

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Mouloud MAMMERRI de TIZI-OZOU

Faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques

Département de Biologie Animale et Végétale



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master science biologiques

Spécialité : Parasitologie

THEME

**Contribution à l'étude rétrospective
pourtant sur la toxoplasmose dans la région
de Tizi Ouzou durant l'année 2018**

Présenté par :

- M^{lle} MessadTinhinane

- M^{lle} Ramdani Fatiha

Soutenue devant le jury composé de :

Présidente : M^{me} Lakabi Lynda

M.C.A, UMMTO

Promotrice : M^{me} Medjoub-Bewsaad Faroudja

Professeur, UMMTO

Examinatrice : M^{lle} Guermah Dyhia

M.A.B, UMMTO

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

Le grand merci s'adresse au bon dieu le tout puissant, de nous avoir donné la force, la volonté et la patience, et qui nous a guidé et éclairé notre chemin tout au long de notre parcours jusqu'à ce jour.

Au terme de ce travail, il nous tient à cœur d'adresser nos remerciements les plus distingués aux personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce que ce travail soit à la hauteur.

Nos remerciements vont particulièrement à :

Notre promotrice : M^{me} Medjdoub .F

Pour avoir accepté de nous encadrer et nous guider à chaque étape à la réalisation de ce mémoire.

Vous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles, vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

M^{me} Lakabi L. M. C. A à l'UMMTO.

Nous vous exprimons nos profond respect et remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce mémoire.

M^{elle} Guermah D. M. A. B à l'UMMTO.

Le grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury est pour nous l'occasion de vous assurer notre admiration et notre profond respect.

Le personnel du laboratoire microbiologie du CHU NeddirMohammed de Tizi Ouzou de nous avoir guidé tout au long de notre travail.

Nous remercions tous les membres de nos familles pour leur patience durant toutes ces années d'étude. Que toutes celles et tous ceux qui ont bien voulu nous aider d'une manière ou d'une autre dans la réalisation de ce travail acceptent le témoignage de notre profonde gratitude.

Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce modeste travail :

A mes très chers Parents : Boukhalfa et Fatma

Comment parler de moi sans parler de vous, mes chers parents je vous dois tant. Et c'est pour cette raison que je débute en vous remerciant.

Tous les mots ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être. Après tout, c'est grâce à vous que je suis qui je suis avec mes qualités et mes défauts.

Merci de m'avoir tant donnée sans attendre à recevoir

C'est à travers vos encouragements, votre soutien, que je me suis réalisée. Vous m'avez éclairé le chemin par vos conseils.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle pour toute l'affection que vous n'avez jamais cessé de me prodiguer.

Je vous aime énormément

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de ma vie

A mon Adorable et tendre Mari : Aziz

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers toi.

Ton soutien, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein.

Que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle

Tinhinane

A mes chers Frères : Agour et Slimane

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus profonds,
de mon attachement et de mon ravissement. Je vous aime énormément.*

Q'ALLAH puisse renforcer les liens sacrés qui nous unissent.

A mabelle-mère et monbeau-père : Fariza et Mourad

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous
dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, langue vie et de santé.*

A mes belles sœurs : Wiza, Tinhinane, Leticia

Et mon beau-frère : Abdellah

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon binôme : Fatiha

*Je te dédie ce travail en témoignage de ce lien unique qui nous unit. Ton amitié est précieuse
pour moi et j'espère qu'elle durera à jamais.*

*Je tiens à te remercier pour ton soutien permanent et te souhaiter une vie pleine de santé et de
bonheur*

A toute Ma famille

*Pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire
et à tous mes amies que je n'ai pas citées.*

Et

A Tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer

Merci d'être toujours là pour moi.

Tinhinane

Je dédie ce mémoire à ...

A toi mon cher père : Hamid

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire... sans jamais te plaindre. J'aimerais pouvoir rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie. Je t'aime plus que tout papa

A toi ma chère maman : Chabha

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

Sans toi je ne serai pas qui je suis aujourd'hui, tu m'as construite avec ton art d'éduquer, ton soutien et tes sacrifices.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant le chemin de ma vie et que je puisse te combler à mon tour.

Je t'aime plus que toute maman.

***A mes très chères sœurs : Nadira, Hadjira et Zahra
ainsi que leurs Maris :***

*Je vous dédie ce mémoire en témoignage de mon amour éternel et ma gratitude infinie.
Que Dieu vous prête une bonne santé et une longue vie*

A mes très chers deux frères : Toufik & Tarik et leurs femmes

*Je vous dédie ce mémoire en témoignage de mon amour éternel et ma gratitude infinie.
Que Dieu vous prête une bonne santé et une longue vie*

A mes nièces et neveux que j'aime :

Alicia, Amylia, Amira, Safia, Rayane, Amir, Aylane, Ilyane, Zinedine et Adam

*Aucune dédicace ne serait exprimée tout l'amour que j'ai pour vous, votre gaieté me comble
de bonheur.*

*Puisse dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les
plus chers.*

A tous mes chers amis(e) intimes : Sabrina & Mohammed

*Vous m'avez toujours aidé par votre soutenance, vos encouragements, vos aides
pratiques et par votre amour*

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, santé et de réussite.

A mon binôme Tinhinane

*Je te dédie ce travail en témoignage de ce lien unique qui nous unit.
Ton amitié est précieuse pour moi et j'espère qu'elle durera à jamais.
Je tiens à te souhaiter une vie pleine de santé et de bonheur.*

A toute ma famille

*Pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire
et à tous mes amis que je n'ai pas cités.*

Merci d'être toujours là pour moi.

Fatiha

Listes des figures

Numéros	Titres	Pages
Figure 01	Ultrastructure d'un tachyzoïte de <i>Toxoplasma gondii</i>	05
Figure 02	Tachyzoïtes intracellulaires en rosette.	06
Figure 03	Kyste libérant ses bradyzoïtes.	07
Figure 04	a. Oocystes de <i>T.gondii</i> non sporulés, b. Oocystes de <i>T.gondii</i> sporulés.	08
Figure 05	Représentation schématique du cycle de vie de <i>Toxoplasma</i> .	10
Figure 06	Attachement à la cellule-hôte et invasion.	12
Figure 07	Représentation schématique de la division des tachyzoïtes par endodyogénie.	14
Figure 08	Répartition des 4 groupes de protéines impliquées dans la virulence.	17
Figure 09	Activation des Toll-like Receptor par <i>T. gondii</i> .	22
Figure 10	Répartition géographique de la prévalence de la toxoplasmose dans le monde.	25
Figure 11	Adénopathie au niveau sus-claviculaire droit.	26
Figure 12	A. Macrocéphalie avec Hydrocéphalie - Calcifications intracrâniennes, B. Enfant avec Hydrocéphalie, Microphthalmie.	27
Figure 13	Atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale.	28
Figure 14	Toxoplasmose cérébrale chez un patient de 36 ans atteint du VIH. Les lésions multiples sont mises en évidence par un balayage à résonance magnétique.	29
Figure 15	Choriorétinite toxoplasmique.	30
Figure 16	Cinétique des immunoglobulines.	35
Figure 17	Sérologie toxoplasmique chez une femme enceinte immunocompétente.	38
Figure 18	Répartition géographique de la wilaya de TiziOuzou.	45
Figure 19	Automate pour analyses immunologiques.	47
Figure 20	Secteur relatif à la distribution des adultes selon leurs statuts immunitaires.	51
Figure 21	Secteur relatif à la distribution des enfants selon leurs statuts immunitaires.	52
Figure 22	Secteur relatif à la distribution des nouveaux nés selon leurs statuts	53

Liste des figures et tableaux

	immunitaires.	
Figure 23	Histogramme relatif à la distribution des patients qui ne sont pas immunisés.	54
Figure 24	Histogrammes relatif à distribution des patients immunisés.	54
Figure 25	Secteur relatif à la distribution des patients infecté en fonction du sexe.	54

Listes des tableaux

Numéros	Titres	Pages
Tableau 01	Description de la cartouche TXM.	48
Tableau 02	Norme utilisée pour le dosage des IgM.	49
Tableau 03	Description de la cartouche TXG.	50
Tableau 04	Norme utilisée pour le dosage des IgG.	50

ADHS: Agglutination Directe Haute Sensibilité

ADN: Acide désoxyribonucléique.

ARN :Acide ribonucléique.

CCL3 : Chemokine (C-C motif ligand 3).

DC : cellules dendritique.

ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay.

GAG:glycosaminoglycanes.

GM-CSF: Granulocyte-Macrophages Colony Stimulating Factor.

HD : Hôte Définitif.

HI : Hôte Intermédiaire.

IEC : cellules épithéliales intestinales.

IFI:Immuno Fluorescence Indirecte.

IFN γ : IFN- γ : Interféron gamma.

IgA : Immunoglobuline A.

IgG : Immunoglobuline G.

IgM :Immunoglobuline M.

IL : Interleukine.

IMC : complexe membranaire interne.

LCR : Liquide Céphalo Rachidien.

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinases.

MCP: Monocyte Chemotactic Protein.

MGG: May GrunwaldGiemsa.

MIP: Macrophage Inflammatory Protein.

MJ:jonction mobile.

NFKB: Nuclear Factor-Kappa B.

NKT : Natural Killer T cell.

NO:monoxyded'azote.

PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns.

PCR :Polymerase Chain Reaction.

PVE : Les extensions extra-vacuolaires de la membrane parasitophore.

RANTES: (Regulated on Activation and Normally T-cell Expressed and Secreted).

RE : réticulum endoplasmique.

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise.

SNC : Système Nerveux Central.

T. gondii:*Toxoplasma gondii*.

TAK; Activated Kinase.

TGF; Transforming Growth Factor.

TLRs: Toll-Like Receptors.

VP: Vacuole Parasitophore.

Liste des figures et des tableaux**Liste des abréviations****Introduction 1****Chapitre I: Parasite *Toxoplasma gondii***

1. Historique	3
2. Agent pathogène.....	3
2.1. Taxonomie.....	4
2.2. Morphologie	4
2.2.1. Tachyzoite	4
2.2.2. Bradyzoite	6
2.2.3. Oocyste.....	7
3. Cycle évolutif	8
3.1. Chez l'hôte définitif (chat)	8
3.2. Phase libre dans le milieu extérieur.....	9
3.3. Chez l'hôte intermédiaire	9
4. Physiopathologie	10
4.1. Invasion et la formation de la vacuole parasitophore.....	10
4.2. Maturation de la vacuole parasitophore	13
4.3. Multiplication des parasites par endodyogénie à l'intérieur de la VP.....	13
5. Mode de contamination	15
5.1. Chez l'homme	15
5.1.1. Contamination par les bradyzoïtes	15
5.1.2. Contamination par les tachyzoïtes.....	15
5.1.3. Contamination par les oocystes.....	15
5.2. Chez le chat	15
6. Réceptivités et sensibilité	15
6.1. Espèce.....	15
6.2. Âge	16
6.3. Sexe	16
6.4. Statut immunitaire	15
6.5. Mode de vie.....	16
6.6. Alimentation.....	16
6.7. Fluctuation climatique.....	17

6.8.Facteur lié au parasite.....	16
7.Virulence de <i>Toxoplasma gondii</i>	17
8.Résistance du parasite	19
8.1.Résistance des tachyzoïtes	19
8.2.Résistance des kystes	19
8.3. Résistances des oocystes	19
9.Immunité anti-toxoplasmique	20

Chapitre II : La toxoplasmose

1. Définition	24
2. Répartition géographique et prévalence	24
2.1. Dans le monde	24
2.2. En Algérie	24
3. Aspecte clinique de la toxoplasmose	25
3.1.Toxoplasmose acquise.....	25
3.2.Toxoplasmose congénitale	27
3.3.Toxoplasmose de l'immunodéprimé.....	29
4.Diagnostic.....	31
4.1. Diagnostic parasitologique	31
4.2. Diagnostic sérologique	32
4.3. Cinétique d'apparition et d'évolution des anticorps anti toxoplasme	34
4.4. Diagnostic sérologique de l'infection maternelle.....	36
5.Traitement	39
5.1. Molécules thérapeutiques	39
5.1.1. Macrolides	39
5.1.2. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique	41
5.1.3. Autre médicaments.....	42
5.2. Conduite thérapeutique	42
5.2.1.Traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte	42
5.4.2. Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé	42
6.Prophylaxie.....	43
6. 1. Prévention.....	43
6. 1. 1. Prévention primaire	43
6. 1. 2. Prévention secondaire	44

6. 1. 3. Prévention tertiaire	44
6. 2. Vaccination.....	44

Chapitre III : Matériels et méthode

1. Objectif et matériel.....	45
1.1. Objectif de l'étude	45
1.2. Description de la région d'étude	45
1.3. Période et type d'étude	45
1.4. Population d'étude.....	46
1.5. Recueil des données	46
1.6. Matériel utilisé.....	46
1.6.1. Matériel consommable	46
1.6.2. Réactifs et appareillage	46
1.6.3. Technique utilisée	47
2. Méthodes	47
2.1. Prélèvement sanguin	47
2.2. Analyse sérologique	47
2.2.1. Dosage des IgM.....	47
2.2.2. Dosage des IgG	49

Chapitre IV : Résultats et discussion

1. Résultats	51
1.1. Âge et statut immunitaire	51
1.1.1. Résultats relatif à la répartition des patients adulte selon leur statut immunitaire	51
1.1.2. Résultats relatifs à la répartition des enfants selon leurs statuts immunitaire	52
1.1.3. Résultats relatif à la répartition des nouveaux nés selon leurs statuts immunitaire	52
1.2. Résultats relatif aux effectifs des sujets enregistrés selon le sexe masculin et féminin....	53
1.2.1. Répartition des patients qui ne sont pas immunisés selon le sexe.....	54
1.2.3. Résultats relatif à la répartition des patients qui sont immunisés	54
1.2.4. Résultats relatif à la répartition des patients qui sont infectés (infection récente)	54
2. Discussion	55

Conclusion	57
-------------------------	-----------

Référence bibliographique	58
--	-----------

Résumé



Introduction

Introduction générale

La pathologie infectieuse, qu'elle soit microbienne, virale ou parasitaire, est en pleine évolution. Les maladies parasitaires sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité considérable dans le monde entier.

La toxoplasmose est une anthroponose ubiquitaire occupant une large place en médecine humaine et vétérinaire (Beachamps, 1999). Elle affecte la quasi-totalité des mammifères et diverses espèces d'oiseaux, ainsi que l'homme (Euzeby, 1984). Elle est causée par un protozoaire intracellulaire appelé *Toxoplasma gondii*. Le cycle parasitaire se déroule entre un hôte définitif (le chat ou un autre félin) et des hôtes intermédiaires (les oiseaux et tous les mammifères dont l'homme) (Yera et al., 2015).

L'homme peut se contaminer en consommant des produits souillés par des oocystes, comme des végétaux (légumes, fruits) et l'eau mais aussi par la viande contenant des kystes (Bamba et al., 2012).

La toxoplasmose est une pathologie normalement asymptomatique chez le sujet sain. La forme bénigne, la plus fréquente, caractérisée par des adénopathies, de la fièvre et une asthénie, évoque une mononucléose infectieuse (Pfister et Dromigny, 2001).

Elle peut devenir grave, essentiellement dans deux circonstances : contamination fœtale par passage Trans placentaire du parasite et dépression immunitaire (Larivière et al., 1987).

Elle affecte environ 7 à 80 % de la population mondiale, mais le pourcentage de personnes séropositives pour cette infection varie considérablement d'un pays à l'autre en fonction des conditions géo-climatiques, des groupes ethniques, des habitudes culinaires et des conditions d'hygiène (Tente et al., 2000).

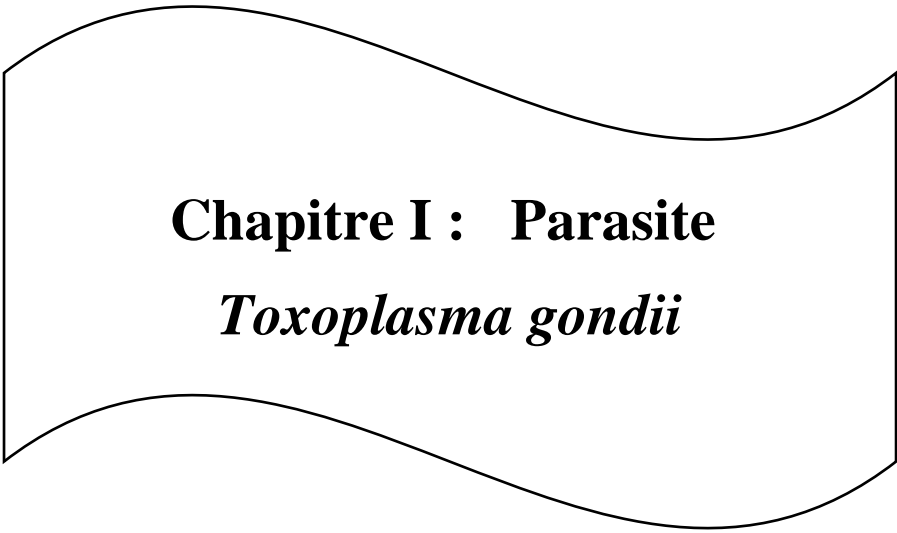
Le diagnostic de cette parasitose repose sur plusieurs techniques, essentiellement, sur des tests sérologiques (Douet, 2018).

Les objectifs de notre étude sont de déterminer la prévalence de la toxoplasmose chez toute la population dans la région de Tizi Ouzou et de connaître la population à risque.

Le travail que nous rapportons ici comporte deux parties : la première partie est consacrée aux données bibliographiques sur cette parasitose, la deuxième partie sera dédiée à l'étude expérimentale portant sur une étude rétrospective qui se définit en deux chapitres : matériel et

Introduction générale

méthodes utilisés, résultats et discussion suivie d'une conclusion complétée par des perspectives pour les travaux futurs.



Chapitre I : Parasite

Toxoplasma gondii

1. Historique

Toxoplasma gondii a été isolé pour la première fois en 1908, simultanément par Nicolle et Manceaux à l'institut Pasteur de Tunis chez un rongeur sauvage appelé *Ctenodactylus gondii*, la même année chez le lapin au Brésil par l'italien Alfonso splendore, par la suite, en 1909 le parasite est nommé *Toxoplasma gondii* à partir du mot grec toxon qui signifie croissance ou arc (Stéphanie, 2010).

Toxoplasma gondii a été retrouvé en 1923 par l'ophtalmologiste tchécoslovaque sous forme kystique dans la lésion rétinienne d'un enfant hydrocéphale atteint de Toxoplasmose congénitale et qui présentait une chorioretinite, et reconnue comme une maladie congénitale en 1939 par Wolf (Mozzotto et Procianoy, 2003).

La première étude épidémiologique commença en 1948 avec le test de lyse (Dey test) de Sabin et Feldman, En 1954 Weinman et Chandler émettent l'hypothèse de contamination par consommation des viandes mal cuites (Sabin et Feldman, 1948)

La mise au point de l'immunofluorescence indirecte en 1958 par Goldman et Kelen a simplifié la quantification des anticorps spécifiques antitoxoplasmiques (Akakpo, 1987).

Le rôle de consommation de viande dans la transmission humaine a été confirmé en 1965 par Desmonts *et al.* et découvert le pouvoir infestant des fèces du chat en 1967 par Hutchison et en 1970, Hutchison et Frenkel prouvaient l'importance du chat avec la multiplication sexuée de *Toxoplasma gondii* dans l'intestin grêle de cet animal hôte définitif (Fattouma 2012).

En 1972 confirmé définitivement par Miller, Jewell, Janitschke *et al.* mettent en évidence le rôle possible d'autres félinés dans la transmission de toxoplasme.

En 1989 Burg est le premier à publier l'application de la PCR pour la détection du toxoplasme, en prenant comme la matrice du gène B1, et depuis la PCR est proposée dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale (Messerer, 2014). Cependant, à rappeler qu'à partir de 1938 que son rôle pathogène fut reconnu (Frenkel, 1974).

2. Agent pathogène

Toxoplasma gondii est un protozoaire intracellulaire obligatoire dont la position systématique plus admise a été précisée en 1980 (Fortier *et al.*, 2000)

2.1. Taxonomie

Règne : Animal.

Embranchement : Protozoa (Goldfuss, 1918).

Phylum : Apicomplexa (Levine, 1970).

Classe : Sporozoea (Leuckart, 1979).

Sous-classe : Coccidia (Leuckart, 1979).

Ordre : Eucoccidiida (Leger et Duboscq, 1910).

Sous-ordre : Eimeridea (Leger, 1911).

Famille : Sarcocystidae (Poche, 1913).

Sous-famille : Toxoplasmatinae (Biocca, 1957).

Genre : *Toxoplasma* (Nicolle et Manceaux, 1908).

Espèce : *Toxoplasma gondii*.

Le genre *Toxoplasma* ne comporte qu'une seule espèce (Fortier et Dubremetz, 1993).

2.2. Morphologie

D'après Bouchene (2013), *T. gondii* existe sous trois formes infectieuses, selon l'hôte et le stade infectieux considérés :

- Le tachyzoïte, trophozoïte, forme proliférative intracellulaire (forme végétative) ;
- Le kyste, forme de résistance intra-tissulaire ;
- L'oocyste, forme de résistance.

2.2.1. Tachyzoïte

Le tachyzoïte (tachos = vitesse en grec) est la forme végétative qui caractérise la phase de la multiplication rapide de l'infection toxoplasmique (Dubey et al., 1998). Autre fois, appelé «trophozoïte», a la forme d'un croissant. Il mesure de 6 à 8 μm de long sur 3 à 4 μm de large. L'extrémité antérieure est effilée et l'extrémité postérieure arrondie (Sheffield et al., 1968).

Le tachyzoïte est recouvert par une paroi cellulaire enfermant une structure microtubulaire (Dubey et al., 1998). Il contient des organites très particuliers comme, le complexe apical qui est une structure caractéristique des Apicomplexa. Il est situé dans la partie antérieure du tachyzoïte et comprend un conoïde, des rhoptries, des micronèmes et des granules denses. Le conoïde en forme de tronc de cône, est constitué de structures fibrillaires enroulées en spirale. Les rhoptries, au nombre d'une dizaine, ont une forme de massue de 1 à 4 μm de long. Les granules denses sont des organites cytoplasmiques de 200 nm de diamètre

situés de part et d'autre du noyau. Leur contenu est homogène et dense aux électrons. Les micronèmes sont des organites en forme de bâtonnets, plus petits que les granules denses. Micronèmes et granules denses sont délimités par une membrane (Chiapinou et *al.*, 1984).

Le tachyzoïte contient aussi un anneau polaire, des mitochondries, un réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi, des ribosomes, des micropores, un apicoplaste et un noyau (fig.01). Le noyau est généralement situé vers l'extrémité postérieure ou dans la zone centrale de la cellule. La chromatine est distribuée dans tout le noyau et le nucléole. Le tachyzoïte se multiplie dans les cellules nucléées de l'hôte par un processus de multiplication asexuée appelée endodyogénie. Ce processus a lieu au sein d'une vacuole parasitophore (VP), aboutissant ainsi à la formation d'une structure en rosette (fig. 02) (Dubey et *al.*, 1998).

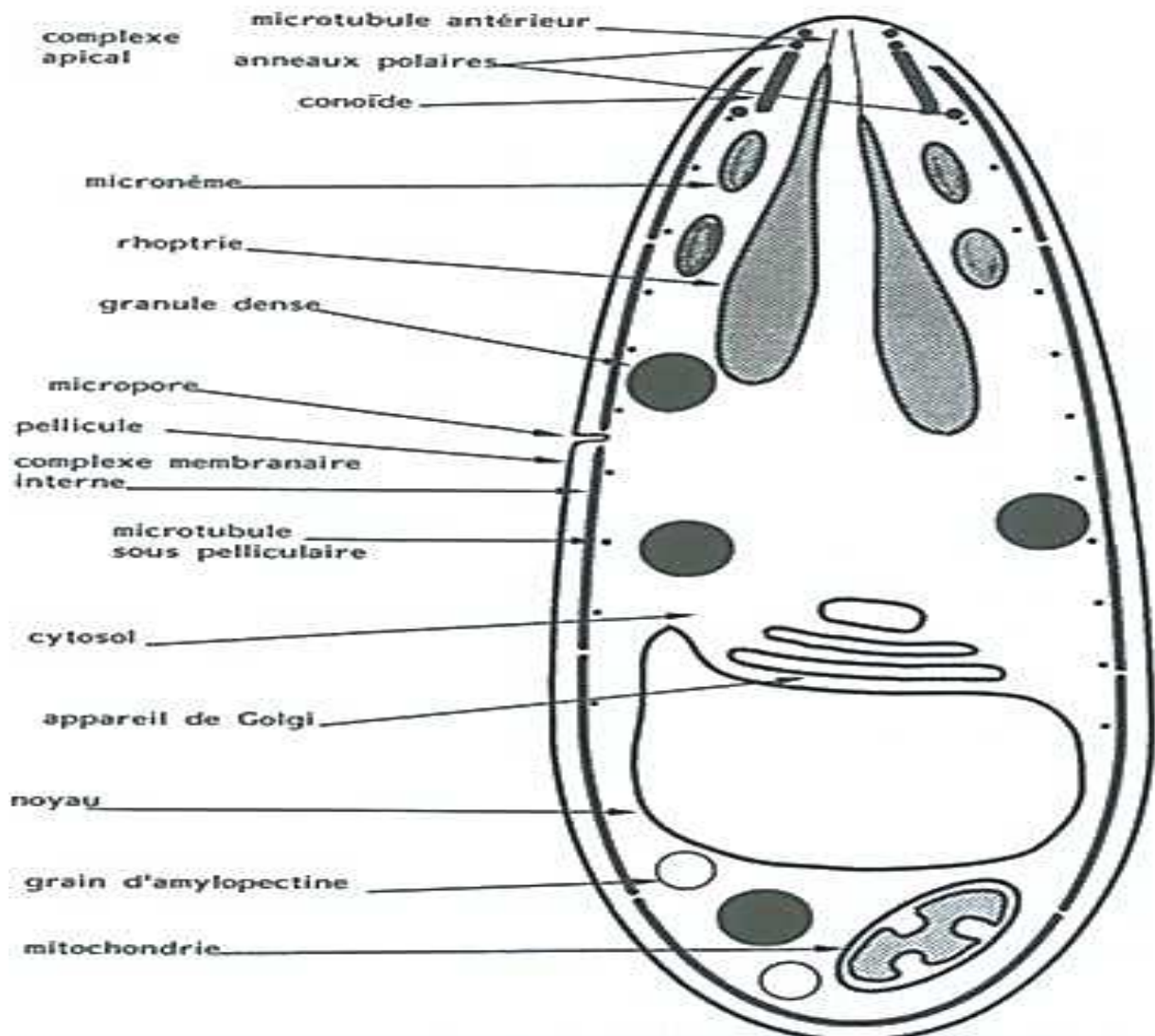


Figure 01 : Ultrastructure d'un tachyzoïte de *Toxoplasma gondii* (Chobotar et Scholtyseck, 1982).

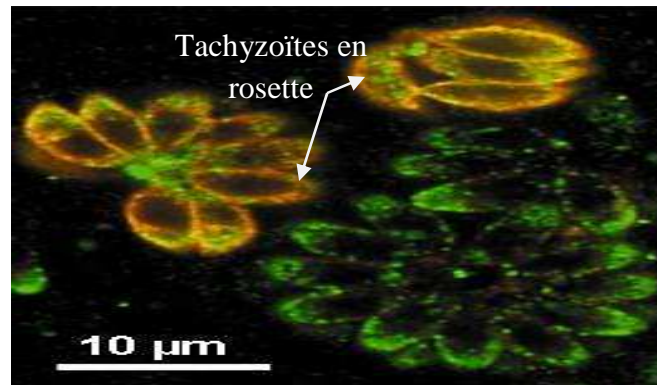


Figure 02 : Tachyzoïtes intracellulaires en rosette (Guiton, 2008)

Le tachyzoïte est très fragile dans le milieu extérieur. Il est rapidement détruit par l'acidité gastrique et par les anticorps circulants au moment de son passage d'une cellule à l'autre. Il n'est donc pas contaminant par voie orale (Pettersen, 1979). Comme il est détruit par une température supérieure à 37°C, la congélation et la dessiccation, c'est une forme fragile, mais douée d'une grande capacité de diffusion et de multiplication (Bouchene, 2003). En revanche, le tachyzoïte échappe à l'action de digestion cellulaire ce qui permet sa transformation en bradyzoïte (Priest, 2003).

2.2.2. Bradyzoïtes et kystes

Le terme bradyzoïte (brady = lent) a été proposé par Frenkel en 1973 pour décrire le stade enkysté dans les tissus (Dubey et *al.*, 1998). Les bradyzoïtes se caractérisent par une multiplication lente, marquant la phase chronique de l'infection toxoplasmique. Au cours de ce stade, les kystes persistent essentiellement dans les tissus cardiaques, musculaires, rétiens et le système nerveux central (SNC). Ils ont une forme sphérique mesurant de 10 à 200 nm de diamètre renfermant plusieurs centaines à milliers de bradyzoïtes. Le bradyzoïte résulte de l'évolution d'un tachyzoïte. Il s'en distingue par une taille plus petite et une forme plus mince, des rhoptries plus denses, un noyau sub-terminal et des granules de stockage d'amylopectine (fig. 03) (Dubey et *al.*, 1998).

La paroi du kyste dérive de celle de la vacuole parasitophore. La membrane de cette dernière présente de nombreuses petites invaginations tandis qu'une seconde couche homogène se développe sous la membrane. Les invaginations de la membrane se ramifient et certaines finissent par des bourgeons. La paroi du kyste est lisse et fine (0.5 µm), et ne contient ni glycogène ni aucun autre polysaccharide. Le kyste contient des bradyzoïtes en forme de croissant mesurant chacun 7 × 1.5 µm (Ferguson et *al.*, 1978 ; Dubey et *al.*, 1998).

Il est entouré d'une membrane épaisse, résistante, d'origine parasitaire et cellulaire qui limite considérablement l'impact des médicaments et des anticorps. Il peut persister tout

au long de la vie sans causer de désordres cellulaires ou de réponses inflammatoires, produit des antigènes entretenant ainsi l'immunité. En l'absence d'immunodépression, les anticorps sont protecteurs, limitant l'infection, mais ne sont pas capables d'éradiquer le parasite.

Les kystes ne sont pas affectés par les températures inférieures à 40°C, les enzymes protéolytiques et l'acidité gastrique (Jacobs et *al.*, 1960). Au contraire, une congélation prolongée à -12°C semble détruire les kystes. Ils sont également très sensibles au micro-onde et au rayonnement gamma. Les kystes sont donc des formes de résistance et de dissémination permettant une contamination de l'Homme par ingestion de viande infestée insuffisamment cuite (Priet, 2003).

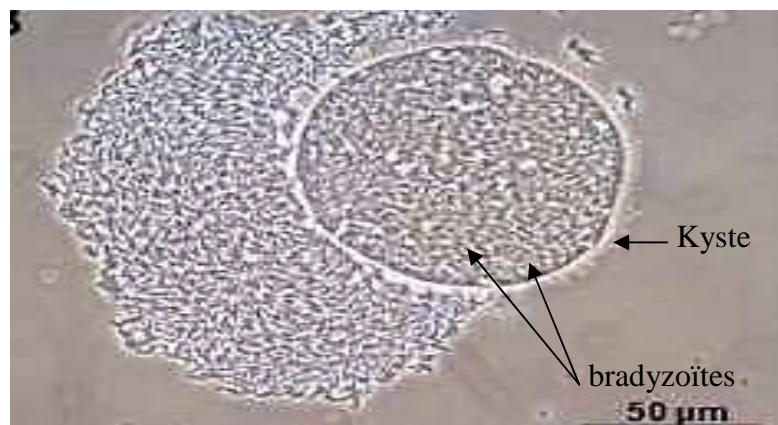


Figure 03 : Kyste libérant ses bradyzoïtes (Ngoubangoye, 2017)

2.2.3. Oocyste

L'oocyste est issu de la reproduction sexuée dans l'intestin du chat. Ovoïde, il mesure de 9 à 11 µm de large sur 11 à 14 µm de long (Ferguson et *al.*, 1978). Il est éliminé dans les fèces du chat sous forme non sporulé (immature). Il subit une maturation dans le milieu extérieur en se divisant en deux sporocystes renfermant chacun quatre sporozoïtes infectieux (fig. 04 : a, b) (Speer et *al.*, 1998). Sa sporulation nécessite de 1 à 15 jours selon le taux d'oxygénation, la température et l'humidité environnante (Ferguson et *al.*, 1978). Les oocystes non sporulés ont une structure sphérique de 10 à 12 µm de diamètre, alors que la forme sporulée mesure de 11 à 13 µm (Dubey et *al.*, 1998). L'oocyste sporulé (mature) est résistant aux conditions extérieures grâce à la structure complexe de sa paroi. Elle est constituée de couches distinctes, extrêmement résistantes aux agressions physiques et chimiques (Speer et *al.*, 1998). L'oocyste n'est pas détruit par le froid et l'acidité gastrique, mais il est sensible à la chaleur (température supérieure à 60°C) ainsi qu'à la dessiccation. Il est détruit par le formol et l'ammoniaque en solution à 0.3% (Nicolas et *al.*, 1993).

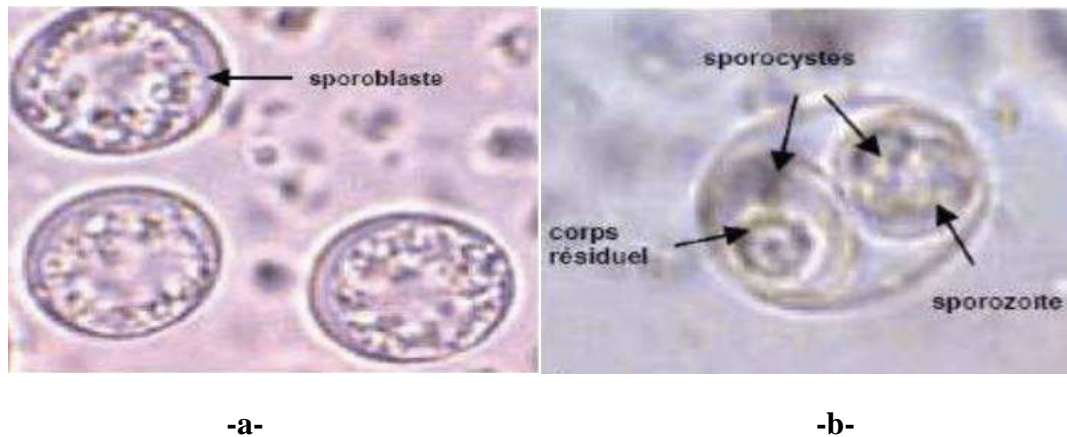


Figure 04 : a. Oocystes de *T.gondii* non sporulés, b. Oocystes de *T.gondii* sporulés (Afssa, 2005).

3. Cycle évolutif

D'après Bouchene (2013), le cycle de développement du toxoplasme se déroule en trois étapes :

- Une première étape chez le chat et les félidés (hôtes définitifs : HD), c'est la phase coccidienne ;
- Une deuxième étape dans le sol ou phase libre ;
- Une troisième étape, chez les mammifères, oiseaux (hôtes intermédiaires : HI) avec une phase végétative ou proliférative, suivie d'une phase d'enkystement.

3.1. Evolution chez l'hôte définitif : le chat (cycle intestinal)

Cette phase coccidienne se déroule dans l'intestin grêle, avec les deux modes de multiplication, asexuée ou schizogonique et sexuée ou gamogonique.

3.1.1.Cycle asexué :

La schizogonie commence après l'ingestion de l'oocyste mûr ou du kyste par le chat. Sous l'effet des phénomènes physico-chimiques de la digestion, les parasites (sporozoïtes ou bradyzoïtes) vont être libérés et vont pénétrer dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle, leur noyau va se diviser pour donner un schizonte, libérant plusieurs mérozoïtes. Ces mérozoïtes libérés après destruction de la cellule hôte vont alors pénétrer dans des cellules épithéliales non parasitées et le cycle recommence plusieurs fois.

3.1.2.Cycle sexué :

La gamétogonie ou gamogonie a lieu après plusieurs schizogonies, certains mérozoïtes vont alors se transformer en éléments sexués ou gamétocytes mâles et femelles dont la

fécondation conduit à la formation d'un zygote qui s'entoure d'une coque épaisse, pour devenir oocyste, rejeté dans les excréments du chat.

Un seul parasite peut libérer plusieurs millions d'oocystes. Un seul chat peut éliminer pendant 7 à 15 jours des centaines de milliers d'oocystes dans le sol (Bouchene, 2003).

3.2. Phase libre : la sporulation

Dans le sol, l'oocyste immature va sporuler pour donner un oocyste sporulé qui est la forme infectante. L'oocyste sporulé peut être ingéré par un autre chat, il s'agit de cycle court ; ou par un hôte intermédiaire, c'est le cycle long (Bouchene, 2013).

3.3. Développement chez les hôtes intermédiaires

Les hôtes intermédiaires sont nombreux : ils comprennent l'Homme et tous les homéothermes carnivores et omnivores (Ferguson et *al.*, 1989).

3.3.1. Phase proliférative

Chez les hôtes intermédiaires, l'infection se fait essentiellement par voie orale, après l'ingestion soit des oocystes mûres provenant d'aliments souillés, soit des kystes contenus dans des viandes infestées peu ou pas cuites.

Après digestion de la paroi des oocystes ou des kystes dans l'estomac et le duodénum, les formes parasitaires infectieuses, sporozoïtes ou bradyzoïtes, sont libérés et se différencient rapidement en tachyzoïtes. Ceux-ci se disséminent dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique, ce qui correspond à la phase aiguë de la maladie, capables d'infecter tous les types cellulaires. Les tachyzoïtes gagnent les différents tissus tels que les muscles et le système nerveux central. A l'intérieur des cellules, le parasite se multiplie par endodyogénie, processus au cours duquel deux cellules filles se transforment à l'intérieur de la cellule mère.

La cellule hôte est ensuite lysée, libérant les tachyzoïtes. Cette forme est également capable d'infecter le fœtus en cas de contamination primaire d'une femme au cours de la grossesse (Coppin et *al.*, 2003).

3.3.2. Phase d'enkystement

Cette courte phase proliférative est rapidement contrôlée par le système immunitaire de l'hôte et aboutit à la formation de kystes (fig.05) localisés dans des organes les moins accessibles par le système immunitaire (les muscles, le système nerveux central, les yeux, les testicules) (Coppin et *al.*, 2003).

L'ingestion des muscles ou viscères parasités est responsable de la contamination du chat et autres félinés le cycle complet est alors terminé (Bouchene, 2003).

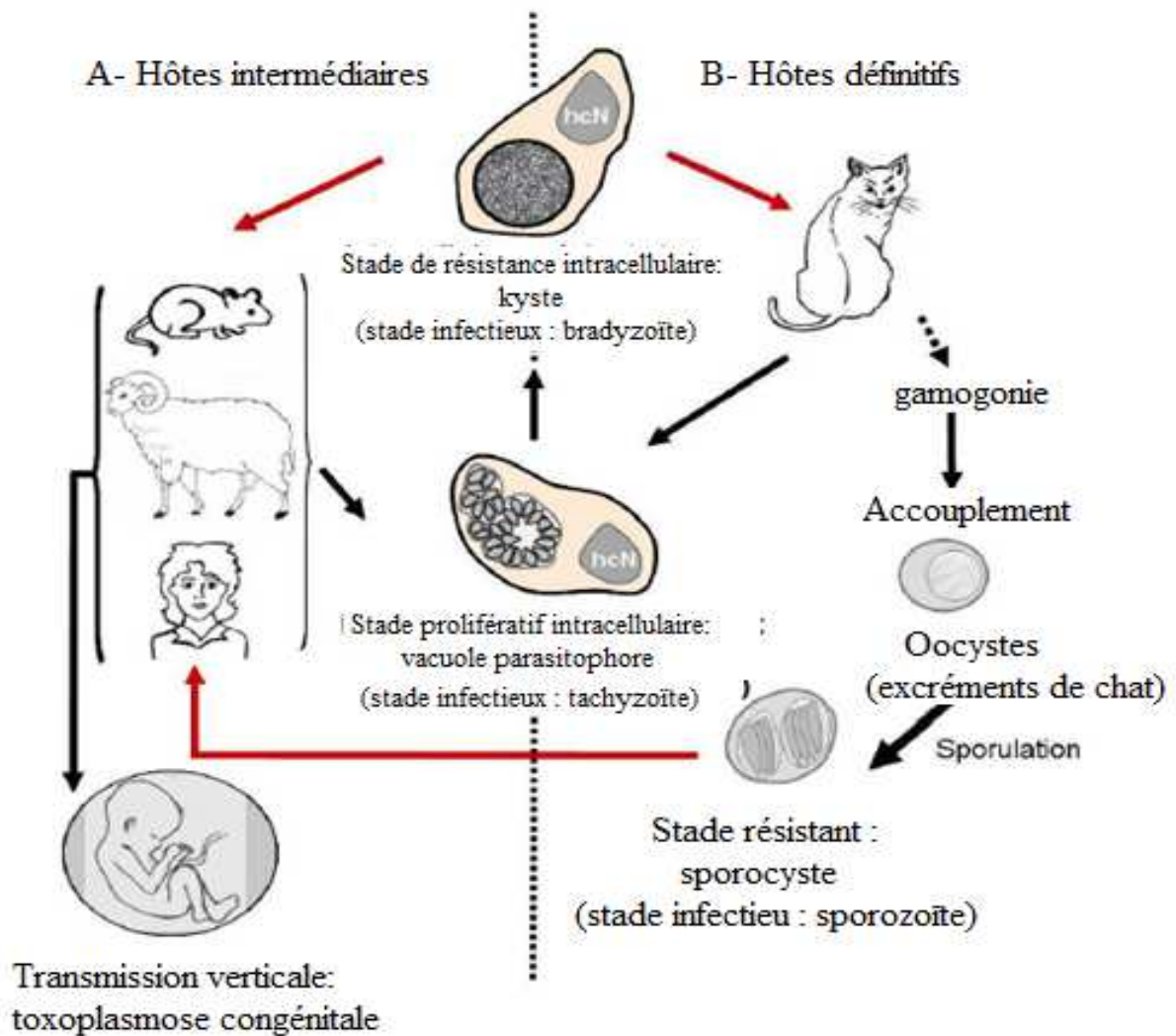


Figure 05 : Représentation schématique du cycle de vie de *Toxoplasma* (Mercier et al., 2010).

4. Physiopathologie

La physiopathologie comporte plusieurs étapes du développement du parasite à l'intérieur de la cellule hôte.

4.1. Invasion et formation de la vacuole parasitophore

La dissémination des Tachyzoïtes vers les différents organes se fait par voie hématogène via les cellules mononuclée, en tant que parasite intra cellulaire obligatoire le processus de l'invasion d'une cellule-hôte par *T. gondii* est diffère fondamentalement de l'endocytose ou de la phagocytose induite par des pathogènes intracellulaires comme le parasite *Trypanosoma cruzi*, les virus, ou certaines bactéries (Finlay et Cossart ,1997 ; Sibley et Andrews, 2000).

L'invasion est un phénomène actif nécessite moins de 30 second qui aboutit à la création d'une vacuole parasitophore dans laquelle le parasite va pouvoir se multiplier(Black et Boothroyd, 2000 ; Lebrun et *al.*, 2007).

4.1.1. Attachement à la surface de la cellule-hôte

L'invasion initiée par l'attachement du parasite à la surface d'une cellule-hôte, le contact avec la cellule hôte est établi de manière transitoire par des antigènes de surface du parasite (les protéines SAG) (Heetal.,2002).

Ces protéines reconnaissent les glycosaminoglycanes (GAG) présents à la surface de la cellule hôte, les différentes protéines SAG impliquées sont capables de reconnaître différents types de GAG, ce qui pourrait expliquer le fait que le parasite soit capable d'envahir les différents types cellulaires (Carruthers et Boothroyd, 2007).

Le contacte déclenche la sécrétion des micronèmes (protéines MIC) à la surface du parasite, par le biais du cou des rhoptries avec lequel elles fusionnent (Carruthers et *al.*, 1999 ; Alexander et *al.*, 2005).

Les protéines sécrétées servent de ligands d'une part qui reconnaissent la machinerie de motilité du parasite, et d'autre part qui reconnaissent la surface de la cellule-hôte, L'attachement par les protéines MIC permet au parasite d'initier un mouvement et une réorientation qui résulte la juxtaposition du conoïde du parasite et de la membrane de la cellule-hôte (fig.06) (Dubremetz et *al.*, 1993, Carruthers et Sibley, 1997).

4.1.2. Formation de la vacuole parasitophore

Après l'attachement apical et avant la pénétration du parasite, les rhoptries déversent le contenu de leur partie bulbe composé : de lipides et de protéines (protéines ROP) organisés en vésicules multi lamellaires, ces dernières fusionnent avec la membrane plasmique et sont retrouvées en partie dans le cytoplasme de la cellule hôte, aucune preuve formelle du rôle des rhoptries dans la formation de la VP, leur sécrétion être le facteur qui déclenche la déformation de la membrane plasmique (Håkansson et *al.*, 2001).

Sous l'action du parasite la membrane plasmique s'invagine, formant petit à petit la VP, lorsque l'entré complètement dans la cellule le parasite s'immobilise et la vacuole se ferme à son extrémité postérieure(Suss-Toby et *al.*, 1996).

La membrane délimitant de la VP est donc initialement formée à partir de la membrane de la cellule-hôte (fig.06), modifiée par la sécrétion du contenu lipidique et protéique des rhoptries (Saffer et *al.*, 1992).

4.1.3. Sélection des protéines de la cellule-hôte au cours de l'invasion

La sécrétion de la protéine de rhoptries et de micronèmes formés des complexes macromoléculaires, forment un anneau de jonction entre le parasite et la cellule-hôte, appelé jonction mobile (MJ) (fig. 06)(Alexander et al., 2005).

Au niveau de cette jonction déroule un mécanisme de tri moléculaire qui permet de sélectionner les molécules d'origine cellulaire qui vont passer dans la membrane de la VP, ce système lui permet d'éviter la dégradation par l'appareil endolysosomal de la cellule hôte. la membrane vacuolaire exclue les protéines membranaires de la cellule hôte qui sont impliquées dans ces processus (pompes à protons, protéines de fusion vésiculaire) ainsi que les protéine MIC présentes à la surface du parasite (La VP formée est un compartiment d'origine mixte : cellulaire et parasitaire) (Mordue et al., 1999, Charron & Sibley, 2004).

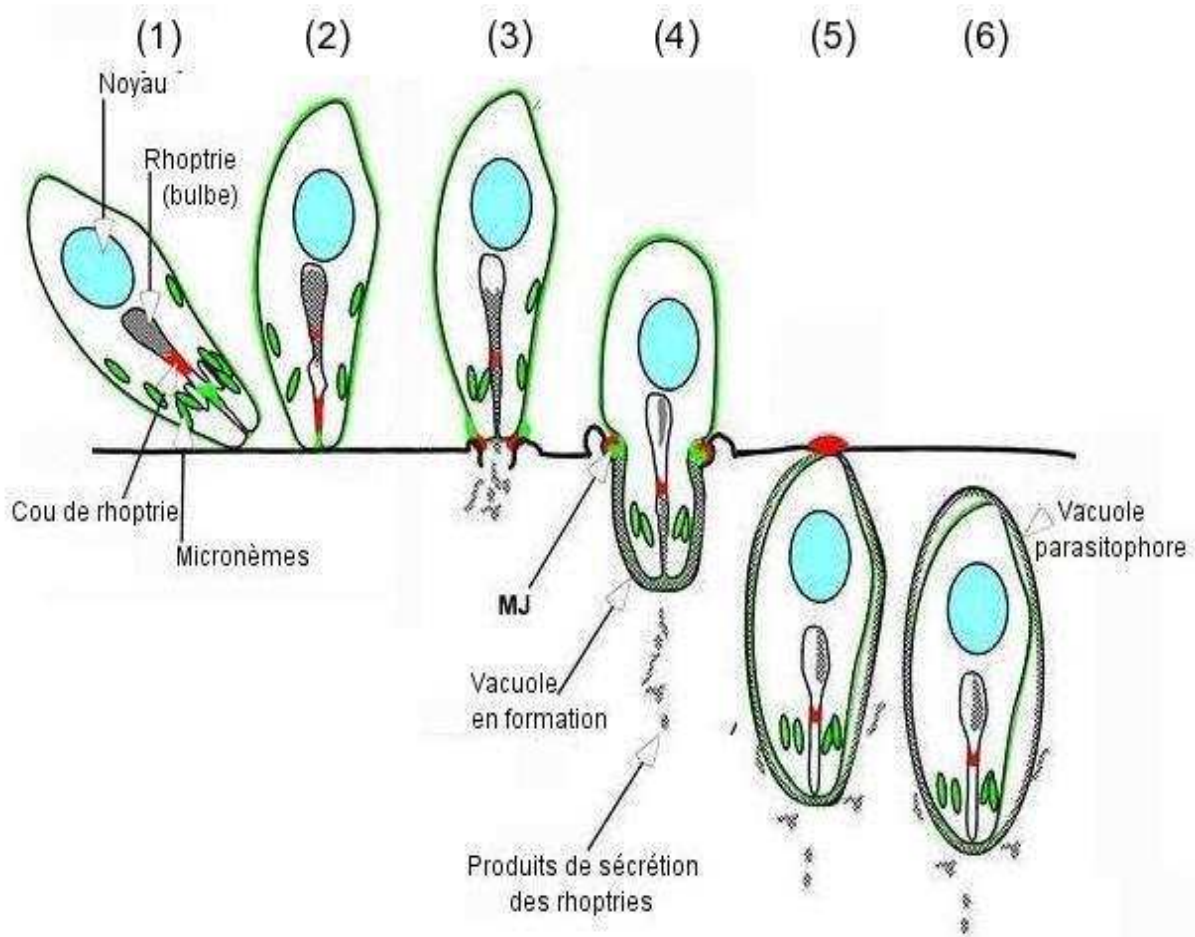


Figure 06 :Attachement à la cellule-hôte et invasion(Alexander et al., 2005) : (1)Les protéines des micronèmes et du cou des rhoptries sont sécrétées à la surface du parasite lorsque le contact (parasite- cellule hôte), permettant (2) l'association serrée et la réorientation du parasite (3) bulbe des rhoptries est alors sécrété leur contenu à son tour. Dans la zone de contact entre le parasite et la cellule-hôte se forme (MJ). (4) La propulsion de parasite dans la cellule-hôte, par invagination de la membrane plasmique, la VP se forme. (5) Le parasite est complètement rentré dans la vacuole. (6) celle-ci se referme en relâchant le complexe de jonction mobile.

4.2. Maturation de la VP : sécrétion des granules denses.

Par un mécanisme inconnu, la VP nouvellement formée migre vers le noyau, les granules denses libèrent leur contenu dans la zone subapicale en fusionnant avec la membrane plasmique du parasite, ainsi que les protéines sécrétées (protéines GRA et les protéines des rhoptries (protéines ROP), impliquées dans les événements de maturation de la vacuole. Dubremetz et *al.*, 1993),

4.2.1 Association de la VP au cytosquelette de la cellule-hôte

La VP s'associe rapidement au microtubules et filaments intermédiaires du cytosquelette de l'hôte (Halonen et Weidner, 1994, Melo et *al.*, 2001).

Les microtubules de l'hôte semblent se réorganiser autour de la VP et le cytosquelette de la cellule hôte est fortement remodelé lors de l'invasion, et le centrosome y être recruté (Coppens et *al.*, 2006).

Les extensions extra-vacuolaires de la membrane (PVE) a été observées lorsque les premières études des protéines de GD par immunofluorescence, mais la fonction et la nature exacte de ces extensions membranaires restent à déterminer (Dubremetz et *al.*, 1993 ; Coppens et *al.*, 2006).

Plus que des extensions typologiquement inverses, a été observées l'invagination de la PVM sous tendues par des microtubules de la cellule-hôte ainsi la formation des structures tubulaires membranaires, appelées HOSTs (pour Host Organelles Sequestering Tubules) a une fonction de transport de type endocytique (Coppens et *al.*, 2006).

4.2.2. Association de la VP à des organites de la cellule-hôte

Après l'invasion, la VP recrute des portions du réticulum endoplasmique lisse (RE) et des mitochondries de la cellule hôte, l'association PVM-organite est établie rapidement et n'augmente pas avec le temps de résidence intracellulaire (Magno et *al.*, 2005; Sinai et *al.*, 1997).

L'association de la PVM et RE semble essentielle pour le développement intracellulaire du parasite et pourrait permettre le détournement d'acides gras et /ou de lipides (cholestérol et choline) de la cellule infectée pour lesquels le parasite est auxotrophe (Nakaar et *al.*, 2003 ; Coppens et *al.*, 2000).

4.3 Multiplication des parasites par endodyogénie à l'intérieur de la VP

Une fois le parasite installé ayant établi des connections métaboliques avec la cellule hôte, le tachyzoïte (forme proliférative principale de *T. gondii*) entame des cycles de réplication par un processus appelé endodyogénie, (fig. 07) et se multiplie 3 à 4 fois par 24 h

qui permet la formation, à l'intérieur de chaque parasite, de deux cellules filles, grâce à la réplication des chromosomes suivie d'une mitose et d'une duplication des organites parasitaires (Pelletier *et al.*, 2002).

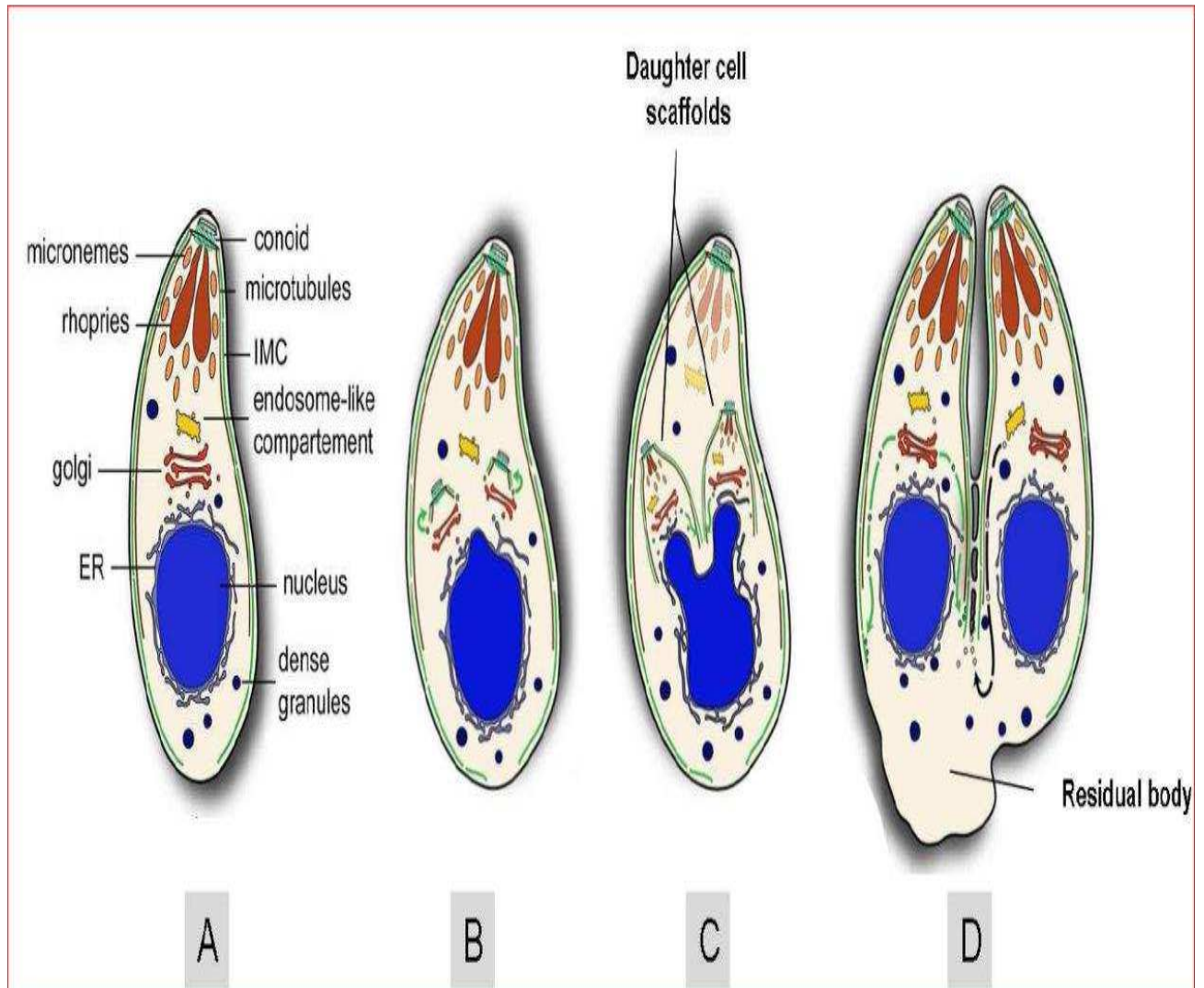


Figure 07 : Représentation schématique de la division des tachyzoïtes par endodyogenèse, (A) le parasite commence à se diviser. (B) Les deux IMC fils contiennent déjà l'appareil de Golgi et l'apicoplaste divisés, ainsi que les rhoptries et les micronèmes immatures. (C) Le noyau de la cellule mère avec le RE, commence à s'étendre et à envahir l'échafaudage des deux cellules filles. (D) A la fin du processus d'endodyogenèse, les deux cellules filles restent attachées par ce qu'on appelle le corps résiduel de division (residual body) qui contient les restes de la mitochondrie, du RE, des micronèmes et des rhoptries de la cellule mère, Adapte (Agop-Nersesian *et al.*, 2010).

5. Mode de contamination

5.1. Chez l'homme

Il existe trois voies de transmission : contamination par les bradyzoïde, contamination par les tachyzoïte et contamination par les oocystes.

5.1.1. Contamination par les bradyzoïtes

Elle se fait lors d'ingestion de viandes crues ou insuffisamment cuites. Les principales viandes à risque sont la viande bovine, ovine, ou chevaline.

Les kystes sont aussi responsables de la contamination lors d'une greffe d'organe (greffon contaminé). Il faut que le donneur soit une sérologie de la toxoplasmose positive et le receveur, une sérologie négative (Jourdy, 2014).

Les kystes n'étant détruits que par une cuisson de la viande à 67°C ou une congélation inférieure à -12°C pendant 3 jours au moins (Messerer, 2015).

5.1.2. Contamination par les tachyzoïte

Les tachyzoïtes ne sont donc pas infectants par voie orale mais le sont par voie sanguine, par passage du placenta, pour le fœtus dans le cadre de la toxoplasmose congénitale. C'est également le tachyzoïte qui est responsable des très rares cas de transmission par transfusion, possible si le donneur était en pleine phase de parasitémie (Jutard, 2016).

5.1.3. Contamination par les oocystes

Ingestion d'aliments souillés par les selles de chat (Belkaid et al., 1992). Et une hygiène insuffisante après le contact avec la litière du chat (Bedib et Mekliche, 2017).

5.2. Chez le chat

Le chat se contamine très jeune, dès qu'il commence à chasser. L'infestation peut se faire par l'ingestion de kystes musculaires, cérébraux ou viscéraux d'hôtes intermédiaires infectés (rongeurs, oiseaux, lagomorphes,...).

Ils peuvent également se contaminer en ingérant des oocystes disséminés dans l'environnement (Vitoux, 2014).

6. Réceptivité et la sensibilité

La réceptivité de *T. gondii* est la capacité à héberger et multiplier dans la cellule hôte, et sa sensibilité se traduit par le fait que l'infection a une traduction clinique (Dubey, 1995 ; Boisson, 2002).

6.1. Espèce

Les différentes études de séroprévalence, démontrent que différentes espèces-cibles de *T. gondii* ne sont pas toutes réceptives, la prévalence est plus élevée chez le mouton, la chèvre

et le porc par rapport aux autres animaux domestiques : bovins, volailles et chevaux, qui sont donc moins réceptifs (Tenter, 2000 ; Afssa, 2005).

De même, il existe aussi une différence de sensibilité selon les espèces considérées : le rat adulte est moins sensible que la souris adulte (Afssa, 2005).

6.2. Âge

L'âge semble influencer la sensibilité des hôtes à la toxoplasmose, les adultes animaux sont les moins sensibles que les jeunes et bien connus chez le raton nouveau-né, le chiot, l'agneau et le porcelet (Tenteret *al.*, 2000).

Chez l'homme la toxoplasmose post natale, spontanément acquise est le plus souvent observée à l'âge de 20 ans (Afssa, 2005).

Chez le chat, l'infestation ne se fait pas la prédation et au carnivorisme pendant l'âge de 3 – 4 mois les chatons deviennent de réservoir de parasite (Boisson, 2002).

6.3. Sexe

Le sexe ne semble pas jouer de rôle majeur direct, aucune différence significative n'ayant été démontrée dans les études de prévalence (Liesenfeldt *al.*, 2001).

6.4. Statut immunitaire

Différents facteurs endogènes ou exogènes peuvent déprimer le système immunitaire qui joue un rôle primordial dans la lutte contre la multiplication des tachyzoïtes et empêcher le passage de la phase aiguë de l'infection à la phase latente chronique ou phase kystique (Lappin, 1992).

Une étude expérimentale a montré que les signes cliniques de la toxoplasmose étaient plus sévères chez le chat immunodéprimé, co-infecté par le virus de la leucose féline (FeLV) ou de l'immunodéficiência féline (FIV), cependant une infection par des rétrovirus n'entraîne pas une réactivation d'une infection antérieure (Davidson, 1993).

6. 5. Mode de vie

Les chats qui restent à l'intérieur ou ceux qui peuvent sortir mais n'ont pas la possibilité de chasser (oiseaux, rongeurs) sont moins exposés au parasite que les chats sauvages et ceux qui vivent dehors ou qui ont la possibilité de sortir et de chasser (Boisson, 2002).

6. 6. Alimentation

Parmi les facteurs de risque le plus important la consommation de viandes mal cuites ou crues surtout la viande de mouton, viennent ensuite la consommation de crudités mal lavées et une mauvaise hygiène des mains (Dubey, 2002).

6.7. Fluctuations climatiques

Des études chez l'homme ont montré que les séroprévalences étaient moins élevées dans les régions à climat froid et sec que dans les régions à climat chaud et humide, ceci s'explique en partie par la résistance des oocystes dans ces conditions (Afssa, 2005).

6.8. Facteur lié au parasite

La quantité de parasites infectants, la nature de la souche, le stade parasitaire infectant et le mode de contamination jouent probablement un rôle important dans la sensibilité des chats à l'infection toxoplasmique (Afssa, 2005).

7. Virulence du *Toxoplasma gondii*

Chez l'homme

Chez l'homme, l'expression de la virulence est un phénomène complexe, autres facteurs pouvant affecter la pathogénicité de *T. gondii*. L'expression pathogène est le résultat de l'interaction entre des facteurs parasites et déterminants de l'hôte (Maubon et al., 2010).

7.1. Facteurs de virulence dans la cellule hôte :

Les protéines impliquées dans la virulence se distribuent différemment dans la cellule hôte (fig. 08).

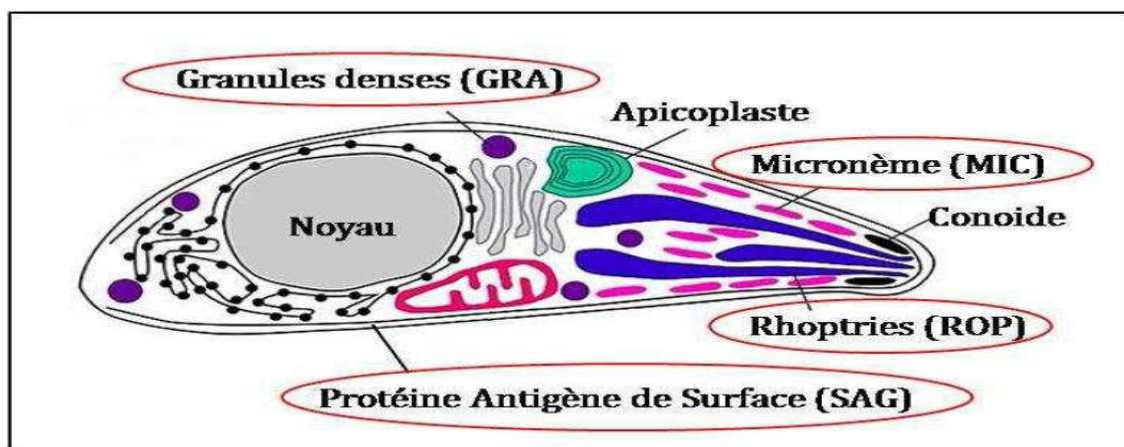


Figure 08 : Répartition des 4 groupes de protéines impliquées dans la virulence (Ajika et al., 2001).

7.1.1. Protéines des granules denses

Les granules protéiques denses (GRA) de *T. gondii*, Protéines sécrétées exprimées par les tachyzoïtes, mais aussi par les bradyzoïtes, suite à la formation de parasitophore vacuole (Nam, 2009).

GRA c'est une famille avec 25 protéines : GRA1 à GRA25 (Mercier et Cesbron-Delauw, 2015), mais parmi les plus essentielles : GRA1 et GRA3.

- GRA1 est une protéine sécrétée dans la vacuole parasitophore favorise la croissance des parasites, elle possède également des propriétés de fixation du Ca^{2+} , ce qui permet la libération de calcium intracellulaire dans les macrophages, ce qui indique une réponse réduite système immunitaire chez l'hôte (Lin et *al.*, 2010).

- GRA3 pourrait être une protéine transmembranaire de la vacuole parasitophore, il est lié à une protéine membranaire qui module le calcium trouvée sur le réticulum endoplasmique de la cellule hôte (Bram et Crabtree, 1994).

Cela se produit par une modification de la concentration de calcium intracellulaire, ce qui entraîne la limitation de l'apoptose cellulaire et la survie à long terme des parasites à l'intérieur de cette cellule (Fenget *al.*, 2002).

7.1.2. Protéines des rhoptries

Les protéines des rhoptries sont nommées différemment selon leur localisation au sein des rhoptries: soit au niveau du bulbe postérieur (ROP), soit au niveau du canal antérieur (RON), ces protéines sont principalement excrétées pendant la pénétration des parasites dans la cellule hôte.

(ROP) de la famille *T. gondii* comprend un ensemble de 34 gènes activés par kinase et 10 gènes " Pseudokinase " dépourvues de domaine d'activité kinase après insertion ou des suppressions (Peixoto et *al.*,2010).

OP18 est une sérine / théonine kinase qui est émise dans la cellule et reste attachée à la membrane vacuole parasitophore, l'activité kinase inactive directement Phosphorylation des triphosphatases guanine (GTPases) pour l'immunité de l'hôte également liées à l'immunité protégeant la membrane de la vacuole parasitophore (Fentress et *al.*, 2010).

ROP16 est une tyrosine kinase, libérée dans le cytoplasme de la cellule hôte, son activité dans la kinase permet la phosphorylation directe du transducteur et de l'activateur de signal pour la transcription (Signal Transducer and Activator of Transcription) (Saeijetal. 2007; Yamamotoetal.,2009).

ROP38 est une pseudokinase qui interfère dans la programmation de lamodulationTranscription des cellules hôtes et profils d'expression des gènes (Peixoto et *al.*, 2010).

Et bien que cette protéine a un rôle limité dans la virulence des souches, elle est essentielle indiquant une infection latente (Fox et *al.*, 2016).

7.1.3. Protéines du micronèmes

Les protéines micronèmes (MICs) sont sécrétées lors du contact avec le parasite et cellule hôte et favoriser l'adhésion en identifiant les récepteurs membranaires de la cellule hôte (Jewett et Sibley, 2003; Carruthers et Boothroyd, 2007).

MIC1 est un adhésif soluble qui joue un rôle important dans la fixation cellulaire pendant l'infection précoce, il se lie à un autre adhésif soluble (MIC4) formant un complexe reprenant la protéine transmembranaire MIC6-MIC6, ce complexe permet l'attachement du parasite à la surface de la cellule hôte (Cerede et *al.*, 2005).

7.1.4. Protéines antigéniques de surface

Les protéines de surface antigéniques (SAGs) font partie de la super famille des antigènes de surface parasitaires, fixés à la membrane par groupes Glycosylphosphatidylinositol (GPI), leur rôle est la stabilisation de l'ancrage du Parasite sur les cellules hôtes (Dzierszinski et *al.*, 2000).

SAG1 est un antigène de surface majeur de 30 kDa impliqué dans la reconnaissance ainsi que la réponse immunitaire chez l'hôte, et une principale cible, car la majorité des anticorps pendant l'infection est réactive contre SAG1 (Wang et Yin, 2014).

SAG3 est une protéine de 43 kDa et a une structure identique à SAG1. Néanmoins, SAG3 participe à la reconnaissance et à l'attachement des parasites aux cellules hôtes au moyen de la fixation des protéoglycanes aux d'héparane sulfates (HSPG) (Jacquet et *al.*, 2001).

8. Résistance du parasite

8.1. Résistance des tachyzoïtes

Les tachyzoïtes sont fragiles et détruites à 45°C et par le suc gastrique (Belkaid et *al.*, 1992). Ils sont également très fragiles dans le milieu extérieur (Alerte.2008) et ils sont détruits par l'eau pure, mais peuvent persister plusieurs jours dans des liquides physiologiques comme le lait à 4°C où ils sont détruits par la pasteurisation (Afssa, 2005).

8.1. Résistance des kystes

Les kystes tissulaires sont tués par la congélation (minimum -12°C pendant trois jours) ou la cuisson (à 65°C) (Alerte.2008) et ils sont résistants à l'acide chlorhydrique gastrique (Jourdy, 2014). Leur infectiosité est maintenue pendant 2 heures en milieu très acide (Afssa, 2005).

8.2. Résistance des oocystes

Les oocystes sporulés sont tués par une température de 60°C appliquée pendant 1 minute ; une congélation, même à -20°C, est insuffisante pour inactiver complètement les

oocystes, ce qui rend la congélation inapplicable pour garantir la non infectiosité des végétaux. Ils résistent longtemps en milieu très acide et en milieu alcalin (Afssa, 2005).

Ils survivent préférentiellement dans des milieux humides plutôt que secs. Ils sont résistants à la majorité des détergents usuels, dont l'eau de Javel (Alerte, 2008).

9. Immunité anti-toxoplasmique

La réponse immunitaire au cours de l'infection par le parasite *T. gondii* est très complexe. Ceci est en grande partie, dû à la capacité du parasite à infecter tous les types cellulaires des différents organes, ce qui entraîne une réaction immunitaire tissu-spécifique. D'une façon générale, chez un sujet immunocompétent, la primo-infection par cette espèce induit une réponse immunitaire protectrice probablement liée à la persistance de kystes dans les tissus (Bittame, 2011).

L'infection donne lieu, à une réponse innée suivie par une importante réponse adaptative de type lymphocyte T helper (Th1) qui aboutit à une protection à long terme contre une éventuelle réinfection (Guiton, 2008).

Etant donné que l'infection par *T. gondii* se fait le plus souvent par voie orale, la réponse immunitaire débute localement, dans la muqueuse digestive et plus particulièrement, dans l'épithélium intestinal qui constitue la première barrière de défense de l'hôte. Après ingestion de viandes parasitées, les bradyzoïtes contenus dans les kystes sont libérés dans l'intestin. Ils se différencient en tachyzoïtes qui gagnent l'épithélium intestinal et infectent les entérocytes. Ces derniers secrètent des chimiokines et des cytokines qui attirent les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques immatures (iDC).

Les neutrophiles commencent à phagocyter les parasites. Ils libèrent aussi des chimiokines (CCL3 et CCL4) et des cytokines (IL-12) qui à leur tour, attirent des iDC, des macrophages et des lymphocytes T. Les neutrophiles aident à la maturation des iDC, via l'activation par le TNF- α .

Bien que les neutrophiles, les macrophages et les iDC secrètent tous de l'IL-12, les cellules dendritiques matures (mDC) constituent la source la plus importante de cette cytokine dans le cadre de l'infection par *T. gondii*. Les mDC jouent également un rôle central dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T et dans l'évolution vers une réponse adaptative de type Th1 et la production d'IFN- γ .

A leur tour, les macrophages sont les cellules les plus importantes lors de la phagocytose.

Ils jouent un rôle crucial pour limiter la dissémination du parasite. L'interaction entre les macrophages et les antigènes parasitaires provoque l'induction de la production de TNF- α , qui

avec l'IFN- γ produit par les Natural killers (NK) et les lymphocytes T, induit la production massive de molécules toxiques et réactives comme les intermédiaires réactifs de l'oxygène(ROI) et du nitrogène (RNI), molécules qui permettent de détruire les parasites. L'IL-12 et l'IL-18 produites par les macrophages stimulent les cellules NK à produire de l'IFN- γ à moduler leur cytotoxicité, tandis que l'IL-18 et l'IL-15 produites par les anthérocytes, induisent la prolifération des cellules NK.

La sécrétion de CCL3 et de CCL4 par les anthérocytes attire également les lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) qui deviennent cytotoxiques pour les anthérocytes infectés. Les IEL produisent des cytokines anti-inflammatoires comme le TGF- β et l'IL-10. Ces deux cytokines permettent de limiter les dommages inflammatoires causés aux cellules de l'hôte par la réponse immunitaire contre *T. gondii* (MILLER et al., 2009).

L'immunité adaptative est initiée grâce aux DC qui présentent l'antigène parasitaire via le CMH I, ce qui active les lymphocytes T CD8+ et leur activité cytotoxique. Les DC présentent également les antigènes de *T. gondii* via les CMH II afin d'activer les LT CD4+. Ces derniers maintiennent l'activation des LT CD8+ par leur sécrétion d'IL-2. L'IL-12 sécrétée par les DC participe également à l'activation des LT CD8+, LT CD4+ et NK. Ces trois populations synthétisent la cytokine majeure de lutte anti-toxoplasmique, l'IFN- γ , qui active les macrophages. Les lymphocytes B (LB) jouent un rôle accessoire dans l'immunité, par leur synthèse de différentes classes d'anticorps spécifiques (IgA, IgM et IgG) (fig. 09)(GUITON, 2008). Cependant, la mémoire immunitaire portée par les lymphocytes B induit la synthèse d'anticorps spécifiques résiduels durant toute la vie de l'hôte. Les immunoglobulines A (IgA), les IgE et les IgM spécifiques apparaissent précocement et marquent la phase aiguë de l'infection. Ces isotypes ne persistent pas. C'est à partir des deuxièmes ou troisièmes semaines d'infection que les IgG sériques spécifiques peuvent être détectées. Elles caractérisent la phase chronique de l'infection et sont sécrétées tout au long de la vie de l'hôte (CHARDES et al., 1990)

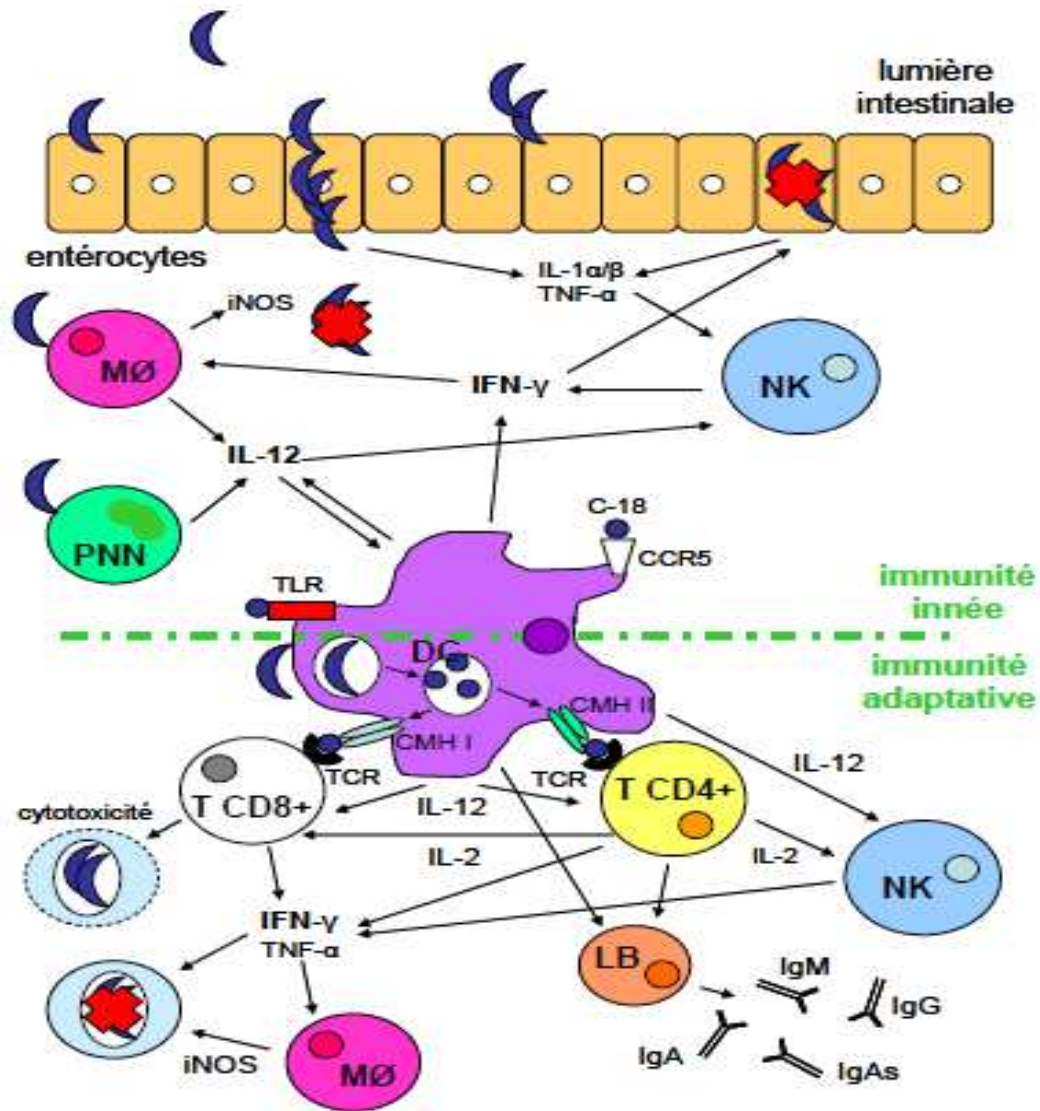


Figure 9 : Représentation schématique de la réponse immunitaire anti-toxoplasmique (GUITON, 2008).

CCR : Récepteur à C-Chimiokine.

CD4 : cluster de différenciation 4.

CD8 : cluster de différenciation 8.

CMH : Complexe d'Histocompatibilité Moléculaire.

DC : Cellules Dendritiques.

INF- γ : Interféron gamma.

IgA, E, G, M : Immunoglobuline A, E, G, M.

IL-2, 12 : Interleukine 2, 12.

iNOS : Oxyde Nitrique Synthase inducible.

LB : Lymphocytes B.

LT : lymphocytes T.

NK : Cellules Tueuses Naturelles (Natural Killer).

PNN : Polynucléaires Neutrophiles.

TCR : Récepteur des cellules T.

TLR : Récepteurs Toll-Like.

TNF- α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor-alpha).



Chapitre II: Toxoplasmose

La Toxoplasmose est l'une des affections parasitaires les plus fréquentes dans le monde, répandue sous toutes les latitudes et capable d'infecter l'homme et toutes les espèces d'animaux.

1. Définition de la toxoplasmose

La toxoplasmose peut être une zoonose fondamentalement transmissible causée par *Toxoplasma gondii*, un protozoaire intracellulaire obligatoire viable pour l'une des maladies inhérentes les plus courantes dans le monde (Dubey, 2016 ; Paquet et Yudin,(2018).

Il constitue un risque notable, en particulier en début de grossesse, pour fœtus en raison de la gravité des signes in utero et des conséquences dévastatrices, diverses réflexions sont apparues selon lesquelles il peut exister une dissemblance extraordinaire au sein de la prédominance de la maladie selon les quartiers, les grappes socio-ethnique et les habitudes d'une même population (Montoya et Liesenfeld, 2004 ; Peyron et *al.*, 2017).

Chez les femmes enceintes, qui sont contaminées par l'ingestion d'oocystes sporulant souillant des légumes bruts ou par la consommation des viandes insuffisamment cuites contenant des kystes tissulaires de *T. gondii*, les niveaux de maladie passant de 4 à 100% ont été détaillés dans le monde entier(Tonouhewa et *al.*, 2019).

2.Répartition géographique et prévalence

2.1. Dans le monde

La toxoplasmose est cosmopolite, sa prévalence augmente avec l'âge et varie en fonction de l'environnement et des habitudes alimentaires (Anofel, 2010). Ainsi, la toxoplasmose affecte environ 30 à 50% de la population mondiale. (Messerer, 2015). Dans les pays développés, la contamination est essentiellement liée à la consommation de la viande infectée. Dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique, la contamination est plutôt liée à l'absorption d'oocyste. (Anofel, 2010).

2.2. En Algérie

La situation en Algérie est méconnue. En effet, la séroprévalence serait autour de 50% mais aucune étude, à l'échelle nationale, n'a été entreprise afin de l'évaluer et encore moins pour l'évaluation des facteurs de risque. Néanmoins, quelques études épidémiologiques dans le cadre

de mémoires de fin d'études (Résidanat) et de Doctorat d'Etat en sciences médicales ont permis d'avoir une idée sur cette séroprévalence. (Messerer, 2015).

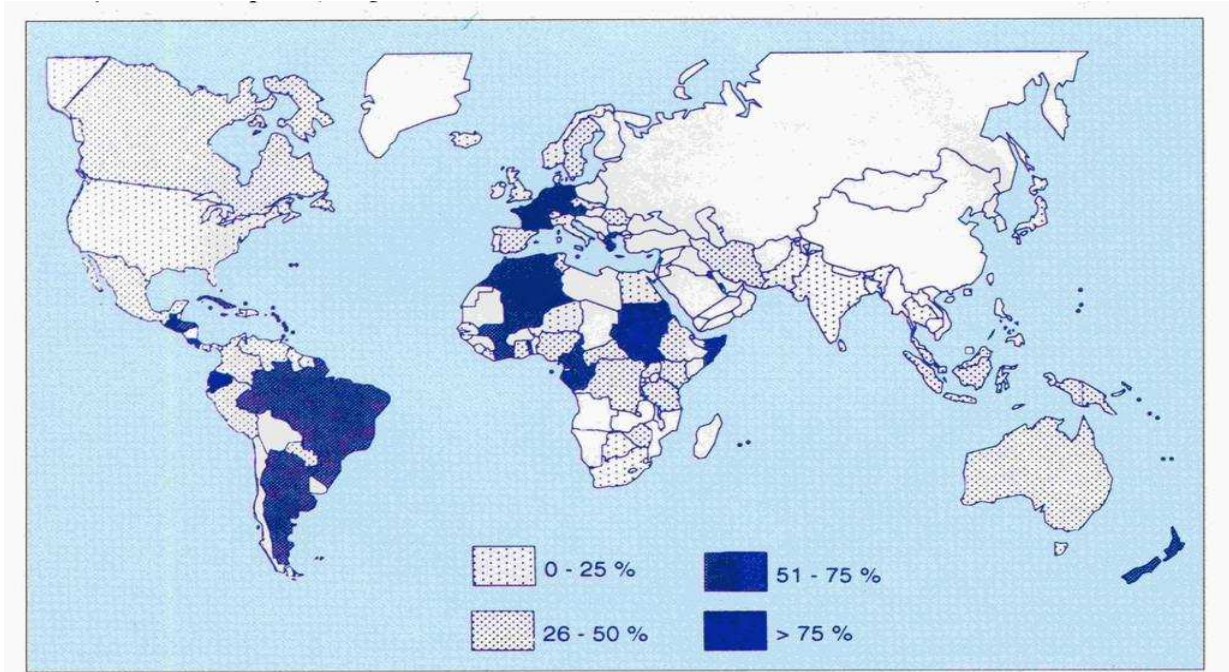


Figure10 : Répartition géographique de la prévalence de la toxoplasmose dans le monde (Messerer, 2015).

3. Aspect clinique de la toxoplasmose

L'expression et la gravité de la toxoplasmose varient selon le mode d'acquisition (congénitale ou acquise plus tard dans la vie) et selon le statut immunitaire du patient. Il est à distinguer trois grandes entités cliniques :1. Toxoplasmose acquise

2.Toxoplasmose congénitale

3.Toxoplasmose de l'immunodéprimé

3.1. Toxoplasmose acquise

En règle générale, la toxoplasmose est bénigne et passera donc facilement inaperçue ; mais elle peut aussi être sévère et évoluer sous le masque d'autres infections (Martin, 2004).

3.1.1. Forme inapparente

Elle est asymptomatique dans plus de 80% des cas (Afssa, 2005 ; Anohpel, 2010). Elle est révélée à l'occasion d'examens biologiques systématique, prénuptiaux ou lors de la grossesse (Martin, 2004 ; Guillume (2009).

3.1.2. Forme aigue bénigne (apparente)

Elle se déclare après une incubation de quelques jours (Burnett et *al.*, 1998), la plus fréquente est la forme ganglionnaire caractérisée par une triade symptomatique : adénopathie, asthénie et fièvre (GENTILINI et *al.*, 2012), peut se compliquer d'une chorioretinite (Roch-Deries, 2003).

Les adénopathies sont peu volumineuses (Fig 11) (Anophel, 2014), non inflammatoires, non douloureuses et de localisation principalement cervicale, voire éventuellement axillaire ou inguinale. Elles peuvent être discrètes, passer inaperçu et vont pouvoir persister de plusieurs mois à un an (Cochreau, 2005). L'asthénie est souvent intense et prolongée, et une fièvre modérée et parfois des myalgies (Affsa, 2005). Elle se présente sous forme d'une fébricule qui persiste plusieurs semaines et disparaît spontanément (Martin, 2004). Ces symptômes peuvent persister plusieurs mois avant de régresser spontanément sans traitement (Diebold et *al.*, 1988). Dans un tiers des cas, il existe un syndrome mononucléosique sans hyperleucocytose, avec lymphocytose (Gentilini et *al.*, 1986) et une accélération de la vitesse de sédimentation (Anophel, 2014)



Figure11 : Adénopathie au niveau sus-claviculaire droit (Felidj et Meziane (2016)

3.1.3. Forme grave

Associée à la toxoplasmose ganglionnaire, des atteintes cutanées à type d'exanthème, de dermatomyosite et des atteintes viscérales, hépatiques, myocardiques, péricardiques, pulmonaires ou neurologiques peuvent être observées, surtout oculaires : chorioretinites et uvéites postérieures (Carme *et al.*, 2002). Dans ces localisations, les lésions inflammatoires nécrotiques évoluent vers la cicatrisation avec atrophie locale et perte localisée de la vision (Rousset, 1995).

3.2. Toxoplasmose congénitale

Les femmes enceintes qui contractent la toxoplasmose mettent leurs enfants à naître en grand péril (Csep, 2010). Les manifestations cliniques sont d'autant plus graves que la contamination fœtale a été précoce.

3.2.1. Toxoplasmose congénitale grave

Elle survient si la contamination a lieu dans les premiers mois de la gestation (Lardiére, 2007). L'atteinte est gravissime et constitue une indication médicale d'interruption de grossesse. Elle peut aboutir à la mort in utero ou à l'accouchement prématuré (Bouanane et Hammadi (2015) ou la mort dans les mois suivants la naissance (Dunn, 1999). Elle se présente sous la forme d'une encéphalomyélite toxoplasmique qui associe une modification de la taille du crâne (macrocéphalie avec hydrocéphalie), des signes neurologiques (convulsions, troubles du tonus et des réflexes), des troubles oculaires (chorioretinite pigmentaire, microphthalmie) et des calcifications intracrâniennes (Fig 12) (Brenier-Pinchart et Pelloux (2003). Mais il existe aussi des formes viscérales (hépatique, hématologique, ...) si la contamination est plus tardive (Hill et Dubey (2002)



Figure 12 : A. Macrocéphalie avec Hydrocéphalie – b Calcifications intracrâniennes (Anophel, 2014). (Dardé et Peyron, 2014).

3.2.2. Toxoplasmose congénitale bénigne (dégradée ou retardée)

Elle est secondaire à une contamination plus tardive au cours de la grossesse (Anophel, 2014). Elle se présente dès la naissance, avec des formes atténuées oculaire ou neurologique (Cochroreau, 2005). Les formes infra cliniques ou bénignes sont fréquentes (Bassières et *al.*, 2008).

3.2.3. Toxoplasmose congénitale latente

Représente la forme la plus fréquente. Les enfants naissent souvent sans symptômes (Davenel et *al.*, 2010), seule la sérologie prouve qu'ils sont infectés. Cependant, il est indispensable de traiter tout nouveau-né atteint, même s'il est cliniquement sain (Dorchies et Dumon, 1999), car il a un risque de déclarer plus ou moins tardivement des manifestations oculaires de toxoplasmose (choriorétinites) au cours de sa vie (Davenel et *al.*, 2010).

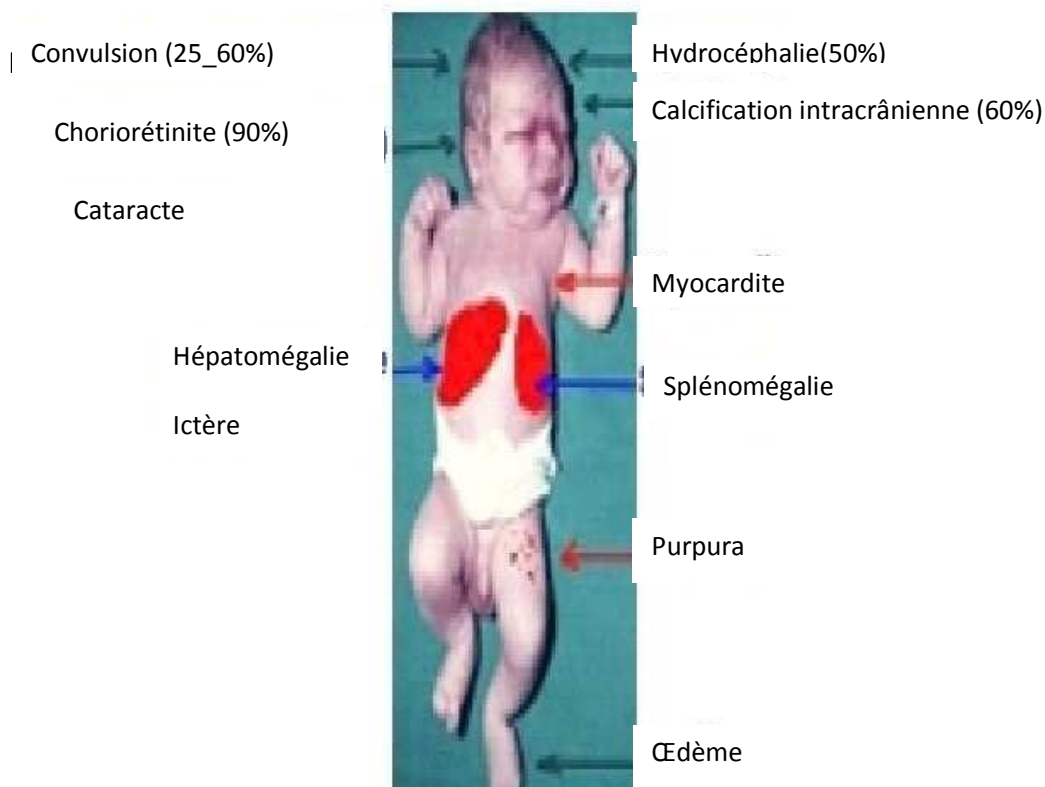


Figure13 : Atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale (El Bouhali, 2012).

3.3. Toxoplasmose de l'immunodéprimé

Elle touche principalement les malades atteints de SIDA (Affsa, 2007). De nombreux organes peuvent être le siège d'une toxoplasmose chez le sujet immunodéprimé (Ripert, 1996). Les formes cliniques sont comparables, quel que soit le type d'immunodépression sous-jacente (Affsa, 2005). C'est une maladie grave, constamment mortelle sans traitement sauf les formes oculaires isolées qui peuvent conduire à la cécité (Anophel, 2014).

Cliniquement, la toxoplasmose de l'immunodéprimé peut se présenter sous forme disséminée ou localisée.

3.3.1. Toxoplasmoses localisées

En cas d'un déficit immunitaire, une réactivation des parasites dans différentes localisations est possible (Berthelemy, 2014).

- **Localisation cérébrale :**

La forme clinique la plus classique est l'encéphalite toxoplasmique focalisée avec la présence d'abcès nécrotiques (Fortier et *al.*, 2000). Elle associe de la fièvre et une symptomatologie neurologique très diverse : céphalées, déficits moteurs ou sensitifs, comitialité, troubles psychiatriques (Luft et *al.*, 1993 ; Fortier et *al.*, 2000). Les manifestations focalisées sont moindres mais le syndrome méningé est plus fréquent (Ripert, 1996). L'encéphalite est la manifestation clinique majeure pouvant entraîner la mort dans près de 80 % des cas en l'absence d'un traitement adapté (Leport et Remington, 1992).

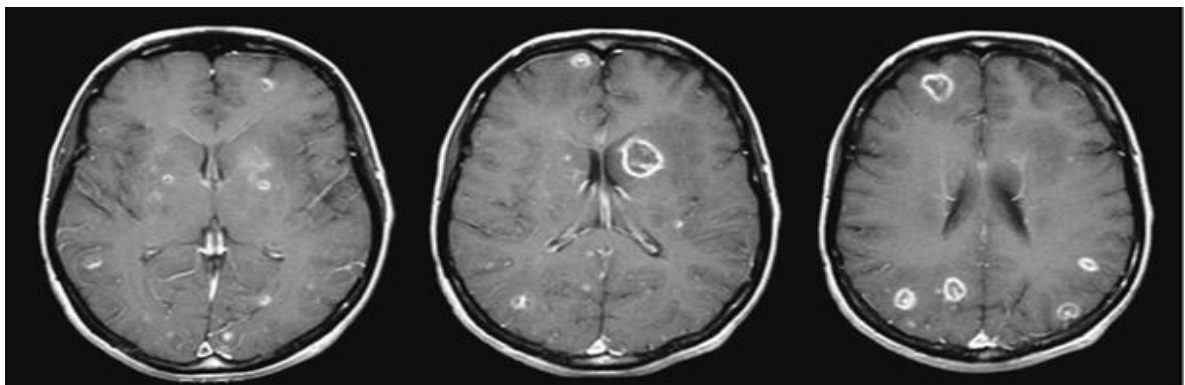


Figure14 : Toxoplasmose cérébrale chez un patient de 36 ans atteint du VIH. Les lésions multiples sont mises en évidence par un balayage à résonance magnétique (Fauci et *al.*, 2008).

- **Localisation oculaire :**

La toxoplasmose rétinienne est la seconde localisation la plus fréquente, associée à une atteinte cérébrale dans environ 40% des cas (Aubry, 2013), chez les patients immunodéprimés (SIDA principalement) (Afssa, 2005). Elle survient le plus souvent au cours de l'évolution quand le déficit immunitaire est très sévère. (Ripert, 1996). On observe une grande variété de lésions cliniques, de type rétinohoréïdite (Fig 15), uni ou multifocales ou diffuses, parfois bilatérales. Elles sont souvent plus étendues et hémorragiques que chez les patients immunocompétents mais avec une réaction inflammatoire moins intense. Une uvéïte antérieure est fréquemment associée (Kuo et Rao, 1999).

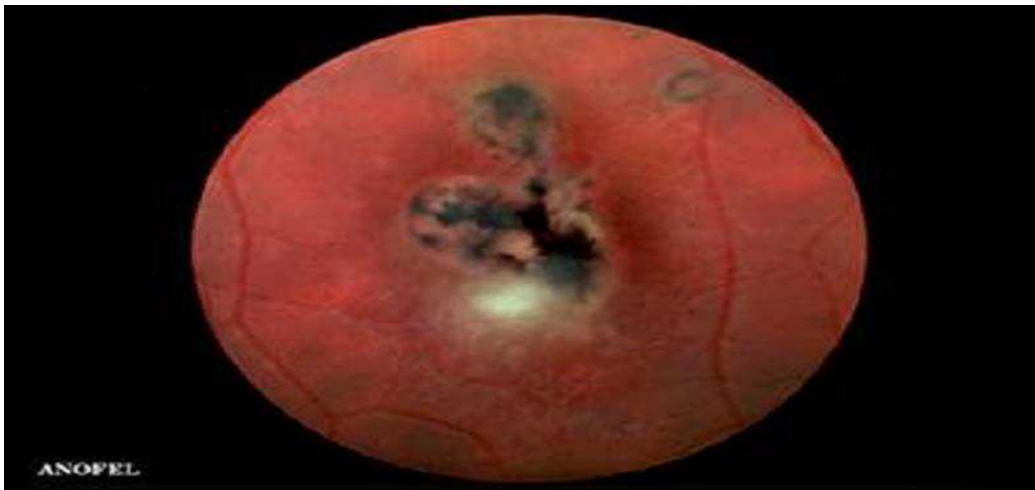


Figure15 : Chorioretinite toxoplasmique (Anophel, 2014).

- **Localisation pulmonaire**

C'est une localisation peu fréquente, mais d'une extrême gravité. Elle est observée chez des patients profondément immunodéprimés (Rabaud et *al.*, 1996), elle se traduit par une pneumopathie fébrile dyspnéïsante et des opacités interstitielles à la radiographie pulmonaire (Aubry, 2013) évoquant la pneumocystose (Anophel, 2014). Elle se révèle être fatale en quelques jours suite à l'aggravation des symptômes pulmonaires (Afssa, 2005).

▪ Autres localisations

Elles sont exceptionnelles et de découverte autopsique. De nombreuses localisations ont été décrites : médullaires, musculaires, cutanées, hépatiques, digestives, cardiaques, testiculaires (Ripert, 1996), traduisant, dans la plupart des cas une dissémination parasitaire par voie hématogène (Derouin et Garin (1992).

3.3.2. Toxoplasmose disséminée

La toxoplasmose disséminée survient chez des malades présentant un déficit immunitaire très profond (Ripert, 1996). Elle se traduit par une fièvre avec des localisations viscérales secondaires les plus diverses (Aubry, 2013). Le parasite peut être isolé dans le sang, la moelle osseuse, les ganglions, et le liquide péricardique (Ripert, 1996).

4. Diagnostic de la toxoplasmose

Le diagnostic clinique est toujours très difficile étant donné la diversité des manifestations et l'extrême latence des formes. Dans tous les cas il faut avoir recours aux examens de laboratoire (Golvan, 1983). Le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose sur l'isolement du parasite ou de l'ADN parasitaire et/ou sur la mise en évidence des anticorps spécifiques dans le sérum, le LCR ou l'humeur aqueuse (Afssa, 2005).

Le diagnostic chez l'immunocompétent est avant tout sérologique tandis que chez l'immunodéprimé ou le fœtus immuno-immature, il est principalement parasitologique (Davenel *et al.*, 2010 ; GenTilini *et al.*, 2012).

4.1. Diagnostic parasitologique

Plusieurs méthodes sont utilisées pour le diagnostic parasitologique :

1. Examen direct.
2. Isolement du toxoplasme par inoculation à la souris.
3. Culture cellulaire.
4. Biologie moléculaire.

4.1.1. Examen direct

La recherche microscopique directe du toxoplasme est réalisable sur tous les prélèvements biologiques en particulier les biopsies ganglionnaires, médullaires ou cérébrale, les lavages bronchiolo-alvéolaires et le placenta (Gentilini *et al.*, 2012). La recherche de tachyzoïtes ou de kystes sur frottis ou appositions est possible après coloration au May Grunwald-Giemsa (MGG) ou par immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux, mais la détection des parasites est difficile s'ils sont peu nombreux (Afssa, 2005 ; Davenel *et al.*, 2010).

4.1.2. Isolement du toxoplasme par inoculation à la souris

C'est une technique de référence pour isoler les toxoplasmes viables (Afssa, 2005 ; Davenel *et al.*, 2010). Des prélèvements infectés sont inoculés par voie intrapéritonéale à des souris. L'infection de la souris traduit la présence de toxoplasmes dans le prélèvement inoculé. La manifestation de cette infection est généralement confirmée par la mise en évidence de la synthèse d'anticorps par la souris et la présence de kystes dans son cerveau (Alerte, 2008). Cette méthode fournit donc des résultats tardifs, mais elle conserve des avantages majeurs : une bonne sensibilité, une spécificité de 100% (Afssa, 2005) et d'isoler les souches et de les conserver pour des études ultérieures de virulence et de typage (Davenel *et al.*, 2010).

4.1.3. Culture cellulaire

La culture cellulaire permet une mise en évidence rapide des parasites (3 à 5 jours au minimum) et est habituellement effectuée sur des cellules fibroblastiques (Hitt et Fillis, 1992). Les toxoplasmes sont visualisés après coloration au Giemsa ou marquage par anticorps fluorescent (Biomnis, 2013). Cependant cette technique est actuellement abandonnée au profit des techniques de biologie moléculaire (Afssa, 2005).

4.1.4. Biologie moléculaire

C'est une technique qui se base sur la PCR (Polymerase Chain Reaction), il s'agit d'une réaction d'amplification permettant l'identification de l'ADN parasitaire. Elle est très sensible et permet de détecter les parasites morts ou vivants dans un prélèvement (Ouermi, 2009), après un temps d'analyse de six heures (Davenel *et al.*, 2010).

4.2. Diagnostic sérologique

De nombreuses techniques sérologiques pour la détection des anticorps anti toxoplasme sont actuellement disponibles (Has, 2009), chacune présente ses avantages et ses inconvénients (Afssa, 2005). L'association de plusieurs techniques est souvent nécessaire dans ces cas difficiles (Davenel et *al.*, 2010).

4.2.1. Techniques sérologiques utilisant des antigènes figurés

Plusieurs techniques et parmi celles les plus utilisées sont : Test de Lyse des toxoplasmes ou « dye test » ; Immunofluorescence indirecte (IFI) ; Réaction d'agglutination directe haute sensibilité (ADHS).

➤ Test de Lyse des toxoplasmes ou « dye test »

Le Test de Lyse reste le test de référence en raison de sa spécificité (Ripert, 1996). Il détecte les anticorps rapidement en début d'infection (Davenel et *al.*, 2010) et permet la mise en évidence des IgG dans le sérum du patient en utilisant des tachyzoïtes vivants (Alerte, 2008). Il repose sur l'observation microscopique de la lyse des toxoplasmes vivants sensibilisés par la présence d'anticorps spécifiques (Has, 2009), au microscope à contraste de phase.

La réaction est positive lorsque 50% des parasites sont lysés par les anticorps (Derouin et *al.*, 2000). L'inconvénient de cette méthode est la nécessité de posséder et de manipuler des toxoplasmes vivants et très virulents. De plus, ce test est incapable de détecter les anticorps présents dans les sérums de certaines espèces d'oiseaux (Dubey, 2002).

➤ Immunofluorescence indirecte (IFI)

La technique IFI permet le titrage des anticorps IgG et IgM (Derouin et *al.*, 2000). Elle repose sur l'utilisation de toxoplasmes inactivés déposés sur des lames de verre. La révélation des anticorps dirigés contre des antigènes membranaires est réalisée par addition d'anti globulines humaines marquées par de l'isothiocyanate de fluorescéine. La lecture se fait au moyen d'un microscope à fluorescence. Elle présente l'avantage d'être très spécifique en ce qui concerne la détection des IgG mises en évidence plus précocement que par les techniques immuno enzymatiques (Has, 2009). Son inconvénient est de nécessiter un conjugué spécifique comme pour l'ELISA (Alerte, 2008).

➤ **Réaction d'agglutination directe haute sensibilité(ADHS)**

Cette technique, simple de réalisation (Has, 2009), mais peu spécifique et peu sensible (Derouin et *al.*, 2000). L'antigène utilisé est une suspension de tachyzoïtes trypsinés, puis formolés mis en contact avec des dilutions de sérums. La positivité de l'échantillon est mise en évidence par l'agglutination que provoque la mise en contact de l'antigène (*Toxoplasma gondii*) et des anticorps spécifiques. Ce test, fiable, présente l'intérêt de pouvoir être utilisé pour toutes les espèces avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité (Alerte, 2008).

4.2.2. Techniques sérologiques peuvent utiliser des antigènes solubles

Plusieurs méthodes dont les plus utilisées sont les techniques immuno enzymatiques.

➤ **Techniques immuno enzymatiques**

Les techniques reposant sur des réactions immuno enzymatiques comprennent les tests Elisa. Ces trousse standardisées permettent de détecter des anticorps IgG, IgM ou IgA. La fixation des anticorps de l'individu sur les antigènes du kit est révélée par une anti globuline humaine anti-IgG, anti-IgM ou anti-IgA marquée par une enzyme (As, 2009).

Ces méthodes sont actuellement très utilisées car elles ont l'avantage d'être automatisables et reproductibles (Davenel et *al.*, 2010), facilement réalisables (Has, 2009). Cependant, malgré l'utilisation d'un étalon international, les dosages taux d'IgG montrent des discordances entre les différents kits commercialisés, en termes de seuil et de niveau de positivité, nécessitant des techniques de confirmation afin d'éviter des suivis obstétricaux inutiles (Davenel et *al.*, 2010). Cette technique a l'inconvénient majeur de nécessiter un conjugué spécifique pour chaque espèce ce qui limite son utilisation, surtout dans le domaine de la faune sauvage (Alerte, 2008).

4.3. Cinétique d'apparition et d'évolution des anticorps anti toxoplasme

Quatre classes d'anticorps spécifiques sont impliquées dans la réponse immunitaire suscitée par le contact avec les antigènes toxoplasmiques (Fig 17) (Has, 2009), IgA, IgG, IgM et IgE. La détection d'IgM fait suspecter une séroconversion mais seule l'apparition des IgG authentifie la primo-infection (Bassières et *al.*, 2000).

➤ **Les IgM :**

Sont les premiers anticorps synthétisés au cours de l'infection toxoplasmique. Elles apparaissent en règle générale 7 à 15 jours après la contamination. Le pic est atteint en une à 4 semaines (mais parfois jusqu'à 18 semaines) (Has, 2009).

➤ **Les IgG :**

Sont synthétisées dès la deuxième semaine de l'infection, et dirigés contre la membrane du parasite (protéine P 30) (Bassières et *al.*, 2000), mais parfois leur détection est retardée à un mois. Leur taux augmente rapidement, il est maximum deux à trois mois après la contamination et persisteront à vie (Davenel et *al.*, 2010) en dehors des causes d'immunodépression (Derouin et Thulliez, 1993).

➤ **Les IgA :**

Ont une cinétique proche de celle des IgM. Elles apparaissent une quinzaine de jours après la contamination, atteignent leur maximum en 2 et 4 mois puis disparaissent rapidement. Elles constituent un bon marqueur d'infection récente (Bessières et *al.*, 1992).

➤ **Enfin, des IgE**

Peuvent apparaître à des taux faibles, au cours d'une infection aiguë. Mais elles disparaissent rapidement. Actuellement aucune technique de détection commercialisée n'est disponible (Has, 2009).

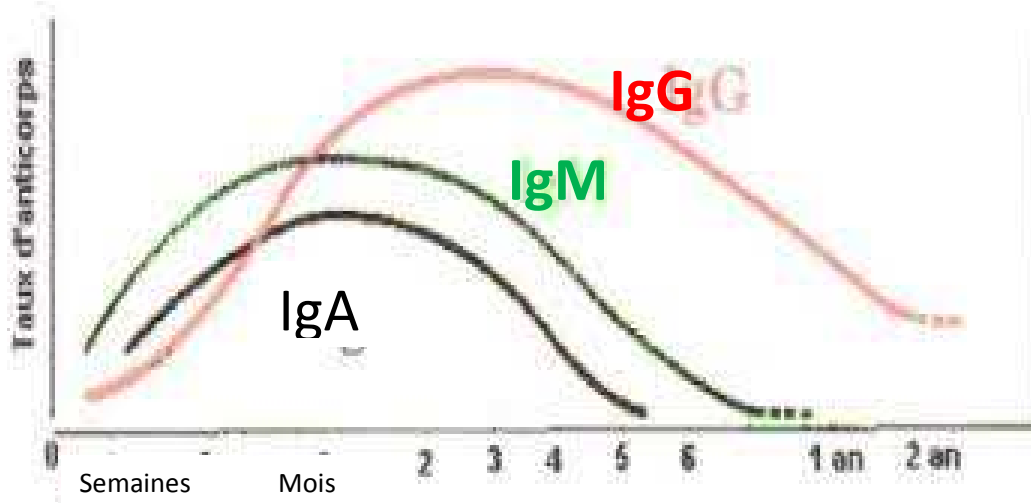


Figure16 : Cinétique des immunoglobulines (Bessières, 2006).

4.4. Diagnostic sérologique de l'infection maternelle

La symptomatologie de l'infection aiguë étant rare et peu spécifique, le diagnostic ne peut reposer que sur des examens sérologiques systématiques (bilan prénuptial) ou avant toute grossesse afin de définir un statut sérologique (Davenel et *al.*, 2010).

_Absence d'IgG et d'IgM, il s'agit du profil sérologique d'une femme non immunisée. Une telle sérologie impose une surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après pour ne pas méconnaître une infection de toute fin de grossesse, ainsi que le respect de règles hygiéno-diététiques afin d'éviter tout risque de contamination (Wierden et *al.*, 1999).

_Présence d'IgG sans IgM, il témoigne d'une immunité ancienne et dispense de toute surveillance ultérieure chez une femme immunocompétente. Cependant, un second contrôle est réalisé par sécurité trois semaines plus tard (Davenel et *al.*, 2010), qui doit montrer la stabilité du titre des IgG. En cas d'ascension du titre, il peut s'agir d'une réactivation toxoplasmique ou d'une réinfestation (Gavinet et *al.*, 1997).

_Présence d'IgM sans IgG, ce profil renvoie à deux situations possibles avec des vraies ou des fausses IgM. Il s'agit soit d'une séroconversion récente ou d'une réaction non spécifique des IgM (Liesenfeld et *al.*, 1997).

Dans tous les cas, un contrôle à 15 jours permettra de confirmer la cinétique des titres IgG et d'IgM. L'ascension d'IgG sur le prélèvement suivant confirme l'infection récente en revanche, sa négativité exclut tout risque de séroconversion (Naot et Remington, 1980).

_Présence d'IgG et d'IgM, cette sérologie pose des problèmes d'interprétation. Elle implique la nécessité de rechercher un sérum antérieur. S'il était négatif, la séroconversion semble évidente et doit être confirmée sur un deuxième prélèvement. En revanche, en l'absence de sérologie antérieure, un prélèvement de contrôle à 3 semaines doit être effectué. L'augmentation significative du titre des IgG sur le deuxième prélèvement, authentifie le caractère évolutif de la toxoplasmose alors qu'un taux stable d'IgG, permet d'affirmer que la contamination a eu lieu, au moins deux mois avant le premier prélèvement (Holliman, 1995). Dans ce cas, la datation de l'infection maternelle est indispensable (Davenel et *al.*, 2010) par le test d'avidité des IgG.

Le test d'avidité IgG mesure la force de la liaison de l'IgG à l'organisme (Montoya, 2002). En effet, l'index d'avidité des anticorps IgG est bas dans les infections récentes (3 à 6 mois selon les techniques) et élevé dans les infections anciennes (Cozon et *al.*, 1998).

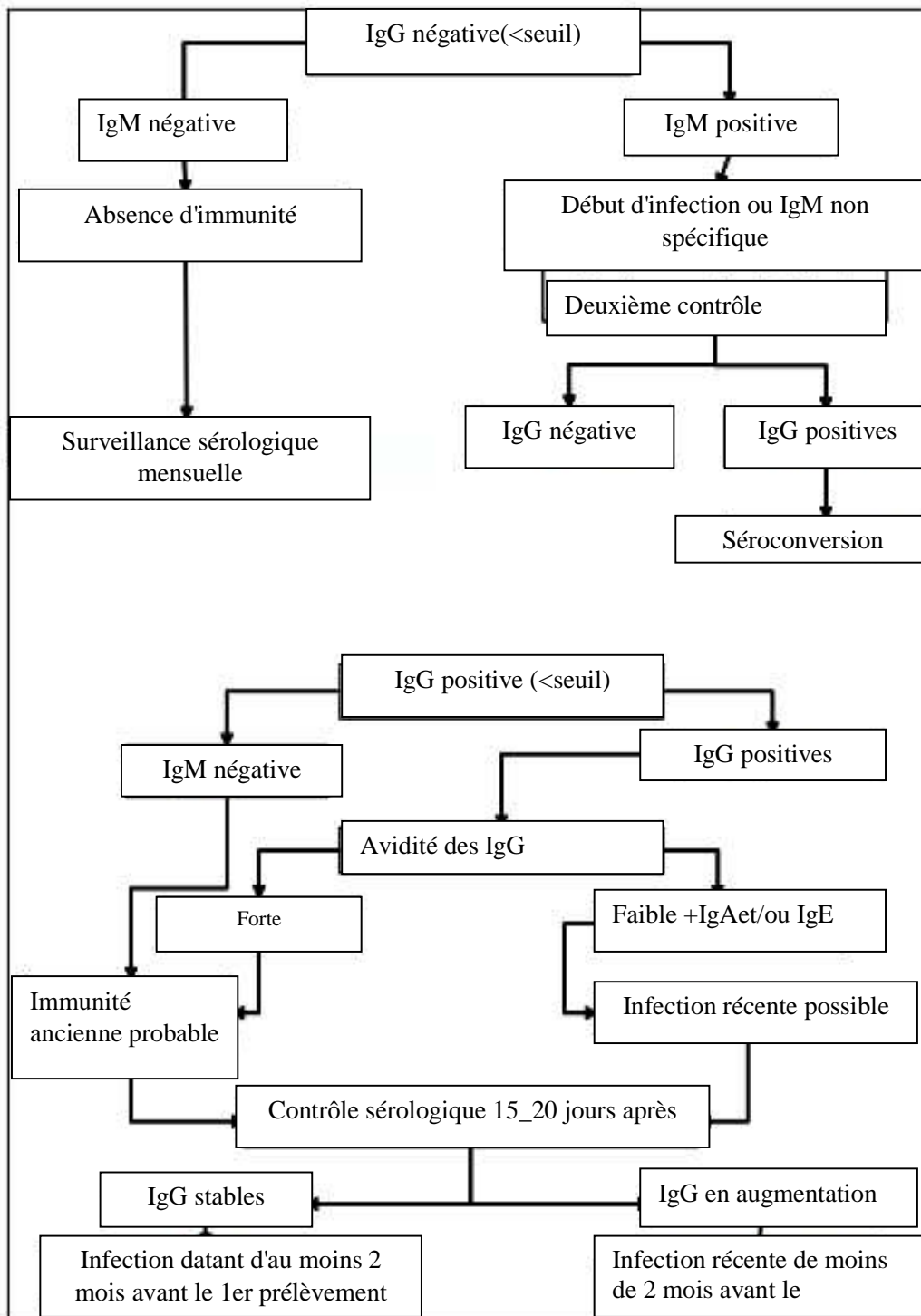


Figure17 : Sérologie toxoplasmique chez une femme enceinte immunocompétente (Bessières, 2003).

5. Traitements de la toxoplasmose

Toxoplasma gondii est un parasite intra cellulaire obligatoire. L'activité antiparasitaire des molécules utilisées est en fonction de plusieurs propriétés complémentaires. Du point de vue pharmacologique, les médicaments doivent pénétrer à l'intérieur des cellules parasitées pour être efficaces. Mais la pénétration intra cellulaire n'est pas le seul facteur à prendre en compte. Dans le cytoplasme, les parasites se multiplient à l'intérieur d'une vacuole parasitophore, celle-ci est entourée d'une membrane qui représente un obstacle supplémentaire à franchir. Par ailleurs, deux formes parasitaires sont présentes au cours de l'infection :

_A la phase aiguë, le tachyzoïte intra cellulaire se réplique dans la vacuole parasitophore.

_A la phase chronique, les kystes contiennent les bradyzoïtes à réplication lente. La paroi kystique est épaisse, c'est une barrière infranchissable pour les molécules. De plus, le métabolisme lent des bradyzoïtes limite l'effet des médicaments actifs sur la division parasitaire, ainsi les composés utilisés ont généralement une action anti parasitaire qui s'exerce sur la seule forme tachyzoïte et non sur les kystes (Gratz et *al.*,1998). Par ailleurs, certaines molécules ont une activité parasitostatique et d'autres parasitocides. Les médicaments utilisés dans le traitement de la toxoplasmose se regroupent en deux grandes familles.

5.1. Molécules thérapeutiques

Les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique, tous sont actifs sur les tachyzoïtes mais sont sans effet sur les kystes (Pinon et *al.*,2001).

5.1.1. Macrolides

Ce sont des molécules parasitostatiques ayant une bonne pénétration intra cellulaire, ils inhibent la croissance des tachyzoïtes suite à une incubation prolongée (ce délai d'efficacité a été mis en évidence chez la souris). Leur effet est parasitostatique à de fortes doses aussi bien chez le fœtus que chez l'adulte avec une répartition tissulaire inégale, minime dans le cerveau, l'œil et majeur dans le foie, le poumon et le placenta ce qui permet de réduire la transmission trans placentaire du parasite (Chamberland, et al, (1991).

5.1.1.1. Spiramycine (Rovamycine®)

La spiramycine est le principal macrolide utilisé dans le traitement de la toxoplasmose acquise au cours de la grossesse. Elle a une action inhibitrice et non lytique, commune à d'autres macrolides (Van Voorhis, et al, (1990). Elle ne présente pas d'effet tératogène aux doses consensuelles et peut être employée pendant la grossesse sans aucun risque. La pharmacologie de cette molécule est intéressante et justifie les modalités de son utilisation. Elle se concentre dans le tissu placentaire ou elle atteint un taux cinq fois supérieur à la concentration sanguine (Forestier, et al,1986). Elle arrive dans la circulation fœtale et se répartit dans tous les organes du fœtus hormis le cerveau. Son principal métabolite est la néo spiramycine (Van Voorhis, et al,1990)).

5.1.1.2. Macrolides de dernière génération

Ces molécules ont des propriétés pharmacocinétiques remarquables (meilleure concentration tissulaire), ils ont une bonne action au niveau du poumon et le foie comparativement au cerveau. Cependant, elles sont contre indiquées chez la femme enceinte et ne sont jamais utilisés en monothérapie dans les toxoplasmoses graves (Chang et al.1988) (Van Voorhis et al.,1990).

5.1.1.3. Azithromycine (Zitromax®) :

A des propriétés pharmacocinétiques remarquables, elle a une bonne action au niveau du poumon et le foie contrairement au cerveau.

5.1.1.4. Roxithromycine et Clarithromycine

La Roxithromycine et la Clarithromycine se caractérisent par des concentrations minimales inhibitrices très basses, une demi-vie longue, une certaine diffusion méningée et des concentrations sériques, tissulaires et macrophagiques nettement plus élevées que la spiramycine. La roxithromycine peut atteindre des concentrations inhibitrices au niveau cérébral (Desmonts et al.,1985).

5.1.1.5. Clindamycine (Dalacine®)

C'est un macrolide apparenté de la classe des lincosamides, connues pour leur diffusion et leur très bonne concentration intra cellulaire. Ces molécules se sont révélées inhibiteurs puissants pouvant annuler la parasitémie (Van Voorhis et *al.*,1990).

Ces molécules sont utilisées en association avec la pyriméthamine dans le traitement des toxoplasmoses extra neurologiques (Beckers et *al.*,1995).

5.1.2. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique :**5.1.2.1. Antifoliques**

Ils agissent en inhibant la synthèse de l'acide folique par compétition avec la déhydroptéroate synthétase (DHPS), leur diffusion est totale, tissulaire, placentaire et méningée.

5.1.2.1.1. Sulfamides

Les sulfamides à action rapide, sont représentés essentiellement par la Sulfadiazine (Adiazine®), la plus active sur le toxoplasme et la plus utilisée malgré la nécessité de plusieurs prises quotidiennes. Les sulfamides semi-retard, dont le Cotrimoxazol (Bactrim®) qui associe le Triméthoprime et le Sulfaméthoxazole, permet l'espacement des prises quotidiennes, alors que les sulfamides retard, essentiellement la Sulfadoxine synergique avec la pyriméthamine (Fansidar®) assure une demi-vie assez lente et une prescription hebdomadaire à bimensuelle (Fortier et *al.*,2000).

5.1.2.1.2. Sulfones

Ils ont une activité in vitro sur *Toxoplasma gondii* et un effet synergique avec la pyriméthamine. La dapsone (DISULONE®), est la seule molécule commercialisée, son emploi est limité par ses effets indésirables hématologiques et neurologiques (Derouin et *al.*,1991).

5.1.2.2. Antifoliniques

Ils agissent par inhibition de la dihydrofolate réductase. La pyriméthamine est caractérisée par une bonne diffusion tissulaire, placentaire et méningée. Elle a un effet parasiticide sur les tachyzoites de *Toxoplasma gondii* à de très faibles concentrations et une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides (Couvreur et *al.*,1993). Pour limiter les effets secondaires

hématologiques, la pyriméthamine doit impérativement être administrée avec de l'acide folinique (Marx-Chemla et *al.*,2005). La triméthoprime, moins efficace que la pyriméthamine est souvent associée à la sulfaméthoxazole (Nguyen et *al.*,1983).

5.1.3. Autres médicaments

➤ Atovaquone (Wellvone®)

Elle a montré une activité expérimentale prometteuse, elle est la seule molécule active sur les tachyzoïtes et les kystes. Les conclusions des études *in vitro* (activité à faible dose, y compris sur les formes kystiques) ne sont cependant pas valables *in vivo* et par conséquent cette molécule est non utilisée, vue sa mauvaise biodisponibilité et la rechute à l'arrêt du traitement (Romand, *etal.*,1993).

➤ Cyclines et quinolones

Ces molécules ont une place mal définie dans le traitement de la toxoplasmose humaine, malgré leur action *in vitro* et *in vivo* (Romand, *etal.*,2000). La découverte de l'apicoplaste chez le toxoplasme et ses voies métaboliques à susciter de nouvelles approches pharmacologiques mais aucune molécule n'est encore disponible (Soldati,*etal.*,1999).

2. Conduite thérapeutique

Elle est à la base des molécule intéressante, efficace et bien tolérée, dans le traitement et la prophylaxie de la toxoplasmose.

2.1. Traitements de la toxoplasmose chez la femme enceinte

Dans les formes légères (si le parasite il n'est pas encore passé dans le placenta) on se limitera aux drogue peut toxiques la spiramycinerovamycine. A poursuite jusqu'à la fin de grossesse ou disparition des manifestations cliniques et baisse de taux de positivité sérique.

Dans les formes graves (si le parasite est passé dans le placenta). Utiliser le malocide très actif mais dangereux pour l'hématopoïèse (Jacquemin et Jacquemin, (1974).

2.2. Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé

Le traitement curatif de première intention des formes graves chez l'immunodéprimé, repose sur l'association pyriméthamine + sulfadiazine ou pyriméthamine + clindamycine avec le complément systématique de l'acide folinique pour prévenir la myélotoxicité de la pyriméthamine et ce quel que soit la forme clinique observée (toxoplasmose cérébrale, extra cérébrale, oculaire). Chez les patients dont le déficit immunitaire persiste, le traitement d'attaque est suivi par un traitement d'entretien (Cochereau-Massin et *al.*, (1992) ; (Couvreur et *al.*,(1998).

Les formes kystiques ne sont pas éliminées par le traitement curatif, par conséquent le risque de réactivation d'un kyste latent persiste tant que l'immunodépression est présente (Derouin et *al.*,2005). En cas d'intolérance à la pyriméthamine et/ou aux sulfamides, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses : cotrimoxazole par voie intraveineuse et à forte dose (Torre et *al.*,1998), pyriméthamine + macrolide (Bosch-Driessen et *al.*,(2002), ou atovaquone (Torres et *al.*,1997) (Katlama et *al.*,1996). Ces molécules ou associations de molécules sont moins efficaces ou moins bien tolérées que les traitements de référence, aussi bien en traitement d'attaque que d'entretien (Derouin et *al.*, (2005).

6. Prophylaxie

Les mesures prophylactiques se base principalement sur la prévention et la vaccination.

6.1. Prévention

Les mesures de prévention de la toxoplasmose demeurent basées aussi bien sur les mesures hygiéno- diététiques que le dépistage et le traitement précoce.

6.1.1. Prévention primaire

Elle est essentielle pour les femmes enceintes non immunisés et aux sujets immunodéprimés, à fin d'éviter le risque de séroconversion (Kravetz et *al.*,2005).

Parmi les mesures préconisées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et reprises dans le rapport de la Haute Autorité de Santé publier en octobre 2001 on distingue : Cuisson suffisantes des viandes (plus de 65°C) et éviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée.

Lavage des mains avant et après toute manipulation des aliments ; lavage soigneux des crudités et les salades ; ports des gants pour éviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par les excréments de chats (comme les bacs des litières, la terre) ; désinfecter les bacs des litières de chat avec de l'eau de javel ; sérologie mensuelle pour les gestantes séronégatives (Afssa.,2005 ; Has., 2009).

6.1.2 Prévention secondaire

Un dépistage sérologique systématique des femmes enceintes est instauré lors de l'examen prénatal en cas de non-respect des règles d'hygiène prénatal pour limiter les répercussions. Une surveillance sérologique mensuelle des femmes non immunisées est obligatoire jusqu'à l'accouchement et une semaine après, afin de dépister une éventuelle séroconversion tardive et d'instaurer le plus rapidement possible un traitement, afin de réduire la transmission materno- fœtale et un diagnostic anténatal pour pallier aux conséquences d'un passage Trans placentaire en instituant un traitement adapté (Hohlfeld, 1999).

6. 1.3 Prévention tertiaire

Un programme de surveillance clinique et thérapeutique approprié consiste à limiter au maximum les complications plus ou moins tardives chez le nouveau-né, elle est adaptée en fonction de la présentation clinique et du résultat des examens complémentaires, effectués à la naissance. (Bessiereset *al.*, 2008)

6.2. Vaccination

A l'heure actuelle, il n'existe pas de vaccin humain. Toutefois, ce mode de prévention est envisageable du fait de la forme immunité cellulaire et humorale induite par *T. gondii* (Afssa, 2005).

Un seul vaccin est disponible en France : Ovilis Toxovax. Il s'agit d'un vaccin vivant contenant des tachyzoïtes de la souche S48, souche incapable de former des kystes tissulaires. Ce vaccin permet d'éviter l'infection des ovins pendant la gestation et donc de réduire les taux d'avortement chez la brebis et le risque de toxoplasmose congénitale (Buxton, 1993).



**Chapitre III: Matériel
et méthodes**

La période de cette étude est de 2 mois, elle est réalisée entre le mois de Mai et le mois de Juin 2021.

1.4. Population d'étude

Tous les patients hommes, femmes, enfants et nouveau née qui sont hospitalisés au CHU Nadir Mohammed de Tizi-Ouzou du 03 janvier au 31 Décembre 2018, ainsi que les patients externes dont leurs dossiers étaient disponibles sont inclus dans cette étude.

1.5. Recueil des données

Notre étude a été réalisée en exploitant les données archivées dans les registres du laboratoire de l'hôpital Nadir Mohamed de Tizi-Ouzou durant l'année 2018. Les variables mesurées utilisés dans cette étude se sont : l'âge, le sexe et le statut immunitaire.

1.6. Matériel utilisé

Dans le laboratoire, on a utilisé des matériels consommables, réactifs et appareillage.

1.6.1. Matériel consommable

- Tubes à usage unique.
- Gants à usage unique.
- Embouts.
- Pipettes réglables ou fixes, pouvant mesurer et délivrer 10 µl à 100 µl, 1 ml, 2 ml et 10 ml.
- Support de tubes.
- Papier absorbant.

1.6.2. Réactifs et appareillage

- Trousse PLATELIA TOXO IgG, IgM
- Centrifugeuse.
- Automate pour analyse immunologique VIDAS 30 202 (fig. 19).



Figure 19 :Automate pour analyses immunologiques (VIDAS 30 202)

1.6.3. La technique utilisée

Le test sérologique a été réalisé par la technique ELFA (Enzyme linked fluorescent Assay), sur un automate Mini Vidas permettant la mesure d'avidité des IgG et IgM antitoxoplasmiques, nos résultats sont exprimés en unités internationales par ml (UI/ml). Le principe repose sur la technique ELFA qui est une méthode ELISA avec une lecture finale en fluorescence permettant l'obtention de résultats quantitatifs. L'automate peut être mis en route à tout moment de la journée et donne des résultats en quelques minutes.

2. Méthodes

2.1. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin se fait chez les malades de préférence à jeun, au niveau de la veine superficielle du pli du coude. Le sang est ensuite recueilli dans le tube EDTA.

2.2. Analyse sérologique

La quantité du sang prélevée est centrifugée à 4000 tours/ min pendant 10 min, le dosage sérologique se fait sur le sérum.

2.2.1. Dosage des IgM

Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique par immuno-capture à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche (tableau 1).

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

Après une étape de dilution du sérum, les IgM sont capturées par l'Ac polyclonal présent sur la paroi du cône. Les IgM anti-toxoplasmiques sont détectées spécifiquement par de l'antigène toxoplasmique inactivé (souche RH Sabin), lui-même révélé par un anticorps monoclonal murin anti-toxoplasmique (anti-P30), conjugué à la phosphatase alcaline.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthylombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthylombellifère) dont la fluorescence émise est mesurée à 450nm.

La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration d'anticorps présents dans l'échantillon. A la fin du test, un indice est calculé automatiquement par l'instrument par rapport au standard S1 mémorisé, puis imprimé (tableau 2).

Tableau 1 : Description de la cartouche TXM

Puits	Réactifs
1	Puits des échantillons.
2	Diluant sérum : Tampon TRIS (50 mmol/l) pH 7,4 + stabilisants protéiques et chimiques + azoture de sodium 0,9 g/l (300 µl).
3	Tampon de prélavage : TRIS (50 mmol/l) pH 7,4 + stabilisants protéiques et chimiques + azoture de sodium 0,9 g/l (600 µl).
4-5-7-8	Tampon de lavage : TRIS (50 mmol/l) pH 7,4 + stabilisants protéiques et chimiques + azoture de sodium 0,9 g/l (600 µl).
6	Conjugué : immun complexe (antigène toxoplasmique, souche RH Sabin cultivée sur souris (12) - anticorps monoclonal de souris anti-P30) marqué à la phosphatase alcaline + azoture de sodium 0,9 g/l + gentamycine 0,02 % (400 µl).
9	Puits vide
10	Cuvette de lecture avec substrat : 4-Méthyl-ombelliferyl phosphate (0,6 mmol/l) + diéthanolamine (DEA*) (0,62 mol/l soit 6,6%, pH 9,2) + azoture de sodium 1 g/l (300 µl).

Tableau 2 : Norme utilisée pour le dosage des IgM

Indice	Interprétation
$i < 0.55$	Négatif
$0.55 < i < 0.65$	Equivoque (Douteux)
$i > 0.65$	Positif

(i) : Indice d'avidité

2.2.2. Dosage des IgG

Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique sandwich en 2 étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône (SPR®) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche (tableau 3).

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel. Dans une première étape l'échantillon est dilué, puis aspiré et refoulé à l'intérieur du cône. Les anticorps Anti-*T.gondii* IgG présents dans l'échantillon vont se fixer aux antigènes *T. gondii* fixés à l'intérieur du cône. Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés.

Au cours de la seconde étape des IgG monoclonaux (souris) anti-IgG humaines conjuguées à la phosphatase alcaline sont aspirées et refoulées à l'intérieur du cône et vont se lier aux IgG humaines fixées sur l'antigène.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthylombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthylombellifère) dont la fluorescence émise est mesurée à 450nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration de l'anticorps présent dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimée (tableau 4).

Tableau 3 : Description de la cartouche TXG

Puits	Réactifs
1	Puits échantillon.
2	Diluant sérum : Tampon TRIS (50 mmol/l) pH 7,4 + stabilisants protéiques et chimiques + azoture de sodium 0,9 g/l (600 µl).
3	Tampon de prélavage : TRIS (50 mmol/l) pH 7,4 + stabilisants protéiques et chimiques + azoture de sodium 0,9 g/l (600 µl).
4-5-7-8	Tampon de lavage : TRIS (50 mmol/l) Ph 7,4 + stabilisants protéiques et chimiques + azoture de sodium 0,9 g/l (600 µl).
6	Conjugué : Anticorps monoclonal anti-IgG humaines marqué à la phosphatase alcaline + azoture de sodium 0,9 g/l (400 µl).
9	Diluant sérum : Tampon TRIS (50 mmol/l) pH 7,4 + stabilisants protéiques et chimiques + azoture de sodium 0,9 g/l (400 µl).
10	Cuvette de lecture avec substrat : 4-Méthyl-ombelliferyl phosphate (0,6 mmol/l) + diéthanolamine (DEA*) (0,62 mol/l soit 6,6%, pH 9,2) + azoture de sodium 1 g/l (300 µl).

Tableau 4 : Norme utilisée pour le dosage des IgG

Titre (IU/ml)	Interprétation
< 4	Négatif
$4 \leq \text{Titre} < 8$	Equivoque (Douteux)
≥ 8	Positif



**Chapitre IV: Résultats
et discussion**

Notre travail concerne l'étude rétrospective de la toxoplasmose dans la wilaya de Tizi Ouzou Elle a été réalisée dans l'laboratoire microbiologie du CHU Nadir Mohammed de Tizi-Ouzou et durant une période d'un mois. Pour ce fait, nous avons réalisé une étude statistique sur toute la population à partir de données archivées dans les registres du laboratoire pendant l'année 2018. Cette étude a été menée sur 1876 personnes provenant des différentes communes de la wilaya de Tizi- Ouzou. Les taux des IgG et IgM ont été calculés.

1. Résultats

Les résultats relatifs aux effectifs des sujets enregistrés au niveau de cet hôpital concernant les cas de toxoplasmose sont représentés dans les graphes survenant

1.1. Âge et statut immunitaire

Les résultats relatifs à la répartition des sujets enregistrés selon leurs âges et leurs statuts immunitaires sont représentés dans les figures suivantes

1.1.1. Résultats relatif à la répartition des patients adultes selon leur statut immunitaire

Les 1546 patients adultes enregistrés à partir des données archivées dans les registres de laboratoire soit 68% sont pas immunisés ; 413 patients, soit 26,7% sont immunisés ; 8 patients, soit 0,5 % ont une infection récente ; 73 patients, soit 4,8% ont un résultat douteux (Fig20). Nous remarquons que le nombre de patients non immunisés est relativement beaucoup plus élevé que le nombre de patients qui sont immunisés et les patients qui ont une infection récente.

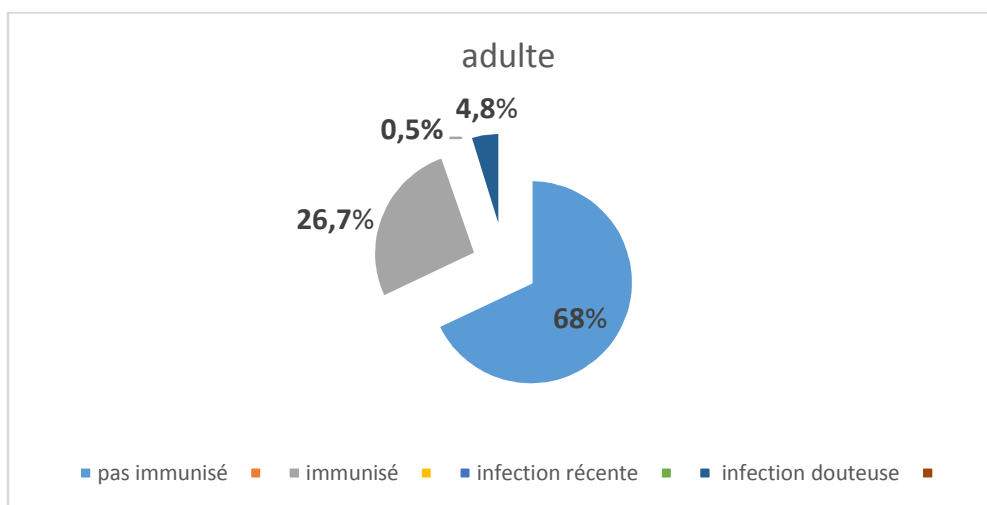


Figure 20 : Secteur relatif à la distribution des adultes selon leurs statuts immunitaires.

1.1.2. Résultats relatif à la répartition des enfants selon leurs statuts immunitaires sont présentés dans la figure suivante

Nos résultats montrent que 159 enfants, soit 66% pas immunisés ; 27 enfants, soit 23,53% sont immunisés ; 6 enfants, soit 9,67% ont un résultat douteux.

A partir de nos résultats nous remarquons qu'il n'y a pas d'enfants avec une infection récente (infecter) ; et le nombre d'enfants qui ne sont pas immunisés est beaucoup plus élevé par rapport aux autres cas (Fig21).

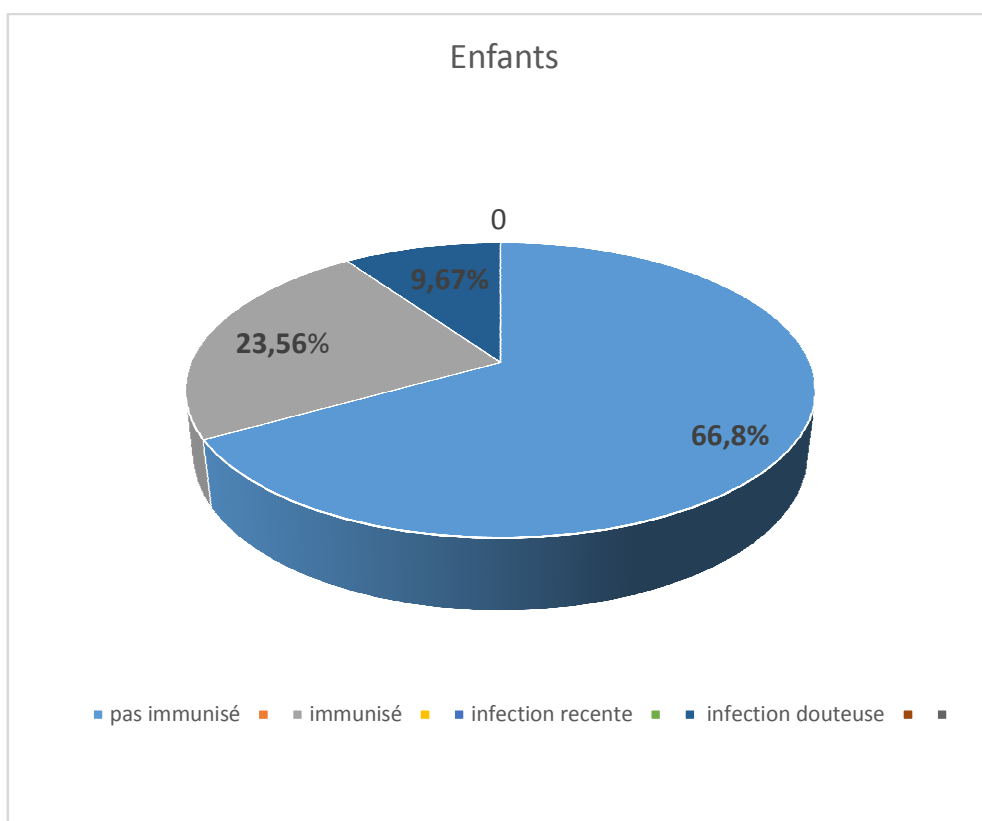


Figure21 : Secteur relatif à la distribution des enfants selon leurs statuts immunitaires.

1.3. Résultats relatif à la répartition des nouveaux nés selon leurs statuts immunitaires sont présentés dans la figure22

D'après la figure suivante nous remarquons que sur 92 nouveaux nés seulement 27 sujets qui sont immunisés avec un taux de 29,37% sont contre 59 sujets qui ne sont pas immunisés avec un taux de 64,13% ; 6 sujets qui ont un résultat douteux avec un taux de 6,52%.

Nous remarquons aussi l'absence des nouveaux nés avec une infection récente (Fig22).

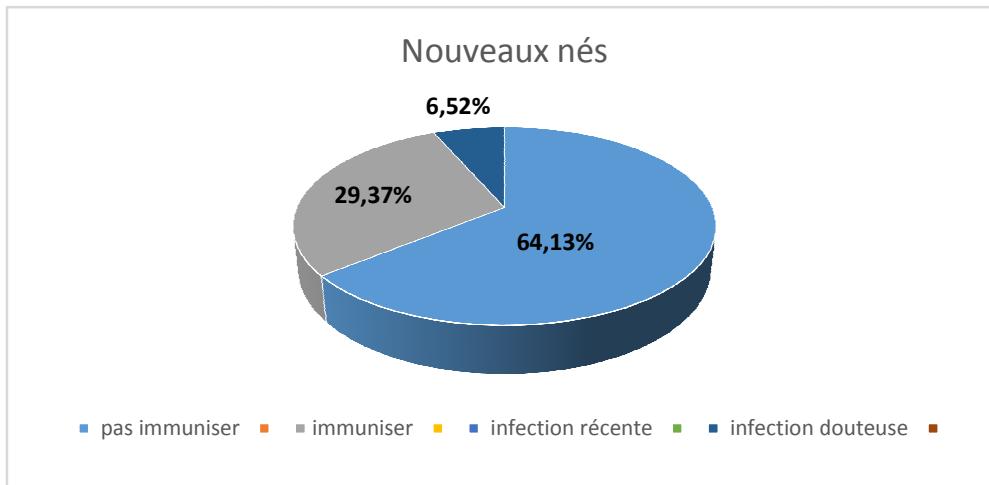


Figure22 : Secteur relatif à la distribution des nouveaux nés selon leurs statuts immunitaires.

1.2. Résultats relatif aux effectifs des sujets enregistrés selon le sexe masculin et féminin

Les résultats relatifs à la répartition des personnes selon le sexe sont représentés dans les figures suivantes

1.1.2.1. Répartition des patients qui ne sont pas immuniser selon le sexe

Parmi les patients enregistrés qui ne sont pas immuniser 177 cas masculin soit 14%, et 1092 cas féminin soit 86%. Nous remarquons que le nombre des cas féminin est plus élevé que le nombre de cas masculin (Fig23).

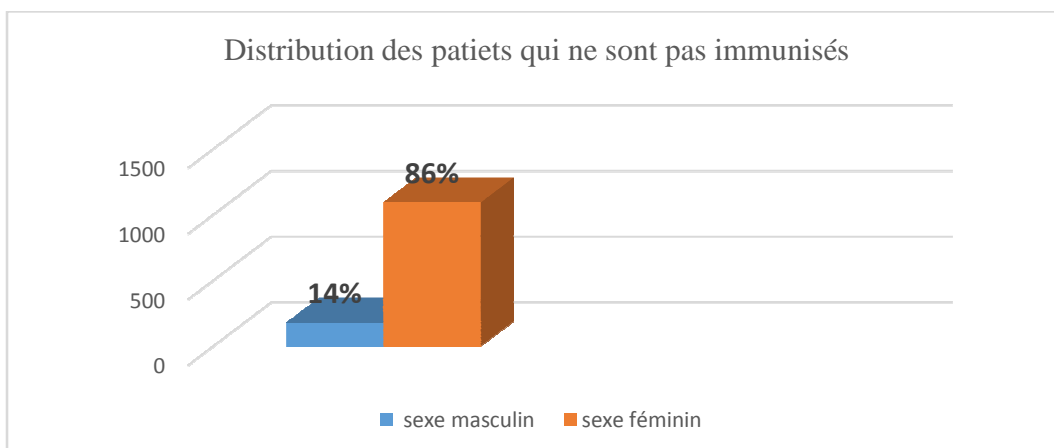


Figure23 : Histogramme relatif à la distribution des patients qui ne sont pas immuniser.

1.1.2.3. Résultats relatif à la répartition des patients qui sont immunisés

Parmi 496 cas enregistrés qui sont immunisés 78 cas masculin soit de 15,73% contre 418 cas féminin soit de 84,27%, ainsi que le nombre de cas masculin est inférieure par rapport aux nombre de cas féminin.

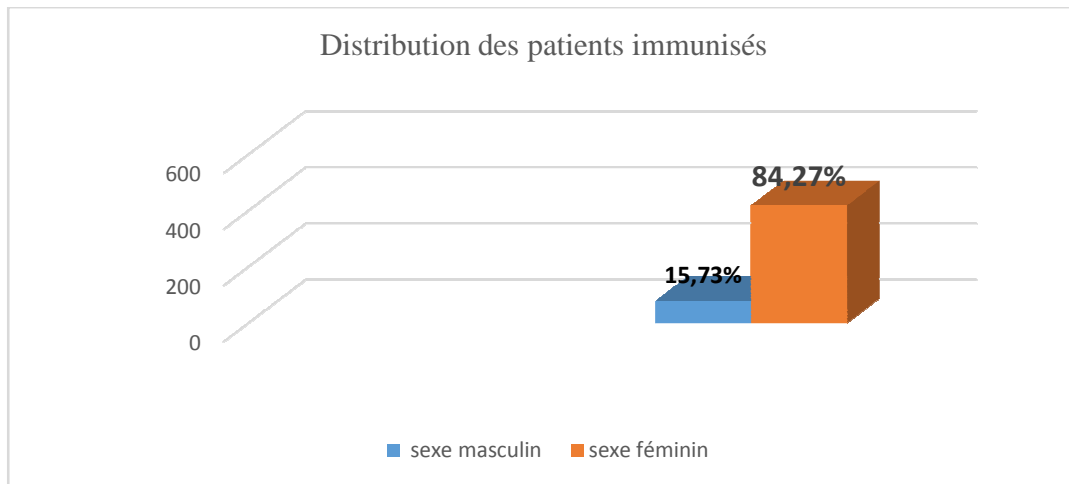


Figure24 : Histogrammes relatif à distribution des patients immunisés.

1.1.2.4. Résultats relatif à la répartition des patients qui sont infectés (infection récente)

La figure suivante nous montre que le sexe féminin est le plus affecté par la toxoplasmose avec un taux d'atteinte de 87,5% comparé au sexe masculin seulement avec un taux de 12,5%.

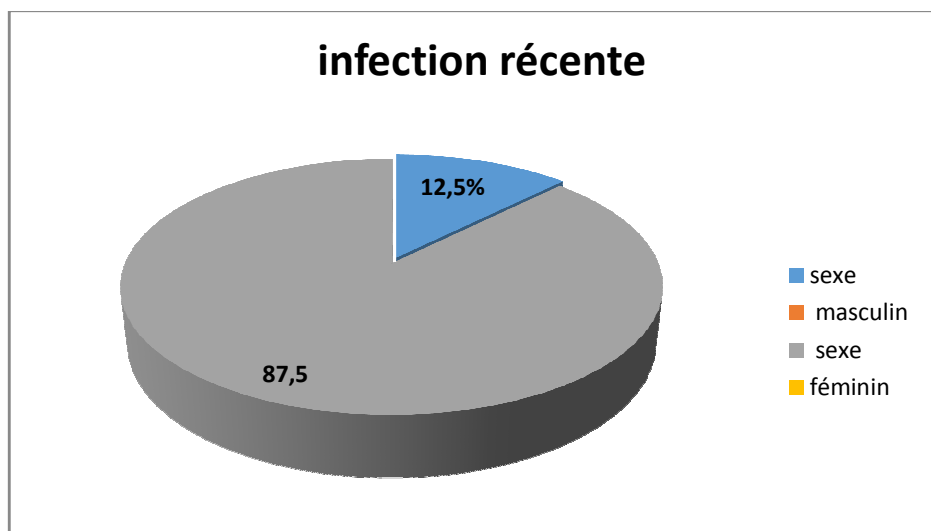


Figure25 : Secteur relatif à la distribution des patients infecté en fonction du sexe.

2. Discussion

Notre travail concerne l'étude rétrospective de la toxoplasmose aux niveaux de la région de Tizi Ouzou est basée sur les données enregistrées dans les registres du laboratoire pendant l'année 2018 sur 1876 patients provenant des différentes communes de la wilaya de Tizi Ouzou.

Notre étude a mis en évidence 08 cas atteints de la toxoplasmose soit une prévalence de 0,43% de l'ensemble de 1876 patients enregistrés dans les archives du laboratoire.

Cette baisse proportion 0,43% peut s'expliquer éventuellement d'une part par l'évolution des connaissances des gens ainsi que leurs comportements alimentaires et hygiéno-diététique vis-à-vis de la toxoplasmose, et d'autre part cette parasitose est conditionné par le climat (très fréquente dans les régions humide, chaude ou tempérées).

D'après les résultats de cette étude nous avons constaté que le pourcentage des patients adultes sans immunité, qui a été estimé à (68%) contre (26,4%), ce qui représente le pourcentage des patients adultes immunisés ; ce chiffre est inférieur du fait de l'amélioration de la santé animal et de l'hygiène. Ainsi de plus en plus de femmes arrivent à l'âge de procréer sans immunité contre cette infection.

Notre étude montre aussi que le pourcentage des nouveaux nés immunisés est de (29,37%) cela peut s'expliquer par la présence des IgG (immunoglobulines) dans le sérum du nouveau-né.

Selon Ongoiba Oumar (2010) cette présence IgG peut se justifier du fait que le nouveau nés a la particularité d'être protégé par les immunoglobulines (IgG) de sa mère, qui sont transférées au cours de la grossesse et qui sont présentent dans son sérum conjointement aux IgG qu'il néo synthétise.

Nous avons noté que le pourcentage des enfants immunisé est de 23,53% ceci peut se justifier de fait que les nourrissons qui sont déjà infecté garderont de traces très longtemps, voire toute la vie.

Par ailleurs nos résultats montrent aussi l'absence de nouveaux nés qui ont une infection récente cela est due à une surveillance correcte des grossesses, un encadrement de qualité de l'accouchement et à une prise en charge adéquate du nouveau-né.

Concernant le sexe notre étude relève une prédominance du sexe féminin avec un taux d'atteinte de 87,5% comparé au sexe masculin seulement avec un taux de 12,5%. Nos résultats concordent avec les résultats qui sont retrouvés dans les pays en développement par Popinen 2017.



Conclusion

Conclusion

La toxoplasmose est l'une des maladies les plus courantes dans notre société récemment. Elle est considérée comme non notifiée aux personnes immunocompétentes.

Notre étude effectuée dans la région de Tizi-ouzou au niveau de laboratoires d'Analyse Médicale, au cours de laquelle nous avons évalué la prévalence de la toxoplasmose, a permis d'estimer 0,43 % des cas présentant une infection récente.

Selon notre étude, nous avons constaté que le pourcentage des patients adultes non immunisés est de 68% parmi lesquels il existe des femmes sans immunité, Il est donc nécessaire de connaître le statut immunitaire de la femme et de réaliser des analyses mensuelles de la femme enceinte de la période de grossesse jusqu'à l'accouchement afin de suivre tout éventuel changement sérologique.

Cette étude a montré que la tranche d'âge la plus touchée sont les adultes, et révèle une grande différence entre les deux sexes, avec un taux de 87,5% chez le sexe féminin contre 12,5% chez le sexe masculin.

L'analyse de l'étude a aussi montré la prédominance de sexe féminin ainsi que les enfants et les nouveaux nés ne présentent pas d'infection récente

Aujourd'hui, il n'existe pas de vaccin pour prévenir la toxoplasmose chez l'homme, le respect des mesures hygiéno-diététiques reste donc la seule prévention à la portée de tous les immunodéprimés et les femmes enceinte non immunisés.

Et pour finir, il serait souhaitable de réaliser une campagne de sensibilisation et d'information afin d'assurer une meilleure connaissance de la toxoplasmose dans la région de Tizi-Ouzou. Aussi réaliser des études statistiques continues pour mettre en valeur la présence et la prévalence de cette parasitose.



Références bibliographiques

-A-

- Afssa., 2005. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa. Maisons-Alfort. France.45-47.
- Agop-Nersesian, C.,Egarter, S., Langsley, G.,Foth, B. J., Ferguson, D. J., Meissner, M., 2010.Biogenesis of the inner membrane complex is dependent on vesicular transport by the alveolate specificGTPase Rab11B. PLoSPathog, 6, (7), 1001029.
- Ajioka J. W., Fitzpatrick J. M., Reitter C. P., 2001. *Toxoplasma gondii* genomics: sheddinglight on pathogenesis and chemotherapy. Expert Revews in MolecularMedecine. 2001: 1-19.
- Akakpo AJ.,1987.Brucelloses animales en Afrique tropicale. Particularités épidémiologique, clinique et bactériologique. Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux, 40(4): 307-20.
- Alerte V.M., 2008.prévalence de *Toxoplasma gondii* sur les animaux d'un parc zoologique : séroprevalance est isolement du parasite. Thèse de doctorat. e.n.v. de toulouse, 130p.
- Alexander., D. L., Mital, J., Ward, G. E., Bradley, P., &Boothroyd, J. C., 2005.Identification of the moving junction complex of *T. gondii*: a collaboration between distinct secretory organelles. PLoSPathog, 1(2), e17.
- Anophel., 2010. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Ed. Elsevier Masson SAS, 362p.
- Anophel., 2014.Toxoplasmose. Université Médicale Virtuelle Francophone, 16p.
- Aubry P.,2013. Toxoplasmose. J. Méd. Trop. De l'Océan Indien, 1-4.

-B-

- Bamba S.,Some DA.,Chemla C.,Geers R., Guiguemd TR.,Villena I., 2012.Analyse sérologique de la toxoplasmose pergravidique: évaluation des risques et perspectives du dépistage prénatal au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso au Burkina Faso. P. A. M. J., 1-6.
- Beachamps P.,1999.Contribution de l'amplification génique (PCR) au diagnostic de la Toxoplasmose. Intérêts de la PCR quantitative. Thèse de Doctorat. Université des Sciences et Technologies de Lille, 274p.

- **Beckers C.,Roos D.,Donald R., 1995.**Inhibition of cytoplasmic and organellar protein synthesis in *Toxoplasma gondii*. Implications for the target of macrolide antibiotics. *J Clin Invest*, 95, 367-76.
- Belkaid m.,Hamrioui. b., Tabetderraz o.,Zenaidi n., 1992.**cours de parasitologie, tome 1 : protozoaire. ed. Office des publications universitaires, alger, 244p.
- **Berthelemy, S., 2014.** Toxoplasmose et grossesse. Elsevier Masson SAS, 541 : 43-45.
- **Bessières MH.,Berrebi A.,Roques C.,Cassaing S.,Bloom MC.,Rolland M., 2000.** Toxoplasmose et grossesse in : *Maladies infectieuses courantes à transmission materno-foetale*. Éd. Doin, 245-286p
- **Bessières MH., 2003.** Diagnostic and methods, The mother: évaluation of risks and data collections. *Serology. Arch. Pediat.*, 10 (suppl 1): 30-32
- **Bessières MH.,Chemla C.,Cimon B., Marty P., Gay-Andrieu F.,Pelloux H., 2006.**Les difficultés d'interprétations de la sérologie de la toxoplasmose. *R.F.L.*,n°383.
- **Bessières MH.,Cassaing S.,Fillaux J.,Berrebi A., 2008.** Toxoplasmose et grossesse. *R.F.L.*, 402 : 39-50.
- **Bessières MH.,Roques C., Berrebi A., Barre V., Cazaux M.,Seguela JP.,1992.**IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *J. Clin. Pathol.* 45(7) : 605-8.
- **Biomnis., 2013.**Toxoplasmose. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées, 16p
- **Bittame A., 2011.***Toxoplasma gondii* : étude du réseau de nanotubes membranaires de la vacuole parasitophore et des protéines GRA associées. Univ. Grenoble. 14P.
- BOISSON D., 2002.**Etude bibliographique de la toxoplasmose féline : aspects cliniques et conduite du vétérinaire en clientèle, lors d'une suspicion de toxoplasmose féline. Thèse Méd. Vét., Lyon,214 p
- **Bosch-Driessen L.,Verbraak F.,Suttorp-Schulten M., van Ruyven R., Klok A.,Hoyng C.,Rothova A., 2002.**A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 134, 34-40.
- Bouanane MK., Hammadi NB., 2015.** La Toxoplasmose. Mémoire. Université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen, 42p.
- Bouchene Z., 2013.** La toxoplasmose, Ed: 3-01-5421. Alger, Algérie., 5:4-38.

- **Bram R. J. and Crabtree G. R., 1994.** Calcium signalling in T cells stimulated by a cyclophilin B-binding protein. *Nature* 371: 355-358.
- **Brenier-Pinchart MP., Pellox H., 2003.** La Toxoplasmose. Corpus Médical– Faculté de Médecine de Grenoble, 7p. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/>
- **Buxton D.,1993.** Toxoplasmosis: the first commercial vaccine. *Parasitology today.* 335-337

-C-

- Carme B., Bissuel F., Ajzenberg D., Bouyne R., Awnar C., Demar M., 2002.** Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. *J. Clin.Microbiol.*, 40 : 4037-4044.
- Carruthers, V. B. &Sibley, L. D., 1997.** Sequential protein secretion from three distinct organelles of *Toxoplasma gondii* accompanies invasion of human fibroblasts. *Eur J Cell Biol*, 73(2), 114-123.
- Carruthers, V. B., Giddings, O. K., & Sibley, L. D., 1999.** Secretion of micronemal proteins is associated with *Toxoplasma* invasion of host cells. *Cell Microbiol*, 1(3), 225-235.
- Carruthers, V.,Boothroyd, J.C.,2007.** Pulling together: an integrated model of *Toxoplasma* cell invasion. *CurrOpinMicrobiol*, 10, (1), 83-9.
- **Cerede O., Dubremetz J. F., Soete M., Deslee D., Vial H., Bout D. and Lebrun M., 2005.** Synergistic role of micronemal proteins in *Toxoplasma gondii* virulence. *The Journal of experimental medicine* 201: 453-463
- **Chamberland., Chamberland S.,Kirst H,Current W., 1991.** Comparative activity of macrolides against *Toxoplasma gondii* demonstrating utility of an in vitro microassay *Antimicrob Agents Chemother*, 35, 903-9
- **Chang HR.,PechtreJC.,1988.**In Vitro Effects of Four Macrolides (Roxithromycin, Spiramycin, Azithromycin [CP-62,993], and A-56268) on *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 4, 524-529.
- **Chardes T., Bourguin I., Mevelec M.N., Dubremetz, J.F., Bout D., 1990.**Antibody responses to *Toxoplasma gondii* in sera, intestinal secretions, and milk from orallyinfected mice and characterization of target antigens. *Infect Immun .*, 58(5): 1240-6.
- **Charron, A. J. &Sibley., L. D., 2004.** Molecular partitioning during host cell penetration by *Toxoplasma gondii*. *Traffic*, 5(11), 855–867.

- Chiappino M.L., Nichols B.A., O'Connor G.R., 1984.** Scanning electron microscopy of *Toxoplasma gondii*: parasite torsion and host-cell responses during invasion. *J Protozool.*, 31: 288-292.
- Chobotar B., Scholtyseck E., 1982.** Ultrastructure. In P.L. Long "The biology of the Coccidia", Baltimore, Univ. Park Press., 101-65.
- Coppens, I., Sinai, A. P., & Joiner, K. A., 2000.** *T. gondii* exploits host low-density lipoprotein receptor-mediated endocytosis for cholesterol acquisition. *J Cell Biol*, 149(1), 167-180.
- **Cochereau-Massin I., LeHoang P., Lautier-Frau M., et al., 1992.** Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol*, 114, 130-5.
- **Cochereau L., 2005.** Toxoplasmose chez la femme enceinte : Mesures préventives. Enquête dans les centres hospitaliers de Chateauroux et Limoges. Thèse de doctorat. Université de Limoges, 60p
- Coppens, I., Dunn, J. D., Romano, J. D., Pypaert, M., Zhang, H., Boothroyd, J. C., & Joiner, K. A., 2006.** *T. gondii* sequesters lysosomes from mammalian hosts in the vacuolar space. *Cell*, 125(2), 261-274.
- Coppin A., Dzierszinski F., Legrand S., Mortuaire M., Ferguson D., Tomavo S., 2003.** Developmentally regulated biosynthesis of carbohydrate and storage polysaccharide during differentiation and tissue cyst formation in *Toxoplasma gondii*. *Biochimie.*, 85 (3-4): 353-61.
- Csep A., 2010.** Epidemiological and clinico-Biological correlations in the diagnosis of achieved toxoplasmosis. University of Oradea, 7p.
- **Couvreur J., Leport C., Yu V., Merignac T., Barriere S., 1998.** *Toxoplasma gondii* in: Antimicrobial Therapy and vaccines. (ed) Williams Wilkins, 600-612.
- **Couvreur J., Thulliez P., Daffos F., et al., 1993.** In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamine-sulfadiazine. *Fetal Diagn Ther*, 8, 45-50.
- **Cozon G.J., Ferrandiz J., Nebhi H., Wallon M., Peyron F., 1998.** Estimation of the avidity of immunoglobulin G for routine diagnosis of chronic *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 17:32-36.

-D-

- Dardè ML., Peyron F., 2014.**Toxoplasme et toxoplasmose. J. de pédiatrie et de puériculture. (27) : 294-308p.
- Davenel S.,Galaine J.,Guelet B., Marteil S.,Robert-Gangneux F., 2010.**La toxoplasmose congénitale en France en 2009. J. Pharm. Clin., Vol 29 (1) : 5-30.
- **Davidson MG.,Rottman JB., English RV et al., 1993.** Feline immunodeficiency virus predisposes cats to acute generalized toxoplasmosis. *Am.J.Pathol*, 143:1486-1497
- **Derouin F.,Eliaszewicz M.,Peyron F.,Bessières M H.,2005.**Quelles sont les manifestations cliniques de la toxoplasmose chez l’homme : état des connaissances et évaluation du risque lié à l’alimentation. In : Rapport du groupe de 6travail. *Toxoplasma gondii*. AFSSA, 50-59.
- **Derouin F., Mazon M., Garin Y., 1988.** Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. *J ClinMicrobiol*,25, 1597-1600.
- **Derouin F, Piketty C., 1991.**Chastang C. Anti-Toxoplasma effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother*, 35, 252-5.
- **Derouin F.,Lecolier B.,Romand S.,Thulliez P., 2000.**La toxoplasmose chez l’Homme : Diagnostic, prévention et traitement. Supplément au Laborama, 32, 35.
- **Derouin F.,Thulliez P., 1993.**Diagnostic biologique de la toxoplasmose. Laborama, 33 : 5-17.
- Desmots G.,Daffos F.,Forestier F., et al.,1985.**Prénatal diagnosis of congénital toxoplasmosis. *Lancet*, 1, 500-4.
- Diebold J., Audeouin J.,Letorneau A.,Caulet S., 1988.** Lymphadénitetoxoplasmique. Différents aspects histopathologiques. *RFL*, 178 : 83-89.
- **Douaher t., Ziane k-** la seroprevalence de la toxoplasmose chez la femme enceintes dans la region de tiziouzou. Memoire. Master. F.s.b.s.a. ummto.56p
- **Douet t., 2018.**evaluation des perfomances de sept reactifs automatises pour le depistageserologique de la toxoplasmose chez les patients immunodeprimés. these de doctorat. Fac pharmacie. univ. Toulouse iii paulsabatie. 47p
- Dubey JP., 1995.** Duration of immunity to shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts by cats. *J. Parasitol.*, **81**(3), 410-415.

- Dubey, J.P., Lindsay D.S., Speer C.A., 1998.**Advences in the life cycle of *toxoplasma gondii* Intparasitol.; 28 : p 1019-1024
- **Dubey JP., Lewis B., Beam K., et al.,2002.** Transplacental toxoplasmosis in a reindeer (Rangifertarandus) fetus. Vet. Parasitol., 110 : 131-135
- DubeyJP., 2016.**Toxoplasmosis of animals and humans. Second Edition, CRC Press, 336 p
- Dubremetz, J. F., Achbarou, A., Bermudes, D., &Joiner, K. A., 1993.**Kinetics and pattern of organelle exocytosis during *T. gondii*/host-cell interaction. *Parasitol Res*, 79(5), 402-408.
- **Dunn D., Wallon M., Peyron F., Petersen E., Peckman C.,Gilbert R., 1999.** Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*, 353 : 1829-1833.
- **Dzierszynski F., Mortuaire M., Cesbron-Delauw M. F. and Tomavo S., 2000.**Targeted disruption of the glycosylphosphatidylinositol-anchored surface antigen SAG3 gene in *Toxoplasma gondii* decreases host cell adhesion and drastically reduces virulence in mice. *Molecularmicrobiology* 37: 574-582.

-E-

- **El Bouhali L., 2012.** Toxoplasmose et grossesse. Thèse de Doctorat. Université de Lorraine. F. de Pharm., 97p.
- **Euzeby J., 1984.** Les parasitoses humaines d'origine animale. Ed. Flammarion. Paris, 324p

-F-

- Fatoumata C., 2012.** Séroprévalence et facteurs de risque associés de la toxoplasmose et de la néosporose chez la femme en consultation prénatale et chez les carnivores domestiques dans la région de Dakar (Sénégal).Mémoire de Master. Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar. UniversitéCheick Anta Diop, (15): 42.
- **Fauci AS BE., Dennis L., Kasper, Hauser SL., 2008.** Harrison's Principles of InternalMedicine. 17th ed pp
- Felidj f., Meziane m., 2016.**séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte diagnostiquée au chu tlemcen. memoire de docteur en pharmacie. universiteaboubbekarbelaid, 163p.

- **Feng P., Park J., Lee B. S., Lee S. H., Bram R. J. and Jung J. U., 2002.** Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus mitochondrial K7 protein targets a cellular calciummodulating cyclophilin ligand to modulate intracellular calcium concentration and inhibit apoptosis. *Journal of virology* 76: 11491-11504.
- **Fentress S. J., Behnke M. S., Dunay I. R., Mashayekhi M., Rommereim L. M., Fox B. A., Bzik D. J., Taylor G. A., Turk B. E., Lichti C. F., Townsend R. R., Qiu W., Hui R., Beatty W. L. and Sibley L. D., 2010.** Phosphorylation of immunity-related GTPases by a *Toxoplasma gondii*-secreted kinase promotes macrophage survival and virulence. *Cell host & microbe* 8: 484-495..
- **Ferguson D.J.P., Birch-AndEerson., Siim J.C., Hutchinson W.M., 1978.** Observations on the ultrastructure of the sporocyst and the initial of sporozoite formation in *Toxoplasma gondii*. *ActaPatholMicrobiol. Scand Sect B.*, 86: 165-167.
- **Ferguson D.J.P., Hutchinson W.M., Pettersen E., 1989.** Tissue cyst rupture in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. An immunocytochemical and ultrastructural study. *Parasitol Res.*, 75: 599- 603.
- **Finlay B B., Cossart P., 1997.** Exploitation of mammalian host cell functions by bacterial pathogens. *Science*; 276, 718-725.
- **Forestier F., Daffos F., Galactéros F., et al., 1986.** Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res*, 20, 342-6
- **Fortier B, Dubremetz J F., 1993.** Structure et biologie de *Toxoplasma gondii*. *Med Mal Infect*; 23 : 148-153.
- **Fortier B., Dao A., Ajana F., 2000.** Toxoplasme et toxoplasmose. *Encycl Med Chir Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Maladies Infectieuses*; 8-509-A-10, *Pédiatrie* .4-330-A10, 13.
- **Fox B. A., Rommereim L. M., Guevara R. B., Falla A., HortuaTriana M. A., Sun Y. and - Bzik D. J., 2016.** The *Toxoplasma gondii* RhoptyKinome Is Essential for Chronic Infection. *mBio* 7: 10.1128/mBio.00193-16.
- **Frenkel J.K., 1974.** Beaking the transmission chain of toxoplasma. A program for the prevention of human toxoplasmosis. *Bull Ny Acad. Med.*, 50: 228.

-G-

- **Gavinet MF., Robert F., Firtuon G., Delouvrier E., Hennequin C., Maurin JR., 1997.** Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J. Clin. Microbiol.*, 35 (5): 1276-7.
- **Gentelin M., Duflo B., Danis M., Lagardère B., Richard-Lenoble D., Brucker G., 1986.** *Médecine tropicale*. Ed. Flammarion, Paris, 134-140.
- **Gentilini M., Caumes È., Danis M., Richard-Lenoble D., Bégué P., Kerouédan D., 2012.** *Médecine tropicale*. Ed. Lavoisier, Paris, 1307p
- **Golvan YJ., 1983.** *Eléments de parasitologie médicale (4ème édition)*. Ed. Flammarion, 571p.
- **Gratzl R., Hayde M., Kohlhauser C, Hermon M., Burda G., Strobl W., Pollak A., 1998.** Follow-up of infants with congenital toxoplasmosis detected by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 17, 853-858.
- **Guiton R., 2008.** *Toxoplasma gondii* et réponse immunitaire protectrice : Effecteurs de protection lors d'une vaccination par des cellules dendritiques, Voies de signalisation activées par *T. gondii*. 39-42.

-H-

- **Håkansson, S., Charron, A. J., & Sibley, L. D., 2001.** *Toxoplasma* vacuoles : a two-step process of secretion and fusion forms the parasitophorous vacuole. *EMBO J*, 20(12), 3132–3144.
- **Has., 2009.** Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. HAS [en ligne] 2009. Disponible à partir de URL: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200912/depistages_prenatals_obligatoires_synthese_vf.pdf.
- **He, X., Grigg, M. E., Boothroyd, J. C., & Garcia, K. C., 2002.** Structure of the immunodominant surface antigen from the *Toxoplasma gondii* superfamily. *Nat Struct Biol*, 9(8), 606-611. Helfrich, W. (1973). Elastic properties of lipid bilayers : theory and possible experiments. *Z Naturforsch [C]*, 28(11), 693-703.
- **Hill D., Dubey JP., 2002.** *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin. Microbiol. Infect.*, 8: 634-640

- **Hitt JA., Filice GA., 1992.** Detection of parasitemia by gene amplification, cell culture and mouse inoculation. *J. clin. Microbiol.*, 30 : 3181-84

- **Hohlfeld.,1999.**Toxoplasmosis. *Arch Pediatr*; 2: 238s-240s.

-J-

-**Jacobs L., Remington J.S., Melton M.L., 1960.**The resistance of the encysted form of *Toxoplasma gondii*. *J Parasitol.*, 46: 11-21.

- **Jacquet A., Coulon L., De Neve J., Daminet V., Haumont M., Garcia L., Bollen A., Jurado M. and Biemans R., 2001.**The surface antigen SAG3 mediates the attachment of *Toxoplasma gondii* to cell surface proteoglycans. *Molecular and biochemical parasitology* 116: 35-44.

- **Jacquemin, p., Jacquemin, j.l., 1974.**abrégé de parasitologie clinique. Paris: masson&cie, 228 p.

- **Jewett T. J. and Sibley L. D., 2003.** Aldolase forms a bridge between cell surface adhesins and the actin cytoskeleton in apicomplexan parasites. *Molecular cell* 11: 885-894.

-**Jutard a., 2016.**latoxoplasmose congénitale en france : prise en charge actuelle et perspectives. these de doctorat en phamacie. Université de lille 2. 114p.

-K-

- **Katlama C., Mouthon B.,Gourdon D.,Lapierre D., Rousseau F.,1996.** Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. *AIDS*, 10, 1107-12.

- **Kravetz JD., FedermanDG.,2005.** Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors.*Infect Dis ObstetGynecol*;13:161-5

- **Kuo I., Rao NA., 1999.** Ocular disease in AIDS. *Springer SemImmunopathol.*, 21:161177.

-L-

- **Lappin MR., Gasper PW., Rose BJ., Powell CC.,1992.** Effect of primary phase immunodeficiency virus infection on cats with chronic toxoplasmosis. *VetImmunol. Immunopathol.*, 35, 121-131.

- **Lardière A., 2007.** Parasitoses à risque de transmission matérno-fœtale. Thèse de Doctorat. Université de Nantes, 109p.
- **Larivière M., Beauvai B., DeRouin F., Traoré F., 1987.** Parasitologie médicale. Ed. Marketing, 238p.
- **Lebrun, M., Carruthers, V., & Cesbron-Delauw, M., 2007.** *T. gondii: The Model Apicomplexan—Perspectives and Methods*, chapter Toxoplasma secretory proteins and their roles in cell invasion and intracellular survival. Elsevier Publishing, Inc, Oxford, UK.
- **Leport C., Remington JS., 1992.** Toxoplasmose au cours du SIDA. *Press. Med.*, 21:1165-1171
- **Liesenfeld O., Press C., Montoya JG., Gill R., Isaac-Renton JL., Hedman K. et al., 1997.** False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: The PlateliaToxoIgM test. *J. Clin. Microbiol.*, 35(1), 174-180.
- **Liesenfeld O., Nguyen TA., Pharke C., Suzuki Y., 2001.** Importance of gender and sex hormones in regulation of susceptibility of the small intestine to peroral infection with *Toxoplasma gondii* tissue cysts. *J. Parasitol*, **87**, 1491-1493.
- **Lin J., Lin X., Yang G. H., Wang Y., Peng B. W. and Lin J. Y., 2010.** *Toxoplasma gondii*: expression of GRA1 gene in endoplasmic reticulum promotes both growth and adherence and modulates intracellular calcium release in macrophages. *Experimental parasitology* 125: 165-171. modulates intracellular calcium release in macrophages. *Experimental parasitology* 125: 165-171.

-M-

- **Magno, R. C., Straker, L. C., de Souza, W., & Attias, M., 2005.** Interrelations between the parasitophorous vacuole of *Toxoplasma gondii* and host cell organelles. *Microsc Microanal*, 11(2), 166-174.
- **Martin C., 2004.** Sérologie de la toxoplasmose. Etude de l'avidité des Immunoglobulines G. Comparaison de deux techniques : microplaque Platelia® et automate Liaison®. Thèse de Doctorat. Université de Nantes, 168p.
- **Marx-Chemla C., Villena I., Trenque T., Pinon JM., 2005.** Groupe Toxoplasmose de Reims. Prenatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Presse Med*, 22, 1719.

- **Maubon D., Bougdour A., Wong Y. S., Brenier-Pinchart M. P., Curt A., Hakimi M. A. and Pelloux H., 2010.** Activity of the histone deacetylase inhibitor FR235222 on *Toxoplasma gondii*: inhibition of stage conversion of the parasite cyst form and study of new derivative compounds. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54: 4843-4850.
- **Melo, E. J., Carvalho, T. M., & Souza, W. D., 2001.** Behaviour of microtubules in cells infected
- **Mercier C., Travier L., Bittame A., Gendrin C., Cesbron-Delauw M.F., 2010.** The dense granule proteins of *Toxoplasma gondii*. In *Parasitology Research Trends*, De Bruyn, O., Peeters, S., Eds. Nova Science Publishers, Inc. 1-31.
- **Messerer I., 2015.** épidémiologie de la toxoplasmose à l'est algérien avec prévention de la toxoplasmose congénitale. Thèse de doctorat en biologie animale. université badjimokhtar – annaba. 142p.
- Miller C.M., Boulter N.R., Ikin R.J., Smith N.C., 2009.** The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.*, 39(1) : 23-39.
- **Montoya JG., Liesenfeld O., 2004.** Toxoplasmosis. *Lancet* 363:1965–76.
- **Montoya JG., Remington JS., 2008.** Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, 47: 554-566.
- **Mordue, D. G., Desai, N., Dustin, M., & Sibley, L. D., 1999.** Invasion by *T. gondii* establishes a moving junction that selectively excludes host cell plasma membrane proteins on the basis of their membrane anchoring. *J Exp Med*, 190(12), 1783-1792.
- **Mozzatto L., Procianoy RS., 2003.** Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 45(3): 147-51.
- N-
- **Nakaar, V., Ngô, H. M., Aaronson, E. P., Coppens, I., Stedman, T. T., & Joiner, K. A., 2003.** Pleiotropic effect due to targeted depletion of secretory rhoptry protein rop2 in *T. gondii*. *J Cell Sci*, 116(Pt 11), 2311-2320.
- **Nam H. W., 2009.** GRA proteins of *Toxoplasma gondii*: maintenance of host-parasite interactions across the parasitophorous vacuolar membrane. *The Korean journal of parasitology* 47 Suppl: S29-37.
- **Naot Y., Remington JS., 1980.** An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.*, 142: 757-66

-**Ngoubangoye b., 2007.** étude comparative de la distribution de *Toxoplasma gondii* parmi les populations humaine et animale et contribution à l'étude de la virulence des souches en circulation dans un village de la forêt équatoriale : dienga au sud du Gabon. thèse de doctorat en médecine vétérinaire, EISMV, 108p.

- **Nguyen B., Stadtsbaeder S., 1983.** Therapeutic future of trimethoprim-sulfamethoxazole in toxoplasmosis. Presse Med, 12, 331-3.

-**Nicolas J.A., Pestre-Alexander M., 1993.** Toxoplasmose : une zoonose transmissible à l'homme. Med Mal Infect 23 spécial. 129- 138.

-O-

-**Okamoto T., Okuyama M., Kayama H., Nagamune K., Takashima S., Matsuura Y., Soldati-Favre D. and Takeda K., 2011.** ATF6beta is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18. The Journal of experimental medicine

-**Ouermi D., 2009.** Prévalence des infections opportunistes parasitaires et virales chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA au Centre Médical Saint Camille et au CERBA/LABIOGENE au Burkina Faso. Thèse de Doctorat. Université de Ouagadougou, 164p.

-P-

-**Paquet C., Yudin M.H., 2018.** N 285-Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. J Obstet Gynaecol Can 40: e687–e693. doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.036

- **Peixoto L., Chen F., Harb O. S., Davis P. H., Beiting D. P., Brownback C. S., Ouloguem D. and Roos D. S., 2010.** Integrative genomic approaches highlight a family of parasite-specific kinases that regulate host responses. Cell host & microbe 8: 208-218.

-**Pettersen E.K., 1979.** Destruction of *Toxoplasma gondii* by HCl solution. Acta Pathol Microbiol. Scand Sect B., 87: 217-220.

-**Peyron F., McLeod R., Ajzenberg D., et al., 2017.** Congenital toxoplasmosis in France and the United States: one parasite, two diverging approaches. PLoS Negl Trop Dis 11 : e0005222. doi: 10.1371/journal.pntd.0005222. Collection 2017 Feb.

- **Pfister P., Dromigny J.A., 2001.** Avidité des IgG anti *Toxoplasma gondii*. Etude en vue d'établir un nouvel arbre décisionnel dans le dépistage de la maladie. Arch. Inst. Past. de Madagascar. VOL 67 (1&2): 57-60.

- **Pinon J., Dumon H., Chemla C. et al., 2001.** Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M and Antibodies. *J Clin Microbiol*, 39, 2267-7.

- **Priet A., 2003.** Apport de la PCR en temps réel dans le diagnostic antenatal de la toxoplasmose. Univ. Nantes. 14-15.

-R-

- **Rabaud T., May J. C., Lucet C., Leport P., Ambroise-Thomas P. Canton., 1996.** Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: A French National Survey. *Clin. Infect. Dis.*, 23 : 1249-1254

- **Ripert C., 1996.** Epidémiologie des maladies parasitaires. Ed. Médicales internationales, Tome 1, 365p

- **Rousset J. J., 1995.** Maladies parasitaires. Ed. Masson, 192p.

-S-

- **Sabin A. B., Feldman H. A., 1948.** Microchemical indicators immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (toxoplasme). *Science*, pp .660-663.

- **Saeij J. P., Coller S., Boyle J. P., Jerome M. E., White M. W. and Boothroyd J. C., 2007.** Toxoplasma co-opts host gene expression by injection of a polymorphic kinase homologue. *Nature* 445: 324-327.

- **Saffer, L. D., Mercereau-Puijalon, O., Dubremetz, J. F., & Schwartzman, J. D., 1992.** Localisation

- **Sheffield H. G., Melton M. L., 1968.** The structure and reproduction of *Toxoplasma gondii*. *J Parasitol.*, 54: 209- 226.

- **Sibley et Andrews., 2000 Sibley, L D., Andrews N W., 2000.** Cell invasion by un-palatable parasites. *Traffic*;1 : 100-106.

- **Sinai et al., 1997., Sinai, A. P., Webster, P., & Joiner, K. A., 1997.** Association of host cell endoplasmic reticulum and mitochondria with the *T. gondii* parasitophorous vacuole membrane : a high affinity interaction. *J Cell Sci*, 110 (Pt 17), 2117-2128.

- **Speirs G. E., Hakim M., Calne R. Y., Wreghitt T. G., 1988.** relative risk Clin Transplantation., 2:257-260.

-**Stéphanie Davenel., Jeanne Galaine., Béatrice Guelet., Sabine Marteil., Florence Robert-Gangneux.,2010.**La toxoplasmose congénitale en France en 2009. Journal de Pharmacie clinique, Vol-29, N°1, janvierfévrier-mars

-**Suss-Toby, E.,Zimmerberg, J., & Ward, G. E., 1996.** Toxoplasma invasion: the parasitophorous vacuole is formed from host cell plasma membrane and pinches off via a fission pore. *ProcNatlAcadSci U SA*, 93(16), 8413-8418.

-T-

- **TenterAM.,Heckerroth AR., Weiss LM.,2000.***Toxoplasma gondii* from animals to humans. *Int J Parasitol*;30: 1217-58.

- **Tomavo S., 2003.**Developmentally regulated biosynthesis of carbohydrate and storage *Toxoplasma gondii*. *Acta PatholMicrobiol. ScandSect B.*, 86: 165-167.transmissible à l'homme. *Med Mal Infect* 23 spécial. 129- 138.

-**Tonouhewa, A. B. N., Amagbégnon, R., Atchadé,S. P., Hamidović,A., Mercier, A., Dambrun, M.,&Sahidou, S., 2019.** Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes au Bénin : métaanalyse et métarégression. *Bull. Soc. Pathol. Exot*, 112, 79-8

-**Torres R., Weinberg W.,Stansell J.,et al 1997.**Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*, 1997, 24, 422-429.

-**Torre D, SperanzaF, Martegani R, Zeroli C, Banfi M, Airoidi M.,1998.** A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprimsulphamethoxazole. *J Infect*, 37, 15-18.

-V-

-**Van VoorhisW., 1990.**Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. *Drugs*, 40, 176-202.

- **Vitoux a.2014.***le chat : un vecteur de zoonoses.* Thèse de doctorat. Sciencespharmaceutiques. Université de lorraine. nancy.132p.

-W-

- **Wang Y. and Yin H., 2014.** Research progress on surface antigen 1 (SAG1) of *Toxoplasma gondii*. *Parasites & vectors* 7: 180-3305-7-180.with *T. gondii*. *Biocell*, 25(1), 53–59.

-Wiriden M.,Botterel F.,Romand S., 1999.Intérêt du dépistage en post partum de la toxoplasmose congénitale après primo-infection en fin de grossesse. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 28: 566-567.

-Y-

-Yamamoto M., Ma J. S., Mueller C., Kamiyama N., Saiga H., Kubo E., Kimura T., Okamoto T., Okuyama M., Kayama H., Nagamune K., Takashima S., Matsuura Y., Soldati- Favre D. and Takeda K., 2011.ATF6beta is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18. The Journal of experimental medicine

- Yera H., Paris L., Bastiene P., Candolfi E., 2015.Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale. RFL, N°470:65-72.

Résumé

Résumé

La toxoplasmose est une zoonose parasitaire cosmopolite très répandue, due au protozoaire *Toxoplasma gondii*. Parasitose sans gravité chez l'enfant et l'adulte, par contre redoutable chez la femme enceintes et l'immunodéprimé. La présente étude a pour objectif de déterminer la prévalence de la toxoplasmose chez toute la population dans la région de Tizi Ouzou et de connaître la population à risque. Notre travail concerne l'étude rétrospective de la toxoplasmose dans la wilaya de Tizi-Ouzou. Elle a été réalisée à partir de données archivées dans les registres du laboratoire microbiologie Neddar Mohammed pendant l'année 2018. Notre étude a montré que les femmes sont les plus infectées et la population à risque concerne les femmes enceintes.

Mot clé : toxoplasmose, femmes enceintes, zoonose, population, Tizi Ouzou.

Abstract :

Toxoplasmosis is a widespread, cosmopolitan parasitic zoonosis caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*. Parasitosis not serious in children and adults, on the other hand formidable in pregnant women and the immunocompromised. The objective of this study is to determine the prevalence of toxoplasmosis in the entire population in the Tizi Ouzou region and to know the population at risk. Our work concerns the retrospective study of toxoplasmosis in the wilaya of Tizi-Ouzou. It was carried out using data archived in the registers of the Neddar Mohammed microbiology laboratory during 2018. Our study showed that women are the most infected and the population at risk concerns pregnant women.

Key word: toxoplasmosis, pregnant women, zoonosis, population, Tizi Ouzou.