

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023

N° 66

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Salomé Erre, née le 29 décembre 1997 à Orléans (45)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 SEPTEMBRE 2023

Toxoplasmose oculaire : traitements actuels et en développement
--

JURY

Président : Mme Dimier-Poisson Isabelle, Professeur, Faculté de Pharmacie, Tours.

Membres :

Mme Debierre-Grockiego Françoise, Maître de conférences, HDR, Faculté de Pharmacie, Tours.

Mme Brault Alexane, Pharmacien d'officine, Veretz.

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie
ALLARD-VANNIER, M. Bruno
GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD**

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	Pharmacie galénique
ALLOUCHI	Hassan	Chimie physique
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	Pharmacognosie
BRAND	Denys	Microbiologie-immunologie-bioépidémiologie
BRAIBANT	Martine	Microbiologie-immunologie-bioépidémiologie
CHEVALIER	Stéphane	Biochimie générale & biothérapie
CHOURPA	Igor	Chimie analytique
CLASTRE	Marc	Biologie cellulaire & biochimie végétale
DIMIER-POISSON	Isabelle	Immunologie parasitaire
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	Chimie thérapeutique
MAHEO	Karine	Physiologie
MAUPOIL-DAVID	Véronique	Pharmacologie
MUNNIER	Emilie	Pharmacie galénique
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	Chimie organique

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	Pharmacie clinique
ARLICOT	Nicolas	Biophysique & bioinformatique
EMOND	Patrick	Biophysique & bioinformatique
GIRAUDEAU	Bruno	Santé publique, biostatistiques & épidémiologie
LANOTTE	Philippe	Microbiologie-immunologie-bioépidémiologie
POUPLARD	Claire	Hématologie

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	Microbiologie-immunologie-bioépidémiologie
THIBAULT	Gilles	Microbiologie-immunologie-bioépidémiologie

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	Biochimie générale & biothérapie
BESSON	Pierre	Physiologie
BIRER-WILLIAMS	Caroline	Biologie cellulaire & biochimie végétale
BONNIER (disponibilité)	Franck	Chimie analytique
BORDY	Romain	Pharmacologie
BOUVIN-PLY	Mélanie	Microbiologie-immunologie-bioépidémiologie
BREDELOUX	Pierre	Pharmacologie
DAVID	Stéphanie	Pharmacie galénique
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	Immunologie parasitaire
DELAYE	Pierre-Olivier	Chimie thérapeutique
DENEVAULT	Caroline	Chimie thérapeutique
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	Affaire réglementaire et management de la qualité
DUMAS	Jean-François	Biochimie générale et biothérapie
GERMON	Stéphanie	Immunologie parasitaire
GLEVAREC	Gaëlle	Biologie cellulaire & biochimie végétale
HERVE-AUBERT	Katel	Chimie analytique
JUSTE	Matthieu	Immunologie parasitaire
LAJOIE	Laurie	Microbiologie-immunologie-bioépidémiologie
LANOUE	Arnaud	Biologie cellulaire & biochimie végétale
MARC	Jillian	Biomolécules et biotechnologies végétales
MAVEL	Sylvie	Chimie thérapeutique
ODIN	Audrey	Biologie cellulaire & biochimie végétale
POUPET	Cyril	Biologie cellulaire & biochimie végétale
PASQUALIN	Côme	Pharmacologie
PRIE	Gildas	Chimie organique
SAHLI	Ramia	Pharmacognosie
SOUCE	Martin	Chimie analytique
TAUBER	Clovis	Biophysique & bioinformatique
VELGE-ROUSSEL	Florence	Immunologie parasitaire
VERCOUILLIE	Johnny	Biophysique & bioinformatique
VERGOTE	Jackie	Affaire réglementaire et management de la qualité
VIERRON	Emilie	Santé publique, biostatistiques & épidémiologie
ZHANG	Bei-Li	Pharmacologie

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	Pharmacie clinique
FOUCAULT	Amélie	Hématologie
MARLET	Julien	Pharmacie clinique

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	Biostatistiques et santé publique
RAMDANI	Yanis	Immunologie
TULOU	Vianney	Pharmacie clinique

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	Chimie organique
MEHENNI	Lyes	Chimie analytique
VERGER	Alexis	Pharmacie galénique

1 PRAG

WALTER-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------------	--------------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
---------------------------------	----------------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 21/09/2023

L'étudiant

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

REMERCIEMENTS

A Mme Debierre-Grockiego ;

Pour vous remercier d'avoir accepté de guider ce travail avec bienveillance, d'avoir consacré du temps à la lecture, l'analyse et la critique de cette thèse. Je vous remercie de vous être rendue disponible lors de mes interrogations.

Aux membres du jury ;

Pour l'honneur que vous me faites d'accepter de faire partie de cette thèse.

A mes parents ;

Pour tenter de leur dire tout mon amour et ma reconnaissance non seulement pour avoir été un soutien au cours de toutes ces années d'études mais aussi pour être un soutien au quotidien malgré toutes les difficultés que nous avons rencontrées. J'espère que vous trouverez ce travail à la hauteur de vos attentes.

A ma sœur et mon frère ;

Pour vous remercier, de m'avoir toujours encouragée et soutenue malgré la distance qui nous sépare. Pour tous nos moments de complicité et de rire qui m'ont permis d'avancer. Cette complicité qui j'espère durera toute notre vie.

A ma famille ;

Pour m'avoir toujours soutenue, pour votre gentillesse, pour votre amour. Les moments avec vous ont toujours été pour moi une source de joie et de bonheur immense.

A Jordan ;

Pour ton soutien de tous les jours, ta patience, ton écoute et ton amour. Merci d'être toujours à mes côtés malgré toutes les épreuves endurées.

A Justine ;

Pour toutes ces années de d'études passées ensemble ponctuées de joie, de rire mais aussi de doutes. Ton écoute, ta sincérité et ton soutien non seulement lors de la rédaction de cette thèse, mais depuis ce moment où nous sommes devenues binôme de TP. Merci d'être toujours là pour moi, ma meilleure amie, ma deuxième sœur, mon Abi, ma Sissine. Inséparables depuis notre rencontre et j'espère que cela continuera pour toujours.

A Célia et Alice ;

Pour tout ce qu'on a traversé ensemble pendant toutes ces années, ces moments de rire, de joie, de complicité. Je suis heureuse de vous avoir rencontrées et vous souhaite à chacune le meilleur possible et plein de réussite.

TABLE DES MATIERES

LISTES DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTES DES TABLEAUX

INTRODUCTION

1. Généralités sur l'agent pathogène : *Toxoplasma gondii*

- 1.1. Aspects morphologiques
 - 1.1.1. Tachyzoïtes
 - 1.1.2. Bradyzoïtes
 - 1.1.3. Sporozoïtes
- 1.2. Cycle parasitaire
 - 1.2.1. Phase hôte définitif
 - 1.2.2. Phase environnementale
 - 1.2.3. Phase hôte intermédiaire
- 1.3. Modes de contamination de l'Homme
 - 1.3.1. Contamination via les kystes
 - 1.3.2. Contamination via les oocystes
 - 1.3.2.1. Contact avec le sol
 - 1.3.2.2. Contact avec la litière du chat
 - 1.3.2.3. Consommation d'animaux marins
 - 1.3.3. Contamination via les tachyzoïtes

2. La toxoplasmose oculaire

- 2.1. Anatomie de l'œil
 - 2.1.1. Tunique fibreuse
 - 2.1.2. Tunique vasculaire
 - 2.1.3. Tunique interne
 - 2.1.4. Contenu de l'œil
- 2.2. Diagnostic clinique de la toxoplasmose oculaire

- 2.2.1. Formes typiques et signes fonctionnels
- 2.2.2. Formes atypiques et complications
- 2.3. Diagnostic biologique de la toxoplasmose oculaire
 - 2.3.1. Recherche d'anticorps
 - 2.3.2. Recherche parasitologique
 - 2.3.3. Analyse sérum / humeur aqueuse

3. Traitements

- 3.1. Traitements actuels
 - 3.1.1. Traitement de la chorioretinite toxoplasmique
 - 3.1.1.1. Pyriméthamine / Sulfadiazine
 - 3.1.1.2. Triméthoprime / Sulfaméthoxazole
 - 3.1.1.3. Azithromycine / Pyriméthamine
 - 3.1.2. Traitement de l'inflammation
- 3.2. Traitements en développement
 - 3.2.1. Molécules ciblant les chaînes de transport d'électrons
 - 3.2.2. Molécules ciblant les protéines kinases dépendantes du calcium
 - 3.2.3. Molécules ciblant la synthèse protéique
 - 3.2.4. Molécules ciblant la synthèse d'acides gras

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
BKI	<i>Bumped-kinase inhibitors</i> ou inhibiteurs des kinases bosselées
CDPK	<i>Calcium-dependent protein kinase</i> ou protéine kinase dépendante du calcium
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> ou Technique d'immunoabsorption par enzymes liées
ELQ	<i>Endochin-like quinolone</i> ou quinolone de type endochine
ENR	<i>Enoyl-acyl carrier protein reductase</i> ou énoyl-acétyle réductase
IFI	Immunofluorescence indirecte
IgA	Immunoglobulines de type A
IgG	Immunoglobulines de type G
IgM	Immunoglobulines de type M
MEB	Microscopie électronique à balayage
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> ou réaction de polymérase en chaîne
<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1</i> : Les trois stades infectieux de <i>T. gondii</i> : tachyzoïte, bradyzoïte et sporozoïte.	p. 13
<i>Figure 2</i> : Représentation schématique de la forme tachyzoïte de <i>T. gondii</i> .	p. 14
<i>Figure 3</i> : Représentation schématique de la structure de la triple membrane de <i>T. gondii</i> .	p. 15
<i>Figure 4</i> : Représentation schématique du complexe apical de <i>T. gondii</i> .	p. 16
<i>Figure 5</i> : Représentation schématique de la forme bradyzoïte de <i>T. gondii</i> .	p. 18
<i>Figure 6</i> : Schéma d'un kyste tissulaire de <i>Toxoplasma gondii</i> .	p. 19
<i>Figure 7</i> : Oocyste sporulé avec deux sporocystes et quatre sporozoïtes présents dans chacun des sporocystes.	p. 20
<i>Figure 8</i> : Représentation schématique de la forme sporozoïte de <i>T. gondii</i> .	p. 21
<i>Figure 9</i> : Représentation schématique du cycle de vie de <i>T. gondii</i> .	p. 22
<i>Figure 10</i> : Schéma récapitulatif du cycle de vie de <i>Toxoplasma gondii</i> chez le chat.	p. 23
<i>Figure 11</i> : Représentation schématique d'un œil humain en coupe sagittale.	p. 29

<i>Figure 12</i> : Chorioretinite toxoplasmique de couleur jaunâtre.	p. 33
<i>Figure 13</i> : Lésion toxoplasmique cicatricielle périphérique.	p. 35
<i>Figure 14</i> : Cinétique de la réponse des anticorps face à un antigène.	p. 39
<i>Figure 15</i> : Représentation schématisée de la technique ELISA indirecte.	p. 40
<i>Figure 16</i> : Représentation schématisée de la technique d'analyse d'immunofluorescence indirecte.	p. 41
<i>Figure 17</i> : Principe de l'amplification par PCR.	p. 43
<i>Figure 18</i> : Démarche diagnostic en cas de suspicion de toxoplasmose oculaire.	p. 45
<i>Figure 19</i> : Structure chimique de la pyriméthamine.	p. 47
<i>Figure 20</i> : Mécanisme d'action de la pyriméthamine.	p. 48
<i>Figure 21</i> : Structure chimique de la sulfadiazine.	p. 48
<i>Figure 22</i> : Mécanisme d'action des sulfamides.	p. 49
<i>Figure 23</i> : Structure chimique du triméthoprime.	p. 50
<i>Figure 24</i> : Structure chimique du sulfaméthoxazole.	p. 50
<i>Figure 25</i> : Structure chimique de l'azithromycine.	p. 51
<i>Figure 26</i> : Schéma récapitulatif de l'ensemble des cibles des traitements en développement contre <i>Toxoplasma gondii</i> .	p. 53
<i>Figure 27</i> : Représentation du flux d'électrons et de protons à travers la membrane mitochondriale.	p. 54
<i>Figure 28</i> : Structure chimique de l'endochine.	p. 55
<i>Figure 29</i> : Structures chimiques des molécules ELQ-271 et ELQ-316.	p. 55
<i>Figure 30</i> : Structures chimiques des pyrazolopyrimidines et des 5-aminopyrazole-4-carboxamides.	p. 59
<i>Figure 31</i> : Kystes de <i>Toxoplasma gondii</i> , au microscope électronique à balayage.	p. 66
<i>Figure 32</i> : Tachyzoïtes de <i>Toxoplasma gondii</i> du liquide péritonéal, au microscope électronique à balayage (MEB).	p. 68

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1</i> : Profils d'activité des imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazines 16a, 16b et 16f, et de leurs sels respectifs d'imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine SP230, SP231 et SP232.	p. 61
<i>Tableau 2</i> : Synthèse des profils des différentes molécules en développement.	p. 70

INTRODUCTION

Toxoplasma gondii est un protozoaire, hôte définitif du chat, qui évolue chez l'homme et les homéothermes au sein des tissus musculaires, cérébraux et oculaires. Plus du tiers de la population est infectée par ce parasite. La contamination est majoritairement provoquée par ingestion d'aliments souillés : viandes, légumes, coquillages...

Il existe deux types d'infection : acquise ou congénitale. L'affection acquise est bénigne et généralement inapparente chez les personnes immunocompétentes. Cependant, l'infection congénitale et l'infection acquise des personnes immunodéprimées sont responsables de nombreuses manifestations cliniques. Parmi les symptômes, il existe l'atteinte oculaire. Devant les manifestations cliniques évocatrices, le diagnostic est confirmé biologiquement par des méthodes sérologiques et/ou de détection directe du parasite. La toxoplasmose oculaire est rare mais responsable d'atteintes graves pouvant conduire à la cécité.

Les traitements actuels reposent sur des molécules antiparasitaires responsables de nombreux effets indésirables pour le patient. De plus, ces traitements ne sont pas totalement efficaces car ils n'agissent pas sur la forme enkystée du parasite. Le risque de rechute est majeur. Il est donc nécessaire de développer de nouveaux traitements afin de faciliter la prise en charge des patients. Nous allons détailler dans ce document, les nouvelles molécules issues de la recherche, présentant un espoir contre les infections oculaires, aiguës et chroniques, de *Toxoplasma gondii*.

1. Généralités sur l'agent pathogène : *Toxoplasma gondii*

L'agent pathogène de la toxoplasmose est nommé *Toxoplasma gondii*. Il s'agit d'un protozoaire à développement endocellulaire que l'on retrouve chez les animaux homéothermes. *T. gondii* est la seule espèce du genre *Toxoplasma* actuellement connue par les scientifiques. Nicolle et Manceaux ont découvert ce parasite en 1908 à l'Institut Pasteur de Tunis chez un rongeur sauvage nommé *Ctenodactylus gundi* lors d'une campagne de recherche sur la leishmaniose (1-3). Rapidement, les chercheurs se sont rendu compte qu'ils avaient découvert un nouvel organisme et l'ont nommé ainsi suivant sa morphologie et son hôte (étymologie : *tox* = arc et *plasma* = vie). Malgré sa découverte au début du siècle, les connaissances ne furent complétées que dans les années 1970 par la compréhension de son cycle évolutif. Sa classification est la suivante (2,3) :

Phylum : Apicomplexa

Classe : Sporozoasida

Sous-classe : Coccidiasina

Ordre : Eimeriorina

Famille : Sarcocystidae

Sous-famille : Toxoplasmatinae

Genre : *Toxoplasma*

Espèce : *Gondii*

La majorité des groupes zoologiques peut être des hôtes des apicomplexa c'est pourquoi ce phylum représente un groupe extrêmement étendu. De plus leur répartition géographique n'a pas de limite, on les retrouve sur la totalité du globe terrestre.

Parmi ce phylum, *T. gondii* est le protozoaire le plus présent grâce à sa large palette d'hôtes intermédiaires, les homéothermes, ce qui lui assure une distribution universelle.

1.1. Aspects morphologiques

Toxoplasma gondii se décline sous trois stades morphologiques et infectieux différents (figure 1) (3,4) :

- Les tachyzoïtes : forme proliférative à division rapide ;

- Les bradyzoïtes : forme de résistance tissulaire à division lente présente au sein des kystes tissulaires ;
- Les sporozoïtes : forme de résistance dans le milieu extérieur contenue dans les oocystes.

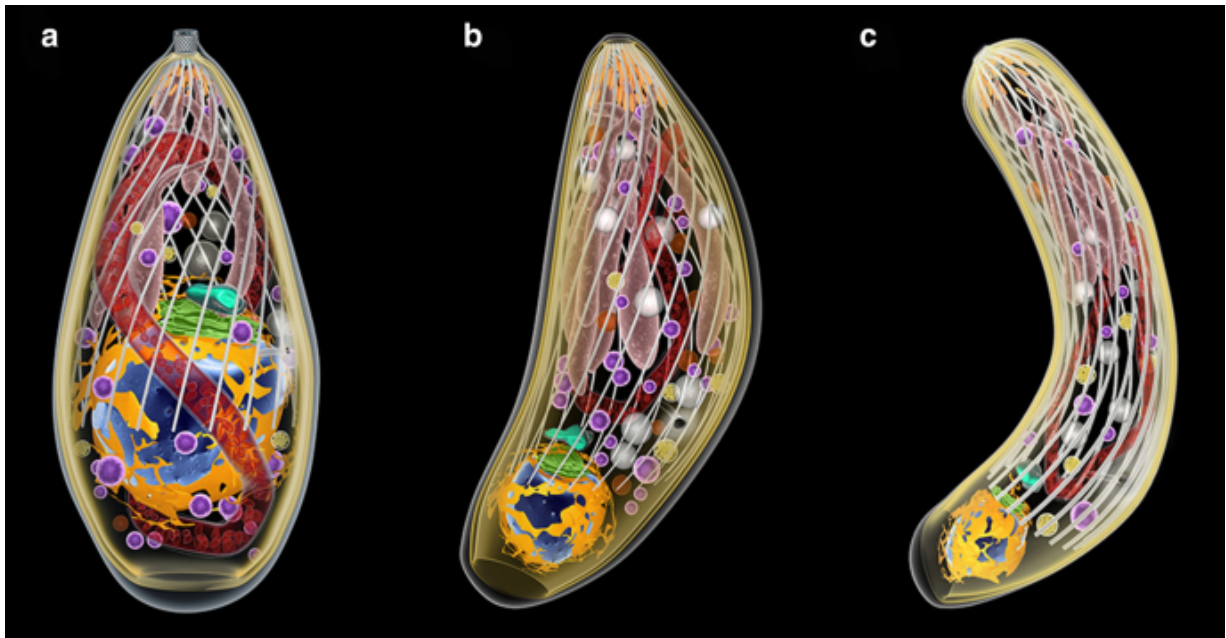


Figure 1 : Les trois stades infectieux de *T. gondii* : tachyzoïte (a) bradyzoïte (b) et sporozoïte (c) (4).

1.1.1. Tachyzoïtes

La forme tachyzoïte (figure 2), anciennement nommée trophozoïte, est une forme proliférative que l'on retrouve chez les hôtes intermédiaires. Sa morphologie ressemble à un croissant de six à huit micromètres de long sur trois à quatre micromètres de large. Le tachyzoïte possède une extrémité apicale effilée et une extrémité postérieure arrondie (3,5).

Le parasite est délimité par une triple membrane (figure 3). De l'extérieur vers l'intérieur, nous retrouvons une membrane nommée plasmalemmme doublée intérieurement par deux membranes associées à une multitude de vésicules aplaties formant un complexe membranaire interne. Ce complexe est absent au niveau antérieur (conoïde) et postérieur (région basale) du parasite.

La partie médiane présente une invagination de la membrane externe formant un puit jusqu'à la membrane interne, cela est nommé micropore.

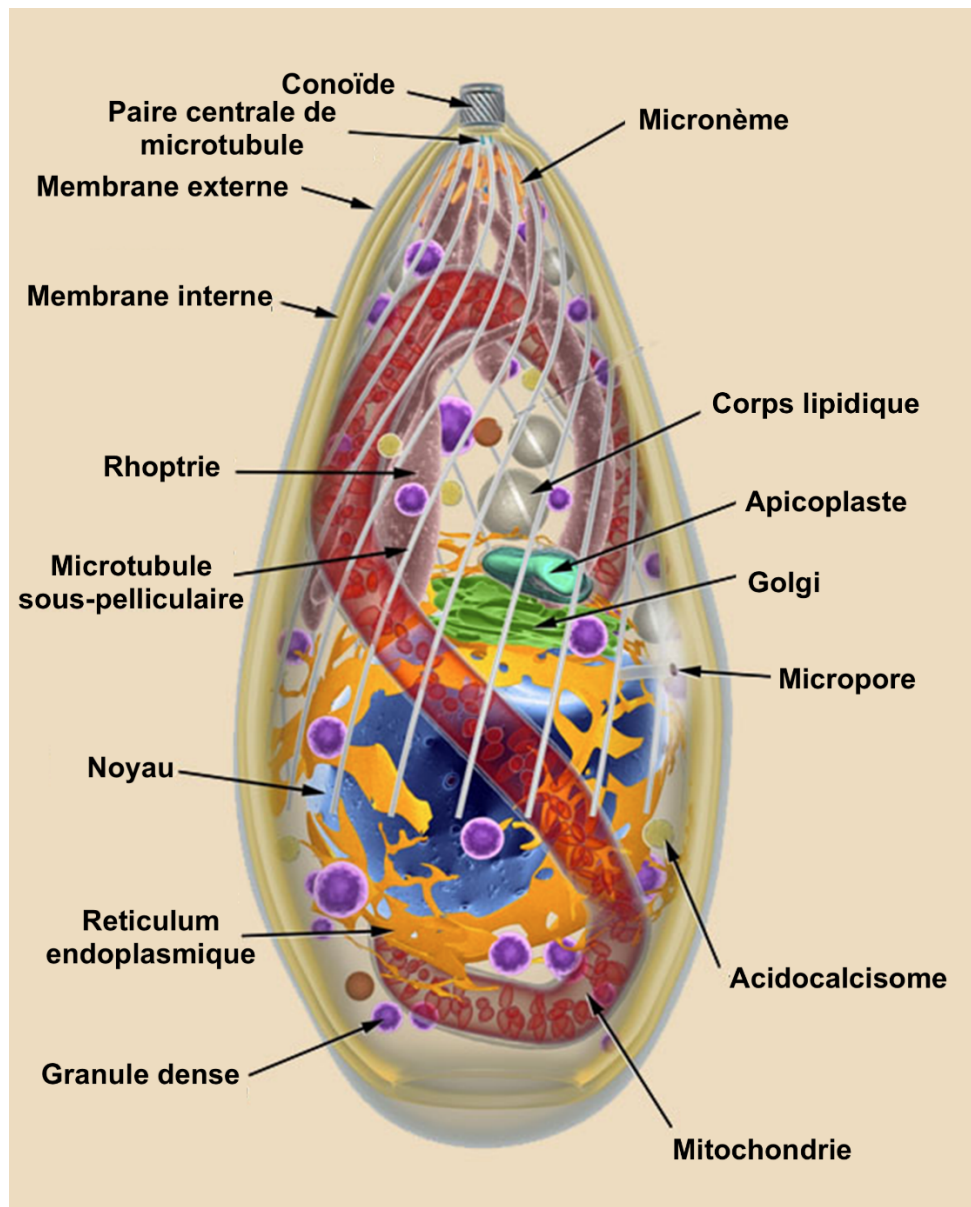


Figure 2 : Représentation schématique de la forme tachyzoïte de *T. gondii* (4).

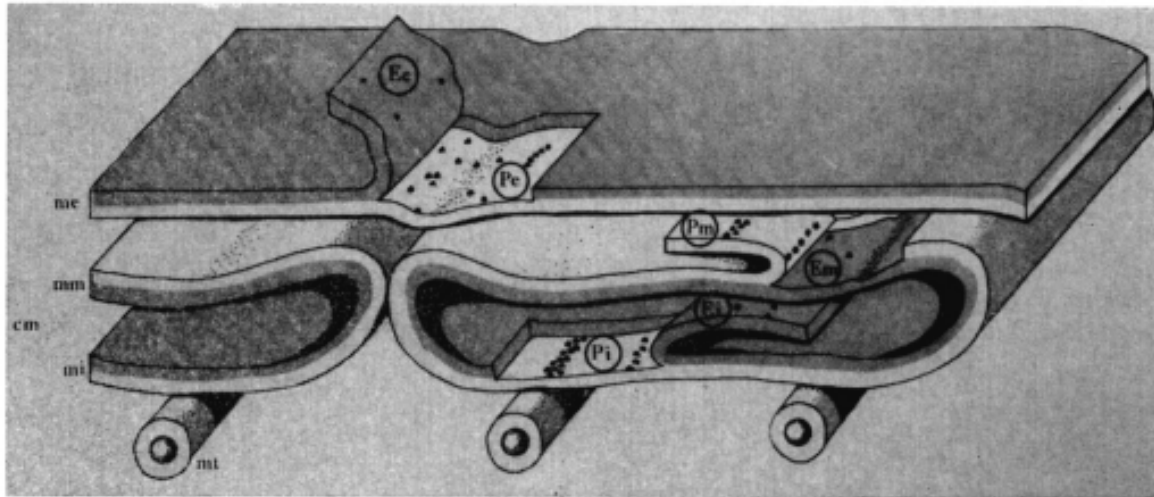


Figure 3 : Représentation schématique de la structure de la triple membrane de *T. gondii* (6).

La pénétration du parasite dans les cellules hôtes est permise grâce à des mouvements d'inclinaison, de pivotement, d'extension et de rétractation contrôlés par le pôle apical. Les protéines kinases dépendantes du calcium (*calcium-dependent protein kinase*, CDPK) sont le lien entre la signalisation calcique et le mouvement effectué par le pôle apical. Les CDPK sont une famille de sérine et thréonine kinases dépendantes du calcium (7–9).

Le pôle apical se décompose en plusieurs sections (figure 4) (3,10–12) :

- Deux anneaux apicaux localisés sous la membrane du parasite ;
- Le conoïde, en forme de cône, est constitué de structures fibrillaires spiralées composées d'alpha et de bêta tubulines. Il s'agit de la même matière qui compose les microtubules du cytosquelette parasitaire, or les protofilaments du conoïde sont différents de ceux du cytosquelette. En effet ils sont disposés de façon bien plus compressé et sont en forme de virgule qui est totalement différente des formes circulaires habituelles ;
- Un anneau polaire collé à la paroi interne du complexe membranaire interne, situé juste sous la base du conoïde. Il sert de point d'ancrage aux vingt-deux microtubules sous-pelliculaires ;
- Une paire de microtubules intra-conoïdaux.

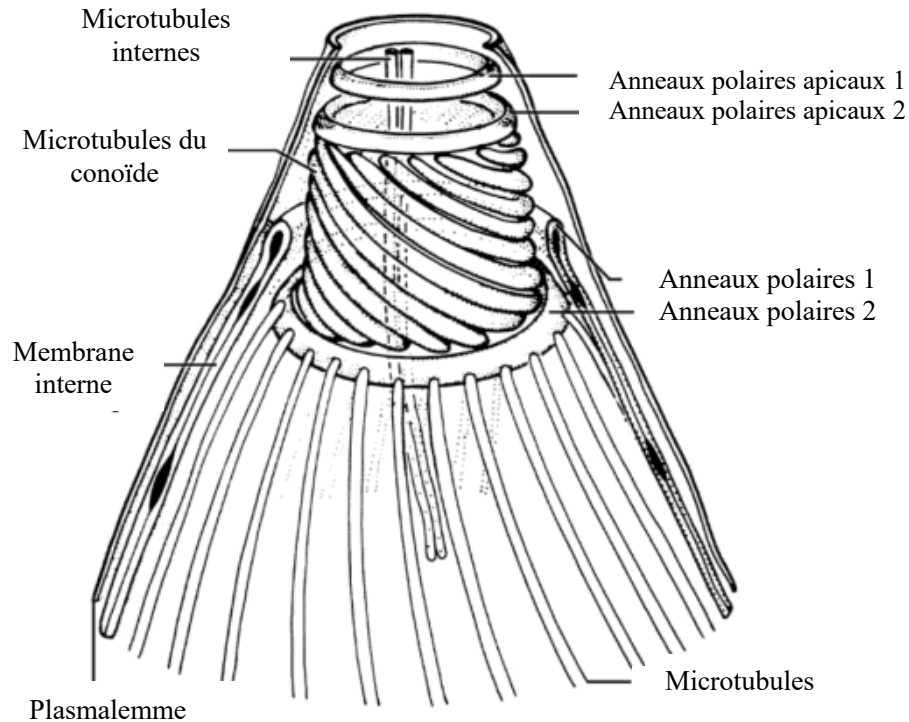


Figure 4 : Représentation schématique du complexe apical de T. gondii (3).

Divers organites caractéristiques des apicomplexes sont aussi présents au niveau du pôle apical tels que :

- Les micronèmes : ce sont de petits organites apicaux, en forme de bâtonnets, denses aux électrons, ils sont entre cinquante et cent par parasite. Ils sont concentrés autour de l'anneau polaire. Ce sont les premiers à sécréter leur contenu protéique, essentiel au mouvement ;
- Les rhoptries : ces organites sont entre six et douze par parasite et mesurent entre deux et trois micromètres. Ils sont présents du complexe apical jusqu'au noyau. Leur forme est effilée au niveau antérieur et renflée au niveau postérieur ;
- Les granules denses : le nombre est variable par parasite. Elles sont présentes dans tout le cytoplasme. Leur forme est ronde et elles mesurent deux-cent nanomètres de diamètre ;
- L'apicoplaste : unique par parasite. Il est délimité par quatre membranes et contient de l'ADN.

T. gondii est aussi composé, dans l'ensemble de son cytoplasme, d'organites communs aux eucaryotes tels que :

- Un noyau sphérique d'un à deux micromètres de diamètre, visible dans la partie postérieure du parasite. Il contient treize chromosomes ;
- Un réticulum endoplasmique entourant le noyau ;
- Un appareil de Golgi présent en avant du noyau, sous forme de trois à quatre saccules superposées ;
- Une mitochondrie unique et ramifiée parcourant l'ensemble du cytoplasme du parasite.
- Des ribosomes accolés au réticulum endoplasmique ;
- Des grains d'amylopectine localisés dans la partie postérieure du parasite.

Le parasite s'introduit majoritairement dans les cellules de l'hôte de façon active puis se reproduit rapidement par un processus de multiplication asexuée appelé endodyogénèse, c'est-à-dire la formation de deux descendants à l'intérieur du tachyzoïte parent.

Chaque cellule hôte peut contenir jusqu'à trente-deux tachyzoïtes. A l'intérieur de la cellule, le parasite s'entoure d'une vacuole parasitophore qui se forme lors de l'invasion de la cellule hôte. Cette dernière évolue en un kyste permettant aux parasites d'échapper au contrôle du système immunitaire sous forme de bradyzoïte.

1.1.2. Bradyzoïtes

Le bradyzoïte (figure 5) résulte du stade tachyzoïte au cours de son évolution chez l'hôte intermédiaire. Ces deux stades infectieux sont morphologiquement très proches mais le bradyzoïte est plus effilé, a un noyau plus excentré vers le pôle basal et contient beaucoup plus de grains d'amylopectine et de micronèmes.

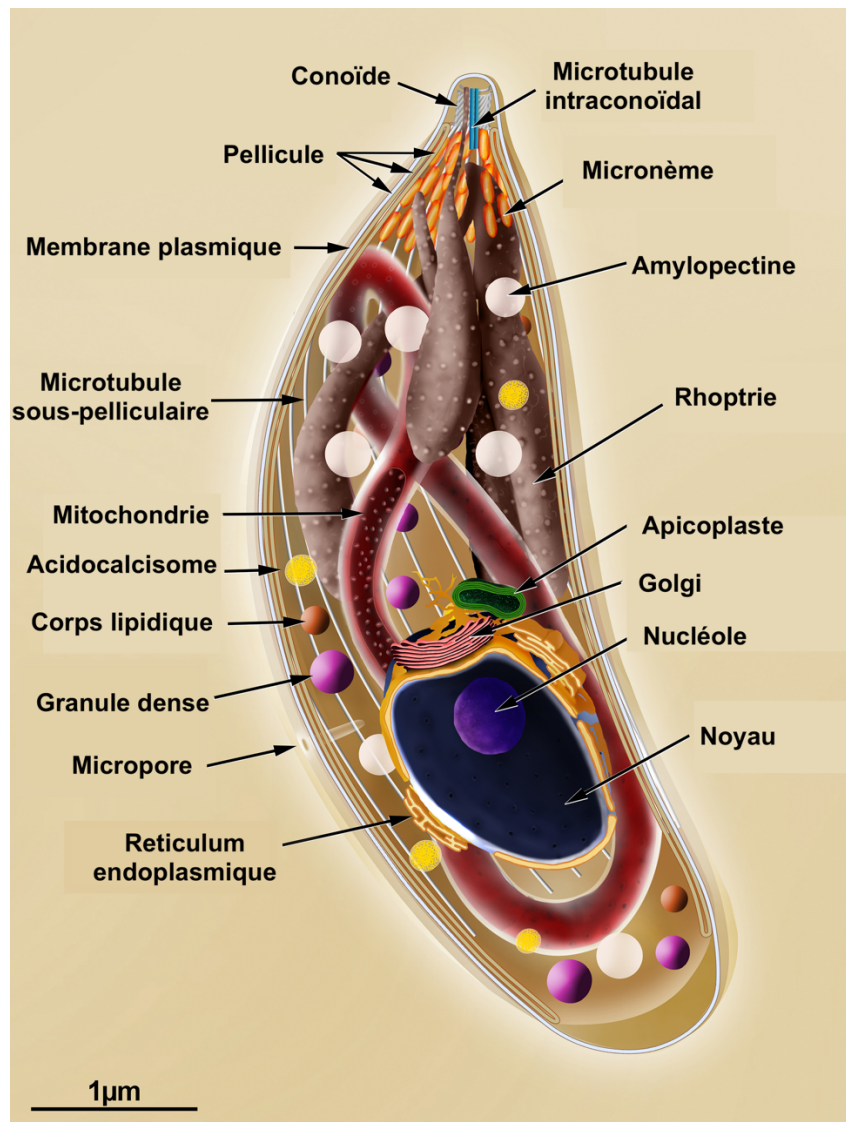


Figure 5 : Représentation schématique de la forme bradyzoïte de T. gondii (4).

Les bradyzoïtes sont retrouvés dans des kystes tissulaires sphériques ou ovoïdes de cinq à cent micromètres de diamètre selon la localisation dans le corps de l'hôte intermédiaire (5). Chaque kyste peut contenir jusqu'à plusieurs centaines de bradyzoïtes (figure 6). Cette forme de résistance vis-à-vis du système immunitaire de l'hôte est retrouvée principalement dans les sites immuns privilégiés comme le cerveau, les yeux ou les muscles.

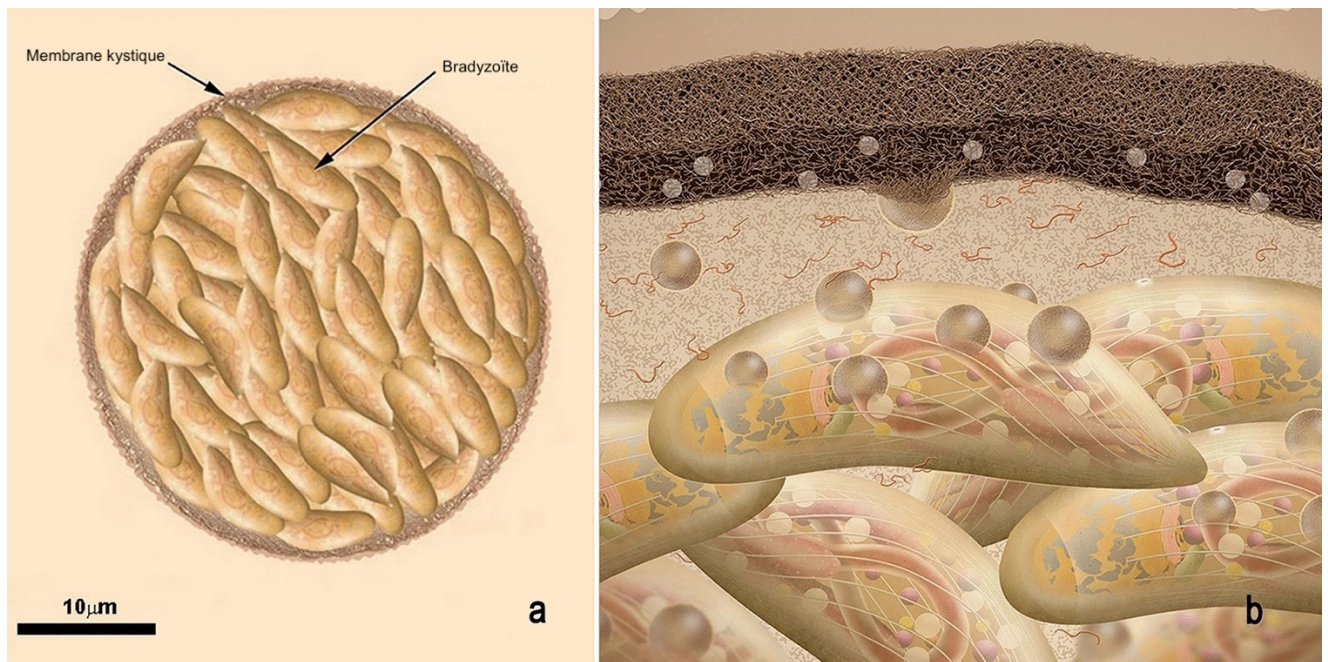


Figure 6 : Schéma d'un kyste tissulaire de Toxoplasma gondii (4).

(a) Schéma de l'ensemble du kyste. Chaque kyste peut contenir des centaines de bradyzoïtes.

(b) Vue agrandie du kyste tissulaire. Le kyste est délimité par une membrane et une épaisse paroi. Les composants de la paroi et de la matrice du kyste sont sécrétés par les bradyzoïtes.

La reproduction se produit, comme pour la forme tachyzoïte, de façon asexuée par endodyogénèse mais selon un rythme beaucoup plus lent.

La réactivation toxoplasmique se produit à partir du stade enkysté du parasite qui persiste de manière silencieuse dans l'organisme. Suite à un affaiblissement du système immunitaire, les bradyzoïtes se libèrent des kystes et se différencient en tachyzoïtes.

1.1.3. Sporozoïtes

Les hôtes définitifs, les félinés, évacuent les oocystes, forme de résistance dans le milieu extérieur, après avoir ingéré l'un des trois stades infectieux de *T. gondii*. La période pré-patente correspond au temps entre l'infection initiale et l'excrétion des oocystes. Cette dernière est variable selon le stade infectieux de *T. gondii* lors de la contamination.

Les oocystes résultent de la reproduction sexuée ou gamogonie qui se déroule dans les cellules intestinales du chat. Après élimination dans les matières fécales du chat sous forme immature,

ils doivent subir une sporulation dans le milieu extérieur pour devenir matures ou infestants. La sporulation dure d'un à cinq jours en fonction de la température, de l'humidité et du degré d'oxygénation (12).

Les oocystes non sporulés sont sphériques et mesurent entre dix et douze micromètres de diamètre tandis que les oocystes sporulés sont ellipsoïdaux et mesurent entre onze et treize micromètres de diamètre (5). Les oocystes, sporulés et non sporulés, présentent une double paroi épaisse et robuste leur conférant une grande résistance face aux dommages physiques et chimiques.

À la suite de la sporulation, deux sporocystes renferment chacun quatre sporozoïtes, mesurant entre six et huit micromètres de long, et ressemblant morphologiquement aux tachyzoïtes et aux bradyzoïtes, sont présents à l'intérieur de l'oocyste (figures 7 et 8).

Les oocystes sont très sensibles à la dessiccation, cependant, en sol humide, ils peuvent survivre plus d'un an (5).

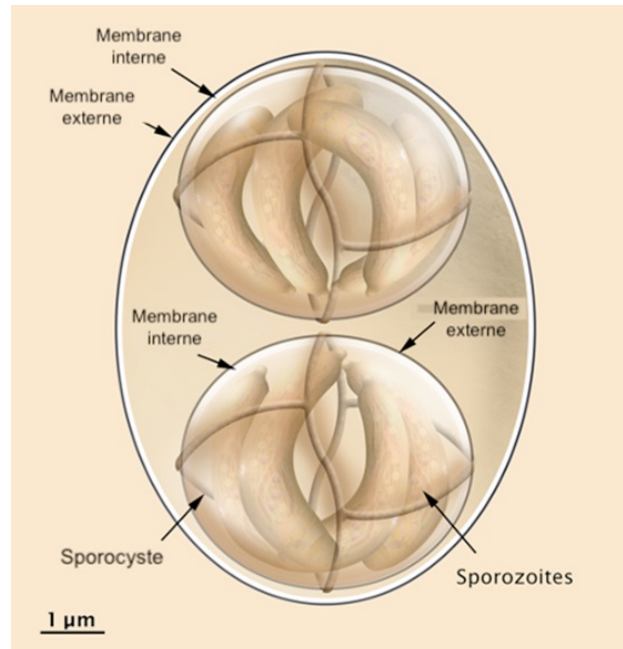
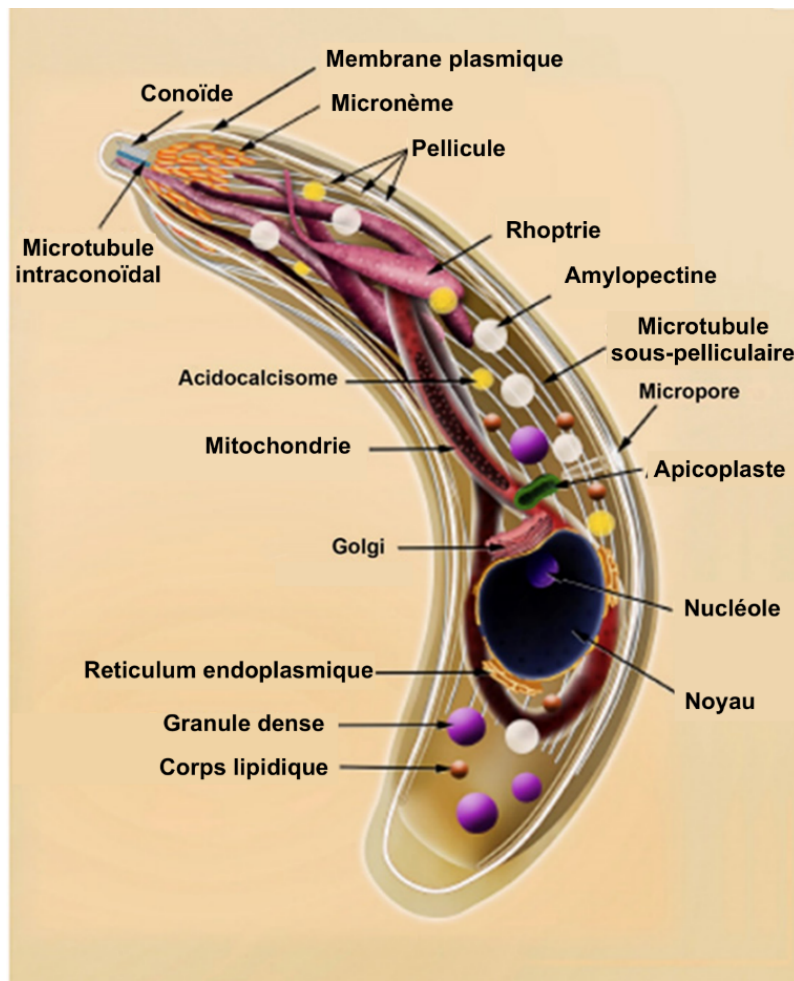


Figure 7 : Oocyste sporulé avec deux sporocystes et quatre sporozoïtes présents dans chacun des sporocystes (4).



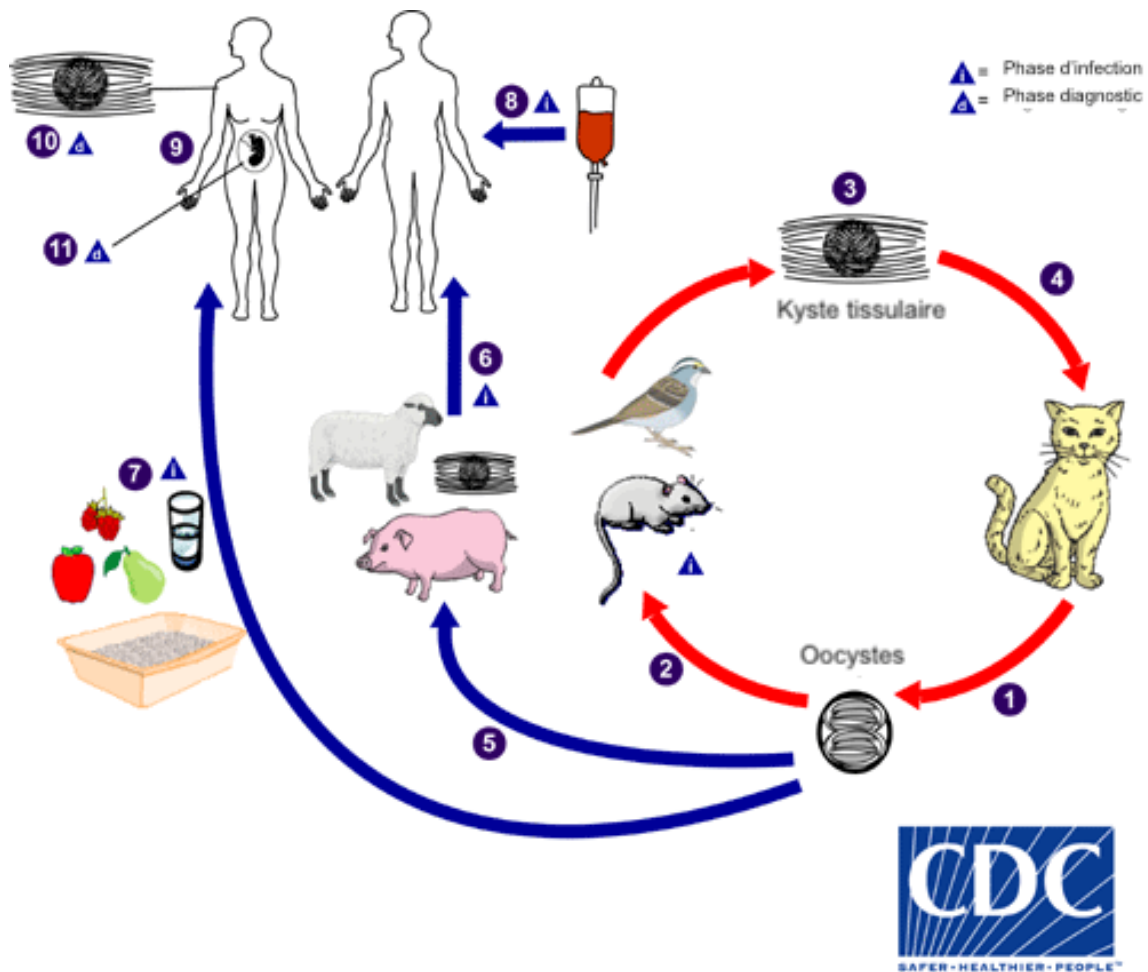
*Figure 8 : Représentation schématique de la forme sporozoïte de *T. gondii* (4).*

1.2. Cycle parasitaire

Le cycle de *T. gondii* a été rapporté pour la première fois en 1970 par Frenkel *et al.* grâce à la compréhension du stade sexué. Cela a permis de mettre en lumière les trois phases de ce cycle qui est défini comme un cycle long (figure 9). Les homéothermes, dont l'Homme, sont les hôtes intermédiaires hébergeant la reproduction asexuée. Le chat, et plus généralement les félinés, sont les hôtes définitifs de *T. gondii*. Ce sont les seuls êtres vivants capables d'abriter la reproduction sexuée qui se déroule au niveau des entérocytes. Une phase de maturation du parasite dans l'environnement est aussi présente.

Le cycle peut se produire de façon classique c'est-à-dire un cycle hétéroxène avec la présence d'un hôte définitif et d'un hôte intermédiaire. Cependant le cycle peut aussi se dérouler de façon monoxène, avec juste la présence de l'hôte définitif qui va se contaminer par ingestion de terre, d'eau ou de végétaux souillés par des oocystes sporulés ou alors avec seulement la présence de

l'hôte intermédiaire, le parasite se transmettant entre individus carnivores. Ce type de cycle peut conduire à une impasse parasitaire.



*Figure 9 : Représentation schématique du cycle de vie de *T. gondii* (13).*

1.2.1. Phase hôte définitif

Le cycle parasitaire chez l'hôte définitif (félinés) est un cycle coccidien c'est-à-dire un cycle biologique de deux phases se déroulant dans les entérocytes : une phase asexuée et une phase sexuée. Ces deux phases permettent d'aboutir à la libération des oocystes dans l'environnement via les selles (figure 10).

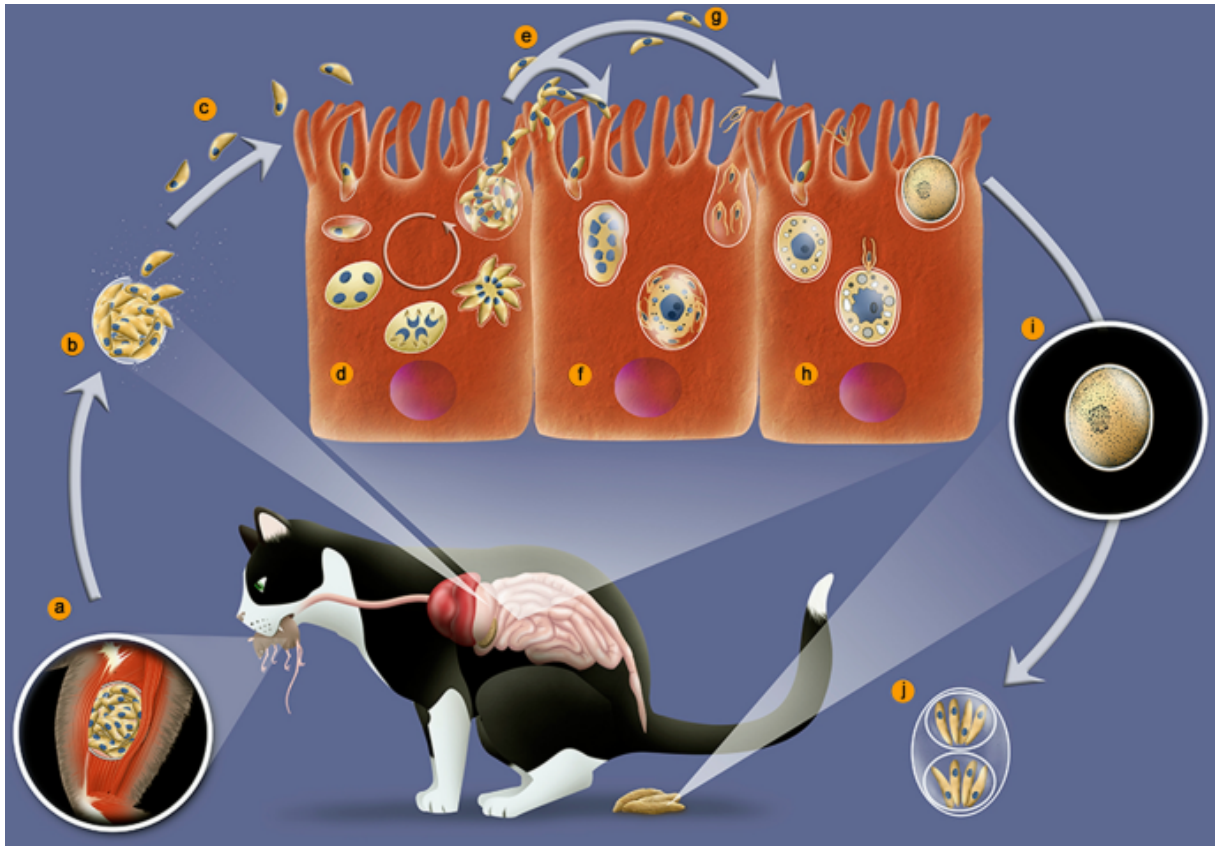


Figure 10 : Schéma récapitulatif du cycle de vie de Toxoplasma gondii chez le chat (4).

- (a) Ingestion de proies contenant des kystes tissulaires.
- (b) La paroi du kyste est digérée dans l'estomac et les intestins, libérant des bradyzoïtes.
- (c) Les bradyzoïtes se convertissent en tachyzoïtes et envahissent les cellules épithéliales de l'intestin.
- (d) Dans les entérocytes, les tachyzoïtes se divisent par schizogonie donnant naissance aux mérozoïtes.
- (e, g) Libération des mérozoïtes pour initier une nouvelle schizogonie ou débiter la gamétogonie.
- (f) Les mérozoïtes se différencient en microgamètes mâles ou macrogamètes femelles.
- (h) La fécondation donne naissance à un oocyste non sporulé excrété avec les excréments de chat.
- (i) La sporulation se produit et génère deux sporocystes avec quatre sporozoïtes chacun.

Le chat se contamine majoritairement en ingérant les kystes contenus dans la chair des hôtes intermédiaires qu'il a chassé (petits rongeurs, oiseaux). Il s'infecte de façon plus rare par ingestion d'oocystes matures souillant la terre, l'eau et les végétaux.

Après l'ingestion des kystes tissulaires, la paroi kystique va être lysée par des enzymes protéolytiques de l'estomac et de l'intestin grêle. Les bradyzoïtes sont libérés dans la lumière intestinale et vont pénétrer dans les entérocytes.

La reproduction asexuée débute à la suite de cette invasion parasitaire. Certains bradyzoïtes intracellulaires se différencient en mérozoïtes au sein de schizontes par schizogonie. La schizogonie est un processus au cours duquel le cytoplasme ne se partage en cellules distinctes qu'après multiplication des noyaux et des autres organites. Cette multiplication va donner lieu à de multiples générations de *T. gondii* au sein de la cellule infectée. La rupture des schizontes aboutit à la libération des mérozoïtes qui peuvent à leur tour envahir de nouveaux entérocytes et initier une nouvelle schizogonie ou bien débiter la phase sexuée en se différenciant en gamétocytes mâles et femelles par gamétogonie.

Le gamétocyte femelle produit un macrogamète de forme sphérique avec un noyau centré tandis que le gamétocyte mâle produit jusqu'à vingt-et-un microgamètes flagellés de forme ovoïdes ou ellipsoïdales (12,14). Chaque microgamète peut féconder un macrogamète pour former un zygote diploïde dans un oocyste immature c'est-à-dire non sporulé. Ces oocystes immatures non infectants sont alors libérés dans la lumière intestinale.

1.2.2. Phase environnementale

Les oocystes libérés dans le milieu extérieur avec les fèces représentent une forme de résistance et de dissémination du parasite dans le milieu extérieur. Avec l'habitude d'enterrer ses selles, le chat confère aux oocystes un milieu idéal pour leur survie et leur maturation grâce à l'humidité, l'absence de lumière et une température clémente. Dans ces conditions ils peuvent rester infectieux pendant dix-huit mois (12).

Les oocystes sont sensibles au froid, en effet à de basses températures ($\leq 11\text{ }^{\circ}\text{C}$) la sporulation est retardée. Ils sont aussi sensibles au chaud. C'est pourquoi les températures égales ou supérieures à cinquante degrés Celsius permettent de prévenir la sporulation, donc la transmission de *T. gondii* (15).

Les oocystes subissent une sporulation pour devenir infestants. À la suite de la sporulation sont présents, à l'intérieur de l'oocyste, deux sporocystes renfermant chacun quatre sporozoïtes.

1.2.3. Phase hôte intermédiaire

Chez les hôtes intermédiaires (mammifères et oiseaux), l'infection se fait essentiellement par voie orale après ingestion, soit d'oocystes matures provenant d'aliments souillés, soit de kystes contenus dans des viandes infectées et/ou des viandes insuffisamment cuites.

Les parasites ingérés se retrouvent dans l'estomac de l'hôte intermédiaire. Les parois des kystes tissulaires et des oocystes ingérés sont éliminées par des enzymes digestives protéolytiques, libérant respectivement des bradyzoïtes ou des sporozoïtes à l'intérieur du nouvel hôte. Les formes parasitaires libérées se différencient rapidement en tachyzoïtes. Ces derniers vont se disséminer dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique.

Après invasion des cellules et multiplication par endodyogénie, les tachyzoïtes vont se différencier en bradyzoïtes dans des kystes afin d'échapper au système immunitaire. Cela marque donc le début de la phase chronique de la maladie car les kystes vont persister pendant le reste de la vie de l'hôte.

La paroi du kyste peut se rompre suite à l'apoptose de la cellule et les bradyzoïtes se retrouvent libérés dans le milieu extracellulaire. Selon le statut immunitaire de l'hôte, ils seront détruits ou réinfecteront les cellules voisines. Les kystes peuvent également se réactiver chez les individus immunodéprimés.

Les kystes peuvent survivre jusqu'à trois semaines entre un et dix degrés Celsius. Cependant, ils sont inactivés avec une congélation de la viande pendant trois jours à moins douze degrés Celsius ou avec une température supérieure à soixante-sept degrés Celsius (13,16).

1.3. Modes de contamination de l'Homme

Il existe trois possibilités de contamination de l'être humain selon les trois stades infectieux :

1.3.1. Contamination via les kystes

La contamination via les kystes est une contamination d'origine alimentaire après ingestion de viande contaminée et insuffisamment cuite. Cela représente la source majeure de contamination

de l'Homme (5,17). Toute consommation de viande crue ou peu cuite provenant de tous types d'animaux homéothermes représente un risque potentiel de contamination à *T. gondii*. Ce risque varie selon la nature du réservoir animal. Le type de viande contenant le plus de kystes est la viande ovine. Selon l'article de Blaga *et al.* (18), la séroprévalence dans la viande bovine consommée en France est de 17,38% avec une séroprévalence qui augmente avec l'âge (5,34% pour les veaux, 23,12% pour les adultes).

Les aliments en contact avec des objets contaminés par la viande (couteaux, planches à découper et autres ustensiles de cuisine) représentent une source de contamination possible.

Une contamination via les kystes est aussi possible lors des greffes, il s'agit le plus souvent d'une réactivation de kystes contenus dans les greffons. Les conséquences sont à la fois locales comme les rejets de greffe puis générales par dissémination parasitaire. Les transplantations cardiaques sont le type d'intervention le plus à risque concernant la contamination par *T. gondii* (19).

1.3.2. Contamination via les oocystes

1.3.2.1. Contact avec le sol

La contamination par ingestion d'oocystes est possible après contact direct avec le sol souillé par des oocystes, associé à une mauvaise hygiène des mains. Les activités extérieures telles que le jardinage, les jeux en extérieur, la fréquentation des bacs à sable sont considérées comme potentiellement à risque.

Il est aussi possible d'être contaminé par contact indirect, via la consommation d'aliments non lavés, non épluchés. En effet les chats peuvent fréquenter les potagers et des oocystes peuvent contaminer les végétaux destinés à la consommation humaine. Ce mode de contamination est considéré comme une des principales causes d'infection à *T. gondii*.

La consommation d'eau dans les pays ayant un accès problématique à l'eau potable peut aussi être une source possible de contamination par *T. gondii*.

1.3.2.2. Contact avec la litière du chat

Une fois l'animal infecté, le parasite est transmis dans les selles du chat sous forme d'oocystes. Un chat infecté par le parasite va donc contaminer sa litière. Il suffit de deux à trois jours pour que des oocystes sporulent au sein de litières achetées dans le commerce. Ces derniers peuvent rester viables pendant quatorze jours (5,20). Le contact avec les litières de chat lors du nettoyage est donc considéré comme un facteur de risque d'infection à *T. gondii*, sauf en cas de désinfection quotidienne.

1.3.2.3. Consommation d'animaux marins

Le ruissellement d'eau de pluie sur des sols contaminés est un possible moyen de dissémination d'oocystes (21). En effet, cette eau va provoquer la contamination de l'eau de mer et *in fine* des mollusques. Les oocystes sont capables d'y survivre pendant de longues périodes. Ils peuvent ainsi se retrouver en petite concentration et rester viables au sein de coquillages ou de crustacés.

1.3.3. Contamination via les tachyzoïtes

Les tachyzoïtes représentent la forme d'infection chez les femmes enceintes. L'infection peut provoquer sur le fœtus une atteinte multiviscérale (cerveau, œil, foie, poumon).

Les tachyzoïtes peuvent aussi provoquer une infection lors d'une transfusion sanguine, d'un don de moelle osseuse ou d'accidents de manipulation au laboratoire. Ces contaminations accidentelles sont exceptionnelles (22).

Les tachyzoïtes peuvent aussi représenter une source de contamination par la consommation d'œuf cru et de lait de chèvre non pasteurisé (23,24).

2. La toxoplasmose oculaire

La toxoplasmose oculaire est une uvéite postérieure, d'origine congénitale ou acquise, provoquée par la dissémination du parasite *T. gondii* au niveau de l'œil. Selon l'emplacement du parasite le patient peut souffrir d'une déficience visuelle plus ou moins grave.

La toxoplasmose est une pathologie de prévalence variable d'un pays et d'une région à l'autre, influencée par les conditions socio-économiques, environnementales ainsi que par les habitudes culturelles et alimentaires. En France, la séroprévalence de *T. gondii* fluctue entre 30 et 50% en raison des habitudes de consommation de viandes saignantes ou fumées (5,25,26). Ce chiffre est en baisse grâce à l'application des règles d'hygiène et des nouvelles habitudes comme la consommation d'aliments congelés. En France les personnes infectées n'ont généralement pas de symptômes apparents. Le risque d'atteinte oculaire n'est pas parfaitement connu, mais sa prévalence en France est estimée à 2 % (27,28).

Actuellement la toxoplasmose oculaire est l'uvéite la plus répandue dans le monde. Cette maladie peut représenter jusqu'à 85% des présentations selon les pays (25). Les prévalences les plus élevées ont été diagnostiquées en Amérique latine (Amérique du Sud et Amérique centrale).

2.1. Anatomie de l'œil

L'œil est une sphère de vingt-cinq millimètres de diamètre c'est pourquoi il est nommé globe ou de bulbe oculaire. Seul 1/6 du globe oculaire est visible, il s'agit de la face antérieure. Les 5/6 restant correspondent à la face postérieure, cette partie est entourée et protégée par un coussin graisseux et est située dans l'orbite (29).

Il existe des structures anatomiques, dites structures annexes, qui protègent l'œil ou permettent son bon fonctionnement. Ce sont les sourcils, les paupières, la conjonctive, le système lacrymal et les muscles du bulbe oculaire.

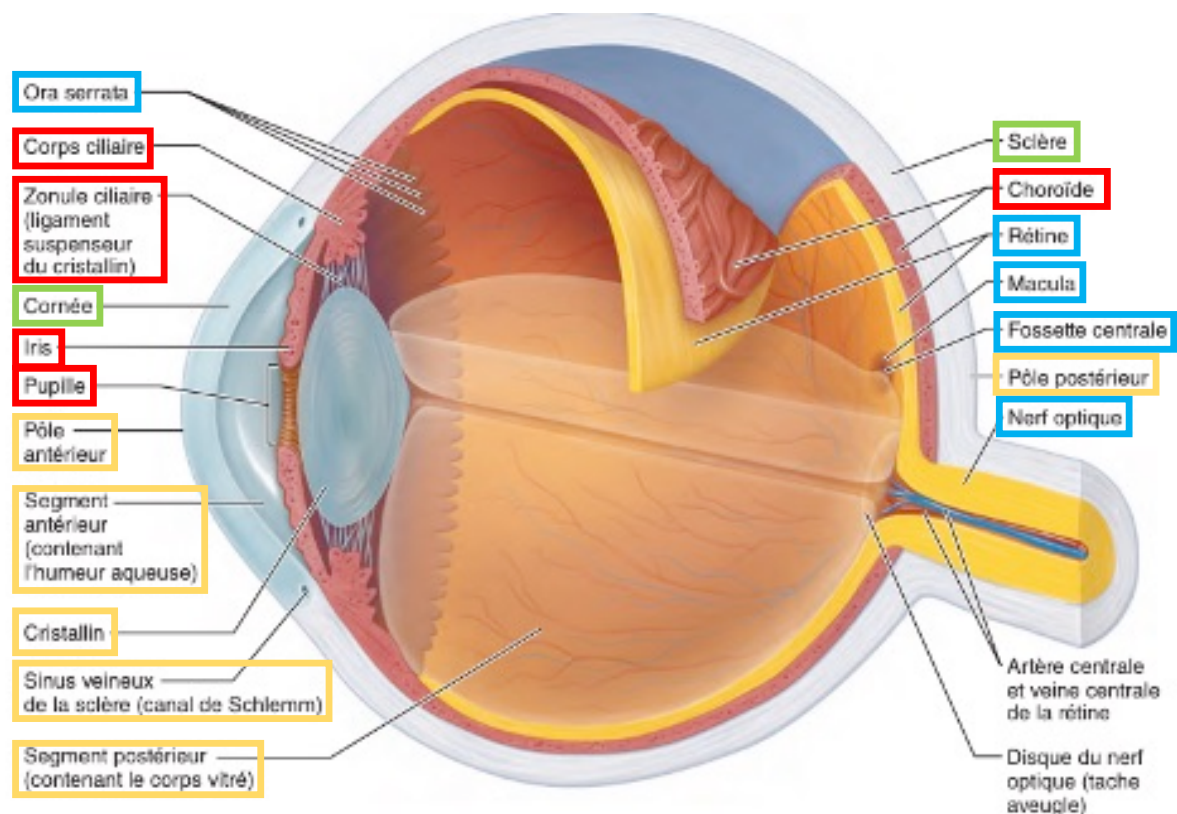


Figure 11 : Représentation schématique d'un œil humain en coupe sagittale (30)

Le globe oculaire est composé d'une paroi avec trois tuniques (de l'extérieur vers l'intérieur) :

- Une tunique fibreuse ;
- Une tunique vasculaire ;
- Une tunique interne.

2.1.1. Tunique fibreuse

La tunique fibreuse ou externe comprend deux parties bien distinctes, la sclère et la cornée (figure 11, cadres verts).

La sclère est la partie blanche et opaque de l'œil. Elle est présente sur la majeure partie antérieure du globe oculaire mais aussi sur la partie postérieure. Cette membrane est très résistante grâce à la présence de fibres conjonctives denses qui permettent l'ancrage des tendons musculaires.

La cornée est présente en minorité sur la surface antérieure du globe oculaire. C'est une structure très transparente qui fait une légère saillie en vue de profil. Non seulement elle laisse

entrer les rayons lumineux mais elle participe en plus à leur réfraction. Son épaisseur centrale varie de cinq cents à cinq-cent-soixante micromètres. Elle est plus mince au centre et plus épaisse en périphérie.

La cornée est composée de cinq couches distinctes :

- L'épithélium : trois à six couches de cellules épithéliales avec une couche germinative, une à quatre couches intermédiaires et une couche superficielle composée de microvillosités qui augmentent la surface d'échange avec le liquide lacrymal ;
- La membrane de Bowman : huit à douze micromètres d'épaisseur qui n'est pas une membrane comme son nom l'indique mais une couche de collagène dense ;
- Le stroma : trois cents à cinq cents micromètres d'épaisseur composé à 90% de lamelles de collagène et 10% de kératocytes (cellules sécrétant le collagène) ;
- La membrane de Descemet : trois micromètres d'épaisseur à la naissance et augmente jusqu'à huit à dix micromètres d'épaisseur ;
- L'endothélium : cinq micromètres d'épaisseur avec une couche simple d'épithélium squameux cubique.

2.1.2. Tunique vasculaire

La tunique vasculaire est composée de la choroïde, le corps ciliaire et l'iris (figure 11, cadres rouges).

La choroïde représente 5/6 de la tunique vasculaire. C'est une couche très riche en vaisseaux sanguins. Son rôle est de nourrir les deux autres tuniques.

Le corps ciliaire est une modification de la choroïde vers l'avant de l'œil. C'est un sphincter de fibres musculaires lisses entrecroisées qui contrôlent la forme du cristallin. Près de ce dernier la face postérieure du corps ciliaire se plisse pour former les procès ciliaires dont les capillaires sanguins sécrètent l'humeur aqueuse. La zonule ciliaire est un ensemble de fibres très fines qui relie le cristallin aux procès ciliaires pour le maintenir en position : on l'appelle aussi ligament suspenseur du cristallin.

L'iris est la partie colorée de l'œil. Il est situé entre la cornée et le cristallin et constitue la partie la plus antérieure de la tunique vasculaire. Sa partie postérieure est reliée au corps ciliaire. Son ouverture centrale forme la pupille qui est un diaphragme permettant de faire entrer plus ou moins de lumière en fonction de son diamètre.

2.1.3. Tunique interne

La tunique interne est composée de la rétine qui mesure environ cinq cents micromètres d'épaisseur (figure 11, cadres bleus). Elle est composée de deux couches : la partie pigmentaire et la partie nerveuse.

La partie pigmentaire est la partie la plus externe de la rétine, elle couvre le corps ciliaire et la partie postérieure de l'iris. Les cellules pigmentaires de la rétine contiennent de la mélanine qui absorbe l'excès de lumière et empêche ainsi qu'elle diffuse ou se réfléchisse ce qui perturberait la vision.

La partie nerveuse est la partie la plus interne de la rétine, elle tapisse le fond de l'œil et va jusqu'au bord postérieur du corps ciliaire. Sa limite est la zone appelée ora serrata. La partie nerveuse de la rétine est une émergence du cerveau, elle contient plus de cent millions de neurones photorécepteurs dans chaque œil qui transforment l'énergie lumineuse des photons en activité électrique grâce aux potentiels d'action. Cette partie contient également de très nombreux neurones qui modulent, modifient les informations visuelles (contraste, convergence ou non des informations, ...).

La zone de la rétine qui contient le nerf optique ne contient pas de neurones photorécepteurs : cette zone constitue la tâche aveugle.

La partie nerveuse de la rétine est composée de deux types de neurones photorécepteurs : les bâtonnets et les cônes. Les bâtonnets sont plus nombreux à la périphérie de la rétine et sont responsables de la vision périphérique, floue et peu précise. Ils sont très sensibles aux faibles intensités lumineuses et ne distinguent pas les couleurs. Les cônes sont beaucoup moins nombreux et sont surtout concentrés au centre de la rétine dans la macula aussi appelée « tâche jaune ». Le centre de la macula s'appelle la fovea ou fossette centrale. Les cônes sont peu sensibles à la lumière et sont activés par les fortes intensités lumineuses, ils permettent une vision précise et en couleur.

2.1.4. Contenu de l'œil

L'œil est séparé en deux segments : le segment antérieur et le segment postérieur (figure 11, cadres jaunes). Cette séparation se fait au niveau du cristallin et du corps ciliaire. La forme bombée du globe oculaire est liée au fait qu'il est rempli de liquide.

Le segment postérieur est rempli du corps vitré ou humeur vitrée, une substance gélatineuse transparente qui contient des ions, de l'acide hyaluronique, du collagène, quelques cellules et surtout 95% d'eau. Cette substance est renfermée dans un épithélium transparent appelé "membrane hyaloïde".

L'humeur vitrée a plusieurs rôles :

- Elle permet de plaquer la rétine nerveuse contre la rétine pigmentaire ;
- Elle donne sa forme globulaire à l'œil par la pression qu'elle exerce contre les tuniques ;
- Elle permet le passage de la lumière grâce à sa transparence.

Le segment antérieur est compris entre la face postérieure de la cornée et la face antérieure du cristallin. Il est divisé par l'iris en une chambre antérieure entre cornée et iris et une chambre postérieure entre iris et cristallin. L'humeur aqueuse est produite par les capillaires sanguins des procès ciliaires dans la chambre postérieure. Il existe un flux permanent au travers de la pupille pour aller dans la chambre antérieure, de là elle est drainée par filtration au travers du trabéculum pour rejoindre le canal de Schlemm qui va rejoindre le sang veineux. L'humeur aqueuse permet l'apport de nutriments et d'oxygène au cristallin et à la cornée ainsi que l'élimination des déchets métaboliques.

Le cristallin est une structure fibreuse élastique transparente suspendue par les ligaments de la zonule ciliaire. Il a un rôle de lentille plus ou moins convergente.

2.2. Diagnostic clinique de la toxoplasmose oculaire

2.2.1. Formes typiques et signes fonctionnels

Les formes typiques de toxoplasmose oculaire représentent plus de 90% des présentations de toxoplasmose oculaire congénitale ou acquise (31). Ces formes sont caractéristiques à un degré tel que souvent le diagnostic biologique n'est pas nécessaire (26).

Le diagnostic clinique est présumé devant la présence d'un foyer de nécrose rétinienne au niveau postérieur lors d'un examen du fond d'œil. Il s'agit d'une lésion rétinienne focale unilatérale touchant toutes les couches rétinienne. Cela se caractérise par une lésion nécrotique et œdémateuse de forme variable, souvent circulaire ou ovale, plus ou moins étendue, à bords flous et estompés, de coloration blanche ou jaunâtre, pouvant être isolée ou satellite de lésions plus anciennes atrophiques ou pigmentées (16,27,31). Dans presque 80% des cas les foyers actifs découverts par les ophtalmologues sont corrélés à d'anciens foyers de toxoplasmose oculaire (32,33).

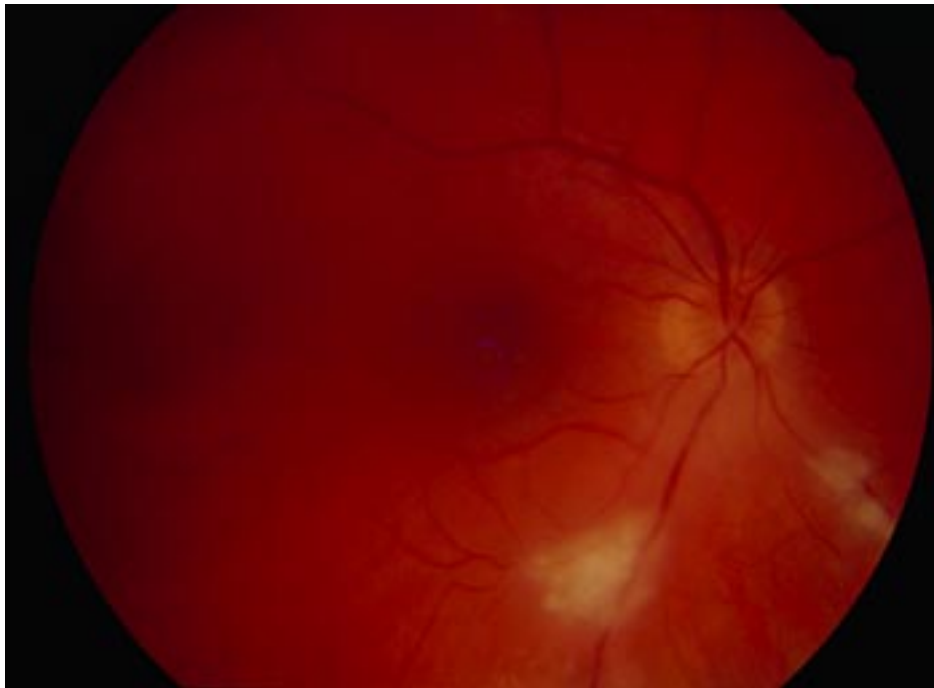


Figure 12 : Chorioretinite toxoplasmique de couleur jaunâtre (34).

Cette uvéite est communément accompagnée d'une inflammation vitréenne, d'intensité variable selon la localisation du foyer, mais aussi d'une inflammation de la rétine et de la choroïde d'où découle le nom de chorioretinite ou rétinohoroïdite (figure 12). Si un vaisseau sanguin est présent à proximité du foyer, une vascularite peut aussi être présente. L'inflammation vitréenne aussi appelée hyalite peut parfois gêner l'examen du fond d'œil et masquer la lésion (16,35).

En principe le vitré reste clair, mais il peut se troubler suite à une exsudation importante et des débris cellulaires. Une inflammation intraoculaire persistante peut conduire à une contraction du vitré. Un détachement de la rétine est alors fréquent. Un œdème papillaire ainsi qu'une inflammation du segment antérieur sont souvent associés (36).

Le principal symptôme de l'uvéite postérieure est un trouble visuel, en particulier des myodésopsies, c'est à dire la perception de points noirs dans le champ visuel et la baisse de l'acuité visuelle. Rougeur et douleur sont généralement absentes.

La chorioretinite est souvent unique et unilatérale. Elle se développe sur la macula ou sur la périphérie de la rétine. Les foyers extra-maculaires peuvent se situer n'importe où sur la rétine, mais ils se rencontrent cependant plus souvent au niveau du pôle postérieur et autour de la papille. Ils sont alors appelés foyers juxta-papillaires. Les signes fonctionnels découlent de la localisation du foyer de rétinite nécrosante.

La forme centrale, c'est-à-dire lorsque la lésion est située au niveau de la fovea, présente comme signe fonctionnel principal la baisse d'acuité visuelle. D'autres signes peuvent être présents comme des myodésopsies, une sensation de brouillard diffus ou localisé, des photopsies, un voile diffus et même parfois des douleurs.

La forme périphérique est caractérisée comme un trouble primitif du vitré avec la présence de myodésopsies, de brouillard ou de photopsies.

La forme juxta-papillaire est définie par une baisse visuelle en forme de croissant. Il y a possibilité d'une invasion du nerf optique le long de sa gaine. S'il y a extension d'une lésion juxta-papillaire cela peut donner lieu à une neurorétinite toxoplasmique. Cette forme est marquée par une baisse d'acuité visuelle d'intensité variable ainsi que d'un œdème de la tête du nerf optique et d'une hyalite (37).

De manière générale, la cicatrization du foyer actif, chez les patients immunocompétents, survient de façon spontanée ou sous traitement entre un et quatre mois laissant place à une cicatrice hyper-pigmentée (35). Elle évolue en s'atrophiant et en se pigmentant pendant que les bords se dessinent avec plus de netteté. La choroïde et la rétine étant plus ou moins détruites, la sclère devient visible. L'atrophie et la pigmentation débutent au centre de la lésion pour s'étendre progressivement vers la périphérie. L'emplacement de l'ancien foyer de chorioretinite n'est plus localisable que par une cicatrice pigmentée et atrophique (figure 13).

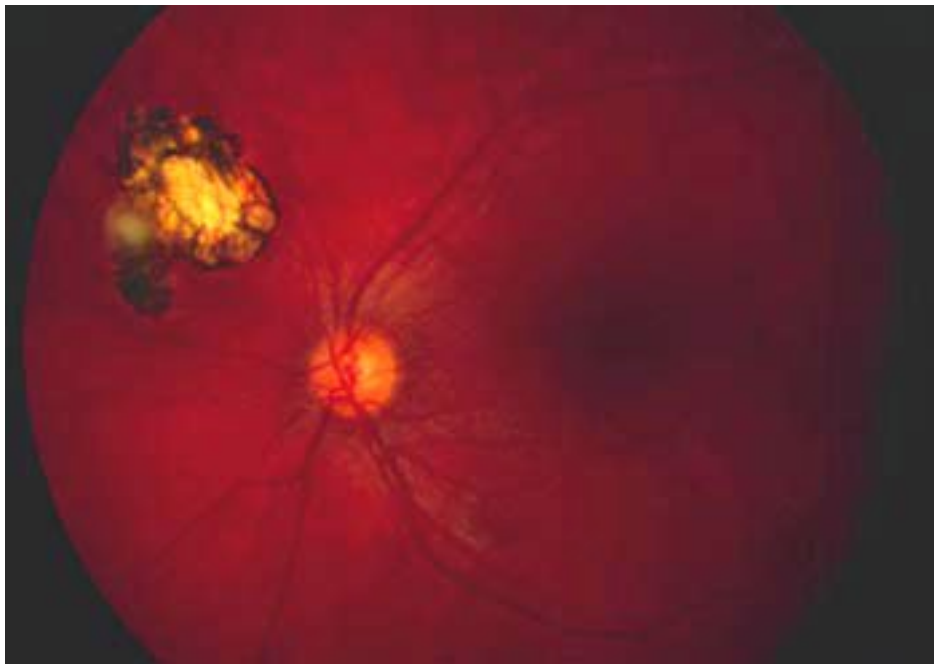


Figure 13 : Lésion toxoplasmique cicatricielle périphérique (34).

2.2.2. Formes atypiques et complications

L'affirmation du diagnostic de chorioretinite toxoplasmique n'est pas toujours facile surtout quand la clinique est atypique. Parfois les lésions sont multifocales, bilatérales ou diffuses, et peuvent alors être confondues avec un syndrome de nécrose rétinienne, une rétinite à cytomégalovirus, une nécrose rétinienne aiguë au virus herpès simplex ou au virus varicelle-zona (38,39). Ces lésions atypiques semblent survenir plus fréquemment chez les personnes de plus de cinquante ans. Une hypothèse est que l'âge augmente la susceptibilité des personnes aux lésions atypiques par le fait que leurs défenses immunitaires commencent à être moins performantes. La prolifération des lymphocytes serait moins rapide, diminuant la réponse aux

stimulations antigéniques. La toxoplasmose oculaire serait ainsi très largement sous-estimée dans cette catégorie de population.

Les complications sont souvent liées à la taille de la lésion rétinienne et à l'inflammation intraoculaire.

La neuropathie optique ou névrite optique est une inflammation provoquée par une atteinte du nerf optique. Le diagnostic est donc délicat devant ce type de symptôme sans lésion évocatrice associée. Les symptômes associés à ce type de toxoplasmose sont une lésion blanche inflammatoire au niveau de la papille accompagnée d'une hyalite (38).

La toxoplasmose ponctuée de la rétine se caractérise par de petites lésions multifocales, de diamètre inférieur à un millimètre, situées dans les couches profondes de la rétine et de l'épithélium pigmentaire rétinien. Étant donné que le processus inflammatoire est limité aux couches externes de la rétine, il n'y a généralement pas d'inflammation vitréenne ou simplement une inflammation superficielle. Après la phase aiguë, de fines lésions granuleuses gris-blanc subsisteront. Fréquemment, une neuropathie optique secondaire survient, entraînant une perte visuelle importante. Cette forme est surtout retrouvée chez les patients jeunes (26).

Dans la forme extensive largement destructive, il existe des foyers de rétinites sévères avec propagation de proche en proche à partir de foyers mal cicatrisés. Cette forme est spontanément extensive. Cela provoque un retentissement fonctionnel à l'origine de beaucoup de complications telles que la cataracte, l'hypertonie ou des décollements de la rétine. Cette forme est retrouvée majoritairement dans les pays à forte endémie.

Les complications peuvent aussi être de type vasculaires comme la néo-vascularisation choroïdienne à cause de l'altération de la membrane de Brush, une couche de l'épithélium pigmentaire. Plusieurs séries de cas ont rapporté des améliorations morphologiques et fonctionnelles encourageantes suite à l'injection intra-vitréenne d'anticorps anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) (40), soutenant le rôle des facteurs de croissance vasculaire et des cytokines pro-inflammatoires dans les complications oculaires (26,41). Il peut aussi se produire des occlusions vasculaires rétiniennes, artérielles ou veineuses. L'occlusion des vaisseaux peut se produire par contiguïté au site de chorioretinite toxoplasmique ou directement sur le foyer de toxoplasmose active.

Dans ce cas, c'est le foyer qui est directement responsable de l'occlusion vasculaire par compression. Pour préciser les limites et les caractéristiques de l'occlusion, l'ophtalmologiste réalise une angiographie à la fluorescéine (16,38).

Une membrane épirétinienne est une prolifération cellulaire bénigne, d'évolution lente, indolore se développant sur la macula (16). En se contractant, la membrane provoque un plissement et/ou un épaissement plus ou moins sévère de la rétine, qui peut entraîner une gêne visuelle. Cela se manifeste le plus souvent par une vision déformée, une baisse visuelle ou un flou visuel. Les membranes épirétiniennes s'insèrent sur les foyers de toxoplasmose ou à proximité de ces lésions pouvant provoquer des déchirures, des syndromes de traction maculaire ou des œdèmes maculaires.

Le décollement séreux rétinien est une complication de foyers de lésions toxoplasmiques plus profonds que les cas typiques. Dans ce type de cas, la hyalite est modérée et le décollement peut s'étendre à distance du foyer et entraîner une baisse d'acuité visuelle s'il atteint la macula (38). Il est possible de confirmer le décollement séreux par une tomographie à cohérence optique et par la présence d'une hypofluorescence lors d'une angiographie (16).

Les déchirures rétiniennes peuvent être situées à proximité des foyers actifs ou cicatriciels de rétinochoroïdite toxoplasmique. Dans d'autres cas, notamment après une hyalite intense et prolongée, des brides vitréennes sont responsables de déchirures ou de décollements tractionnels (16).

D'autre part il est possible que le parasite atteigne l'uvée antérieure, à savoir l'iris et les corps ciliaires par contiguïté à partir de l'uvéite postérieure. Dans ce cas, la baisse de vision est accompagnée de douleur, de rougeur ciliaire, de photophobie et d'une pression intraoculaire élevée à cause de l'obstruction du réseau trabéculaire par des cellules inflammatoires et des débris cellulaires. L'examen du segment antérieur grâce à une lampe à fente permet d'observer un effet de Tyndall dans l'humeur aqueuse suite au passage des éléments figurés du sang et des grosses protéines du plasma à cause de l'inflammation. Les atteintes du tractus uvéal peuvent également être associées à diverses complications oculaires physiologiques ou mécaniques telles que la cataracte, le nystagmus, le strabisme, l'atrophie de la papille, l'altération du vitré et la microphthalmie. La sévérité de l'atteinte du segment antérieur, l'augmentation de la pression intraoculaire et la réaction inflammatoire du vitré sont significativement corrélées (26).

2.3. Diagnostic biologique de la toxoplasmose oculaire

Lors d'une infection typique par *Toxoplasma gondii*, le diagnostic clinique est suffisant pour déterminer l'infection. Or, lors d'une présentation atypique ou d'une présentation pouvant être confondue avec un autre microorganisme, il est possible d'avoir recours à la biologie afin de confirmer l'hypothèse. Pour confirmer une atteinte oculaire, le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence du parasite et la production intra-oculaire d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*.

2.3.1. Recherche d'anticorps

La présence du parasite est mise en évidence grâce à la détection d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* dans le sang. La sensibilité de cette technique est de 100%, à l'exception de syndrômes très rares pouvant entraîner un déficit d'immunoglobulines (16). C'est pourquoi en cas de résultat biologique négatif, le diagnostic de toxoplasmose oculaire est éliminé.

Les techniques d'analyse des anticorps sont les tests sérologiques tels que le test de lyse, l'ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et les tests d'agglutination. Elles permettent de déterminer la présence et le taux d'anticorps dans le sérum. (16)

Il existe plusieurs isotypes d'anticorps dans le sang périphérique, cela permet de dater le moment de l'infection par *Toxoplasma gondii*. Lors de la primo-infection, on retrouve dans le sérum des IgM et des IgA entre sept et quatorze jours après la contamination. Leurs taux augmentent durant les deux premiers mois puis diminuent en-dessous du seuil de détection vers le huitième mois post-infection. L'apparition des IgG se fait environ quatorze à vingt-et-un jours après l'infection (figure 14). Cet isotype augmente jusqu'au troisième mois, persiste à des taux élevés puis diminue progressivement jusqu'à atteindre un taux faible mais persistant démontrant l'infection de la personne par *T. gondii*.

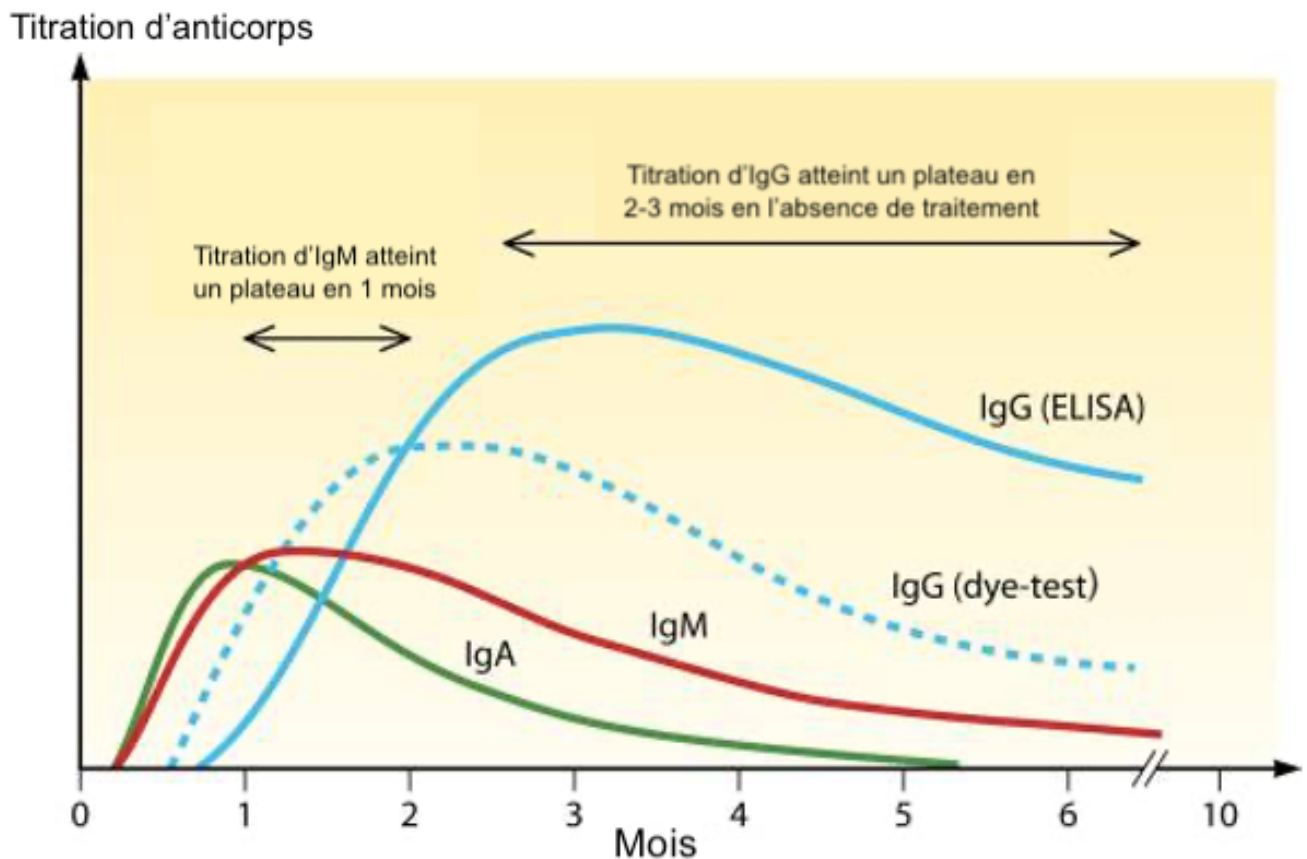


Figure 14 : Cinétique de la réponse des anticorps face à un antigène (5).

○ Test de lyse ou dye-test :

Le dye-test est un test de neutralisation. Il consiste à incuber le sérum à analyser avec une solution contenant des tachyzoïtes vivants et des protéines du complément puis à ajouter une solution de bleu de méthylène. Si le sérum ne contient pas d'anticorps anti-*T. gondii* les toxoplasmes ne sont pas lysés et le colorant bleu est visible à l'intérieur du parasite. Au contraire si le sérum contient des anticorps spécifiques anti-*T. gondii*, les tachyzoïtes seront lysés par les protéines du complément, apparaîtront minces et déformés et sans coloration bleue (42).

Depuis de nombreuses années, ce test est considéré comme le *gold standard* en matière de sensibilité et spécificité pour la détection des anticorps anti-*Toxoplasma*, mais il n'est plus pratiqué que dans quelques laboratoires spécialisés car il est complexe techniquement (nécessité d'inactiver le sérum analysé et d'ajouter du complément issu de sérum frais dépourvu d'anticorps spécifiques anti-*Toxoplasma*, nécessité de formation d'un technicien expérimenté,

potentiellement dangereux pour les laborantins) et logistiquement car il requiert notamment d'entretenir une culture du parasite dans le laboratoire (25).

- ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*)

L'ELISA est un dosage immunologique parmi les plus couramment utilisés. Il s'agit d'une technique permettant la détection d'anticorps dans un prélèvement grâce à la visualisation d'une réaction enzymatique colorimétrique (43).

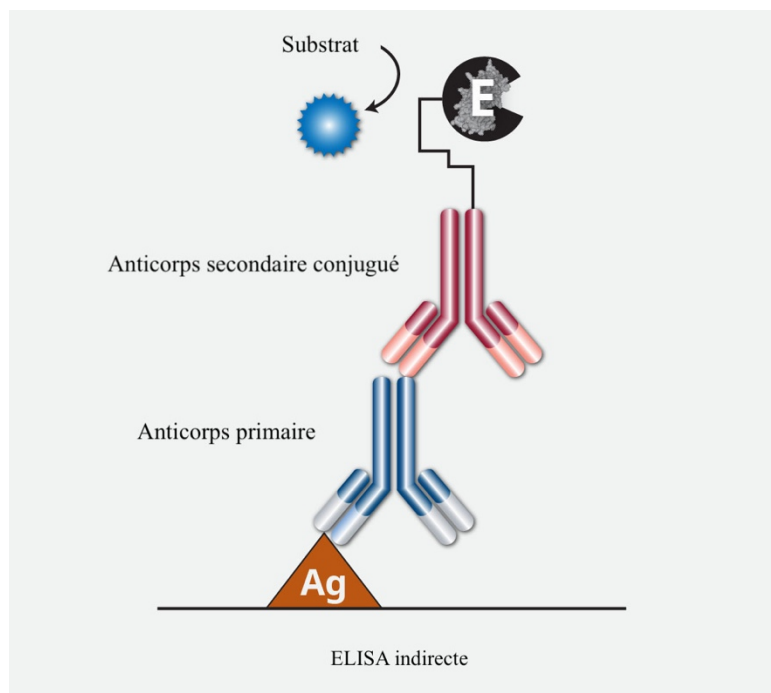


Figure 15 : Représentation schématique de la technique ELISA indirecte (44).

Dans une technique d'ELISA indirecte, le puit de microtitration est recouvert des antigènes de *T. gondii*. Le sérum à analyser donne lieu à une réaction antigène-anticorps si le patient est infecté (figure 15). Un second anticorps anti-immunoglobulines A, G ou M humaines couplé à une enzyme (phosphatase alcaline) est ajouté et se lie aux anticorps du patient. Une réaction chimique transforme le substrat de l'enzyme en composé coloré détectable par spectrophotométrie.

- Immunofluorescence indirecte

Dans la technique d'immunofluorescence indirecte, des tachyzoïtes entiers sont fixés sur des lames de verre. Le sérum à tester est ajouté sur ces antigènes. Si le sérum contient des anticorps anti-*Toxoplasma*, ils sont révélés par un anticorps anti-immunoglobulines humaines marqué à la fluorescéine (figure 16). Une lecture par microscope à fluorescence permet de déterminer le résultat du test (25,45).

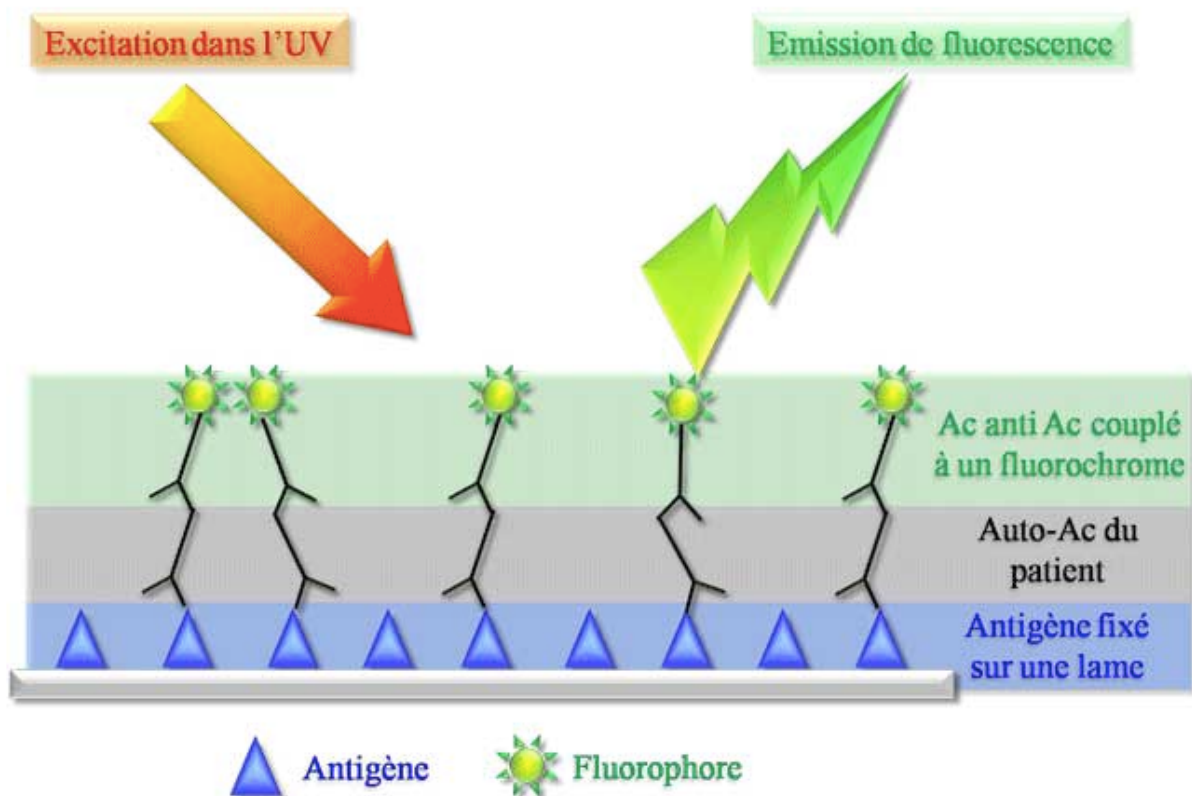


Figure 16 : Représentation schématique de la technique d'analyse d'immunofluorescence indirecte (46).

- Test d'agglutination

Une agglutination de parasites ou de particules de latex recouverte d'antigènes parasitaires est observée en présence d'anticorps spécifiques. Cette réaction provoque la formation d'amas visibles sur une surface plane ou dans un puit (47).

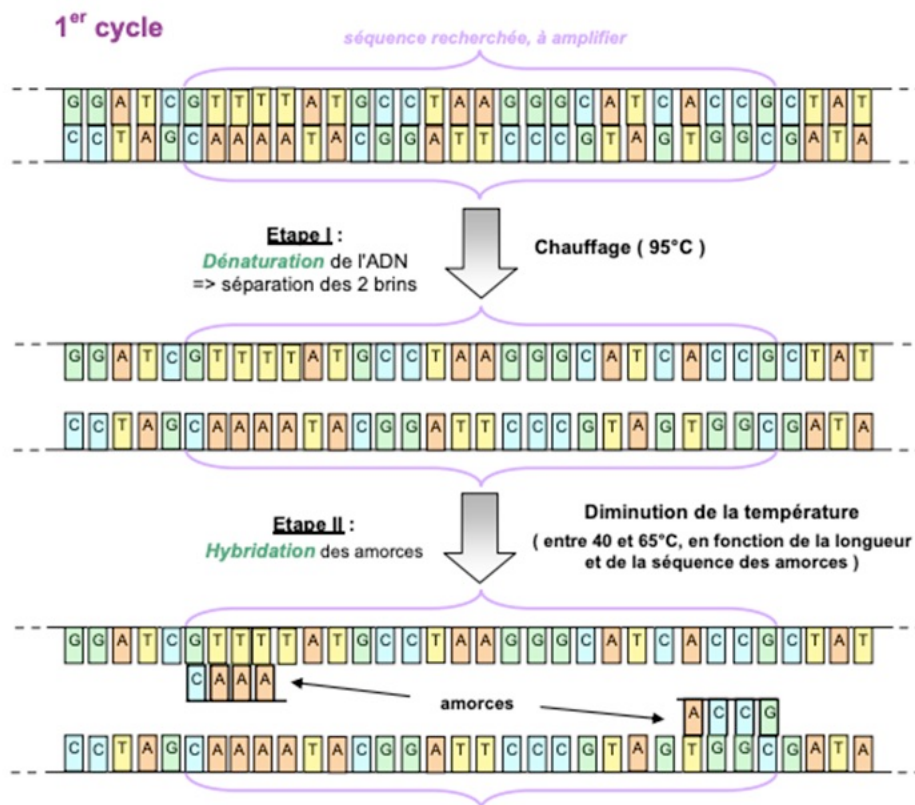
2.3.2. Recherche parasitologique

Le diagnostic parasitologique correspond à la mise en évidence du parasite *T. gondii* au niveau de l'humeur aqueuse. Cela est possible par amplification génique par la technique de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ou de PCR quantitative en temps réel.

La sensibilité de cette technique est faible (34%) mais la spécificité est excellente (100%).

La PCR est une technique d'amplification d'ADN (figure 17). Chaque cycle est constitué de trois étapes (48) :

- Dénaturation de l'ADN par chauffage afin de séparer les deux brins qui le compose ;
- Hybridation des amorces des extrémités de la séquence recherchée ;
- Elongation grâce à l'action de l'ADN polymérase.



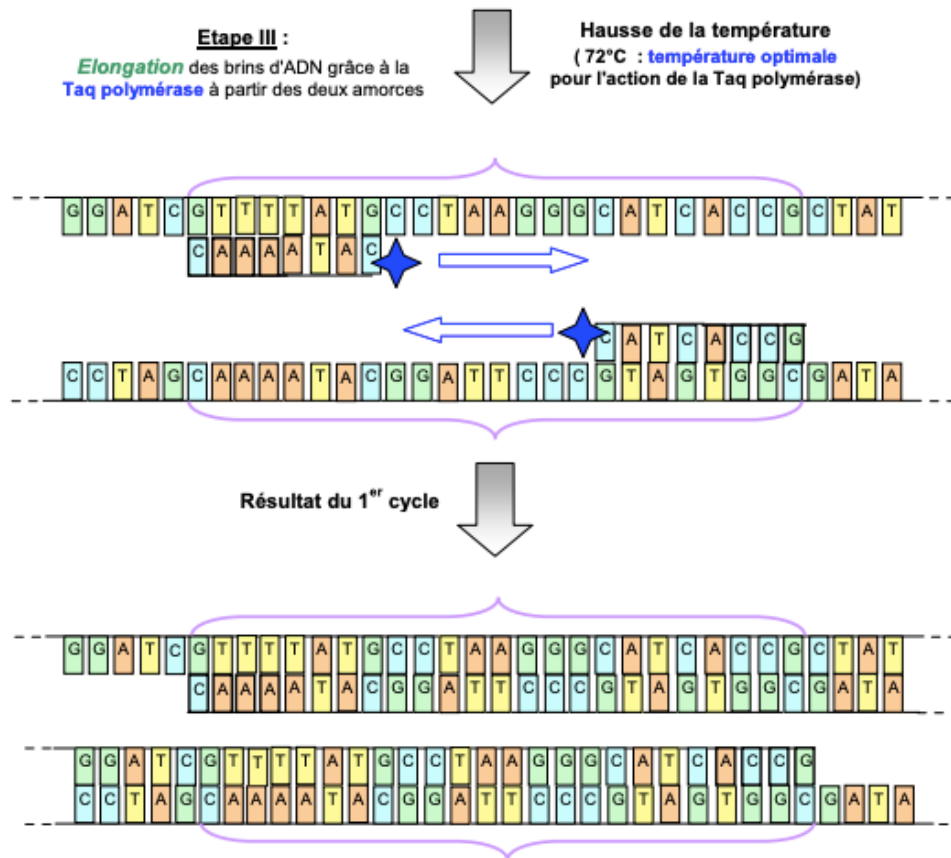


Figure 17 : Principe de l'amplification par PCR (48).

La PCR quantitative repose sur la possibilité de suivre la quantité d'ADN présente dans la réaction à tout instant et pas seulement à la fin des cycles comme pour la PCR classique. Cela est permis grâce à l'utilisation de sondes fluorescentes qui se fixent sur l'ADN à chaque cycle.

2.3.3. Analyse sérum / humeur aqueuse

La méthode la plus utilisée pour comparer les profils immunologiques et ainsi confirmer la théorie de toxoplasmose oculaire est le coefficient de Witmer-Desmonts. Ce coefficient détermine le rapport entre la charge immunitaire de l'humeur aqueuse et du sérum. Cette valeur se détermine par la formule suivante :

$$\text{Coefficient de Desmonts} : \frac{(\text{IgG anti-Toxoplasma gondii} / \text{IgG totales}) \text{ humeur aqueuse}}{(\text{IgG anti-Toxoplasma gondii} / \text{IgG totales}) \text{ sérum}}$$

La confirmation de la présence d'anticorps intraoculaires est déterminée après interprétation de ce coefficient selon les conditions suivantes :

- Coefficient > 3 : significatif témoignant d'une production locale d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* ;
- $2 < \text{Coefficient} < 3$: douteux témoignant d'une production locale probable d'anticorps ;
- Coefficient < 2 : absence d'une production locale d'anticorps.

La sensibilité du calcul pour les IgG anti-*Toxoplasma gondii* se situe autour des 50-60% et la spécificité est de 100% (25,28). Le résultat peut être altéré suivant l'importance de l'inflammation ou la présence de complexes immuns au niveau oculaire (25).

L'ELISA est une méthode d'analyse pouvant aussi servir à déterminer l'hypothèse de toxoplasmose. Cette technique permet de déterminer les titres des IgG anti-*T. gondii* dans le sérum et dans l'humeur aqueuse puis de calculer l'index toxoplasmique selon la formule :

$$\frac{\text{IgG anti-}Toxoplasma\ gondii\ \text{du sérum}}{\text{IgG anti-}Toxoplasma\ gondii\ \text{de l'humeur aqueuse}}$$

- Index < 2 : positif pour la toxoplasmose oculaire ;
- $2 < \text{Index} < 3$: équivoque ;
- Index > 3 : négatif pour la toxoplasmose oculaire.

Pour éliminer l'hypothèse d'une lésion de la barrière hématorétinienne, l'index d'IgG anti-ourliens (présents chez les personnes vaccinées contre les oreillons) entre le sérum et l'humeur aqueuse est déterminé. Si cet index est négatif, la présence d'un index toxoplasmose positif ou équivoque permet de conclure à une toxoplasmose oculaire. S'il est positif ou équivoque, cela indique que la barrière est lésée et par conséquent les résultats obtenus pour l'index toxoplasmique ne peuvent être interprétés.

En cas de suspicion de lésion de la barrière hématorétinienne, une immuno-empreinte peut être réalisée. Cette technique est basée sur la reconnaissance de protéines parasitaires séparées selon leur poids moléculaire dans un gel de polyacrylamide puis transférées sur une membrane de nitrocellulose. Les anticorps présents dans l'humeur aqueuse reconnaissent en général des antigènes toxoplasmiques différents de ceux reconnus par les anticorps sériques.

Cela est illustré par la visualisation de bandes supplémentaires sur la membrane de nitrocellulose mise en présence de l'humeur aqueuse par rapport à celle mise en présence du sérum. La mise en évidence d'une synthèse locale d'IgG spécifiques confirme le diagnostic de toxoplasmose oculaire même en cas de rupture de la barrière hémato-rétinienne.

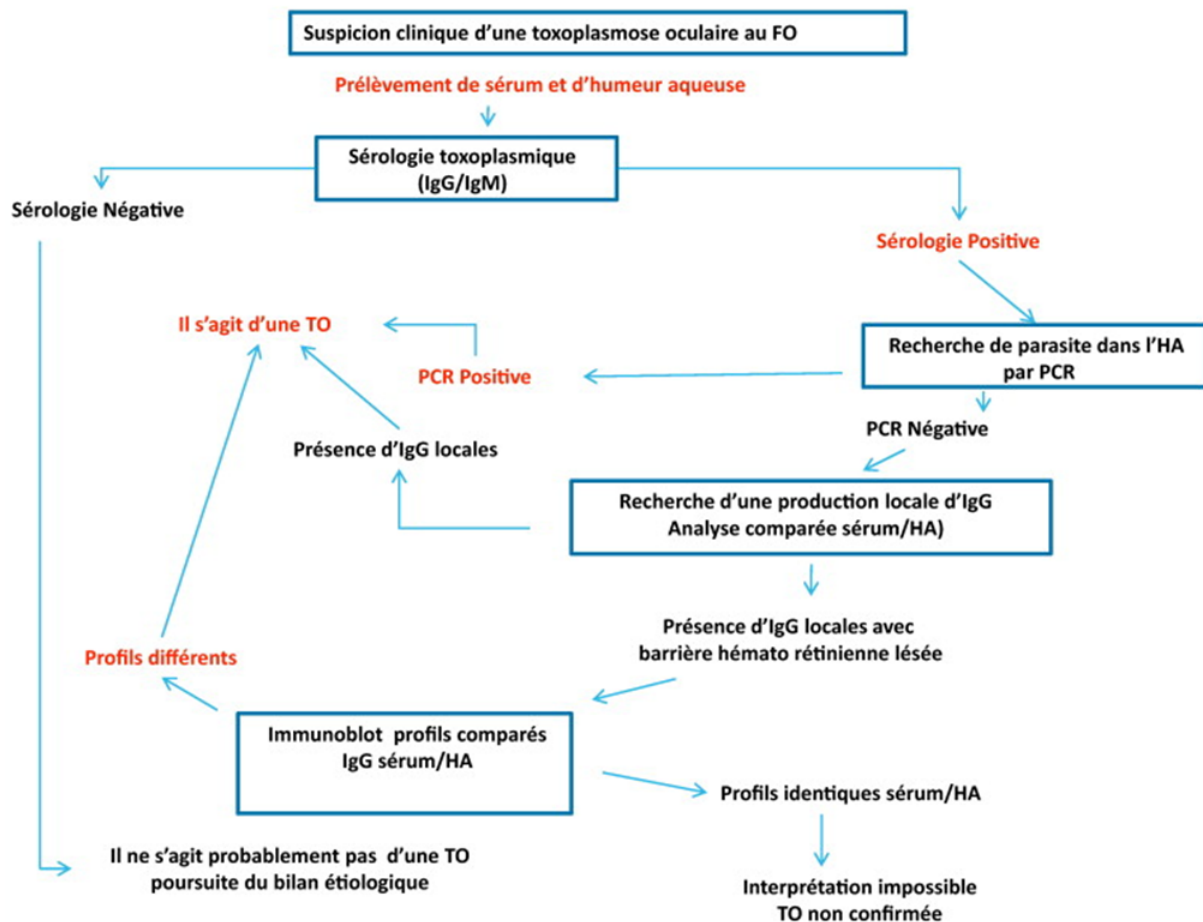


Figure 18 : Démarche diagnostic en cas de suspicion de toxoplasmose oculaire (FO : fond d'œil, HA : humeur aqueuse, TO : toxoplasmose oculaire) (28).

L'utilisation simultanée des techniques ELISA, immuno-empreinte et PCR permet d'atteindre une sensibilité de 83 % pour le diagnostic de choriorétinite toxoplasmique. En y ajoutant la détection des IgA par ELISA, la sensibilité atteint 91 %. Cependant, un résultat de faux négatif peut être observé dans environ 10 % des cas et doit amener les cliniciens à ne pas exclure un diagnostic de toxoplasmose oculaire devant une forte suspicion clinique non confirmée par le diagnostic biologique (figure 18) (28).

3. Traitements

3.1. Traitements actuels

Les traitements actuels reposent sur une association de molécules antiparasitaires et anti-inflammatoires. Les objectifs du traitement sont les suivants :

- avoir une activité efficace contre les tachyzoïtes ;
- assurer une biodisponibilité intraoculaire suffisante ;
- limiter les effets indésirables locaux et généraux des traitements afin de favoriser sa poursuite et son observance ;
- moduler la réponse inflammatoire de l'hôte, c'est-à-dire permettre l'élimination des parasites tout en le protégeant d'une réponse excessive potentiellement délétère.

Tous les cas de toxoplasmose oculaire ne sont pas traités. Les ophtalmologistes prennent en compte plusieurs facteurs avant la mise en place d'une thérapie, tels que la localisation de la lésion, la taille, l'inflammation et le type de lésion. Il existe un nombre important de cas de toxoplasmose oculaire se résolvant naturellement, cependant les traitements médicamenteux sont associés à une réduction de la taille de la lésion de rétinocoroïdite active, à une récupération visuelle plus rapide ainsi qu'à un risque de récurrence moins élevé (36).

Généralement, chez les sujets immunocompétents, seuls les foyers présentant une menace visuelle doivent être traités. En pratique, un traitement est indiqué pour traiter toutes les chorioretinites menaçant la macula, se situant à proximité du nerf optique ou supérieur à deux fois le diamètre du disque optique, pour les lésions au sein des arcades vasculaires ou s'accompagnant d'une hyalite sévère (36).

Chez les patients immunodéprimés, tous les foyers doivent être traités, quelle que soit la localisation initiale, en raison du risque important de nécrose rétinienne extensive.

Les femmes enceintes n'ont pas de contre-indication au traitement. Les indications sont en fonction de la localisation du foyer comme vu précédemment mais aussi de la toxicité de certaines molécules, alors contre-indiquées. Il n'y a pas de risque de transmission materno-fœtale de l'infection, sauf s'il s'agit d'une atteinte oculaire contemporaine d'une primo-infection (27).

3.1.1. Traitement de la chorioretinite toxoplasmique

Plusieurs molécules sont couramment utilisées dans la lutte contre la toxoplasmose oculaire telles que la pyriméthamine, la sulfadiazine, le cotrimoxazole, l'azithromycine.

Les médicaments actuellement recommandés pour le traitement de la toxoplasmose oculaire ciblent le stade tachyzoïte du parasite et n'éradiquent pas les parasites enkystés dans les tissus. Les indications thérapeutiques sont très peu consensuelles et fluctuent entre abstention thérapeutique ou traitement par molécules antiparasitaires et corticoïdes. Nous allons détailler les trois schémas thérapeutiques les plus prescrits par les ophtalmologistes.

3.1.1.1. Pyriméthamine / Sulfadiazine

La thérapie la plus commune, est la synergie pyriméthamine / sulfadiazine (35,49).

La pyriméthamine fait partie du groupe des diaminopyrimidines (figure 19). Cette molécule est définie comme un antipaludéen de synthèse, il s'agit de l'agent le plus actif contre le toxoplasme.

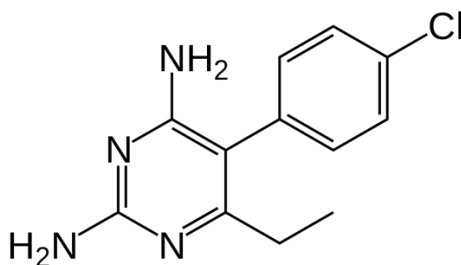


Figure 19 : Structure chimique de la pyriméthamine (50).

Son mécanisme d'action consiste à empêcher la conversion endogène de l'acide dihydrofolique en acide folinique grâce à l'inhibition de la dihydrofolate réductase (figure 20). La pyriméthamine est l'antifolinique le plus puissant.

L'acide folinique est essentiel pour la fabrication des nucléotides, la pyriméthamine est donc fatale au toxoplasme provoquant une modification morphologique et des effets cytotoxiques comme l'inhibition de la division cellulaire. Cependant, la pyriméthamine agit également sur

la dihydrofolate réductase des mammifères. Même si la sensibilité de l'enzyme de *Toxoplasma gondii* est plus grande à cette action, cet effet délétère limite la posologie chez l'Homme sous peine de provoquer une carence en folates.

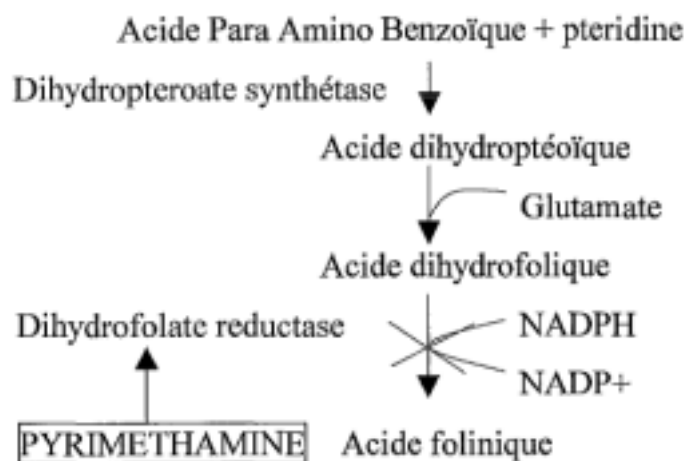


Figure 20 : Mécanisme d'action de la pyriméthamine (51)

Cette molécule possède une bonne diffusion tissulaire. Ses principaux effets indésirables sont :

- hématologiques (leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie) prévenus ou corrigés par l'administration d'acide folinique ;
- cutanés, ce qui impose l'arrêt de la prescription.

La sulfadiazine est le sulfamide le plus rapidement actif et le plus utilisé en raison de sa bonne tolérance (figure 21).

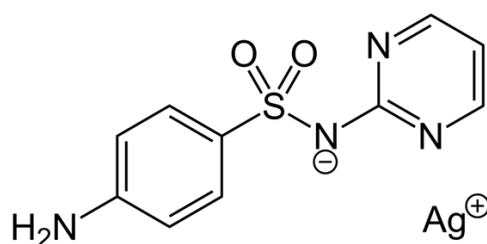


Figure 21 : Structure chimique de la sulfadiazine (52).

Cette molécule agit en inhibant l'acide dihydroptéoiq̃ue permettant *in fine* la formation d'acide folinique (figure 22). Les sulfamides agissent donc sur la même chaîne enzymatique mais à un niveau différent de la pyriméthamine.

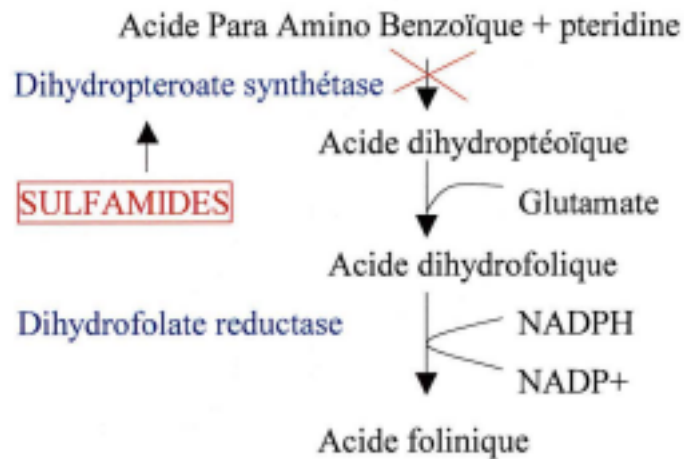


Figure 22 : Mécanisme d'action des sulfamides (51).

L'activité de la pyriméthamine est multipliée par six lorsqu'elle est combinée aux sulfamides ce qui permet son utilisation à des doses moins toxiques dans l'espèce humaine. L'efficacité thérapeutique de cette association moléculaire s'explique par la synergie des deux molécules. En effet les deux médicaments agissent en deux points différents du métabolisme de l'acide folinique.

Le schéma thérapeutique débute à une dose initiale de pyriméthamine variant de 75 à 100 mg par jour pendant deux jours puis les jours suivants, la posologie est réduite à une dose d'entretien de 25 à 50 mg par jour. A cela est associé la sulfadiazine à une dose de 1 mg toutes les six heures (33,36,49,53).

En raison des risques d'anémie, il est conseillé de réaliser une surveillance hématologique au début du traitement. Dans le cas où les plaquettes chuteraient en dessous de $200\,000/\text{mm}^3$ ou si la numération des leucocytes décroît en dessous de $5000/\text{mm}^3$ ou encore si les hématies sont inférieures à $4000/\text{mm}^3$, l'administration doit être suspendue. De plus, afin de minimiser les effets indésirables hématologiques, il est nécessaire d'administrer une dose entre 5 et 10 mg d'acide folinique par jour, sous forme de folinate de calcium (33,49). La prise concomitante de corticostéroïdes tels que la prednisolone est souvent prescrite. La dose est de 1 mg/kg/jour et débute à partir du troisième jour de traitement pour deux à six semaines (33).

Une progression thérapeutique peut être détectée en quatre à six semaines de traitement.

3.1.1.2. Triméthoprine / Sulfaméthoxazole

Une alternative thérapeutique souvent utilisée est l'association triméthoprine / sulfaméthoxazole. Ce traitement est aussi utilisé en prophylaxie primaire.

Ces molécules interviennent toutes deux dans l'inhibition du métabolisme de l'acide folinique. Le triméthoprine fait partie de la famille des diaminopyrimidines tout comme la pyriméthamine (figure 23) et le sulfaméthoxazole fait partie de la famille des sulfamides comme la sulfadiazine (figure 24). Le triméthoprine empêche la formation d'acide folinique par inhibition de la dihydrofolate réductase mais avec une action 50 à 100 fois moindre que la pyriméthamine.

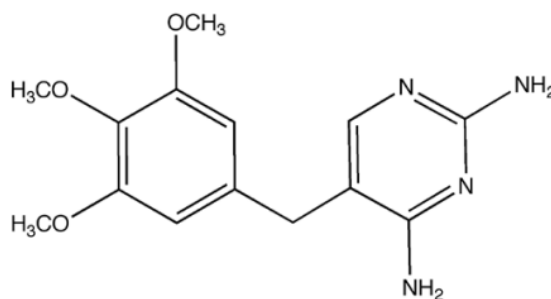


Figure 23 : Structure chimique du triméthoprine (54).

Quant au sulfaméthoxazole, il empêche la réaction de transformation de l'acide para-amino-benzoïque en acide dihydroptéoiïque puis en acide dihydrofolique via l'inhibition de la dihydroptéroate synthétase.

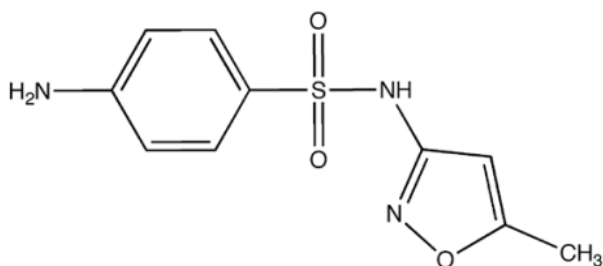


Figure 24 : Structure chimique du sulfaméthoxazole (54).

Cette thérapeutique est prescrite à une dose de 80 mg de triméthoprine et de 400 mg de sulfaméthoxazole toutes les douze heures. Elle est généralement associée à 1 mg/kg/jour de prednisolone. L'anti-inflammatoire est débuté trois jours après le début de la prise des antiparasitaires (33).

En effet les effets indésirables principaux sont :

- digestifs ;
- réactions allergiques.

Une combinaison assez récente est l'association d'azithromycine et de pyriméthamine.

L'azithromycine fait partie de la famille des macrolides (figure 25). Cette molécule se lie à la sous-unité 50S des ribosomes, cela inhibe la translocation de la chaîne protéique naissante du site A vers le site P. Le degré d'inhibition est proportionnel à la concentration de la molécule.

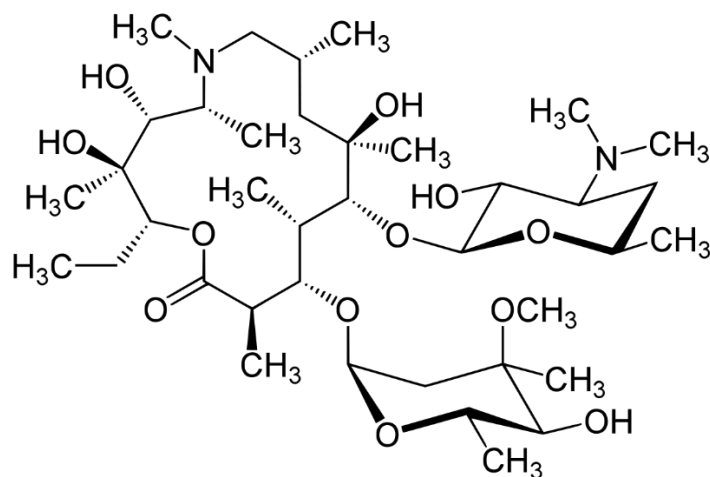


Figure 25 : Structure chimique de l'azithromycine (55).

Le traitement consiste à prendre deux comprimés d'azithromycine dosés à 250 mg et de pyriméthamine dosés à 50 mg le premier jour puis à prendre un comprimé par jour des deux molécules pendant trois semaines. A ceci est associée une dose de 25 mg d'acide folique à prendre trois fois par semaine. Afin d'éviter au maximum les effets inflammatoires, de la prednisolone est prescrite à partir du troisième jour à une dose de 60 mg la première semaine, puis 40 mg la deuxième semaine et 20 mg la troisième semaine (38).

L'azithromycine et la pyriméthamine ont des effets synergiques, ce qui permet d'utiliser ces molécules à des posologies plus faibles. L'association et la demi-vie longue de l'azithromycine permet une durée d'action même quinze jours après l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables potentiels liés à l'azithromycine sont :

- les effets gastro-intestinaux tels que les vomissements, les diarrhées ou les douleurs abdominales.

Il existe d'autres schémas thérapeutiques comme la clindamycine dosée à 300 mg toutes les six heures en prise simultanée avec pyriméthamine / sulfadiazine pendant quatre à six semaines, mais aussi l'utilisation d'atovaquone, d'azithromycine, de clindamycine ou de clarithromycine.

3.1.2. Traitement de l'inflammation

Les corticoïdes sont utilisés dans le cadre du traitement de la toxoplasmose oculaire afin de prévenir les complications présumées de l'inflammation. Une utilisation seule des corticoïdes peut conduire à des effets indésirables tels que la cécité. C'est pourquoi pour bénéficier d'effets positifs sur la maladie il est nécessaire de coupler l'anti-inflammatoire avec le schéma thérapeutique antiparasitaire (33). La dose prescrite varie entre 0,5 et 1 mg/kg/jour (33,36).

Les corticoïdes sont utilisés en décalés par rapport au traitement antiparasitaire, ils sont débutés trois jours après le début du traitement. La molécule la plus employée est la prednisone à une dose de 40 à 60 mg par jour pendant la 1^{ère} semaine puis la dose sera diminuée graduellement. La durée du traitement est variable, à adapter en fonction de l'évolution du foyer. Dans certains cas, des bolus intraveineux sont nécessaires en cas de menace directe de la fonction visuelle (foyer papillaire, décollement séreux maculaire...).

Leur utilisation est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés et doit être prudente chez les personnes âgées qui présentent parfois une immunité affaiblie.

3.2. Traitements en développement

Face aux longues durées de traitement, l'incapacité à éliminer totalement l'infection, la survenue d'effets indésirables liés aux traitements actuels, la communauté scientifique est en quête de nouveaux traitements anti-toxoplasmiques. Le médicament idéal aurait les propriétés suivantes :

- Une toxicité diminuée par rapport aux médicaments existants ;
- Aucun danger pour une utilisation pendant la grossesse ;
- Une efficacité accrue par rapport aux médicaments actuels ;
- La capacité de cibler les tachyzoïtes pour traiter les infections aiguës ;
- La capacité de cibler les bradyzoïtes pour éliminer les kystes tissulaires. (56)

Dans ce document, plusieurs cibles vont être évoquées (figure 26). Il ne s'agit pas de passer en revue toutes les molécules potentielles mais de se concentrer sur les molécules émergentes étant actives sur les tachyzoïtes *in vitro* mais agissant aussi contre les infections aiguës et chroniques *in vivo* (56).

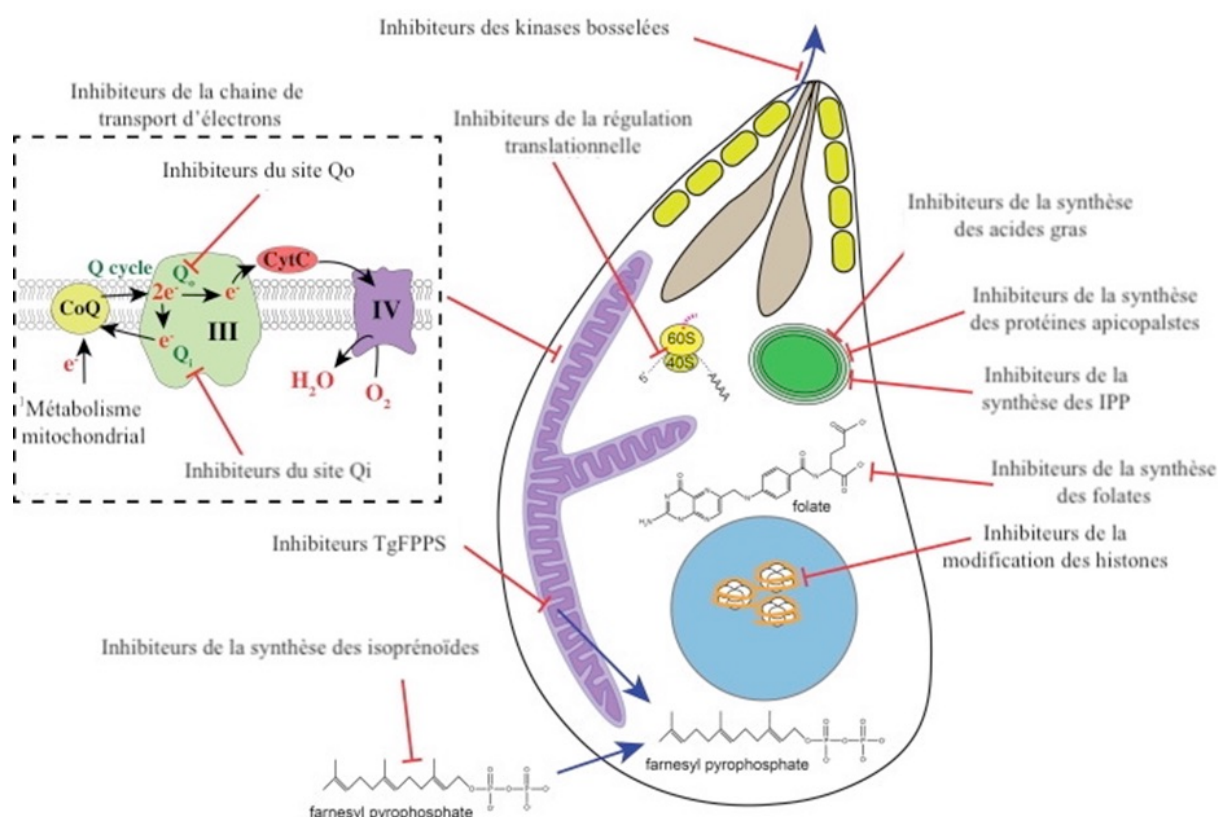


Figure 26 : Schéma récapitulatif de l'ensemble des cibles des traitements en développement contre Toxoplasma gondii. (56)

3.2.1. Molécules ciblant la chaîne de transport d'électrons

La chaîne respiratoire, ou chaîne de transport d'électrons, est située au niveau de la membrane interne mitochondriale. Elle est constituée de cinq complexes protéiques et de deux transporteurs mobiles (figure 27). Le principe est de transporter les électrons venant des coenzymes réduits, le NADH, H^+ et le $FADH_2$, vers l'accepteur final, l'oxygène moléculaire. Ces réactions d'oxydoréductions produisent un gradient protonique de part et d'autre de la membrane, ce qui permet *in fine* la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP), la « monnaie énergétique » des cellules. (57,58). Cette énergie est la source de multiples réactions au sein de la cellule, permettant la survie de l'organisme.

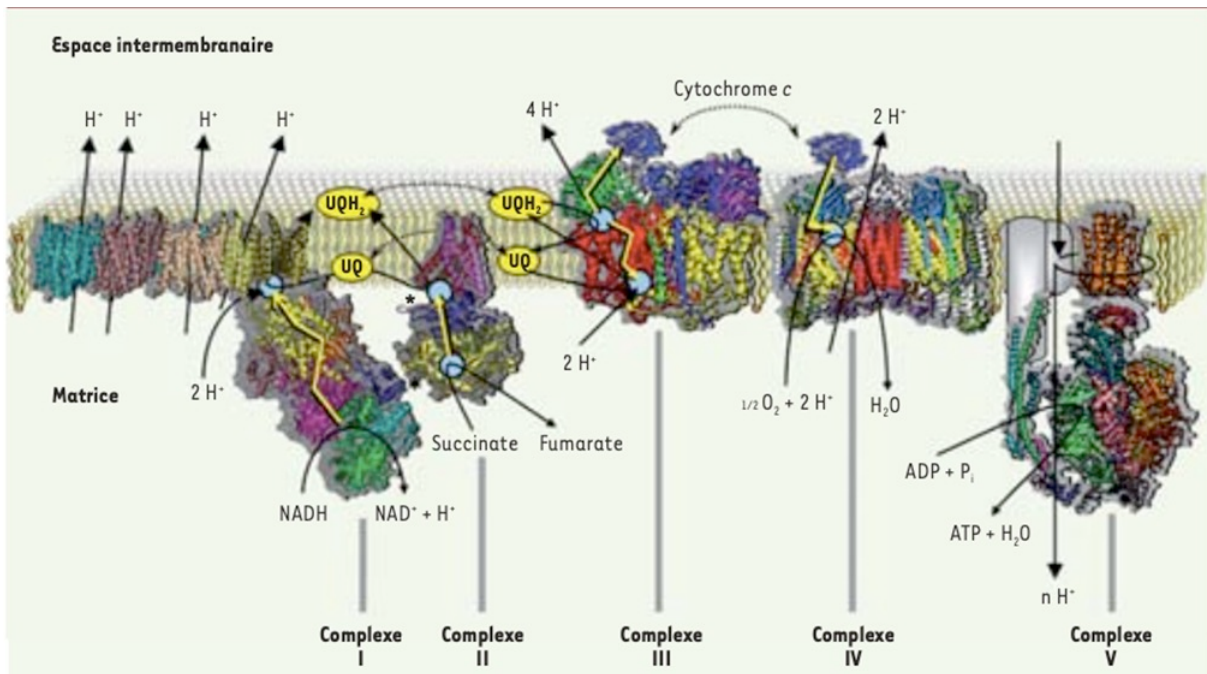


Figure 27 : Représentation du flux d'électrons et de protons à travers la membrane mitochondriale. (59)

Le premier complexe protéique est un complexe NADH-coenzyme Q oxydoréductase. Il a pour substrat le NADH, H^+ et permet le transport de quatre protons de la matrice mitochondriale à l'espace intermembranaire. Le complexe II a une action succinate-coenzyme Q réductase, il récupère les électrons du $FADH_2$ et ne permet le transport d'aucun proton. Le complexe III ou cytochrome bc₁, a une action Coenzyme Q-cytochrome C réductase, et permet le transport de quatre protons de la matrice mitochondriale à l'espace intermembranaire. Le complexe IV a

une action cytochrome C oxydase et permet le transport de deux protons de la matrice mitochondriale à l'espace intermembranaire.

Le coenzyme Q (ou ubiquinone) permet la transition entre le complexe I ou II et le complexe III. Le cytochrome C permet la transition entre le complexe III et le complexe IV.

Les scientifiques étudient actuellement des molécules inhibitrices du complexe III. Il s'agit de quinolones de type endochine ou en anglais *endochin-like-quinolone* (ELQ, figure 28). L'endochine est une 4-(1H)-quinolone initialement étudiée en 1948 comme médicament antipaludéen dans un modèle aviaire de paludisme. Il aura fallu attendre 1951 pour que Gingrich et Darrow découvrent que l'endochine était aussi active contre la toxoplasmosse aviaire et murine.

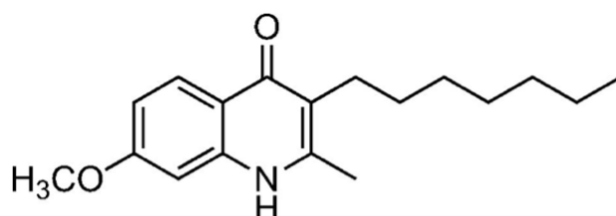


Figure 28 : Structure chimique de l'endochine (60)

L'optimisation de l'endochine a donné lieu aux 4(1H)-quinolone-3-diaryléthers. Ces molécules peuvent cibler le site Qi et/ou Qo du cytochrome bc1 du complexe III (figure 26). Les molécules ELQ-271 et ELQ-316 (figure 29) sont de puissants inhibiteurs de la prolifération de *T. gondii* *in vitro* grâce à l'inhibition du site Qi.

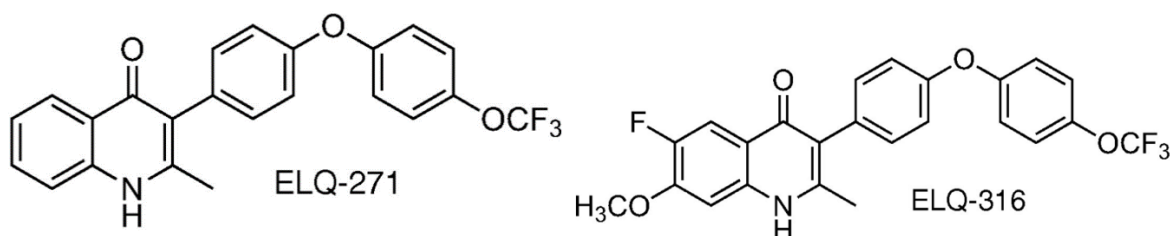


Figure 29 : Structures chimiques des molécules ELQ-271 et ELQ-316. (60)

La CI_{50} indique la concentration à laquelle une molécule est capable d'inhiber un processus biologique de 50%. Ces valeurs rendent compte d'une grande efficacité des molécules étudiées contre le toxoplasme. La TD_{50} est la dose donnant 50% de toxicité sur les cellules hôtes (ou CC_{50} = concentration donnant 50% de cytotoxicité).

Dans une étude menée en 2012 par J. Stone Doggett *et al.*, l'efficacité *in vitro* et *in vivo* d'ELQ-271 et ELQ-316 a été établi contre la souche 2F de *T. gondii* (60).

- Leurs valeurs respectives de CI_{50} concernant la croissance de *T. gondii in vitro* sont de 0,1 et 0,007 nM contre 138 nM pour l'atovaquone, un médicament anti-toxoplasmique ayant le même mécanisme d'action que les ELQ. La TD_{50} de ELQ-271 est de 9,3 μ M contre une lignée de cellules de fibroblastes de prépuce humain et aucune toxicité n'a été observée avec ELQ-316 ($TD_{50} > 50 \mu$ M) (60). Les résultats donnent un index thérapeutique (TD_{50}/CI_{50}) supérieur à 90 000 pour ELQ-271 et à 7×10^6 pour ELQ-316.
- Les quinolones ont été optimisées pour éviter l'inhibition du cytochrome bcl humain (61). Dans l'étude de Doggett *et al.* de 2012, une comparaison de l'inhibition du cytochrome C du complexe III a été réalisé entre ELQ-271 et l'atovaquone chez des souris OF1 infectées par *T. gondii* et une culture de cellules de fibroblastes de prépuce humain. La CI_{50} permettant l'inhibition du cytochrome c de *T. gondii*, est de 30,6 nM pour ELQ-271 et de 785 nM pour l'atovaquone. La CI_{50} calculée sur la souche de fibroblastes est de 818 nM pour ELQ-271 et supérieur à 10 μ M pour l'atovaquone.
- La DE_{50} *in vivo* contre la toxoplasmose murine aiguë, est la dose efficace médiane qui correspond à la quantité de substance moyenne qui produit un effet (vomissement, tremblement...) sur 50% de la population. Ce paramètre est moins élevé pour ELQ-271 et ELQ-316 avec respectivement 0,14 mg/kg et 0,08 mg/kg que l'atovaquone avec 0,85 mg/kg.
- Aucune dégradation de l'ELQ-271 ou de l'ELQ-316 par les microsomes hépatiques humains ou de rat n'a été observé. Cela indique que les deux molécules sont sujettes à une faible clairance métabolique hépatique *in vivo*.
- Dans un essai contre la toxoplasmose chronique une réduction de 44% du nombre de kystes a été observée dans le cerveau des souris infectées traitées par l'atovaquone à 5

mg/kg pendant seize jours par voie orale, contre une réduction de 87% et de 84% chez les souris traitées par ELQ-271 à 5 mg/kg et 25 mg/kg et une réduction de 76% et 88% chez les souris traitées par ELQ-316 à 5 mg/kg et 25 mg/kg (60).

La dose à 25 mg/kg n'est pas plus efficace que la dose à 5 mg/kg à cause de la cristallinité des molécules ELQ. En effet ces molécules ont une faible solubilité aqueuse et une cristallinité élevée représentant une biodisponibilité diminuée et une limite pour la prise *per os* (62). C'est pourquoi dans l'étude de J. Stone Doggett *et al.* publiée en 2020 (62), un promédicament d'ELQ-316 a été créé. Il s'agit d'ester carbonate de ELQ-316, nommé ELQ-334. Cette forme permet l'amélioration de la biodisponibilité. Cela a permis de multiplier par six la concentration plasmatique maximale d'ELQ-316 (62).

- Dans les expériences de cette étude, les souris CBA/J infectées chroniquement par la souche MS-ME49 ont été traitées par 5 mg/kg/jour de l'ELQ-316 par voie intrapéritonéale, pendant cinq semaines. Aucun signe de toxicité n'a été observé. De plus, les souris traitées par ELQ-316 ont vu leur survie augmenter et leur nombre de kystes diminuer par rapport aux souris non traitées.
- La molécule ELQ-334 a été administrée à la dose de 10 mg/kg pendant deux semaines suite à l'infection chronique des souris par la souche MS-ME49 de *T. gondii*. Le nombre de kystes a été réduit de 67% et la charge parasitaire par cerveau évaluée par PCR quantitative a été réduite de 82 % par rapport aux souris témoins.
- Afin de tester l'efficacité d'ELQ-334 contre la toxoplasmose aiguë, le traitement a été administré par voie orale pendant cinq jours après l'infection par la souche RH de *T. gondii*. Le traitement à 5 mg/kg/jour a permis 50% de survie au jour 33, fin de l'expérimentation. Cependant les souris traitées à 1 mg/kg ont montré les mêmes signes d'infection que les souris non traitées et ont dû être euthanasiées au sixième jour.

Ces composés ont réduit le nombre de kystes mais ne les ont pas totalement éliminés dans les modèles de souris avec une immunité intacte. La cause de cette résistance au médicament n'a pas été déterminée. Il n'a pas été démontré si la cause de la réfraction est spécifique à des inhibiteurs individuels ou s'il s'agit d'un mécanisme général qui affecte de nombreux médicaments.

Globalement, ELQ-334 est un candidat très prometteur pour le traitement de la toxoplasmose avec une grande sélectivité, une bonne efficacité et une bonne tolérance. De plus ELQ-334 atteint des concentrations cérébrales plus élevées et nettement moins d'inhibition du cytochrome *b* humain que l'atovaquone (60).

Ces composés sont prometteurs mais des mutations au niveau du site Qo et Qi surviennent régulièrement afin de résister face aux thérapeutiques. Les molécules pouvant inhiber les deux sites représentent un fort potentiel thérapeutique. Les travaux d'Erin V. McConnell *et al.* ont permis d'identifier plusieurs composés très puissants inhibant la prolifération de *T. gondii* à de faibles concentrations (63).

En effet, la molécule ELQ-400 à 5 mg/kg a diminué l'infection aiguë des souris infectées par une souche virulente pour la souris de *Toxoplasma gondii*. Toutes les souris traitées ont survécu et n'ont présenté aucun signe d'infection alors que les souris non traitées sont mortes entre huit et quinze jours post infection par un faible inoculum de dix parasites. De plus, chez les souris traitées, *T. gondii* était indétectable dans les tissus ce qui indique que l'infection a diminué au point d'être contrôlée immunologiquement, ou que ELQ-400 a résolu l'infection. D'autres études seront nécessaires afin de poursuivre la recherche sur cette molécule, mais selon les premiers résultats, ce composé est prometteur et permettrait de fournir un traitement plus efficace contre la toxoplasmose oculaire.

3.2.2. Molécules ciblant les protéines kinases dépendantes du calcium

Les protéines kinases dépendantes du calcium (*Calcium-dependent protein kinases*, CDPK) font partie d'une famille de protéines kinases à sérine/thréonine présentes dans les plantes et une multitude de protozoaires y compris les apicomplexes. *Toxoplasma gondii* comptabilise quatorze gènes *cdpk* dans son génome. La protéine kinase importante pour la prolifération de *T. gondii* est la CDPK1. Elle permet la sécrétion de micronèmes. Cela permet de garantir la motilité du parasite donc l'invasion et la sortie des cellules hôtes.

La CDPK1 est inhibée par les *bumped-kinase inhibitors* (BKI). Ces inhibiteurs compétitifs ciblent la poche de liaison à l'ATP de la CDPK1. Cette dernière est caractérisée par un acide aminé *gatekeeper* glycine de petite taille (56,64,65). En effet au niveau des kinases humaines, la typologie est différente, le résidu gardien est une méthionine, une molécule plus volumineuse,

empêchant théoriquement la liaison des BKI. Il existe deux types de structures de BKI (figure 30) : les pyrazolopyrimidines (PPs) et les 5-aminopyrazole-4-carboxamides (ACs) (56).

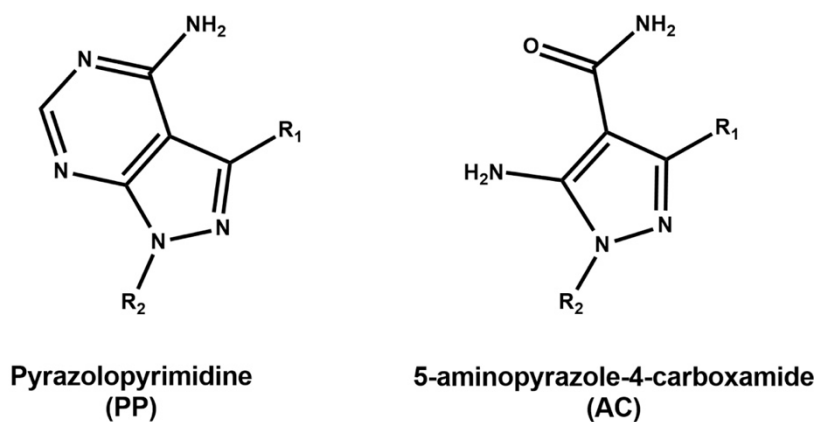


Figure 30 : Structures chimiques des pyrazolopyrimidines et des 5-aminopyrazole-4-carboxamides (65)

Le composé BKI 1294 fait partie de la famille des pyrazolopyrimidines. Il présente une CI₅₀, *in vitro*, à 140 nM (66). Dans l'étude menée par Doggett *et al.* en 2014, l'infection chez un groupe de souris traitées à 30 mg/kg *per os* a diminué de 93% (64). Dans les études suivantes, l'utilisation de ce composé a permis d'augmenter la survie des hôtes. Cependant une toxicité cardiaque a été découverte et a empêché la progression de ce composé vers les phases de développement clinique. Cette cardiotoxicité est due à l'inhibition du gène hERG (*human ether-à-go-go-related gene*), un canal potassique provoquant un syndrome de QT long. Afin de surmonter cela, les scientifiques ont produit une gamme de BKI optimisée pour éviter l'inhibition d'hERG (56).

Le composé 32 ou BKI-1553, a une CI₅₀ contre le gène *herg* supérieure à 10 µM et une CI₅₀ contre *T. gondii* à 60 nM (64). Il est capable de pénétrer dans le système nerveux central et de réduire considérablement le nombre de kystes cérébraux. L'étude menée en 2016 par Vidalala *et al.* a conclu à la réduction de près de 89% des kystes du tissu cérébral lors d'une infection chronique de souris grâce à un traitement *per os* à 20 mg/kg pendant cinq jours (67). Le composé 24, métaboliquement stable, a montré lui aussi des résultats prometteurs avec une CI₅₀ *in vitro* de 610 nM contre *T. gondii* et de 20 µM contre les kinases humaines. Cette molécule a permis d'augmenter la survie des souris infectées chroniquement par la souche Pru-Luc.

De plus, le nombre de kystes cérébraux a diminué lors de l'administration de la molécule par voie intrapéritonéale à la dose de 5 mg/kg pendant cinq jours (64).

Des BKI de type AC ont aussi été produites. Cela a donné le composé 35 capable d'atteindre le système nerveux central et présentant une CI_{50} de 89 nM sur *T. gondii in vitro* (68). Dans l'étude de Huang *et al.* En 2015 (68) une administration du composé 35 à 20 mg/kg a réduit l'infection aiguë par *T. gondii* sous la limite de détection des tachyzoïtes dans la rate et le liquide péritonéal de souris. De plus le composé 35 a démontré une réduction de plus de cinq fois de la concentration moyenne d'ADN détectable de *T. gondii* dans le cerveau, ce qui suggère que le composé atteint des concentrations cérébrales suffisantes pour inhiber la réplication du parasite. Aucun composé, dans cette étude, n'a montré de toxicité significative sur les souris à des concentrations allant jusqu'à 30 μ M.

Une autre classe de molécules, nommée imidazo[1,2-*b*]pyridazine a été étudiée à l'université de Tours (69). Les imidazo[1,2-*b*]pyridazines sont des composés peu solubles dans l'eau, c'est pourquoi ils sont utilisés sous forme de sels d'imidazo[1,2-*b*]pyridazines. Grâce à cette structure, la vitesse de dissolution est augmentée ce qui permet d'améliorer la pharmacocinétique de la molécule. Dans cette étude les composés SP230, SP231 et SP232 sont les sels des composés 16a, 16b et 16f.

- Les tests *in vitro* ont démontré une grande efficacité de l'activité de ces molécules sur la CDPK1 de *T. gondii* et sur les tachyzoïtes de *T. gondii* alors que la toxicité pour les cellules de mammifères est faible (tableau 1).

	CI ₅₀ sur l'activité de CDPK1 (μM)	CI ₅₀ sur la croissance de <i>T. gondii</i> (μM)	CC ₅₀ sur les fibroblastes de prépuce humain (HFF) (μM)
16a	0,014	0,064	>30
SP230	0,018	0,087	>30
16b	0,15	0,306	24,3
SP231	0,023	0,263	>30
16f	0,008	0,074	>30
SP232	0,015	0,052	>30

Tableau 1 : Profils d'activité des imidazo[1,2-b]pyridazines 16a, 16b et 16f, et de leurs sels respectifs d'imidazo[1,2-b]pyridazine SP230, SP231 et SP232

Les scientifiques expliquent les meilleurs résultats obtenus avec le sel SP231 du composé 16b par une meilleure dissolution de SP231 dans l'eau que 16b dans le solvant diméthylsulfoxyde.

- Tous les composés ont montré un métabolisme rapide *in vitro* avec en tête la molécule SP230 avec une clairance intrinsèque de 381,6 μL/min/mg par les microsomes de rat et 73,1 μL/min/mg par les microsomes de souris.
- Le profil pharmacocinétique a été évalué avec l'administration de 50 mg/kg, par voie intrapéritonéale, de SP230 chez des souris Swiss OF1 infectées par la souche ME49 de *T. gondii*. La molécule diffuse rapidement dans tout l'organisme y compris la barrière hémato-encéphalique et les poumons. La concentration cérébrale de SP230 était de 24 μM, la concentration pulmonaire de 8,7 μM alors que la concentration nécessaire pour l'inhibition de 50% de CDPK1 de *T. gondii* n'est que de 18 nM.
- Dans une autre expérimentation, le traitement était injecté quotidiennement par voie intrapéritonéale de J0 ou J1 à J7 à 50 mg/kg ou de J1 à J4 à 25 mg/kg. Tous les groupes ont vu les infections pulmonaires se réduire d'au moins 90% par rapport aux souris non traitées. SP231 et SP232 étaient les plus efficaces avec respectivement 98% et 97% de réduction de la charge parasitaire après le traitement de J1 à J7. SP230 a aussi réduit la charge parasitaire pulmonaire mais la différence avec le groupe non traité n'était pas significativement différente en raison de la charge parasitaire plus élevée chez une souris du groupe.

En ce qui concerne les charges parasitaires cérébrales, les mêmes tendances ont été observées avec plus de 90% de diminution chez les souris traitées.

Dans cette étude aucun signe de toxicité et aucune réaction allergique n'ont été observés, et le comportement des souris était normal.

En 2021, l'équipe a publié les résultats sur l'inhibition de la transmission de *Toxoplasma gondii* aux fœtus grâce à l'utilisation de SP230 (70). Les souris ont été infectées à mi-gestation par voie intra-péritonéale ou par voie orale puis traitées par SP230 par la même voie que l'infection. Au 17^{ème} jour de gestation, la charge parasitaire cérébrale des souris gravides a été réduite de 98% par voie intra-péritonéale et 96% par voie orale. La diminution de la charge parasitaire dans les poumons était significative par voie-intrapéritonéale (97% de réduction) mais non significative par voie orale (49% de réduction). Contrairement aux résultats obtenus sur les souris gravides, chez le fœtus, l'inhibition est plus efficace après traitement oral avec 97% de réduction contre 66% par voie intra-péritonéale.

Les composés ciblant la CDPK1 ont une activité contre les stades aigus et chroniques de l'infection parasitaire. À ce stade de développement, les BKI et analogues possèdent les caractéristiques souhaitables d'un nouveau médicament contre la toxoplasmose : biodisponibilité orale, pénétration dans le tissu cérébral, efficacité contre les stades aigus et latents de *T. gondii* et aucune preuve de toxicité pour l'hôte.

Ces résultats sont vraiment encourageants pour le développement de nouveaux traitements adaptés aux femmes enceintes.

3.2.3. Molécules ciblant la synthèse protéique

La synthèse protéique de l'apicoplaste est une cible médicamenteuse connue par les scientifiques. Certains médicaments, comme la clindamycine ou l'azithromycine, utilisent cette voie afin de bloquer les infections. Chez *Toxoplasma gondii* l'apicoplaste, plaste non photosynthétique, a été acquis au cours de l'évolution après endosymbiose secondaire d'une algue rouge. L'apicoplaste possède un rôle essentiel dans le développement parasitaire. En effet il possède un génome circulaire de 35 kb, riche en bases A-T, codant pour environ soixante gènes dont une ARN polymérase et des gènes ribosomaux ainsi qu'une machinerie

traductionnelle d'origine bactérienne. L'inhibition de la synthèse protéique entraîne alors l'inhibition de la prolifération de *T. gondii* (71).

Les parasites traités avec des molécules telles que la clindamycine, ciblant la traduction des protéines de l'apicoplaste, présentent un phénomène de mort retardée. En effet, les parasites peuvent envahir de nouvelles cellules hôtes mais ils ne sont plus capables de séparer correctement leur apicoplaste au moment de leur division, ce qui suggère qu'un produit du métabolisme des apicoplastes est nécessaire pour établir une nouvelle infection (56,71). Cependant ces médicaments sont sources d'effets indésirables et les études menées ont conclu que les souris infectées de manière chronique n'avaient pas eu de réduction de la charge des kystes cérébraux par rapport aux témoins.

De nouvelles pistes ont alors été développées par les chercheurs comme cibler la synthèse des protéines cytosoliques. La conversion des tachyzoïtes en bradyzoïtes est concomitante avec la phosphorylation de la sous-unité α du facteur d'initiation eucaryote 2 de *Toxoplasma gondii* (Tg eIF2). Tg eIF2 permet l'initiation de la traduction au niveau des ribosomes cytosoliques, ce qui permet *in fine*, la synthèse de protéines cytosoliques (72). Sa phosphorylation dérégule la traduction cytosolique donc diminue la synthèse des protéines.

Le guanabenz est un agoniste des récepteurs alpha adrénergiques. Il est utilisé comme médicament antihypertenseur aux Etats-Unis. Son mécanisme d'action est l'inhibition de la déphosphorylation de Tg eIF2 favorisant la formation de bradyzoïtes et bloquant la réactivation en tachyzoïtes *in vitro* (73). Cette molécule a l'avantage de traverser la barrière hémato-encéphalique (74). L'application anti-toxoplasmique du guanabenz est envisageable car ce médicament est déjà approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA), avec un dossier d'innocuité prouvée qui remonte à trente ans. Dans plusieurs études, cette molécule a permis de prolonger la survie des souris de quelques jours dans les infections aiguës (56,74).

Dans l'étude de 2019 de J. Martynowicz *et al.* (72), une diminution d'environ 75% des kystes cérébraux a été observée chez les souris BALB/cJ infectées chroniquement et traitées par voie intrapéritonéale à 5 mg/kg/jour pendant trois semaines, alors que les souris C57BL/6J n'ont pas survécu à l'infection malgré le traitement au guanabenz. A noter que le nombre de kystes cérébraux étaient plus élevé dans ce groupe de souris traitées (72). Cela suggère donc une réactivation des parasites enkystés. Les points similaires entre les deux souches de souris traitées étaient la diminution de l'hyperactivité, changement de comportement typique des

souris infectées par *Toxoplasma gondii*, et la diminution de l'inflammation dans le cerveau, évaluée par le nombre de cellules hématopoïétiques infiltrées.

Les auteurs ont émis l'hypothèse que ces résultats pourraient provenir de différences dans la réactivation des kystes tissulaires, dans la sensibilité des souris à l'infection par *T. gondii*, dans le degré de neuro-inflammation produit par l'infection et/ou de différences dans la réponse immunitaire induite dans ces deux souches de souris.

Dans une autre étude, réalisée en 2015 par I. Benmerzouga *et al.*, (74) le guanabenz a inhibé la réplication de la souche Prugniaud de *T. gondii* avec une CE₅₀ à 6 µM. Après différenciation *in vitro* de tachyzoïtes en bradyzoïtes enkystés, 15 µM de guanabenz provoquaient 4% de morphologies inhabituelles. En effet, certains kystes comprenaient moins de bradyzoïtes et leur paroi était moins robuste.

Le guanabenz a prolongé la survie des souris BALB/c infectées de manière aiguë par une dose létale de la souche ME49 de *T. gondii*. Toutes les souris traitées tous les 2 jours par le véhicule seul ont succombé à l'infection à J9 mais les souris traitées au guanabenz ont affiché une survie améliorée de manière dose-dépendante : environ 30% de survie avec 5 mg/kg et environ 60% de survie avec 10 mg/kg dix-neuf jours après infection.

Lorsque les souris BALB/c étaient infectées avec une dose non létale de parasites, une réduction de 78% et de 69% des kystes cérébraux a été observée dix-neuf et vingt-cinq jours après infection par rapport aux souris traitées avec le véhicule seul.

3.2.4. Molécules ciblant la synthèse d'acides gras

Les acides gras sont les unités de base des lipides, des composants des membranes cellulaires. *T. gondii* est capable de capter les lipides des cellules hôtes mais aussi de synthétiser *de novo* plusieurs classes de phospholipides (75). Les membranes parasitaires des apicomplexes sont constituées jusqu'à 80% de phospholipides comme la phosphatidylcholine, la phosphatidyléthanolamine, la phosphatidylsérine et le phosphatidylinositol (76).

Il existe trois sources chez *T. gondii* produisant des acides gras :

- Le système FAS (*fatty acid synthesis*) de type II générant de courtes chaînes d'acides gras, localisé dans l'apicoplaste ;
- Les élongases d'acides gras permettant la synthèse de longues chaînes, localisées dans le réticulum endoplasmique ;

- Les acides gras provenant directement de la cellule hôte.

Une nouvelle cible médicamenteuse potentielle est la protéine porteuse énoyl-acétyl réductase ou *enoyl-acyl carrier protein reductase* (ENR) de la voie FAS II de l'apicoplaste (77). L'*acyl carrier protein* est un composant central du cycle d'élongation FAS II. Cette protéine est codée par un gène à copie unique dans le génome nucléaire de *T. gondii* et importée après la traduction dans l'apicoplaste.

Le cycle FAS II diffère de la voie FAS I trouvée chez les mammifères, par sa structure, sa cinétique et sa sensibilité aux inhibiteurs.

Un médicament antibactérien qui inhibe l'ENR, le triclosan (5-chloro-2-[2,4-dichlorophénoxy] phénol), a été caractérisé comme substance non cancérigène, mutagène ou tératogène (78).

Le triclosan est un médicament hydrophobe à faible solubilité aqueuse. Il est donc souvent véhiculé par des nanoparticules telles que les liposomes permettant d'améliorer la solubilité et l'absorption après administration orale.

Le triclosan a été étudié *in vitro* et dans des modèles murins de toxoplasmoses aiguë et chronique.

Dans l'étude menée par El-Zawawy *et al.*, il était question d'étudier l'efficacité protectrice du triclosan libre ou encapsulé dans des liposomes contre l'infection chronique par une souche ME49 de *T. gondii* chez les souris Swiss Albino (79). Le groupe de souris infectées non traitées est le groupe Ib. Le groupe IIa correspond aux souris infectées traitées avec 200 mg/kg de triclosan pendant trente jours et le groupe IIb correspond aux souris infectées traitées avec des liposomes de triclosan à 120 mg/kg pendant trente jours.

- L'observation clinique quotidienne des souris des groupes IIa et IIb n'a montré aucun changement dans leur comportement ni dans leur prise alimentaire par rapport aux souris non traitées jusqu'au moment du décès. Ce sont des indicateurs de l'innocuité clinique des doses de médicament utilisées.
- Une réduction statistiquement significative du nombre moyen de kystes dans le cerveau des souris traitées a été observée par rapport aux souris non traitées. La charge parasitaire médiane était de 5,72 par champ microscopique pour les souris non traitées (Ib) contre 1,40 et 1,70 pour les souris infectées traitées par triclosan (IIa et IIb).

- Le taux d'infectiosité des parasites issus des souris infectées était de 100% pour Ib contre 80% et 30% pour IIa et IIb.
- L'étude structurale des kystes de *T. gondii* après traitement des souris a montré des irrégularités, des saillies, des compressions et dépressions sur leur surface (figure 31).

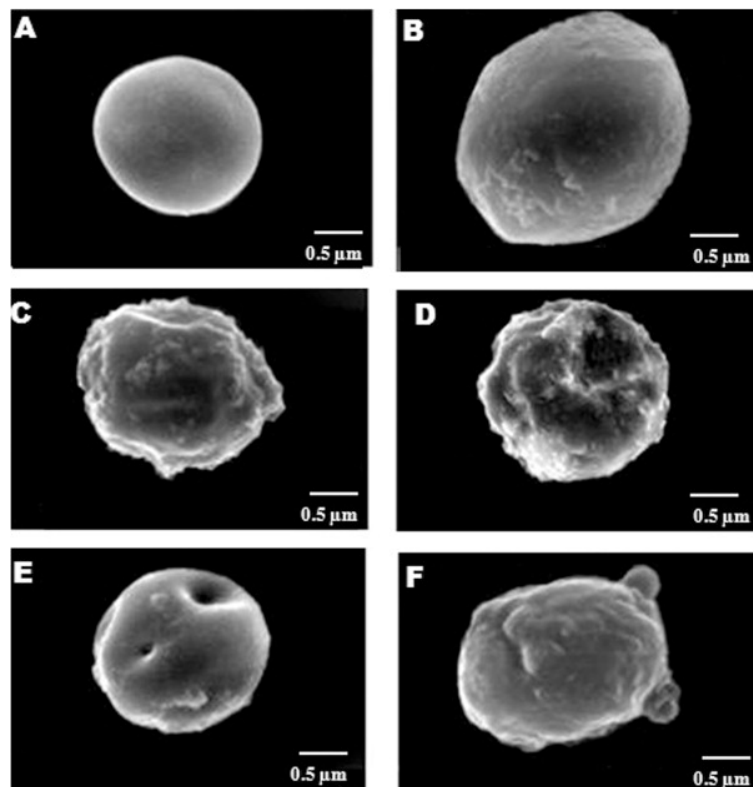


Figure 31 : Kystes de *Toxoplasma gondii*, au microscope électronique à balayage (MEB) (79).

A et B : Kystes de T. gondii non traités montrant sa forme sphérique et sa surface régulière avec de fines granulations (×35 000) ;

C et D : Kystes de T. gondii traités présentant des irrégularités et une compression à leur surface (×35 000) ;

E : Kyste de T. gondii traité présentant des dépressions à sa surface (×35 000) ;

F : Kyste de T. gondii traité révélant des saillies dans la paroi du kyste (×35 000).

Une autre étude menée par la même équipe a été réalisée avec la souche virulente RH HXGPRT(-) (déficiente pour le gène *hypoxanthine-xanthine-guanine phosphoribosyltransferase* utilisé comme marqueur de sélection) dans un modèle de

toxoplasmose aiguë (78). Les groupes ont été caractérisés comme dans la précédente étude : Ib pour les souris infectées non traitées, IIa pour les souris infectées traitées par 150 mg/kg de triclosan et IIb pour les souris infectées traitées par liposomes de triclosan à 100 mg/kg pendant quatre jours.

- Au 5^{ème} jour après infection, les souris non traitées ont montré un comportement léthargique avec posture voutée et une diminution de la prise alimentaire. Les groupes de souris traités avaient quant à eux un comportement identique à des souris non infectées.
- Concernant la charge parasitaire, une diminution statistiquement significative du nombre de tachyzoïtes dans le liquide péritonéal et dans le frottis hépatique a été observée entre les groupes infectés traités par rapport au groupe infecté non traité, avec un pourcentage de réduction dans le liquide péritonéal de 73,66% pour le groupe IIa et de 95,92% pour le groupe IIb. Dans le frottis hépatique, le pourcentage de réduction est de 70,4% entre Ib et IIa et de 80,15% entre Ib et IIb. Cela permet de souligner l'amélioration de l'effet du triclosan grâce aux liposomes.
- Une diminution dans le groupe non traité a aussi été observée. La viabilité des tachyzoïtes issus des souris était de 96% pour le groupe Ib, et de 91,5 % et 89% pour les groupes IIa et IIb.
- L'infectivité des tachyzoïtes issus des souris était de 100% pour Ib, et de 60% et 40% pour IIa et IIb.
- L'étude structurale a démontré des irrégularités des tachyzoïtes pour les groupes traités. Des distorsions de leur forme de croissant ainsi qu'une réduction de leur taille ont été observées (figure 32).

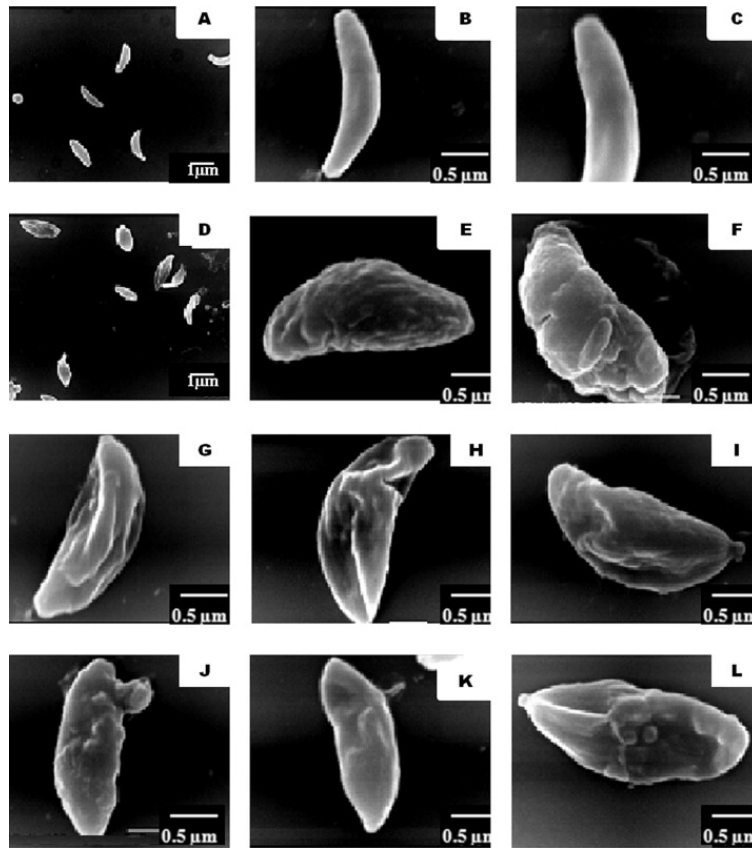


Figure 32 : Tachyzoïtes de Toxoplasma gondii du liquide péritonéal, au microscope électronique à balayage (MEB (78)).

A : Tachyzoïtes non traités, de forme normale (x 7500) ;

B et C : Tachyzoïtes non traités en forme de croissant ayant des surfaces complètement lisses (×35 000 et 50 000, respectivement) ;

D : Tachyzoïtes traités en forme de croissant déformées (×7500) ;

E : Tachyzoïte traité avec réduction de la taille et des irrégularités de surface (×50 000) ;

F et G : Tachyzoïte traité avec crêtes irrégulières profondes dans leurs surfaces (×35 000) ;

H : Tachyzoïte traité avec une surface comprimée simulant un ballon dégonflé (×35 000) ;

I : Tachyzoïte traité avec compressions et irrégularités de sa surface (×35 000) ;

J : Tachyzoïte traité avec saillie dans sa surface (×35 000) ;

K : Tachyzoïte traité avec protrusion et érosions de sa surface (×35 000) ;

L : Tachyzoïte traité avec compression, desquamation, érosions et ulcération à sa surface avec déformation de la région apicale (×35 000).

Le traitement par triclosan a entraîné une amélioration clinique et parasitologique sans toxicité évidente. Une plus grande réduction de la charge parasitaire péritonéale et hépatique, de la

viabilité et de l'infectiosité parasitaire ont été obtenues dans les groupes traités avec le triclosan liposomal. Cette formulation a permis d'utiliser une dose plus faible de principe actif qui s'est avérée efficace et sûre. Par conséquent, cette forme peut être considérée comme une alternative prometteuse à la thérapie standard pour le traitement de la toxoplasmose.

Le tableau 2 regroupe les valeurs associées aux différentes molécules abordées ci-dessus.

Famille de la molécule	Nom de la molécule	CI ₅₀ sur <i>T. gondii</i> <i>in vitro</i>	% de réduction de charge parasitaire <i>in vivo</i>	Réf.
Molécules ciblant les chaînes de transport d'électrons				
ELQ	ELQ-271	0,1 nM	87% à 5 mg/kg 84% à 25 mg/kg	60
ELQ	ELQ-316	0,007 nM	76% à 5 mg/kg 88% à 25 mg/kg	60
ELQ	ELQ-334		67% à 10 mg/kg	62
Molécules ciblant les protéiques kinases dépendantes du calcium				
BKI	BKI 1294	140 nM	93% à 30 mg/kg	66, 64
BKI	Composé 32 ou BKI 1553	60 nM	89% à 20 mg/kg	64, 67
BKI	Composé 22	610 nM	Proche de 100% (<100 parasites/mL) à 5 mg/kg	64
BKI	Composé 35	89 nM	Proche de 100% (<100 parasites/mL) à 20 mg/kg	68
imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine	16a	64 nM	90%	69
imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine	16b	306 nM	90%	69
imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine	16f	74 nM	90%	69
Sel d'imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine	SP230	87 nM	98% par voie intrapéritonéale 96% par voie orale	69
Sel d'imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine	SP231	263 nM	98%	69
Sel d'imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazine	SP232	52 nM	97%	69
Molécules ciblant la synthèse protéique				
Agoniste des récepteurs alpha adrénergiques	Guanabenz	6 µM	75% à 5 mg/kg pour la souche BALB/cJ	72,74

			78% à J19 pour la souche BALB/c	
Molécules ciblant la synthèse d'acides gras				
Inhibiteur de l'ENR	Triclosan		73,66% (liquide péritonéal) 70,4% (frottis hépatique) à 150 mg/kg	78,79
Inhibiteur de l'ENR	Triclosan + liposome		95,92% (liquide péritonéal) 80,15% (frottis hépatique) à 100 mg/kg	78,79

Tableau 2 : Synthèse des profils des différentes molécules en développement.

CONCLUSION

La toxoplasmose oculaire est une pathologie peu fréquente mais avec de lourdes conséquences. L'incidence de cette maladie limite les recherches cliniques. Cela explique les difficultés des scientifiques pour établir de nouvelles molécules thérapeutiques. Cependant, il est nécessaire d'établir de nouveaux protocoles de soin avec des molécules novatrices. Les thérapeutiques actuelles ne sont pas satisfaisantes. En effet, elles ne permettent pas la prévention des récurrences du toxoplasme et les effets indésirables sont conséquents. Cette maladie se caractérise donc comme un cercle sans fin malgré les traitements actuels.

Nous avons pu constater dans ce travail bibliographique sur des articles publiés ces dix dernières années, que la communauté scientifique a mis l'accent sur plusieurs molécules actives contre *Toxoplasma gondii*. Ces molécules agissent aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, sont plus efficaces car actives sur la forme tachyzoïte mais certains agissent aussi sur la forme bradyzoïte du parasite et sont dénuées d'effets secondaires majeurs sur les souris d'expérimentation. Des recherches sont encore nécessaires avant de pouvoir commercialiser ces molécules, mais elles représentent des pistes sérieuses pour le traitement de cette pathologie. L'aboutissement de ces recherches thérapeutiques serait une avancée majeure pour la médecine et pour tous les patients atteints par ce protozoaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Simonet M. Charles Nicolle, un pionnier de l'épidémiologie des maladies infectieuses. 2020;
2. Museum national d'Histoire. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 13 déc 2022]. *Toxoplasma gondii* (Nicolle & Manceaux, 1908) - Agent de la toxoplasmose. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/840908
3. Dubey JP. *Toxoplasmosis of Animals and Humans*. CRC Press; 2016. 338 p.
4. Attias M, Teixeira DE, Benchimol M, Vommario RC, Crepaldi PH, De Souza W. The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. *Parasit Vectors*. 23 nov 2020;13(1):588.
5. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. avr 2012;25(2):264-96.
6. Porchet-Hennere E, Vivier E, Torpier G. Origine des membranes de la paroi chez *Toxoplasma*. *Ann Parasitol Hum Comparée*. 1985;60(2):101-10.
7. Billker O, Lourido S, Sibley LD. Calcium-Dependent Signaling and Kinases in Apicomplexan Parasites. *Cell Host Microbe*. 18 juin 2009;5(6):612-22.
8. Gaji RY, Sharp AK, Brown AM. Protein kinases in *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 1 mai 2021;51(6):415-29.
9. Cardew EM, Verlinde CLMJ, Pohl E. The calcium-dependent protein kinase 1 from *Toxoplasma gondii* as target for structure-based drug design. *Parasitology*. févr 2018;145(2):210-8.
10. Hu K, Roos DS, Murray JM. A novel polymer of tubulin forms the conoid of *Toxoplasma gondii*. *J Cell Biol*. 3 mars 2002;156(6):1039.
11. Fortier B, Dubremetz JF. Structure et biologie de *Toxoplasma gondii*. *Médecine Mal Infect*. 1 févr 1993;23:148-53.
12. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. *Clin Microbiol Rev*. avr 1998;11(2):267-99.
13. CDC - DPDx - Toxoplasmosis [Internet]. 2022 [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>
14. Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. *Toxoplasma gondii* in Cats: Fecal Stages Identified as Coccidian Oocysts. *Science*. 6 févr 1970;167(3919):893-6.
15. Dubey JP, Miller NL, Frenkel JK. The *Toxoplasma gondii* oocyst from cat feces. *J Exp Med*. 1 oct 1970;132(4):636-62.
16. Guillard M, Delair E, Brézin AP. Chapitre 47 - Toxoplasmose oculaire. In: Bodaghi B, LeHoang P, éditeurs. *Uvéite (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 17 avr 2023]. p. 397-405. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294744686000472>
17. Prevention CC for DC and. CDC - Toxoplasmosis - Epidemiology & Risk Factors [Internet]. 2019 [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/epi.html>
18. Blaga R, Aubert D, Thébaud A, Perret C, Geers R, Thomas M, et al. *Toxoplasma gondii* in beef consumed in France: regional variation in seroprevalence and parasite isolation. *Parasite*. 2019;26:77.
19. Giordano LFC, Lasmar EP, Tavora ERF, Lasmar MF. Toxoplasmosis transmitted via kidney allograft: case report and review. *Transplant Proc*. 1 mars 2002;34(2):498-9.
20. Dubey JP, Ferreira LR, Martins J, Jones JL. Sporulation and Survival of *Toxoplasma gondii* Oocysts in Different Types of Commercial Cat Litter. *J Parasitol*. oct 2011;97(5):751-4.

21. Esmerini PO, Gennari SM, Pena HFJ. Analysis of marine bivalve shellfish from the fish market in Santos city, São Paulo state, Brazil, for *Toxoplasma gondii*. *Vet Parasitol.* 28 mai 2010;170(1):8-13.
22. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol.* nov 2000;30(12-13):1217-58.
23. Herwaldt BL. Laboratory-Acquired Parasitic Infections from Accidental Exposures. *Clin Microbiol Rev.* oct 2001;14(4):659-88.
24. Hussain MA, Stitt V, Szabo EA, Nelan B. *Toxoplasma gondii* in the Food Supply. *Pathogens.* 26 mai 2017;6(2):21.
25. Carole G. Haute Autorité de santé. 2017; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2653655/fr/diagnostic-biologique-de-la-toxoplasmose-acquise-du-sujet-immunocompetent-dont-la-femme-enceinte-la-toxoplasmose-congenitale-diagnostic-pre-et-postnatal-et-la-toxoplasmose-oculaire
26. Maenz M, Schlüter D, Liesenfeld O, Schares G, Gross U, Pleyer U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog Retin Eye Res.* mars 2014;39:77-106.
27. Delair E. Toxoplasmose oculaire : les bons réflexes. 2013;5.
28. Sauer A, Villard O, Bourcier T, Speeg-Schatz C, Candolfi E. Toxoplasmose oculaire : de la physiopathologie au diagnostic microbiologique. *J Fr Ophtalmol.* 1 janv 2013;36(1):76-81.
29. Besson Pierre. L'oeil, UE5.7 5ème année officine « Prise en charge globale du patient » 2020.
30. Hoehn K, Marieb E. Anatomie et physiologie humaines. Pearson France ; 9e ed. 2014. [Internet]. Disponible sur: <https://www.furet.com/media/pdf/feuilletage/9/7/8/2/7/6/1/3/9782761369329.pdf>
31. Smith JR, Ashander LM, Arruda SL, Cordeiro CA, Lie S, Rochet E, et al. Pathogenesis of ocular toxoplasmosis. *Prog Retin Eye Res.* 1 mars 2021;81:100882.
32. Bosch-Driessen LEH, Berendschot TTJM, Ongkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology.* mai 2002;109(5):869-78.
33. Gomez-Marin JE, de-la-Torre A. Chapter 5 - Ocular disease due to *Toxoplasma gondii*. In: Weiss LM, Kim K, éditeurs. *Toxoplasma gondii* (Third Edition) [Internet]. Academic Press; 2020 [cité 20 nov 2022]. p. 229-91. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128150412000050>
34. Syndicat National des Ophtalmologistes de France. Toxoplasmose oculaire. Disponible sur: <https://www.snof.org/encyclopedie/toxoplasmose-oculaire>
35. Belfort R, Silveira C, Muccioli C. Chapter 85 - Ocular Toxoplasmosis. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachar AP, Sadda SR, Wilkinson CP, et al., éditeurs. *Retina* (Fifth Edition) [Internet]. London: W.B. Saunders; 2013 [cité 20 nov 2022]. p. 1494-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455707379000850>
36. Fabiani S, Caroselli C, Menchini M, Gabbriellini G, Falcone M, Bruschi F. Ocular toxoplasmosis, an overview focusing on clinical aspects. *Acta Trop.* 1 janv 2022;225:106180.
37. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment: part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol.* 1 janv 2004;137(1):1-17.
38. Les cahiers d'ophtalmologie DJB. CDO_P001_int.EDITO-155:CDO_154. :42.
39. Stanford MR. Reliability of expert interpretation of retinal photographs for the diagnosis of toxoplasma retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol.* 1 juin 2002;86(6):636-9.
40. Benevento JD, Jager RD, Noble AG, Latkany P, Mieler WF, Sautter M, et al. Toxoplasmosis-Associated Neovascular Lesions Treated Successfully With Ranibizumab and Antiparasitic Therapy. *Arch Ophthalmol.* 11 août 2008;126(8):1152-6.

41. Neri P, Mercanti L, Mariotti C, Salvolini S, Giovannini A. Long-term control of choroidal neovascularization in quiescent congenital toxoplasma retinochoroiditis with photodynamic therapy: 4-year results. *Int Ophthalmol*. 1 févr 2010;30(1):51-6.
42. Tankeshwar A. Microbe Online. [cité 13 déc 2022]. Sabin-Feldman dye test: Principle and Limitations. Disponible sur: <https://microbeonline.com/sabin-feldman-dye-test/>
43. Tankeshwar A. Microbe Online. [cité 13 déc 2022]. ELISA Test: Principle, Types, and Uses. Disponible sur: <https://microbeonline.com/elisa-test-for-antigenantibody-detection/>
44. Cell Signaling Technology [Internet]. [cité 13 déc 2022]. Overview of ELISA - Types of ELISAs. Disponible sur: <https://en.cellsignal.jp/applications/elisa/types-of-elisa-tests>
45. Tankeshwar A. Microbe Online. [cité 13 déc 2022]. Indirect Fluorescent Antibody (IFA) Test. Disponible sur: <https://microbeonline.com/indirect-fluorescent-antibody-ifa-test/>
46. IFI (Immunofluorescence indirecte) [Internet]. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/immu/im_au_ifi.html
47. Tankeshwar A. Microbe Online. [cité 13 déc 2022]. Agglutination Tests: Types, Principle, Uses. Disponible sur: <https://microbeonline.com/agglutination-types/>
48. Principe de l'amplification par PCR. Disponible sur: http://bibliomer.ifremer.fr/documents/fiches/fiche_ensavoirplus_lien_PCR_vf.pdf
49. Prevention CC for DC and. CDC - Toxoplasmosis - Resources for Health Professionals [Internet]. 2022 [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/health_professionals/index.html
50. Pyriméthamine. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pyrim%C3%A9thamine&oldid=187491633>
51. Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, Brinkman CJ, Baarsma GS, Boen-Tan TN, et al. Therapy for Ocular Toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1 avr 1993;115(4):517-23.
52. Sulfadiazine argentine. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sulfadiazine_argentine&oldid=170241428
53. Manfred Zierhut. Uveitis - Toxoplasmose oculaire. Disponible sur: <file:///Users/Salome/Downloads/0502uveitis.pdf>
54. Scherer E. Monographie de produit. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044175.PDF
55. Azithromycine. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Azithromycine&oldid=199360241>
56. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, Kupz A, Miller CM, van Dooren GG. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 1 févr 2021;51(2):95-121.
57. Le métabolisme - Chaîne respiratoire (1) | RN' Bio [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: https://rnbio.upmc.fr/Biochimie_metabolisme_chaine-respiratoire1
58. Hayward JA, van Dooren GG. Same same, but different: Uncovering unique features of the mitochondrial respiratory chain of apicomplexans. *Mol Biochem Parasitol*. 1 sept 2019;232:111204.
59. Mazat JP, Ransac S. Le complexe *bc₁* de la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne selon l'hypothèse du cycle Q de Mitchell: La preuve par une approche stochastique ? *médecine/sciences*. déc 2010;26(12):1079-86.
60. Doggett JS. Endochin-like quinolones are highly efficacious against acute and latent experimental toxoplasmosis | PNAS, volume n°109. Pages 15936 - 15941. [Internet]. 2012 [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1208069109>
61. Genetic Evidence for Cytochrome b Qi Site Inhibition by 4(1H)-Quinolone-3-Diarylethers and Antimycin in *Toxoplasma gondii* | Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.01866-16>
62. Doggett JS. Orally Bioavailable Endochin-Like Quinolone Carbonate Ester Prodrug

- Reduces *Toxoplasma gondii* Brain Cysts | Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Volume n°64 [Internet]. 2020 [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.00535-20>
63. McConnell EV, Bruzual I, Pou S, Winter R, Dodean RA, Smilkstein MJ, et al. Targeted Structure-Activity Analysis of Endochin-like Quinolones Reveals Potent Qi and Qo Site Inhibitors of *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum* Cytochrome bc1 and Identifies ELQ-400 as a Remarkably Effective Compound against Acute Experimental Toxoplasmosis. *ACS Infect Dis*. 9 nov 2018;4(11):1574-84.
 64. Van Voorhis WC, Doggett JS, Parsons M, Hulverson MA, Choi R, Arnold SLM, et al. Extended-spectrum antiprotozoal bumped kinase inhibitors: A review. *Exp Parasitol*. 1 sept 2017;180:71-83.
 65. Choi R, Hulverson MA, Huang W, Vidadala RSR, Whitman GR, Barrett LK, et al. Bumped Kinase Inhibitors as therapy for apicomplexan parasitic diseases: lessons learned. *Int J Parasitol*. 1 mai 2020;50(5):413-22.
 66. Doggett JS, Ojo KK, Fan E, Maly DJ, Van Voorhis WC. Bumped Kinase Inhibitor 1294 Treats Established *Toxoplasma gondii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 2014;58(6):3547-9.
 67. Vidadala RSR, Rivas KL, Ojo KK, Hulverson MA, Zambriski JA, Bruzual I, et al. Development of an Orally Available and Central Nervous System (CNS) Penetrant *Toxoplasma gondii* Calcium-Dependent Protein Kinase 1 (TgCDPK1) Inhibitor with Minimal Human Ether-a-go-go-Related Gene (hERG) Activity for the Treatment of Toxoplasmosis. *J Med Chem*. 14 juill 2016;59(13):6531-46.
 68. Wenlin H. SAR Studies of 5-Aminopyrazole-4-carboxamide Analogues as Potent and Selective Inhibitors of *Toxoplasma gondii* CDPK1 | ACS Medicinal Chemistry Letters. Volume n°6? Pages 1167-1246 [Internet]. 2015 [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsmedchemlett.5b00319>
 69. Moine E, Moiré N, Dimier-Poisson I, Brunet K, Couet W, Colas C, et al. Imidazo[1,2-b]pyridazines targeting *Toxoplasma gondii* calcium-dependent protein kinase 1 decrease the parasite burden in mice with acute toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. juin 2018;48(7):561-8.
 70. Débère H, Moiré N, Baron F, Lantier L, Héraut B, Van Langendonck N, et al. A Novel Calcium-Dependent Protein Kinase 1 Inhibitor Potently Prevents *Toxoplasma gondii* Transmission to Foetuses in Mouse. *Mol Basel Switz*. 10 juill 2021;26(14):4203.
 71. Goodman CD, Pasaje CFA, Kennedy K, McFadden GI, Ralph SA. Targeting Protein Translation in Organelles of the Apicomplexa. *Trends Parasitol*. 1 déc 2016;32(12):953-65.
 72. Martynowicz J, Augusto L, Wek RC, Boehm SL, Sullivan WJ. Guanabenz Reverses a Key Behavioral Change Caused by Latent Toxoplasmosis in Mice by Reducing Neuroinflammation. *mBio*. 30 avr 2019;10(2):e00381-19.
 73. Konrad C, Queener SF, Wek RC, Sullivan WJ. Inhibitors of eIF2 α Dephosphorylation Slow Replication and Stabilize Latency in *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2013;57(4):1815-22.
 74. Benmerzouga I, Checkley LA, Ferdig MT, Arrizabalaga G, Wek RC, Sullivan WJ. Guanabenz Repurposed as an Antiparasitic with Activity against Acute and Latent Toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2015;59(11):6939-45.
 75. Charron AJ, Sibley LD. Host cells: mobilizable lipid resources for the intracellular parasite *Toxoplasma gondii*. *J Cell Sci*. 1 août 2002;115(15):3049-59.
 76. Amiar S, Katris NJ, Berry L, Dass S, Duley S, Arnold CS, et al. Division and Adaptation to Host Environment of Apicomplexan Parasites Depend on Apicoplast Lipid Metabolic Plasticity and Host Organelle Remodeling. *Cell Rep*. 17 mars 2020;30(11):3778-3792.e9.
 77. Konstantinovic N, Guegan H, Stäjner T, Belaz S, Robert-Gangneux F. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. *Food Waterborne Parasitol*. 1 juin

2019;15:e00036.

78. El-Zawawy LA. Triclosan and triclosan-loaded liposomal nanoparticles in the treatment of acute experimental toxoplasmosis - ScienceDirect. Volume n°149. Pages 54-64. [Internet]. 2015 [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001448941400277X?via%3Dihub>

79. El-Zawawy LA, El-Said D, Mossallam SF, Ramadan HS, Younis SS. Preventive prospective of triclosan and triclosan-liposomal nanoparticles against experimental infection with a cystogenic ME49 strain of *Toxoplasma gondii*. *Acta Trop.* 1 janv 2015;141:103-11.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée : ERRE Salomé

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21500552

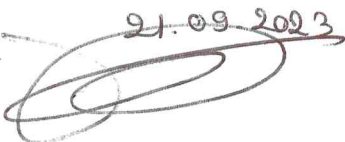
N° Thèse : 66

Nom et Prénom : **ERRE Salomé**

Sujet : **Toxoplasmose oculaire : traitements actuels et en développement**

Tours, le 21/09/23

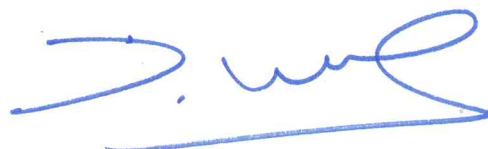
Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Debierre  21.09.2023

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



ERRE, Salomé	N° 66
TITRE DE LA THÈSE	
Toxoplasmose oculaire : traitements actuels et en développement	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE	
Bien que la toxoplasmose oculaire soit une pathologie assez rare en France, elle reste problématique dans certaines régions du monde. En effet, la toxoplasmose oculaire est responsable d'atteintes graves pouvant aller jusqu'à la cécité. Actuellement les traitements ne sont pas satisfaisants, d'une part en raison de leurs effets secondaires conduisant parfois à leur arrêt et d'autre part, en raison de leur incapacité à éliminer totalement le parasite responsable, <i>Toxoplasma gondii</i>. C'est pourquoi plusieurs équipes de recherche sont mobilisées afin de développer de nouveaux traitements moins toxiques et permettant une guérison complète et durable. Cette thèse permet de rappeler la biologie de <i>Toxoplasma gondii</i>, de détailler la toxoplasmose oculaire et ses traitements actuels et enfin de mettre en lumière les candidats thérapeutiques considérés à ce jour comme les plus prometteurs.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY	
Toxoplasmose oculaire, <i>Toxoplasma gondii</i> , traitements actuels, traitement en développement, parasite, pathologie, chorioretinite.	
JURY	
PRÉSIDENT : Mme Dimier-Poisson Isabelle, Professeur, Faculté de Pharmacie, Tours.	
MEMBRES :	
Mme Debierre-Grockiego Françoise, Maître de conférences, HDR, Faculté de Pharmacie, Tours.	
Mme Brault Alexane, Pharmacien d'officine, Veretz.	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 21 septembre 2023, Faculté de Pharmacie de Tours.	