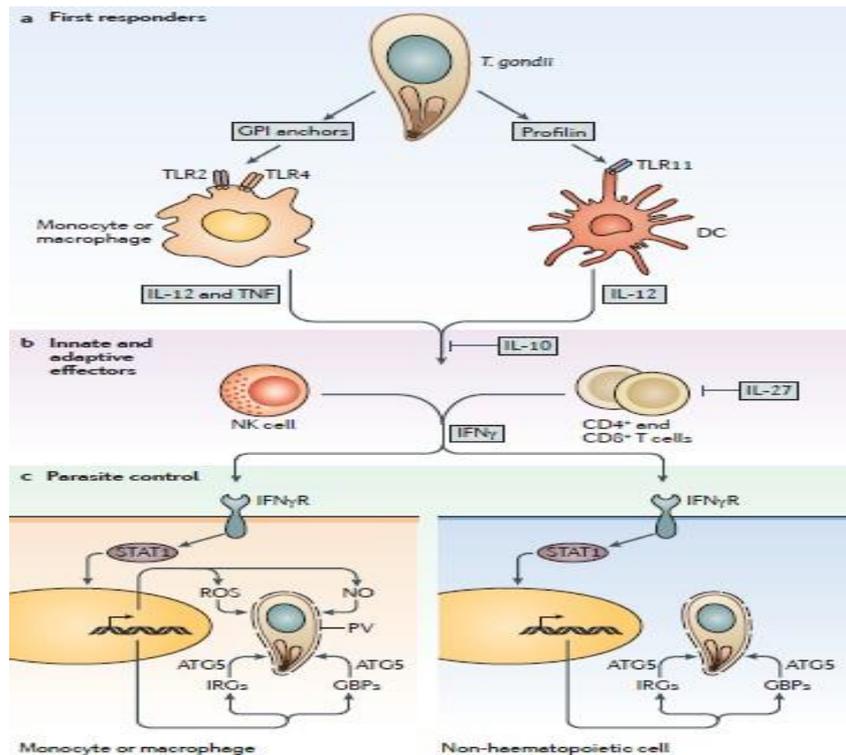


Figure 4 : Réponse immunitaire face à une infection à *T. gondii* (Melo et al., 2010)

II. 3. 2. Dissémination du parasite

L'activation des DC et des monocytes/macrophages suite à l'infection par *Toxoplasma gondii*, entraîne rapidement une migration de ces cellules infectées de l'intestin aux tissus périphériques, au bout de 24h chez la souris (Lambert et al., 2006).

Au cours de sa progression, *Toxoplasma gondii* va relever un défi de taille en essayant de franchir la barrière hémato encéphalique. Ce parasite peut y accéder de deux façons différentes (Courret et al., 2006 ; Gay, 2019):

- Pouvoir invasif, répliatif dans les cellules endothéliales des tachyzoïtes.
- Utilisation des cellules comme cheval de Troie, et l'exploitation de la capacité migratoire transendothéliale des cellules immunitaires. Les cellules impliquées dans ce processus sont majoritairement les monocytes et autres cellules.

II. 3. 3. Surveillance immunitaire durant la phase chronique

Une fois dans le système nerveux central, les parasites vont pouvoir envahir les cellules, avec chez la souris un tropisme particulier pour les cellules neuronales, les astrocytes et les cellules gliales. Les neurones ne peuvent pas répondre à une stimulation par l'IFN γ de type 2 et n'ont donc pas de défenses anti - parasitaires (Schlüter et al., 2001 ; Koshy et al., 2010). Cependant, les cellules

gliales et les astrocytes sont activées par l'IFN γ et vont, donc, pouvoir contrôler la prolifération de *Toxoplasma gondii* (Action de l'IRG et du NO) (Scharton-Kersten et al., 1996 ; Suzuki, 2002).

Les bradyzoïtes échappent à l'élimination par l'hôte en résidant dans des kystes intracellulaires. Ces derniers peuvent réactiver les parasites, qui se différenciant en tachyzoïtes pour reprendre le cycle lytique rapide (Ashburn et al., 1998 ; Cannella et al., 2014). Chez les patients chroniquement infectés, des réactivations sont observées lors d'une déficience en LTCD4+provoquant ainsi une encéphalite. Ces lymphocytes tiendraient donc un rôle primordial dans la surveillance immunitaire et le contrôle durant la phase chronique (Pereira-Chioccola et al., 2009).

II. 4. Diagnostic de la toxoplasmose

II. 4. 1. Diagnostic parasitologique direct

Le diagnostic parasitologique de la toxoplasmose repose sur la mise en évidence du toxoplasme sur divers prélèvements par différentes méthodes. Il est réalisé sur le liquide amniotique, le sang du cordon et le placenta. Dans le cadre du diagnostic d'une toxoplasmose congénitale, on utilise le sang périphérique, la moelle osseuse, le LCR (Liquide Céphalo-Rachidien), le LBA (Lavage broncho-alvéolaire), une biopsie cérébrale chez le sujet immunodéprimé et l'humeur aqueuse dans le diagnostic d'une chorioretinite.

La recherche de tachyzoïtes ou de kystes sur frottis ou apposition est possible après coloration au May Grünwald Giemsa (MGG), immunofluorescence directe ou immunocytochimie, mais la détection des parasites est difficile quand la charge parasitaire est faible.

II. 2. 2. Diagnostic parasitologique indirect (sérodiagnostic)

La sérologie représente la base du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose. La mise en évidence des anticorps spécifiques IgG, IgM et IgA permet de dater l'infection, d'orienter la thérapeutique ou de proposer des mesures prophylactiques. En fonction des résultats, on pourra déterminer le diagnostic d'infection et son ancienneté (**Tableau I**).

III. Stress oxydant et toxoplasmose

III. 1. Espèces réactives de l'oxygène : Origine, rôle et régulation

Après la découverte des radicaux libres dans les systèmes biologiques, Harman *et al.* formulent en 1956 l'hypothèse reliant le vieillissement à l'accumulation des dommages moléculaires et cellulaires causés par les radicaux libres, actuellement appelés espèces réactives de l'oxygène ERO ou ROSs pour Reactive Oxygen Species. Ces derniers sont des espèces chimiques possédant un électron célibataire sur leur couche périphérique, ce qui les rend très réactifs. Leur durée de vie est très courte et ils sont symbolisés par un point qui indique où l'électron libre se situe (exemple : $\cdot\text{OH}$) (**Di Meo et al., 2016**).

Les ROSs comprennent des espèces telles que le radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$), dont la réactivité est si élevée qu'elle réagit très près de son site de formation, et d'autres espèces, comme le superoxyde ($\text{O}_2\cdot^-$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), qui sont moins réactifs. De plus, nous avons les espèces réactives contenant de l'azote (Reactive Nitrogen Species ou RNS) comprennent l'oxyde nitrique ($\text{NO}\cdot$), relativement non réactif, et son dérivé le peroxynitrite (ONOO^-), un oxydant puissant, capable d'endommager de nombreuses molécules biologiques (**Migdal et Serres, 2011 ; Di Meo et al., 2016**).

Chez les organismes vivants, les ROSs sont générés par de nombreux systèmes cellulaires, localisés sur la membrane plasmique, dans le cytosol, dans les peroxysomes et sur les membranes des mitochondries et du réticulum endoplasmique (**Di Meo et al., 2016**).

Un grand nombre de fonctions physiologiques sont sous le contrôle des ROSs avec des effets activateurs/régulateurs dans les voies de signalisation. Parmi les fonctions physiologiques à composante radicalaire, on retrouve : la régulation du tonus vasculaire, la relaxation du muscle lisse, l'adhésion plaquettaire, la régulation des fonctions contrôlées par la concentration en oxygène et l'apoptose. L'exemple le plus pertinent du rôle physiologique des ROSs est celui de la défense antimicrobienne.

Les ROSs sont présents dans la cellule à des doses raisonnables : leur concentration est régulée par l'équilibre entre leur taux de production et leur taux d'élimination par les systèmes antioxydants. Ainsi, à l'état quiescent, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants (balance rédox) est en équilibre. Leurs taux intracellulaires sont régulés par des systèmes de défense antioxydants. Ces systèmes sont susceptibles d'inhiber directement la production des ROSs, de limiter leur propagation ou de les détruire en utilisant des mécanismes enzymatiques ou non enzymatiques (**Favier, 2003 ;**

Migdal et Serres, 2011).

Parmi les systèmes enzymatiques, nous retrouvons principalement la superoxydes dismutases (SOD), la catalases (CAT), la glutathions peroxydases (GPx), la glutathion réductase (GR) et la thiorédoxines, capables d'éliminer les espèces réactives (**Higashi et al., 2009**).

Contrairement aux enzymes antioxydants, la plupart des antioxydants non enzymatiques ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie, nous retrouvons les oligoéléments (le cuivre, le fer, le manganèse, le sélénium et le zinc), le (GSH), l'ubiquinone (CoQ10), l'acide ascorbique (vitamine C), l'alpha tocophérol (vitamine E) et les caroténoïdes (**Vertuani et al., 2004**).

III. 2. Stress oxydant : conséquences moléculaires et pathologies humaines

L'homéostasie rédox peut être rompue, soit par une production excessive de ROSs soit par une diminution des capacités antioxydantes. Il y a donc un déséquilibre de la balance antioxydants/proxydants ; on parle alors de stress oxydant. Un tel déséquilibre peut être provoqué de façon régulée par l'activation de systèmes de production de ROSs. La réponse antioxydante est alors efficace pour compenser cette production et le déséquilibre est transitoire. En revanche, dans certaines situations pathologiques telles les infections ou le cancer, la production de ROSs est plus importante et prolongée, et la réponse antioxydante insuffisante. Le déséquilibre est durable (**Migdal et Serres, 2011**).

Une surproduction de ROSs ou un déficit des systèmes de défense constitue un stress et provoque l'oxydation, de manière non spécifique et irréversible de molécules biologiques, conduisant à une perte de fonction (**Carrière et al., 2006**). Les acides aminés, les protéines, les lipides et les acides nucléiques sont les cibles des ROSs induisant ainsi des lésions oxydatives (**Migdal et Serres, 2011**).

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. La multiplicité des conséquences médicales de ce stress n'a rien de surprenant car, selon les maladies, celui-ci se localisera à un tissu et à des types cellulaires particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et sera associé à d'autres facteurs variables et à des anomalies génétiques spécifiques à chaque individu. La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale des radicaux.

III. 2. Stress oxydant et toxoplasmose

La réaction inflammatoire face à une infection, telle qu'une toxoplasmose, est souvent à l'origine d'un stress oxydant. Dans de nombreux modèles animaux (Souris, chat, poule) d'infection à *T. gondii*,

il a été décrit l'induction stress oxydant, conduisant à des lésions endothéliales initiant ainsi le processus d'athérosclérose (**Nenseter et al., 1994 ; Morre et al., 2000 ; Al Kennany, 2007**). Ce stress oxydatif induit par *Toxoplasma gondii* jouerait un rôle important dans les mécanismes neuropathologiques et neurodégénératifs.

Comme nous l'avons précisé plus haut, une réponse immunitaire pro-inflammatoire est induite par ce parasite. Elle est dominée par le profil cytokinique Th1 (IFN γ , l'IL-12 et le TNF- α) à l'origine de l'activation des différents mécanismes de défense de l'hôte et l'élimination du parasite (**Mordue et al., 2001 ; Dincel et Atmaca, 2016**). Toutefois, ces mécanismes sont aussi à l'origine de conséquences pathologiques délétères à l'hôte. En effet, les microglies activées par l'IFN γ produisent, par exemple, le monoxyde d'azote (NO), qui induit des lésions tissulaires cérébrales et des pathologies inflammatoires neuronales (**Nishikawa et al., 2007**).

De nombreuses études ont démontré une corrélation entre la séropositivité à *T. gondii* et le changement de personnalité (**Fekadu et al., 2010 ; Hinze-Selch et al., 2010**) ou divers troubles psychiatriques y compris la schizophrénie et la dépression (**Kar et Misra, 2004 ; Brown et al., 2005**). Une telle relation a également été signalée pour d'autres maladies neuropsychiatriques telles que l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. (**Fekadu et al., 2010 ; Hurley et Taber, 2012**).

Dans le même sens, **Affi et al. (2018)** ont suggéré que le stress oxydatif induit par *Toxoplasma gondii*, a un rôle majeur dans le développement des troubles bipolaires, soit directement ou par l'intermédiaire d'autres voies. Des marqueurs du stress oxydatif seraient utilisés tout au long des différentes phases de l'infection à *Toxoplasma*, comme indicateurs diagnostiques et / ou pronostiques des troubles bipolaires. Cette étude a été menée pour étudier un rôle possible du stress oxydatif, induit par le toxoplasme, dans le développement des troubles bipolaires.

Matériel & Méthodes

Dans le cadre de l'obtention du diplôme de Master en Parasitologie, nous avons réalisé un travail de recherche concernant le stress oxydant et l'infection à *Toxoplasma gondii* chez les femmes enceintes. Ce travail a été réalisé au :

- ✓ laboratoire privé « Dr. K. Abda –Selka » Blida.
- ✓ laboratoire de pédagogie Biologie Cellulaire et Moléculaire de la FSB de l'université de Blida 1.
- ✓ laboratoire de pharmacologie cellulaire et signalisation de la FSB-USTHB et le laboratoire d'anatomie pathologique du CPMC d'Alger.

Ce travail a duré 5 mois, de février à juin 2020. Nous avons pour principaux objectifs de :

- ✓ déterminer les caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée.
- ✓ déterminer la sérologie vis-à-vis de la toxoplasmose chez des femmes enceintes de la région de Blida.
- ✓ évaluer les paramètres hématologiques, biochimiques, pro-oxydants et anti-oxydants chez le groupe de femmes immunisées et le groupe de femmes non immunisées.

La survenue de la pandémie au SARS-Cov2 et l'expansion de la COVID-19 a profondément touché plusieurs secteurs, notamment l'enseignement supérieur et la recherche scientifiques, dans le monde et en Algérie. Les universités ont dû fermer leurs portes et les stages de fin d'études ont été annulés devant la menace, que représente le Sars-cov2 pour la santé publique.

Dans ces circonstances, exacerbées par le confinement total de la wilaya de Blida, premier foyer de l'infection et lieu de notre résidence, notre travail a pris fin précocement et nous n'avons pu atteindre que 2 objectifs parmi les 3 que nous nous sommes fixés. En effet, l'évaluation des paramètres hématologiques, biochimiques, pro-oxydants et anti-oxydants n'a pas pu être réalisée.

Les femmes ciblées dans l'étude sont celles qui sont enceintes et qui sont adressées au laboratoire, pour un dépistage des maladies infectieuses (prescrits lors de la première consultation de grossesse), particulièrement la toxoplasmose.

Si la sérologie de la toxoplasmose est négative, cela signifie que la femme n'est pas immunisée. Elle devra alors effectuer des contrôles sanguins mensuels durant sa grossesse. Des conseils d'hygiène lui seront aussi délivrés dès le début de la grossesse.

Pour chaque femme seront consignés des informations relatives à l'état civil, le statut social et nutritionnel. Le questionnaire rempli par ces femmes est mentionné dans **l'annexe iii**.

I. Matériel

I. 1. Matériel non biologique :

La verrerie, les appareillages, les solutions et réactifs utilisés dans cette étude sont résumés dans l'**annexe 1**.

I. 2. Matériel biologique

Le sang périphérique est prélevé à partir d'une veine du pli du coude, afin d'analyser plusieurs paramètres :

- ✓ Hématologiques : Numération sanguine (prélèvement sur tube EDTA).
- ✓ Les marqueurs pro-oxydants : la myéloperoxydase (MPO, enzyme marqueur de l'infiltration des neutrophiles), et le malondialdéhyde (MDA, marqueur de la peroxydation lipidique),
- ✓ Les marqueurs antioxydants : la catalase (CAT, enzyme du système antioxydant cellulaire), et le glutathion réduit (GSH, du système antioxydant non enzymatique).

II. Méthodes

II. 1. Sérologie Toxoplasmose

La sérologie toxoplasmique consiste à rechercher dans le sang la présence d'anticorps anti-toxoplasme (immunoglobulines G et M).

La détermination qualitative des anticorps IgM est réalisée par la méthode d'électrochimiluminescence (ECLIA) ou chimiluminésence électro générée (ECL).

La mesure du titre en IgG anti-toxoplasmique se fait par la technique « Enzyme Linked Fluorescent Assay » (ELFA).

Tableau I : Interprétation des résultats du diagnostic sérologique de la toxoplasmose

IgM	IgG	Caractéristiques
Négative	Positive	Infection ancienne. La personne a été contaminée plus de 6 mois avant l'analyse.
Négative	Négative	Pas d'infection ou infection très récente. Le patient est séronégatif.
Positive	Négative	Infection récente. Chez le nouveau-né, cela indique une infection congénitale
Positive	Positive	Infection chronique. Réactivation d'infection. Parfois, les IgM peuvent être positifs plusieurs mois après la fin de l'infection. Cela veut dire que le malade a été contaminé moins de six mois avant l'examen (on parle de primo-infection ou infection récente).

II. 2. Dosage des paramètres pro et antioxydants

Comme nous venons de le préciser, le dosage des marqueurs pro et anti-oxydant n'a pas pu

être réalisé. Cependant, nous avons tenu à décrire la démarche expérimentale mise au point par nos encadreurs. Dans ce qui suit nous allons décrire le principe du dosage de chaque marqueur.

II. 2. 1. Dosage des marqueurs de stress oxydatif

Nous devons rechercher plusieurs marqueurs biochimiques du stress oxydatif, à partir du sérum des patientes et des témoins :

- Les marqueurs pro-oxydants : la myéloperoxydase (MPO, enzyme marqueur de l'infiltration des neutrophiles), et le malondialdéhyde (MDA, marqueur de la peroxydation lipidique),
- Les marqueurs antioxydants : la catalase (CAT, enzyme du système antioxydant cellulaire), et le glutathion réduit (GSH, du système antioxydant non enzymatique).

II. 4. 2. Dosage de l'activité de la myéloperoxydase (MPO)

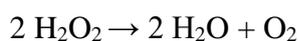
La MPO est une peroxydase caractéristique des granules primaires des Polynucléaires Neutrophiles (PN) (Serteyn *et al.*, 2003). L'activité des PN est recherchée en dosant l'activité peroxydase de la MPO. Cette dernière oxyde l'orthodianisidine (substrat chromogène) en présence de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et en milieu acide. L'orthodianisidine oxydée absorbe fortement à 460 nm. De ce fait, L'activité MPO est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 460nm (Krawisz *et al.*, 1984).

II. 4. 3. Dosage du taux de malondialdéhyde (MDA)

Le malondialdéhyde (MDA) est un index direct de la peroxydation lipidique. La méthode est basée sur la détermination, par spectrophotométrie à 532nm, de l'intensité de la couleur rose, produite après réaction de deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) avec les peroxydes lipidiques ou les espèces réactives de TBA (TBARS) entre autre le MDA (Lefèvre *et al.*, 1998).

II. 4. 4. Dosage de l'activité catalase

La catalase est une enzyme ubiquitaire localisée dans les peroxysomes et dans le cytosol. Elle catalyse la réaction de décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène :



Le dosage de l'activité catalase est effectué, par suivi de la cinétique de transformation du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en eau et oxygène.

II. 4. 5. Dosage du taux de glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion réduit est réalisé selon la méthode colorimétrique d'Ellman(1959).

Cette méthode est basée sur la formation d'une couleur jaune entre le réactif d'Ellman (DTNB ; 5-5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)) et le groupement sulfhydrile de GSH. Le complexe formé le NMBA (2-nitro-5-mercaptobenzoic acid) absorbe fortement à 412 nm (**Padmondabhan et al., 2006**).

III. Etude statistique

La comparaison des prévalences a été réalisée en utilisant le test exact de Fisher. La différence est considérée statistiquement significative lorsque la valeur de P est inférieure à 0,05. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du site de statistique Fisher.

Résultats & Discussion

I. Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Notre étude a concerné 89 patients dont les caractéristiques démographiques sont représentées dans ce qui suit.

I. 1. Répartition de la population selon les communes de la wilaya de Blida

Nous avons réparti les patientes de notre cohorte selon le lieu de résidence. Les résultats montrent que le recrutement le plus important des patients s'est fait au niveau de la commune de Blida avec un pourcentage de 66.29% (**Figure 5**). De plus, nous avons constaté que la majorité des femmes habitaient en ville (79.78% ; n = 71). Seules 20.22% (n = 18) habitaient en banlieue.

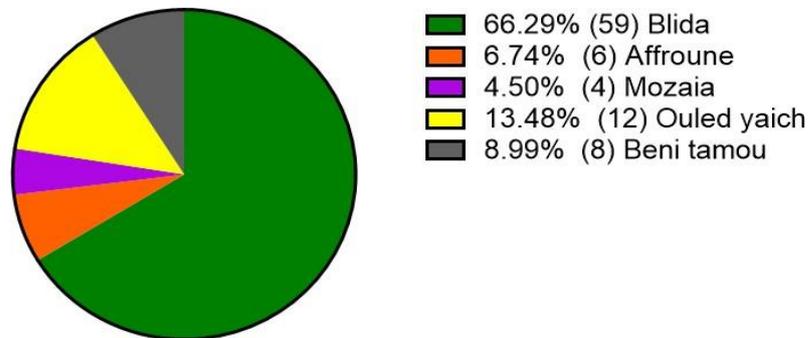


Figure 5 : Distribution des prélèvements selon les communes de la wilaya de Blida

I. 2. Répartition de la population selon l'âge

Concernant l'âge des femmes sujets de notre étude, nous avons constaté que sur un nombre total de 89, l'âge moyen est de 29 ans avec des extrêmes de 21 et 42 ans, la médiane étant de 28 ans et le mode de 24 ans. Nous avons répartis ces femmes dans 3 tranches d'âge : [15-25],] 25-35] et] 35-45]. L'effectif le plus important a été observé dans la tranche d'âge] 25-35] avec 43 femmes (48.3%) (**Figure 6**).

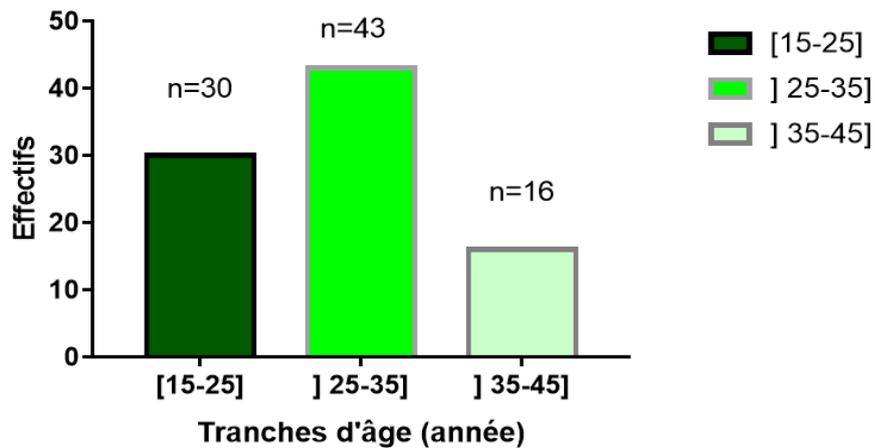


Figure 6 : Répartition de la population selon les tranches d'âge

I. 3. Répartition de l'effectif selon le nombre de grossesses

Les gestantes n'ayant pas d'enfants constituent la classe la plus représentée renfermant 40 patientes avec un pourcentage de 44.94% suivi des gestantes ayant un seul enfant, deux enfants et trois avec respectivement 35.96% ,10.11 % et 8.99% 5 (**Figure 7**) .

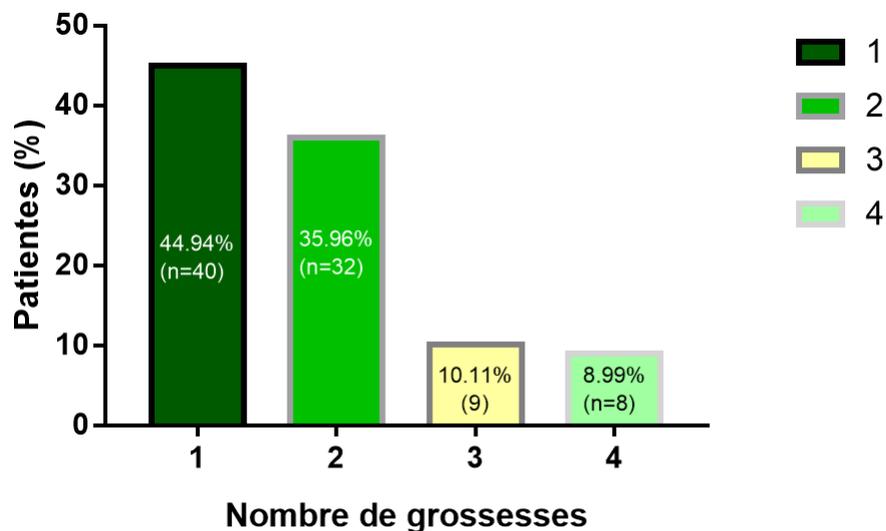


Figure 7 : Répartition de la population selon le nombre de grossesses

I. 4. Répartition de la population selon la profession

L'analyse de la **figure 8** montre que la moitié des femmes enceintes sont des femmes au foyer (51.69%). 31.46% étaient fonctionnaires alors que 16.85% étaient des étudiantes.

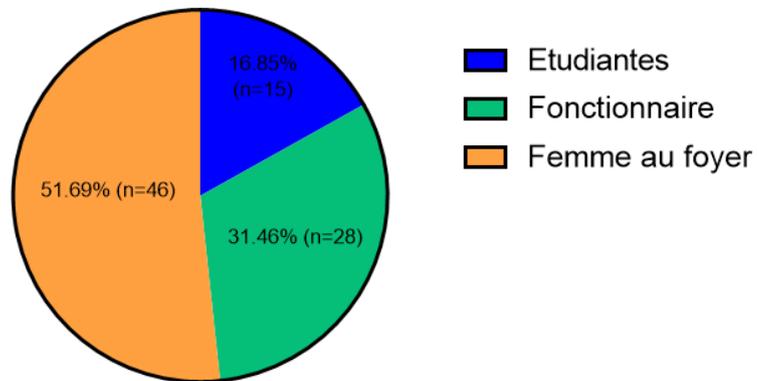


Figure 8 : Répartition de la population selon la profession.

II. Résultats de la sérologie

Toutes les femmes gestantes sont, obligatoirement, soumises à la sérologie toxoplasmose et ce dès le premier trimestre. Dans notre cohorte, nous avons constaté la positivité vis-à-vis des anticorps anti-toxoplasmose pour 22.47% des sérums soit 20 femmes ; il s'agissait des IgG, les IgM étant négatifs (**Figure 9**).

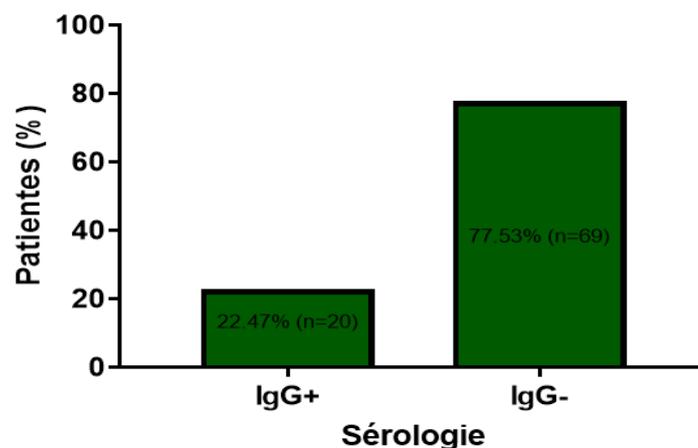


Figure 9 : Fréquences des séroprévalences IgG.

Nous avons constaté que parmi les femmes séropositives pour la toxoplasmose, 45% (n=9) avaient un contact avec les chats et 55% (n=11) n'avaient pas (Teste significatif) (Tableau II).

Tableau II : Répartition de la population selon le contact avec les chats.

	Contact avec les chats (+)	Contact avec les chats (-)	Total
Femmes séropositives	9 (45%)	11 (55%)	20
Formes séronégatives	7 (10.14%)	62 (89.85)	69

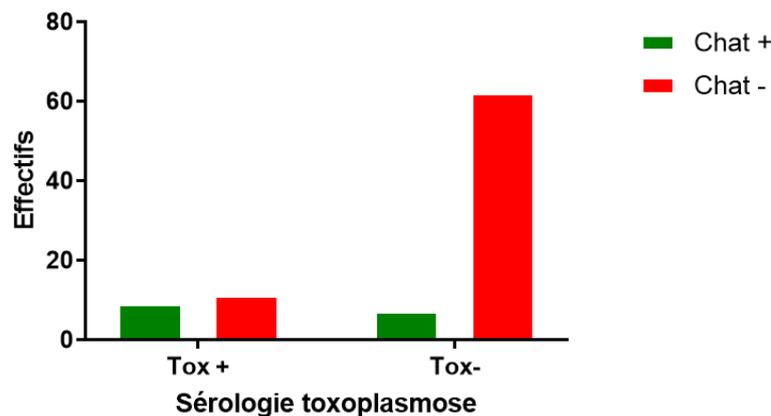


Figure 10 : Répartition de la population selon le contact avec les chats ($P=0.0012$).

La toxoplasmose est une affection cosmopolite très répandue, généralement bénigne chez les sujets immunocompétents, mais pouvant être responsable de formes cliniques sévères en fonction du statut immunitaire. Des formes graves peuvent être observées chez le fœtus et chez les immunodéprimés. La séroprévalence de cette affection est corrélée aux habitudes culinaires et à l'hygiène de vie de la population. **Montoya et al. (2008)**.

Malheureusement, la situation de la toxoplasmose en Algérie est méconnue. En effet, nous ne disposons pas de données provenant ni d'enquêtes ni de publications nous permettant d'avoir une idée sur cette affection. Jusqu'à l'heure actuelle très peu de travaux ont été réalisés. Seuls les mémoires de fin d'étude et les thèses de doctorat nous ont permis d'avoir des chiffres, mais qui restent non représentatifs d'une situation nationale. De part cette réalité, la toxoplasmose n'est pas une priorité ou un problème de santé publique en Algérie.

Toute femme enceinte doit réaliser un diagnostic sérologique de toxoplasmose en début de sa grossesse pour savoir si elle est protégée de ce parasite ou non. Si la femme présente des anticorps de type IgG cela indique une ancienne infection. La femme est donc immunisée et il n'y a pratiquement pas de risque de transmission au fœtus. Si elle n'est pas immunisée, il faut une surveillance sérologique jusqu'à la fin de sa grossesse avec des mesures de précaution afin d'éviter la contamination (**Marx-chemla et al., 1990 ; Ben Abdallah et al., 2011**).

Durant notre étude, sur 89 sérums, 20 ont présenté des anticorps de classe G. Les IgM étaient absentes. La prise en charge de ces patientes lors de notre étude nous a permis de trouver les données épidémiologiques suivantes : 69 séronégatives soit un pourcentage de 77.53% qui courent le risque de contamination.

Une thèse de doctorat en pharmacie sous le nom de FELIDJ FARAH et MEZIANE MERIEM et de titre la séroprévalence de toxoplasmose chez la femme enceinte diagnostiquée au CHU Tlemcen, en 2016, et qui rapporte une séroprévalence de 72.23%. Doctorat en biologie animal réalisé par mm MESSERER LEYLA à l'est Alger Annaba avec prévention de la toxoplasmose congénitale, réalisée à Annaba en 2015, indiquent une séroprévalence de 52.10%.

La séroprévalence diffère légèrement entre les pays du Maghreb. En effet, en 2007, cette séroprévalence au Maroc et précisément dans la ville de Rabat, était de 50,6%, ce résultat diffère de celui trouvé dans d'autres villes marocaines. Au nord de la Tunisie, en 2001, la séroprévalence était de 58,4%. **Sellami et al. (2010)**, rapportent à Sfax en Tunisie 39,3% de séropositivité.

En Afrique, **Bamba et al. (2012)** au Burkina Faso, ont rapportaient une séroprévalence de 31%.

En Europe, la séroprévalence est variable. Elle est plus élevée en France (43,6 %), mais faible au Pays-Bas (31%), en Espagne-Sud (30%), en Grèce (29,5 %), au Danemark (28%) et en Suède (25,7 %).

Concernant la relation entre la présence des chats dans l'entourage des femmes enceintes et leurs statuts immunitaires, nous avons constaté 74,15% des femmes n'avaient pas de contact avec les chats contre. De plus, nous avons noté que 11.24% des femmes ayant des anticorps antitoxoplasmiques ont un contact avec les chats, alors que 6.74% de ces femmes n'ont pas ce contact. Une différence statistiquement significative avec une valeur $P=0.0012$. Les facteurs pouvant entraînés une contamination par *Toxoplasma gondii* sont nombreux et varient d'une région à l'autre. Par ailleurs il est possible que certains modes de contamination restent inconnus **Carme et al. (1994) et Ertug et al. (2005)**.

III. Relation stress oxydant / toxoplasmose

Initialement, notre étude sur la sérologie à toxoplasmose chez la femme enceinte, devait être complétée par l'évaluation des paramètres pro-oxydant et anti-oxydant dans le groupe séropositif et séronégatif. Cette étude aurait pu nous aider à :

- Mieux comprendre le rôle du stress oxydant dans la survenue des complications neurologiques ou autres chez le fœtus.
- Mettre en évidence une éventuelle réactivation du parasite chez la femme séropositive *via* l'analyse de l'état du stress oxydatif
- proposer les paramètres du stress oxydant comme biomarqueurs diagnostic et l'évaluation du pronostic dans le cas de la toxoplasmose congénitale.

Cette partie du travail n'a, malheureusement, pas pu être réalisée, du fait de la situation sanitaire liée à l'expansion du Sars-cov2. Nous nous sommes donc limités à faire une petite synthèse des travaux de recherche sur ce sujet. Il est important de noter que les ressources bibliographiques concernant ce sujet restent limitées. En effet, il y a très peu de travaux traitant du rôle du stress oxydant dans la toxoplasmose aiguë ou chronique. En Algérie, il n'y a pas d'études publiées dans ce cadre.

Dans la vacuole parasitophore, après invasion de la cellule hôte, le parasite induit la production d'IL-10 et de TGF- β . De cette manière, *T. gondii* est capable de moduler la réponse immunitaire de l'hôte en la réduisant plutôt que de l'inhiber complètement. Le stress induit par cette interaction hôte - pathogène peut être à l'origine d'une différenciation de la forme hautement répliquative et invasive du parasite (tachyzoite) vers le stade persistant (bradyzoite) (Bohne *et al.*, 1999 ; Lang *et al.*, 2007).

La toxoplasmose peut provoquer des pathologies graves telles que l'hépatite, la pneumonie, la cécité et les troubles neurologiques. Les individus à risque sont les personnes immunodéprimées et les fœtus (Abdalla *et al.*, 1994 ; Yazar *et al.*, 2003 ; Nishikawa *et al.*, 2007). De plus, il a été observé une réactivation des parasites latents présents dans des kystes intracellulaires, conduisant au développement d'une encéphalite à toxoplasme (TE). Le stress oxydant est considéré comme un facteur contribuant directement à la genèse de cette maladie (Dincel *et al.*, 2016, Atcama *et al.*, 2015).

Karama *et al.* (2008), une équipe turque du département de parasitologie, biochimie et statistique de l'université de médecine Inonou (Malatya, Turquie), ont publié un article

s'intitulant « Malondialdehyde, Glutathione, and Nitric Oxide Levels in *Toxoplasma gondii* Seropositive Patients ».

Le but de cette étude était d'étudier la différence entre les taux sériques de la MDA, la GSH et le NO, entre le groupe des patients infectés par *T. gondii* (n=37) et le groupe témoin (n=40). Les résultats ont révélé une différence statistiquement significative entre les patients et le groupe témoin en termes de taux de MDA, de GSH et de NO. En effet, une diminution de l'activité GSH a été détectée, tandis que les niveaux de MDA et de NO ont augmenté de manière significative. Ces résultats suggèrent le rôle du stress oxydatif, au cours d'une infection chronique à *T. gondii*, dans l'apparition des lésions tissulaires et qui peuvent s'avérer très graves. Les auteurs recommandent l'utilisation en association avec la thérapie anti parasitaire, de vitamines antioxydantes et de rendre systématique l'évaluation des biomarqueur du stress oxydant (MDA, de GSH et de NO), pour les patients séropositifs pour la toxoplasmose.

L'étude de **EL Sheikha et al. (2009)**, réalisée en Egypte, a pour titre « Oxidative stress and immune-suppression in *Toxoplasma gondii* positive blood donors: implications for safe blood transfusion ». Les auteurs ont évalué la sérologie à *T. gondii* et le stress oxydatif dans un groupe de 260 donneurs de sang fréquentant les banques de sang du Grand Caire. 24 donneurs avaient des taux élevés en anticorps anti-T. 4 d'entre eux (16,6%) avaient des anticorps IgG de faible avidité, justifiant une infection récente, 6 (25%) avaient une avidité modérée et 14 (58,3%) ont exprimé une avidité élevée, excluant ainsi une infection récente. Le niveau plasmatique de la MDA était significativement plus élevé dans le groupe des séropositifs, alors que et l'activité du glutathion peroxydase (GSH-Px) et les taux de tocophérol (α , γ et δ) ($P < 0,001$) étaient plus faibles comparé au groupe des séronégatifs.

Ces modifications significatives du statut redox entre les donneurs séropositifs et séronégatifs, suggèrent une dégradation des enzymes antioxydantes causée par le stress oxydant. Ce dernier est induit par une augmentation importante des radicaux libres dû à la toxoplasmose. Les auteurs insistent sur le rôle du stress oxydant induit par *T. gondii* dans la pathogenèse de cette infection parasitaire et dans l'induction d'une immunosuppression. Cette dernière pourrait être à l'origine d'une réactivation des forme latente de toxoplasmose (chez les donneurs séropositifs dans ce cas) et à une éventuelle transmission du parasite des donneurs de sang aux receveurs. Les auteurs préconisent une sérologie à toxoplasmose systématique pour les donneurs de sang (**EL Sheikha et al., 2009**).

Dincel et Atmaca (2016) ont réalisé en Turquie une étude s'intitulant « Role of oxidative stress in the pathophysiology of *Toxoplasma gondii* infection ». Dans une précédente publication, cette équipe a démontré le rôle essentiel que joue le stress oxydant dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives. En effet, Dincel et ses collaborateurs ont montré que *T. gondii* induit une production élevée de NO, une activation gliale et une apoptose qui, ensemble, provoquent une neuropathologie sévère dans l'encéphalite à toxoplasme (TE). L'objectif de l'étude de 2016 était d'étudier les effets cytotoxiques du stress oxydant et d'identifier une corrélation entre les causes induisant les neuropathies à *T. gondii* dans un modèle murin.

Les résultats de l'étude ont révélé des niveaux élevés de la glutathion reductase (GR) ($P < 0,005$) et l'énolase neuronale (NSE) ($P < 0,001$) dans le tissu cérébral du groupe des souris infectées, alors que l'activité de la SOD1 diminuait ($P < 0,001$) dans le même groupe. Ils ont aussi noté une coloration intense pour 8-OHdG ($P < 0,05$) à la fois dans le noyau et le cytoplasme des neurones et des cellules gliales qui ont subi un stress oxydatif. Ces résultats suggèrent le rôle pivot du stress oxydatif induit par *T. gondii* dans les mécanismes de la neurodégénérescence / neuropathie et dans la physiopathologie de la TE. De plus, les résultats ont indiqué des niveaux élevés de NO et d'apoptose, pouvant contribuer à la pathogenèse de la TE.

Les auteurs proposent d'utiliser les paramètres du stress oxydant et la NSE comme biomarqueurs, permettant de suivre l'évolution de la maladie. Ces biomarqueurs pourraient aussi avoir une importance diagnostique pour les patients avec une infection à *T. gondii*.

Conclusion

La toxoplasmose est une parasitose majeure par sa fréquence, la diversité des atteintes cliniques et des populations touchées. Elle représente une zoonose cosmopolite, avec une séroprévalence variable d'un pays à l'autre et parfois à l'intérieur d'un même pays.

L'absence de données épidémiologiques précises ne permet pas de mesurer l'impact réel de cette infection sur la santé publique dans notre pays. La séroprévalence IgG estimée à 22.47 % montre qu'un grand nombre de femmes enceintes sont exposées à une contamination par le toxoplasme.

La gravité de cette infection est liée au risque de transmission fœtale du parasite en cas de contamination au cours de la grossesse (toxoplasmose congénitale). Elle peut engendrer de graves séquelles allant des formes neurologiques irréversibles (voire mortelles) aux formes infra cliniques susceptibles de donner, à distance des lésions oculaires pouvant conduire à la cécité. La gravité de cette maladie s'observe aussi chez les individus immunodéprimés ou la femme gestante séropositive, où la réactivation du parasite, jusque-là dormant, peut conduire à des neuropathies, souvent fatales.

La réaction immunitaire et les conséquences de son activation sont largement incriminées dans ces effets néfastes. En effet, une forte libération de ROSs est constatée lors d'une infection à *T. gondii*. Il s'en suit un déséquilibre de la balance redox conduisant ainsi au stress oxydant. Cet état physiologique contribue à la persistance des formes latentes du parasite et à leur réactivation, souvent dans un contexte d'immunodépression, pour conduire fatalement au développement de pathologies très sévères.

Il serait intéressant d'évaluer les paramètres pro et anti-oxydant, dans le contexte d'une séropositivité à *T. gondii* (chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées). Une corrélation de ces biomarqueurs avec d'autres paramètres biologiques et immunologiques pourrait être utile dans le suivi de l'évolution de l'infection, mais aussi dans le choix du protocole thérapeutique. La prise d'antioxydants est parfois indiquée en association avec les anti-parasitaires pour de meilleurs résultats.

Un suivi mensuel et le respect des mesures hygiéno-diététiques est vital dans ce cas, puisqu'il engage la vie de l'enfant mais aussi de la maman. La mise en place d'un protocole thérapeutique, adéquat, ciblant à la fois le parasite et la réponse immunitaire est nécessaire.

Références Bibliographiques

A

- Afifi, M. A., Asif A. Jiman-Fatani, Mohammed W. Al-Rabia, Nabeel H. Al-Hussainy, Sherif El Saadany, WaelMayah (2018). More Than an Association: Latent Toxoplasmosis Might Provoke a Local Oxidative Stress That Triggers the Development of Bipolar Disorder. *J. Microsc. Ultrastruct.* 6:139-44.
- Andrade, W.A., C. SouzaMdo, E. Ramos-Martinez, K. Nagpal, M.S. Dutra, M.B. Melo, D.C. Bartholomeu, S. Ghosh, D.T Golenbock, et R.T. Gazzinelli. (2013). Combined action of nucleic acid-sensing Toll-like receptors and TLR11/TLR12 heterodimers imparts resistance to *Toxoplasma gondii* in mice. *Cell host & microbe.* 13:42-53.
- Antoniou, M., H. Tzouvali, S. Sifakis, et al (2004) Incidence of toxoplasmosis in 5,532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 117:138–43.
- Ashburn, D., M.M., Davidson., A.W. Joss, T.H. Pennington, et D.O. Ho-Yen, (1998). Improved diagnosis of reactivated toxoplasmosis. *Mol Pathol* 51:105-109.

B

- Bartošová-Sojková, P., RD. Oppenheim, D. Soldati-Favre et J. Lukeš (2015) Epicellular Apicomplexans: Parasites “On the Way In”. *PLoS Pathog* 11(9): e1005080. journal.ppat.1005080.
- Bamba S, DA. Some, C. Chemla, et al (2012). Serological analysis of toxoplasmosis during pregnancy: risk assessment and perspectives of prenatal screening at the University Hospital of Bobo Dioulasso in Burkina Faso. *Pan Afr Med J.* 12:43.
- Berger F, V. Goulet, Y. Le Start et al (2007). La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés. *Institut de veille sanitaire.* 978 : 2-11.
- Brown AS, CA. Schaefer, CP Jr. Quesenberry, L. Liu, VP. Babulas, ES Susser et al (2005). Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* 162:767-73.

C

- Cannella ,D., M.-P.Brenier-Pinchart, L.Braun, J.M. van Rooyen ,A. Bougdour., O.Bastein, M.S.,Behnke, , R.-L Curt, A. Curt, J.P.J Saeij et al (2014). miR-146a and miR-155 Delineate a MicroRNA Fingerprint Associated with Toxoplasma Persistence in the Host Brain.Cell Report 6:928-937.
- Carruthers, V., et J.C. Boothroyd(2007). Pullingtogether: an integrated model of *Toxoplasma* cell invasion. Current opinion in microbiology. 10:83-89.
- Chouchane M.,C.A.Balct ,A.Touabti et S.L Aouamri (2007) . La toxoplasmose chez la femme enceinte à Sétif, étude préliminaire. Communication orale, 1ères rencontres scientifiques Rennes-Sétif, 7-11.
- Courret, N., S. Darche, P. Sonigo, G. Milon, D. Buzoni-Gatel, et I. Tardieux (2006). CD11c and CD11b-expressing mouse leukocytes transport single *Toxoplasma gondii* tachyzoites to the brain. Blood. 107:309-316.
- Courret, N., S. Darche, P. Sonigo, G. Milon, D. Buzoni-Gâtél et I. Tardieux (2006). CD11c- and CD11b-expressing mouse leukocytes transport single *Toxoplasma gondii* tachyzoites to the brain. Blood.107:309-16.

D

- Debierre-Grockiego F, D. Hippe, RT . Schwarz et CG .Luder (2007) *Toxoplasma gondii* glycosylphosphatidylinositols are not involved in *T. gondii*-induced host cell survival. Apoptosis 12: 781-790.
- Deckert-Schluter, M., H. Bluethmann, N. Kaefer, A. Rang, et D. Schluter (1999). Interferon gamma receptor-mediated but not tumor necrosis factor receptor type 1- or type 2-mediated signaling is crucial for the activation of cerebral blood vessel endothelial cells and microglia in murine *Toxoplasma* encephalitis. The American journal of pathology. 154:1549-1561.
- Di Meo, S., T. T.Reed, P. Venditti, et V. M. Victor (2016). Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. Role of oxidative stress in the pathophysiology of *Toxoplasma gondii* infection Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 1–44

- Dubey, J.P. (1997). Distribution of tissue cysts in organs of rats fed *Toxoplasma gondii* oocysts. *J. Parasitol.* 83:755-757.
- Dubey, J.P. (2010). Review of "Toxoplasmosis of Animals and Humans (Second Edition)" by J.P. Dubey. *Parasit Vectors* 3,112.
- Dubey, J.P., et J.K. Frenkel (1973). Experimental toxoplasma infection in mice with strains producing oocysts. *J Parasitol.* 59:505-512.
- Dubey, J.P., et D.S. Lindsay (1996). A review of *Neospora caninum* and neosporosis. *Vet. Parasitol.* 67:1-59.
- Dubey, J.P. (1998). Comparative infectivity of *Toxoplasma gondii* bradyzoites in rats and mice. *J. Parasitol.* 84:1279-1282.

E

- El Mansouri BM, M. Rhajaoui, F. Sebti et al (2007). Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la ville de Rabat au Maroc. *Bull Soc Pathol Exot*; 4 :289–90

F

- Favier, A. (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 108-115.
- Fakhfakh N, K. Kallel, S. Ennigro et al (2013). Risk factors for *Toxoplasma gondii* and immune status of pregnant women: Cause and effect. *La Tunisie Médicale*. 03: 188-190.
- Fekadu A, T. Shibre et AJ. Cleare (2010). Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders – overview of evidence and mechanisms. *Folia Parasitol (Praha)*; 57:105-13.

G

- Gay, G. (2019). Subversion de la réponse immune de l'hôte par *Toxoplasma gondii*. Thèse docteur de la communauté université. Grenoble Alpes Spécialité : Biologie cellulaire
- Gutierrez J, C. Roldan et MC Maroto (1996). Seroprevalence of human toxoplasmosis. *Microbios.* 85:73-5.

H

- Higashi, Y., K. Noma, M. Yoshizumi et Y. Kihara (2009). Endothelial Function and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Circulation Journal*, 73(3), 411–418
- Hinze-Selch D, W. Däubener, S. Erdag et S. Wilms(2010). The diagnosis of a personality disorder increases the likelihood for seropositivity to *Toxoplasma gondii* in psychiatric patients. *Folia Parasitol (Praha)*.57:129-35.
- Hurley RA et KH. Taber (2012).Latent toxoplasmosisgondii:Emergingevidence for influences on neuropsychiatricdisorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*.24:376-83.

K

- Khan, A., S. Taylor, C. Su, A.J. Mackey, J. Boyle, R. Cole, D. Glover, K. Tang, I.T. Paulsen, M. Berriman, J.C. Boothroyd, E.R. Pfefferkorn, J.P. Dubey, J.W. Ajioka, D.S. Roos, J.C. Wootton, et L.D. Sibley (2005). Composite genomemap and recombinationparameters derived from threearche typal lineages of *Toxoplasmagondii*. *Nucleicacidsresearch*. 33:2980-2992.
- Kar N et B. Misra (2004) *Toxoplasma*seropositivity and depression: A case report. *BMC Psychiatry*. 4:1.
- Koshy, A.A., A.E. Fouts, M.B. Lodoen, O. Alkan, H.M. Blau, et J.C. Boothroyd (2010). *Toxoplasma*secretingCrerecombinase for analysis of host-parasite interactions. *Nature methods*. 7:307-309.

L

- Lambert, H., N. Hitziger, I. Dellacasa, M. Svensson, et A. Barragan (2006). Induction of dendriticcell migration upon*Toxoplasmagondii*infection potentiates parasite dissemination. *Cellular microbiology*. 8:1611-1623.

M

- Melo, M.B., P. Kasperkovitz, A. Cerny, S. Konen-Waisman, E.A. Kurt-Jones, E. Lien, B. Beutler, J.C. Howard, D.T. Golenbock, et R.T. Gazzinelli (2010). UNC93B1 mediates host resistance to infection with *Toxoplasma gondii*. *PLoS pathogens*. 6:e1001071.

- Migdal, C., et M. Serres (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. Médecine/sciences, 27(4), 405–412.
- Montoya, J.G. et O. Liesenfeld (2004). Toxoplasmosis. Lancet. 363:1965-1976.
- Mordue, D.G., et L.D. Sibley(2003). A novel population of Gr-1+-activated macrophages induced during acute toxoplasmosis. Journal of leukocytebiology. 74:1015-1025.

N

- Nishikawa Y, O. Kawasa, O. Vielemeyer, H. Suzuki, KA. Joiner, X. Xuar et H. Nagasawa (2007). Toxoplasma gondii infection induces apoptosis in noninfected macrophages: role of nitric oxide and other soluble factors. Parasite Immunol. 29: 375-385.

P

- Pappas G, N. Roussos et ME. Falagas (2009) Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. Int J Parasitol. 39: 1385 – 1394
- Pereira-Chiocola, V.L., J.E. Vidal, et C. Su(2009). Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. Future Microbiol. 4:1363–1379.

S

- Scallan E, RM. Hoekstra, FJ. Angulo, RV. Tauxe, M-A. Widdowson, SL. Roy, JL. Jones et PM . Griffin (2011) Foodborne illness acquired in the United States– major pathogens. Emerg Infect Dis. 17: 7 – 15
- Scharton-Kersten, T.M., T.A. Wynn, E.Y. Denkers, S. Bala, E. Grunvald, S. Hieny, R.T. Gazzinelli, et A. Sher (1996). In the absence of endogenous IFN-gamma, mice develop unimpaired IL-12 responses to *Toxoplasma gondii* while failing to control acute infection. Journal of immunology. 157:4045-4054.
- Schluter D, M. Deckert, H. Hof et K. Frei (2001). Toxoplasma gondii infection of neurons induces neuronal cytokine and chemokine production, but gamma interferon- and tumor necrosis factor-stimulated neurons fail to inhibit the invasion and growth of T. gondii. Infect Immun 69: 7889–7893.

- Sellami H, H. Amri, F .Cheikhrouhou, et al(2010). État actuel de la toxoplasmose dans la région de Sfax. Tunisie Bull SocPatholExot.103:37–40.
- Sibley, L.D(2010). How apicomplexan parasites move in and out of cells. Current opinion in biotechnology. 21:592-598.
- Sutherland AL, G. Fond, A. Kuin, MW. Koeter, R .Lutter, T .van Gool, et al(.2015) Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: Systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand.132:161-79.

Y

- Vlaspoolder F, P. Singer, A. Smit et RJ. Diepersloot (2001). Comparison of immulite with VIDAS for detection of infection in a low-prevalence population of pregnant women in The Netherlands. Clin Diagn Lab Immunol.8:552-5.

Y

- Yap, G.S., et A. Sher (1999). Cell-mediated immunity to *Toxoplasma gondii*: initiation, regulation and effector function. Immunobiology. 201:240-247.
- Yap, G., M. Pesin, et A. Sher (2000). Cutting edge: IL-12 is required for the maintenance of IFN-gamma production in T cells mediating chronic resistance to the intracellular pathogen, *Toxoplasma gondii*. Journal of immunology. 165:628-631.

Annexes

I. Matériel non biologique :

- Micropipettes de précision (200 µl)
- Pipettes graduées pour VS avec son support

L'appareillages que nous avons utilisés est le suivant :

- Centrifugeuse (ROTOFIX 32 A Hettichzentrifugen)
- Mini vidas (biomerieux)
- Cobas (cobas e 411 Roche HITACHI)



Centrifugeuse



Mini vidas



cobas

Concernant les solutions et les réactifs :

Ils sont conservés à 2-8c° et sont fiables jusqu' à la date de péremption mentionnée sur le flacon

Réactifs	Distributeur
Cobaselesys modular Toxo M	Roche diagnostic
VidasToxo IgG	Biomerieux

Le questionnaire rempli par les femmes de notre étude, le jour de leur prélèvement est le suivant :

–

Laboratoire d'analyse médical Dr K ABDA de Blida

Feuille d'observation

Nom /prénom :

N°

Age :

Date de prélèvement :

Habitat :

Contact avec les chats : chat +

chats

Age de la grossesse :

Nombre de grossesse :

Nombre enfants :

Résultats antérieurs :

Résultats :

IgG :

IgM :

Interprétation :