

Infection par *Toxoplasma gondii* : hypothèses étiopathogéniques des modifications comportementales chez les rongeurs et implication potentielle dans le développement de la schizophrénie chez l'Homme

Auteur : Llano Lopez, Pierre

Promoteur(s) : Mignon, Bernard

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2020-2021

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/11951>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Infection par *Toxoplasma gondii* : hypothèses étiopathogéniques des modifications comportementales chez les rongeurs et implication potentielle dans le développement de la schizophrénie chez l'Homme.

Llano Lopez Pierre

Travail de fin d'études
présenté en vue de l'obtention du grade
de médecin vétérinaire

Année académique 2020/2021

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

Revue de la littérature : les modifications de comportement due à *Toxoplasma gondii* chez les rongeurs et schizophrènes

Objectif du travail : revue de la littérature sur les modifications de comportement que cause *Toxoplasma gondii* chez les rongeurs et les schizophrènes ainsi que des potentiels mécanismes sous-jacents.

Résumé :

Toxoplasma gondii est un parasite intracellulaire obligatoire ayant une distribution mondiale. Parmi les nombreux hôtes intermédiaires possibles du parasite, les rongeurs jouent un rôle clé dans le cycle car ils sont une proie de choix des hôtes définitifs, les félins. Quand on regarde les signes cliniques que cause l'infection parasitaire chez les rongeurs, la modification de l'aversion envers les chats en une attirance pour ceux-ci fut découverte et rapidement appelée « attraction fatale ». Toutefois avec les avancées scientifiques cette attraction spécifique vers ce félin est de plus en plus critiquée et d'autres modifications de comportements chez les rongeurs infectés ont été mis en évidence. On peut ainsi voir apparaître une modification de l'anxiété et des comportement exploratoire ou encore des modifications de la mémoire.

Si ces modifications sont reconnues et démontrées, les mécanismes sous-jacents n'en reste pas moins incertain. Trois mécanismes peuvent toutefois être mis en avant. Un éventuel tropisme de *Toxoplasma gondii* pour certaines régions cérébrales influençant ainsi de façon localisée les zones responsables de ces comportements. Des modifications dans les voies dopaminergique et noradrénergiques, voies intervenant dans ces comportements. Et enfin, une neuro-inflammation chronique causée par le parasite perturbant ces comportements.

Pour finir ce travail de fin d'étude, une attention sera portée sur l'Homme, autre hôte éventuel du parasite, chez qui ce dernier pourrait aussi bien modifier le comportement. En effet, il existe des arguments permettant de relier *Toxoplasma gondii* à l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie.

Aim of the work :

Summary :

Remerciement :

Table des matières :

1. Introduction :	6
2. Effets de <i>Toxoplasma gondii</i> sur la souris	8
2.1. Changement de comportements :	8
2.1.1. Réduction de l'aversion envers les chats.....	8
2.1.2. Modification de l'anxiété et de l'exploration :.....	10
2.1.3. Modification de la mémoire :	11
2.2. Mécanismes par lesquels <i>Toxoplasma gondii</i> modifie le comportement :	13
2.2.1. Tropisme pour une région spécifique du cerveau :	13
2.2.2. Perturbation de la voie dopaminergique :	16
2.2.3. Perturbation de la voie noradrénergique :	20
2.2.4. Neuro-inflammation chronique par <i>Toxoplasma gondii</i> :	22
2.3. Conclusion chez la souris :	27
3. Conséquences éventuelles chez l'Homme :	27

1. Introduction :

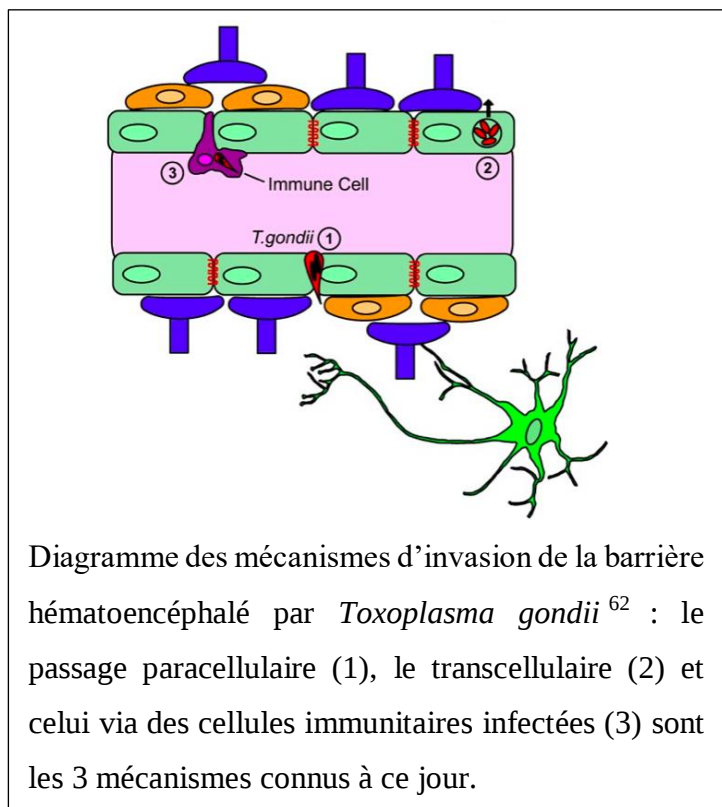
Toxoplasma gondii est un parasite protozoaire intracellulaire obligatoire appartenant à la famille des Apicomplexa ^{23,48}, famille qui comprend entre autre les *Neospora caninum*, les agents de coccidioses, les *Plasmodium* sp, ...

Son cycle comprend deux types d'hôtes : les définitifs, qui désignent les félins, seuls hôtes dans lequel le parasite est capable de se multiplier de manière sexuée, et les intermédiaires qui peuvent être très nombreux ^{23,24}. Si l'on se concentre sur le cycle sexuel du parasite, qui se produit uniquement dans l'épithélium de l'intestin grêle du chat, les mérozoïtes (seul stade capable de reproduction sexuée) vont former des millions d'oocystes simples, composés d'une seule cellule qui seront relargués via les fèces vers le milieu extérieur. Ces oocystes deviendront par la suite des oocystes sporulés infectants contenant chacun 2 sporocystes à 4 sporozoïtes haploïdes. Une fois dans la nature et suite à leur ingestion, ces oocystes seront en mesure de contaminer une grande variété d'hôtes intermédiaires comme des rongeurs, des oiseaux, des ruminants et même l'Homme. Dès lors, le parasite débutera sa phase asexuée composée de deux stades. Le premier stade est celui de la division rapide, aussi appelé stade tachyzoïte. Il correspond à la phase aiguë de la toxoplasmose, la phase de maladie. Pendant ce stade, le parasite va se disséminer un peu partout au sein de l'hôte, ce qui suscitera une réponse importante de la part du système immunitaire de l'hôte en question. Ensuite, le second stade aura lieu lorsque les tachyzoïtes se transformeront en bradyzoïtes, le stade de réplication plus lente du parasite, contenu dans des kystes. C'est la phase chronique de la toxoplasmose, la phase de portage. Ces kystes se situeront dans des endroits bien précis comme le cerveau, les muscles squelettiques, les yeux, etc ²³. En outre, ils auront la capacité d'échapper à la réponse immune, ce qui permettra au parasite de causer une infection persistante pouvant durer toute la vie de l'hôte. L'infection d'un nouvel hôte, définitif ou pas, peut alors se faire via l'ingestion de bradyzoïtes contenus dans un kyste (présents notamment dans la viande mal cuite, rongeurs...). Enfin, il faut préciser qu'un autre moyen de contamination existe chez l'Homme. En effet, une transmission peut avoir lieu entre un fœtus et sa mère si celle-ci rencontre le parasite pour la première fois avec des conséquences variables en fonction du trimestre de la grossesse durant lequel la primo-infection a lieu ⁶⁴.

Toxoplasma gondii peut entrer dans n'importe quel type de cellule nucléée. Lors de l'invasion cellulaire, le parasite va entraîner avec lui la membrane plasmique et former ce qu'on appelle une vacuole parasitophore dans laquelle il se multipliera ²³. La machinerie qu'emploie le parasite pour arriver et se maintenir dans la cellule comprend différents organites : les micronèmes, les rhoptries et les granules denses. Les micronèmes contiennent des protéines surtout utiles pour l'invasion et la mobilité extracellulaire, les rhoptries des protéines effectrices importantes lors de l'invasion et des manipulations de la cellule hôte, et enfin les granules denses qui contiennent des protéines pouvant être larguées dans la cellule lors de l'invasion ou après la mise en place de la vacuole parasitophore.

Pour affecter le comportement des hôtes, le parasite se doit de s'infiltrer au niveau du cerveau et donc d'arriver à traverser la barrière hématoencéphalique. Cette dernière est composée de cellules endothéliales entourées par des péricytes et des pieds vasculaires d'astrocytes. Cette disposition permet d'apporter au cerveau de l'oxygène et d'en extraire le dioxyde de carbone sans que d'autres métabolites plus conséquents puissent passer. De plus, la présence de jonctions d'adhérences et de jonctions serrées empêche la migration de cellules et le passage de molécules hydrophiles. Toutefois cette barrière, qu'on pensait résistante au passage d'organismes et de cellules, ne put résister à l'évolution et il est maintenant connu que certains parasites et autres bactéries ont développé des mécanismes pour la franchir. Concernant *Toxoplasma gondii*, on en a découvert trois ^{48,62} : un passage paracellulaire, un transcellulaire et un via des cellules immunitaires infectées telle une sorte de cheval de Troie.

Le premier est effectué par le mécanisme de glissement parasitaire en ce sens qu'il se propulse lui-même entre les cellules via un mécanisme d'actine myosine ²². Notons que cette technique est aussi utilisée lors du franchissement de l'épithélium intestinal ⁷⁴ qui, d'un point de vue organisationnel, se rapproche de la barrière hématoencéphalique ¹⁷. La migration paracellulaire fait référence au fait que le parasite infectant une



cellule va alors se multiplier en son sein et finalement la lyser ou passer du côté basolatéral⁵⁰. Enfin, le mécanisme du cheval de Troie désigne une infestation de monocytes et de cellules dendritiques par le parasite, ces dernières ayant alors une motilité accrue et pouvant passer la barrière^{9,51}, possiblement fragilisée par l'infection.

2. Effets de *Toxoplasma gondii* sur la souris

2.1. Changement de comportements :

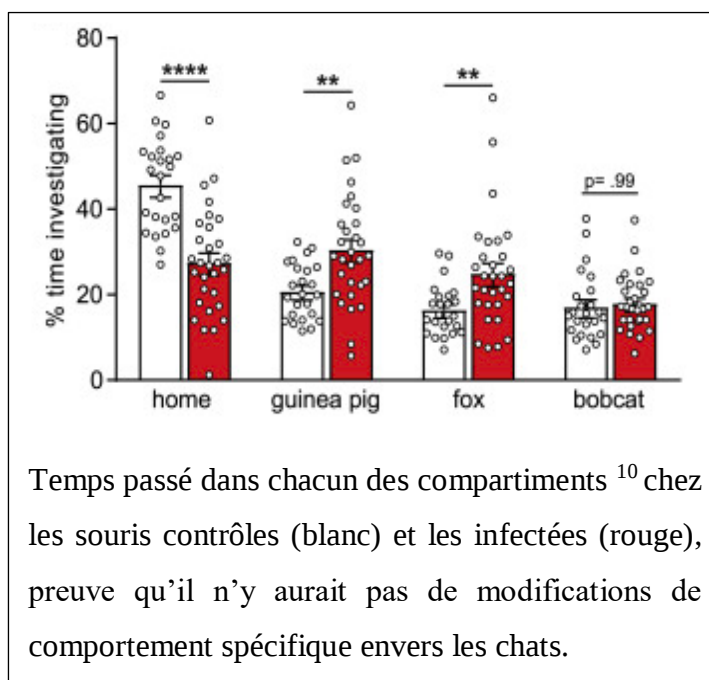
2.1.1. Réduction de l'aversion envers les chats

Lorsqu'on regarde le cycle de *Toxoplasma gondii*, les chercheurs se sont mis rapidement à penser que le parasite pouvait peut-être modifier le comportement de son hôte intermédiaire, en particulier celui du rat, une proie de choix pour l'hôte définitif, afin d'augmenter la probabilité d'arriver dans l'intestin d'un chat et d'assurer la fin de son cycle. Un concept est alors rapidement apparu, celui de « l'attraction fatale » où l'infection parasitaire déclenchait chez le rat une attraction vers son prédateur^{6,80}. En effet lors des premières études sur l'infection, on avait vu que le parasite provoquait une augmentation de l'activité et une diminution de la néophobie chez les rats, deux comportements augmentant les chances de prédation, sans toucher au comportement non avantageux au parasite comme ceux de la compétition pour s'accoupler par exemple⁷.

Ce concept « d'attraction fatale » fut d'abord testé en voyant si l'infection de rats par le parasite modifiait bel et bien leur réaction défensive innée envers un risque de prédation par un chat. Dans une première expérience, Berdoy et al.⁶ ont infecté des rats par une souche du parasite et regardé leur réaction dans des enclos par rapport à des odeurs de chats, leurs propres odeurs, une odeur neutre et enfin une odeur de lapin. Comme on pouvait s'y attendre, les rongeurs non infectés évitèrent la zone où régnait l'odeur de chat tandis que les infectés eux étaient moins craintifs et ne montraient pas d'évitement particulier de cette zone. Après cette première phase de test, une deuxième expérience a été menée avec les animaux infectés et non infectés les plus actifs, on remarqua que ceux infectés développaient une claire préférence pour aller visiter les zones avec des signes de la présence d'un chat. Une deuxième étude plus récente appuie encore un peu plus ce concept en prouvant que les changements de comportements

induits par *Toxoplasma gondii* étaient hautement spécifiques aux odeurs de chats et que ces changements laissaient de nombreux comportements liés à la peur intacts ⁸⁰.

Cependant en 2020 une étude a mis en doute cette idée et a essayé de prouver que l'impact du parasite sur la souris ne perturbait pas sélectivement la peur des félins. Pour ce faire Boilat et al. ¹⁰ ont développé une expérience en plusieurs étapes. La première d'entre elles avait pour but de montrer qu'effectivement, une souris infectée éprouvait une moindre aversion pour de l'urine de lynx qu'une souris non infectée. Ils ont utilisé un système composé de deux chambres, la première contenant une odeur de lynx et l'autre sans odeur. Après une première phase de préexposition sans l'odeur de félin où l'on ne voyait pas de différence entre les infectés et les contrôles, la phase de test a prouvé qu'effectivement les souris infectées passaient plus de temps dans le compartiment avec l'odeur de lynx. Mais ce simple résultat ne prouve pas que ce changement de comportement est spécifique au félin. Pour être fixés sur l'éventuelle spécificité, ils ont mis en place un deuxième test avec un système à quatre boîtes : l'une avec l'odeur du lynx, l'une avec l'odeur du rat, l'une avec l'odeur d'un autre prédateur, un renard et enfin une avec l'odeur d'un non-prédateur à savoir celle d'un cochon d'Inde. Les souris non



infectées ont passé la majorité de leur temps dans le compartiment contenant leur propre odeur, le reste du temps était réparti équitablement entre les 3 autres compartiments. Par contre les souris infectées ont passé, comparées aux contrôles, nettement moins de temps dans leur propre compartiment pour privilégier l'exploration de ceux avec les odeurs du cochon d'Inde et du renard. Toutefois elles n'ont montré aucune préférence pour la boîte

contenant l'odeur du lynx. Finalement, ils ont rajouté une dernière étape pour être sûrs que les souris ne s'étaient pas habituées à l'odeur de leurs prédateurs et ne montraient alors qu'une réaction de peur limitée. Ils ont alors refait un test avec deux boîtes dans laquelle ils ont mis un rat endormi. Après une première préexposition aux boîtes sans le rat, les souris infectées ont passés plus de temps près de l'animal endormi que les non infectées préférant rester dans leur

zone. Ces résultats prouvent ainsi que les souris infectées par *Toxoplasma gondii* perdent les comportements d'évitement des prédateurs de façon générale et non spécifiquement à l'hôte définitif du parasite.

2.1.2. Modification de l'anxiété et de l'exploration :

Parmi les autres comportements modifiés, on peut tout d'abord citer que le parasite semble diminuer l'anxiété et augmenter la tendance à l'exploration. Cela a été prouvé à travers une série de tests dans l'étude que nous venons de voir ¹⁰. Tout d'abord les scientifiques ont observé les souris dans un test du labyrinthe en croix surélevé qui est le test par excellence pour examiner l'anxiété chez les rongeurs ⁶⁷. On a pu voir que les infectées passaient plus de temps dans les branches ouvertes de la croix, qu'elles allaient plus souvent au bout de ces mêmes bras et que la distance totale parcourue était plus grande. Un autre test efficace pour mesurer l'anxiété est de voir le temps passé par des souris au centre ou dans la périphérie d'une arène ouverte lors d'un test en champ ouvert. Étonnamment les souris infectées passent moins de temps au centre de l'arène ^{10, 81} ce qui laisserait supposer une augmentation de l'anxiété, mais en fait quand on regarde plus attentivement on remarque que c'est dû à un renforcement des comportements d'exploration. En effet l'investigation olfactive et le cabré des souris infectées, deux marqueurs d'exploration, étaient non seulement plus fréquents, mais aussi plus constants dans le temps comparé aux contrôles qui montraient une diminution de l'exploration au fur et à mesure de l'expérience. De plus les comportements dans la zone exposée étaient aussi différents entre les groupes, les infectés étant plus enclins à bouger tandis que les contrôles passaient la majorité du temps au centre adoptant un comportement d'immobilité caractéristique de la peur. On peut encore rajouter que dans une autre étude ¹ utilisant cette même arène, que la distance totale parcourue par les infectées est plus grande, que la vitesse d'exploration est plus grande et que la durée avant de se mettre en mouvement est moindre appuyant de ce fait la modification de la tendance à l'exploration.

Afin de mieux analyser le comportement exploratoire, Boillat et al. ¹⁰ ont comparé les réponses des animaux infectés et non infectés lors d'un test avec trois stimuli différents et avec un test de la planche à trous. Dans une arène ouverte, ils ont placé un cube métallique troué, un fruit et une autre souris. Les infectés ont montré un intérêt élevé pour chacun des trois stimuli tandis que les contrôles privilégiaient le contact avec un congénère. Lors du test avec la planche,

les infectés ont indiqué une nouvelle fois une plus grande tendance à l'exploration surtout en ce qui concerne le nombre de fois où ils ont mis la tête dans un trou.

Le fait que la souris infectée ne passe pas plus de temps avec son congénère lors du test avec les trois stimuli a poussé Boillat et al.¹⁰ à faire des tests de sociabilité. Pour ce faire ils ont mesuré le temps passé par les souris dans un compartiment contenant un objet inerte et un contenant un stimulus social à savoir une souris. Comme lors de la première expérience les souris infectées ont passé autant de temps dans chacun des compartiments tandis que les contrôles ont passé significativement plus de temps avec le stimulus social. Ils se sont ensuite demandé s'il en était de même lorsqu'on remplace le stimulus social par un stimulus menaçant, à savoir une main d'un expérimentateur. Lors de ce nouveau test, les souris infectées ont montré une nouvelle fois une tendance plus importante à aller proche, voire de toucher la main.

Ces expériences montrent que l'infection chronique par *Toxoplasma gondii* augmente bel et bien la tendance à l'exploration et la curiosité tandis qu'elle diminue celle de l'anxiété et l'aversion au risque des souris. De plus, l'infection semble perturber la perception d'un stimulus vivant ou inerte. Tout cela menant au fait qu'elle perturbe la capacité des souris de bien gérer des signaux qui pourraient être des menaces.

2.1.3. Modification de la mémoire :

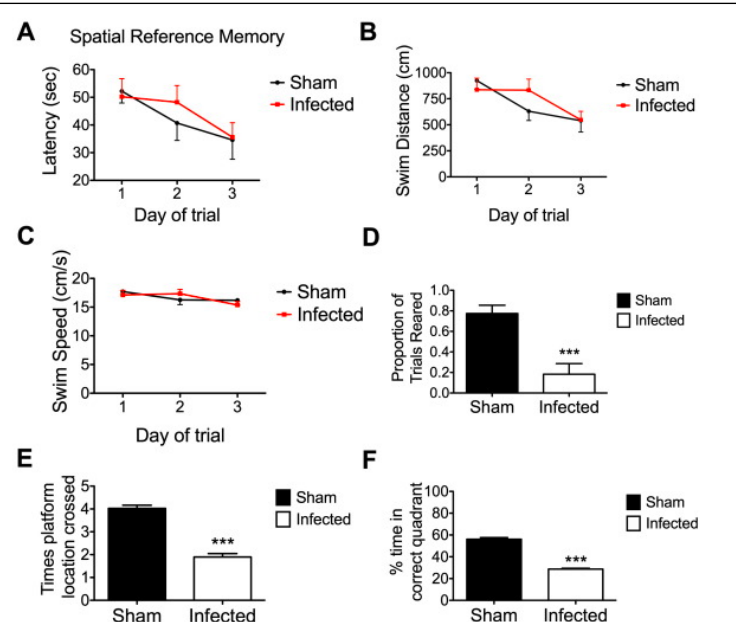
En plus des modifications sur l'exploration, sur l'anxiété, sur la perception des risques ... les scientifiques se sont posé des questions sur les éventuels impacts de *Toxoplasma gondii* sur la mémoire.

Dans une première étude, Ihara et al.⁴³ ont réalisé ce qu'on appelle un test de peur conditionné où un signal environnemental est associé à un stimulus désagréable. Lors de la phase de conditionnement, les souris passaient dans une chambre de test et recevaient en même temps un signal sonore et un choc électrique. Les jours suivants elles passaient de nouveau dans cette chambre, phase de contexte, ainsi que dans une chambre ne produisant que le signal sonore, phase de tonalité. Enfin, le dernier jour, les souris ont subi un test où trente signaux sonores se sont suivis sans qu'il y ait de choc. La première phase de test servait à mesurer la capacité de mémoire d'une souris via le temps qu'elle passe en étant immobile tandis que la seconde servait à mesurer la capacité d'extinction de la peur conditionnée. Lors de la phase de

conditionnement, les souris infectées n'ont pas présenté de différence avec celles contrôles, mais lors de la phase de contexte le temps d'immobilité des infectées était significativement réduit montrant ainsi une réduction de la capacité de se souvenir de la peur. Lors de la phase d'extinction cette fois, les deux groupes ont diminué rapidement leur temps passé immobiles malgré une baisse plus marquée chez les souris infectées lors des 5 premières minutes du test.

Une autre façon de mesurer la mémoire chez les rongeurs est l'utilisation d'un labyrinthe de Morris que Daniels et al. ¹⁸ ont utilisé dans une étude de 2015. Celui-ci est composé d'une sorte de piscine dans laquelle une plaque en verre est dissimulée juste sous la surface de telle sorte que le rat testé ne puisse pas voir cette plaque, mais puisse s'y reposer sans avoir à nager. Dans un premier temps quand on regarde simplement la mémoire spatiale des rongeurs, il ne

semblait pas y avoir de différence induite par l'infection concernant la distance, le temps et la vitesse de nage pour atteindre la plaque cachée. Ainsi comme lors de la première expérience, la phase de conditionnement n'est pas altérée par le parasite. Par contre, une première différence nous vient quand on regarde la façon dont les infectés atteignent cette plateforme, car les rongeurs contrôles passent beaucoup plus de temps à rechercher d'autres informations visuelles pour atteindre la plaque. D'autres différences majeures arrivent lorsqu'on retire la plateforme. En



Représentation ¹⁸ du temps (A), de la distance (B) et de la vitesse (C) pour atteindre la plaque entre infecté (rouge) et non infecté (noir). Les rats contrôles passent plus de temps à chercher des informations visuelles (D). lorsqu'on retire la plateforme, les infectés passe moins de fois au niveau de l'ancienne plateforme (E) et moins de temps dans la bonne zone (F).

effet les rats infectées passent proportionnellement moins de temps dans la zone qui la contenait, mais surtout montre une diminution du nombre de passages sur les anciennes délimitations de cette zone. Pour aller plus loin, les scientifiques ont essayé de compliquer la tâche des rongeurs en augmentant proportionnellement le temps entre les essais. Comme on

pouvait s'y attendre au vu de la première expérience, quand on laissait une durée de 30 secondes entre un entraînement et un essai, il n'y avait pas de différence de temps pour trouver la plateforme entre les infectés et les contrôles. Par contre si on laisse deux heures entre ces deux phases, les rats non infectés trouvent plus vite la plateforme, mais ce de façon non significative. Cela devient significatif lorsque le temps entre les essais est de 24 heures.

Ces deux derniers tests prouvent ainsi que *Toxoplasma gondii* altère d'une certaine façon la mémoire à long terme ainsi que la mémoire spatiale.

2.2. Mécanismes par lesquels *Toxoplasma gondii* modifie le comportement :

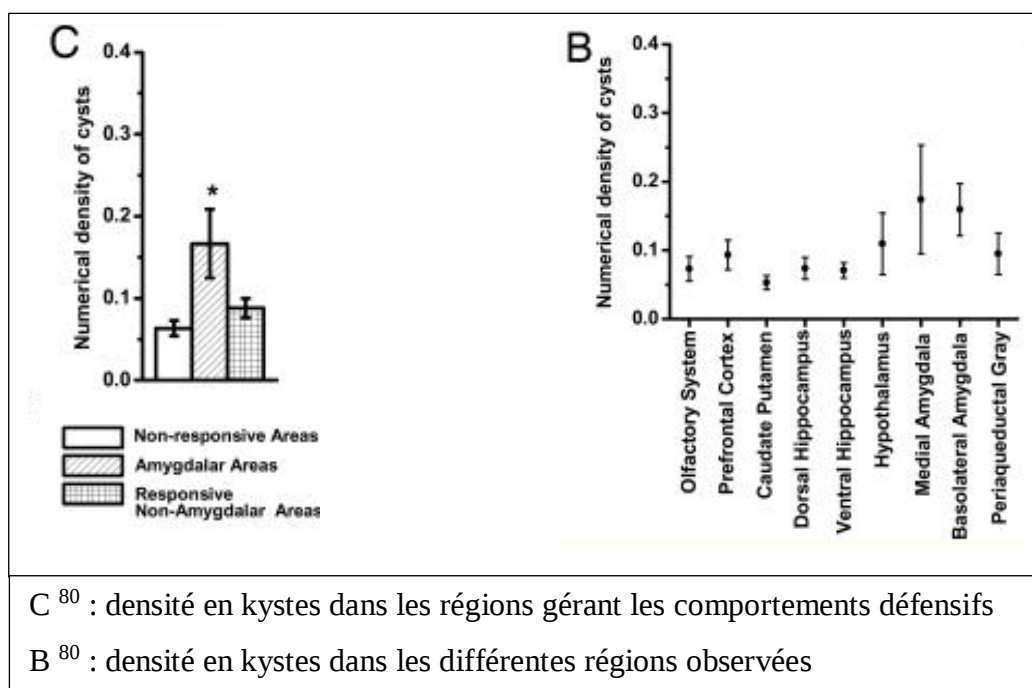
Comme nous venons de le voir, *Toxoplasma gondii* semble bel et bien modifier le comportement des rongeurs ce qui pourrait majorer la probabilité qu'il se retrouve dans l'hôte définitif et ainsi assurer son cycle sexuel. Seulement si les scientifiques se sont plus ou moins accordés sur les effets comportementaux du parasite, les mécanismes par lesquels ce dernier agit sont toujours très peu connus. Webster et McConkey ⁸⁴ ont cité ceux qui reviennent plus souvent à savoir : des localisations cérébrales particulières, une perturbation de la concentration de certains neurotransmetteurs et enfin que le parasite cause une inflammation chronique entraînant des perturbations neurologiques.

2.2.1. Tropisme pour une région spécifique du cerveau :

Parmi toutes les hypothèses qui expliqueraient la façon dont *Toxoplasma gondii* modifie le comportement des rongeurs, une des premières qui fut évoquée est que le parasite pourrait influencer les cellules cérébrales des animaux au niveau des centres gérant l'anxiété, la peur innée des prédateurs ... à savoir principalement les amygdales basolatérale et médiale, le noyau accumbens et l'hippocampe ventral ²⁰. Dès lors les scientifiques ont essayé de prouver que *Toxoplasma Gondii* avait un tropisme pour ces régions cérébrales ^{36, 80}, mais comme nous le verrons les avis divergent encore ^{8, 10}.

Parmi ceux qui affirment que *Toxoplasma gondii* a effectivement un tropisme pour certaines régions du cerveau on peut commencer par parler de l'étude de Vyas et al. ⁸⁰ dans laquelle ils tentèrent de prouver le concept d'attraction fatale. Pour leur expérience ils ont utilisé

des souches du parasite génétiquement modifiées afin qu'elles soient détectables par un procédé d'analyse à bioluminescence. Parmi leurs résultats histologiques, on trouve que le parasite était situé dans de nombreuses régions cérébrales, mais uniquement caudalement au bulbe olfactif et sa région concomitante. En divisant les régions du cerveau qui s'occupent de la gestion des comportements défensifs en 3 groupes : région amygdalienne, non amygdalienne répondant et non amygdalienne ne répondant pas à l'odeur de chat, ils ont pu en tirer deux conclusions. Premièrement que la densité en kystes tissulaires était plus grande dans la région amygdalienne et encore plus précisément l'amygdale médiale était plus touchée que la basolatérale. Deuxièmement que les deux régions non amygdaliennes ne présentaient pas de différence significative.



Une seconde étude qui tend à prouver un certain tropisme de *Toxoplasma gondii* pour une région cérébrale a été effectuée lors de la mesure de la baisse d'anxiété causée par le parasite ³⁶. En plus des résultats sur les modifications comportementales qui concordent avec ceux vus précédemment, ils ont fait une analyse histologique des cerveaux des rats. De leurs analyses ils ont observé tout d'abord que le parasite pouvait être trouvé de manière ubiquitaire dans le parenchyme cérébral avec toutefois une « préférence » pour la portion médiale du cerveau (noyau acumbens, hypothalamus, cortex préfrontal). D'un point de vue cellulaire le parasite était surtout retrouvé dans le cytoplasme des cellules gliales.

D'autres études encore prônent un tropisme variable en fonction de la durée de l'infection. Ainsi une première étude nous signale un tropisme préférentiel pour la région de l'hippocampe plus atteinte à trois semaines post infection qu'à six semaines ³³. Une autre étude nous en suggère un pour la région amygdalienne à 2 mois post infection plus qu'à 6 mois ⁶¹.

Toutefois d'autres scientifiques pensent qu'il n'y a pas de tropisme spécifique mais que le parasite suivrait plutôt une distribution probabiliste. C'est du moins ce qu'affirment Berenreiterova et al. ⁸ dans une étude réalisée en 2011 sur des souris. De par leurs très nombreux résultats et analyses, on peut en tirer 5 conclusions. Premièrement les zones sous-corticales semblent toujours avoir une densité en kystes inférieure aux zones corticales, à l'exception des cortex temporal, rétro spinal et celui d'association piriforme qui sont eux peu infectés et de la région amygdalienne et du tegmentum qui eux sont fort infectés. Ensuite le cervelet présente une incidence en kystes toujours faible. Troisièmement les faisceaux de fibres myélinisées compactes, les commissures, les zones sous-corticales délimitées par des masses compactes d'axones myélinisés sont tous peu infectés. Ceci laisse à penser que les corps myélinisés compacts agissent comme une barrière. Quatrièmement il n'y a pas de tropisme parasitaire pour un système en particulier, que ce soit le système dopaminergique ou encore le système défensif hypothalamique. Enfin, la distribution du parasite dans l'ensemble de l'encéphale, l'absence de tropisme pour un système précis et les grandes différences interindividuelles suggèreraient une distribution probabiliste.

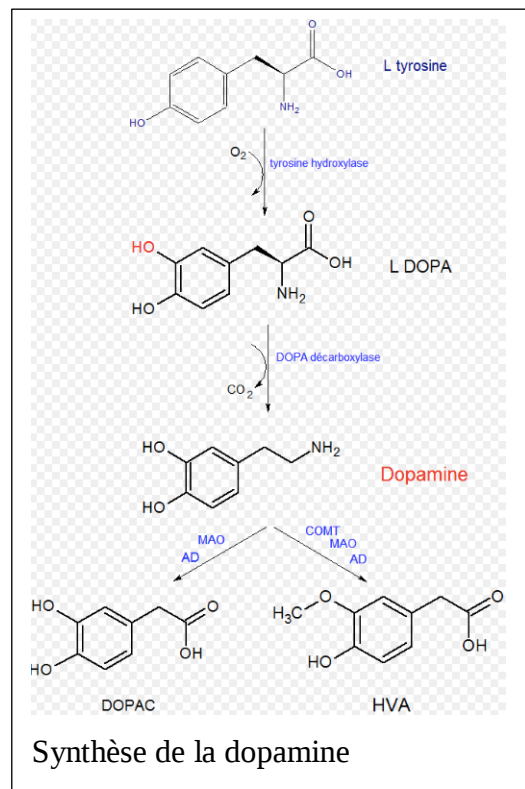
Une dernière étude plus récente a elle aussi appuyé le fait qu'il n'y avait pas de tropisme ²⁵. Cette étude comparait celles déjà réalisées, réanalysait les effets de *Toxoplasma gondii* sur le cerveau et cherchait d'éventuelles différences entre 11 souches du parasite chez le rat. Leur conclusion est qu'il n'y a pas de tropisme particulier pour la région amygdalienne et que, comme pour l'étude précédente, la grande variabilité interindividuelle suggère une distribution probabiliste.

Ces conceptions plus probabilistes, souvent préférées aujourd'hui à un certain tropisme, ne réfutent toutefois pas l'idée que *Toxoplasma gondii* influence les zones cérébrales gérant l'anxiété, la peur ... de façon locale ^{8, 25}.

2.2.2. Perturbation de la voie dopaminergique :

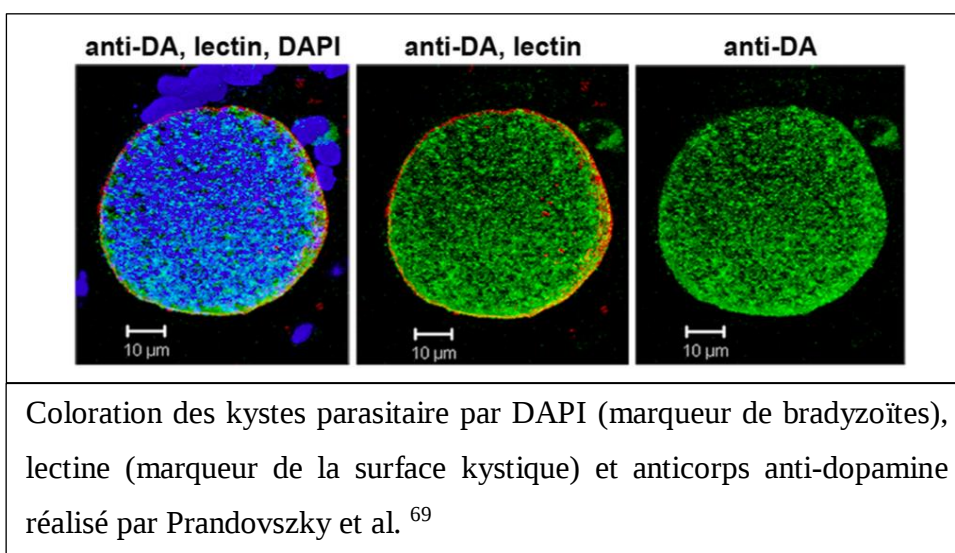
Cette deuxième théorie part du postulat que *Toxoplasma gondii* serait capable d'altérer la signalisation et/ou la concentration de la dopamine dans le cerveau. Cette idée est premièrement apparue dans le milieu des années 80 lorsqu'on a découvert que le cerveau des souris infectées de façon chronique par le parasite contenait 14% de dopamine en plus que le cerveau des souris non infectées⁷². D'autres arguments sont alors apparus pour appuyer cette idée. Un premier fut le fait que des médicaments approuvés pour le traitement des maladies psychiatriques comme l'halopéridol^{20, 31, 45}, l'acide valproïque⁴⁵ ou encore un inhibiteur de la réabsorption de la dopamine⁷¹ permettaient de modifier voire de prévenir les modifications de comportement chez des rongeurs. Un autre point majeur fut la découverte de 2 gènes de *Toxoplasma gondii* produisant des hydroxylases d'acides aminés aromatiques, proches de celles des mammifères^{31, 69}. Mais comme nous le verrons à la fin de ce point, les avancées quant à la compréhension génomique du parasite semblent réfuter cette dernière hypothèse^{2, 59, 82}.

Avant toute chose il est intéressant de se demander quel est le rôle exact de la dopamine dans le comportement et quelle est sa physiologie. La dopamine est un neurotransmetteur qui intervient dans de nombreux domaines : le contrôle de la fonction motrice via la voie dopaminergique nigrostriée, dans la concentration et les fonctions exécutives via la voie mésocorticale ou encore dans la sensation de récompense, de motivation et d'addiction via la voie mésolimbique. Pour résumer on peut dire que la dopamine joue un rôle central dans la prise de risque et dans la motivation. Au plan physiologique, tout commence au niveau de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale où la phénylalanine est transformée en tyrosine. Cette tyrosine devient la L-DOPA via la tyrosine hydroxylase, considérée comme l'enzyme limitante de la voie de synthèse de la dopamine. Cette L-DOPA devient enfin la dopamine via une réaction de décarboxylation. Cette dopamine se retrouve alors dans des vacuoles via le VMAT2²⁶. Une fois larguée dans la synapse, la



dopamine peut aller se fixer soit sur les récepteurs post-synaptiques de type D1 (D1 et D5) ou de type D2 (D2, D3 et D4), soit sur les récepteurs présynaptiques (D2 et D3) pour un rétrocontrôle négatif, ou encore être recyclée au niveau des vacuoles en passant par le DAT ⁷⁸.

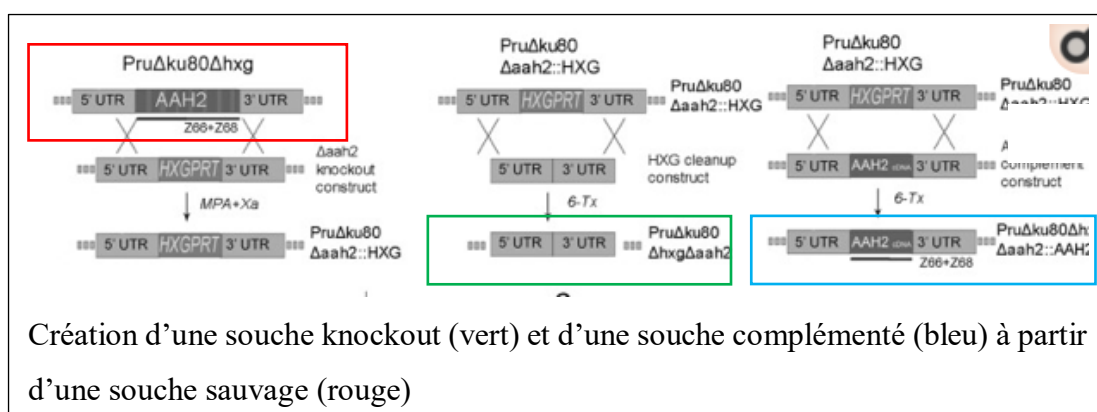
Une première étude voulant prouver que le parasite interférait avec le métabolisme de la dopamine a été réalisée par Prandovszky et al. ⁶⁹ en observant le métabolisme dopaminergique dans les cerveaux et cellules PC12 infectés. De par leur recherche ils ont réussi à montrer que la présence du parasite augmentait la teneur en dopamine dans les neurones, que la dopamine semblait plus concentrée dans les kystes parasitaires que dans les cellules et qu'enfin les cellules PC12 infectées larguaient plus de dopamine que celles non infectées, proportionnellement au niveau d'infection imposé par le test. De plus ils ont mis en évidence des taux significatifs d'une tyrosine hydroxylase produite par le parasite dans les kystes cérébraux (in vivo) ainsi que dans les vacuoles parasitaires (in vitro).



Une autre étude, plus récente, réalisée par Martin et al. ⁵⁷ a confirmé les résultats obtenus par la première. Ils nous rapportent en plus que le taux de la L-DOPA est lui aussi augmenté, mais sans avoir de modification concernant la quantité ou la phosphorylation (marqueur d'activité) de la tyrosine hydroxylase des rats. De plus ils se sont demandé ce qu'il en était de la L-DOPA-carboxylase, enzyme essentielle dans la synthèse de dopamine bien que moins limitante que la tyrosine hydroxylase. Il semblerait que cette L-DOPA-carboxylase soit importée de la cellule hôte vers les vacuoles parasitaires (in vitro) ou vers les kystes (in vivo), offrant ainsi la possibilité au parasite de former de la dopamine dans le compartiment parasitaire.

Un mécanisme potentiel liant la dopamine et *Toxoplasma gondii* a été évoqué lors de la découverte d'une tyrosine hydroxylase produite par le parasite ³¹. Il semble assez intéressant qu'un parasite « voulant » augmenter la quantité de dopamine cérébrale puisse créer l'enzyme limitante de la synthèse du neurotransmetteur. C'est ainsi qu'en 2009, une étude a eu pour but de mieux analyser cette hypothèse ³¹. En partant du génome de *Toxoplasma gondii*, ils ont identifié 106 enzymes et par sélections ils ont trouvé deux gènes codant pour deux tyrosine hydroxylases (TgAaaH1 et TgAaaH2). Les deux protéines obtenues sont à 98,6% identiques entre elles et proches de celles des mammifères (53%) surtout dans leur domaine catalytique cf annexe 1). Ces tyrosines hydroxylases parasitaires ont quelques particularités, on peut en citer quatre majeures. Premièrement ce sont les seules tyrosines hydroxylases, et plus généralement les seules hydroxylases d'acide aminé aromatique, à posséder un peptide signal. Deuxièmement, elles sont bifonctionnelles, car elles peuvent synthétiser la L-DOPA à partir de tyrosine mais aussi minoritairement la tyrosine à partir de phénylalanine. Troisièmement ces protéines semblent avoir besoin de biotépine comme catalyseur. Enfin on peut affirmer que l'expression de ces hydroxylases semble variable en fonction du temps. En effet les deux enzymes sont bien présentes au stade tachyzoïte, mais lors de la différenciation en bradyzoïte la TgAaaH2 est majoritairement présente.

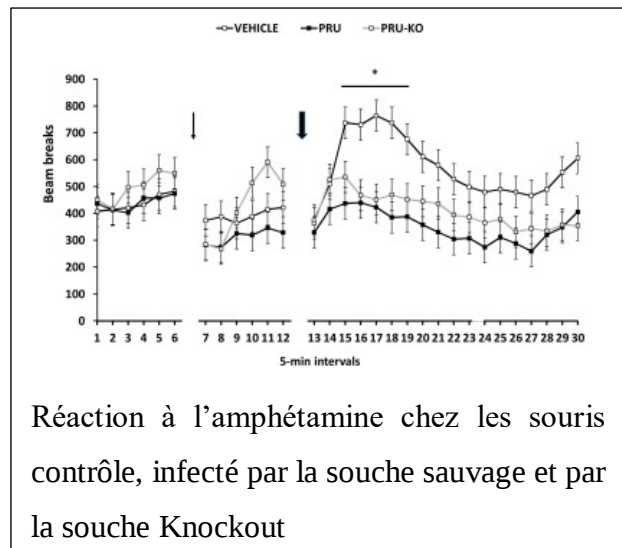
Pourtant ce mécanisme de surexpression de la dopamine via l'expression de tyrosine hydroxylase parasitaire a été récemment réfuté par deux études. La première nous affirme que le gène TgAaaH2 et l'expression de sa protéine ne sont pas obligatoires dans la modification du comportement via la voie de la dopamine ⁸². Dans cette étude les scientifiques ont réussi à créer une souche parasitaire « knockout » pour TgAaaH2 ainsi qu'une souche dite « complémentée » dans laquelle ils ont réinséré ce gène. Cette même expérience a été impossible pour le gène TgAaaH1 ce qui laisse supposer qu'il est essentiel à la survie du parasite. Parmi leurs résultats on retient que le gène TgAaaH2 ne semble pas essentiel à la croissance, la différenciation et l'infection du cerveau de l'hôte et que l'infection par *Toxoplasma gondii*



n'affecte pas le niveau de dopamine via ce gène (in vivo ou in vitro). En effet, il n'y avait pas de différences significatives de concentration dopaminergique entre la souche knockout et les autres souches.

La deuxième étude qui réfute l'implication du gène TgAaaH2 dans la perturbation du système dopaminergique implique elle aussi une souche knockout du gène TgAaaH2, en se concentrant sur la transmission synaptique de la dopamine plutôt que sur sa concentration intrinsèque dans les neurones. Pour ce faire McFarland et al.⁵⁹ ont observé la réaction de souris vis-à-vis de l'inhibition du réflexe de sursaut (comportement lié à la dopamine³⁴), l'administration d'amphétamine ou encore de cocaïne (deux psychostimulants agissant à travers l'augmentation de dopamine synaptique^{35,42}). *Toxoplasma gondii* provoque chez les souris une

moindre inhibition du réflexe de sursaut, une diminution de la réaction à l'amphétamine et une diminution de la réaction à la cocaïne que la souche soit sauvage ou knockout. Pour essayer de fournir une explication à ces résultats ils ont comparé les deux souches du parasite sur l'expression de protéines clés dans la voie dopaminergique. Ils ont alors vu que le DAT et le VMAT2 étaient largement diminués



dans le stratum dans les deux souches, offrant de ce fait une nouvelle piste à explorer quant au mécanisme entre perturbation dopaminergique et *Toxoplasma gondii*.

Il semblerait ainsi que ce ne soit pas le gène TgAaaH2 qui soit responsable des modifications comportementales induites par *Toxoplasma gondii*^{2,59,82}. Toutefois de nouvelles études semblent montrer que les enzymes TgAaaH (principalement TgAaaH1) du parasite soient impliquées dans le cycle sexuel du parasite chez le chat et participeraient à la formation de la paroi de l'oocyste^{82,83}. Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches pour comprendre comment le parasite influencerait le métabolisme de la dopamine.

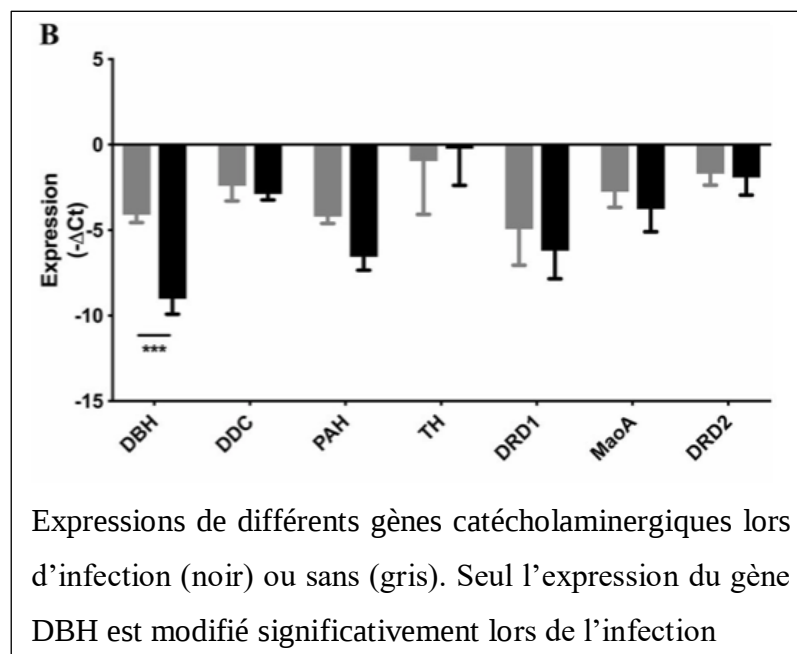
2.2.3. Perturbation de la voie noradrénergique :

Certaines études concernant l'infection de rongeurs par *Toxoplasma gondii* n'ont pas seulement observé les modifications de niveaux de dopamine comme ci-dessus, mais des niveaux de catécholamines de façon plus globale. C'est ainsi qu'on a remarqué qu'en plus d'une augmentation du niveau de dopamine, il semblerait qu'il y ait aussi une diminution de la voie noradrénergique centrale avec une diminution de la teneur en noradrénaline dans le cerveau des souris infectées ^{3, 43}.

Rappelons que la noradrénaline est un neurotransmetteur dérivé de la dopamine via la dopamine- β -hydroxylase (DBH). La sociabilité ⁵⁶, l'excitabilité ⁵⁶ et la consolidation de la mémoire ³⁸ sont des comportements médiés par les voies noradrénergiques dans le système nerveux central.

Dans une étude récente Alsaady et al. ³ ont observé que le parasite provoquait une diminution significative de 50% ($\pm 14\%$) de la concentration totale de noradrénaline cérébrale et une augmentation non significative de la dopamine. En refaisant l'expérience dans des cellules PC12, ils ont obtenu des résultats comparables avec toutefois une augmentation de la dopamine cette fois significative. Ces résultats concordent avec ceux obtenus précédemment pour la dopamine où cette dernière était augmentée in vivo, mais plutôt dans les kystes que de façon globale dans le cerveau et augmentée in vitro dans les cellules PC12 ⁶⁹. On pourrait alors se demander via quel mécanisme le parasite interfère avec la production de noradrénaline et à quel niveau il intervient ?

Pour ce faire Alsaady et al. ont observé les effets du parasite sur les protéines. En analysant le transcriptome, ils ont remarqué que le gène produisant la DBH avait été moins transcrit (résultat confirmé par RT-qPCR), que ce soit in vivo ou in vitro ³. Deux questions se sont alors



posées : premièrement cette baisse de DBH est-elle spécifique aux cellules cérébrales des rongeurs et, deuxièmement, pourrait-on rencontrer ce mécanisme avec d'autres infections chroniques du SNC ? Pour répondre à la première question, ils ont utilisé des cellules humaines, BE(2)-M17, qu'ils ont infecté avec deux souches du parasite. Dans les deux cas, on avait bien une diminution de DBH. Pour répondre à la deuxième, ils ont causé une inflammation chronique en infectant des neurones humains par le cytomégalovirus. Dans ce cas-ci, il n'y avait pas de diminution de DBH prouvant ainsi que la baisse de cette enzyme est spécifique à *Toxoplasma gondii*. Parmi leurs autres découvertes, on peut citer que la diminution de l'expression de la DBH est variable au cours de l'infection avec une plus grande diminution à 5 jours qu'à 3 jours quand on infecte les cellules humaines ou de rongeurs avec des bradyzoïtes ou encore qu'il y a une forte corrélation négative entre la charge kystique et l'expression de DBH.

Pour pousser la réflexion encore plus loin, Alsaady et al. ont réalisé une série de tests pour voir si la suppression de la DBH altère vraiment les comportements liés à la noradrénaline³. Pour ce faire ils ont utilisé des souris infectées chroniquement, des souris mutées génétiquement pour ne plus exprimer la DBH (DBH-/-) et des souris contrôles dans différents tests. Le premier test voulait mesurer l'excitabilité en quantifiant la locomotion des rongeurs dans un nouvel environnement. Chez les souris infectées et les souris DBH-/- on observe une diminution de la locomotion au début de l'expérience et une perte de la peur des espaces ouverts quand on les compare aux non infectées. Le deuxième test voulait mesurer les interactions sociales que les souris pouvaient avoir. Pour ce faire il ont fait un test en deux phases : une première où le temps passé dans un tuyau vide et un tuyau avec une souris inconnue était mesuré puis une deuxième où cette même souris, maintenant connue, est placée dans l'ancien tuyau vide et une nouvelle est placée dans l'autre. Les souris infectées ont passé plus de temps dans les tuyaux avec la nouvelle souris lors des deux phases. Des résultats comparables ont été obtenus avec les souris DBH-/-⁵⁶. Ceci appuie le fait que la suppression de la DBH par *Toxoplasma gondii* ou par mutation génétique modifie les comportements liés à la noradrénaline chez la souris.

2.2.4. Neuro-inflammation chronique par *Toxoplasma gondii* :

Contrairement à l'hypothèse d'une modification de la physiologie de la dopamine directement par le parasite, l'hypothèse d'une inflammation cérébrale excessive qui induirait des changements biochimiques et comportementaux est de plus en plus appréciée.

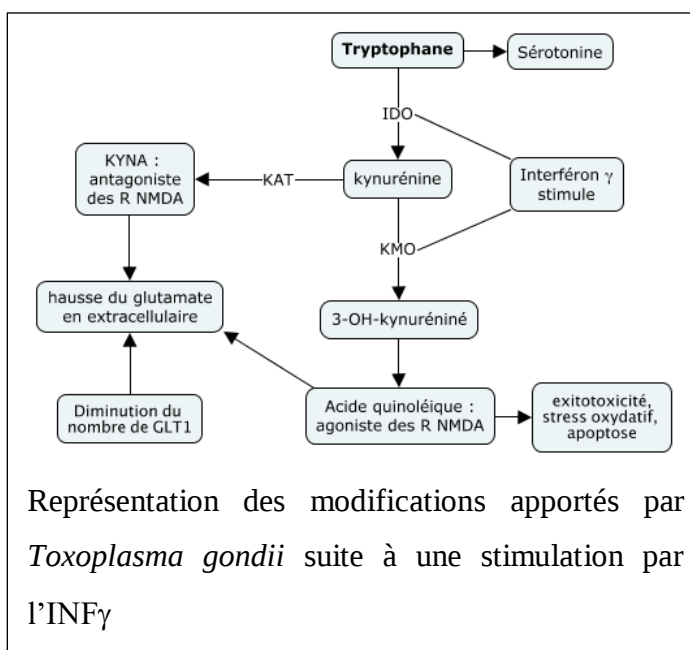
En effet dans l'étude montrant que les changements comportementaux étaient non spécifiques aux chats, l'importance des modifications était corrélée à la charge kystique et à l'inflammation¹⁰. En analysant les gènes de souris infectées par le parasite les scientifiques ont remarqué qu'un nombre significatif de gènes était régulé à la hausse, principalement ceux participant au système immunitaire, tandis que d'autres l'étaient à la baisse, par exemple ceux impliqués dans les voies neuronales (annexe 2). Ces modifications d'expression génique étaient proportionnelles au nombre de kystes cérébraux et à l'importance des perturbations mentales. L'expression de gènes des cytokines proinflammatoires (l'interféron γ , l'interleukine 12 ou le facteur de nécrose tumorale (INF γ , IL-12b, TNF)), des cytokines anti-inflammatoires comme IL-27 ou Aloox5ap et de la protéine acide fibrillaire gliale GFAP (marqueur des astrocytes) était corrélée positivement que ce soit avec la charge kystique ou avec les modifications de comportement. Il en allait de même pour l'expression de l'indoléamine 2,3-dioxygénase 1 (IDO) intervenant dans les stress oxydatifs et de l'oxyde nitrique synthèse 2 intervenant dans les stress nitrosatifs. Ces deux derniers gènes pourraient jouer un rôle de protection à l'encontre du parasite au début de l'infection, mais au final semblent avoir un effet délétère sur les neurones de par la toxicité de leur action.

Avec ces résultats, les scientifiques ont alors essayé de voir s'il y avait une corrélation entre les cytokines plasmatiques, les changements de comportement et la charge kystique cérébrale¹⁰. Avec une souche sauvage de *Toxoplasma gondii*, les niveaux plasmatiques d'INF γ et d'IL-12b/IL23 p40 ont très vite augmenté puis se sont stabilisés à des niveaux supérieurs à la norme au fur et à mesure que l'infection devenait chronique. Quand ils ont refait ces recherches avec des souches mutées qui provoquaient moins de kystes cérébraux, on obtenait que les concentrations plasmatiques augmentaient mais de façon moindre que lors de la première expérience. Après il fallait aussi voir s'il y avait un éventuel lien avec les modifications de comportement. Il s'avère qu'il y a une corrélation négative entre le temps passé par un rat dans un compartiment avec son odeur et le niveau d'INF γ ce qui indique que

l'augmentation de cytokines est corrélée à une réduction de l'anxiété et une augmentation de l'exploration. Ainsi un haut niveau de cytokines inflammatoires indiquerait un haut niveau de concentration kystique et des changements de comportement importants.

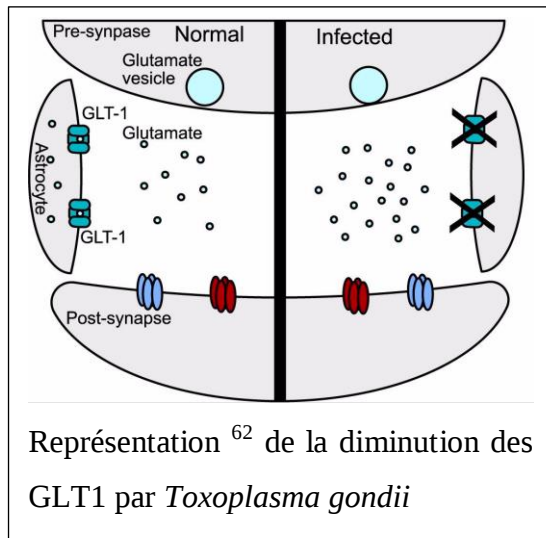
Voulant aller encore plus loin, certains scientifiques se sont demandé si les kystes étaient réellement essentiels à la neuro-inflammation qui provoquerait ces changements de comportement. Une étude nous apporte une réponse à cette question en disant que les changements de comportement dus à *Toxoplasma gondii* sont la conséquence d'une neuro-inflammation, peu importe la charge kystique. C'est ce qui est avancé par Martynowicz et al.⁵⁸ qui ont mis en évidence que le Guanabenz (GA), un alpha-2-agoniste, inverse les effets de l'infection chronique par le parasite en réduisant simplement l'inflammation. Le GA, en plus de son action anti-hypertensive, semble être un antiparasitaire très efficace contre *Toxoplasma gondii* : il freine la croissance des tachyzoïtes, empêche la réactivation des bradyzoïtes, diminue le nombre de kystes neuronaux chez la souris BALB de $\pm 75\%$ ⁵ ... Les scientifiques de cette étude⁵⁸ ont alors voulu tester l'effet de GA sur le comportement de ces souris infectées chroniquement. Lorsqu'on le donne en intrapéritonéal à des souris infectées chroniquement ainsi qu'à des souris non infectées (afin de s'assurer que ce n'est pas le GA qui est responsable) on se rend compte que l'hyperactivité induite par le parasite est inhibée et que le nombre de kystes neuronaux a diminué chez les infectées. Pour savoir si la diminution d'activité vient d'une réduction du nombre de kystes ou d'une inflammation moindre, ils ont traité des souris infectées par d'autres voies d'administration et mesuré les niveaux d'inflammation. Quand on donne le GA via l'alimentation ou en gavant les souris on peut encore une fois observer une diminution de l'hyperactivité caractéristique de la toxoplasmose sauf que quand on regarde les cerveaux de ces souris on ne remarque aucune différence concernant la charge kystique. Par la suite quand on regarde l'expression de cytokines proinflammatoires que sont l'INF γ , IL-6 et le TNF α on remarque que ces dernières sont moins présentes et que les cerveaux montrent moins de signes d'inflammation et ce peu importe la façon dont le GA a été donné. Finalement ils ont voulu chercher si ces effets n'étaient pas dépendants du type de souris et pour ce faire ils ont alors testé à nouveau le GA avec des souris de type C57BL/6J qui sont de base plus sensibles au parasite. Chez ces nouvelles souris, l'administration de GA augmente étonnamment le nombre de kystes, mais provoque tout de même une diminution de la neuro-inflammation et une diminution de l'hyperactivité. Leur conclusion fut donc que l'arrêt de l'hyperactivité induite par *Toxoplasma gondii* vient d'une inhibition de l'inflammation chronique provoquée par le parasite plutôt que d'une réduction du nombre de kystes.

Maintenant on pourrait tout de même se demander par quels mécanismes l'inflammation cause les changements de comportement dus au parasite. Quand on regarde de façon plus globale la réaction immune face à *Toxoplasma gondii*, de nombreuses études ont rapidement mis l'INF γ au centre de la résistance de l'hôte ^{16,87}. En effet c'est l'INF γ qui empêcherait dans un premier temps l'implantation du parasite dans certains organes et qui inhiberait sa réactivation. Pour ce faire il peut tout d'abord agir via le métabolisme du tryptophane, acide aminé essentiel à la survie du parasite, et via l'IDO. La cytokine proinflammatoire stimule l'IDO ¹⁰ dans les astrocytes menant à une augmentation de la synthèse d'acide kynurénique (KYNA) et donc d'une diminution de la quantité de tryptophane disponible ^{10, 16, 30} limitant alors le développement parasitaire ⁶⁸. Un autre mécanisme par lequel l'INF γ régule le parasite est via une stimulation des phagocytes, qui à leur tour produiront des intermédiaires toxiques qui limiteront le développement du parasite ²⁷.



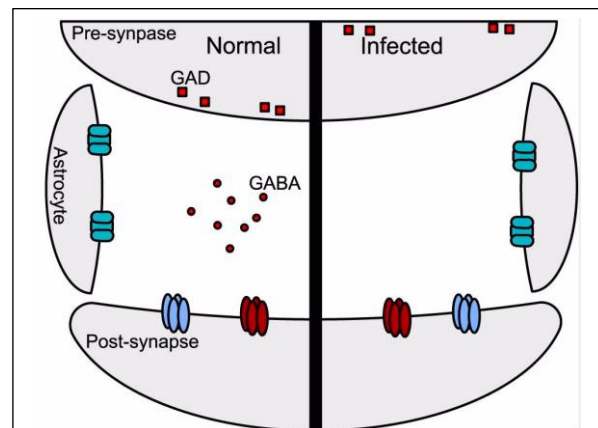
Néanmoins ces mécanismes au départ profitables à l'hôte pour lutter contre *Toxoplasma gondii* semblent aussi avoir des conséquences délétères.

Ainsi la stimulation de l'IDO va entraîner une baisse du tryptophane disponible pour la tryptophane hydroxylase réduisant donc le 5-hydrotryptophane, précurseur de la sérotonine. Cette baisse de la sérotonine a été notifiée dans des études sur des modifications de comportement ^{69, 82}. Ensuite la hausse de KYNA va interférer avec les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ces derniers sont activés par le glutamate et la glycine se fixant chacun sur une des deux sous-unités et sont essentiels à la mémoire et à la neuroplasticité. En effet, l'entrée de calcium dans le neurone par ce récepteur induirait l'induction de la plasticité synaptique. Seulement le KYNA est un puissant antagoniste du NMDA en subtilisant le site de fixation du glutamate entraînant ainsi une baisse de la neurotransmission glutamatergique aux synapses excitatrices ²⁷. Cela pourrait avoir des conséquences cognitives. De plus, le tryptophane peut être métabolisé en acide quinoléique via la kynurénine-3-monooxygénase (KMO) qui peut lui



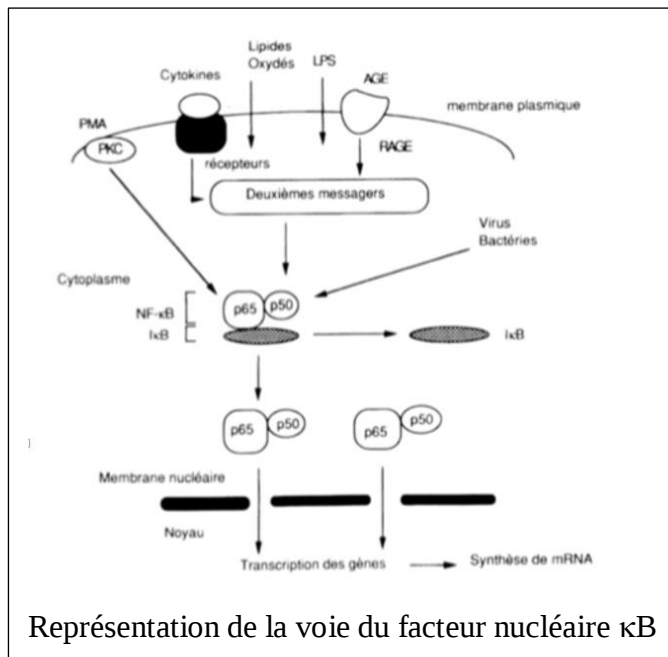
encore une fois des effets excitotoxiques.

Enfin ajoutons que le glutamate peut normalement être métabolisé en GABA, neurotransmetteur inhibiteur, par la glutamate décarboxylase 67 (GAD67). Il semblerait que *Toxoplasma gondii* perturbe cette voie en modifiant la localisation de cette enzyme des terminaisons synaptiques vers une répartition cytoplasmique diffuse dans les neurones du neuropile modifiant ainsi la signalisation GABAergique ¹¹. L'inhibition physiologique des neurones post-synaptiques ne pourra ainsi plus se faire.



Ensuite une deuxième explication liant l'inflammation aux changements comportementaux est que l'inflammation causerait des dommages cérébraux ^{40, 81}. Des études avec immunofluorescence ont en effet prouvé une diminution du nombre de neurones chez les souris infectées en analysant l'expression de marqueurs spécifiques (synaptotagmin-1) et non spécifiques (NeuN) de ces cellules ⁸¹. D'autres études stipulent que cette apoptose neuronale viendrait de l'activation par le parasite de la microglie ⁸⁸ et de l'augmentation de l'expression d'INF γ ²⁷. Cette cytokine pourrait recruter encore plus de lymphocytes cytotoxiques via une surexpression de la molécule d'adhésion aux cellules vasculaires 1 (VCAM1). Une autre preuve d'apoptose causée par l'inflammation ou le parasite est que le cerveau des souris infectées

présentait une activation de la voie du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) ⁸¹. Le NF- κ B est un



ensemble de 2 protéines cytoplasmiques qui fonctionne uniquement lorsque certains récepteurs sont activés par des marqueur d'inflammation ou de stress cellulaire. Une fois activée, la voie de signalisation se met en place, l'inhibiteur de κ B peut se retirer de l'ensemble NF- κ B et ce dernier peut alors passer du cytoplasme vers le noyau. Une fois sur place il déclenchera la transcription de gènes luttant contre la mort cellulaire. L'augmentation de sa concentration

cérébrale est donc bel et bien une preuve d'apoptose.

Enfin, dans une étude publiée en décembre 2020, Laing et al. ⁵² ont synthétisé les conséquences de l'infection par *Toxoplasma gondii* et ont proposé un mécanisme liant l'inflammation et la perturbation de la voie noradrénergique.

D'abord ils ont rappelé que le parasite change les niveaux de neurotransmetteurs, notamment les niveaux des catécholamines. Ensuite ils ont rappelé que le parasite influence fortement l'inflammation locale et périphérique via de nombreuses cellules et marqueurs inflammatoires ⁷⁷. Pour combiner ces deux informations, ils ont regardé au niveau du système noradrénergique, un système clé dans le contrôle du comportement et de la neuro-inflammation. En effet la structure neurologique la plus dense en neurones noradrénergiques est sans conteste le locus cœruleus duquel partent de nombreux neurones vers la plupart des régions cérébrales. Ce locus est activé lors d'infection ou de stress. Via la sécrétion de noradrénaline, il va réguler de très nombreuses fonctions cognitives comme l'excitabilité, l'activité locomotrice, la mémoire, l'état d'alerte ⁶⁶... toutes des fonctions que *Toxoplasma gondii* altère. De plus la noradrénaline a un rôle dans la régulation de l'inflammation. Au niveau central, elle va agir sur les astrocytes et la microglie pour diminuer la sécrétion de cytokines comme l' $\text{INF}\gamma$, l'IL-1 β , l'IL-6 ou encore la synthétase d'acide nitrique ⁶⁶. Les récepteurs adrénergiques ont aussi des effets sur l'infiltration et les sécrétions des cellules inflammatoires périphériques, par exemple

sur les cellules T CD8+ où ils vont limiter la production d'INF γ et TNF ²⁸. Dès lors une diminution de la synthèse de noradrénaline par une réduction de l'enzyme de synthèse Dopamine- β -hydroxylase causerait une neuro-inflammation exagérée qui pourrait modifier le comportement.

Différents arguments donnent du poids à cette dernière théorie. Premièrement dans de nombreuses études on voit que l'infection chronique chez les rongeurs cause une augmentation des cytokines inflammatoires dans le système nerveux central ¹⁰ en même temps qu'une diminution de la noradrénaline ^{3, 43}, pouvant appuyer ainsi le rôle « anti-inflammatoire » de la noradrénaline. Deuxièmement, dans l'étude décrite plus haut, l'administration de guanabenz semble inverser l'effet d'hyperlocomotion induite par le parasite de par son effet anti-inflammatoire ⁵⁸. De plus, GA est un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha-2 et pourrait donc mimer l'action de la noradrénaline ⁵³.

2.3. Conclusion chez la souris :

Comme nous venons de le voir, bien que les changements de comportement induits par *Toxoplasma gondii* soient bien connus, les mécanismes sous-jacents par lesquels le parasite agit restent à ce jour peu clairs. Ainsi, même si par les nombreuses études actuelles, il nous paraît clair que la dopamine, la noradrénaline et l'inflammation entretenue lors de l'infection chronique sont des points centraux de la pathogénie, de futures études et expériences devront être réalisées afin d'encore mieux comprendre ces phénomènes. En plus de cette pathogénie encore incertaine, d'autres questions restent encore en suspens, comme l'influence de la souche, du sexe, du moment d'infection sur les changements de comportement. Certaines études appuient en effet des résultats variables en fonction d'animaux ^{4, 46}, de leurs sexes ^{32, 85}, de souches parasitaires ⁸¹... rendant au final les comparaisons et conclusions difficiles à interpréter. Il est donc évident que de futures études doivent être réalisées afin de percer les mystères qui subsistent concernant l'inflammation chronique par *Toxoplasma gondii*.

3. Conséquences éventuelles chez l'Homme :

Avant même que le concept d'attraction fatale chez la souris soit apparu, les scientifiques avaient déjà fait un lien entre *Toxoplasma gondii* et des modifications du

comportement chez l'Homme. En effet, dès 1896 le « Scientific American »⁴⁴ publiait un article dans lequel on trouvait les premiers liens entre des maladies infectieuses et la folie. Ce n'est qu'à partir des années cinquantes que d'autres articles plus spécifiques vont faire un lien entre notre parasite et les troubles psychiatriques, principalement la schizophrénie. Précisons toutefois que ces études sont « historiques » tant les connaissances sur la schizophrénie et autres maladies mentales ont évolué.

La schizophrénie est une maladie dont les premiers symptômes apparaissent généralement à la fin de l'adolescence ou au début de la vie adulte. Ces derniers peuvent être classés en trois catégories : les symptômes dits positifs, à savoir les hallucinations et les délires, ceux dits négatifs, comme le repli sur soi-même, la perte de volonté, la pauvreté de langage ... et enfin ceux qui concernent la désorganisation des processus cognitifs et comportementaux. L'étiologie de ce trouble reste encore à ce jour méconnue, mais l'hypothèse du modèle neurodéveloppemental est souvent citée^{21, 47}. Dans ce postulat, la schizophrénie serait le résultat d'une association entre des facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs génétiques sont étayés par l'argument que le risque de schizophrénie est plus important lorsque quelqu'un apparenté au premier degré souffre de cette maladie⁵⁵. En ce qui concerne les facteurs dits environnementaux, ils sont de nature biologique, chimique, obstétricale ou encore démographique⁶⁰. Les plus connus sont ceux de nature biologique, car nous y trouverons les infections parasitaires et virales qui ont été fort étudiées. Les agents infectieux susceptibles d'être liés à la schizophrénie doivent assez logiquement remplir certains critères caractéristiques⁸⁶ comme avoir une répartition mondiale, être capable de se maintenir sous une forme latente ou inactive pendant de longues périodes, exercer une action lors des phases de neuro-développement ...

L'argument premièrement cité concernant le lien entre la Toxoplasmose et la schizophrénie est sans aucun doute celui séroépidémiologique. Il y a en effet une séroprévalence plus élevée des anticorps IgG anti-*Toxoplasma gondii* chez les personnes schizophrènes que dans la population saine. Une des premières méta-analyses fut effectuée en 2005 par Torrey et al.⁷⁵ qui ont ainsi trouvé un odds ratio de 2,73. D'autres furent par la suite réalisées dont une en 2015⁷³, qui en plus de trouver un lien entre *Toxoplasma gondii* et la schizophrénie, examina d'éventuels liens avec d'autres maladies mentales. Ainsi Sutterland et al.⁷³ ont trouvé tout d'abord un odds ratio positif, même si moins marqué que par le passé, signifiant donc qu'il y a bel et bien une association entre la schizophrénie et l'infection par le

parasite. Parmi les autres maladies mentales, des liens ont été détectés entre toxoplasmose et des troubles bipolaires ^{37,73} ainsi qu'avec des troubles obsessionnels compulsifs ^{29, 73} et des addictions ⁷³ même si ces liens pathologiques sont tirés d'un moins grand nombre d'études. De plus ils décrivaient un lien entre la séro-intensité et les symptômes de schizophrénie, la concentration croissante en IgG impliquait une augmentation en symptômes positifs de schizophrénie ainsi qu'une mortalité supérieure quand on compare avec les schizophrènes séronégatifs. En plus des IgG, ils analysèrent les éventuels liens avec les IgM, marqueur d'infection aiguë, mais n'en ont trouvé aucun. Parmi les autres modérateurs de l'influence entre ces deux maladies, le genre de l'hôte ne change rien. Toujours concernant les anticorps, les scientifiques ont mis en exergue que l'exposition maternelle précoce à *Toxoplasma gondii* pouvait être considérée comme un facteur de risque pour les enfants de développer une schizophrénie ^{12, 16}, et ce via deux arguments ^{13, 65}. Premièrement, la probabilité qu'un enfant devienne schizophrène est plus grande si sa mère a contracté l'infection lors de la gestation. On a ainsi détecté une augmentation, en période périnatale, du taux d'IgG chez les mères dont les enfants développeront par la suite des troubles schizophréniques ¹⁴. Le deuxième argument est que les nouveau-nés qui développeront par la suite une schizophrénie ont une séroprévalence plus importante en IgG anti-*Toxoplasma gondii* transmis via le placenta ⁶⁵ (nouveau-nés testés avant d'être immunocompétents).

En plus de ce paramètre sérologique, de nombreux autres liens ont été trouvés. On peut par exemple citer les altérations dans l'équilibre de neurotransmetteurs. Quand on regarde la dopamine, on a vu que le parasite augmentait la concentration du neurotransmetteur dans le cerveau des rongeurs infectés de l'ordre de 14% ⁷². Il a été rapporté que les hallucinations et autres symptômes positifs de schizophrénie étaient entre autres dus à une trop grande activité des neurones dopaminergiques dans la voie mésolimbique. On peut d'ailleurs rappeler qu'un des mécanismes des neuroleptiques de première génération, comme l'halopéridol, est une inhibition des récepteurs D2. La perturbation de la dopamine intervient aussi dans d'autres maladies psychiatriques comme les troubles bipolaires ou les troubles obsessionnels compulsifs. Toutefois l'apparition d'autres médicaments traitant la schizophrénie sans pour autant avoir d'action sur les neurones dopaminergiques réfuta un peu cette « hypothèse dopaminergique de la schizophrénie » qualifiée par certains de simpliste. Ainsi d'autres théories ont vu le jour avec d'autres neurotransmetteurs. On peut citer tout d'abord le glutamate, qui interviendrait dans les troubles psychiques via, comme chez la souris, une altération au niveau du récepteur NMDA ¹⁵. En effet le cerveau de patients schizophrènes autopsiés semble avoir

des taux extrêmement bas de ce récepteur ⁴⁹. Enfin, on peut encore citer la noradrénaline ⁵⁴ ou le GABA ¹¹ qui sont tous deux modifiés que ce soit chez les rongeurs infectés ou les schizophrènes.

En plus de ces neurotransmetteurs, des modifications morphologiques sont aussi notées. En effet les patients schizophrènes tout comme les souris souffrant d'infection latente ont une diminution de la matière grise ^{30, 41}, un élargissement du système ventriculaire ^{30, 40} et des cellules inflammatoires dans les espaces périvasculaires ³⁰.

Concernant d'autres altérations métaboliques, on peut encore dire que les schizophrènes ont de fortes concentrations en acide kynurénique ³⁹. En effet les troubles cognitifs lors de schizophrénie semblent pouvoir, comme lors d'infections par *Toxoplasma gondii*, passée par le mécanisme de l'indéoloamine-2,3-dioxygénase et la production de KYNA ⁷⁰. De plus le parasite pourrait aussi s'installer au niveau des astrocytes producteurs de ce métabolite et donc en augmenter les concentrations chez les schizophrènes.

Enfin un dernier argument en faveur d'un lien entre la toxoplasmose et le trouble mental est que l'infection aiguë tout comme la réactivation peuvent provoquer des symptômes schizophréniques. Ainsi il a été montré que 60% des patients HIV et qui souffrent d'une réactivation de toxoplasmose ont présenté des troubles mentaux (hallucinations et délires) ³⁹. Une autre étude, même si elle est assez ancienne, relate que l'infection aiguë chez 114 patients immunocompétents a provoqué des symptômes identiques chez 24 d'entre eux ⁶³.

Malgré ces nombreux liens possibles entre l'infection par *Toxoplasma gondii* et la schizophrénie, de nombreux problèmes persistent et d'autres études doivent encore être réalisées pour mieux en comprendre les interactions. Parmi ceux-ci on peut tout d'abord citer que les anticorps contre *Toxoplasma gondii* ne sont que rarement détectés chez les schizophrènes ^{75,76} même si la prévalence est plus élevée que dans la population contrôle. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'infection de futurs schizophrènes se passe très précocement avec une séropositivité s'amenuisant avec le temps. Cela pourrait éventuellement s'expliquer aussi par une action antiparasitaire de certains traitements antipsychotiques ⁷⁵. Ou encore parce que le parasite n'est qu'un facteur de risque parmi tant d'autres, non essentiel au déclenchement de la maladie mentale ^{75, 76}. Ajoutons qu'en plus, le test ELISA majoritairement réalisé n'a pas changé depuis les années septante ⁷⁹ or les souches parasitaires ont elles évolué. Ceci fut mis

en évidence lorsque des scientifiques, ont prouvé que de nombreuses personnes séronégatives présentaient en fait des protéines du parasite lors d'un test western blot ⁸⁶. Cela laisse supposer que le nombre d'infectés par *Toxoplasma gondii* à l'heure actuelle est probablement sous-estimé.

Un autre argument en défaveur d'un lien causal est géographique. En effet certains scientifiques avancent le fait que des zones comme la France, où la séropositivité contre la toxoplasmose est élevée, ne présentent pas spécialement une exacerbation de l'incidence de la schizophrénie par rapport à d'autres pays. D'autres avancent encore que les pays scandinaves ont un taux d'infection en constante régression depuis de nombreuses années avec une faible incidence en patients schizophrènes ⁷⁵.

Ainsi le parasite *Toxoplasma gondii* a été clairement exclu comme agent causal direct de la schizophrénie, mais n'en reste pas moins un facteur de risque infectieux dans l'hypothèse neurodéveloppementale. De futures études doivent donc encore être réalisées afin de mieux cerner les implications de cette infection sur le trouble mental. Ceci permettant au final de mieux traiter les éventuels troubles mentaux en lien avec le parasite.

Bibliographie :

1. Afonso, C., Paixão, V.B., Costa, R.M., 2012. Chronic Toxoplasma Infection Modifies the Structure and the Risk of Host Behavior. PLoS One 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032489>
2. Afonso, C., Paixão, V.B., Klaus, A., Lunghi, M., Piro, F., Emiliani, C., Di Cristina, M., Costa, R.M., 2017. Toxoplasma-induced changes in host risk behaviour are independent of parasite-derived AaaH2 tyrosine hydroxylase. Sci Rep 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13229-y>
3. Alsaady, I., Tedford, E., Alsaad, M., Bristow, G., Kohli, S., Murray, M., Reeves, M., Vijayabaskar, M.S., Clapcote, S.J., Wastling, J., McConkey, G.A., 2019. Downregulation of the Central Noradrenergic System by Toxoplasma gondii Infection. Infection and Immunity 87. <https://doi.org/10.1128/IAI.00789-18>
4. Araujo, F.G., Williams, D.M., Grumet, F.C., Remington, J.S., 1976. Strain-dependent differences in murine susceptibility to toxoplasma. Infect Immun 13, 1528–1530.
5. Benmerzoug, I., Checkley, L.A., Ferdig, M.T., Arrizabalaga, G., Wek, R.C., Sullivan, W.J., 2015. Guanabenz Repurposed as an Antiparasitic with Activity against Acute and Latent Toxoplasmosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 59, 6939–6945. <https://doi.org/10.1128/AAC.01683-15>
6. Berdoy, M., Webster, J.P., Macdonald, D.W., 2000. Fatal attraction in rats infected with Toxoplasma gondii. Proc Biol Sci 267, 1591–1594. <https://doi.org/10.1098/rspb.2000.1182>
7. Berdoy, M., Webster, J.P., Macdonald, D.W., 1995. Parasite-altered behaviour: is the effect of Toxoplasma gondii on Rattus norvegicus specific? Parasitology 111 (Pt 4), 403–409. <https://doi.org/10.1017/s0031182000065902>
8. Berenreiterová, M., Flegr, J., Kuběna, A.A., Němec, P., 2011. The Distribution of Toxoplasma gondii Cysts in the Brain of a Mouse with Latent Toxoplasmosis: Implications for the Behavioral Manipulation Hypothesis. PLoS One 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028925>
9. Bierly, A.L., Shufesky, W.J., Sukhumavasi, W., Morelli, A.E., Denkers, E.Y., 2008. Dendritic Cells Expressing Plasmacytoid Marker PDCA-1 Are Trojan Horses during Toxoplasma gondii Infection. J Immunol 181, 8485–8491.
10. Boillat, M., Hammoudi, P.-M., Dogga, S.K., Pagès, S., Goubran, M., Rodriguez, I., Soldati-Favre, D., 2020. Neuroinflammation-Associated Aspecific Manipulation of Mouse Predator Fear by Toxoplasma gondii. Cell Rep 30, 320-334.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.019>
11. Brooks, J.M., Carrillo, G.L., Su, J., Lindsay, D.S., Fox, M.A., Blader, I.J., 2015. Toxoplasma gondii Infections Alter GABAergic Synapses and Signaling in the Central Nervous System. mBio 6, e01428-01415. <https://doi.org/10.1128/mBio.01428-15>
12. Brown, A.S., 2006. Prenatal Infection as a Risk Factor for Schizophrenia. Schizophr Bull 32, 200–202. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj052>
13. Brown, A.S., Patterson, P.H., 2011. Maternal Infection and Schizophrenia: Implications for Prevention. Schizophr Bull 37, 284–290. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq146>
14. Brown, A.S., Schaefer, C.A., Quesenberry, C.P., Liu, L., Babulas, V.P., Susser, E.S., 2005. Maternal Exposure to Toxoplasmosis and Risk of Schizophrenia in Adult Offspring. AJP 162, 767–773. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.4.767>
15. Coyle, J.T., 2006. Glutamate and Schizophrenia: Beyond the Dopamine Hypothesis. Cell Mol Neurobiol 26, 363–382. <https://doi.org/10.1007/s10571-006-9062-8>
16. da Silva, R.C., Langoni, H., 2009. Toxoplasma gondii: host–parasite interaction and behavior manipulation. Parasitol Res 105, 893–898. <https://doi.org/10.1007/s00436-009-1526-6>
17. Daneman, R., Rescigno, M., 2009. The Gut Immune Barrier and the Blood-Brain Barrier: Are They So Different? Immunity 31, 722–735. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.012>
18. Daniels, B.P., Sestito, S.R., Rouse, S.T., 2015. An expanded task battery in the Morris water maze reveals effects of Toxoplasma gondii infection on learning and memory in rats. Parasitology International 64, 5–12. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2014.09.002>
19. David, C.N., Frias, E.S., Szu, J.I., Vieira, P.A., Hubbard, J.A., Lovelace, J., Michael, M., Worth, D., McGovern, K.E., Ethell, I.M., Stanley, B.G., Korzus, E., Fiacco, T.A., Binder, D.K., Wilson, E.H., 2016. GLT-1-Dependent Disruption of CNS Glutamate Homeostasis and Neuronal Function by the Protozoan Parasite Toxoplasma gondii. PLOS Pathogens 12, e1005643. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005643>

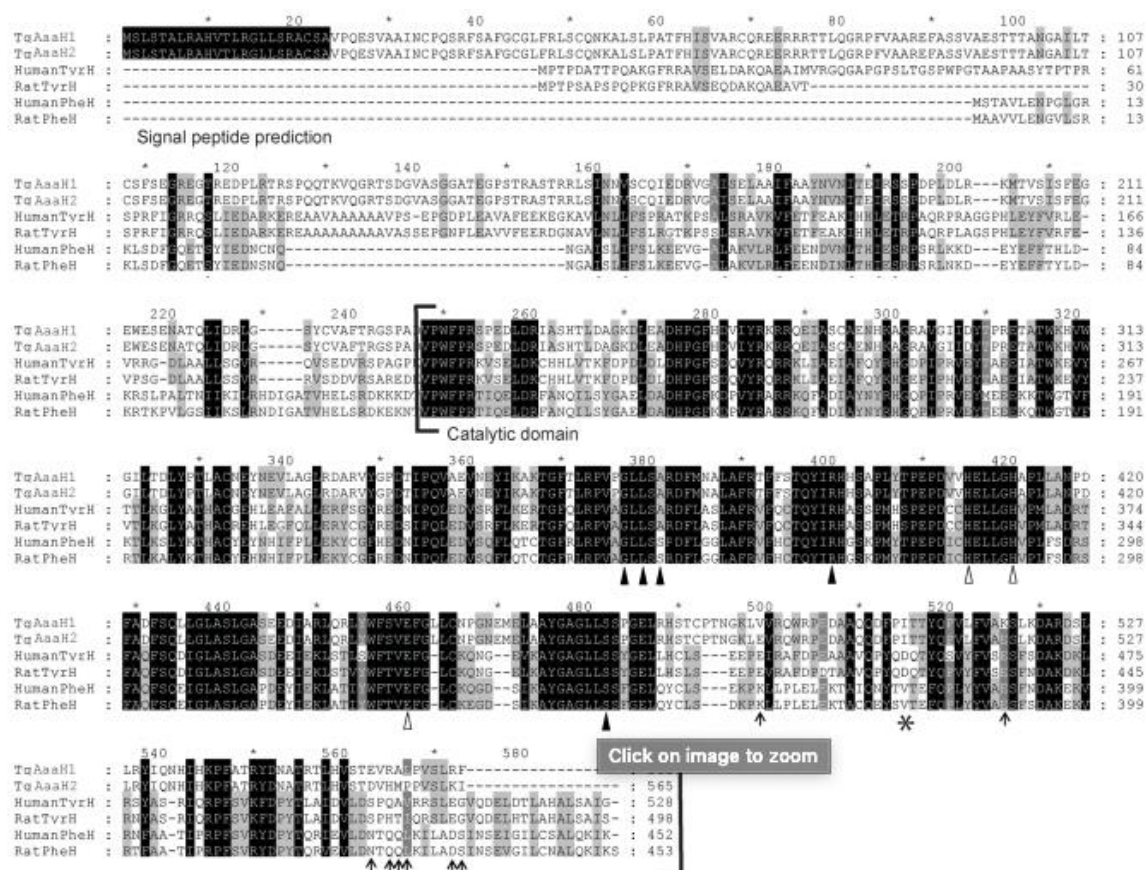
20. Dielenberg, R.A., Hunt, G.E., McGregor, I.S., 2001. 'When a rat smells a cat': the distribution of Fos immunoreactivity in rat brain following exposure to a predatory odor. *Neuroscience* 104, 1085–1097. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00150-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00150-6)
21. Dion, S., Barbe, P.G., Leman, S., Camus, V., Dimier-Poisson, I., 2009. Schizophrénie et toxoplasmose. *Med Sci (Paris)* 25, 687–692. <https://doi.org/10.1051/medsci/2009258-9687>
22. Dobrowolski, J.M., Sibley, L.D., 1996. Toxoplasma Invasion of Mammalian Cells Is Powered by the Actin Cytoskeleton of the Parasite. *Cell* 84, 933–939. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81071-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81071-5)
23. Dubey, J.P., 2009. *Toxoplasmosis of Animals and Humans*, 2nd Edition. ed. CRC Press, Boca Raton.
24. Dubey, J.P., 1998. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology* 28, 1019–1024. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(98\)00023-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(98)00023-X)
25. Dubey, J.P., Ferreira, L.R., Alsaad, M., Verma, S.K., Alves, D.A., Holland, G.N., McConkey, G.A., 2016. Experimental Toxoplasmosis in Rats Induced Orally with Eleven Strains of *Toxoplasma gondii* of Seven Genotypes: Tissue Tropism, Tissue Cyst Size, Neural Lesions, Tissue Cyst Rupture without Reactivation, and Ocular Lesions. *PLoS One* 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156255>
26. Eiden, L.E., Schäfer, M.K.-H., Weihe, E., Schütz, B., 2004. The vesicular amine transporter family (SLC18): amine/proton antiporters required for vesicular accumulation and regulated exocytotic secretion of monoamines and acetylcholine. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 447, 636–640. <https://doi.org/10.1007/s00424-003-1100-5>
27. Elsheikha, H.M., Büsselberg, D., Zhu, X.-Q., 2016a. The known and missing links between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Metab Brain Dis* 31, 749–759. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9822-1>
28. Estrada, L.D., Ağa, D., Farrar, J.D., 2016. Sympathetic neural signaling via the β 2-adrenergic receptor suppresses T-cell receptor-mediated human and mouse CD8+ T-cell effector function. *Eur J Immunol* 46, 1948–1958. <https://doi.org/10.1002/eji.201646395>
29. Fleg, J., Horáček, J., 2017. Toxoplasma-infected subjects report an Obsessive-Compulsive Disorder diagnosis more often and score higher in Obsessive-Compulsive Inventory. *Eur Psychiatry* 40, 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.09.001>
30. Fuglewicz, A.J., Piotrowski, P., Stodolak, A., 2017. Relationship between toxoplasmosis and schizophrenia: A review. *Adv Clin Exp Med* 26, 1031–1036. <https://doi.org/10.17219/acem/61435>
31. Gaskell, E.A., Smith, J.E., Pinney, J.W., Westhead, D.R., McConkey, G.A., 2009. A Unique Dual Activity Amino Acid Hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS One* 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004801>
32. Gatkowska, J., Wieczorek, M., Dziadek, B., Dzitko, K., Długowska, H., 2013. Sex-dependent neurotransmitter level changes in brains of *Toxoplasma gondii* infected mice. *Experimental Parasitology* 133, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.10.005>
33. Gatkowska, J., Wieczorek, M., Dziadek, B., Dzitko, K., Długowska, H., 2012. Behavioral changes in mice caused by *Toxoplasma gondii* invasion of brain. *Parasitol Res* 111, 53–58. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2800-y>
34. Geyer, M.A., Krebs-Thomson, K., Braff, D.L., Swerdlow, N.R., 2001. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology* 156, 117–154. <https://doi.org/10.1007/s002130100811>
35. Gold, L.H., Geyer, M.A., Koob, G.F., 1989. Neurochemical mechanisms involved in behavioral effects of amphetamines and related designer drugs. *NIDA Res Monogr* 94, 101–126.
36. Gonzalez, L.E., Rojnik, B., Urrea, F., Urdaneta, H., Petrosino, P., Colasante, C., Pino, S., Hernandez, L., 2007. *Toxoplasma gondii* infection lower anxiety as measured in the plus-maze and social interaction tests in rats: A behavioral analysis. *Behavioural Brain Research* 177, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.11.012>
37. Hamdani, N., Daban-Huard, C., Lajnef, M., Richard, J.-R., Delavest, M., Godin, O., Guen, E.L., Vederine, F.-E., Lépine, J.-P., Jamain, S., Houenou, J., Corvoisier, P.L., Aoki, M., Moins-Teisserenc, H., Charron, D., Krishnamoorthy, R., Yolken, R., Dickerson, F., Tamouza, R., Leboyer, M., 2013. Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. *Journal of Affective Disorders* 148, 444–448. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.034>
38. Harley, C.W., 2004. Norepinephrine and Dopamine as Learning Signals. *Neural Plast* 11, 191–204. <https://doi.org/10.1155/NP.2004.191>

39. Henriquez, S.A., Brett, R., Alexander, J., Pratt, J., Roberts, C.W., 2009. Neuropsychiatric Disease and *Toxoplasma gondii* Infection. *NIM* 16, 122–133. <https://doi.org/10.1159/000180267>
40. Hermes, G., Ajioka, J.W., Kelly, K.A., Mui, E., Roberts, F., Kasza, K., Mayr, T., Kirisits, M.J., Wollmann, R., Ferguson, D.J., Roberts, C.W., Hwang, J.-H., Trendler, T., Kennan, R.P., Suzuki, Y., Reardon, C., Hickey, W.F., Chen, L., McLeod, R., 2008. Neurological and behavioral abnormalities, ventricular dilatation, altered cellular functions, inflammation, and neuronal injury in brains of mice due to common, persistent, parasitic infection. *J Neuroinflammation* 5. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-48>
41. Horacek, J., Flegel, J., Tintera, J., Verebova, K., Spaniel, F., Novak, T., Brunovsky, M., Bubenikova-Valesova, V., Holub, D., Palenicek, T., Höschl, C., 2012. Latent toxoplasmosis reduces gray matter density in schizophrenia but not in controls: Voxel-based-morphometry (VBM) study. *The World Journal of Biological Psychiatry* 13, 501–509. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.573809>
42. Howell, L.L., Negus, S.S., 2014. Monoamine Transporter Inhibitors and Substrates as Treatments for Stimulant Abuse. *Adv Pharmacol* 69, 129–176. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420118-7.00004-4>
43. Ihara, F., Nishimura, M., Muroi, Y., Mahmoud, M.E., Yokoyama, N., Nagamune, K., Nishikawa, Y., 2016. *Toxoplasma gondii* Infection in Mice Impairs Long-Term Fear Memory Consolidation through Dysfunction of the Cortex and Amygdala. *Infect Immun* 84, 2861–2870. <https://doi.org/10.1128/IAI.00217-16>
44. Is Insanity Due to a Microbe ?, 1896. XXXI, 4.
45. Jones-Brando, L., Torrey, E.F., Yolken, R., 2003. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophrenia Research* 62, 237–244. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00357-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00357-2)
46. Kempf, M.C., Cesbron-Delauw, M.F., Deslee, D., Gross, U., Herrmann, T., Sutton, P., 1999. Different manifestations of *Toxoplasma gondii* infection in F344 and LEW rats. *Med Microbiol Immunol* 187, 137–142. <https://doi.org/10.1007/s004300050085>
47. Kendler, K.S., Diehl, S.R., 1993. The Genetics of Schizophrenia: A Current, Genetic-epidemiologic Perspective. *Schizophrenia Bulletin* 19, 261–285. <https://doi.org/10.1093/schbul/19.2.261>
48. Kochanowsky, J.A., Koshy, A.A., 2018. *Toxoplasma gondii*. *Current Biology* 28, R770–R771. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.035>
49. Konradi, C., Heckers, S., 2003. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology & Therapeutics* 97, 153–179. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00328-5](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00328-5)
50. Konradt, C., Ueno, N., Christian, D.A., Delong, J.H., Pritchard, G.H., Herz, J., Bzik, D.J., Koshy, A.A., McGavern, D.B., Lodoen, M.B., Hunter, C.A., 2016. Endothelial cells are a replicative niche for entry of *Toxoplasma gondii* to the central nervous system. *Nature Microbiology* 1, 1–8. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.1>
51. Lachenmaier, S.M., Deli, M.A., Meissner, M., Liesenfeld, O., 2011. Intracellular transport of *Toxoplasma gondii* through the blood–brain barrier. *Journal of Neuroimmunology* 232, 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.10.029>
52. Laing, C., Blanchard, N., McConkey, G.A., 2020. Noradrenergic Signaling and Neuroinflammation Crosstalk Regulate *Toxoplasma gondii*-Induced Behavioral Changes. *Trends in Immunology* 41, 1072–1082. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.001>
53. Langer, S.Z., 1980. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 32, 337–362.
54. Linnér, L., Wiker, C., Wadenberg, M.L., Schalling, M., Svensson, T.H., 2002. Noradrenaline reuptake inhibition enhances the antipsychotic-like effect of raclopride and potentiates D2-blockage-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex of the rat. *Neuropsychopharmacology* 27, 691–698. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00350-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00350-0)
55. Maier, W., Lichtermann, D., Franke, P., Heun, R., Falkai, P., Rietschel, M., 2002. The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophrenia Research* 57, 259–266. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00288-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00288-2)
56. Marino, M.D., Bourdélát-Parks, B.N., Cameron Liles, L., Weinshenker, D., 2005. Genetic reduction of noradrenergic function alters social memory and reduces aggression in mice. *Behavioural Brain Research* 161, 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.02.005>

57. Martin, H.L., Alsaady, I., Howell, G., Prandovszky, E., Peers, C., Robinson, P., McConkey, G.A., 2015. Effect of parasitic infection on dopamine biosynthesis in dopaminergic cells. *Neuroscience* 306, 50–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.005>
58. Martynowicz, J., Augusto, L., Wek, R.C., Boehm, S.L., Sullivan, W.J., 2019. Guanabenz Reverses a Key Behavioral Change Caused by Latent Toxoplasmosis in Mice by Reducing Neuroinflammation. *mBio* 10. <https://doi.org/10.1128/mBio.00381-19>
59. McFarland, R., Wang, Z.T., Jouroukhin, Y., Li, Y., Mychko, O., Coppens, I., Xiao, J., Jones-Brando, L., Yolken, R.H., Sibley, L.D., Pletnikov, M.V., 2018. AAH2 gene is not required for dopamine-dependent neurochemical and behavioral abnormalities produced by *Toxoplasma* infection in mouse. *Behav Brain Res* 347, 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.023>
60. McGrath, J.J., Susser, E.S., 2009. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Medical Journal of Australia* 190, S7–S9. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02366.x>
61. Melzer, T.C., Cranston, H.J., Weiss, L.M., Halonen, S.K., 2010. Host Cell Preference of *Toxoplasma gondii* Cysts in Murine Brain: A Confocal Study. *J Neuroparasitology* 1. <https://doi.org/10.4303/jnp/N100505>
62. Mendez, O.A., Koshy, A.A., 2017. *Toxoplasma gondii*: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system. *PLoS Pathog* 13. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006351>
63. Minto, A., Roberts, F.J., 1959. The psychiatric complications of toxoplasmosis. *Lancet* 1, 1180–1182. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(59\)91187-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(59)91187-0)
64. Montoya, J., Liesenfeld, O., 2004. Toxoplasmosis. *The Lancet* 363, 1965–1976. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X)
65. Mortensen, P.B., Nørgaard-Pedersen, B., Waltoft, B.L., Sørensen, T.L., Hougaard, D., Torrey, E.F., Yolken, R.H., 2007. *Toxoplasma gondii* as a Risk Factor for Early-Onset Schizophrenia: Analysis of Filter Paper Blood Samples Obtained at Birth. *Biological Psychiatry* 61, 688–693. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.024>
66. O'Donnell, J., Zeppenfeld, D., McConnell, E., Pena, S., Nedergaard, M., 2012. Norepinephrine: A Neuromodulator That Boosts the Function of Multiple Cell Types to Optimize CNS Performance. *Neurochem Res* 37, 2496–2512. <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0818-x>
67. Pellow, S., Chopin, P., File, S.E., Briley, M., 1985. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods* 14, 149–167. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7)
68. Pfefferkorn, E.R., 1984. Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81, 908–912.
69. Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J.P., Webster, J.P., McConkey, G.A., 2011. The Neurotropic Parasite *Toxoplasma Gondii* Increases Dopamine Metabolism. *PLoS ONE* 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023866>
70. Schwarcz, R., Hunter, C.A., 2007. *Toxoplasma gondii* and Schizophrenia: Linkage Through Astrocyte-Derived Kynurenic Acid? *Schizophr Bull* 33, 652–653. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm030>
71. Skallová, A., Kodym, P., Frynta, D., Flegr, J., 2006. The role of dopamine in *Toxoplasma*-induced behavioural alterations in mice: an ethological and ethopharmacological study. *Parasitology* 133, 525–535. <https://doi.org/10.1017/S0031182006000886>
72. Stibbs, H.H., 1985. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann Trop Med Parasitol* 79, 153–157. <https://doi.org/10.1080/00034983.1985.11811902>
73. Sutherland, A.L., Fond, G., Kuin, A., Koeter, M.W.J., Lutter, R., Gool, T. van, Yolken, R., Szoke, A., Leboyer, M., Haan, L. de, 2015. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 132, 161–179. <https://doi.org/10.1111/acps.12423>
74. Tardieux, I., Ménard, R., 2008. Migration of Apicomplexa Across Biological Barriers: The *Toxoplasma* and *Plasmodium* Rides. *Traffic* 9, 627–635. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2008.00703.x>
75. Torrey, E.F., Bartko, J.J., Lun, Z.-R., Yolken, R.H., 2007. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull* 33, 729–736. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl050>
76. Torrey, E.F., Yolken, R.H., 2003. *Toxoplasma gondii* and Schizophrenia. *Emerg Infect Dis* 9, 1375–1380. <https://doi.org/10.3201/eid0911.030143>

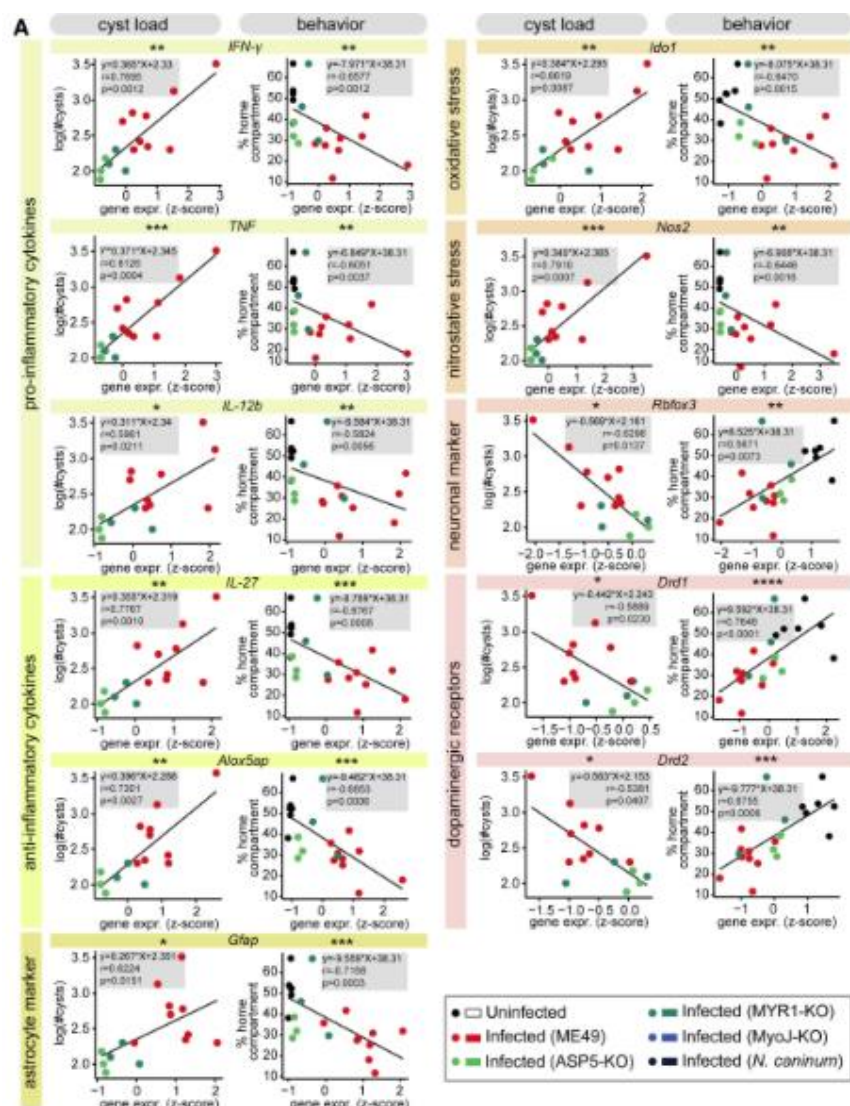
77. Tsitsiklis, A., Bangs, D.J., Robey, E.A., 2019. CD8+ T Cell Responses to *Toxoplasma gondii*: Lessons from a Successful Parasite. *Trends in Parasitology*, A Constellation of Cysts in a Neuronal Galaxy 35, 887–898. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.08.005>
78. Vaughan, R.A., Foster, J.D., 2013. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. *Trends Pharmacol Sci* 34. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.005>
79. Voller, A., Bidwell, D.E., Bartlett, A., Fleck, D.G., Perkins, M., Oladehin, B., 1976. A microplate enzyme-immunoassay for toxoplasma antibody. *J Clin Pathol* 29, 150–153.
80. Vyas, A., Kim, S.-K., Giacomini, N., Boothroyd, J.C., Sapolsky, R.M., 2007. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 6442–6447. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608310104>
81. Wang, T., Sun, X., Qin, W., Zhang, X., Wu, L., Li, Y., Zhou, C., Zhou, H., He, S., Cong, H., 2019. From inflammatory reactions to neurotransmitter changes: Implications for understanding the neurobehavioral changes in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. *Behavioural Brain Research* 359, 737–748. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.09.011>
82. Wang, Z.T., Harmon, S., O'Malley, K.L., Sibley, L.D., 2015. Reassessment of the Role of Aromatic Amino Acid Hydroxylases and the Effect of Infection by *Toxoplasma gondii* on Host Dopamine. *Infect Immun* 83, 1039–1047. <https://doi.org/10.1128/IAI.02465-14>
83. Wang, Z.T., Verma, S.K., Dubey, J.P., Sibley, L.D., 2017. The aromatic amino acid hydroxylase genes AAH1 and AAH2 in *Toxoplasma gondii* contribute to transmission in the cat. *PLoS Pathog* 13. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006272>
84. Webster, J.P., McConkey, G.A., 2013. *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action. *Folia Parasitologica* 57, 95–104. <https://doi.org/10.14411/fp.2010.012>
85. Xiao, J., Kannan, G., Jones-Brando, L., Brannock, C., Krasnova, I.N., Cadet, J.L., Pletnikov, M., Yolken, R.H., 2012. Sex-specific changes in gene expression and behavior induced by chronic *Toxoplasma* infection in mice. *Neuroscience* 206, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.051>
86. Xiao, J., Prandovszky, E., Kannan, G., Pletnikov, M.V., Dickerson, F., Severance, E.G., Yolken, R.H., 2018. *Toxoplasma gondii*: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. *Schizophr Bull* 44, 983–992. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby082>
87. Yap, G.S., Sher, A., 1999. Effector Cells of Both Nonhemopoietic and Hemopoietic Origin Are Required for Interferon (IFN)- γ - and Tumor Necrosis Factor (TNF)- α -dependent Host Resistance to the Intracellular Pathogen, *Toxoplasma gondii*. *Journal of Experimental Medicine* 189, 1083–1092. <https://doi.org/10.1084/jem.189.7.1083>
88. Zhang, Y., Chen, H., Chen, Y., Wang, L., Cai, Y., Li, M., Wen, H., Du, J., An, R., Luo, Q., Wang, X., Lun, Z.-R., Xu, Y., Shen, J., 2014. Activated microglia contribute to neuronal apoptosis in Toxoplasmic encephalitis. *Parasit Vectors* 7. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-372>

Annexe 1: séquences des gènes des hydroxylases d'acides aminés aromatiques de *Toxoplasma gondii*, de la tyrosine hydroxylase de l'Homme (isoforme 4), de la tyrosine hydroxylase du rat (isoforme 1), de la phényle hydroxylase humaine et de celle des rats. Les parties communes sont annotées en noir, les quelques différences entre les tyrosine hydroxylases de TG sont annotées via les flèches.



Gaskell, E.A., Smith, J.E., Pinney, J.W., Westhead, D.R., McConkey, G.A., 2009. A Unique Dual Activity Amino Acid Hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. PLoS One 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004801>

Annexe 2 : corrélation entre la charge kystique (colonne de gauche) ou le comportement (colonne de droite) et l'expressions de divers gènes



Boillat, M., Hammoudi, P.-M., Dogga, S.K., Pagès, S., Goubran, M., Rodriguez, I., Soldati-Favre, D., 2020. Neuroinflammation-Associated Aspecific Manipulation of Mouse Predator Fear by *Toxoplasma gondii*. Cell Rep 30, 320-334.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.019>