

BOURSE DE THESE

Fiche de synthèse

Ecole Doctorale n°523 Gay Lussac - Sciences pour l'Environnement

Institut de Recherche : FR 3503 GEIST

Composante : Faculté de Médecine

Intitulé de la thèse : *Etude de l'introgression des génotypes de Toxoplasma gondii entre la France et l'Afrique de l'Ouest et Centrale, et son impact sur l'épidémiologie de la toxoplasmose dans ces régions*

Laboratoire d'accueil : UMR S 1094 NET (NeuroEpidémiologie Tropicale)

Description du sujet de thèse : *Toxoplasma gondii* est un protozoaire largement réparti dans le monde. Le quart de la population mondiale est considéré comme infecté, avec des conséquences cliniques très variables. La toxoplasmose est habituellement une infection bénigne chez l'homme immunocompétent, même si des formes graves ou des atteintes oculaires ont été décrites. Chez les personnes immunodéprimées (SIDA, traitement immunodépresseur) et après transmission congénitale, les atteintes toxoplasmiques peuvent être sévères, voire mortelles. La transmission à l'homme se fait par consommation de viande infectée de n'importe quelle espèce homéotherme (mammifères et oiseaux) ou par ingestion des stades parasitaires (oocystes) présents dans l'environnement souillé par les fèces de félidés sauvages ou domestiques. L'épidémiologie de ce parasite est complexe puisqu'elle doit prendre en compte le comportement des diverses espèces de félidés (hôtes définitifs) et celui d'une grande variété d'espèces animales (hôtes intermédiaires) dont l'infection se fait via la préation ou le charognage, ou via un environnement souillé (eau, végétaux, sols). Cette complexité et la diversité des situations en fonction des environnements est source de la structure génétique des populations du toxoplasme associant des populations clonales et des haplogroupes témoins de recombinaisons génétiques. La distribution des haplogroupes est étroitement dépendante de la géographie. Des haplogroupes différents sont observés en Europe, en Amérique du Sud, en Asie ou en Afrique. Alors qu'il existe une très grande homogénéité génétique des souches de toxoplasme circulant en Europe, les isolats provenant d'Amérique du Sud sont particulièrement divers (génotypes atypiques) et à l'origine de cas sévères de toxoplasmose. En parallèle, chez l'homme, de plus en plus d'études font état de relations entre le génotype infectant et les manifestations cliniques. Ceci, joint aux variations géographiques dans la distribution des génotypes, amène à une nouvelle description de la toxoplasmose à travers le monde.

Les raisons de cette distribution géographique et de son maintien restent largement inconnues. L'environnement et le rôle de l'homme semblent être des facteurs clés de la diversification de ce parasite, comme l'ont démontré les travaux de l'équipe en Guyane française mettant en évidence pour des régions tropicales l'existence de structures spatiales et génétiques du toxoplasme reflétant des populations environnementales « anthropisée » et « sauvage ». Ces travaux ont aussi montré la possibilité à une échelle locale (à quelques km de distance) d'interpénétrations environnementales de souches issues des cycles sauvage et domestique avec des risques potentiels pour la santé humaine. Cette possibilité d'introgression de souches d'un environnement à un autre pourrait-elle exister à une échelle intercontinentale conduisant à l'apparition de nouveaux génotypes dans ces zones d'échanges ?

Nous proposons ici d'étudier la diversité génétique du toxoplasme dans deux régions du globe : la France et l'Afrique de l'Ouest et Centrale qui possèdent toutes deux une longue histoire marchande commune, depuis le commerce triangulaire jusqu'à nos jours. Nous nous focaliserons sur les zones portuaires des pays d'étude avec l'hypothèse selon laquelle dans les régions proches de la côte, il y aurait une interférence possible avec les génotypes européens et africains du fait des échanges commerciaux et des animaux vivants (rongeurs et animaux de rentes) débarqués des bateaux depuis les siècles derniers.

Objectif : l'objectif de ce travail est d'étudier l'influence humaine sous diverse forme (commerce, modification de l'environnement, ...) sur la structuration des populations du toxoplasme et ainsi d'estimer les possibilités d'introgression de génotypes du parasite d'une origine géographique à l'autre. Ceci permettra une meilleure évaluation des risques en santé humaine pour les régions d'études (importation / exportation de souches virulentes). Nous analyserons ainsi les échanges génétiques et la persistance de certains gènes entre des populations du toxoplasme qui sont ou ont été amenées à se rencontrer suite aux activités humaines passées et présentes.

Méthodes : Les souches de toxoplasmes seront isolées à partir d'organes d'animaux domestiques et péridomestiques préalablement trouvés positifs en sérologie toxoplasmique (rongeurs, oiseaux, chats, chiens...). L'isolement se fera chez les animaux ayant une sérologie positive pour la toxoplasmose par inoculation à la souris ou PCR directe à partir des organes broyés et digérés. Le génotypage se fera par une technique d'analyse multilocus du génome à l'aide de

marqueurs microsatellites, mise au point dans notre laboratoire. Les résultats de ce génotypage seront analysés en termes de génétique des populations en tenant compte des différents environnements étudiés.

Faisabilité : Ce travail bénéficiera d'une collaboration entre différentes équipes expertes dans le domaine de la toxoplasmose et/ou le domaine de l'écologie de la faune domestique et peridomestique (notamment rongeurs) en France et en Afrique :

- Côté français, l'UMR INSERM 1094, Neuroépidémiologie Tropicale, a été à l'origine de la découverte d'une partie de la diversité génétique du toxoplasme. Ses travaux sur le génotypage des souches de toxoplasmes lui ont permis d'être reconnu comme Centre de Ressources Biologiques pour ce parasite, et responsable du pôle souches au sein du Centre National de Référence pour la toxoplasmose. Les banques de souches disponibles pourront être utilisées pour compléter l'échantillonnage réalisé par l'étudiant dans les différentes zones d'étude.

Des travaux de thèse antérieurs ont déjà permis de mettre au point des outils de détection du toxoplasme dans l'environnement et chez les animaux, mais également de réaliser des études similaires en terme de prélèvements et d'analyses à celle envisagée ici (étude de la circulation et de la génétique des populations du toxoplasme en fonction de l'environnement réalisée en Afrique Centrale et en Amérique du Sud).

La localisation géographique du laboratoire de Limoges facilitera les échanges avec les sites de prélèvements envisagés pour la France (Bordeaux et La Rochelle). Enfin la présence d'un chercheur géographe au sein de l'équipe facilitera certaines parties des analyses spatiales.

- Le Centre de Biologie pour la Gestion des Populations (CBGP) de Montpellier a réalisé de nombreux travaux au Sénégal notamment sur l'évaluation des conséquences épidémiologiques de l'invasion en cours du rat noir et de la souris domestique en Afrique de l'Ouest. Ces équipes possèdent donc déjà des infrastructures (animalerie rongeur), des moyens humains ainsi que la logistique nécessaire aux travaux sur place au Sénégal (personnel formé et moyens de transport). Dans ce cadre différentes collaborations ont déjà été menées avec l'UMR INSERM 1094 concernant la toxoplasmose.

- En Afrique Centrale, le Centre International Médical de Franceville (CIRMF) est une structure disposant d'un fort potentiel scientifique, d'équipes travaillant sur la faune (WCS, CIRMF), d'une structure animalière importante et d'un laboratoire de biologie moléculaire. L'UMR INSERM 1094 et le CIRMF ont déjà collaboré à de nombreuses reprises et tout particulièrement sur l'isolement de souches de toxoplasme dans l'ensemble du Gabon.

- Le travail de terrain sera réalisé par l'étudiant(e) en thèse de doctorat. Ces travaux de recherche pourront se greffer aux études en cours menées par le CBGP en France et au Sénégal et le CIRMF au Gabon. Ce travail permettra ainsi à plusieurs étudiants africains de participer au projet au travers la réalisation de stages.

Références précédentes sur le thème :

- Mercier A, Ajzenberg D, Devillard S, Demar MP, de Thoisy B, Bonnabau H, Collinet F, Boukhari R, Blanchet D, Simon S, Carme B, Dardé ML. Human impact on genetic diversity of *Toxoplasma gondii*: example of the anthropized environment from French Guiana. *Infect Genet Evol.* 2011 Aug;11(6):1378-87.
- Mercier A, Devillard S, Ngoubangoye B, Bonnabau H, Bañuls AL, Durand P, Salle B, Ajzenberg D, Dardé ML. Additional haplogroups of *Toxoplasma gondii* out of Africa: population structure and mouse-virulence of strains from Gabon. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010 Nov 2;4(11):e876.
- Mercier A, Garba M, Bonnabau H, Kane M, Rossi JP, Dardé ML, Dobigny G. Toxoplasmosis seroprevalence in urban rodents: a survey in Niamey, Niger. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013 Jun;108(4):399-407.
- Ajzenberg D, Collinet F, Mercier A, Vignoles P, Dardé ML. Genotyping of *Toxoplasma gondii* isolates with 15 microsatellite markers in a single multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2010 Dec;48(12):4641-5.
- Khan A, Ajzenberg D, Mercier A, Demar M, Simon S, Dardé ML, Wang Q, Verma SK, Rosenthal BM, Dubey JP, Sibley LD. Geographic separation of domestic and wildstrains of *Toxoplasma gondii* in French Guiana correlates with a monomorphic version of chromosome1a. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Sep 18;8(9):e3182.

Expérience souhaitée/profil : Le ou la candidat(e) doit avoir suivi un cursus universitaire dans les sciences de la vie (ex : biologie des organismes), avoir de bonne connaissances en génétique des populations et plus largement en écologie. Des compétences en épidémiologie, parasitologie, biologie moléculaire seraient également appréciées. Il ou elle doit avoir un niveau d'anglais correct et posséder un intérêt particulier pour le milieu tropical, le travail de terrain et une curiosité pour la zoologie (comportement animal, diversité des espèces).

Encadrement : Directeurs de Thèse : VIGNOLES Philippe - Co/directeur : MERCIER Aurélien (MCU sur chaire mixte INSERM - Université de Limoges)

Modalités de dépôt de candidature et contact :

Le dossier de candidature doit comporter : une lettre de motivation (1 page), un CV, un résumé du master (1 page). Le dossier de candidature doit être envoyé avant le **XXXXXXX** par courriel à : philippe.vignoles@unilim.fr, aurelien.mercier@unilim.fr

Adresse : UMR 1094 – Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale

Faculté de Médecine, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges ; Tél. : +33 (0) 5 19 56 42 65