



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



Université Saad Dahleb Blida-1-
Faculté des Sciences de la Nature et de Vie
Département de Biologie des Populations et des Organismes

Mémoire de fin d'études
En vue d'obtention du diplôme de Master II
Domaine : science de la nature et de vie
Filière : Biologie
Spécialité : Parasitologie

Thème :

La Séro-Epidémiologie de la Toxoplasmose humaine
Dans la population générale

Présenté par :

M^{lle} BOUDJELLA Khadidja

&

M^{lle} ZOUAKOU Imene Nour el Houda

Soutenu le : 28/09/2020

Devant le jury composé de :

Président(e) : Mme.ZERKAOUI A.

MAA USDB1

Promoteur : Mr.SAIDANI K.

MCA ISV/USDB1

Examineur : Mme.MAKHLOUF C.

MAA USDB1

Année universitaire : 2019/2020



REMERCIEMENTS



Nous remercions ALLAH tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la volonté, la patience et le courage de réaliser ce travail.

On adresse nos profonds et sincères remerciements tout d'abord à notre encadreur monsieur **Saidani Khelaf maitre de conférence A**, à d'avoir dirigé notre travail, on lui est très reconnaissantes pour sa disponibilité et sa gentillesse ainsi que pour les précieux conseils qu'il nous a apporté.

On exprime notre gratitude au membres de notre jury :

A madame Zerkaoui A. maitre assistante A

Nous avons toujours été inspirées de votre sagesse, votre rigueur scientifique et l'extrême sérieux qui vous caractérisent.

Nous vous exprimons nos profond respect et remerciements

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant
de présider le jury de ce mémoire..

A madame Makhlouf C. maitre assistante A,

Nous sommes très heureuses de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail, et pour avoir consacré un temps précieux à examiner notre mémoire.

Soyez assurée de notre reconnaissance et de notre profond respect.





Dédicaces





A mes très chers Parents

Tous les mots ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements, votre soutien, et vos prières, que je me suis réalisée.

A mes Sœurs et Frère

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

J'avoue vraiment que si je suis arrivée à être là c'est grâce à vous, à vos aides et à votre amour.

Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur, je vous dédie ce travail avec mes sincères remerciements.

A mon binôme Khadija

D'avoir eu le courage d'achever ce travail malgré tout ce qu'on a endurée.

Je tiens à vous remercier pour votre soutien permanent et vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Et enfin à tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce mémoire.

Imene





Dédicaces





A mes très chers Parents

Je dédie mon travail à mes deux raisons de vivre qui ont consacré leur existence
à battre la mienne, pour leur soutien, patience, et soucis

A ma chère maman qui ma réussite n'aura pas lieu sans elle car elle a toujours
sacrifié pour me voir réussir, la source de mes efforts et mon soutien moral.

A l'homme de ma vie mon cher papa

Qui est toujours là pour moi, ma source de joie et de bonheur.

A mes chers frères BILLEL, SIDAHMED, ABDERRAHMANE et SOFIEN

Pour leur soutien, les bons moments ensemble, l'encouragements et l'amour que
vous m'offrez.

A mon neveu MOHAMED

Pour le bonheur que t'as apporté à notre famille, je t'aime.

A mes deux sœurs NADIJA, ZINA

Je ne trouverais jamais les mots pour m'exprimer et vous dire à quel point je
vous aime.

Et ALIA, ZAHRA, WAFAA et ASMA

Vous êtes mes sœurs et mes amies sur qui je peux compter, a notre amitié qui nous unit et les souvenirs et tous les moments qu'on a passés ensemble, enfin je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Khadija

Résumé :

La toxoplasmose est une anthroponose cosmopolite due à *Toxoplasma gondii*, responsable le plus souvent d'une infection inapparente ou bénigne chez des sujets immunocompétents, mais provoque des complications dans le cas des immunodéprimés et pendant la grossesse et peut être grave en raison de la transmission du parasite au fœtus qui l'expose à la toxoplasmose congénitale.

Nous nous sommes intéressés à l'étude de la séroprévalence de la toxoplasmose dans la région de Blida durant la période du février jusqu'avril 2020 effectuée sur des prélèvements de 155 individus comprenant des femmes enceintes, des personnes transplantées et des donneurs d'organes, des individus des deux sexes et de différentes tranches d'âges, des malades et des personnes en bonne santé qui sont présentés au niveau du CHU Franz Fanon.

Cette prévalence est évaluée à partir d'études sérologiques de la population étudiée basées sur le dosage simultané des anticorps IgG et IgM. La séroprévalence était estimée de 27,09% pour les IgG, dont 2,58% possédant des IgM anti-*Toxoplasma*, ces résultats ont été obtenus d'après une étude rétrospective des données précédentes sur la toxoplasmose à Blida.

On constate effectivement que la plupart des sujets étant alors non immunisés et nécessitant une forme de sensibilisation contre cette maladie, en respectant les mesures hygiéno-diététiques.

Mots clés : Toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, séroprévalence, IgG, IgM, sérologie, Algérie.

Abstract:

Toxoplasmosis is a cosmopolitan anthroponosis due to *Toxoplasma gondii*, responsible most often unapparent or mild infection in immunocompetent individuals, but causes many complications in cases of immunocompromised individuals and also during pregnancy, which can be the cause of the transmission of the parasite to the fetus exposed to congenital toxoplasmosis.

We were interested in the study of the seroprevalence of toxoplasmosis in the region of Blida during a period that lasted from February until April, on samples of 155 individuals including pregnant women, organ donors or receivers, both sexes with different age groups, suffering or not from diseases, who were present at the Fran Fanon university hospital.

This prevalence is evaluated by serological studies of the population at hand based on a simultaneous dosage of IgG & IgM. The prevalence is estimated at 27,09% for IgG, including the percentage of 2,58% who possess IgM ant-toxoplasmosis, these results were acquired through a retrospective study on previous toxoplasmosis data in Blida.

We acknowledge the fact that the majority of the individuals are unimmunized and must be subjected to a form of awareness about this disease with respecting hygiene and dietetic measures.

Key words: Toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, seroprevalence, IgG, IgM, serology, Algeria.

ملخص:

داء المقوسات هو مرض عالمي منتشر بكثرة، العدوى تنتقل بين البشر وبين الانسان والحيوان، يتسبب فيه الطفيلي التوكسوبلازما، مسؤول في اغلب الأحيان عن مرض بأعراض غير واضحة او معتدلة عند الافراد ذوي الكفاءة المناعية العالية، لكنه قد يتسبب في تعقيدات لدى الافراد منقوصي المناعة، وأيضا عند حدوثه اثناء الحمل يمكن ان يشكل خطرا بسبب انتقال الطفيلي الى الجنين مما يعرضه لداء المقوسات الحلقي.

تمحورت مذكرتنا حول دراسة الانتشار المصلي لداء المقوسات في منطقة البلدية من الفترة الممتدة من فيفري الى غاية شهر افريل، المجراة على 155 عينة لمختلف الافراد من بينهم نساء حوامل، اشخاص مزروعى او متبرعى الأعضاء، من كلا الجنسين ومن مختلف الاعمار، يعانون من امراض او يتمتعون بصحة جيدة، على مستوى المستشفى الجامعي بالبلدية.

يتم تقييم هذا الانتشار عن طريق الفحص المتزامن لتركيز امصال الاجسام المضادة. قدر الانتشار المصلي ب 27.09%

الاجسام المضادة G⁺ بمن فيهم 2.58% يحملون اجسام ضد توكسوبلازما. تم التحصل على هاته النتائج عبر دراسة رجعية لبيانات سابقة عن التوكسوبلازما لولاية البلدية.

نستنتج ان اغلبية الحالات لا تحظى بالمناعة وعليه يجب التحسيس والتوعية ضد هذا المرض، مع مراعاة تدابير النظافة والنظام الغذائي.

كلمات مفتاحية: داء المقوسات، توكسوبلازما، الانتشار المصلي، اجسام مضادة، الجزائر.

Liste des figures

Figure N°1 : Tachyzoite de <i>Toxoplasma gondii</i>	7
Figure N°2 : Structure du tachyzoïte de <i>Toxoplasma gondii</i>	11
Figure N°3 : Structure du bradyzoïte de <i>Toxoplasma gondii</i>	11
Figure N°4 : Structure d'un tachyzoite et d'un bradyzoite.....	11
Figure N°5 : Structure Oocyste sporulé de toxoplasme observé en ME.....	12
Figure N°6 : Cycle de développement de <i>Toxoplasma gondii</i>	19
Figure N°7 : Différents types de multiplication asexuée	19
Figure N°8 : Cycle évolutif de <i>Toxoplasma gondii</i>	19
Figure N°9 : Cycle de transmission du toxoplasme.....	19
Figure N°10 : Adénopathie au niveau sus-claviculaire droit d'après.....	20
Figure N°11 : Toxoplasmose Cérébrale.....	23
Figure N°12 : Toxoplasmose Oculaire.....	24
Figure N°13 : Hydrocéphalie due à la Toxoplasmose congénitale.....	29
Figure N°14 : Lésion toxoplasmique récente jaunâtre.....	29
Figure N°15 : Lésion Toxoplasmique cicatricielle périphérique	29
Figure N°16 : Atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale.....	29
Figure N°17 : Cinétique des immunoglobulines	35
Figure N°18 : Sérologie toxoplasmique chez une femme enceinte immunocompétente.....	38
Figure N°19 : Plan de distribution et d'identification du calibrateur, des contrôles et des échantillons.....	48
Figure N°20 : La dilution des sérums	50
Figure N°21 : La distribution du conjugué.....	51
Figure N°22 : Couverture la microplaque avec le film adhésif.....	51
Figure N°23 : L 'ajout du substrat.....	52
Figure N°24 : L 'ajout du solution d'arrêt.....	52
Figure N°25 : Placement de la microplaque dans le spectrophotomètre.....	53
Figure N°26 : Programmation du spectrophotomètre	53

Liste des tableaux

Tableau I Pronostic fœtal toxoplasmique en fonction de la date de contamination maternelle.....	26
Tableau II Composition du kit IgG.....	45
Tableau III Composition du kit IgM.....	47
Tableau IV Valeurs des densités optiques des IgG et leur interprétation.....	55
Tableau V Valeurs des densités optiques des IgM et leur interprétation.....	57
Tableau VI Répartition de la population selon l'habitat.....	59
Tableau VII Répartition de la population selon la tranche d'âge.....	59
Tableau VIII Répartition de la population selon la profession.....	60
Tableau IX Répartition de la population selon le sexe de la personne prélevée.....	60
Tableau X Table des fréquences des séroprévalences IgG et IgM.....	61
Tableau XI Effet sexe sur la séropositivité IgG anti- <i>Toxoplasma</i>	61
Tableau XII Effet tranche âge sur la séropositivité IgG anti- <i>Toxoplasma</i>	62
Tableau XIII Effet contact avec des chats sur la séropositivité IgG anti- <i>Toxoplasma</i>	62
Tableau XIV Effet de l'habitat sur la séropositivité IgG anti- <i>Toxoplasma</i>	62
Tableau XV Effet de la profession sur la séropositivité IgG.....	63
Tableau XVI Etape finale de la régression logistique.....	63

Liste des abréviations

AC : Anticorps

ADHS : Agglutination Directe Haute Sensibilité

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AG : Antigène

ANOFEL : Association Française Des Enseignants De Parasitologies De Mycologie

CD4 : Classe d'antigène de différence 4

DO : Densité Optique

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Essay

HD : Hôte Définitif

HI : Hôte Intermédiaire

IFI : Immunofluorescence indirecte.

IFN- γ : Interféron Gamma

IGA : Immunoglobuline A

IGE : Immunoglobuline E

IGG : Immunoglobuline G

IGM : Immunoglobuline M

IL2 : Interleukines 2

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

M.E: Microscope Electronique

MGG: May Grinwald Giemsa

MO: Moelle Osseuse

NK: Natural Killer

NO: Monoxyde D'azote

P30 : Protéine 30.SAG : Antigène de surface

PCR : Polymerase Chain Reaction

PN : Poly-Nucléaires

SIDA : Syndrome D'immunodéficience Acquise

T.Gondii : *Toxoplasma Gondii*

TC : Toxoplasmose Congénitale

TDM : Tomodensitométrie

TNF-a : facteur de Tumeur Nécrosante alpha

VIH: Virus D'immunodéficience Humain

WHO: World Health Organization

Table des matières

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....2

Chapitre I : Bibliographie

Partie I : généralités sur la Toxoplasmose

1.Définition de la Toxoplasmose.....	3
2.Historique de la maladie.....	3
3.Répartition géographique de la maladie.....	5
4.Epidémiologie de la maladie.....	6
4.1.Taxonomie.....	6
4.2.Morphologie.....	7
4.2.1.Formes isolées.....	7
4.2.2.Formes groupées.....	9
4.3.Propriétés biologiques du parasite.....	12
4.3.1.pénétration du parasite dans la cellule hôte	12
4.3.2.Fonctions biologiques.....	13
4.4.Cyle évolutif de <i>Toxoplasma gondii</i>	14
4.5.Mode de contamination de l'homme	18
5.Aspects cliniques de la Toxoplasmose.....	19
5.1.Toxoplasmose acquise	20
5.1.1.Toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent.....	20
5.1.2.Toxoplasmose chez l'immunodéprimé.....	21
5.1.3.Toxoplasmose localisée.....	22
5.2.Toxoplasmose congénitale	24
5.2.1.Physiopathologie de la contamination	25
5.2.2.Tableaux cliniques de la toxoplasmose congénitale.....	26

Partie II : Pathogénicité de la Toxoplasmose

1.Immunité.....	30
1.1.Immunité innée naturelle	30
1.2.Immunité acquise.....	30
1.2.1.Immunité humorale.....	30
1.2.2.Immunité cellulaire	31
1.3. Influence de la gestation sur la réponse immunitaire maternelle.....	31
2.Le diagnostic de la Toxoplasmose	31
2.1.Diagnostic parasitologique	32
2.1.1.Examen direct.....	32
2.1.2.Isolement du toxoplasme par inoculation à la souris.....	32

2.1.3.Culture cellulaire.....	32
2.1.4.Biologie moléculaire : PCR.....	33
2.2.Diagnostic sérologique	33
2.2.1.Techniques sérologiques utilisant des antigènes figurés	33
2.2.2.Techniques sérologiques utilisant des antigènes solubles	34
2.3.Cinétique d'apparition et évolution des anticorps anti-toxoplasme.....	34
2.4.Diagnostic sérologique de l'infection maternelle.....	36
Partie III : traitement et prophylaxie	

1.Traitement.....	39
1.1.Molécules thérapeutiques.....	39
1.1.1.Macrolides.....	39
1.1.2.Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique.....	40
1.1.3.Atovaquone.....	40
1.1.4.Cyclines et quinolones.....	40
1.2.Conduite thérapeutique.....	40
1.2.1.Traitement de la toxoplasmose maternelle et congénitale.....	40
1.2.2.Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé.....	41
2.Prophylaxie.....	41
2.1.Prévention primaire.....	41
2.2.Prévention secondaire.....	42
3.Vaccination.....	42

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1.Matériel.....	44
2.Méthodes.....	44
2.1.Principe.....	44
2.2.Mode opératoire.....	47
2.3.Interprétation des résultats.....	54
2.3.1.Interprétation des résultats IgG.....	54
2.3.2.Interprétation des résultats IgM.....	56
2.4.Analyse statistique.....	57

Chapitre III : Résultats et discussion

1.Caractéristique de la population d'étude.....	59
2.Résultats de sérologie.....	61
3.Etude des facteurs des risques d'une séropositivité IgG.....	61
3.1.Etude univariées.....	61
3.2.Etude multivariée par régression logistique.....	63
4.Discussion.....	64

Conclusion générale

Références bibliographiques

Introduction

La toxoplasmose est une anthroponose ubiquitaire due à un protozoaire à développement intracellulaire obligatoire *Toxoplasma gondii*, découvert pour la première fois à l'institut Pasteur de Tunisie en 1908, occupant depuis cette date une large place en médecine humaine et vétérinaire (1).

La toxoplasmose est certainement l'une des affections parasitaires les plus fréquentes dans le monde, sévissant sous toutes les latitudes et susceptible d'infecter toutes les espèces animales à sang chaud y compris l'homme. Le cycle parasitaire de cet agent pathogène se déroule entre un hôte définitif (le chat ou un autre félin) et des hôtes intermédiaires notamment les oiseaux et tous les mammifères dont l'homme.

L'homme peut se contaminer en consommant des produits souillés par des oocystes, comme des végétaux (légumes, fruits) et l'eau mais aussi par la viande contenant des kystes. Le parasite se transmet par séroconversion de la mère infectée au fœtus lors de la période de grossesse.

Des études épidémiologiques chez l'homme ont montré sa large distribution géographique et sa forte prévalence. L'incidence de la toxoplasmose dans la population générale est difficile à évaluer car chez le sujet immunocompétent, la primo-infection est le plus souvent inapparente voire asymptomatique ou se manifeste par des signes peu spécifiques. Chez les patients immunodéprimés par contre (sida, transplantation ou immunodépression thérapeutique), le toxoplasme présent sous forme de bradyzoïte dans les tissus peut être à l'origine d'une maladie grave témoignant du caractère opportuniste du parasite. La forme trophozoïte peut également être à l'origine d'une contamination du fœtus, par passage transplacentaire lors de la primo-infection toxoplasmique chez la femme enceinte. Selon l'état du placenta et la date de la contamination toxoplasmique, il peut résulter de cette contamination, des avortements ou des anomalies fœtales graves décrivant la toxoplasmose congénitale. Les femmes enceintes non immunisées (absence dans leur sérum des IgG et des IgM anti-toxoplasmes) constituent de ce fait un groupe à risque important.

La situation en Algérie est méconnue. En effet aucune étude, à l'échelle nationale, n'a été entreprise afin de l'évaluer. Néanmoins, quelques études épidémiologiques dans le cadre de mémoires de fin d'étude et de doctorat d'état en sciences médicales ont permis d'avoir une idée sur cette séroprévalence. Afin d'être en mesure de comprendre l'épidémiologie de l'infection sur le territoire Algérien et plus précisément au centre du pays l'étude de la prévalence du parasite dans une population à différentes tranches d'âges, sexe, habitation, et profession est

fondamentale Le travail que nous proposons ici s'inscrit dans le cadre d'une étude épidémiologique de cette parasitose afin d'évaluer le degré de propagation de cette maladie et le relier avec les différents facteurs de risques qui peuvent l'influencer.

Le présent travail comporte deux parties :

Une partie de synthèse bibliographique qui traite de plusieurs aspects de la toxoplasmose humaine que ce soit chez les immunodéprimés, chez les immunocompétents ou les personnes à risque en elles-mêmes ou bien en raison d'une transmission verticale mère-enfant. Dans cette partie, l'agent causal, sa morphologie et son cycle, ses modes de transmissions, sa pathogénie et ses répercussions cliniques et lésionnelles, les moyens diagnostiques et de prévention, ont été minutieusement abordés.

Dans la partie pratique, les résultats de l'analyse sérologique de 155 sérums appartenant à des individus des deux sexes, de tous les âges et de statuts immunitaires différents, à risque ou non, ont été détaillés et interprétés en faisant ressortir notamment les facteurs de risque dans le contexte de l'épidémiologie de la toxoplasmose en Algérie et en particulier dans la wilaya de Blida.

Chapitre I :

Synthèse bibliographique

Partie I : généralités sur la toxoplasmose

1. Définition de la Toxoplasmose :

La toxoplasmose est l'une des affections parasitaires les plus fréquentes dans le monde, c'est une anthrozoose cosmopolite due au parasite *Toxoplasma gondii*, un parasite intracellulaire obligatoire qui fait partie de la classe des sporozoaires. Son cycle de reproduction est complexe composé de deux phases, une phase de reproduction sexuée dans l'épithélium digestif observée chez les hôtes définitifs, notamment les chats et des autres félinés, et une phase asexuée s'effectuant dans divers tissus chez les hôtes intermédiaires notamment les homéothermes (1-2-3)

L'être humain est contaminé principalement par la consommation des aliments souillés en mangeant de la viande non ou mal cuite contenant les kystes parasitaires qui sont considérés forme de résistance de parasite en dehors de son hôte définitif.

D'habitude, cette infection est son gravité chez les individus immunocompétents, mais elle est peut-être redoutable chez les immunodéprimés soit les sidéens et les personnes greffés, ou bien dans le cas d'une atteinte fœtale lors d'une séroconversion chez les femmes enceintes, on parle ici d'une toxoplasmose congénitale.

2. Historique de la maladie :

Au début du 20^{ème} siècle le parasite a été découvert pour la première fois, mais ce n'est qu'en 1970 que son cycle biologique complet est connu.

1908 : Nicolle et Manceaux, (Institut Pasteur de Tunis) isolent le protozoaire endocellulaire chez un rongeur sauvage, *Ctenodactylus gondii*. La même année, Splendore l'isole du lapin au Brésil.

1909 : le parasite est nommé *Toxoplasma gondii* à partir du mot grec toxon qui signifie arc.

1917 : Chatton et Blanc, notent la parenté morphologique entre les coccidies et le toxoplasme.

1923 : Junku, ophtalmologiste tchécoslovaque met en évidence *Toxoplasma gondii* sous sa forme kystique dans des lésions rétinienne d'un enfant hydrocéphale atteint de toxoplasmose congénitale et qui présentait une chorioretinite.

1939 : Wolf et Gowen, rapportent le premier cas de toxoplasmose congénitale humaine et Sabin décrit la symptomatologie de toxoplasmose humaine.

1948 : Sabin et Feldman, mettent au point le dye test ou le test de lyse et le développement de l'approche immunologique et épidémiologique de la toxoplasmose.

1951 : Hogane, avance l'hypothèse de l'origine congénitale des toxoplasmoses oculaires, confirmée par Feldman en 1952.

1954 : Weinman et Chandler, émettent l'hypothèse de contamination par consommation de viande mal cuite.

1958 : Goldman et Kelen, mettent au point l'immunofluorescence indirecte, qui a facilité la quantification des anticorps antitoxoplasmiques.

1965 : Desmonts et al, confirment le rôle de la viande insuffisamment cuite dans la contamination humaine.

1967 : Hutchison découvre le pouvoir infestant des excréments du chat.

1968 : la recherche des immunoglobulines M a été réalisée par l'IFI, connue sous le nom de test de Remington.

1970 : Hutchison et Frenkel, prouvent l'importance du chat avec la multiplication sexuée de *Toxoplasma gondii* dans l'intestin grêle de cet animal hôte définitif : le cycle biologique complet du toxoplasme est désormais connu.

1972 : Miller et al, Jewell et al et Janitschke et al, confirment définitivement le chat comme hôte définitif et mettent en évidence le rôle possible d'autres félinés dans la transmission du toxoplasme.

1982 : le SIDA amène la toxoplasmose au premier rang des maladies opportunistes avec l'atteinte cérébrale principalement.

1987 : Boothroyd et al, identifiaient le gène B1 répété 35 fois, impliqué dans la synthèse des tubulines.

1988 : Burg et al, clonaient et séquençaient le gène codant pour la protéine majeure de surface, la P30.

1989 : Burg, publiait la première application de la Polymerase Chain Reaction (PCR) pour la détection du toxoplasme, en prenant comme matrice le gène B1, et depuis la PCR est proposée dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale.

3. Répartition géographique de la maladie :

La toxoplasmose est une maladie cosmopolite. Un tiers de la population mondiale est exposé à cette parasitose (56). Le taux d'infection chez l'homme et chez l'animal varie selon la région géographique (7). Des facteurs géo-climatiques (température, hygrométrie, altitude) seraient à l'origine de ces différences, ainsi que des comportements alimentaires différents notamment du degré de cuisson des viandes.

Dans les pays développés, la contamination est essentiellement liée à la consommation de viande infectée. La prévalence est faible, en général inférieure à 25%, dans les pays où la viande est consommée bien cuite (Royaume-Uni, Scandinavie, Amérique du Nord). En France et en Allemagne, en raison des habitudes de consommation de viandes saignantes ou fumées, les chiffres sont plus élevés, de l'ordre de 40 à 60% (22). En France, la séroprévalence diminue, passant de 80 % dans les années 60 à 54% en 1995(10). Elle était de 44% en 2003(22). Cette diminution s'explique par un meilleur respect des règles hygiéno-diététiques chez l'homme (viande congelée et mieux cuite) et une alimentation différente des chats (conserves et croquettes).

En Asie du Sud-Est et au Japon, la prévalence est très faible, inférieure à 10%, elle est de l'ordre de 20 à 30% dans le sous-continent indien et au Proche Orient. Dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique, la contamination est plutôt liée à l'absorption d'oocystes issus de chats domestiques et des félidés sauvages. La prévalence est faible dans les zones où le climat

est chaud et sec, peu favorable à la survie des oocystes sur le sol ; elle est élevée, jusqu'à 80% parfois, dans les régions humides (18).

Seules les populations humaines de certains atolls du Pacifique dépourvus de chats en sont quasiment indemnes. La différence de niveau de vie explique également la différence dans les prévalences en fonction des classes d'âge : la prévalence augmente avec l'âge mais l'acquisition de la toxoplasmose se fait à un âge plus jeune dans les milieux défavorisés ou dans les pays en voie de développement (infection transmise par ingestion d'oocystes chez les enfants jouant sur le sol) que dans les pays à haut niveau de vie et d'hygiène (7).

4. Epidémiologie de la maladie :

L'agent pathogène : *Toxoplasma gondii*

4.1 Taxonomie :

Toxoplasma gondii est un protozoaire intracellulaire obligatoire, sa position systématique la plus admise a été précisée en 1980 par Levine (4).

_ Règne : Animal.

- Embranchement : Protozoaire (Goldfuss, 1918) ;
- Phylum : Apicomplexa (Levine, 1970) ;
- Classe : Sporozoaire (Leuckart, 1879) ;
- Sous-classe : Coccidia (Leuckart, 1879) ;
- Ordre : Eucoccidiida (Léger et Duboscq, 1910) ;
- Sous-ordre : Eimeriina (Léger, 1911) ;
- Famille : Sarcocystidae (Poche, 1913) ;
- Sous-famille : Toxoplasmatinae (Biocca, 1957) ;
- Genre : *Toxoplasma* (Nicolle et Manceau, 1909) ;
- Espèce : *Toxoplasma gondii*.

Le genre *Toxoplasma* ne contiendrait qu'une seule espèce (5).

4.2 Morphologie :

Toxoplasma gondii est une coccidie à développement intracellulaire obligatoire. Il réalise son développement de chat à chat, d'hôte intermédiaire à hôte intermédiaire ou du chat à un hôte intermédiaire. Il existe sous trois formes principales :

- Le tachyzoïte : ou trophozoïte, forme proliférative intracellulaire.
- Le kyste : forme de résistance intra-tissulaire.
- L'oocyste : forme de résistance tellurique (6).

La morphologie de ce parasite varie en fonction du stade de développement, mais il existe généralement chez ses hôtes sous deux formes : les formes isolées, et les formes groupées.

4.2.1 Formes isolées :

Les tachyzoïtes ou les trophozoïtes :

Le terme provient du mot grec **tachus**, qui signifie la rapidité de division dans les cellules qui l'hébergent (7). C'est une forme intracellulaire obligatoire, et possède le pouvoir de parasiter n'importe quel type de cellule avec une affinité pour le système réticulo-histocytaire (8).

Le tachyzoïte dérive du sporozoïte. En forme d'un croissant asymétrique ou d'un arc (taxon en grec) qui mesure entre 6 à 7 μm de long sur 2 à 3 μm de large. Il possède une extrémité antérieure effilée représentant le complexe apical et une extrémité postérieure arrondie (9).

En effectuant une coloration au MGG, et en observant 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 (Figure 1).

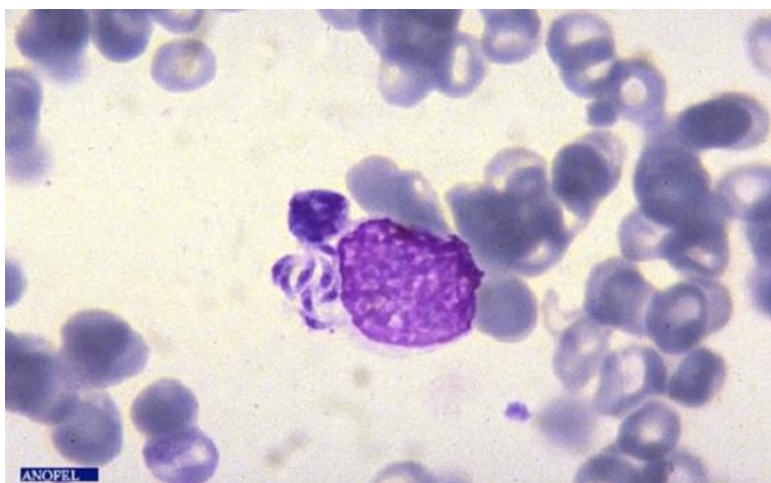


Figure 1. Tachyzoïte de *Toxoplasma gondii* d'après Anofel.

En observant avec le microscope électronique on note que le toxoplasme est une cellule très différenciée contenant des organites très particuliers : le complexe membranaire superficiel, l'anneau polaire qui comporte le complexe apical, conoïde, rhoptries, micronèmes, granules denses, et en dernier l'apicoplaste (6) (figure 2).

A côté de ces organites très particuliers, on peut aussi 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 situées dans la partie postérieure.

Le tachyzoïte est une forme considérée comme très fragile dans le milieu extérieur, qui est détruite rapidement par plusieurs facteurs :

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

Cette forme est douée d'une grande capacité de diffusion et de reproduction (10), c'est la seule forme capable de traverser la barrière placentaire.

La paroi cellulaire joue un rôle important dans la reproduction asexuée des tachyzoïtes, qui se fait soit par endodyogénie ou endodyogénèse (deux cellules filles se forment à l'intérieur de chaque parasite).

Les tachyzoïtes se multiplient ainsi très activement toutes les 4 à 10 heures selon les souches. Ils sont présents au stade aigu de la maladie. Ils provoquent des lésions nécrotiques dans les tissus où ils se développent.

La diffusion de cette forme dans l'organisme se fait par voie sanguine et lymphatique.

Chez la femme enceinte, il peut atteindre le fœtus après une étape de multiplication au niveau du placenta.

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 (6).

4.2.2 Formes groupées :**Les bradyzoïtes et les kystes :**

Le bradyzoïte est la forme résultant de la transformation du stade précédent lors de l'évolution de l'infection dans l'organisme (11).

Le terme bradyzoïte a été consacré pour cette forme par Frenkel (7) pour décrire un organisme avec une lente multiplication dans le kyste (Brady veut dire 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 (12).

Ils sont regroupés à l'intérieur d'un kyste qui est une forme de latence intra tissulaire, mesurant de 5 à 100 µm de diamètre, il siège dans les neurones, les cellules musculaires et les cellules rétinienne (13) (Figure 3).

Le kyste va se développer progressivement à partir du cytoplasme de la cellule hôte et peut contenir plusieurs centaines, voire des milliers (environ 3000) de bradyzoïtes. Ce dernier se trouve essentiellement dans les tissus suivant : le cerveau, l'œil, les muscles striés et cardiaques, les poumons (6).

Le métabolisme de ce stade est très ralenti, leur noyau est plus postérieur, les micronèmes sont abondants et il y a de nombreux grains d'amylopectine.

Le kyste est entouré d'une membrane épaisse élaborée par les parasites eux-mêmes. Cette membrane 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 aura libération des parasites entraînant une reprise évolutive.

Ces derniers sont résistants : au suc gastrique et à une température inférieure à 60°C (ils demeurent viables après 65 jours à 4°C), de ce fait ils assurent un des modes de contamination par voie orale.

Ils sont détruits :

- Par une température de 67°C pendant 3 minutes.
- Par la congélation : -12°C pendant 3 jours.
- La cuisson par micro-ondes : il existe des contradictions dans la littérature en raison de la répartition inégale de la chaleur (10).

—→ **Caractères de différenciation entre tachyzoïte et bradyzoïte :**

Le tachyzoïte est la forme de multiplication rapide du parasite. Il est observable dans une vacuole parasitophore de la cellule hôte infectée. Cette cellule n'est pas déformée, elle présente un noyau bien net et constitue le pseudo kyste.

Le bradyzoïte ou cystozoïte est l'élément qui constitue la forme quiescente de multiplication ralentie au sein d'une cellule hôte déformée. Cette cellule représente le kyste qui est l'élément de résistance du parasite dans l'organisme. Il se distingue par un noyau plus postérieur, une plus grande richesse en grains d'amylopectine et en micronèmes (14) (Figure 4).

L'oocyste :

Représente une forme de résistance dans le milieu extérieur, l'oocyste est le résultat de la reproduction sexuée appelée gamogonie qui se déroule dans les cellules intestinales du chat, il est éliminé dans les excréments de ce dernier et d'autres félinés (HD) (11).

Il existe deux types d'oocyste :

L'oocyste non sporulé :

Fraîchement émis dans les excréments du chat, il représente le seul stade diploïde dans le cycle du toxoplasme, c'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 (12). A 25°C, avec une bonne oxygénation et une humidité suffisante il sporule en 48 heures et donne l'oocyste sporulé.

L'oocyste sporulé :

C'est une forme infestante, ovoïde, mesurant de 9 à 11 µm de large sur 11 à 14 µm de long, avec une coque résistante entourant deux sporocystes ovoïdes contenant chacun 4 sporozoïtes

(haploïdes) de structure comparable à celle du tachyzoïte, mais ils sont plus petits et beaucoup plus résistants. Ils se caractérisent par des micronèmes et des rhoptries abondants (16) (figure5).

L'oocyste sporulé peut rester plus d'une année dans un sol humide, il résiste à l'eau de javel et au suc gastrique mais il peut être détruit par une température de 60°C en 01 min et inactivés de façon incomplète par la congélation (10).

Il assure donc le deuxième mode de contamination de l'homme et des herbivores.

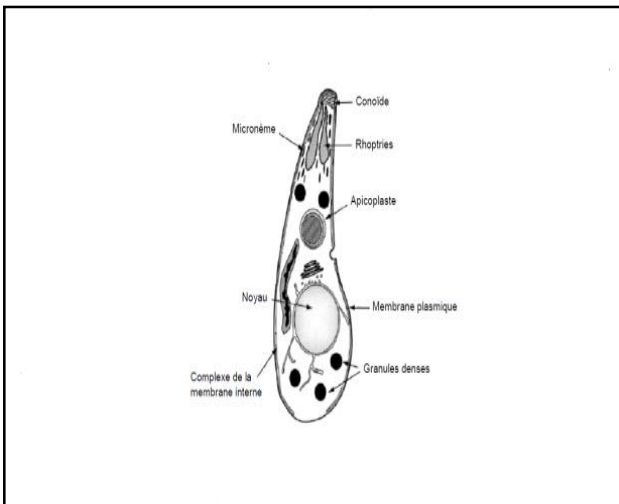


Figure 2. Structure du tachyzoïte de *Toxoplasma gondii* (7).



Figure 3. Un kyste de *Toxoplasma gondii* renfermant des bradyzoïtes d'après Anofel.

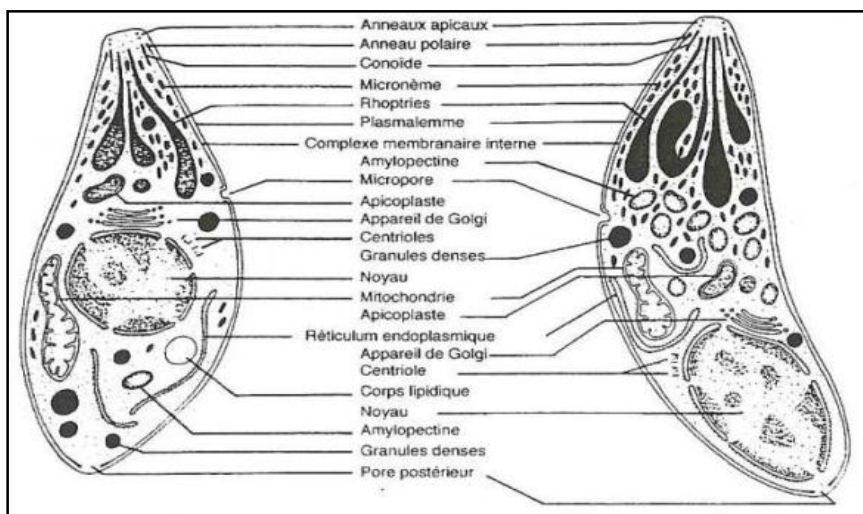


Figure 4. Structure d'un tachyzoïte (à gauche) et d'un bradyzoïte (à droite) (15).

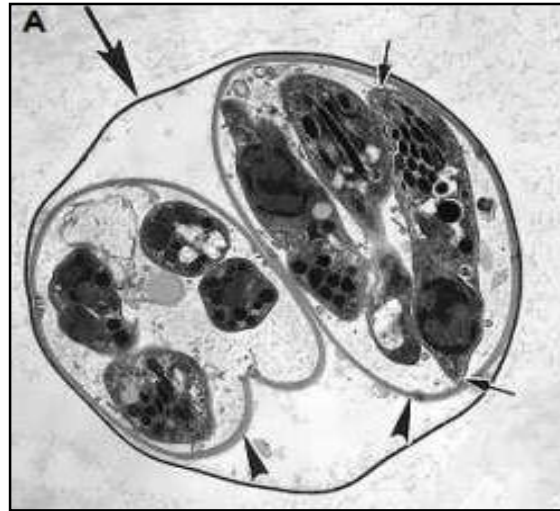


Figure 5. Oocyste sporulé de toxoplasme observé en ME.
 (A) Oocyste sporulé protégé par sa paroi (grande flèche) contenant deux sporocystes (têtes de flèches) renfermant chacun quatre sporozoïtes (petites flèches) (13).

4.3 Propriétés biologiques du parasite :

4.3.1 Pénétration du parasite dans la cellule hôte :

Le tachyzoïte pénètre activement et très rapidement (en moins de 20 secondes) dans la cellule hôte par des mouvements de torsion et de contraction ainsi par des sécrétions, dont essentiellement celles des rhoptries.

Les étapes de la pénétration du tachyzoïte dans la cellule hôte sont :

- L'adhérence à la cellule.
- Sa fixation par le pôle apical.
- Le déversement du contenu des rhoptries sur la paroi cellulaire.
- L'invagination de la membrane de la cellule, suivie de la formation de la vacuole parasitophore.

Le parasite se présente dans une vacuole parasitophore entourée d'une membrane constituée par les sécrétions des granules denses.

Les tachyzoïtes intra-vacuolaires vont se multiplier toutes les 4 à 10 heures.

4.3.2 Fonctions biologiques :**4.3.2.1 La locomotion :**

Les flux lymphatiques et surtout sanguins, assurent la dissémination du parasite.

Le péristaltisme gastro-intestinal assure la progression des oocystes sporulés et des kystes ingérés vers l'intestin grêle, et l'excrétion dans le milieu extérieur.

De nombreux facteurs extérieurs vont intervenir dans la dissémination de *Toxoplasma gondii* (Le vent, l'eau, les animaux, les engins et les vêtements humains...).

De plus, le parasite est capable de petits déplacements permettant de se rapprocher des cellules hôtes grâce à la mobilisation de son cytosquelette interne très développé et la mise en action du système de pénétration (mécanique et enzymatique) dans la cellule hôte. Enfin, les flagelles des gamètes males jouent un rôle important dans la fécondation du gamète femelle.

4.3.2.2 La nutrition :

La survie intracellulaire de ce protozoaire est réalisée grâce à des échanges transmembranaires intenses. Les éléments nécessaires à l'exécution des différentes fonctions biologiques du parasite sont présents dans le cytoplasme de la cellule hôte, *T.gondii* utilise les réserves glucidiques et l'oxygène pour la réalisation du métabolisme respiratoire.

4.3.2.3 Résistance et sensibilités des différentes formes de *Toxoplasma gondii* :

Les pseudokystes et les tachyzoites qui les constituent sont des formes de multiplication du parasite, fragiles, a durée de vie courte et présentes pendant la phase aiguë de l'infection seulement. Leur ingestion est rarement contaminante car ils sont sensibles aux sucs gastriques (18). 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 (19).

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. Ces formes 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 (20), estiment qu'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 (15).

Les oocystes sont rapidement inactifs à partir de 55°C. Au contraire, une exposition constante à -21°C pendant 28 jours n'empêche pas l'infection (21). Les oocystes restent infectants après 180 jours à 4 et à 24°C dans l'eau de mer.

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 (22).

4.4 Cycle évolutif de *Toxoplasma gondii* :

L'évolution de *Toxoplasma gondii* se déroule en deux phases :

- Une phase de multiplication asexuée ou cycle hétéroxène qui se déroule chez les hôtes intermédiaires aboutissant à la formation de kystes qui survivent dans certains tissus en particulier nerveux et musculaires.
- Une phase de multiplication sexuée ou cycle monoxène qui se passe dans l'intestin de l'hôte définitif (chat). Cette phase aboutit à la dissémination par les excréments de l'animal des oocystes qui subissent une maturation dans le milieu extérieur les rendant infestant aux vertébrés supérieurs qui les ingèreraient (23).

- 1^{ère} étape : chez le chat et les félidés, c'est la phase coccidienne.
- 2^{ème} étape : Sur le sol ou phase libre.
- 3^{ème} étape : chez les hôtes intermédiaires (mammifères, oiseaux),
C'est la phase végétative ou proliférative.

1ère étape : cycle entéroépithélial chez le chat :

Elle se déroule chez l'hôte définitif, débute dans l'épithélium intestinal des félins (chat) et comprend deux modes de reproduction :

- Asexué ou schizogonique.
- Sexué ou gamogonique.

• La schizogonie :

L'hôte définitif (le chat ou plus généralement, les félinés) s'infecte après ingestion d'oocystes matures souillant la terre, les végétaux ou l'eau douce. Il peut s'infecter également par carnivore, en dévorant de petits rongeurs ou des oiseaux contenant des kystes. Les oocystes et les kystes correspondent à des formes de résistance et de dissémination du parasite. Les sporozoïtes (contenus dans les oocystes) ou les bradyzoïtes (contenus dans les kystes) évoluent rapidement en tachyzoïtes (stade parasitaire caractérisé par une prolifération et une dissémination rapides). Ces derniers se différencient ensuite en mérozoïtes ou en schizozoïtes formés dans une vacuole au niveau de l'épithélium de l'iléon de l'hôte définitif (16).

Les mérozoïtes se multiplient par schizogonie, processus au cours duquel les noyaux parasites se divisent dans un même cytoplasme avant une fragmentation tardive de ce dernier. La schizogonie aboutit à la libération, d'autant de parasites qu'il y a de noyaux fils formés. Les schizozoïtes libérés après destruction de la cellule hôte vont alors pénétrer dans des cellules épithéliales non parasitées et le cycle recommence plusieurs fois.

• La gamétogonie :

Après leur libération, les mérozoïtes se différencient en gamontes (microgamètes mâles et macrogamètes femelles) et initient le cycle sexué.

Les gamontes sont localisés dans les cellules épithéliales de l'iléon, contre les villosités intestinales. Le macrogamète femelle est sphérique de 5 à 7 μm de long et contient un noyau au centre se développe sans subir de division nucléaire. Le microgamonte mâle est ovoïde ou en forme d'ellipse de 10 μm de diamètre, il divise son noyau, les masses nucléaires se répartissent à la périphérie puis progressivement les portions de cytoplasme s'isolent pour former de fins microgamètes, mobiles, biflagellés et possédant une grosse mitochondrie.

Lors de la microgamétogénèse, le noyau du microgamète male se divise et produit 10 à 21 noyaux donc ils peuvent ainsi constituer jusqu'à 21 microgamètes, qui utilisent leurs flagelles pour aller à la rencontre des macrogamètes matures.

• **Formation de l'oocyste :**

La fécondation des macrogamètes femelles par les microgamètes males donne naissance à des oocystes immatures qui sont libérés dans la lumière intestinale, puis éliminés dans l'environnement avec les excréments du chat. Les oocystes rejetés (sont immatures : non sporulés) ont une forme sphérique de 12 µm de diamètre. Ils subissent une maturation (sporulation) après leur excrétion dans le milieu extérieur. La sporulation aboutit à la formation de huit sporozoites infectieux (24).

L'émission des oocystes se fera :

- 20 à 24 jours après ingestion d'oocystes par le chat.
- 5 jours après ingestion de kystes par le chat (10).

Un seul parasite peut donner naissance au niveau de l'intestin à plusieurs millions d'oocystes.

Un seul chat peut éliminer pendant 7 à 15 jours des centaines de milliers d'oocystes, que l'animal enfouit dans le sol.

2^{ème} étape : phase libre : Sporogonie :

L'oocyste va effectuer sa maturation ou sa sporulation en 1 à 5 jours dans le milieu extérieur.

Au stade d'oocyste sporulé, le cycle de *Toxoplasma gondii* peut prendre plusieurs voies :

- Ingéré par un autre chat : il y aura renouvellement des phases schizogoniques et gamogoniques. On parle de cycle court : le parasite passe de chat à chat.
- Ingéré par un hôte intermédiaire : on parle de cycle long (figure 6).

3^{ème} étape : Cycle extra intestinal chez les hôtes intermédiaires : homme, mammifères, oiseaux :

Le déroulement du cycle chez les hôtes intermédiaires peut se diviser en deux phases :

- Stade prolifératif ou phase aiguë.

- Formation de kystes ou phase latente.

Stade prolifératif :

Chez les hôtes intermédiaires (HI), l'infection se fait essentiellement par voie orale, après l'ingestion des oocystes matures provenant des aliments souillés, ou des kystes contenus dans des viandes infectées peu ou pas cuites. Après leur digestion dans l'estomac et le duodénum, les formes parasitaires infectantes, sporozoïtes ou bradyzoïtes, sont libérés et ils se différencient rapidement en tachyzoïtes. Ces derniers se disséminent dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique (25), ce qui correspond à la phase aiguë de la maladie (Toxoplasmose évolutive). Ils vont gagner différents tissus tels que les muscles et le système nerveux central (26). Le parasite se multiplie par endodyogenèse intracellulaire, processus au cours duquel deux cellules filles se forment à l'intérieur de la cellule mère. Celle-ci sera lysée, libérant les tachyzoïtes, qui peuvent infecter le fœtus, en cas de contamination primaire d'une femme au cours de sa grossesse (11) (figure 7).

Formation des Kystes chez les hôtes intermédiaires :

La phase proliférative est courte, elle est rapidement contrôlée par le système immunitaire de l'hôte, en aboutissant à la formation des kystes contenant des bradyzoïtes, ils se localisent dans différents organes (les muscles, le système nerveux central, les yeux, les testicules). L'élément majeur déclenchant la kystogénèse est une inhibition de l'activité mitochondriale des parasites, sous l'influence de protéines de stress parasitaire induites par différents stimuli tels que l'interféron gamma (IFN- γ), le monoxyde d'azote (NO) et le facteur de tumeur nécrosante alpha (TNF- α).

Ces kystes vont persister pendant le reste de la vie de l'hôte. La transformation du tachyzoïte en bradyzoïte s'accompagne par la modification de la membrane de la vacuole parasitophore ; Celle-ci s'épaissit par le dépôt d'un matériel granuleux, retrouvée également dans la matrice du kyste ; Cette paroi forme une barrière physique, protégeant les bradyzoïtes des défenses immunitaires de l'hôte (11).

Le kyste toxoplasmique demeure donc intracellulaire. Ces particularités structurales et métaboliques rendent cette forme ainsi son contenu, inaccessibles aux traitements antitoxoplasmiques actuels (15).

La paroi du kyste peut se rompre à la mort d'une cellule hôte et les bradyzoïtes se libèrent dans le milieu extracellulaire. Ils peuvent être détruits par le système immunitaire ou ils réinfectent des cellules voisines. La persistance des kystes dans l'organisme entretient la réponse immunitaire, notamment cellulaire, qui prévient une réinfection (13) (figure 8).

4.5 Mode de contamination de l'homme :

* La contamination humaine est essentiellement due à l'ingestion des kystes de *Toxoplasma gondii* présents dans la viande d'animaux crue ou insuffisamment cuite, ce risque varie selon la nature du réservoir animal (27), (viande d'ovins, plus rarement de poulet ou de bovins) ou par simple contact des mains ou des ustensiles de cuisine avec la viande crue infectée.

* L'homme s'infecte également par ingestion d'aliments (crudité, fruit, salade) ou de boissons souillés par des oocystes sporulés, provenant des déjections du chat ou par une hygiène insuffisante des mains après un contact avec le sol (jardinage) ou la litière souillée des chats (22). Ce sont les jeunes chatons qui sont excréteurs d'oocystes (28).

* A ces circonstances habituelles, l'homme peut être contaminé par le passage transplacentaire des formes végétatives libres après contamination de la mère ; Cela constitue la toxoplasmose congénitale. Ce mode particulier de transmission conduit à une dissémination parasitaire chez le fœtus et à une atteinte multi viscérale possible (cerveau, œil, foie, poumon) (29).

* Les autres modes d'infection : greffe d'organes, transfusion sanguine (si le donneur était en pleine phase parasitémique d'une toxoplasmose) et les accidents de laboratoire au cours de manipulation des souches vivantes de toxoplasmes par inoculation cutanéomuqueuse (ils sont rares et n'ont pas d'incidence épidémiologique notable) (figure 9).

De ce fait il existe deux types de toxoplasmoses :

- La toxoplasmose acquise.
- La toxoplasmose congénitale.

5.1. Toxoplasmose acquise (dont la contamination s'est faite après la naissance) :

L'expression clinique sera différente en fonction de l'état immunitaire du patient et de la souche du parasite, elle est plus souvent bénigne voire inapparente chez le jeune adulte immunocompétent, mais grave chez l'immunodéprimé.

5.1.1 Toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent :

5.1.1.1 Forme asymptomatique dite sérologique : c'est la plus fréquente (80 % des cas), découverte fortuitement lors d'examens systématiques, tels que :

- Examen prénuptial.
- Examen prénatal (33) (34).

5.1.1.2 Forme bénigne : les signes cliniques ne sont notés que dans 10 à 20 % des cas, tels que : céphalées, asthénie, fièvre transitoire, les adénopathies sont plus évocatrices.

Les adénopathies sont à prédominance cervicale envahissant progressivement en quelques jours les autres aires ganglionnaires occipitales, jugulo-carotidiennes et sous maxillaires (Figure 10).



Figure 10. Adénopathie au niveau sus-claviculaire droit d'après Anofel.

Il s'agit de ganglions fermes, mobiles, indolores, qui ne suppurent jamais, de la taille d'un pois, leur persistance est très longue, de plusieurs mois parfois même plus d'une année (35).

L'atteinte du reste du système réticulo-endothélial est rare : la splénomégalie et l'hépatomégalie ont été parfois constatées.

Les modifications de la formule leucocytaire sont parfois associées pouvant réaliser un syndrome mononucléosique avec neutropénie et cellules hyper-basophiles, rarement on peut retrouver une hyper-éosinophilie modérée et transitoire.

Des formes plus graves de toxoplasmose acquise ont été rapportées chez des immunocompétents, avec des localisations oculaires ou neurologiques dues à des souches virulentes de toxoplasme (6).

5.1.2 Toxoplasmose chez l'immunodéprimé :

Les formes graves de l'immunodéprimé sont de plus en plus fréquentes avec l'augmentation de la fréquence du SIDA, des greffes d'organes et de moelle osseuses, elles sont observées aussi :

- Lors d'une immunodépression thérapeutique : immunodépresseurs, corticoïdes.
- Chez les sujets atteints d'hémopathies malignes : maladie d'Hodgkin, lymphomes.

5.1.2.1 Chez les transplantés d'organes solides :

Il est indispensable de connaître le statut sérologique du receveur et du donneur (ce qui n'est pas toujours possible).

- Si le receveur est séronégatif pour la toxoplasmose et le donneur séropositif, une transmission de kyste avec l'organe est possible.

Le risque pour les greffés cardiaques est de 50 % (le myocarde étant le lieu préférentiel du toxoplasme).

- Si le receveur est séropositif en pré-greffe il peut y avoir une réactivation sérologique.

Le traitement antirejet agit principalement sur l'immunité cellulaire T, utilisé dans la transplantation, va neutraliser en partie la réponse T et serait la principale cause des réactivations toxoplasmiques.

5.1.2.2 Chez les greffés :

- Pour les greffés de moelle : deux situations peuvent se rencontrer :
 - Dans le 1^{er} cas : un sujet séropositif avant la greffe de moelle osseuse, reçoit cette dernière d'un donneur séronégatif, il y a réactivation dans ce cas et on suppose que le conditionnement à la greffe de MO détruirait les cellules immunocompétentes du receveur vis à vis de *Toxoplasma gondii*, le greffé porteur d'une infection latente ancienne devient alors profondément immunodéprimé et immunologiquement naïf vis à vis du parasite, cette situation conduirait à un risque élevé de toxoplasmose grave.
 - Dans le 2^{ème} cas : c'est le sujet séronégatif dont le risque de toxoplasmose reste limité à celui de primo-infection, il est donc recommandé de suivre les mesures hygiéno-diététiques pour limiter la contamination.

La toxoplasmose de l'immunodéprimé correspond fréquemment à des réactivations Toxoplasmiques, c'est une maladie grave, mortelle sans traitement sauf dans les formes oculaires isolées.

On distingue des formes localisées et des formes disséminées.

5.1.3 Toxoplasmoses localisées :

Chez les individus immunocompétents, la réponse immunitaire réduit la dissémination des parasites, qui s'enkystent dans le cerveau ou dans les muscles. En cas d'un déficit immunitaire (virus de l'immunodéficience humaine, greffe, traitement par chimiothérapie ou immunosuppresseurs), une réactivation des parasites dans différentes localisations est possible. La localisation principale est cérébrale, il peut avoir un autre oculaire. Enfin, au gré de la dissémination du parasite, des localisations viscérales diverses (pulmonaires notamment) sont retrouvées (36).

5.1.3.1 Toxoplasmose cérébrale : est fréquente chez les patients infectés par le VIH, dont l'immunodéficience est avancée, avec un taux de lymphocytes CD4 < 200 par mm³ de sang. La toxoplasmose est l'une des affections opportunistes les plus rencontrées au cours du SIDA, probablement la 3^{ème} après la pneumocystose et la candidose.

La symptomatologie associe des céphalées persistantes, une fièvre élevée, et secondairement des déficits sensoriels ou psychomoteurs (37) (38).

Il s'agit le plus souvent d'un abcès nécrotique (37), qui fait l'objet de l'imagerie cérébrale : un TDM (tomodensitométrie) ou un IRM (imagerie par résonance magnétique).

La présomption du diagnostic amène à mettre en route un traitement, l'amélioration des signes cliniques et radiologiques sous traitement d'épreuve rendra le « diagnostic probable ».

En absence de réponse favorable après 10 jours de traitement, le patient nécessite une biopsie cérébrale (rarement effectuée) (figure 11).

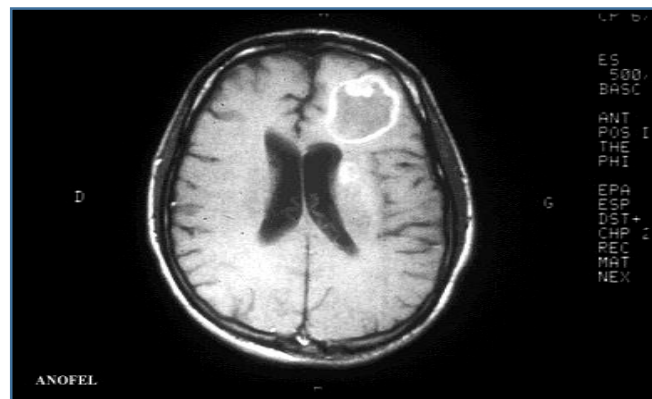


Figure 11. Toxoplasmose Cérébrale d'après Anofel.

5.1.3.2 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 (39) (40).

On observe une grande variété de lésions cliniques de type rétinocoroidites, uni ou multifocales ou diffuses parfois bilatérales. Elles sont souvent plus étendues et hémorragiques chez les patients immunocompétents mais avec une réaction inflammatoire moins intense. Une uvéite antérieure est fréquemment associée (41).

Le diagnostic est ophtalmologique (fond d'œil). Il est évoqué chez les patients présentant une baisse de l'acuité visuelle avec des foyers toxoplasmiques actifs (qui sont blancs, cotonneux et peu hémorragiques) (figure 12).

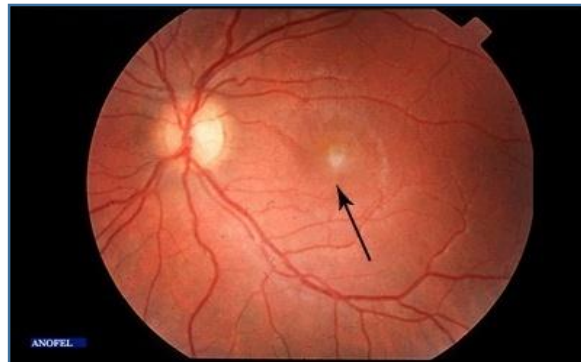


Figure 12. Formation d'une plaque œdémateuse à bord flou peu hémorragique d'après Anofel.

5.1.3.3 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 hypoxémiante, avec un aspect radiologique de pneumopathie interstitielle (42).

Les tachyzoïtes sont retrouvés dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire.

5.1.3.4 Toxoplasmoses disséminées :

Sont observées chez les malades ayant un déficit immunitaire très profond avec un nombre de lymphocytes : $CD4 < 50 \text{ mm}^3$; Chez ces malades le tableau clinique est très brutal, avec défaillance multi viscérale (43). Les atteintes hépatiques et myocardiques sont fréquentes.

Le diagnostic est clinique ; Devant toute suspicion de toxoplasmose, on doit instaurer le traitement le plus rapidement possible.

5.2 Toxoplasmose congénitale :

La toxoplasmose congénitale (TC) est transmise *in utero* par la mère lorsque celle-ci a été infectée au cours de sa grossesse.

C'est une affection redoutable entraînée par une maladie bénigne voire inapparente de la mère, elle peut se révéler dès la naissance mais bien souvent quelques mois ou quelques années après, elle est responsable des dégâts irréversibles en absence de traitement précoce de la femme enceinte et du nouveau-né dès la naissance.

La toxoplasmose congénitale représente actuellement la fœtopathie la plus fréquente dans le monde.

5.2.1. Physiopathologie de la contamination fœtale :

La fréquence et la gravité de l'atteinte fœtale dépend essentiellement de la virulence de la souche et de la barrière placentaire dont l'efficacité dépend de l'âge de la grossesse.

Le parasite est volumineux, de ce fait, il ne peut franchir le placenta qu'à la faveur d'une lésion. Le placenta est contaminé lors de l'infection maternelle, mais le passage du parasite dans la circulation fœtale n'est pas obligatoire.

➤ Le risque de contamination fœtale : dépend du moment de l'infection maternelle par rapport à l'âge de la grossesse.

- Si l'infection de la mère se fait juste avant la grossesse, elle serait en général sans conséquence pour l'enfant.

- L'obstacle placentaire est difficilement franchi en début de grossesse quand le placenta est de type trophoblastique.

- Beaucoup plus facilement en fin de grossesse, le passage ne se fait que lors du travail au moment du décollement placentaire.

La fréquence de la contamination fœtale s'accroît avec l'âge de la grossesse (la transmission est d'autant plus fréquente que la contamination de la mère a été tardive).

➤ En revanche la gravité de la fœtopathie diminue avec l'âge de la grossesse : les formes les plus graves sont celles du 1^{er} trimestre.

- Le passage précoce donne une fœtopathie, la maladie aura déjà évolué à la naissance.

- Une transmission retardée donne souvent une toxoplasmose infra-clinique.

La période la plus dangereuse se situe entre la 10^{ème} et la 24^{ème} semaine.

Le risque d'infection fœtale pourrait être réduit de moitié par le traitement de la mère, mais il ne réduit pas la proportion des fœtopathies patentes, il entrave seulement la transmission placentaire mais ne traite pas le fœtus.

La fréquence et la gravité de l'atteinte fœtale dépendant de différents facteurs :

-La date de contamination maternelle (tableau I).

Le tableau I illustre parfaitement le fait que le taux de transmission materno-fœtale augmente avec l'âge gestationnel.

Tableau 1. Pronostic fœtal toxoplasmique en fonction de la date de contamination maternelle (44).

Epoque de l'infection Maternelle	Risque de transmission fœtale	Risque fœtal de gravité si transmission
Antérieure à la Conception	Nul (sauf si déficit immunitaire)	
Péri-conceptionnelle	Faible (environ 1%)	Risque maximal
Avant 16 semaines d'aménorrhée	Important -mère traitée : 5% -mère non traitée : 15%	Risque maximal
Après 16 semaines d'aménorrhée	16 à 25 : 20% après 30 : > 50% fin de grossesse : > 80%	D'autant moindre que l'infection est plus proche du terme (mais enfant à traiter)

- La barrière placentaire dont l'efficacité dépend du terme, sa perméabilité augmentant avec l'avancement de la grossesse.
- La résistance du fœtus à l'infection et son aptitude à synthétiser des anticorps (possible qu'à partir de la 10^{ème} semaine d'aménorrhée).
- Le passage transplacentaire d'anticorps maternels qui ont une double action :
 - o ils limitent l'infection en lysant les parasites extracellulaires et en freinant leur dissémination, mais ils favorisent l'enkystement.
 - o d'autre part, ils inhibent l'immunisation cellulaire et humorale du fœtus car les complexes immuns forment entre les antigènes toxoplasmiques et les IgG maternelles empêchant la bonne reconnaissance de ces antigènes par le fœtus.
- L'importance de la parasitémie maternelle et la capacité de la réponse immunitaire humorale et cellulaire de la mère.
- La virulence de la souche de toxoplasme.
- Le type et la précocité du traitement mis en œuvre.

5.2.2. Tableaux cliniques de la toxoplasmose congénitale :

La toxoplasmose congénitale est une maladie très polymorphe.

L'infection du fœtus est la conséquence de plusieurs événements : la primo-infection maternelle au cours de la grossesse avec une phase de parasitémie maternelle (précoce, transitoire, d'environ 10 à 15 jours) et le passage de tachyzoïte dans le placenta puis vers la circulation fœtale (fœtopathie) (45).

Les infections transmises dans la première moitié de la grossesse peuvent entraîner un avortement, une mort in utero ou une fœtopathie grave.

Si l'enfant arrive à terme, il sera porteur de lésions de type séquellaire du système nerveux central et de l'œil.

5.2.2.1. Les lésions du système nerveux centrale :

- une modifications du volume du crâne : L'hydrocéphalie est fréquente, elle est parfois constatée dès les premiers jours de la vie mais le plus souvent elle ne se constitue que vers le 3^{ème} ou 4^{ème} mois, elle est le plus souvent modérée, elle est due à l'obstruction de l'aqueduc de Sylvius par les granulomes toxoplasmiques, bombement des fontanelles, augmentation du périmètre crânien qui dès la naissance est supérieur à la normale mais surtout augmente ultérieurement plus vite que la normale (figure 13).

La microcéphalie : est beaucoup plus rare.

- Les calcifications intracérébrales : sont très fréquentes, elles sont unies ou bilatérales et siègent dans n'importe quelle région de l'encéphale. En radiologie, elles ont l'aspect en "coups d'ongles", de plusieurs millimètres de long.

-Des crises convulsives : et d'autres signes neurologiques sont retrouvés, 75% des enfants développeront des convulsions généralisées ou localisées, parfois avec :

- Des troubles du tonus.
- Un retard psychomoteur.
- Rarement des paralysies.

Les altérations du liquide céphalo-rachidien sont inconstantes.

5.2.2.2. Les lésions oculaires :

Elles sont fréquentes, la rétine est le lieu d'élection des lésions toxoplasmiques, essentiellement dans la région maculaire (figure 14). Les signes principaux sont retrouvés à l'examen du fond d'œil et représentés par la chorioretinite, uni ou bilatérale. La microphthalmie uni ou bilatérale, le strabisme sont beaucoup plus rares (figure 15).

Les lésions oculaires sont susceptibles d'évolution tardive, à l'âge scolaire et même adulte ainsi 25 % des chorioretinites et des uvéites postérieures sont peut-être à attribuer à la toxoplasmose congénitale.

La triade : hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes et chorioretinite, est évocatrice de la toxoplasmose congénitale.

La figure 16 regroupe l'ensemble des signes cliniques liés à une toxoplasmose chez un nouveau-né.

5.2.2.3. Les formes viscérales :

Elles se caractérisent soit :

- Par un ictère néonatal avec hépato splénomégalie et hémorragies muqueuses.
- Par une atteinte digestive aigue à type d'œsophagite ou de colite ulcéro-hémorragique.

5.2.2.4. Les toxoplasmoses tardives :

L'infection fœtale dans ce cas a lieu après le 6^{ème} mois, le nouveau-né se trouve en phase de dissémination parasitaire. Il en résulte une symptomatologie polyviscérale extra-neurale.

La forme la plus fréquente est la toxoplasmose congénitale infraclinique, l'enfant apparaît strictement normal à la naissance ; Il est porteur de kystes dans le névraxe ou dans la rétine, la maladie est susceptible d'évoluer secondairement.

Près de 80 % des enfants infectés n'ont aucun signe clinique à la naissance, en absence de traitement, ils peuvent présenter des réactivations essentiellement au niveau oculaire (au cours des premières années ou à l'âge scolaire ou au moment de la puberté).



Figure 13. Hydrocéphalie due à la Toxoplasmose congénitale (46).



Figure 14. Lésion toxoplasmique récente jaunâtre (Pr Mathis A CHU Toulouse- Ranguel France).

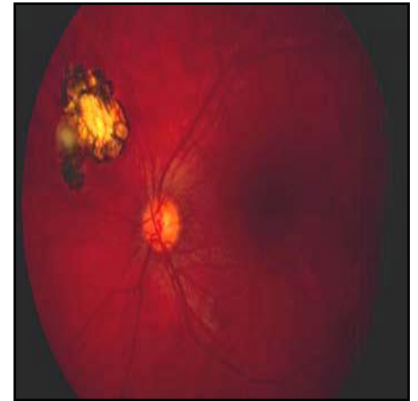


Figure 15. Lésion Toxoplasmique cicatricielle périphérique (Pr Mathis A CHU Toulouse- Ranguel France).

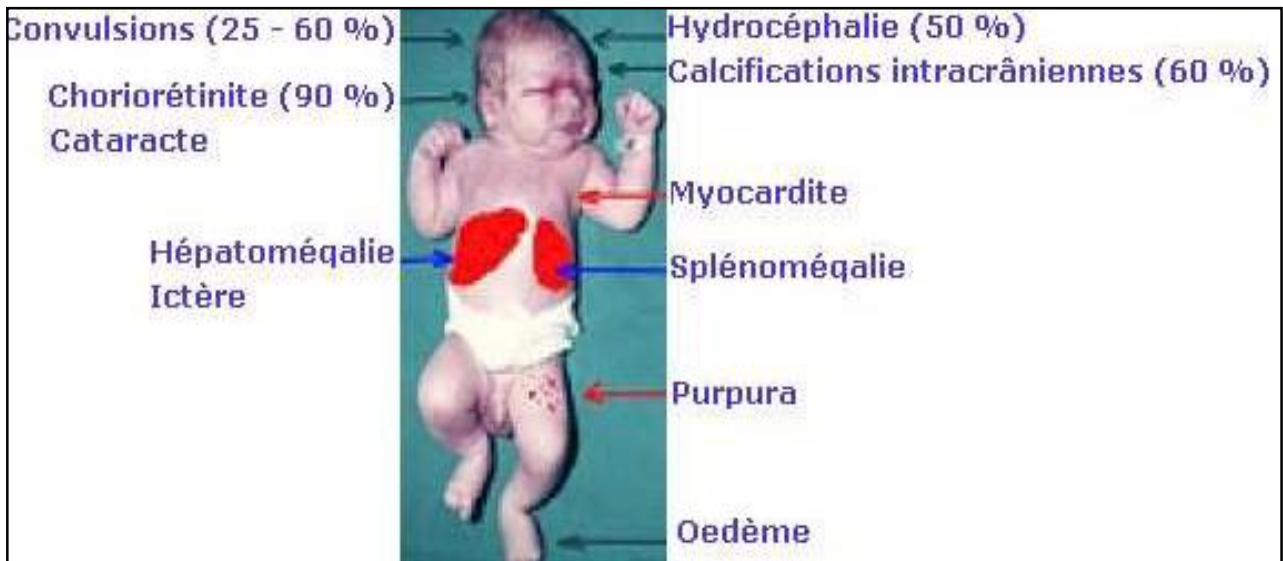


Figure 16. Atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale (tétrade de Sabin) (47).

Partie II : Pathogénicité de la Toxoplasmose

1. Immunité :

Dans une vaste majorité des cas, *Toxoplasma gondii* parasite son hôte de façon quasi-silencieuse (48). Chez l'immunocompétent, l'infection à *Toxoplasma gondii* est contrôlée essentiellement par l'immunité à médiation cellulaire.

Néanmoins, l'immunité à médiation humorale intervient également (49). Elle contrôle progressivement la multiplication du parasite et aboutit à l'arrêt de sa dissémination. Elle favorise, par ailleurs, la transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes et l'apparition de kystes (50).

1.1. Immunité innée naturelle

Les macrophages et les Natural killer sont la première ligne de défense contre le parasite pendant la phase aiguë de l'infection (51).

L'épithélium intestinal est la première barrière de défense après une infection par voie orale.

En effet, les cellules intestinales élaborent des chimiokines, qui attirent les polynucléaires PN, cellules NK et macrophages (52).

1.2. Immunité acquise

Les mécanismes immunitaires impliqués dans la toxoplasmose, reposent sur des facteurs humoraux et cellulaires (53).

1.2.1. Immunité humorale

La réponse immunitaire humorale joue un rôle modéré (54). Elle devient effective à la deuxième phase de l'infection toxoplasmique. Elle fait intervenir les lymphocytes B qui synthétisent des anticorps de différents isotypes IgM, IgG, IgA spécifiques dirigés contre les antigènes du parasite (55). Ils représentent un moyen de défense contre les tachyzoïtes extracellulaires par une lyse en présence du complément ou par opsonisation via les macrophages (55- 53), ce qui confère à l'immunité humorale un rôle limité (54). La mémoire immunitaire des lymphocytes B, induit la synthèse d'anticorps contre *Toxoplasma gondii* durant toute la vie (52).

1.2.2. Immunité cellulaire

Le rôle de l'immunité à médiation cellulaire est essentiel dans la lutte contre l'infection. Elle fait intervenir les macrophages, les cellules Natural killer (NK), les cellules T et la production de cytokines (IL2, TNF α , INF γ) (56). L'interféron joue un rôle essentiel dans l'activation des macrophages et l'induction des mécanismes effecteurs sur le parasite ou les cellules parasitées (57).

Les cellules T activées interviennent aussi bien à la phase aiguë qu'à la phase chronique de l'infection (58). 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 (56).

1.3. Influence de la gestation sur la réponse immunitaire maternelle

Les modifications hormonales survenant au cours de la grossesse pourraient augmenter la sensibilité à l'infection toxoplasmique par diminution de la production d'interféron (INF γ), d'interleukine 2 et de tumor necrosis factor (TNF α). La production de cytokines pro-inflammatoires pourrait quant à elle être à l'origine des fausses couches spontanées constatées lors des infections survenues en début de grossesse.

Chez le fœtus, l'infection toxoplasmique est favorisée par l'immaturation du système immunitaire. Au cours de la vie intra-utérine, les cellules T ont une capacité limitée de reconnaissance des antigènes, à l'origine d'un état de tolérance vis-à-vis de l'antigène toxoplasmique. Cette tolérance immunitaire expliquerait les réactivations périodiques à l'origine des épisodes de rétinochoroïdite survenant au cours de la vie (59).

2. Le diagnostic de la Toxoplasmose :

Le diagnostic clinique est toujours très difficile étant donné la diversité des manifestations et l'extrême latence des formes. Dans tous les cas il faut avoir recours aux examens de laboratoire (60). Le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose sur l'isolement du parasite ou de l'ADN parasitaire et/ou sur la mise en évidence des anticorps spécifiques dans le sérum, le LCR ou l'humeur aqueuse (61).

Le diagnostic chez l'immunocompétent est avant tout sérologique tandis que chez l'immunodéprimé ou le fœtus immuno-immature, il est principalement parasitologique (62-63).

2.1 Diagnostic parasitologique :

On a plusieurs méthodes :

2.1.1. Examen direct :

La recherche microscopique directe du toxoplasme est réalisable sur tous les prélèvements biologiques en particulier les biopsies ganglionnaires, médullaires ou cérébrale, les lavages bronchiolo-alvéolaires et le placenta (63). La recherche de tachyzoïtes ou de kystes sur frottis ou appositions est possible après coloration au May Grunwald-Giemsa (MGG) ou par immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux, mais la détection des parasites est difficile s'ils sont peu nombreux (61-62).

2.1.2. Isolement du toxoplasme par inoculation à la souris :

C'est une technique de référence pour isoler les toxoplasmes viables (61-62). Des prélèvements infectés sont inoculés par voie intrapéritonéale à des souris. L'infection de la souris traduit la présence de toxoplasmes dans le prélèvement inoculé. La manifestation de cette infection est généralement confirmée par la mise en évidence de la synthèse d'anticorps par la souris et la présence de kystes dans son cerveau (64). Cette méthode fournit donc des résultats tardifs, mais elle conserve des avantages majeurs : une bonne sensibilité, une spécificité de 100% (61) et d'isoler les souches et de les conserver pour des études ultérieures de virulence et de typage (62).

2.1.3. Culture cellulaire

La culture cellulaire permet une mise en évidence rapide des parasites (3 à 5 jours au minimum) et est habituellement effectuée sur des cellules fibroblastiques (65). Les toxoplasmes sont visualisés après coloration au Giemsa ou marquage par anticorps fluorescent (66). Cette technique est actuellement abandonnée au profit des techniques de biologie moléculaire (61).

2.1.4. Biologie moléculaire : PCR (Polymerase Chain Reaction)

Il s'agit d'une réaction d'amplification permettant l'identification de l'ADN parasitaire. Elle est très sensible et permet de détecter les parasites morts ou vivants dans un prélèvement (67), après un temps d'analyse de six heures (62).

2.2. Le diagnostic sérologique :

De nombreuses techniques sérologiques pour la détection des anticorps anti toxoplasme sont actuellement disponibles (59), chacune présente ses avantages et ses inconvénients (61). L'association de plusieurs techniques est souvent nécessaire dans ces cas difficiles (62).

2.2.1. Les techniques sérologiques utilisant des antigènes figurés

On a plusieurs techniques et parmi celles les plus utilisées :

•Test de Lyse des toxoplasmes ou « dye test » :

Le Test de Lyse reste le test de référence en raison de sa spécificité (53). Il détecte les anticorps rapidement en début d'infection (62) et permet la mise en évidence des IgG dans le sérum du patient en utilisant des tachyzoïtes vivants (64). Il repose sur l'observation microscopique de la lyse des toxoplasmes vivants sensibilisés par la présence d'anticorps spécifiques (59), au microscope à contraste de phase. La réaction est positive lorsque 50% des parasites sont lysés par les anticorps (68). L'inconvénient de cette méthode est la nécessité de posséder et de manipuler des toxoplasmes vivants et très virulents. De plus, ce test est incapable de détecter les anticorps présents dans les sérums de certaines espèces d'oiseaux (69).

•Immunofluorescence indirecte (IFI) :

La technique IFI permet le titrage des anticorps IgG et IgM (68). Elle repose sur l'utilisation de toxoplasmes inactivés déposés sur des lames de verre. La révélation des anticorps dirigés contre des antigènes membranaires est réalisée par addition d'anti globulines humaines marquées par de l'isothiocyanate de fluorescéine. La lecture se fait au moyen d'un microscope à fluorescence. Elle présente l'avantage d'être très spécifique en ce qui concerne la détection des IgG mises en évidence plus précocement que par les techniques immuno enzymatiques (59). Son inconvénient est de nécessiter un conjugué spécifique comme pour l'ELISA (64).

• Réaction d'agglutination directe haute sensibilité (ADHS) :

Cette technique, simple de réalisation (59), mais peu spécifique et peu sensible (68). L'antigène utilisé est une suspension de tachyzoïtes trypsinés, puis formolés mis en contact avec des dilutions de sérums. La positivité de l'échantillon est mise en évidence par l'agglutination que provoque la mise en contact de l'antigène (*Toxoplasma gondii*) et des anticorps spécifiques. Ce test, fiable, présente l'intérêt de pouvoir être utilisé pour toutes les espèces avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité (64).

2.2.2. Les techniques sérologiques peuvent utiliser des antigènes solubles

On a plusieurs méthodes et les plus utilisées :

•Techniques immuno enzymatiques :

Les techniques reposant sur des réactions immuno enzymatiques comprennent les tests Elisa. Ces trousse standardisées permettent de détecter des anticorps IgG, IgM ou IgA. La fixation des anticorps de l'individu sur les antigènes du kit est révélée par une anti globuline humaine anti-IgG, anti-IgM ou anti-IgA marquée par une enzyme (59).

Ces méthodes sont actuellement très utilisées car elles ont l'avantage d'être automatisables et reproductibles (62) facilement réalisables. Cependant, malgré l'utilisation d'un étalon international, les dosages taux d'IgG montrent des discordances entre les différents kits commercialisés, en termes de seuil et de niveau de positivité, nécessitant des techniques de confirmation afin d'éviter des suivis obstétricaux inutiles (62). Cette technique a l'inconvénient majeur de nécessiter un conjugué spécifique pour chaque espèce ce qui limite son utilisation, surtout dans le domaine de la faune sauvage (64).

2.3. Cinétique d'apparition et d'évolution des anticorps anti toxoplasme :

Quatre classes d'anticorps spécifiques sont impliquées dans la réponse immunitaire suscitée par le contact avec les antigènes toxoplasmiques (Figure 17) (59), IgA, IgG, IgM et IgE.

La détection d'IgM fait suspecter une séroconversion mais seule l'apparition des IgG authentifie la primo-infection (70).

- Les IgM sont les premiers anticorps synthétisés au cours de l'infection toxoplasmique. Elles apparaissent en règle générale 7 à 15 jours après la contamination. Le pic est atteint en une à 4 semaines (mais parfois jusqu'à 18 semaines) (59).
- Les IgG sont synthétisées dès la deuxième semaine de l'infection, et dirigés contre la membrane du parasite (protéine P 30) (70), mais parfois leur détection est retardée à un mois. Leur taux augmente rapidement, il est maximum deux à trois mois après la contamination et persisteront à vie (62) en dehors des causes d'immunodépression (71).
- Les IgA ont une cinétique proche de celle des IgM. Elles apparaissent une quinzaine de jours après la contamination, atteignent leur maximum en 2 et 4 mois puis disparaissent rapidement. Elles constituent un bon marqueur d'infection récente (72).
- Enfin, des IgE peuvent apparaître à des taux faibles, au cours d'une infection aiguë. Mais elles disparaissent rapidement. Actuellement aucune technique de détection commercialisée n'est disponible (59).

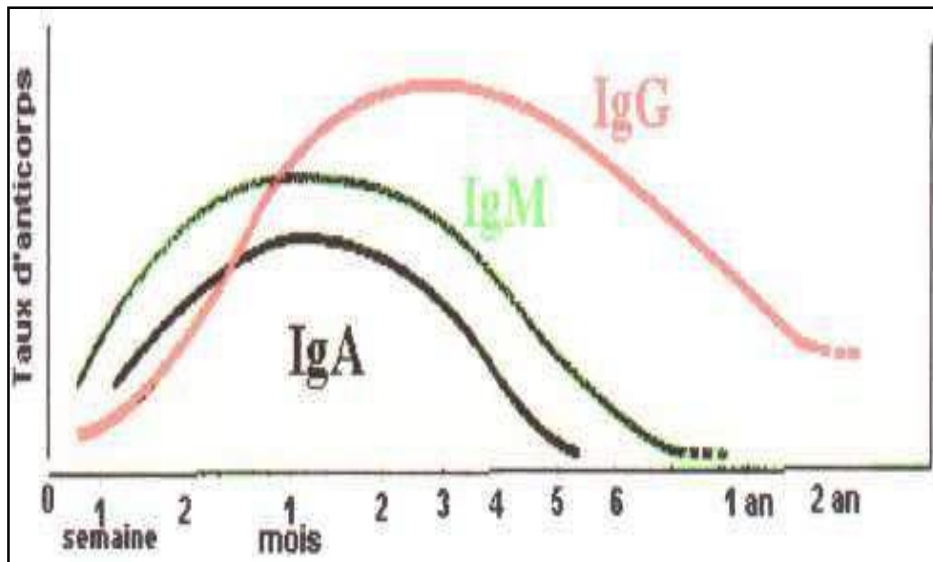


Figure 17 : Cinétique des immunoglobulines (73).

2.4. Diagnostic sérologique de l'infection maternelle :

La symptomatologie de l'infection aiguë étant rare et peu spécifique, le diagnostic ne peut reposer que sur des examens sérologiques systématiques (bilan prénuptial) ou avant toute grossesse afin de définir un statut sérologique (62).

- **Absence d'IgG et d'IgM**, il s'agit du profil sérologique d'une femme non immunisée. Une telle sérologie impose une surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après pour ne pas méconnaître une infection de toute fin de grossesse, ainsi que le respect de règles hygiéno-diététiques afin d'éviter tout risque de contamination (74).

- **Présence d'IgG sans IgM**, il témoigne d'une immunité ancienne et dispense de toute surveillance ultérieure chez une femme immunocompétente. Cependant, un second contrôle est réalisé par sécurité trois semaines plus tard (62), qui doit montrer la stabilité du titre des IgG. En cas d'ascension du titre, il peut s'agir d'une réactivation toxoplasmique ou d'une réinfestation (75).

- **Présence d'IgM sans IgG**, ce profil renvoie à deux situations possibles avec des vraies ou des fausses IgM. Il s'agit soit d'une séroconversion récente ou d'une réaction non spécifique des IgM. Dans tous les cas, un contrôle à 15 jours permettra de confirmer la cinétique des titres IgG et d'IgM. L'ascension d'IgG sur le prélèvement suivant confirme l'infection récente en revanche, sa négativité exclut tout risque de séroconversion (76).

- **Présence d'IgG et d'IgM** : cette sérologie pose des problèmes d'interprétation. S'agit-il d'une infection ancienne avec persistance des IgM ? Ou d'une infection évolutive ?

Elle implique la nécessité de rechercher un sérum antérieur. S'il était négatif, la séroconversion semble évidente et doit être confirmée sur un deuxième prélèvement.

En revanche, en l'absence de sérologie antérieure, un prélèvement de contrôle à 3 semaines doit être effectué. L'augmentation significative du titre des IgG sur le deuxième prélèvement, authentifie le caractère évolutif de la toxoplasmose alors qu'un taux stable d'IgG, permet d'affirmer que la contamination a eu lieu, au moins deux mois avant le premier prélèvement (77). Dans ce cas, la datation de l'infection maternelle est indispensable (62) par le test d'avidité des IgG. Le test d'avidité IgG mesure la force de la liaison de l'IgG à l'organisme (78).

En effet, l'index d'avidité des anticorps IgG est bas dans les infections récentes (3 à 6 mois selon les techniques) et élevé dans les infections anciennes (79).

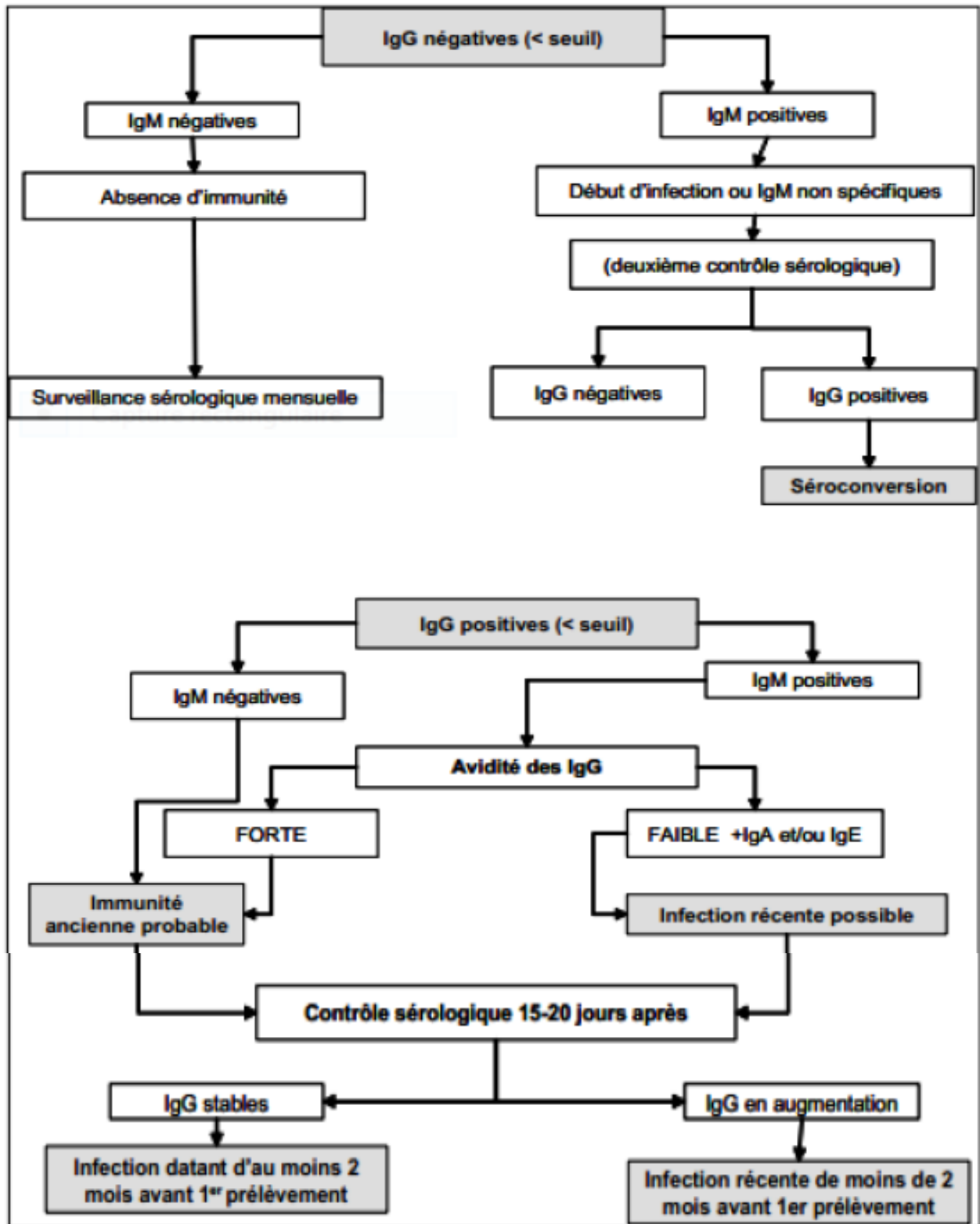


Figure 18 : Sérologie toxoplasmique chez une femme enceinte immunocompétente (80).

Partie III : Traitement et prophylaxie

1. Traitement :

Toxoplasma gondii est un parasite intra cellulaire obligatoire. L'activité antiparasitaire des molécules utilisées est en fonction de plusieurs propriétés complémentaires.

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

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

-A la phase chronique, les kystes contiennent les bradyzoïtes à réplication lente.

La paroi kystique est épaisse, c'est une barrière infranchissable pour les molécules. De plus, le métabolisme lent des bradyzoïtes limite l'effet des médicaments actifs sur la division parasitaire, ainsi les composés utilisés ont généralement une action anti parasitaire qui s'exerce sur la seule forme tachyzoïte et non sur les kystes (81). Par ailleurs, certaines molécules ont une activité parasitostatique et d'autres parasitocides. Les médicaments utilisés dans le traitement de la toxoplasmose se regroupent en deux grandes familles.

1.1. Molécules thérapeutiques :

Les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique, tous sont actifs sur les tachyzoïtes mais sont sans effet sur les kystes (82).

1.1.1. Macrolides :

Ce sont des molécules parasitostatiques ayant une bonne pénétration intra cellulaire, ils inhibent la croissance des tachyzoïtes suite à une incubation prolongée (ce délai d'efficacité a été mis en évidence chez la souris) (62). Leur effet est parasitostatique à de fortes doses aussi bien chez le fœtus que chez l'adulte avec une répartition tissulaire inégale, minime dans le cerveau, l'œil et majeur dans le foie, le poumon et le placenta ce qui permet de réduire la transmission transplacentaire du parasite (96). On cite :

- Spiramycine (Rovamycine®).

- Azithromycine (Zitromax®).

-Roxithromycine et Clarithromycine.

-Clindamycine (Dalacine®).

1.1.2. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique :

Il s'agit de :

-Les Antifoliques : Les Sulfamides ; Les Sulfones.

-Les Antifoliniques.

1.1.3. Atovaquone (Wellvone®).

1.1.4. Cyclines et quinolones.

1.2. Conduite thérapeutique :

1.2.1. 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 (85). L'administration de la spiramycine à la dose de 9 millions d'unités /jour en 3 prises est instaurée sans interruption jusqu'à la fin de la grossesse, (86) (87).

Si le diagnostic anténatal est positif, la spiramycine est remplacée par l'association pyriméthamine-sulfamide. Le traitement par la spiramycine ou la pyriméthamine-sulfamide, dans les 4 semaines suivant la contamination réduit le risque de lésions intracrâniennes (88). Ces molécules franchissent la barrière placentaire et ont une action synergique parasiticide mais ne sont pas efficaces sur les formes déjà enkystées (89).

•Traitement post-natal :

Le traitement post-natal est instauré dès la certitude diagnostique, il fait appel à l'association pyriméthamine-sulfamide. Les protocoles utilisés sont basés sur des molécules n'agissant que sur les tachyzoïtes.

Le traitement fait appel soit à l'association pyriméthamine-sulfadiazine fortement dosée et donnée quotidiennement soit l'association pyriméthamine-sulfadoxine moins dosée et donnée tous les 10 jours (90) et prescrit en continu pendant 2ans en moyenne (89).

1.2.2. Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé :

Le traitement curatif de première intention des formes graves chez l'immunodéprimé, repose sur l'association pyriméthamine + sulfadiazine ou pyriméthamine + clindamycine avec le complément systématique de l'acide folinique pour prévenir la myélotoxicité de la pyriméthamine et ce quel que soit la forme clinique observée (toxoplasmose cérébrale, extra cérébrale, oculaire). Chez les patients dont le déficit immunitaire persiste, le traitement d'attaque est suivi par un traitement d'entretien (91) (92). Les formes kystiques ne sont pas éliminées par le traitement curatif, par conséquent le risque de réactivation d'un kyste latent persiste tant que l'immunodépression est présente (34).

En cas d'intolérance à la pyriméthamine et/ou aux sulfamides, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses : cotrimoxazole par voie intraveineuse et à forte dose (93), pyriméthamine + macrolide (95), ou atovaquone (95) (96). Ces molécules ou associations de molécules sont moins efficaces ou moins bien tolérées que les traitements de référence, aussi bien en traitement d'attaque que d'entretien (34).

2. prophylaxie :

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

2.1. Prévention primaire :

Elle est essentielle pour les femmes enceintes non immunes et aux sujets immunodéprimés, elle repose sur des règles hygiéno-diététiques à fin d'éviter le risque de séroconversion (97) ou de réactivation.

Les principales recommandations sont les suivantes :

- Lavage soigneux des crudités et des salades,
- Cuisson suffisantes des viandes (plus de 65°C),
- Lavage des mains avant et après toute manipulation des aliments,
- Nettoyage des ustensiles et des surfaces ayant servi à la préparation des aliments,
- Ports des gants pour le nettoyage de la litière du chat, ainsi que pour les travaux de jardinage,
- Sérologie mensuelle pour les gestantes séronégatives.

2.2. Prévention secondaire :

Un dépistage sérologique systématique des femmes enceintes est instauré lors de l'examen prénatal pour limiter les répercussions en cas de non-respect des règles d'hygiène et 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 (98). Cette prévention s'applique également aux immunodéprimés (VIH, maladie de Hodgkin, traitement corticoïde) qui peuvent présenter des réactivations de kystes quiescents également responsables de toxoplasmose congénitale.

Deux recommandations sont préconisées à la suite de telles observations (99) (100) :

- _ Respecter un délai de 3 à 6 mois avant toute grossesse en cas de séroconversion récente, voire jusqu'à 6 à 9 mois selon certains auteurs (101).
- _ Assurer une surveillance échographique accrue chez les femmes ayant fait une séroconversion péri-conceptionnelle.

3. Vaccination :

Malgré de nombreuses recherches, le vaccin humain reste encore hypothétique, alors qu'un vaccin animal est commercialisé pour les ovins, la vaccination chez l'animal peut être envisagée chez le bétail comme moyen de prévention des manifestations cliniques de la toxoplasmose et indirectement pour réduire le risque de contamination de l'homme (61). Un vaccin commercial, connu sous le nom d'OVILIS® -TOXOVAX est employé avec succès contre l'infection congénitale chez la brebis. Ce vaccin repose sur l'inoculation, juste avant la gestation, d'une souche atténuée de parasites incapables de se différencier en bradyzoïtes (102). Chez le mouton et la chèvre, le vaccin composé de la souche S48 réduit de 70 à 80% les avortements, par rapport à des troupeaux témoins. Ce vaccin est commercialisé et utilisé dans les pays où les risques d'avortement dus à la toxoplasmose sont grands (103). Concevoir une vaccination chez le chat afin de réduire le risque de dissémination parasitaire dans l'environnement (61) est un autre enjeu majeur des essais de vaccination. Une souche mutante, T-263, ayant perdu sa faculté de former des oocystes, a été développée et testée chez des chatons. Leur vaccination par des bradyzoïtes de la souche T-263 a empêché l'excrétion d'oocystes par 84 % des chatons (104).

La vaccination ne peut cependant pas être une garantie de l'absence de kystes dans la viande, car on ne peut exclure une contamination naturelle antérieure à la vaccination, celle-ci n'éliminant pas les kystes antérieurement formés (102).

Chapitre II :

Matériel et Méthodes

II. MATERIEL ET METHODES

L'objectif principal est d'explorer les principaux facteurs de risque inhérents à la toxoplasmose tout en quantifiant l'effet des facteurs les plus influents sur l'épidémiologie de la toxoplasmose humaine dans un échantillon de 155 individus comprenant des femmes enceintes, des personnes transplantées et des donneurs d'organes, des individus des deux sexes et de différentes tranches d'âges, des maladies et des personnes en bonne santé.

Les prélèvements devraient être réalisés sur des donneurs de sang qui se seraient présentés au CTS (Centre de Transfusion Sanguin) de Blida et sur les patients au niveau du laboratoire privé EL-Chiffa à Chiffa, pendant une période de stage de 2 mois du février jusqu'à 2 avril 2020. La détermination quantitative des anticorps IgG et IgM contre *Toxoplasma gondii* en sérum devrait être effectué au niveau d'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPESIALISE EN TRANSPLANTATION SIALIS. Les informations recueillis concernent : l'Age, sexe, l'habitation, profession et contact avec les chats.

Cependant, faute de pouvoir réaliser ces prélèvements sanguins sur le terrain du fait de la pandémie mondiale, on a eu recours à d'anciens résultats obtenus par nous-mêmes au niveau du laboratoire d'analyse du centre hospitalo-universitaire de la ville de Blida et ce de Janvier 2019 au mois de mai 2019.

Cela correspond donc à un échantillon d'une population générale, non seulement des individus à risque en relation avec la toxoplasmose dans toutes ses formes.

Dans ce qui suit, toutes les étapes, du prélèvement sanguin jusqu'au diagnostic sérologiques et l'interprétation des résultats, seront minutieusement expliquées. Ceci, des recommandations adaptées seront données pour améliorer la prise en charge de cette maladie.

1. MATERIEL :

- Centrifugeuse.
- Agitateur type vortex.
- Micropipette.
- Incubateur de microplaques thermostaté a 37°.
- Papier absorbant.
- Eprouvettes graduées de 25ml ,50ml,100ml,1000ml.
- Eau de javel.

- Conteneur des déchets contaminés.
- Appareil de lecture pour microplaques équipé de filtres 450/620 nm (*).
- Eau distillée.

2. Méthodes :

•Les prélèvements :

- Les tests sont effectués sur les échantillons de sérum collectés.
- Les prélèvements sanguins ont été recueilli dans des tubes sec.
- On a laissé la formation des caillots de sang puis les centrifuger.
- Après centrifugation on a transvaser le sérum des eppendorfs.
- Au moment de la collecte on a conservé notre sérum à -20° Au congélateur.
- On a choisi nos prélèvements soigneusement car un sérum hémolysé ou un sérum lipémiques ou non homogène nos résultats ne vont pas être affecté.
- Ne pas chauffer les échantillons et ne pas procéder la congélation et la décongélation.

L'examen sérologique qui été réalisé par les méthodes de Microparticule c'est un test immuno enzymatique de type ELISA pour la détermination quantitative des anticorps IgG et IgM.

2.1. Principe :

Ce test permet la détection et le titrage des anticorps IgG Anti-*toxoplasma gondii* dans le sérum ou le plasma humain par une méthode immunoenzymatique sur phase solide dite technique « ELISA indirect ». L'antigène *T. gondii* est utilisé pour sensibiliser la microplaque. Un anticorps monoclonal marqué à la peroxydase est spécifiquement dirigé contre les chaînes gamma humaines (anti-IgG) est utilisé comme conjugué. La mise en œuvre du test comprend les étapes suivantes :

• Etape 1 :

-Les échantillons à étudier ainsi que les calibrateurs sont dilués au 1/21 puis déposés dans les cupules de la microplaque. Durant cette incubation de 1 heure à 37°C, les IgG anti-*T. gondii* présentes dans l'échantillon se lient à l'antigène *T. gondii* fixé sur les cupules de la microplaque. Les IgG non spécifiques du *T. gondii* et les autres protéines sériques sont éliminées par les lavages pratiqués à la fin de l'incubation.

• Etape 2 :

- Le conjugué (anticorps monoclonal spécifique des chaînes gamma humaines et marqué à la peroxydase) est déposé dans toutes les cupules de la microplaque. Durant cette incubation de 1 heure à 37°C, l'anticorps marqué se lie aux IgG sériques ayant réagi avec l'antigène *T. gondii*. Le conjugué non lié est éliminé par les lavages pratiqués à la fin de l'incubation.

• Etape 3 :

- La présence des complexes immuns (Ag *T. gondii*, IgG anti-*T.gondii*, conjugué anti- IgG) éventuellement formés est révélée par l'addition dans chaque cupule d'une solution de révélation enzymatique.

• Etape 4 :

-Après incubation à température ambiante (+18-30°C), la réaction enzymatique est stoppée par addition d'une solution d'acide sulfurique 1N. La densité optique lue à 450/620 nm est proportionnelle à la quantité d'IgG anti-*T. gondii* présente dans l'échantillon testé. La densité optique est convertie en UI/ml à l'aide d'une gamme standard de référence calibrée selon le Standard International OMS TOX-M.

II-1-1 Réactifs : Les réactifs fournis pour la réalisation de 96 testes.

Tableau II : Composition du kit IgG.

Etiquetage	Nature des réactifs	Présentation
R1 : Microplate	Microplaque : 12 barrettes de 8 cupules à puits recouvertes d'antigènes de <i>Toxoplasma gondii</i> , en sachets d'aluminium refermables.	1
R2 : Concentrated washing solution (20X)	Solution de lavage : de Na cl (20X) pour 1000ml , (Ph 7.4) 1 bouteille	1*70
R3 : Negative Control	Contrôle Négatif : Sérum humain négatif en IgG anti- <i>T. gondii</i> , en antigène HBs et en anticorps anti-HIV1, anti-HIV2 et anti-HCV	
R4 : Calibrator	Calibrateur : Sérum humain réactif pour les IgG anti- <i>T. gondii</i> , et négatif en antigène HBs et en anticorps anti-HIV1, anti-HIV2 et anti-HCV	

R5 : Positive Control	Contrôle Positif : Sérum humain réactif pour les IgG anti- <i>T. gondii</i> , et négatif en antigène HBs et en anticorps anti-HIV1, anti-HIV2 et anti-HCV	
R6a : Antigen	Antigène <i>T. gondii</i> : Antigène <i>T. gondii</i> sous forme lyophilisée	
R 6b : Conjugate	Conjugué (101X) : Anticorps monoclonal d'origine murine anti- <i>T. gondii</i> (P30) couplé à la peroxydase.	
R7 : Diluent	Diluant pour échantillons et conjugué : (prêt à l'emploi) : Tampon TRIS-NaCl (pH 7,7), sérum albumine bovine, 0,1% Tween® 20 et rouge de phénol	
R 9 : Chromogen TMB	Chromogène (prêt à l'emploi): 3,3',5,5' tétraméthylbenzidine (< 0,1%), H2O2 (<1%)	
R10 : Stopping solution	Solution d'arrêt (prêt à l'emploi): Solution d'acide sulfurique 1N H2 SO4	

Tableau III : Composition du kit IgM

Etiquetage	Nature des réactifs	
R 1 : Microplate	Microplaque : (prêt à l'emploi) : 12 barrettes de 8 cupules à puits sécables sensibilisées par des anticorps anti-chaînes μ humaines	
R2 : Concentrated Washing Solution (20X)	Solution de lavage (20X) : Tampon TRIS-NaCl (pH 7,4)	
R 3 : Negative Control	Contrôle Négatif : Sérum humain négatif en IgM anti- <i>T. gondii</i> , en antigène HBs et en anticorps anti-HIV1, anti-HIV2 et anti-HCV	

R 4 : Calibrator	Calibrateur : Sérum humain réactif pour les IgM anti- <i>T. gondii</i> , et négatif en antigène HBs et en anticorps anti-HIV1, anti-HIV2 et anti-HCV	
R 5 : Positif Control	Contrôle Positif : Sérum humain réactif pour les IgM anti- <i>T. gondii</i> , et négatif en antigène HBs et en anticorps anti-HIV1, anti-HIV2 et anti-HCV	
R6a : Antigen	Antigène <i>T. gondii</i> : Antigène <i>T. gondii</i> sous forme lyophilisée	
R6b : Conjugate	Conjugué (101X) : Anticorps monoclonal d'origine murine anti- <i>T. gondii</i> (P30) couplé à la peroxydase	
R7 : Diluent	Diluant pour échantillons et conjugué : (prêt à l'emploi) : Tampon TRIS-NaCl (pH 7,7), sérum albumine bovine, 0,1% Tween® 20 et rouge de phénol	
R 9 : Chromogen	TMB Chromogène (prêt à l'emploi): 3,3',5,5' tétraméthylbenzidine	
R 10 : Stopping solution	Solution d'arrêt (prêt à l'emploi): Solution d'acide sulfurique 1N H2 SO4	

2.2. Mode opératoire :

- Avant qu'on commence on laisse les réactifs revenir à une température ambiante.
 - Tout d'abord on va utiliser les calibreurs et les contrôles pour valider la qualité du test
- 1- On prépare la solution de lavage diluée le R2.
 - 2- On fait sortir les cadres support et les barrettes le R1.
 - 3- Puis, on prépare la solution de travail la conjuguée.
 - 4- Dans des tubes identifiés, on dilue le calibrateur (R4) et les contrôles (R3, R5) ainsi que nos sérums au 1/21 dans le Diluant (R7), soit 300 µL de Diluant (R7) puis 15 µL d'échantillon. On doit les bien homogénéiser par le vortex.

5- Puis on distribue dans chaque cupule 200 μ l des calibrateurs et des échantillons dilués selon le schéma suivant (figure 19).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	R3	S5	S13									
B	R4	S6										
C	R4	S7										
D	R5	S8										
E	S1	S9										
F	S2	S10										
G	S3	S11										
H	S4	S12										

Figure 19 : Plan de distribution et d'identification du calibrateur, des contrôles et des échantillons de patients.

6- Ensuite on fait Couvrir la microplaque par le film adhésif en appuyant bien sur toute la surface pour assurer l'étanchéité. Puis incuber immédiatement la microplaque dans un incubateur sec de microplaques pendant 1 heure à 37°C.

7-. A la fin de la première incubation on fait retirer le film adhésif et on utilise une micropipette multiple pour aspirer le contenu de toutes les cupules dans un conteneur pour déchets contaminés (contenant de l'hypochlorite de sodium) et on fait 4 lavages avec 350 μ l de la Solution de Lavage (R2). Ensuite on sèche les barrettes par retournement sur une feuille de papier absorbant et taper légèrement afin d'éliminer la totalité de la Solution de Lavage.

8- Après le lavage on Distribue immédiatement 200 μ l de la solution de travail du conjugué déjà préparer dans toutes les cupules. Sauf les puits du blanc (Agiter délicatement cette solution avant l'emploi).

9- A la suite de distribution de conjuguée on fait couvrir la microplaque d'un film adhésif neuf en appuyant bien sur toute la surface pour assurer l'étanchéité. Puis l'incubation de la microplaque dans un incubateur sec de microplaques pendant 1 heure à 37°C.

10- A la fin de la deuxième incubation, on retire le film adhésif, par micropipette on aspire le contenu de toutes les cupules dans un conteneur pour déchets contaminés (contenant de l'hypochlorite de sodium) et procéder à 4 lavages avec 350 μ l de la Solution de Lavage (R2).

Sécher les barrettes par retournement sur une feuille de papier absorbant et taper légèrement afin d'éliminer la totalité de la Solution de Lavage.

11- Juste après l'élimination de la solution de lavage on le met à l'abri une faible lumière on ajoute 200 µl du Chromogène (R9) dans toutes les cupules. En laissant la réaction se développe à l'obscurité pendant 30 minutes à température ambiante, cette incubation ne nécessite pas le film adhésif.

13- En fin pour stopper la réaction enzymatique en ajoutant 100 µl de la Solution d'Arrêt (R10) dans chaque cupule. Adopter le même rythme de distribution d'ordre et de vitesse que pour la solution de révélation.

14- Dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction. Les barrettes doivent toujours être conservées à l'abri de la lumière avant la lecture. Et lire la densité optique à 450/620 nm à l'aide d'un lecteur de plaques spectrophotomètre.

15- Avant la lecture et la transcription des résultats, on vérifie les positions entre la lecture et le plan de distribution des plaques et des échantillons.



Figure 20 : La dilution des sérums.

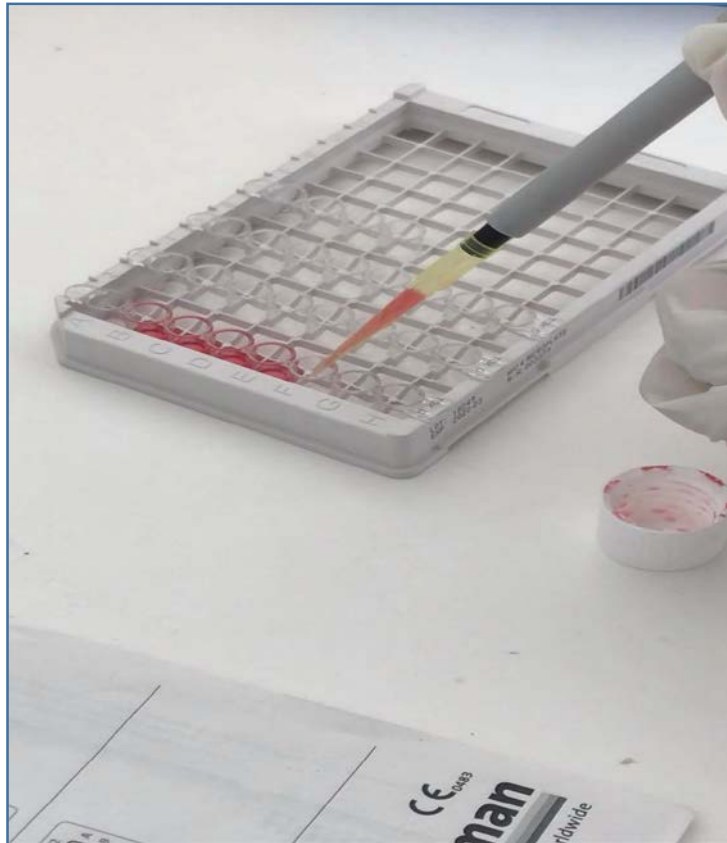


Figure 21 : La distribution du conjugué.



Figure 22 : Couverture la microplaque avec le film adhésif.



Figure 23 : L 'ajout du substrat.



Figure 24 : L 'ajout du solution d'arrêt.

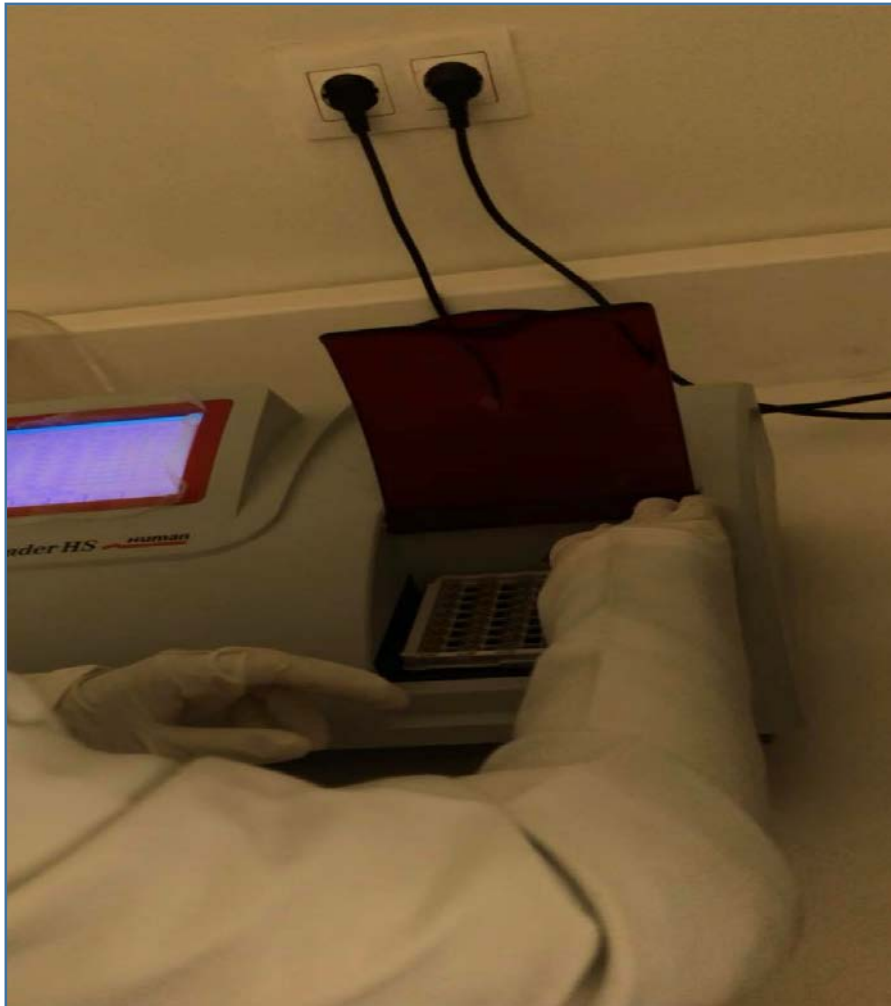


Figure 25 : Placement de la microplaque dans le spectrophotomètre.

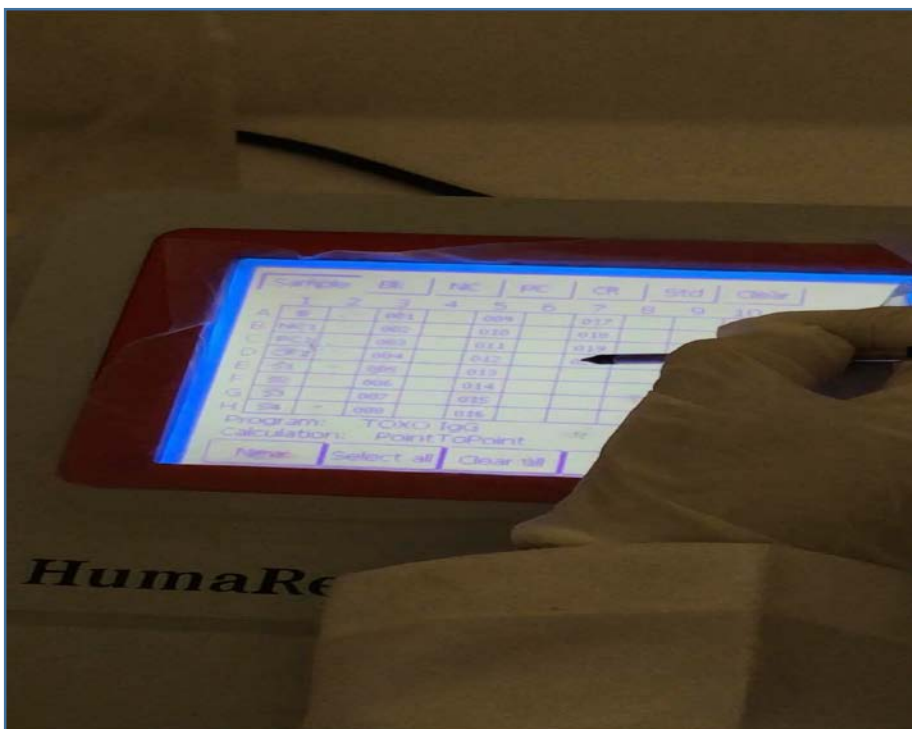


Figure 26 : Programmation du spectrophotomètre pour la lecture de microplaque.

2.3 Interprétation des résultats :

2.3.1 Interprétation des résultats IgG :

• Etablissement de la courbe d'étalonnage :

Tout d'abord on doit ajuster le lecteur plaque microtitre (Microwell Plate Reader) d'ELISA à zéro en utilisant le substrat blanc dans le puits A1. (Si - pour raisons techniques - le lecteur d'ELISA ne peut pas être ajusté à zéro en utilisant le substrat blanc dans le puits A1) soustraire la valeur d'absorption du puits A1 de toutes les autres valeurs d'absorption mesurées afin d'obtenir des résultats fiables. Mesurer l'absorption de tous les puits à 450 nm et enregistrer les valeurs d'absorption pour chaque contrôle et échantillon de patient dans le plan de distribution et d'identification.

- La présence et la quantité d'anticorps de classe IgG dirigés contre *T. gondii* dans l'échantillon testé sont déterminées en comparant la densité optique de l'échantillon

(DO = fonction UI/ml)

- Le dosage Toxo IgG est standardisé par rapport au WHO International Standard toxoplasmosis. Bien que les calibrateurs utilisés dans notre kit soient étalonnés vis-à-vis du sérum, certaines discordances de titre pour un même échantillon peuvent s'observer lorsqu'il est testé par différentes techniques sérologiques. Cette discordance est due au fait que les antigènes toxoplasmiques utilisés dans ces différentes techniques ont des proportions variables d'antigènes membranaires et solubles.

- Tracer la courbe d'étalonnage : [DO = fonction (UI/ml)] en reportant sur l'axe vertical (axe des Y) les DO des calibrateurs R3, R4a, R4b et R4c puis en reportant sur l'axe horizontal (axe des X) leur concentration respective en UI/ml. Pour chaque échantillon testé, calculer le titre en anticorps IgG anti-*T. gondii* en déterminant à partir de la courbe d'étalonnage ainsi tracée la concentration correspondante à la DO mesurée.

- La validation de nos analyses a été liée aux les résultats de DO obtenus avec les calibrateurs sur chaque microplaque et pour notre série manipulée en respectant les critères suivants :

• La lecture des résultats IgG sur la microplaque :

Tableau IV : Valeurs des densités optiques des IgG et leur interprétation

Titre en anticorps IgG anti-<i>T. gondii</i> (Unités Internationales/ml)	Résultat	Interprétation
Titre < 6 UI/ml	négatif	Un résultat négatif ou douteux indique l'absence d'immunité acquise mais ne permet pas d'exclure une infection récente.
$6 \text{ UI/ml} \leq \text{Titer} < 9 \text{ UI/ml}$	douteux	Si une contamination du patient est suspectée, un second prélèvement doit être analysé environ deux semaines plus tard
Titre $\geq 9 \text{ UI/ml}$	Positif	Un résultat positif est le plus souvent le témoin d'une infection ancienne. Cependant, une infection récente ne peut être exclue, notamment en présence d'anticorps IgM anti- <i>T. gondii</i>

- DO R4a $\geq 0,200$.
- DO R4b $\geq 0,400$.

• **Rapports des densités optiques :**

- DO R4a / DO R3 $\geq 5,00$.
- DO R4b / DO R4a $\geq 2,20$
- DO R4c / DO R4b $\geq 1,15$.

2.3.2 Interprétation des résultats IgM :**• Le Calcul de la Valeur Seuil (VS) :**

- La valeur Seuil VS correspond à la moyenne des densités optiques (DO) des duplicats du calibrateur (R4) :

$$VS = \text{moyenne DO R4.}$$

• Calcul du Ratio Echantillon :

Les résultats pour un échantillon donné sont exprimés sous forme d'un ratio à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Ratio Echantillon} = \text{DO échantillon} / \text{VS}$$

- La Validation de résultats de DO obtenus avec le Calibrateur et les Contrôles sur chaque microplaque et pour chaque série. Pour la validation de notre manipulation, on a respecté les critères suivants :

• Valeurs des densités optiques :

- $VS \geq 0,300$
- $0,80 \times VS < \text{DO R4 Repl.1} < 1,20 \times VS$
- $0,80 \times VS < \text{DO R4 Repl.2} < 1,20 \times VS$
- La DO individuelle de chacun des duplicats du Calibrateur R4 ne doit pas s'écarter de plus de 20% de la Valeur Seuil

• Rapports des densités optiques :

- Ratio R3 ($\text{DO R3} / \text{VS}$) $\leq 0,30$ Ratio R5 ($\text{DO R5} / \text{VS}$) $\geq 1,80$

- La lecture des résultats IgM sur la microplaque :

Tableau V : Valeurs des densités optiques des IgM et leur interprétation

Ratio échantillon	Résultat	Interprétation
Ratio < 0,80	Négatif	L'échantillon est considéré négatif pour la présence d'anticorps IgM anti- <i>T. gondii</i>
$0,80 \leq \text{Ratio} < 1,00$	Douteux	L'échantillon est considéré douteux pour la présence d'anticorps IgM anti- <i>T. gondii</i> . Le résultat doit être confirmé par un nouveau test réalisé sur un nouvel échantillon prélevé au minimum 3 semaines après la date du 1er examen.
Ratio $\geq 1,00$	Positif	L'échantillon est considéré positif pour la présence d'anticorps IgM anti- <i>T. gondii</i> .

2.4 Analyse statistique

On a utilisé deux types de tests, les différents types du test chi-deux pour effectuer les différentes analyses unies variées et la régression logistique pour identifier et quantifier les facteurs de risque d'une séropositivité contre toxoplasme.

Les tests du χ^2 (chi-deux, chi-carré) sont basés sur la statistique du χ^2 proposée par Karl Pearson, mathématicien britannique. L'objectif de ces tests est principalement de comparer des distributions entre elles (des proportions d'enfants cliniquement ou coprologiques positifs à des parasites intestinaux). Ces tests peuvent être appliqués à des variables de nature qualitative (binaire, nominale, ordinale, quantitative regroupée en classes comme les classes d'âge de patients).

Ce test peut être utilisé pour comparer la séroprévalence de la toxoplasmose selon les différentes classes d'âges, comme c'est le cas quand il s'agit d'étudier l'effet de l'âge sur la séroprévalence.

Trois types de test du χ^2 peuvent être distingués :

- Le test du χ^2 d'ajustement dont l'objectif est de comparer une distribution observée sur un échantillon à une distribution théorique (binomiale, Poisson, normale) ou à une distribution connue dans la population sous-jacente.
- Le test du χ^2 d'homogénéité dont l'objectif est de comparer deux ou plusieurs distributions observées sur des échantillons.
- Le test du χ^2 d'indépendance qui est utilisé pour étudier sur un même échantillon la liaison entre deux variables qualitatives.

La régression logistique, qui est une technique permettant d'ajuster une surface de régression à des données lorsque la variable dépendante est dichotomique (présence ou absence de parasites intestinaux), a été appliquée pour savoir quels sont les facteurs liés à la prévalence du portage et ensuite la force de liaison a été quantifiée par le rapport des cotes correspondant à chaque facteur. Il s'agit en fait de connaître les facteurs associés à un phénomène (ici l'occurrence de portage d'helminthes ou protozoaires) en élaborant un modèle de prédiction. La popularité de cette méthode est bien connue dans les sciences de la santé et en sciences humaines, où la variable à prédire est la présence ou l'absence d'une maladie, d'un symptôme ou d'un phénomène. Elle paraît comme la méthode de choix en épidémiologie. La régression logistique n'exige pas que les prédicteurs soient distribués normalement, linéaires ou qu'ils possèdent une variance égale entre chaque groupe.

Pour le logiciel, on a utilisé la dernière version du logiciel R version 4.0.2 (2020-06-22).

Chapitre III :

Résultats et Discussion

III. Résultats et discussion :

1. Caractéristique de la population d'étude :

Le tableau suivant montre que plus de la moitié des personnes prélevées sont de provenance urbaine. Moins d'un cinquième d'entre elles habitent dans les banlieues.

Tableau VI : Répartition de la population selon l'habitat

Habitat	Nombre	Pourcentage
Banlieue	27	17.42%
Compagne	48	30.96%
Urbain	60	51.62%
Total	155	100%
p-valeur	$\hat{=} 0.0009277$	

De manière statistiquement hautement significative, la majorité des personnes prélevées sont âgées d'entre 21 et 30 ans.

Tableau VII : Répartition de la population selon la tranche d'âge

Tranches d'âges	Nombre	Pourcentage
0 à 10 ans	4	2.59%
11 à 20ans	13	8.38%
21 à 30ans	92	59.35%
31 à 40ans	33	21.29%
41 à 50ans	9	5.80%
Plus de 50ans	4	2.59%

p-valeur	$\hat{=} 2.696e-16$
----------	---------------------

A la lumière du tableau suivant, il apparaît clairement que la majorité des personnes prélevées sont des femmes au foyer, avec un risque d'erreur voisin de 0.

Tableau VIII : Répartition de la population selon la profession

Profession	Nombre	Pourcentage
Sans profession	14	9.04%
Artisanat et fonction libérale	4	2.59%
Etudes et enseignement	7	4.51%
Femme au foyer	113	72.90%
Corps médical	17	10.96%
p-valeur	$\hat{=} < 2.2e-16 = 2.2 \times 10^{-16}$	

D'après le tableau ci-dessous, il est évident que la majorité des personnes prélevées sont de sexe féminin.

Tableau IX : Répartition de la population selon le sexe de la personne prélevée

Habitat	Nombre	Pourcentage
Homme	15	9.68%
Femme	140	90.32%
Total	155	100%
p-valeur	$\hat{=} 8.615e-15$	

2. Résultats de Sérologie :

A travers le tableau qui suit, on s'aperçoit que 27.09% des sérums sont positifs vis-à-vis des anticorps IgG anti- *Toxoplasma* alors que seuls 2,58% sont positifs concernant les IgM.

En outre, il n'y a aucune liaison concernant les séropositivités IgG et IgM.

Tableau X : Table des fréquences des séroprévalences IgG et IgM

IgG	IgM		
	Négatif	Positif	Total
Négatif	111	2	113 (72.01%)
Positif	40	2	42 (27.09%)
Total	151 (97.42%)	4 (2.58%)	155
Test chi-deux d'indépendance		p-valeur = 0.2964	

3. Etude de la séropositivité IgG en fonction des caractéristiques :

3.1. Etude univariée :

D'après le tableau ci-dessous, on note que le sexe féminin est le plus affecté par la toxoplasmose.

Tableau XI : Effet sexe sur la séropositivité IgG anti-*Toxoplasma*

Sexe	Négatif	Positif
Féminin	102	38
Masculin	11	4
p-valeur	= 0.9685	

Le tableau suivant nous montre que d’après nos résultats, les individus âgés de 21 à 30 zns et de 30 ans à 40 ans sont les susceptibles de testés positif pour la toxoplasmose.

Tableau XII : Effet tranche âge sur la séropositivité IgG anti-*Toxoplasma*

Tranches d’âges	Négatif	Positif
0 à 10 ans	3	1
11 à 20ans	10	3
21 à 30ans	68	24
31 à 40ans	23	10
41 à 50ans	7	2
Plus de 50ans	2	2
p-valeur	=0.9125	

Le tableau 13 nous montre que les personnes ayant un contact habituel avec les chats sont ceux qui ont testés positifs le plus.

Tableau XIII : Effet contact avec des chats sur la séropositivité IgG anti-*Toxoplasma*

Contact	Négatif	Positif
Non	80	5
Oui	33	37
p-valeur	= 5.821e-11	

D’après le tableau 14, la plupart des personnes ayant acquis des IgG anti-*Toxoplasma* sont d’habitat rural, notamment dans les banlieues et dans la campagne.

Tableau XIV : Effet de l’habitat sur la séropositivité IgG anti-*Toxoplasma*

Habitat	Négatif	Positif
Banlieue	14	13

Compagne	36	12
Urbain	63	17
p-valeur	= 0.02296	

On note que d’après les résultats du tableau 15, en effet, les individus qui sont dans le domaine médicale et ceux sont au foyer ont testés positif le plus.

Tableau XV : Effet de la profession sur la séropositivité IgG

Profession	Négatif	Positif
Sans profession	10	4
Artisanat et fonction libérale	3	1
Etudes et enseignement	7	0
Femme au foyer	81	32
Corps médical	12	5
p-valeur	= 0.5992	

3.2. Etude multivariée par régression logistique :

Il n’est pas superflu de remarquer que les Odds ratio ne sont rien d’autres que l’exponentiel des coefficients de régression logistique correspondant à chaque modalité. Ainsi, par exemple $16.32715451 = e^{2.7928}$.

Tableau XVI : Etape finale de la régression logistique

Modalités	Estimateur ou coefficient	Pr(> z)	Odds ratio ou rapport de cotes
Contact avec.des.chats [T.oui]	2.7928	0.000000115	16.32715451
Habitat rural	-0.4914	0.400204	0.61175053
Habitat urbain	-0.5272	0.333239	0.59023774

4. Discussion :

La toxoplasmose est une affection cosmopolite très répandue, généralement bénigne chez les sujets immunocompétents, mais pouvant être responsable de formes cliniques sévères en fonction du statut immunitaire de l'hôte et des souches impliquées. Des formes graves peuvent être observées chez le fœtus et chez les immunodéprimés. La séroprévalence de cette affection est corrélée aux habitudes culinaires et à l'hygiène de vie de la population.

Malheureusement, la situation de la toxoplasmose en Algérie est méconnue. En effet, nous ne disposons pas de données provenant ni d'enquêtes ni de publications nous permettant d'avoir une idée sur cette affection. Jusqu'à l'heure actuelle très peu de travaux ont été réalisés et ce dans le cadre des mémoires de fin d'étude (Résidanat) et de doctorat d'état en sciences médicales qui ont permis d'avoir des chiffres mais qui ne sont pas représentatifs d'une situation nationale. De part cette réalité la toxoplasmose n'est pas une priorité ou un problème de santé publique en Algérie.

Durant notre étude, 155 sérums appartenant à plusieurs professions, à des catégories à risque ou non, aux deux sexes, masculin et féminin.

42 parmi les 155 personnes prélevées ont présenté des anticorps de classe G, ce qui représente une séroprévalence de 27.09% alors que seuls 2.58% d'entre elles avait acquis des IgM contre *Toxoplasma Gondii*.

En comparant avec une étude sur la toxoplasmose de l'année 2019 dans la région de Tiziouzou, où la séroprévalence de la toxoplasmose, obtenue au cours de l'étude, réalisée sur un total de 8231 patients est de 36%. Ce Résultat montre l'importance de cette parasitose dans la région de Tiziouzou dont les taux sont plus élevés que ceux obtenus ici à Blida, cela peut être expliquer par les différences culinaires entre les deux régions, les traditions, notamment le style de vie et les milieux d'habitations.

Pourquoi prescrire un diagnostic sérologique de la toxoplasmose ? Comment interpréter les résultats ? Et enfin, ce qui est beaucoup plus important, quelle est la conduite devant chaque situation ?

C'est essentiellement chez les patients immunodéprimés et chez la femme enceinte que se situe l'intérêt du diagnostic sérologique de la toxoplasmose, c'est-à-dire la recherche et le dosage des anticorps spécifiques anti-toxoplasme.

Chez toute femme enceinte, le diagnostic sérologique est réalisé en début de grossesse afin de savoir si elle est "protégée" ou non contre la toxoplasmose. En effet, s'il existe des anticorps (concerne 70 % des femmes en âge de procréer) cela reflète une ancienne infection et donc pratiquement aucun risque de transmission au fœtus. Dans le cas contraire, des mesures de précaution doivent être prises pour ne pas contracter la maladie pendant la grossesse (consommation de viande bien cuite, attention aux chats qui transmettent le parasite) et une surveillance sérologique sera effectuée tous les mois jusqu'à la fin de la grossesse. Un prélèvement de liquide amniotique peut être parfois effectué pour diagnostiquer une infection chez le fœtus.

Chez un sujet immunodéprimé (patient séropositif, transplanté, sous chimiothérapie, etc.), une toxoplasmose peut se manifester avec des complications graves. Une réactivation d'une ancienne toxoplasmose est également possible, d'où l'intérêt de surveiller les taux d'anticorps chez ces patients. Un diagnostic sérologique sera demandé si la personne présente des symptômes évoquant une infection oculaire ou cérébrale qui peut évoquer une infection à toxoplasme.

Chez un transplanté, les kystes inclus dans l'organe du donneur, alors que le receveur est séronégatif pour la toxoplasmose, peuvent entraîner un rejet du greffon et une infection parasitaire classique. Des prélèvements successifs (à trois semaines d'intervalle environ) peuvent éventuellement être réalisés pour suivre l'évolution du taux des anticorps. Dans ce cas, il est fortement conseillé d'effectuer ces dosages toujours dans le même laboratoire afin de pouvoir comparer les taux.

Le diagnostic est posé grâce à la recherche d'anticorps, qui témoignent que l'organisme a été exposé à la maladie : les immunoglobulines dites "IgM" et "IgG".

Les anticorps de type IgM apparaissent les premiers, vers la première ou la deuxième semaine après contamination. Ils atteignent leur taux maximal vers les 2 mois, persistent quelques mois, puis disparaissent vers le 9ème mois (parfois plus longtemps). Ils permettent de refléter une infection récente. Des anticorps anti-IgM peuvent être produits quand *Toxoplasma gondii* "dormant" est réactivé ou en cas d'infection chronique. Ces anticorps sont les seuls produits par le fœtus. S'ils sont présents chez le nouveau-né, cela indique une infection congénitale. Quelques détails revêtent une importance capitale pour pouvoir surtout dater l'infection.

Les anticorps de type IgG apparaissent juste après les IgM (environ 15 jours après la contamination) et persistent indéfiniment à un taux assez faible. Leur mesure en UI/mL est un

élément déterminant du sérodiagnostic de la toxoplasmose. Leur détection à un taux relativement faible, sans IgM, indique une immunité ancienne probable. En cas de réinfection (chez un sujet immunodéprimé), le taux des IgG ré-augmente brutalement.

Un test d'avidité des IgG peut être effectué dans certains laboratoires pour confirmer une infection à *Toxoplasma gondii* et faciliter la datation de l'infection. Le résultat de cette analyse est exprimé en pourcentage, ou "indice d'avidité" : un indice inférieur à 20 % révèle plutôt une infection récente ; un pourcentage supérieur à 35 % indique que l'infection est ancienne ; et entre 20 et 35 %, il faut renouveler le test quatre semaines plus tard, pour pouvoir dater la contamination.

Chez 2 personnes parmi les 40 présentant des IgG *anti-Toxoplasma*, il y a également des IgM, ce qui témoigne d'une infection chronique ou bien d'une réactivation d'une infection ancienne. Parmi les sérums ne renfermant pas d'anticorps IgG *anti-Toxoplasma*, il y a 2 qui présentent des IgM, cela indique une infection récente ou bien, dans le cas d'un nouveau-né une infection toxoplasmique congénitale. 113 des 155 prélevées (plus de 72%) ne présentaient ni des IgG ni des IgM, cela veut dire qu'elles ne sont pas immunisées contre la toxoplasmose et nécessitent des précautions particulières lorsqu'il s'agit des femmes enceintes ou d'immunodéprimés. Enfin 40 personnes parmi celles prélevées ne présentaient que des IgG, elles ont donc bénéficié d'une immunité ancienne.

Conclusion Générale

La présente étude sur l'épidémiologie de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, les donneurs et les receveurs d'organes, et d'autres catégories de personnes s'avère la première dans la wilaya de Blida.

Or, la toxoplasmose est une parasitose majeure de par sa fréquence et la diversité des atteintes cliniques et des populations touchées. Elle représente une zoonose cosmopolite, avec une séroprévalence variable d'un pays à l'autre (de 7 à 80 %) et parfois à l'intérieur d'un même pays.

La gravité de cette infection est liée au risque de transmission fœtale du parasite en cas de contamination en cours de grossesse, donnant naissance à des cas de toxoplasmose congénitale avec des séquelles graves qui peuvent aller de la forme grave neurologique irréversible, voire mortelle à la forme infra clinique susceptible de donner à distance des lésions oculaires pouvant conduire à la cécité. Chez l'immunodéprimé l'infection résulte soit d'une primo-infection, soit d'une réactivation des parasites contenus dans les kystes chez un sujet antérieurement infecté.

Cette gravité est aussi liée au risque différé de réactivation d'une infection antérieurement acquise, sous l'effet d'une immunodépression. La France a pris dès 1978 un certain nombre de dispositions réglementaires ayant pour objectif de dépister, par la sérologie, les femmes exposées au risque d'infection par *T. gondii* et d'effectuer un suivi sérologique des femmes séronégatives pendant toute la grossesse.

Ces femmes reçoivent par ailleurs une information sur les mesures hygiéno-diététiques à respecter pour réduire le risque de contamination.

La toxoplasmose oculaire est une étiologie fréquente de chorioretinite infectieuse et la première cause d'uvéite postérieure en cas de toxoplasmose congénitale ou acquise.

Chez les patients immunodéprimés, un dépistage sérologique de la toxoplasmose est recommandé et l'administration d'une chimio-prophylaxie est préconisée chez les sujets séropositifs pour la toxoplasmose en cas de déficit immunitaire très prononcé.

Malgré ces mesures, les formes graves de toxoplasmose (infection congénitale, toxoplasmose cérébrale des immunodéprimés et toxoplasmose oculaire) restent fréquentes et justifient la bonne application des mesures de prévention de la contamination.

Plusieurs études épidémiologiques ont permis d'identifier les principaux facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose. Elles concordent sur l'existence d'un risque lié au manque d'hygiène des mains, la consommation de viande mal cuite et la consommation de crudités mal lavées. En revanche, bien que le risque lié à la manipulation de la litière soit bien identifié, la possession d'un chat n'a pas été considérée comme un facteur de risque dans plusieurs études, dans le présent travail un contact avec les chats s'est révélé comme un facteur de risque majeur. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que notre enquête n'a pas porté exclusivement sur les femmes enceintes, elle a même inclus des volontaires curieux de savoir leur statut sérologique vis-à-vis de cette protozoose.

Dans les conditions de notre pays, seules les femmes enceintes bénéficient d'un suivi sérologique durant la grossesse, les données sur les autres catégories sont très rares et fragmentaires.

Une surveillance sérologique des femmes enceintes (dépistage et suivi sérologique) permettrait de dépister le plus précocement possible les séroconversions et les toxoplasmoses évolutives afin de prendre en charge les enfants contaminés. Cette prévention s'applique également aux immunodéprimés VIH positif, elle repose sur une chimio- prophylaxie qui permet de neutraliser toute reprise évolutive.

Une femme enceinte séronégative doit être surveillée, tous les mois, jusqu'au terme, le prélèvement à la naissance du sang du cordon et surtout du sang maternel étant indispensables pour ne pas méconnaître une séroconversion des dernières semaines. Le risque d'atteinte fœtale est alors maximal et une sérologie négative du cordon ne permet pas d'exclure l'apparition d'une toxoplasmose congénitale dans les mois suivants.

Un réel programme de prévention s'impose et pour cela il faudra la mise en place d'un consensus national axé sur le sérodiagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte et chez l'immunodéprimé ou chez cette dernière le sérodiagnostic de la toxoplasmose doit figurer dans le certificat prénuptial, avant la fin du premier trimestre de la grossesse et la conduite à tenir sera dictée par le biologiste au clinicien prescripteur, pour une meilleure prise en charge de la toxoplasmose au cours de la grossesse.

Références Bibliographiques

1. **Derouin F, Thulliez P, Romand S, Lecolier B.** La toxoplasmose chez l'homme diagnostic, prévention et traitement. Supplément au laborama N° 35 Bio-rad, **2002**,1-28.
2. **Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG.** *Toxoplasma gondii*: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. Parasitol Res **2010**;107(2):253e60.
3. **Dubey JP, Lindsay DS, Lappin MR.** Toxoplasmosis and other intestinal coccidial infections in cats and dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract **2009**;39(6):1009e34. v.
4. **Fortier B, Dao A, Ajana F.** Toxoplasme et toxoplasmose. Encycl Med Chir Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Maladies Infectieuses, **2000** ;8-509-A-10, Pédiatrie .4-330-A10, 13.
5. **Fortier B, Dubremetz J.** Structure et biologie de *Toxoplasma gondii*. Med Mal Infect, **1993**,23, 148-153.
6. **Bouchene –Bouabid Z.** La toxoplasmose à la maternité de Hussein Dey Alger étude séroépidémiologique. Thèse de doctorat en science médicale ,**1981**.
7. **Frenkel J.** *Toxoplasma* in and around us. BioScience, **1973**, 23, 343-352.
8. **Carruthers V, Sibley L.** Sequential protein secretion from three distinct organelles of *Toxoplasma gondii* accompanies invasion of human fibroblasts. Eur J Cell Biol, **1997**, 73, 114-23.
9. **Black M, Boothroyd J.** Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. Microbiol Mol Biol Rev ,**2000** ,64, 607-623.
10. **Dardé M, Pelloux H.** Caractéristiques biologiques de *Toxoplasma gondii*, in Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail .*Toxoplasma gondii*. AFSSA, **2005**, pp 40-48.
11. **El Bouhali L.** Toxoplasmose et grossesse. Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, université de Lorraine, **2012** ; p 9 -83.
12. **Tomavo S.** The differential expressions of multiple isoenzyme forms during stage conversion of *Toxoplasma gondii*: an adaptive developmental strategy. Int J Parasitol, **2001**,31,1023-31.
13. **Dubey J.** Bradyzoites- induced murine toxoplasmosis, stage conversion, pathogenesis and tissue cyst formation in mice fed bradyzoites of different strains of *Toxoplasma gondii*. J.Eukaryot. Microbiol, **1997**, p44.

Références Bibliographiques

- 14. Onadja S.** Co-infection de *Toxoplasma gondii* et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les femmes enceintes au centre médical Saint Camil de Ouagadougou, Mémoire pour l'obtention du Diplôme d'Etudes Approfondies en Biochimie/Biologie Moléculaire, université de Ouagadougou, (UFR-SVT) **2009**.
- 15. Dubey J, Lindsay D, Speer C.** Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clin Microbiol Reviews, **1998**, 11 (2), 267-299.
- 16. Fortier B, Dubremetz J.** Structure et biologie de *Toxoplasma gondii*. Med Mal Infect, **1993**, 23, 148-153.
- 17. Denis F.** Bactéries, Champignons et Parasites transmissibles de la mère à l'enfant. In : Toxoplasmose. Eurotext, Paris, **2002**, p 317 -347.
- 18. Euzeby J.** Toxoplasmose. Les parasites des viandes. Epidémiologie, physiopathologie incidences zoonotiques. Editions Lavoisier, Paris, **1998**,45-90.
- 19. 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.
- 20. 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.
- 21. Dubey J, Frenkel J.** Effets of freezing on the variability of toxoplasma oocysts. J Parasitol, **1973**, 53 ,587-8.
- 22. AFSSA.** Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'AFSSA, **2005**, 318 pages.
- 23. Golvan Y.** Toxoplasmose in elements of medical parasitology. Edition Flammarion Medicine Science,**1983**, 320-334.
- 24. Dubey J, Miller N, Frenkel J.** Characterization of the new fecal form of *Toxoplasma gondii*. Journal of Parasitology, **1970**, 56(3), 447-456.
- 25. Moulinier C.** Parasitologie et mycologie médicales : éléments de morphologie et de biologie. Ed. Med. Inter. Lavoisier, **2003**, p796.
- 26. Raymond J.** Toxoplasme et toxoplasmose. AAEIP, **1989**,97, 6-18.
- 27. Nicolas J, Pestre-Alexandre M.** Toxoplasmose : une zoonose transmissible à l'homme. Med Mal Infect 23 special, **1993**, 129-138.
- 28. Ouvina G, Fernandez F.** Prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in cat in the western part of Great Buenos Aires, Argentina. Vet Parasitol, **1995**, 59(1), 75-9.

Références Bibliographiques

- 29. Ferro E, Silva D, Bevilacqua E, Mineo J.** Effect of *Toxoplasma gondii* infection kinetics on trophoblast cell population in *Calomys callosus*, a model of congenital toxoplasmosis. *Infection and Immunity*, **2002**, 70, 7089-7094.
- 30. Bend L.** Enquête coprologique sur la toxoplasmose dans la population des chats de la ville de Dakar. Thèse pour obtenir le Diplôme D'état de Docteur en Médecine Vétérinaire, université Cheikh Anta Diop de Dakar, (E.I.S.M.V.), **2006**, n°6.
- 31. Wallon M, Peyron F.** Toxoplasmose. EMC-Biologie médicale, **2014**, 9(4), 1-17 (Article 90-40-0190-A).
- 32. Stéphanie D, Jeanne G, Béatrice G, et al.** Congenital toxoplasmosis in France, *Journal de Pharmacie Clinique*, **2010**, 29,5-30.
- 33. Tenter A, Heckerroth A, Weiss L.** *Toxoplasma gondii* from animals to humans. *Int J Parasitol*, **2000**, 30, 1217-58.
- 34. Derouin F, Eliaszewicz M, Peyron F, Bessières M H.** Quelles sont les manifestations cliniques de la toxoplasmose chez l'homme : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail *.Toxoplasma gondii*. AFSSA, **2005**, 50-59.
- 35. Mc Cabe R, Brooks R, Dorfman, Remington J.** Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis*, **1987**, 9,754-774.
- 36. Berthelemy S.** Toxoplasmose et grossesse, Elsevier Masson SAS, **2014**, 541, 43-45.
- 37. Luft B, Hafner R, Korzun A.** Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med*, **1993**, 329, 995-1000.
- 38. Raffi F, Aboulker J, Michelet C.** A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. The BIOTOXO Study Group. *AIDS*, **1997**,11, 177- 84.
- 39. Holland G, Engstrom R, Glasgow B.** Ocular Toxoplasmosis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol*, **1988**, 106, 653-67.
- 40. Cochereau-Massin I, Lehoang P, Lauthier-Frau M, Zazoun L, Marcel P, Robinet M.** Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*, **1991**, 98, 1348-1355.
- 41. Kuo I, Rao N.** Ocular disease in AIDS. *Springer Semin Immunopathol*,**1999**, 21, 161-77.
- 42. Pomeroy C, Filice G, Hitt J, Jordan M.** Cytomegalovirus-induced reactivation of *Toxoplasma gondii* pneumonia in mice: lung lymphocyte phenotypes and suppressor function. *J Infect Dis*, **1992**, 166, 677-81.

Références Bibliographiques

- 43. Ganji M, Tan A, Maitar M**, et al. Gastric toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*, **2003**, 127, 732-4.
- 44. Thulliez P**. Toxoplasmose et grossesse. *Med Mal Infect* 23 special, **1993**, 170-175.
- 45. Thiebaut R, Leproust S**. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, **2007**, 369(9556), 115-22.
- 46. Dubey J, Beattie C**. Toxoplasmosis of animals and Man. CRC Press, Boca Raton, Florida, **1988**, 52.
- 47. Ambroise T**. Parasitologie Mycologie, **1998**, p147.
- 48. Yarovinsky F., Sher A**. Toll-like receptor recognition of *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Parasitol.*, **2006**, 36: 255-9.
- 49. Roberts T., Murrell KD, Marks S S**. Economy losses caused by foodborne parasitic diseases. *Parasitol. Today*, **1994**, 10 :419-23.
- 50. Denkers EY, Gazzinelli RT**. Regulation and function of T-cell mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin. Microbiol*, 1998,11: 569-588.
- 51. Sher A, Oswald IP, Hieny S, Gazzinelli RT**. *Toxoplasma gondii* induces a T-independent IFN γ response in natural killer cells that requires both adherent accessory cells and tumor necrosis factor-alpha. *J. Immunol.*, **1993**,150 (9) : 3982-9.
- 52. Guillaume V**. Parasitologie sanguine. Ed. De Boek, Bruxelles, **2009**, 100p.
- 53. Ripert C**. Epidémiologie des maladies parasitaires. Ed. Médicales internationales, **1996**, Tome 1, 365p.
- 54. Demard A**. Toxoplasmose bovine et aviaire : enquête épidémiologique en Meurthe-et-Moselle (54). Thèse de Doctorat. Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, **2009**,140p.
- 55. Rizvi F, Autheman J, Frachette M, Caillet C**. Mécanismes de l'immunité dans la toxoplasmose humaine. *Med. Mal. Infect*, **1993**,23, 154-161.
- 56. Bessières MH, Cassaing S, Fillaux J, Berrebi A**. Toxoplasmose et grossesse. *R.F.L.*, **2008**,402 : 39-50.
- 57. Hedhli D**. Etude de l'effet prophylactique, propriétés immunogènes et effet adjuvant, de la profiline des Apicomplexes contre la toxoplasmose chronique en modèle murin. Thèse de Doctorat. Université François-Rabelais de Tours, **2008**,284p.
- 58. Akourim M**. Perception et séroprévalence de la Toxoplasmose chez les femmes enceintes : Enquête épidémiologique dans la région Agadir-Inzegane. Thèse de Doctorat. Université de Cadi Ayyad, **2016**,168p.

Références Bibliographiques

- 59. HAS.** Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. HAS [en ligne] **2009**. Disponible à partir de [URL:http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages_prenataux_obligatoires_synthese_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages_prenataux_obligatoires_synthese_vf.pdf).
- 60. Golvan YJ.** Eléments de parasitologie médicale (4^{ème} édition). Ed. Flammarion, **1983**,571p.
- 61. Ambroise-Thomas P, Pelloux H,** "La toxoplasmose et sa pathologie." *Med. Mal. Inf.*, **1993**,23 : 121-128.
- 62. Davenel S, Galaine J, Guelet B, Marteil S, Robert-Gangneux F.** La toxoplasmose congénitale en France en 2009. *J. Pharm. Clin.*, **2010**, Vol 29 (1) : 5-30.
- 63. Gentilini M, Caumes È, Danis M, Richard-Lenoble D, Bégué P, Kerouédan D.** Médecine tropicale. Ed. Lavoisier, Paris, **2012**,1307p.
- 64. Alerte VM.** Prévalence de *Toxoplasma gondii* sur les animaux d'un parc zoologique (Amneville) : Séroprévalence et isolement du parasite. Thèse de Doctorat. E.N.V. de Toulouse, **2008**,130p.
- 65. Hitt JA, Filice GA.** Detection of parasitemia by gene amplification, cell culture and mouse inoculation. *J. clin. Microbiol.*, 1992,30 : 3181-84.
- 66. Biomnis.** Toxoplasmose. Précis de bio pathologie analyses médicales spécialisées, **2013**,1-6p.
- 67. Ouermi D.** Prévalence des infections opportunistes parasitaires et virales chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA au Centre Médical Saint Camille et au CERBA/LABIOGENE au Burkina Faso. Thèse de Doctorat. Université de Ouagadougou, **2009**, 164p.
- 68. Derouin F, Lecolier B, Romand S, Thulliez P.** La toxoplasmose chez l'Homme : Diagnostic, prévention et traitement. *Supplément au Laborama*, 2000, 32, 35.
- 69. Dubey JP, Lewis B, Beam K, et al.** Transplacental toxoplasmosis in a reindeer (*Rangifer tarandus*) fetus. *Vet. Parasitol.*, 2002, 110 : 131-135.
- 70. Bessières MH, Berrebi A, Roques C, Cassaing S, Bloom MC, Rolland M.** Toxoplasmose et grossesse in : Maladies infectieuses courantes à transmission materno-foetale. Éd. Doin, **2000**, 245-286p.
- 71. Derouin F, Thulliez P.** Diagnostic biologique de la toxoplasmose. *Laborama*, 1993, 33 : 5-17.
- 72. Bessières MH, Roques C, Berrebi A, Barre V, Cazaux M, Seguela JP.** IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *J. Clin. Pathol.* **1992**, 45(7) : 605-8.

Références Bibliographiques

- 73. Bessières MH, Chemla C, Cimon B, Marty P, Gay-Andrieu F, Pelloux H.** () - Les difficultés d'interprétations de la sérologie de la toxoplasmose. *R.F.L.*, **2006**, n° 383.
- 74. Wirden M, Botterel F, Romand S.** Intérêt du dépistage en post partum de la toxoplasmose congénitale après primo-infection en fin de grossesse. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, **1999**, 28: 566-567.
- 75. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, Delouvrier E, Hennequin C, Maurin JR.** () - Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J. Clin. Microbiol.*, **1997**, 35 (5): 1276-7.
- 76. NAOT Y, Remington JS.** An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J. Infect. Dis.*, **1980**, 142: 757-66.
- 77. Hill D, Dubey JP.** *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin. Microbiol. Infect.*, **2002**, 8: 634-640.
- 78. Montoya JG, Remington JS.** Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, **2008**, 47: 554-566.
- 79. Cozon GJ, Ferrandiz J, Nebhi H, Wallon M, Peyron F.** Estimation of the avidity of immunoglobulin G for routine diagnosis of chronic *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **1998**, 17:32-36.
- 80. Bessières MH.** Diagnostic and methods, The mother: evaluation of risks and data collections. *Serology. Arch. Pediat.*, **2003**, 10 (suppl 1): 30-32.
- 81. Gratzl R, Hayde M, Kohlhauser C, Hermon M, Burda G, Strobl W, Pollak A.** Follow-up of infants with congenital toxoplasmosis detected by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **1998**, 17, 853-858.
- 82. Pinon J, Dumon H, Chemla C et al.** Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M and A antibodies. *J Clin Microbiol*, **2001**, 39, 2267-7.
- 83. Derouin F, Mazon M, Garin Y.** Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol*, **1988**, 25, 1597-1600.
- 84. Chamberland, Chamberland S, Kirst H, Current W.** Comparative activity of macrolides against *Toxoplasma gondii* demonstrating utility of an in vitro micro assay *Antimicrobial Agents Chemother*, **1991**, 35, 903-9.
- 85. Nizard J.** Toxoplasmose et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, **2008**, 37, 4-9.

Références Bibliographiques

- 86. Bessières M, Berrebi A, Rolland M et al.** Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **2001**, 94, 37-45.
- 87. Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R.** Management of congenital toxoplasmosis in France: current data. *Presse Med*, **2010**, 39, 530-8.
- 88. Gras L, Wallon M, Pollak A, et al.** Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr*, **2005**, 94,1721-31.
- 89. Boyer K, Holfels E, Roizen N, et al.** Toxoplasmosis Study Group. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol*, **2005**, 192, 564.
- 90. Petersen E, Schmidt D.** Sulfadiazine and pyrimethamine in the postnatal treatment of congenital toxoplasmosis: what are the options. *Expert Rev Anti Infect Ther*, **2003**, 1, 175-82.
- 91. Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M, et al.** Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol*, **1992**, 114, 130-5.
- 92. Couvreur J, Leport C, Yu V, Merignac T, Barriere S.** *Toxoplasma gondii* in: Antimicrobial Therapy and vaccines. (ed) Williams Wilkins, **1998**, 600-612.
- 93. Torre D, Speranza F, Martegani R, Zeroli C, Banfi M, Airolidi M.** A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim-sulphamethoxazole. *J Infect*, **1998**, 37, 15-18.
- 94. Torres R, Weinberg W, Stansell J, et al.** Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*, **1997**, 24, 422- 429.
- 95. Bosch-Driessen L, Verbraak F, Suttorp-Schulten M, van Ruyven R, Klok A, Hoyng C, Rothova A.** A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, **2002**, 134, 34-40.
- 96. Katlama C, Mouthon B, Gourdon D, Lapierre D, Rousseau F.** Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. *AIDS*, **1996**, 10, 1107-12.
- 97. Kravetz J, Federman D.** Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. *Infect Dis Obstet Gynecol*, **2005**, 13, 161-5.
- 98. Hohlfeld P.** Toxoplasmosis. *Arch Pediatr*, **1999**, 2, 238-240.
- 99. Romand S, Nobre R, Thulliez P.** Toxoplasmose et grossesse. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, **1998**, 1(numéro 6), 481.

Références Bibliographiques

- 100. Couvreur J.** Le problème de la toxoplasmose congénitale : l'évolution sur quatre décennies. *La presse Médicale*, **1999**, 28, 753-757.
- 101. Villena I, Bory J, Chemla C, Hornoy P, Pinon JM.** Congenital toxoplasmosis: necessity of clinical and ultrasound follow-up despite negative amniocentesis. *Prenat Diagn*, **2003**, 23, 1098- 1099.
- 102. Buxton D, Innes EA.** A commercial vaccine for ovine toxoplasmosis. *Parasitol.*, **1995**, 110: S11-S16.
- 103. Innes EA, Vermeulen AN.** Vaccination as a control strategy against the coccidial parasites. *Eimeria, Toxoplasma* and *Neospora*. *Parasitol.*, **2006**, 133: 145- 168.
- 104. Frenkel JK, Pfefferkorn ER, Smith DD, Fishback JL.** Prospective vaccine prepared from a new mutant of *Toxoplasma gondii* for use in cats. *Am. J. Vet. Res.*, **1991**, 52, (5), 759-63.