

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة البليدة 1

Université Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie des Populations et des Organismes



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

La toxoplasmose chez la femme enceinte

Soutenue 09 /09 /2020

Présenté par : M^{lle} Kahlal Louiza

M^{lle} Benrekia Mounia

Devant le Jury :

M. KAIDI R.	Professeur	U. Blida 1	Président
Mme. BAAZIZI R.	MCA	ENSV-Alger	Examinatrice
M. LARBI DOUKARA K.	MCB	U. Blida 1	Promoteur
Mme. MIMOUNEN.	MCA	ENSV-Alger	Co-promotrice

Remerciement

On tient à remercier le Bon DIEU le tout puissant de nous avoir attribué la faveur de réussir nos études. C'est avec un réel plaisir et un grand enthousiasme qu'on livre la rédaction de cette page qui constitue l'opportunité de nous accorder une réflexion sur une période de notre vie très riche en émotions.

On tient tout d'abord à exprimer nos remerciements à notre directeur de thèse **Docteur Larbi Doukara Kamel** d'avoir guidé consciencieusement notre travail de thèse. C'est grâce à son enthousiasme que ce travail a été réalisé. Merci de nous avoir soutenue et encouragée en période de doute et de stress durant la préparation de la thèse.

Un grand merci à **Docteur Minoune. N** pour sa sympathie, son aide précieuse dans cette lourde tâche. Merci pour votre disponibilité à répondre à toutes nos questions.

J'exprime toute ma reconnaissance à **M. KAIDI R, Mme. BAAZIZI** pour avoir bien voulu accepter de présider et d'être membre dans le jury de ce mémoire.

Un grand merci à nos collègues de l'université de Blida pour leur soutien amical et moral et à tout qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

Dédicaces

Je tiens tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux.

Avec un énorme plaisir et une immense joie qui je dédie ce Modeste travail :

A ma très chère grande mère Que j'aurais aimé qu'elle soit parmi nous, Mais le bon dieu en a décidé autrement « Allah Yarhamha ».

A mon père, en reconnaissance de tout ce qu'il a fait pour moi tout au long de mon existence, pour son soutien Moral, son encouragement continu, et pour sa Compréhension.

A ma raison de vivre et ma fleur de vie ma mère Symbole d'amour d'affection de bienveillance, pour sa patience, ses sacrifices, sa conscience, ses conseils qui ont Éclairé mon chemin.

A mes chères et Adorable Frère et sœurs Kahina, Samira, Balishe, Hayat Et ma nièce adorée Héline.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu le tout puissant vous protège et vous garde.

A Mon binôme Mounia pour tous les moments qu'on avait vécus ensemble, A Tous mes camarades de promotion, A tous ceux que j'ai omis de citer

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A tous mes chers enseignants et enseignantes que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect à vous.

KAHLAL LOUIZA

Dédicaces

Avec un énorme plaisir et une immense joie qui je dédie ce Modeste travail :

A mon père, aucune dédicace ne saurait exprimer mon cher père, l'amour, l'estime, le déroulement et le respect que j'ai toujours eus pour vous .Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A ma très chère mère ma très chère mère ma très chère mère, affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du déroulement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi Mes parents qui ont su construire pour moi un monde parfait. Qu'ALLAH leur procure bonne santé et longue vie.

A mes chères et Adorable Frère et sœurs FELLA FERIEL INES WALID

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu le tout puissant vous protège et vous garde.

A Mon binôme LOUIZA pour tous les moments qu'on avait vécue ensemble A tous mes chers enseignants et enseignantes et a Tous mes camarades de promotion

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

MOUNIA BENREKIA

Résumé

L'objectif de ce travail était de faire une synthèse d'actualité sur la toxoplasmose chez la femme enceinte au moyen des articles présentant dans la littérature, et d'en extraire les principales informations. La toxoplasmose est une zoonose, maladie parasitaire due à un protozoaire *Toxoplasma gondii*. L'infection est le plus souvent asymptomatique, mais elle est particulièrement dangereuse pour les personnes immunodéprimées et pour la femme enceinte. Cette dernière peut transmettre le parasite à son fœtus au cours d'une primo-infection (tachyzoïtes) provoquant divers troubles notamment la mort fœtale et de graves complications chez le nouveau-né et l'enfant (toxoplasmose congénitale). La principale source d'infection est le chat, ainsi la consommation de viande contaminée mal cuite (kystes), ou par la consommation d'aliments souillés par des déjections d'animaux, notamment les légumes ou les fruits (oocystes) mal lavés ou par l'eau souillée. La prévention est donc essentielle et la femme enceinte non immunisée devra respecter des mesures hygiéno-diététiques strictes. Une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes non immunisées est obligatoire jusqu'à l'accouchement. Les protocoles de traitement sont différents selon les tableaux cliniques de la maladie.

Mots clés : toxoplasmose, femmes enceintes, toxoplasmose congénitale.

Abstract

The objective of this work was to summarize the news on toxoplasmosis in pregnant women using articles presented in the literature, and to extract the main information.

Toxoplasmosis is a zoonosis, a parasitic disease caused by a protozoan *Toxoplasma gondii*. The infection is usually asymptomatic, but it is particularly dangerous for immunocompromised people and pregnant women, pregnant women can transmit the parasite to their fetus during a primary infection (tachyzoites). The main source of infection is the cat, and the main source of infection is the consumption of contaminated meat (cysts), or by the consumption of food contaminated by animal waste, especially vegetables or fruits (oocysts) poorly washed or by contaminated water. Prevention is therefore essential and the non-immune pregnant woman will have to respect strict hygieno-dietary measures. Monthly serological surveillance of non-immune pregnant women is mandatory until delivery. The treatment protocols are different according to the clinical picture of the disease

Keywords: toxoplasmosis, pregnant women, congenital toxoplasmosis.

التلخيص

لهدف من هذا العمل هو تلخيص أخبار داء المقوسات عند النساء الحوامل من المقالات المعروضة في الأدبيات ، واستخراج المعلومات الرئيسية .

المُقَوَّسَات هو مرض حيواني المنشأ ، وهو مرض طفيلي يسببه التوكسوبلازما الأولية ، وغالبًا ما تكون العدوى ولكنها خطيرة بشكل خاص على الأشخاص الذين يعانون من نقص المناعة والنساء الحوامل يمكن للمرأة الحامل

الطفيلي إلى جنينها أثناء الإصابة الأولية مما قد يتسبب في وفاة الجنين و مضاعفات خطيرة عند حديثي الولادة

(داء المقوسات الخلقي، المصدر الرئيسي للعدوى هو القط ، وبالتالي تناول اللحوم الملوثة بشدة (الأكياس) ، أو عن طريق استهلاك النباتات المتسخة بفضلات الحيوانات ، وخاصة الخضار أو الفواكه (البويضات) التي يتم غسلها بشكل غير صحيح أو عن طريق المياه الملوثة. لذلك فإن الوقاية ضرورية وسيتعين على المرأة الحامل غير المحصنة أن تحترم تدابير التغذية الصحية .

الرصد المصلي الشهري للحوامل غير المحصنة إلزامي حتى الولادة. تختلف بروتوكولات العلاج حسب الصورة السريرية للمريض.

الكلمات المفتاحية: داء المقوسات ، النساء الحوامل ، داء المقوسات الخلقي.

Table des matières

Introduction.....	01
I.1. La grossesse.....	03
.3. Developpement de l’embryon.....	03
.4. Transfert passif de l’immunité maternelle.....	05
.5. Infections maternofoetales.....	05
. Historique.....	06
.2. Définition :.....	06
.3. La répartition géographique.....	06
.4. Etude de l’agent pathogène.....	08
.4.1. Taxonomie.....	08
.4.2. La morphologie.....	09
.4.2.1. Formes isolées (tachyzoites, bradyzoites, sporozoites).....	09
.4.2.2. Formes groupées.....	09
.4.3. Cycle évolutif.....	11
.5. Epidémiologie.....	12
.5.1. Epidémiologie chez l’homme.....	12
.5.1.1. Prévalence.....	12
.5.1.2. Mode de contamination humaine.....	13
.5.1.3. Les facteurs de risque d’une contamination toxoplasmique chez la femme enceinte.....	16
.5.1.4. Séroprévalence humaine.....	17
.6. Physiopathologie et immunité anti-toxoplasmique :.....	18
.6.1. Pathogénie de la toxoplasmose :.....	18
.6.2. La Réponse immunitaire :.....	19
II.7 Aspects cliniques de la toxoplasmose :.....	19
II.7.1. La toxoplasmose acquise :.....	19
II.7.1.1. La toxoplasmose acquise chez l’immunocompétent.....	19

II.7.1.1.1. La toxoplasmose inapparente :	20
II.7.1.1.2. Toxoplasmose aiguë bénigne :	20
II.7.1.1.2.1. La toxoplasmose ganglionnaire	20
II.7.1.1.2.2. Les atteintes oculaires :	20
II.7.1.1.2.3. La toxoplasmose sévère :	20
II.7.1.2. La toxoplasmose acquise chez l'immunodéprimé	20
II.7.1.2.1. La localisation cérébrale	21
II.7.1.2.1.1. Toxoplasmose extra-cérébrale :	21
II.7.1.2.1.1.1. Localisation oculaire :	21
II.7.1.2.1.1.3. Localisation cardiaque :	21
II.7.1.2.1.1.4. Autres localisations et formes disséminées :	22
II.7.2. La toxoplasmose congénitale	22
II.7.2.1. La toxoplasmose tertiaire du premier trimestre de grossesse	22
II.7.2.1.1. Les lésions oculaires :	22
II.7.2.1.1.2. Les lésions du système nerveux central:	23
II.7.2.1.1.2.1. Les modifications du volume du crâne :	23
II.7.2.1.1.2.2. Les calcifications intracérébrales :	23
II.7.2.2. Contamination du deuxième et troisième trimestre de grossesse	23
II.7.2.2.1. Les formes viscérales. :	23
II.7.2.2.2. Les formes dégradées ou retardées :	24
II.7.2.2.3. Formes inapparentes ou infra cliniques	24
II.8.1.1. Diagnostic direct : Parasitologique	25
II.8.1.1.1. Examen direct	25
II.8.1.1.2. Inoculation à la souris	26
II.8.1.1.3. Culture cellulaire	26
II.8.1.1.4. Techniques de biologie moléculaire	26
II.8.1.2. Diagnostic indirect : sérologique	26
II.8.1.2.1. Techniques quantitatives de «première intention»	27

II.8.1.2.1.1. Les techniques utilisant des antigènes figurés.....	27
II.8.1.2.1.2. Les techniques utilisant des antigènes solubles.....	28
II.8.3.3. Mesure de l'avidité des IgG.....	30
II.8.2. Conduite diagnostic de la toxoplasmose	31
II.8.2.1. Cinétique des anticorps au cours de la primo-infection.....	31
II.8.2.2. Conduite à tenir et interprétation des résultats sérologiques.....	33
II.8.3.1. Dépistage de l'infection in utero.....	36
II.8.3.2. Le dépistage néonatal	36
II.8.3.3. Le diagnostic postnatal.....	37
II.8.4. Contexte de la toxoplasmose congénitale (Bachi ,2020).	37
II .9.Traitement	39
II .9.1.Les médicaments	39
II .9.1.1.La pyriméthamine (Malocide®).....	39
II .9.1.2. Les sulfamides	39
II .9.1.3. La spiramycine (Rovamycine®).....	40
II .9.2. Indications d'un traitement.....	40
II .9.2.1. Toxoplasmose de la femme enceinte.....	40
II .9.2.2. Toxoplasmose congénitale.....	40
II.10. Prophylaxie.....	41
II.10.1. Prévention primaire	41
II.10.2. Prévention secondaire.....	43
II.10.3. Prévention tertiaire:	43
II.10.4. Perspectives vaccinales	43
Conclusion & perspectives.....	44

Liste des tableaux

Tableau 1: Recommandation d'hygiène pour éviter de contacter une toxoplasmose Robert-(Gangneux F, Dion S 2020).	42
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Liste des figures

Figure 1: Maturation de l'ovule pour être apte à la fécondation	04
Figure 2 : Fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule	04
Figure 4 :L'esquisse d'un être humain se dessine	04
Figure 3: Division de l'oeuf après fécondation dès la fin du 2 ^{ème} mois.....	04
Figure5 : Lapériode foétale	04
Figure6: Le cerveau est bien individualisé	04
Figure 7: statut global de la séroprévalence de T.gondii dans le monde	07
Figure 8tachyzoite de T,gondii	09
Figure 9:kystes à bradyzoïtetoxoplasmique à l'état frais.....	09
Figure 10:. Oocysts of T. gondii: A = unsporulatedoocysts, B and C = sporulatedoocysts	10
Figure 11:Cycle évolutif de t . gondii	12
Figure 12: Mode de contamination Humaine	16
Figure 13 :Toxoplasmose congénitale : enfant avec hydrocéphalie et microphthalmie	22
Figure 14: Toxoplasmose congénitale : nouveau-né avec hépatosplénomégalie	25
Figure 15 : atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale.....	24
Figure16:Profil immunologique comparé mère-enfant révélé par immunoblot.....	30
Figure 17: Dépistage sérologique chez la femme enceinte immunocompétente	31
Figure 18: Représentations schématiques de la cinétique des anticorps au cours de l'infection toxoplasmique	32
Figure 19: Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG négatives	34
Figure20: Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives.....	35

Introduction

On regroupe sous le nom de toxoplasmose toutes les manifestations cliniques ou biologiques dues à *Toxoplasma gondii*, (parasite intracellulaire obligatoire, appartenant à l'ordre des Coccidies et au phylum des Apicomplexa) (Anofel, 2014). Ce protozoaire ubiquitaire infecte l'homme et pratiquement tous les animaux à sang chaud (Villena, 2019). Le chat étant son hôte définitif. Son cycle biologique est complexe : Il compte une reproduction asexuée se déroulant dans divers tissus chez les Mammifères et les oiseaux (hôtes intermédiaires) et une reproduction sexuée se déroulant dans l'épithélium digestif chez les chats (hôte définitif).

La contamination se fait le plus souvent par ingestion de kystes (présents dans les viandes) ou d'oocystes souillant les végétaux ou l'eau. Sur le plan congénital, de la mère au fœtus, Des études épidémiologiques chez l'homme ont montré sa large distribution géographique et sa forte prévalence (paquet, 2018).

La toxoplasmose est classiquement bénigne et souvent latente chez l'enfant et l'adulte mais redoutable chez le fœtus le nouveau-né et le sujet immunocompétent. Le toxoplasme est source possible d'une maladie congénitale grave quand il infeste la femme enceinte (primo-infection). La forme congénitale peut se manifester par de sévères malformations neurologiques et une atteinte de la rétine pouvant conduire à la cécité, et résulte d'une primo-infection toxoplasmique survenue pendant la grossesse (Desmonts et al, 1985).

Cette pathologie touche un tiers de la population mondiale. Selon les continents 04 à 84% des individus sont infectés, avec une prévalence très hétérogène selon les pays et varie essentiellement en fonction du niveau d'hygiène des populations et des habitudes alimentaires (Hoquet, 1979).

La situation en Algérie reste méconnue. La séroprévalence serait de 50% à travers plusieurs études réalisées au Centre et à l'Est. On note une diminution progressive du taux d'immunisation des femmes enceintes atteignant 54% en 1995 (Noussaria et Mezghiche, 2017).

Notre travail a consisté à faire une synthèse sur la toxoplasmose chez la femme enceinte au moyen des articles présentant dans la littérature, et d'en extraire les principales récentes informations.

Chapitre I. Généralités sur la grossesse

I.1. La grossesse

La grossesse (ou gestation) est l'état physiologique de la femme enceinte du jour de la fécondation jusqu'à l'accouchement (Shade, 2001).

La grossesse dure environ 39 semaines, elle se divise en trois périodes de trois mois chacune, communément appelées trimestres, mais pour des raisons de conventions internationales, on parle de semaines d'aménorrhée (à partir du premier jour des dernières règles), ou en mois de grossesse (Elia, 1989).

I.2. Diagnostic biologique de la grossesse

Depuis la publication de ZONDEK et ASCHEIME en 1927, le diagnostic précoce de la grossesse peut être établi avec certitude par des examens biologiques, ces examens ont pour base la recherche de l'Hormone Humain Gonadotrophine Chorionique (HCG) dans les urines ou le sérum de la femme (Merger et al, 1995).

I.3. Développement de l'embryon

Tout commence simplement par la fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule formant ainsi une cellule d'un dixième de millimètre au poids insignifiant (figure n°2).

L'ovule roule lentement à la surface de la muqueuse de la trompe de Fallope, il achève la maturation qui le rend apte à être fécondé par un spermatozoïde (figure n°1).

De cette cellule originelle naissent des milliards d'autres cellules, chacune ayant une fonction bien précise et irremplaçable (figure n°3).

Les cellules de la périphérie de l'œuf fécondé s'ancrent dans la paroi de l'utérus maternel, et vont former ce qui plus tard deviendra le placenta, les cellules au centre de l'œuf vont constituer le bouton embryonnaire qui donnera l'embryon et le bébé.

Trois semaines après la fécondation, l'embryon humain mesure à peine 2mm, ses cellules se différencient et suivent minutieusement le programme préétabli par les gènes contenus dans les chromosomes. La semaine suivante, l'esquisse d'un être humain se dessine avec une ébauche de cœur en son centre, de cerveau à son extrémité supérieure et de coccyx à l'autre extrémité (figure n°4).

Le cerveau est bien individualisé dès la fin du deuxième mois, on distingue alors les hémisphères cérébraux à travers la peau transparente du crâne, la tête grossit beaucoup, les lèvres épaisses et le nez aplati (figure n°6).



Figure2 : Fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule (POLGE, 1984).



Figure 1: Maturation de l'ovule pour être apte à la fécondation (POLGE, 1984).



Figure 3: Division de l'œuf après fécondation dès la fin du 2^{ème} mois (POLGE, 1984).



Figure 4 :L'esquisse d'un être humain se dessine (POLGE, 1984).



Figure 6: Le cerveau est bien individualisé (POLGE, 1984).



Figure5 : La période fœtale (POLGE, 1984).

I.4. Transfert passif de l'immunité maternelle

Il s'agit d'un transfert passif des anticorps entre la mère et le fœtus, c'est le placenta et l'utérus qui assure le rôle de barrière pour protéger le fœtus contre les infections (et qui empêche le fœtus de subir le phénomène du rejet), de ce fait les capacités de défense du fœtus contre l'infection sont faible d'où un risque important de mortalité et d'avortement lors d'infection d'une femme enceinte.

I.5. Infections materno-fœtales

Plusieurs infections contractées pendant la grossesse sont susceptibles de contaminer le fœtus par voie transplacentaire, notamment les infections parasitaires, puisque chez la femme enceinte des parasites passent communément dans le sang, la plupart du temps sans dommage, il arrive que ces infections touchent le placenta sans aller plus loin, mais elles peuvent aussi atteindre le fœtus et avoir des conséquences gravissimes. Parmi ces infections, il convient de citer « la toxoplasmose » qui est une maladie parasitaire dont l'agent pathogène est un parasite nommé toxoplasma gondii ; par sa fréquence et le poids de ses conséquences prend une dimension socio-économique considérable (Pechere et al, 1982).

Chapitre II. *Toxoplasma gondii* et la toxoplasmose chez la femme enceinte

II.1. Historique

C'est en 1908 que NICOLLE et MANCEAUX découvrirent la toxoplasmose chez de nombreux mammifères sauvages entre autres chez un rongeur appelé : *Ctenodactylus gondii* à la suite d'une épidémie de laboratoire à l'institut Pasteur de Tunis, ils isolèrent un protozoaire de forme arquée, c'est ainsi qu'ils nommèrent le parasite : *Toxoplasma gondii*, l'origine du mot est grecque : toxon « arc » et plasma « forme », mais ce n'est qu'en 1923 que JANKU décéla le premier cas humain.

En 1937-1938 WOLF et COWEN firent les premières expérimentations. Au début, on pensait se trouver en présence d'autant d'espèces de toxoplasmes différents mais en 1939 SABIN a montré qu'il s'agisse d'une seule et même espèce : *Toxoplasma gondii*, c'est encore lui en collaboration avec FELDMAN qui découvrirent et mirent au point un test immunologique le DYE TEST qui permet le diagnostic sérologique de cette parasitose (Golvan, 1983).

II.2. Définition

La toxoplasmose est une anthroponose cosmopolite très répandue, due à un protozoaire apicomplexe de la classe des coccidies : *Toxoplasma gondii* (*T.gondii*). Sa dissémination est assurée par les oocystes non sporulés rejetés dans les déjections du chat, hôte définitif (HD) et d'autres néofélidés tropicaux (Adoubryn et al, 2004).

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) est un protozoaire de distribution mondiale et une des plus communes des zoonoses, qui infectent plus d'un tiers de la population mondiale (Fanigliulo et al, 2020).

II.3. La répartition géographique

T.gondii est un parasite cosmopolite. Des études épidémiologiques chez l'homme ont montré sa large distribution géographique et sa forte prévalence. L'incidence de la toxoplasmose dans la population générale est difficile à évaluer car l'infection est le plus souvent asymptomatique. Ainsi la toxoplasmose affecte environ 7 à 8% de la population mondiale mais le pourcentage de personnes séropositives pour l'infection toxoplasmique varie d'un pays à l'autre en fonction des groupes ethniques, des habitudes culinaires et des conditions d'hygiène (Tenter et al, 2000).

La distribution mondiale de *T. gondii* positif est estimée à environ un tiers de la population (figure 7). Cependant, les estimations de la séropositivité varient selon les pays et, dans les mêmes zones géographiques, selon les différents groupes ethniques. Les différences dans les taux de séropositivité sont fortement influencées par le manque de tests sérologiques standardisés pour le diagnostic de *T. gondii* (Shaaeldina et al, 2018).

Ainsi, selon différentes études, des séroprévalences inférieures à 30% ont été rapportées en Amérique du Nord (Jones et al, 2001), en Grande-Bretagne (Allain et al, 1998) en Scandinavie (Pettersson et al, 2000) et en Asie du Sud-est (Nissapatorn et al, 2003). En revanche elles sont supérieures à 60% en Afrique (Bouratbine et al, 2001) en Amérique Latine (Diaz-suarez et al, 2003). Sa gravité chez la femme enceinte dépend de la date de contamination, qui peut conduire à des malformations fœtales, touchant principalement le tissu cérébral et l'œil (Remington et al, 1995). La séroprévalence de la toxoplasmose varie d'un pays à l'autre. Elle dépend beaucoup du mode de vie de la population et des conditions géo-climatiques (Dumas et al, 1990).

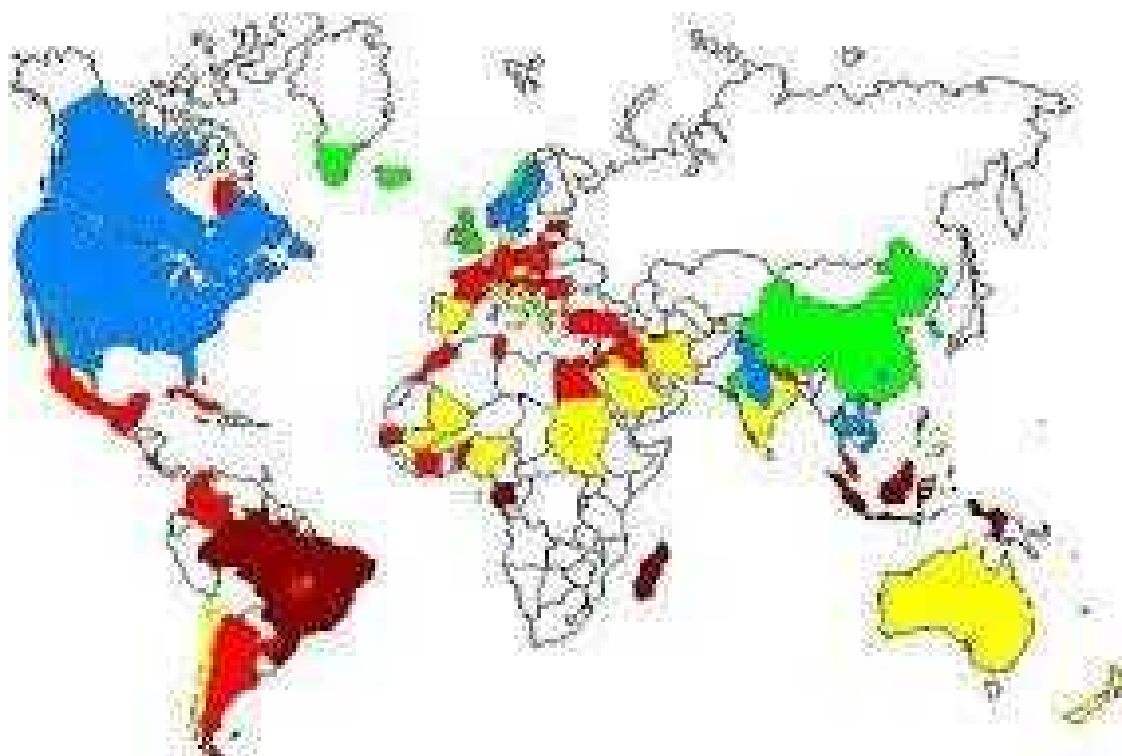


Figure 7 : statut global de la séroprévalence de *T.gondii* dans le monde (Pappas et al, 2009).Le rouge foncé correspond à une prévalence d'environ 60%. Le rouge claire à 40-60%. Le jaune à 20-40%. Le bleu à 10-20%. Le vert à une prévalence inférieure à 10%. La couleur blanche indique l'absence de données.

La toxoplasmose est cosmopolite, sa prévalence augmente avec l'âge et varie en fonction de l'environnement et des habitudes alimentaires. Cependant, la prévalence diminue régulièrement depuis les années 60 en raison de l'élévation du niveau général d'hygiène et des nouvelles habitudes alimentaires (congélation des aliments). Les dernières données françaises (2010) font état d'une séroprévalence de 36.7% chez les femmes enceintes. Il existe des disparités régionales, les chiffres variant de 30% dans les zones montagneuses à climat hivernal froid (Vosges, Jura, Massif Central, Alpes) à plus de 50% dans le Sud-ouest, l'île de France et les départements d'outre-mer. En Asie du Sud-est et au Japon la prévalence est très faible, inférieure à 10%, de l'ordre de 20 à 30% dans le sous-continent indien et au Proche Orient.

II.4. Etude de l'agent pathogène

II.4.1. Taxonomie

Le genre *Toxoplasma* ne renferme qu'une seule espèce : *gondi* selon les travaux de Sabin et Olitsky effectués en 1937 (Olitsky et al, 1937).

Embranchement : Protozoa. Phylum : Apicomplexa. Classe : Sporozoea. Sous classe: Coccidia.

Ordre : Eucoccididea. Sous ordre : Eimeridea. Famille: Sarcocystidae. Genre : *Toxoplasma*.

Espèce : *gondii*.

Le genre *toxoplasma* ne comporte qu'une seule espèce et les génotypes sont en nombre de trois : le génotype 1, le génotype 2 et le génotype 3. Le génotype 2, qui est le plus fréquent, représente environ 80% des isolats présents dans les laboratoires de références, contre 10% pour le génotype 1 et 5% pour le génotype 3 (Ajzenberg et al, 2002). Pour ce qui est de la génopathogénicité, les souches de type 2 sont impliquées aussi bien dans les formes infracliniques que dans les formes graves avec mort fœtale, ceci est en fonction de l'âge gestationnel.

Pour les souches de type 1, des toxoplasmoses congénitales graves peuvent être observées, comme il se peut que le toxoplasme soit présent dans le placenta mais n'entraîne aucune infection chez le fœtus. Le génotype 3 est toujours à l'origine de toxoplasmose congénitale grave (Ajzenberg et al, 2002).

II.4.2 La morphologie

.4.2.1. Formes isolées (*tachyzoites, bradyzoites, sporozoites*)

- **Le Tachyzoite**

C'est une forme végétative appelée aussi trophozoite, parasite intracellulaire obligatoire de 6 à 8 micro mètre de long sur 3 à 4 micro mètre en forme d'arc qui peut parasiter toutes les cellules de l'organisme (figure09) dont celle du système des phagocytes multi nucléés, au sein desquelles il peut se multiplier rapidement (Anofel, 2014).

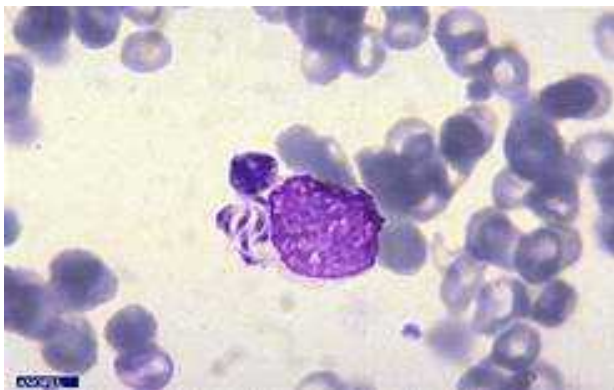


Figure 8 : tachyzoite de T.gondii (Anofel , 2014).



Figure9 :Kystes à bradyzoite toxoplasmique à l'état frais (ANOFEL, 2014).

Résulte du stade tachyzoite au cours de son évolution chez l'hôte intermédiaire. Morphologiquement très proche il s'en distingue par un métabolisme ralenti conduisant à un état de latence. Les bradyzoites sont regroupés au sein de kystes (figure 10) où ils sont inaccessibles aux défenses immunitaires et aux traitements actuels. Ils siègent principalement dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et les cellules rétinienne (Anofel, 2014).

- **Le sporozoite**

Le sporozoite est le résultat de la reproduction sexuée qui a lieu dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif. Morphologiquement peu différent des autres stades infectieux, il est contenu dans des oocytes sporulés qui peuvent survivre sur le sol plus d'un an dans un climat humide (Anofel, 2014).

.4.2.2. Formes groupées

- **Kyste**

Le kyste est une forme de latence tissulaire de 5 à 100µm. Il est sphérique dans les tissus nerveux, allongé dans les tissus musculaires et peut être retrouvé au niveau de l'œil et d'autres viscères. Le Kyste peut contenir plusieurs milliers de bradyzoites. La paroi du Kyste est formée d'une membrane doublée intérieurement d'un matériel granulaire condensé en couches homogènes. Elle est imperméable aux anticorps et aux médicaments actifs sur les bradyzoites (Nicolas et al, 1993).

- **Oocyste**

C'est la forme de résistance dans le milieu extérieur mais aussi la forme de dissémination. Il existe sous deux formes (Figure10).

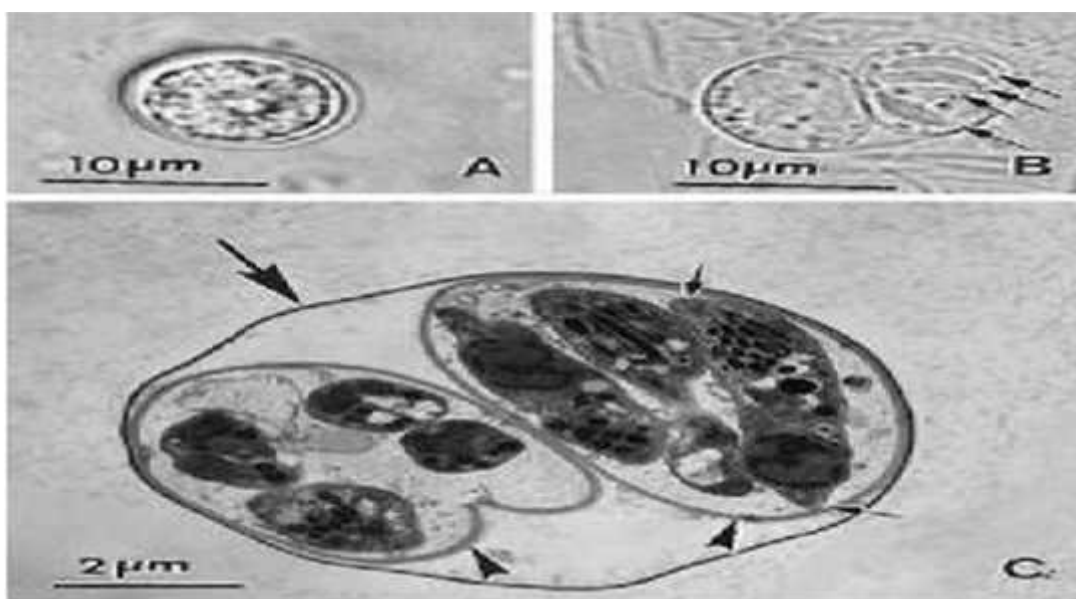


Figure 10: Oocysts of *T. gondii*: A = unsporulated oocysts, B and C = sporulated oocysts (Fleche) (Dubey et al, 1998).

- **Oocyste non sporulé**

Franchement émis dans les excréments du chat, il représente le seul stade diploïde du cycle parasitaire. Il est de forme sphérique mesurant entre 10 et 12 µm de diamètre et contenant une masse granuleuse centrale. L'oocyste va sporuler en 1 à 21 jours, selon l'environnement (Dubey, 1998). A 25 °C, avec une bonne oxygénation et une humidité suffisante il sporule en 48 heures.

- **Oocyste sporulé**

C'est une forme infestante, ovoïde, mesurant de 9 à 11 µm de large sur 11 à 14 µm de long, avec une coque résistante entourant deux sporocystes ovoïdes contenant chacun 4 sporozoïtes (haploïdes) de structure comparable à celle du tachyzoïte, mais ils sont plus petits et beaucoup plus résistants (Fortier et al, 1993). Les oocystes sporulés résistent plus d'une année dans le sol humide (Affsa, 2005).

II.4.3. Cycle évolutif

Le cycle parasitaire comporte un cycle sexué chez l'HD représenté par les chats et autres félinidés et un cycle asexué chez hôte intermédiaire HI représenté par les homéothermes (Dubey et Jones, 2008). On distingue trois phases dans le cycle évolutif du toxoplasme :

Une phase de reproduction ou phase coccidienne : au niveau des cellules entéro-épithéliales de l'intestin de l'hôte définitif ; Une phase libre ou de sporulation dans le sol ; Une phase proliférative chez l'hôte intermédiaires (figure 11).

- **La phase coccidienne**

L'évolution chez l'hôte définitif comprend notamment :

Une multiplication asexuée ou schizogonie résultant de l'infestation de l'hôte par les kystes présent chez les rongeurs ou oiseaux qu'il aurait dévorés ou bien à partir d'oocystes murs souillant le sol ou les végétaux .Et en multiplication sexué ou gamogonie qui se caractérise par la transformation des formes asexuées (tachyzoïtes) en gamétocytes males (microgamétocytes) et gamétocytes femelles (macrogamétocytes), il s'en suivra une fécondation qui aboutira à la formation d'oocystes non sporulés, non infectieux qui seront éliminés avec les selles de chat l'émission des oocystes s'effectue cinq jours après ingestion des kystes et vingt jours après ingestion d'oocystes sporulés (Dubey, 1998).

- **La phase libre**

Dans le milieu extérieur, les oocystes deviennent infectieux en 1 à 5 jours, en fonction de l'humidité et de la teneur en oxygène, grâce à un processus appelé sporogonie qui aboutit à la formation de sporozoaires. Ces derniers assureront la contamination tellurique des vertébrés (Pelloux, 1993).

- **La phase proliférative**

L'ingestion des kystes ou des oocytes chez l'hôte intermédiaire entraîne au niveau du tube digestif la rupture de leurs parois puis la libération de bradyzoïtes ou de sporozoïtes, ces derniers gagnent les différents organes de l'hôte par le biais des macrophages et monocytes sanguins et lymphatiques, pénètrent dans les cellules et se multiplient par endodyogénie.

Les cellules hôtes éclatent et libèrent un grand nombre de tachyzoïtes qui infestent d'autres cellules. C'est la phase aiguë de la maladie ou toxoplasmose évolutive qui ne dure que 8 à 12 jours (Ripert, 1996).

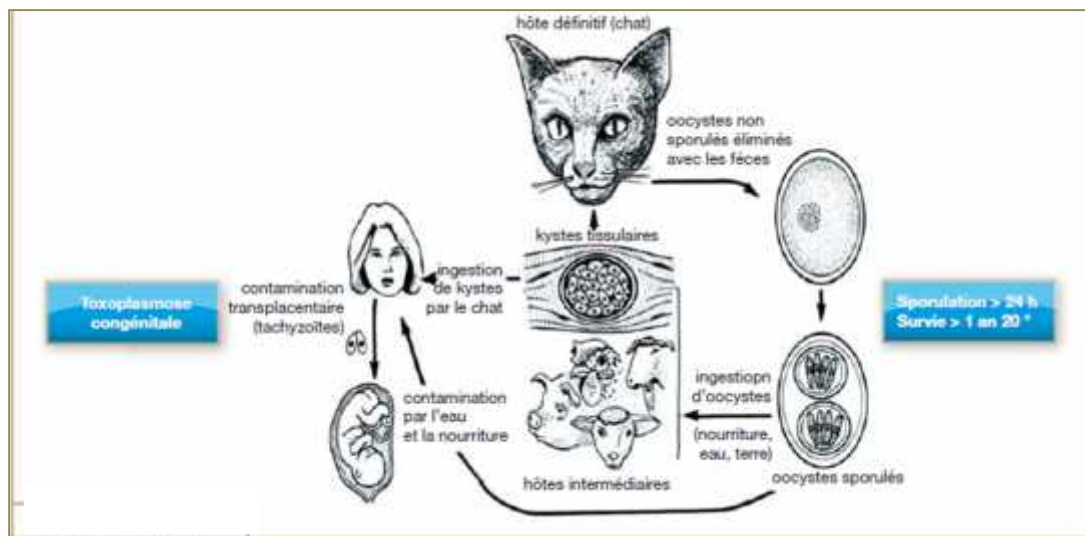


Figure 11: Cycle évolutif de *T.gondii* (Hill et al, 2005).

II.5. Epidémiologie

II.5.1. Epidémiologie chez l'homme

5.1.1. Prévalence

Un tiers de la population mondiale est infecté par *T.gondii* (Kaparos et al, 2014). La séroprévalence de la toxoplasmose augmente avec l'âge et varie selon la localisation géographique, le niveau socio-économique et les habitudes alimentaires. Dans les pays développés, la contamination est essentiellement liée à la consommation de viande infectée. La prévalence est plus faible, en général inférieure à 25%, dans les pays où la viande est consommée bien cuite (Royaume-Uni, Scandinavie, Amérique du Nord). En France, en raison des habitudes de consommation de viandes saignantes ou fumées les chiffres sont plus élevés, variant de 30 à plus de 50 % en fonction des régions. En Asie du Sud-Est et au Japon, la prévalence est inférieure à 10%. Elle est de l'ordre de 20 à 30% dans le sous-continent indien et au Proche-Orient. Dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique, où la contamination est plutôt liée à l'absorption d'oocystes issus de chats domestiques

et de félicés sauvages, la prévalence est faible dans les zone où le climat est chaud et sec (peu favorable à la survie des oocystes sur le sol) mais peut être très élevée jusqu'à 80% parfois, dans les régions humides (Moncada et Montoya, 2012).

En Algérie, dans la région Centre, l'incidence de la toxoplasmose chez la femme enceinte était de 0.98% d'après Schneider en 1977 et est passée à 3.5% dans l'étude de Bouchène en 1981 avec 2.5‰ cas de toxoplasmose congénitale, alors qu'à l'Est, elle est de 1.1 % d'après Messerer 2014. Une enquête menée en Algérie (2009), au laboratoire de Parasitologie Mycologie de l'Hôpital de Ain Naâdja, a révélé une séroprévalence de 50,7%. Dans l'étude la plus récente dans le même labo en cette année 2020, l'analyse de 393 sérums prélevés chez les femmes enceintes montrent que 40,96% des cas soit (161 sur un total de 393 femmes testées) présentent un profil sérologique en faveur d'une toxoplasmose ancienne avec des IgG positif et absence d'IgM (Abdelouahed et al, 2020).

.5.1.2. Mode de contamination humaine

Le parasite est transmis horizontalement à ; homme, principalement par l'ingestion ou l'amanipulation d'eau, aliments ou de sol contaminés avec des oocystes ou de la viande crue ou insuffisamment cuite contenant des kystes. L'infection est asymptomatique ou associée à des symptômes de type grippal chez plus de 80 % des personnes immunocompétentes (Fanigliulo et al, 2020). Les hôtes du toxoplasme, aussi bien les hôtes intermédiaires que définitifs, ont la possibilité de se contaminer par voie orale ou par voie transplacentaire.

A. Voie orale

- **Ingestion de kystes tissulaires**

Ce mode de contamination a une importance variable, selon le type de régime alimentaire de l'hôte : c'est le principal chez les prédateurs carnassiers et chez l'Homme, mais il est secondaire chez les herbivores stricts (Afssa, 2005).

Toxoplasma gondii est transmis par ingestion de viande ou de viscères crus (ou peu cuits) contenant des kystes à bradyzoïtes. Le type de viande contenant le plus de kystes est la viande de mouton (ovin âgée de plus de 12 mois), avec un isolement de 34 souches à partir de 82 carcasses testées par bio-essai chez la souris (Ho-yen, 2003), chez qui les tissus les plus fréquemment contaminés sont le cerveau et les muscles squelettiques (Darde et al, 2002) (Portier et al, 1991) Aucune donnée n'est disponible sur les produits de boucherie d'origine caprine. Par contre, chez le porc, par bio-essai

chez la souris, des toxoplasmes ont été détectés dans 13 % des 7185 prélèvements de viande de porcs naturellement infectés (Dumetre et al,2003). Ainsi, chez le porc, les toxoplasmes se retrouvent surtout dans les diaphragmes (19 %), les muscles squelettiques (12.5 %) et le cerveau (5.4 %). Chez les bovins, le toxoplasme a rarement été isolé chez des animaux naturellement infectés (Fleger et al,2014).

Certains comportements alimentaires peuvent favoriser la contamination, notamment la nécrophagie des animaux charognards, le cannibalisme observé chez le rat et le porc, ou encore le phénomène de caudophagie (habitude de dévorer la queue des congénères) dans les élevages porcins. Les chats s'infectent lorsqu'ils chassent et consomment des proies infectées ou en recevant une alimentation ménagère composée de viande ou d'abats crus (Fleger et al, 2014).

- **Ingestion d'oocystes sporulés**

Ce mode de contamination est plus important chez les herbivores (Gonzalez et al, 1995). La contamination est rendue possible par différents comportements :

-Phytophagie : ingestion de végétaux ou de légumes souillés par les fèces d'un félin excréteur.

-Géophagie : ingestion de terre souillée par les fèces d'un félin excréteur.

-hydropnie: ingestion d'eau souillée par les fèces d'un félin excréteur.

-Ingestion d'hôtes paraténiques ou phorétiques porteurs d'oocystes (coléoptères, vers de terre, mouche). Un seul oocyste sporulé peut contaminer un hôte intermédiaire. Le chat peut aussi se contaminer de cette façon, mais de manière moins efficace

B. Voie transplacentaire

Ce mode de contamination existe chez toutes les espèces réceptives à *T. gondii*. Si la femelle contracte une primo-infection pendant la gestation, la transmission du toxoplasme est possible, et de très graves lésions peuvent alors se développer chez le fœtus sans provoquer des troubles chez la mère. Seuls les tachyzoïtes peuvent traverser le placenta et aller infecter le fœtus (Ndumbe et al, 1992). Si l'infection primaire se produit pendant la grossesse, *T. gondii* peut traverser le placenta et peut être transmis verticalement au fœtus (toxoplasmose congénitale). La toxoplasmose congénitale peut provoquer l'avortement, la mortinatalité ou entraîner des troubles oculaires et neurologiques majeurs séquelles, allant d'une vision légèrement diminuée à plus

les troubles graves, tels que la rétinocoroidite;hydrocéphalie et les calcificationsintracérébrales (Fanigliulo et al, 2020).

Les tachyzoïtes colonisent le placenta et s'y multiplient, et provoquent des zones de nécrose qui permettent le passage dans la circulation fœtale et donc l'infection du fœtus. La facilité de transmission est inversement proportionnelle au nombre de couches cellulaires du placenta, ceux de type épithéliochorial (ruminants, chevaux) ou hémochorial (primates, rongeurs) où les villosités placentaires fœtales sont directement en contact avec le sang maternel sont les plus propices à ce mode de contamination. Lors d'une infection précoce de la femelle gestante, l'infection du fœtus est exceptionnelle (2 % des fœtus) mais très grave. Lors d'une infection tardive, l'infection est quasi-systématique (80 % des fœtus peuvent être atteints) mais reste souvent infra-clinique. En milieu de gestation, l'infection reste fréquente et grave. Chez la chatte, ce mode de transmission est considéré comme étant très rare, mais il est probablement sous-évalué (Ndumbe et al, 1992).

C. Autres modalités de transmission

Chez l'Homme, deux autres modalités d'infection sont possibles, cependant elles restent très limitées : greffe d'organe / transfusion et contamination de laboratoire. Des toxoplasmes enkystés dans un greffon provenant d'un donneur immun peuvent être à l'origine d'une primo-infection chez un receveur non immunisé. Les organes transplantés à risque d'infection sont par ordre de fréquence décroissante, le cœur ou le cœur-poumon, le foie et le rein (Fleger et al, 2014).

Des infections transmises par transfusion de produits sanguins qui contiendraient des tachyzoïtes ont été rapportées mais sont exceptionnelles du fait de la brièveté de la parasitémie chez tout sujet récemment infecté (Moussa et al, 2011). Une cinquantaine de cas d'infection liés à des accidents de laboratoire est recensée, soit par ingestion d'oocystes, soit par inoculation de tachyzoïtes ou leur pénétration à travers la conjonctive (El mansouri et al, 2007) (FIGURE 12).

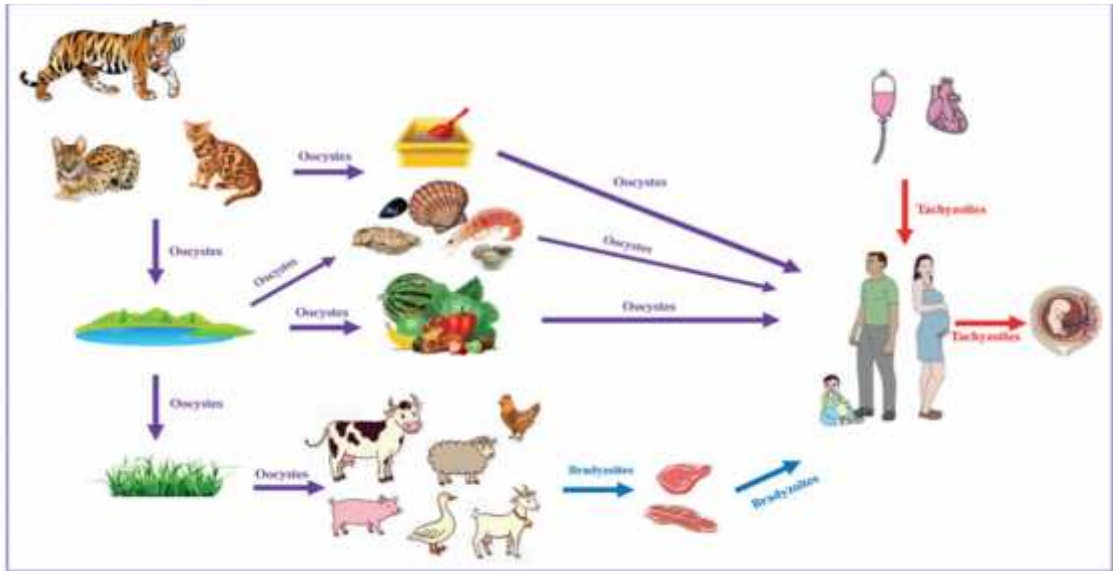


Figure 12: Mode de contamination Humaine (Villena, 2019).

.5.1.3. Les facteurs de risque d'une contamination toxoplasmique chez la femme enceinte

1. Le contact avec les chats

Le chat et les félinés sauvages sont responsables de la dissémination de *T.gondii* dans l'environnement. A la suite de leur infestation par consommation de proies infectées ou d'oocystes sporulés, ils vont éliminer pendant quelques jours, dans leurs matières fécales, de très grandes quantités d'oocystes. Ces derniers seront à l'origine de la contamination des animaux herbivores ou omnivores et aussi l'homme ingérant des aliments souillés par les excréments de félinés contenant des oocystes sporulés. Les carnivores seront infestés par prédation des herbivores ou omnivores porteurs du parasite (Afssa, 2005). La litière du chat peut constituer un facteur de risque pour la femme enceinte si le nettoyage ne se fait pas régulièrement (Ho-yen, 2003).

2. Le contact avec la terre

La terre peut être une source de contamination, en particulier aux endroits fréquentés par les chats (les excréments de chat sont fréquemment présents dans les sols). Il convient donc de bien se laver les mains après avoir travaillé la terre ou touché des animaux, le port des gants étant recommandé, Le port de gants ne doit pas dispenser de se laver les mains ensuite (Tenter et al,2000).

3. La consommation de viande mal cuite

La consommation de viande crue, en particulier de porc et de mouton, était considérée comme la principale source de transmission de *T.gondii* aux humains (Tenter et al, 2000).

Le risque d'infection toxoplasmique est plus élevé chez les femmes qui consomment des saucisses crues, du salami, du jambon et des viandes fumées ou saumurées parce que les kystes présents dans la viande résistent aux procédés habituels de salaison ou de fumage (Darde et Peynor, 2002).

4. Le risque dans le lait

Le lait frais d'animaux peut être à l'origine d'une contamination humaine (Portier et al, 1991). Dans une période très courte, de quelques jours, un animal malade peut avoir des formes libres dans son sang et les excréter dans les liquides qu'il produit comme le lait et même les œufs (Cook et al, 2000).

5. La consommation des légumes et des fruits

La contamination des légumes et des fruits survient par l'exposition directe aux fèces du chat ou après irrigation avec de l'eau contaminée par *Tgondii*. Le froid et l'humidité des légumes et des fruits fournissent un environnement optimal pour la survie des oocystes (Dumetre et Darde, 2003).

.5.1.4. Séroprévalence humaine

- **Prévalence de la Toxoplasmose dans le monde**

La toxoplasmose touche un tiers de la population mondiale. Selon les continents, 04 à 84% des individus sont infectés (Fleger et al, 2014).

En Amérique, la séroprévalence de la toxoplasmose est élevée dans la partie sud du continent avec un taux pouvant atteindre les 70% à Cuba (Gonzalez et al, 1995) et relativement faible dans la partie nord avec un taux de 22 % aux USA (Jones et al, 2001).

En Asie, on note un taux élevée pour l'Iran 51% et la Malaisie 45% (Nissapatorn et Nazmi, 2003) 33% en nouvelle Zélande (Morris et Croxon, 2004).

En Europe, il existe trois zones différentes, la zone anglo-saxonne à séroprévalence modérée, estimé à 25%, la zone franco-allemande à séroprévalence élevée avec 40% à 70% et la zone méditerranéenne à séroprévalence de la toxoplasmose a longtemps été élevée 82% en 1960, 66% en

1982, mais elle a diminué de façon régulière depuis 40 ans pour atteindre 54% en 1995 et 44% en 2003, avec des variations régionales (Morris, 2004).

En Afrique, la séroprévalence est élevée dans les zones humides du nord, du centre et de l'ouest avec un taux compris entre 40% et 70%, Nigéria 75% (Onadeko et al, 1996). Cameroun 77% (Ndumbe et al, 1992), et faible dans les zones désertiques avec un taux inférieur à 25%, Niger 18% (Julvez et al, 1996). Au Maghreb, la séroprévalence de la toxoplasmose est estimée à 58.4% En Tunisie, 45% en Lybie (Moussa et al, 2011) et 50.6 au Maroc (El mansouri et al, 2007). En Algérie, la séroprévalence tournait autour de 50%. L'ensemble des études menées nous ont permis de dresser un intervalle où la séroprévalence est comprise entre 10% ET 57% (Bouchene,1981).

II.6. Physiopathologie et immunité anti-toxoplasmique

II.6.1. Pathogénie de la toxoplasmose

Après ingestion, la paroi des kystes ou des oocystes est lysée, ce qui permet de libérer les parasites dans les cellules de la muqueuse intestinale. Après multiplication active, les tachyzoïtes libérés diffusent par voie sanguine et lymphatique et sont ainsi disséminés dans les tissus (y compris dans le placenta et chez le fœtus, si la primo-infection a lieu lors de gestation). La durée de cette parasitémie est mal connue et dépend de la souche infectante. La mise en place de la réponse immunitaire entraîne l'enkystement du parasite. Des kystes contenant des bradyzoïtes peuvent se former dans tous les organes, on retrouvera toutefois plus de kystes dans les organes possédant des cellules à longue durée de vie ou moins exposées à la réponse immunitaire telles que le myocarde, les cellules squelettiques, le cerveau et l'œil (Flori et al, 2002).

La fréquence et la gravité du risque fœtal au cours de la toxoplasmose évolutive maternelle varie selon l'âge de la grossesse et la précocité de la thérapeutique. Plus le terme de la grossesse est avancé, plus le risque d'infection fœtale augmente. A l'inverse, la gravité de la foetopathie décroît au fur et à mesure que l'âge de la grossesse avance (Dunn et al, 1999).

La période la plus dangereuse se situe entre la dixième et la vingt-quatrième semaine, ceci est lié au développement de la structure et de l'irrigation placentaire facilitant ainsi le passage du parasite ainsi qu'à l'immaturité fœtale.

Les lésions dues à la prolifération des tachyzoïtes constituent des foyers de nécrose péri-ventriculaire ou entourant l'aqueduc de Sylvius, associant vascularité, thrombose et calcification.

Ces lésions sont secondairement responsables d'hydrocéphalie par obstruction de l'aqueduc du Sylvius (Forestier et al, 1992).

II.6.2.La Réponse immunitaire

Lors d'une infection par *Toxoplasma gondii*, une immunité spécifique de type cellulaire principalement, se met en place. Les macrophages sont les premiers effecteurs de cette réponse immunitaire. Ils produisent de l'interleukine 12 IL-12 et du TNF. L'IL-12 active les cellules Natural killer (NK) et les lymphocytes T qui produisent de l'INF γ . L'INF γ et le TNF agissent ensuite en synergie pour détruire les tachyzoïtes présents dans les macrophages (Jones et al, 2001).

L'infection par *Toxoplasma gondii* induit également une réponse humorale entraînant la production d'anticorps. Les IgM sont produits environ une semaine après contamination et persistent au maximum un an, elles sont donc les témoins d'une infection récente. Les IgG sont produites secondairement, une à deux semaines après la contamination et persistent durant toute la vie de l'individu. Les IgA sont les anticorps protecteurs produits au niveau des muqueuses, elles ont un rôle particulièrement important dans la limitation de l'infection des entérocytes par le toxoplasme. La mise en place de cette réponse immunitaire permet de lutter contre la prolifération du parasite et contre une réinfection, mais ne permet pas d'empêcher la formation de kystes tissulaires (Kasper et al, 2004).

II.7. Aspects cliniques de la toxoplasmose

La toxoplasmose est souvent bénigne et asymptomatique pour les immunocompétents mais elle peut causer des complications parfois graves chez le fœtus de la femme enceinte et les immunodéprimées, Elle peut être acquise ou congénitale.

II.7.1. La toxoplasmose acquise

II.7.1.1. La toxoplasmose acquise chez l'immunocompétent

La toxoplasmose est cliniquement inapparente dans environ 80 à 90 % des cas, y compris chez la femme enceinte non immunisée vis-à-vis de *T gondii* (Derouin, 2005). Elle peut se présenter sous diverses formes cliniques en fonction de la virulence de la souche parasitaire et le statut immunitaire du sujet parasité.

II.7.1.1.1. La toxoplasmose inapparente

Encore appelée latente, elle est asymptomatique dans plus de 80% des cas. Seule la sérologie permet d'en poser le diagnostic, lors des examens systématiques (Tenter, 2000).

II.7.1.1.2. Toxoplasmose aiguë bénigne

II.7.1.1.2.1. La toxoplasmose ganglionnaire

La forme ganglionnaire est la plus fréquente, caractérisée par une adénopathie, fièvre, et asthénie. (Grigg, 2001).

Après une incubation de quelques jours une fièvre modérée (38- 38,5°C) et inconstante, persiste plusieurs semaines et disparaît spontanément. Les adénopathies cervicale ou occipitale, peu volumineuses, non empâtées et légèrement douloureuses. Les autres territoires ganglionnaires peuvent être atteints : aires axillaires ou inguinales, et parfois même des ganglions profonds (médiastinaux ou abdominaux). Ces ganglions peuvent persister pendant un an et ne sont jamais suppurés. L'asthénie peut être profonde et persister plusieurs mois. Le diagnostic de certitude est basé sur la sérologie. Elle est habituellement bénigne et la guérison spontanée (Grigg, 2001).

II.7.1.1.2.2. Les atteintes oculaires

Elles peuvent être une réactivation locale de kystes résiduels de la primo infection. Dans son évolution, la toxoplasmose est le plus souvent latente, malgré la persistance des kystes dans les tissus. L'investigation de plusieurs épidémies de toxoplasmose a permis de montrer une incidence nettement plus élevée de rétinochoroïdites consécutives à une primo-infection toxoplasmique (Couvreur et al, 1996). La fréquence élevée des toxoplasmoses oculaires acquises au sud du Brésil (21% chez les personnes de plus de 13 ans) a été attribuée aux génotypes circulant dans cette région (Gangneux et al, 2020).

II.7.1.1.2.3. La toxoplasmose sévère

Le tableau clinique peut être plus sévère des atteintes cutanées et des atteintes viscérales, hépatique, myocardique, pulmonaire, ou neurologique (Chandenier et al, 2000).

En France, ces formes graves et rares sont rapportées en Guyane française ou importées du Brésil, et causé par la consommation de viande de cheval importée d'Amérique du Sud (Gangneux et al, 2020).

II.7.1.2. La toxoplasmose acquise chez l'immunodéprimé

C'est une maladie grave, voire mortelle sans traitement, sauf les formes oculaires isolées qui peuvent conduire à la cécité (Anofel, 2014).

Deux situations différentes sont possibles en matière d'immunodépression :

La réactivation d'une toxoplasmose ancienne chez les patients atteints de SIDA avec des CD4 inférieurs à 100/mm³ ou de patients greffés de moelle, sans prophylaxie. Les patients atteints de cancers, syndromes lympho prolifératifs. Les chimiothérapies anticancéreuses et la corticothérapie sont des éléments favorisant mais des cas ont été décrits au cours de maladie de Hodgkin avant la mise au traitement.

Une primo-infection le plus souvent secondaire à une transmission par le greffon lors de la greffe d'un organe d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose vers un receveur négatif en pré-greffe. L'organe le plus souvent en cause est le myocarde.

II.7.1.2.1. La localisation cérébrale

C'est la localisation la plus fréquente, mortelle en absence de traitement (Leport, 1992 ; Luft, 1993). Elle associe de la fièvre avec des symptômes divers tels que céphalée, déficit moteur ou sensitif et troubles psychiatriques (Luft, 1993 ; Mele et al, 2002). Au niveau du cerveau, l'imagerie montre un ou plusieurs abcès (Morlat 1993).

II.7.1.2.1.1. Toxoplasmose extra-cérébrale

II.7.1.2.1.1.1. Localisation oculaire

Chez les patients immunodéprimés (SIDA principalement), la localisation oculaire est la deuxième, par ordre de fréquence, après la toxoplasmose cérébrale, Toxoplasmose oculaire Les lésions oculaires sont variées : chorioretinite, microphthalmies, nystagmus jusqu'à la cécité par atteinte de la macula. La chorioretinite est la conséquence la plus fréquente de la toxoplasmose congénitale (KHALDI, 2019).

II.7.1.2.1.1.2. Localisation pulmonaire

C'est une localisation peu fréquente, mais d'une extrême gravité. Elle se caractérise par une pneumopathie fébrile dyspnéisante, avec un aspect radiologique de pneumopathie interstitielle (Pomeroy, 1992).

II.7.1.2.1.1.3. Localisation cardiaque :

La toxoplasmose cardiaque va de la tachycardie ventriculaire à la péricardite chronique constrictive ou à l'insuffisance cardiaque congestive (Pomeroy, 1992).

II.7.1.2.1.1.4. Autres localisations et formes disséminées

Plusieurs localisations ont été décrites : médullaires, musculaires, cutanées, hépatiques, digestives, testiculaires, traduisant par une dissémination fébrile parasitaire par voie hématogène. Elles surviennent quand le taux de CD4 est inférieur à 50 éléments/mm³ (Ganji, 2003).

II.7.2. La toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale est due à transmission du parasite TG au fœtus à la suite d'une primo-infection toxoplasmique chez une femme enceinte la plus habituelle ou suite à une récurrence parasitémique chez une femme enceinte immunodéprimée (toxoplasmose de réactivation) (Guerina, 1994). Le risque de la fœtopathie diminue avec l'âge de la grossesse à l'inverse de la transmission verticale il augmente avec le terme (Dunn, 1999).

La fréquence de la transmission verticale est de moins de 10 % des cas au 1er trimestre. La barrière placentaire devient de plus en plus perméable au fil de la grossesse, avec un risque de transmission de l'ordre de 30 % au 2e trimestre, de 50—70 % en moyenne au 3e trimestre (Gangneux et al, 2020).

On distingue trois formes cliniques chez le fœtus contaminé :

II.7.2.1. La toxoplasmose tertiaire du premier trimestre de grossesse

Responsable de la toxoplasmose congénitale grave, liée à une transmission en début de grossesse. Sa conséquence est un nouveau-né, précocement contaminé, porteur de lésions séquellaires du système nerveux central à type d'hydrocéphalie et de calcifications intracrâniennes et une chorioretinite (Raymond, 1989 ; Nozais, 1996).

La transmission en début de grossesse, peut être responsable de fausses couches et morts fœtales, ou exceptionnellement de la naissance d'un nouveau-né apparemment sain dont l'atteinte se révèle dans les semaines à venir (Bessières, 2008).

II.7.2.1.1. Les lésions oculaires

Sont fréquentes. La chorioretinite est la conséquence clinique la plus fréquente de la toxoplasmose congénitale. Elle peut être néonatale, ou plus tardive, due à la réactivation des kystes intra-rétiniens. Cet aspect de la chorioretinite pigmentaire est extrêmement évocateur de la toxoplasmose congénitale (Foulon, 1999 ; Bessières, 2008).

II.7.2.1.2. Les lésions du système nerveux central

II.7.2.1.2.1. Les modifications du volume du crâne

L'atteinte neurologique avec modifications du volume du crâne est dépistée échographiquement pendant la grossesse, est fréquente elle est parfois constatée dès les premiers jours de la vie mais le plus souvent elle ne se constitue que vers le 3ème ou 4ème mois, La microcéphalie liée à l'absence de développement cérébral est très rare (Foulon, 1999 ; Bessieres, 2008) (FIGURE 13).

II.7.2.1.2.2. Les calcifications intracérébrales

Les calcifications intracrâniennes de découverte échographique anté ou postnatale, elles correspondent à des foyers de nécrose qui se calcifient secondairement. Elles peuvent être uni ou bilatérales, le plus souvent multiples et siéger dans n'importe quelle région de l'encéphale. Les crises convulsives en sont souvent le signe révélateur. D'autres signes neurologiques sont possibles convulsions, atteintes motrices, retard psychomoteur (Bessieres, 2008).



Figure 13 : Toxoplasmose congénitale : enfant avec hydrocéphalie et microphthalmie (Darde,2012).

II.7.2.2. Contamination du deuxième et troisième trimestre de grossesse

Elle peut entraîner deux types de tableau clinique :

II.7.2.2.1. Les formes viscérales

Elles se présentent sous deux formes : Un ictère néonatal avec une hépato-splénomégalie et des hémorragies muqueuses, ou Une atteinte digestive aiguë à type d'œsophagite ou de colite ulcéro-hémorragique. Leur évolution est habituellement mortelle (Foulon, 1999 ; Bessieres, 2008) (FIGURE 14).

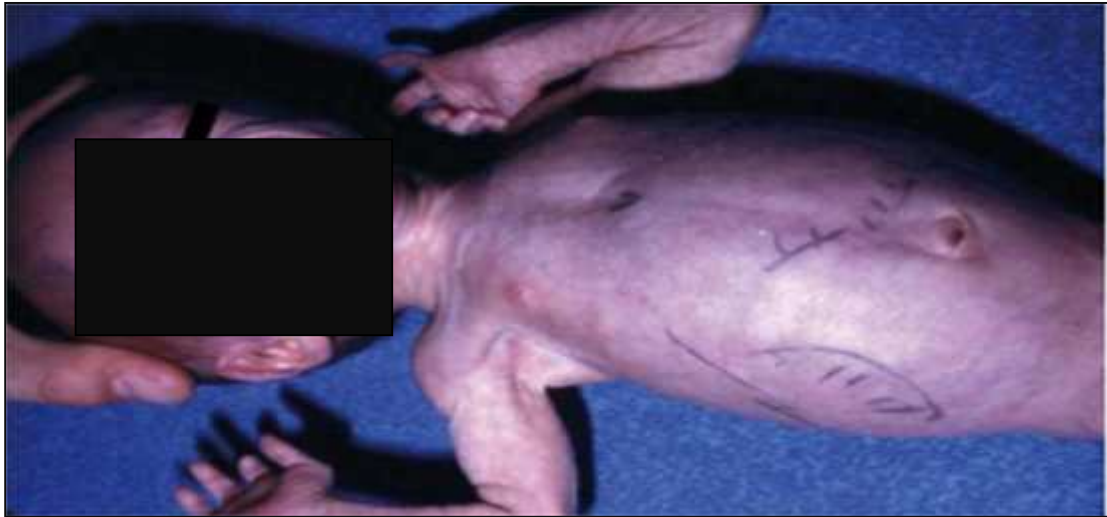


Figure 14: Toxoplasmose congénitale : nouveau-né avec hépato splénomégalie (Darde, 2012).

II.7.2.2.2. Les formes dégradées ou retardées :

Les signes cliniques peuvent être présents dès la naissance mais également apparaître seulement après quelques années de vie. Il peut s'agir d'un retard psychomoteur, d'un périmètre crânien augmentant plus vite que la normale, de crises convulsives ou d'une chorioretinite pigmentaire d'apparition souvent tardive (Foulon, 1999).

II.7.2.2.3. Formes inapparentes ou infra cliniques

La toxoplasmose s'exprime cliniquement à la naissance chez environ 15% des enfants contaminés in utero. Plus de 80% des nouveau-nés sont asymptomatiques. Seule la mise en évidence d'anticorps anti-toxoplasmiques propres dans le sérum du bébé permet d'en faire le diagnostic. Ils peuvent rester asymptomatique tout au long de leur vie ou développer des lésions oculaires tardives de gravité variable (Dunn, 1996) (FIGURE 15).

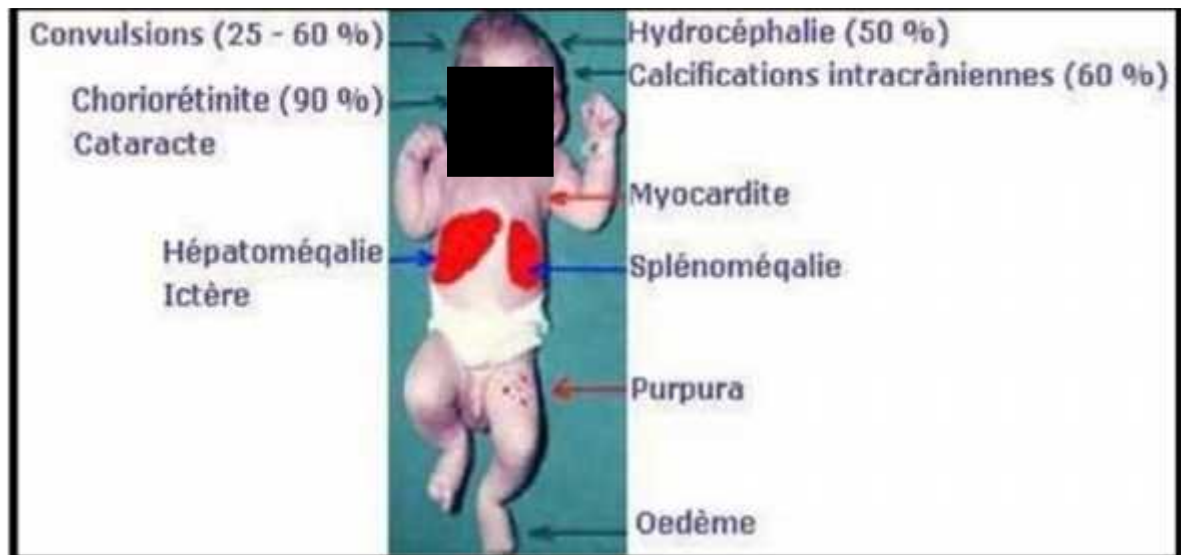


Figure 15 : Atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale (Ambroise, 1998).

II.8.Diagnostique

Le diagnostic de l'infection toxoplasmique est réalisé chez les femmes pour connaître l'état de l'immunité avant ou au cours de la grossesse et chez les nouveau-nés en cas de suspicion de toxoplasmose congénitale (Stephanie, 2010).

II.8.1. 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. Le diagnostic chez l'immunocompétent est avant tout sérologique tandis que chez l'immunodéprimé, il est principalement parasitologique. Dans la plupart des cas, la sérologie représente la base du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose. La mise en évidence des anticorps spécifiques IgG, IgM et IgA permet de dater l'infection, d'orienter la thérapeutique ou de proposer des mesures prophylactiques. Cependant la recherche du parasite ou d'ADN parasitaire est indispensable sur le liquide amniotique, le placenta ou le sang de cordon lors d'un dépistage de toxoplasmose congénitale (Stephanie, 2010).

II.8.1.1. Diagnostic direct : Parasitologique

II.8.1.1.1. Examen direct

Le diagnostic parasitologique de la toxoplasmose repose sur la mise en évidence du toxoplasme sur divers prélèvements par différentes méthodes. Il est réalisé sur le liquide amniotique, le sang du cordon et le placenta, dans le cadre du diagnostic d'une toxoplasmose congénitale, sur le sang

périphérique, la moelle osseuse, le LCR, le LBA et la biopsie cérébrale chez le sujet immunodéprimé (Villena, 2005).

II.8.1.1.2. Inoculation à la souris

Le culot de centrifugation de liquide amniotique est inoculé à des souris par injection intra-péritonéale. Des contrôles sont effectués 4 et 6 semaines après et l'infection est prouvée par la présence de kystes au niveau du cerveau des souris. L'inoculation à la souris fournit des résultats tardifs, mais une complémentarité des résultats de la PCR), Elle permet l'isolement des souches pour les études épidémiologiques (Bessieres, 2008).

II.8.1.1.3. Culture cellulaire

Elle est effectuée sur des cellules fibroblastiques (type MRC5), mais d'autres types cellulaires peuvent être employés. C'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 (Deouin, 1987 ; Hitt, 1992).

II.8.1.1.4. Techniques de biologie moléculaire

L'ADN parasite peut être effectué sur divers prélèvements (sang, liquide amniotique, LCR, LBA, humeur aqueuse). En fonction du contexte clinique, La PCR quantitative en temps réel semble être devenue la technique de référence pour la recherche directe du parasite, notamment du fait de sa sensibilité élevée (Remington, 2001).

II.8.1.2. Diagnostic indirect : sérologique

La sérologie toxoplasmique est l'examen clé pour la mise en évidence et de quantification des différents isotypes d'AC (IgM, IgG, et parfois IgA et IgE) spécifiquement dirigés contre *Toxoplasma gondii* dans le sang maternel.

Les techniques sont nombreuses, reposant sur des principes divers ; La plupart des laboratoires utilisent en routine des trousse commercialisées pour des tests basés sur des réactions immuno-enzymatiques (Elisa) ou d'immuno-chimiluminescence. Mais d'autres techniques seront indispensables pour répondre à certaines difficultés de l'interprétation sérologique, L'association de plusieurs techniques est souvent nécessaire dans ces cas difficiles (Stéphanie, 2010).

II.8.1.2.1. Techniques quantitatives de « première intention »

On trouve en premier lieu des techniques de dépistage et de diagnostic de « première intention » utilisant des antigènes figurés ou solubles, ce sont les plus employées en routine pour la recherche et le titrage des anticorps IgG et IgM.

En second lieu, on trouve des techniques dites « complémentaires » recommandées pour « dater » une infection ou pour mieux caractériser et comparer les anticorps produits dans le sérum ou d'autres milieux biologiques (Derouin, 2002).

II.8.1.2.1.1. Les techniques utilisant des antigènes figurés

- Le dye test : test de lyse (test de Sabin et Feldman)

Le *dye-test* consiste à incuber des dilutions du sérum à tester avec des toxoplasmes vivants afin d'observer la lyse du parasite par les anticorps sériques anti-Toxoplasma, en présence de complément. Au microscope à contraste de phase, les toxoplasmes morts apparaissent alors grisâtres alors que les parasites vivants apparaissent bien brillants (Murat, 2013 ; Gangneux, 2020).

- L'immunofluorescence indirecte (IFI)

C'est un test classique utilisant des tachyzoïtes formolés fixés sur une lame. Après incubation des sérums testés à différentes dilutions, la fixation des anticorps (Ac) spécifiques sur l'antigène aboutit à la formation du complexe Ag-Ac qui sera révélé par une antiglobuline marquée à la fluorescéine. Elle permet une bonne détection des IgG. Il est aussi possible de détecter les anticorps IgM (Onadja, 2009).

- Les réactions d'agglutination

Le principe de ces réactions est de coïncuber des dilutions de sérum avec des suspensions de toxoplasmes dans des plaques de microtitrations. La lecture se fait à l'œil nu. Une réaction positive est matérialisée par un voile formé au fond de la cupule et une réaction négative par un bouton de sédimentation (Agglutination directe, Agglutination sensibilisée).

- Immunossorbent Agglutination Assay (ISAGA)

C'est une méthode utilisant des toxoplasmes entiers comme réactif. Elle repose sur le principe d'immunocapture préalable des anticorps IgM du sérum sur des plaques de microtitrations sensibilisées.

par des anticorps recombinants dirigés contre les IgM, A ou E humaines. L'incubation du sérum humain dans ces cupules permet une capture des IgM, A ou E, qu'elles soient spécifiques ou non de *T. gondii*. Après lavage, une suspension de toxoplasmes formolés est ajoutée dans les cupules (Kodjikian, 2010 ; Murat et al, 2013).

L'Isaga est actuellement la méthode la plus sensible pour les IgM qui sont détectées parfois plus d'un an après une primo-infection. Il s'agit de la méthode de référence pour les bébés (Stephanie, 2010).

II.8.1.2.1.2. Les techniques utilisant des antigènes solubles

- ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)

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

Ainsi, ces techniques vont permettre de détecter à la fois les anticorps dirigés contre la membrane du parasite, et ceux dirigés contre ses antigènes solubles. C'est une technique de qualité pour la quantification des anticorps IgM, IgG, ou IgA.

- Hémagglutination passive (indirecte)

C'est une méthode utilisant des toxoplasmes entiers comme réactif. Elle repose sur le principe d'immunocapture préalable des anticorps IgM du sérum sur des plaques de microtitration sensibilisées avec des anticorps anti-IgM. L'addition d'une suspension de toxoplasmes entraîne ensuite une agglutination en voile des parasites sur ces anticorps. En l'absence d'IgM anti-toxoplasmes, les parasites sédimentent en bouton au fond de la cupule. C'est la taille du voile d'agglutination qui est mesurée (Jacobs, 1957).

- Réaction au latex (agglutination passive)

Repose sur l'utilisation des antigènes toxoplasmiques fixés sur des billes de latex. . En présence d'anticorps spécifiques dans le sérum Cette méthode détecte l'ensemble des Ig sériques (IgG et IgM). Un phénomène de zone est observé lorsque les titres en anticorps sont très élevés, conduisant

à de faux négatifs. Méthode qualitative, En particulier chez la femme enceinte (Stephanie, 2010).C'est une technique utilisée seulement pour le dépistage rapide qui doit être toujours couplée à une méthode quantitative pour les IgG(Carruthers, 1997).

II.8.1.2.1.3. Techniques complémentaires (ELIFA : Enzyme LinkedImmuno Filtration Assay) ou Pic-ELIFA)

L'Elifa comporte une immuno-électrodifusion suivie d'un marquage immunoenzymatique par immunofiltration. Les antigènes chargés négativement migrent vers le pôle positif tandis que les anticorps du sérum, électriquement neutres, migrent par courant d'endosmose vers le pôle négatif. Leur rencontre entraîne la précipitation d'un arc dont la position dépend de la concentration en anticorps (Stephanie, 2010).Il est possible d'analyser simultanément les prélèvements de sérums chez la mère et l'enfant et de les comparer. Elle permet ainsi d'établir des profils immunologiques comparés (PIC-Elifa) et d'identifier des néo-anticorps synthétisés chez le nouveau-né infecté (Pion, 2001). LesIgG transmises sont révélées sous forme d'arcs de précipitation en continuité entre les dépôts de sérum du bébé et de la mère. Des arcs isolés ou en surnombre révélés avec le sérum du bébé, signent une infection congénitale.

- Western Blot ou Immunoblot

Cette technique est également intéressante pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale. Elle repose sur la révélation de bandes d'antigènes spécifiques de *Toxoplasma gondii* par les anticorps présents dans les sérums testés. Les profils obtenus avec les sérums de la mère et de son enfant sont comparés et la présence de bandes isolées chez le bébé signe une néosynthèse d'anticorps et donc une infection congénitale.

Il s'agit de l'électrophorèse des protéines antigéniques de toxoplasmes entiers. Celles-ci migrent dans un gel de polyacrylamide sous l'action d'un champ électrique, ce qui permet leur séparation sous la forme de bandes. Puis elles sont transférées sur des bandelettes de nitrocellulose. Après incubation avec les sérums à tester, les anticorps fixés sont révélés par des anti-IgG ou anti-IgMmarqués par une enzyme comme la phosphatase alcaline. L'introduction du substrat de celle-ci dans le mélange réactionnel entraîne une coloration des bandes révélées qui pourront être comparées à celle d'un sérum examiné en parallèle (exemple : sérum de la mère versus sérum du bébé) (figure 16).

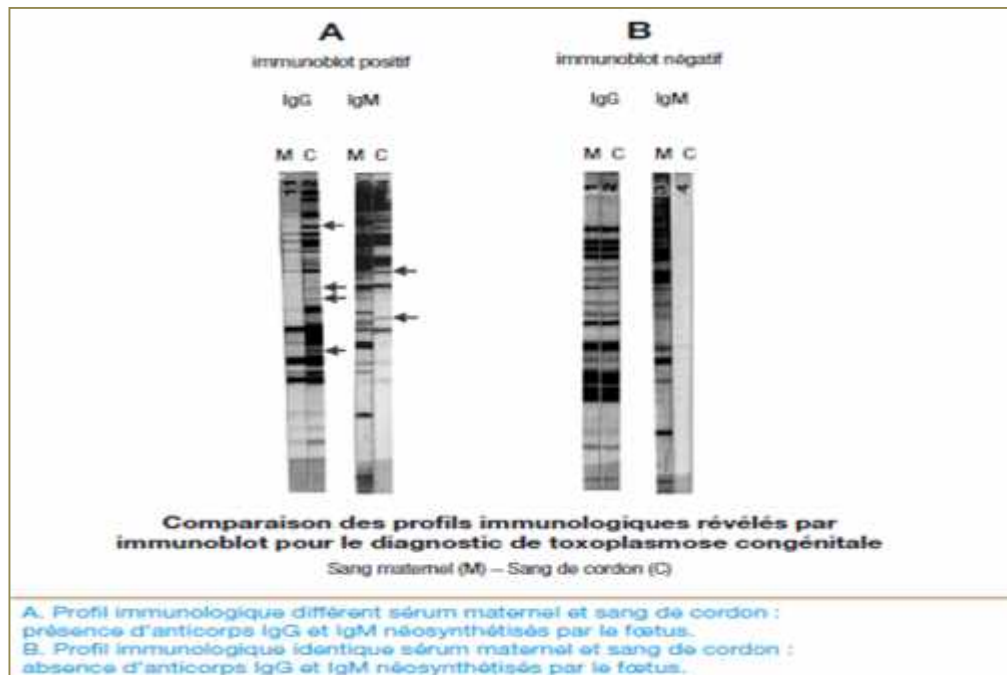


Figure 16 : Profil immunologique comparé mère-enfant révélé par immunoblot

(Bessiere, 2008).

II.8.3.3. Mesure de l'avidité des IGG :

C'est la technique utilisée fréquemment en complément de la quantification des anticorps pour dater la primo-infection. Elle permet donc de distinguer une infection récente (de moins de 4 mois pour la plupart des tests) d'une infection chronique, devant la présence d'IgM. Actuellement les méthodes les plus fréquemment employées sont basées sur une modification des techniques Elisa utilisées pour la détection automatisée des anticorps IgG(Stephanie, 2010)

L'avidité exprime la force de liaison des antigènes et des anticorps essentiellement les IgG. Elle

Augmente dans les semaines ou mois suivant la primo-infection puis se stabilise. On admet donc qu'un indice élevé d'avidité des IgG réalisé au cours du 1er trimestre permet d'écarter une infection récente et donc d'éliminer une contamination maternelle pergravidique. Par contre, un faible indice d'avidité n'est pas un critère absolu d'infection récente, car chez certains sujets l'augmentation de l'avidité reste lente(Tligui, 2010) (figure 17).

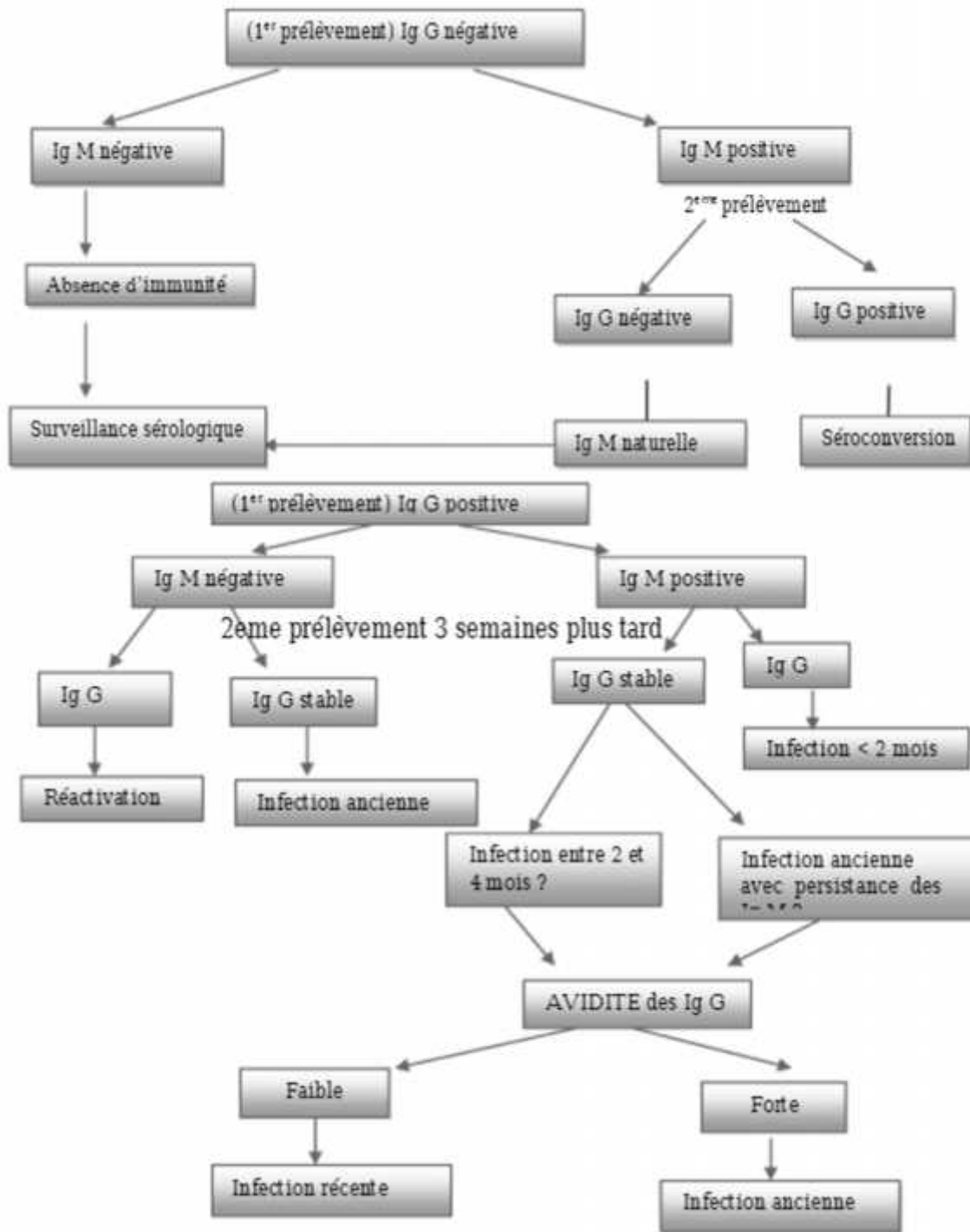


Figure 17 : Dépistage sérologique chez la femme enceinte immunocompétente (Tligui, 2010).

II.8.2. Conduite diagnostic de la toxoplasmose

II.8.2.1. Cinétique des anticorps au cours de la primo-infection :

La mise en évidence d'une toxoplasmose récente peut être faite sur l'apparition d'IgG et d'IgM spécifiques (séroconversion) ou sur l'ascension du titre des IgG sur 2 sérologies en présence d'IgM (figure 18).

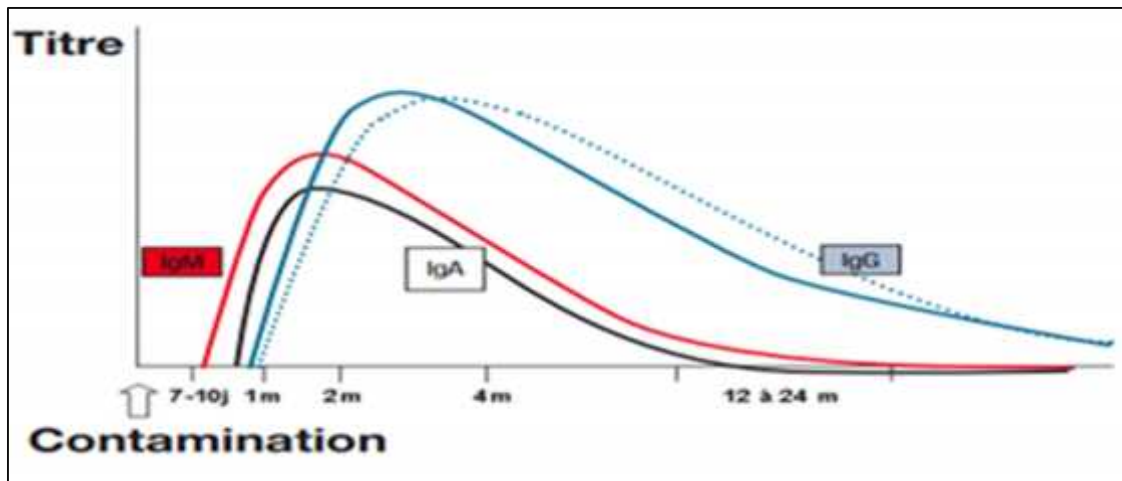


Figure 18 : Représentations schématiques de la cinétique des anticorps au cours de l'infection toxoplasmique(Bessieres, 2008).

Les IgM :

Les premiers anticorps synthétisés sont les IgM, 8 à 10 jours après la contamination. La détection d'IgM fait suspecter une séroconversion mais seule l'apparition des IgG authentifie la primo-infection. Les IgM augmentent le mois suivant puis diminuent et persistent durant une période plus ou moins longue et atteignent leur maximum la 4e et la 8e semaine. Puis régressent classiquement en mois de 4mois les IgM persistent durant une période plus ou moins longue suivant les individus (Tligui, 2010).

Les IgG :

Apparaissent environ 1 semaine après les IgM, n, et dirigés contre la membrane du parasite (protéine P 30), synthétisées dès la deuxième semaine de l'infection et elles augmentent ensuite pour atteindre habituellement leur maximum 2 mois après. Des titres élevés persistent plusieurs mois (plateau) puis diminuent lentement à la fin de la première année poupersister pendant toute la vie à des taux résiduels (Tligui, 2010).

Les IgA :

Ils ont dans le premier mois une cinétique proche de celle des IgG. Les IgA, détectés dans 80 à 95 % des cas selon les études ont une production maximale 2 à 3 mois après la contamination. Elles disparaissent plus rapidement que les anticorps IgM. Leur présence inconstante limite leur usage

dans le diagnostic. Lors de réactivation sérologique, on observe une augmentation du titre des anticorps IgG associée ou non à la présence d'anticorps IgA(Tligui, 2010).

Les IgE :

Ils ont une cinétique proche de celle des IgM mais disparaissent quatre mois après le début de l'infection. Leur synthèse est fugace et inconstante en cas de primo-infection mais elles sont un facteur de mauvais pronostic chez le nouveau-né et l'immunodéprimé (Ashburnd, 1998).

II.8.2.2. Conduite à tenir et interprétation des résultats sérologiques :(Villard, 2011).

Lors de l'interprétation sérologique de la toxoplasmose, on distingue quatre situations :

-Absence d'IgG – Absence d'IgM.

-Absence d'IgG – Présence d'IgM.

-Présence d'IgG – Absence d'IgM.

-Présence d'IgG – Présence d'IgM.

-Situation 1 : absence de détection d'IgG et d'IgM

Il s'agit du profil sérologique d'une femme non immunisée. Dans le cas d'une femme enceinte, il conviendra de poursuivre une surveillance sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après, et de recommander le suivi strict des mesures hygiéno-diététiques (figure 19).

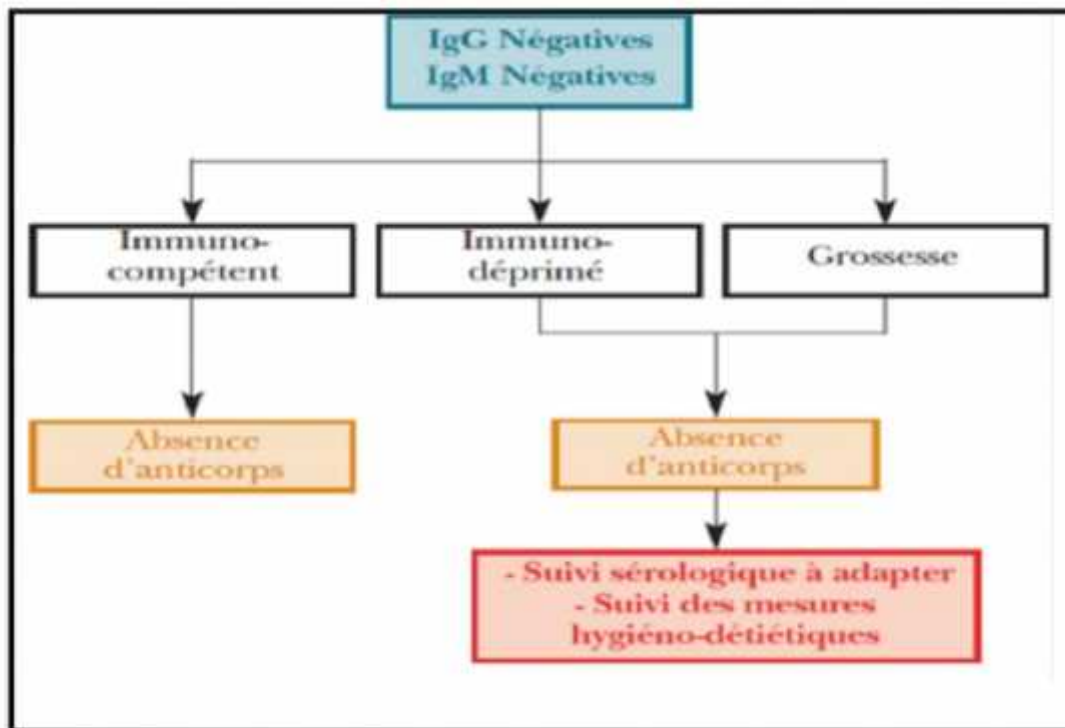


Figure 19 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose

avec des IgM et des IgG négatives (Villard, 2011).

- Situation 2 : absence de détection d'IgG mais avec détection d'IgM,

En présence d'IgM sans IgG, une infection récente peut être suspectée. Il convient de contrôler la sérologie deux à trois semaines plus tard pour affirmer une séroconversion par l'apparition d'IgG sur le sérum ultérieur (avec en général, une augmentation du titre des IgM). La seule présence d'IgM ne suffit pas pour qualifier une infection récente, les IgM pouvant être non spécifiques (IgM naturelles ou intercurrentes).

-Situation 3 : présence d'IgG et d'IgM

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

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

-Si le titre des IgG est stable, on conclura à une infection ancienne. Les résultats sont à interpréter en fonction de la date de début de la grossesse et la prise en charge médicale doit être adaptée à l'âge gestationnel.

-Si l'avidité des IgG est intermédiaire ou basse, ces résultats ne permettent pas d'exclure une infection récente et seule la cinétique des anticorps réalisée sur un deuxième prélèvement à 3 semaines d'intervalle permettra de dater l'infection.

En présence d'IgG stables, on pourra conclure à une infection datant probablement de plus de 2 ou 3 mois par rapport à la date du premier sérum (en fonction du réactif utilisé).

-Si une augmentation significative des IgG (doublement du titre en UI/mL) est observée, l'infection date alors de moins de 2 à 3 mois. La prise en charge de la femme enceinte sera à adapter en fonction de l'âge gestationnel (figure 20).

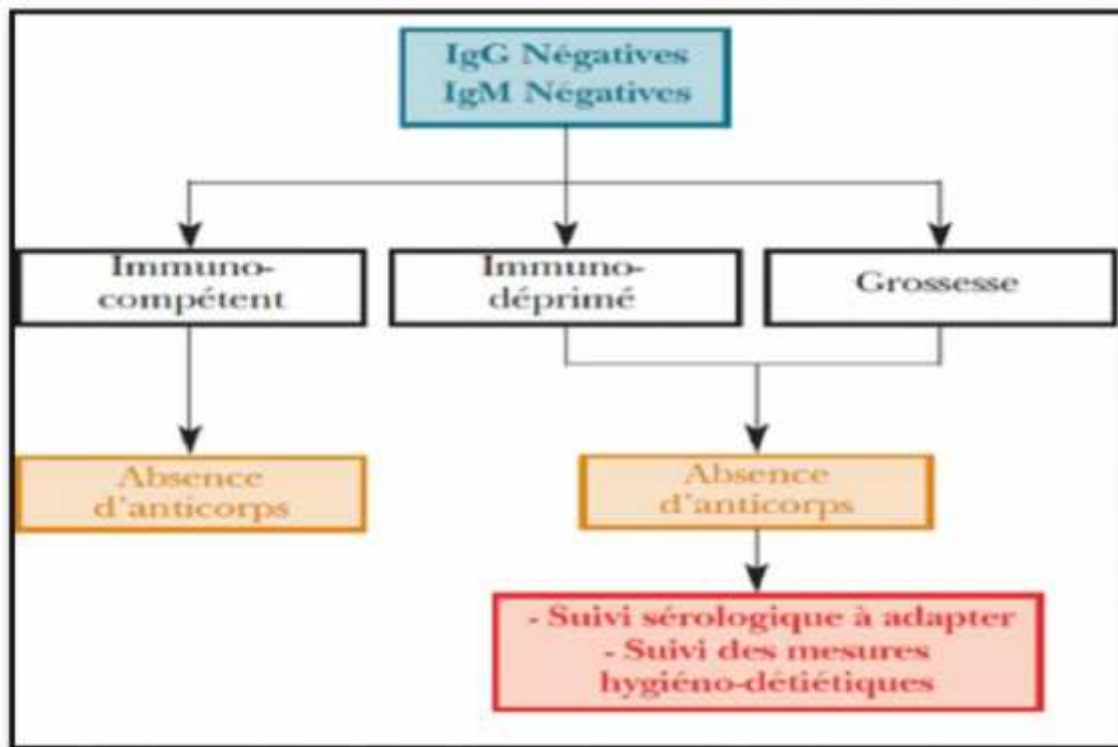


Figure 20 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose

avec des IgM et des IgG positives (Villard, 2011).

-Situation 4 : présence d'IgG positives et absence d'IgM

En absence d'antécédent lors de la grossesse, Ce résultat doit être confirmé soit par un résultat antérieur (document attestant de la positivité) soit par une 2e sérologie réalisée 3 semaines après. Si

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

En présence d'IgM, l'interprétation est plus délicate

II.8.3. Dépistage de la toxoplasmose congénitale : diagnostic prénatal, néonatal et postnatal

Il concerne les enfants dont la mère a contracté la toxoplasmose durant la grossesse

II.8.3.1. Dépistage de l'infection in utero

Il comporte un suivi échographique mensuel et un diagnostic prénatal (DPN) établi par amniocentèse dès la 18^e semaine d'aménorrhée. Il est pratiqué pour dépister l'infection fœtale et traiter in utero le fœtus. Il associe la recherche du parasite dans le liquide amniotique (LA) par inoculation à la souris et techniques de biologie moléculaire (PCR).

Le diagnostic anténatal est négatif alors que l'enfant est infecté justifiant la poursuite du traitement par la spiramycine jusqu'à l'accouchement (Bessieres, 2008).

II.8.3.2. Le dépistage néonatal

Il comporte, outre le bilan clinique et paraclinique (examen du fond d'œil et échographie transfontanellaire), un bilan biologique avec la détection du parasite dans le placenta et le sang de cordon et un bilan sérologique sur le sang du cordon avec détection des anticorps IgG, IgM et IgA. Le diagnostic parasitologique associe la détection du parasite dans le placenta et le sang de cordon par PCR et inoculation à la souris.

Les techniques sérologiques utilisées dans le dépistage de la toxoplasmose acquise ne sont pas toutes adaptées à ce diagnostic. Seuls, les tests par immunocapture des IgM ou des IgA validés pour ce diagnostic doivent être pratiqués. En cas de tests positifs pour les IgM ou les IgA, il faut confirmer le résultat sur le sang du nouveau-né prélevé avant le 10^e jour. Des tests analytiques complémentaires comme la comparaison des profils immunologiques mère-enfant immunoblot ou ELIFA permettent de mettre en évidence la synthèse d'anticorps IgG et IgM par l'enfant. La présence d'anticorps néosynthétisés dans le sérum du nouveau-né est la preuve absolue de l'atteinte congénitale et doit conduire au traitement de l'enfant. La présence des isotypes dépend du moment de la contamination maternelle (VILLARD, 2011).

Pour les séroconversions maternelles du premier et du deuxième trimestre, ce sont les IgA qui sont le plus fréquemment détectées alors que les IgM spécifiques le sont plus souvent pour des infections du troisième trimestre. Ces deux tests doivent être associés. Dans 30 % des cas environ, cette recherche est négative bien que l'enfant soit contaminé. En associant les méthodes de diagnostic parasitologique et sérologique, le diagnostic de l'infection est porté dans la majorité des cas (Bessieres, 2008).

II.8.3.3. Le diagnostic postnatal

Il consiste en une surveillance sérologique du nourrisson durant la première année. La persistance des anticorps IgG affirme ou confirme l'infection congénitale. Si l'enfant n'est pas atteint, les anticorps IgG transmis par la mère s'éliminent et la sérologie devient négative avant 12 mois. Des profils sérologiques particuliers sont observés chez les enfants traités par pyriméthamine et sulfamides. Le traitement inhibe la production d'anticorps. Des rebonds sérologiques sont fréquemment observés à l'arrêt du traitement, sans répercussion clinique (Villard, 2011).

II.8.4. Contexte de la toxoplasmose congénitale (Bachi, 2020).

La toxoplasmose materno-fœtale survient lorsqu'une femme enceinte préalablement non immunisée contracte l'infection. Une transmission directe par des tachyzoïtes (forme à multiplication rapide du parasite) peut avoir lieu par passage transplacentaire lors de la phase de parasitémie maternelle durant la grossesse.

L'épidémiologie de la TC en Algérie est peu connue contrairement à certains pays comme la France qui a mis en 1978 un programme national de prévention qui oblige à déterminer le statut immunitaire vis-à-vis du toxoplasme avant la fin du premier trimestre de grossesse et organise le suivi sérologique des séronégatives auxquelles doivent être exposées les mesures prophylactiques. En effet, les facteurs de risque de contamination, l'incidence de la TC ainsi que son pronostic à court et à long terme en Algérie sont peu étudiés. Cette situation s'explique par le caractère non obligatoire du dépistage sérologique chez la femme enceinte, bien qu'un certificat prénuptial soit obligatoire avant mariage, mais qui ne comporte pas la sérologie toxoplasmique (Article 7bis de la loi No 84 — 11 du 9 juin 1984 portant code de la famille), et l'absence de déclaration obligatoire des cas de TC. Cependant, malgré l'absence d'un programme national de prévention, la sérologie toxoplasmique est demandée dans le cadre d'un bilan prénuptial et dès la première consultation prénatale.

La TC est toujours d'actualité en Algérie et que sa prise en charge doit être améliorée en termes de :

- le sérodiagnostic toxoplasmique doit être réalisé dès la conception ou avant la fin du 1er trimestre de gestation, ce qui permet d'identifier les femmes séronégatives.

- améliorer le suivi sérologique chez les gestantes, afin de dépister précocement les séroconversions.

- mettre en place le diagnostic anténatal.

- améliorer le suivi postnatal des nouveau-nés. Ces objectifs ne pourront être atteints que par la mise en place d'un dispositif obligatoire de dépistage et de surveillance sérologique des femmes enceintes dans un but préventif(Bachi, 2020).

De rares cas de toxoplasmoses congénitales secondaires à des contaminations pré-conceptionnelles ont été décrits, dans un contexte d'immunodépression ou non .Le taux global de transmission materno-foetale est de l'ordre de 29 % mais s'avère très variable selon le terme de la grossesse (de 6 % au premier trimestre à environ 80 % en fin de grossesse) tandis que la sévérité de la maladie évolue de façon inverse (formes graves en cas de transmission en début de grossesse, formes infracliniques en fin de grossesse) .Les formes graves se caractérisent par des lésions cérébrales (hydrocéphalie le plus souvent, microcéphalie etc.), des formes généralisées (atteinte hépatique, cardiaque ou pulmonaire) et des atteintes oculaires, voire une mort foetale in utero. Le potentiel évolutif de la maladie est imprévisible, et surtout lié à la survenue de chorioretinites parfois tardives qui peuvent entraîner une cécité. La toxoplasmose congénitale (TC) pouvant être grave, la France a instauré un programme de prévention(Villard, 2011).

***Contrôles sérologiques**

La sérologie est répétée à un mois de vie, puis tous les deux à trois mois, pour surveiller la diminution des IgG anti-toxoplasmiques maternelles transmises, qui disparaissent généralement en 6 à 8 mois en l'absence d'infection. La persistance d'IgG au-delà d'un an est la preuve d'une synthèse autonome par l'enfant, et est donc également une preuve (tardive) d'infection congénitale. D'après les données déclaratives cumulées 2007—2018 du réseau CNR, ces diagnostics tardifs (entre 2 mois et 1 an) représentent 10 % des cas diagnostiqués en France.

II .9.Traitement

II .9.1.Les médicaments

Une des voies métaboliques de *Toxoplasma gondii*, commune à de nombreux protozoaires, est la voie de la synthèse des folates. Cette voie fait intervenir deux enzymes, la déhydroptéroatesynthétase et la dihydrofolate réductase (DHFR). Les sulfamides et la pyriméthamine, en inhibant ces enzymes, provoquent un blocage de la synthèse de l'acide folique chez le parasite. Il en résulte une carence en folates responsable secondairement d'altérations de la synthèse des bases puriques et de troubles de la division cellulaire (Bessières, 2008).

II .9.1.1. La pyriméthamine (Malocide®) : antipaludéen de synthèse a une action antimétabolite en empêchant la transformation de l'acide folique en acide folinique par inhibition de la DHFR. La pyriméthamine est parasiticide sur les tachyzoïtes mais est inactive sur les kystes. Elle a une bonne diffusion tissulaire placentaire et méningée. Elle a aussi une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides. Sa demi-vie longue permet son association aux sulfamides retard. Cette thérapeutique a une toxicité hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie) et doit s'accompagner d'une surveillance biologique hebdomadaire. Ces effets secondaires sont réversibles et peuvent être prévenus ou corrigés par l'acide folinique.

II .9.1.2. Les sulfamides : sont des antifoliques qui agissent en inhibant la synthèse d'acide folique par compétition de la déhydroptéroate synthétase, autre étape du métabolisme des folates, ce qui explique la synergie avec la pyriméthamine. In vivo, les sulfamides les plus efficaces sont la sulfadiazine (Adiazine®) : sulfamide d'action rapide et la sulfadoxine : sulfamide retard. La pyriméthamine et les sulfamides agissent en synergie sur la voie de synthèse des folates. Cet effet synergique permet d'utiliser un plus faible dosage de pyriméthamine et donc de limiter les risques hématotoxiques (Bessières, 2008).

L'association pyriméthamine (Malocide®) et sulfadiazine (Adiazine®) est la thérapeutique la plus active contre le toxoplasme. Elle augmente de 6 fois l'efficacité de la pyriméthamine sur le toxoplasme. Elle nécessite une surveillance hématologique hebdomadaire du fait de la toxicité sur les cellules hématopoïétiques. Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie, anémie ou thrombopénie. Ce phénomène est réversible. L'association de la pyriméthamine et de sulfadoxine (Fansidar®), a la même toxicité que les précédentes et nécessite la même surveillance. La survenue de troubles cutanés due à la sulfadoxine doit faire interrompre le traitement (risque de syndrome de Lyell). Les sulfamides sont contre-indiqués s'il existe une allergie, une leucopénie ou un déficit en

glucose 6 phosphodeshydrogénase. L'acide folinique est donné per os et exerce une action préventive sur les effets secondaires hématologiques.

II .9.1.3. La spiramycine (Rovamycine®) : est un antibiotique macrolide utilisée depuis plus de 30 ans. Elle a une action parasitostatique : elle agirait sur les ribosomes et aurait une action inhibitrice mais non lytique. Elle est active sur les tachyzoïtes. Sa concentration tissulaire dans le placenta est remarquable et elle franchit la barrière fœto-placentaire. Elle ne diffuse pas dans le parenchyme cérébral.

La spiramycine est recommandée par de nombreux centres pour le traitement des infections maternelles aiguës à *T. gondii* et le fœtus n'est pas infecté. La spiramycine ne traverse pas le placenta ; elle n'est donc d'aucun bénéfice pour le fœtus si le résultat de l'analyse PCR du liquide amniotique est positif pour *T. gondii*. Elle est principalement utilisée pour prévenir la transmission verticale pendant toute la durée de la grossesse (Shaaeldina et al, 2018).

II .9.2. Indications d'un traitement

II .9.2.1. Toxoplasmose de la femme enceinte

L'administration de spiramycine à la dose de 9 millions d'unités/jour en 3 prises, sans interruption jusqu'à la fin de la grossesse, est entreprise chez toute femme suspecte de toxoplasmose. Ce traitement est bien toléré chez la mère et ne présente pas de toxicité fœtale. Son efficacité sur la transmission materno-fœtale est contestée. L'administration de pyriméthamine et de sulfamide est indiquée en cas de contamination fœtale prouvée par le diagnostic prénatal (Couvreur, 1991). Le traitement par la spiramycine ou la pyriméthamine-sulfamide dans les 4 semaines suivant la contamination réduit le risque de lésions intracrâniennes (Gras et al, 2005).

II .9.2.2. Toxoplasmose congénitale

Quel que soit l'aspect de la maladie, la toxoplasmose congénitale objectivée par le diagnostic prénatal et néonatal impose un traitement en continu associant pyriméthamine et sulfamides, d'au minimum un an. Plusieurs études cliniques ont démontré l'efficacité de cette thérapeutique sur l'apparition des lésions oculaires et l'évolution des symptômes cliniques (Bessières, 2008). On observe toutefois des chorioretinites, malgré un traitement des fœtus infectés. Cela peut s'expliquer par le délai relativement long entre la contamination maternelle et le diagnostic d'infection fœtale instituant un traitement tardif.

Le traitement classique du nouveau-né infecté repose sur l'association pyriméthamine + sulfadiazine pendant un an. Un raccourcissement de la durée de traitement à 3 mois pour les bébés

asymptomatiques est actuellement discuté, et fait l'objet d'une étude clinique en cours. En cas d'effets secondaires graves (cutanés), le traitement est interrompu définitivement. Un traitement par atovaquone peut se discuter.

II.10. Prophylaxie

La prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte repose sur un programme de surveillance sérologique, obligatoire, pour identifier les femmes enceintes non immunes afin de limiter le risque de contamination au cours de la grossesse et de diagnostiquer le plus précocement possible une séroconversion maternelle en cours de grossesse afin de proposer une prise en charge adaptée (Villard, 2011).

II.10.1. Prévention primaire

Les mesures hygiéno-diététiques sont la base de la prévention. La première mesure a consisté c'est d'informer les femmes enceintes non immunes sur les moyens de prévention de la toxoplasmose.

Mesures Hygiéno-diététiques

Les mesures indispensables dont l'efficacité est prouvée :

Bien cuire la viande (bœuf, mouton, porc, cheval, gibie) c'est à dire une cuisson d'au moins 65°C dans toute l'épaisseur de la viande. Éviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée (comme cela peut être le cas pour la viande de gibier). La congélation de la viande à une température de -12°C au minimum pendant 3 jours ou surgélation à -18°C tuent les kystes, mais la durée doit tenir compte de l'épaisseur de la pièce de viande (la viande surgelée étant sans risque).

Lors de la préparation des repas : laver soigneusement les légumes et les plantes aromatiques surtout s'ils sont terreux et consommés crus. Laver soigneusement les ustensiles de cuisine, ainsi que le plan de travail. Se laver les mains après contact avec des légumes, des fruits ou de la viande crue et avant de passer à table. Une bonne hygiène des mains et des ustensiles de cuisine est importante pour éviter la transmission de la toxoplasmose pendant la grossesse (Gangneux et al, 2020).

Lors des repas pris en dehors du domicile (au restaurant ou chez des amis): éviter la consommation de crudités et préférer les légumes cuits. La viande doit être consommée bien cuite.

Éviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par les excréments de

chat (comme les bacs de litières, la terre) et porter chaque fois des gants en cas de manipulation de ces objets. Désinfecter les bacs des litières de chat avec de l'eau bouillante (Anofel, 2014).

Éviter le contact direct avec la terre et porter des gants pour jardiner. Se laver les mains après des activités de jardinage même si elles sont protégées par des gants (Tableau 1).

Tableau 1: Recommandation d'hygiène pour éviter de contacter une toxoplasmose (Gangneux et al, 2020).

Risque	À faire	À ne pas faire
Viande	Bien cuire (pas de jus rosé à la coupe) ou Congeler au moins 15 jours avant consommation saignante	Cuire au micro-onde Manger saignante ou crue Consommer charcuterie artisanale séchée ou fumée
Légumes, aromates et fruits récoltés à même le sol	Bien laver avant consommation crue À manger cuits	Congeler (inefficace en prévention) Manger des fruits ou des légumes crus non lavés
Boissons	Boire de l'eau minérale ou filtrée	Boire de l'eau de puits Boire du lait de chèvre non pasteurisé
Coquillages Chat	Consommer cuits Nourrir aux croquettes Changer la litière tous les 2 ou 3 jours, avec gants et port de masque	Manger crus Nourrir avec des restes de viande mal cuite Contacts rapprochés avec chatons, les chats errants ou autres félinés
Milieu extérieur	Porter des gants pour jardiner Brosser les ongles après contact avec la terre	Avaler de l'eau au cours d'activités aquatiques en plein air
Hygiène générale	Lavage soigneux des mains après manipulation de viande crue ou contact avec les animaux (chats++) ou activités extérieures, et avant la préparation des repas	Porter les mains à la bouche

La contamination peut être évitée en suivant des mesures d'hygiène vis-à-vis des oocystes et des kystes. Des recommandations doivent être prodiguées aux femmes enceintes dont la sérologie s'avère négative en début de grossesse, afin d'éviter une infection potentiellement transmise à son fœtus. Ces recommandations ciblent la nourriture, le contact avec les chats, ainsi que des mesures d'hygiène générale.

D'une manière générale, toutes les viandes de mammifères et de volaille sont considérées comme sources potentielles d'infection, dès lors qu'elles sont consommées crues ou insuffisamment cuites, sans congélation préalable.

L'eau est également une source potentielle d'infection, même si aucune épidémie liée à la consommation d'eau du robinet été décrite au Canada (Gangneux et al, 2020).

La consommation de coquillages crus est également déconseillée car le ruissellement d'eau douce peut contaminer l'eau de mer, où les oocystes restent viables longtemps expliquant le fait qu'ils peuvent être retrouvés chez les mollusques filtreurs.

Enfin, la vigilance doit être accrue lors de la prise de repas hors du domicile, où les mesures d'hygiène sont difficilement contrôlables (Gangneux et al, 2020).

II.10.2. Prévention secondaire

La prévention secondaire repose sur un dépistage sérologique systématique des femmes enceintes ; une surveillance sérologique mensuelle des femmes non immunisées est obligatoire jusqu'à l'accouchement et une semaine après (Hohlfeld et al, 1994). Un traitement immédiat doit être institué dès qu'une infection de la mère est suspectée pour limiter la multiplication du parasite (Bessières, 2008)). Cette prévention s'applique également aux immunodéprimés (VIH, maladie de Hodgkin, traitement corticoïde) qui peuvent présenter des réactivations de kystes quiescents également responsables de toxoplasmose congénitale. Deux recommandations sont préconisées à la suite de telles observations (Romand et al, 1998 ; Couvreur, 1999).

Respecter un délai de 3 à 6 mois avant toute grossesse en cas de séroconversion récente, voire jusqu'à 6 à 9 mois selon certains auteurs.

Assurer une surveillance échographique accrue chez les femmes ayant fait une séroconversion péri-conceptionnelle.

II.10.3. Prévention tertiaire

Elle consiste à limiter au maximum les complications plus ou moins tardives chez le nouveau-né, par un programme de surveillance clinique et thérapeutique approprié. Elle est adaptée en fonction de la présentation clinique du nouveau-né et du résultat des examens complémentaires, effectués à la naissance.

II.10.4. Perspectives vaccinales

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

Bien que la vaccination expérimentale chez la souris et les brebis soit un réel succès, le développement du vaccin humain risque de se heurter à des impératifs économiques (Hitt, 1992 ; Moiré, 2009).

Conclusion & perspectives

En conclusion, *Toxoplasma gondii* est un parasite responsable de la toxoplasmose, cette dernière est souvent asymptomatique mais a des conséquences graves chez la femme enceinte et l'immunodéprimé. Elle est cosmopolite, sa fréquence dépend de l'alimentation et du mode de vie.

L'enjeu est considérable car la toxoplasmose congénitale constitue, actuellement, l'une des principales affections susceptibles de compromettre le déroulement d'une grossesse en mettant en jeu le pronostic vital du fœtus ou à échéance plus lointaine le pronostic fonctionnel de l'enfant.

A l'issue de ce travail, **nous recommandons :**

1) Toute femme enceinte doit subir obligatoirement un dépistage sérologique de la toxoplasmose, et leur conseiller des mesures hygiéno-diététiques.

2) Mettre en place un dispositif obligatoire selon un cadre juridique de dépistage et de surveillance sérologique des femmes enceintes séronégatives, dans un but préventif.

3) Généraliser les sérologies de toxoplasmose en prénuptial, ou au moins en début de grossesse en vue de dépister les femmes non immunisées.

4) Insister sur le respect des mesures prophylactiques hygiéno-diététiques qui sont primordiales et qui doivent être maintenues chez la femme enceinte jusqu'à l'accouchement.

5) Généraliser la réalisation des sérologies toxoplasmiques de dépistage au niveau des centres hospitaliers publics.

6) Exhorter tous les professionnels de santé particulièrement les Gynécologues obstétriciens et les Sages-femmes de multiplier leurs efforts en étroite collaboration avec les biologistes dans la sensibilisation et la surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives.

Liste des Références

A

Abdelwahed Khaled, Mimoune Nora, Smahi Nora, Hamoudi Adjmi Haiet, Bekhouche Salim, Boubekeur Racha, Baazizi Ratiba, Saidi Radhwane, Benaïssa Mohamed Hocine And Kaidi Rachid 2020. Serological And Molecular Diagnosis Of *Toxoplasma gondii*. *Bionature*, 39(3): 138-151. <http://globalpresshub.com/index.php/BN/article/view/807>.

Adoubryn , K.D ., Assoumou , A., Ouhon ,J ., Nemer, J., Yapou, C.G, avec la collaboration technique de Ahoba , J.M. Dépistage sérologique de la toxoplasmose acquise chez les femmes en âge de procréer dans la commune de yopougon (Abidjan , côte) *pull .Soc .pathol .Exot* , 97 (5) : 345-348 ., 2004 .

Afssa toxoplasmose 2005: état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation – Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa.

Ajzenberg D., Banuls A.L., Tibayrenc M., Dardé M.L January 2002-Microsatellite analysis of *Toxoplasma gondii* shows considerable polymorphism structured into two main clonal groups . *Int J Parasitol*, volume 32, Issue 1 page 27-38.

Allain, JP., Palmer, CR., Pearson, G. 1998., Epidemiological study of latent and recent infection by *Toxoplasma gondii* in pregnant women from a regional population in the U.K. *J Infect*, 36 :189-196,.

Anofel 2014. Toxoplasmose Campus de Parasitologie – Mycologie – Association Française des Enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL^o. Polycope national).

Ambroise T 1998, *Parasitologie Mycologie*, p147.

B

Blaga, R., Aubert ,D., Perret ,C., Geers ,R., Djokic ,V., Villena ,I., Gilot-fromont ,E., Mercier ,A., Boireau ,P., 2015 . Animaux réservoirs de *Toxoplasma gondii* : état des lieux en France . *RFL- Revue francophone des laboratoires* (477) :35-52.

Bouratbine ,A., Siala ,E.,Chahed ,M.K.,Aoun ,k. Ismail,R.B,2001.Sero-epidemiologic profile of toxoplasmosis in Northern Tunisia . parasite ,8 :61-66.

Bouchene –Bouabid z 1981–la Toxoplasmose à la maternité de Hussein Day Alger étude séroépidémiologique thèse de doctorat en science médicale.

Bessieres M H, Cassaing S, Fillauxa J, BerrebiA, 2008.Toxoplasmose et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires;402 : 39-50 .

Bessièrès M.H., Berrebi A., Roques C., Cassaing S., Bloom M.C, Rolland M., 2000, Toxoplasmose et grossesse, in: Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale, Coordinateurs Berrebi A., Assouline C., Rolland M., Editions Doin, 245-286.

Bachi F, E. Gourbdji , S.A. YebbousBensaid , L. Taourirt , A. Ouchait , L. Lazizi , M. Boudhane, 2020,REFERENCE Congenital toxoplasmosis: Review of the CNR Toxoplasmosis, Pasteur Institute of Algeria.

C

Cook, AJ, GilbertR.E ,Buffolano ,W .,Zufferey ,J.,Petersen , E.,Jenum ,P.A,Foulon ,W.,Semprini ,A.E ,Dunn,D.T. , 2000.Sources of Toxoplasma infection in pregnant women :a European multicenter case-control study .Brit Med J ,321 :142-147.

Couvreur J, Thulliez P, 1996. Toxoplasmose acquise à localisation oculaire ou neurologique. PresseMed; 25:438-42.

Chandenier J, Jarry G, Nassif D, et al, 2000. Congestive heart failure and myocarditis after seroconversion for toxoplasmosis in two immunocompetent patients. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis; 19:375-9.

Carruthers V, Sibley L, 1997 Sequential protein secretion from three distinct organelles of Toxoplasma gondii accompanies invasion of human fibroblasts. Eur J CellBiol, 73, 114-23.

Couvreur J 1999. Le problème de la toxoplasmose congénitale: l'évolution sur quatre décennies.Press Med; 14 : 753-7. 151.

Couvreur J, Thulliez P, Daffos F, Aufrant C., Bompard Y., Gesquiere A., Desmonts G., (1991) Fœtopathie toxoplasmique : traitement in utero par l'association de pyriméthamine-sulfamides, Arch. Pediatr. 48 397-403.

D

Daniela Fanigliulo¹, Serena Marchi¹, Emanuele Montomoli^{1,2}, and Claudia Maria from 2013 to 2017 Trombetta¹ *Toxoplasma gondii* in women of childbearing age and during pregnancy: seroprevalence study in Central and Southern Italy.

Darde ,M.L. , Peynor ,F. Toxoplasmose In :Denis F. , 2002 . Les bactéries ,champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant ,John LibbeyEurotest ,Paris , 317-347.

Dardé M.L., F. Peyron 2012; Toxoplasme et toxoplasmose. EMC – Pédiatrie – Maladies infectieuses;(7)4:1–12[Article 4-330-A-10].

Derouin F, Eliaszewicz M, Peyron F, Bessières M H, 2005 .Quelles sont les manifestations cliniques de la toxoplasmose chez l'homme : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail .Toxoplasmagondii. AFSSA, pp.5 0-59.

Diaz-Suarez ,O.,Estevez,J ., Garcia,M., Cheng-Ng ,R.,Araujo, J., Garcia , M. ., 2003Seroepidemiology of toxoplasmosis in a YucpaAmerindiancommunity of sierra de perija .Zulia state , Venezuela .Rev Med Chil, 131 :1003-1010.

Dumas N, Le Guenno B &Digoutte JP, 1990 – Toxoplasmose en République du Sénégal. Sondage séroépidémiologique. Bull SocPatholExot, 83, 283-285.

Dubey J P . Advances in the life cycle of toxoplasma godii .Int J Parasitola ;1019-24 1998.

Dubey ,J.F,Dubey ,J.P. . , 2008 Toxoplasmagondii infection in humans and animals in the United States , 38 (11) :1257-1278.

Dumètre, A., Dardé, M.L, 2003 how to detect *Toxoplasma gondii*oocysts in environmental samples, FEMS Microbiol Rev, 27(5) :651-661..

Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R,1999; Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 353:1829—33.

Dunn D., Newell M.L., Gilbert R., Mok J., Petersen E., Peckham C (1996)., Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus, *Eur. J. Obst. Gynecol*. 68 93-96.

Dupouy-Camet J, Bougnoux ME, Lavareda de Souza S, et al 1992. Comparative value of polymerase chain reaction and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Ann BiolClin*;50: 315-9.

Derouin F, Mazon MC, Garin YJ 1987. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*.*JClin Microbiol.*; 25 :1597-600.

Derouin F, Thulliez P, Romand S, Lecolier B, 2002; La toxoplasmose chez l'homme diagnostic, prévention et traitement. Supplément au laborama N° 35 Bio-rad,1-28.

Desmont G ; Sur la technique de l'épreuve de l'équipe de lyse des toxoplasmes, 1955. *Arch .Bio. Med*.

Desmonts G, Remington J S. Jun 1980. Direct agglutination test for diagnosis of *Toxoplasma* infection: method for increasing sensitivity and specificity. *JClinMicrobiol*; 11 : 562–568.

E

Elia .D (1989): les 1000 réponses sur la femme et son corps.

El Mansouri B ,MRajaoui , f, 2007 .Sebti et al-séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la ville de Rbat au Maroc .*Bull Soc PatholExot* ,100,4,289.

F

Fleger J,Prandota J,Sovickova .M,Israili .ZH 2014-Toxoplasmosis-a global threat . Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries.*Plosone* . Mar 24 ;9(3).

Flori.P, HafidJ, Bourlet.T,Raberin .H,Genin .C, 2002,Sung.RT-Experimental model of congenital toxoplasmosis in guinea-pigs use of quantitative and qualitative PCR for the study of maternofetal transmission . J Med microbial . Oct ;51(10) :871-8.

Fortier B, DubremetzJ, 1993. Structure et biologie de *Toxoplasma gondii*. Med Mal Infect, 23, 148-153.

Forestier.F,Vidaud .M , Costa.JM,Jaquemars .F,Daffos .F-(1992) Diagnostic prenatal de la toxoplasmose congénitale. *Immunoanal Biol Spec* 33 ,27-31.

Foulon W., Villena I., Stray-Pedersen B., Decoster A., Lappalainen M., Pinon J.M., Jenum P.A., Hedman K., Naessens A., (1999) Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180 410-415.

Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, Racinet C, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in 94 placentae from infected women by polymerase chain reaction, in vivo, and in vitro cultures. *Placenta.* 1998;19 : 545-9.

Fulton JD, Turk JL, 1959. Direct agglutination test for *Toxoplasma gondii*. *Lancet*, pp .1068.

G

Ganji M, Tan A, Maitar MI, et al, 2003 .Gastric toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*; 127 :732-4.

Gangneux Robert-F, Dion S (2020). Toxoplasmose de la femme enceinte. *Journal de pédiatrie et de puériculture.*

GhaniaAmel Belamri 2015, le suivi sérologique de la toxoplasmose chez la femme enceinte .

Golvan.J-Y (1983) : *Eléments de parasitologie médicale.*

Gonzalez –Morales T,Bacallo-Gallestey.J,Garcia –Santana.CA , Molina –Garcia .JR. .1995 Prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in a population of pregnant women in Cuba . *Gac Med Mex*;131 :499-503

Grigg, M. E.; Bonnefoy, S.; Hehl, A. B.; Suzuki, Y.; Boothroyd, J. C,2001; Success and virulence in *Toxoplasma* as the result of sexual recombination between two distinct ancestries. *Science*, 294: 161-5.

Guerina NG, Hsu HW, et al, 1994; Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med*.330:1858—63.

H

Hill, Dolores E SreekumarChirukandoth and J. P. Dubey *Biology and epidemiology of Toxoplasma gondii in man and animals* 2005.

Ho-Yen, D.O., *Epidemiology of toxoplasmosis*.*Arch Pédiatr* , 10 :3-4 2003 .

Haute Autorité de Santé ; *Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse*. In : *Recommandations en santé publique*. Saint Denis La Plaine, 2009.

Hitt J, FiliceG, 1992;Detection of parasitemia by gene amplification, cell culture and mouse inoculation. *J clinMicrobiol*, 30, 3181-84.

Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M; Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase chain- reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*, 331, 695-699, 1994.

Holland GN; *Ocular toxoplasmosis: A global reassessment. Part I: epidemiology and course of the disease*. *Am J Ophthalmology*; 136: 973-988. 94,2003.

J

Jones.JL,kruszon-Moran D, WilsonM,McQuillanG ,Navin T McAuley.JB 2001. Toxoplasma gondii infection in the United State ; seroprevalence and risk factors . Am J Epidemiol; 154 :357-65 ,..

Julvez.J,MagnaVal .JF ,Meynard .D,Perie , C Baiench .MT (1996)-seroepidemiology of toxoplasmosis in Niamey ,Niger .Med Trop (mars) ; 56(1) 48- 50.

Jacobs L, LundeMN.A,1957 hemagglutination test for toxoplasmosis.J Parasitol;43 : 308-14.

k

Kaparos, N., Favrat ,B.,D'Acremont ,V. ., 2014 Fièvre , adénopathie : une situation clinique de toxoplasmose aigue chez une patiente immunocompétente . Rev Med Suisse , 10 (452) : 2264-2270.

Kasper L.CourrentN,Darche S.et al,2004 .Toxoplasma gondii and mucosalimmunity .Int.J.Parasitol ,34 :401-9.

Khaldi n ,2019-étude descriptive et épidémiologique de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la wilaya de mostaganem,universitéabdelhamid ibn badismostaganem. f.s.n.v. 64p.

Kuo I, Rao NA. 1999; Ocular disease in AIDS.SpringerSemImmunopathol.21:161-177. 95.

KodjikianL(2010); Journal français d'ophtalmologieToxoplasmosis and pregnancy 33, 362—3670181-5512.

L

Leport C, Remington JS, 1992.Toxoplasmosis in AIDS.Presse Med; 21 :1165-71.

Luft BJ, Hafner R, KorzunAH,1993 .Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team.NEngl J Med ; 329 : 995-1000.

M

Mele A, Paterson P J, Prentice H G, Leoni P, Kibbler C C 2002. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplantation* 29: 691-698.

Merger.R, Levy. J,Melchior .J (1995): Précis D'obstétrique.

AbdelgadirShaaeldina Mohamed, Sumeya A. Khierib, Khalid Nasrallac, ZaheeraSaadiad, Mohamed AlkhatimAlsammanie 2018Toxoplasmosis in Pregnancy: Diagnosis, Risk Factors, and Management.

Moncada ,P .A , Montoya ,J.G,2012.Toxoplasmosis in the fetus and newborn :an update on prevalence ,diagnostic and treatment .Expert Rev Anti Infect Ther , 10 (7) :815-828.

Morris A, Croxon M, 2004, serological evidence of toxoplasma gondii infection among pregnant women in Auckland. *N z Med J*; 117: U770.

Tobali .AB, Moussa. DA, Mohammed .MA, 2011, Toxoplasma gondii infection in pregnant women with previous adverse .*Med J IslamWorldAcadSci* : 19 :95-102.

Morlat P, Chene G, Leport C, et al.1993. Primary prevention of cerebral toxoplasmosis in patients with HIV infection: results of a double-blind randomized trial, pyrimethamine versus placebo. *Rev Med Interne*;14 :1002.

Moiré N, Mévélec MN, Ducourneau C, Dimier-Poisson I. 2009 ; Vaccination contre la toxoplasmose chez les animaux de rente. *Bull AcadVétFrance* ; 162 : 51- 4.

Messerer I, 2015 - épidémiologie de la toxoplasmose à l'est algérien avec prévention de la toxoplasmose congénitale. Thèse de doctoratenbiologieanimal.universitebadjimokhtar – annaba.142p.

Murat JB, Hidalgo HF, Brenier-Pinchart MP, Pelloux H 2013. Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations? *Expert Rev Anti Infect Ther*; 11(9):943-56.

N

Ndumbe .PM, Andela.A, NKemnkeng –Asong .J ,Watonsi .E,Nyambi .P.1992 Prevalence of infections affecting the child among pregnant women in yaounde , Cameroum .Med Microbioimmuol (Berl) . 181 : 127 -30.

Nissapatorn , V., NoorAzmi , MA.,Cho,S.M.,Fong,M.Y.,Init ,I., Rohela,M., et al (2003) . Toxoplasmosis : prevalence and riskfactors .JObqtetGynaecol,23 :618-624.

Noussaria .A, Mezghice .N, Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte au CNR toxoplasmique a l’institut pasteur, thèse d’obtention de docteur en pharmacie 2016/2017.

Nicolas JA Pestre –Alexandre M.1993.Toxoplasmose : une zoonose transmissible à l’homme .Med Mal Infect ; 23 :129-138 .

NozaisJP 1993.traité de parasitologie médicale. editionparadel : 1996 ; 818p.

O

Onadja S 2009. Co-infection de Toxoplasma gondii et du virus de l’immunodéficience humaine (VIH) chez les femmes enceintes au centre médical Saint Camil de Ouagadougou, Mémoire pour l’obtention du Diplôme d’Etudes Approfondies en Biochimie/Biologie Moléculaire, université de Ouagadougou, (UFR-SVT).

Olitsky et coll, 1937. Perspectives in Medical Virology –Volume.

Onadeko .MO, Joynson .DH , Payn .RA , FRANCIS J.1996 .the prevalence of Toxoplasma antibodies in pregnant nigeria Women and the occurrence of stillbirth and congénital malformation , AFr J. Med sci;25 :331-4.

P

Pappas G, Roussos N, Falagas M, 2009. Toxoplasmosis snapshots: Global status of toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *International journal for parasitology* ; 39 :1385 -94.

Paquet Caroline, Mark H, yidin Md, Toronto (Ontario) , janvier 2013, réaffirmée août 2018; N°285- Toxoplasmose pendant la grossesse : prévention, dépistage et traitement.

Pechere J.C: Les infections (1982).

Petersson , K. , Stray –Pedersen , B., Malm , G., Forsgren , M., Evengard , B., 2000. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Sweden .*Acta Obstet Gynecol Scand* .79 :824-829.

Pelloux H, Dupouy-Camet J, Derouin F, Albouker J-P, Raffi F. 1997. A multicentre prospective study for the polymerase chain reaction detection of *Toxoplasma gondii* DNA in blood samples from 186 AIDS patients with suspected toxoplasmic encephalitis .*Bio-Toxo Study Group* .*AIDS* ;11(15) :1888-90.

Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al 2001; Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis : evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M and A antibodies. *J Clin Microbiol* ; 39 : 2267-71.

Polge R-H (1984): Atlas en couleur de la vie avant la naissance.

Portier, A., Ajana, A., Aissi, E., Camus, D., 1991 .Prévention et traitement de la toxoplasmose materno-fœtale . *Press médical* , 20 :1374-1383.

Pomeroy C, Filice G A, Hitt J A, Jordan M C. 1992; Cytomegalovirus-induced reactivation of *Toxoplasma gondii* pneumonia in mice: lung lymphocyte phenotypes and suppressor function. *J Infect Dis*; 166:677-81.

Pomares C, Ajzenberg D, Bornard L, Bernardin G, Housseine L, Darde M-L, et al, 2011. Toxoplasmosis and horse meat, France. *Emerg Infect Dis*;17(7):1327—8 .

Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P 1999. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*;3:CD001684.

R

Ripert .C-Epidémiologie des maladies parasitaires , tome 1 1996: Protozooses Edition médicales internationales ; p 394 .

Remington JS, Mcleod R &Desmonts G – Toxoplasmosis. In: REMINGTON JS, KLEIN JO (Eds). Infectious diseases of the foetus and new Born infant. Philadelphia. WB Saunders, 1995, 140-267

Raffi F, Aboulker JP, Michelet C, A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. The BIOTOXO Study Group.AIDS; 11:177-84,1997.

Raymond J 1989. Toxoplasme et toxoplasmose. AAEIP.97; 6-18,

Romand S, Nobre R, Thulliez P, 1998. Toxoplasmose et grossesse. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 1(numéro 6), 481.

Remington J, McLeod R, Wilson C, Desmonts G; 2011. Toxoplasmosis. Dans: Remington J, Klein J, ed. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: The WB Saunders Co. p. 918-1041.

S

Davenel Stéphanie, Jeanne Galaine (2001) , La toxoplasmose congénitale en France en 2009 ; JOURNAL DE PHARMACIE CLINIQUE 2010 Schade.J : Encyclopédie médecine et santé.

T

Tenter, A.M, Hecherth, A.R, Weiss , L.M.,2000.ToxoplasmaGondii from animals to humans .Int J Parasitol , 30 : 1217-1258.

Tligui 2016, serodiagnostic de latoxoplamosse place de lividité des igg.

V

VILLARD O, JUNG-ETIENNE J, CIMON B, FRANCK J et al, 2011 ; Sérodiagnostic de la toxoplamosse en 2010: conduite à tenir et interpretation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage Feuillet de Biologie; 298:43- 49 .

Villena I, Dardé ML, Derouin F, BessièrèsMH, 2005 .Quelles sont les méthodes de diagnostic de la toxoplamosse humaine : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail .Toxoplasma gondii. AFSSA, pp.60 -68.