

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°:10

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Abdoul-aziz DJIBO IDE
Né le 01 Juin 1992 à Dosso (Niger)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Diagnostique – Biologie – Congénital – Toxoplasmose – Femme enceinte.

JURY

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

Mme. Z. LEMKHENTE

Professeur de Parasitologie

RAPPORTEUR

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. M. BOUCHRIK

Professeur de Parasitologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ اللَّهُ عَمَّا يُشْرِكُونَ

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbès
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdelouhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif

Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie



Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire

Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne



Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie



Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines



DEDICACES





A Allah

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux

*Pour la vie, la santé, ainsi que tous les bienfaits de ma vie quotidienne dont
il est l'âme. A Lui, je dirai toujours Hamdoulilah*

A ma famille

A mon père : DJIBO IDE

*Pour tout le soutien indéfectible et inconditionnel ainsi que la confiance que
tu m'as toujours apportée.*

*Ton éducation et tes conseils
ont fait de moi l'Homme que je suis aujourd'hui, cette Thèse je te la dédie
entièrement.*

Merci pour tout !

A ma mère : DJIBO Hamsa Garba

*A toi ma mère, source inépuisable d'amour,
d'affection et de tendresse ; pour le sacrifice et les efforts
que tu as consentie pour mon éducation et ma formation ;
que le Très Haut, te préserve et t'accorde une très bonne santé,
une longue vie et le bonheur que tu mérites.*

Que ce travail puisse encore t'honorer et faire ta fierté.

Je t'aime maman !

A mes frères et Sœurs :

DJIBO IDE Abdoul-wahab DJIBO IDE Foureratou

DJIBO IDE Roumanatou

*Je vous exprime ma gratitude et ma reconnaissance pour votre soutien
inébranlable.*

Liés et solidaires, nous le serons toujours, tels les 05 doigts d'une main.

A mes Oncles, Tantes, Cousins, Cousines....

Je vous dis merci d'avoir contribué d'une manière ou d'une autre à faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous exprime ma gratitude.

A mes proches et amis en particulier Kailou, Fataou, Hamza, Nana Haouaou, Almoustapha, Assane, Albert, Nana Hadiza, Ibrahim, Bala, Sabina, Abdoulrazak,

A mes amis et promotionnaires Marocains, et étrangers vivants au Maroc

Vous êtes ma deuxième famille, nous avons partagé 06 années de joie, d'amitié, de fraternité mais aussi beaucoup de peines et de grandes galères.

A vous j'énonce cette citation d'Edward BANNERMAN Ramsay : « Que les charnières de l'amitié ne soient jamais rouillées et que les ailes de l'amour ne perdent jamais une seule plume »

A Zineb et à Soraya

Merci de m'avoir aidé à traduire mon résumé en arabe.

*A tous mes enseignants de la Faculté de Médecine et de pharmacie de
Rabat,*

*Pour l'honneur que vous m'avez fait de me transmettre toutes vos
connaissances. Merci pour tout.*

*A son excellence l'Ambassadeur du Niger au Maroc ainsi que tout le
personnel de l'Ambassade*

*Pour le soutien que vous apportez à tous les burkinabé du Royaume, en
particulier aux étudiants.*

A l'Agence Marocaine de Coopération Internationale (AMCI)

A tous ceux et celles que j'ai omis involontairement de citer.

REMERCIEMENTS



A Notre Maitre et Président du jury

Madame Saida TELLAL

Professeur Agrégé de Biochimie

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury de
thèse.*

*Voyez en ce travail, le fruit de tout ce que vous ainsi que les autres maitres
de cette faculté, nous avez enseigné.*

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Madame Zohra LEMKHENTE

Professeur Agrégé de Parasitologie

Pour avoir guidé nos premiers pas dans la recherche et rédaction, pour votre grande disponibilité, pour toute l'amabilité et la patience dont vous avez sans cesse fait preuve. Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude et toute l'admiration que nous vous vouons.

A Notre Maître et Juge de thèse

Madame Mouna NAZIH

Professeur Agrégé d'Hématologie

Tout d'abord pour votre énorme contribution à notre travail, pour votre amabilité et votre implication personnelle à notre thèse, pour vos conseils et explications.

Ensuite pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Permettez-nous de vous exprimer ici notre profonde reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Mourad BOUCHRIK
Professeur Agrégé de Parasitologie

*Nous vous remercions d'avoir accepté gentiment de faire partie des maitres
qui jugeront notre travail. Merci d'avoir apporté votre pierre à l'édifice de
notre formation de Pharmacien.*

Recevez toute notre reconnaissance et notre profonde admiration.

*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*



LISTE DES ABREVIATIONS

°C	: Degré Celsius
AC	: Anticorps
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AFSSA	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
Ag	: Antigènes
ANOFEL	: Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
CNR	: Conseil national de la Résistance
DNN	: Diagnostic néo-natal
DO	: Densité Optique
DPN	: Diagnostic pré-natal
ELIFA	: Enzyme Linked Immuno Filtration Assay
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
HAP	: Hémagglutination Passive
IFI	: Immuno Fluorescence Indirecte
Ig A, E, G, M	: Immunoglobuline A, E, G, M
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ISAGA	: Immuno Sorbent Agglutination Assay
KGy	: KiloGray
LA	: Liquide Amniotique

M	: mois
Mb	: Mégabit
ML	: millilitre
MLEE	: Multi Locus Enzyme Electrophoresis
NABM	: Agence Nationale de l'Assurance Maladie
NFS	: Numération Formule Sanguine
NK	: Cellules Natural Killer
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
P30	: Protéine 30
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PN	: Polynucléaire
PPT	: Une partie par billion
RFLP	: Restriction Fragments Length Polymorphism
SAG	: Soluble Antigène
SIDA	: Syndrome d'immuno déficience acquise
<i>T.gondii</i>	: <i>Toxoplasma gondii</i>
TC	: Toxoplasmose Congénitale
TDM	: Tomodensitométrie
Th	: Cellules auxiliaires
UI	: Unité Internationale
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 <i>Toxoplasma gondii</i> : Division d'un tachyzoïte [9].....	8
Figure 2 Structure de bradyzoïte (Droite) et de tachyzoïte (Gauche) [1].....	10
Figure 3 Kyste toxoplasmique coloré au Giemsa sur un frottis de moelle [28] .	10
Figure 4 Les oocystes de <i>T. gondii</i> . (A) Oocystes sporulés. Noter la masse centrale (sporonte) occupant la plupart des oocystes. (B) Oocystes sporulés avec deux sporocystes. Quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles dans l'une des sporocystes. (C) Transmission électronique micrographie [12].	12
Figure 5 Cycle de <i>Toxoplasma gondii</i> [18].....	17
Figure 6 séroprévalence de la toxoplasmose mondiale [21].....	20
Figure 7 Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale en fonction du terme de la grossesse [38].	26
Figure 8 Exemple d'un résultat de DYE TEST.....	33
Figure 9 Exemple de résultat positif d IFI	34
Figure 10 : Exemple de plaque de réaction d'agglutination	36
Figure 11 Schéma de test d'ELISA [60].....	39
Figure 12 Courbe d'évolution des anticorps anti-toxoplasmiques (schéma théorique) [28].....	50
Figure 13 Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG négatives [77].....	54

Figure 14	Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives [77] ...	57
Figure 15	Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives [77] ...	59
Figure 16:	Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives [77].....	61
Figure 17	Résumé de l'interprétation des profils sérologiques de la toxoplasmose obtenus par les méthodes de dépistages et la conduite à tenir [82].....	62
Figure 18	Profils immunologiques comparés IgG et IgM mere/enfant par western blot [28].....	68

Liste des tableaux

Tableau 1 Principaux gènes de <i>T. gondii</i> utilisés dans l'étude du polymorphisme génétique [16].....	14
Tableau 2 Les techniques utilisant les antigènes figurés	41
Tableau 3 Les techniques utilisant les antigènes solubles	42
Tableau 4 Prise en charge d'une séroconversion au cours de la grossesse [28].	84
Tableau 5 Prise en charge du nouveau-né [28]	88

SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : Rappels bibliographiques concernant la toxoplasmose	4
1. Historique :.....	5
2. Etude de l'agent pathogène : <i>Toxoplasma Gondii</i>	6
2.1 Taxonomie	6
2.2 Morphologie et Biologie	8
2.3 Résistance des différentes formes de <i>Toxoplasma gondii</i>	12
2.4 Principaux génotypes de <i>Toxoplasma gondii</i>	13
2.5 Le cycle du parasite.....	15
2.5.1. Cycle entéro-épithélial chez le chat :.....	15
3. Epidémiologie	18
3.1 Modes de contamination	18
3.2 Répartition géographique	18
3.3 Incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse :.....	21
4. Physiopathologie	22
4.1 Toxoplasmose acquise	22
4.2 Réactivation chez les patients immunodéprimés	23
4.3 Physiopathologie de la toxoplasmose congénitale	24
5. Aspects cliniques.....	26
5.1 La toxoplasmose post natale du sujet immunocompétent	26

5.2 La toxoplasmose du sujet immunodéprimé	27
5.2.1 La toxoplasmose cérébrale (la plus répandue).....	27
5.2.2 La toxoplasmose oculaire.....	27
5.2.3 La toxoplasmose pulmonaire	27
5.2.4 La toxoplasmose disséminée.....	28
5.3 La toxoplasmose congénitale	28
5.3.1 Contamination précoce (1er trimestre de grossesse) :.....	28
5.3.2. Contamination intermédiaire :.....	28
5.3.3. Les formes inapparentes ou infracliniques à la naissance :.....	29

DEUXIEME PARTIE : Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale

1. Les principales techniques du diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale.....	31
1.1 Techniques : mise en évidence des anticorps.....	31
1.1.1 Techniques utilisant des antigènes figurés	32
a. Sabin Feldman Dye Test.....	32
b. L'Immunofluorescence Indirecte= IFI	33
c. L'agglutination.....	35
c.1 L'agglutination directe classique.....	35
c.2 L'agglutination directe sensibilisée IgG	36
d. Agglutination différentielle :	36

e. Immuno- Sorbent Agglutination Assay= ISAGA.....	37
1.1.2 Techniques utilisant un antigène soluble.....	38
a. Hémagglutination passive= indirecte.....	39
b. Agglutination de particules de latex sensibilisées	39
c. ELISA (Enzyme Liked Immuno Sorbent Assay).....	39
d. Enzyme Linked Immuno Filtration Assay= ELIFA et Westernblot ..	40
1.2. Test d'affinité des anticorps IgG	42
1.3 Western blot.....	43
1.4 La Polymerase Chain Reaction : PCR.....	44
1.5 L'inoculation à l'animal.....	45
1.6 La culture cellulaire	46
2. Dépistage sérologique de la toxoplasmose congénitale.....	47
2-1 Les mesures de surveillances sérologiques de la toxoplasmose maternelle	47
2.1.1 La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion	47
2.1.2. Les règles de la pratique du dépistage sérologique (législation Française).	50
2.1.3. Les techniques de dépistage ou « de première intention »	52
2.1.4. Les techniques complémentaires.....	52
2.2. Interprétation et conduite à tenir d'une séroconversion de la toxoplasmose maternelle.	53

2.2.1 Situation 1 : Absence de détection d'IgG et d'IgM	54
2.2.2 Situation 2 : Présence d'IgM et absence d'IgG	54
2.2.3 Situation 3 : Présence d'IgG et absence d'IgM	58
2.2.4 Situation 4 : Présence d'IgG et présence d'IgM	59
3. Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale	63
3.1 Diagnostic anténatal	63
3.1.1 Le diagnostic biologique	63
3.1.2 Le suivi échographique	65
3.2 Diagnostic néo natal	66
3.2.1 Le diagnostic sérologique néonatal	66
3.2.2 Le diagnostic parasitologique néonatal	68
3.2.3 Le diagnostic moléculaire néonatal	69
3.3 Diagnostic postnatal	70
3.3.1 Diagnostic entre la naissance et 3 mois de vie	70
3.3.2 Diagnostic au-delà de 3 mois de vie	71
TROISIEME PARTIE : Traitement des toxoplasmoses congénitales	73
1. Traitement des toxoplasmoses congénitales	74
1.1 Molécules actives sur le toxoplasme	74
1.1.1 Macrolides et les molécules apparentées	74
a) Les macrolides vrais	75
b) Les macrolides apparentés	76

1.1.2 Antifoliques	76
1.1.3 Antifoliniques	78
1.1.4 Autres médicaments.....	79
1.2 Traitement	79
1.2.1 Traitement in utéro.....	80
1.2.1.1 Contamination avant la 32ième semaine d'aménorrhée	80
1.2.1.2 Contamination après la 32ième semaine d'aménorrhée.....	82
1.2.2 Traitement post natal	85
1.2.2.1 Infection congénitale non prouvée à la naissance.....	85
1.2.2.2 Infection congénitale prouvée à la naissance	86
2. Prophylaxies.....	89
2.1 Prévention primaire.....	89
2.2 Prévention secondaire	92
2.3 Prévention tertiaire	93
CONCLUSION	94
RESUME	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

INTRODUCTION



La toxoplasmose est une infection due à un protozoaire à développement intracellulaire obligatoire, *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), toxoplasma venant des mots grecs toxon (arc) et plasma (forme). Le cycle parasitaire comprend un hôte définitif, les félins dont le chat domestique, et des hôtes intermédiaires, les mammifères et les oiseaux. La contamination humaine s'effectue principalement par l'alimentation lors de la consommation de viande crue ou mal cuite contenant des kystes, formes de résistance du parasite.

La toxoplasmose acquise chez un sujet immunocompétent sera le plus souvent asymptomatique. Mais le problème va se poser lors d'une primo-infection chez la femme enceinte, qui peut provoquer une infection congénitale du fœtus. Par contamination materno-fœtale, en dehors d'une interruption spontanée de la grossesse, cette infection fait courir deux risques principaux au fœtus et à l'enfant, l'un neurologique (hydrocéphalie et calcifications intracrâniennes) et l'autre, ophtalmique (choriorétinite pouvant porter atteinte au pronostic visuel) ce qui rend le diagnostic précoce de la toxoplasmose congénitale indispensable. Le dépistage sérologique de la toxoplasmose présente la caractéristique particulière de s'adresser à des femmes enceintes non pas pour prévenir la survenue d'une maladie infectieuse bénigne chez elles mais plutôt afin d'éviter ou de limiter le risque d'une atteinte fœtale pouvant se traduire par des séquelles graves, durant la grossesse.

Deux objectifs principaux peuvent être poursuivis dans le cadre de ces dépistages :

➤ Diagnostiquer le plus précocement possible une séroconversion maternelle en cours de grossesse afin de proposer une prise en charge adaptée (par la prescription d'un traitement antibiotique afin de limiter la transmission

au fœtus et de réduire le risque de séquelles en cas de toxoplasmose congénitale).

➤ Confirmer le plus précocement possible le diagnostic de la toxoplasmose congénitale afin d'instaurer un traitement curatif.

Dans un premier temps, dans la partie bibliographique, nous allons présenter le parasite et sa pathogénicité.

Ensuite, après un rappel sur les différentes méthodes utilisées pour le dépistage et diagnostic de la toxoplasmose congénitale, nous allons présenter le dépistage d'une atteinte fœtale par le *Toxoplasma gondii* par les mesures de surveillances de la toxoplasmose maternelle.

Enfin nous étalerons le diagnostic de confirmation d'une toxoplasmose congénitale, ainsi que sa prise en charge.

PREMIERE PARTIE :
Rappels bibliographiques
concernant
la toxoplasmose



1. Historique :

Le toxoplasme et la toxoplasmose sont connus depuis près d'un siècle et ont donné lieu à une multitude de travaux.

Toxoplasma gondii a été décrit en **1908** à l'Institut Pasteur de Tunis par Nicolle et Manceaux [2] chez un rongeur sauvage *Ctenodactylus gondii*, modèle expérimentale de la leishmaniose. La même année, Splendore au Brésil, l'isolait du lapin. Ce protozoaire a dû attendre 60 ans pour être classé, en même temps qu' on découvrait son cycle naturel.

De **1908** à **1939**, il s'est présenté comme un parasite très répandu dans le règne animal. Tous les homéothermes sont infestés naturellement ou expérimentalement. Deux formes évolutives sont alors décrites : le trophozoïte et le kyste tissulaire. Elles peuvent parasiter tous les types cellulaires de l'organisme.

En **1923** des cas pathologiques se sont rétrospectivement révélés être des toxoplasmoses en particulier, l' observation de Janku [3] ophtalmologiste tchécoslovaque, décrit une toxoplasmose congénitale avec une hydrocéphalie et des lésions oculaires de chorioretinite. Cet auteur a de plus montré dans la rétine, des organismes kystiques trouvés à l' autopsie sur des coupes histologiques dont la description correspond aux kystes de toxoplasmes.

Les observations de toxoplasmoses congénitales et acquises chez homme se sont multipliées. Le diagnostic étiologique est facilité par la mise au point des réactions sérologiques sensibles et spécifiques.

2. Etude de l'agent pathogène : *Toxoplasma gondii*

2.1 Taxonomie

✓ Règne des Protistes

Ce sont des Eucaryotes unicellulaires, coenocytiques ou coloniaux [4].

✓ Sous-Règne des Protozoaires

Les Protozoaires désignent les protistes hétérotrophes qui ingèrent leur nourriture par phagocytose, contrairement aux deux autres types de protiste.

✓ Division des Alveolata

De morphologies très diverses, souvent flagellés ou ciliés, ces Eucaryotes unicellulaires ont des dimensions et des modes de vie extrêmement variés. Un chapelet de vésicules aplaties (alvéoles), largement distribuées sous sa membrane, sert notamment de réservoirs calciques [5].

✓ Embranchement des Apicomplexa

Les Apicomplexas sont tous des parasites intracellulaires ou endosymbiontes d'une grande variété d'hôtes animaux [6]. Leur déplacement s'effectue par flexion du corps, glissement ou ondulation. Leur reproduction est à la fois sexuée (gamogonie) et asexuée (sporogonie et schizogonie ou merogonie). Le zygote produit des sporozoïtes infectants haploïdes en nombre plus ou moins grand.

✓ **Classe des Coccidies**

Les Coccidies (Coccidiomorphes) sont caractérisées par :

- des trophozoïtes petits, pigmentés, et dure peu ;
- des gamontes également petits, typiquement intracellulaires ;
- des zygotes enkystés (oocystes) ou mobiles (oocinetes)
- des sporozoïtes se formant parfois dans un sporocyste ou « spore» (Eucoccidies, la plupart des Hemococcidies). Les schizogonies sont souvent itératives chez les Eucoccidies [7] .

✓ **Ordre des Eucoccidiorida**

Le taxon des Eucoccidies héberge des parasites de grande importance médicale, notamment, les agents du paludisme, de la toxoplasmose et des cryptosporidioses [4].

Ils contiennent des parasites humains et des animaux surtout domestiques.

✓ **Famille des Sarcocystidae**

Les membres de cette famille sont des parasites nécessitant obligatoirement un hôte qui sont le plus souvent les félinés (chat principalement) et les rats[8]. Les Oocystes sont éliminés par les matières fécales.

✓ **Genre Toxoplasma**

Ce genre est transmis en dehors du cycle sexué par ingestion d'oocyste [9].

✓ **Espèce : *Toxoplasma gondii*** est la seule espèce du genre toxoplasma.

2.2 Morphologie et Biologie

Le cycle de *T. gondii* présente trois stades infectieux : le tachyzoïte, le bradyzoïte et le sporozoïte.

A- Le tachyzoïte

Le tachyzoïte (dérivé du grec tachy : à multiplication rapide), sont de forme asexuée à multiplication rapide, de 6 à 10 μm de long et 2 à 5 μm de large, en forme d'arc avec une extrémité antérieure effilée et une extrémité postérieure plus large et plus arrondie (Figure 1).



Figure 1 *Toxoplasma gondii* : Division d'un tachyzoïte [9]

Le tachyzoïte est capable d'envahir tout type cellulaire nucléé [10]. La pénétration est un phénomène actif et très rapide (30 à 60 secondes). Le parasite s'internalise alors dans la cellule-hôte en s'entourant d'une vacuole parasitophore dans laquelle il se multiplie rapidement par endodyogénie. Ces

formes sont présentes dans le sang, des liquides biologiques et les tissus, parasites intracellulaires obligatoires. Ils sont fragiles et détruites par l'acidité gastrique.

Elles ne sont pas infectantes par voie orale mais le sont par voie sanguine pour le fœtus dans la toxoplasmose congénitale.

B- Le bradyzoïte

Le bradyzoïte est une forme intervenant également dans le cycle asexué du parasite, légèrement plus petit que le tachyzoïte, et de structure très proche mais des différences antigéniques et biologiques existent (Figure 2) [1]. Des dizaines à des centaines de bradyzoïtes sont enfermés à l'intérieur d'une structure kystique (Figure 3).

La paroi des kystes est constituée de composants cellulaires et parasitaires. Le kyste permet au parasite de résister aux mécanismes immunitaires de l'hôte.

Des études *in vitro* ont montré qu'ils peuvent être détectés une semaine après l'infestation [11]. Les bradyzoïtes peuvent se transformer à nouveau en tachyzoïtes. Les kystes mesurent de 15 à 100 μm de diamètre et persistent à l'état latent dans les tissus toute la vie, particulièrement dans les tissus nerveux et musculaires.

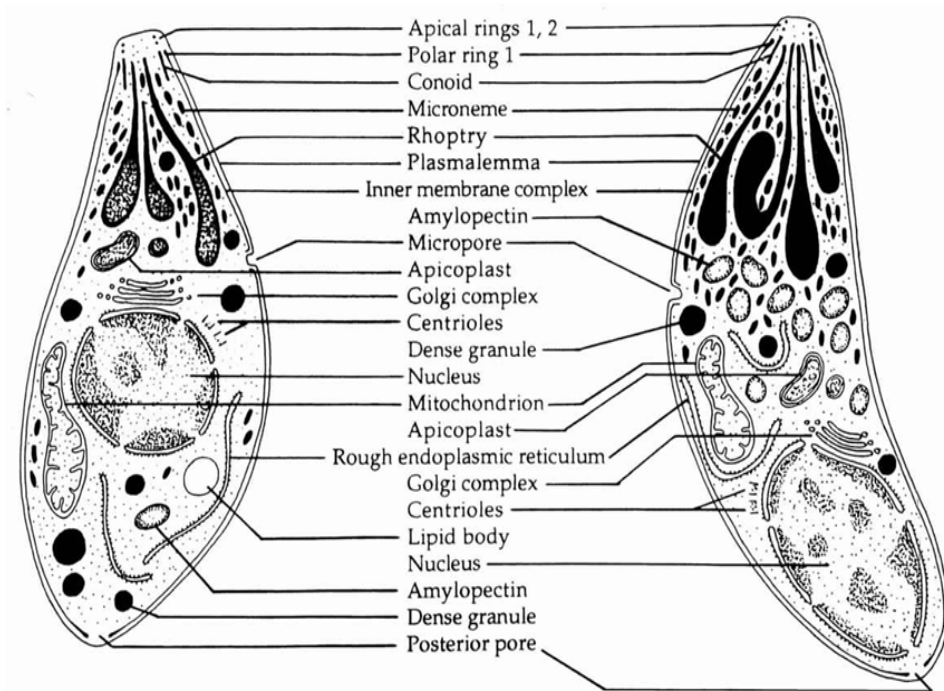


Figure 2 Structure de bradyzoïte (Droite) et de tachyzoïte (Gauche) [1]

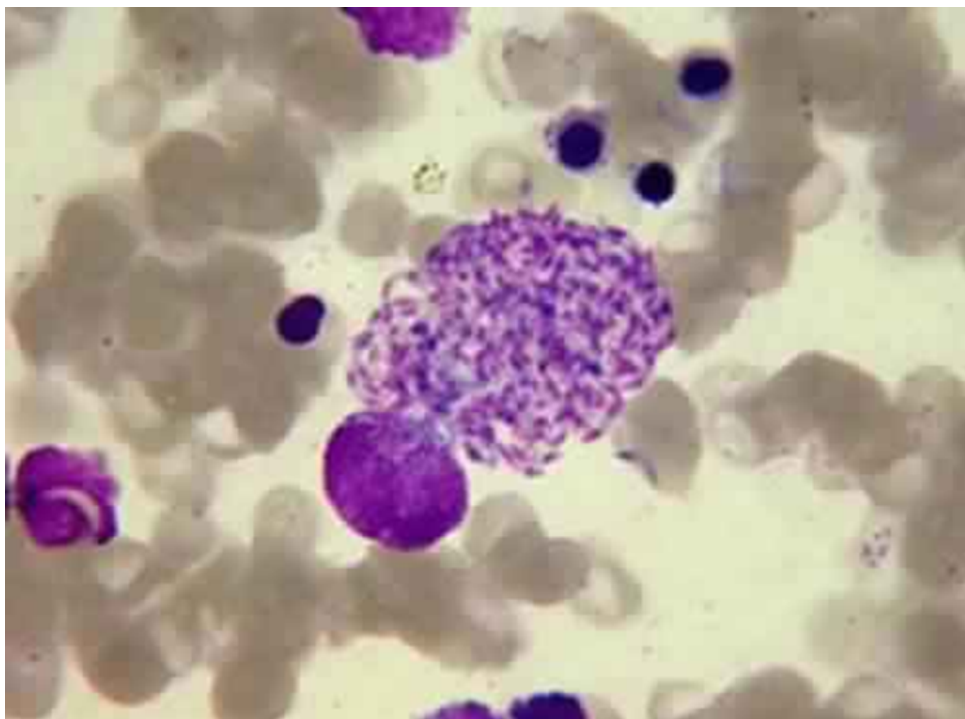


Figure 3 Kyste toxoplasmique coloré au Giemsa sur un frottis de moelle [28]

C- Le sporozoïte

Le sporozoïte est un des stades infectants du parasite résultant de la sporulation dans l'oocyste. (Figure 4, A), élément issu de la reproduction sexuée. Lorsqu'il est éliminé avec les fèces des chats, l'oocyste est ovoïde et ne contient qu'une masse granuleuse. Il mesure de 9 à 11 μm de large sur 11 à 14 μm de long et est limité par une membrane externe résistante.

Après sporulation dans le milieu extérieur, deux sporoblastes se différencient. Ils s'allongent et forment deux sporocystes ovoïdes (6 à 8 μm) à l'intérieur desquels se différencient 4 sporozoïtes qui mesurent 7 μm de long sur 1,5 μm de large. (Figure 4, B) L'organisation interne est identique à celle des tachyzoïtes (Figure 4, C).

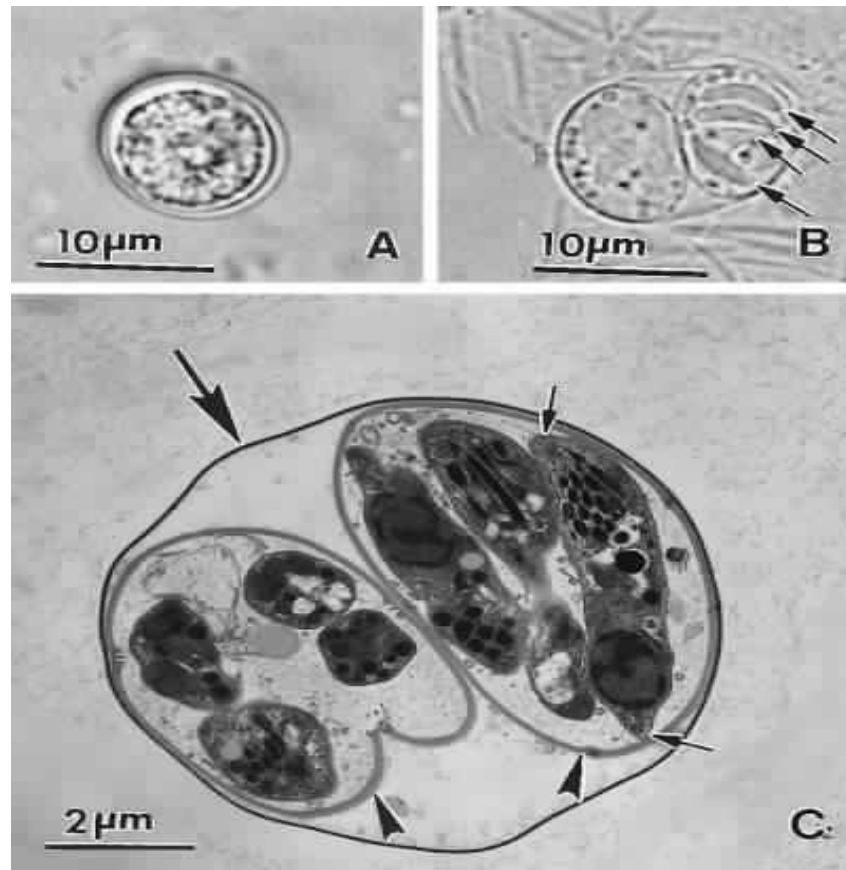


Figure 4 Les oocystes de *T. gondii*. (A) Oocystes sporulés. Noter la masse centrale (sporonte) occupant la plupart des oocystes. (B) Oocystes sporulés avec deux sporocystes. Quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles dans l'une des sporocystes. (C) Transmission électronique micrographie [12].

2.3 Résistance des différentes formes de *Toxoplasma gondii*

La résistance du parasite dépend de la forme de ce dernier au cours de son cycle de vie.

Les **tachyzoïtes** de *T. gondii* se révèlent être des formes «relativement» fragiles. En effet, ils sont sensibles en quelques minutes aux désinfectants (alcool à 70%, phénol à 5%, formol), sont détruits par la chaleur (5 minutes à 55°C)[13]. Ils sont rapidement détruits par les anticorps circulants et le suc gastrique.

Les kystes contenant les **bradyzoïtes**, résistent assez longtemps (6 heures) à la digestion trypsique pour assurer la transmission du toxoplasme par carnivorisme. Les **kystes** peuvent survivre **deux mois à 4°C** après la mort de l'hôte. Ils sont par contre sensibles à la congélation et à la cuisson (ils sont détruits en 30 minutes à 55°C, en 10 à 15 minutes à 56°C et en 10 minutes à 100°C) [13].

Les **oocystes** se montrent en effet très résistants dans le milieu extérieur, surtout après sporulation. Ils conservent leur pouvoir infestant de **1 an à 1 an et demi à 20 °C**, à l'abri de la lumière (conditions réunies lors de l'enfouissement des fèces de chat par exemple). Ils sont peu sensibles aux agents chimiques puisque leur sporulation est possible dans un milieu contenant de l'acide chlorhydrique à 1%, de l'acide sulfurique à 5%, de l'alcool à 20%, ou du bicarbonate de potassium à 2,5%. Les oocystes supportent moins bien, la dessiccation (ils sont détruits en 3 jours à 37% d'humidité ou en 7 jours à 58% d'humidité) et les trop fortes températures (ils sont détruits en 30 minutes à 55°C, et ne supportent pas la congélation). Par contre, les oocystes résistent aux actions enzymatiques telles celle de la pepsine, de la papaïne, ou encore de la trypsine [14].

2.4 Principaux génotypes de *Toxoplasma gondii*

Le génome de *T. gondii* a une taille de 65 Mb réparti en 12 chromosomes [15]. Depuis une quinzaine d'années, des études analysent la diversité génétique de *T. gondii*. Le typage repose sur l'analyse de plusieurs loci polymorphes. Plus d'une cinquantaine de marqueurs génétiques sont décrits, les plus utilisés étant les gènes codant les antigènes majeurs de *T. gondii* (Tableau I) [16].

Tableau 1 :Principaux gènes de *T. gondii* utilisés dans l'étude du polymorphisme génétique [16].

Localisation	Protéines	Gènes utilisés
Membrane plasmique	SAG, SRS, BAG, BSR	sag1, sag2, sag3, sag4, srs1, srs2, srs3, bsr4
Granules denses	GRA, NTPase	gra1, gra2, gra3, gra4, gra5, gra6, gra7, ntp
Rhoptries	ROP	rop1
Micronèmes	MIC	mic 1 à mic 10
Matrice du kyste	MAG	mag1
Cytosquelette	Actine; α -tubuline; β tubuline	act1, tub1, tub2

Les premières études de génotypage, menées essentiellement en Europe et aux États-Unis, montraient une structure relativement clonale de la population parasitaire de *T. gondii*, comprenant trois lignées principales : types I, II et III [17].

– **type I** : souches très virulentes, entraînent le décès de la souris. La DL 100 (c'est-à-dire la dose nécessaire pour obtenir 100% de mortalité) est égale à **un tachyzoïte**. La souris meurt en moins de 10 jours avec une parasitémie élevée (pas de formation de kystes). En revanche cette souche n'est pas virulente chez le rat. Chez l'Homme elle est responsable d'atteintes congénitales sévères.

– **type II** : entraînent une pathologie chronique chez la souris ; c'est la souche la plus fréquemment isolée chez l'Homme et l'animal. En France, elle représente 80% des souches humaines. Elle est non virulente chez la souris avec

une DL 100 ~ 1000. Chez l'Homme, elle est responsable de toxoplasmoses congénitales plus ou moins sévères. Chez l'immunocompétent, elle provoque des formes lympho-adenopathiques classiques.

– **type III** : pathogénicité intermédiaire (certaines souris meurent, d'autres vivent avec des toxoplasmes enkystés). Chez l'Homme, elle a été isolée lors de toxoplasmose congénitale.

2.5 Le cycle du parasite

Le cycle comprend **2 phases**, une de multiplication asexuée puis sexuée dans l'épithélium intestinal du chat, hôte définitif et une phase de prolifération asexuée chez le chat et de nombreux hôtes intermédiaires oiseaux, rongeurs et mammifères (Figure 5) [18].

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

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

2.5.1. Cycle entéro-épithélial chez le chat :

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

les oocystes sporulent en deux à cinq jours dans l'environnement. 2.5.2. Cycle extra intestinal chez l'hôte intermédiaire :

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

Lors de la phase chronique, après une dizaine de jours, l'hôte élabore une réponse immunitaire qui ralentit le processus. Les parasites se multiplient alors très lentement (phase à bradyzoïtes) et ne quittent plus les cellules hôtes. Ils forment des kystes à bradyzoïtes capables de persister plusieurs années.

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

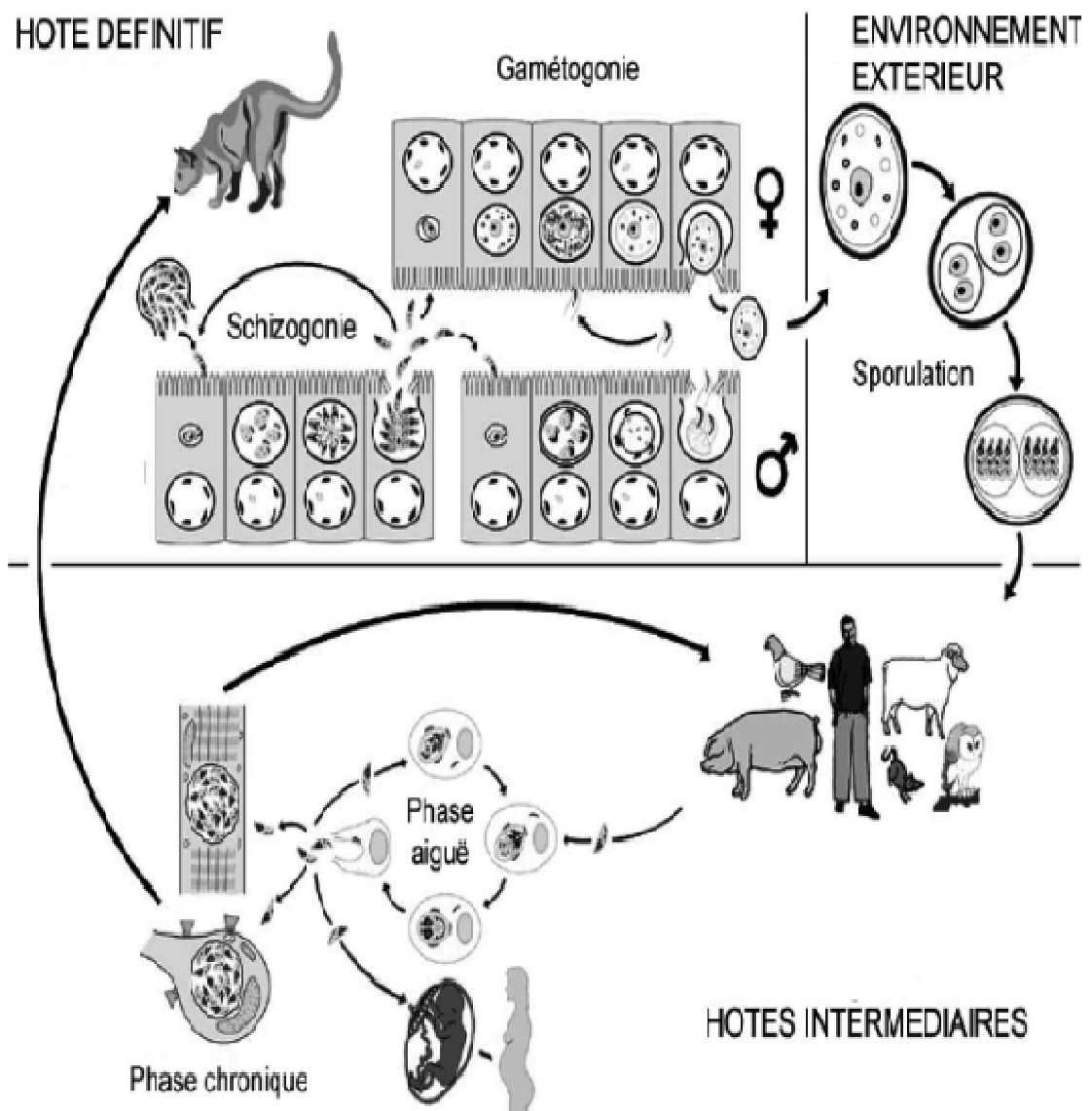


Figure 5 Cycle de *Toxoplasma gondii* [18]

3. Epidémiologie

3.1 Modes de contamination

La majorité des infections humaines résulte soit de l'ingestion de viande contenant des kystes, soit de l'ingestion de terre, d'eau ou de végétaux souillés par des oocystes présents dans l'environnement, ou, plus rarement, directement à partir de fèces de chat. La part respective des différents modes de transmission dans une population donnée est difficile à évaluer autrement que par des enquêtes épidémiologiques analysant les facteurs de risque [19].

Les autres modes de transmission :

- la transmission congénitale par passage transplacentaire des tachyzoïtes lors d'une phase de parasitémie maternelle ;
- la transmission iatrogène par transplantation d'organe solide ou exceptionnellement transfusion ou greffe de moelle ;
- la transmission accidentelle par inoculation de tachyzoïte (accident de laboratoire).

3.2 Répartition géographique

On considère généralement qu'entre un quart et un tiers de la population humaine est infecté par le toxoplasme [20]. La séroprévalence est faible (10-30%) en Amérique du Nord, dans certains pays d'Asie du Sud-Est et au Japon, en Europe du Nord et dans les zones sahéliennes d'Afrique [21].

Une prévalence moyenne (30-50%) est retrouvée dans les pays du centre et du Sud de l'Europe.

Les prévalences les plus élevées, souvent supérieures à 70%, sont décrites dans les régions tropicales humides des pays d'Amérique latine et d'Afrique.

Au Maroc, il n'existe pas de données épidémiologiques nationales fiables [22].

Cette pathologie ne faisant pas partie des maladies à déclaration obligatoire, elle ne bénéficie d'aucun encadrement institutionnalisé.

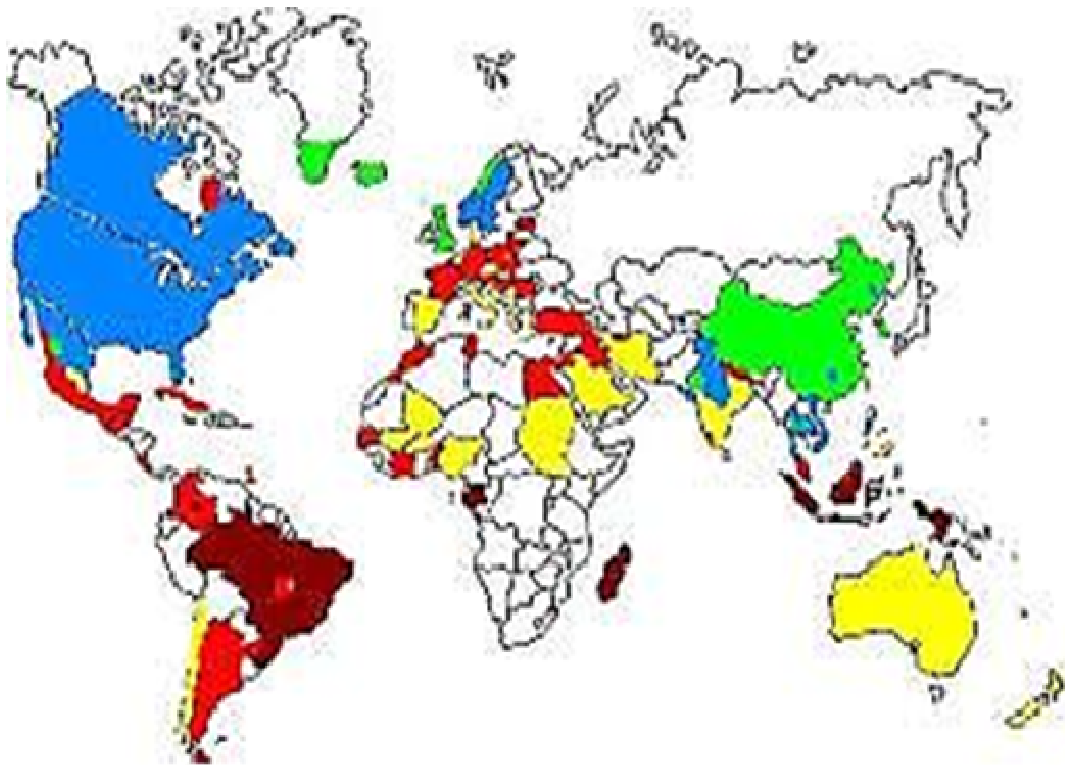
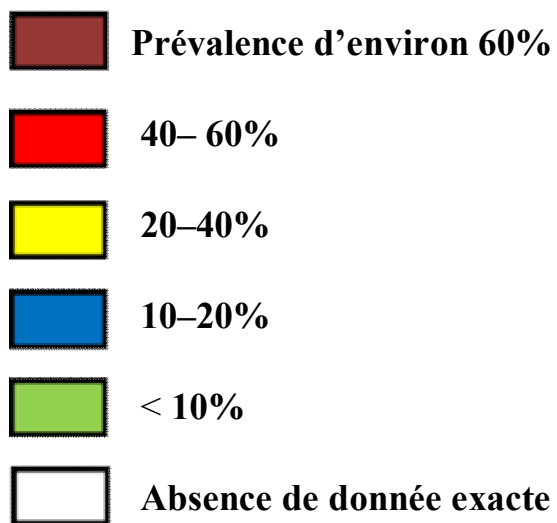


Figure 6 séroprévalence de la toxoplasmose mondiale [21]



3.3 Incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse :

L'incidence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes est ainsi estimée entre 6,1 et 7,2 pour 1 000 grossesses[23]. Ces chiffres issus de l'enquête nationale de 2003 ont été obtenus par modélisation à partir de la séroprévalence et de l'âge des patientes et doivent donc être confirmés. Le Centre national de référence de la toxoplasmose mis en place récemment a notamment pour objectif d'actualiser ces données épidémiologiques [24].

Quelques études ponctuelles de séroprévalence ont été réalisées au Maroc, notamment celle réalisée en 2008 à la maternité Souissi de Rabat sur 368 femmes enceintes à terme de leurs grossesses, la séroprévalence est de 44,3% et le principal facteur de risque retenu dans cette étude est l'âge [26].

Cette pathologie ne faisant pas partie des maladies à déclaration obligatoire, elle ne bénéficie d'aucun encadrement institutionnalisé [25].

L'incidence de la toxoplasmose congénitale en France en 2007 était de 2,9 pour 10 000 naissances vivantes, soit inférieure aux estimations antérieures [25].

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

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

A l'inverse à 36 semaines d'aménorrhées, le passage transplacentaire se produit dans plus de 70% des cas mais n'est à l'origine le plus souvent, que de forme infra clinique (Haute Autorité de Santé, surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose).

Suite à une infection en cours de grossesse, environ un tiers des fœtus est infecté. Ainsi, de 1 à 3 cas pour 1000 naissances sont de nombres soit 700 à 2100 cas par an. Une forme grave de toxoplasmose congénitale surviendrait chez 150 d'entre eux [26].

Au Maroc, aucune étude n'a encore évalué l'incidence de la toxoplasmose congénitale [27].

4. Physiopathologie

4.1 Toxoplasmose acquise

Après ingestion de kystes ou d'oocystes, les bradyzoïtes ou les sporozoïtes pénètrent rapidement l'épithélium intestinal où ils se transforment en tachyzoïtes, avant d'envahir les cellules. Cette invasion ne se produit classiquement que lors d'une primo-infection. La dissémination des tachyzoïtes vers les différents organes se fait par voie hématogène, via les cellules mononuclées dans lesquelles ils sont capables de se multiplier et qui leur permettent de franchir les barrières biologiques [28]. Les tachyzoïtes se multiplient dans n'importe quel type cellulaire. Ils circulent dans le sang pendant un temps variable chez l'homme (de 2 à 3 semaines en général à plusieurs mois dans certaines formes symptomatiques dues à des souches atypiques) [29]. La possibilité de parasitémie récurrente a également été suspectée chez certains patients.

Parallèlement, la formation des kystes se produit très rapidement (dès le 6ème jour après l'infection dans la toxoplasmose expérimentale de la souris). Il est admis que les kystes peuvent persister pendant toute la vie de l'hôte, sans entraîner de réactions inflammatoires. Si le système immunitaire est efficace, certains toxoplasmes sont détruits par le système immunitaire avant de pouvoir pénétrer dans de nouvelles cellules, d'autres peuvent se réfugier dans des cellules voisines et donner de nouveaux kystes. Ces ruptures périodiques de kystes et leur renouvellement entretiennent une immunité cellulaire qui prévient en principe toute réinfection : lors d'une nouvelle ingestion de kystes ou d'oocystes, les éléments infectants sont bloqués très rapidement au niveau intestinal. Cette immunité spécifique pourrait toutefois être dépassée, autorisant des réinfections lorsque la souche réinfectante est différente de la première [30].

La réponse immunologique permettant l'établissement de cet équilibre avec la persistance de kystes bien tolérés concomitante d'une immunité de réinfection repose essentiellement sur une balance entre une réponse effectrice conduite par des cellules sécrétrices d'interféron gamma (IFN) et d'interleukine-12 (IL-12) (cellules dendritiques, macrophages, cellules natural killers (NK) limitant la charge parasitaire initiale et une réponse inhibitrice (IL-10), transforming growth factor bêta TGF) limitant les excès de sécrétions de cytokines inflammatoires [31]. Un excès de réponse inflammatoire peut expliquer la symptomatologie observée chez certains individus. L'intensité de cette réaction inflammatoire et la capacité d'immunomodulation diffèrent selon les souches parasitaires.

4.2 Réactivation chez les patients immunodéprimés

Chez un patient infecté par le toxoplasme et ayant un déficit de l'immunité cellulaire, les bradyzoïtes libérés lors de la rupture de la paroi des kystes

toxoplasmiques se transforment rapidement en tachyzoïtes qui vont pénétrer et se multiplier dans les cellules voisines provoquant leur mort. Ce phénomène aboutit à la constitution d'abcès dans la zone des kystes rompus, en général au niveau cérébral. La rupture de kystes rétiniens entraîne des foyers de rétinoblastome. Mais les tachyzoïtes peuvent aussi se disséminer par voie hématogène à d'autres organes donnant des toxoplasmoses disséminées, dont la manifestation la plus fréquente est l'atteinte pulmonaire [32].

4.3 Physiopathologie de la toxoplasmose congénitale

Classiquement, on considérait qu'il y avait un risque de transmission verticale uniquement en cas de séroconversion en cours de grossesse, le risque de transmission et la gravité de la maladie évoluant en sens inverse en fonction du terme de la grossesse (figure7) [33].

Une transmission transplacentaire très précoce peut aboutir à une perte fœtale. Celle-ci est alors moins la conséquence de la prolifération parasitaire dans les tissus que celle de l'effet délétère de la réponse immune qui déstabilise l'environnement nécessaire à l'acquisition de la tolérance materno-fœtale [34].

Par la suite, la sévérité de l'infection fœtale dépend surtout de l'état de maturité immunitaire du fœtus au moment de la transmission [35]: la multiplication parasitaire intense dans différents organes est favorisée par l'immaturité du système immunitaire fœtal.

Une infection maternelle suivie de passage transplacentaire dans les premières semaines peut aboutir à la mort fœtale par dissémination parasitaire dans tous les organes. Une infection maternelle survenue entre la 10ème et la 16ème semaine conjugue une transmission relativement fréquente et une atteinte

foetale sévère car elle se produit sur un fœtus encore immature. Si le risque de transmission s'accroît par la suite pour atteindre environ 80% à terme, la maturation du système immunitaire du fœtus permet de limiter les lésions toxoplasmiques : l'enfant naît alors avec une toxoplasmose congénitale bénigne ou totalement infra-clinique, mais avec, au cours de la vie, un risque de réactivation de kystes toxoplasmiques, en particulier dans la rétine.

En pratique, le risque de fœtopathie patente et, notamment, de lésions cérébrales est exceptionnel pour les infections survenant après la 26^{ème} semaine. Des formes disséminées avec atteinte multi-viscérale peuvent cependant survenir exceptionnellement après une infection tardive. Elles sont dues majoritairement à des souches de toxoplasmes atypiques [36].

On sait aujourd'hui que le risque de transmission verticale existe également en cas de séroconversion périconceptionnelle, la définition de cette période restant floue, pouvant inclure pour certains auteurs les deux mois précédant la conception. Par ailleurs, en cas de déficit immunitaire, la transmission verticale est également possible alors que la sérologie toxoplasmose de la patiente est en faveur d'une infection ancienne. La contamination du fœtus se fait à l'occasion de récurrences parasitémiques à partir des kystes reprenant une multiplication quand l'efficacité de l'immunité cellulaire est insuffisante.

Enfin, très exceptionnellement, ont été décrits des cas de transmission verticale concomitants de réactivations sérologiques à l'occasion de réinfestation chez des femmes immunocompétentes [37].

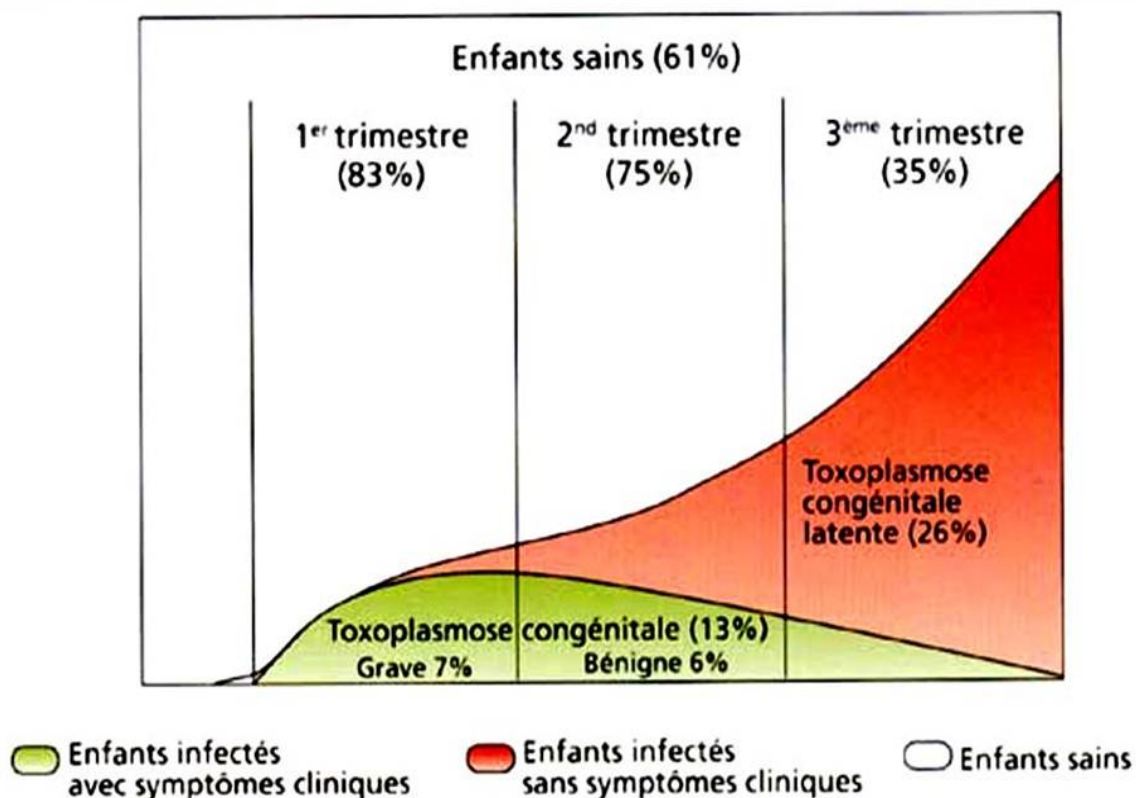


Figure 7 Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale en fonction du terme de la grossesse [38].

5. Aspects cliniques

5.1 La toxoplasmose post natale du sujet immunocompétent

Dans 80% des cas elle est asymptomatique. Les formes symptomatiques sont caractérisées par des adénopathies de localisation cervicale, une fièvre inconstante, et une asthénie (syndrome mononucléosique). On aura une évolution bénigne et une guérison spontanée.

Des rares cas de 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 [39].

5.2 La toxoplasmose du sujet immunodéprimé

Ce sont des patients séropositif pour le VIH avec un taux de Lymphocytes T CD4+ <100/mm³ ; greffe de cellules souches hématopoïétiques ; chimiothérapie anticancéreuse. Elle est due soit à une primo-infection soit à une réactivation d'une toxoplasmose ancienne. On observe 4 formes :

5.2.1 La toxoplasmose cérébrale (la plus répandue)

L'encéphalite toxoplasmique focalisée est la manifestation clinique la plus fréquente chez les malades immunodéprimés. Elle associe des céphalées persistantes, une fièvre élevée, des crises d'épilepsie, des difficultés à réaliser certains gestes ou encore des troubles de la conscience [40].

5.2.2 La toxoplasmose oculaire

Chez les patients immunodéprimés (par le VIH principalement), la localisation oculaire est la deuxième, par sa fréquence, après la toxoplasmose cérébrale, à laquelle elle est associée dans 10 à 20 % des cas [41]. Le patient se plaint d'une baisse d'acuité visuelle, d'une impression de "mouches" volant devant les yeux et d'une rougeur oculaire. Il est alors question de chorioretinite.

5.2.3 La toxoplasmose pulmonaire

C'est une localisation peu fréquente, mais d'une extrême gravité. Elle est observée chez les patients profondément immunodéprimés et se caractérise par une pneumopathie hypoxémiante, avec un aspect radiologique de pneumopathie interstitielle [42].

5.2.4 La toxoplasmose disséminée

C'est une association de toutes les autres formes. Sans traitement les formes disséminées et cérébrales sont à 100% mortelles.

5.3 La toxoplasmose congénitale

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

Globalement, une toxoplasmose pergravidique n'entraîne une infection fœtale que dans environ 40% des cas mais le risque et la gravité de l'atteinte fœtale varient en fonction de la date de l'infection maternelle [43, 44].

5.3.1 Contamination précoce (1er trimestre de grossesse) :

Les risques d'atteinte du fœtus augmentent avec l'âge de la grossesse car le placenta est de plus en plus perméable, mais cette atteinte est d'autant plus grave qu'elle est précoce. La gravité est donc accrue si la contamination a lieu en début de grossesse : avortement spontané, mort in utero, toxoplasmose congénitale sévère avec hydrocéphalie, microcéphalie, calcifications intracrâniennes, crises convulsives, retard psychomoteur important ou de croissance et lésions oculaires [38].

5.3.2. Contamination intermédiaire :

Si la contamination maternelle a eu lieu au deuxième trimestre, le tableau à la naissance peut être celui d'une encéphalite évolutive. La toxoplasmose congénitale est à la phase secondaire de la maladie. Les signes cliniques sont neurologiques. Si l'évolution n'est pas fatale, l'enfant est exposé à des lésions nerveuses irréductibles. Les formes infracliniques ou bénignes sont fréquentes [45].

5.3.3. Les formes inapparentes ou infracliniques à la naissance :

Si l'infection est tardive, survenant dans le dernier trimestre de la grossesse, le nouveau-né présente à la naissance une toxoplasmose à la phase primaire. Les formes inapparentes sont les plus fréquentes. On peut parfois observer un ictère néonatal avec hépatomégalie et splénomégalie, une atteinte cardiaque ou oculaire [45].

*DEUXIEME PARTIE :
Diagnostic biologique de la
toxoplasmose congénitale*



1. Les principales techniques du diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale.

1.1 Techniques : mise en évidence des anticorps

Les techniques sérologiques font appel à :

- Des antigènes entiers vivants ou fixés appelés antigènes figurés, les anticorps détectés par ces techniques sont dirigés contre les antigènes membranaires en particulier la P30 (protéine majeure de la membrane du toxoplasme),
- Des extraits antigéniques plus ou moins purifiés appelés antigènes solubles.

Les techniques utilisant des antigènes figurés détectent les anticorps dirigés contre les antigènes membranaires, en particulier la protéine P30, les techniques utilisant les antigènes solubles détectent les anticorps dirigés contre les antigènes cytoplasmiques et /ou membranaires selon la qualité de la purification antigénique. La qualité de la technique utilisée est très dépendante de la qualité de l'antigène préparé. En effet, les premiers anticorps à apparaître étant principalement dirigés contre les antigènes de surface des parasites, donc les techniques utilisant des antigènes figurés ou des antigènes solubles composés principalement d'antigènes membranaires seront les premiers à se positiver. Par contre les techniques utilisant exclusivement des antigènes cytoplasmiques seront d'une moins grande sensibilité en tout début d'infection [25].

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

1.1.1 Techniques utilisant des antigènes figurés

a. Sabin Feldman Dye Test

Le Dye Test est un test de lyse des parasites reposant sur le principe de la cytotoxicité médiée par des anticorps et le complément [46]. Il n'est disponible que dans les centres spécialisés, vu la nécessité de disposer d'organismes vivants. Le test révèle principalement les IgG dirigés contre les antigènes de membrane.

Principe :

La technique utilise des tachyzoïtes de toxoplasmoses vivants, un facteur complémentaire provenant de sérums de donneurs sains et le sérum à tester. Lorsque les anticorps anti-toxoplasmiques se fixent à la surface des *T. gondii*, ils sensibilisent la paroi cellulaire à l'action du complément et entraînent alors, une fuite du contenu du toxoplasme[47].

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

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

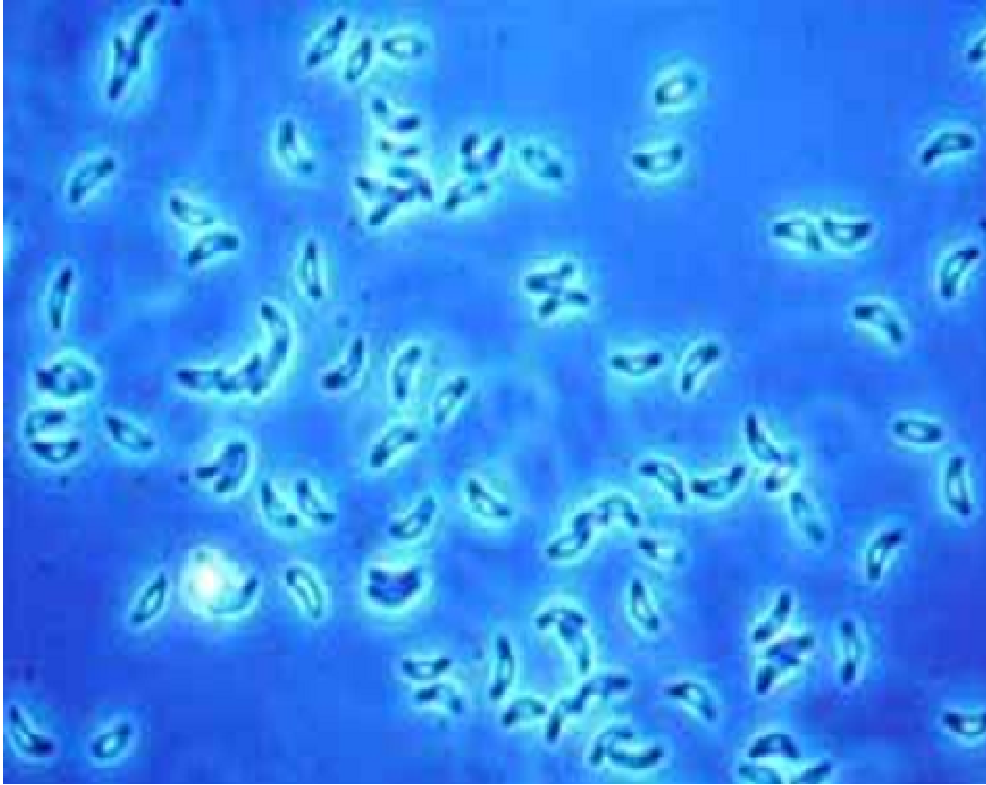


Figure 8 Exemple d'un résultat de DYE TEST

b. L'Immunofluorescence Indirecte= IFI

Découvert par Goldman en 1957 [48] puis introduit en France par l'école lyonnais de Garin et Ambroise Thomas en 1963.

Principe

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

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

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

Les titres s'expriment en UI, le seuil de positivité des IgG est à 8 UI/ml.

Cette technique présente les avantages d'être précoce, simple et peu coûteuse mais elle semble moins sensible et spécifique. En effet, elle se heurte à l'interférence du facteur rhumatoïde et des anticorps anti-nucléaires provoquant respectivement des faux positifs en IgM pour l'un et des faux positifs en IgG pour l'autre.

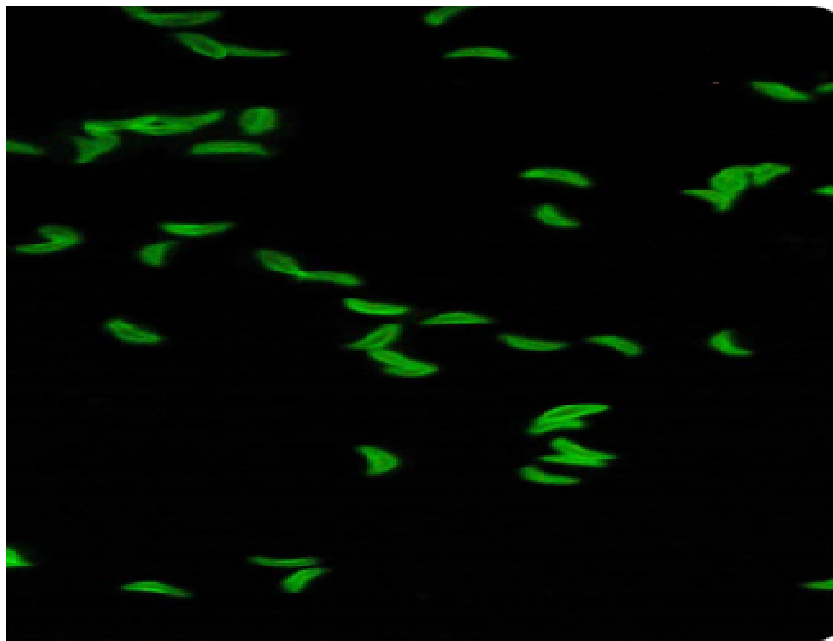


Figure 9 Exemple de résultat positif d IFI

c. L'agglutination

Décrite initialement par Fulton et Turk en 1959 [49], mais, comme la spécificité est faible en présence d'IgM naturelles et qu'il faut de nombreux tachyzoïtes pour chaque test, elle n'a pas été utilisée avant. Elle sera modifiée et adaptée plus tard [50].

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

c.1 L'agglutination directe classique

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

Principe :

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

À noter, la réaction se fait sur un sérum traité au 2 mercapto-ethanol afin de dénaturer les IgM et d'apprécier uniquement le titre des IgG, et sur un sérum non traité afin de détecter IgG et IgM. D'une grande simplicité d'exécution, cette technique manque de sensibilité et des faux positifs peuvent apparaître [51].

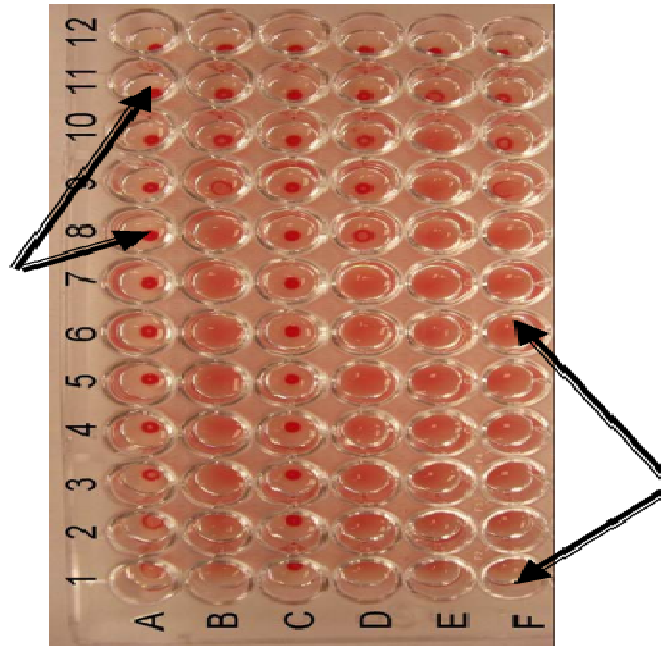


Figure 10 : Exemple de plaque de réaction d'agglutination

A8 a A11 montres des points donc réactions négatives.

F1 a F6 montres des voiles donc réactions positives

c.2 L'agglutination directe sensibilisée IgG

En effet, cette technique utilise des toxoplasmes traités par la trypsine (enzyme qui augmente le nombre de site antigénique), ce qui amplifie donc la réaction antigènes/anticorps [52].

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

d. Agglutination différentielle :

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

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

L'agglutination différentielle est une méthode simple, utilisable en routine et permettant dès l'analyse d'un premier prélèvement d'écarter une infection récente, en particulier lorsque celle-ci est suggérée par une positivité en IgM. Elle est cependant peu utilisable lorsque le titre d'IgG est inférieur à 100 UI/ml avec l'agglutination HS ou d'autres techniques; en outre les antigènes ne sont pas commercialisés et de préparation délicate [53].

e. Immuno- Sorbent Agglutination Assay= ISAGA

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

L'addition d'une suspension de toxoplasmes formolés entraîne ensuite une agglutination en voile des parasites sur ces anticorps. En l'absence d'IgM anti-

toxoplasmes, les parasites sédimentent en bouton au fond de la cupule. C'est la taille du voile d'agglutination qui est mesurée [54].

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

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

L'ISAGA est une technique simple de réalisation, bien que la lecture semi-quantitative soit délicate. Du fait de son principe, L'ISAGA est sensible à 100%, mais sa spécificité n'est que de 61%. Sa très grande sensibilité est un avantage (précocité de détection) mais aussi un inconvénient car elle peut rester positif avec un score élevé (12+) plus d'un an après une primo-infection [53].

1.1.2 Techniques utilisant un antigène soluble

Les antigènes solubles sont obtenus par traitement physico-chimique des toxoplasmes suivi d'une purification. Ce sont des extraits d'antigènes somatiques seuls ou d'antigènes somatiques et membranaires [55].

a. Hémagglutination passive= indirecte

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

Cette technique peu spécifique tombe en désuétude et se voit supplantée par des techniques plus modernes et performantes [56].

b. Agglutination de particules de latex sensibilisées

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

c. ELISA (Enzyme Liked Immuno Sorbent Assay)

Le principe de cette technique immuno-enzymatique est de mettre en contact le sérum ou plasma maternel avec un réactif contenant des antigènes du toxoplasme. Les anticorps spécifiques sont ensuite mis en évidence par l'addition d'un conjugué anti-anticorps marqué par une enzyme. Le complexe antigène-anticorps sera révélé par l'addition du substrat de l'enzyme, provoquant une réaction colorée ou fluorescente. C'est cette réaction qui sera mesurée pour quantifier les anticorps présents dans le sang maternel [57].

Les réactifs sont des antigènes solubles cytoplasmiques, qui peuvent être enrichis par des antigènes membranaires (toxoplasmes entiers) pour améliorer leur sensibilité en début de séroconversion (en effet, les premiers anticorps

synthétisés sont essentiellement dirigés contre la membrane du parasite). Ainsi, ces techniques vont permettre de détecter à la fois les anticorps dirigés contre la membrane du parasite, et ceux dirigés contre ses antigènes solubles. C'est une technique de qualité pour la quantification des anticorps IgM, IgG, ou IgA [14, 58].

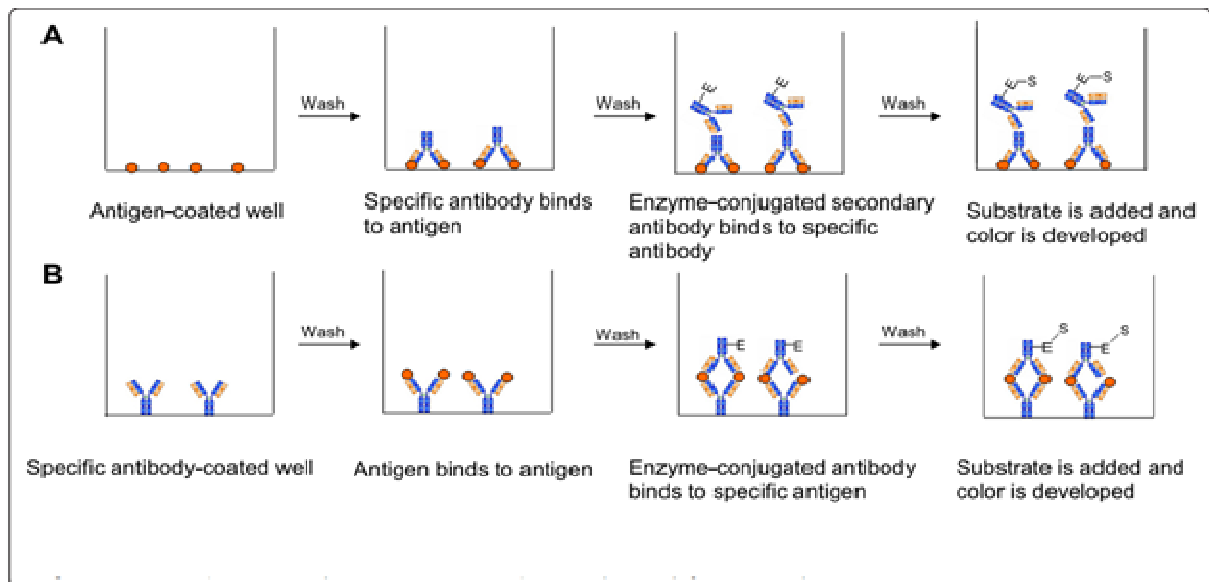


Figure 12 Schéma de test d'ELISA [60]

d. Enzyme Linked Immuno Filtration Assay= ELIFA et Westernblot

Ce sont deux techniques d'analyse qualitative des anticorps qui auront leur intérêt dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale, elles ne sont pas indiquées dans la sérologie classique. Elles permettent l'étude comparative des profils immunologiques et en conséquence, la mise en évidence d'anticorps néo-synthétisés chez le nouveau-né infecté [58].

Les tableaux IV et V regroupent l'ensemble des techniques présentées précédemment, ainsi que les avantages et les inconvénients.

Tableau 2 Les techniques utilisant les antigènes figurés

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

Tableau 3 Les techniques utilisant les antigènes solubles

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

1.2. Test d'affinité des anticorps IgG

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

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

Quelle que soit la variante technique, il est admis qu'un indice d'avidité élevé permet de conclure à une infection ancienne ; de 3 à 5 mois selon les réactifs. Par contre, un faible indice d'avidité n'est pas un critère absolu pour affirmer qu'il s'agit d'une infection récente car chez certains sujets l'augmentation de l'avidité reste lente [59].

1.3 Western blot

Cette technique est 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 [54].

PRINCIPE :

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-IgM marqués 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) [60].

Un test d'immunoblot - empreinte a montré une spécificité de 100% et une sensibilité de 98,5% pour détecter des anticorps IgG spécifique *T. gondii* dans la salive humaine [61], mais a montré une spécificité inférieure de 83% pour chorioretinite toxoplasmique [62].

C'est un meilleur outil pour le diagnostic précoce après la naissance de la toxoplasmose congénitale. La combinaison avec la technique d'ELISA a montré une sensibilité de 94% et 100% au cours des 3 premiers mois de vie, respectivement [63].

1.4 La Polymerase Chain Reaction : PCR

Des progrès considérables en matière de diagnostic de la toxoplasmose ont été faits avec la PCR (Polymerase Chain Reaction) et elle est applicable sur tous types de prélèvements (sang, liquide amniotique, LCR, LBA, etc.). Plusieurs gènes cibles ont été utilisés pour la détection d'ADN de *T. gondii*. Les principales régions cibles sont la séquence B1 (gène répété 35 fois dans le génome de *T. gondii*) ou le gène codant pour la sous-unité 18S de l'ADN ribosomal (gène répété 110 fois), et plus récemment la séquence REP529, répétée 200 à 300 fois dans le génome, ce qui augmente largement sa sensibilité [64].

La mise en évidence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) de *T. gondii* par la technique de polymerase chain reaction (PCR) réalisée par un laboratoire agréé pour le diagnostic prénatal permet de poser le diagnostic d'infection fœtale. Grâce à cet examen le taux des interruptions médicales de grossesse injustifiées a diminué [45].

La sensibilité de la PCR qualitative était en moyenne de 70 %, variable suivant les auteurs, avec une spécificité proche de 98 % [65, 66]. La mise au point de la technique de PCR quantitative en temps réel (RT-PCR) a permis de gagner en rapidité, en spécificité (système fermé automatisé limitant les faux positifs) et en sensibilité qui atteint plus de 90 % [67, 68].

L'amplification de la séquence « repeated element » (RE) de 529 pb améliore encore la sensibilité par rapport au gène B1 jusque-là largement utilisé. La quantification des toxoplasmes dans le liquide amniotique semble montrer une corrélation entre la charge parasitaire et la gravité de l'atteinte fœtale, en particulier lors des contaminations survenant avant 20 SA [66].

1.5 L'inoculation à l'animal

Plusieurs souris séronégatives pour la toxoplasmose (environ 10) sont inoculées en intra péritonéal avec un échantillon de liquide amniotique. Une surveillance sérologique antitoxoplasmique est effectuée après trois à six semaines. Le sang est prélevé au niveau du cœur. La recherche d'anticorps spécifiques antitoxoplasmique est généralement effectuée par des techniques d'agglutination utilisant des conjugués anti-Ig de souris. Les souris, qui présentent un test positif, sont sacrifiées et l'infection est confirmée par la mise en évidence de kystes intracérébraux à l'examen microscopique [69].

L'existence de faux négatifs est tout de même possible. Plusieurs circonstances l'expliquent :

- une faible charge parasitaire dans le liquide amniotique.
- un nombre trop important de parasite peut inhiber la réponse immunitaire chez la souris [70].
- des toxoplasmes altérés lors de la préparation des échantillons [71].

L'inoculation du liquide amniotique à la souris présente une sensibilité inférieure à la PCR, de l'ordre de 71 % [72] et nécessite un délai diagnostic prolongé (6 semaines). Son intérêt réside surtout dans l'isolement des souches à visée épidémiologique.

1.6 La culture cellulaire

La recherche du toxoplasme se pratique également sur culture cellulaire, technique permettant la détection rapide du parasite après trois ou cinq jours de culture sur des cellules fibroblastiques type MRC5 ainsi que sur d'autres types cellulaires type HeLa, THP1, TG180.

La croissance du parasite est visualisée par révélation immunoenzymatique ou immunofluorescence. Cette technique est assez difficile à réaliser du fait des contraintes imposées : entretien des lignées cellulaires au laboratoire, obtention d'un tapis cellulaire de bonne qualité. Sa sensibilité est inférieure à celle de l'inoculation à la souris et de la PCR [70]. Cette technique est actuellement abandonnée au profit des techniques de biologie moléculaire.

2. Dépistage sérologique de la toxoplasmose congénitale

2-1 Les mesures de surveillances sérologiques de la toxoplasmose maternelle

2.1.1 La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion

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

La cinétique des anticorps varient en fonction des isotypes étudiés (l'organisme élabore en premier lieu, les Ig spécifiques dirigés contre la membrane puis dans un second temps des Ig dirigés contre les constituants cytoplasmiques du parasite) et de la technique utilisée.

La maîtrise de cette cinétique permet ainsi d'interpréter au mieux les résultats des sérologies.

➤ Les Immunoglobulines M

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

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

Les variations individuelles dans la durée et l'intensité de la réponse IgM limitent son utilité pour dater l'infection. Des anticorps non spécifiques peuvent aussi être détectés sans qu'il y ait infection, ce qui complique l'interprétation. L'erreur à ne pas commettre est de conclure d'emblée à une primo-infection sur la seule présence d'IgM ou d'IgG associées à des IgM [14].

➤ **Les Immunoglobulines G**

Les premiers synthétisés, sont dirigés contre la membrane du parasite (protéine P 30) et détectés environ une semaine après les IgM. Ils augmentent ensuite pour atteindre habituellement leur maximum deux mois après. Des titres élevés persistent plusieurs mois puis diminuent lentement. La détection des IgG vis-à-vis des antigènes solubles est retardée jusqu'à deux mois après la contamination et le maximum atteint plus tardivement, En l'absence de détection d'anticorps IgM, les anticorps IgG sont le témoin d'une immunité.

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

En effet, lors d'une primo infection, la réponse humorale est d'abord dirigée contre les antigènes membranaires puis ensuite, contre les antigènes cytoplasmiques. Les résultats peuvent être exprimés en différentes unités (UI, indice, titre). Seul le Dye Test et l'IFI bénéficient d'un sérum de référence et autorisent l'utilisation d'unités internationales. La standardisation des unités de toutes les techniques à l'aide de ce sérum de référence, se heurte à la difficulté de conversions des titres en UI, conversion plus ou moins fiable selon la nature de l'antigène [52].

➤ **Les autres isotypes IgA et IgE**

Les anticorps IgA 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.

Une courbe théorique d'évolution des anticorps au cours d'une primo-infection est schématisée dans la figure 12 [73].

Les anticorps IgE ont une cinétique proche de celle des IgM mais disparaissent quatre mois après le début de l'infection [74]. Leur présence est contemporaine de l'infection. Cependant les variations individuelles de cinétique peuvent rendre leur interprétation délicate [75]. L'absence d'IgA et d'IgE naturelles, et d'interférence classique avec le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-nucléaires expliquent l'intérêt du dosage de ces isotypes qui constitue un plus pour le diagnostic d'une infection toxoplasmique.

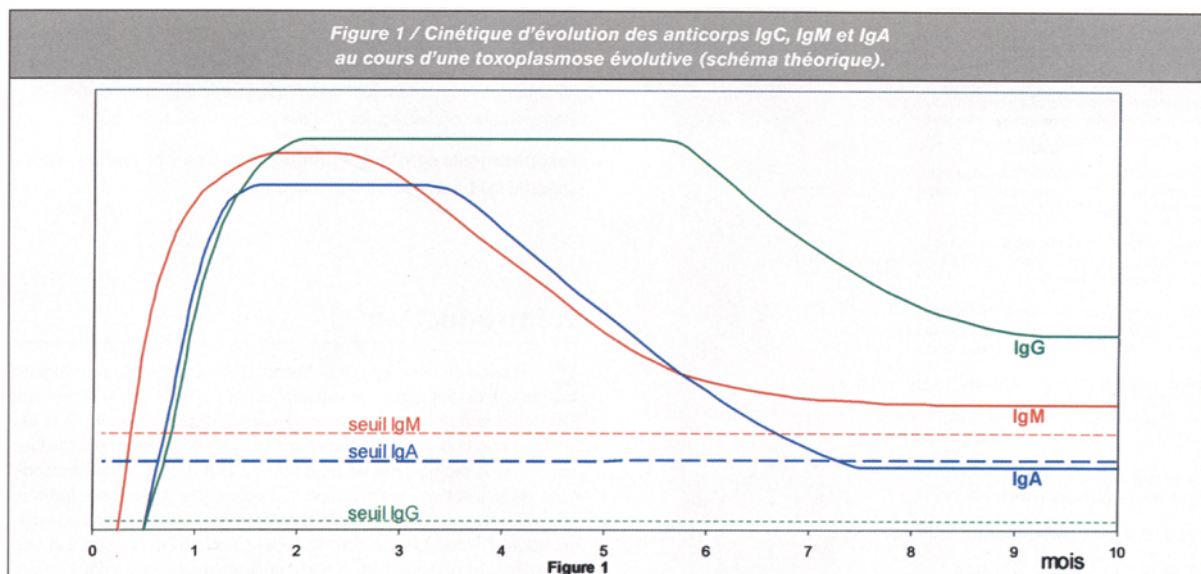


Figure 13 Courbe d'évolution des anticorps anti-toxoplasmiques (schéma théorique) [28]

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

Ce diagnostic est demandé dans le cadre d'un bilan pré-nuptial afin d'identifier les jeunes femmes non immunes et leur éviter ainsi la répétition d'examens inutiles. Il est demandé dans le cadre de la surveillance d'une grossesse [78].

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

Le décret 92-144 du 14 février 1992 en France, impose un dépistage sérologique de la toxoplasmose avant la fin du premier trimestre de la grossesse

en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise, ainsi qu'un suivi sérologique mensuel des femmes enceintes séronégatives jusqu'à l'accouchement.

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

Le laboratoire doit en outre mentionner sur son compte-rendu la nature exacte des techniques utilisées avec leur valeur seuil, et a l'obligation de conserver à - 30°C tous les sérums analysés pendant au moins 1 an. Le résultat doit être accompagné d'une interprétation du profil sérologique ainsi que des modalités du suivi sérologique, le cas échéant [76].

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

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

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

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

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

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

En d'autres termes, il n'y a pas de correspondance stricte entre les titres obtenus par les multiples trousse commercialisées qui font appel à des réactifs différents. Cette donnée doit impérativement être prise en compte lorsqu'il convient de comparer les titres en anticorps de sérums successifs, ce qui a été rappelé dans une note de l'Afssaps ([www.afssaps.fr /Infos de sécurité/Autres mesures de sécurité/Point sur la sérologie de la toxoplasmose](http://www.afssaps.fr/Infos%20de%20s%C3%A9curit%C3%A9/Autres%20mesures%20de%20s%C3%A9curit%C3%A9/Point%20sur%20la%20s%C3%A9rologie%20de%20la%20toxoplasmose)) qui indique que la cinétique des anticorps à partir de sérums successifs ne peut être interprétée correctement qu'au sein d'un même système analytique (ou même trousse de sérodiagnostic) [76].

2.1.4. Les techniques complémentaires

Ces techniques de deuxième intention ne sont réalisées qu'en présence de certains profils IgG/IgM observés à l'issue du dépistage, et ont pour objectifs de

compléter et de clarifier l'interprétation sérologique, afin d'adapter la prise en charge clinique et thérapeutique ultérieure [76]. Elles sont réalisées pour proposer une datation de l'infection.

La technique la plus utilisée est la mesure de l'index d'avidité des IgG pour laquelle il existe plusieurs réactifs commercialisés et chaque réactif à ses critères de détermination de l'avidité des IgG. En pratique, si l'avidité est élevée, cela permet d'exclure une infection récente, la durée d'exclusion variant entre 3 et 5 mois selon les réactifs. Si l'avidité est faible, on ne peut pas conclure, cette situation pouvant correspondre soit à une infection récente, soit à une infection ancienne sans maturation de l'avidité [59].

2.2. Interprétation et conduite à tenir d'une séroconversion de la toxoplasmose maternelle.

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.

Classiquement on distingue 4 situations :

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

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

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

Dans le cas d'un bilan préconceptionnel ou pergravidique, une telle sérologie impose une surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après pour ne pas méconnaître une infection de toute fin de grossesse, ainsi que le respect des règles hygiéno-diététiques afin d'éviter tout risque de contamination [77].

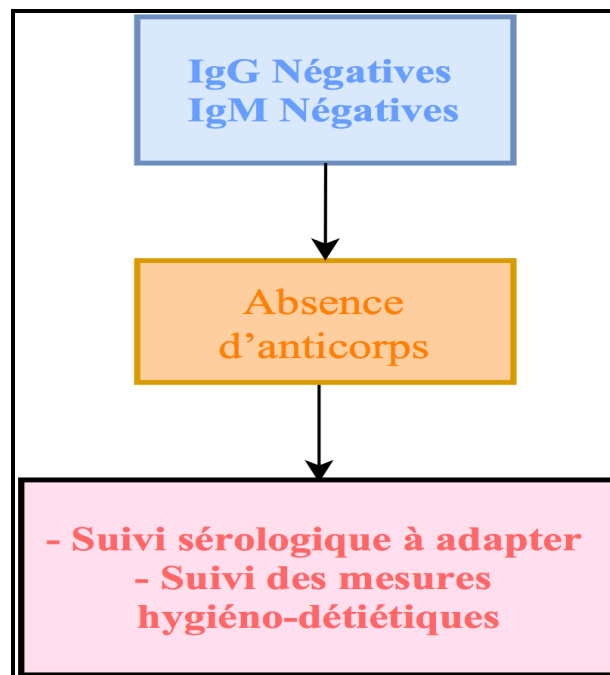


Figure 14 Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG négatives [77]

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

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

-D'une séroconversion récente ;

-D'une réaction non spécifique des IgM, le pourcentage d'IgM non spécifique est variable d'une technique à l'autre et dépend de la préparation antigénique utilisée et du seuil de positivité retenu [78].

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

Deux situations peuvent ensuite se présenter :

-Si la technique de confirmation est négative et qu'il s'agit d'un premier sérum, la présence d'IgM avec une seule technique peut correspondre à des IgM naturelles non spécifiques détectant des antigènes ubiquitaires [79] ou à une interférence. Cependant, les performances des techniques détectant des IgM sont variables surtout en termes de précocité de détection. Un début de séroconversion ne peut être totalement exclu et la sérologie doit être contrôlée sur un 2ème sérum espacé de 1 à 2 semaines. Si les résultats du deuxième sérum sont identiques au premier, l'hypothèse première d'IgM naturelles ou d'une interférence tend à se confirmer. Il convient de poursuivre la surveillance sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après, et de recommander le suivi des mesures hygiéno-diététiques.

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

Une séroconversion toxoplasmique ne peut être confirmée que par l'apparition d'IgG spécifiques qui survient dans un délai inférieur à 1 mois dans la majorité des cas, ce délai pouvant varier en fonction des techniques utilisées et de la mise en place éventuelle d'un traitement [80]. Un contrôle sérologique dans un délai de 1 à 2 semaines, est à mettre en place.

Si les résultats du deuxième sérum sont identiques à ceux du premier (IgG négatives et IgM positives par 2 techniques différentes), il s'agit d'IgM naturelles non spécifiques ou d'une interférence et il convient là aussi de poursuivre la surveillance sérologique.

Par contre, si en complément des IgM, une apparition d'IgG est observée lors de ce contrôle, il s'agit alors d'une séroconversion avérée et chez une femme enceinte, une prise en charge médicale adaptée à l'âge gestationnel doit être instaurée dès cette confirmation du diagnostic.

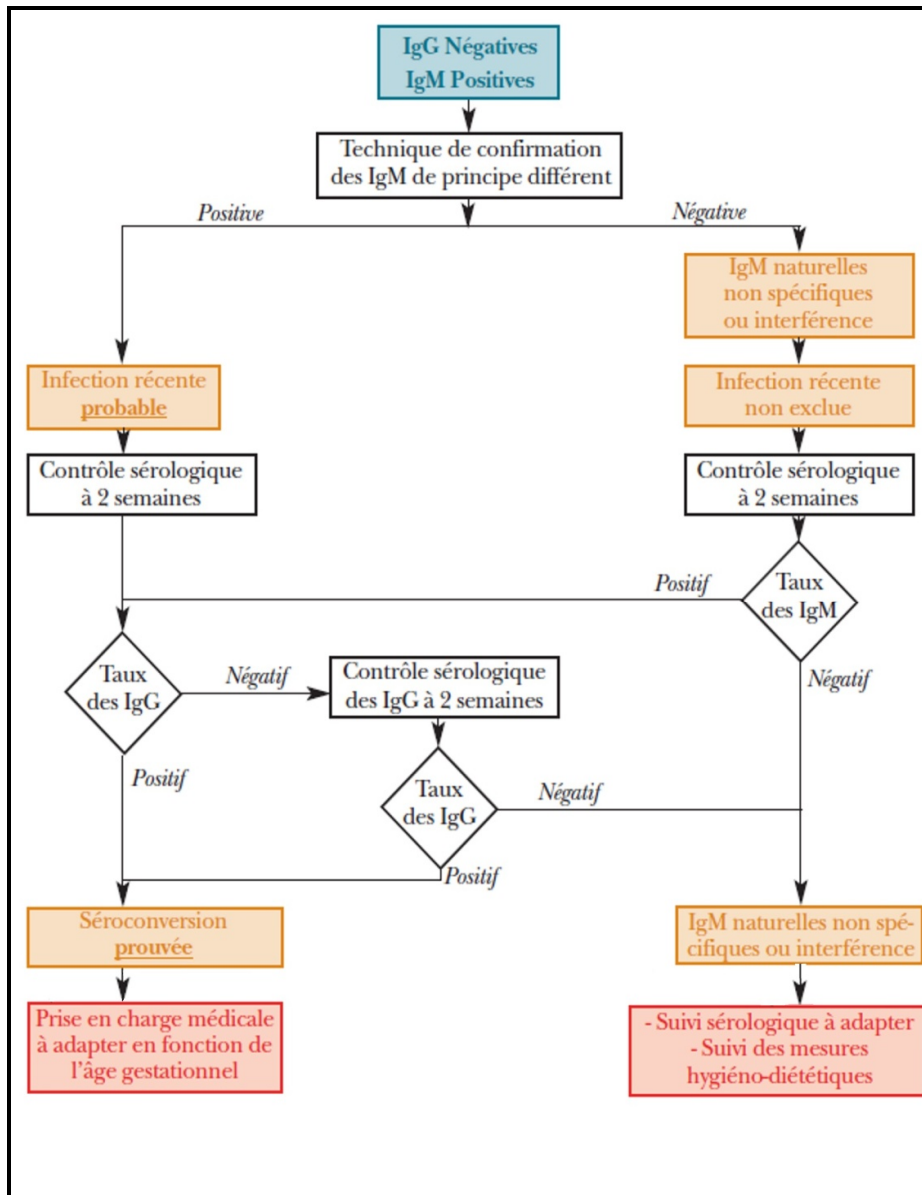


Figure 15 Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives [77]

2.2.3 Situation 3 : Présence d'IgG et absence d'IgM

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

Toutefois, des cas de toxoplasmoses congénitales, suite à une réinfection durant la grossesse chez des femmes apparemment immunocompétentes, ont été rapportés. Il peut s'agir d'une nouvelle contamination par une souche différente de la première [81].

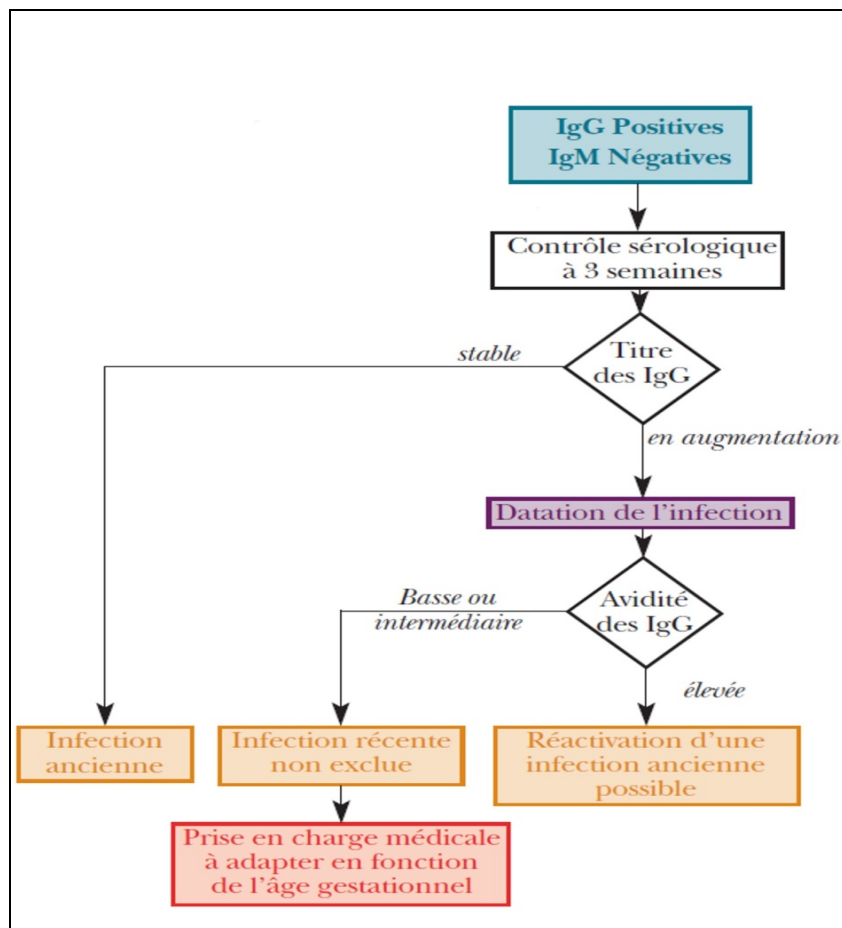


Figure 16 Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives [77]

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

Une sérologie d'emblée positive en IgG et IgM pose des problèmes d'interprétation.

S'agit-il d'une infection ancienne avec persistance des IgM ? Ou d'une infection évolutive ?

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

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

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

–Si l'avidité des IgG est intermédiaire ou basse, ces résultats ne permettent pas d'exclure une infection récente et seule la cinétique des anticorps réalisée sur un deuxième prélèvement à 3 semaines d'intervalle permettra de dater l'infection. En présence d'IgG stables, on pourra conclure à une infection datant probablement de plus de 2 ou 3 mois par rapport à la date du premier sérum (en fonction du réactif utilisé). Si une augmentation significative des IgG (doublement du titre en UI/mL) est observée, l'infection date alors de moins de 2 à 3 mois. La prise en charge de la femme enceinte sera à adapter en fonction de l'âge gestationnel [82].

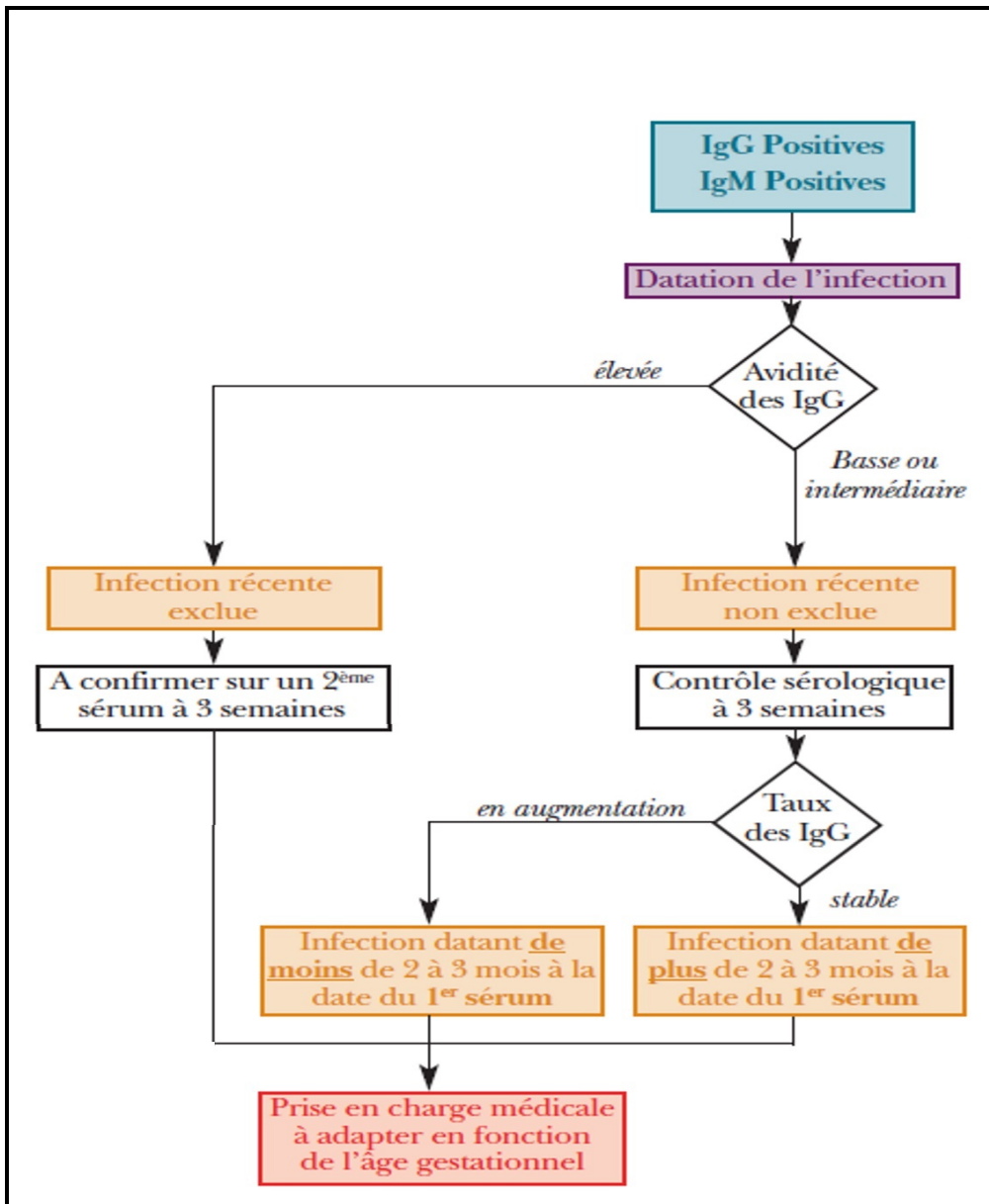


Figure 17: Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives [77]

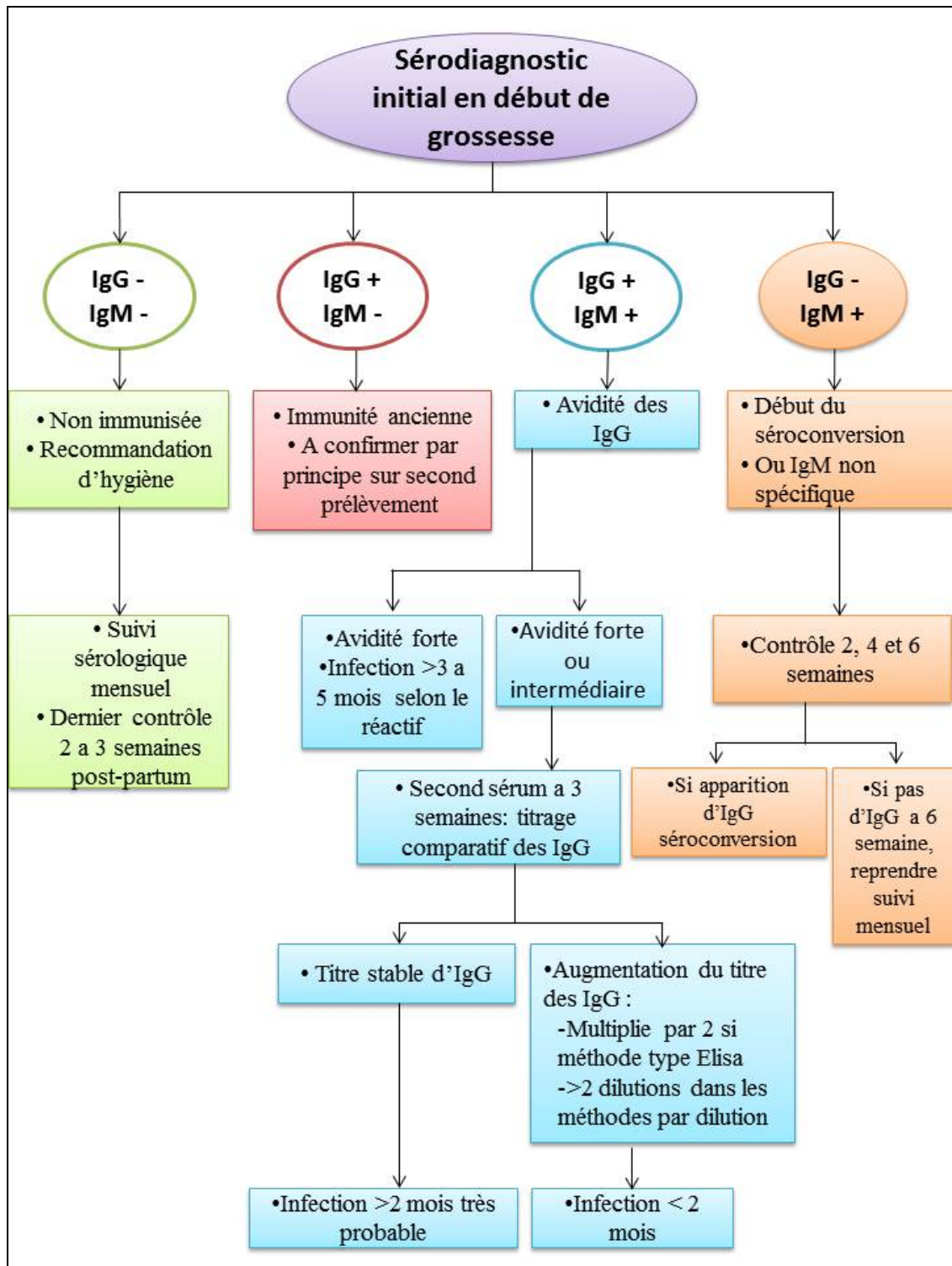


Figure 18 Résumé de l'interprétation des profils sérologiques de la toxoplasmose obtenus par les méthodes de dépistages et la conduite à tenir [82]

3. Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale

3.1 Diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal repose sur la surveillance échographique et l'amniocentèse. L'échographie ne permettant que la visualisation d'anomalies déjà constituées ; c'est l'amniocentèse avec inoculation du liquide amniotique à la souris et PCR qui permet de confirmer l'atteinte fœtale.

3.1.1 Le diagnostic biologique

Il se fait sur prélèvement par ponction du liquide amniotique, la ponction de sang fœtal a été abandonné car peu fiable et plus risqué pour le fœtus (avec des accouchements prématurés...).

Il s'agit d'un prélèvement d'une petite quantité du liquide qui entoure le fœtus dans l'utérus(le liquide amniotique) par ponction à l'aide d'une aiguille introduite dans la poche des eaux à travers la paroi abdominale sous contrôle échographique. La ponction elle-même n'est pas plus douloureuse qu'une prise de sang.

La réalisation de cet examen régie par des dispositions légales permet:

- ✓ d'évaluer le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, compte tenu des antécédents familiaux ou des constatations médicales effectuées au cours de la grossesse.
- ✓ d'informer la femme enceinte sur les caractéristiques de cette maladie, les moyens de la détecter, les possibilités

thérapeutiques et sur les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse.

- ✓ d'informer la patiente sur les risques inhérents aux prélèvements, sur leurs éventuelles conséquences.

Il est demandé à la femme enceinte de signer une fiche de consentement indispensable pour l'analyse des prélèvements au laboratoire. Cet examen, même conduit dans des conditions de compétence et de sécurité maximale, comporte un risque de fausse couche de 0.5% à 1%. Ce risque est maximum dans les 8 à 10 jours suivant l'amniocentèse. Elle peut se manifester par des douleurs, des saignements ou un écoulement de liquide.

Si l'infection maternelle est confirmée, une amniocentèse est proposée à partir de 18 semaines d'aménorrhée (SA) [83]. Elle doit être effectuée 4 semaines au moins après l'infection maternelle car un examen trop précoce peut être à l'origine d'un résultat faussement négatif.

En effet, la transmission de la mère au placenta se fait au moment de la parasitémie soit au tout début de l'infection. Le passage du parasite du placenta au fœtus peut être plus long et aléatoire, le placenta jouant le rôle de filtre en retardant ce passage. C'est pourquoi l'amniocentèse ne doit pas être trop précoce au risque de passer à côté d'une transmission materno-foetale.

Pour ce faire le prélèvement de 20 à 30 ml de liquide amniotique est nécessaire. La recherche du parasite sur ce dernier peut se faire par inoculation à la souris, par culture cellulaire et enfin par PCR.

3.1.2 Le suivi échographique

Il doit être détaillé et pratiqué par un praticien entraîné. Lorsque l'infection fœtale est démontrée, la surveillance échographique doit être bimensuelle. Dans le cas contraire, une surveillance mensuelle suffit.

Une surveillance échographique du fœtus est associée au bilan biologique prénatal afin de dépister des signes d'infection [84]:

- augmentation de l'épaisseur du placenta,
- dilatation ventriculaire,
- calcifications intracrâniennes ou péri-hépatiques,
- épanchement péritonéal,
- péricardique ou pleural,
- retard de croissance intra-utérin.

La surveillance échographique est mensuelle en cas de diagnostic anténatal négatif. Si la transmission de l'infection est démontrée par l'amniocentèse, les échographies sont rapprochées (tous les 15 jours) afin de déceler des signes sévères de foetopathie [72].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fœtale peut aider à mieux évaluer l'atteinte cérébrale [85]. Aucun examen prénatal ne permet de diagnostiquer une atteinte oculaire mais le risque de chorioretinite paraît plus élevé en cas de lésion cérébrale [86].

L'interruption médicale de grossesse n'est proposée qu'en cas d'infection fœtale certaine associée à des anomalies échographiques sévères cérébrales et/ou viscérales [86].

3.2 Diagnostic néo natal

Les moyens biologiques du diagnostic néo-natal doivent être mis en route pour tous les nouveau-nés dont les mères ont une histoire sérologique suspecte en cours de grossesse, avec un diagnostic anténatal négatif ou non pratiqué.

Ce suivi est bien sûr d'autant plus important lorsque l'amniocentèse n'a pas pu être effectuée. Là encore, un dépistage précoce permettant l'instauration rapide d'un traitement est fondamental pour diminuer le taux de séquelles à long terme.

Ces moyens associent la recherche du parasite et la sérologie. Ils sont associés également à un bilan clinique comportant la réalisation d'un fond d'œil et d'une échographie transfontanellaire.

3.2.1 Le diagnostic sérologique néonatal

Les examens sérologiques mettent en évidence des anticorps(Ig) spécifiques synthétisés par le nouveau-né. Les IgG passant le placenta ne sont donc pas un marqueur d'infection congénitale. Les IgM et IgA ne franchissent pas le placenta, leur présence chez le nouveau-né signe l'affection.

Dans le sang du cordon, leur présence n'est pas spécifique à cause d'une possible contamination par du sang maternel. Il est préférable de les rechercher dans le sang périphérique juste avant le départ de la maternité [87]. Les techniques enzyme linked immuno sorbent assay (Elisa) sont les plus utilisées.

La détection d'IgM et d'IgA, à 3 jours de vie, a une sensibilité allant de 56 % en cas d'infection maternelle précoce à 78 % en cas d'infection tardive. La spécificité de cette association, d'environ 100 %, n'est pratiquement pas influencée par la date de contamination maternelle. Les contaminations des derniers jours de grossesse donnent souvent des résultats faussement négatifs, la réponse immunitaire n'ayant pas eu le temps de se produire.

Dans cette situation, l'enfant est contrôlé dans les semaines qui suivent la naissance. Le western blot comparatif mère/enfant est fondé sur la mise en évidence d'anticorps de classe G et M néo synthétisés par l'enfant.

Les sérums de la mère et de l'enfant sont déposés en parallèle sur deux bandes de nitrocellulose sur lesquelles des antigènes parasitaires sont disposés en fonction de leur poids moléculaire. Après révélation, la présence de bandes IgG, uniquement chez l'enfant, ou de bandes d'intensité plus forte est en faveur de la maladie. Pour les IgM, la présence de bandes spécifiques chez l'enfant est suffisante. Ces tests sont sensibles mais parfois de lecture difficile.

L'association du western blot à une détection d'IgM augmente la sensibilité du diagnostic périnatal [88].

Un test explorant l'immunité cellulaire et adapté au diagnostic néonatal est en phase d'évaluation [89].

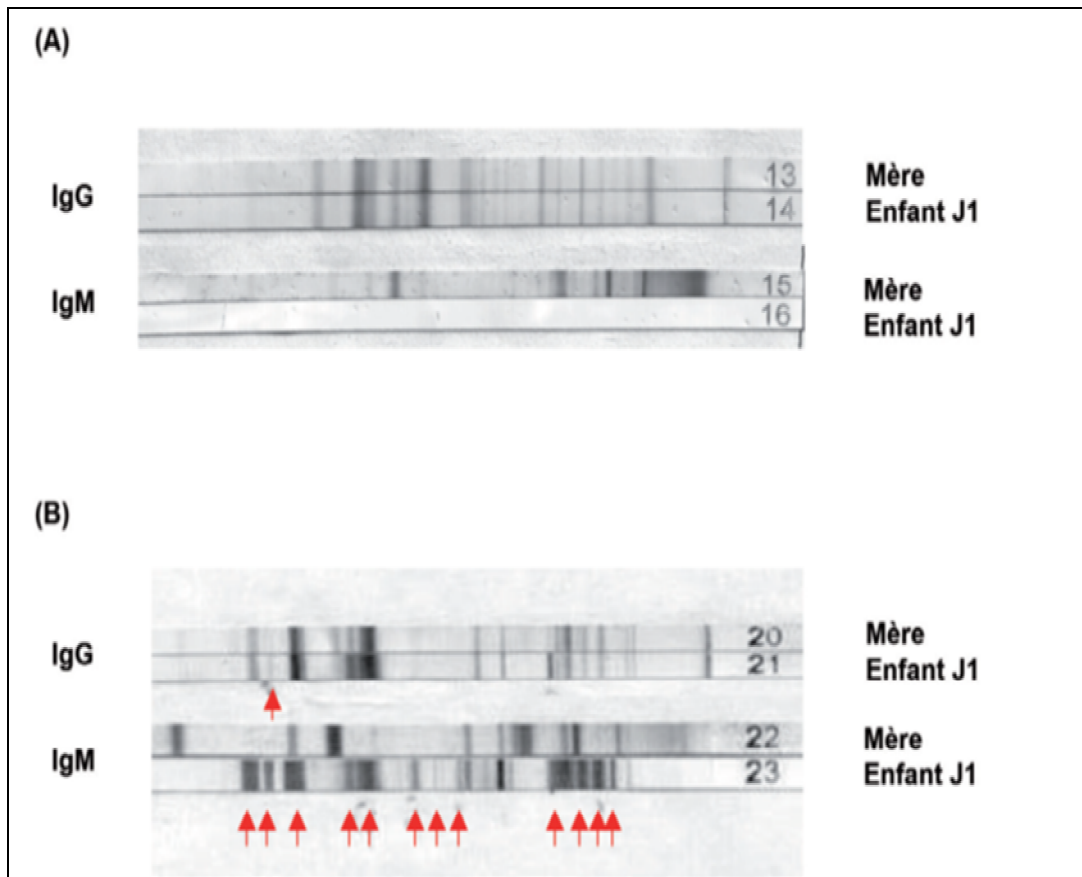



Figure 19 Profils immunologiques comparés IgG et IgM mere/enfant par western blot [28]

(A) Enfant non infecté, (B) Enfant infecté, () Anticorps néo-synthétisés.

3.2.2 Le diagnostic parasitologique néonatal

Le diagnostic parasitologique mettra en évidence le parasite chez le nouveau-né. L'inoculation à la souris est une technique plus lourde nécessitant de 50 à 100 g de tissu et dont le résultat est obtenu en 4 semaines. Sa sensibilité est de 67 % [90], mais elle présente l'avantage d'isoler la souche.

Le traitement de la mère peut induire des faux négatifs. La recherche de parasite dans le sang périphérique de l'enfant a donné des résultats prometteurs dans certains cas particuliers : contamination maternelle tardive, symptomatologie clinique chez l'enfant [91].

3.2.3 Le diagnostic moléculaire néonatal

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

La découverte du parasite dans le liquide amniotique prélevé à l'accouchement et/ou le sang de l'enfant (cordon ou sang périphérique) par PCR affirme la toxoplasmose congénitale [91-93]. Elle permet dans certains cas un diagnostic plus précoce que la sérologie.

La découverte du parasite dans le placenta ne permet pas de conclure définitivement à une toxoplasmose congénitale, en raison de cas documentés de « placentite isolée » (sans transmission du parasite au fœtus), cependant, c'est un argument à prendre en compte [90].

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

3.3 Diagnostic postnatal

Le diagnostic postnatal repose principalement sur la surveillance sérologique de l'enfant et est indispensable chez un enfant à risque de toxoplasmose congénitale avec un DPN et un DNN négatifs ou non faits.

En cas de DPN ou DNN positif, le diagnostic postnatal est essentiellement clinique en particulier ophtalmologique (dépistage de lésions oculaires tardives). Une surveillance hématologique (numération formule sanguine) est réalisée au début du traitement, 15 jours après puis tous les mois.

3.3.1 Diagnostic entre la naissance et 3 mois de vie

Au cours de cette période, le diagnostic biologique de toxoplasmose congénitale peut être affirmé de plusieurs façons.

La demi-vie d'élimination des IgM et IgA spécifiques étant très courte (5 à 7 jours), la persistance ou la présence isolée ou concomitante de l'un de ces isotypes au-delà de quelques jours de vie permet d'affirmer la toxoplasmose congénitale.

La technique utilisée doit être validée pour les sangs de cordon et de nouveau-né ; la méthode la plus sensible dans cette indication est l'immunocapture-agglutination, plus connue sous son acronyme anglais, ISAgA, pour Immunosorbent agglutination Assay.

La sensibilité de cette recherche est au mieux de 65 à 70 % [23]. Ces isotypes sont le plus souvent détectés en cas de séroconversion maternelle tardive au cours de la grossesse (dernier trimestre) ; la sensibilité de cette recherche est beaucoup plus faible en cas de séroconversion au cours des deux

premiers trimestres de la grossesse ou si la mère a été traitée par pyriméthamine et sulfamides.

Le diagnostic peut être également acquis par le profil immunologique comparé, de l'enfant avec lui-même à la naissance ou avec le sérum de sa mère à l'accouchement.

En western blot, il est réalisable pour les IgG jusqu'à l'âge de 3 mois, et seulement jusqu'à 1 mois pour les IgM, délais au-delà desquels l'interprétation peut être perturbée par la présence possible de bandes non spécifiques. En ELIFA, il est utilisé sans délai particulier.

L'association des méthodes de diagnostic anténatal, néo-natal et postnatal permet l'acquisition du diagnostic dans près de 95 % des cas au cours des deux premiers mois de vie de l'enfant (bilan des cas de toxoplasmose congénitale de 2007 à 2012, données du CNR toxoplasmose) [94].

3.3.2 Diagnostic au-delà de 3 mois de vie

En l'absence d'infection congénitale, le taux des IgG maternelles transmis diminue au moins de moitié tous les 2 ou 3 mois. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale sera acquis par la non-inflexion de la courbe des IgG, la clairance progressive des anticorps maternels transmis étant compensée par la synthèse des anticorps propres de l'enfant.

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

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

TROISIEME PARTIE :
Traitement des toxoplasmoses
congénitales



1. Traitement des toxoplasmoses congénitales

1.1 Molécules actives sur le toxoplasme

Les médicaments reconnus actifs contre la toxoplasmose sont en nombre limité. Ces molécules se regroupent en :

- ✓ **Macrolides**
- ✓ **Anti-foliques**
- ✓ **Anti-foliniques**

Le médicament actif idéal sur *Toxoplasma gondii* devrait répondre à un certain nombre de critères [54] :

- parasiticide in vivo et in vitro, ou du moins parasitostatique ;
- actif sur les formes végétatives, tachyzoïtes en état de multiplication intracellulaire, et sur les formes intrakystiques ou bradyzoïtes quiescents ;
- diffusible dans les différents tissus riches en formes parasitaires, particulièrement le cerveau, les yeux et le placenta ;
- ni toxique, ni tératogène

En pratique, aucune molécule ne répond à tous ces critères.

Ces médicaments sont actifs sur les **tachyzoïtes** mais **sans effet sur les kystes** [95].

1.1.1 Macrolides et les molécules apparentées

Ces antibiotiques sont actifs sur *T. gondii* mais leur effet est uniquement parasitostatique et ne s'observe qu'à des concentrations élevées. Or, aussi bien

chez l'adulte que chez le fœtus, ces concentrations ne sont atteintes que dans certains tissus, comme le foie, le poumon mais pas dans le cerveau ou l'œil, ce qui limite considérablement leur intérêt dans le traitement des formes graves de toxoplasmose.

Par contre, les macrolides se concentrent bien dans le placenta et pourraient permettre de réduire la transmission materno-foetale du parasite.

a) Les macrolides vrais

La **spiramycine** utilisée depuis plus de 30 ans relève d'un mode d'action imprécis évoquant toutefois une action sur les ribosomes [96, 97]. C'est le principal macrolide, utilisé dans le traitement de la toxoplasmose acquise et en cours de grossesse. Son effet parasitostatique, ne s'observe qu'à concentration élevée.

Elle est active sur les formes végétatives et inactive sur les formes kystiques. Elle n'a pas d'action in vitro sur les toxoplasmes, ce qui laisse à penser que c'est un de ses métabolites produit in vivo qui est efficace.

Bien toléré avec peu d'effets indésirables, elle n'est ni embryotoxique, ni tératogène, ni mutagène.

La spiramycine peut prévenir l'infection du fœtus, mais elle ne permet pas de le traiter si celui-ci est déjà infecté. Administré précocement à la femme enceinte, elle réduit de 50 à 60% le risque de contamination fœtale.

Les nouveaux macrolides (roxithromycine, azithromycine, clarithromycine) se caractérisent par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) très basses, une demi-vie longue, une certaine diffusion méningée et des concentrations

sériques, tissulaires et macrophagiques nettement plus élevées que la spiramycine [98].

b) Les macrolides apparentés

Apparentés aux macrolides, Les **kétolides**, la **clindamycine** (famille des lincosamides) et en particulier la clindamycine (Dalacine®), ont un effet inhibiteur puissant sur *Toxoplasma gondii*.

Elle se caractérise par une bonne diffusion et une bonne concentration intracellulaire. Essentiellement utilisé dans les cas de toxoplasmose oculaire à révélation tardive, la clindamycine a une bonne synergie d'action avec la pyriméthamine.

Sa principale complication est la colite pseudomembraneuse réversible à l'arrêt du traitement.

1.1.2 Antifoliques

Représentés par **les sulfamides**, ils inhibent la **déhydrofolate synthétase**, enzyme intervenant dans la synthèse d'acide folique [96]. De nombreux sulfamides sont actifs sur *Toxoplasma gondii*, leur choix est surtout orienté par leur pharmacocinétique :

- Les sulfamides d'action rapide (sulfadiazine ou Adiazine®) sont les plus rapidement actifs et les plus utilisés, malgré la nécessité de plusieurs prises quotidiennes (demi-vie brève).
- Les sulfamides semi-retard permettent l'espacement des prises, le cotrimoxazole est une association du sulfaméthoxazole avec le triméthoprime (Bactrimt) dont l'activité est réelle, mais discutée.

- Les sulfamides retard offrent un confort de prescription hebdomadaire ou bimensuelle, intéressant pour les prophylaxies. La sulfadoxine est synergique avec la pyriméthamine et souligne l'intérêt du Fansidar® qui demeure l'association commercialisée la plus connue.

Les sulfamides ont une excellente diffusion tissulaire placentaire et méningée. En revanche leurs effets indésirables ne sont pas négligeables.

Bien que rares, les réactions d'hypersensibilité aux sulfamides peuvent être graves. Elles consistent notamment en des réactions cutanées engageant le pronostic vital, telles que l'érythème polymorphe (syndrome de Stevens-Johnson) et la nécrose épidermique bulleuse (syndrome de Lyell). Cet effet secondaire, bien qu'exceptionnel, fait partie des raisons pour lesquelles certaines équipes n'utilisent pas de sulfamide retard (sulfadoxine) [54] .

D'autres réactions sont moins rares, imposant une surveillance biologique : granulopénie, agranulocytose, anémie aplasique, purpura thrombopénique et hépatite toxique. Occasionnellement, on observe une hémolyse chez les porteurs d'un déficit en G6PD (glucose 6 phosphate déshydrogénase). On observe parfois des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des céphalées.

Les données cliniques en nombre limité n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtal bien que les études effectuées chez l'animal aient mis en évidence un effet tératogène (fentes palatines).

Ce qui impose une surveillance clinique de la numération sanguine et l'administration systématique d'acide folique.

Précautions spécifiques liées à la sulfadiazine

Sa solubilité urinaire est plus faible que celle de nombreux autres sulfamides. Il faut maintenir une diurèse importante pour prévenir la précipitation de cristaux. On conseillera aux patients adultes de boire 1,0-1,5 L d'eau alcaline par jour [54].

Ils sont fréquemment associés à un inhibiteur de la DHF (di hydro folate) réductase multipliant ainsi l'activité par 6. Cet effet synergique s'explique du fait que les deux molécules agissent en deux points différents du métabolisme de l'acide folique.

1.1.3 Antifoliniques

Ils agissent par inhibition de la déhydrofolate réductase. La pyriméthamine (Malocidet®) est un antipaludéen de synthèse, caractérisée par une diffusion tissulaire, placentaire et méningée, une bonne concentration cellulaire et une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides. Sa demi-vie est longue.

Toutefois, elle peut provoquer des incidents hématologiques du fait de son action sur la myélogénèse avec anémie, agranulocytose, thrombopénie ce qui nécessite une surveillance hebdomadaire de la NFS [95]. L'intolérance cutanée, moins fréquente que celle des sulfamides, impose l'arrêt de sa prescription.

On a signalé d'autre part la possibilité d'une myocardite ou d'une pigmentation cutanée. Ces signes sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement.

Enfin, la possibilité d'un risque tératogène en interdit l'utilisation chez la femme enceinte avant la 7^{ième} semaine. Par contre, cette molécule peut être utilisée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres [54].

L'administration d'acide folinique pour prévenir ces effets secondaires, bien que parfois controversée, est systématiquement coprescrite.

1.1.4 Autres médicaments

L'**atovaquone** est la seule molécule active sur les tachyzoïtes et les kystes de *T. gondii*. Malgré cette caractéristique remarquable qui pourrait permettre d'envisager une complète éradication du parasite, l'utilisation de ce médicament reste très limitée par sa mauvaise biodisponibilité.

Plusieurs autres molécules, dont certains antibiotiques (quinolones, cyclines), sont actives in vitro ou in vivo sur *T. gondii*, mais ne sont pas utilisées dans le traitement de la toxoplasmose humaine.

Récemment, la découverte de l'apicoplaste chez *T. gondii* et de ses voies métaboliques originales a ouvert de nouvelles voies de recherche pharmacologique mais aucune des nouvelles molécules actives sur ces voies métaboliques n'a encore franchi le cap des études expérimentales [95].

1.2 Traitement

Une fois la séroconversion maternelle diagnostiquée, il existe schématiquement deux types de traitement. Le traitement considéré comme préventif du passage transplacentaire du parasite et le traitement considéré comme curatif une fois le diagnostic d'infection fœtale posé.

1.2.1 Traitement in utéro

La découverte d'une primo-infection ou séroconversion toxoplasmique chez une femme enceinte doit faire craindre la possibilité de survenue d'une infection fœtale. La gravité de la toxoplasmose congénitale est variable, et essentiellement liée à la date de survenue de l'infection par rapport à l'âge gestationnel.

1.2.1.1 Contamination avant la 32^{ième} semaine d'aménorrhée

Lorsque l'infection maternelle a lieu pendant les deux premiers trimestres, un traitement par spiramycine (Rovamycine® 9 M UI ou 3g/j en 3 prises en per os) est débuté immédiatement en attendant la réalisation d'une amniocentèse à partir de 18 semaines d'aménorrhée (SA) et au moins 4 semaines après la date estimée de l'infection maternelle.

Le traitement par spiramycine (purement parasitostatique) est institué pour diminuer le risque de transmission transplacentaire du parasite. En effet, il s'agit d'une molécule qui se concentre 4 à 6 fois plus dans le placenta que dans le sérum. Elle réduirait de plus de 50 % le risque de transmission materno-fœtale. Le traitement doit être établi sans délai, du fait de la physiopathologie de l'infection. Il existe un temps de latence plus ou moins long entre la contamination maternelle et celle du placenta et ensuite l'éventuel passage du parasite chez le fœtus.

L'échographie de morphologie fœtale doit être réalisée rapidement puis une fois par mois jusqu'à l'accouchement.

En cas **PCR négative** la spiramycine est poursuivie conjointement à une surveillance échographique mensuelle jusqu'à l'accouchement pour prévenir un éventuel passage transplacentaire tardif du parasite. Étant donné le potentiel tératogène de la pyriméthamine, ce médicament ne peut être utilisé pendant le dernier trimestre de la grossesse.

En cas par une **PCR positive** sur le liquide amniotique, l'attitude dépend d'une évaluation pronostique qui tient compte de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle, de l'apparition de signes échographiques, de la charge parasitaire dans le liquide amniotique pour les infections avant 20 semaines, et éventuellement d'une IRM.

Si l'échographie est normale mais que les résultats de l'amniocentèse sont positifs il faut arrêter la Rovamycine® et traiter, en continu, jusqu'à l'accouchement selon l'un des deux protocoles suivants [99] :

- pyriméthamine (Malocide®) : 1 comprimé à 50 mg/jour
- sulfadiazine (Adiazine®) : 6 comprimés à 500 mg/jour en trois prises
- et acide folinique (Léderfoline®) 25 mg : 2 comprimés tous les 7 jours.

Ou

- pyriméthamine et sulfadoxine (Fansidar®) : 1 comprimé/20kg tous les 10 jours
- et acide folinique (Léderfoline®) 25mg: 2 comprimés tous les 7 jours

Du fait des effets secondaires, une surveillance à plusieurs niveaux est préconisée pendant le traitement :

- contrôle de la NFS avant la première prise puis tous les 15 jours (risque d'agranulocytose).
- surveillance échographique jusqu'à l'accouchement.
- Patient sous Malocide® et Adiazine® le risque de microcalcifications rénales impose de provoquer une diurèse alcaline abondante
- faire un contrôle de la protéinurie tous les 15 jours.

L'interruption médicale de grossesse sera discutée, surtout en cas de séroconversion précoce (premier trimestre).

Si des anomalies fœtales sont observées à l'échographie avec signes échographiques évocateurs tels que calcifications intracérébrales ou surtout dilatation des ventricules cérébraux alors le pronostic est très péjoratif, une interruption médicale de grossesse est envisagée [100]. La plupart des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal accepte les demandes d'interruption médicale de grossesse en cas d'infection avérée (PCR positive dans le liquide amniotique).

1.2.1.2 Contamination après la 32^{ème} semaine d'aménorrhée

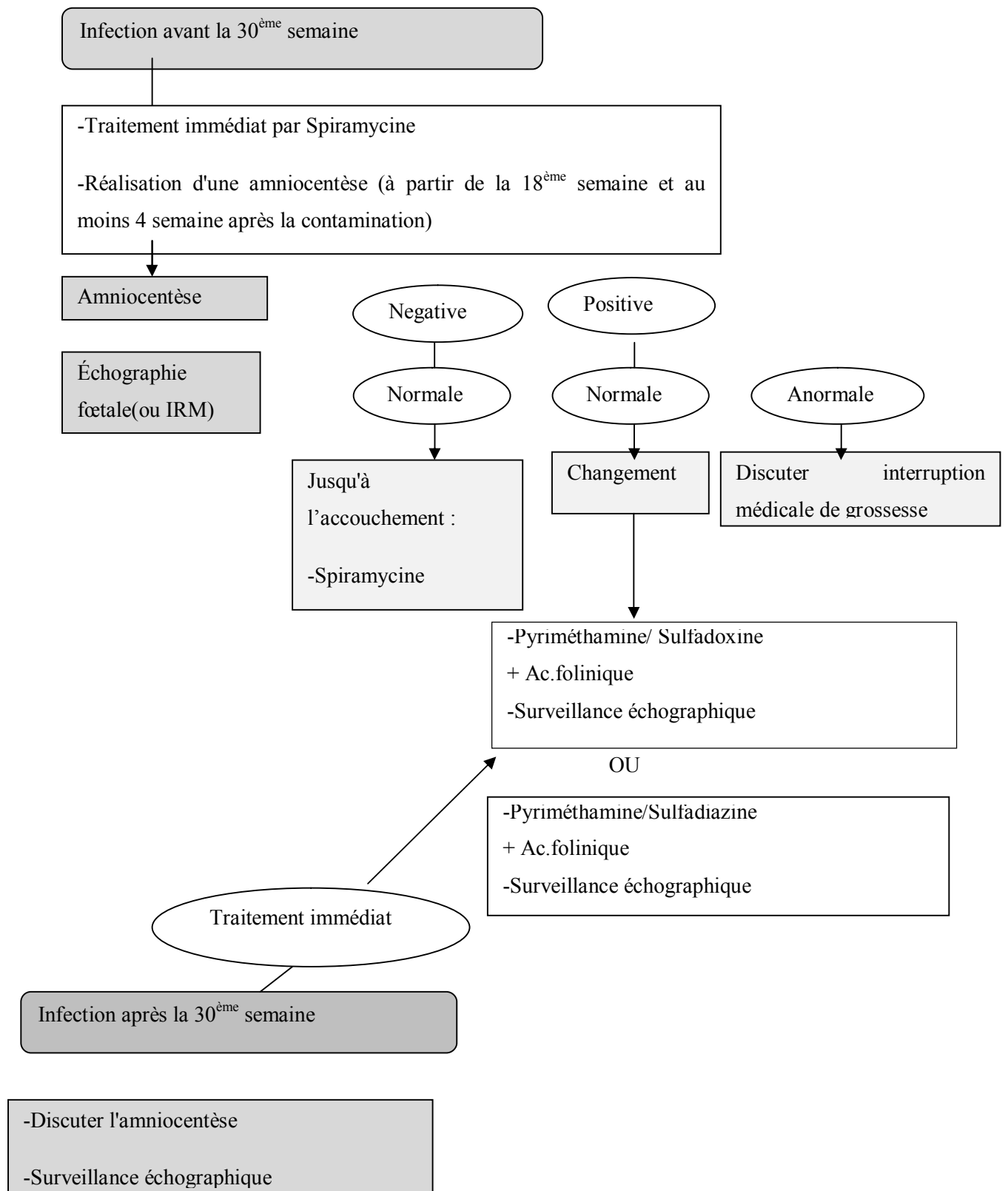
Au troisième trimestre, le risque de passage transplacentaire est élevé, la question de pratiquer ou non une recherche d'ADN parasitaire dans le liquide amniotique peut être posée.

Si la PCR est positive sur le liquide amniotique, elle signe l'infection fœtale et rend licite la prescription d'un traitement parasiticide qui, bien que partiellement curatif, pourrait limiter les séquelles fœtales. Ce traitement (cite ci-

dessus) repose sur l'association de pyriméthamine et d'un sulfamide (sulfadiazine ou sulfadoxine) avec prescription d'acide folinique pour limiter les effets secondaires hématologiques. Une surveillance de la numération formule sanguine sera réalisée au début du traitement, puis toutes les 2 ou 3 semaines.

Si la PCR est négative sur le liquide amniotique, il y a une forte probabilité d'absence d'infection fœtale au moment du prélèvement. Toutefois, un DPN négatif n'excluant pas la possibilité d'une toxoplasmose congénitale ; il est conseillé de poursuivre le traitement par **spiramycine** et la surveillance échographique, et de proposer les diagnostics néo et post-natals chez l'enfant. Ces faux négatifs du DPN pourraient s'expliquer par l'absence du parasite dans le liquide amniotique au moment de l'amniocentèse (transmission du parasite de la mère au fœtus postérieure à la date de l'amniocentèse en raison du délai de transfert placentaire ou absence de circulation du parasite dans le LA) ou bien par une charge parasitaire dans le LA (liquide amniotique) inférieure au seuil de détection de la méthode utilisé [82].

Tableau 4 Prise en charge d'une séroconversion au cours de la grossesse [25]



1.2.2 Traitement post natal

1.2.2.1 Infection congénitale non prouvée à la naissance

Les nouveau-nés pour lesquels il n'existe pas d'arguments en faveur d'une infection ne sont pas traités. En effet, lorsque le diagnostic anténatal est négatif ou n'a pas été réalisé, que l'examen clinique, l'échographie transfontanellaire, l'examen ophtalmique sont normaux et que le bilan biologique néonatal est négatif, l'abstention thérapeutique est la règle. La prescription systématique de spiramycine a été abandonnée.

Des examens sérologiques sont ensuite répétés mensuellement durant la première année pour suivre le taux d'IgG transmises par la mère.

En effet les IgG antitoxoplasmique synthétisées par la mère sont transmises passivement au fœtus. Les IgG maternelles persistent chez l'enfant pendant les 6 à 9 premiers mois de vie.

Donc seule la disparition des IgG spécifiques transmises est le critère permettant d'écarter définitivement le diagnostic de toxoplasmose congénitale. La poursuite de la surveillance clinique, ophtalmologique et biologique au-delà d'un an est alors inutile.

Au contraire, la persistance des IgG à 1 an, signe l'atteinte fœtale. Ces IgG sont celles synthétisées par l'enfant et non celles de la mère. De la même façon, tout rebond sérologique avant l'âge de 9 mois doit être considéré comme une infection congénitale tardive. Ces toxoplasmoses seront traitées comme des formes latentes.

1.2.2.2 Infection congénitale prouvée à la naissance

Celle-ci est certaine en cas de diagnostic prénatal positif et/ou de diagnostic néonatal positif et/ou de persistance des IgG après l'âge de 1 an.

Le traitement post-natal a pour finalité de réduire la fréquence et la sévérité des séquelles à long terme. L'administration de pyriméthamine/sulfamide et de folinate de calcium est le traitement de référence.

1) Malocide® (pyriméthamine) : 1mg/kg/jour en 1 prise pendant 2 mois puis 0.5mg/kg/jour

Adiazine® (sulfadiazine) : 100 mg/kg/jour en 2 prises

Léderfoline® (folinate de calcium = acide folinique) : 50 mg ou 2 x 25 mg tous les 7 jours.

2) Fansidar® (pyriméthamine 1,25 mg/kg tous les 10 jours + sulfadoxine 25 mg/kg tous les 10 jours)

Léderfoline® : 50 mg ou 2 x 25 mg tous les 7 jours

Surveillance pendant le traitement

- NFS/ 15 jours durant 2 mois puis/ mois. Le traitement est arrêté si : Hb <9g/dl et/ ou Polynucléaires <1000/mm³ et/ ou Plaquettes <100000.

- Examen clinique tous les deux mois.

- Examen ophtalmologique/ 3 mois en fonction des lésions oculaires, jusqu'à l'âge de 18 ans.

- Sérologies de la toxoplasmose : 6 semaines, 6 mois, 9 mois, 12 mois et 2 mois après arrêt du traitement.

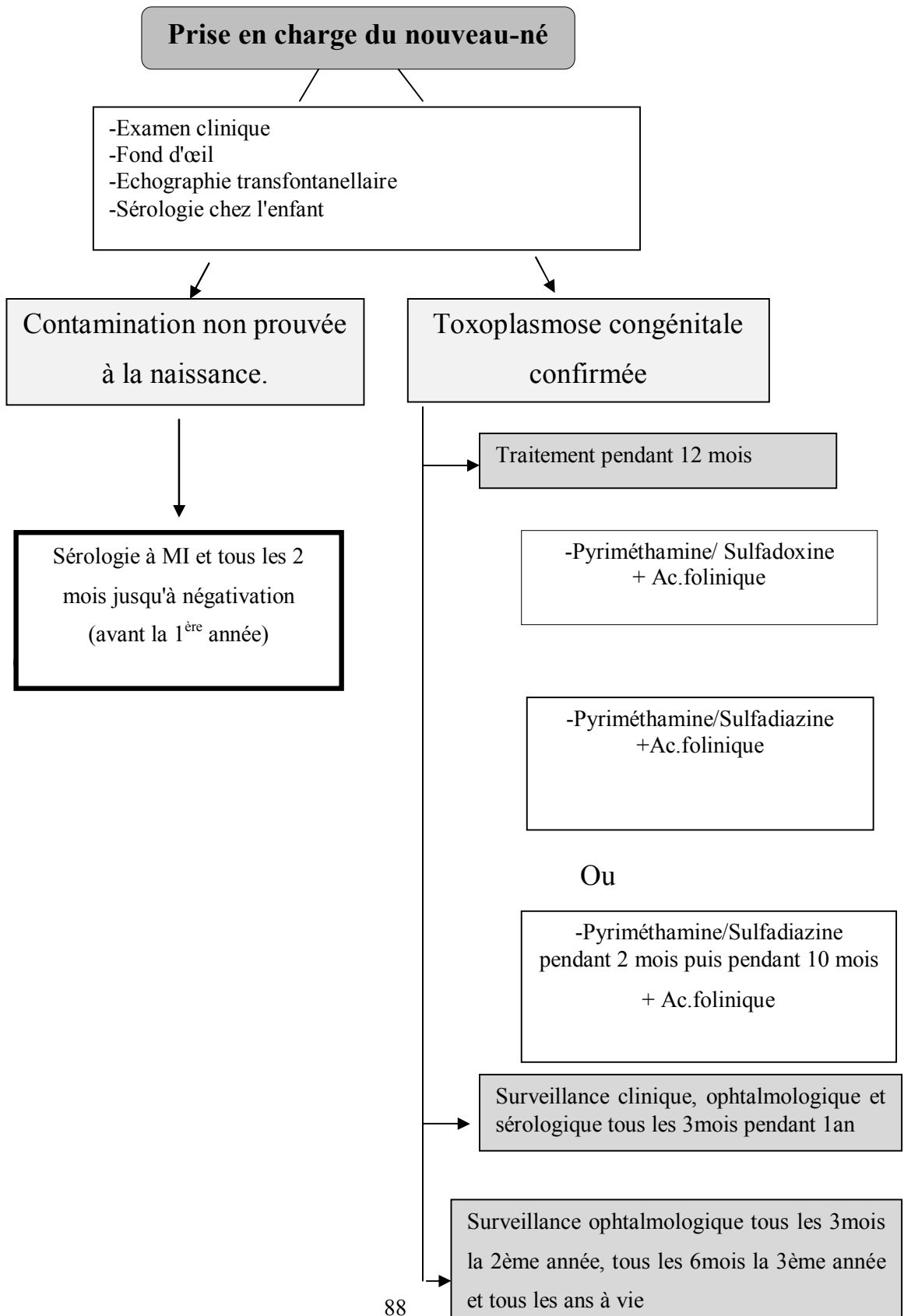
Après l'arrêt du traitement :

Il convient de poursuivre la surveillance clinique, ophtalmologique et sérologique tous les 3 mois pendant la deuxième année, tous les 6 mois pendant la troisième année puis tous les ans, à vie.

En cas de « rebond » sérologique, un rythme de surveillance trimestrielle de la sérologie et du fond d'œil est repris.

Un traitement de trois mois est alors proposé en cas de mise en évidence de lésions actives ou de récurrences à l'examen du fond d'œil.

Tableau 5 Prise en charge du nouveau-né [25]



2. Prophylaxies

L'infection congénitale peut être prévenue par des interventions à un certain nombre d'étapes dans la progression de la maladie, elle commence avant et se poursuit pendant et après la grossesse .

2.1 Prévention primaire

La prévention primaire a pour objectif d'éviter la contamination chez les femmes enceintes non immunes et pourrait être réalisée à l'aide de programmes d'éducation sanitaire. Elle s'appuie sur la connaissance des facteurs de risque spécifiques de l'infection et porte essentiellement sur la diffusion des recommandations concernant la manipulation d'aliments contaminés, la cuisson des viandes, la cohabitation avec un chat, le jardinage et toute autre activité en relation avec l'environnement [101].

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 (AFSSA, 2005) [102]. Il n'est donc absolument pas nécessaire de se séparer de son animal durant cette période, comme beaucoup de personnes semblent encore penser [38].

Il convient simplement de nettoyer les bacs à litière tous les jours (en effet, étant donné que les oocystes sporulent en 48h, le changement de la litière toutes les 24h permet une protection optimale) et de se protéger avec des gants, lors du nettoyage ou encore mieux de confier ce nettoyage à quelqu'un d'autre. Il faut aussi éviter d'entrer en contact avec des chats dont les habitudes alimentaires ne sont pas connues.

On peut les regrouper en différentes rubriques [103] :

- ❖ Hygiène alimentaire
- ❖ Hygiène corporelle
- ❖ Précautions vis-à-vis des chats
- ❖ Précautions concernant le mode de vie et les activités.

Ces conseils ne sont pas tous validés, comme ceux recommandant de pratiquer une sérologie à son chat ou de ne pas boire d'eau contaminée par *T. gondii*, et ne semblent pas réalistes. Les précautions de bases consistent à :

- Manger la viande bien cuite (mouton, bœuf, veau, porc, cheval, gibier) (cuisson à 65°C au moins dans toute l'épaisseur de la viande).
- Ne pas « goûter » la viande avant qu'elle ne soit cuite.
- Eviter le steak tartare, les grillades et la fondue bourguignonne.
- Congeler la viande à -20° Celsius pendant deux jours avant de la manger saignante.
- Ne pas manger de charcuterie crue, fumée ou salée.
- Ne pas gober d'œufs crus.
- Ne pas consommer de lait non pasteurisé (en particulier de chèvre).
- Laver abondamment les fruits et les légumes destinés à être mangés crus.
- Enlever la terre des aliments et des fruits avant de les manger.
- Ne pas porter la main à la bouche ou au visage (ne pas fumer) pendant que l'on manipule de la viande crue,

➤ Utiliser des gants pendant que l'on s'occupe de la litière de son chat ou que l'on manipule un objet potentiellement souillé par les selles de son chat.

➤ Laver les instruments de cuisine, les éviers et les plans de travail qui ont été en contact avec de la viande crue ou tout aliment susceptible d'avoir été en contact avec de la viande crue.

➤ Utiliser des assiettes séparées pour la viande crue et pour les aliments cuits.

➤ Se laver les mains avec de l'eau et du savon avant les repas, avant de se toucher la bouche ou les yeux et après avoir manipulé de la viande crue, de la terre (ou des objets souillés par de la terre), des fleurs coupées ou la litière d'un chat.

➤ Déterminer le statut sérologique de son chat.

➤ Changer sa litière tous les jours et laver la caisse avec de l'eau bouillante.

➤ Eviter de s'occuper de la litière soi-même, à tout le moins porter des gants pour le faire.

➤ Ne pas entreposer la litière du chat dans la cuisine.

➤ Eviter tout contact avec du matériel qui a pu être en contact avec les matières fécales d'un chat.

➤ Mettre des gants pour travailler la terre susceptible d'avoir été contaminée par des excréments de chat.

➤ Couvrir les bacs à sable pour en empêcher l'accès aux chats.

➤ Ne nourrir son chat qu'avec des produits cuits ou des conserves.

- L'empêcher de sortir seul et de chasser.
- Lui attacher une clochette autour du cou pour effrayer ses proies potentielles.
- Ne pas ramener chez soi un chat qui a pu se nourrir de viande crue.
- Ne pas adopter de chats errants ni de chatons.
- Lutter contre les mouches et les cafards.
- Eviter les voyages dans des zones de transmission importante.
- Ne pas boire de l'eau contaminée par *T. gondii*.

2.2 Prévention secondaire

La prévention secondaire vise à dépister la primo-infection maternelle dans le but d'intervenir afin de réduire la transmission ou diminuer la sévérité de l'infection. En l'absence d'un vaccin efficace et considérant les limites des campagnes d'éducation, l'intérêt pour la prévention secondaire est à considérer.

Elle repose essentiellement sur le dépistage sérologique, puisque les signes cliniques de l'infection sont rares et peu spécifiques. La mise en évidence d'une séroconversion maternelle justifierait la mise en route d'un traitement antiparasitaire. Ce traitement est indiqué afin de réduire le risque de transmission materno-fœtale, ainsi que la sévérité des séquelles de l'infection chez le fœtus.

En revanche, toute patiente immunocompétente, immunisée antérieurement à la grossesse, ne fait pas l'objet d'une surveillance sérologique particulière.

2.3 Prévention tertiaire

La prévention tertiaire repose sur le dépistage des toxoplasmoses congénitales grâce au diagnostic prénatal, néonatal et postnatal.

Elle consiste en la prise en charge rapide des nouveau-nés infectés afin de réduire la sévérité et les séquelles à long terme, chez l'enfant, par l'administration d'un traitement postnatal. Les enfants infectés sont traités, dès la certitude diagnostique, pendant 12 à 24 mois selon les équipes.

CONCLUSION



La toxoplasmose est une parasitose le plus souvent bénigne chez le sujet immunocompétent. Cependant, une primo-infection toxoplasmique maternelle pendant la grossesse peut s'avérer très dangereuse pour l'enfant à naître.

Le sérodiagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte est une étape essentielle dans la prévention de la toxoplasmose congénitale car, à partir des conclusions de l'analyse sérologique, découle toute la conduite à tenir ultérieurement pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale.

Le biologiste est souvent confronté à des difficultés d'interprétation dans le sérodiagnostic de la toxoplasmose, notamment lors de la surveillance chez la femme enceinte et notamment dans le cas où il y a présence des IgG et des IgM. Il faut donc dater l'infection par des tests complémentaires.

Bien que la sensibilité de la sérologie soit très élevée, elle n'est pas parfaite et il existe donc des faux négatifs. Les techniques actuelles (PCR et ELISA) jointes aux techniques classiques parasitologiques et sérologiques permettent le diagnostic.

Ainsi afin d'y pallier aux différents problèmes que posent le diagnostic et les différents risques pour le fœtus, il faut sensibiliser les femmes sur les moyens de prévention à savoir les conseils et mesures hygiéno-diététiques sans oublier le suivi sérologique et aussi le bilan prénuptial.

RESUME



RESUME

Titre : Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénital

Auteur : Abdoul-aziz **DJIBO IDE**

Directeur de thèse : Pr **Zohra LEMKHENTE**

Mots clés : Diagnostic-Biologie – congénital -Toxoplasmose –Femme enceinte.

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

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

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale repose en premier sur le dépistage de la séroconversion chez la femme enceinte et ensuite sa confirmation par un diagnostic prénatal, néonatal et /ou post natal.

La sérologie représente l'outil de base du diagnostic et du suivi de la toxoplasmose chez la femme enceinte. Bien que les techniques sérologiques aient progressées ces dernières années, des problèmes d'interprétations de la sérologie persistent, il faut, donc interpréter les résultats avec prudence.

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

SUMMARY

Title : Biological diagnosis of congenital toxoplasmosis

Author : Abdoul-Aziz DJIBO IDE

Thesis advisor : Pr Zohra LEMKHENTE

Key words : Diagnostic-Biology-Toxoplasmosis-Pregnant-woman

Toxoplasmosis is a widely spread zoonosis, caused by a protozoan, *Toxoplasma gondii*. Contamination is as a result of ingesting food or water contaminated by sporulated oocytes, ingesting cysts present in poorly cooked or raw meat, and vertically, by transplacental route.

Toxoplasmosis is an infection that affects many people, usually benign in its classical form in an immunocompetent subject, but can be dangerous in case of fetal attack, during primary infection in a pregnant woman. Fetal prognosis is directly linked to the date of maternal infection in relation to the age of pregnancy prénatal, néonatal et /ou post natal.

The biological diagnosis of congenital toxoplasmosis is based firstly on the screening for seroconversion in the pregnant woman, and then its confirmation by prenatal, neonatal and / or postnatal diagnosis.

Serology is the basic tool for the diagnosis and monitoring of toxoplasmosis in pregnant women. Although serological techniques have progressed these past years, problems of interpretation persist; the results must therefore be interpreted with caution.

The study of the kinetics of the different isotypes (mainly IgG and IgM) by conventional techniques does not allow precise determination of time of maternal infection. This requires the use of complementary techniques.

ملخص

العنوان: التشخيص البيولوجي لداء المقوسات الخلقي.

الكاتب: عبد العزيز دجيبو أدى

المؤطر: الأستاذة الزهرة لمخنت

الكلمات الأساسية: التشخيص، بيولوجيا، خلقي، داء المقوسات، المرأة الحامل

داء المقوسات هو مرض ينتقل من الحيوانات المصابة إلى البشر على نطاق واسع في العالم، وينتج عن الإصابة بطفيلي أحادي الخلية يسمى *المقوسات الغوندية*. وتتم العدوى بهذا المرض نتيجة تناول الأغذية أو المياه الملوثة ببيضات هذا الطفيلي، أو من خلال تناول الأكياس النسيجية الموجودة في اللحوم غير المطبوخة جيدا أو النيئة أو من المرأة الحامل إلى جنينها عن طريق المشيمة.

داء المقوسات هو تعفن يمكن أن يصل إلى العديد من الأفراد، وهو غالبا ما يكون هينا عند الأفراد قويي المناعة، ولكن يمكن أن يعطي نتائج خطيرة إذا ما انتقل إلى الجنين خلال العدوى الأولية عند المرأة الحامل. التشخيص عند الجنين يرتبط مباشرة بتوقيت العدوى عند الأم مقارنة مع مدة الحمل.

التشخيص البيولوجي لداء المقوسات الخلقي يعتمد أولا على البحث عن الانقلاب المصلي عند المرأة الحامل ثم تأكيده عن طريق التشخيص قبل الولادة، عند حديثي الولادة و/أو بعد الولادة.

علم الأمصال يمثل أساس تشخيص ومراقبة داء المقوسات عند المرأة الحامل. على الرغم من أن التقنيات المصلية قد حققت تقدما في السنوات الأخيرة، لا تزال هناك مشاكل في تفسير نتائج التشخيص بالأمصال، لذا يجب تفسيرها بحذر.

حتى الآن لا تسمح دراسة حركية مختلف أضداد المقوسات (أساسا ج و م) بتحديد تاريخ إصابة الأم من خلال التقنيات التقليدية مما يستدعي استخدام التقنيات التكميلية.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] Dubey, J., D. Lindsay, and C. Speer, *Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts*. Clinical microbiology reviews, 1998. **11**(2): p. 267-299.
- [2] Nicole, C. and L. Manceaux, *Sur une infection corps de Leishman (ou organisms voisins) du gondii: on an infection by Leishman bodies in the gondii*. Compt rend acad de sc, 1908. **147**: p. 763-766.
- [3] Janků, J., *Die Pathogenese und Pathologische Anatomie des sogenannten angeborenen Koloboms des gelben Fleckes im normal großen sowie im mikrophthalmischen auge mit Parasitenbefund in der Netzhaut*. Česk Parasitol, 1959. **6**: p. 9-57.
- [4] Rispaïl, P., *Les «protistes» parasites ou opportunistes en pathologie humaine, animale et végétale: Le point sur la systématique actuelle*. Revue Francaise des Laboratoires, 2002. **2002**(347): p. 27-41.
- [5] Dumètre, A., et al., *Toxoplasma gondii infection in sheep from Haute-Vienne, France: seroprevalence and isolate genotyping by microsatellite analysis*. Veterinary parasitology, 2006. **142**(3): p. 376-379.
- [6] Divoux, E., et al., *Mise au point sur le traitement de la cryptosporidiose: intérêt du nitazoxanide*. Journal de Pharmacie Clinique, 2006. **25**(4): p. 197-205.
- [7] Fortier, B. and J. Dubremetz, *Structure et biologie de Toxoplasma gondii*. Médecine et maladies infectieuses, 1993. **23**: p. 148-153.

- [8] Beugnet, F. and G. Bourdoiseau, *Coccidiose toxoplasmique du chat et toxoplasmose*. EMC-Vétérinaire, 2005. **2**(2): p. 63-73.
- [9] Gidel, R. and A. Provost. *Isolement de Toxoplasma gondii chez des Ixodidés du genre Amblyomma naturellement infectés*. in *ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR*. 1965. MASSON EDITEUR 120 BLVD SAINT-GERMAIN, 75280 PARIS 06, FRANCE.
- [10] Carruthers, V.B. and L. Sibley, *Sequential protein secretion from three distinct organelles of Toxoplasma gondii accompanies invasion of human fibroblasts*. European journal of cell biology, 1997. **73**(2): p. 114-123.
- [11] Tomavo, S., *The differential expression of multiple isoenzyme forms during stage conversion of Toxoplasma gondii: an adaptive developmental strategy*. International journal for parasitology, 2001. **31**(10): p. 1023-1031.
- [12] Speer, C. and J. Dubey, *Ultrastructure of early stages of infections in mice fed Toxoplasma gondii oocysts*. Parasitology, 1998. **116**(01): p. 35-42.
- [13] Magali, T.C.B., *LISTERIOSE ET TOXOPLASMOSE: DEUX MALADIES «A RISQUE» POUR LA FEMME ENCEINTE*. 2002.
- [14] Bessières, M.-H., et al., *Toxoplasmose et grossesse*. Revue francophone des laboratoires, 2008. **2008**(402): p. 39-50.

- [15] Dardé, M., B. Bouteille, and M. Pestre-Alexandre, *Isoenzyme analysis of 35 Toxoplasma gondii isolates and the biological and epidemiological implications*. The Journal of parasitology, 1992: p. 786-794.
- [16] Bradley, P.J. and L.D. Sibley, *Rhoptries: an arsenal of secreted virulence factors*. Current opinion in microbiology, 2007. **10**(6): p. 582-587.
- [17] Hunter, C.A. and L.D. Sibley, *Modulation of innate immunity by Toxoplasma gondii virulence effectors*. Nature Reviews Microbiology, 2012. **10**(11): p. 766-778.
- [18] Dubey, J., *Advances in the life cycle of Toxoplasma gondii*. International journal for parasitology, 1998. **28**(7): p. 1019-1024.
- [19] Cook, A., et al., *Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study* Commentary: *Congenital toxoplasmosis—further thought for food*. Bmj, 2000. **321**(7254): p. 142-147.
- [20] Montoya, J. and O. Liesenfeld, *Toxoplasmosis Lancet 363, 1965–1976*. CrossRef| PubMed| CAS| Web of Science® Times Cited, 2004. **807**.
- [21] Prabhakar, P., et al., *Seroprevalence of toxoplasma gondii, rubella virus, cytomegalovirus herpes simplex virus (TORCH) and syphilis in Jamaican pregnant women*. The West Indian medical journal, 1991. **40**(4): p. 166-169.

- [22] El Mansouri, B., et al., *[Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women in Rabat, Morocco]*. Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990), 2007. **100**(4): p. 289-290.
- [23] Berger, F., et al., *Toxoplasmosis among pregnant women in France: risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003*. Revue d'epidemiologie et de sante publique, 2009. **57**(4): p. 241-248.
- [24] AMBROISE-THOMAS, P., et al., *La prévention de la toxoplasmose congénitale en France. Evaluation des risques. Résultats et perspectives du dépistage anténatal et du suivi du nouveau-né*. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 2001. **185**(4): p. 665-688.
- [25] Fadoi, E. and *THESE : LA SERO-SURVEILLANCE DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE* 2015.
- [26] Robert-Gangneux, F., et al., *Congenital toxoplasmosis after a preconceptional or periconceptional maternal infection*. The Pediatric infectious disease journal, 2009. **28**(7): p. 660-661.
- [27] MATHA EL., *THESE : La séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte a la maternité Soussi de rabat;2008*. 2008.
- [28] Weidner, J.M., et al., *Migratory activation of parasitized dendritic cells by the*. 2016.
- [29] Carne, B., et al., *Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana*. Journal of Clinical Microbiology, 2002. **40**(11): p. 4037-4044.

- [30] Elbez-Rubinstein, A., et al., *Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review*. Journal of Infectious Diseases, 2009. **199**(2): p. 280-285.
- [31] Maubon, D., et al., *What are the respective host and parasite contributions to toxoplasmosis?* Trends in parasitology, 2008. **24**(7): p. 299-303.
- [32] Montoya, J.G., et al., *Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center*. Clinical infectious diseases, 2001. **33**(5): p. 629-640.
- [33] AGNAOU, R., *Évaluation des Performances diagnostiques du Kit SERION ELISA dans le diagnostic sérologique de la Toxoplasmose*. 2012.
- [34] Pfaff, A., et al., *Cellular and molecular physiopathology of congenital toxoplasmosis: the dual role of IFN- γ* . Parasitology, 2007. **134**(13): p. 1895-1902.
- [35] McLeod, R. and M. Dowel, *Basic immunology: the fetus and the newborn*, in *Congenital toxoplasmosis*. 2000, Springer. p. 37-68.
- [36] Delhaes, L., et al., *Severe congenital toxoplasmosis due to a Toxoplasma gondii strain with an atypical genotype: case report and review*. Prenatal diagnosis, 2010. **30**(9): p. 902-905.

- [37] Pappas, G., N. Roussos, and M.E. Falagas, *Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis*. International journal for parasitology, 2009. **39**(12): p. 1385-1394.
- [38] Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), L.t., 2014.
- [39] Bultel, C. and F. Derouin, *pidémiologique*. 2006.
- [40] Berthélémy, S., *Toxoplasmose et grossesse*. Actualités Pharmaceutiques, 2014. **53**(541): p. 43-45.
- [41] Cochereau-Massin, I., et al., *Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome*. Ophthalmology, 1991. **98**(9): p. 1348-1355.
- [42] Pomeroy, C., et al., *Cytomegalovirus-induced reactivation of Toxoplasma gondii pneumonia in mice: lung lymphocyte phenotypes and suppressor function*. Journal of Infectious Diseases, 1992. **166**(3): p. 677-681.
- [43] Daffos, F., et al., *Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis*. New England Journal of Medicine, 1988. **318**(5): p. 271-275.
- [44] Garcia-Méric, P., et al., *Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France: données actuelles*. La Presse Médicale, 2010. **39**(5): p. 530-538.

- [45] Berrebi, A., C. Assouline, and M. Rolland, *Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale*. 2000: Doin.
- [46] Dubey, J.P., *The history of Toxoplasma gondii--the first 100 years*. J Eukaryot Microbiol, 2008. **55**(6): p. 467-75.
- [47] Desmots, G. and L. Cousin, *Sur la technique de l'épreuve de lyse des toxoplasmes*. Semaine des Hôpitaux de Paris, 1955. **31**: p. 193-198.
- [48] Goldman, M., *Staining toxoplasma gondii with fluorescein-labelled antibody. II. A new serologic test for antibodies to Toxoplasma based upon inhibition of specific staining*. J Exp Med, 1957. **105**(6): p. 557-73.
- [49] Fulton, J. and J. Turk, *Direct agglutination test for Toxoplasma gondii*. The Lancet, 1959. **274**(7111): p. 1068-1069.
- [50] Couzineau, P., et al., *Le séro-diagnostic de la toxoplasmose par agglutination directe*. Nouv Presse Med, 1973. **2**(23): p. 1604-1606.
- [51] EL Bouhali Lamya EL., *THESE TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE UNIVERSITE DE LORAIN* 2012
- [52] N°35, S.a.l., *La toxoplasmose chez l'homme diagnostic, prevention et traitement*.
- [53] GolvanYJ, A.-T.P., *Les Nouvelles Techniques en Parasitologie*. Médecine-Sciences Flammarion, 1990.
- [54] Davenel, S., et al., *La toxoplasmose congénitale en France en 2009*. Journal de Pharmacie Clinique, 2010. **29**(1): p. 5-30.

- [55] A.PRIET, *Thèse Apport de la PCR en temps réel dans le diagnostic anténatal de la toxoplasmose*. 2003.
- [56] Lu, B., et al., *Toxoplasma gondii: expression pattern and detection of infection using full-length recombinant P35 antigen*. *Exp Parasitol*, 2006. **113**(2): p. 83-90.
- [57] Klein, J.O. and S.M. Marcy, *Bacterial sepsis and meningitis*. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 2001. **4**: p. 835-90.
- [58] Bessières, M.-H., et al., *Les difficultés d'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006. **2006**(383): p. 43-49.
- [59] Hoogstoël, C. and O. Morin, *Intérêt et limite de la détermination de l'avidité des immunoglobulines G dans le diagnostic de toxoplasmose maternelle*. *Revue Française des Laboratoires*, 2000. **2000**(319): p. 53-57.
- [60] Robert-Gangneux, F., et al., *Performance of a Western blot assay to compare mother and newborn anti-Toxoplasma antibodies for the early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999. **18**(9): p. 648-54.
- [61] Stroehle, A., et al., *Performance of a Western immunoblot assay to detect specific anti-Toxoplasma gondii IgG antibodies in human saliva*. *J Parasitol*, 2005. **91**(3): p. 561-3.

- [62] Villard, O., et al., *Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(8): p. 3537-41.
- [63] Robert-Gangneux, F., et al., *Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases*. Journal of clinical microbiology, 1999. **37**(9): p. 2893-2898.
- [64] Cazenave, J., et al., *Contribution of a new PCR assay to the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis*. Prenatal diagnosis, 1992. **12**(2): p. 119-127.
- [65] Thalib, L., et al., *Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2005. **112**(5): p. 567-574.
- [66] Maubon, D., et al., *Apport de la PCR quantitative dans le diagnostic de la toxoplasmose: la voie de la standardisation?* Pathologie Biologie, 2007. **55**(6): p. 304-311.
- [67] Romand, S., et al., *Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with Toxoplasma gondii*. American journal of obstetrics and gynecology, 2004. **190**(3): p. 797-802.
- [68] Kasper, D.C., et al., *Quantitative real-time polymerase chain reaction for the accurate detection of Toxoplasma gondii in amniotic fluid*. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2009. **63**(1): p. 10-15.

- [69] Desmouts, G., Y. Naot, and J. Remington, *Immunoglobulin M-immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired Toxoplasma infections*. Journal of Clinical Microbiology, 1981. **14**(5): p. 486-491.
- [70] Derouin, F., M. Mazon, and Y. Garin, *Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of Toxoplasma gondii*. Journal of clinical microbiology, 1987. **25**(9): p. 1597-1600.
- [71] Jenum, P., et al., *Prevalence of Toxoplasma gondii specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway*. Epidemiology and infection, 1998. **120**(01): p. 87-92.
- [72] Bessieres, M., et al., *Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis*. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, 2009. **104**(2): p. 389-392.
- [73] El Kamouni, Y., et al., *Dépistage sérologique et datation de la toxoplasmose maternelle*. Les cahiers du Médecin, 2009. **127**: p. 13-18.
- [74] Bamba, S., et al., *Analyse sérologique de la toxoplasmose pergravidique: évaluation des risques et perspectives du dépistage prénatal au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso au Burkina Faso*. The Pan African Medical Journal, 2012. **12**.

- [75] Wong, S., et al., *Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis*. Journal of clinical microbiology, 1993. **31**(11): p. 2952-2959.
- [76] Villard, O., et al., *le réseau du Centre National de Référence de la Toxoplasmose. 2011*. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en, 2010: p. 1-7.
- [77] Wirden, M., et al., [*Significance of post-partum diagnosis of congenital toxoplasmosis primary maternal infection at the end of the pregnancy*]. Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction, 1999. **28**(6): p. 566-567.
- [78] Liesenfeld, O., et al., *False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test*. Journal of clinical microbiology, 1997. **35**(1): p. 174-178.
- [79] Villard, O., et al., *Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépisage*. Feuillet Biol., 2011. **52**: p. 1-7.
- [80] Villena, I., et al., *Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system*. Euro Surveill, 2010. **15**(25): p. 19600.
- [81] Gavinet, M., et al., *Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy*. Journal of clinical microbiology, 1997. **35**(5): p. 1276-1277.

- [82] Yera, H., et al., *New description of Toxoplasma gondii genotypes from French Polynesia*. *Acta tropica*, 2014. **134**: p. 10-12.
- [83] Pinard, J.A., N.S. Leslie, and P.J. Irvine, *CEU Maternal Serologic Screening for Toxoplasmosis*. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 2003. **48**(5): p. 308-316.
- [84] Rorman, E., et al., *Congenital toxoplasmosis—prenatal aspects of Toxoplasma gondii infection*. *Reproductive toxicology*, 2006. **21**(4): p. 458-472.
- [85] Gonçalo, T.S., *Prevenção da toxoplasmose congénita em Portugal*. 2012.
- [86] Kieffer, F., et al., *Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2008. **27**(1): p. 27-32.
- [87] Rabilloud, M., M. Wallon, and F. Peyron, *In utero and at birth diagnosis of congenital toxoplasmosis: use of likelihood ratios for clinical management*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2010. **29**(5): p. 421-425.
- [88] Dupont, D.T., et al., *Usefulness of Western blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2003. **22**(2): p. 122-125.

- [89] Chapey, E., et al., *Diagnosis of congenital toxoplasmosis by using a whole-blood gamma interferon release assay*. Journal of clinical microbiology, 2010. **48**(1): p. 41-45.
- [90] Robert-Gangneux, F., et al., *Clinical relevance of placenta examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis*. The Pediatric infectious disease journal, 2010. **29**(1): p. 33-38.
- [91] Sterkers, Y., et al., *Diagnosis of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction on neonatal peripheral blood*. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2011. **71**(2): p. 174-176.
- [92] Delhaes, L., et al., *Contribution of molecular diagnosis to congenital toxoplasmosis*. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2013. **76**(2): p. 244-247.
- [93] Filisetti, D., et al., *Contribution of Neonatal Amniotic Fluid Testing to Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis*. Journal of clinical microbiology, 2015. **53**(5): p. 1719-1721.
- [94] toxoplasmoxe, C.N.d.R.d.l. *Rapport annuel d'activités 2013 Du Centre National de Référence de la Toxoplasmoxe 2013*; Available from: : <http://cnrttoxoplasmoxe.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2013/09/RAPPORTCNR-Toxoplasmoxe-2012.pdf>.
- [95] A.T.é.d.c.e.é.d.r.l.à. and p. Rapport du groupe de travail Toxoplasma Gondii de l'AFSSA., *Toxoplasmoxe : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentatio Rapport du groupe de travail Toxoplasma Gondii 2005*.

- [96] Van Voorhis, W.C., *Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections*. Drugs, 1990. **40**(2): p. 176-202.
- [97] Couvreur, J., *Le problème de la toxoplasmose congénitale: l'évolution sur quatre décennies*. La Presse médicale, 1999. **28**(14): p. 753-757.
- [98] Derouin, F. and C. Chastang, *In vitro effects of folate inhibitors on Toxoplasma gondii*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1989. **33**(10): p. 1753-1759.
- [99] Hohlfeld, P., et al., *Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment*. The Journal of pediatrics, 1989. **115**(5): p. 765-769.
- [100] Robert-Gnansia, E., *Toxoplasmose congénitale*. 2004, Encyclopédie Orphanet. Juin.
- [101] Baril, L., et al., *Facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en 1995 (France)*. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 1996. **16**: p. 73-5.
- [102] AFSSA, et al., *Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation 2005*.
- [103] HAS (Haute Autorité Sanitaire), *Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse*. octobre 2009

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 10

سنة: 2017

التشخيص البيولوجي لداء المقوسات الخلقي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: عبد العزيز دجيبو إيد

المزاد في: 01 يونيو 1992 بدوسو (النيجر)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التشخيص – بيولوجيا – خلقي – داء المقوسات – المرأة الحامل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعيدة طلال

مشرف

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: زهرة لمخنت

أستاذة في علم الطفيليات

أعضاء

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: مراد بوشريك

أستاذ في علم الطفيليات