

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU
Facultés des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biologie



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences Biologiques
Spécialité : Parasitologie

Thème

**La séro-surveillance de la Toxoplasmose
chez la femme enceinte**

Cas : La région de Tizi Ouzou

Présenté par :

- BERKANI Meriem

- DJOUAHER Amira

Soutenu le : Octobre 2021, devant le jury composé de :

Président	Mr BOUKHEMZA. M	Professeur	UMMTO
Promotrice	Mme LOUIZINI. N	Pharmacienne	Laboratoire d'analyse
Co-promotrice	Mme BENLAMRI. A	Gynécologue	Cabinet
Examineur	Mr MOULOUA. A	Docteur	UMMTO

Promotion : 2021

Remerciements

On remercie DIEU le tout puissant de nous avoir donnée la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement Docteur LOUIZINI Noura on la remercie pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent à Docteur BELAMRI pour son aide pratique et ses encouragements.

Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Merci !



Dédicace

C'est avec un grand plaisir que je dédie ce travail :

A celle qui m'a arrosée de tendresse, d'espoir et d'amour qui m'a soutenue et encouragée durant ces années d'études, qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance. Maman.

A mon cher papa qui m'offrait tous les jours l'amour et la force.

A mes sœurs Nadia, Fazia, Kahina et Yamina qui partagent avec moi tous les moments d'émotions.

A mes frères qui m'encouragent et qui me souhaitent le succès en témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent.

A mes neveux.

A toutes mes copines.

A tous ceux que j'aime.

A mon binôme « Amira »

Meriem



Dédicace

Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers ;

- ***A ma chère mère,***

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être, que dieu le tout puissant, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

- ***A la mémoire de mon père et mon frère,***

Ce travail est dédié à mon père et mon frère, décidé trop tôt, qui m'ont toujours poussés et motivés dans mes études.

J'espère que, du monde qui est sien maintenant, ils apprécient cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille et sœur qui a toujours priée pour le salut de vos âmes. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !

- ***A mon adorable mari.***

Je vous remercie, pour le soutien, la patience et l'encouragement que vous m'avez apportés tout au long de ce travail. Ton grand cœur, toutes vos qualités trop longues à énumérer. Ma vie ne serait pas aussi magique sans ta présence et ton amour. Je t'aime de tout mon cœur.

- ***Mon petit ange,***

Je te souhaite une vie pleine de santé, de bonheur de succès de prospérité. Que Dieu te protège et te garde pour nous ma chère petite fille Louise

- ***A toute ma famille et ma belle-famille RAHEM.***

Pour laquelle j'approuve beaucoup d'amour et de respect.

- ***A mes chers frères et sœurs et leurs enfants (nièces & neveux)***

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je porte pour vous.

- ***Mon binôme.***

Meriem courageuse, persévérante et déterminée.

Amira

Plan

Plan

Introduction	2
Partie I : Etude Bibliographique	
1. Historique	4
2. Etude de l'Agent pathogène : <i>Toxoplasma gondii</i>	5
2.1. Taxonomie.....	5
2.2. Morphologie	5
2.3. Résistance des différentes formes de <i>Toxoplasma gondii</i>	11
2.4. Cycle du parasite	12
2.4.1. Généralités.....	12
2.4.2. Cycle entéro-épithélial chez le chat.....	12
2.4.3. Cycle extra intestinal chez l'hôte intermédiaire.....	13
3. Epidémiologie	15
3.1. Répartition géographique mondiale	15
3.2. Incidence et facteur de risque chez la femme enceinte	15
3.3. Transmission et infections fœtales	16
3.3.1. Transmission materno-fœtale	16
3.3.2. Risque d'infection fœtale	16
4. Physiopathologie	18
4.1. Immunité cellulaire	19
4.2. Immunité humorale	19
5. Aspects cliniques.....	20
5.1. La toxoplasmose acquise post-natale du sujet immunocompétent.....	20
5.2. La toxoplasmose de l'immunodéprimé	20
5.3. La toxoplasmose congénitale	22
Partie II : Toxoplasmose chez la femme enceinte	
1. Les bases du diagnostic sérologique de la toxoplasmose chez la femme enceinte	24
1.1. Techniques : mise en évidence des anticorps	24
1.2. La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion	31
1.2.1. Les Immunoglobulines M	31
1.2.2. Les Immunoglobulines G	31
1.2.3. Les autres isotypes IgA et IgE.....	32
2. Les mesures de surveillance sérologique de la toxoplasmose maternelle.....	33
2.1. Les règles de la pratique du dépistage sérologique (législation Française)	33

Plan

2.2. Dépistage sérologique de la toxoplasmose maternelle: Algorithme décisionnel et les difficultés d'interprétation.....	35
---	----

Partie III: Prise en charge de la séroconversion toxoplasmique maternelle et diagnostique de la toxoplasmose congénitale

1. Diagnostic de l'infection fœtale.....	41
1.1. Diagnostic prénatal (DPN).....	41
1.2. Diagnostic néonatal.....	41
1.3. Diagnostic postnatal.....	43
2. Traitement et prévention de la toxoplasmose maternelle.....	44
2.1. Traitement.....	44

Partie Pratique

Matériel et Méthodes

I. Période, type et lieu de l'étude.....	51
II. Population d'étude.....	51
III. Méthodes.....	51
1.1. Prévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la région de Tizi – Ouzou.....	55
2. Les cas de la séroconversion.....	60
Discussion.....	61
Recommandation.....	63
Conclusion.....	65

Référence bibliographique

Résumé

Listes des figures

Figure 1 : Les oocystes de <i>T. gondii</i> . (A) Oocystes sporulés. Noter la masse centrale (sporonte) occupant la plupart des oocystes. (B) Oocystes sporulés avec deux sporocystes. Quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles dans l'une des sporocystes. (C) Transmission électronique micrographie	6
Figure 2 : Photo : <i>Toxoplasma gondii</i> : Division d'un tachyzoïte	7
Figure 3 : Structure de bradyzoïte (Droite) et de tachyzoïte (Gauche).....	10
Figure 4 : Kyste toxoplasmique coloré au Giemsa sur un frottis de moelle	10
Figure 5 : Schéma du cycle de vie de la <i>toxoplasma gondii</i>	12
Figure 6 : Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale en fonction du terme de la grossesse	18
Figure 7 : Toxoplasmose cérébrale. Aspect en imagerie par résonance magnétique ANOFEL	21
Figure 8 : Toxoplasmose oculaire, lésion cicatricielle au fond d'œil	21
Figure 9 : Cinétique des anticorps de la toxoplasmose	33
Figure 10: Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG négatives	36
Figure 11 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives.....	37
Figure 12 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives.....	38
Figure 13: Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG positives.....	39
Figure 14 : Profils immunologiques comparés IgG et IgM mère/enfant par western blot	42

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Les techniques utilisant les antigènes figurés	28
Tableau 2 :	Les techniques utilisant les antigènes solubles	30
Tableau 3 :	Récapitulatif des renseignements concernant les 100 gestantes concernées	52
Tableau 4 :	Les cas de la séroconversion.....	60

Liste des abréviations

AC: Anticorps

Ag: Antigènes

ADN: Acide Désoxyribonucléique

° C: Degré Celsius

DO: Densité Optique

ELIFA: Enzyme Linked Immuno Filtration Assay

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

KGy: KiloGray

HAP: Hémagglutination Passive

IFI: Immuno Fluorescence Indirecte

Ig A, E, G, M: Immunoglobuline A, E, G, M

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

ISAGA: ImmunoSorbent Agglutination Assay

LA: Liquide Amniotique

NK: Cellules Natural Killer

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

P30: Protéine 30

PCR: Polymerase Chain Reaction

PN: Polynucléaire

PPT: Une partie par billion

SAG: Soluble Antigène

SIDA: Syndrome d'immunodéficience acquise

TC: Toxoplasmose Congénitale

Th: Cellules auxiliaires

T.gondii: *Toxoplasma gondii*

UI: Unité Internationale

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

Résumé :

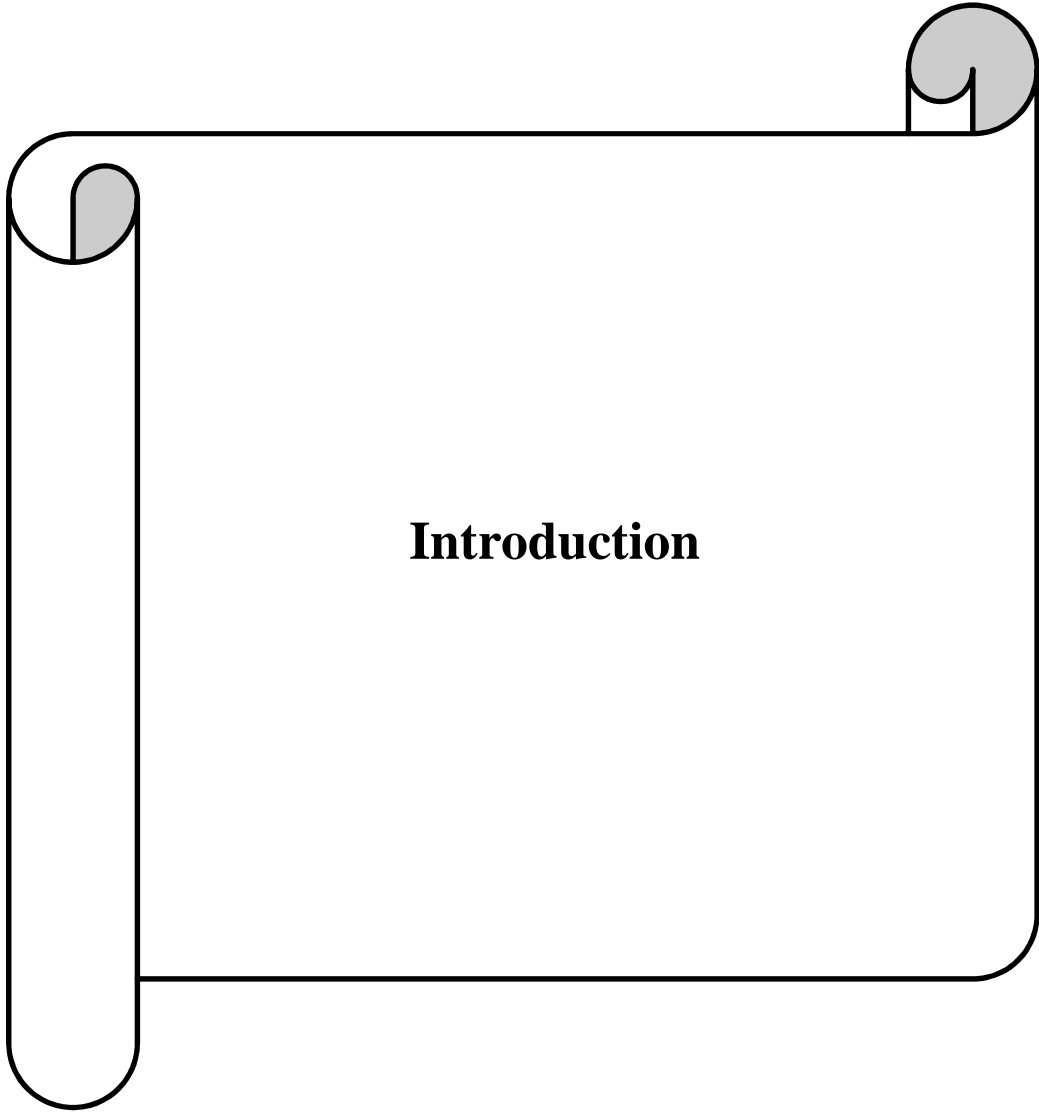
La toxoplasmose est une zoonose largement répandue dans le monde, due à un protozoaire, *Toxoplasma gondii*. La contamination est due à l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, par des oocystes sporulés, par l'ingestion de kystes tissulaires présents dans la viande peu cuite ou crue, et verticalement par voie Transplacentaire.

La toxoplasmose est une infection qui atteint de nombreuses personnes, en général bénigne dans sa forme classique du sujet immunocompétent mais peut être redoutable en cas d'atteinte fœtale lors de la primo infection chez une femme enceinte. Le pronostic fœtal est directement lié à la date de l'infection maternelle par rapport à l'âge de la grossesse.

La sérologie représente l'outil de base du diagnostic et du suivi de la toxoplasmose chez la femme enceinte. Bien que les techniques sérologiques aient progressées ces dernières années, des problèmes d'interprétations de la sérologie persistent, il faut, donc interpréter les résultats avec prudence. Les techniques sérologiques sont nombreuses, elles reposent sur des principes différents en utilisant différents types d'antigènes. Ce qui explique les différences de spécificité et de sensibilité observées.

L'étude de la cinétique des différents isotypes (IgG et IgM, principalement) par les techniques classiques ne permet pas de dater précisément l'infection maternelle. Cette dernière fait appel à des techniques complémentaires.

Dans la partie pratique une étude rétrospective sur 100 femmes enceintes examinées, pour distinguer les facteurs de risque et leur rapport avec la contamination de toxoplasmose et les moyens de prévention contre cette maladie.



Introduction

Introduction

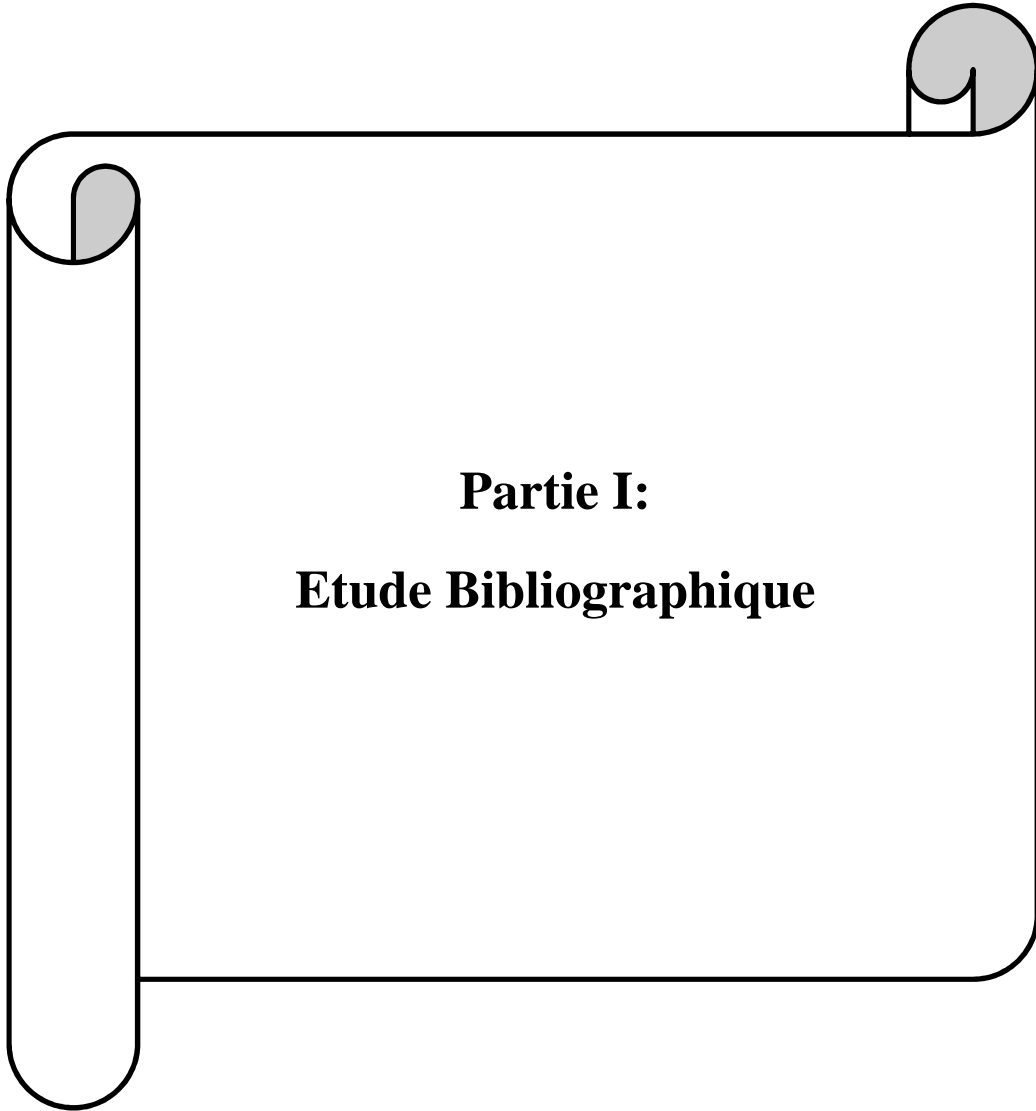
On regroupe sous le nom de toxoplasmose toutes les manifestations cliniques ou biologiques causées par le toxoplasme, protozoaire parasite de la classe des coccidies dont le nom est *Toxoplasma gondii*,

La contamination humaine se fait par voie orale en ingérant, soit des kystes contenus dans la viande consommée insuffisamment cuite, soit des oocystes souillant le sol, les aliments ou l'eau.

Cette parasitose cosmopolite est habituellement bénigne, mais potentiellement grave chez le fœtus et le sujet immunodéprimé.

Dans le présent travail, nous allons dans une première partie présenter, la maladie son agent causal, ses aspects épidémiologiques, cliniques, méthodes diagnostiques et prise en charge thérapeutique.

Dans une seconde partie, pratique une étude rétrospective incluant 100 femmes enceintes, séronégatives dont le suivi sérologique est fait mensuellement jusqu'à la fin de la grossesse.



Partie I:
Etude Bibliographique

1. Historique

Le toxoplasme a été découvert en **1908 par Nicolle et Manceau** chez un petit rongeur du sud tunisien le gondi (*Cténodactylus gondi*), vivant en captivité à l'Institut Pasteur de Tunis.

Le 1^{er} cas humain est décrit en 1923 par Janku, qui retrouve le parasite dans des kystes rétiniens chez un enfant hydrocéphale.

En 1937 : Sabin décrit les signes cliniques de la toxoplasmose humaine.

En 1948 : Sabin et Feldman mettent au point le Dye-Test ou Test de lyse pour explorer l'immunité humorale chez l'homme.

En 1957 : Goldman met au point l'immunofluorescence indirecte.

Il a fallu attendre 1970 pour connaître le cycle biologique complet du toxoplasme et c'est, deux équipes simultanément, celles de Hutchison et de Frenkel qui ont mis en évidence la multiplication sexuée chez le chat avec élimination des formes infestantes, très résistantes, les oocystes.

Depuis, de nombreuses formes de toxoplasmose ont été décrites chez l'Homme et chez l'animal. Le toxoplasme a en effet été isolé chez de nombreuses espèces.

2. Etude de l'Agent pathogène

2.1. Taxonomie

Toxoplasma gondii est un protozoaire des animaux à sang chaud à développement endocellulaire obligatoire. Rattaché au phylum des Apicomplexa (présence « d'un complexe apical », caractéristique permettant l'entrée dans les cellules hôtes) et à la classe des coccidies; on doit sa classification actuelle à Barta en 2001 (Levine, 1988).

Toxoplasma gondii est un Protozoaire intracellulaire obligatoire dont la position systématique est :

- Embranchement des : ***Protozoaires*** (Protozoa)
- Phylum des : ***Apicomplexa***.
- Classe des : ***Sporozoaires*** (Sporozoea)
- Sous classe des : ***Coccidies*** (Coccidia)
- Ordre : ***Eucoccidies*** (Eucoccidiida)
- Famille des : ***Eimeridés*** (Eimeriidae)
- Sous famille des : ***Toxoplasmatinae***.
- Genre : ***Toxoplasma***.
- Espèce : ***gondii***.

2.2. Morphologie

Toxoplasma gondii existe sous trois formes au cours de son cycle :

- Le tachyzoïte : ou trophozoïte, forme proliférative intracellulaire.
- Le kyste : forme de résistance intra-tissulaire.
- L'oocyste : forme de résistance tellurique.

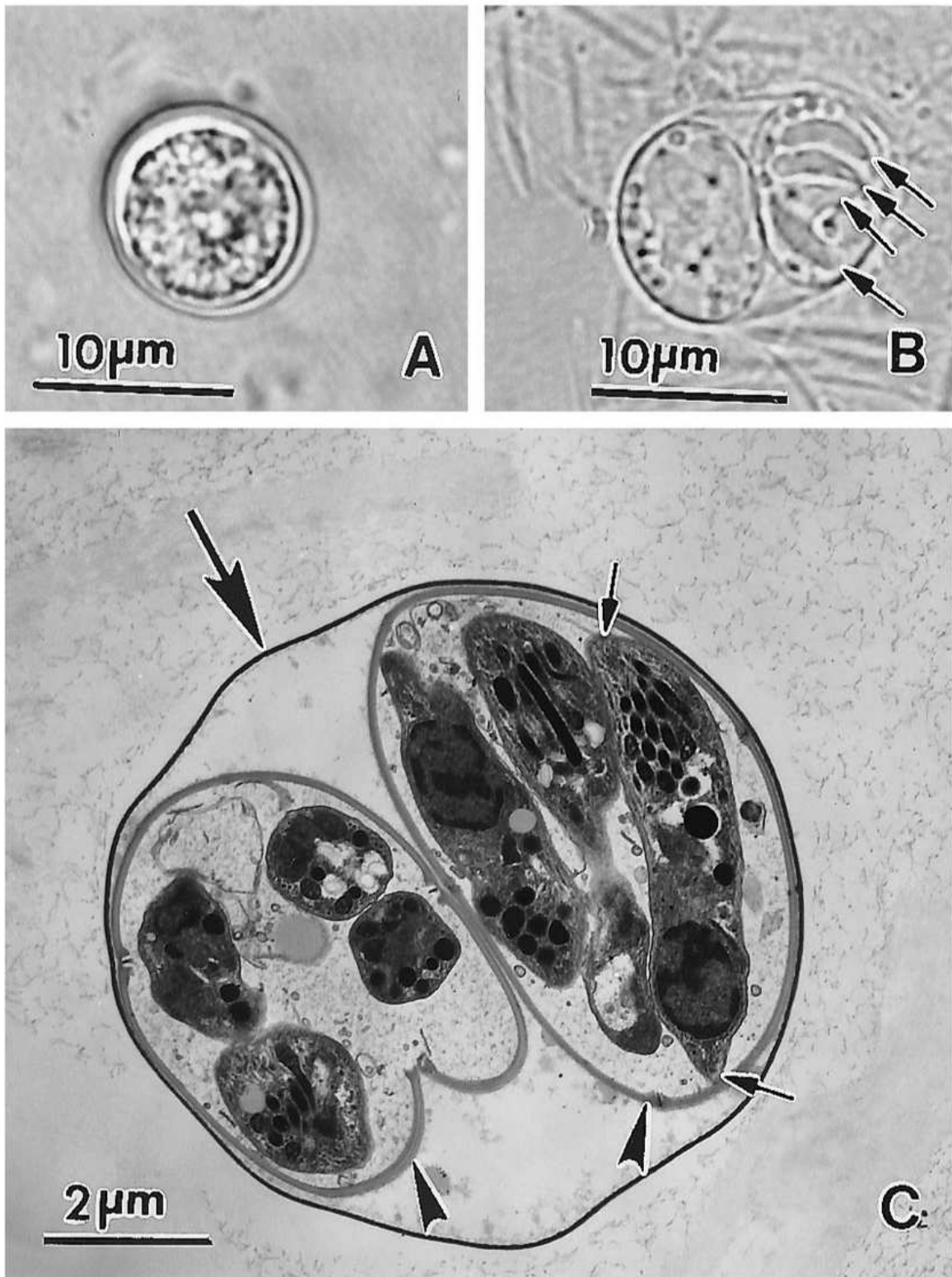


Figure 1 : Les oocystes de *T. gondii*. (A) Oocystes sporulés. Noter la masse centrale (sporonte) occupant la plupart des oocystes. (B) Oocystes sporulés avec deux sporocystes. Quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles dans l'une des sporocystes. (C) Transmission électronique micrographie (**Dubey 1998**).

2.2.1. Le tachyzoïte

Le terme tachyzoïte (tachos = vitesse en grec) a été donné par Frenkel pour dire multiplication rapide, forme obligatoirement intracellulaire, elle peut parasiter n'importe quel type de cellule avec une affinité pour le système réticulo-histocytaire.

C'est un organisme de 5 à 8 µm de long / 2 à 4 µm de large, en forme de croissant asymétrique ou d'un arc (taxon en grec) avec une extrémité antérieure effilée et une extrémité postérieure arrondie.

Après coloration MGG, au microscope optique, le noyau apparaît sphérique, coloré en rouge et situé dans l'extrémité arrondie, c'est un gros noyau contenant un volumineux amas de chromatine centrale.

Le microscope électronique montre que le toxoplasme est une cellule très différenciée contenant des organites très particuliers : le complexe membranaire superficiel, l'anneau polaire, le complexe apical et l'apicoplaste.



Figure 2 : Photo : *Toxoplasma gondii* : Division d'un tachyzoïte (Service de parasitologie-mycologie, CHU de Grenoble).

- **Le complexe membranaire superficiel** : est formé d'une membrane externe et d'un complexe membranaire interne. La membrane externe est continue et englobe toute la cellule, elle est de type tri-laminé classique (plasmalemme) doublée intérieurement par:
 - Le complexe membranaire interne formé de vésicules aplaties.
 - La paroi du parasite est interrompue par le micropore qui se présente sous la forme d'une invagination de la membrane externe (dans la partie médiane du parasite)
- **L'anneau polaire** : est formé par le complexe interne épaissi, situé à la base du conoïde, c'est une structure d'où partent 22 microtubules (disposés contre la face interne du complexe membranaire interne) qui jouent un rôle dans la contractibilité et la mobilité du toxoplasme.

- **Le complexe apical situé à la partie antérieure**, est une structure caractéristique du phylum des Apicomplexa, qui comprend, le conoïde et des organelles à activité sécrétoire : les rhoptries, les micronèmes et les granules denses.
- Le conoïde est une structure en cône, composée de 6 à 7 microtubules enroulés en spirale, il participe à la mobilité et à la pénétration dans la cellule hôte.
- Les rhoptries sont au nombre de 10 à 20, en forme de massue, elles ont une fonction sécrétoire, la synthèse d'une enzyme protéolytique, jouant un rôle dans le mécanisme de pénétration cellulaire.
- Les micronèmes, organites de petite taille, en forme de bâtonnets, sont au nombre de 50 environ, ils permettent l'attachement du parasite à la cellule cible avant la pénétration.

Les granules denses : situés de part et d'autre du noyau, sont limités d'une membrane et constitués d'un contenu homogène, très dense aux électrons. Ils interviennent dans la formation de la vacuole parasitophore.

- L'apicoplaste est un organite strictement végétal qui dérive d'un chloroplaste ancestral, son rôle est encore mal défini, mais il constitue une cible thérapeutique importante. A côté de ces organites très particuliers on peut observer dans le cytoplasme (ou cytosol) :
 - Un noyau sphérique, de 1 à 2 μm , renfermant 12 chromosomes.
 - Une mitochondrie ramifiée, de grande taille.
 - Un appareil de Golgi situé en avant du noyau.
 - Un réticulum endoplasmique peu abondant et de nombreux ribosomes.

Des granules d'amylopectine, se situant dans la partie postérieure. Le tachyzoïte est une forme très fragile, qui est rapidement détruite par :

- Une température supérieure à 37°
- La congélation.
- La dessiccation.

C'est une forme fragile mais douée d'une grande capacité de diffusion et de reproduction. La paroi cellulaire joue un rôle important dans la reproduction asexuée du tachyzoïte, qui se fait par endodyogénie ou endodyogénèse. Dans l'endodyogénèse : la division commence par un arrondissement du toxoplasme, son noyau s'étire et prend une forme en U, puis il y a bourgeonnement interne de deux cellules filles qui s'individualisent complètement avant que la cellule mère ne les libère, elles iront ensuite parasiter des cellules

Partie I : Etude Bibliographique

neuves. Les tachyzoïtes se multiplient ainsi très activement toutes les 4 à 10 heures selon les souches, ces tachyzoïtes sont présents au stade aigu de la maladie.

Lors de l'apparition des anticorps, la multiplication se ralentit, et il y a formation de kystes dans certains tissus privilégiés comme le système nerveux central, les muscles et les poumons.

Le Kyste : Est une forme de latence intra-tissulaire, mesurant de 15 à 100 μm de diamètre, qui peut se former dans n'importe quel tissu, mais surtout dans le système nerveux central, la rétine et les muscles. Le kyste se développe progressivement à partir du cytoplasme de la cellule hôte et peut contenir plusieurs centaines à quelques milliers (environ 3000) de bradyzoïtes.

Le terme bradyzoïte a été donné par Frenkel pour décrire un organisme se multipliant lentement dans le kyste (Brady = lent en latin) Les bradyzoïtes ont une forme analogue aux tachyzoïtes mais ils sont plus petits et plus résistants, ils sont en état de vie ralentie. Le métabolisme de ce stade est très ralenti. Le kyste est entouré d'une membrane épaisse élaborée par les parasites eux mêmes. Cette membrane épaisse empêche la diffusion de substances antigéniques, de ce fait, les kystes ne provoquent aucune réaction de défense de l'hôte et peuvent persister plusieurs années, voire toute la vie de l'individu, ces formes sont responsables d'une affection latente. Cependant la rupture des kystes est toujours possible, survenant en général à l'occasion d'un affaiblissement de la défense de l'organisme, il y a alors libération des parasites entraînant une reprise évolutive. Les kystes se localisent dans différents tissus : surtout le cerveau, l'œil, les muscles striés et cardiaques, les poumons. Les kystes sont résistants : au suc gastrique et à une température inférieure à 60° (ils demeurent viables après 65 jours à 4°), de ce fait ils assurent un des modes de contamination par voie orale. Ils sont détruits:

- Par une température de 67° pendant 3 minutes.
- Par la congélation :
- 12° pendant 3 jours.
- La cuisson par micro-ondes ? : Il existe des contradictions dans la littérature en raison de la répartition inégale de la chaleur.

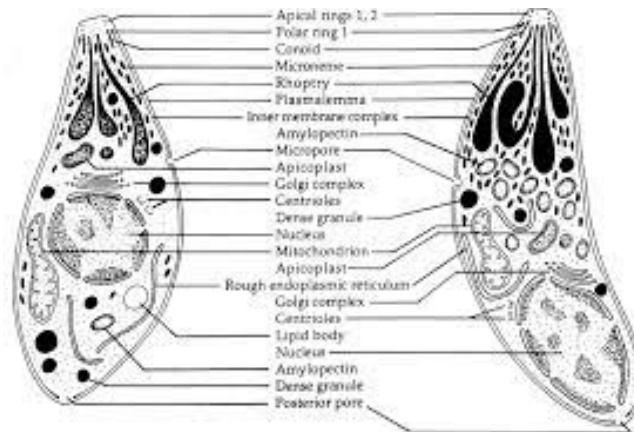


Figure 3 : Structure de bradyzoïte (Droite) et de tachyzoïte (Gauche) (Dubey et al., 1998)

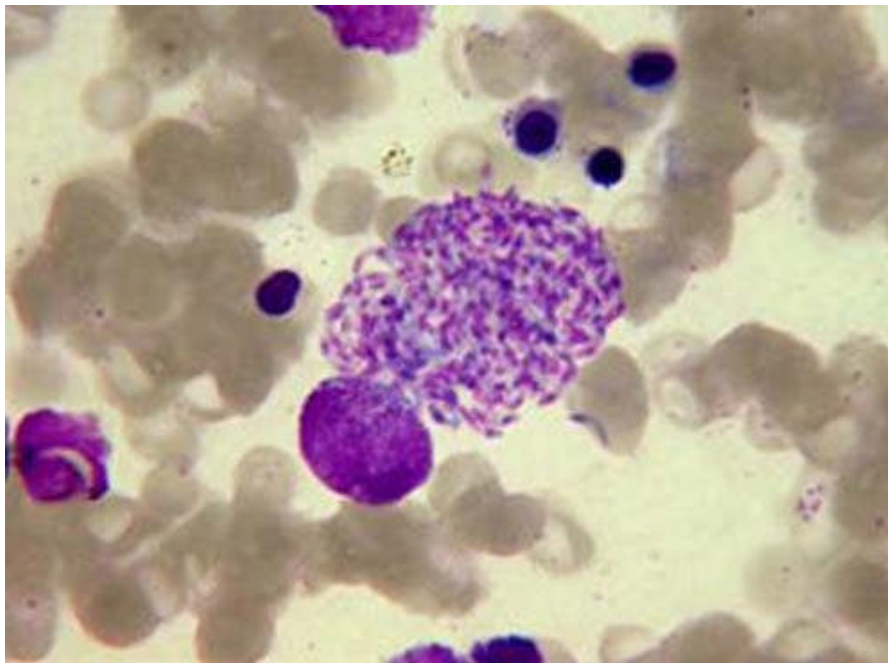


Figure 4 : Kyste toxoplasmique coloré au Giemsa sur un frottis de moelle (ANOFEL, 2014)

L'oocyste : Est une forme de résistance dans le milieu extérieur, il est éliminé dans les excréments du chat et d'autres félinés (HD)

- L'oocyste non sporulé fraîchement émis (seul stade diploïde dans le cycle du toxoplasme), est une cellule arrondie de 10 μm de diamètre, contenant une masse granuleuse (sporoblaste). Sur le sol il va sporuler en 1 à 21 jours, selon l'environnement. A 25°, avec une bonne oxygénation et une humidité suffisante il sporule en 48 heures et donne l'oocyste sporulé.

L'oocyste sporulé : ovoïde, mesure 12 μm de long, avec une coque résistante entourant deux sporocystes ovoïdes contenant chacun 4 sporozoïtes (haploïdes). La morphologie des

sporozoïtes est comparable à celle du tachyzoïte, mais ils sont plus petits et beaucoup plus résistants.

2.3. Résistance des différentes formes de *Toxoplasma gondii*

Les tachyzoïtes sont des formes de multiplication du parasite, fragiles, à durée de vie courte et présentes pendant la phase aiguë de l'infection seulement. Leur ingestion est rarement contaminants car ceux-ci sont sensibles aux sucs gastriques. Ils peuvent par contre survivre à 4°C dans du lait pendant au moins une semaine. Et sont dans ces conditions parfois source d'infection.

Les kystes constituent une forme de résistance du parasite dans l'organisme hôte, leur durée de vie est longue et on les observe lors de la phase chronique de l'infection. Ils assurent la dissémination du parasite car leur ingestion permet l'infection de nouveaux hôtes. Ils peuvent survivre plusieurs jours à température ambiante et plusieurs mois à 4°C mais sont thermosensibles, il faut atteindre une température de 67°C au cœur de la viande pour obtenir une inactivation totale des kystes.

Enfin, les oocystes représentent une forme de résistance et de dissémination du parasite dans le milieu extérieur, dans lequel ils peuvent rester infectieux pendant 18 mois à l'abri du soleil et pour des températures moyennes d'environ 20°C [6]. La résistance à la température a été testée pour différentes matrices, en conditions naturelles ou expérimentales : fèces, sol, baies, eau (potable ou non), eau de mer.

Dans l'eau, l'inféctiosité est maintenue pendant 54 mois à 4°C [6] ou 548 jours à 20-22°C [14]. Les oocystes, sensibles à la chaleur, sont rapidement inactives à partir de 55°C. Au contraire, une exposition constante à -21°C pendant 28 jours n'empêche pas l'infection [15]. Les oocystes restent infectants après 180 jours à 4 et à 24°C dans l'eau de mer à 15 ppt. La résistance dans les matrices solides (sol et aliments) est moins importante : les oocystes restent tout de même infectant pendant 30 à 410 jours selon la température et les conditions d'exposition des suspensions. Ils sont sensibles à la putréfaction et aux conditions anaérobies, de ce fait, les antiseptiques utilisés pour assainir le milieu augmenteraient paradoxalement, le pouvoir infectant des oocystes toxoplasmiques en détruisant les germes de putréfaction et de fermentation

Les trois formes parasitaires sont sensibles à la chaleur, et donc à la cuisson. Cette information est primordiale dans les mesures de prévention à appliquer contre l'infection toxoplasmique. Parmi les autres conditions pouvant être utilisées dans le traitement des aliments, seule l'ionisation à une dose minimale de 0,5 kGy a été recommandée. Les autres modes de traitement (micro-onde, salaison, fumaison) n'ont pas une efficacité certaine.

2.4. Le cycle du parasite

2.4.1. Généralités

Le cycle comprend 2 phases, une de multiplication asexuée puis sexuée dans l'épithélium intestinal du chat, hôte définitif et une phase de prolifération asexuée chez le chat et de nombreux hôtes intermédiaires oiseaux, rongeurs et mammifères.

Le cycle est dixène dans le cas où l'hôte définitif le chat ou des félidés sauvages et des hôtes intermédiaires interviennent.

Le cycle est monoxène si le toxoplasme est transmis d'hôte intermédiaire à hôte intermédiaire sans infester l'hôte définitif. Le cycle se déroule alors sans reproduction sexuée.

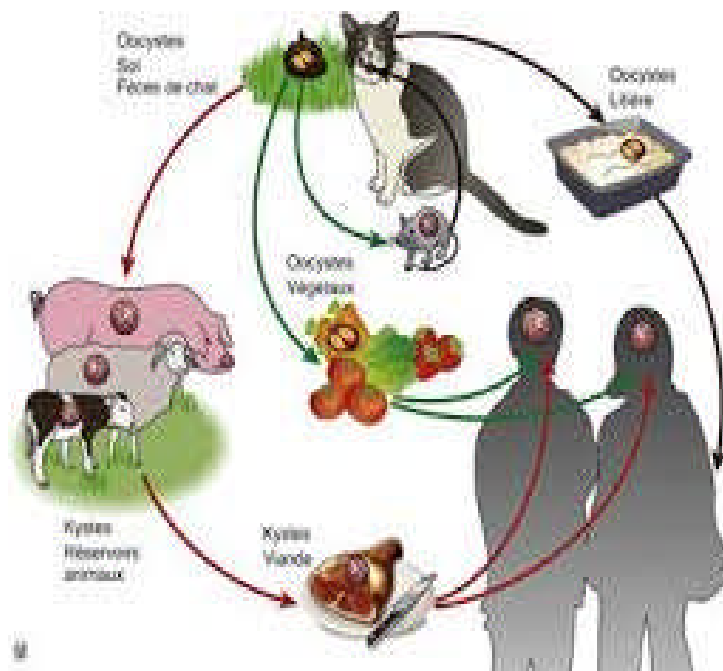


Figure 5 : Schéma du cycle de vie de *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmose service de maladies infectieuses)

2.4.2. Cycle entéro-épithélial chez le chat

Lors d'une primo-infection chez le chat, le parasite se développe dans l'intestin grêle selon un cycle coccidien. La schizogonie conduit à cinq stades successifs de schizozoïtes et est suivie d'une gamétogonie, qui permet la production de gamétocytes mâles et femelle. La fécondation des gamétocytes dans l'intestin grêle aboutit à la formation d'oocystes, éliminés dans le milieu extérieur avec les matières fécales.

La chronologie, la durée d'excrétion des oocystes et leur quantité, sont autant de paramètres qui dépendent du type de contamination.

- Si la forme contaminante chez le chat est le kyste à bradyzoïtes, la période prépatente est courte, de 3 à 10 jours selon la dose infectante. La période patente (durée d'excrétion) varie de 7 à 20 jours au cours de laquelle l'excrétion massive d'oocystes se produira surtout entre le 4ème et le 8ème jour.
- Si la forme contaminante est l'oocyste sporulé, on constate généralement une période prépatente beaucoup plus longue (21 à 40 jours) et une période patente très irrégulière, de quelques jours à trois semaines, période pendant laquelle un nombre généralement faible d'oocystes est rejeté.
- Enfin la forme contaminante chez le chat peut être une proie en phase aiguë de toxoplasmose (tachyzoïtes). On retrouve alors le même développement que celui obtenu avec des oocystes. L'allongement de la période prépatente dans les deux derniers cas est liée au fait que l'infection généralisée conduisant à la formation de pseudokystes s'installe avant que ne se développe le cycle entéral conduisant à l'excrétion d'oocystes. Dans le cas d'une infestation par ingestion de bradyzoïtes, l'infection généralisée et le cycle entéral sont contemporains. Notons enfin que si les conditions de milieu sont favorables, les oocystes sporulent en deux à cinq jours dans l'environnement.

2.4.3. Cycle extra intestinal chez l'hôte intermédiaire

Les hôtes intermédiaires s'infectent soit à partir d'oocystes sporulés, soit à partir de kystes à bradyzoïtes (carnivorisme). Dans les deux cas, le développement est similaire.

Lors de la phase aiguë, après ingestion d'oocystes ou de kystes, les bradyzoïtes (ou les sporozoïtes) sont libérés dans la lumière intestinale avant d'être véhiculés par voie sanguine dans les divers organes où se produit l'invasion cellulaire. Suit alors une phase de multiplication par endodyogénie intense et rapide conduisant à la formation de pseudo-kystes: la phase à tachyzoïtes. Après libération des tachyzoïtes par éclatement des pseudo-kystes, les parasites gagnent de nouvelles cellules. Il est donc théoriquement possible de trouver des toxoplasmes dans le sang au cours de cette phase aiguë.

Lors de la phase chronique, après une dizaine de jours, l'hôte élabore une réponse immunitaire qui ralentit le processus. Les parasites se multiplient alors très lentement (phase à bradyzoïtes) et ne quittent plus les cellules hôtes. Ils forment des kystes à bradyzoïtes capables de persister plusieurs années. Un équilibre hôte-parasite se crée alors. En cas de maladie intercurrente, ou toute autre cause d'immunodépression, les kystes peuvent se réactiver libérant ainsi les bradyzoïtes qui retrouvent alors un développement de type tachyzoïte.

Retenons enfin que l'infection transplacentaire du fœtus aura lieu lorsque la femme enceinte présentera une phase aiguë à tachyzoïtes, en cas de primo-infection ou d'immunodépression

Infection des hôtes intermédiaires

La contamination humaine est principalement alimentaire par ingestion d'oocystes matures souillant les légumes, les fruits, l'eau, les mains, ou de kystes présents dans la viande (mouton, chèvre, porc...) mal ou insuffisamment cuite. Dans l'estomac, la paroi des kystes ou des oocystes est digérée afin de libérer les bradyzoïtes ou sporozoïtes qui traversent rapidement la paroi intestinale puis se différencient en tachyzoïtes. Les tachyzoïtes, se multiplient dans les macrophages et cellules dendritiques et disséminent par voie sanguine et lymphatique dans l'organisme. C'est au cours de cette étape que la transmission congénitale peut avoir lieu.

La transmission interhumaine est possible lors d'une transplantation d'organe (kystes) ou d'une transfusion sanguine (tachyzoïtes) mais le cas le plus fréquent est la transmission verticale (tachyzoïtes), de la mère à l'enfant, lors d'une primo-infection chez la femme enceinte. En effet lors de la phase aiguë de parasitémie au cours de la grossesse, les tachyzoïtes colonisent le placenta par invasion des cellules trophoblastiques et peuvent par la suite infecter le fœtus. Une réponse immunitaire de type Th-1 ($INF\gamma$) se met en place localement limitant la réplication parasitaire mais entraînant des zones de nécrose et d'inflammation ce qui augmente le risque de thromboses placentaires, d'atteinte fœtale et d'avortement précoce. Dans un second temps la réponse immunitaire type Th-2 prend le relai assurant une tolérance fœto-maternelle mais amplifiant la réplication du parasite. L'infection placentaire est préalable à la transmission fœtale et le délai entre les deux est très variable même si dans la majorité des cas ce délai semble être assez rapide (11). La dissémination du parasite chez le fœtus peut entraîner une atteinte multiviscérale (cerveau, œil, foie, poumon).

3. Épidémiologie

3.1. Répartition géographique mondiale

On considère généralement qu'entre un quart et un tiers de la population humaine est infecté par le toxoplasme. Cette prévalence varie selon les pays, entre 10 et 80%, en fonction à la fois des conditions climatiques favorisant ou non la survie des oocystes et de facteurs humains (habitudes alimentaires, niveau d'hygiène, qualité de l'eau de boisson, type d'élevage, etc.).

a. Afrique

- Dans les zones humides ou relativement humides, d'Afrique du Nord, centrale ou de l'ouest la prévalence est de 40 à 60 %
- Dans les zones désertiques : 25 %

b. Europe

- Elle est de 30 à 50 % dans la majorité des pays du centre et de l'ouest (France, Allemagne).

c. Asie : Très basse en Asie du sud-est

d. Japon : 4 à 14 % - Plus élevée au Moyen orient, en Inde et en Indonésie : 20 à 30 %.

e. Amérique

- Amérique du Sud : 30 à 80 %

3.2. Incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse

L'incidence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes est estimée entre 6,1 et 7,2 pour 1000 grossesses. Ces chiffres issus de l'enquête en Algérie en 2003 ont été obtenus par modélisation à partir de la séroprévalence et de l'âge des patientes et doivent donc être confirmés. L'incidence de la toxoplasmose congénitale en France en 2007 était de 2,9 pour 10 000 naissances vivantes, soit inférieure aux estimations antérieures.

Les facteurs de risques les plus significatifs sont la consommation de viande saignante d'ovins et de bovins, l'ingestion de fruits et légumes mal lavés.

L'association entre la fréquence de la transmission materno-fœtale et la sévérité de l'atteinte fœtale d'une part et le terme de la grossesse d'autre part, a été établie. Si le risque de transmission materno-fœtale augmente avec l'âge gestationnel auquel survient l'infection maternelle, la gravité de l'atteinte fœtale décroît en fonction du terme de la grossesse. Ainsi, à 13 semaines d'aménorrhées, l'infection fœtale survient dans 6% des cas mais se traduit dans la majorité des cas par une forme sévère ou une perte fœtale.

3.3. Transmission et infections fœtales

3.3.1. Transmission materno-fœtale

La transmission materno-fœtale résulte en général d'une infection acquise par la mère au cours de la grossesse. Au cours de la phase de parasitémie, les tachyzoïtes circulants atteignent le placenta. Le placenta constitue à la fois une barrière naturelle qui protège le fœtus et un tissu cible pour la multiplication parasitaire [43]. L'infestation du placenta par le toxoplasme peut se traduire par des zones de nécrose ou par un œdème marqué des villosités avec une infiltration focale ou diffuse de cellules inflammatoires, lymphocytes et monocytes.

La barrière placentaire est plus efficace au début de grossesse, ne permettant la transmission du parasite au fœtus que dans 10% des cas au 1^{er} trimestre. Elle devient de plus en plus perméable au fur et à mesure du développement de la grossesse, avec un risque de transmission de l'ordre de 30% au 2^{ème} trimestre, de 60-70% au 3^{ème} trimestre, pour atteindre 80% dans les dernières semaines de grossesse.

Le délai entre l'infection maternelle et la transmission au fœtus, lorsqu'elle survient, est généralement court (moins de 3 ou 4 semaines) comme en témoigne la positivité de la recherche de toxoplasmes dans le liquide amniotique prélevé 4 semaines après l'infection lors des diagnostics prénataux de toxoplasmose congénitale. des transmissions retardées, notamment après infection précoce en cours de grossesse ont été décrites, qui pourraient témoigner d'une parasitémie maternelle récurrente ou prolongée, ou d'une persistance prolongée dans le placenta avant le passage vers le fœtus [43]. La transmission peut aussi se faire de façon exceptionnelle à la suite d'une toxoplasmose antéconceptionnelle. Cela se voit dans trois circonstances différentes :

- Chez une patiente immunodéficiente réactivant une infection ancienne
- À la suite d'une toxoplasmose, en général symptomatique, survenue dans les semaines qui précèdent la grossesse.
- À la suite d'une réinfection par une souche différente de la souche infectante initiale, acquise lors d'un voyage ou de la consommation de viande importée notamment d'Amérique latine.

3.3.2. Risque d'infection fœtale

Classiquement, on considérait qu'il y avait un risque de transmission verticale uniquement en cas de séroconversion en cours de grossesse, le risque de transmission et la gravité de la maladie évoluant en sens inverse en fonction du terme de la grossesse

Partie I : Etude Bibliographique

Une transmission transplacentaire très précoce peut aboutir à une perte fœtale. Celle-ci est alors moins la conséquence de la prolifération parasitaire dans les tissus que celle de l'effet délétère de la réponse immune Th1 qui déstabilise l'environnement Th2 nécessaire à l'acquisition de la tolérance materno-fœtale

Par la suite, la sévérité de l'infection fœtale dépend surtout de l'état de maturité immunitaire du fœtus au moment de la transmission : la multiplication parasitaire intense dans différents organes est favorisée par l'immaturité du système immunitaire fœtal. Une infection maternelle suivie de passage transplacentaire dans les premières semaines peut aboutir à la mort fœtale par dissémination parasitaire dans tous les organes. Une infection maternelle survenue entre la 10^{ème} et la 16^{ème} semaine conjugue une transmission relativement fréquente et une atteinte fœtale sévère car elle se produit sur un fœtus encore immature. Si le risque de transmission s'accroît par la suite pour atteindre environ 80% à terme, la maturation du système immunitaire du fœtus permet de limiter les lésions toxoplasmiques : l'enfant naît alors avec une toxoplasmose congénitale bénigne ou totalement infra-clinique, mais avec, au cours de la vie, un risque de réactivation de kystes toxoplasmiques, en particulier dans la rétine.

En pratique, le risque de fœtopathie patente et, notamment, de lésions cérébrales est exceptionnel pour les infections survenant après la 26^{ème} semaine. On sait aujourd'hui que le risque de transmission verticale existe également en cas de séroconversion péri-conceptionnelle, la définition de cette période restant floue, pouvant inclure pour certains auteurs les deux mois précédant la conception. Par ailleurs, en cas de déficit immunitaire, la transmission verticale est également possible alors que la sérologie toxoplasmose de la patiente est en faveur d'une infection ancienne. La contamination du fœtus se fait à l'occasion de récurrences parasitémiques à partir des kystes reprenant une multiplication quand l'efficacité de l'immunité cellulaire est insuffisante.

Enfin, très exceptionnellement, ont été décrits des cas de transmission verticale concomitants de réactivations sérologiques à l'occasion de réinfestations chez des femmes immunocompétentes.

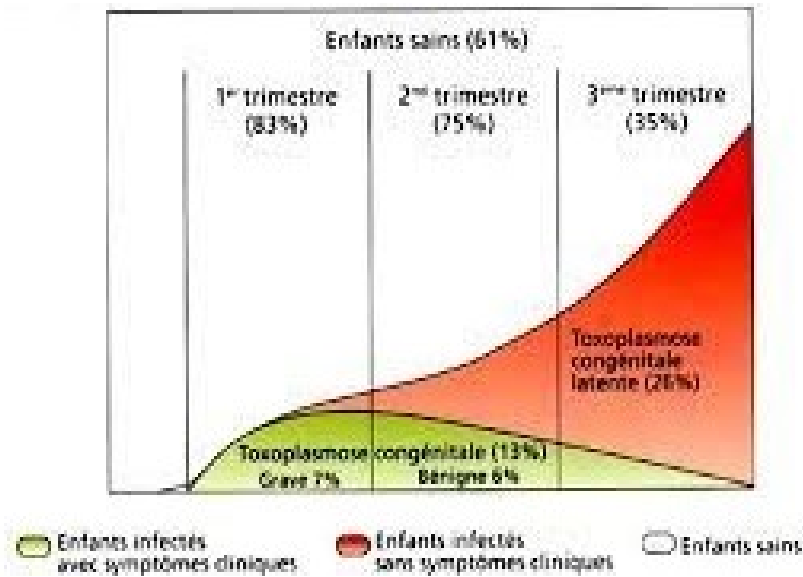


Figure 6 : Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale en fonction du terme de la grossesse (ANOFEL., 2014)

4. Physiopathologie

Quel que soit le mode de contamination, la première phase correspond à la phase de dissémination dans l'organisme.

Les toxoplasmes pénètrent dans les cellules du système histio-monocytaire et s'y multiplient. Ils sont ensuite libérés des cellules et envahissent celles adjacentes diffusant ainsi dans tout l'organisme. Le foie est le premier organe atteint.

Les toxoplasmes se multiplient dans les hépatocytes. Les tissus lymphoïdes, les poumons, le cerveau, le tissu musculaire et la rétine sont ensuite le siège de la multiplication. Cette phase de dissémination dure environ 1 à 2 semaines chez un sujet immunocompétent. C'est à ce stade que le toxoplasme peut se localiser dans le placenta.

Au cours de la deuxième phase, les défenses immunitaires de l'hôte se mettent en place. Les tachyzoïtes libres se raréfient car ils sont lysés dès leur libération de la cellule infectée. En revanche, dans les organes pauvres en anticorps, le passage de cellule à cellule (œil, cerveau) se poursuit.

Dans la troisième phase ou phase chronique, les bradyzoïtes demeurent intracellulaires à l'intérieur des kystes.

Ils continuent à s'y multiplier, puis entrent dans un état de quiescence qui dure de nombreuses années. Les kystes se forment dans tous les tissus mais sont plus nombreux là où la multiplication du parasite a été le plus longtemps tolérée (œil, système nerveux central).

Ce phénomène est à l'origine des lésions observées dans l'infection congénitale.

Dans la toxoplasmose congénitale, la première phase dure plus longtemps du fait du système immunitaire immature.

4.1. Immunité cellulaire

Au début de l'infection, les toxoplasmes se multiplient à l'intérieur des macrophages et résistent à leur lyse en s'opposant à la fusion phagosome-lysosome.

Une réponse immune cellulaire induite implique les macrophages, les cellules Natural Killer (NK), les cellules T et la production de cytokines associées.

Le développement de l'immunité limite l'infection mais n'est pas capable d'éradiquer le parasite. Les barrières hémato-méningée et hémato-oculaire limitent le flux des cellules immunocompétentes et des médiateurs.

4.2. Immunité humorale

Suite à la contamination, l'immunité humorale se met en place. Elle ne joue pas un rôle essentiel dans la résistance à l'infection.

Des anticorps IgM, IgA, IgG et IgE peuvent être détectés. Ils lysent les toxoplasmes extracellulaires en présence de complément alors que les formes intracellulaires ne sont pas affectées, ce qui permet la dissémination du parasite dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique. Ils limitent donc la dissémination des parasites dans l'organisme mais sont insuffisants pour stopper l'infection.

Des études expérimentales ont montrées qu'ils ne sont pas protecteurs puisque le transfert passif d'anticorps ne protège pas les souris contre l'infection. De plus, de nombreux essais d'immunisation par les toxoplasmes morts ou irradiés ainsi que par des extraits antigéniques entraînent la production d'anticorps sans pour autant apporter une protection contre ce parasite.

Dans la toxoplasmose congénitale, l'immunité se met en place plus lentement. Conjointement au transfert passif des immunoglobulines maternelles IgG, le fœtus peut synthétiser des immunoglobulines IgA, IgG et IgM dès la vingtième semaine de gestation

Les anticorps IgG augmentent progressivement au cours de la gestation pour atteindre et parfois dépasser à la naissance ceux de la mère. Ils ont un effet protecteur très limité. Reçus passivement, ils ont à la fois une action sur le parasite et sur l'hôte. Ils lysent les toxoplasmes extracellulaires, favorisant la multiplication dans la cellule et leur enkystement mais surtout ils peuvent induire chez le fœtus une tolérance spécifique.

5. Aspects cliniques

5.1. La toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent

Elle est asymptomatique dans plus de 80% des cas.

Les formes symptomatiques associent fièvre, adénopathies et asthénie. Le patient va présenter une fébricule pendant quelques jours ou quelques semaines puis disparaît spontanément. Les adénopathies sont plus volontiers cervicales, peu volumineuses, mais les autres territoires ganglionnaires peuvent être atteints. L'asthénie peut être profonde et persister plusieurs mois. L'évolution est habituellement bénigne et la guérison est spontanée. Un syndrome mononucléosique et une accélération de la vitesse de sédimentation sont habituels mais non spécifiques. Le diagnostic de certitude est basé sur la sérologie.

Des formes plus graves de toxoplasmose acquise ont été rapportées récemment chez des immunocompétents, avec en particulier des localisations oculaires, neurologiques voire disséminées comme chez les immunodéprimés, ayant pu conduire au décès du patient. Les rares cas de ces formes graves décrits en France trouvaient leur origine principalement en Guyane, avec comme facteur de risque la consommation de viande de gibier sauvage. Ce sont des souches de toxoplasme circulant dans un environnement éloigné de l'homme et mal adaptées à lui qui sont en cause.

5.2. La toxoplasmose de l'immunodéprimé

Un nombre croissant de cas de toxoplasmose s'observe chez les sujets atteints de déficits immunitaires congénitaux ou acquis (SIDA) ou soumis à des traitements immunosuppresseurs [56]. Il peut s'agir de primo-infection mais plus fréquemment de réactivation d'une toxoplasmose chronique due à l'effondrement de l'immunité.

La toxoplasmose de l'immunodéprimé est grave, voire mortelle en l'absence de traitement.

5.2.1. La toxoplasmose cérébrale

L'encéphalite toxoplasmique focalisée est la manifestation clinique la plus fréquente chez les malades immunodéprimés [57, 58]. Elle associe des céphalées persistantes, une fièvre élevée, des crises d'épilepsie, des difficultés à réaliser certains gestes ou encore des troubles de la conscience [59]. L'imagerie par scanner ou IRM montre habituellement un ou plusieurs abcès dont la périphérie prend fortement le produit de contraste. On peut également observer des encéphalites diffuses, sans image radiologique.

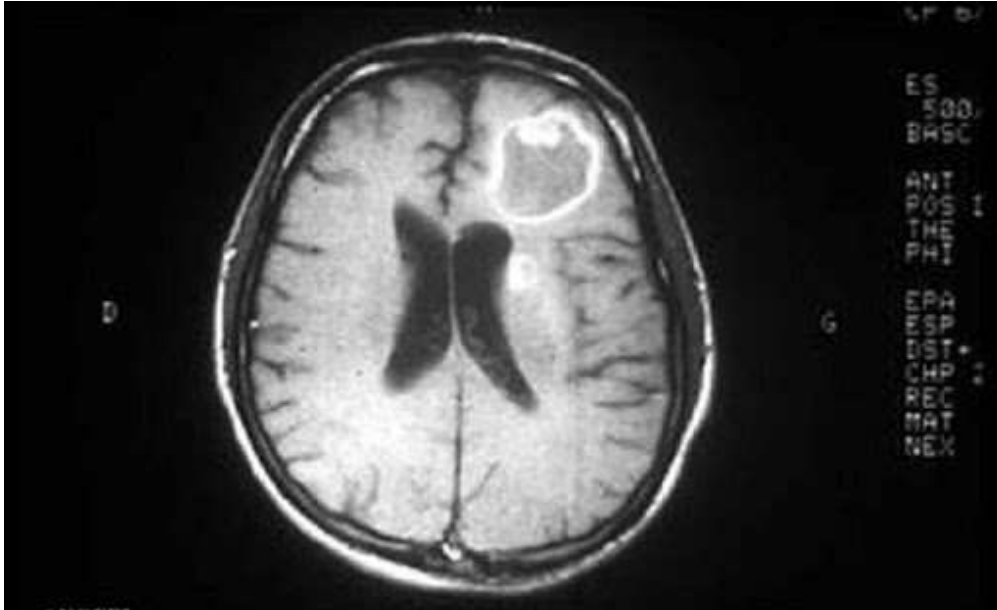


Figure 7 : Toxoplasmose cérébrale. Aspect en imagerie par résonance magnétique (ANOFEL)

5.2.2. La toxoplasmose extra-cérébrale

5.2.2.1. Localisation oculaire

Chez les patients immunodéprimés (par le VIH principalement), la localisation oculaire est la deuxième, par sa fréquence, après la toxoplasmose cérébrale, à laquelle elle est associée dans 10 à 20 % des cas. Le patient se plaint d'une baisse d'acuité visuelle, d'une impression de "mouches" volant devant les yeux et d'une rougeur oculaire. Il est alors question de chorioretinite.

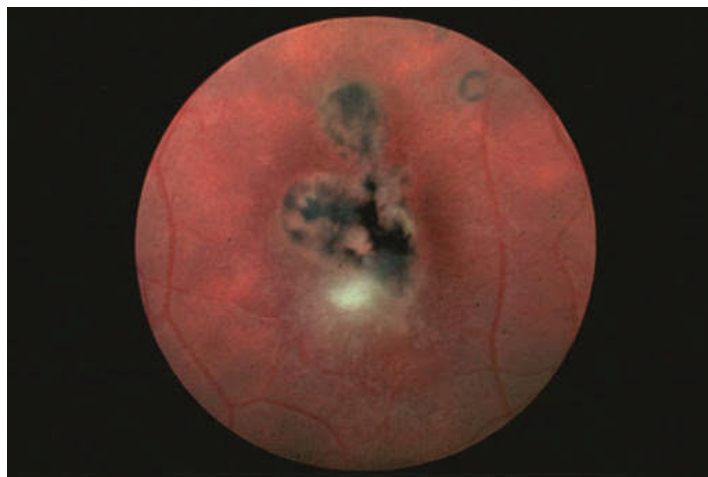


Figure 8 : Toxoplasmose oculaire, lésion cicatricielle au fond d'œil. (ANOFEL)

5.2.2.2. Localisation pulmonaire

C'est une localisation peu fréquente, mais d'une extrême gravité. Elle est observée chez les patients profondément immunodéprimés et se caractérise par une pneumopathie hypoxémisante, avec un aspect radiologique de pneumopathie interstitielle.

5.3. La toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale (TC) est une embryo-fœtopathie secondaire à une primo-infection maternelle par *Toxoplasma gondii* survenant habituellement en cours de grossesse.

Globalement, une toxoplasmose pergravidique n'entraîne une infection fœtale que dans environ 40% des cas mais le risque et la gravité de l'atteinte fœtale varient en fonction de la date de l'infection maternelle.

5.3.1. Contamination précoce (1^{er} trimestre de grossesse)

Les risques d'atteinte du fœtus augmentent avec l'âge de la grossesse car le placenta est de plus en plus perméable, mais cette atteinte est d'autant plus grave qu'elle est précoce. La gravité est donc accrue si la contamination a lieu en début de grossesse : avortement spontané, mort in utero, toxoplasmose congénitale sévère avec hydrocéphalie, microcéphalie, calcifications intracrâniennes, crises convulsives, retard psychomoteur important ou de croissance et lésions oculaires.

5.3.2. Contamination intermédiaire

Si la contamination maternelle a eu lieu au deuxième trimestre, le tableau à la naissance peut être celui d'une encéphalite évolutive. La toxoplasmose congénitale est à la phase secondaire de la maladie. Les signes cliniques sont neurologiques. Si l'évolution n'est pas fatale, l'enfant est exposé à des lésions nerveuses irréversibles. Les formes infra-cliniques ou bénignes sont fréquentes

5.3.3. Les formes inapparentes ou infra-cliniques à la naissance

Si l'infection est tardive, survenant dans le dernier trimestre de la grossesse, le nouveau-né présente à la naissance une toxoplasmose à la phase primaire. Les formes inapparentes sont les plus fréquentes. On peut parfois observer un ictère néonatal avec hépatomégalie et splénomégalie, une atteinte cardiaque ou oculaire.



Partie II
Toxoplasmose chez la
femme enceinte

1. Les bases du diagnostic sérologique de la toxoplasmose chez la femme enceinte

Le dépistage sérologique représente la base du diagnostic biologique et du suivi de la toxoplasmose. La mise en évidence d'anticorps spécifiques permet d'affirmer une contamination par *Toxoplasma gondii*.

L'étude combinée des anticorps appartenant à différents isotypes, IgG, IgM et parfois les IgA permet généralement de dater l'infection et d'orienter la thérapeutique en cas d'infection récente, ou de proposer des mesures prophylactiques chez les femmes enceintes dépourvues d'anticorps.

Les techniques du diagnostic sérologique de la toxoplasmose

1.1. Mise en évidence des anticorps

Les techniques sérologiques font appel à

Des antigènes entiers vivants ou fixés appelés antigènes figurés, ils sont obtenus à partir d'ascites de souris inoculées avec la souche RH ou à partir de culture cellulaire sur les fibroblastes. Les anticorps détectés par ces techniques sont dirigés contre les antigènes membranaires en particulier la P30 (protéine majeure de la membrane du toxoplasme).

Des extraits antigéniques plus ou moins purifiés appelés antigènes solubles obtenus par des traitements physico-chimiques des parasites (broyage, congélation, décongélation, ultrasonication et lyse osmotique des parasites).

Les techniques utilisant les antigènes solubles détectent les anticorps dirigés contre les antigènes cytoplasmiques et /ou membranaires selon la qualité de la purification antigénique. La qualité de la technique utilisée est très dépendante de la qualité de l'antigène préparé. En effet, les premiers anticorps à apparaître étant principalement dirigés contre les antigènes de surface des parasites, donc les techniques utilisant des antigènes figurés ou des antigènes solubles composés principalement d'antigènes membranaires seront les premiers à se positiver. Par contre les techniques utilisant exclusivement des antigènes cytoplasmiques seront d'une moins grande sensibilité en tout début d'infection.

A l'heure actuelle, la plupart des antigènes solubles utilisés sont enrichis avec un antigène membranaire (P30 ou SAG1) de façon à pallier cette déficience.

Techniques utilisant des antigènes figurés

✓ Sabin Feldman Dye Test

Le Dye Test est un test de lyse des parasites reposant sur le principe de la cytotoxicité médiée par des anticorps et le complément. Il n'est disponible que dans les centres spécialisés, vu la nécessité de disposer d'organismes vivants. Le test révèle principalement les IgG dirigés contre les antigènes de membrane.

Principe

La technique utilise des tachyzoïtes de toxoplasmes vivants, un facteur complémentaire provenant de sérums de donneurs sains et le sérum à tester. Lorsque les anticorps anti-toxoplasmiques se fixent à la surface des *T. gondii*, ils sensibilisent la paroi cellulaire à l'action du complément et entraînent alors, une fuite du contenu du toxoplasme.

La lecture de cette lyse se fait soit au microscope classique (photonique) après addition de bleu de méthylène, les toxoplasmes altérés ne prennent plus le colorant. Soit au microscope à contraste de phase, une sérologie négative se traduit par des toxoplasmes réfringents alors que la présence d'anticorps lysant les toxoplasmes les fait apparaître noirâtres.

La réaction est positive quand 50% des toxoplasmes sont lysés. Le titre est exprimé en UI/ml toujours en parallèle avec un sérum étalon de l'OMS. Le seuil de positivité est à 2 UI/ml (10 à 15 jours après contamination) [67].

Le Dye test est onéreux, délicat et non automatisable, mais en raison de sa sensibilité, de sa spécificité et de la précocité de la réponse détectée (10 à 15 jours après contamination), il reste un test de référence, qui est l'apanage de quelques laboratoires spécialisés.

✓ L'Immunofluorescence Indirecte= IFI

Principe

La technique utilise des tachyzoïtes formolés et fixés sur une lame à puits auxquels on ajoute le sérum à tester à différentes dilutions.

On révèle ensuite les anticorps fixés sur cet antigène grâce à l'ajout d'anti-globuline anti IgG ou anti IgM (dans ce cas on parle alors de test de Remington) marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine.

La lecture au microscope à fluorescence permet d'établir un titre correspondant à la dernière dilution pour laquelle, l'intégralité de la membrane des parasites apparaît bien fluorescente.

Cette technique a bénéficié de l'étalonnage par le même sérum OMS que le Dye Test et ses titres s'expriment en UI. Le seuil de positivité des IgG est à 8 UI/ml.

Partie II : Toxoplasmose chez la femme enceinte

Cette technique présente les avantages d'être précoce, simple et peu coûteuse mais elle semble moins sensible et spécifique. En effet, elle se heurte à l'interférence du facteur rhumatoïde et des anticorps anti-nucléaires provoquant respectivement des faux positifs en IgM pour l'un et des faux positifs en IgG pour l'autre. De même un fort taux d'IgG peut donner des réactions faussement négatives en IgM d'où l'intérêt de traiter systématiquement les sérums par un adsorbant des IgG.

✓ L'agglutination

Le principe des réactions d'agglutination est de co-incuber des dilutions de sérums avec des suspensions de toxoplasmes.

a. L'agglutination directe classique

Cette technique montre qu'une suspension pure de *T. gondii*, peut être agglutinée directement par les anticorps anti-toxoplasmes

Principe

Des dilutions du sérum du patient sont incubées avec des suspensions de toxoplasme. La présence d'anticorps spécifiques entraîne l'agglutination des toxoplasmes. Cette dernière visible à l'œil nu, se matérialise par un voile. En revanche, une réaction négative se caractérise par une sédimentation en bouton au fond de la cupule.

À noter, la réaction se fait sur un sérum traité au 2 mercapto-éthanol afin de dénaturer les IgM et d'apprécier uniquement le titre des IgG, et sur un sérum non traité afin de détecter IgG et IgM.

Il s'en suit la détermination d'un titre en fonction de la dernière dilution positive.

La différence permet d'avoir une estimation de la présence d'IgM. Il faut être très prudent car la présence d'IgM naturelles peut entraîner une modification importante du titre sans qu'il s'agisse d'IgM immunes. Pour suspecter la présence d'IgM immunes, il faut exiger une différence d'au moins 3 titres entre l'agglutination sur sérum non traité et sur sérum traité au 2mercapto-éthanol. D'une grande simplicité d'exécution, cette technique manque de sensibilité et des faux positifs peuvent apparaître.

b. L'agglutination directe sensibilisée IgG

En effet, cette technique utilise des toxoplasmes traités par la trypsine (enzyme qui augmente le nombre de site antigénique), ce qui amplifie donc la réaction antigènes/anticorps.

Méthode de base pour la détection des IgG, elle en demeure pas moins très coûteuse et non automatisable

✓ Agglutination différentielle

Cette technique permet de dater les séroconversions par titrage comparatif des IgG agglutinant les toxoplasmes formolés et/ou les toxoplasmes traités à l'acétone.

Cette méthode permet de comparer les titres d'IgG obtenus en agglutination avec deux préparations de toxoplasmes fixés soit par le formol (antigène HS) soit par le méthanol (antigène AC). En début d'infection, les IgG dirigés contre les deux types d'antigènes sont synthétisés à des titres comparables. Puis après 6 à 12 mois, la réponse anticorps dirigée contre l'antigène AC, spécifique de la membrane du tachyzoïte, diminue d'intensité pour finalement se négativer. Cependant, les titres d'IgG HS persistent à des titres plus ou moins élevés. En pratique un rapport HS/AC > 4 exclue une infection datant de moins de six mois

L'agglutination différentielle est une méthode simple, utilisable en routine et permettant dès l'analyse d'un premier prélèvement d'écarter une infection récente, en particulier lorsque celle-ci est suggérée par une positivité en IgM. Elle est cependant peu utilisable lorsque le titre d'IgG est inférieur à 100 UI/ml avec l'agglutination HS ou d'autres techniques; en outre les antigènes ne sont pas commercialisés et de préparation délicate.

✓ Immuno- Sorbent Agglutination Assay= ISAGA

C'est une méthode d'immunocapture, appliquée à la recherche des anticorps IgM (voire IgA ou IgE). La recherche des IgM anti-toxoplasmes repose sur le principe d'immunocapture préalable des anticorps IgM du sérum sur des plaques de micro-titration sensibilisées avec des anti-globulines anti-chaine μ humaines.

L'addition d'une suspension de toxoplasmes formolés entraîne ensuite une agglutination en voile des parasites sur ces anticorps. En l'absence d'IgM anti-toxoplasmes, les parasites sédimentent en bouton au fond de la cupule. C'est la taille du voile d'agglutination qui est mesurée.

Dans le but de quantifier les IgM anti-toxoplasmes, la même réaction est appliquée sur trois cupules dans lesquelles on ajoute [respectivement trois quantités croissantes d'antigène. À la lecture, un score de 0 à 4+ est affecté à chacune des cupules.

En cas de présence d'une grande quantité d'IgM anti- toxoplasmes, les trois cupules ont un voile complet : score 12+. En leur absence, ou pour des quantités inférieures, le score variera entre 0 et 12+. L'interprétation du score ISAGA est identique pour les IgM, IgA et IgE: 0 à 5+ : négatif, 6 à 8 +: équivoque, 9 à 12+: positif.

L'ISAGA est une technique simple de réalisation, bien que la lecture semi- quantitative soit délicate. Du fait de son principe, L'ISAGA est sensible à 100 %, mais sa spécificité n'est que de 61%. Sa très grande sensibilité est un avantage (précocité de détection) mais aussi un

Partie II : Toxoplasmose chez la femme enceinte

inconvenient car elle peut rester positif avec un score élevé (12+) plus d'un an après une primo- infection.

Tableau 1: Les techniques utilisant les antigènes figurés

Techniques	Immuno-globulines	Principe	Avantage et inconvénients
Dye-test	IgG	Lyse des trophozoïtes vivants par des anticorps spécifiques en présence du complément	Méthode de référence très sensible (seuil= 2 UI/L), très spécifique, positivation précoce 8 à 15 jours après la primo-infection, mais délicate à mettre en œuvre donc réservée aux laboratoires spécialisés.
Immuno-fluorescence indirecte (IFI)	IgG + IgM	Trophozoïtes fixés sur une lame de verre en présence de dilutions du sérum, révélation par une anti-globuline marquée par un fluorophore.	Moins sensible (faux négatifs), moins spécifique (interférence du facteur rhumatoïde, des anticorps antinucléaires), lecture délicate.
Agglutination directe	IgG	Suspension de trophozoïtes en présence du sérum, agglutination par les anticorps.	Très sensible et très spécifique, lecture facile, méthode simple mais non automatisable.
Agglutination différentielle	IgG précoce	Agglutination de deux suspensions de toxoplasmes traités différemment par des anticorps	Détection précoce des IgG, datation de la séroconversion, laboratoires spécialisés.
ISAGA	IgM + IgA	Immunocapture des IgM ou IgA par des immunoglobulines anti-chaines μ ou α adsorbées sur des cupules, l'agglutination par des toxoplasmes formolés et trypsinés.	Se positive très rapidement, mais reste positif pendant plusieurs mois, très sensible, très spécifique: pas d'interférence du facteur rhumatoïde, résultats semi-quantitatifs, lecture parfois délicate.

1.1.1. Réactions utilisant un antigène soluble

Les antigènes solubles sont obtenus par traitement physico-chimique des toxoplasmes suivi d'une purification. Ce sont des extraits d'antigènes somatiques seuls ou d'antigènes somatiques et membranaires.

✓ **Hémagglutination passive= indirecte**

Basée sur l'agglutination d'hématies de mouton sensibilisés par l'antigène toxoplasmique, cette technique à l'avantage de ne pas faire intervenir d'antigènes vivants.

Principe

L'antigène issu de *T. gondi* est fixé sur des globules rouges de moutons traités par l'aldéhyde pyruvique. Ces hématies sont mises en présence de dilution sérique et incubées pendant 2 à 8h. La présence d'anticorps spécifiques se traduit par la formation d'un voile.

Cette technique permet de détecter les immunoglobulines totales ou de différencier les IgG et les IgM en utilisant du 2mercaptoethanol. En effet, soit le sérum est traité au 2mercaptoethanol dans ce cas, on inactive les IgM et on obtient un titre correspondant au IgG, soit le sérum n'est pas traité et dans ce cas c'est le titre en IgM et en IgG qui est obtenu. Le seuil de positivité correspond à une dilution du sérum au 1/40.

Cette technique peu spécifique tombe en désuétude et se voit supplantée par des techniques plus modernes et performantes.

✓ **Agglutination de particules de latex sensibilisées**

Basée sur le même principe que l'hémagglutination passive, on remplace ici les hématies par des particules de latex sensibilisées. Cette technique permet de mettre en évidence les immunoglobulines totales mais ne différencie pas les isotypes. D'exécution simple et rapide, elle se heurte tout de même au risque de faux négatif par phénomène de zone. ELISA (Enzyme Liked Immuno Sorbent Assay) :

Le principe de cette technique immuno-enzymatique est de mettre en contact le sérum ou plasma maternel avec un réactif contenant des antigènes du toxoplasme. Les anticorps spécifiques sont ensuite mis en évidence par l'addition d'un conjugué anti-anticorps marqué par une enzyme. Le complexe antigène-anticorps sera révélé par l'addition du substrat de l'enzyme, provoquant une réaction colorée ou fluorescente. C'est cette réaction qui sera mesurée pour quantifier les anticorps présents dans le sang maternel.

Les réactifs sont des antigènes solubles cytoplasmiques, qui peuvent être enrichis par des antigènes membranaires (toxoplasmes entiers) pour améliorer leur sensibilité en début de séroconversion (en effet, les premiers anticorps synthétisés sont essentiellement dirigés contre la membrane du parasite). Ainsi, ces techniques vont permettre de détecter à la fois les anticorps dirigés contre la membrane du parasite, et ceux dirigés contre ses antigènes solubles. C'est une technique de qualité pour la quantification des anticorps IgM, IgG, ou IgA.

Partie II : Toxoplasmose chez la femme enceinte

✓ Enzyme Linked Immuno Filtration Assay= ELIFA et Westernblot

Ce sont deux techniques d'analyse qualitative des anticorps qui auront leur intérêt dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale, elles ne sont pas indiquées dans la sérologie classique. Elles permettent l'étude comparative des profils immunologiques et en conséquence, la mise en évidence d'anticorps néo-synthétisés chez le nouveau-né infecté.

Tableau 2 : Les techniques utilisant les antigènes solubles

Techniques	Immuno-globulines	Principe	Avantages et inconvénients
Agglutination Passive	IgG+IgM	Des hématies de moutons stabilisées et sensibilisées avec des antigènes toxoplasmiques sont mises en contact avec des échantillons sériques dilués.	Sensibilité variable en fonction de l'antigène, peu spécifique (anticorps naturels), peu reproductible.
Latex	Ig totales	Les antigènes sont fixés sur des hématies agglutinées en présence d'anticorps.	Sensibilité variable en fonction de l'antigène, faux négatifs par phénomène de zone, technique de dépistage.
ELISA	IgG+IgM +IgA	La révélation des anticorps du sérum se fait par une anti-globuline humaine marquée par un enzyme, méthode sandwich ou immunocapture.	Technique sensible spécifique, reproductible et automatisable, sensibilité variable en début d'infection, absence de standardisation des réactifs.

1.1.2. Test d'affinité des anticorps IgG

L'affinité est une valeur théorique car, en réalité, il y n'a jamais d'anticorps libre, ni d'antigène libre. On utilise alors l'avidité qui est la force avec laquelle un anticorps multivalents lie un antigène multivalent. L'avidité est donc largement supérieure à la somme des affinités. On observe ainsi que l'avidité augmente très fortement avec la valence de l'anticorps.

L'avidité exprime l'intensité de la liaison des antigènes et des anticorps. Elle augmente dans les semaines ou mois suivant la primo-infection puis se stabilise. La mesure de l'avidité des IgG est utilisée pour distinguer une infection récente (de moins de 4 mois pour la plupart des tests) d'une infection chronique, devant la présence d'IgM. Actuellement les méthodes les

plus fréquemment employées sont basées sur une modification des techniques Elisa utilisées pour la détection automatisée des anticorps IgG.

L'introduction au cours de ce test d'un agent dissociant perturbant la liaison Ag-Ac a peu d'effet sur la liaison des Ac de forte avidité, mais dissocie en revanche les Ac de faible avidité. Le rapport des densités optiques (DO) obtenues avec et sans agent dissociant permet de mesurer l'indice d'avidité des IgG. L'avidité ne peut être mesurée si la concentration en anticorps est basse.

1.2. La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion

Les anticorps anti-toxoplasmiques sont des marqueurs de l'infection et constituent la base du dépistage et de la surveillance de la toxoplasmose chez la femme enceinte.

La cinétique des anticorps varie en fonction des isotypes étudiés (l'organisme élabore en premier lieu, les Ig spécifiques dirigés contre la membrane puis dans un second temps des Ig dirigés contre les constituants cytoplasmiques du parasite) et de la technique utilisée. La maîtrise de cette cinétique permet ainsi d'interpréter au mieux les résultats des sérologies.

1.2.1. Les Immunoglobulines M

Comme dans la plupart des infections, les IgM sont les premières à apparaître dans les jours suivant la contamination.

La détection d'IgM fait suspecter une séroconversion mais seule l'apparition des IgG authentifie la primo-infection. Les IgM augmentent le mois suivant puis diminuent et persistent durant une période plus ou moins longue. Le maximum de production est atteint entre la 4^{ème} et la 8^{ème} semaine. Elles sont détectées au-delà du stade aigu de l'infection, fréquemment 1 an après la contamination, par la méthode ISAGA.

Les variations individuelles dans la durée et l'intensité de la réponse IgM limitent son utilité pour dater l'infection. Des anticorps non spécifiques peuvent aussi être détectés sans qu'il y ait infection, ce qui complique l'interprétation. L'erreur à ne pas commettre est de conclure d'emblée à une primo-infection sur la seule présence d'IgM ou d'IgG associées à des IgM.

1.2.2. Les Immunoglobulines G

Les premiers synthétisés, sont dirigés contre la membrane du parasite (protéine P 30) et détectés environ une semaine après les IgM. Ils augmentent ensuite pour atteindre habituellement leur maximum deux mois après. Des titres élevés persistent plusieurs mois puis diminuent lentement. La détection des IgG vis-à-vis des antigènes solubles est retardée

jusqu'à deux mois après la contamination et le maximum atteint plus tardivement, En l'absence de détection d'anticorps IgM, les anticorps IgG sont le témoin d'une immunité.

Leur cinétique est variable selon l'âge et donc selon les techniques utilisées pour leur titrage. Ainsi les techniques qui utilisent le toxoplasme entier (Dye Test, IFI) dépistent plus précocement les anticorps que les tests qui utilisent un antigène soluble, extrait après lyse du parasite (ELISA, hémagglutination).

En effet, lors d'une primo infection, la réponse humorale est d'abord dirigée contre les antigènes membranaires puis ensuite, contre les antigènes cytoplasmiques. Les résultats peuvent être exprimés en différentes unités (UI, indice, titre). Seul le Dye Test et l'IFI bénéficient d'un sérum de référence et autorisent l'utilisation d'unités internationales. La standardisation des unités de toutes les techniques à l'aide de ce sérum de référence, se heurte à la difficulté de conversions des titres en UI, conversion plus ou moins fiable selon la nature de l'antigène.

1.2.3. Les autres isotypes IgA et IgE

➤ Les anticorps IgA

Ils ont dans le premier mois une cinétique proche de celle des IgG. Les IgA, détectés dans 80 à 95 % des cas selon les études ont une production maximale 2 à 3 mois après la contamination. Elles disparaissent plus rapidement que les anticorps IgM. Leur présence inconstante limite leur usage dans le diagnostic. Lors de réactivation sérologique, on observe une augmentation du titre des anticorps IgG associée ou non à la présence d'anticorps IgA.

➤ Les anticorps IgE

Ils ont une cinétique proche de celle des IgM mais disparaissent quatre mois après le début de l'infection [75]. Leur présence est contemporaine de l'infection. Cependant les variations individuelles de cinétique peuvent rendre leur interprétation délicate [76]. L'absence d'IgA et d'IgE naturelles, et d'interférence classique avec le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-nucléaires expliquent l'intérêt du dosage de ces isotypes qui constitue un plus pour le diagnostic d'une infection toxoplasmique.

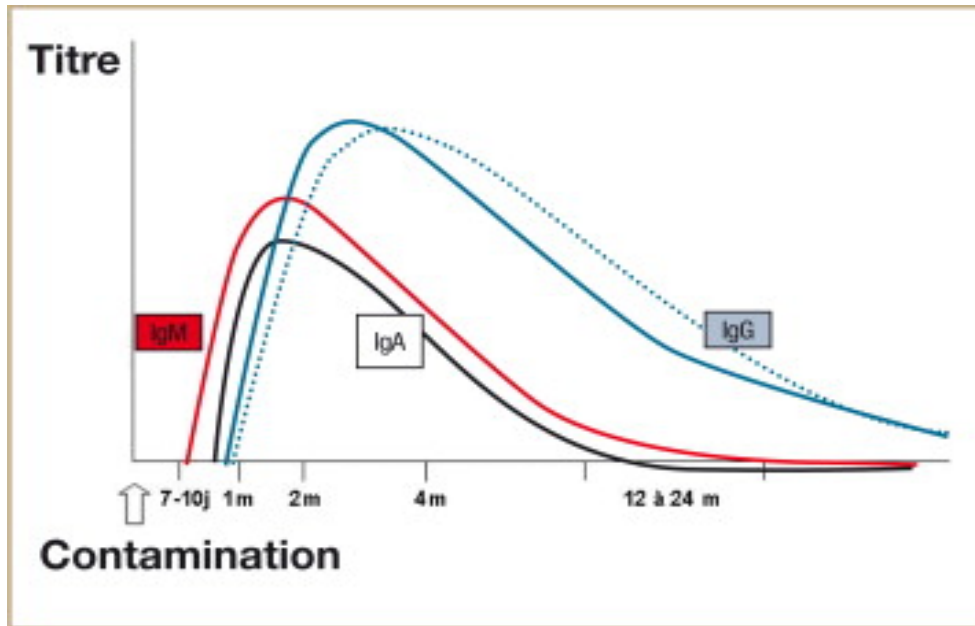


Figure 9: Cinétique des anticorps de la toxoplasmose (Cassaing et al., 2008)

2. Les mesures de surveillance sérologique de la toxoplasmose maternelle

Un programme national de dépistage sérologique systématique a été instauré en France chez la femme enceinte, avec surveillance mensuelle des femmes séronégatives pendant la grossesse. L'objectif de cette pratique est de limiter le risque de contamination maternelle en cours de grossesse, en accompagnant les résultats de sérologie négative et de conseils hygiéno-diététiques.

Le second aspect est de pouvoir dépister précocement une séroconversion en cours de grossesse afin d'éviter la transmission materno-fœtale ou réduire les séquelles grâce à la prescription d'un traitement, et pour proposer un diagnostic anténatal.

2.1. Les règles de la pratique du dépistage sérologique (législation Française)

Ce diagnostic est demandé dans le cadre d'un bilan prénuptial afin d'identifier les jeunes femmes non immunes et leur éviter ainsi la répétition d'examens inutiles. Il est demandé dans le cadre de la surveillance d'une grossesse.

Le risque de transmission verticale, chez les femmes immunocompétentes, est, sauf très rares exceptions, lié à la primo-infection au cours de la grossesse. Cette primo-infection est affirmée par la séroconversion autrement dit le passage d'une sérologie négative à une sérologie positive chez une patiente dont le dépistage initial est négatif. C'est l'apparition des IgG qui permet d'affirmer la séroconversion.

Partie II : Toxoplasmose chez la femme enceinte

Le décret 92-144 du 14 février 1992 en France, impose un dépistage sérologique de la toxoplasmose avant la fin du premier trimestre de la grossesse en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise, ainsi qu'un suivi sérologique mensuel des femmes enceintes séronégatives jusqu'à l'accouchement.

Dans la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM, 2004-4724), l'examen doit comporter le titrage d'au moins deux isotypes différents d'immunoglobulines (dont les IgG) par au moins deux techniques. Un nouveau contrôle par au moins deux techniques différentes est préconisé en cas de taux limite ou de suspicion d'une infection récente. Cet examen est réalisé à l'initiative du directeur de laboratoire et doit comprendre au moins une technique différente de celle utilisée lors du premier examen. Une reprise en parallèle des deux sérums est préconisée en cas de séroconversion ou d'augmentation significative du taux des anticorps.

Le laboratoire doit en outre mentionner sur son compte-rendu la nature exacte des techniques utilisées avec leur valeur seuil, et a l'obligation de conserver à - 30°C tous les sérums analysés pendant au moins 1 an. Le résultat doit être accompagné d'une interprétation du profil sérologique ainsi que des modalités du suivi sérologique, le cas échéant.

Le choix des techniques doit être fait en parfaite connaissance de la cinétique de production des anticorps afin d'interpréter au mieux les résultats sérologiques obtenus.

On distingue les techniques de première intention ou de dépistage, et les techniques complémentaires de deuxième intention mises en œuvre lorsque les résultats obtenus par les tests de dépistage soulèvent un problème d'interprétation.

2.1.1. Les techniques de dépistage ou « de première intention »

De nombreuses techniques basées sur des principes immunologiques différents (agglutination, immunofluorescence, immuno-enzymologie) peuvent être utilisées en première intention dans le sérodiagnostic de la toxoplasmose.

Toutefois, à l'heure actuelle, la majorité des laboratoires utilise des techniques immuno-enzymatiques automatisées de détection des IgG et des IgM pour effectuer ce dépistage.

Pour les IgG, les résultats sont exprimés en unités internationales (UI), ce qui peut être source de confusion. En effet, l'expression en UI suggère une standardisation des valeurs observées qui, en réalité, n'est pas le cas actuellement.

En d'autres termes, il n'y a pas de correspondance stricte entre les titres obtenus par les multiples troupes commercialisées qui font appel à des réactifs différents. Cette donnée doit impérativement être prise en compte lorsqu'il convient de comparer les titres en anticorps de sérums successifs, ce qui a été rappelé dans une note de l' Afssaps (www.afssaps.fr /Infos de

sécurité/Autres mesures de sécurité/Point sur la sérologie de la toxoplasmose) qui indique que la cinétique des anticorps à partir de sérums successifs ne peut être interprétée correctement qu'au sein d'un même système analytique (ou même trousse de sérodiagnostic)

2.1.2. Les techniques complémentaires

Ces techniques de deuxième intention ne sont réalisées qu'en présence de certains profils IgG/IgM observés à l'issue du dépistage, et ont pour objectifs de compléter et de clarifier l'interprétation sérologique, afin d'adapter la prise en charge clinique et thérapeutique ultérieure.

La technique la plus utilisée est la mesure de l'index d'avidité des IgG pour laquelle il existe plusieurs réactifs commercialisés, chaque réactif à ses critères de détermination de l'avidité des IgG. En pratique, si l'avidité est élevée, cela permet d'exclure une infection récente, la durée d'exclusion variant entre 3 et 5 mois selon les réactifs. Si l'avidité est faible, on ne peut pas conclure, cette situation pouvant correspondre soit à une infection récente, soit à une infection ancienne sans maturation de l'avidité.

2.2. Dépistage sérologique de la toxoplasmose maternelle: Algorithme décisionnel et les difficultés d'interprétation.

Classiquement on distingue 4 situations:

- ✓ Absence d'IgG et absence d'IgM
- ✓ Absence d'IgG et présence d'IgM
- ✓ Présence d'IgG et absence d'IgM
- ✓ Présence d'IgG et présence d'IgM

Situation 1: Absence de détection d'IgG et d'IgM

Il s'agit du profil sérologique d'une femme non immunisée

Dans le cas d'un bilan préconceptionnel ou pergravidique, 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.

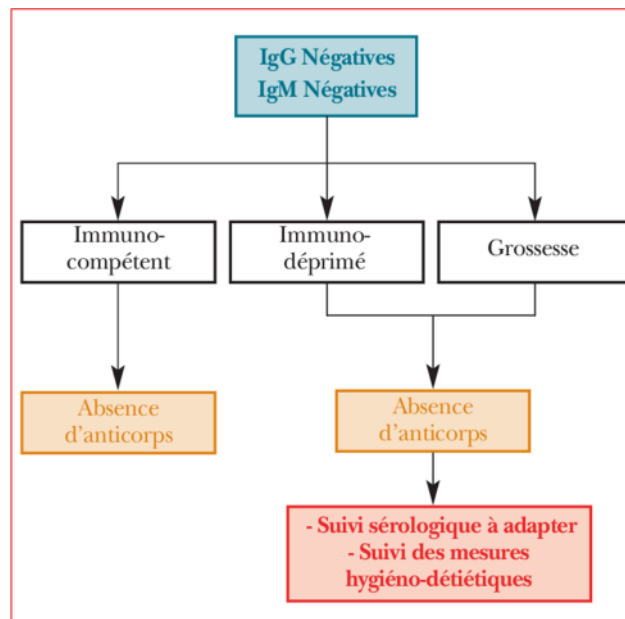


Figure 10: Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG négatives
(Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: Conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage)

Situation 2: Présence d'IgM et absence d'IgG

Ce profil renvoie à deux situations possibles avec des vraies ou des fausses IgM il s'agit soit :

- ✓ D'une séroconversion récente ;
- ✓ d'une réaction non spécifique des IgM, le pourcentage d'IgM non spécifiques est variable d'une technique à l'autre et dépend de la préparation antigénique utilisée et du seuil de positivité retenu.

Dans un premier temps, devant un tel profil il convient alors de réaliser une seconde technique de détection des IgM plus spécifique et de principe différent. En France, l'ISAGA est considérée comme technique de référence, elle se positive habituellement très tôt en début d'infection et grâce à son principe de dosage par immuno-capture, elle présente une bonne spécificité.

Deux situations peuvent ensuite se présenter :

-Si la technique de confirmation est négative et qu'il s'agit d'un premier sérum, la présence d'IgM avec une seule technique peut correspondre à des IgM naturelles non spécifiques détectant des antigènes ubiquitaires [81] ou à une interférence. Cependant, les performances des techniques détectant des IgM sont variables surtout en termes de précocité de détection. Un début de séroconversion ne peut être totalement exclu et la sérologie doit être contrôlée sur un 2^{ème} sérum espacé de 1 à 2 semaines.

Partie II : Toxoplasmose chez la femme enceinte

Si les résultats du deuxième sérum sont identiques au premier, l'hypothèse première d'IgM naturelles ou d'une interférence tend à se confirmer. Il convient de poursuivre la surveillance sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après, et de recommander le suivi des mesures hygiéno-diététiques.

–Si la technique de confirmation est positive et qu'il s'agit d'un premier sérum, une infection récente est très probable. Des mesures diagnostiques et thérapeutiques de la toxoplasmose congénitale, adaptées à l'âge gestationnel, doivent être mises en place après discussion avec le clinicien.

Une séroconversion toxoplasmique ne peut être confirmée que par l'apparition d'IgG spécifiques qui survient dans un délai inférieur à 1 mois dans la majorité des cas, ce délai pouvant varier en fonction des techniques utilisées et de la mise en place éventuelle d'un traitement [83]. Un contrôle sérologique dans un délai de 1 à 2 semaines, est à mettre en place.

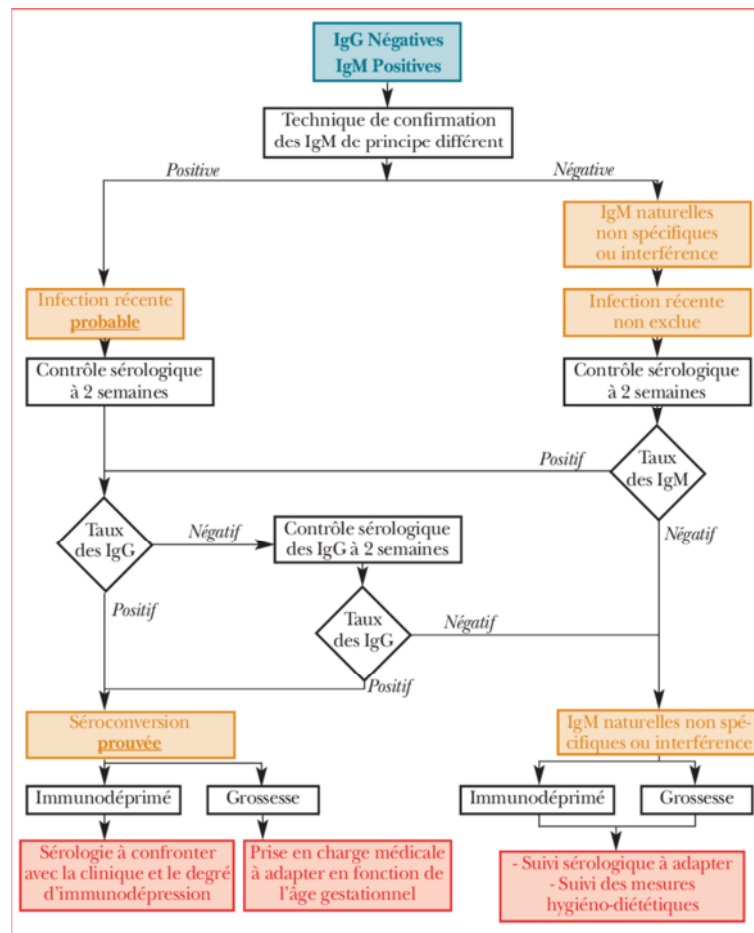


Figure 11: Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives
(Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: Conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage)

Situation 3: Présence d'IgG absence d'IgM

En absence d'antériorité lors de la grossesse, il convient de contrôler la sérologie sur un second sérum prélevé à 3 semaines d'intervalle. Si le titre des IgG est stable, on conclura à une infection ancienne. Si le titre des IgG augmente, il est recommandé de dater l'infection par la détermination de l'avidité des IgG sur le premier sérum (si le titre le permet). En cas d'avidité élevée, on pourra conclure à une probable réactivation sérologique d'une infection ancienne. Si l'avidité est basse, une infection récente sans IgM ou avec IgM fugaces ne peut être exclue et la prise en charge médicale devra être adaptée à l'âge gestationnel.

Toutefois, des cas de toxoplasmoses congénitales, suite à une réinfestation durant la grossesse chez des femmes apparemment immunocompétentes, ont été rapportés. Il peut s'agir d'une nouvelle contamination par une souche différente de la première.

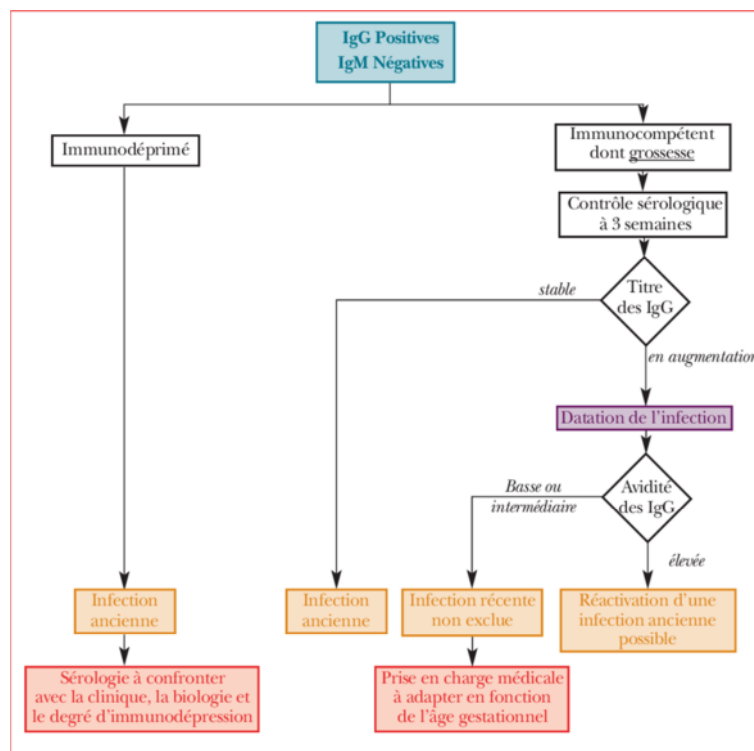


Figure 12 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives (Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: Conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage)

Situation 4: Présence d'IgG et présence d'IgM

Une sérologie d'emblée positive en IgG et IgM pose des problèmes d'interprétation. S'agit-il d'une infection ancienne avec persistance des IgM? Ou d'une infection évolutive?

Il est nécessaire de dater l'infection par rapport au début de la grossesse. Il convient de rechercher des sérums ou des résultats antérieurs et, en absence d'antériorité il est recommandé de réaliser une mesure de l'avidité des IgG si le titre des IgG le permet.

–Si l'avidité des IgG est élevée, on pourra exclure une infection récente (en fonction de la période d'exclusion du réactif utilisé). En cas de grossesse, un contrôle de confirmation à 3 semaines est recommandé. Si le titre des IgG est stable, on conclura à une infection ancienne.

Les résultats sont à interpréter en fonction de la date de début de la grossesse et la prise en charge médicale doit être adaptée à l'âge gestationnel.

–Si l'avidité des IgG est intermédiaire ou basse, ces résultats ne permettent pas d'exclure une infection récente et seule la cinétique des anticorps réalisée sur un deuxième prélèvement à 3 semaines d'intervalle permettra de dater l'infection. En présence d'IgG stables, on pourra conclure à une infection datant probablement de plus de 2 ou 3 mois par rapport à la date du premier sérum (en fonction du réactif utilisé). Si une augmentation significative des IgG (doublement du titre en UI/ mL) est observée, l'infection date alors de moins de 2 à 3 mois. La prise en charge de la femme enceinte sera à adaptée en fonction de l'âge gestationnel.

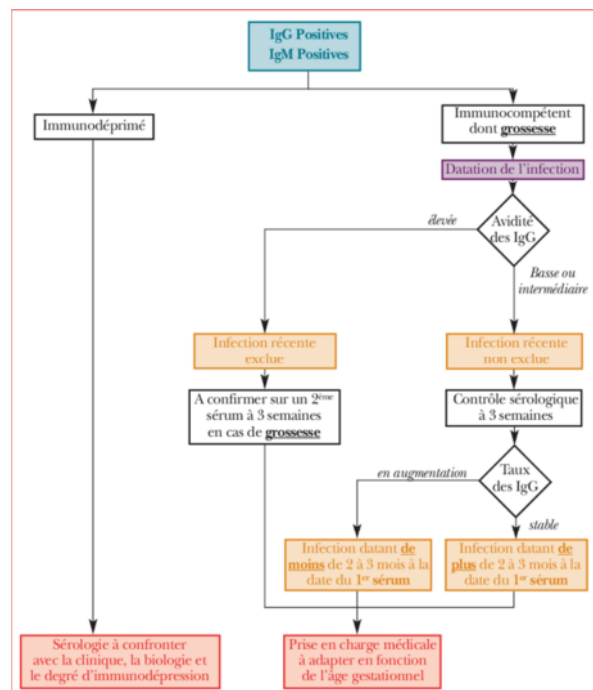
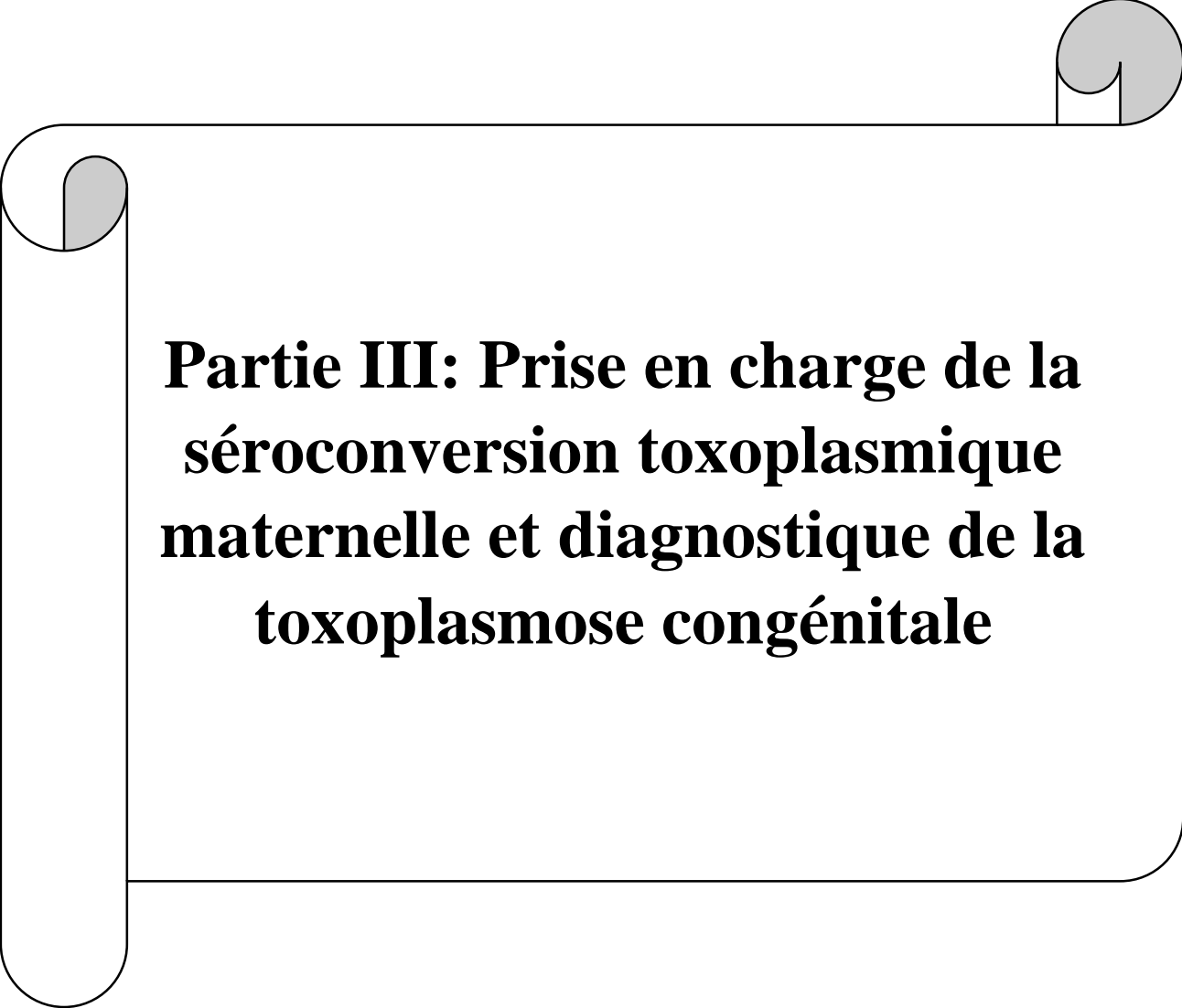


Figure 13: Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG positives (Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: Conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage)

A decorative graphic of a scroll with a black outline and grey shading on the top and left edges, framing the text.

**Partie III: Prise en charge de la
séroconversion toxoplasmique
maternelle et diagnostique de la
toxoplasmose congénitale**

Partie III : Prise en charge de la séroconversion toxoplasmique maternelle et diagnostique de la toxoplasmose congénitale

1. Diagnostic de l'infection fœtale

La découverte d'une primo-infection ou séroconversion toxoplasmique chez une femme enceinte doit faire craindre la possibilité de survenue d'une infection fœtale.

Le dépistage de l'atteinte congénitale en cas de séroconversion avérée en cours de grossesse repose sur le diagnostic anténatal, néonatal et postnatal.

1.1. Diagnostic prénatal (DPN)

Le diagnostic prénatal (DPN) de la toxoplasmose congénitale repose sur une surveillance échographique mensuelle à la recherche d'anomalies fœtales morphologiques et la recherche directe du parasite dans le liquide amniotique (LA) recueilli après amniocentèse. Il doit être discuté avec le gynécologue (et la patiente).

La recherche directe du parasite dans le LA est basée sur la détection de l'ADN toxoplasmique par PCR, sa sensibilité est aujourd'hui d'environ 85 % et sa spécificité proche de 100 %. Une inoculation du LA à la souris peut être réalisée en complément. Elle n'est réalisée que par quelques laboratoires. Sa spécificité est « absolue », mais sa plus faible sensibilité et le retard du résultat (4 à 6 semaines après inoculation) rend cet examen peu utile en pratique.

Si le DPN est positif, il signe l'infection fœtale et rend licite la prescription d'un traitement parasiticide qui, bien que partiellement curatif, pourrait limiter les séquelles fœtales.

Si le DPN est négatif, il y a une forte probabilité d'absence d'infection fœtale au moment du prélèvement (valeur prédictive négative, VPN 97 %).

Toutefois, un DPN négatif n'exclue pas la possibilité d'une toxoplasmose congénitale; il est conseillé de poursuivre le traitement par spiramycine et la surveillance échographique, et de proposer les diagnostics néo et postnatals chez l'enfant.

1.2. Diagnostic néonatal

Le diagnostic néonatal doit être réalisé chez tous les nouveau-nés dont la mère a fait en cours de grossesse une séroconversion documentée avec un diagnostic prénatal négatif ou non, ce diagnostic repose sur la clinique (examen clinique approfondi), l'imagerie (fond d'œil et échographie transfontanellaire) et la biologie (sérologie et biologie moléculaire). En cas de DPN positif, le diagnostic néonatal est essentiellement clinique et radiologique afin d'évaluer la sévérité de l'infection congénitale.

Partie III : Prise en charge de la séroconversion toxoplasmique maternelle et diagnostique de la toxoplasmose congénitale

1.2.1. Le diagnostic sérologique néonatal

Le diagnostic sérologique néonatal de la toxoplasmose congénitale repose sur le profil immunologique comparé mère/enfant à la naissance, puis un suivi à 1 mois (M1), M2, M3, puis tous les 2-3 mois jusqu'à négativation sérologique. La règle est de ne traiter que les enfants pour lesquels le diagnostic est certain.

Le profil immunologique comparé IgG et IgM mère/enfant se fait le plus souvent par western blot ou en ELIFA (enzyme linked immuno filtration assay) dans les laboratoires experts.

La comparaison se fait entre le sérum de la mère à l'accouchement et le sang du cordon et/ou le sérum du nouveau-né entre J1 et J5. La présence d'anticorps propres à l'enfant (anticorps néosynthétisés) permet d'affirmer la toxoplasmose congénitale.

La présence d'IgM et/ou d'IgA chez l'enfant à la naissance n'est pas un argument suffisant pour affirmer la toxoplasmose congénitale, la présence de ces isotypes pouvant être liée à une effraction de sang maternel vers l'enfant au moment de l'accouchement.

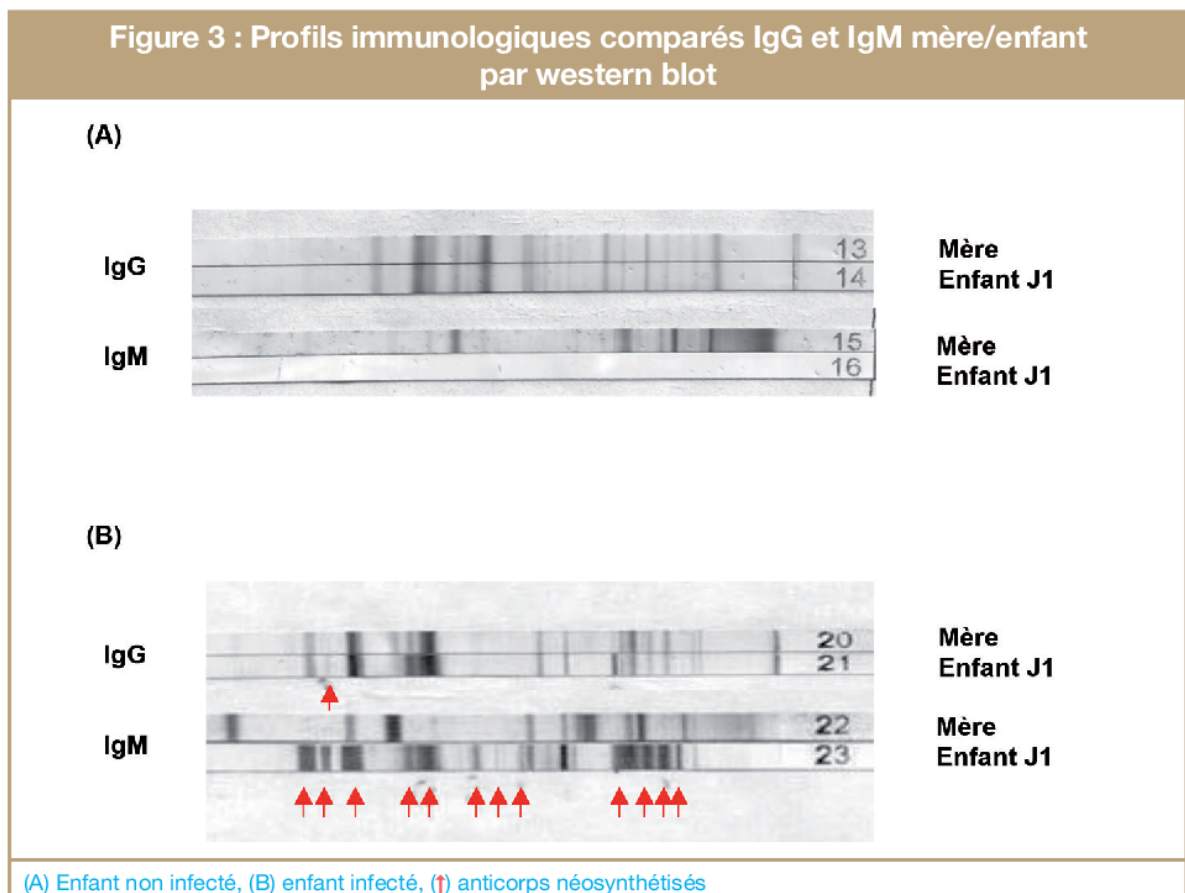


Figure 14 : Profils immunologiques comparés IgG et IgM mère/enfant par western blot
(H. Yére et al., 2015)

Partie III : Prise en charge de la séroconversion toxoplasmique maternelle et diagnostique de la toxoplasmose congénitale

1.2.2. Le diagnostic moléculaire néonatal

Différents prélèvements peuvent être réalisés et analysés par PCR : placenta, liquide amniotique recueilli à l'accouchement et sang du cordon ou du nouveau-né.

La découverte du parasite dans le liquide amniotique prélevé à l'accouchement et/ou le sang de l'enfant (cordon ou sang périphérique) affirme la toxoplasmose congénitale. Elle permet dans certains cas un diagnostic plus précoce que la sérologie.

La découverte du parasite dans le placenta ne permet pas de conclure définitivement à une toxoplasmose congénitale, en raison de cas documentés de «placentite isolée» (sans transmission du parasite au fœtus), cependant, c'est un argument à prendre en compte.

D'autre part, le traitement pré-analytique du placenta plus lourd rend l'analyse de ce prélèvement plus délicat. Même si le diagnostic par biologie moléculaire de la toxoplasmose congénitale à la naissance s'inscrit tout à fait dans la démarche diagnostique, et bien qu'il soit très utile pour rattraper des grossesses peu ou mal suivies, sa sensibilité semble inférieure à celle du DPN. Le diagnostic biologique néonatal est donc principalement sérologique.

1.3. Diagnostic postnatal

Le diagnostic postnatal repose principalement sur la surveillance sérologique de l'enfant et il est indispensable chez un enfant à risque de toxoplasmose congénitale avec un DPN et un DNN négatifs ou non faits. En cas de DPN ou DNN positif, le diagnostic postnatal est essentiellement clinique en particulier ophtalmologique (dépistage de lésions oculaires tardives).

Le diagnostic biologique de toxoplasmose congénitale, entre la naissance et 3 mois de vie, peut être affirmé de plusieurs façons. La demi-vie d'élimination des IgM et IgA spécifiques étant très courte (5 à 7 jours), la persistance ou la présence isolée ou concomitante de l'un de ces isotypes au-delà de quelques jours de vie permet d'affirmer la toxoplasmose congénitale. Ces isotypes sont le plus souvent détectés en cas de séroconversion maternelle tardive au cours de la grossesse (dernier trimestre).

Le diagnostic peut être également acquis par le profil immunologique comparé, de l'enfant avec lui-même à la naissance ou avec le sérum de sa mère à l'accouchement. En western blot, il est réalisable pour les IgG jusqu'à l'âge de 3 mois, et seulement jusqu'à 1 mois pour les IgM. En ELIFA, il est utilisé sans délai particulier. L'association des méthodes de diagnostic anténatal, néonatal et postnatal permet l'acquisition du diagnostic dans près de 95 % des cas au cours des deux premiers mois de vie de l'enfant (bilan des cas de toxoplasmose congénitale de 2007 à 2012, données du CNR toxoplasmose).

Partie III : Prise en charge de la séroconversion toxoplasmique maternelle et diagnostique de la toxoplasmose congénitale

Au-delà de 3 mois de vie, en l'absence d'infection congénitale, le taux des IgG maternelles transmises diminue au moins de moitié tous les 2 ou 3 mois.

Le diagnostic de toxoplasmose congénitale sera acquis par la non-inflexion de la courbe des IgG, la clairance progressive des anticorps maternels transmis étant compensée par la synthèse des anticorps propres de l'enfant.

Le seul critère qui permet d'éliminer formellement la toxoplasmose congénitale est la négativation de la sérologie chez un enfant suivi sans traitement au cours de la première année de vie ou au plus tard à l'âge de un an, confirmée sur deux sérums consécutifs avec une méthode de sensibilité et spécificité suffisantes.

La persistance d'une sérologie positive à l'âge de un an suffit pour affirmer le diagnostic. Après un an, l'enfant contaminé devra faire l'objet d'une surveillance ophtalmologique tous les ans jusqu'à une dizaine d'années. Il sera, à cet âge, dans la capacité de signaler des troubles de la vision, qui nécessiteront une consultation rapide.

2. Traitement et prévention de la toxoplasmose maternelle

2.1. Traitement

La paroi kystique est épaisse, représente 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 sur les tachyzoïtes et non sur les kystes (Schoondermark-Van de Ven., 1994)

Les médicaments utilisés dans le traitement de la toxoplasmose se regroupent en deux grandes familles : les molécules thérapeutiques et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique :

Molécules thérapeutiques

Les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique, qui sont actifs sur les tachyzoïtes mais sont sans effet sur les kystes (Derouin., 2000).

Les macrolides

Ce sont des molécules parasitostatiques qui inhibent la croissance des tachyzoïtes ayant une bonne pénétration intra cellulaire (Derouin., 1988).

Leur effet est parasitostatique à de fortes doses aussi bien chez le fœtus que chez l'adulte (Chamberland., 1991).

La spiramycine (Rovamycine®)

La spiramycine est la molécule principale qui est utilisée dans le traitement de la toxoplasmose acquise au cours de grossesse. Leur action est inhibitrice et non lytique, comme

Partie III : Prise en charge de la séroconversion toxoplasmique maternelle et diagnostique de la toxoplasmose congénitale

les autres macrolides, Elle ne présente pas d'effet tératogène et peut être employée au cours de grossesse sans aucun risque, Son principal métabolite est la néo spiramycine (Van Voorhis., 1990).

Les macrolides de dernière génération

Ils ont une bonne activité sur les poumons et le foie comparativement au cerveau. Cependant, elles sont contre indiquées chez la femme enceinte et elles ne sont jamais utilisés en monothérapie dans les toxoplasmoses graves (Chang et Pechtre, 1988 ; Van Voorhis, 1990).

Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

Les sulfamides

Les sulfamides à action rapide sont représentés par la Sulfadiazine (Adiazine®) la molécule la plus active sur le toxoplasme et la plus utilisée nécessitée plusieurs prises quotidiennes, Les sulfamides semi-retard c'est le Cotrimoxazol (Bactrim®) qui associe le Triméthoprime et le Sulfaméthoxazole, permet l'espacement des prises quotidiennes, alors que les sulfamides retard la Sulfadoxine synergique avec la pyriméthamine (Fansidar®) assurent une demi-vie lente (Fortier, 2000).

Les sulfones

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

Les Antifoliques

La pyriméthamine est la molécule qui caractérise par une bonne diffusion tissulaire, placentaire et méningée, Elle a un effet parasiticide sur les tachyzoites à de très faibles doses et une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides (Couvreur.,1993).

Pour éviter les effets secondaires hématologiques, il faut administrer la pyriméthamine avec de l'acide folinique(Marx-Chemla., 2005).

Autres médicaments

L'atovaquone

Elle est la seule molécule qui a une activité sur les tachyzoites et les kystes, les conclusions des études montre que cette molécule est non utilisée, vue sa mauvaise biodisponibilité et la rechute à l'arrêt du traitement (Romand., 1993).

Partie III : Prise en charge de la séroconversion toxoplasmique maternelle et diagnostique de la toxoplasmose congénitale

Les cyclines et les quinolones

Malgré leur action in vitro et in vivo ces molécules sont mal définies dans le traitement de la toxoplasmose humaine (Gozalbes., 2000).

Traitement de la toxoplasmose maternelle et congénitale

Traitement anténatal

Il est débuté dès la confirmation d'une toxoplasmose évolutive ou d'une séroconversion maternelle au cours de la grossesse (Nizard, 2008).

L'administration de la dose de 9 millions d'unités /jour de la spiramycine en 3 prises est instaurée sans interruption jusqu'à la fin de la grossesse, (Bessières., 2001; Garcia-Méric., 2010).

Si le diagnostic anténatal est positif, la spiramycine doit être remplacée par l'association pyriméthamine –sulfamide, dans les 4 semaines suivant la contamination, le traitement par la spiramycine ou la pyriméthamine-sulfamide réduit le risque de lésions intracrâniennes (Gras., 2005).

Ces molécules ne sont pas efficaces sur les formes déjà enkystées mais ils franchissent la barrière placentaire et ont une action synergique parasiticide (Boyer., 2005).

Traitement post-natal

Le traitement post-natal est basé sur l'association pyriméthamine- sulfamide qui agissant sur les tachyzoïtes, soit à l'association pyriméthamine-sulfadiazine fortement dosée et donnée quotidiennement soit l'association pyriméthamine - sulfadoxine moins dosée et donnée tous les 10 jours (Petersen et Schmidt, 2003).

Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé

Traitement curatif et d'entretien

Le traitement d'attaque chez les patients qui atteint le déficit immunitaire persiste est suivi par un traitement d'entretien (Cochereau-Massin., 1992 ; Couvreur et Leport , 1998).

Les formes kystiques ne sont pas éliminées par le traitement curatif, donc le risque de réactivation d'un kyste latent persiste chez l'immunodépression est présente (Derouin et Bessières, 2019).

Lors d'intolérance à la Pyriméthamine et/ou aux sulfamides, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses :

- Cotrimoxazole par voie intraveineuse et à forte dose (Torre., 1998 ; Torre., 1998).
- Pyriméthamine + macrolide (Bosch-Driessen., 2002).
- Ou atovaquone (Torres., 1997; Katlama., 1996).

Partie III : Prise en charge de la séroconversion toxoplasmique maternelle et diagnostique de la toxoplasmose congénitale

Ces molécules ou leurs associations sont moins efficaces ou moins bien tolérées que les traitements de référence, aussi bien en traitement d'attaque que d'entretien (Derouin et Bessières, 2005).

Traitement prophylactique

Ce traitement est recommandé chez tous les patients à risque :

- Le Cotrimoxazol est recommandé de façon quotidienne ou bihebdomadaire
- Chez les patients infectés par le VIH ayant une sérologie de toxoplasmose positive (titre d'anticorps IgG>150 UI/ml) et un taux de CD4 le cotrimoxazole ou l'association sulfadoxine- pyriméthamine peuvent être utilisés.
- Chez les greffes de moelle allogénique avec une sérologie positive avant greffe, ils ne peuvent être administrés qu'un mois après la greffe pour éviter et retarder la reconstitution hématologique des patients, en cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) cette prophylaxie est maintenue pendant 6 mois, même plus longtemps (Foot., 1994).
- Chez les transplantés d'organe (cœur principalement), la chimioprophylaxie est faite quand le donneur est positif et le receveur est séronégatif. Une étude montre l'efficacité du cotrimoxazole chez les greffés et les VIH (Baden., 2003).
- Chez les patients immunodéprimés, la chimioprophylaxie est maintenue lorsqu'il y a un risque de réactivation d'une toxoplasmose latente, cette période est de quelques mois pour les transplantés et plusieurs années pour les greffés de moelle, chez les patients infectés par le VIH et dont le taux de CD4 reste $200/\text{mm}^3$ est sans risque (Delfraissy, 2004).

En raison de la reconstitution fonctionnelle de la réponse immunitaire spécifique vis à vis de *T. gondii* (Rabian.,2001).

La prophylaxie :

La prévention :

La prévention primaire :

Elle est essentielle pour les femmes enceintes non immunisés et aux sujets immunodéprimés, à fin d'éviter le risque de séroconversion (Kravetz.,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 (HAS) publié en octobre 2009 on distingue :(AFSSA., 2005 ; HAS., 2009)

Partie III : Prise en charge de la séroconversion toxoplasmique maternelle et diagnostique de la toxoplasmose congénitale

- 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.

La 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, à fin de réduire la transmission materno- fœtale et un diagnostic anténatal pour pallier aux conséquences d'un passage transplacentaire en instituant un traitement adapté (Hohlfeld, 1999).

La 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., 2008).

Stratégie vaccinale

Repose sur le fait qu'une primo-infection, pour l'induction d'une immunité protectrice à vie (Moiré., 2009).

La vaccination contre *Toxoplasma gondii* vise trois populations, les femmes enceintes séronégatives, les animaux de rente et les chats, dans le but de diminuer considérablement le risque de contamination de l'environnement et de la nourriture destinée aux hommes et aux autres animaux (Dion, 2010).

Pour mettre au point un vaccin contre *Toxoplasma gondii* est très difficile car celui-ci entraîne la stimulation de plusieurs types de réponses immunes (cellulaires et humorales) en vers différents antigènes et toutes ne permettent pas l'acquisition d'une immunité protectrice,

Partie III : Prise en charge de la séroconversion toxoplasmique maternelle et diagnostique de la toxoplasmose congénitale

plus que nombreux épitopes antigéniques sont exprimés, le vaccin devra donc être multiantigénique pour une meilleure efficacité (Dion, 2010).

La majeure partie des essais de vaccination a été réalisée chez la souris soit avec des parasites vivants atténués, des extraits parasitaires, différentes protéines du parasite ou de protéines recombinantes, soit par injection des protéines purifiées, ou de l'ADN complémentaire correspondant (Moiré., 2009).

Grâce à ses essais, et permit les mécanismes responsables de la résistance à *T. gondii*, on a remarqué que la réponse cellulaire jouait un rôle très important néanmoins que les immunoglobulines A avaient aussi un rôle primordial dans la limitation de l'invasion des cellules épithéliales par le parasite (Moiré., 2009).

Vaccins vivants atténués

Obtenus en supprimant des gènes cibles des souches virulentes, (Stéphanie., 2009 ; Moiré., 2009).

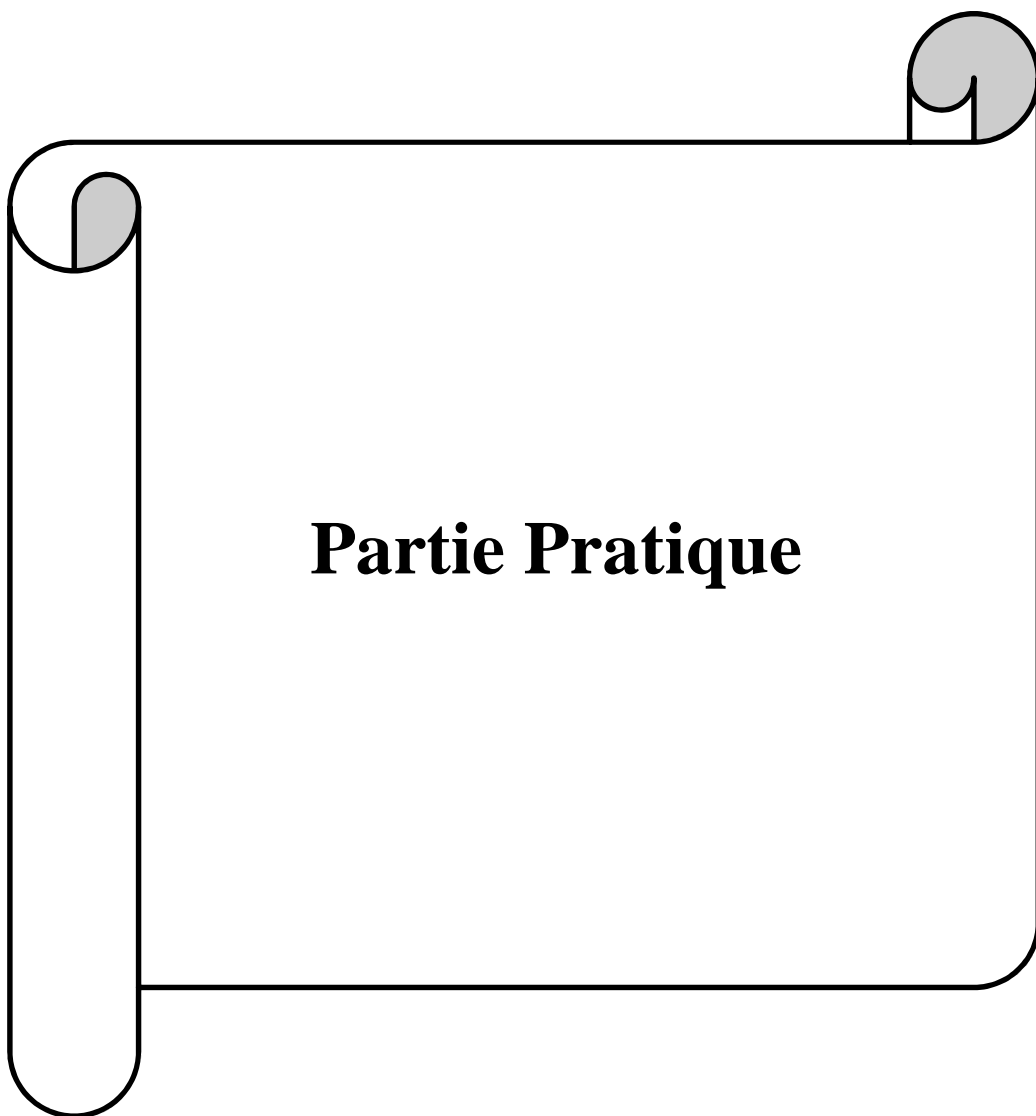
Une de ces souches a été obtenue par délétion des gènes codant pour des protéines de micronèmes (gènes MIC1 et MIC3 de la souche virulente RH), qui sont impliquées dans l'adhésion des parasites à la cellule hôte. (Stéphanie., 2009 ; Moiré., 2009).

Vaccins moléculaires

Sont les « vaccins de demain », ils ne présentent pas les inconvénients des vaccins vivants, ils sont inertes (non vivants, non réplicatifs) (Stéphanie., 2009 ; Moiré., 2009).

Plusieurs vaccins ont été identifiés, Il s'agit des protéines des organites du complexe apical comme les molécules de granule dense GRA 4, ainsi que antigènes majeurs de surface du tachyzoite comme SAG1, (Moiré., 2009).

Le vaccin ADN a été testé dans le cadre de la toxoplasmose congénitale, son principe consiste à injecter non pas la protéine vaccinale mais l'ADN correspondant, l'injection de l'ADN se fait dans le muscle strié aboutit à l'expression de la protéine correspondant dans les myocytes (Moiré., 2009).



Partie Pratique

Matériels et Méthodes

I. Période, type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective dans la région de Tizi Ouzou, d'une durée de 9 mois concernant 100 femmes enceintes dont le suivi des grossesses est réalisé par le médecin dans un cabinet médicale privé de gynécologie, et dont les examens sérologiques sont réalisés dans des laboratoires privés.

II. Population d'étude

La population étudiée est composée de 100 femmes enceintes résidentes à la ville de Tizi- Ouzou et ses environs,

III. Méthodes

La source des données de cette étude est l'ensemble des dossiers médicaux comportant des renseignements épidémiologiques, cliniques et le suivi sérologique des femmes enceintes.

Critères d'inclusion

Les femmes incluses dans cette étude sont des gestantes quel que soit l'âge de la grossesse, résidentes dans la région de Tizi Ouzou, informées sur l'intérêt de cette enquête et qui ont présenté leur consentement à y participer.

Critères d'exclusion

Les patientes dont les dossiers ont été indisponibles, qui n'habitaient pas au niveau de la région, ainsi que celles qui n'ont pas exprimé leur consentement favorable ont été exclues de cette étude.

Recueil des données

Une fiche de renseignements (ci jointe) établie à cet effet comportant les informations nécessaires pour notre travail: (nombre de parité, âge de grossesse, l'origine de la femme, 1^{ère} sérologie, suivie sérologique mensuel, facteurs de risques). Remplie pour chaque patiente

1. Outils statistiques

Les analyses statistiques ont été saisies sur Microsoft Office Excel 2007 et exploitées en utilisant le logiciel SSPS version 22.

Partie Pratique

Tableau 03 : Récapitulatif des renseignements concernant les 100 gestantes concernées

ID	Parité	Age (Ans)	Origine	Sérologie	Crudités	Viandes	Laitages	Repas	Chats
01	GIP0	25	Rurale	positive	non	non	oui	dom	non
02	GIP0	27	Rurale	positive	oui	non	oui	dom	non
03	GIP0	26	Rurale	positive	oui	non	oui	dom	non
04	GIP0	23	Urbaine	positive	non	oui	oui	dom	non
05	GIP0	24	Urbaine	positive	oui	oui	oui	ext	oui
06	GIP0	19	Rurale	positive	oui	non	oui	dom	non
07	GIP0	20	Rurale	positive	oui	non	oui	dom	non
08	GIP0	33	Rurale	positive	non	non	oui	dom	oui
09	GIP0	32	Urbaine	positive	oui	non	oui	dom	oui
10	GIP0	34	Rurale	positive	oui	non	oui	dom	oui
11	GIP0	33	Urbaine	négative	non	non	non	ext	non
12	GIP0	22	Rurale	négative	non	non	non	dom	non
13	GIP0	19	Rurale	négative	non	non	non	dom	non
14	GIP0	26	Rurale	négative	non	non	non	dom	oui
15	GIP0	25	Rurale	négative	non	non	oui	dom	non
16	GIP0	29	Rurale	négative	non	non	oui	ext	non
17	GIP0	32	Rurale	négative	non	non	oui	dom	non
18	GIP0	35	Rurale	négative	non	non	non	dom	non
19	GIP0	21	Rurale	négative	non	non	non	dom	non
20	GIP0	21	Rurale	négative	non	non	non	dom	non
21	GIP0	24	Rurale	négative	non	non	oui	dom	non
22	GIP0	26	Rurale	négative	non	non	oui	dom	non
23	GIP0	26	Rurale	négative	non	non	oui	dom	non
24	GIP0	29	Rurale	négative	non	non	oui	dom	non
25	GIP0	33	Rurale	négative	non	non	oui	dom	non
26	GIP0	31	Rurale	négative	non	non	non	dom	non
27	GIP0	27	Rurale	négative	non	non	non	dom	oui
28	GIP0	29	Rurale	négative	non	non	non	dom	non
29	GIP0	32	Rurale	négative	non	non	oui	dom	non
30	GIP0	33	Rurale	négative	non	non	non	dom	oui
31	GIP0	35	Rurale	négative	non	non	non	ext	oui
32	GIP0	33	Rurale	négative	non	non	oui	ext	oui
33	GIP0	26	Rurale	négative	non	non	non	dom	non
34	GIP0	22	Rurale	négative	non	non	non	dom	non
35	GIP0	21	Rurale	négative	non	non	oui	ext	non
36	GIP0	26	Rurale	négative	non	non	non	dom	non
tox37	GIP0	36	rural	négative	non	non	non	dom	oui
tox38	GIP0	40	urbaine	négative	non	oui	non	ext	non
tox39	GIP0	29	urbaine	négative	oui	oui	oui	ext	oui
tox40	GIP0	25	rural	négative	non	oui	oui	ext	oui
tox41	G2P1	29	rural	négative	non	non	oui	dom	non
tox42	G2P1	41	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox43	G2P1	22	rural	négative	non	non	non	dom	non

Partie Pratique

tox44	G2P1	27	rural	négative	non	non	oui	dom	non
tox45	G2P1	24	rural	négative	non	non	oui	ext	non
tox46	G2P1	24	rural	négative	non	non	oui	dom	non
tox47	G2P1	26	rural	négative	non	non	non	dom	oui
tox48	G2P1	28	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox49	G2P1	29	urbaine	négative	non	non	non	dom	non
tox50	G2P1	30	rural	négative	non	non	non	ext	non
tox51	G2P1	33	rural	négative	non	non	non	dom	oui
tox52	G2P1	36	rural	positive	oui	non	non	ext	oui
tox53	G2P1	38	rural	positive	oui	non	non	dom	oui
tox54	G2P1	37	urbaine	positive	oui	oui	non	ext	oui
tox55	G2P1	41	rural	positive	oui	non	oui	ext	non
tox56	G2P0C1	25	rural	positive	oui	oui	non	dom	non
tox57	G2P0C1	25	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox58	G2P0C1	19	rural	négative	non	non	oui	dom	non
tox59	G2P0C1	28	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox60	G2P0C1	25	rural	négative	non	non	oui	dom	non
tox61	G2P0C1	22	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox62	G2P0C1	23	rural	négative	non	non	oui	dom	non
tox63	G2P0C1	21	rural	négative	non	non	oui	dom	non
tox64	G2P0C1	24	rural	négative	non	non	oui	dom	non
tox65	G2P0C1	25	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox66	G2P0C1	25	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox67	G2P0C1	25	rural	négative	non	non	non	dom	oui
tox68	G2P0C1	23	rural	positive	oui	non	non	dom	non
tox69	G2P0C1	25	rural	positive	oui	non	non	dom	oui
tox70	G2P0C1	22	urbaine	négative	non	non	non	dom	non
tox71	G3P2	42	urbaine	négative	non	non	non	dom	non
tox72	G3P2	40	urbaine	négative	non	non	non	dom	non
tox73	G3P2	36	urbaine	négative	non	non	non	dom	non
tox74	G3P2	33	urbaine	négative	non	non	non	dom	non
tox75	G3P2	37	rural	négative	non	non	oui	dom	non
tox76	G3P2	28	urbaine	négative	non	non	oui	dom	non
tox77	G3P2	36	rural	négative	non	non	oui	ext	non
tox78	G3P2	30	urbaine	positive	oui	non	oui	ext	oui
tox79	G3P2	29	rural	positive	oui	non	oui	dom	oui
tox80	G3P2	33	rural	négative	oui	oui	oui	ext	oui
tox81	G4P3	40	urbaine	négative	non	non	oui	dom	non
tox82	G4P3	35	urbaine	négative	non	non	non	dom	non
tox83	G4P3	38	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox84	G4P3	33	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox85	G4P3	40	rural	négative	non	non	oui	dom	non
tox86	G3P0C2	36	urbaine	négative	non	non	oui	dom	non
tox87	G3P0C2	39	urbaine	négative	non	non	oui	dom	non
tox88	G3P0C2	36	urbaine	négative	non	non	oui	dom	non
tox89	G3P0C2	38	rural	négative	non	non	non	dom	non

Partie Pratique

tox90	G3P0C2	36	urbaine	négative	non	non	non	dom	non
tox91	G3P0C2	35	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox92	G3P0C2	35	urbaine	négative	non	non	non	dom	non
tox93	G3P0C2	37	urbaine	négative	non	non	non	dom	non
tox94	G3P0C2	38	rural	positive	oui	non	non	dom	oui
tox95	G3P0C2	40	urbaine	négative	non	non	oui	dom	oui
tox96	G4P0C3	44	rural	négative	oui	oui	oui	ext	non
tox97	G4P0C3	40	urbaine	négative	non	non	oui	dom	non
tox98	G4P0C3	39	urbaine	négative	non	non	oui	dom	non
tox99	G4P0C3	40	rural	négative	non	non	non	dom	non
tox100	G4P0C3	41	rural	négative	non	non	non	dom	non

NB:

G : Nombre de grossesses

P: Nombre de parité par voie basse

C : Nombre de césariennes

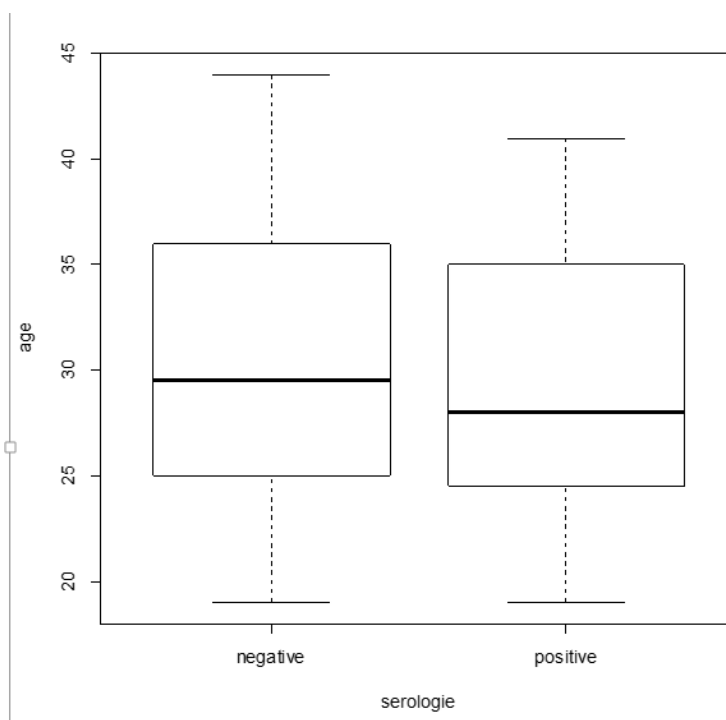
1.1. Prévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la région de Tizi - Ouzou

Sur cent femmes enceintes suivies, 20 étaient séropositives soit un taux de 20%, IC₉₅ [10,15% - 29,85%].

a. Prévalence selon l'âge

Tranche âge	Négatifs	Positifs	Total	Taux de positifs
19-28	34	10	44	22,7%
29-38	33	9	42	21,4%
39-48	13	1	14	7,1%
Total	80	20	100	20,0%

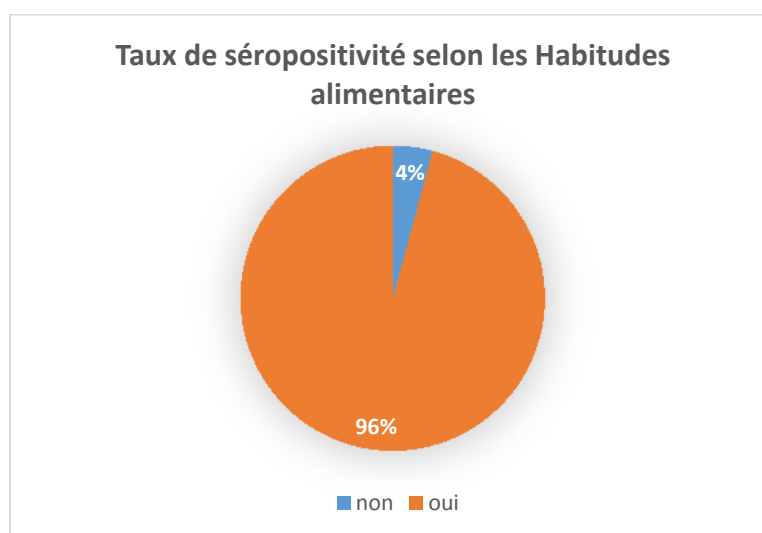
La Tranche d'âge où la prévalence est la moins élevée est celle des 39 – 48 ans, avec seulement 7,1% de séropositives contre la moyenne globale de 20% des 100 femmes prélevées. Cette différence n'est toutefois pas significative vu la faible proportion des femmes enceintes dans cette catégorie d'âge. Le test exact de Fisher donne une *p.value* = 0,51.



D'après cette boîte de dispersion, on peut remarquer que la moyenne d'âge des patientes séropositive est légèrement inférieure à celle des séronégatives.

b. Prévalence selon les habitudes alimentaires

Consommation de Crudités	Négatifs	Positifs	Total	Taux de positifs
Non	77	3	80	3,8%
Oui	3	17	20	85,0%
Total	80	20	100	20,0%



La consommation de crudités est un facteur de risque très important dans la contamination toxoplasmique. La prévalence de la toxoplasmose chez les femmes qui consomment régulièrement les fruits et légumes crus est de 85% contre 3,8% pour celles que n'en consomme pas. La différence est très significative $p < 0,001$.

c. Prévalence selon l'origine géographique

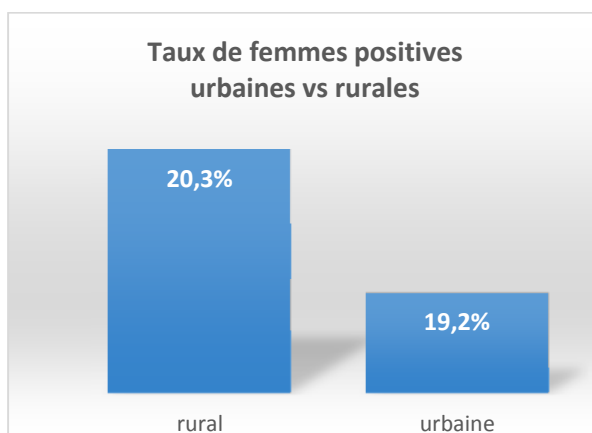
La distinction entre femmes de campagne et de ville est assez floue, puisque dans notre région, il n'y a pas vraiment de vie citadine stricte ou de vie rurale absolue.

Origine	Négatifs	Positifs	Total	Taux de positifs
Rurale	59	15	74	20,3%
Urbaine	21	5	26	19,2%
Total	80	20	100	20,0%

20,3%, IC₉₅ [11% - 29,5%] de femmes séropositives ont déclaré qu'elles vivent à la campagne et 19,2%, IC₉₅ [3,8% - 34,7%] de positives vivent en villes, la taille réduite de l'échantillon des femmes citadines nous donne un intervalle de confiance trop large.

Partie Pratique

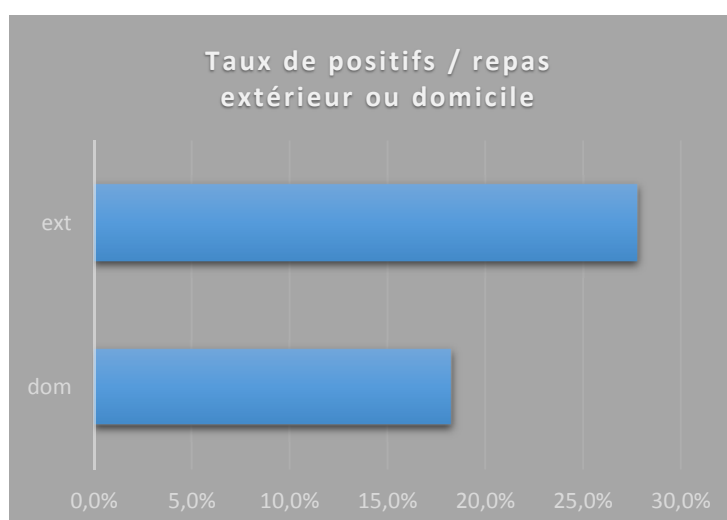
Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre les femmes rurales et les femmes citadines face à l'infection toxoplasmique, $p = 0,90$.



d. Prévalence de la toxoplasmose selon la prise des repas à domicile ou à l'extérieur

Repas	Négatifs	Positifs	Total	Taux de positifs
Domicile	67	15	82	18,3%
Extérieur	13	5	18	27,8%
Total	80	20	100	20,0%

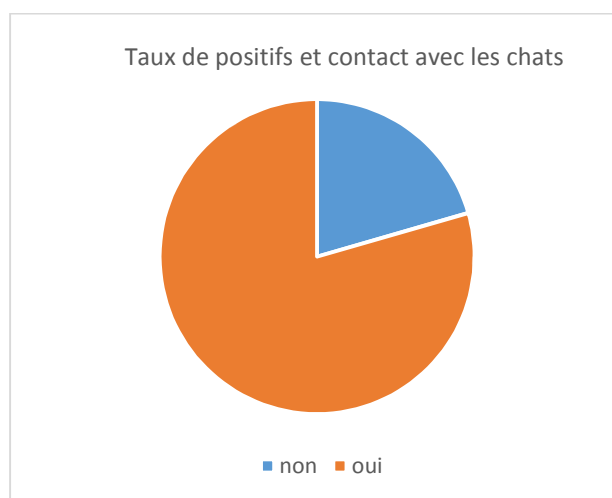
La prise de repas en dehors du domicile semble influencer sur le taux de positivité, soit 27,8% de patientes positives qui mangent à l'extérieur du domicile contre seulement 18,3% de femmes qui prennent leurs repas à la maison. Cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative $p = 0,35$.



e. Toxoplasmose et contact avec les chats

Chats	Négatifs	Positifs	Total	Taux de positifs
Non	67	9	76	11,8%
Oui	13	11	24	45,8%
Total	80	20	100	20,0%

45,% des femmes qui ont eu des contacts avec les chats sont séropositives, contre seulement 11,8% pour celles qui n'ont pas de chats. Cette différence est très significative puisque $p < 0,0001$.

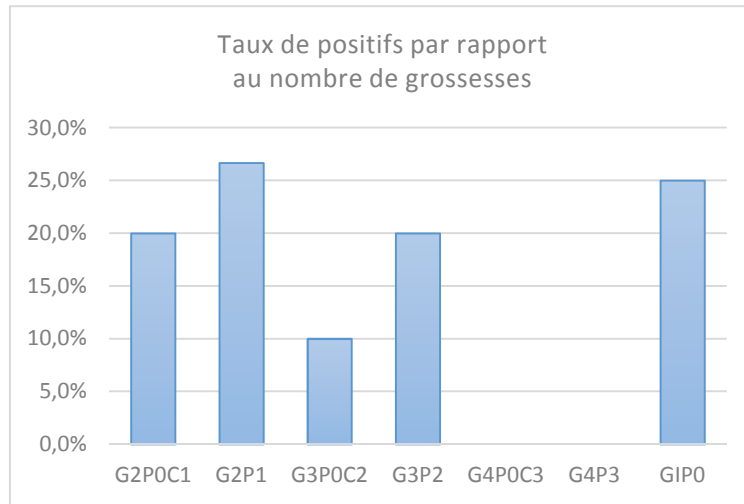


f. Toxoplasmose et nombre d'accouchements

Part	Négatifs	Positifs	Total	Taux de positifs
G2P0C1	12	3	15	20,0%
G2P1	11	4	15	26,7%
G3P0C2	9	1	10	10,0%
G3P2	8	2	10	20,0%
G4P0C3	5	0	5	0,0%
G4P3	5	0	5	0,0%
GIP0	30	10	40	25,0%
Total	80	20	100	20,0%

En dehors des 10 patientes qui ont eu 10 grossesses, dont la prévalence est négative, toutes les autres catégories ont présenté une prévalence sensiblement identique, c'est-à-dire proche de la moyenne des taux de notre échantillon (20%), $p = 0,65$.

Partie Pratique



g. Séroprévalence et consommation de viande peu cuite

Viande	Négatifs	Positifs	Total	Taux de positifs
Non	75	16	91	18%
Oui	5	4	9	44%
Total	80	20	100	20%

Les patientes qui consomment de la viande mal cuite ont prévalence à la toxoplasmose de 44% contre 18% chez celles qui consomment la viande bien cuite. Cette différence ne peut être retenue car la p . value est supérieur au risque α qui est de 0,05, puisque $p = 0,08$.

2. Les cas de séroconversion

Tableau 4 : Les cas de séroconversion

Nombre de cas	Age	Séroconversion toxoplasmose IgM	Trimestre	Complication
1	25 ans	IgM POSITIVE	1 ^{er} trimestre (06 semaines d'aménorrhée)	Hydro céphalique
2	29 ans	IgM POSITIVE	3 ^{ème} trimestre (28 semaines d'aménorrhée)	Naissance en bonne santé
3	40 ans	IgM POSITIVE	1 ^{er} trimestre (13 semaine d'aménorrhée)	retard de poids/ Atteinte oculaire
4	33 ans	IgM POSITIVE	1 ^{er} trimestre (10 semaines d'aménorrhée)	Grossesse arrêtée
5	44 ans	IgM POSITIVE	2 ^{ème} trimestre (25 semaines d'aménorrhée)	Syndrome poly malformatif

Nous rapportons dans ce tableau **cinq** cas de séroconversion survenus au cours de grossesse sur 100 femmes concernées par l'étude. Cas de séroconversion confirmés par la mesure de l'avidité. Le test d'avidité a confirmé que la séroconversion était entre : 4^{ème} semaines d'aménorrhée et 6^{ème} semaines d'aménorrhée, ou les complications sont irréversibles (hydrocéphalie, atteinte oculaire et malformation et avortement).

Trois cas survenus au cours du 1^{er} trimestre (06, 10, 13 SA) chez des femmes âgées de (25, 33 et 40 ans) respectivement.

Les conséquences de ces séroconversion sont : un cas de mort in utéro, un cas d'hydrocéphalie et un cas d'un retard staturo-pondéral avec atteinte oculaire diagnostiquée par un fond d'œil.

Un cas survenu au 2^{ème} trimestre de grossesse chez une gestante (25 ème SA) âgée de 44 ans Ayant comme conséquence une malformation congénitale.

Enfin, **un cas** survenu au 3^{ème} trimestre de grossesse chez une gestante (28 ème SA) âgée de 29 ans, dont l'issue est un bébé en bonne santé dont le suivi sérologique est en cours.

Toutes les femmes ayant eu une séroconversion ont reçu de la Rovamycine cp à la dose 3 million unité 3 fois pat jours jusqu'à l'accouchement.

Discussion

Les différentes études épidémiologiques sur la prévalence de la toxoplasmose montrent des résultats différents, d'une région géographique à une autre mais aussi au sein de la même population

Dans notre étude la séroprévalence de la toxoplasmose est de 20 %, résultat inférieur en comparaison à ceux trouvés par les autres études, en France une étude faite par Berger et al en 2003 sur un échantillon de 15108 gestantes trouve une prévalence de 43,8 %

En Tunisie une étude faite par Sellami et al dans la région de Sfax sur 40566 femmes enceintes trouve une prévalence de 39,3 %

Cette différence des résultats peut être expliquée par la taille de l'échantillon concerné par l'étude qui est nettement faible.

Les facteurs de risque

Age

La séroprévalence de la toxoplasmose augmente avec l'âge selon plusieurs études.

Dans notre étude, la séroprévalence dans les tranches d'âge de 19-28 et 29-38 est respectivement de 22,7%, 21,4%. La tranche d'âge où la prévalence est la moins élevée est celle des 39 – 48 ans, avec seulement 7,1% de séropositives contre la moyenne globale de 20% des 100 femmes prélevées. Cette différence n'est toutefois pas significative vu la faible proportion des femmes enceintes dans cette catégorie d'âge. Le test exact de Fisher donne une $p.value = 0,51$.

Habitudes alimentaires

La séroprévalence chez les femmes qui consomment régulièrement les fruits et légumes crus est de 85% contre 3,8% pour celles qui n'en consomment pas. La différence est très significative $p < 0,001$.

La prise des repas en dehors du domicile semble influencer sur le taux de positivité, soit 27,8% de patientes positives qui mangent à l'extérieur du domicile contre seulement 18,3% de femmes qui prennent leurs repas à la maison. Cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative $p = 0,35$.

Les patientes qui consomment de la viande mal cuite ont prévalence à la toxoplasmose de 44% contre 18% chez celles qui consomment la viande bien cuite. Cette différence ne peut être retenue car la p value est supérieur au risque α qui est de 0,05, puisque $p = 0,08$.

L'étude de Kapperud G et al 1996 en Norvège a trouvé que la consommation de viande peu ou pas cuite était associée à un risque élevé d'infection.

Ce facteur de risque revient le plus souvent dans les différentes études.

Origine géographique

20,3%, IC₉₅ [11% - 29,5%] de femmes séropositives ont déclaré qu'elles vivent à la campagne et 19,2%, IC₉₅ [3,8% - 34,7%] de positives vivent en villes, la taille réduite de l'échantillon des femmes citadines nous donne un intervalle de confiance trop large. Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre les femmes rurales et les femmes citadines face à la contamination toxoplasmique, $p = 0,90$. résultat différent de plusieurs études menées en Chine (Liu et al 2009) en Egypte (Kamal AM et al 2015) et en Iran (Babaie J et al 2013)

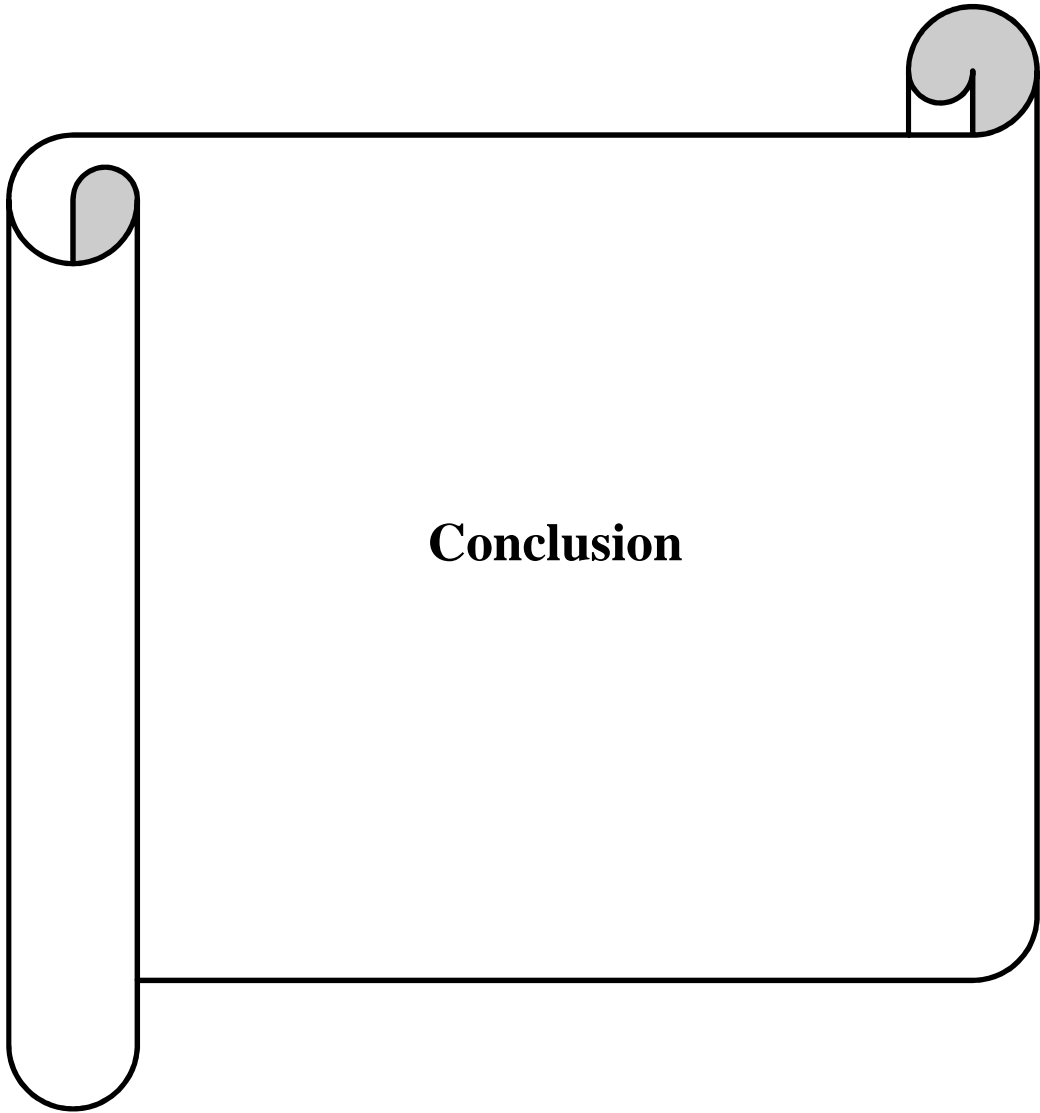
Parité

En dehors des 10 patientes qui ont eu 10 grossesses, dont la prévalence est négative, toutes les autres catégories ont présenté une prévalence sensiblement identique, c'est-à-dire proche de la moyenne des taux de notre échantillon (20%), $p = 0,65$.

Dans notre étude la parité n'est pas identifiée comme facteur de risque, résultat qui rejoint celui d'une étude faite à Marrakesh, mais le manque d'information par rapport à ce facteur de risque dans les études rend la comparaison difficile.

Contact avec le chat

La présence de chats dans le foyer est un facteur de risque d'acquisition de la toxoplasmose, dans notre étude 45% des femmes qui ont eu des contacts avec les chats sont séropositives, contre seulement 11,8% pour celles qui n'ont pas de chats. Cette différence est très significative puisque $p < 0,0001$. Ceci rejoint l'étude de Chouchane et al à Sétif en 2005, d'autres études en France (V Baril I et al 1999) et en Chine (Liu et al) ont retenu la possession d'un chat comme facteur de risque significatif



Conclusion

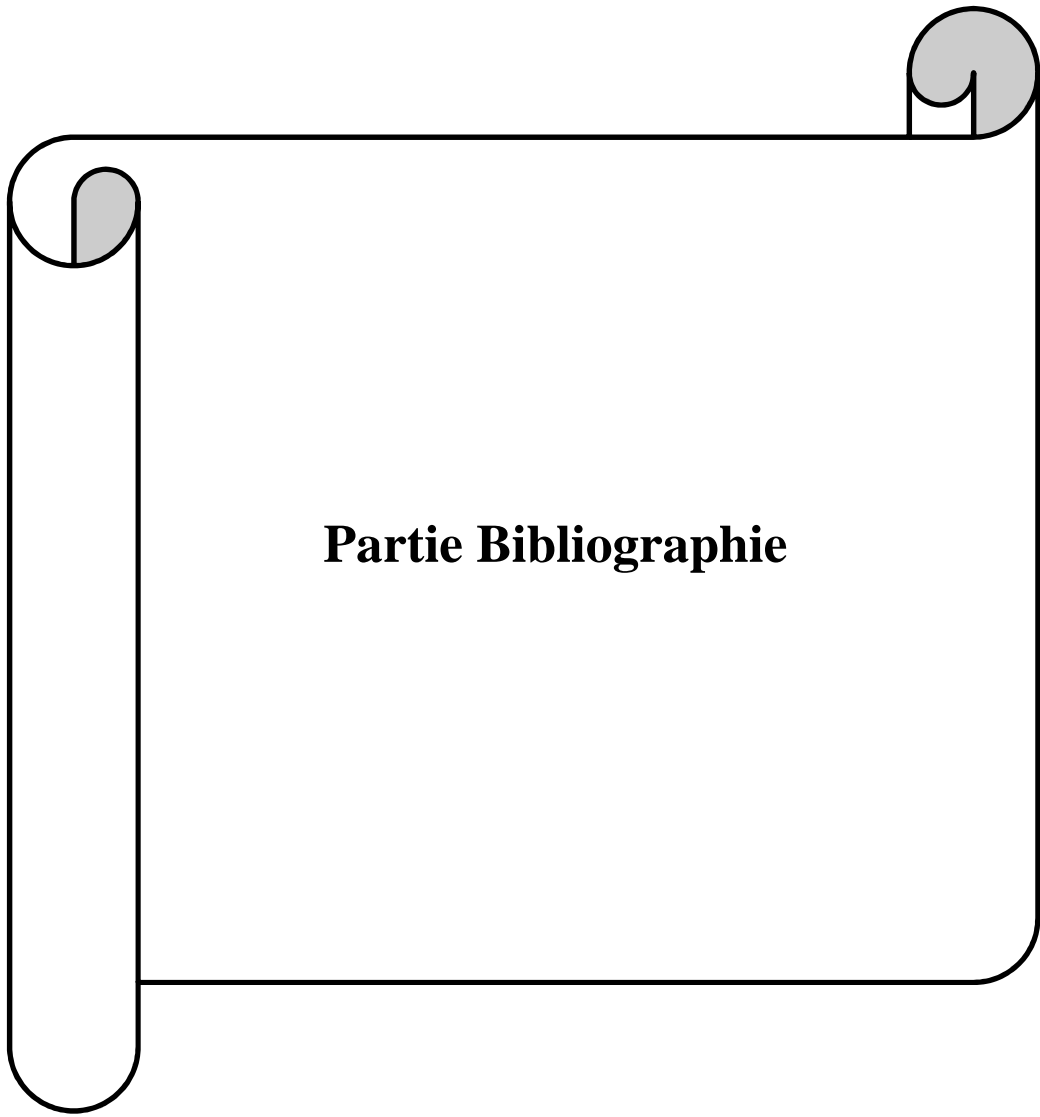
Conclusion

La toxoplasmose est une parasitose le plus souvent bénigne chez le sujet immunocompétent. Pourtant, une primo-infection toxoplasmique maternelle pendant la grossesse peut s'avérer très dangereuse pour l'enfant à naître, surtout lorsqu'elle survient en début de grossesse.

Le diagnostic d'une séroconversion toxoplasmique n'est pas toujours simple. Il nécessite une bonne connaissance de la variabilité cinétique des anticorps produits pour dater la contamination maternelle, en vue d'une prise en charge précoce et adaptée.

Le biologiste à l'issue de chaque examen de dépistage ou de suivi doit apporter une conclusion sur la présence ou l'absence d'anticorps anti-toxoplasmes et sur l'ancienneté probable de l'infection en cas de positivité; et proposer les modalités du suivi sérologique éventuel.

Une prévention primaire précoce est nécessaire. Cette prévention débute par la sensibilisation des femmes séronégatives au risque de contamination et par les conseils et mesures hygiéno-diététiques en tout début de grossesse, avec obligation d'un suivi sérologique mensuel chez les femmes enceintes non immunisées.



Partie Bibliographie

Référence bibliographique

- [1] **AFSSA**. Toxoplasmose: état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail AFFSA *Toxoplasma gondii*; 2005. p. 316,318, <http://www.anses.fr/Documents/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>. <http://toxomap.wustl.edu/> ou <http://toxodb.org/ToxoDB.shtml>.
- [2] **Ajzenberg D., Carme B., Demat M., Boukhari R., Darde M.L.**, La toxoplasmose guyanaise , Rev. Fr. Lab. 396 (2007) 51-60.
- [3] **Ambroise Thomas**, Les nouvelles techniques en parasitologie Y.j; 1984.
- [4] **Andrade GM, Vasconcelos-Santos DV, Carellos EV, Romanelli RM, Vitor RW, Carneiro AC**. Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retino-choroiditis during pregnancy. J Pediatr (Rio J) 2010; 86: 85-8.
- [5] **Aspinall, T. V., Guy, E. C., Roberts, K. E., Joynson, D. H., Hyde, J. E. & Sims, P. F. (2003)**.Molecular evidence for multiple *Toxoplasma gondii* infections in individual patients in England and Wales: public health implications. Int J Parasitol 33, 97-103.
- [6] **Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL) ;**
- [7] **Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL)**, La toxoplasmose. 2014.
- [8] **Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL);** Toxoplasmose. In Parasitologie-Mycologie, 6^{ème} édition, 1998, Format utile, pages 141-159.
- [9] **Baril L, Ancelle T, Thulliez P, Goulet V, Tirard V, Carme B.** facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en 1995 (France), BEH 16 1996; 73-75.
- [10] **Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC**. Toxoplasmosis among pregnant women in France: risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003. Rev Epidemiol Sante Publique 2009;57:241—8.
- [11] **Berger F., Goulet V., Le Strat Y., de Valk H., Desenclos J.C.**, La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : seroprevalence et facteurs associés, Institut de veille sanitaire (2007).
- [12] **Berthélémy S**, Toxoplasmose et grossesse. **Actualités pharmaceutiques; 2014;** n 541.
- [13] **Bessieres M.H., Berrebi A., Roques C., Cassaing S., Bloom M.C, Rolland M.**, Toxoplasmose et grossesse, in: Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale, Coordinateurs Berrebi A., Assouline C., Rolland M., Editions Doin, 2000, 245- 286.
- [14] **Bessieres M.H., Cassaing S., Fillaux J., Berrebi A**, Toxoplasmose et grossesse. EMC (Elsivier Masson SAS, Paris), REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MAI 2008 - N°402.

Référence bibliographique

- [15] **Bessières MH, Chemla C, Cimon B and al.** Les difficultés d'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose. *Revue Française des laboratoires*. 2006; 383:43-49.
- [16] **Bessières M-H, Chemla C, Cimon B, Marty P, Gay-Andrieu F, Pelloux H, Rabodonoriva M.** Les difficultés d'interprétations de la sérologie de la toxoplasmose. *Revue Francophone des Laboratoires* n° 383 (juin 2006) 43-49.
- [17] **Bessières M-H, Cossaing S, Fillaux J, Berebi A.** Toxoplasmose et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires* n°402 (mai 2008) 39-50.
- [18] **BOURDEAU P.** La toxoplasmose des carnivores. *Rec. Méd. Vét.*, 1993, 169, 457-472.
- [19] **BUSSIERAS J, CHERMETTE R.** Les protozoaires parasites des animaux domestiques. In: *Parasitologie vétérinaire : Protozoologie*. Maisons-Alfort, service de Parasitologie, 1992, 9-83.
- [20] **Catherine Hoogstoel, Odile Morin.** Intérêt et limite de la détermination de l'avidité des immunoglobulines G dans le diagnostic de toxoplasmose maternelle ; 1999.
- [21] **Centra National de Référence de la Toxoplasmose;** Rapport Annuel d'activités; 2011.
- [22] **Cochereau-Massin I., Lehoang P., Lauthier-Frau M., Zazoun L., Marcel P., Robinet M.** Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquiredimmune deficiency syndrome. *Ophthalmology.*, 1991; 98: 1348-1355.
- [23] **Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, et al.** Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271-5.
- [24] **Dardé M.L., Peyron F.,** Toxoplasme et toxoplasmose, Elsevier Masson France, (2014) 27, 294- 308.
- [25] **Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, Bourgeot P, Dardé ML, Dei-Cas E.** Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn* 2010;30:902-5.
- [26] **Delhaes L, Yera H, Ache S, et al.** Contribution of molecular diagnosis to congenital toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013 ; 76(2):244-7.
- [27] **Delhaes L, Yera H, Ache S, et al.** Contribution of molecular diagnosis to congenital toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76(2):244-7.
- [28] **Derouin F.** La toxoplasmose chez l'homme: diagnostic, prévention et traitement. *Supplément au Laborama.*, 2002; n°35.
- [29] **Derouin F., Thulliez P.** Diagnostic biologique de la toxoplasmose. *Laborama.*, 1993; 33, 5-17.

Référence bibliographique

- [30] **Dubey J.P., Kotula A.W., Sharar A., Andrews C.D., Lindsay D.S.** Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. *J. Parasitol*, 1990; 76(2), 201-204.
- [31] **Dubey J.P., Lindsay D.S., Speer C.A.**, Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites. Bradyzoites and sporozoites and biology and development of tissues cysts, *Clin. Microbiol. Rev.* 11(2) (1998) 267-299.
- [32] **DUBEY J.P.A.**, review of toxoplasmosis in wild birds. *Vet. Parasitol.* 2002, 106: 121-153.
- [33] **Dubey JP.** Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *IntJ Parasitol* 1998; 28:1019-24.
- [34] **Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R.** Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353: 1829-33.
- [35] **El Kamouni Y., Touzani O., Rissoul K., Belefquih B., Naoui H., El Mellouki W., Lmimouni B.** Dépistage sérologique et datation de la toxoplasmose maternelle, les cahiers du médecin, Tome XI-N° 127 - Mai 2009.
- [36] **Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé ML, Cohen R, DumètreA, Yera H.** Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis* 2009;199:280-5.
- [37] **Émile.C.** Actualités sur la toxoplasmose et surveillance de la toxoplasmose congénitale en France, mai 2009 | n° 418-419.
- [38] **Euzeby J.** Toxoplasmose. Les parasites des viandes. *Epidémiologie, physiopathologie, incidences zoonosiques.* Editions Lavoisier, Paris., 1998; 45-90.
- [39] **Filisetti D, Cocquerelle V, Pfaff A, et al.** Placental testing for *Toxoplasma gondii* is not useful to diagnose congenital toxoplasmosis. *Ped Infect Dis J* 2010 ; 29(7):665-7.
- [40] **Fillisetti D, Yera H, Villard D, et al.** Contribution of neonatal amniotic fluid testing in the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2015; sous presse.
- [41] **Frenkel J.K.** *Toxoplasma* in and around us. *BioScience.*, 1973; 23, 343-352.
- [42] **FRENKEL JK, Dubey JP, Miller ML.** *Toxoplasma gondii*: fecal forms separated from eggs of nematodes *Toxocara cati*. *Science*, 1969, 164: 432-33.
- [43] **Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R.** Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France : données actuelles. *Presse Med* 2010;39:530—8.

Référence bibliographique

- [44] **Gavinet M.F., Robert F., Firtion G., Delouvrier E., Hennequin C., Maurin J.R., Tourte - Schaefer C., Dupouy-Camet J.** Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol.*, 1997;35(5),1276-7.
- [45] **H.Yera, L.Paris, P.Bastien, E.Candolf,** Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale. *Revue Francophone Des Laboratoires n°470* (mars 2015) 65-72.
- [46] **Halos L, Thébault A, Aubert D, Thomas M, Perret C, Geers R.** An innovative survey underlining the significant level of contamination by *Toxoplasma gondii* of ovine meat consumed in France. *Int J Parasitol* 2010;40:193—200.
- [47] **Hutchison W.M.** Experimental transmission of *toxoplasma gondii*. *Nature*, 1965; 206, (987), 961-2.
- [48] **HUTCHISON WM.** Experimental transmission of *Toxoplasma gondii*. *Nature*, 1965.
- [49] **I.Villena,** laboratoire de parasitologie-Mycologie, Hôpital Maison Blanche, Centre Hospitalier Universitaire, 45 rue Cognacq-Jay, 51092 Reims Cedex.
- [50] **Kieffer F., Thulliez P.** Treatment of subclinical congenital toxoplasmosis by sulfadiazine and pyrimethamine continuously during 1 year: a propos of 46 cases. *Arch Pediatr.*, 2002; 9(1): 7-13.
- [51] **L. Paris, AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,** laboratoire de parasitologie Mycologie, 47-83 bd de l'hôpital 75651 Paris cedex 13.
- [52] **Leport C., Franck J., Chêne G., Derouin F., Ecobichon J.L., Pueyo S., Miro J.M., Luft B.J., Morlat P., Dumon H.** Immunoblot profile as predictor of toxoplasmic encephalitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol.*, 2001;8:579-84.
- [53] **Liesenfeld O., Press C., Montoya J.G., Gill R., Isaac-Renton J.L., Hedman K., Remington J.S.** False-positive results in immunoglobulin M (IgM) *toxoplasma* antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol.*, 1997; 35(1),174-8.
- [54] **Luft B.J., Hafner R., Korzun A.H., Leport C., Antoniskis D., Bosler E.M., Bourland D.D., Uttamchandani R., Fuhrer J., Jacobson J., Morlat P., Vilde J.L., Remington J.S.** Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.*, 1993; 329:995-1000.
- [55] **MAHTAT.EI M, THESE :** La séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte à la maternité Soussi de rabat;2008.

Référence bibliographique

- [56] **McLeod R, Dowel M.** Basic immunology: the fetus and the new-born. In: Ambroise-Thomas P, Petersen E, editors. Congenital toxoplasmosis. Scientific background, clinical management and control. New York: Springer-Verlag; 2000. p. 37-68.
- [57] **Montoya JG, Liesenfeld O.** Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363: 1965-76.
- [58] **Morlat, P., Chene, G., Leport, C., Rousseau, F., Luft, B., Aubertin, J., Hafner, R., Salamon, R. & Vilde, J. L. (1993).** Primary prevention of cerebral toxoplasmosis in patients with HIV infection: results of a double-blind randomized trial, pyrimethamine versus placebo. *Rev Med Interne* 14, 1002.
- [59] **O.Villard, J.Jung-Etienne, B.Cimon, J.Franck, H.Fricker-Hidalgo, N.Godineau, S.Houze, L.Paris, H.Pelloux, I.Villena, E.Candolfi et le reseau du centre national de reference de la toxoplasmose.** Serodiagnostic de la toxoplasmose en 2010 : Conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage.
- [60] **Pappas G, Roussos N, Falagas ME.** Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2009;39:1385-94.
- [61] **Paris L.** Toxoplasmose. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-1285, 2009.
- [62] **Peyron F, Ateba AB, Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Fleury J.** Congenital toxoplasmosis in twins: a report of fourteen consecutive cases and a comparison with published data. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:695—701.
- [63] **Pfaff AW, Abou-Bacar A, Letscher-Bru V, Villard O, Senegas A, Mousli M.** Cellular and molecular physiopathology of congenital toxoplasmosis: the dual role of IFN-gamma. *Parasitology* 2007; 134: 1895—902.
- [64] **Pinon JM, Chemla C, Villena I, et al.** Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: value of comparative enzyme-linked immunofiltration assay immunological profiles and anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies. *J Clin Microbiol* 1996 ;34 (3):579-83.
- [65] **Pinon J.M., Toubas D., Marx C., Mougeot G., Bonnina A., Bonhommes A., Villaume M., Foudrinier F., Lèpan H.** Detection of specific immunoglobulin E in patient with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.*, 1990;28(8),1739-43.
- [66] **Pomeroy C., Filice G.A., Hitt J.A., Jordan M.C.** Cytomegalovirus-induced reactivation of *Toxoplasma gondii* pneumonia in mice: lung lymphocyte phenotypes and suppressor function. *J Infect Dis.*, 1992; 166:677-81.

Référence bibliographique

- [67] **Pub Med Central**, Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts†FIG 21: Clin Microbiol Rev. 1998 Apr; 11(2): 267–299.
- [68] **Remington J-S, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G**. Toxoplasmosis in: Remington JS Klein JO, Eds. Infectious diseases of the foetus and newborn 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders; 2001, p. 205-346.
- [69] **Robert-Gangneux F, Dupretz P, Yvenou C, et al**. Clinical relevance of placenta examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. Ped Infect Dis J 2010; 29(1):33-8.
- [70] **Robert-Gangneux F, Year H, D’Herve D, Guiguen C**. Congenital toxoplasmosis after a preconceptional or periconceptional maternal infection. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 660-1.
- [71] **Robert-Gangneux F., Darde M.L.** Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis Clin Microbiol Rev 2012 ; 25 : 264-296 [cross-ref].
- [72] **Roberts F, Mets MB, Ferguson DJ, O’Grady R, O’Grady C, Thulliez P**. Histopathological features of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant. Arch Ophthalmol 2001; 119: 51-8.
- [73] **S.Houze, AP-HP Hopital BICHAT-Claude Bernard**, laboratoire de parasitologie Mycologie, 46 rue Henri Huchard, 75008 Paris Cedex.
- [74] **Schweitzer M., Thiebaugeorges O**. La prévention de la toxoplasmose congénitale en France. Evaluation des risques. Résultats et perspectives du dépistage anténatal et du suivi du nouveau-né. Bull Acad Natl Med., 2001; 185: 665-88.
- [75] **Schweitzer M., Thiebaugeorges O**. La prévention de la toxoplasmose congénitale en France. Evaluation des risques. Résultats et perspectives du dépistage anténatal et du suivi du nouveau-né. Bull Acad Natl Med., 2001; 185: 665-88. 206:961-62., encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. Science, 1939, 89: 226-7. <http://umvf.univnantes.fr/parasitologie/enseignement/toxoplasmose/site/html/1.html> La toxoplasmose. 2014.
- [76] **Sterkers Y, Pralong F, Albaba S, et al**. Novel interpretation of molecular diagnosis of congenital toxoplasmosis according to gestational age at the time of maternal infection. J Clin Microbiol 2012 ; 50(12):3944-51.
- [77] **Sterkers Y, Ribot J, Albaba S, et al**. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction on neonatal peripheral blood. Diagn Microbiol Infect Dis 2011 ;71 (2):174-6.

Référence bibliographique

- [78] Su, C., Evans, D., Cole, R. H., Kissinger, J. C., Ajioka, J. W. & Sibley, L. D. (2003). Recent expansion of *Toxoplasma* through enhanced oral transmission. *Science* 299, 414- 416.
- [79] Tenter A.M., Heckeroth A.R., Weiss L.M., *Toxoplasma gondii*: from animals to humans, *Int. J. Parasitol.* 30(12-13) (2000) 1217-1258.
- [80] TENTER AM., Barta J.R., Beveridge I. et al. The conceptual basis for a new classification of the coccidia. *Int. J. Parasitol.*, 2002, 32: 595-616.
- [81] Thèse n: 4, Apport de la PCR en temps réel dans le diagnostic anténatal de la toxoplasmose, A.PRIET, 2003.
- [82] Thèse: **Toxoplasmose et grossesse**, L.EL BOUHALI, Université de LORRAINE, 2012.
- [83] Thiebaut R., Leproust S. Effectiveness of prénatal treatment for congénital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 2007; 369(9556): 115-22
- [84] Thoisy B, Demar M, Aznar C, Carme B. Ecologic correlates of *Toxoplasma gondii* exposure in free-ranging neotropical mam-mals. *J Wildl Dis* 2003;39:456-9.
- [85] Tissot Dupont D, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, et al. Usefulness of western blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 ;22 (2):122-5.
- [86] Touzani O., El Kamouni Y., Belefquih B., Rissoul K., Naoui H., El Mellouki W., Lmimouni B. Epidémiologie de la toxoplasmose. *Les Cahiers du Médecin N°127*; 2009; 5-10.
- [87] Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brezin AP, Thulliez P. Toxosurv network and National Reference Centre for *Toxoplasmosis*. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill* 2010;15[pii:19600].
- [88] Villena I. Enjeux et missions du Centre national de référence de la toxoplasmose. *Spectra Biologie* 2008 ; 165: 17–22.
- [89] Wirden M., Botterel F., Romand S. Intérêt du dépistage en postpartum de la toxoplasmose congénital après primo-infection enfin de grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.*, 1999; 28: 566-567.
- [90] Wolf A., Caven D., Paige B. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an
- [91] Wong S.Y., Hadju M.P., Ramirez R., Thulliez P., McLeod R., Remington J.S. Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute *Toxoplasma* infection and toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.*, 1993; 31(11), 2958-9.
- [92] Zardi O., Soubotian B. Biology of *Toxoplasma gondii*, its survival in body tissues and liquids, risks for the pregnant woman. *Biochem. Exp. Biol.*, 1979; 15 (4), 355-360.