

Ministère de l'Enseignement Supérieur et
Recherche Scientifique



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université de Blida-1-

Faculté Sciences de la nature et de vie
Département de Biologie des populations
et des organismes

جامعة البليدة-1-
كلية علوم الطبيعة و الحياة-
قسم بيولوجيا تجمعات الكائنات الحية

Mémoire

Pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Option : Biologie et Physiologie de Reproduction

Thème :

La toxoplasmose chez la femme enceinte

Réalisé par :

BAHLOULI Fatima Zohra

Devant le jury :

Président :	BENAZOUZ	MCA	U. Blida 1
Examineur :	DECHICHA	MCB	U. Blida 1
Promotrice :	KHELIFI N.A	MCA	ISV. Blida 1
Co-promoteur :	OUCHENE N	MCA	ISV. Blida 1

Année universitaire : 2019-2020

Résumé

La toxoplasmose est une maladie cosmopolite due à un protozoaire, parasite opportuniste, *Toxoplasma gondii*. Son cycle fait intervenir le chat comme hôte définitif, l'homme s'infectant le plus souvent par ingestion de viande contaminée par la forme kystique du parasite. Le diagnostic des différentes formes de toxoplasmose fait intervenir la clinique, l'imagerie et plusieurs types de techniques biologiques : sérologies, cultures, biologie moléculaire. Les protocoles de traitement sont différents selon les tableaux cliniques de la maladie, même si les médicaments disponibles sont peu nombreux.

Le but de notre étude est la recherche des IgG anti-*Toxoplasma gondii* chez les femmes enceintes dans la région de Blida. Il s'agit d'une étude transversale à visée analytique. L'étude a été réalisée dans le laboratoire d'analyse médicales d'Ould Rouisse de Blida, durant une période de 3 mois (à partir de janvier 2020 jusqu'à mars),

L'étude a concerné 677 femmes enceintes du premier mois au neuvième mois d'âges différents. Les personnes ont été envoyées par des médecins gynécologues ou bien des médecins généralistes pour un examen de contrôle ou de routine de la toxoplasmose. La sérologie a été mesurée par la recherche d'immunoglobulines G, par VIDAS Toxo IgG II® et avidité®. La recherche du parasite a été faite à partir du sang veineux. Pour l'interprétation des résultats, nous avons utilisé les seuils de positivité recommandés par les fournisseurs. Les résultats sont exprimés en UI/ml. Les résultats ont montré que sur les 677 femmes examinées, 182 ont été positives à la recherche des IgG soit une prévalence de 27%.

On a fini par une sensibilisation sur les risques de contamination, une surveillance sérologique systématique et des mesures d'hygiène devraient être proposées lors des consultations prénatales.

Mots clés : *Toxoplasma gondii* ; Toxoplasmose, femme enceinte, sérologie, IgG.

ملخص

داء المقوسات هو مرض عالمي يسببه طفيلي أولي ، طفيلي انتهازي ، التوكسوبلازما جوندي. تتضمن دورة القطة القط كمضيف نهائي ، حيث يصيب البشر أنفسهم في أغلب الأحيان عن طريق تناول لحم ملوث بالشكل الكيسي للطفيلي. يشمل تشخيص الأشكال المختلفة لداء المقوسات الممارسة السريرية والتصوير وأنواع عديدة من التقنيات البيولوجية: الأمصال ، والثقافات ، والبيولوجيا الجزيئية. تختلف بروتوكولات العلاج باختلاف الصورة السريرية للمرض ، حتى لو كانت الأدوية المتوفرة قليلة. الهدف من دراستنا هو البحث عن مضادات *Toxoplasma gondii* IgGs في النساء الحوامل في منطقة البلدة. هذه دراسة مقطعية بهدف تحليلي. أجريت الدراسة في معمل التحاليل الطبية في ولد الرويس بالبلدة ، خلال فترة 3 أشهر (من يناير 2020 حتى مارس) ، وتناولت الدراسة 677 سيدة حامل من الشهر الأول حتى التاسع. شهور بأعمار مختلفة. تمت إحالة الأشخاص من قبل أطباء أمراض النساء أو الممارسين العاميين لإجراء فحص طبي أو فحص روتيني لداء المقوسات. تم قياس الأمصال عن طريق اختبار الغلوبولين المناعي G و *vidas Toxo IgG II*® و *avidity*®. تم البحث عن الطفيل من الدم الوريدي. لتفسير النتائج ، استخدمنا عتبات الإيجابية التي أوصى بها الموردون. النتائج معبر عنها بوحدة دولية / مل. أظهرت النتائج أنه من بين 677 امرأة تم فحصهن ، كانت 182 امرأة كانت نتيجة اختبار IgG إيجابية ، أي بنسبة انتشار بلغت 27%. انتهى بنا الأمر إلى زيادة الوعي بمخاطر التلوث ، وينبغي تقديم المراقبة المصلية المنتظمة وتدابير النظافة خلال الاستشارات السابقة للولادة. الكلمات الرئيسية: التوكسوبلازما جوندي. داء المقوسات ، المرأة الحامل ، الأمصال ، IgG

Abstrat

Toxoplasmosis is a cosmopolitan disease caused by a protozoan, opportunistic parasite, *Toxoplasma gondii*. Its cycle involves the cat as the definitive host, with humans infecting themselves most often by ingesting meat contaminated with the cystic form of the parasite. Diagnosis of the different forms of toxoplasmosis involves clinical practice, imaging and several types of biological techniques: serologies, cultures, molecular biology. The treatment protocols are different depending on the clinical picture of the disease, even if the drugs available are few.

The aim of our study is the search for anti-*Toxoplasma gondii* IgGs in pregnant women in the region of Blida. This is a cross-sectional study with an analytical aim. The study was carried out in the medical analysis laboratory of Ould Rouisse in Blida, during a period of 3 months (from January 2020 until March),

The study concerned 677 pregnant women from the first month to the ninth months of different ages. People were referred by gynecologists or general practitioners for a check-up or routine examination for toxoplasmosis. Serology was measured by testing for immunoglobulins G, by vidas Toxo IgG II® and avidity®. The search for the parasite was made from venous blood. For the interpretation of the results, we used the positivity thresholds recommended by the suppliers. The results are expressed in IU / ml. The results showed that of the 677 women examined, 182 tested positive for IgG, ie a prevalence of 27%.

We ended up raising awareness of the risks of contamination, systematic serological surveillance and hygiene measures should be offered during antenatal consultations.

Keywords: *Toxoplasma gondii*; Toxoplasmosis, pregnant woman, serology, IgG

Remerciements

Tout d'abord je remercie le bon dieu tout puissant de m'avoir accordé le courage pour arriver à finir ce travail.

Je tiens aussi à adresser mes remerciements à ma famille, et plus précisément mes parents et mes amis Iyas, Maza, Amina, Ikram, Afifa qui m'ont toujours soutenus et poussés à continuer mes études. Ce présent travail a pu voir le jour grâce à leur soutien

Un remerciement spécial à madame ma promotrice KHELIFI N.A. qui m'a orienté et dirigé durant cette année et aussi pour sa compréhension et sa patience avec moi.

A tous les professeurs et les enseignants du Département de biologie et spécial remerciement pour le professeur Kaidi et tous les enseignants du département vétérinaire

Je remercie Mr. Mehdaoui Mohamed et toute l'équipe de laboratoire Oueld Ourouiss pour avoir m'aider et de me donner la chance pour faire mon stage chez eux.

Je remercie également tous les membres de jury pour avoir examiné mon travail

Je remercie Mr. Salhi Mohammed pour tous les soutiens et le stage qui m'a donné un fond.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail de fin d'étude sans oublier tout le personnel administratif de l'université Saad Dahleb.

DEDICACE

Au nom de dieu le tout puissant et le très miséricordieux par la grâce duquel j'ai pu réaliser ce travail que je dédie à :

A la personne qui a sacrifié sa vie pour moi et qui a pris le défi pour mes études, et ma éclairé le chemin de ma réussite, cher père ABDELATIF la prunelle de mes yeux, celle qui m a soutenu et qui a pleuré pour qu'elle me voit toujours au sommet, chère mère RABIAA Et je profite de cette occasion pour leur dire que je les aime et je prie dieu pour leur donner une longue vie pleine de santé et de bonheur.

A mon grand père ABDELKADER et ma grande mère ALIA je les aime très très fort.

Ma charmante sœur AMINA qui avec patience, tendresse et sacrifice durant toutes cette année, elle m'a poussé à s'accrocher malgré les obstacles et à et mes 2 coups de cœur ANAIS et FAROUK Merci pour l'amour, la liberté, les autres qualités qui te caractérisent et qui font de toi la meilleure des sœurs. Que Dieu te bénisse.

A ma très cher IKRAM, AFIFA, MAZA,RACHA , HADJER, Iyas ma source de la force et de la sécurité. Qu'elles Trouvent ici un modeste témoignage de tout l'amour que j'ai pour eux, je vous aime et merci d'être toujours près de moi.

A mes frères : NASERDINNE, HAMZA, YOUNES, ANES et MON COUP DE CŒUR AMIR

A mes chères amis :

AMIRA,SARA,KHADIDJA,ABIR,RIMA,KOKI,BESMA,RAHMA,NESRINE,MOH AMMED,FISSAL, YACINE, KHALIL,ABDOU,Akram,SAAD ,WAHID ,WALID pour leurs indéfectibles soutiens qui m a appris le sens de l'amitié, par leurs présence à mes cotés été d'une valeur inestimable.

Sans oublier mes très cher tente : NACIRA, FATIMA, ZOHRA, HOURIA et tous ces maries et ces enfants

A mes belles cousines : Ma twin IMAN, SALIMA, MERIEM, HOUDA, KHAOULA, RIHAB, FADILA, HADJIRA que je n'oublierai jamais votre soutiens vous êtes les meilleurs

A tous ce que je n'ai pas cités, et à ceux que j'aime et qui m'aiment.

Tables des matières

INTRODUCTION	01
PREMIERE PARTIE: Rappels bibliographiques Concernant la toxoplasmose	
1. GENERALITES SUR <i>TOXOPLASMA GONDII</i>	03
2. Cycle parasitaire	05
2.1. Développement de <i>toxoplasma gondii</i> chez un hôte définitif	05
2.2. Développement de <i>toxoplasma gondii</i> chez un hôte intermédiaire	06
3. LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE	08
3.1 Epidémiologie de la toxoplasmose.....	08
3.1.1 Prévalence géographique mondiale.....	08
3.1.2 Prévalence en Algérie	08
3.2. Modes de contamination	09
3.2.1. Par les kystes	09
3.2.2. Par les oocystes	09
3.2.3. Par les tachyzoites	10
4. Physiopathologie	10
4.1. Primo-infection.....	10
4.1.1 toxoplasmose acquise	10
4.1.2 toxoplasmose congénitale	10
4.1.3 toxoplasmose de l'immunodéprimé	11
5.Expression clinique.....	11
5.1 Différentes formes cliniques chez les femmes enceinte immunocompétents	11
5.2 Cas de la toxoplasmose chez les femmes enceintes immunodéprimées	12
6.Toxoplasmose congénitale.....	12
6.1 Epidémiologie.....	13
6.2 Transmission materno-fœtale du parasite.....	13
6.3 Expression clinique de la toxoplasmose congénitale	14
6.3.1 Sévérité de l'atteinte fœtale en fonction de l'âge gestationnel	14
6.3.2 Quatre formes cliniques	14
7.PROGRAMME NATIONAL DE PREVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE.....	16

7.1. Conduite du dépistage sérologique chez la femme enceinte	16
7.1.1 Absence de détection d'IgG et d'IgM.....	16
7.1.2 Absence de détection d'IgG mais détection d'IgM	17
7.1.3 Détection d'IgG mais avec absence de détection d'IgM	18
7.1.4 Détection d'IgG et d'IgM	18
7.2 Mesures hygiéno-diététiques de prévention primaire	19
7.2.1 Consommation de viande bien cuite ou congelée	19
7.2.2 Cuisson des fruits et légumes.....	19
7.2.3 Lavage et/ou épluchage des crudités.....	19
7.2.4 Nettoyage quotidien des litières et des mesures pour le chat	20
8. Diagnostic	20
8.1. Diagnostic parasitologie	20
8.2. Diagnostic sérologique	21
8.2.1. Technique quantitative de première intention	21
8.2.1.1 Technique utilise un antigène soluble	21
8.2.1.2 Technique utilise un antigène figuré	22
8.2.2 Technique complémentaire	22
9. Traitement.....	23

Partie expérimental

I. Objectifs	25
II. Lieu et Période d'étude	25
III. Matériels et méthodes	25
1. Population d'étude	25
2. Carte d'étude.....	25
3. Technique et mesures des variables	25
3.1. Variables biologie	25
3.1.1. Analyse du laboratoire.....	25
3.1.2. Matériels et consommables nécessaires pour le test	26
3.2. Nature et prélèvement des échantillons	28
3.3 Mode opératoire	28
IV. Résultats	30
V. Discussion	32

Conclusion.....	34
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	35

Liste des tableaux

Tableau 1 : Conditions de températures nécessaires à la destruction des kystes de <i>T.gondii</i>	19
Tableau 2 : nombre de femmes enceintes examinées et positives à la recherche des IgG anti-Toxoplasma gondii avec la prévalence.....	30

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de <i>T. gondii</i> et de ses organites	03
Figure 2 : Kystes tissulaires de <i>T. gondii</i> au sein de cerveaux de souris.....	04
Figure 3 : Oocystes de <i>T. gondii</i>	05
Figure 4 : Différents types de cycles de <i>T. gondii</i>	07
Figure 5 : Rétinochoroiidite maculaire découverte à la naissance au stade cicatriciel. Il s'agit d'un foyer ovalaire, de grande taille, pigmenté et atrophique, pseudo-colobomateux.....	15
Figure 6 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente (IgG négatives/IgM négatives).....	16
Figure 7 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique c chez la femme enceinte immunocompétente (IgG négatives/IgM positives).....	17
Figure 8 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente (IgG positives/IgM négatives).....	18
Figure 9 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente (IgG positives/IgM positives).....	18
Figure 10 : Barrette de la toxoplasmose (photo personnelle).....	27
Figure 11 : Réactifs (photo personnelle).....	27
Figure 12 : Mini vidas (photo personnelle).....	28
Figure 13 : l'écran du vidas (photo personnelle).....	29
Figure 14 : présentation de la prévalence des femmes enceintes positives à la recherche des IgG anti- <i>Toxoplasma gondii</i> avec l'équation de régression et le R ² durant les 09 mois de grossesse.....	31

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

CD : Des cellules dendritiques

CNR : Centre national de référence

DPN : Diagnostic prénatal

ENP : Enquête Nationale Périnatale

HD : Hôte définitif

HI : Hôte intermédiaire

ISAGA : Immunosorbent agglutination assay

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IL : Cellules épithéliales intestinales secrètent également de l'interleukine

IFN γ : Interféron gamma

Ig : Immunoglobuline

IgA : Immunoglobuline A

IgE : Immunoglobuline E

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

MO : Macrophage

MN : Monocytes inflammatoires

NK : Lymphocytes natural killers

NO : Acide nitrique

PCR : Polymerase chain reaction

PNN : Polynucléaires neutrophiles

RC : La rétinoblastome

SA : Semaine d'aménorrhée

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

TC : Toxoplasmose congénitale

TDM : La tomographie par densitométrie

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine



Introduction

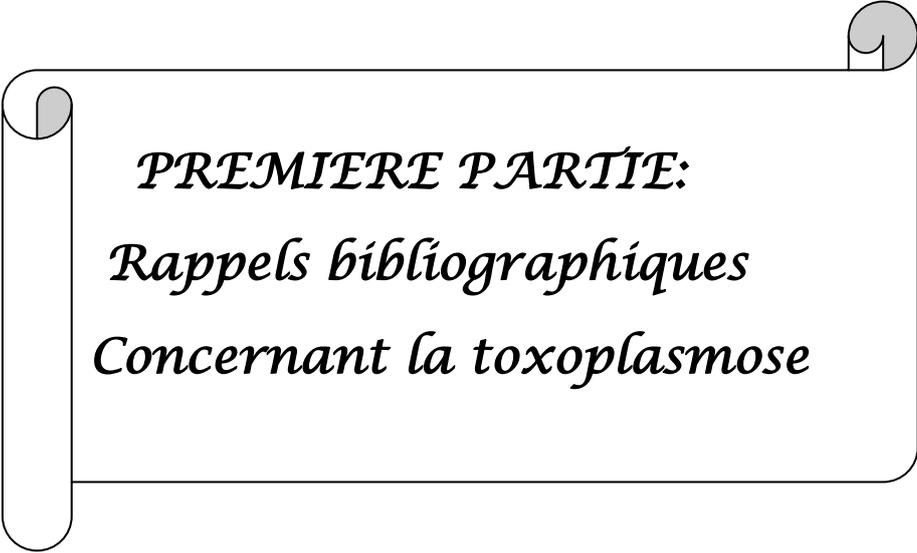
Introduction

La toxoplasmose est une anthroponose [01] cosmopolite, due à un protozoaire (*Toxoplasma gondii*) apicomplexa [02], que les animaux transmettent aux hommes [03]. C'est une maladie commune qui est rarement reconnue, puisque les personnes qui en sont atteintes ne semblent pas nécessairement malades ; elle est souvent asymptomatique. Chez ceux qui présentent des symptômes, la maladie est bénigne [03]. Elle peut devenir grave, essentiellement dans deux circonstances : Contamination fœtale par passage transplacentaire du parasite et dépression immunitaire [04].

Au cours de la grossesse, le risque de transmission augmente avec l'âge gestationnel alors que la gravité de l'atteinte fœtale diminue. En effet, en cas de séroconversion au cours du premier trimestre de grossesse, le risque de toxoplasmose congénitale est de 4 à 14 % se traduisant par des atteintes sévères. Ce risque atteint 70 à 80 % au cours du troisième trimestre de gestation mais se traduit en général par des formes infra-cliniques chez le nouveau né [05]. Par conséquent, la prévention de la toxoplasmose congénitale doit se faire par une surveillance sérologique des femmes enceintes afin d'établir le statut immunologique, d'identifier les femmes enceintes non immunes afin de limiter le risque de contamination (par des mesures d'hygiène alimentaire) et de diagnostiquer le plus précocement possible une séroconversion maternelle afin de proposer une prise en charge adaptée [06].

Dans ce mémoire nous avons étudié la Toxoplasmose chez la femme enceinte. Le mémoire est divisé en deux parties, une théorique s'agissant des rappels et une deuxième partie expérimentale où nous avons recherché les IgG anti- *Toxoplasma gondii* durant les 9 mois de grossesse.

L'objectif de ce travail est de faire une étude sur la séoprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte au sein d'un laboratoire d'analyses médicales dans la wilaya de Blida.



PREMIERE PARTIE:
Rappels bibliographiques
Concernant la toxoplasmose

1. Généralités sur *Toxoplasma gondii* :

Il est responsable d'une infection très répandue dans le règne animal, chez tous les animaux homéothermes y compris l'homme [07]. Ce parasite est responsable de 3 formes cliniques : la toxoplasmose acquise, en général inapparente ou bénigne, la toxoplasmose congénitale qui peut être à l'origine de fœtopathies graves et la toxoplasmose de l'immunodéprimé [08].

Toxoplasma gondii existe sous trois formes correspondant chacune à une étape bien précise du cycle évolutif.

➤ Tachyzoite : forme végétatif

Sa présence est toujours endocellulaire à affinité particulière pour les cellules du système réticulo-histocytaire, les cellules musculaires et le système nerveux central. C'est un croissant hétéropolaire de 05 à 07 μ de long sur 01 à 03 μ de large [09]. Il est très fragile (il ne résiste ni à l'eau de javel ni à l'acide chlorhydrique gastrique) (Fig.01). Il se multiplie rapidement par endodyogenèse, (processus de multiplication asexuée à bourgeonnement interne de deux cellules filles) au niveau des macrophages des hôtes intermédiaires. Visuellement, l'enveloppe du parasite a la forme d'une goutte d'eau un peu arquée, ou le pôle postérieur arrondi, contient le noyau, tandis que, le pôle antérieur aigu contient des ultrastructures adoptées à la pénétration cellulaire (complexe apical) [09]

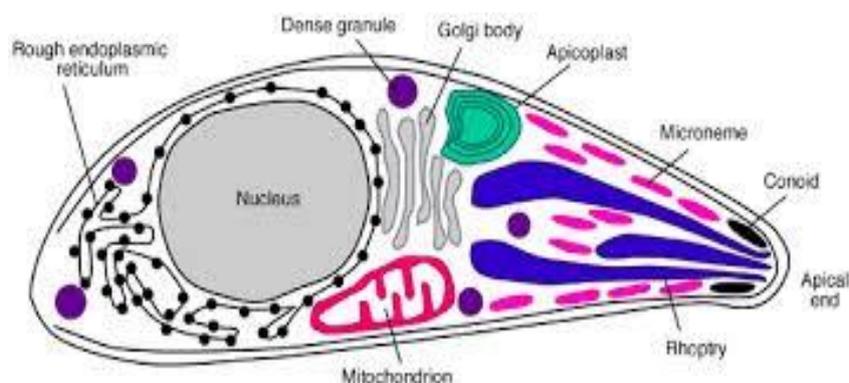


Figure 1 : Représentation schématique de *T. gondii* et de ses organites (10)

➤ Bradyzoïtes : forme kystique

Le kyste est une forme de latence tissulaire de 5 à 100 μ m (photo 1). 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 bradyzoïtes (photo1), qui découlent du mot grec brados signifiant lent, ces dernières sont de structure très proche de celle des tachyzoïtes, mais plus petits et plus résistants, avec un noyau plus postérieur, des micronèmes abondants et de nombreux grains d'amylopectine (11). La paroi du kyste est formée d'une membrane doublée intérieurement d'un matériel granulaire condensé en couches homogènes (figure2). Elle est imperméable aux anticorps et aux médicaments actifs sur les bradyzoïtes (12). Le kyste est plus résistant que le tachyzoïte. Il survit dans le suc gastrique et à une température inférieure à 60°C, mais il est détruit par la congélation pendant au moins trois jours, à une température de 67°C pendant 03 mn et partiellement inactivé par la* cuisson au micro-onde.

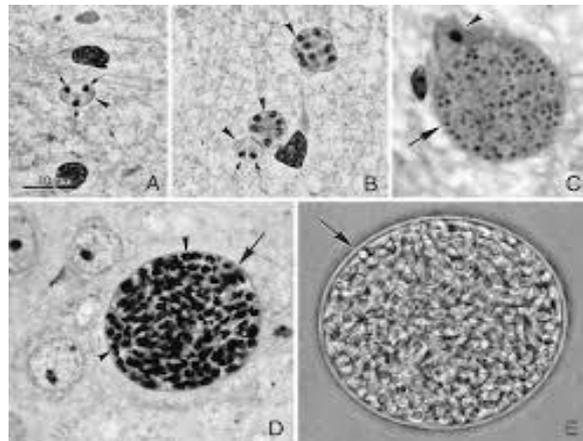


Figure 2 : Kystes tissulaires de *T. gondii* au sein de cerveaux de souris (13)

(A) Kyste tissulaire contenant trois bradyzoïtes (flèches). Tête de flèche : paroi kystique. Frottis avec imprégnation argent et marquage Giemsa. (B) Trois kystes tissulaires. Flèches : bradyzoïtes ; têtes de flèches : paroi kystique. Frottis avec imprégnation argent et marquage Giemsa. (C) Kyste tissulaire intracellulaire. Flèche : paroi kystique ; tête de flèche : noyau de la cellule hôte. Marquage hématoxyline et éosine. (D) Kyste tissulaire avec nombreux bradyzoïtes (têtes de flèches). Flèche : paroi kystique. Coloration PAS. (E) Kyste tissulaire, issu d'un cerveau de souris, contenant des centaines de bradyzoïtes. Flèche : paroi kystique.

➤ **Oocystes : forme de résistance environnementale**

Les oocystes sont des structures ovoïdes de 9 à 11 µm de long sur 11 à 14 µm de large qui résultent d'une reproduction sexuée se déroulant dans les cellules intestinales de l'hôte définitif, le chat [14]. L'oocyste immature, une fois libéré dans les fèces du chat, va subir, en quelques jours, la sporogonie pour donner un oocyste mature infestant contenant deux sporocystes contenant chacun quatre sporozoïtes (futurs tachyzoïtes) (13). Cet oocyste

infestant, grâce à sa paroi, peut résister dans un sol humide plus d'une année. Très sensibles à la chaleur, les oocystes sont rapidement inactivés à partir de 60°C pendant une minute (15). Les oocystes représentent la forme de contamination principale des herbivores et de l'Homme.

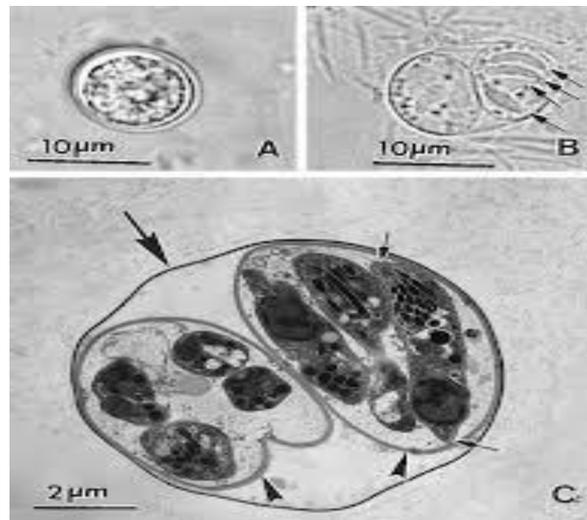


Figure 3 : Oocystes de *T. gondii* (13)

(A) Oocyste non sporulé. (B) Oocyste sporulé contenant deux sporocystes. Quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles dans un des sporocystes. (C) Oocyste sporulé. Grande flèche : paroi de l'oocyste ; têtes de flèches : sporocystes dont l'un coupé longitudinalement (petites flèches). Microscopie électronique à transmission.

2. Cycle parasitaire :

Le cycle biologique de *Toxoplasma gondii* comprend deux modalités différentes produisant chacune un stade infestant particulier (Figure 4) :

- ✓ Une phase coccidienne dans l'intestin de son hôte définitif : le chat.
- ✓ Une phase proliférative chez l'hôte intermédiaire : les oiseaux, les Mammifères dont l'Homme.

2.1. Développement de *Toxoplasma gondii* chez son hôte définitif : le chat (cycle entéro-épithélial).

- Le parasite présente une spécificité étroite pour son hôte définitif : elle est limitée au chat et à quelques rares autres félidés.
- Le chat s'infeste par voie digestive, en ingérant des kystes, en dévorant des rongeurs ou des oiseaux parasités, ou des oocystes matures d'origine tellurique. Le premier mode de contamination correspond à un cycle hétéroxène (plusieurs hôtes successifs) et le second à un cycle monoxène (parasite évoluant chez un seul hôte).

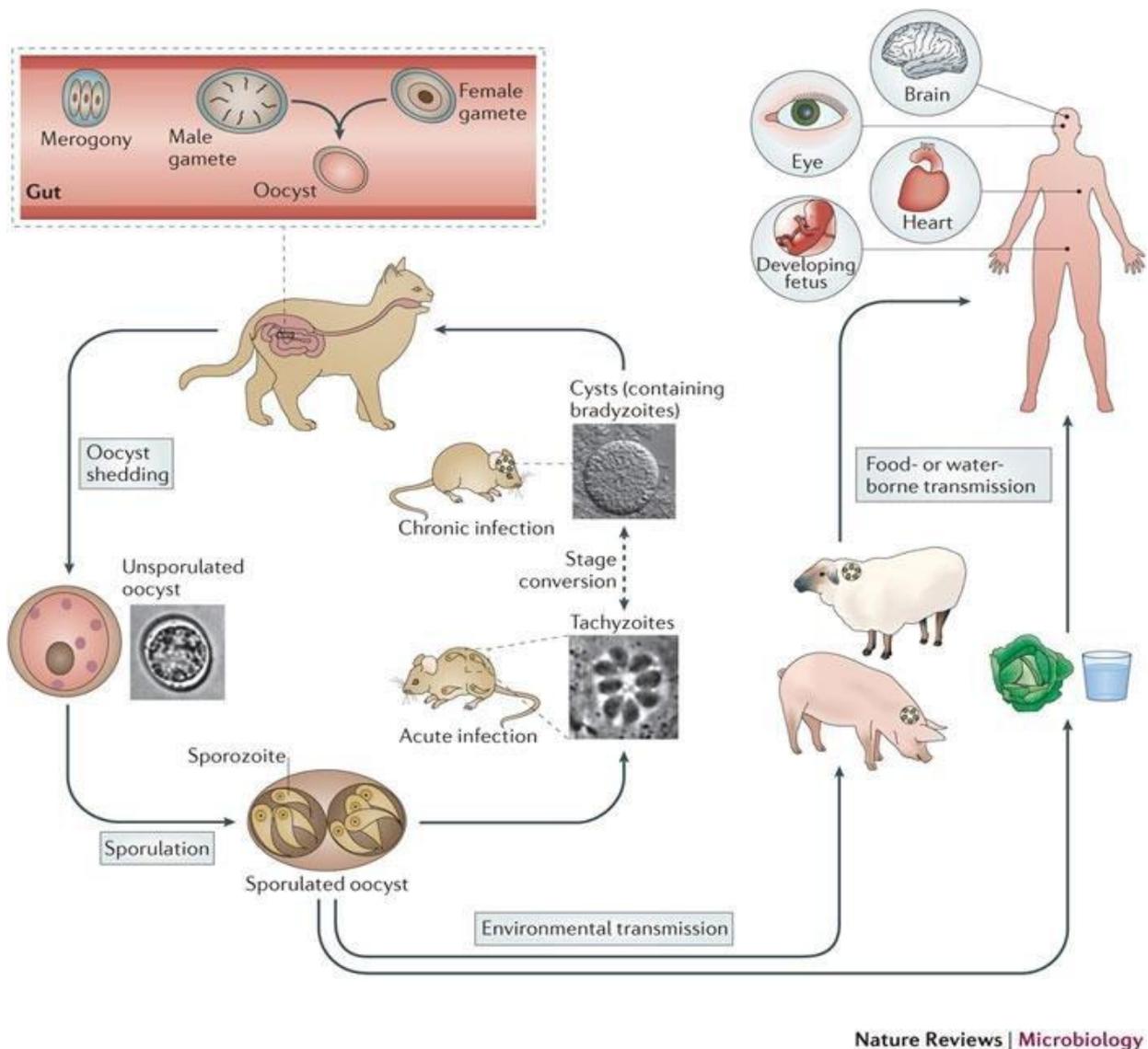
➤ Au niveau de l'iléon de l'animal, les kystes ou les oocystes matures libèrent les formes végétatives. Les trophozoïtes pénètrent dans les cellules épithéliales et vont se multiplier par reproduction asexuée ou schizogonie et donner naissance à de nombreux schizozoïtes ou mérozoïtes (16). Après plusieurs cycles schizogoniques, dans certains entérocytes, quelques mérozoïtes vont se différencier en éléments sexués : les gamétocytes (microgamète mâle et macrogamète femelle). La fécondation ou gamogonie, conjugaison de deux gamétocytes, aboutit à la formation d'un œuf particulier : l'oocyste, qui tombe dans la lumière intestinale pour ensuite être éliminé dans le milieu extérieur.

- Les premiers oocystes sont ainsi retrouvés dans les fèces du chat 3 à 10 jours après l'ingestion de kystes et plus de 18 jours après l'ingestion d'oocystes (17).
- L'élimination importante d'oocystes, non sporulés (environ un million par jour) est transitoire, elle ne dure que quelques jours. L'oocyste n'atteint sa maturité que dans le milieu extérieur après sporulation dans des conditions favorables de température, humidité et oxygénation : cette étape correspond à la sporogonie (18).
- Le cycle peut se poursuivre longtemps chez le chat par schizogonie et gamogonie à la faveur de réinfestations fréquentes et répétées. Le chat représente ainsi un réservoir important et contribue à propager le parasite.

2.2. Développement de *Toxoplasma gondii* chez les hôtes intermédiaires (cycle asexué extra intestinal).

- *Toxoplasma gondii* ne présente pratiquement aucune spécificité pour son hôte intermédiaire :
 - l'Homme et tous les homéothermes carnivores et omnivores.
 - L'infestation de l'hôte intermédiaire est essentiellement due à l'ingestion de kystes contenus dans la chair d'animaux aussi bien carnivores qu'herbivores, ou d'oocystes matures d'origine tellurique.
- Après digestion chlorhydro-peptidique de la coque kystique ou oocystique, les bradyzoïtes ou sporozoïtes sont libérés et pénètrent dans les cellules du système réticulo-histiocytaire digestif où ils se reproduisent par endodyogénie.
- Au bout d'un certain temps, les parasites sont libérés par éclatement de la cellule hôte.

- L'atteinte des cellules nucléées sanguines favorise une dissémination générale dans l'organisme de l'hôte. Il en résulte une courte phase septicémique avant que les parasites ne pénètrent dans d'autres cellules.
- Sept à dix jours après le début de l'infestation, des anticorps circulants spécifiques apparaissent.
- Sous cette pression immunitaire, la dissémination est plus ou moins enrayée, selon la virulence des souches.
- La formation de kystes intra tissulaires est rapide, parfois en moins de dix jours (phase latente chronique).
- En cas d'immunodépression, la membrane kystique se rompt et les bradyzoïtes peuvent Redonner des tachyzoïtes



Nature Reviews | Microbiology

Figure 4 : Cycle évolutif de *Toxoplasma gondii* (19)

3. La Toxoplasmose chez la femme enceinte

La toxoplasmose est une maladie parasitaire cosmopolite. Dans la majorité des cas, elle est asymptomatique. Cependant, lorsqu'elle est contractée pendant la grossesse, il existe un risque de transmission du parasite au fœtus estimé à 6% au premier trimestre de grossesse et à 72% au troisième. A l'inverse, la gravité de l'atteinte congénitale diminue avec le terme.

La toxoplasmose congénitale résulte de la contamination du fœtus au cours de la grossesse due à la survenue d'une primo-infection chez la femme enceinte. Elle peut être responsable de multiples complications fœtales telles qu'une mort fœtale, des chorioretinites, des lésions neurologiques (hydrocéphalie, micro ou macrocéphalie, calcifications intracrâniennes). Ces lésions peuvent entraîner des séquelles (14).

3.1 Epidémiologie de la toxoplasmose

3.1.1 Prévalence géographique mondiale

La prévalence mondiale est estimée à 30 % de la population humaine, mais elle varie selon la géographie.

- ✓ Dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique du sud
- ✓ Où la contamination se fait principalement par la biais des oocystes souillant le sol - les zones au climat chaud et sec ont une faible prévalence souvent inférieure à 10 %,
- ✓ Alors que les zones humides ont une prévalence 2 élevée entre 60 et 80 %.
- ✓ Dans les pays à haut niveau de vie d'Europe et d'Amérique du nord, où la majorité des contaminations est liée à l'ingestion de viandes infestées, la prévalence dépend de la cuisson des viandes :
 - Faible dans les pays où la viande est consommée bien cuite (moins de 25 %)
 - Elevée dans les pays où la viande est consommée peu cuite (40 à 60 %).
 - En Asie du sud-est, la prévalence est en général faible de 2 à 10 %.(20)

3.1.2. Prévalence en Algérie :

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

Néanmoins, quelques études épidémiologiques dans le cadre de mémoires de fin d'étude (Résidanat) et de doctorat d'état en sciences médicales ont permis d'avoir une idée

sur cette séroprévalence. La comparaison de ces études entre elles sont difficile pour plusieurs raisons :

- L'échantillonnage n'est pas le même pour toutes les études ;
- La grande variété des tests sérologiques utilisés ;
- Le titre d'anticorps considéré comme seuil de spécificité varie selon les techniques et les réactifs.

D'une façon générale, on peut considérer que les séroprévalences observées sont inférieures à la prévalence réelle de la toxoplasmose ; de nombreux réactifs manquent de sensibilité pour détecter des taux faibles d'anticorps qui témoignent pourtant d'une infection préalable et dans la plupart des cas cette prévalence concerne une population et une région limitée ; elle n'est donc pas représentative d'une situation nationale(21)

3.2 Modes de contamination

Les principaux modes de transmission de la toxoplasmose sont l'ingestion de viandes insuffisamment cuites (vache, porc, mouton), la consommation de fruits/légumes crus mal lavés et contaminés par *Toxoplasma gondi*, ou le contact avec un chat (en particulier les jeunes chats) ou sa litière : le parasite étant rejeté dans les matières fécales des félidés contaminés . A noter que les chats domestiques sont très rarement en cause dans les cas de contaminations.

3.2.1. Par les kystes :

L'homme se contamine par ingestion de viande parasitée crue ou insuffisamment cuite, ou non conservée par congélation brutale. Les viandes de mouton, agneau, bœuf et porc sont concernées, mais l'agneau est le plus fréquemment en cause du fait de son parasitisme important et prolongé. Dans les pays socio-économiquement les plus développés, c'est le mode de contamination de loin le plus fréquent.

Les kystes présents dans les greffons peuvent contaminer le receveur qui peut alors développer une toxoplasmose grave, favorisée par le traitement immunosuppresseur.

3.2.2. Par les oocystes

L'homme peut également se contaminer par ingestion d'aliments ou de boissons souillés par des oocystes : crudités, salades, fruits en contact avec le sol... ou en manipulant de la terre ou en nettoyant les litières souillées des chats.

Ce mode de contamination est moins fréquent et surtout retrouvé dans les populations à niveau d'hygiène plus bas.

3.2.3. Par les Tachyzoite :

Le fœtus est contaminé par les tachyzoïtes. En effet, suite à la contamination de la mère, le parasite diffuse par voie hématogène et peut venir infester le placenta, qui à la faveur d'une lésion va permettre le passage de tachyzoïtes dans la circulation fœtale.

Une contamination accidentelle par des trophozoïtes est possible lors d'une transfusion sanguine ou d'un accident de manipulation au laboratoire. Ces contaminations accidentelles sont exceptionnelles (22).

4. Physiopathologie

4.1 Primo-infection

Quel que soit le mode de contamination, la primo infection correspond au premier contact avec le parasite.

4.1.1. Toxoplasmose acquise (la phase de dissémination) :

Quel que soit le mode de contamination. Les toxoplasmes pénètrent dans les cellules du système histiomonocytaire et s'y multiplient, libérés ils envahissent les cellules voisines diffusant ainsi dans tout l'organisme.

Le foie est le premier organe atteint, le toxoplasme se multipliant dans les hépatocytes. Les tissus lymphoïdes, le poumon, le cerveau, le tissu musculaire et la rétine sont ensuite le siège de la multiplication. Cette phase de dissémination dure environ 1 à 2 semaines chez un sujet immunocompétent.

Lors de la deuxième phase interviennent les défenses immunitaires de l'hôte, les tachyzoïtes sont lysés dès qu'ils sont libérés. Mais, dans les organes pauvres en anticorps, (œil, cerveau) la diffusion se poursuit. Lors de la phase chronique (troisième phase), les bradyzoïtes demeurent intracellulaires à l'intérieur des kystes. Ils continuent à s'y multiplier puis entrent dans un état de quiescence qui dure de nombreuses années. Les kystes se forment dans tous les tissus mais sont plus nombreux là où la multiplication du parasite a été le plus longtemps tolérée (œil, système nerveux central).

4.1.2. Toxoplasmose congénitale

Est la conséquence d'une toxoplasmose maternelle acquise au cours de la grossesse. Elle peut être à l'origine d'avortements spontanés ou de malformations [23]. La transmission est déterminée par le passage transplacentaire du parasite au cours d'une parasitémie maternelle suite à une primo infection.

Cette transmission parasitaire dépend de la structure et de l'irrigation placentaire, le placenta pourrait donc retarder la transmission parasitaire de la mère au fœtus de plusieurs semaines après une séroconversion maternelle [24]. Cependant, les fœtus contaminés sont exposés à des lésions graves [25] entraînant le plus souvent un avortement spontané. Pendant le deuxième trimestre, le risque de transmission s'élève à 13,8 et 40% car la barrière placentaire est moins efficace.

Les lésions demeurent importantes : malformations majeures (hydrocéphalie), séquelles cérébrales (encéphalo-méningo-myélite, calcifications intra-craniennes), cardiaques, oculaires (choriorétinite) ou neuromusculaires.

Au cours du troisième trimestre, la probabilité de transmission materno-foetale est importante (50 à 83%), l'enfant est souvent asymptomatique à la naissance (formes infracliniques ou retardées) [26]. Il y a également des cas de réinfestation par de nouvelles souches [27,28] et par les oocystes [29].

4.1.3. Toxoplasmose de l'immunodéprimé

Un nombre croissant de cas de toxoplasmose s'observe chez les sujets atteints de déficits immunitaires congénitaux ou acquis (SIDA) ou soumis à des traitements immunosuppresseurs [30]. Il peut s'agir de primo-infection mais plus fréquemment de réactivation d'une toxoplasmose chronique due à l'effondrement de l'immunité [31]. L'encéphalite toxoplasmique est la manifestation la plus fréquente, près de 80% des cas, comme elle est le résultat d'une nécrose entourée d'une importante réaction gliale riche en tachyzoïtes mortelle en l'absence d'un traitement approprié [32,33].

5. Expression clinique

5.1 Différentes formes cliniques chez les femmes enceintes immunocompétentes

Elle est asymptomatique dans plus de 80% des cas. Les formes symptomatiques associent fièvres, adénopathies et asthénie. Le patient présente une fébricule pendant quelques jours ou quelques semaines, qui disparaissent spontanément. Les adénopathies sont

plus volontiers cervicales, peu volumineuses, mais les autres territoires ganglionnaires peuvent être atteints. L'asthénie peut être profonde et persister plusieurs mois.

L'évolution est habituellement bénigne et la guérison spontanée. Un syndrome mononucléosique et une accélération de la vitesse de sédimentation sont habituels mais non spécifiques. Le diagnostic de certitude est basé sur la sérologie. Des formes plus graves de toxoplasmose acquise ont été rapportées récemment chez des immunocompétents, avec en particulier des localisations oculaires, neurologiques voire disséminées chez les immunodéprimés, ayant pu conduire au décès du patient. Les rares cas de ces formes graves décrits en France trouvaient leur origine principalement en Guyane, avec pour facteur de risque la consommation de viande de gibier sauvage. Ce sont des souches de toxoplasme circulant dans un environnement éloigné de l'homme et mal adaptées à lui qui sont en cause.

5.2 Cas de la toxoplasmose chez les femmes enceintes immunodéprimées :

Chez les patients immunodéprimés, l'infection faisant suite à une contamination par voie orale est le plus souvent asymptomatique. Chez des patients présentant un déficit très profond de l'immunité, l'hypothèse d'une dissémination hématogène faisant directement suite à l'infection a été évoquée dans quelques cas de toxoplasmose cérébrale ou de toxoplasmose pulmonaire (34). Chez les transplantés d'organe contaminés par un greffon contenant des kystes de *T.gondii*, on observe un rejet fébrile, se compliquant rapidement d'une dissémination ou d'une focalisation cérébrale (35).

Dans la grande majorité des cas, les formes graves de toxoplasmose sont consécutives à la réactivation d'une infection acquise antérieurement. Les formes cliniques sont comparables, quelque soit le type d'immunodépression sous-jacente, et l'atteinte cérébrale est de loin la plus fréquente ; on peut cependant souligner la plus grande fréquence des formes pulmonaires et disséminées chez les patients ayant un déficit très profond de l'immunité, notamment chez les greffés de moelle allogénique.

6. Toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale est due à la contamination du fœtus par des tachyzoïtes de *T.gondii*, pendant la grossesse. Cette contamination fait suite à une primo-infection chez la femme enceinte. Il se peut que la transmission ait lieu lors d'une récurrence d'infection par le toxoplasme chez la patiente immunodéprimée (très rare). Quelques cas exceptionnels de

toxoplasmose congénitale, chez des patientes immunocompétentes et immunisées contre la toxoplasmose avant la grossesse, sont retrouvés (due à la grande virulence de certaines souches de *T. gondii*). (36;37) La toxoplasmose congénitale est peu fréquente, mais peut-être à l'origine de séquelles potentiellement sévères chez les enfants infectés (38,39). La France est l'un des seuls pays au monde (avec l'Allemagne) à avoir mis en place un système de dépistage mensuel de la toxoplasmose pendant toute la grossesse, ainsi qu'une législation associée.

6.1 Epidémiologie :

Peu d'informations sont disponibles sur la situation épidémiologique de cette infection en Algérie où la connaissance du taux d'incidence chez les femmes en âge de procréer reste très peu documentée. En effet, la séroprévalence serait autour de 50 %, mais aucune étude, à l'échelle nationale, n'a été entreprise afin de l'évaluer et encore moins d'identifier les facteurs de risque. Néanmoins, quelques études épidémiologiques dans le cadre du bilan d'activités de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) ont permis d'avoir une estimation de cette séroprévalence.

Autre étude est réalisée dans la wilaya de Sétif, de la période allant de Mars 2005 à Mars 2007, la séroprévalence de la toxoplasmose était de 60,9%, classant la région parmi les zones hyper endémiques et faisant ressortir un taux de réceptivité évalué à 39,1%, le facteur de risque retrouvé est la consommation de crudités (40).

6.2. Transmission materno-fœtale du parasite

La toxoplasmose congénitale résulte de la transmission par voie transplacentaire de *Toxoplasma gondii* au fœtus lorsqu'une mère séronégative se contamine pour la première fois pendant la grossesse. Il existe également un risque de développer une toxoplasmose congénitale, lorsque les femmes s'infectent dans le mois qui précède la grossesse (infection périconceptionnelle). L'infection du fœtus implique la contamination préalable du placenta ; la situation inverse ne se vérifiant pas : la contamination du placenta n'induit pas nécessairement l'atteinte du fœtus. Il peut agir comme une véritable barrière biologique. Les risques de transmission materno-fœtale s'avèrent d'autant plus importants que l'âge gestationnel du moment où la mère est infectée, est élevé.

En effet, le risque de transmission de l'infection au fœtus est estimé globalement à 30 %, mais il varie de 5% au cours du premier trimestre grossesse à plus de 70 % durant les dernières semaines de grossesses (41).

A l'inverse, l'atteinte du fœtus apparaît d'autant plus sévère que son infection s'est produite tôt pendant la grossesse. Des avortements spontanés, des morts fœtales in utero peuvent être constatés lorsque la séroconversion se produit en début de grossesse. Entre 8 et 20 semaines d'aménorrhées, des formes graves telles qu'hydrocéphalie, calcification intracrânienne, convulsions et hépatosplénomégalie ont été rapportées. Le risque de chorio-rétinite persiste pendant toute la grossesse.

6.3 Expression clinique de la toxoplasmose congénitale

Dans la majorité des toxoplasmoses congénitales les nouveaux nés sont cliniquement asymptomatiques à la naissance, le diagnostic étant uniquement biologique ; Ces nouveau-nés restent néanmoins exposés à un risque de présenter des séquelles dans leur vie future (42).

6.3.1 Sévérité de l'atteinte fœtale en fonction de l'âge gestationnel

La sévérité des signes cliniques diminue avec l'âge gestationnel de la contamination maternelle. Une transmission materno-fœtale en début de grossesse a des conséquences très lourdes sur le développement fœtal. En fin de grossesse, la dissémination fœtale du parasite a beaucoup moins d'impact et entraîne des signes cliniques beaucoup moins sévères.

La superposition du risque de transmission materno-fœtale et du risque de signes cliniques permet de mettre en évidence un risque global d'atteinte fœtale. Ce risque d'atteinte fœtale est à son maximum aux alentours de la 26^{ème} SA. Il en résulte la notion d'une période « dangereuse », entre la 20^{ème} et la 32^{ème} SA, où se cumulent taux de transmission élevé et risque clinique fœtal élevé.

6.3.2 Quatre formes cliniques

Les conséquences de l'infection sont variables chez le fœtus. Elles peuvent aller de la perte fœtale ou d'une atteinte cérébrale sévère à une forme infra clinique, voire asymptomatique. La première classification des signes cliniques de la toxoplasmose congénitale, a été décrite en 1974 par Desmont. Il a fait une répartition en quatre types d'atteinte.

- ✓ **Forme infra clinique** : la plus fréquente, correspondant très souvent à une infection au-delà de 26 SA. L'enfant ne présente aucun symptôme à la naissance (les lésions cérébrales sont exceptionnelles après 26 SA).

- ✓ **Forme d'expression modérée** : l'enfant présente une atteinte oculaire sans altération de l'acuité visuelle. Il peut y avoir des calcifications intracrâniennes associées, sans autre trouble cérébral, et généralement sans expression clinique.
- ✓ **Forme sévère** : généralement retrouvée dans les séroconversions précoces. Présence d'une atteinte oculaire (figure5) (à type de chorio-rétinite maculaire, de microphthalmie ou de cataracte) avec forte baisse de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. Une hydrocéphalie d'intensité variable y est souvent associée, avec un risque de retentissement intellectuel.
- ✓ **Forme disséminée** : forme très rare, pouvant présenter des atteintes cutanées (exanthème, purpura), hépatiques (ictère et hépatomégalie), endocriniennes, pulmonaires, et parfois oculaires et neurologiques.

Les trois dernières formes nécessitent un suivi oculaire jusqu'à l'âge de vingt-cinq ans afin de dépister les récives tardives.



Figure 5 : Rétinochoroïdite maculaire découverte à la naissance au stade cicatriciel. Il s'agit d'un foyer ovalaire, de grande taille, pigmenté et atrophique, pseudo-colobomateux (43)

7. Programme de prévention de la toxoplasmose congénitale

7.1. Conduite du dépistage sérologique chez la femme enceinte

La cinétique des anticorps et les différentes techniques de mise en évidence ayant été exposées, il nous faut maintenant interpréter les résultats de la sérologie selon les différents cas de figure, avec toutes les difficultés que cela comporte.

7.1.1. Absence de détection d'IgG et d'IgM

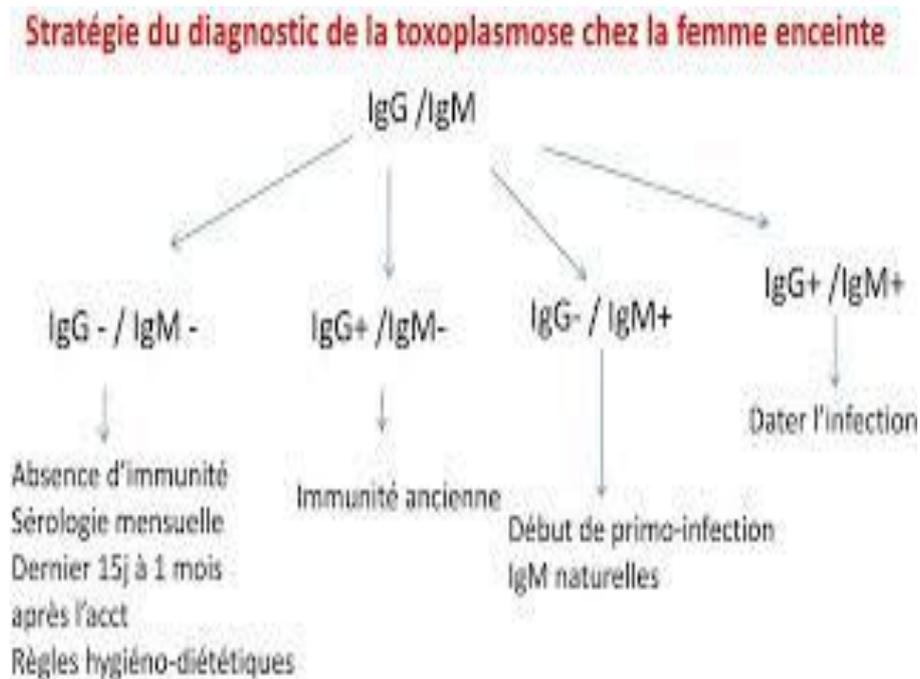


Figure 6 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente (IgG négatives/IgM négatives)(45)

7.1.3 Détection d'IgG mais avec absence de détection d'IgM

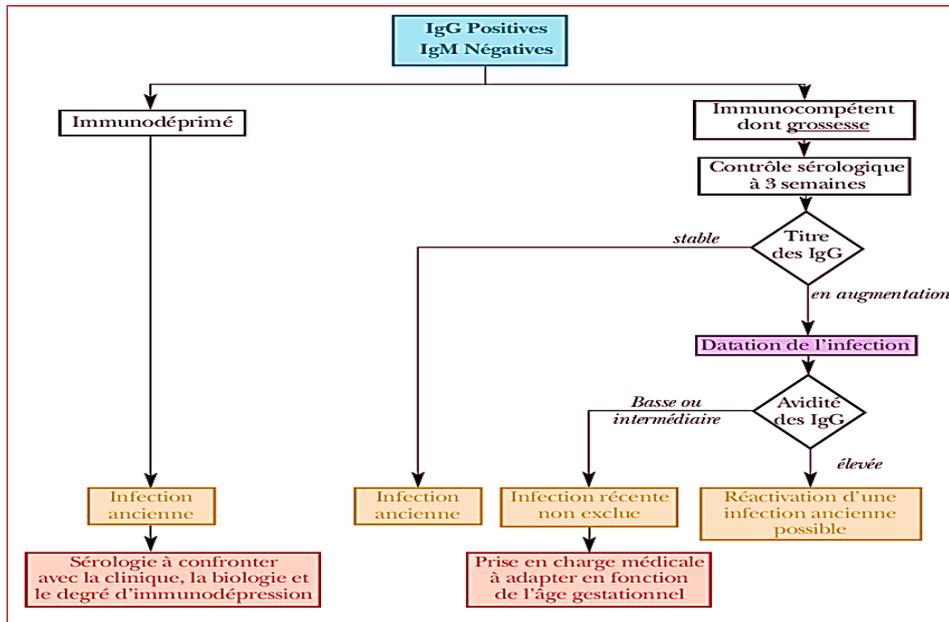


Figure 8 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente (IgG positives/IgM négatives)(45)

7.1.4 Détection d'IgG et d'IgM

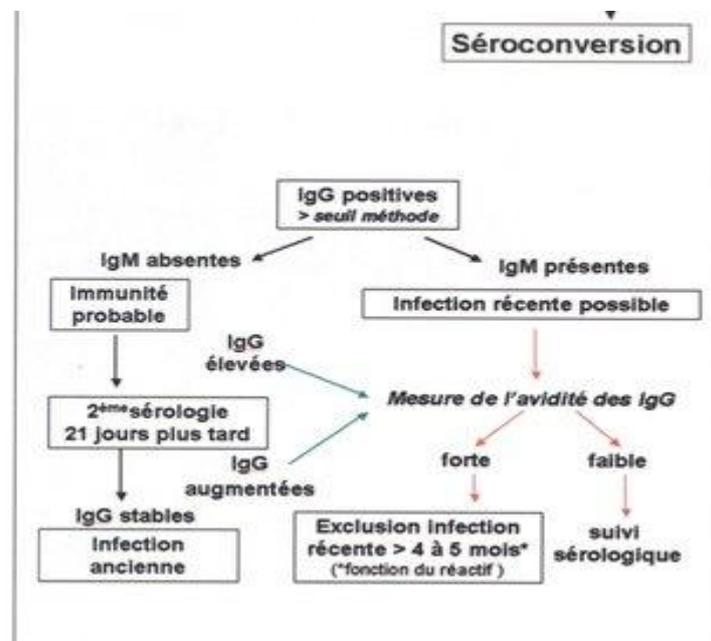


Figure 9 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente (IgG positives/IgM positives)(45)

7.2 Mesures hygiéno-diététiques de prévention primaire

La prévention par les mesures hygiéno-diététiques s'appliquent aux jeunes femmes enceintes séronégatives, ne bénéficient d'aucune immunité protectrice et elles restent exposées au risque de toxoplasmose contractée en cours de gestation. Elle a pour objectif de réduire le risque de la primo-infection(46,47).

Elle repose avant tout sur une information sur les facteurs de risque, sur le cycle de *Toxolasma gondii* et les modes de contamination. Elle doit être donnée aux patientes afin de mieux faire comprendre et accepter les recommandations hygiéno-diététiques. Plusieurs études ont en effet montré que la toxoplasmose congénitale était plus fréquente chez les femmes mal informées des facteurs de risque de contamination.

7.2.1 Consommation de viande bien cuite ou congelée

Cuisson suffisante des viandes (> 65°C), congélation

Tableau 1 : Conditions de températures nécessaires à la destruction des kystes de *T. Gondii* (48,49)

Température nécessaire pour tuer les kystes dans la viande	Temps d'application
-12°C	3jours
50°C	10mins
60°C	4mins
67°C	Destruction immédiate

7.2.2 Cuisson des légumes

Pour prévenir une infection par consommation de légumes une simple cuisson doit être privilégiée (les oocystes étant détruits en 1 à 2 minutes par un chauffage entre 55 et 60°C) (50).

7.2.3 Lavage et/ou épluchage des crudités

- Lavage soigneux des crudités et salades.
- Nettoyage des ustensiles et surfaces ayant servi à la préparation des aliments

7.2.4 Nettoyage quotidien des litières et des mesures pour le chat

Porter des gants pour:

- ✓ Nettoyage des litières de chats
- ✓ Jardinage et manipulation de la terre
- ✓ Ne donner aux chats que des aliments cuits, en conserve ou secs (croquette),
- ✓ Essayer de garder les chats à l'intérieur, pour les empêcher de se nourrir de leur chasse ou de charognes.

Il est nécessaire de rappeler aux femmes enceintes que le chat n'est que très rarement responsable de la transmission de la toxoplasmose. Le risque est quasi-nul si le chat n'a pas accès à l'extérieur et qu'il ne mange pas de viande crue ;

Il n'est donc absolument pas nécessaire de se séparer de son animal durant cette période, comme beaucoup de personnes semblent encore penser.

8. Diagnostic :

En raison de la variété physiopathologique et clinique de l'infection toxoplasmique, les modalités diagnostiques se différencient d'une situation à une autre : une primo infection, une infection congénitale ou une réactivation chez un sujet immunodéprimé. Le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose sur l'isolement du parasite ou de son ADN, et/ou sur la mise en évidence des anticorps spécifiques. Les techniques basées sur l'immunité cellulaire n'ont pas d'application diagnostique courante.

8.1. Diagnostic parasitologique :

➤ **Examen direct :**

La recherche de tachyzoïtes ou de kystes sur frottis

➤ **Inoculation à la souris :**

Cette technique demeure aujourd'hui encore une technique de référence pour isoler les toxoplasmes viables. L'infection des souris, témoin de la présence du parasite dans le produit inoculé, ne peut le plus souvent être détectée qu'après 3 à 4 semaines par la mise en évidence d'une synthèse d'anticorps et confirmée par la présence de kystes dans leur cerveau

➤ **Culture cellulaire :**

Elle est habituellement effectuée sur des cellules fibroblastiques (type MRC5). La recherche du toxoplasme en culture cellulaire est une technique relativement rapide (3 à 5

jours au minimum) mais sa sensibilité est inférieure à celle de l'inoculation à la souris et de la PCR (51) (52).

➤ **Biologie moléculaire :**

Des progrès considérables en matière de diagnostic de la toxoplasmose ont été faits avec la PCR et son application dans divers prélèvements (sang, liquide amniotique, LCR, LBA, humeur aqueuse, etc.). Chaque laboratoire applique sa propre technique.

8.2. Diagnostic sérologique :

Les techniques sérologiques sont nombreuses, reposant sur des principes divers. Elles sont utilisées dans des laboratoires d'analyse pour la mise en évidence des différents isotypes d'Ac (IgM, IgG, et parfois IgA et IgE) spécifiquement dirigés contre *Toxoplasma gondii*, mais chacune d'elles présente des caractéristiques propres.

8.2.1. Techniques quantitatives 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. Le second groupe comprend 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 (53).

8.2.1.1. Techniques utilisant un antigène soluble :

➤ **ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) :**

Pour la toxoplasmose, de nombreuses trousse sont commercialisées, pour la recherche et le titrage des IgG, IgM et IgA.

ELISA indirecte « classique » : • Principe : Les Ac anti-toxoplasmiques contenus dans le sérum à tester sont révélés par un sérum contenant des anti-globulines humaines marquées par une enzyme (peroxydase). (54).

ELISA inverse ; Double sandwich : Dans ces deux techniques, la séparation des IgG, des IgM et des IgA est effectuée par des méthodes basées sur l'immuno-capture (54).

➤ **Hémagglutination passive (indirecte) :**

Elle est réalisée à partir de la fixation d'un antigène soluble sur des hématies. La présence d'anticorps spécifiques se traduit par une hémagglutination(54).

➤ **La réaction au latex (agglutination passive) :**

Il s'agit du même type de réaction que d'hémagglutination, ici le latex remplace les globules rouges. La réaction peut s'effectuer sur lame, sans diluer le sérum, mais un phénomène de zone est observé quand les titres en anticorps sont très élevés, et peut donner de faux négatifs. C'est une technique utilisée seulement pour le dépistage rapide qui doit être toujours couplée à une méthode quantitative pour les IgG (54).

8.2.1.2. Techniques utilisant des antigènes figurés :

➤ **Test de lyse ou Dye test (Test de Sabin et Feldmann) :**

C'est la première technique utilisée dans le sérodiagnostic de la toxoplasmose, elle a été mise au point en 1948 par Sabin et Feldmann, puis modifiée par Desmonts en 1955 (55).

➤ **Immuno Fluorescence Indirecte (IFI):**

Cette technique dose les mêmes anticorps que le Dye Test mais présente sur lui quelques avantages techniques puisqu'elle utilise un antigène lyophilisé (56).

➤ **Réaction ISAGA (Immuno-Sorbent Agglutination Assay) :**

Initialement proposée par Desmont en 1981, cette réaction qui utilise des toxoplasmes formolés repose sur le principe d'immunocapture des anticorps. Elle est appliquée pour la mise en évidence des anticorps IgM, IgA, IgE (57).

➤ **Agglutination directe classique :**

Cette technique montre qu'une suspension pure de *Toxoplasma gondii*, peut être agglutinée directement par les anticorps antitoxoplasmes (56).

8.2.2. Techniques complémentaires :

➤ **ELIFA (Enzyme Linked Immuno-Filtration Assay) ou Pic-ELIFA :**

C'est une technique importante dans le diagnostic et le suivi des toxoplasmoses congénitales, elle donne des arcs de précipitation et permet de comparer sur un même support les arcs de précipitation du sérum de la mère et celui du nouveau-né ou du fœtus

➤ **Western Blot ou immunoblot:**

Les sérums de la mère et de son enfant sont mis en contact avec des bandelettes de nitrocellulose imprégnées d'Ag toxoplasmique ayant subi une migration électro-phorétique.

➤ **Mesure de l'avidité des IgG :**

La mesure de l'avidité des IgG par ELISA permet de distinguer une toxoplasmose récente d'une toxoplasmose chronique. L'étude de l'avidité des IgG qui mesure l'intensité de la liaison Ag-Ac a été mise au point pour améliorer le diagnostic de la toxoplasmose et particulièrement

pour faciliter la datation de la contamination par rapport à l'âge de la grossesse chez la femme enceinte. L'avidité exprime l'intensité d'une force de liaison entre des complexes Ag-Ac. (54)

9. Traitement

Le traitement de 1ère intention est la spiramycine (Rovamycine®) à la dose de 9 millions d'unités par jour en 3 prises. C'est un antibiotique de la classe des macrolides, utilisé depuis plus de 30 ans, ayant une action parasitostatique.

- Il va franchir la barrière fœto-placentaire, mais n'atteindra pas le parenchyme cérébral.
- Il est bien toléré par la mère et ne présente pas de toxicité fœtale.
- Il sera prescrit dès la suspicion d'une séroconversion toxoplasmique, et ce jusqu'à la fin de la grossesse.

Le traitement pourra être arrêté si la séroconversion maternelle n'est pas confirmée ou si on est sûr d'une contamination ante conceptionnelle charge adaptée (58).



***PARTIE
EXPERIMENTALE***

I. Objectif :

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude sur la séroprévalence de la Toxoplasmose chez la femme enceinte dans la wilaya de Blida.

II. Lieu et période d'étude :

L'étude a été effectuée au niveau d'un laboratoire d'analyses médicales d'Ould Rouisse dans la Wilaya de Blida durant une période de trois mois qui s'étale du mois de Janvier jusqu'au mois de Mars 2020.

III. Matériels et méthodes

1. Population d'étude

L'étude a concerné 677 femmes enceintes du premier mois au neuvième mois d'âges différents. Les personnes ont été envoyées par des médecins gynécologues ou bien des médecins généralistes pour un examen de contrôle ou de routine de la toxoplasmose.

2. Cadre d'étude

Afin d'atteindre les objectifs visés par la présente étude, nous nous sommes basés sur les résultats du dépistage de la toxoplasmose, pratiqués sur les femmes enceintes de la région de Blida au niveau du laboratoire d'analyses médicales, les quels reçoivent les patientes des différentes communes de la wilaya.

3. Techniques et mesures des variables

En ce qui concerne cette étape, nous avons assisté aux différentes étapes de VIDAS TOXO IgG II, au niveau du Laboratoire.

3.1. Variables biologiques

3.1.1. Analyse du laboratoire

Vidas Toxo IgG II[®] et avidité[®] sur l'automate Mini-Vidas (BIOMERIEUX, Marcy l'Étoile, France) ; il bénéficie d'une automatisation complète qui le rend très simple d'utilisation.

➤ Avantage :

- Il permet d'éviter les manipulations techniques habituelles en sérologie, c'est à dire la dilution des échantillons, la préparation des réactifs, les lavages.
- La simplicité d'exécution du test, cette automatisation permet de diminuer les causes d'erreur, en particulier la contamination entre échantillons.
- Il suffit juste de déposer le sérum dans le réceptacle prévu à cet effet, et d'insérer la barrette dans l'automate.

➤ **Le principe du dosage**

Associe la méthode immuno-enzymatique en sandwich en deux étapes à une détection finale en fluorescence ELFA :

Les cônes sont sensibilisés par des antigènes solubles de toxoplasme vivant inactivé (souche RH). Le conjugué est marqué par une enzyme : la phosphatase alcaline. Le substrat va être hydrolysé en un produit fluorescent. Le signal de fluorescence est mesuré par un fluorimètre à 450 nm. La calibration est effectuée à partir du 2ème sérum IS de l'OMS.

3.1.2. Matériel et consommable nécessaire pour le test :

- Gants à usage unique non talqué (le talc pouvant entrainer de faux résultats pour certains tests immunoenzymatiques).
- Embouts à usage unique.
- Pipettes réglables pouvant distribuer de 10 à 1000µl et de 10 à 100µl.
- Papier absorbant.
- Tubes pour dilution.
- Coffrets de réactifs Ac anti Toxoplasma gondii anti-IgG. (cône (figure11) et cartouche (figure10)).

➤ Description de cartouche :

Puits	Réactifs
1	Puits échantillon
2	Diluant sérum
3	Tampon de prélavage
4-5-7-8	Tampon de lavage
6	Conjugué : anticorps monoclonal anti-igG humaines (souris)
9	Diluant sérum
10	Cuvette de lecture avec substrat



Figure 10: Barrette de la Toxoplasmose (cartouche) (Photo personnelle)



Figure 11: Réactifs (Photo personnelle)

- Appareil de centrifugation.
- Instrument de la famille VIDAS.(figure12)



Figure 12 : Mini vidas (Photo personnelle)

3.2. Nature et Prélèvements des échantillons

Des prélèvements de sang veineux ont été effectués entre janvier et mars 2020 auprès de 677 femmes enceintes sur un tube sec au niveau de laboratoire dans une salle spécial des prélèvements, il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Des prélèvements successifs (a 3semaines d'intervalle environ) peuvent éventuellement être réalisés pour suivre l'évolution du taux des anticorps.

L'utilisation des échantillons hémolysés, lipémiques ou ictérique n'ayant pas été validé, il est conseillé de refaire le prélèvement.

3.3. Mode opératoire

1. Sortir les réactifs nécessaire, les laisser 30min à température ambiante avant utilisation.
2. Utiliser une cartouche « TXG » et un cône « TXG »
3. Le test est identifier par le code « TXG »sur l'instrument
4. La prise d'essai di standards, du contrôle st des échantillons Est de 100ul pour ce test
5. Placer dans l'instrument les cônes « TXG » et les cartouches« TXG »

6. Démarrer l'analyse. Toutes les étapes sont alors gérées automatiquement par l'instrument

7. Dès le test terminé, les résultats sont analysés automatiquement par le système informatique (figure13)

Pour l'interprétation des résultats, nous avons utilisé les seuils de positivité recommandés par les fournisseurs. Les résultats sont exprimés en UI/ml.

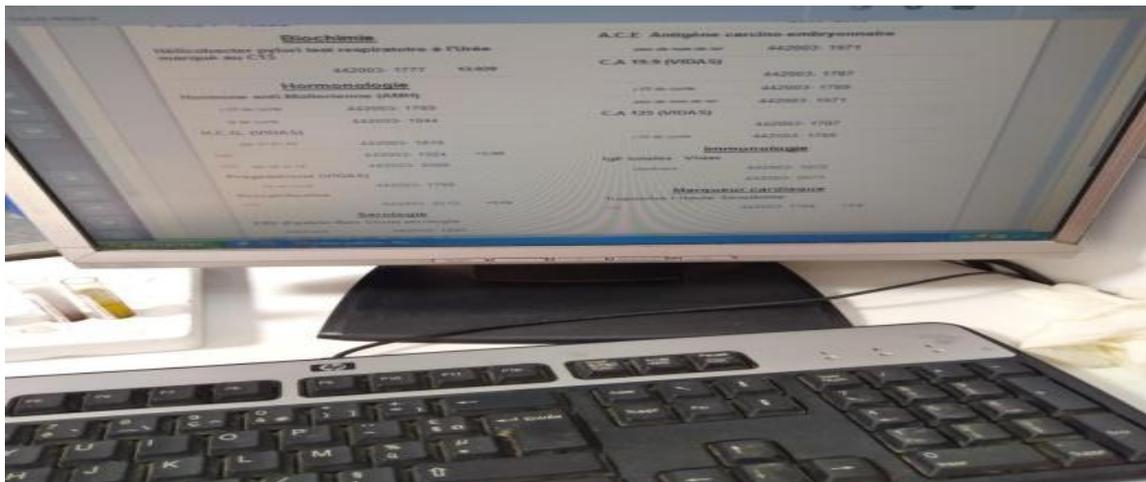


Figure 13 : L'écran du vidas (Photo personnelle).

IV. Résultats

Les résultats de notre étude expérimentale effectuée durant la période de trois mois au niveau du laboratoire d'analyses médicales de Ould Rouis à Bab Djair de Blida, ont montré que :

Sur les 677 femmes examinées, 182 ont été positives à la recherche des IgG soit une prévalence de 27%.

La majorité des femmes étant alors séronégatives (73%) et nécessitant un suivi mensuel, jusqu'à la fin de la grossesse et en respectant les mesures hygiéno-diététiques.

Le taux de séropositivité observé dans cette étude est en nette diminution selon le tableau 2.

La prévalence durant le premier mois a été de 38% qui a diminuée significativement à 15% durant le neuvième mois de grossesse ($p < 0,0001$) dont l'équation de régression linéaire est de $y = -0,0343x + 0,4084$ avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,7939$ (Figure14).

Tableau 2 : nombre de femmes enceintes examinées et positives à la recherche des IgG anti-*Toxoplasma gondii* avec la prévalence

Mois de grossesse	Nombre de femmes enceintes examinées	Nombre de femmes positives (IgG)	Prévalences (%)
Premier mois	71	27	38%
Deuxième mois	118	47	40%
Troisième mois	136	46	34%
Quatrième mois	97	20	21%
Cinquième mois	67	13	19%
Sixième mois	48	8	17%
Septième mois	49	6	12%
Huitième mois	51	9	18%
Neuvième mois	40	6	15%
Total	677	182	27%

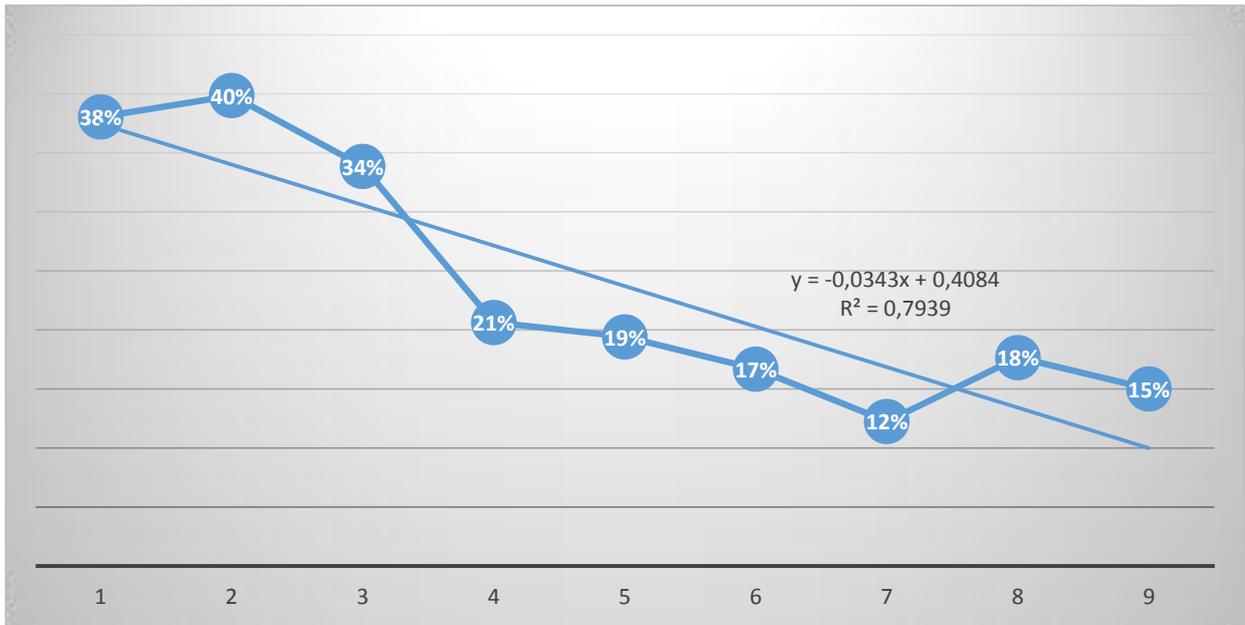


Figure 14 : présentation de la prévalence des femmes enceintes positives à la recherche des IgG anti-*Toxoplasma gondii* avec l'équation de régression et le R^2 durant les 09 mois de grossesse.

V. Discussion

En Algérie le dépistage de la toxoplasmose au cours des consultations prénatales n'est pas systématique, et le test de diagnostic n'est disponible que dans certains centres de santé publics ou privé et, certaines femmes ne réalisent pas le test malgré une prescription du médecin à cause du coût des analyses de laboratoire ou l'ignorance des femmes (21).

L'importance du suivi sérologique durant les 9 mois de grossesse et le dépistage en postpartum, est démontrée par Marx-chemla et al en 1990 qui rapportent deux cas de toxoplasmose congénitale fortuitement diagnostiqués chez deux nouveau-nés âgés de 12 et 35 jours dont les mères ne possédaient pas d'anticorps anti- toxoplasme décelables à leur naissance. Ces observations initiales ont conduit à pratiquer à titre systématique, sur une période de 18 mois, un contrôle immunologique supplémentaire 30 à 40 jours après l'accouchement de toute femme restée séronégative. Ce contrôle a permis de diagnostiquer 4 infections maternelles périnatales avec contamination toxoplasmique démontrée chez 2 nouveau-nés (60).

La situation épidémiologique de la toxoplasmose en Algérie est méconnue. En effet, notre étude a montré que sur 677 femmes enceintes s'étant présentées entre janvier et mars 2020 au laboratoire. Nous avons enregistré la présence de 182 (27%) de femmes séropositives, dont 495(73%) étaient négatives alors qu'elle était à Annaba 47,8 % en 2014 alors qu'au centre du pays de 57,7 % en 1981, de 40,7 % en 1993, de 46,6 % en 2001 et de 47,9 % en 2010. à Constantine (Nord-Est Algérien) de septembre 1995 à juillet 1996, a montré une séroprévalence de 50,1 % (données fournies par le centre de référence de la toxoplasmose, service de biologie parasitaire de l'Institut Pasteur d'Algérie).

À travers ces chiffres, la séroprévalence de la toxoplasmose en Algérie serait autour de 50 % (67).

Tout de même la séroprévalence de cette maladie reste élevée, et ce n'est pas une maladie rare, comme l'ont pourrait le croire dans les écrits scientifiques.

La séroprévalence de cette affection est corrélée aux habitudes culinaires et à l'hygiène de vie de la population(62).

L'analyse (figure 14) a permis de montrer une diminution remarquable au cours des derniers mois.

Concernant les gestantes séropositives, elles avaient soit une sérologie positive en IgG avec présence d'IgM ou des IgG à un taux élevé sans IgM ou bien une séroconversion. Elle est certaine lorsqu'un virage sérologique est observé dans la détection des IgG c'est-à-dire passage de négatif à positif.

La contamination est plus difficile à dater quand la première sérologie révèle des IgG et des IgM spécifiques. Elle est appréciée d'après les titres des IgG et leur cinétique.

Ce risque existe donc malgré le fait que dans nos habitudes culinaires nous consommons de la viande bien mijotée.

Cependant beaucoup de femmes algériennes sont actives et déjeunent en dehors de leur foyer et par conséquent risquent de se contaminer par ingestion d'autres denrées alimentaires (sandwichs, charcuterie, pâté et casher).

Conclusion

La toxoplasmose reste une affection particulièrement grave lorsqu'elle survient au cours de la grossesse. Une surveillance sérologique des femmes enceintes (dépistage et suivi sérologique) permettrait de dépister le plus précocement possible les séroconversions et les toxoplasmoses évolutives afin de prendre en charge les enfants contaminés.

Une sensibilisation sur les risques de contamination, une surveillance sérologique systématique et des mesures d'hygiène devraient être proposées lors des consultations prénatales afin de prévenir les séroconversions toxoplasmiques pergravidiques et protéger l'enfant.

Pour une meilleure prise en charge de la toxoplasmose au cours de la grossesse, un réel programme de prévention s'impose et pour cela il faudra :

- La mise en place d'un consensus national axé sur le sérodiagnostic de la toxoplasmose dans le certificat prénuptial,
- Le sérodiagnostic de la toxoplasmose avant la fin du premier trimestre de la grossesse,
- La conduite à tenir sera dictée par le biologiste au clinicien prescripteur.

Références bibliographiques

- (1) HERVE H., et ALIX - 1970, Parasitologie médicale et pathologie exotique, 6 ème édition, p. 185, 160.
- (2) JEAN P., NOZAIS, ANNICKDATRY, MARTIN D. - 1996, Traité de Parasitologie médicale, Paris, pp 147 - 166.
- (3) BELKAID M. Tabet DERRAZ O. ZENAIDI N. HAMRIOUI B. – 1998, Alger Cours De parasitologie, p. 91, 94, 96.
- (4) LARIVIER M. DEROUIN F. TRAORE F. – 1987, Parasitologie médicale p 37, 44, 46.
- (5) Montoya JG, Remington, JS .Management of Toxoplasma gondii Infection during Pregnancy. Clinical Infectious Diseases. 2008; 47: 554-66.
- (6) Villard O, Jung-Etienne, J, Cimon B, et al. Le Réseau du Centre National de Référence de la Toxoplasmose Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage. Feuillet Biol. 2011; 52 :1-7
- (7) Dubey J P. Advances in the life cycle of toxoplasma gondii .Int J Parasitol 1998a ; 28 : 1019-24.
- (8) Dupouy –Camet J, Gavinet M F, Paugam A. Tourte Schaefer. CL. Mode de contamination, incidence et prévalence de la toxoplasmose .Med Mal Infect 1993; 23 : n°spécial ,139-147.
- (9) JACQUEMIN P. JACQUEMIN O. L. - 1998, Parasitologie clinique, New York, 2 ème édition, p. 65.
- (10) Coppens I, Joiner KA. Parasite–host cell interactions in toxoplasmosis: new avenues for intervention? Expert Rev Mol Med. janv 2001;3(2):1 - 20.
- (11) Tomavo S. The differential expresssion of multiple isoenzyme forms during stage conversion of Toxoplasma gondii: an adaptive developmental strategy. Int J Parasitol. 2001;31:1023-31.
- (12) Nicolas JA, Pestre-Alexandre M. Toxoplasmose : une zoonose transmissible à l’homme. Med Mal Infect. 1993;23:129-138.
- (13) Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clin Microbiol Rev. avr 1998;11(2):267?99.

- (14) Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 2004;113(6):1567-72.
- (15) Dubey JP. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* juill 1998;28(7):1019-24
- (16) Ferguson DJ, Hutchison WM, Dunachie JF, Siim JC. Ultrastructural study of early stages of asexual multiplication and microgametogony of *Toxoplasma gondii* in the small intestine of the cat. *Acta Pathol Microbiol Scand [B] Microbiol Immunol* 1974;82(2):167-81.
- (17) Dubey JP. Infectivity and pathogenicity of *Toxoplasma gondii* oocysts for cats. *J Parasitol* 1996;82(6):957-61.
- (18) Ferguson DJP, Birch-Anderson, Siim J.C and Hutchinson W.M. Observations on the ultrastructure of the sporocyst and the initial of sporozoite formation in *Toxoplasma gondii*. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect B* 1978;86:165-167.
- (19) https://www.researchgate.net/figure/Cycle-de-vie-de-Toxoplasma-gondii-adapte-de-Nature-reviews-Microbiologie-A_fig15_321761343 [accessed 20 Oct, 2020].
- (20) Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère ; « toxoplasmose actualités 2019 » 10, mai 2019, page 2.
- (21) MESSERER LEYLA, EPIDEMIOLOGIE DE LA TOXOPLASMOSE A L'EST ALGERIEN AVEC PREVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE, 2015.1 :30-177
- (22) Charlotte Martin, Odile Morin Sérologie de la toxoplasmose. Etude de l'avidité des Immunoglobulines G. Comparaison de deux techniques : microplaque Platelia® et automate Liaison®, 31 mars 2008.
- (23) Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. 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* 1999;180:410-5.
- (24) Flori P, Hafid J, Bourlet T, et al. Experimental model of congenital toxoplasmosis in guinea-pigs: use of quantitative and qualitative PCR for the study of maternofetal transmission. *J Med Microbiol* 2002;51:871-8.
- (25) Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353 :1829-1833.

- (26). Bessieres M H, Cassaing S, Fillaux J, Berrebib A. Toxoplasmose et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires 2008;402 : 39-50.
- (27). Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé ML, et al. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis* 2009;199 :280-5.
- (28). Valdès V, Legagneur H, Watrin V, Paris L, Hascoët JM. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *Arch Pediatr* 2011;18 :761-3.
- (29). Gavinet MF, Robert F, Firtion G, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol* 1997;35 :1276-7.
- (30). Morlat P, Chene G, Leport C, et al. Primary prevention of cerebral toxoplasmosis in patients with HIV infection: results of a double-blind randomized trial, pyrimethamine versus placebo. *Rev Med Interne*. 1993;14 :1002. –
- (31). Marty P, Bongain A, Loiseau S, et al. Lethal congenital toxoplasmosis resulting from reactivation of toxoplasmosis in a pregnant HIV-positive patient. *Presse Med* 2002 ; 31:1558.
- (32). Leport C, Remington JS. Toxoplasmosis in AIDS. *Presse Med* 1992 ; 21 :1165-71.
- (33). Falangola MF, Reichler BS, Petito CK. Histopathology of cerebral toxoplasmosis in human immunodeficiency virus infection: a comparison between patients with early-onset and late-onset acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1994 ; 25 : 1091-7.
- (34) Pomeroy C., Filice G.A., Hitt J.A., Jordan M.C. Cytomegalovirus-induced reactivation of *Toxoplasma gondii* pneumonia in mice: lung lymphocyte phenotypes and suppressor function. *J Infect Dis.*, 1992; 166:677-81
- (36) -(86) Valdès V, Legagneur H, Watrin V, Paris L, Hascoët J. Toxoplasmose congénitale secondaire à une réinfection maternelle pendant la grossesse. *Archives de pédiatrie* 2011 ; 18 : 761–3
- (37) Lebas F, Ducrocq S, Mucignat V, Paris L, Mégier P, Baudon J-J, et al. Toxoplasmose congénitale : un nouveau cas d'infection pendant la grossesse chez une femme antérieurement immunisée et immunocompétente. *Arch Pédiatrie*. août 2004;11(8):926 - 8.
- (38) Nizard J. toxoplasmose et grossesse. *La Revue Sage Femme* 2008 ; 7 : 56 – 61.
- (39) Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France?: données actuelles. *La Presse Médicale* 2010 ; 39 : 530–8.
- (40) Ouyahia A. La toxoplasmose en Algérie. Presses académiques francophones, 2014, 84 pages

- (41) Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet Lond Engl*. 29 mai 1999;353(9167):1829-33.
- (42) Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. juill 2012;10(7):815-28.
- (43) FELIDJ Farah,MEZIANE Meriem. Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte diagnostiquée au CHU Tlemcen.4 juin 2016 ;163-21.
- (44) Berthélémy S,Toxoplasmose et grossesse.Actualités pharmaceutiques; 2014; n 541
- (45) Villard O, Jung-Etienne J. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010 : conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage. *Feuillets de Biologie*. janv 2011;LII(298):43- 9.
- (46) Bessières M-H, Cassaing S, Fillaux J, Berrebi A. Toxoplasmose et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires*. mai 2008;38(402):39?50.
- (57) Baril L, Ancelle T, Thulliez P, Goulet V, Tirard V, Carme B. facteurs de risqued'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en 1995 (France), *BEH* 16 1996; 73-75.
- (48) Jp D. Long-term persistence of *Toxoplasma gondii* in tissues of pigs inoculated with *T gondii* oocysts and effect of freezing on viability of tissue cysts in pork. *Am J Vet Res*. juin 1988;49(6):910- 3.
- (49) Dubey JP, Kotula AW, Sharar A, Andrews CD, Lindsay DS. Effect of High Temperature on Infectivity of *Toxoplasma gondii* Tissue Cysts in Pork. *J Parasitol*. 1 avr 1990;76(2):201- 4.
- (50)Dubey JP. *Toxoplasmosis of Animals and Humans, Second Edition*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009. 338 p
- (51)Derouin F, Mazon M, Garin Y. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol*, 1988, 25, 1597-1600.
- (52)Hitt J, Filice G. Detection of parasitemia by gene amplification, cell culture and mouse inoculation. *J clin Microbiol*, 1992, 30, 3181-84.
- (53)Derouin F,Thulliez P, Romand S, Lecolier B. La toxoplasmose chez l'homme diagnostic, prévention et traitement. *Supplément au laborama N° 35 Bio-rad*, 2002,1-28
- (54)Bouchene –Bouabid Z .La toxoplasmose à la maternité de Hussein Dey Alger étude séroépidémiologique. Thèse de doctorat en science médicale ,1981.

- (55) Desmont G. Sur la technique de l'épreuve de l'équipe de lyse des toxoplasmes. Arch .Bio. Med, 1955, p193-198.
- (56) El Bouhali L. Toxoplasmose et grossesse. Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, université de Lorraine, 2012 ;p 9 -83.
- (57) Desmonts G, Naot Y. Immunoglobulin M-immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired Toxoplasma infections. J Clin Microbiol, 1981, 14(5), 486-91.
- (58) Candolfi E., Fillisetti D., Letscher-Bru., Vard O., Woller J., 2007- Cours de Parasitologie-Mycologie. Univ. Louis Pasteur. Strasbourg, 33p).
- (59) L. Messerer a ,*, S. Bouzbid b , E. Gourbdji c , R. Mansouri a , F. Bachi c, 21 mars 2014 , Revue d'épidémiologie et santé publique(2014) ,160-165
- (60) Marx-Chemla C, Puygauthier-Toubas D, Foudrinier F, et al. Should immunologic monitoring of toxoplasmosis seronegative pregnant women stop at delivery. Presse Med 1990 ; 19 : 367-8.
- (61) El Mansouri BM, Rhajaoui M, Sebti F, Amarir F, Laboudi M, Bchitou R, et al. Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la ville de Rabat au Maroc. Bull Soc Pathol Exot 2007;100(4):289-90.
- (68) Montoya JG, Remington, JS .Management of Toxoplasma gondii Infection during Pregnancy. Clinical Infectious Diseases. 2008; 47: 554-66.