

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB – BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**SEROPREVALENCE DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA
FEMME ENCEINTE DANS LA WILAYA DE BLIDA**

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juin 2014

Présenté par :

- DJERDI Sabrina
- DJOUAH Chahinez
- NEGADI Souhila

Devant le jury :

- Pr M CHEKIRI-TALBI .
- Pr K.OUELD ROUIS – SAOUDI .
- Dr N. HADDAD.
- Dr F. BOUDJELLAB.

2013/2014

REMERCIEMENT

LA PREMIERE PERSONNE QUE NOUS TENONS A
REMERCIER EST NOTRE ENCADRANTE PR « OULED
ROUIS »

POUR L'ORIENTATION, LA CONFIANCE, LA
GENTILLESSE, LA PATIENCE QUI ONT CONSTITUE UN
APPORT CONSIDERABLE SANS LEQUEL CE TRAVAIL
N'AURAIT PAS PU ETRE MENE AU BON PORT. QU'IL
TROUVE DANS CE TRAVAIL UN HOMMAGE

VIVANT A SA HOTE PERSONALITE.

NOUS TENONS A EXPRIMER NOS SINCERES
REMARCIEMENTS A TOUS LES PROFESSEURS QUI NOUS
ONT ENSEIGNER ET QUI PAR LEURS COMPETENCES
NOUS ONT SOUTENUS DANS LA POURSUITE DE NOS
ETUDES.

ENFIN NOUS TENONS A REMERCIER TOUS CEUX
QUI, DE PRES OU DE LOIN, ONT CONTRIBUE A LA
REALISATION DE CE TRAVAIL.

MERCI

Dédicace DJERDI SABRINA

Tout d'abord, je remercie le Dieu, notre créateur de m'avoir accordé la force, la volonté et le courage tout au long de mes études universitaires.

Je dédie ce travail :

A ma très chère mère ZOUBIDA:

Maman, Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Les mots ne sauraient exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Qu'Allah te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A mon père :

Papa, tu as développé en moi le sens de l'honneur, de la dignité, du courage, du travail bien fait, de la logique du rationnel, et de la responsabilité.

A Mes sœurs Amina Hanane et ma plus chère Hanadi Nibras:

Ma cousine NAIMA et mes fidèles compagnontes SOUHILA et RAHIMA dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon chère neveux IYAD ABD EL MOUNIM et mon frère ABDELLAH

DEDICACE DJOUAH CHAHINEZ

Tout d'abord, je remercie le Dieu, notre créateur de m'avoir accordé la force, la volonté et le courage tout au long de mes études universitaires.

Je dédie ce travail :

A mes très chères parents Mohamed et Naziha :

Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Les mots ne sauraient exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Qu'Allah vous préserve et vous accorde santé, longue vie et bonheur.

A mes chères sœurs Lilia , Sara ,Amel , Nesrine et mon frère Khiredin

Mes fidèles compagnons dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes beaux frères Aziz , mustapha et Hichem

A mes neveux Houssein ,Amir,Iad et Chemseddin

A tous mes chers amis Asma, Imene mounda, Medina,

Pour tous les instants inoubliables que j'ai passés avec vous

A tous les membres de ma grande famille

A tous mes collègues de pharmacie promotion 2014 et 2013

A tous mes enseignants au long de ma vie scolaire

A toute personne m'ayant aidé de près ou de loin

A tous merci

Dédicace NEGADI SOUHILA

*Merci à Dieu de sa grâce, source de notre force et courage
tout au long de nos études universitaires
Avec un énorme plaisir et une immense joie, que je dédie ce
travail*

A ma mère :

*Maman, les mots me manquent : que d'amour, que de
tendresse, que d'affection.*

*Durant toute ma vie, tu as été présente, et cela sans relâche.
Ce travail, maman, est une consécration de plus pour toi
pour toute l'énergie consacrée à mon éducation. Qu'Allah te
prête longue vie à mon côté, Amen.*

A la mémoire de mon Père NEGADI BENAOUDA

*Papa, école de mon enfance vous avez développé en moi le
sens de l'honneur et de dignité, j'aurais aimé ta présence et
ton soutien*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le
dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour
mon éducation et mon bien être.*

*Qu'ALLAH t'accorde sa sainte miséricorde et t'accueille en
son vaste Paradis*

*A mes chers sœurs et frères, mes nièces, mes neveux et
à toute ma famille .*

*A mes fidèles compagnantes SABRINA , ZAHIRA ,
NAIMA , HANANE et ma nièce RAHMA et ma sœur
IMENE.*

A tous mes collègues de pharmacie promotion 2013-2014

Merci a tous

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION.....01

PARTIE THEORIQUE.....02

I-GENERALITEES.....03

1-HISTORIQUE.....03

2-ETUDE DU PARASIT.....04

 A-CLASSIFICATION (TAXONOMIE).....04

B-MORPHOLOGIE.....05

 1- Le tachyzoite.....05

 2- Le kyste.....07

 3- L’oocyste.....08

3-LE CYCLE EVOLUTIF.....09

 A-PREMIERE ETAPE.....09

 1- La schyzogonie.....10

 2- La gamogonie.....10

 3- La formation de l’oocyste.....10

 B-DEUXIEME ETAPE.....11

 C-TROISIEME ETAPE11

 1- Phase proliférative.....11

 2- Formation du kyste chez l’hôte intermédiaire.....11

4-MODE DE CONTAMINATION.....12

 A-LES KYSTES.....13

 B-LES OOCYSTES.....13

 C-LA FORME VEGETATIVE.....13

 D-TRANSFUSION SANGUINE.....13

 5-PROPRIETES BIOLOGIQUESDU PARASITE.....13

 A-STRUCTURE BIOCHIMIQUE DU *TOXOPLASMA GONDII*.....13

	II
B-VIRULENCE DES SOUCHES.....	14
6- FACTEUR DE RISQUE.....	15
7-PREVALENCE DE LA TOXOPLASMOSE.....	15
II- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION.....	16
1-MECANISME IMMUNITAIRE.....	16
A- IMMUNITE CELLULAIRE.....	16
1- Les lymphocytes T.....	16
2- Les macrophages	17
B- IMMUNITE HUMORALE.....	19
2-EVOLUTION DES ANTICORPS.....	19
A- LES IgM.....	19
B- LES IgG.....	19
C- LES IgA.....	20
III – MANIFESTATION CLINIQUE.....	21
1-TOXOPLASMOSE ACQUISE.....	21
A-CHEZ L'IMMUNOCOMPETENT.....	21
B-CHEZ L'IMMUNODEPRIME.....	21
1-TOXOPLASMOSE CONGENITALE.....	22
A-TABLEAU CLASSIQUE DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE.....	22
B-INFECTION CONGENITALE SYMPTOMATIQUE OU PRECOCE.....	23
C-INFECTION CONGENITALE ASYMPTOMATIQUE OU TARDIVE.....	23
IV-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	25

1-DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE.....	25
A-EXAMEN DIRECT.....	25
B-INOCULATION A LA SOURIS.....	25
C-BIOLOGIE MOLECULAIRE.....	26
1-DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE.....	27
A-TECHNIQUES QUANTITATIVES DE PREMIERE INSERTION.....	27
B-TECHNIQUES COMPLEMENTAIRES.....	29
1-CONDUITE DU DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOS.....	31
A-DIAGNOSTIC DE TOXOPLASMOSE DE L'ADULTE.....	31
B-DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE DE LA FEMME ENCEINTE.....	31
C-DIAGNOSTIC CONGENITALE	32
1- Diagnostic anténatal.....	32
2- Diagnostic néonatal	33
3- Diagnostic postnatal.....	34
A-DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ L'IMMUNODEPRIME.....	35
B-DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE OCULAIRE.....	36
V – TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE.....	37
1-SCHEMA THERAPEUTIQUE.....	37
A-LA TOXOPLASMOSE ACQUISE.....	37
B-LA TOXOPLASMOSE ACQUISE PNDANT LA GROSSESSE.....	37
C-LA TOXOPLASMOSE FËETALE.....	37

D-A LA NAISSANCE.....	38
E-LA TOXOPLASMOSE CHEZ L'IMMUNODEPRIME ET LA TOXOPLASMOSE OCULAIRE.....	38
2-LA PROPHYLAXIE.....	38
PARTIE PRATIQUE.....	40
I-BUT ET OBJECTIF.....	41
II-PERTINENCE DE L'ETUDE.....	41
III- MATERIEL ET METHODES.....	42
1-MATERIEL.....	42
A-ECHANTILLONAGE.....	42
B-REPARTITION DES PRELEVEMENT SELON LES ANNEES.....	42
C- REPARTITION DES PRELEVEMENT SELON LES TRANCHES D'AGE.....	43
2-METHODOLOGIE.....	44
A-DETECTION QUALITATIVE DES ANTI-CORPS IgG ANTI TOXOPLASMA-GONDII.....	45
1- But de dosage.....	45
2- Principe du test	45
3- Calcul et interprétation des résultats	46
3-1- Référence et étalonnage.....	46
3-2- Validation de l'essai.....	47
3-3- Tracé de la courbe étalon.....	47
3-4- Interprétation des résultats.....	48
4- Limite de la procédure.....	48
B-DETECTIN QUANTITAVE DES ANTICORPS IgGM ANTI- TOXOPLASMA-GONDII.....	49
1- Intérêt clinique.....	49
2- Principe.....	49
3- Interprétation des résultats.....	51
3-1- Calcul de la valeur seuil	51
3-2- Calcul du Ratio Echantillon.....	51

3-3- Validation de l'essai	51
3-4- Interprétation des résultats.....	52
3-5- Expertise des causes d'erreur.....	52
4- Définition des cas.....	52
I- RESULTATS.....	53
1-DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES.....	53
2-DONNEES DE L'ETUDE SEROLOGIQUES.....	53
A-RESULTATS GLOBAUX.....	53
B-SEROPREVALENCE DE LA TOXOPLASMOSE SELON LES ANNEE	54
C-FREQUENCE DE CAS DE SEROPOSITIVE SELON LES TRANCHES D'AGE.....	55
D-FREQUENCE DE LA SEROCONVERSION SELON L'AGE DE LA GROSSESSE.....	56
II- DISCUSION.....	58
III- CONCLUSION.....	62
IV- BIBLIOGRAPHI.....	63
ANNEXE I.....	I
ANNEXE II.....	III
RESUME	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Répartition des prélèvements selon les années	42
Tableau 02 : Répartition des prélèvements selon les tranches d'âge	43
Tableau 03 : séroprévalence globale	53
Tableau 04 : séroprévalence de la toxoplasmose selon les années	54
Tableau 05 : Fréquence des cas séropositifs selon les tranches d'âges	55
Tableau 06 : fréquence de séroconversion en fonction de l'âge de grossesse	56
Tableau 07 : Prévalence de la séropositivité envers <i>Toxoplasma gondii</i> chez la femme enceinte dans le monde	58

LISTE DES FIGURES

Figure 01: Culture cellulaire de T. Gondii (tachyzoïtes, souche RH) sur fibroblastes MRC5.....	08
Figure 02 : Oocyste sporulé infectant	09
Figure 03 : kyste dans une fibre musculaire	09
Figure 04 : Schéma du cycle de <i>ToxoplasmaGondii</i>	12
Figure 05: Schéma théorique de la cinétique des anticorps IgG, IgM et IgA au cours d'une toxoplasmose évolutive	20
Figure06 : inoculation à la souris	26
Figure07 : ELISA indirect	28
Figure08 : immunofluorescence indirect	28
Figure09 : La technique ELIFA	30
Figure 10 : répartition des prélèvement selon les années	42
Figure 11 : répartitiondes prélèvement selon les tranches d'âge.....	43
Figure12 : séroprévalence globale	53
Figure 13 : séroprévalence la toxoplasmose selon les années	54
Figure 14 : fréquence des cas séropositifs selon les tranches d'âge	56
Figure 15 : fréquence de la séroconversion en fonction de l'âge de grossesse	57

ABREVIATIONS

ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
ADHS :	Agglutination Directe de Haute Sensibilité
DO :	Densité optique
Ig :	Immunoglobulines
ELIFA :	Enzyme Linked Immuno Filtration Assay
ELISA :	Enzyme Liked Immuno Sorbent Assay
ISAGA :	Immuno Sorbent Agglutination Assay
PCR :	Polymerase Chain Reaction
P :	proteine
QI :	Quotient intellectuel
UI :	Unité international
VIH :	Virus s de l'nmunodéficiencie Humaine
VS :	Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION :

La toxoplasmose est une anthroponose, largement répandue dans le monde parmi les mammifères et les oiseaux. L'infection généralement inapparente chez l'homme, elle est grave pour le sujet immunodéprimé et pour la femme enceinte dans la mesure où elle constitue un risque pour le fœtus. Elle est due à un protozoaire, *Toxoplasma gondii*, parasite à multiplication intracellulaire obligatoire que l'on rencontre sous tous les climats. C'est un être unicellulaire en forme de croissant, doué de mouvement mais sans appareil de propulsion. Les félins sont ses seuls hôtes définitifs, chez lesquels a lieu la reproduction sexuée dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle. Les autres animaux et l'homme sont des hôtes intermédiaires.

Vu qu'aucune étude n'a été réalisée sur la toxoplasmose dans la wilaya de Blida et afin de mieux connaître l'épidémiologie locale de cette maladie, nous avons réalisé une étude ayant pour objectif d'estimer la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes adressées au laboratoire pour un suivi sérologique.

PARTIE THEORIQUE

I- GENERALITES :

1) Historique :

- Le parasite fut découvert en 1908 par Nicolle et Manceaux chez un petit rongeur du nord tunisien le *gondii* (*Ctenodactylus gondii*) vivant en captivité à l'institut Pasteur de Tunis.

- Après Nicolle, la même année Splendore au Bresil l'isola chez le lapin en 1909.

Sur des critères morphologiques, le parasite est dénommé *Toxoplasma gondii* à partir du mot grec toxon qui signifie croissant ou arc (29).

- Le premier cas humain est décrit en 1923 par Janku à Prague qui retrouve le parasite dans des kystes rétiniens d'un enfant hydrocéphale (7).

- Wolff et Cohen en 1937 décrivent aux USA le premier cas de toxoplasmose congénitale après avoir isolé le parasite d'un nouveau-né mort d'une pneumopathie aigue (29).

- En 1948 Sabin et Feldman mettent au point le Dye test ou test de lyse Hogan aura en 1951 avancé l'hypothèse de l'origine des toxoplasmoses oculaires qui sera cuite est confirmée par les travaux de Desmont et collaborateurs en 1965.

- En 1957, mise au point de technique d'immunofluorescence indirecte par Goldman.

- Il a fallu attendre 1970 pour connaître le cycle biologique complet de la toxoplasmose et ce sont deux équipes simultanément, celle Hutchinson et collaborateurs de Frenkel et collaborateurs qui ont mis en évidence la multiplication sexuée chez le chat avec élimination des formes infestantes très résistantes les oocystes (7).

-Miller et collaborateurs en 1972, Jewell et collaborateurs, Janitschkè et Werner en 1972 misent en évidence le rôle possible d'autres félidés ; aucune autre famille animale n'à ce jour été identifié comme hôte définitif possible.

- En 1981 les trois modes de contamination de l'homme ont été décrits in utero, par consommation de viandes contaminées par des kystes ou par ingestion d'aliments souillés par des oocystes.

- A partir de 1982 le SIDA amène la toxoplasmose au premier rang des maladies opportunistes avec l'encéphalite aigue qui est la principale localisation.

- En 1983 Turner et Coll ont appliqué la technique ELISA au diagnostic de toxoplasmose oculaire (30).

2) ETUDE DU PARASITE :

A / CLASSIFICATION (TAXONOMIE) :

Toxoplasma gondii est un protiste appartenant :

-Embranchement : Protozoa

-Phylum : Apicomplexa

-Classe : Sporozoea

-Sous classe : Coccidia

-Ordre : Eucoccidia

-Sous ordre : Eimèridea

-Famille : Sarcocystidae

-Sous famille : Toxoplasmatidae

-Genre : toxoplasma

-Une seule espèce : toxoplasma gondii

B / MORPHOLOGIE :

Toxoplasma gondii existe sous trois formes différentes en fonction de l'hôte et /ou du stade de la maladie

- Le tachyzoite : ou trophozoite, forme végétative proliférative.
- Le kyste : forme de résistance tissulaire.
- l'oocyste : forme de résistance tellurique.

B-1) Le tachyzoite :

Est une forme obligatoirement intracellulaire avec affinité pour système réticulo-histiocytaire, c'est un organisme de 5 à 8 μ / 2 à 4 μ , en forme de croissant asymétrique, avec une extrémité postérieure arrondie et extrémité antérieure effilée.

Après coloration au MGG, l'examen au microscope optique montre un noyau sphérique coloré en rouge et situé dans l'extrémité arrondie, c'est un gros noyau contenant un volumineux amas de chromatine centrale (figure 01).

L'examen au microscope électronique montre que le parasite est délimité par une enveloppe, le complexe membranaire superficiel formé d'une membrane externe et un complexe membranaire interne. La paroi de la partie médiane est interrompue par le micropore (invagination punctiforme). Le complexe membranaire interne est formé de deux membranes. De nombreux organites spécifiques sont mis en évidence au microscope électronique.

- L'anneau polaire : situé à la base du conoïde, c'est une structure d'où partent 22 microtubules qui jouent un rôle dans la contractilité et mobilité de la toxoplasmose.
- Le complexe apical : situé à la partie antérieure, comprend : le conoïde, les rhoptries et micronème (7).

-Le conoïde est structure en cône, composé de 6 à 7 microtubules enroulés en spirale, le conoïde serait responsable de la pénétration dans la cellule hôte.

-Les rhoptries : sont en nombre de 10 à 20 en forme de massues, elles ont certainement une fonction sécrétoire, synthèse d'une enzyme protéolytique elles jouent un rôle dans le mécanisme de pénétration cellulaire.

-Les micronèmes : organites de petite taille en forme de bâtonnets au nombre de 50 environ qui ont certainement le même rôle que les rhoptries.

A côté de ces organites, on peut observer dans le cytoplasme.

- Une mitochondrie de grande taille et ramifiée.
- Un appareil de Golgi.
- Un réticulum endoplasmique peu abondant.
- Des granules d'amylopectine, se situant dans la partie postérieure.

Le tachyzoite est une forme très fragile, qui est rapidement détruite par :

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

Elle est douée par contre d'une grande capacité de diffusion et de reproduction.

Cette forme se reproduit par endodyogénie, reproduction asexuée dans laquelle la division commence par un arrondissement du toxoplasme, son noyau s'étire et prend une forme en U, puis il y a bourgeonnement interne de deux cellules filles. Ils présents au stade aigu de la maladie (7).

B-2) le kyste :

Le kyste est une forme de latence intra-tissulaire de 15 à 100 μ , il est sphérique dans le cerveau, allongé dans le sens des fibres dans les muscles striés.

Le kyste se développe progressivement à partir du cytoplasme de la cellule hôte et peut contenir plusieurs centaines à quelques milliers (environ 3000) bradyzoïtes.

Les bradyzoïtes ont une forme analogue aux tachyzoïtes mais ils sont plus petits et plus résistants, ils sont en état de vie ralentit. Le kyste est entouré d'une membrane épaisse élaborée par les parasites eux-mêmes, cette membrane épaisse empêche la diffusion de substances antigéniques, et peuvent persister plusieurs années, voire toute la vie, les kystes se localisent dans différents tissus, surtout dans le cerveau, l'œil, les muscles striés, le cœur et les poumons.

Cependant la rupture des kystes est toujours possible, survenant en général à l'occasion d'un affaiblissement de la défense de l'organisme, il a alors libération des parasites entraînant une reprise évolutive.

Ils sont résistants :

- Au suc gastrique.
- A une température inférieure à 60 C°.

De ce fait ils assurent un des modes de contamination par voie orale ils sont détruits par :

- ✓ la congélation.
- ✓ la cuisson par micro-ondes.
- ✓ une température de 67C pendant 3 minutes.
- ✓ la salaison.

B-3) L'oocyste :

L'oocyste est la forme de résistance dans le milieu extérieur. L'oocyste non sporulé fraîchement émis dans les excréments du chat, est une cellule arrondie de 10μ de diamètre contenant une masse granuleuse. Sur le sol il va sporuler en 1 à 5 jours à 25°C , avec une bonne oxygénation et une humidité suffisante, il sporule en 48h et donne l'oocyste sporulé qui ovoïde et mesurant 12μ de long, avec une coque résistance entourant deux sporocystes ovoïdes contenant chacun quatre sporozoites (figure02).

L'oocyste sporulé est très résistant dans le milieu extérieur.

- ✓ Plus d'une année dans un sol humide.
- ✓ Il résiste également à l'eau de javel.
- ✓ Au suc gastrique.

Il est sensible au formol et à l'ammoniaque à 0.3%.

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

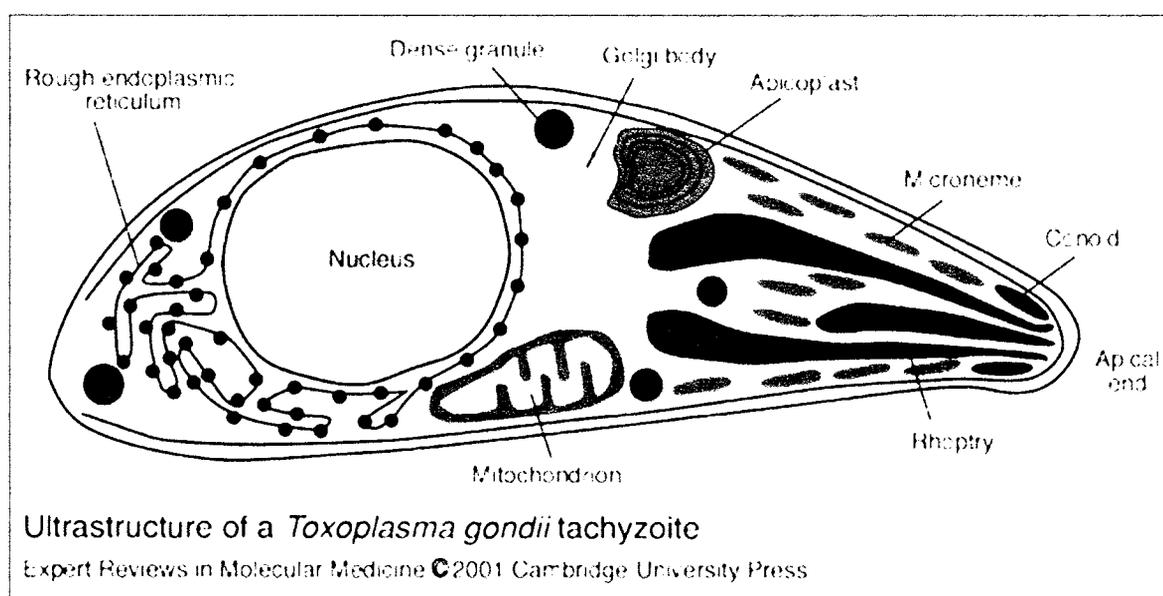


Figure 01: Culture cellulaire de *T. gondii* (tachyzoïtes, souche RH) sur fibroblastes MRC5 (x 400)

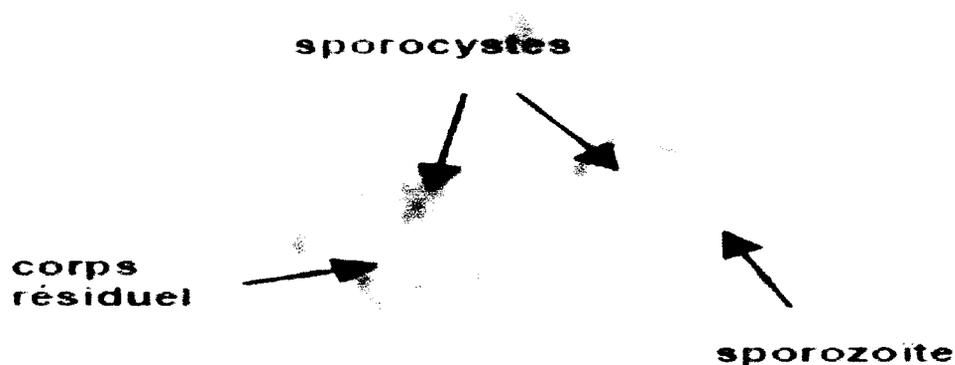


Figure 02 : Oocyste sporulé infectant (MO contraste de phase x1000)

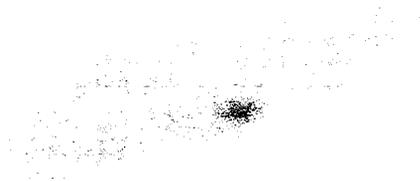


Figure 03 : kyste dans une fibre musculaire. Examen direct (MO x400)

3) LE CYCLE EVOLUTIF :

Le cycle se déroule en trois étapes :

- Première étape : chez le chat qui est l'hôte définitif, c'est la phase coccidienne.
- Deuxième étape : sur le sol ou phase libre.
- Troisième étape : chez les hôtes intermédiaire (mammifères oiseaux) c'est la phase végétative ou proliférative.

A) première étape :

C'est la phase coccidienne qui se déroule dans l'intestin grêle du chat, elle comprend deux modes de multiplication.

- Asexuée ou schizogonie.
- Sexuée ou gamogonie.

A-1) La schizogonie :

Commence après ingestion de l'oocyste mur ou du kyste par le chat, sous l'effet des phénomènes physico chimiques de la digestion, les parasites vont être libérés et vont pénétrer dans les cellules épithéliales de l'intestin grêles (surtout au niveau de l'iléon) , leur noyau va se diviser pour donner un schizonte libérant plusieurs mérozoïtes . Les mérozoïtes libérés après destruction de la cellule recommencent plusieurs fois.

A-2) La gamogonie :

Après plusieurs schizogonies, certains mérozoïtes vont se transformer en gamétocytes.

Le microgamétocyte mâle : cellule de 10μ de diamètre, divise son noyau, les masses nucléaires se répartissent à périphérie pour former de fins micro gamétocytes.

Le macrogamétocyte femelle se développe sans subir de division nucléaire et donne un seul macrogamétocyte ovoïde de 5 à 7 μ de long.

A-3) La formation de l'oocyste :

Il y a fécondation du macrogamétocyte par le microgamétocyte et formation d'un œuf ou zygote, s'entoure d'une coque épaisse pour donner l'oocyste, lequel sera éliminer encore immature dans les excréments du chat. Un seul parasite peut donner naissance à plusieurs milliers d'oocystes. La durée d'excrétion des oocystes par le chat varie de 1 à 3 semaines.

Un seul chat peut éliminer pendant toute la durée de la multiplication sexuée des centaines de milliers d'oocystes que l'animal enfouit dans le sol. Le chat est le principal hôte définitif d'autres félidés sont incriminés. L'hôte

définitif se contamine le plus souvent en chassant et en ingérant des kystes à partir rongeurs sauvages (7,29).

B) Deuxième étape ou phase libre :

L'oocyste va effectuer sa maturation à l'air libre pour donner l'oocyste sporulé. A ce stade le cycle de *Toxoplasma gondii* peut prendre deux voies différentes :

- Ingéré par un autre chat il y aura renouvellement des phases schizogoniques et gamogoniques : cycle court.
- Ingéré par un hôte intermédiaire, on parle de cycle long (7).

C) troisième étape ou phase proliférative :

Qui s'effectue chez les hôtes intermédiaires, il y a deux phases :

- une phase proliférative ou aigue.
- une phase latente avec formation de kystes.

C-1) Phase proliférative :

Après ingestion des oocystes ou des kystes, les sprozoitezs ou bradyzoites libérés dans la lumière intestinale vont traverser la paroi et gagner le système réticulo-endothéliale transportés par les macrophages, dans les cellules ,ils vont se multiplier activement par endodyogénie et vont donner plusieurs tachyzoites ou endozoites. La cellule parasité appelée pseudokyste contient 100 à 200 tachyzoites et mesure 15 à 30 μ , cette cellule éclate et libère les parasites qui pénètrent dans des cellules neuves.

C-2) formation de kystes chez l'hôte intermédiaire :

Après un certain nombre de cycles de prolifération, l'apparition des phénomènes immunitaires, détermine un ralentissement de la multiplication et aboutit à la formation de vrais kystes.

La formation de kystes ou viscères parasités est responsable de la contamination du chat, le cycle est alors fermé, elle permet aussi l'infection directe de nouveaux hôte intermédiaires (carnivores et omnivore).

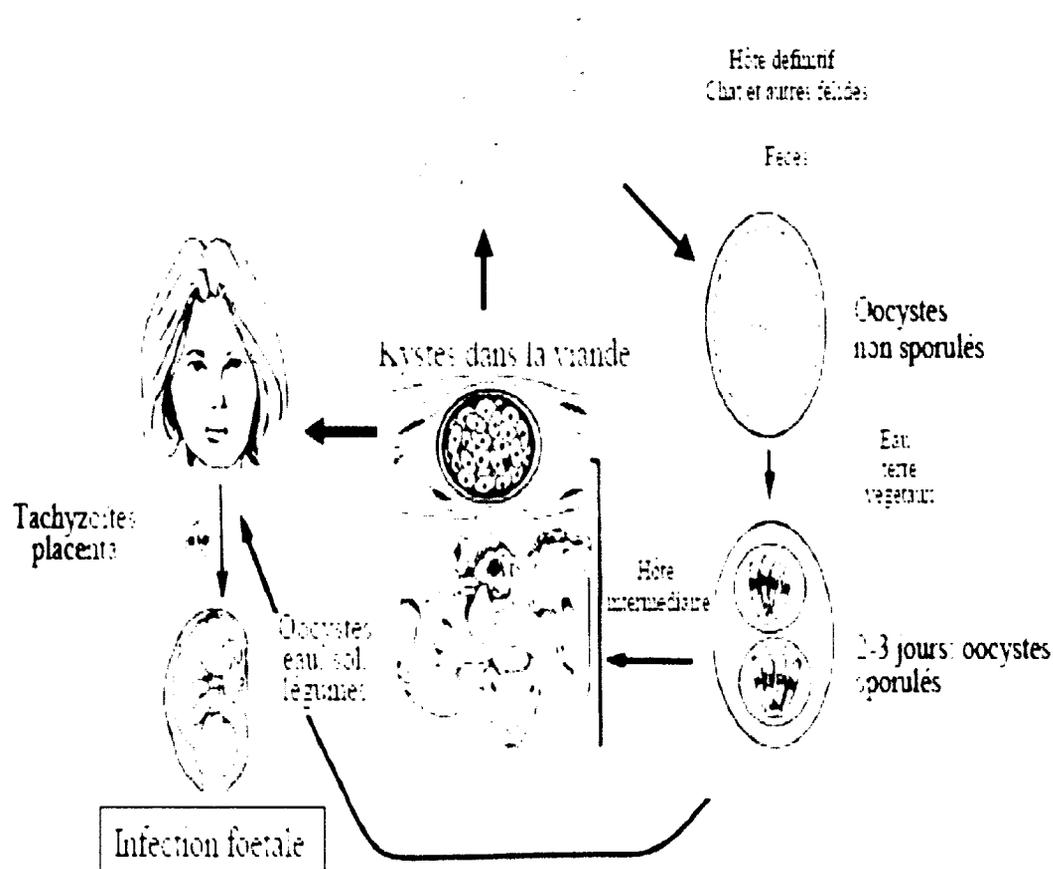


Figure 04 : Schéma du cycle de *Toxoplasma gondii* (d'après Dubey et Beatty 1988).

4) MODE DE CONTAMINATION :

Toxoplasma gondii peut être transmis sous trois formes :

Le kyste, l'oocyste et le tachyzoite (7).

A) **Les kystes** : Sont transmis

- ❖ Par ingestion de viande mal cuite contenant des kystes de *Toxoplasma gondii* ou par simple contact des mains ou des ustensiles de cuisine avec la viande crue.
- ❖ Par les greffes d'organes contenant des kystes (transplantation cardiaque et pulmonaire surtout).

B) **Les oocystes** : Sont transmis :

- ❖ Par les mains souillées de terre contaminée.
- ❖ Par le légume e fruits mal lavés.
- ❖ Contact avec un chat infesté.
- ❖ Par géophagie.

C) **Forme végétative** : Se transmet de la mère ou fœtus par voie transplacentaire et peut survenir chez une femme enceinte qui fait primo-infection toxoplasmique.

D) **reinfection endogène** : le déficit en lymphocyte T permet la reviviscence des kystes intra tissulaires quiescent par transformation des bradyzoites en tachyzoites qui se multiplient localement et circulent à nouveau dans le sang.

5) **PROPRIETES BIOLOGIQUES DU PARASITE** :

A) **STRUCTURE BIOCHIMIQUE DE TOXOPLASMA GONDII** :

Toxoplasma gondii est une véritable mosaïque antigénique, l'électrophorèse bidimensionnelle a permis d'observer plus d'un millier de molécules dont une trentaine ont été caractérisées. C'est le stade tachyzoite qui est mieux connu.

Quatre (4) molécules majeures ont identifiées à la structure du parasite.

- La protéine P30 (30 Kda) est la plus abondante constituant 5 % des protéines totales.

- Les autres .P22, P35, P43.

D'autres antigènes ont été identifiés au niveau des organites intra cellulaire du complexe apical (7, 29).

Les rhoptries et les micronemes : P55, P24, P28, P39.

De nombreuses molécules sont spécifiques d'un stade :

- Pour le stade tachyzoite : les protéines P22, P30, P35.
- Pour le stade bradyzoite : les protéines P18, P21, P34, P38.
- Pour le stade sporozoite : les protéines P25, P67 (7 ,29).

Les antigènes métaboliques ou excreted -secreted Antigen (ESA) sont sécrétés par le parasite et constituant la majorité des antigènes circulants (90%).

Parmi ces molécules (34), pénétration Enhancing Factor (EPF) est une hyaluronidase qui participe à la pénétration du tachyzoite dans la cellule hôte.

D'autres protéines P23 et P28 jouent un rôle dans l'immunité au cours de la toxoplasmose chronique. Les tachyzoites et les bradyzoites sécrètent des ESA ayant des profils électrophorétiques différents mais possédant néanmoins quelques épitopes communs.

Des variations moléculaires entre souches de *Toxoplasma gondii* ont été décrites mais elles ne semblent pas concerner les molécules utilisées pour le sérodiagnostic (P30). Ces modifications pourraient avoir un lien avec les différences de virulence observées entre les nombreuses souches du parasite.

B) VIRULENCE DES SOUCHES :

Une soixantaine de souches de *Toxoplasma gondii* isolées dans les laboratoires par passage sur l'animal ou en culture de cellules, puis stockées par cryoconservation, sont actuellement répertoriées. Parmi elles 35 isolats ont fait l'objet d'études comparées, isoenzymatique et biologiques.

Les souches virulentes telle que la souche La ou la souche KB sont caractérisées par le fait qu'elles tuent les souris en moins de 10 jours, après inoculation par voie intrapéritonéale, avec production d'une ascite contenant de nombreuses cellules libérant des tachyzoïtes.

Les souches chroniques sont kystogènes et elles permettent telle la souche Prugniaud, une survie prolongée de la souris en l'absence de toute symptomatologie.

6) FACTEUR DE RIQUE :

Plusieurs études épidémiologiques 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, la possession d'un chat n'a pas été considérée comme un facteur de risque dans plusieurs études. L'origine alimentaire est également retrouvée dans la majorité des épisodes de cas groupés de toxoplasmose avec une origine d'infection commune (viande le plus souvent).

Malgré ces informations concordantes sur le risque lié à l'alimentation, la part respective des différents types d'aliments, ou de l'environnement, dans l'infection humaine ne peut pas actuellement être précisée.

7) Prévalence de la toxoplasmose :

La prévalence sérologique est extrêmement variable à travers le monde.

En France et dans les pays d'Europe centrale la prévalence varie de 40 à 60 % en moyenne, en sachant que la prévalence augmente régulièrement chaque année par tranche d'âge de 1%. La prévalence dans les pays d'Europe du nord est inférieure à 20%. Cette différence s'explique essentiellement par la différence des comportements alimentaires. Dans les pays chauds près de 90 %, tandis que dans des pays désertiques ou semi-arides, comme le Mali ou le Niger la prévalence dans la population ne dépasse pas les 20 %.

II) PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION :

Chez un sujet immunocompétent, la première phase de dissémination et de multiplication du parasite dans l'organisme dure environ deux semaines. Ce sont donc deux semaines qui s'écoulent avant que les réponses immunitaires de l'hôte se mettent en place et deviennent effectives, et au cours desquelles le fœtus peut être infecté.

Dans la deuxième phase de l'infection, les anticorps spécifiques produits permettent la lyse du parasite lorsqu'il est extracellulaire. Le nombre de tachyzoïtes libres diminue, mais la multiplication intracellulaire continue.

Enfin, dans la dernière phase de l'infection, ou phase chronique, le parasite va s'enkyster dans les tissus, préférentiellement dans les tissus pauvres en anticorps (système nerveux central, rétine, muscle), ayant toléré plus longtemps la présence du parasite et sa multiplication. Les bradyzoïtes se multiplient lentement à l'intérieur des kystes, qui vont persister indéfiniment (1, 4, 6).

1) Mécanismes immunitaires :

A) Immunité cellulaire :

Elle est le facteur majeur de résistance dans la lutte contre le toxoplasme et fait intervenir les LT, les macrophages et les cellules Naturel killer (NK).

A-1) Lymphocyte T :

La proportion de lymphocytes T auxiliaires de phénotype CD4 et cytotoxique de phénotype CD8 varie au cours de la toxoplasmose. Les CD8 prédominent en phase aiguë alors que les CD4 sont plus nombreux à la phase chronique de la maladie. Les CD4 activés par certains antigènes parasitaires (P30 et ESA) essentiellement interviennent par trois mécanismes :

- ❖ Coopération avec les lymphocytes B, pour favoriser la production d'anticorps.
- ❖ Production d'interleukine 2(IL2), qui permet la prolifération des cellules cytotoxiques.
- ❖ Sécrétion d'interféron gamma (IFN) agissant sur les macrophages.

Les CD8 agissent principalement dans la réponse immunitaire protectrice anti toxoplasmique.

- Par lyse directe des cellules infectées.
- Par sécrétion d'IFN (mécanisme plus important) (34).

A-2) Les macrophages :

Ils constituent la cible privilégiée de la multiplication des toxoplasmes.

Leur stimulation par l'IFN leur permet de détruire les tachyzoites intra cellulaire ou de limiter leur multiplication grâce à des mécanismes, oxygènodépendants ou non.

L'immunité cellulaire au cours de toxoplasmose peut se résumer ainsi :

- L'activation des CD4 par les antigènes parasitaires induit la prolifération des CD8 par l'intermédiaire de l'IL2.
- Les CD8 activés produisent de l'IFN qui va stimuler l'activité parasitologique des macrophages.

L'IFN γ est la principale cytokine impliquée, aussi bien dans la résistance contre une nouvelle infestation que dans le contrôle de l'infection chronique. Le lymphocyte CD8 représente la principale cellule effectrice.

Une réaction toxoplasmique expérimentale peut être induite chez la souris par injection d'anticorps anti IFN γ anti CD8 alors que la déplétion en CD4 ne permet pas de lever l'immunité.

Au cours de l'infection par le VIH la rechute d'infection toxoplasmique chronique serait d'avantage liée à une défection des CD8 qu'à une déficience des CD4. Dans la toxoplasmose chronique le système immunitaire est stimulé de façon permanente par les bradyzoïtes.

D'autres facteurs pourraient intervenir dans l'entretien de cette immunité.

La P30 est exprimé uniquement à la surface des tachyzoïtes et les anticorps dirigés contre cette protéine membranaire persiste à la phase chronique de la maladie ceci pourrait s'expliquer par la circulation à faible taux, des tachyzoïtes issus de la transformation des bradyzoïtes. Ces parasites chez un sujet immunocompétent entretiendraient la stimulation du système immunitaire et seraient éliminés. Il serait également à l'origine de formation de nouveaux kystes asymptomatiques.

A l'opposé l'altération du système immunitaire liée notamment à l'infection par le VIH ne permettrait plus le contrôle de ces différents phénomènes, laissant l'organisme en proie à une multiplication intense de tachyzoïtes (parasitémie alors détectable) et à un reprise évolutive d'une toxoplasmose chronique (34,35), n'est efficace que lorsque l'épreuve est réalisée avec souche de toxoplasmes de faible virulence.

L'immunisation avec les antigènes excrétés-sécrétés par les tachyzoïtes (ESA) était également capable d'induire une protection chez des rats malades éprouvés avec la souche de forte virulence.

Les souris immunisés avec la protéine majeure de surface du tachyzoïte (P30) et éprouvées avec des tachyzoïtes de la souche C. cette molécule est présenté sous forme liposome d'ISCOM (immunostimulating complexe) .Une protection efficace des animaux vaccinés est obtenue (34).

B) Immunité humorale :

L'immunité humorale devient effective à la deuxième phase de l'infection toxoplasmique. L'organisme synthétise des anticorps des différents isotypes (IgM, IgG, IgA) spécifiques dirigés contre les antigènes du parasite.

Ces anticorps sont capables de lyser les tachyzoïtes extracellulaires, mais n'atteindront pas ceux qui sont intracellulaires et qui continuent de progresser. Ils vont donc limiter l'infection mais ne peuvent pas la stopper complètement, du fait de la localisation intracellulaire du parasite.

2) Évolution des anticorps :

A) Les IgM :

Ce sont les premiers anticorps synthétisés au cours de la primo-infection toxoplasmique. Ces immunoglobulines sont produites dès la première semaine, 8 à 10 jours après la contamination. Elles vont augmenter pendant le mois suivant, puis diminuer plus lentement, mais vont tout de même persister pendant une période variable selon les individus. Les IgM vont être largement détectées au-delà du stade aiguë de l'infection, très souvent encore un an après la contamination (4, 6, 5, 19, 22, 33, 36).

B) Les IgG :

Ce sont tout d'abord des IgG dirigées contre la membrane parasitaire qui sont synthétisées, elles sont détectées environ une semaine après les IgM. Elles vont augmenter pour atteindre un taux maximal en deux mois. La persistance de taux élevés peut durer quelques mois puis ces taux vont ensuite diminuer après le 6^{ème} mois.

Les IgG dirigées contre les antigènes solubles du parasite ne sont détectées que secondairement, jusqu'à deux mois après la contamination, et elles n'atteignent leur maximum que plus tardivement, d'où une cinétique des IgG en

plateau pendant plusieurs mois suite à l'infection parasitaire, suivie d'une diminution et d'une persistance de ce taux faible (4, 5, 22, 33, 36).

C) Les IgA :

Leur cinétique est proches de celle des IgG dans le premier mois, elles atteignent des titres maximaux entre deux et trois mois post-contamination et vont diminuer puis disparaître plus rapidement que les IgM. Leur recherche n'est pas systématique en matière de diagnostic, du fait de leur présence inconstante, mais peut être intéressante pour différencier une infection aigue d'une infection chronique (4, 5, 22, 33, 36).

Dans la figure 3 sont présentées les courbes d'évolution des anticorps IgM, IgG et IgA au cours d'une primo-infection toxoplasmique.

Figure 05 : Schéma théorique de la cinétique des anticorps IgG, IgM et IgA au cours d'une toxoplasmose évolutive.

III. Manifestations cliniques :

1) Toxoplasmose acquise :

A) Chez l'immunocompétent :

Pour la personne immunocompétente, l'infection toxoplasmique primaire est habituellement asymptomatique (80% à 90%) (35). En cas de maladie aiguë le tableau clinique est non spécifique, d'intensité faible à modérée, durant quelques semaines à quelques mois. Des adénopathies isolées ou multiples constituent l'élément prépondérant de l'épisode infectieux. Les ganglions sont fermés, peu volumineux (3cm), non sensibles et non suppurés. Les chaînes cervicales sont le plus souvent touchées. Une asthénie, des myalgies, parfois un exanthème fugace, de la fièvre, une hépato-splénomégalie et une lymphocytose atypique (inférieure à 10%) complètent parfois le tableau (1, 17).

L'encéphalite, la myocardite sont des complications rarement décrites. La chorioretinite du jeune adulte ne fait habituellement pas partie des complications décrites à la suite d'une toxoplasmose aiguë. Elle est consécutive à une infection congénitale. En cas d'infection primaire, la femme enceinte n'y fait pas exception. Elle présentera un tableau comparable à celui que nous avons décrit chez l'hôte normal, c'est-à-dire non spécifique et plus souvent qu'autrement asymptomatique. Tout au plus, en appliquant une surveillance serrée, est-il possible d'espérer retrouver des symptômes chez 40% des personnes infectées ? (36). En dehors d'une surveillance spécifique c'est plutôt 90% des infections qui passeront inaperçues s'installera par la suite un état de porteur chronique. Cette forme latente est généralement définitive (13,37).

B) Chez l'immunodéprimé :

Une altération des défenses immunitaires prédispose à une éventuelle réactivation de l'infection toxoplasmique. Dans le cas de la transplantation cardiaque, La survenue d'une encéphalite, d'une myocardite ou d'une

choriorétinite est reliée à l'administration d'une médication immunosuppressive adjuvante. Ces manifestations cliniques, auxquelles s'ajoute la pneumonie, représentent plus de 50% des complications secondaires à une réactivation d'une toxoplasmose en situation d'immunosuppression iatrogène. Ces dernières années ont connu l'émergence d'un deuxième groupe atteint. Les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine *HIV* sont avérés particulièrement vulnérables. En effet, la toxoplasmose cérébrale, forme classique de présentation du Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise (SIDA), est devenue rapidement la principale cause des lésions cérébrales localisées. Le fœtus constitue la troisième population à risque de présenter des séquelles néfastes d'une infection à *T. gondii* (18, 25, 38, 40, 45).

2) Toxoplasmose congénitale :

Les manifestations cliniques de la toxoplasmose congénitale couvrent un large éventail. Elle peut être d'emblée symptomatique à la naissance, jusqu'à compromettre la survie du nouveau-né, ou être totalement asymptomatique mais éventuellement responsable d'anomalies se développant au cours des mois ou des années subséquentes. La précocité et la sévérité de l'infection initiale sont des déterminants majeurs de l'intensité et de la diversité de l'atteinte congénitale.

A) Tableau classique de la toxoplasmose congénitale :

La chorioretinite, l'hydrocéphalie et les calcifications intracrâniennes composent la triade classique décrite initialement par Wolf et al. . Quelques années plus tard, Sabin complète cette description en précisant qu'à la microcéphalie ou l'hydrocéphalie s'ajoute un retard psychomoteur comme quatrième élément. C'est à cette tétrade que font référence les descriptions ultérieures de Feldman, Bronstein, Dubey et Beattie (8, 14, 16, 39, 42).

B) Infection congénitale symptomatique ou précoce :

Moins de 30% des bébés infectés seront symptomatiques in utero ou à la naissance. Le danger qu'un fœtus ou un nouveau-né soit atteint d'une infection symptomatique dépend de la période de transmission durant la grossesse. Ce risque est maximum entre la 10^{ème} et les 24^{ème} semaines de gestation. La probabilité d'une transmission augmente mais la gravité de l'infection diminue. Ainsi, une parasitémie précoce et sévère peut causer une mort in utero, un avortement spontané, la prématurité ou un enfant asymptomatique à la naissance avec risque de décès ou de séquelles permanentes. Nous devons avoir sensibilisé à la diversité des symptômes et des signes présents chez l'enfant en bas âge. L'absence d'un traitement efficace à cette époque lui aura permis d'observer l'histoire naturelle de la forme sévère de cette maladie, avec atteinte neurologique avant l'âge d'un an, chorioretinite, la splénomégalie, l'anémie et les anomalies du Liquide céphalo-rachidien. Des convulsions, des calcifications intracrâniennes, de l'hydrocéphalie ou de la microcéphalie caractérisaient l'atteinte neurologique. Dans l'infection généralisée, c'est l'atteinte du système réticuloendothélial qui prime par une lymphadénopathie généralisée, une hépatomégalie et une splénomégalie. Des vomissements, de la diarrhée, de l'hypothermie, une éruption cutanée, une pneumonite, une éosinophilie et des saignements anormaux faisaient aussi parti du tableau (2, 12, 15, 32, 43).

C) Infection congénitale asymptomatique ou tardive :

De 70% à plus de 80% des nouveau-nés infectés sont asymptomatiques à la naissance. Dans une première étude portant sur une cohorte de 12 enfants suivis pendant cinq ans, Koppe et al. Concluaient à l'innocuité d'une infection congénitale asymptomatique. La surveillance s'est poursuivie durant une période de 20 ans pour 11 d'entre eux. Un traitement initial de quelques semaines, considéré aujourd'hui comme nettement insuffisant, ne devrait pas avoir modifié le cours naturel de la maladie pour les cinq enfants qui l'ont reçu. Du groupe, deux sont restés sans séquelles (2, 24, 25).

Tous les autres (82%) ont présenté une chorioretinite uni ou bilatérale. L'atteinte fut jugée sévère dans sept cas (64%); trois patients développèrent une cécité unilatérale alors que quatre autres présentèrent une diminution unilatérale importante de leur vision. Les cinq enfants qui n'ont pas été traités ont présenté une atteinte neurologique et, deux ans plus tard, une diminution moyenne du quotient intellectuel (QI) de 17 points, comparativement au groupe traité. Une chorioretinite a été diagnostiquée chez deux enfants. Un des deux groupes évalués par Wilson et al. est constitué d'enfants nés asymptomatiques (18, 40, 43).

Une fois de plus, le pronostic est réservé. En effet, 85% (11/13) des enfants ont présentés des séquelles : cinq retards psychomoteurs dont un sévère, 11 cas de chorioretinite causant trois pertes de vision unilatérale et enfin trois cas de surdité. Les six personnes évaluées de façon séquentielle durant une période moyenne de cinq ans et demie souffraient d'une diminution de leur QI. A partir d'une cohorte de près de vingt-trois milles (23 000) couples mère-enfants observés pendant sept ans, Sever et *al.* ont calculé que le risque de surdité double en présence d'un titre élevé d'anticorps (1/256) contre le toxoplasme (52). De la même façon, ils observent une augmentation de 60% des cas de microcéphalie et de 30% de QI abaissé (< 70). D'autres études reconnaissent aux enfants une évolution beaucoup plus favorable dans ce contexte.

Les anomalies identifiées touchaient essentiellement l'œil et les séquelles seraient absentes ou mineures. Il est à noter cependant que la période de suivi ne dépasse pas 11 ans et que tous les enfants ont reçu un traitement médical adéquat. Une plus longue période d'observation aurait-elle permis d'identifier d'autres complications ? Le traitement a-t-il éliminé le risque que représente cette infection pour l'enfant ? Il semble tout de même établi, du moins en l'absence de traitement, qu'une infection congénitale asymptomatique à la naissance recèle un potentiel pathogène non négligeable et qui justifie surveillance et traitement.

IV) Diagnostic biologique :

Suivant le contexte clinique, 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. Les techniques basées sur l'immunité cellulaire n'ont pas d'applications diagnostiques courantes. Nous exposerons successivement les principales techniques utilisées puis leurs applications dans différentes situations de diagnostic chez l'homme.

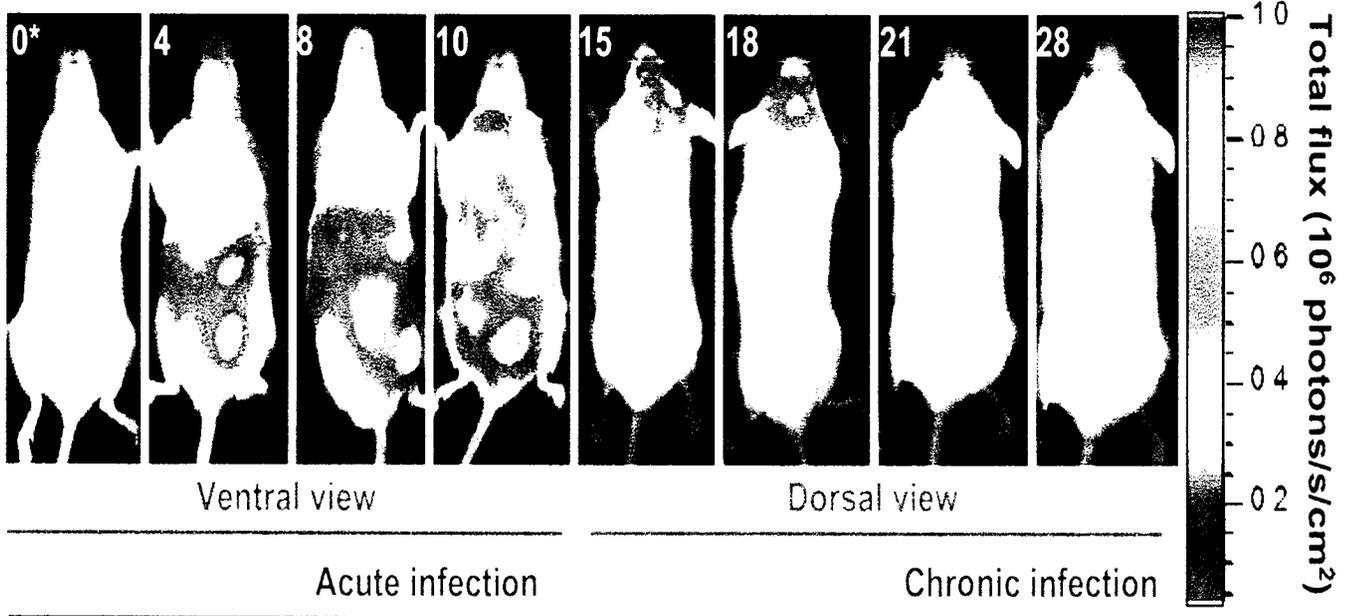
1) Diagnostic parasitologique:

A) Examen direct:

La recherche de tachyzoite ou de kyste sur frottis sanguin ou apposition est possible après coloration au May Grunwald Giemsa (MGG), immunofluorescence ou immunocytochimie, mais la détection des parasites est difficile du fait de la faible parasitémie.

B) Inoculation à la souris :

Cette technique demeure aujourd'hui une technique de référence pour isoler les toxoplasmes viables. Après inoculation des prélèvements pathologiques, les souris infectées développent rarement des signes cliniques (figure 06). Leur infection, témoin de la présence de toxoplasmes dans le produit inoculé, ne peut le plus souvent être détectée qu'après 3 à 4 semaines par la mise en évidence d'une synthèse d'anticorps et confirmée par la présence de kystes dans leurs cerveaux. L'inoculation à la souris fournit donc des résultats tardifs, mais elle conserve des avantages majeurs : une bonne sensibilité, une spécificité de 100%, une confirmation objective des résultats de la biologie moléculaire, voir une complémentarité des résultats de la PCR notamment lorsque celle-ci détecte des inhibiteurs de la réaction. En outre, elle permet l'isolement des souches pour une caractérisation ultérieure (1).



* Days post-infection

Figure06 : inoculation à la souris

La culture cellulaire est habituellement effectuée sur des cellules fibroblastiques (type MRC5), mais d'autres types cellulaires peuvent être employés (Hela, THP1, TG180, etc.). Recherche du toxoplasme en culture cellulaire est une technique relativement rapide (3 à 5 jours au minimum) mais sa sensibilité est inférieure à celle de l'inoculation à la souris et de la PCR. Cette technique est actuellement abandonnée au profit des techniques de biologie moléculaire (1).

C) Biologie moléculaire :

Des progrès considérables en matière de diagnostic de la toxoplasmose ont été faits avec la PCR et son application dans divers prélèvements (sang, liquide amniotique, LCR, LBA, humeur aqueuse, etc.). Cette technique comporte un certain nombre de difficultés techniques et de limites, encore mal définies. Chaque laboratoire applique sa propre technique : amplification du gène B1 (gène répété 35 fois dans le génome de toxoplasme permettant d'augmenter la sensibilité de la détection, amplification du gène SAG1 (codant pour antigène majeur du toxoplasme), très spécifique mais dont la présence dans le génome

sous forme d'une copie unique est à l'origine d'une moindre sensibilité ; d'autres gènes à copies multiples sont utilisés comme l'ADN ribosomal 18S et la séquence AF146527. Actuellement, la PCR en temps réel se développe dans les laboratoires et permet la quantification de l'ADN présent dans les échantillons par comparaison avec une gamme étalon.

Les applications de la PCR pour le diagnostic d'une infection toxoplasmiques concernent principalement le diagnostic anténatal et le diagnostic de toxoplasme chez les patients immunodéprimés. En revanche, elle n'a pas d'indication dans le cadre de la toxoplasmose chez le patient immunocompétent, sauf dans de rares exceptions (1, 21, 28).

2) Diagnostic sérologique :

Les techniques sérologiques, appliquées à la recherche des anticorps spécifiques dans le sérum, le LCR ou l'humeur aqueuse sont nombreuses et chacune présente ses avantages et ses inconvénients. Leurs conditions d'utilisation pour le diagnostic, le dépistage ou le suivi anténatal font l'objet de dispositions légales, portant sur la tarification des examens (nomenclature des actes de biologie médicale) et sur leurs associations notamment pour la femme enceinte.

A) Techniques quantitatives de première intention :

La plus part des laboratoires utilisent maintenant en routine des troupes commercialisées pour des réactions immunoenzymatiques (ELISA) (figure 07) ou d'immunochemiluminescence. Ces troupes sont standardisées et offrent des réactifs de qualité pour la quantification des anticorps IgG, IgM ou IgA. Mais d'autres techniques restent indispensables pour répondre à certaines difficultés de l'interprétation sérologique toxoplasmique : contrôle de sérologies à des taux faibles, datation de l'infection, problème des IgM naturelles et des IgM persistantes, diagnostic de la toxoplasmose congénitale chez l'enfant.

L'association de plusieurs techniques est souvent nécessaire dans ces cas difficiles (1).

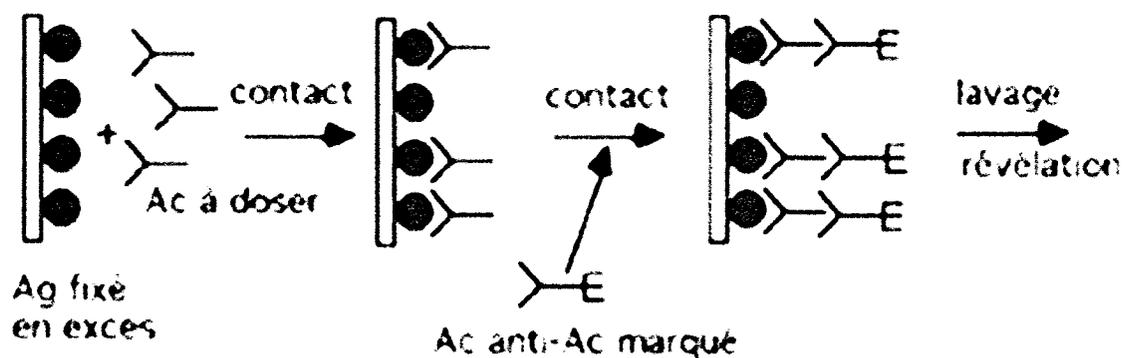


Figure07 : ELISA indirecte

Pour la détection des IgG, l'immunofluorescence indirect (figure08) et le test de lyse ou dey-test présentent l'avantage d'une grande spécificité et d'une détection des IgG plus précoce qu'en ELISA après une séroconversion ; l'agglutination directe de haute sensibilité (ADHS) est particulièrement intéressante pour les sérums avec des taux faibles d'anticorps IgG.



Figure08 : immunofluorescence indirect

Pour les IgM certaines techniques comme l'immunofluorescence indirecte ne les détecte généralement que pendant les 2 à 3 premiers mois après l'infection alors que les techniques d'immunocapture, particulièrement l'Immuno-Sorbent Agglutination Assay ou ISAGA, peuvent retrouver des IgM en moyenne 1 an après l'infection. Aucune technique de détection des IgM n'échappe à la possibilité de faux positifs par la mise en évidence d'anticorps de la classe des IgM dirigés contre des épitopes communs au toxoplasme et à d'autres substances encore non identifiées. La détection des IgA et IgE repose aussi sur des techniques d'immunocapture ; leur cinétique est différente de celle des IgM avec généralement une apparition plus précoce (cas des IgG) et une durée de détection plus courte de l'ordre de 4 à 6 mois environ par immunocapture. Cependant il existe de nombreuses variations individuelles pour ces isotypes (1).

B) Techniques complémentaires :

Plusieurs autres techniques sont proposées pour l'analyse qualitative des anticorps, permettant de dater une infection et de mieux caractériser une réponse immunitaire dans des milieux biologiques différents.

La mesure de l'avidité des IgG par méthode immunoenzymatique est utilisée pour distinguer une toxoplasmose récente d'une toxoplasmose chronique, dans le cas où les techniques de première intention ne permettent pas de trancher (en présence d'IgM ou quand les IgG sont présentes à un titre > 150 UI/m). Cette distinction est possible car l'avidité des IgG pour les antigènes augmente au cours d'une infection. Actuellement les méthodes les plus fréquemment employées sont basées sur une modification des techniques ELISA utilisées pour la détection des anticorps IgG (1).

Le western blot ou immunoblot, n'est pas indiqué dans la sérologie courante chez le patient immunocompétent. Cette technique est intéressante pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale. La comparaison des profils

d'anticorps IgG et IgM chez la mère et chez l'enfant permet de mettre en évidence des anticorps néo-synthétisés chez le nouveau-né lorsqu'il est infecté. Elle est également utilisée pour le diagnostic de la toxoplasmose oculaire par l'analyse comparative de la réponse anticorps dans l'humeur aqueuse et le sérum. La technique ELIFA (Enzyme Linked Immuno-Filtration Assay) est également utilisée pour l'étude comparative de plusieurs échantillons appariés (figure09), par exemple: mère/enfant, mère/cordon, sérum de l'enfant à différentes dates : elle permet d'établir des profils immunologiques comparés (PIC-ELIFA) et d'identifier des néo-anticorps synthétisés chez le nouveau-né infecté (1).



Figure09 : La technique ELIFA

La détermination de la charge immunitaire consiste à quantifier la part relative des anticorps spécifiques par rapport à la quantité totale d'IgG. Elle est utilisée pour comparer la production d'anticorps entre différents liquides biologiques (sérum, humeur aqueuse, LCR).

3) Conduite du diagnostic de la toxoplasmose :

A) Diagnostic de la toxoplasmose de l'adulte (en dehors de la grossesse ou d'un contexte d'immunodépression) :

Le diagnostic est uniquement sérologique. Le titrage des IgG et des IgM spécifiques permet de définir le statut immunitaire du patient (séropositif ou séronégatif) et éventuellement d'estimer la date de la contamination. Les techniques complémentaires (immunoblot, avidité) et la recherche du parasite ne sont pas justifiées dans ce contexte.

B) Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte :

La sérologie de toxoplasmose a deux applications principales chez la femme enceinte:

- Définir son statut immunitaire et assurer une surveillance sérologique en cas de séronégativité. Ceci repose sur un titrage des anticorps IgG et IgM. L'absence d'immunité se traduit par l'absence d'anticorps spécifiques IgG. Une immunité ancienne se traduit par des taux faibles et stables d'IgG en l'absence d'IgM spécifiques.

- Etablir le diagnostic d'une toxoplasmose acquise en cours de la grossesse. Dans ce cas, la datation de la contamination est essentielle pour apprécier le risque de toxoplasmose congénitale. Ceci est possible grâce à la sérologie en tenant compte de la présence ou non d'anticorps IgM, IgA (voire IgE), de la variation et de la valeur des titres des anticorps IgG entre deux prélèvements distants d'au moins 15 jours à 3 semaines. Le diagnostic de certitude d'une toxoplasmose récente est porté sur la constatation d'une séroconversion, ou de l'ascension significative des titres d'IgG sur deux prélèvements associés à la présence d'IgM et éventuellement d'autres marqueurs d'infection récente (IgA/IgE), à condition que le titrage soit effectué dans le même laboratoire, par la même technique et dans la même série de tests. Pour

dater l'infection, certains laboratoires disposent d'une technique reposant sur la différence dans les titres d'agglutination de toxoplasmes ayant subi des traitements différents (trypsine : ADHS ou méthanol : agglutination AC; cette technique n'est pas commercialisée. La détermination de l'avidité des anticorps IgG est très utile lorsque sont détectés des IgG et des IgM sur un premier sérum prélevé vers 2 à 3 mois de grossesse, en permettant dans un grand nombre de cas de conclure au caractère anté-conceptionnel ou non de l'infection. 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. Certains individus conservent cependant des index d'avidité bas lors des infections chroniques. Ainsi, l'observation d'un index bas ne permet pas d'exclure une infection récente, mais un index élevé signe une infection ancienne (1,3,11).

C) Diagnostic de la toxoplasmose congénitale :

Il peut être fait en période anténatale, à la naissance et par un suivi de l'enfant.

C-1) Diagnostic anténatal :

Le diagnostic anténatal sera proposé en cas de séroconversion maternelle ou de suspicion d'infection survenue en cours de la grossesse. Une surveillance échographique mensuelle est pratiquée à la recherche de signes évocateurs de toxoplasmose congénitale: dilatation des ventricules cérébraux, hépatomégalie fœtale, ascite fœtale, calcifications intracrâniennes. Les signes échographiques sont d'autant plus fréquents et importants que l'infection est survenue précocement. En cas de doute sur l'interprétation des images échographiques, l'IRM peut être une aide au diagnostic. L'absence d'anomalies échographiques ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic de toxoplasmose congénitale et des anomalies peuvent apparaître même tardivement, justifiant ce rythme mensuel de surveillance.

L'amniocentèse a constitué un progrès considérable dans le diagnostic anténatal de la toxoplasmose congénitale. Le prélèvement de liquide amniotique (de 10 à 20 ml) peut être réalisé à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée, avec un risque faible d'incident (environ 0,5%). Il est recommandé de le pratiquer au moins 4 semaines après la date estimée de l'infection maternelle pour éviter les faux négatifs dus à un retard dans la transmission du toxoplasme de la mère au fœtus. Sur ce prélèvement il est recommandé d'effectuer la recherche d'ADN toxoplasmique par PCR (avec un délai de réponse de 2 à 3 jours) et d'y associer systématiquement l'inoculation à la souris (délai 4-6 semaines), qui reste l'examen de référence confirmant le résultat de la PCR. L'association des 2 techniques permet d'obtenir une sensibilité de l'ordre de 80% et d'isoler la souche de toxoplasme. L'existence de faux négatifs (liés notamment à des transmissions tardives du toxoplasme de la mère à l'enfant) justifie la surveillance de tout enfant à risque. Lorsque la contamination a lieu en fin de grossesse, certaines équipes préfèrent déclencher l'accouchement pour effectuer un diagnostic néonatal précoce (1,23).

C-2) Diagnostic néonatal :

A la naissance, les prélèvements à effectuer systématiquement comprennent : d'une part, un fragment de placenta et du sang du cordon prélevé sur anticoagulant pour la mise en évidence du toxoplasme et d'autre part, du sang de l'enfant et du sang de la mère pour la détection d'une synthèse d'anticorps spécifiques. Le volume de placenta à prélever doit être suffisamment important pour assurer une bonne sensibilité de l'examen : un volume de 100 à 200 g est recommandé. Les diverses techniques de recherche du toxoplasme (PCR, inoculation à la souris) peuvent être appliquées à ce prélèvement. La sensibilité de la détection du toxoplasme dans le placenta pour le diagnostic de toxoplasmose congénitale est de l'ordre de 60 à 70%, elle diminue à 25% lorsque les enfants ont été traités in utero par l'association pyriméthamine + sulfamides.

Le diagnostic immunologique repose sur la détection d'anticorps synthétisés par l'enfant, témoin de son contact avec l'antigène toxoplasmique au cours de la vie intra-utérine. Les anticorps de classe IgM ou IgA ne traversant pas la barrière placentaire, contrairement aux anticorps IgG ; ils sont les meilleurs témoins de l'infection congénitale. Leur recherche doit reposer sur des techniques très sensibles basées sur le principe de l'immunocapture. La sensibilité de détection de ces isotypes est dépendante de la date de contamination maternelle. Généralement, la performance de détection des IgA paraît supérieure à celle des IgM (aux alentours de 70% et 65%, respectivement) (1,4).

La recherche des IgG spécifiques néo-synthétisés par l'enfant repose sur des techniques qualitatives d'immunoblot ou d'ELIFA avec comparaison des profils d'anticorps IgG de la mère et de l'enfant. Ces 2 techniques peuvent être aussi appliquées à la détection des IgM ou des IgA, voire des IgE. Elles ont une sensibilité supérieure aux techniques classiques. En combinant les techniques détectant les différents isotypes spécifiques, le diagnostic de toxoplasmose congénitale est porté dans 96 à 98% des cas au cours des trois premiers mois de vie (1).

La comparaison de la charge immunitaire sérique du nouveau-né et de celle de sa mère permet également le diagnostic lorsque la charge immunitaire chez l'enfant est significativement supérieure (3 à 4 fois) à celle de la mère.

C-3) Diagnostic postnatal :

Même en cas de négativité du diagnostic à la naissance, la surveillance sérologique de l'enfant est poursuivie. Les éléments en fonction d'une toxoplasmose congénitale seront alors :

1) l'apparition d'IgG spécifiques néo-synthétisés par l'enfant (de façon qualitative par immunoblot ou ELIFA, ou quantitative par comparaison des charges immunitaires) .

2) l'ascension ou l'absence de diminution du taux des anticorps IgG au cours de la première année de vie. En l'absence de toxoplasmose congénitale, les anticorps maternels disparaissent en 5 à 10 mois, en fonction du taux initial (1).

D) Diagnostic de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé :

Le diagnostic de la toxoplasmose chez le patient immunodéprimé repose beaucoup plus sur l'examen direct (parasitologique), sur des arguments biologiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques. L'imagerie (scanner, IRM) a une très grande valeur d'orientation pour le diagnostic de toxoplasmose cérébrale.

La sérologie permet d'orienter le diagnostic, mais n'apporte que rarement un argument décisif (ceci quelle que soit la méthode utilisée pour le titrage des anticorps).

L'observation d'une sérologie négative permet d'exclure le diagnostic d'une toxoplasmose cérébrale sauf en cas d'immunodépression très profonde. L'observation d'une sérologie positive indique une infection toxoplasmique mais ne permet généralement pas de juger de son évolutivité, car les "marqueurs" habituels d'une infection aigue tels que titre élevé d'IgG, présence d'IgM ou d'IgA, indice d'avidité bas, sont le plus souvent absents chez les malades immunodéprimés. Seule la confrontation avec les données radiologiques et cliniques, voire thérapeutiques (traitement d'épreuve) permettra d'affirmer le diagnostic. Il faut noter cependant que l'observation d'un titre élevé d'anticorps et/ou une réactivation sérologique (augmentation des IgG) chez les patients VIH+ ayant un taux de $CD4 < 200/mm^3$ sont indicateurs d'un risque plus élevé de survenue ultérieure d'une toxoplasmose. Il en est de même en cas de présence d'anticorps dirigés contre certains antigènes de *T. gondii* (1,26).

Le titrage des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien est peu contributif. Il doit obligatoirement être effectué parallèlement au titrage dans le sérum, avec détermination des charges immunitaires. Une charge immunitaire

dans le LCR 3 à 4 fois supérieure à celle du sérum permet de conclure à une production locale d'anticorps spécifiques et donc de suspecter une atteinte cérébrale. L'immunoblot peut être pratiqué pour mettre en évidence une production locale d'anticorps dans le LCR.

En l'absence d'argument sérologique fiable, la mise en évidence de parasites peut apporter la preuve formelle d'une toxoplasmose évolutive. En pratique, elle est réalisée sur des prélèvements de sang périphérique, LBA, moelle osseuse pour le diagnostic d'une localisation de toxoplasmose extra-cérébrale. Dans les cas de toxoplasmose cérébrale, la parasitémie est le plus souvent négative; seule la recherche sur biopsie cérébrale peut être contributive mais elle est de moins en moins pratiquée, en raison du risque lié au prélèvement. Sur tous ces prélèvements, on privilégiera les techniques permettant un diagnostic rapide : examen direct après coloration (MGG, RAL) et PCR. La PCR réalisée sur le LCR, lorsqu'elle est positive, permet de poser le diagnostic de toxoplasmose cérébrale. En revanche, sa négativité ne permet pas d'infirmier le diagnostic (1,10,28).

E) Diagnostic de la toxoplasmose oculaire :

Le diagnostic de rétinohoroïdite toxoplasmique est à évoquer en cas de toxoplasmose congénitale, chez les patients immunodéprimés séropositifs pour la toxoplasmose et dans de rares cas de toxoplasmose récemment acquise.

Chez le sujet connu comme infecté in utero, l'apparition d'une chorioretinite, même tardive, ne justifie généralement pas une confirmation biologique du diagnostic, car c'est avant tout un diagnostic ophtalmologique. Dans les autres cas, la preuve de l'origine toxoplasmique peut être fournie par la mise en évidence d'une synthèse locale d'IgA ou d'IgG spécifiques en comparant la charge immunitaire de l'humeur aqueuse avec celle du sérum correspondant ou en réalisant une analyse comparée des spécificités des anticorps par immunoblot ou ELIFA. La PCR pratiquée sur l'humeur aqueuse ou

le vitré peut être positive même en l'absence de production locale d'anticorps (1,41).

V) Traitement et prophylaxie

1) Schéma thérapeutique

Il existe peu de médicaments indiqués, et validés, pour le traitement de la toxoplasmose. Il s'agit principalement de :

- La spiramycine (Rovamycine®)
- L'association pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®)
- L'association pyriméthamine-sulfadiazine (Malocide®-Adiazine®)

A) Toxoplasmose acquise :

La toxoplasmose acquise chez l'immunocompétent, hors grossesse ne nécessite généralement pas de traitement. La Rovamycine® peut être prescrite en cas de persistance de signes cliniques (46).

B) Toxoplasmose acquise pendant la grossesse :

En cas de séroconversion la Rovamycine® (9 MUI/J) doit être prescrite, pour diminuer la transmission materno-fœtale, pendant toute la grossesse, et au moins jusqu'à la discussion avec un centre spécialisé (46).

C) Toxoplasmose fœtale :

Si la séroconversion survient au 2^{ème} trimestre de grossesse, et si le résultat de l'amniocentèse est négatif, le traitement par Rovamycine® sera poursuivi. S'il est positif (toxoplasmose congénitale prouvée), le traitement pourra être soit Fansidar®, soit Malocide®-Adiazine® (associés à de l'acide folique – Osfolate®- per os) L'interruption médicale de grossesse n'est à discuter qu'en cas de lésions fœtales avérées à l'échographie. Ses indications sont aujourd'hui

très rares. Au 3^{ème} trimestre, le traitement peut d'emblée faire appel au Fansidar® ou à l'association Malocide®-Adiazine® (46).

D) A la naissance :

Si l'infection du nouveau-né n'est pas prouvée, aucun traitement n'est prescrit pendant la durée du suivi clinique et sérologique. En cas de toxoplasmose congénitale (clinique et/ou sérologique) un traitement par Fansidar® ou Malocide®-Adiazine® sera instauré pour un an (selon protocoles).

E) Toxoplasmose chez l'immunodéprimé et toxoplasmose oculaire :

Les médicaments utilisés sont principalement le Malocide® et l'Adiazine® même si plusieurs autres sont évalués ou parfois utilisés chez les immunodéprimés (surtout les patients atteints de SIDA): clindamycine, hydroxynaphtoquinone, clarithromycine... Le Bactrim est prescrit dans le cadre de la prophylaxie primaire des réactivations toxoplasmiques chez les patients VIH +. Le Fansidar® peut être utilisé pour le traitement des chorioretinites toxoplasmiques (46).

2) Prophylaxie :

La diffusion de recommandations portant sur la manipulation d'aliments contaminés, la cuisson des viandes, la cohabitation avec un chat, le jardinage et toute autre activité en relation avec l'environnement constitue l'essentiel de la prévention primaire. Ces mesures éducatives peuvent être intégrées aux séances régulières de consultation médicale, aux cours prénataux ou encore à un programme spécifique d'éducation publique. Son efficacité est controversée. La prise en charge rapide des nouveau-nés infectés, intervention qui s'apparente à la prévention tertiaire, permet d'atténuer les conséquences de l'infection. Elle se retrouve de facto intégrée à tout programme de prévention secondaire ou peut

être instituée spécifiquement dans le cadre d'un programme de dépistage touchant uniquement le nouveau-né.

La prévention secondaire vise à dépister précocement la survenue d'une primo-infection chez La femme enceinte dans le but d'intervenir pour réduire la transmission ou diminuer la sévérité de l'infection. On estime que le traitement de la femme infectée en cours de grossesse réduirait de 70% et plus, le risque de transmission de l'infection de la mère au fœtus. D'autres études tendent à démontrer une diminution des complications et séquelles survenues après la naissance si l'on traite un fœtus ou un nouveau-né infecté. En l'absence d'un vaccin efficace et considérant les limites des campagnes d'éducation, l'intérêt pour la prévention secondaire devient de plus en plus souhaitable (18,32).

PARTIE PRATIQUE

I- But et objectifs :

Compte-tenu du risque que représente l'infection toxoplasmique pour le fœtus, de la possibilité de prévention, de données épidémiologiques internationales très variables et difficilement transposables, du manque d'information au plan nationale et de son inexistence dans notre région, de l'absence de politique d'intervention susceptible de contribuer à l'amélioration de nos connaissances, il nous est apparu important d'évaluer l'importance de l'infection toxoplasmique chez la femme enceinte dans la région de Blida.

Les objectifs poursuivis dans cette étude sont de :

- 1) déterminer la séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte sanitaire.
- 2) conduite à tenir devant les différents résultats de sérologies : positive, négative, primo-infection ou séroconversion.

II- Pertinence de l'étude :

Si l'on tient compte du risque variable mais universel d'infection congénitale à *T. gondii* et des conséquences d'une telle infection pour la femme et l'enfant, nous saisissons déjà mieux les raisons qui motivent l'intérêt grandissant envers cette infection. Bien que ces raisons puissent être suffisantes pour que nous emboîtons le pas, nous pouvons leur ajouter la disponibilité de méthodes de diagnostic de plus en plus efficaces et des programmes d'interventions qui permettent de limiter le nombre de nouveaux cas ou de réduire les conséquences d'une infection. Rappelons que la connaissance de l'épidémiologie de la toxoplasmose dans un milieu est un préalable et un corollaire à toute intervention sur le terrain. L'utilisation des données épidémiologiques provenant d'autres milieux n'est pas recommandée si l'on considère la grande variabilité des résultats qu'on va documenter. Dans ce

contexte, il nous est apparu primordial d'évaluer l'importance de l'infection toxoplasmique chez la femme enceinte dans notre milieu.

III- Matériel et méthodes :

1) Matériel :

A) Echantillonnage:

Cette étude rétrospective a porté sur 1335 femme enceintes ; adressées par leurs médecins au laboratoire des urgences biologiques de la clinique M'hamed El yazid, dans le cadre d'un suivie sérologique pendant la grossesse (bilan prénatal).

B) Répartition des prélèvements selon les années :

Tableau 01 : Répartition des prélèvements selon les années.

Année	effectif	fréquence (%)
2008	119	8,91%
2009	631	47,27%
2011	139	10,41%
2012	382	28,62%
2014	64	4,79%
Total	1335	100%

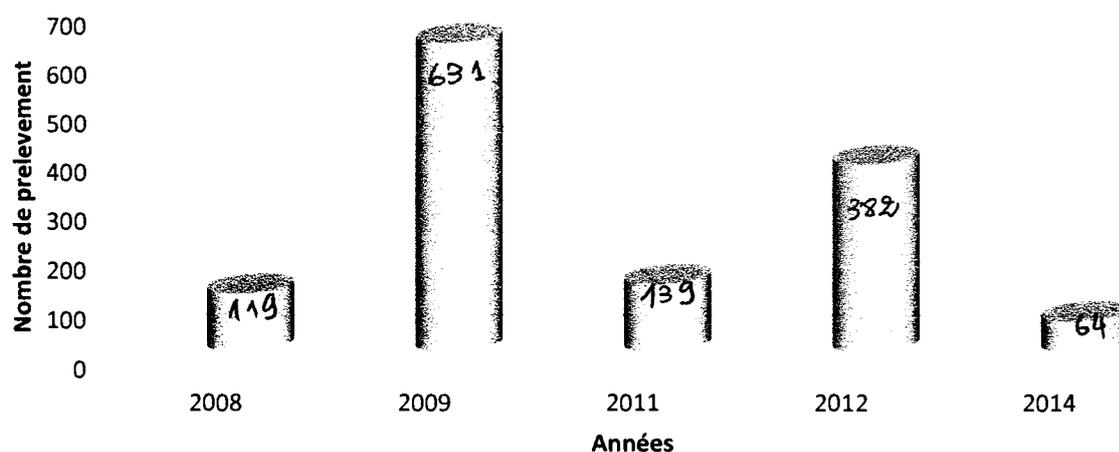


Figure 10 : Répartition des prélèvements selon les années

D'après le tableau 01 et la figure 10 nous constatons que les taux varient d'une année à une autre : ces taux sont presque équivalents dans les années 2008, 2011 et 2014 mais plus élevés au cours des années 2009 et 2014.

B) Répartition des prélèvements selon les tranches d'âge :

Tableau 02 : Répartition des prélèvements selon les tranches d'âge.

Age	effectif	fréquence ⁰⁰ -
<20	106	7,94%
[20-25[288	21,57%
[25-30[349	26,14%
[30-35[270	20,23%
[35-40[209	15,66%
>40	113	8,46%
Total	1335	100%

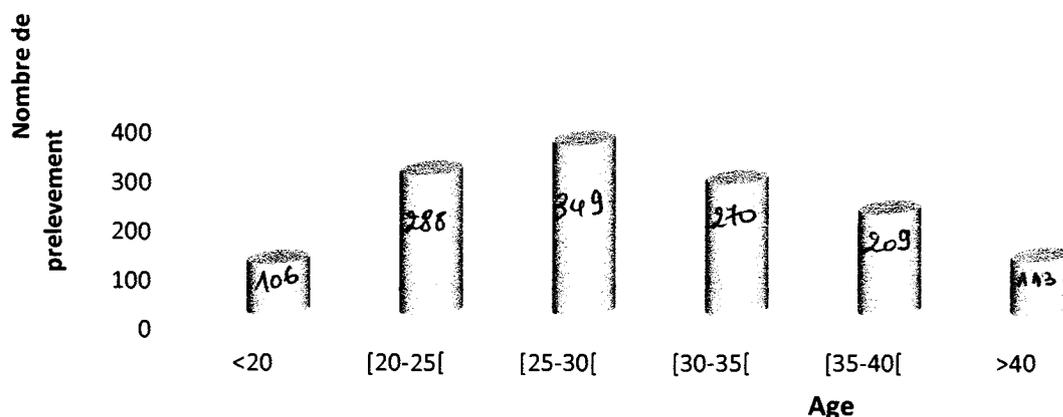


Figure 11 : Répartition des prélèvements selon les tranches d'âge

Le tableau 02 et la figure 11 montrent que les populations de femmes enceintes âgées entre 20 et 35 ans correspondent aux effectifs et fréquences les plus élevées sachant que la moyenne d'âge dans notre étude est de 31 ans (extrêmes : 19 et 43 ans).

2) Méthodologie :

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant toutes les femmes enceintes visitant le laboratoire de parasitologie CHU Blida entre Janvier 2008 et Mars 2014 pour le dépistage d'une infection à *T.gondii*.

À partir des fichiers de consultation, nous avons relevé les données épidémiologiques (âge de la mère, âge de grossesse, le nombre de grossesse en cours) ; toutes les femmes ont été prises en considération, l'exclusion a porté seulement sur celles dont les résultats de dépistages ne figuraient pas sur les fichiers d'enregistrement.

Le titrage des anticorps spécifiques : IgG et IgM dans les sérums a été effectué par la technique d'ELISA indirect (sensible et spécifique).

Nous présentons ci-dessous la démarche que nous avons adoptée.

A) DETECTION QUALITATIVE DES ANTICORPS IgM ANTI-TOXOPLASMA GONDII DANS LE SERUM OU LE PLASMA HUMAIN PAR METHODE IMMUNOENZYMATIQUE :

A-1) BUT DE DOSAGE :

PLATELIA TOXO IgG TMB est une trousse de diagnostic in-vitro permettant la détection qualitative et quantitative des IgG sériques contre *Toxoplasma-gondii*.

B-2) PRINCIPE DU TEST :

Le principe de cette technique est un dosage immuno-enzymatique sur phase solide dite technique « ELISA indirecte ». L'antigène soluble de *T.gondii*, utilisé pour sensibiliser la microplaque provient d'un ultrasonat de tachyzoïtes hautement concentré en protéines membranaires. Un anticorps monoclonal, marqué à la peroxydase, spécifique des chaînes humaines (IgG) est utilisé comme conjugué.

1ère étape :

Les sérums à étudier ainsi que les étalons sont dilués 1 /101 puis déposés dans les cupules de la microplaque. Durant cette incubation, 1 heure à 37°, les IgG anti-T-gondii présentes dans l'échantillon se lient à l'antigène toxoplasmique fixé sur les cupules de la microplaque. Les IgG sans spécificité anti-*T.gondii* et autres protéines sériques sont éliminées par lavages, pratiqués à la fin de l'incubation.

2eme étape :

Le conjugué (anticorps monoclonal spécifique des chaînes gamma humaines, marqué à la peroxydase) est déposé dans toutes les cupules de la microplaque. Durant cette deuxième incubation, 1 heure à 37°, l'anticorps marqué vient se lier aux IgG sériques ayant réagi avec l'antigène taxoplasmique.

Le conjugué non lié est éliminé par des lavages pratiqués à la fin de l'incubation.

3eme étape :

La présence du complexe immun (Ag toxoplasmique, IgG sérique anti-*T.gondii*, conjugué anti-IgG) est révélée par l'addition dans chaque cupule d'une solution de révélation enzymatique.

4me étape :

Après 1 /2 heure d'incubation à température du laboratoire, la réaction enzymatique est stoppée par une solution d'acide sulfurique 1N. La densité optique obtenue à 450/620 nm est proportionnelle à la quantité d'IgG anti-*T.gondii*.

La lecture sur une gamme de référence permet d'obtenir le titre du sérum en UI/ml (Unité Internationale). Les sérums étalons (R4a, R4b, R4c) sont calibrés vis-à-vis de l'étalon OMS (TOXM 185).

A-3) CALCUL ET INTERPRETATION DES RESULTATS :

A-3-1) REFERENCES DE L'ETALONNAGE :

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 à une gamme étalon (DO= fonction UI/ml). Les sérums étalons R4a, R4b, R4c sont calibrés par rapport à l'étalon OMS.

Bien que les sérums étalons utilisés dans cette trousse soient étalonnés vis-à-vis du sérum OMS, certaines discordances de titre pour un même sérum 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.

A-3-2) VALIDATION DE L'ESSAI :

Analyse des résultats obtenus avec les étalons sur chaque microplaque pour chaque essai. Pour valider la manipulation, les critères suivants doivent être respectés :

Valeurs des densités optiques :

-DO R3 < 0,200

-DO R4c > 1,000

Rapport:

-DO R4a / DO R3 > 2

Si ces spécifications ne sont pas respectés, recommencer la manipulation.

A-3-3) TRACE DE LA COURBE ETALON :

-Construction de la courbe étalon :

Sur papier millimétré, porter sur l'axe vertical (axe des y), les densités optiques des étalons (R4a, R4b, R4c) et du R3. Porter sur l'axe horizontal (axe des X) la concentration correspondante en UI /ml. Tracer la courbe.

- Détermination du titre en UI/ml de l'échantillon testé :

Au moyen de la DO obtenue pour chaque échantillon testé, si la DO obtenue pour cet échantillon dilué au 1/101 est comprise dans l'intervalle des densités optiques des valeurs R4a et R4c de la gamme étalon, on peut déterminer la concentration correspondante en anticorps IgG dirigés contre *T.gondii*. Pour cela :

- 1- Rechercher sur l'axe des X la valeur correspondant à la DO de l'échantillon, puis tracer une ligne horizontal jusqu'à la gamme étalon.
- 2- Au point d'intersection, abaisser une ligne vertical jusqu'à l'axe des X.

3- Lire la concentration en UI/ml au point d'intersection avec l'axe des X.

A-3-4) INTERPRETATION DES RESULTATS :

Le dosage des IgG anti-*T.gondii* par cette trousse permet de définir l'état immunitaire du patient.

➤ Titre < 6 UI/ml :

Taux non significatif dans cette technique = absence d'immunité.

➤ 6 UI/ml < Titre > 9 UI/ml :

Taux non significatif d'IgG anti-*T.gondii* le résultat de ce seul dosage ne constitue pas une épreuve suffisante pour établir le statut immunitaire du patient vis-à-vis de *T.gondii* ; conformément aux dispositifs prévus en France par la nomenclature, un contrôle sur un nouveau prélèvement par au moins 2 techniques différentes dont une différente de celle utilisée lors du premier examen doit être réalisé.

➤ 9 UI/ml < Titre < 240UI/ml :

Taux significatifs d'IgG anti-*T.gondii* = immunité ancienne ou début de séroconversion.

➤ Titre > 240 UI/ml

Taux d'IgG élevé = séroconversion récente ou taux élevé persistant observé chez certains sujets.

A-4) LIMITES DE LA PROCEDURE :

Le diagnostic d'une infection récente par le parasite ne peut être établi que sur la base d'un ensemble de données cliniques et sérologiques.

Le résultat d'un seul dosage ne constitue pas une preuve suffisante pour le diagnostic d'une infection récente. Seul un ensemble de données cliniques et sérologiques (augmentation significative du titre des IgG anti-*T.gondii* provenant de 2 sérums du même patient prélevés au minimum à 3 semaines d'intervalle et testés au cours d'un seul dosage, présence d'IgM anti-*T.gondii* à un taux significatif) permet le diagnostic d'une infection récente par le parasite.

Il est nécessaire de détecter les IgM anti-*T.gondii* lors du suivi sérologique de la femme enceinte, l'apparition des IgG anti-*T.gondii* pouvant être légèrement retardée comparativement aux IgM anti-*T.gondii*.

B) DETECTION QUALITATIVE DES ANTICORPS IgM ANTI-TOXOPLASMA GONDII DANS LE SERUM OU LE PLASMA HUMAIN PAR METHODE IMMUNOENZYMATIQUE :

B-1) INTERET CLINIQUE :

T.gondii est un protozoaire capable d'infecter de nombreuses espèces de mammifères et d'oiseaux. Ces infections, courantes chez l'homme et les animaux, se déroulent le plus souvent de façon inapparente sur le plan clinique. La prévalence de cette infection dans la population, détectée par la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum, est variable en fonction de la région et de l'âge.

Le diagnostic de certitude de l'infection toxoplasmique est apporté par la mise en évidence du parasite, mais sa recherche par examen directe est difficile pour ne pas dire aléatoire. La sérologie représente la base du diagnostic et du suivi d'affirmer une contamination par *T.gondii* ; l'étude combinée des anticorps appartenant à différents isotypes permet généralement de dater l'infection et d'orienter la thérapeutique en cas d'infections récentes, ou de proposer des mesures prophylactiques adaptées au risque de survenue d'une toxoplasmose : mesures hygiéno-diététiques chez les femmes enceintes non immunisées, chimioprophylaxie chez les sujets immunodéprimés séropositifs pour *T.gondii* .

B-2) PRINCIPE :

PlateliaToxo IgM est un test permettant la détection qualitative des anticorps IgM anti-*T.gondii* dans le sérum humain par une méthode immunoenzymatique avec immno-capture des IgM sur phase solide.

Des anticorps anti-chaîne μ humaines sont utilisés pour sensibiliser la microplaque. Un mélange d'antigène *T.gondii* et d'anticorps monoclonal anti-antigène *T.gondii* marqué à la peroxydase est utilisé comme conjugué. La mise en œuvre du test comprend les étapes suivantes :

Etape 1 :

Les échantillons à étudier ainsi que le calibrateur et les contrôles sont dilués au 1/21 puis déposés dans les cupules de la microplaque. Durant cette incubation de 1 heure à 37° C, Les IgM présentes dans l'échantillon sont captées par les anticorps anti- μ fixés sur les cupules de la microplaque. Les IgG et les autres protéines sériques sont éliminées par les lavages pratiqués à la fin de l'incubation.

Etape 2 :

Le conjugué (mélange d'antigène *T.gondii* et d'anticorps monoclonal anti-*T.gondii* marqué à la peroxydase) est déposé dans toutes les cupules de la microplaque. Durant cette incubation de 1 heure à 37°C, si l'échantillon testé contient des anticorps IgM spécifiques du *T.gondii*, ceux-ci vont fixer le conjugué. Le conjugué en excès non lié est éliminé par les lavages pratiqués à la fin de l'incubation.

Etape 3 :

La présence des complexes immuns (anti-chaîne μ humaines/ IgM anti-*T.gondii* / Antigène *T.gondii* / Anticorps monoclonal anti-*T.gondii* marqué à la peroxydase) éventuellement formés est révélée par l'addition dans chaque cupules 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, interprétée par rapport à une valeur seuil, permet de confirmer ou d'infirmer la présence d'IgM anti-*T.gondii* dans l'échantillon testé.

B- 3) INTERPRETATION DES RESULTATS :

3-1 Calcul de la valeur seuil (VS) :

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

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

3-2 Calcul du Ratio Echantillon :

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

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

3-3 Validation de l'essai :

Analyser les résultats de DO obtenus avec le Calibrateur et les Contrôles sur chaque microplaque et pour chaque série. Pour valider la manipulation, les critères suivants doivent être respectés :

- Valeurs des densités optiques :

$$VS \geq 0,300$$

$$0,80x \text{ VS} < \text{DO R4 Repl.1} < 1,20x \text{ VS}$$

$$0,80x \text{ VS} < \text{DO R4 Repl.2} < 1,20x \text{ VS}$$

(La DO individuelle de chacun des duplicate du Calibrateur R4 ne doit pas s'écarter de plus de 20% de la Valeur seuil)

- Rapports des densités optiques :

$$\text{Ratio R3 (DO R3 / VS)} \leq 0,30$$

$$\text{Ratio R5 (Do R5 / VS)} \geq 1,80$$

Si ces caractères ne sont pas respectés, recommencer la manipulation

3-4 Interprétation des résultats :

Ratio Echantillon	Résultat	Interprétation
Ratio < 0, 80	Négatif	L'échantillon est considéré négatif pour la présence d'anticorps IgM anti- <i>T.gondii</i> .
0, 80 ≤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 1 ^{er} examen.
Ratio≥1, 00	Positif	L'échantillon est considéré positif pour la présence d'anticorps IgM anti- <i>T.gondii</i> .

3-5 Expertise des causes d'erreur :

L'origine des réactions non validées ou non reproductibles est souvent en relation avec les causes suivantes :

- Lavage insuffisant des microplaques.
- Contamination des échantillons négatifs par un sérum ou un plasma contenant un titre élevé d'anticorps.
- Contamination ponctuelle de la solution de révélation par des agents chimiques oxydants (eau de javel, ions métalliques.....)
- Contamination ponctuelle de la Solution d'Arrêt.

B-4) Définition des cas :

-La séropositivité des sérums est admise avec des taux d'IgG supérieurs à 09 UI / ml ; une élévation de quatre fois du titre des anticorps IgG sur deux

sérums prélevés à un intervalle de trois semaines constituent les critères acceptés d'une séroconversion et la présence d' IgM spécifiques est associée à la primo-infection.

-La séronégativité correspond à l'absence des anticorps antitoxoplasmique spécifiques.

IV- Résultats :

1) Données socio-démographiques :

Dans la présente étude rétrospective, 1335 femmes enceintes ont été prises en considération sur différentes périodes de grossesse. Dont la moyenne d'âge était de 31 ans (extrêmes : 19 à 43 ans).

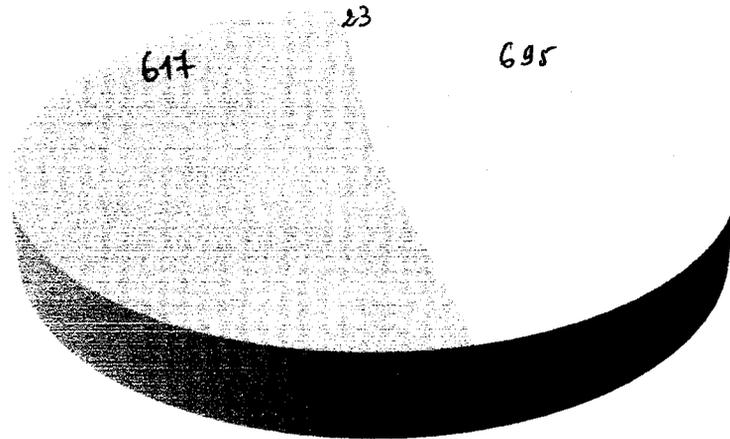
2) Données de l'étude sérologique :

A) Résultats globaux (séroprévalence globale) :

Nous représentons dans le tableau 03 et la figure 12 la fréquence totale de la toxoplasmose chez les 1335 de notre étude.

Tableau 03 : séroprévalence globale

Nombre totale de prélèvement	séropositivité	sérologique	séroconversion
1335	617	695	23
100%	46,22%	52,06%	1,72%



•séropositive séronégative séroconversion

Figure12 : séroprévalence globale

A partir du tableau 03 et la figure 12 on observe que le taux des sérums séropositives est légèrement inférieur à la moitié, la moitié des femmes de notre étude sont séronégatives ainsi, la présence des cas de séroconversion.

B) Séroprévalence de la toxoplasmose selon les années :

Durant notre période d'étude allant du Janvier 2008 à Mars 2014 nous avons prélevé 1335 sérums, nous rapportons sur le tableau 04 le nombre de prélèvements et les différents résultats au cours des années de l'étude.

Tableau 04 : séroprévalence de la toxoplasmose selon les années.

Année	2008	2009	2010	2012	2014	Total
Nombre de séropositive	58 9,40%	319 51,70%	57 9,24%	161 26,09%	22 3,57%	617
Nombre de séronégative	58 8,34%	308 44,32%	75 10,79%	213 30,65%	41 5,90%	695
Nombre de séroconversion	03 13,04%	04 17,39%	07 30,44%	08 34,78%	01 4,35%	23
Total	119	631	139	382	64	1335

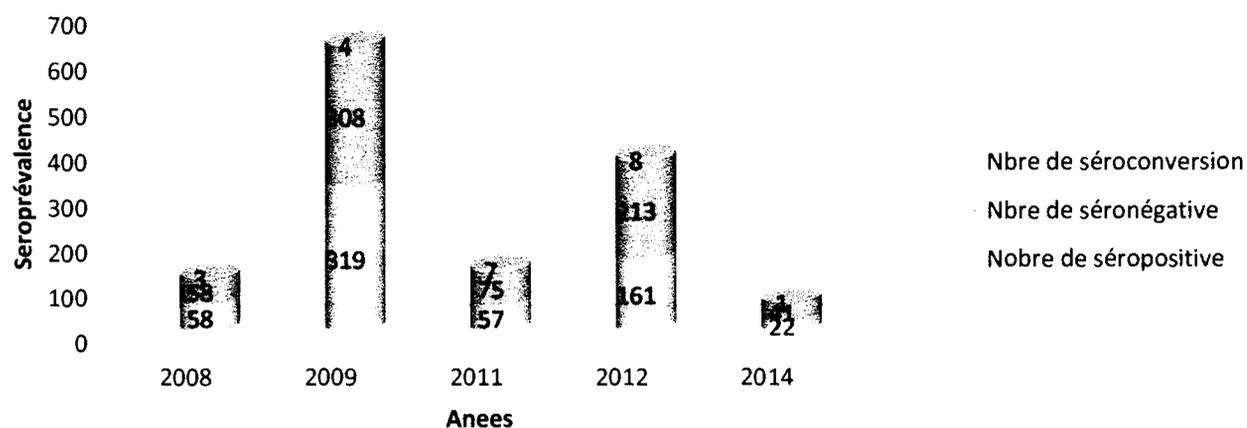


Figure 13 : séroprévalence de la toxoplasmose selon les années.

Le tableau 04 et la figure 13 montrent que le nombre des prélèvements est à peu près équivalent pour les années 2008, 2011 ; plus élevés pour 2009, 2012 et plus faible au cours de l'année 2014.

Pour les cas séropositifs on observe que le taux le plus élevé était au cours de l'année 2009 (51,70%) il en est de même pour les cas séronégatifs avec un taux de 44,32 %, il faut noter que l'échantillonnage est important au cours cette année.

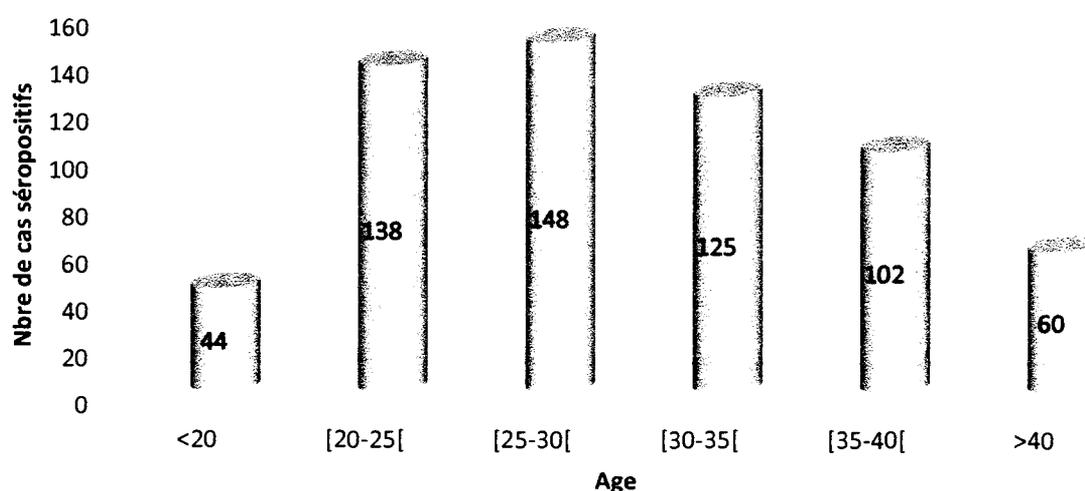
Concernant le nombre de cas de séroconversion on note une augmentation de la fréquence d'une année à une autre puis une diminution dans l'année 2014.

C) Fréquence des cas séropositifs selon les tranches d'âges :

Les femmes séropositives ont été exploitées selon l'âge dont les résultats sont représentés dans le tableau 05.

Tableau 05 : Fréquence des cas séropositifs selon les tranches d'âges :

Age	Effectif	Fréquence
<20	44	7,13%
[20-25[138	22,37%
[25-30[148	23,99%
[30-35[125	20,26%
[35-40[102	16,53%
>40	60	9,72%
total	617	100%

**Figure 14** : Fréquence des cas séropositifs selon les tranches d'âges :

D'après le tableau 05 et la figure 14 nous remarquons que toutes les tranches d'âges sont touchées, avec des différences significatives des taux.

D) Fréquence de séroconversion selon l'âge de grossesse :

Le tableau 06 représente la distribution du nombre des cas de séroconversion en fonction de l'âge de grossesse.

Tableau 06 : fréquence de séroconversion en fonction de l'âge de grossesse

Age de grossesse	Nbre de s	Fréquence
1 ^{er} trimestre	12	52,17%
2 ^{eme} trimestre	07	30,44%
3 ^{eme} trimestre	04	17,39%
Total	23	100%

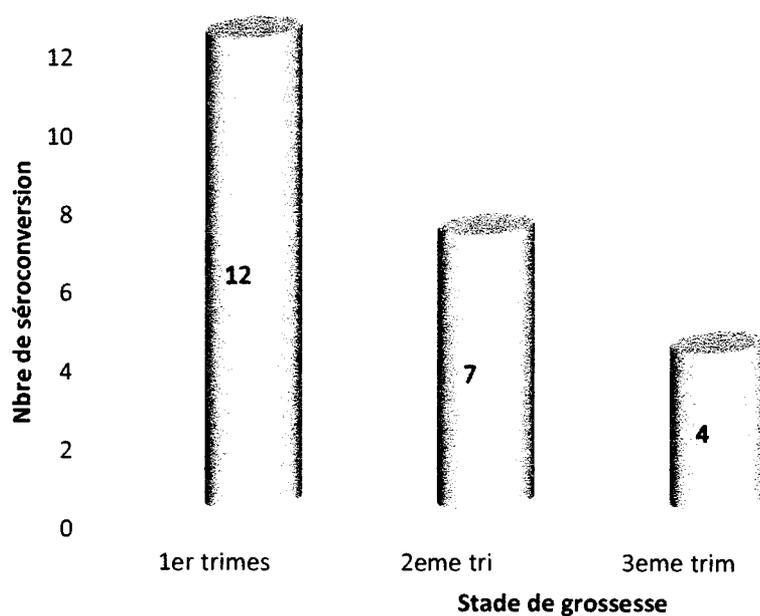


Figure 15: fréquence de séroconversion en fonction de l'âge de grossesse.

On observe du tableau 06 que la fréquence de séroconversion est élevée dans le premier trimestre et qu'elle diminue avec avancement de l'âge de grossesse.

V- Discussion :

L'objectif de notre étude était de déterminer le statut sérologique des parturientes et d'en déduire la conduite à tenir. Les résultats indiquent une séroprévalence toxoplasmique de 46,22% définie par la présence des IgG anti-toxoplasmiques. Nos résultats corroborent ceux retrouvés à Stif (32,6%), Alger (49%) et Constantine (50,10%). A partir de ces études et avec une séroprévalence globale de 50%, il apparaît nécessaire de mettre en place un programme national de dépistage et de surveillance de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en Algérie.

Si l'on compare la séroprévalence obtenue dans la présente étude à celle retrouvée dans différents pays du monde, il s'avère que la prévalence de la toxoplasmose au cours de la grossesse varie d'un pays à l'autre (tableau 07).

Tableau 07 : Prévalence de la séropositivité envers *Toxoplasma gondii* chez la femme enceinte dans le monde.

Pays	Référence	année	fréquence
Notre étude	/	2014	46,22%
Maroc	B. El mansouri et al	2007	50,6%
France	ENP	2003	43,8%
Amérique du nord	(INVS 2007)	2007	< 30%
Amérique latine	(INVS 2007)	2007	>60%

Toutefois, ces variations de la séroprévalence selon les régions et les pays pourraient être liées aux facteurs géo - climatiques (pluviométrie, les températures), sachant que la chaleur et l'humidité sont des facteurs favorisant la conservation des oocystes dans le sol et participent ainsi au maintien d'une prévalence élevée. On sait aussi que cette différence de prévalence peut également être liée à la divergence des habitudes alimentaires.

Dans la présente étude, la présence d'IgG et l'absence d'IgM (IgG+ et IgM-) pour une première sérologie toxoplasmique sans aucune antécédence chez la femme enceinte, plaide pour une immunité ancienne probable. Dans ce contexte, 46,22%(n=617) des femmes de notre étude ne sont pas susceptibles de transmettre l'infection à leur fœtus en dehors de toute immunodépression. (Tableau 4 et 5).

Ces femmes ne nécessiteraient aucune surveillance complémentaire au cours de la grossesse si un programme de dépistage et de suivi de la toxoplasmose per gravidique était mis en place. Cependant, un deuxième sérum, généralement recommandé 3 semaines après le premier sérodiagnostic, permettrait de suivre l'évolution du titre des IgG. Ainsi, un titre stable permettrait de conclure définitivement à une infection ancienne. Cependant, si une augmentation du titre des anticorps était observée, elle devrait conduire à une datation plus précise de l'infection avec l'aide des techniques sérologiques complémentaires à associer pour évaluer le risque encouru par le fœtus. Mais une élévation isolée du titre des IgG peut aussi être la conséquence d'une réactivation sérologique du fait d'une infection ancienne sans incidence pour le fœtus, en dehors de tout contexte d'immunodépression et l'intérêt de la recherche d'autres marqueurs d'évolutivité peut également être suggéré.

Cependant, en cas d'immunodépression connue, la présence d'IgG et l'absence d'IgM même si elle évoque une infection ancienne probable, peut nécessiter une surveillance sérologique et doit être interprété en fonction de la

clinique et du degré d'immunodépression. Somme toute, seule, l'analyse en parallèle de 2 sérums prélevés à distance (3 semaines), dans le même laboratoire, par la même technique et dans la même série, permet une conclusion définitive, ce qui n'est pas le cas dans la présente étude rétrospective. 695 (52,06%) femmes de l'étude n'ont ni IgG, ni IgM spécifiques (Tableau à 03). Ceci témoigne d'une absence d'immunité toxoplasmique avec un risque de séroconversion per gestationnelle. Ces femmes doivent être contrôlées sérologiquement de façon régulière pour dépister une éventuelle séroconversion (apparition d'IgM puis d'IgG).

En cas d'une séroconversion avérée, le fœtus est à risque d'infection congénitale, risque qui varie en fonction de l'âge de la grossesse au moment de la contamination maternelle, 23 femmes, autrement dit (1,72%) des cas ont été constatés au cours de la présente étude (tableau 03).

Ces femmes se sont présentées pour la première fois au niveau du laboratoire de parasitologie pour une première consultation sur les différentes périodes de grossesse : 1^{er} trimestre, 2^{eme} trimestre et 3^{eme} trimestre (tableau 6).

Comme était déjà documenté dans la présente étude le risque de contamination du fœtus augmente avec l'âge de grossesse : 15% au cours du premier trimestre, à 30% au cour du second trimestre et à 60% pour le dernier, mais, la gravité des atteintes fœtales diminue avec l'âge de grossesse.

Au cours du premier trimestre, la transmission est peu fréquente, mais l'atteinte fœtale est sévère se manifestant par des lésions du SNC (hydrocéphalie, calcification intracérébrales, convulsion et retard psychomoteur) et des lésions oculaires (la chorioretinite). Le pronostic de la forme sévère est variable, selon la gravité il peut s'en suivre : une interruption de la grossesse ; la naissance d'un mort-né ou la naissance d'un nouveau-né présentant une

encéphalopathie accompagnée de lésions oculaires pouvant aller jusqu'à la cécité.

La transmission au cours du deuxième trimestre se traduit par une encéphalite évolutive.

En troisième trimestre la transmission est fréquente mais l'atteinte du fœtus est bénigne avec un ictère néonatal, hépatomégalie, splénomégalie et lésion oculaires.

De ce fait, Les parturientes concernées devraient entrer dans un programme rigoureux de surveillance (échographie et dépistage biologique anténatal).

Dans la présente étude, la proportion des parturientes qui sont encore à risque de séroconversion en fin de grossesse car non immunisées (52,06%) est non négligeable (tableau 3).

Afin de réduire le risque de transmission de la toxoplasmose congénitale chez les 695 femmes non immunisées de notre étude, deux attitudes préventives pourraient être recommandées pendant la grossesse : sérologies régulières si possible mensuelles jusqu'à l'accouchement et même en post partum proche et l'application des recommandations hygiéno- diététiques.

Une limite dans notre étude concerne les cas où une unique sérologie a été effectuée au troisième trimestre de la grossesse et est positive. En effet, il devient alors beaucoup plus difficile d'exclure de façon formelle une survenue de séroconversion en début de grossesse associée à des IgM fugaces qui aurait alors disparu. Cependant, une étude prospective avec un suivi sérologique précoce permettrait de conclure définitivement la présente hypothèse.

VI – Conclusion :

La toxoplasmose est une infection pouvant avoir des conséquences graves, voire fatales chez le fœtus en cas de séroconversion chez les parturientes et l'absence d'une prise en charge précoce et adéquate.

La séoprévalence globale de la toxoplasmose chez les parturientes dans notre étude est de 46,22%, 52,06% des femmes enceintes sont susceptibles de se contaminer pendant la grossesse du fait de leur absence d'immunité antitoxoplasmique avec alors un risque de toxoplasmose congénitale pour le fœtus.

La contamination maternelle sera matérialisée par l'apparition d'une séroconversion. Sur la base de nos résultats, il serait souhaitable de mettre en place un programme de surveillance sérologique le plutôt possible pendant la grossesse comme première mesure de prévention de la toxoplasmose congénitale. Celui-ci doit être associé à une information claire des femmes enceintes non immunisées vis-à-vis de la toxoplasmose proposant des recommandations prophylactiques (règles hygiéno-diététiques, d'hygiène, éviter le contact avec les chats et les activités du jardinage). Toutefois, seule une étude prospective permettrait d'évaluer réellement le risque de séroconversion, de connaître le nombre de cas de toxoplasmose congénitale et de mettre en place la prise en charge des enfants concernés dans le cadre d'un programme national de surveillance de la toxoplasmose au CHU de Blida.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Alford CA, Jr., Stagno S, Reynolds DW. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease.
Bull N Y Acad Med 1974;SO: 160-1 8 1.
3. Ashburn D, Joss AW, Pennington TH, Ho-Yen DO. Do IgA, IgE and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of *Toxoplasma* infection in pregnancy? J Clin Pathol. 1998;51:312-15.
4. Bessières M-H, Berrebi A, Roques C, Cassaing S, Bloom MC, Rolland M. Toxoplasmose et grossesse in : Maladies infectieuses courantes à transmission materno-foetale. Éditions Doin, 2000, 245-286.
5. Bessières M-H, Chemla C, Cimon B, Marty P, Gay-Andrieu F, Pelloux H, Rabodoniriva M. Les difficultés d'interprétations de la sérologie de la toxoplasmose. Revue Francophone des Laboratoires n° 383 (juin 2006)43-49.10.
6. Bessières M-H, Cossaing S, Fillaux J, Berebi A. Toxoplasmose et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires n°402 (mai 2008) 39-50.
7. BOUCHENE .ZLa toxoplasmose Cours de parasitologie – Résidanat 1997/1996Thèse Doctorat en sciences médicales 1981
8. Bronstein R. Toxoplasmose aiguë et grossesse. Concours Med 1982; 1 O4:4 1 77-4186.
9. COUVREUR . J , THUILLIEZ. PToxoplasmose acquise à localisation oculaire ou neurologiques : 49 cas pres méd (9) : 438-42 , 1990 Mar 16
10. Costa JM, Ernault P, Gautier E, Bretagne S. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. Prenat Diagnosis. 2001;21:85-88.
11. 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.

12. DafSos F, Mirlesse V, Hohlfeld P, Jacquemard F, Thulfiez P, Forestier F. Toxoplasmosis in pregnancy. *Lancet* 1994;344(892 1):S41.
13. Desmonts G. Toxoplasmose acquise de la femme enceinte. Estimation du risque de transmission du parasite et de Toxoplasmose congénitale. *Lyon Méd* 1982;248: 115-123.
14. Dubey JP, Beattie CP. Toxoplasmosis of animals and man. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc., 1988.
15. Eichenwald HF. A study of congenital toxoplasmosis. In: Siim JC, ed. *Human*
16. Feldman HA. Toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1968;279(26): 143 1- 1437.
17. Gentilini M, Duflo B, Lagardère B, Danis M, Richard-Lenoble D. Toxoplasmose. *Médecine Tropicale*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1982: 133-139.
18. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. *N Engl J Med* 1994;330(26); 1858- 1863
19. Gras L, Gilbert R-E, Wallon M, Peyron F, Cortina-Brja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma Gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross sectional incidence studies. *Epidemiology and Infection* n°132 (3) (2004) 541-548.
20. Homan WL, Vercammen M, De Braekeleer J, Verschueren H. Identification of a 200- to 300-fold repetitive 529 bp DNA fragment in *Toxoplasma gondii*, and its use for diagnostic and quantitative PCR. *Int J Parasitol*. 2000;30:69-75.
21. Janitschke K, Held T, Krüger D, Schwerdtfeger R, Schlier G, Liesenfeld O. Diagnostic value of tests for *Toxoplasma gondii*-specific antibodies in patients undergoing bone marrow transplantation. *Clin Lab*. 2003;49:239-42.
22. Jenum P-A, Stray Pederson B. Development of specific immunoglobulins G, M and A following primary *T. Gondii* infection in pregnant women. *Journal of Clinical Microbiology* n°36 (10) (1998) 2907-2913.
23. Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, Sournies G, De Laforte T D, Peyron F. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn*. 2003;23:558-560.

24. Koppe JG, Kloosteman GJ, de Roever-Bonnet H, Eckert-Stroink JA, Loewer- Sieger D& Bruijne JT. Toxoplasmosis and pregnancy, with a long term follow-up of the children. Eur J Obstet Gynecol Reprod Bi01 1974;4: 101-110.
25. Koppe IG, Loewer-Sieger D& de Roever-Bonnet H. Results of 20-year followup of congenital toxoplasmosis. Lancet 1986;i(8475):254-256.
26. Lin, MH., Chen, TC, Kuo, TT, Tseng, CC, Tseng CP. Real-time PCR for quantitative detection of *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol.2000;38:4121-4125.
27. Luft BJ, Naot Y, Araujo FG, E.3. S, Remington JS. Primq *and* reactivated *Toxoplasma* infection in patients with cardiac transplants. AM htem Med 1983;99:27-31
28. Menotti J, Vilela G, Romand S, Garin YJ, Ades L, Gluckman E, Derouin F, Ribaud P. Comparison of PCR-enzyme-linked immunosorbent assay and real-time PCR assay for diagnosis of an unusual case of cerebral toxoplasmosis in a stem cell transplant recipient. J Clin Microbiol. 2003;41:5313-6.
29. NOZAIS. JP , DATRY , M Traite de parasitologie médicale : toxoplasmosse Edition pradel : 1996 .
30. POLLOUX . H , MOUILLON M , ROMANNI J . P , AMBROISE THOMAS . P.
- 31/ PROIROT . MORTIER . F Toxoplasmosse pulmonaire chez les patients infectés par le virus d'immunodéfiscience humaine .La pres méd 1996 : 25 : 485-90.
32. Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. h: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus & newborn infant. Fourth ed. Philadelphia: WB.Saunders, 1995: 140-267.
33. Remington J-S, Mc Leod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis in: Remington JS Klein JO, Eds. Infectious diseases of the foetus and 68newborn 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania : WB saunders; 2001, p. 205-346.
34. RIPPERT . CEpidémiologie des maladies parasitaires 1- protozooses Edition CACHAN : 1996

35. RIZVI . F S , AUTHMAN J M , FRACHETTE . M J ET CAILLET . Mécanismes de l'immunité dans la toxoplasmose humaine et expérimentale *Med et mal infect* 23 , 1993 : spécial : 201-210 .
36. Roberts A, Hedman K, Luyasu V, Zufferey J, Bessières M-H, Blatz Rm, Candolfi E, Decoster A, Enders G, Gross U, Guy E, Hayde M, Ho Yen D, Johnson J, Lecolier B, Naemens A; Pelloux H, Thulliez P, Peterson E. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *T. Gondii*. *European Journal of Microbiology and Infectious Diseases* n°20 (2001) 467- 474.
37. Roux C, Desmonts G, Gaulier M, Mulliez N, Hery D. Prophylaxie de la toxoplasmose congénitale. Bilan à la maternité de L'hôpital Saint-Antoine (1972). *J Gyn Obst Bi01 Repr* 1975;4:557-569.
38. Ruskin J, Remington JS. Toxoplasmosis in the compromised host. *Ann htem Med* 1976;84:1 93-199.
39. Sabin AB. Toxoplasmosis, a recently recognized disease of human beings. *Adv Pediatr* 1942; 1 : 1.
40. Sever JL, Eilenberg .TH, Ley AC, et al. Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrks* 1988;82(2): 18 1-1 92.
41. Simon A, Labalette P, Ordinaire I, Frealle E, Dei-Cas E, Camus D, Delhaes L. Use of fluorescence resonance energy transfer hybridization probes to evaluate quantitative real-time PCR for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2004;42:36813685.
42. Welch PC, Masur H, Jones TC, Remington JS. Serologic diagnosis of acute lymphadenopathic toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1980; 142(2):256-264.
43. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980;66(5):767-774.
44. Wolf A, Cowen D, Paige BH. Human toxoplasmosis. (Occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission to animals.). *Science* 1939;89:226-227.34/34. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Ch Infect Dis* 1994; 18:853-862.
45. Wreghitt TG, Gray JJ, Balfour AH. Problems with serological diagnosis of

Toxoplasma gondii infections in heart transplant patients. J Clin Pathol 1986;39: 1 135-1139.

Sites internet :

46.<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/>

Articles :

47.B. El mansouriet al .2007

48.CHU. Sétif 2006

49.ENP, 2003

51.Hamriouiet al1999

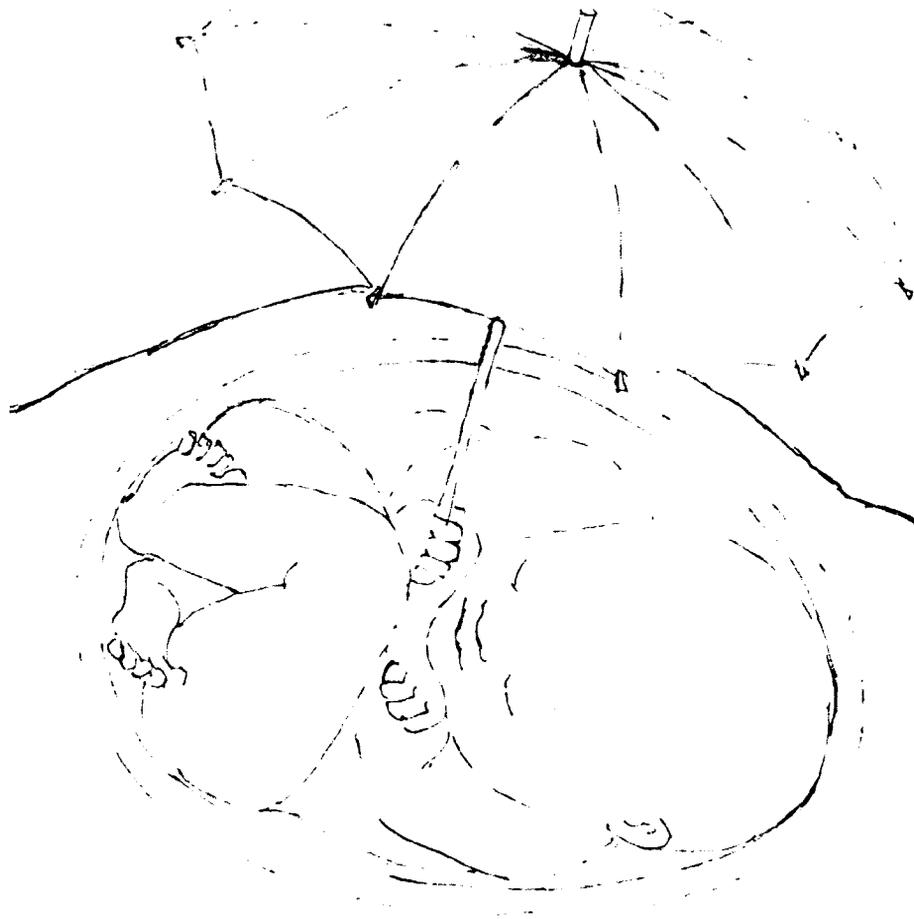
52.INSTITU PASTEUR d'Algérie

53.INVS 2007

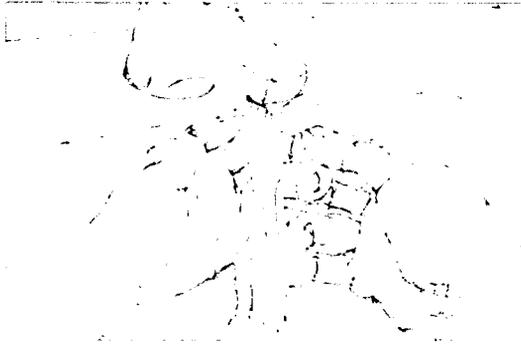
ANNEXE 1

Brochure des conseils de prévention du réseau

FUTURES MAMANS



**Vous devez protéger
votre enfant
contre la toxoplasmose**



Se laver soigneusement les mains

- avant chaque repas
- après avoir manipulé de la viande crue ou de la terre (porter des gants)



Manger de la viande très cuite ou congelée

(la congélation diminue le risque)

- Exclure la viande saignante ou crue : steak tartare, fondue, brochettes, méchoui...
- Éviter la charcuterie et le jambon fumé



Laver à grande eau tous les aliments souillés de terre

surtout s'ils sont consommés crus (salade verte, fraises, mirabelles...)



Eviter le contact avec les excréments de chat

- porter des gants et utiliser de l'eau bouillante et un désinfectant pour nettoyer le bac à déjections
- ou faire nettoyer ce bac par une autre personne
- donner des aliments en boîte plutôt que de la viande crue

Annexe 02 : photos

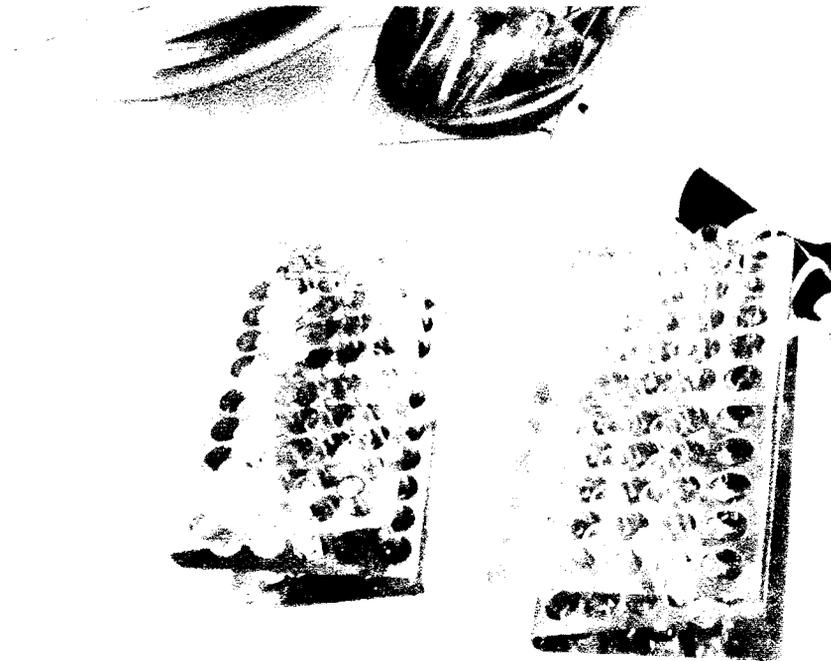


Illustration 01 : Microplaque ELISA

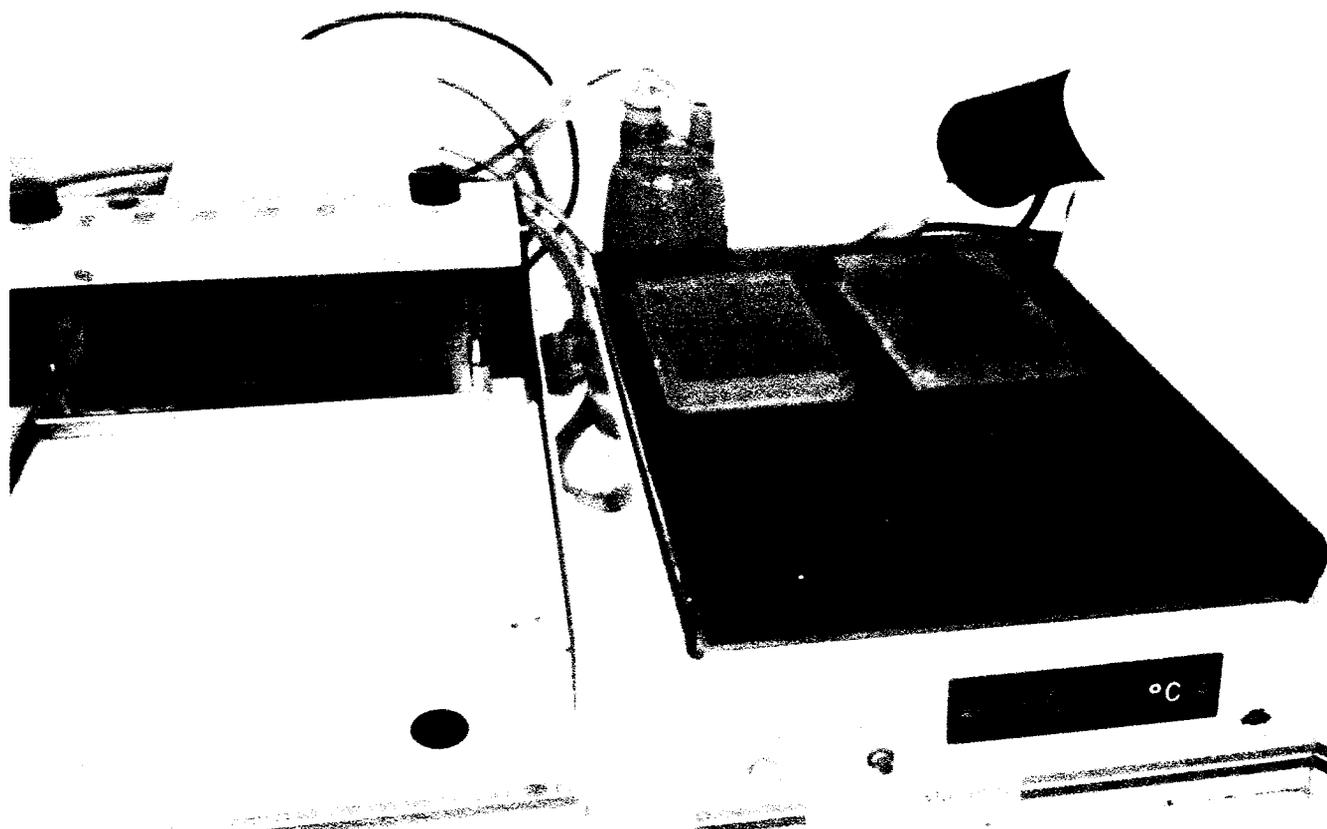


Illustration 02 : Incubateur

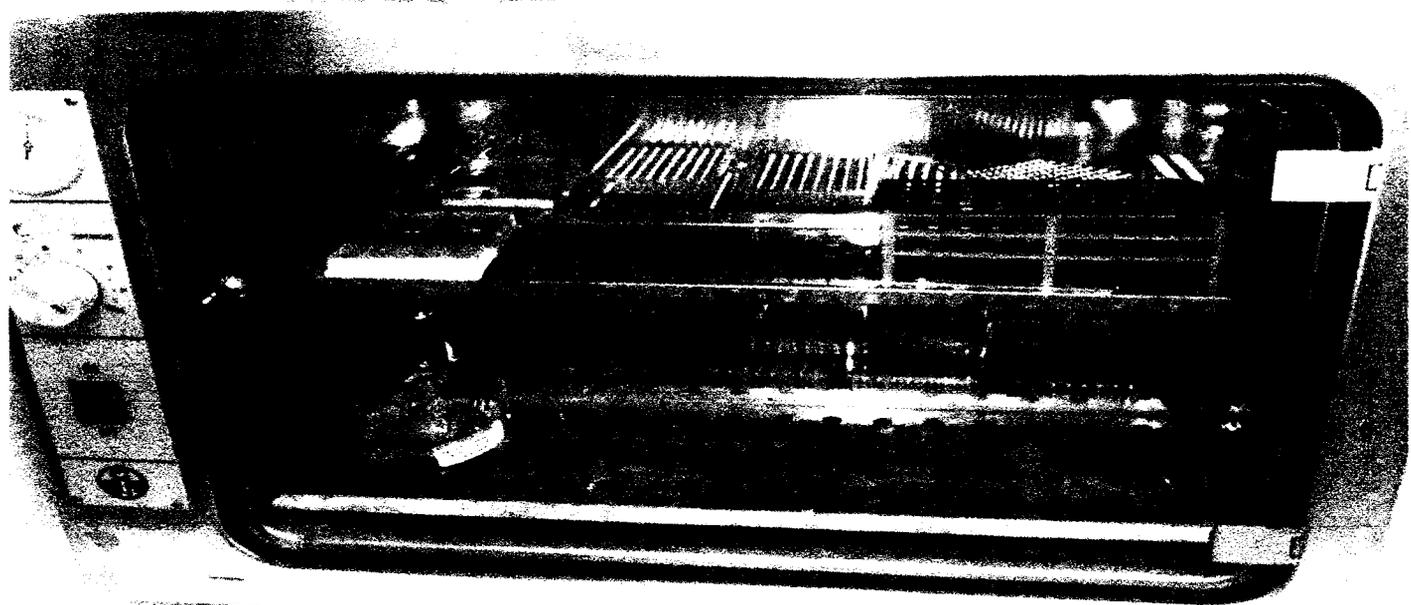


Illustration 03 : Etuve



Illustration 04 : Réactifs

Résumé :

L'infection à *Toxoplasma gondii* constitue un problème de santé publique, généralement bénigne chez l'homme, grave chez les sujets immunodéficients. Pour une femme enceinte les conséquences d'une toxoplasmose congénitale peuvent être précoces et sévères ou tardives et débilitantes. La transmission fœtale survient à la suite d'une primo-infection en cours de grossesse. Une intervention médicale peut prévenir la transmission du parasite ou limiter la gravité des séquelles.

Vue l'importance de cette pathologie nous avons traité de Janvier 2008 à Mars 2014 ,1335 sérums de femmes enceintes qui ont été testé à M'hamed el yazid.

La détermination de la prévalence est préalable à l'implantation d'un programme de dépistage et de prévention. Entre Janvier 2008 et Mars 2014, 1335 femmes ont été testées dans le CHU Blida unité de M'hamed El yazid. La prévalence observée est de 46,22%.

Cette étude démontre que la toxoplasmose n'est pas étrangère à notre milieu et qu'elle représente un risque pour le fœtus.

Summary:

The putrfaction *T.gondii* causes a problem for public health.

In general, it is recoverable for human, whereas very dangerous for whom have lack of ummunity.

For pregnant women, the concequences of this disease can appear in her earlier age with danger. Or in a late stage of her life with less danger.

The transmittion to the baby comes from primery putrfaction during the process. A medical intervention can pause this transmittion or limit the danger of its consequences.

Considering the importance of this illness, we dealt since January 2008 till March 2014 1335 blood serums of pregnant women being tested in Mhamed El yazid hospital.

The determination of the prevalence is necessary to make the program plan of the prevention, since January 2008 till March 2014, 1335 pregnant women were tested in CHU Blida, the prevalence observed is 46, 22%.

This study demonstrates that this illness is not foreign from our environment, also it is dangerous for babies.

Mots clés : Toxoplasma gondii –toxoplasmose gravidique-toxoplasmose congénitale-sérologie-prévention.

DJERDI Sabrina

DJOUAH Chahinez

NEGADI Souhila

Résumé :

L'infection à *Toxoplasma gondii* constitue un problème de santé publique, généralement bénigne chez l'homme, grave chez les sujets immunodéficients. Pour une femme enceinte les conséquences d'une toxoplasmose congénitale peuvent être précoces et sévères ou tardives et débilitantes. La transmission fœtale survient à la suite d'une primo-infection en cours de grossesse. Une intervention médicale peut prévenir la transmission du parasite ou limiter la gravité des séquelles.

Vue l'importance de cette pathologie nous avons traité de Janvier 2008 à Mars 2014 ,1335 sérums de femmes enceintes qui ont été testé à M'hamed el yazid.

La détermination de la prévalence est préalable à l'implantation d'un programme de dépistage et de prévention. Entre Janvier 2008 et Mars 2014, 1335 femmes ont été testées dans le CHU Blida unité de M'hamed El yazid. La prévalence observée est de 46,22%.

Cette étude démontre que la toxoplasmose n'est pas étrangère à notre milieu et qu'elle représente un risque pour le fœtus.

Summary:

The putrfaction *T.gondii* causes a problem for public health.

In general, it is recoverable for human, whereas very dangerous for whom have lack of ummunity.

For pregnant women, the concequences of this disease can appear in her earlier age with danger. Or in a late stage of her life with less danger.

The transmition to the baby comes from primery putrfaction during the process. A medical intervention can pause this transmition or limit the danger of its consequences.

Considering the importance of this illness, we dealt since January 2008 till March 2014 1335 blòod serums of pregnant women being tested in Mhamed El yazid hospital.

The determination of the prevalence is necessary to make the program plan of the prevention, since January 2008 till March 2014, 1335 pregnant women were tested in CHU Blida, the prevalence observed is 46, 22%.

This study demonstrates that this illness is not foreign from our environment, also it is dangerous for babies.

Mots clés : Toxoplasma gondii –toxoplasmose gravidique-toxoplasmose congénitale-sérologie-prévention.