



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 029/18

TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE (A PROPOS DE 202 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/02/2018

PAR

Mlle. EL BOUCHIKHI SARA

Née le 19 Mai 1993 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Toxoplasmose - Grossesse - Toxoplasma gondii - Sérologie

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM
Professeur de Chirurgie Générale

PRÉSIDENT

M. BOUKAIDI LAGHZAOUI OMAR
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique

RAPPORTEUR

M. TARIB ABDELILAH
Professeur de Pharmacologie Clinique

JUGE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	13
GENERALITÉS.....	16
I. Définition de la toxoplasmose.....	17
II. Historique Naturelle de la maladie.....	17
III.DESCRPTION DU PARASITE.....	20
a) Agent pathogène : Toxoplasma gondii.....	20
b) Cycle évolutif.....	30
c) Mode de contamination HUMAINE.....	33
Physiopathologie et Mécanismes Immunitaires de la toxoplasmose.....	37
I. Déroulement d'une infection chez un hôte immunocompétent.....	38
II. Physiopathologie de la toxoplasmose congénitale:	40
MATERIELS ET METHODES.....	44
I. PROBLEMATIQUE :	45
II. BUT DE L'ÉTUDE :	45
III. Présentation de l'étude :	45
IV. Période d'étude :	46
V. Méthodes :	46
a) Critères d' inclusion :	46
b) Critères d'exclusion :	46
c) Recueil des données :	46
RESULTATS.....	52
I. Epidémiologie :	53
A. Les facteurs sociodémographiques :	53
1.L'âge des patientes :	53
2.L'origine des malades :	54
3. Niveau intellectuel :	56
4. Niveau socio-économique :	57
5.L'état de vaccination :	58
B. Facteurs comportementaux :	59

a) Habitudes alimentaires :	59
b) Milieu de vie et de travail :	59
c) Milieu de vie et de travail :	60
II. ATCD	61
A. ATCD personnels :	61
1. ATCD gynéco-obstétriques.....	61
a) Age des ménarches.....	61
b) Age de début d'activité génital :	62
c) Gestité.....	63
d) Parité :	64
e) L'Age Gestationnel :	65
2. ATCD médicaux :	66
3. Antécédents chirurgicaux :	66
B. ATCD Familiaux:	67
III. Tableaux cliniques :	68
1) SIGNES FONCTIONNELS:	68
2) L'EXAMEN CLINIQUE:.....	69
IV. Diagnostic :	72
A. Diagnostic anténatales	72
1. Echographie obstétricale.....	72
2. Examens biologiques :	75
a) Sérologie	75
b) Numération formule sanguine :	80
c) Amniocentèse:	81
B. Diagnostic néonatal et postnatal.....	82
1. Explorations post-natales :	82
2. Bilan Biologique :	82
V. Complications :	83
1) Les Complications au cours de la grossesse :	83

2) Issue de la grossesse :	84
3) Complications post-natales chez le nouveau-né:	85
VI. TRAITEMENT:	86
1. PENDANT LA GROSSESSE:	86
2. APRES LA NAISSANCE:	87
VII. Allaitement :	88
VIII. Contraception :	88
DISCUSSION.....	89
I. Epidémiologie	90
1) Les facteurs sociodémographiques :	90
1. Prévalence :	90
2. Age:.....	92
3. Origine des maladies :	92
4. Niveau socio-économique :	93
5. Niveau intellectuel:	94
6. Parité:.....	95
7. Age gestationnel:.....	96
2) Les facteurs comportementaux :	97
1. Habitudes alimentaires:.....	97
2. Le contact avec les chats :	98
3. Milieu de vie et de travail:.....	99
II. Aspects cliniques de la toxoplasmose.....	100
a) Manifestations cliniques chez la femme enceinte :	100
1. Formes asymptomatiques :	100
2. Formes bénignes :	100
b) Manifestations cliniques chez le fœtus et le nouveau-né :	102
III.Diagnostic	107
A.Diagnostic biologique:	107
1. Diagnostic parasitologique	107

1.1. Examen direct:	107
1.2. Inoculation à la souris.....	108
1.3. Culture cellulaire :.....	108
1.4. Biologie moléculaire : PCR.....	109
2. Diagnostic sérologique	110
2.1. Techniques quantitatives de «première intention»	110
2.1.1. Techniques utilisant un antigène soluble	110
2.1.1.1 ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)	110
2.1.1.2 Hémagglutination passive (indirecte)	111
2.1.1.3 Réaction au latex (agglutination passive)	111
2.1.2 Techniques utilisant des antigènes	112
2.1.2.1 Test de lyse ou Dye test (Test de Sabin et Feldmann)	112
2.1.2.2. Immuno Fluorescence Indirecte (IFI)	113
2.1.2.3. Réaction ISAGA (ImmunoSorbentAgglutination Assay)	113
2.2. Techniques complémentaires:.....	114
2.2.1 ELIFA (Enzyme Linked Immuno Filtration Assay) ou Pic-ELIFA.....	114
2.2.2. Western Blot ou Immunoblot	115
2.2.3. Mesure de l'avidité des IgG:	116
B. Conduite diagnostic de la toxoplasmose.....	118
B.1. Cinétique des anticorps au cours de la primo-infection:.....	118
B.2. Conduite à tenir et interprétation des résultats sérologiques:.....	120
C. Diagnostic de la toxoplasmose congénitale:.....	131
a) Diagnostic anténatal:	131
b) Diagnostic néonatal	138
c) Diagnostic et suivi post-natal	145
IV. Complications:	147
a) Complications au cours de la grossesse:.....	147
b) Complications postnatales :.....	148
V. Traitement	149

A. Molécules thérapeutiques.....	149
1. Macrolides.....	149
1.1.Spiramycine (Rova : Rovamycine®).....	150
1.2.Macrolides de dernière génération	150
1.3.Azithromycine (Zitromax®)	151
1.4. Roxithromycine et Clarithromycine	151
1.5. Clindamycine (Dalacine®).....	151
2. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique	151
2.1.Antifoliques.....	151
2.2. Antifoliniques	153
3. Autres médicaments	157
3.1.Atovaquone (Wellvone®).....	157
3.2.Cyclines et quinolone.....	157
B. Conduite thérapeutique.....	158
B.1. Traitement anténatal	158
B.2. Traitement postnatal:	164
B.2.1. Infection congénitale non prouvée à la naissance	165
B.2.2. Infection congénitale certaine	166
B.3.Surveillance :	168
VI. Prophylaxie :	171
1. Prévention primaire	171
2. Prévention secondaire	173
3. Prévention tertiaire:	174
4. PERSPECTIVES VACCINALES	174
Conclusion	177
Résumé.....	180
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	186

Liste des Figures

Figure 1 : Photographie de *Ctenodactylus gundi* : Rongeur nord-africain chez lequel *Toxoplasma gondii* a été identifié en 1908 par Nicole et Manceaux

Figure 2 : Schéma du tachyzoïte d'après Fortier et Ajana

Figure 3: Photo d'un tachyzoïte de *T.gondii* (X400) d'après Anofel

Figure 4 : Ultrastructure de *T. gondii* (bradyzoïtes), d'après le rapport du groupe de travail de l'AFSAA

Figure 5 : Représentation schématique d'un tachyzoïte (à gauche) et d'un bradyzoïte (à droite) de *T. Gondii* (A) et de la partie antérieure du tachyzoïte : le conoïde (B)

Figure 6 : Oocystes de *T. gondii*.

Figure 7 : Cycle de *Toxoplasma gondii*.

Figure 8 : Mode de contamination Humaine

Figure 9 : Séroprévalence de *T. gondii* dans le monde. Statistiques réalisées principalement à partir de données provenant de femmes enceintes ou de femmes dont l'âge varie entre 15 et 45 ans. D'après

Figure 10 : Lésion toxoplasmique cicatricielle périphérique (Pr Mathis A CHU Toulouse- Rangueil France).

Figure 11 : Toxoplasmose congénitale : enfant avec hydrocéphalie et microphthalmie.

Figure 12 : Toxoplasmose congénitale : nouveau-né avec hépatosplénomégalie.

Figure 13 : atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale (tétrade de Sabin)

Figure 14 : ELIFA IgG Mère-Enfant - Enfant atteint Western Blot ou Immunoblot

Figure 15 : Profil immunologique comparé mère-enfant révélé par immunoblot

Figure 16 : Représentations schématiques de la cinétique des anticorps au cours de l'infection toxoplasmique

Figure 17 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG négatives

Figure 18 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives

Figure 19 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives

Figure 20 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives

Figure 21 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG équivoques.

Figure 22 : Dilatation des ventricules latéraux chez des fœtus atteints de toxoplasmose congénitale.

Figure 23 : Échographie transfontanellaire montrant une lésion hyperéchogène unique.

Figure 24 : Toxoplasmose congénitale, calcification paraventriculaire en tomodensitométrie.

Figure 25 : IRM cérébrale Séquence T1 avec injection (coupe axiale): plusieurs lésions sous corticales bilatérales en hyposignal avec prise de Gadolinium en cocarde, et un important effet de masse et début d'engagement sous factorie

FIGURE 26 : Prise en charge d'une séroconversion au cours de la grossesse

Figure 27 : Prise en charge du nouveau-né

Liste des Graphiques

Graphique 1 : Répartition de la Toxoplasmose selon l'âge

Graphique 2 : Répartition en fonction de l'origine des patientes.

Graphique 3 : Répartition selon l'origine géographique

Graphique 4 : Répartition selon le niveau d'étude

Graphique 5 : Répartition selon le niveau socio-économique

Graphique 6 : Etat de vaccination en pourcentage

Graphique 7 : Répartition selon l'âge des ménarches

Graphique 8 : Répartition selon le niveau d'étude

Graphique 9 : Répartition selon la Gestité

Graphique 10 : Répartition selon la parité

Graphique 11 : Répartition selon l'âge gestationnel

Graphique 12 : Résultats de l'examen gynéco-obstétrical en pourcentage

Graphique 13 : Biométrie à l'échographie

Graphique 14 : Anomalies morphologiques à l'échographie

Graphique 15 : Positivité des IgG en fonction de trimestres

Graphique 16 : Positivité des IgM en fonction des trimestres

Graphique 17 : Résultats du test d'avidité selon les trimestres

Graphique 18 : sérologie Rubéole

Graphique 19 : sérologie CMV

Graphique 20 : sérologie syphilis

Graphique 21 : Taux d'hémoglobine.

Graphique 22 : Taux de leucocytes

Graphique 23 : Taux de plaquettes.

Graphique 24 : Complications au cours de la grossesse

Graphique 25 : complications postnatales en pourcentage%

Graphique 26 : traitement postnatal

Graphique 27 : la prévalence de la toxoplasmose dans différentes régions

Graphique 28 : Répartition en fonction de l'âge gestationnel.

Graphique 29 : Répartition selon la réalisation du test d'avidité dans différentes études

Graphique 30 : répartition selon la positivité des IgG et IgM dans différentes études

Graphique 31 : Anomalies échographiques selon différentes études

Graphique 32 : Positivité de la PCR dans différentes études

Graphique 33 : Complications au cours de la grossesse selon différentes études

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition en fonction des habitudes alimentaires

Tableau 2 : Milieu de vie et de travail en pourcentage

Tableau 3 : Répartition en fonction du contact avec les animaux

Tableau 4 : Répartition en fonction des ATCD médicaux

Tableau 5 : Répartition en fonction des ATCD chirurgicaux

Tableau 6 : Répartition en fonction des ATCD familiaux

Tableau 7 : Différents signes cliniques en pourcentage

Tableau 8 : Répartition des patientes en fonction des résultats de l'examen général

Tableau 9 : Anomalies morphologiques à l'échographie

Tableau 10 : PCR spécifique de toxoplasmose

Tableau 11 : complications au cours de la grossesse en %

Tableau 12 : CAT devant une toxoplasmose avant la fin de la 28ème SA

Tableau 13 : Répartition de l'âge moyen des patientes dans différentes études.

Tableau 14 : Comparaison entre différentes études en termes d'influence de l'origine sur la prévalence toxoplasmique

Tableau 15 : Comparaison du NSE dans différentes études

Tableau 16 : La relation entre le niveau d'étude et la survenue de la toxoplasmique

Tableau 17 : Répartition de la parité dans différentes études

Tableau 18 : Comparatif entre différentes études en termes de consommation de viande mal cuite.

Tableau 19 : Influence du Contact avec le chat sur la séroprévalence toxoplasmique selon différentes études

Tableau 20 : Influence du Contact avec la terre sur la séroprévalence toxoplasmique selon différentes études

Tableau 21 : Signes cliniques pouvant survenir chez la femme enceinte au cours de la toxoplasmose.

Tableau 22 : Schéma de traitement par association continue de sulfadiazine et pyriméthamine pendant douze mois.

Tableau 23 : Schéma de traitement des nouveau-nés par Fansidar®.

Liste des Abréviations

Accht	: Accouchement
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFSSA	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
CIC	: Calcifications Intracrâniennes
CMV	: Cytomegalovirus
CU	: Contraction utérine
DO	: Densité Optique
ELFA	: Enzyme Linked Fluorescent Assay
ELIFA	: Enzyme Linked Immuno Filtration Assay
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ETF	: Echographie Transfontanellaire
FO	: Fond d'Œil
Gsse	: Grossesse
HAP	: Hémagglutination Passive
HU	: hauteur utérine
IA	: Indice de l'avidité
IFI	: Immuno Fluorescence Indirecte
Ig A, E, G, M	: Immunoglobuline A, E, G, M
IMG	: Interruption Médicale de Grossesse
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
ISAGA	: Immuno Sorbent Agglutination Assay
LA	: Liquide Amniotique
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
MEIA	: Microparticulaire Enzyme Immuno Assay
MO	: Moelle Osseuse
NFS	: Numération Formule Sanguine
NNé	: Nouveau-né
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
P30	: Protéine 30
PCR	: Polymérase Chain Reaction
Rova	: Rovamycine
T.gondii	: Toxoplasma gondii
TC	: Toxoplasmose Congénitale
TRT	: Traitement

INTRODUCTION

La toxoplasmose est l'une des affections parasitaires les plus fréquentes dans le monde, sévissant sous toutes les latitudes et susceptible d'infecter toutes les espèces animales à sang chaud y compris l'homme.

C'est une zoonose cosmopolite due à un parasite protozoaire ubiquitaire intracellulaire obligatoire : *Toxoplasma gondii*. Il est probablement le parasite le plus répandu. Ce dernier affecte les humains et les animaux, les félins en l'occurrence, le chat étant son hôte définitif (1) Son cycle biologique est complexe : il compte une reproduction asexuée se déroulant dans divers tissus chez les mammifères et les oiseaux (hôtes intermédiaires) et une reproduction sexuée se déroulant dans l'épithélium digestif chez les chats (hôte définitif) (2-3).

Le toxoplasme existe sous trois formes évolutives différentes :

- les tachyzoïtes (ou trophozoïtes) en sont la forme végétative et sont retrouvés chez l'hôte intermédiaire (l'homme) ; (4)
- les bradyzoïtes sont regroupés à l'intérieur des kystes au stade chronique de l'infection chez l'hôte intermédiaire (l'homme) ; (4)
- les sporozoïtes sont contenus à l'intérieur des oocystes formés dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif (le chat), puis éliminés par ses selles. (4)

Ainsi que la maladie peut se transmettre par différentes voies (1), Elle peut se transmettre par ingestion, inhalation, transplantation d'organe, transfusion sanguine ou transmission transplacentaire. (4)

L'incidence de la toxoplasmose dans la population générale est difficile à évaluer car l'infection est le plus souvent bénigne voir asymptomatique dans l'immense majorité des cas dans sa forme classique du sujet immunocompétent mais pouvant être redoutable chez l'immunodéprimé ou lors d'une toxoplasmose congénital faisant suite à une primo infection de la mère au cours de la grossesse.

Une primo-infection chez la femme enceinte peut entraîner des séquelles cliniques potentiellement sévères et dramatiques en particulier en début de

grossesse, pouvant aller jusqu'à la mort du fœtus. La prévention est donc essentielle et la femme enceinte non immunisée devra respecter des mesures hygiéno-diététiques strictes. (4)

D'autres parts, l'infection peut être sévère chez les immunodéprimés (sida, transplantation ou immunodépression thérapeutique) au cours de la primo-infection ou d'une réactivation locale ou généralisée. (5)

Au cours de la grossesse, le risque de la transmission augmente avec l'âge gestationnel alors que la gravité de l'atteinte fœtale diminue. En effet, en cas de la séroconversion au cours du premier trimestre de la grossesse, le risque de la toxoplasmose congénitale est de 4 à 14 % se traduisant par des atteintes sévères. Ce risque atteint 70 à 80 % au cours du troisième trimestre de gestation mais se traduit en général par des formes infra-cliniques chez le nouveau-né. (6)

Par conséquent, la surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives depuis la déclaration de la grossesse jusqu'à l'accouchement reste l'étape essentielle dans la prévention de la toxoplasmose congénitale dans le but d'établir le statut immunologique, d'identifier les femmes enceintes non immunes pour limiter le risque de contamination (par des mesures d'hygiène alimentaire) et diagnostiquer le plus précocement possible une séroconversion maternelle.

A partir de ces conclusions biologiques, découle toute la conduite à tenir ultérieure, à la fois prénatale et postnatale.

La toxoplasmose reste une réelle problématique de santé publique, et sa prise en charge est un grand défi de plusieurs ordres. D'où l'intérêt d'en établir le diagnostic, le plus tôt possible chez le fœtus ou le nouveau-né, afin de pouvoir traiter l'infection le plus précocement possible et prévenir les séquelles, pouvant apparaître tardivement. Car, malgré une relative standardisation des traitements proposés, l'arsenal médicamenteux a peu évolué et aucun traitement ne peut, actuellement, offrir une efficacité préventive ou curative absolue.

GENERALITÉS

I. Définition de la toxoplasmose

La toxoplasmose est une anthroponose due à un protozoaire *Toxoplasma gondii*, parasite intracellulaire obligatoire appartenant à la classe des sporozoaires, le cycle parasitaire comporte une reproduction sexuée qui s'effectue chez le chat et quelques autres félinés, et une reproduction asexuée, observée chez les homéothermes (mammifères, oiseaux) (7).

C'est une maladie transmissible le plus souvent par des animaux à sang chaud y compris l'être humain.

Dans la très grande majorité des cas, la toxoplasmose est inoffensive, tout au plus responsable d'une banale infection transitoire, mais elle peut représenter une menace importante pour les personnes dont le système immunitaire est déficient et pour le fœtus, lors de la grossesse. Dans le cas des personnes immunodéprimées, et majoritairement celles atteintes du Sida, des formes graves peuvent se présenter notamment la toxoplasmose cérébrale.

II. Historique Naturelle de la maladie

Le *Toxoplasma gondii* a été décrit au début du 20ème siècle, mais ce n'est qu'en 1970 que son cycle biologique complet est connu.

En 1908 : Nicolle et Manceaux, (Institut Pasteur de Tunis) isolent le protozoaire endocellulaire chez un rongeur sauvage, *Stenodactylus gondii* (Figure 1). La même année, Splendore l'isole du lapin au Brésil.(8)

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

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

En 1923 : Junku, ophtalmologiste tchécoslovaque met en évidence *Toxoplasma gondii* sous sa forme kystique dans des lésions rétinienne d'un enfant

hydrocéphale atteint de toxoplasmose congénitale et qui présentait une chorioretinite.(8)

En 1939 : Wolf et Gowen, rapportent le premier cas de toxoplasmose congénitale humaine et Sabin décrit la symptomatologie de toxoplasmose humaine.(8)

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

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

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

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

En 1965 : Desmonts et al, confirment le rôle de la viande insuffisamment cuite dans la contamination humaine.(8)

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

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

En 1970 : Hutchison et Frenkel, prouvent l'importance du chat avec la multiplication sexuée de *Toxoplasma gondii* dans l'intestin grêle de cet animal hôte définitif : le cycle biologique complet du toxoplasme est désormais connu.(8)

En 1972 : Miller et al, Jewell et al et Janitschke et al, confirment définitivement le chat comme hôte définitif et mettent en évidence le rôle possible d'autres félinés dans la transmission du toxoplasme. Et il y a eu le premier isolement de toxoplasmes par cultures cellulaires à partir du sang d'un nouveau-né présentant une toxoplasmose congénitale grave. (9)

En 1982 : le SIDA amène la toxoplasmose au premier rang des maladies

opportunistes avec l'atteinte cérébrale principalement.

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

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

En 1989 : Burg et Call (10), publiait la première application de la Polymerase Chain Reaction (PCR) pour la détection du toxoplasme, en prenant comme matrice le gène B1, et depuis la PCR est proposée dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale.



Figure 1 : Photographie de *Ctenodactylus gundi*.

Rongeur nord-africain chez lequel *Toxoplasma gondii* a été identifié en 1908 par Nicole et Manceaux.(11)

III. DESCRIPTION DU PARASITE

a) Agent pathogène : Toxoplasma gondii

§ Taxonomie

Toxoplasma gondii est un protozoaire intracellulaire obligatoire dont la position systématique la plus admise a été précisée en 1980 par Levine (12)

§ Règne : Animal.

§ Embranchement : Protozoaire (Goldfuss, 1918) ;

§ Phylum : Apicomplexa (Levine, 1970)

§ Classe : Sporozoa (Leuckart, 1879)

§ Sous-classe : Coccidia (Leuckart, 1879)

§ Ordre : Eucoccidiida (Léger et Duboscq, 1910)

§ Sous-ordre : Eimeriina (Léger, 1911) ;

§ Famille : Sarcocystidae

§ Sous-famille : Toxoplasmatinae

§ Genre : Toxoplasma

§ Espèce : gondii.

Le genre Toxoplasma ne contiendrait qu'une seule espèce (13)

§ Morphologie

Toxoplasma gondii est une coccidie à développement intracellulaire obligatoire. Il réalise son développement de chat à chat, d'hôte intermédiaire à hôte intermédiaire ou du chat à un hôte intermédiaire.

Le TG se présente sous trois formes, directement en rapport avec les caractéristiques des cycles parasites (14) :

- Les tachyzoïtes (ou trophozoïtes) en sont la forme végétative et sont retrouvés chez l'hôte intermédiaire (l'homme) ;(15)
- les bradyzoïtes sont regroupés à l'intérieur des kystes au stade chronique de l'infection chez l'hôte intermédiaire (l'homme) ;(15)
- les sporozoïtes sont contenus à l'intérieur des oocystes formés dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif (le chat), puis éliminés par ses selles. (15)

La morphologie du *Toxoplasma gondii* est variable en fonction du stade de développement du parasite, alors que le parasite se présente généralement sous deux formes: les formes isolées et les formes groupées.

Ø Formes isolées:

v Les tachyzoïtes ou les trophozoïtes :

Ce terme provient du mot grec tachus , pour évoquer la rapidité de division dans les cellules qui l'hébergent (16). Forme obligatoirement intracellulaire, elle peut parasiter n'importe quel type de cellule avec une affinité pour le système réticulo-histocytaire (17).

Le tachyzoïte, forme asexuée à multiplication rapide, de 6 à 8 μm de long sur 2 à 4 μm de large, a une forme de croissant avec une extrémité antérieure effilée et l'extrémité postérieure arrondie.

Il pénètre en 15 secondes dans le macrophage par un phénomène actif, différent de la phagocytose.

Ces formes, présentes dans le sang, des liquides biologiques et les tissus, parasites intracellulaires obligatoires, 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.

Elles survivent à 4°C au moins une semaine. (18_19_20)

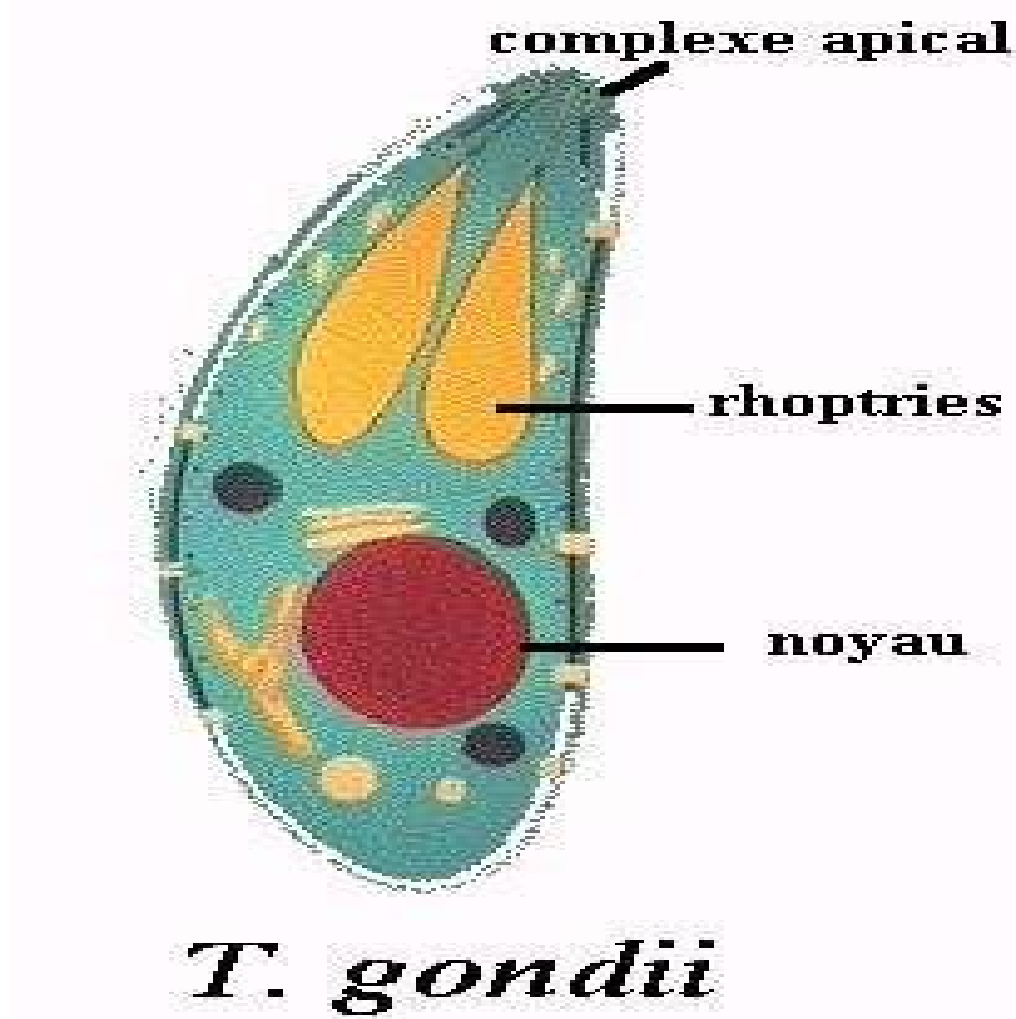


Figure 2 : Schéma du tachyzoïte d'après Fortier et Ajana(13)

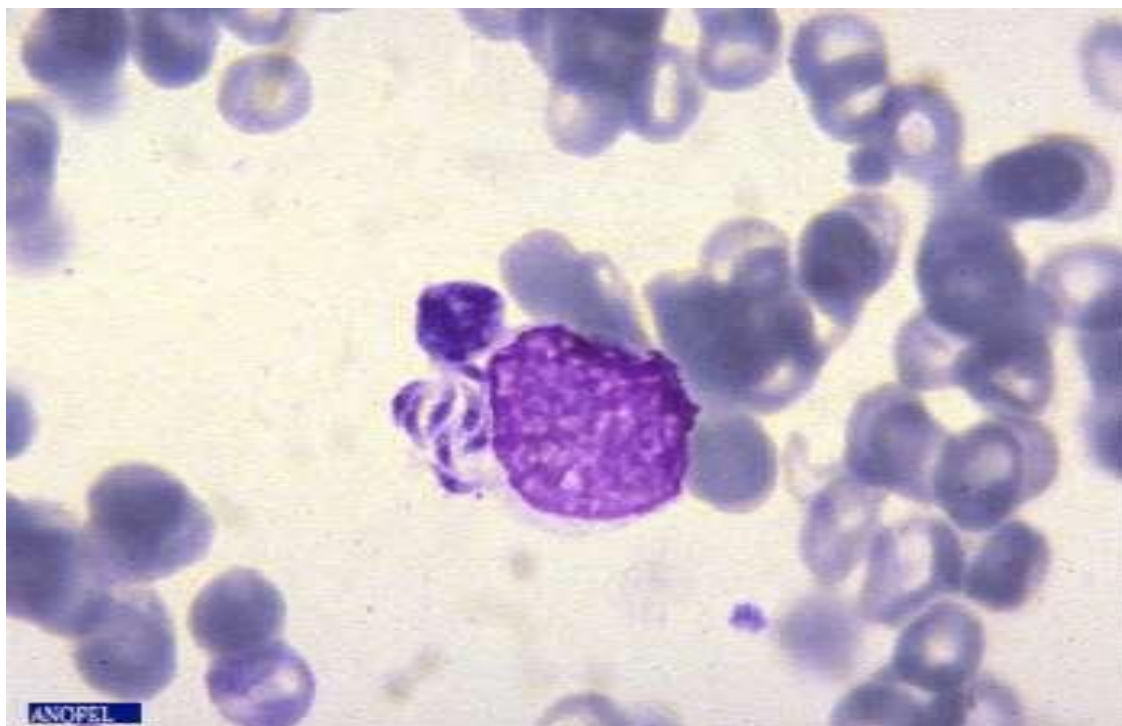


Figure 3 : Photo d'un tachyzoïte de *T. gondii* (X400) d'après Anofel(21)

Ø Formes groupées

v Les bradyzoïtes et les kystes :

- ✚ Le bradyzoïte résulte de la transformation du stade précédent lors de l'évolution de l'infection dans l'organisme (22).
- ✚ C'est une forme intervenant également dans le cycle asexué du parasite, légèrement plus petite que le tachyzoïte, et de structure très proche mais des différences antigéniques et biologiques existent. (18_19_20).
- ✚ Des dizaines à des centaines de bradyzoïtes sont enfermés à l'intérieur d'une structure kystique. 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. Les bradyzoïtes peuvent se transformer à nouveau en tachyzoïtes. (18_19_20);

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. Ce sont des formes de résistance qui ne sont pas affectées par des températures inférieures à 45°C, ni par l'acidité gastrique. Elles survivent plus de 2 mois à 4°C mais sont détruits après une congélation de plusieurs jours à -20° C, par la cuisson à 70°C, par la chaleur 30 min à 55°C, par la salaison dans des conditions bien définies. C'est un des modes de contamination de l'homme par voie orale par ingestion de viande parasitée. (18_19_20)

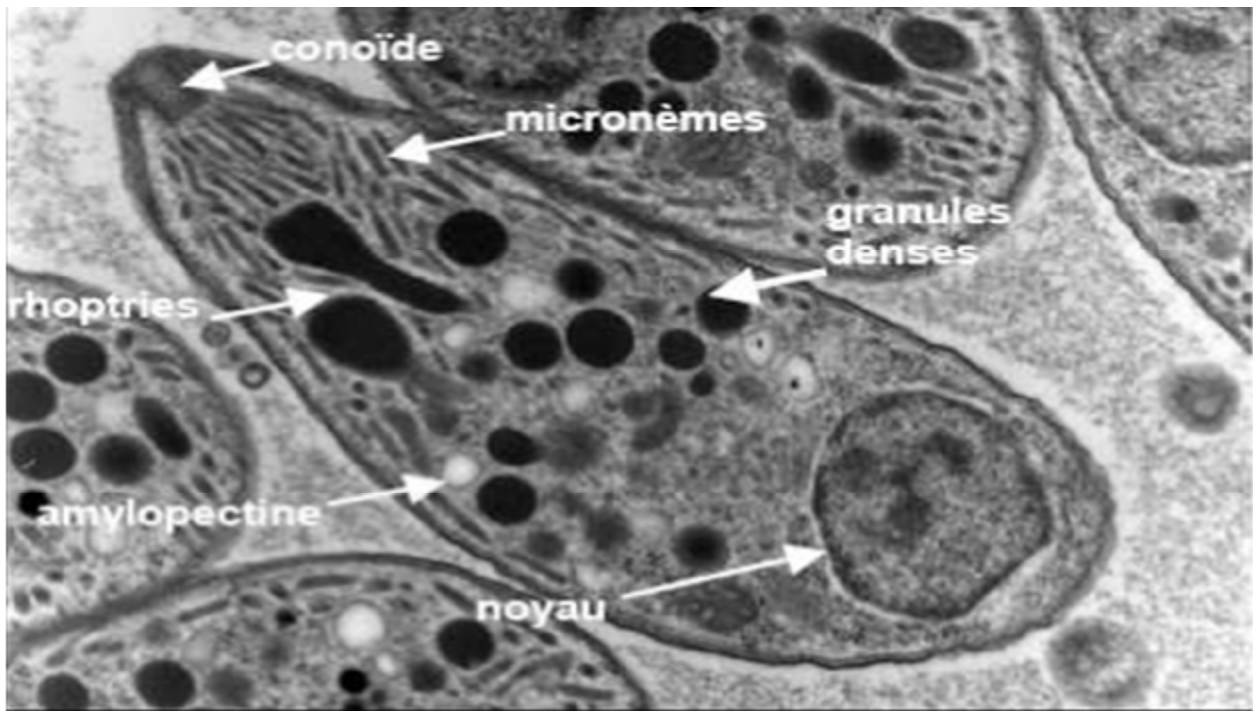


Figure 4 :Ultrastructure de *T. gondii* (bradyzoïtes), d'après le rapport du groupe de travail de l'AFSAA (23)

v Caractères distinctifs entre tachyzoïte et bradyzoïte :

Le tachyzoïte est la forme de multiplication rapide du parasite. Il est observable dans une vacuole parasitophore de la cellule hôte infectée. Cette cellule n'est pas déformée, elle présente un noyau bien net et constitue le pseudo kyste. Le bradyzoïte ou cystozoïte est l'élément qui constitue la forme quiescente de multiplication ralentie au sein d'une cellule hôte déformée. Cette cellule représente le kyste qui est l'élément de résistance du parasite dans l'organisme. Il se distingue par un noyau plus postérieur, une plus grande richesse en grains d'amylopectine et en micronèmes (24).

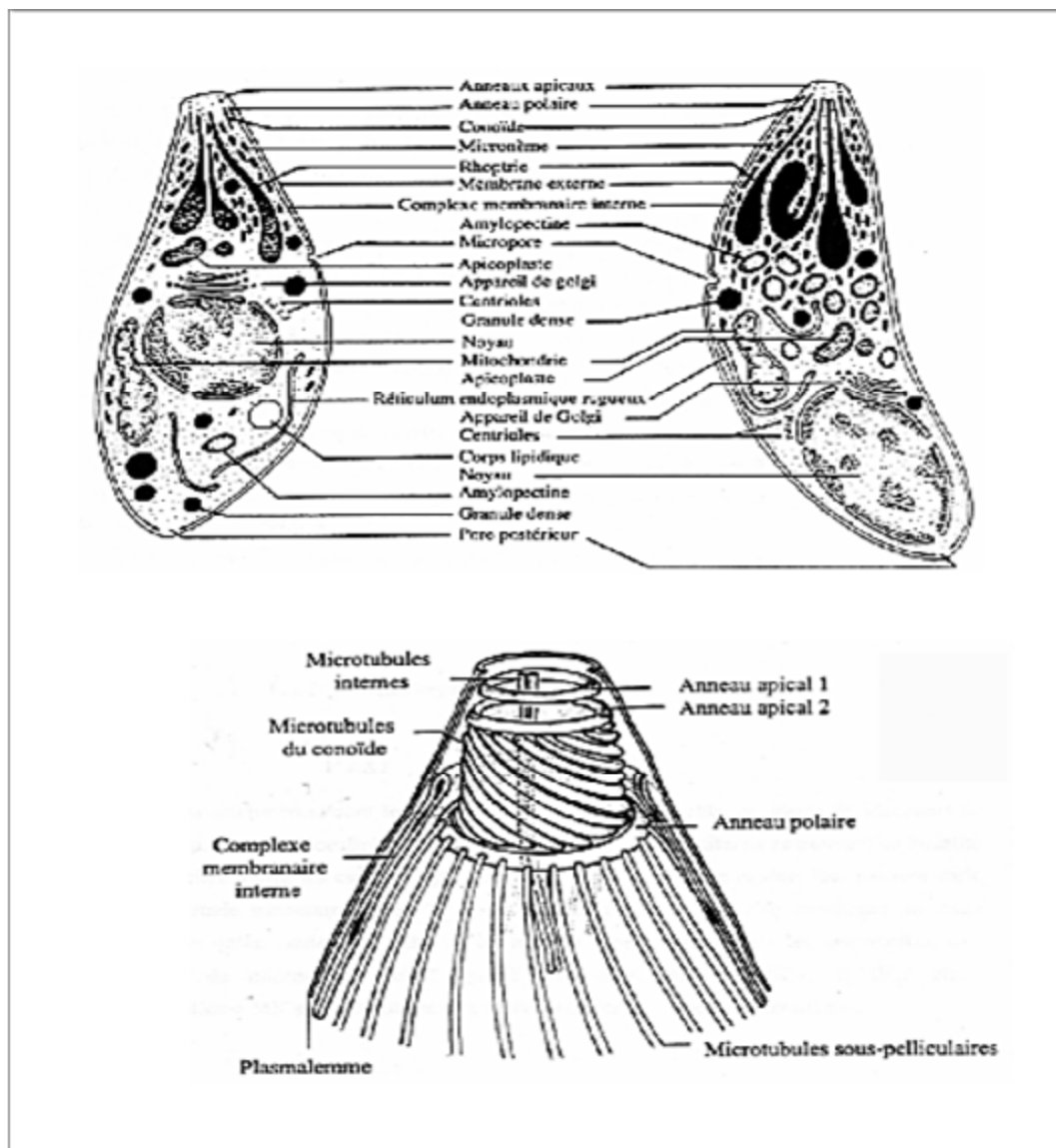


Figure 5 : Représentation schématique d'un tachyzoïte (à gauche) et d'un bradyzoïte (à droite) de *T. Gondii* (A) et de la partie antérieure du tachyzoïte : le conoïde (B) (19)

▼ Les sporozoïtes contenus à l'intérieur des oocystes:

Le sporozoïte est un des stades infectants du parasite résultant de la sporulation dans l'oocyste, 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. (18_19_20).

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. (18_19_20)

L'organisation interne est identique à celle des tachyzoïtes. Les oocystes sont résistants dans le milieu extérieur, aux températures usuelles, dans les déjections, le sol et l'eau y compris l'eau de mer.

Il n'est pas détruit par l'acidité gastrique et est responsable de la contamination des herbivores et de l'homme par voie orale (consommation de végétaux ou fruits souillés par la terre). Les acides, alcalis et détergents communs ne les détruisent pas. Ils sont peu résistants à la chaleur et détruits en 1 minute à 60°C mais résistent à la congélation. (18_19_20)

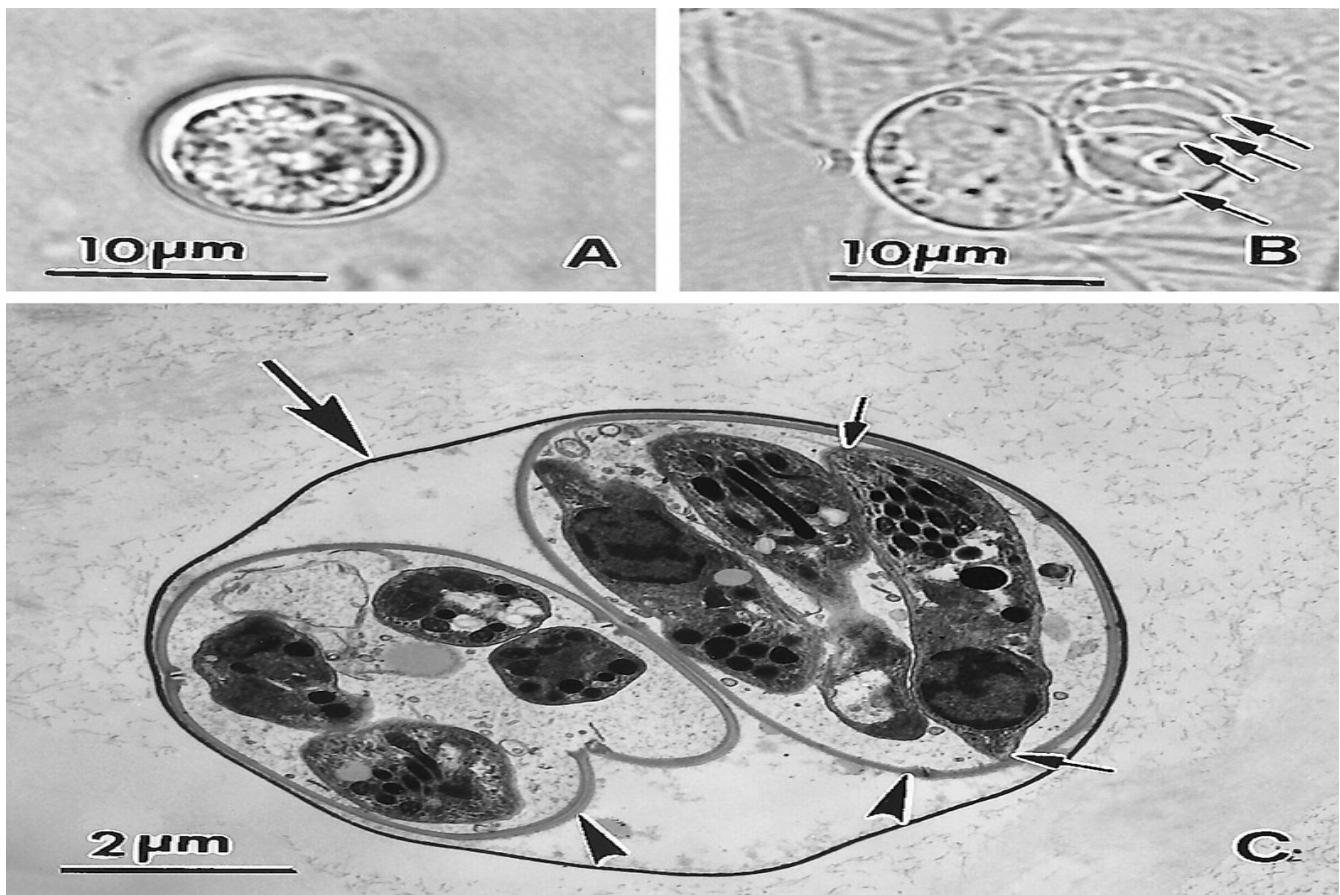


Figure 6 :Oocystes de *T. gondii*.

- (A) oocyst Non sporulé. Notez la masse centrale (sporont) occupant la majeure partie de l'oocyste.
- (B) oocyste sporulé avec deux sporocystes. Quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles dans l'un des sporocystes.
- (C) Micrographie électronique à transmission d'un oocyste sporulé. Notez la fine paroi de l'oocyste (grande flèche), deux sporocystes (pointes de flèches) et les sporozoïtes, dont l'un est coupé longitudinalement (petites flèches). + (25)

ü

§ Fonctions biologiques:

Ø La locomotion

Les flux lymphatiques et surtout sanguins, assurent la dissémination du parasite. Le péristaltisme gastro-intestinal assure la progression des oocystes sporulés et des kystes ingérés vers l'intestin grêle, et l'excrétion dans le milieu extérieur. De nombreux facteurs extérieurs vont intervenir dans la dissémination de *Toxoplasma gondii* (le vent, l'eau, les animaux, les engins et les vêtements humains,...). Aussi, le parasite est capable de petits déplacements permettant de se rapprocher des cellules hôtes grâce à la mobilisation de son cytosquelette interne très développé et la mise en action du système de pénétration (mécanique et enzymatique) dans la cellule hôte. Enfin, les flagelles des gamètes males jouent un rôle important dans la fécondation du gamète femelle.

Ø La nutrition

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

§ Résistance des différentes formes du *Toxoplasma gondii* :

Les pseudokystes et les tachyzoïtes qui les constituent sont des formes de multiplication du parasite, fragiles, à durée de vie courte et présentes pendant la phase aiguë de l'infection seulement. Leur ingestion est rarement contaminante car ceux-ci sont sensibles aux sucs gastriques (26). Ils peuvent par contre survivre à 4°C dans du lait pendant au moins une semaine (27) et sont dans ces conditions parfois source d'infection.

Les kystes constituent une forme de résistance du parasite dans l'organisme hôte, leur durée de vie est longue et on les observe lors de la phase chronique de l'infection. Ils assurent la dissémination du parasite car leur ingestion permet

l'infection de nouveaux hôtes. Ils peuvent survivre plusieurs jours à température ambiante et plusieurs mois à 4°C mais sont thermosensibles (28) estiment qu'il faut atteindre une température de 67°C au cœur de la viande pour obtenir une inactivation totale des kystes.

Enfin, les oocystes représentent une forme de résistance et de dissémination du parasite dans le milieu extérieur, dans lequel ils peuvent rester infectieux pendant 18 mois à l'abri du soleil et pour des températures moyennes d'environ 20°C (29).

La résistance à la température a été testée pour différentes matrices, en conditions naturelles ou expérimentales : fèces, sol, baies, eau (potable ou non), eau de mer. Dans l'eau, l'infectiosité est maintenue pendant 54 mois à 4°C (30) ou 548 jours à 20-22°C (31).

Les oocystes, sensibles à la chaleur, sont rapidement inactivés à partir de 55°C. Au contraire, une exposition constante à -21°C pendant 28 jours n'empêche pas l'infection(32). Les oocystes restent infectants après 180 jours à 4 et à 24°C dans l'eau de mer à 15 ppt (33). La résistance dans les matrices solides (sol et aliments) est moins importante : les oocystes restent tout de même infectant pendant 30 à 410 jours selon la température et les conditions d'exposition des suspensions. Ils sont sensibles à la putréfaction et aux conditions anaérobies, de ce fait, les antiseptiques utilisés pour assainir le milieu augmenteraient paradoxalement, le pouvoir infectant des oocystes toxoplasmiques en détruisant les germes de putréfaction et de fermentation (26).

Les trois formes parasitaires sont sensibles à la chaleur, et donc à la cuisson. Cette information est primordiale dans les mesures de prévention à appliquer contre l'infection toxoplasmique. Parmi les autres conditions pouvant être utilisées dans le traitement des aliments, seule l'ionisation à une dose minimale de 0,5 kGy a été recommandée.

Les autres modes de traitement (micro-onde, salaison, fumaison) n'ont pas une efficacité certaine (23).

b)Cycle évolutif

Le cycle évolutif du *toxoplasma gondii*, décrit de façon complète par Frenkel en 1969 (34), 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.

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 .(18_19_20_35)

v Cycle chez l'hôte définitif : le chat

Le chat s'infeste par ingestion d'oocystes sporulés à partir de végétaux ou d'eau souillés ou à partir de bradyzoïtes intra kystiques présents dans de la viande parasitée (souris, oiseaux). La membrane des kystes et des oocystes est lysée par les enzymes protéolytiques au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle. Les bradyzoïtes et sporozoïtes sont libérés dans la lumière intestinale et vont se transformer en tachyzoïtes.(18_19_20_35)

ü Cycle intestinal

On assiste à un cycle coccidien dans l'intestin à l'origine de la reproduction sexuée du parasite. Le cycle entéroépithélial se développe d'abord asexué puis sexué aboutissant à l'excrétion d'oocystes. La première phase asexuée est un processus de multiplication par schizogonie. Les cellules de l'iléon sont parasitées. La phase de reproduction sexuée ou gamétogonie survient ensuite. Elle peut être observée 48 heures après l'ingestion de kystes par le chat. Elle correspond au développement des stades sexués avec différenciation de gamètes mâles et de gamètes femelles. L'oocyste qui résulte de la fécondation d'un microgamète et d'un

macrogamète tombe dans la lumière intestinale et est éliminé, encore immature, avec les fèces du chat. Dans le cas d'infection du chat par carnivorisisme (ingestion des kystes), les oocystes sont relargués 5 à 6 jours après dans les fèces. Lors d'infection par ingestion d'oocystes, la période est plus longue (20 à 40 jours).
(18_19_20_35)

ü Cycle extra-intestinal

Les tachyzoïtes prolifèrent par une multiplication asexuée (endodyogénie). Ils sont disséminés dans l'organisme par la circulation sanguine et lymphatique et, en 15 à 40 secondes, peuvent pénétrer dans n'importe quelle cellule nucléée. Une membrane d'origine parasitaire et cellulaire se forme puis une vacuole parasitophore qui permet sa survie dans la cellule. Divers organes rein, foie, poumon, muscle strié, système nerveux central sont envahis. Progressivement, les bradyzoïtes se différencient à l'intérieur de formations kystiques. Les premiers kystes apparaissent dans les 10 jours suivant l'infection et se maintiennent dans les tissus toute la vie de l'hôte. (18_19_20_35)

v Evolution des oocystes dans le milieu extérieur: sporogonie

Les oocystes, non sporulés, sont excrétés par milliers dans les fèces du chat. Un seul et même chat répand dans son environnement des centaines de milliers voire des millions d'oocystes. La période pendant laquelle le chat excrète des oocystes est brève (1-3 semaines). Ils sont résistants et peuvent être retrouvés dans le sol humide jusqu'à un an après l'émission par le chat. La probabilité de rentrer en contact avec des oocystes à proximité des lieux d'habitation est très élevée. La sporulation est plus ou moins rapide suivant les conditions climatiques. Elle a lieu entre le premier et le cinquième jour après l'excrétion à des températures entre 15 et 25°C. Une température de 37°C ou supérieure lui est défavorable Elle ne se produit pas à 4°C. En revanche, les oocystes sporulés restent infectants après 12 à 18 mois à 4°C. Ils sont viables après 28 jours à -20°C. Ils sont très résistants aux désinfectants usuels. Au stade d'oocystes sporulés, le cycle se poursuit selon deux

voies : soit un chat s'infeste en ingérant les oocystes et le cycle sexué se renouvelle, soit des hôtes intermédiaires les ingèrent et le cycle de multiplication asexué se déroule .(18_19_20_35)

v Cycle asexué chez les hôtes intermédiaires

Il se déroule chez de nombreux animaux (oiseaux, mammifères y compris l'homme). L'infestation des hôtes intermédiaires se fait, chez les herbivores, par ingestion d'oocystes présents sur les végétaux, la terre ou l'eau souillée et chez les carnassiers par des kystes contenus dans la viande. Après l'ingestion, les sporozoïtes ou les bradyzoïtes traversent l'épithélium intestinal. On observe tout d'abord la phase aiguë puis la phase chronique de l'infection telle qu'elle se déroule chez le chat. Chez l'homme, la partie du cycle asexué se déroule de la même manière. Il constitue un cul de sac évolutif ne permettant pas de boucler le cycle évolutif du parasite. Chez la femme enceinte, l'infection en cours de grossesse peut par voie sanguine et transplacentaire induire une toxoplasmose congénitale. .(18_19_20_35)

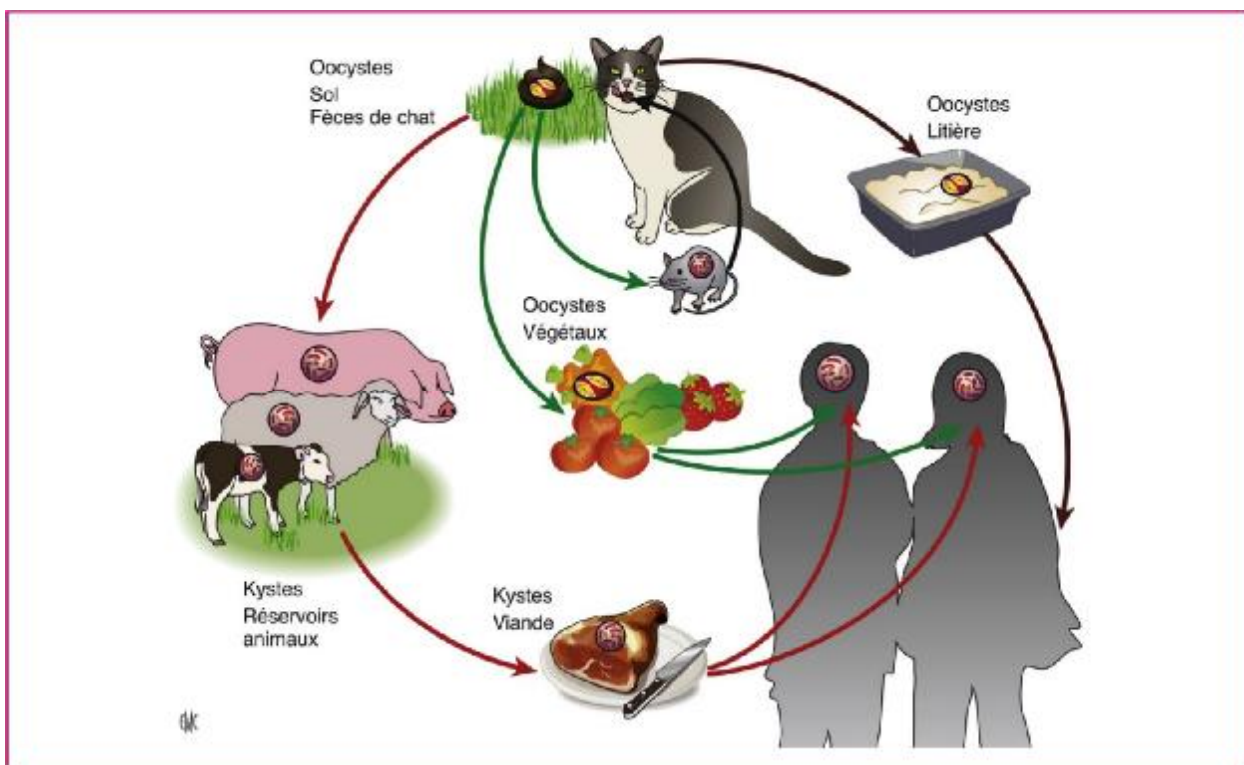


Figure 7 : Cycle de *Toxoplasma gondii*.(36)

c) Mode de contamination HUMAINE

Les hôtes du toxoplasme, aussi bien les hôtes intermédiaires que définitifs, ont la possibilité de se contaminer par voie orale ou par voie transplacentaire.

1) Voie orale :

- Ingestion de kystes tissulaires

Ce mode de contamination a une importance variable, selon le type de régime alimentaire de l'hôte: c'est le principal chez les prédateurs carnassiers et chez l'Homme, mais il est secondaire chez les herbivores stricts [37]. *Toxoplasma gondii* est transmis par ingestion de viande ou de viscères crus (ou peu cuits) contenant des kystes à bradyzoïtes. Le type de viande contenant le plus de kystes est la viande de mouton (ovin âgée de plus de 12 mois), avec un isolement de 34 souches à partir de 82 carcasses testées par bio-essai chez la souris [38], chez qui les tissus les plus fréquemment contaminés sont le cerveau et les muscles squelettiques [39, 40]. Aucune donnée n'est disponible sur les produits de boucherie d'origine caprine. Par contre, chez le porc, par bio-essai chez la souris, des toxoplasmes ont été détectés dans 13 % des 7185 prélèvements de viande de porcs naturellement infectés (synthèse des études rapportée par [41, 42]). Ainsi, chez le porc, les toxoplasmes se retrouvent surtout dans les diaphragmes (19 %), les muscles squelettiques (12.5 %) et le cerveau (5.4 %). Chez les bovins, le toxoplasme a rarement été isolé chez des animaux naturellement infectés [23]. Certains comportements alimentaires peuvent favoriser la contamination, notamment la nécrophagie des animaux charognards, le cannibalisme observé chez le rat et le porc, ou encore le phénomène de caudophagie (habitude de dévorer la queue des congénères) dans les élevages porcins. Les chats s'infectent lorsqu'ils chassent et consomment des proies infectées ou en recevant une alimentation ménagère composée de viande ou d'abats crus.

- Ingestion d'oocystes sporulés

Ce mode de contamination est plus important chez les herbivores [43]. La contamination est rendue possible par différents comportements:

- Phytophagie: ingestion de végétaux ou de légumes souillés par les fèces d'un félin excréteur,
- Géophagie: ingestion de terre souillée par les fèces d'un félin excréteur,
- hydropinie: ingestion d'eau souillée par les fèces d'un félin excréteur,
- Ingestion d'hôtes paraténiques ou phorétiques porteurs d'oocystes (coléoptères, vers de terre, mouche). Un seul oocyste sporulé peut contaminer un hôte intermédiaire. Le chat peut aussi se contaminer de cette façon, mais de manière moins efficace (cf. supra).

- Ingestion de tachyzoïtes

Bien que les 3 stades parasitaires puissent être à l'origine de la contamination, le rôle des tachyzoïtes semble anecdotique. Il peut se produire lors de l'allaitement, mais il faut que la femelle soit en phase d'infection active, avant la mise en place de la réponse immune spécifique et que le nouveau-né soit très jeune (le transit est alors rapide et les tachyzoïtes peuvent échapper aux enzymes digestives) ou que ce soient de jeunes animaux qui présentent des lésions de la muqueuse de l'oropharynx [43-44]. Chez l'homme, un seul cas clinique de toxoplasmose transmis par l'intermédiaire de tachyzoïtes a été décrit dans la littérature à partir de lait de chèvre non pasteurisé [45].

2) Voie transplacentaire:

Ce mode de contamination existe chez toutes les espèces réceptives à *T. gondii*. Si la femelle contracte une primo-infection pendant la gestation, la transmission du toxoplasme est possible, et de très graves lésions peuvent alors se développer chez le fœtus sans provoquer des troubles chez la mère. Seuls les tachyzoïtes peuvent traverser le placenta et aller infecter le fœtus. Les tachyzoïtes colonisent le placenta et s'y multiplient, et provoquent des zones de nécrose qui permettent le passage dans la circulation fœtale et donc l'infection du fœtus. La facilité de transmission est inversement proportionnelle au nombre de couches cellulaires du placenta, ceux de type épithéliochorial (ruminants, chevaux) ou hémochorial (primates, rongeurs) où les villosités placentaires fœtales sont directement en contact avec le sang maternel sont les plus propices à ce mode de contamination. Lors d'une infection précoce de la femelle gestante, l'infection du fœtus est exceptionnelle (2 % des fœtus) mais très grave. Lors d'une infection tardive, l'infection est quasi-systématique (80 % des fœtus peuvent être atteints) mais reste souvent infra-clinique. En milieu de gestation, l'infection reste fréquente et grave. Chez la chatte, ce mode de transmission est considéré comme étant très rare, mais il est probablement sous-évalué [46].

3) Autres modalités de transmission

Chez l'Homme, deux autres modalités d'infection sont possibles, cependant elles restent très limitées : greffe d'organe / transfusion et contamination de laboratoire. Des toxoplasmes enkystés dans un greffon provenant d'un donneur immun peuvent être à l'origine d'une primo-infection chez un receveur non immunisé. Les organes transplantés à risque d'infection sont par ordre de fréquence décroissante, le cœur ou le cœur-poumon, le foie et le rein [23]. Des infections transmises par transfusion de produits sanguins qui contiendraient des tachyzoïtes ont été rapportées mais sont exceptionnelles du fait de la brièveté de la parasitémie chez tout sujet récemment infecté [47, 48]. Une cinquantaine de cas d'infection liés à des accidents de laboratoire est recensée, soit par ingestion d'oocystes, soit par inoculation de tachyzoïtes ou leur pénétration à travers la conjonctive [49].

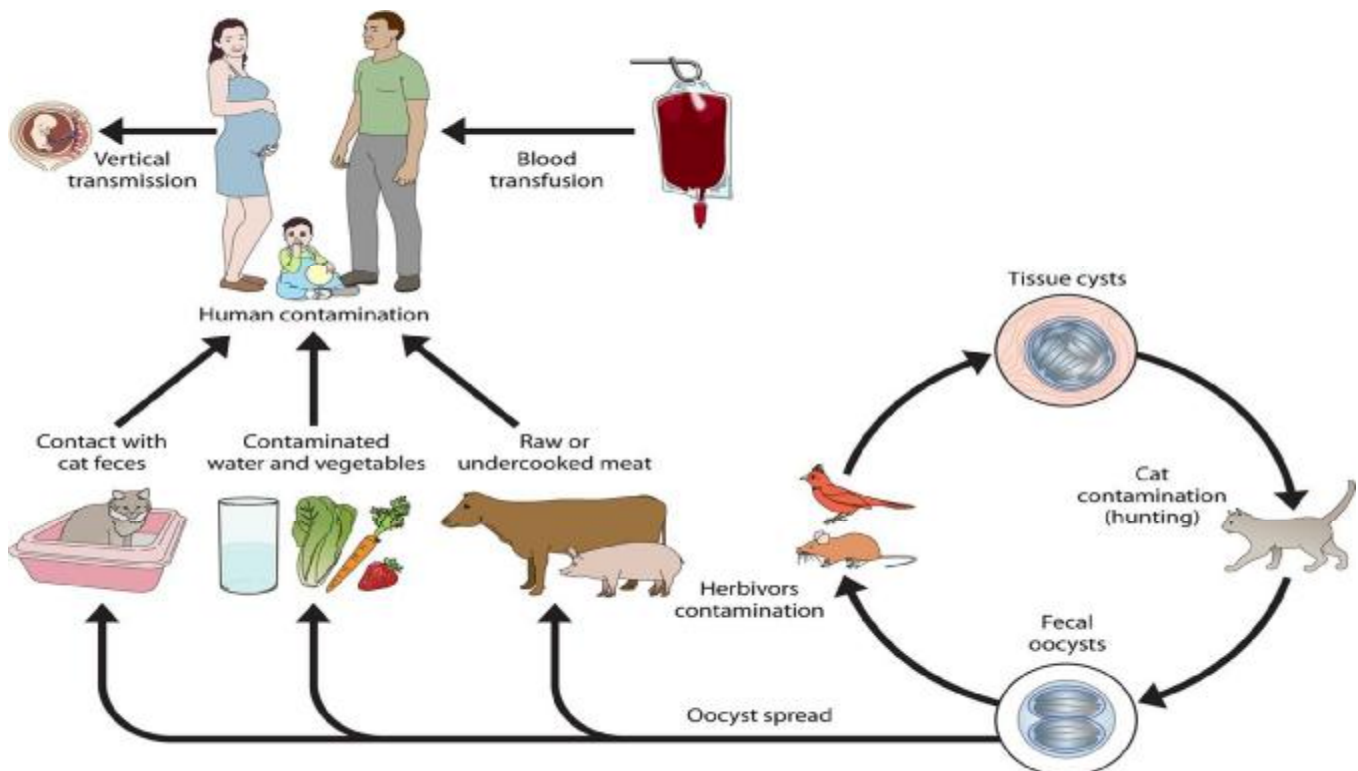


Figure 8 : Mode de contamination Humaine(50)

Physiopathologie et Mécanismes Immunitaires de la toxoplasmose

I. Déroulement d'une infection chez un hôte immunocompétent

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 de la lamina propria. 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 [51]. Les tachyzoïtes se multiplient dans n'importe quel type cellulaire. Ils circulent dans le sang pendant un temps variable chez l'homme (de 2—3 semaines en général à plusieurs mois dans certaines formes symptomatiques dues à des souches atypiques) [52]. La possibilité de parasitémie récurrente a également été suspectée chez certains patients. Parallèlement, la formation des kystes se produit très rapidement (dès le 6^e jour après l'infection dans la toxoplasmose expérimentale de la souris). Pendant quelques semaines, il peut donc y avoir simultanément chez l'hôte des tachyzoïtes circulants et des kystes. Il faut rappeler que les traitements actuels sont sans effet sur les kystes ; un traitement mis en place précocement permettra de réduire la charge parasitaire des tachyzoïtes, mais n'éliminera pas les kystes déjà installés. Les kystes peuvent se former dans n'importe quel type cellulaire, mais persisteront préférentiellement dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et les cellules rétinienne. Il est admis que les kystes peuvent persister pendant toute la vie de l'hôte, sans entraîner de réactions inflammatoires. À la mort de la cellule hôte, la paroi du kyste se rompt et les bradyzoïtes sont libérés dans le milieu extracellulaire avec des conséquences variables selon l'état immunitaire de l'hôte. 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 [53].

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 Th1 conduite par des cellules sécrétrices d'interféron gamma (IFN γ) 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 β]) limitant les excès de sécrétions de cytokines inflammatoires [54]. 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.

II. Physiopathologie de la toxoplasmose congénitale:

§ Transmission materno-fœtale

La transmission materno-fœtale résulte en général d'une infection acquise par la mère en cours de grossesse. Au cours de la phase de parasitémie, les tachyzoïtes circulants atteignent le placenta. Le placenta constitue à la fois une barrière naturelle qui protège le fœtus et un tissu cible pour la multiplication parasitaire [55]. L'infection du placenta par le toxoplasme peut se traduire par des zones de nécrose ou par un œdème marqué des villosités avec une infiltration focale ou diffuse de cellules inflammatoires, lymphocytes et monocytes.(36)

La barrière placentaire est plus efficace en début de grossesse, ne permettant la transmission du parasite au fœtus que dans 10 % des cas au 1^{er} trimestre. Elle devient de plus en plus perméable au fur et à mesure du développement de la grossesse, avec un risque de transmission de l'ordre de 30 % au 2^e trimestre, de 60—70 % au 3^e trimestre, pour atteindre 80 % dans les dernières semaines de grossesse [56] ;

Le délai entre l'infection maternelle et la transmission au fœtus, lorsqu'elle survient, est généralement court (moins de 3 ou 4 semaines) comme en témoigne la positivité de la recherche de toxoplasmes dans le liquide amniotique prélevé 4 semaines après l'infection lors des diagnostics prénataux de toxoplasmose congénitale. On a décrit cependant des transmissions retardées, notamment après infection précoce en cours de grossesse, qui pourraient témoigner d'une parasitémie maternelle récurrente ou prolongée, ou d'une persistance prolongée dans le placenta avant le passage vers le fœtus [57].

✚ La transmission peut aussi se faire de façon exceptionnelle à la suite d'une toxoplasmose antéconceptionnelle. Cela se voit dans trois circonstances différentes : chez une patiente immunodéficiente réactivant une infection ancienne ;

- ✚ à la suite d'une toxoplasmose, en général symptomatique, survenue dans les semaines qui précèdent la grossesse [57,58] ;
- ✚ à la suite d'une réinfection par une souche différente de la souche infectante initiale, acquise lors d'un voyage ou de la consommation de viande importée notamment d'Amérique latine [53,59,60]. En cas de grossesse gémellaire, l'infection toxoplasmique n'a pas d'influence sur la durée de la grossesse. Le statut infectieux et l'évolution clinique sont identiques pour la majorité des jumeaux monozygotes et différents chez les dizygotes [61].

§ Évolution de l'infection chez les fœtus

La sévérité de l'infection fœtale est inversement corrélée au risque de transmission [29]. 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 Th1 qui déstabilise l'environnement Th2 nécessaire à l'acquisition de la tolérance materno-fœtale [62]. Par la suite, la sévérité de l'infection fœtale dépend surtout de l'état de maturité immunitaire du fœtus au moment de la transmission [63] : 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 10^e et la 16^e semaine conjugue une transmission relativement fréquente et une atteinte fœtale 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 infraclinique, 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^e semaine.

Des formes disséminées avec atteinte multiviscérale peuvent cependant survenir exceptionnellement après une infection tardive. Elles sont dues majoritairement à des souches de toxoplasmes atypiques [64].

Dans le cerveau, l'étendue des lésions est variable. La principale caractéristique est la nécrose du parenchyme cérébral. Les lésions caractérisées par des nodules micro- gliaux sont plus intenses dans le cortex, les noyaux gris centraux et les zones péri ventriculaires. Elles sont accompagnées de réactions de vascularite avec ultérieurement apparition de calcifications au sein des foyers de nécrose. L'hydrocéphalie résulte classiquement de l'obstruction de l'aqueduc de Sylvius à la suite d'une inflammation périvasculaire autour des ventricules et d'une destruction par le toxoplasme des cellules épendymaires bordant les ventricules latéraux. L'atteinte oculaire est le résultat de la contamination par voie sanguine: les tachyzoïtes circulants sont arrêtés dans les vaisseaux capillaires de la rétine. Dans les formes les plus sévères, l'intensité de la réaction inflammatoire intraoculaire peut provoquer une microphthalmie par arrêt du développement de l'œil. Plus souvent, la toxoplasmose oculaire se caractérise par des foyers de rétinochoroïdite secondaires à la réactivation des kystes toxoplasmiques rétinien. Les lésions sont le résultat de la destruction des tissus par les toxoplasmes libérés du kyste et de la réaction inflammatoire consécutive. Les lésions oculaires actives se traduisent le plus souvent par des foyers bien définis de nécrose rétinienne, associés ou non à une inflammation diffuse de la rétine et de la choroïde. La cicatrisation des lésions s'accompagne d'une hyperpigmentation par rupture de l'épithélium rétinien pigmentaire [65].

§ Physiopathologie de la toxoplasmose oculaire

Elle peut survenir dans trois circonstances :

- ✚ au cours de la toxoplasmose congénitale, dès la vie intra-utérine ou ultérieurement au cours de la vie ;
- ✚ lors de réactivation de kystes chez des patients immunodéprimés (66) ;
- ✚ au cours de certaines toxoplasmoses acquises (67).

Ces différentes atteintes se caractérisent par la récurrence des lésions rétiniennes en lien avec des ruptures de kystes rétiniens. Dans le cadre des toxoplasmoses acquises, l'atteinte oculaire peut survenir des mois ou des années après l'infection.(36)

MATERIELS ET METHODES

I. PROBLEMATIQUE :

Durant la grossesse, la femme est sujette à de nombreuses infections, parmi les plus importantes, nous nous sommes intéressées à la toxoplasmose, qui est responsable de fœtopathies graves, d'avortement et de prématurité. Les manifestations cliniques de la toxoplasmose peuvent être particulièrement graves lorsque la contamination fœtale a eu lieu au cours du premier trimestre de la grossesse, et il est fréquent que les femmes enceintes viennent au laboratoire pour effectuer une sérologie toxoplasmique sans connaître leur statut immunitaire antérieur, ainsi devant plusieurs cas clinique pouvant faire craindre une séroconversion précoce chez les femmes enceintes.

II. BUT DE L'ÉTUDE :

Le but voulu à travers notre étude pratique est d'étudier la gravité de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et les atteintes et les séquelles potentiellement sévères qu'elle peut causer chez fœtus et le nouveau-né, ainsi d'identifier les principaux facteurs de risque lié à sa contamination. De plus l'importance incontournable de la surveillance sérologique des femmes enceintes qui permettra de dépister et suivre le plus précocement possible les femmes non immunes et les toxoplasmoses évolutives afin de prendre en charge les enfants contaminés.

III. Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective colligée dans le service de gynécologie-obstétrique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. A travers le registre des hospitalisations du service, on a pu répertorier les différentes patientes ayant consulté au sein du même service et chez qui le diagnostic de la Toxoplasmose a été retenu.

Pour chaque cas ont été relevés sur une fiche: les caractéristiques démographiques, les antécédents du patient, l'histoire de sa maladie et les données cliniques et paracliniques, le traitement ainsi que l'évolution.

IV. Période d'étude :

Notre étude s'est étalée sur une période de 10 ans, allant de Janvier 2006 jusqu'à Janvier 2016.

V. Méthodes :

a) Critères d' inclusion :

Les femmes enceintes, quel que soit l'âge de la grossesse, venues pour une consultation au sein du service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès .

b) Critères d'exclusion :

Les femmes non enceintes.

c) Recueil des données :

Une fiche de renseignements a été éditée pour recueillir l'ensemble des informations nécessaires à exploiter pour répondre aux objectifs de notre étude. Cette dernière nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

Cette dernière nous a permis de faire une analyse descriptive de chaque variable.

La fiche d'exploitation ci-dessous représente les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs concernant les 202 cas de notre série.

Les données sont traitées dans Microsoft Word et Microsoft Excel

Fiche d'exploitation

v IDENTIFICATION :

- N° dossier (IP).....Date:.....
- Nom et prénom :.....Age :.....
- N° D'entrée:.....Date de sortie :.....Adresse :.....
- Situation familiale : mariée : oui ☐ non ☐
- Profession.....
- Niveaux socio-économique :
 Bas.☐.....Moyen.☐.....Haut.☐
- Niveau intellectuel :....
- Originaire de Et habitant à
- Etat de vaccination :
 - ü Carnet : oui ☐ non ☐
 - ü Vaccination de la première année : oui ☐ non ☐
 - ü Rappelles de 5 ans : oui ☐ non ☐
 - ü Rappelles de 10 ans : oui ☐ non ☐
 - ü Rappelles de 20 ans : oui ☐ non ☐

v Facteurs comportementaux:

ü Habitudes alimentaire:

- Variée: oui ☐ non ☐
- Végétarienne : oui ☐ non ☐
 - o Bien lavée : oui ☐ non ☐
 - o Non lavée : oui ☐ non ☐
- Viande : oui ☐ non ☐
 - o bien cuite : oui ☐ non ☐
 - o Conservée : oui ☐ non ☐
 - o viande confie au citron : oui ☐ non ☐
 - o Cuite à la braise : oui ☐ non ☐
- ü Animaux de compagnie :
 - Sans : oui ☐ non ☐
 - Chat : oui ☐ non ☐
 - Chien : oui ☐ non ☐
 - Autre : oui ☐ non ☐
- ü Milieu de vie et de travail :
 - Travail aux champs : oui ☐ non ☐
 - Travail urbain : oui ☐ non ☐
 - Femme au foyer : oui ☐ non ☐

v ANTECEDENTS:

1-Personnels :

a) Médicaux :

- Pathologie infectieuse : oui ☐ non ☐
 VIH.....Tuberculose.....Autres :.....
- Diabète : oui ☐ non ☐
- HTA : oui ☐ non ☐
- Lupus : oui ☐ non ☐

- Behçet : oui ☐ non ☐.....
- Autres : oui ☐ non ☐.....

b) Chirurgicaux :

Ø Chirurgie pelvienne :

- o Gynécologique : oui ☐ non ☐.....
- o Césarienne : oui ☐ non ☐.....
- Ø Autres :oui ☐ non ☐.....

c) Sérologie antérieure :

- Sérologie toxoplasmose avant la première grossesse oui ☐ non ☐.....
- Sérologie toxoplasmose négative à la première grossesse oui ☐ non ☐.....

d) Gynéco-Obstétricaux :

- Age des ménarches:.....
- Age de début de l'activité génitale :.....
- DDR :.....Age gestationnel :.....
- Cycles réguliers oui ☐ non ☐ si oui rythme (....j /).....
- Contraception Orale : oui ☐ non ☐ si oui arrêté depuis quand.....
- Parité :Gestité :.....
- Fausse couche oui ☐ non ☐.....
- Macrosomie:.....Prématurité.....
- Grossesse actuelle : Mono fœtale :..... Gémellaire.....

2-Familiaux :

- Consanguinité des parents : oui ☐ non ☐ si oui quelle degré :.....
- Cas similaires dans la famille : oui ☐ non ☐ si.....
- Maladies métaboliques : HTADiabète.....Autres.....

v Histoire de la maladie :

- Mode d'installation.....aigu.....chronique.....
- Symptômes.....
 - o Asthénie oui ☐ non ☐.....
 - o Toux oui ☐ non ☐.....
 - o Syndrome pseudo-grippal : oui ☐ non ☐.....
 - § Myalgie.....
 - § Arthralgie.....
 - § Céphalées.....
 - § Nausées.....
 - § Vomissements.....
 - o Signes ORL : oui ☐ non ☐.....
 - § Ecoulement nasal.....
 - § Dysphagie.....
 - § Dysphonie.....
 - § Otagie.....
 - o Signes oculaires oui ☐ non ☐.....
 - § Photophobie.....
 - § Larmoiement.....

v EXAMEN CLINIQUE :

1) Examen général :

Etat général : Conservé :.....AEG :.....
 Consciente :.....Inconsciente :.....
 Température : TA :..... FC :.....
 Poids :..... IMC :..... Pâleur :.....

2) Examen gynécologiques :

Ø Mouvement fœtal:.....
 Ø HU :CU :.....BCF :.....
 Ø TV combiné au palpé abdominal :Volume utérin :.....Douleur pelvienne.....
 Ø Spéculum : Aspect du col :.....Saignement :.....Leucorrhées :.....
 Ø TR :.....
 Ø Examen des seins :.....

3) Examen ORL :

• Pharynx.....
 • Amygdales.....
 • Otite.....

4) Examen pleuropulmonaire :

5) Examen des aires ganglionnaires :

• Cervicale.....
 • Nuque.....
 • Sus claviculaire.....

v BILAN PARA CLINIQUE :

1) Echographie obstétricale :

- Biométrie:=AG.....<AG.....>AG.....
- Morphologie :
 - o Clarté nucale oui ☐ non ☐.....
 - o Colonne vertébrale oui ☐ non ☐.....
 - o Calcifications intracrâniennes oui ☐ non ☐.....
 - o Hydrocéphalie oui ☐ non ☐.....
 - o Microcéphalie oui ☐ non ☐.....
 - o Calcifications intra-abdominales oui ☐ non ☐.....
 - o Abdomen : hépatomégalie oui ☐ non ☐.....
 - o Face : oui ☐ non ☐.....
 - o Cristallin : oui ☐ non ☐.....
 - o Placentamégalie : oui ☐ non ☐.....
- Liquide Amniotique : Oligoamnios...hydramnios...Anasarque.....

2) Examens biologiques :

ü Sérologie :

- Sérologies Toxoplasmose :
 - IgG première grossesse, IgG grossesse actuelle.....
 - IgM.....Positif☐.....négatif☐.....
 - Test d'avidité.....
- Sérologie rubéole.....Positive☐.....Négative☐.....
- Sérologie CMV.....Positive...☐.....Négative☐.....
- Sérologie syphilis.....Positive...☐.....Négative☐.....

- Sérologie hépatite.....Positive...☐.....Négative☐.....
 - ü NFS :
 - ü Amniocentèse :.....Positive☐.....négative☐
- 3) IRM :

v Traitement :

a) Traitement pendant la grossesse :

- ✚ Avant la fin de la 28^{ème} semaine (T1-T2) :
- Traitement préventif : Spiramycine : Dose.....Durée.....Evolution.....
- Traitement curatif : (PCR positive)
 - § Pyriméthamine : Dose.....Durée.....Evolution.....
 - § Sulfadiazine : Dose.....Durée.....Evolution.....
 - § Acide folinique : Dose.....Durée.....Evolution.....
- Echographie de contrôl mensuelle : Normale oui ☐ non ☐.....Anormale oui ☐ non ☐.....
- ✚ A partir du début de la 29^{ème} SA (T3) :
- § Pyriméthamine : Dose.....Durée.....Evolution.....
- § Sulfadiazine : Dose.....Durée.....Evolution.....
- § Acide folinique : Dose.....Durée.....Evolution.....

b) Traitement après la naissance :

- Infection non prouvée à la naissance : oui ☐ non ☐.....
- si oui....Abstention thérapeutique + surveillance sérologique/2 mois.....
- Toxoplasmose congénitale confirmée : oui ☐ non ☐...si oui :.....
- Traitement curatif : Dose.....Durée.....Evolution.....
- Echographie de contrôle :.....Normal oui ☐ non ☐.....Anormal oui ☐ non ☐.....

v Evolution de la maladie :

Favorable : oui ☐ non ☐.....

Défavorable : ☐ Si défavorable :Complications : oui ☐ non ☐.....

- Complications pendant la grossesse :

Avortement ☐ précoce ☐ tardif

☐ ITG ☐ indication

Hypotrophie ☐

MAP ☐

o Avec RPM ☐ Accouchement prématuré ☐ âge de grossesse :.....

o Sans RPM ☐ Accouchement prématuré ☐ âge de grossesse :.....

MFIU ☐ Cause :.... Age de grossesse :.....

- Issue de la grossesse :

Accouchement à terme ☐ Accouchement prématuré ☐.....

Voie basse ☐ Césarienne ☐ indication :.....

v Nouveau née :

o Poids normal :..... Sexe du nouveau-né :.....

o Hypotrophie ☐Macrosomie ☐.....

o Complication respiratoires oui ☐ non ☐.....

o Infection néonatale oui ☐ non ☐.....

- ☐ Mort post partum oui ☐ non ☐.....
- ☒ Explorations post-natales :
- 1) Echographie transfontanellaire :
- ☒ Calcifications cérébrales oui ☐ non ☐.....
- ☒ Hydrocéphalie oui ☐ non ☐.....
- 2) Fond d'œil :
- ☒ Chorioretinite oui ☐ non ☐.....
- 3) EEG :
- ☒ Foyer épileptogène : oui ☐ non ☐.....
- ☒ Allaitement.....
- ☒ Contraception : Oui ☐ non ☐ Si oui : Type :.....

RESULTATS

I. Epidémiologie :

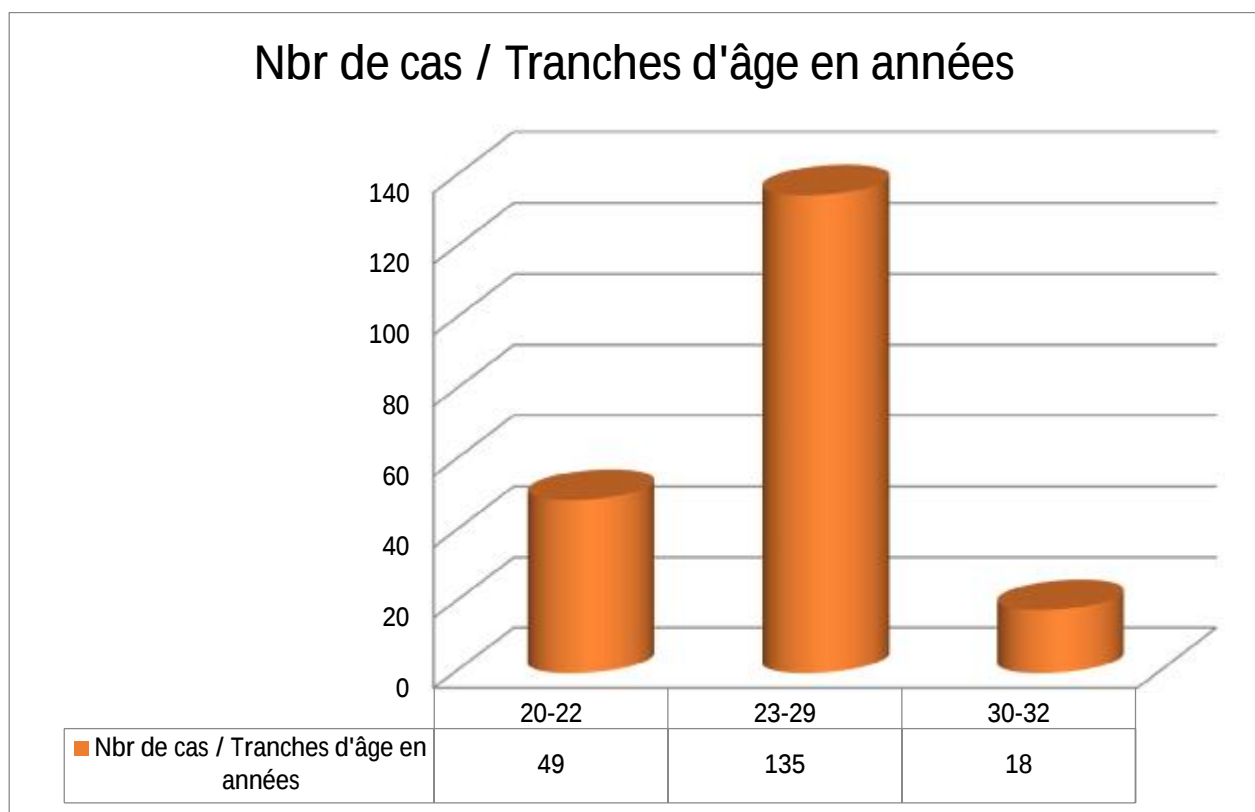
A. Les facteurs sociodémographiques :

1. L'âge des patientes :

Notre étude a porté sur un échantillon de 202 patientes.

L'âge moyen des patientes était de 24 ans avec des extrêmes de 20 et 32 ans .

La tranche d'âge comprise entre 23 et 29 ans était la plus fréquente.

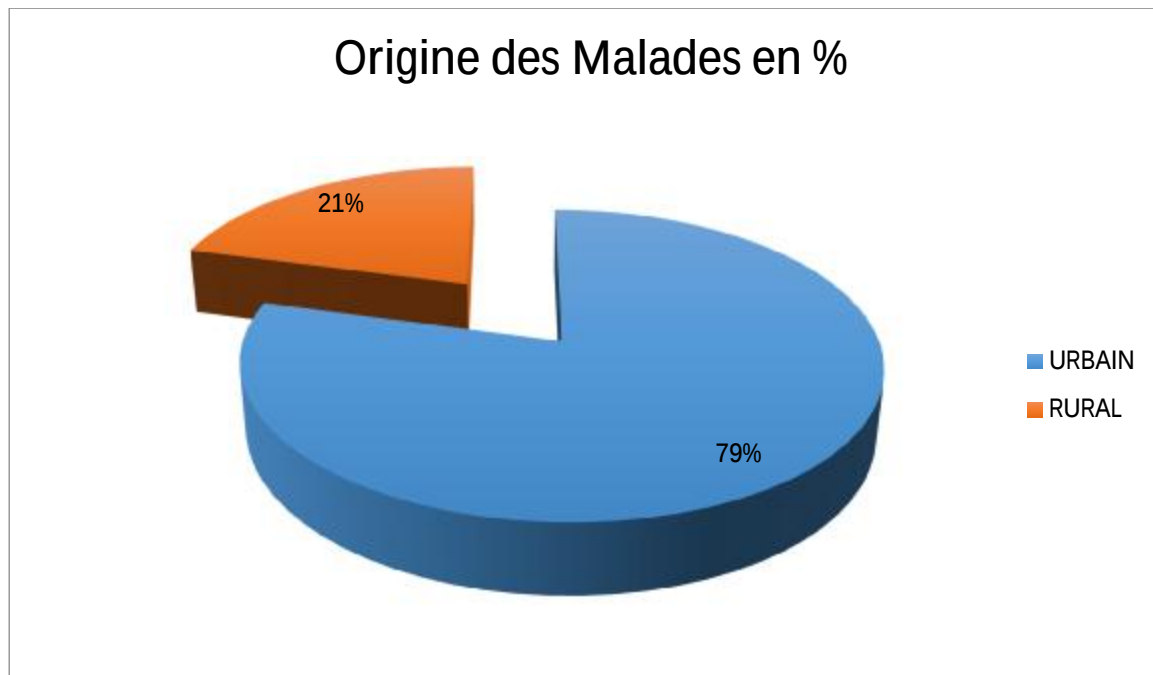


Graphique 1: Répartition de la Toxoplasmose selon l'âge

2. L'origine des malades :

Une nette prédominance des patientes d'origine urbaine a été objectivée par rapport à l'origine rurale.

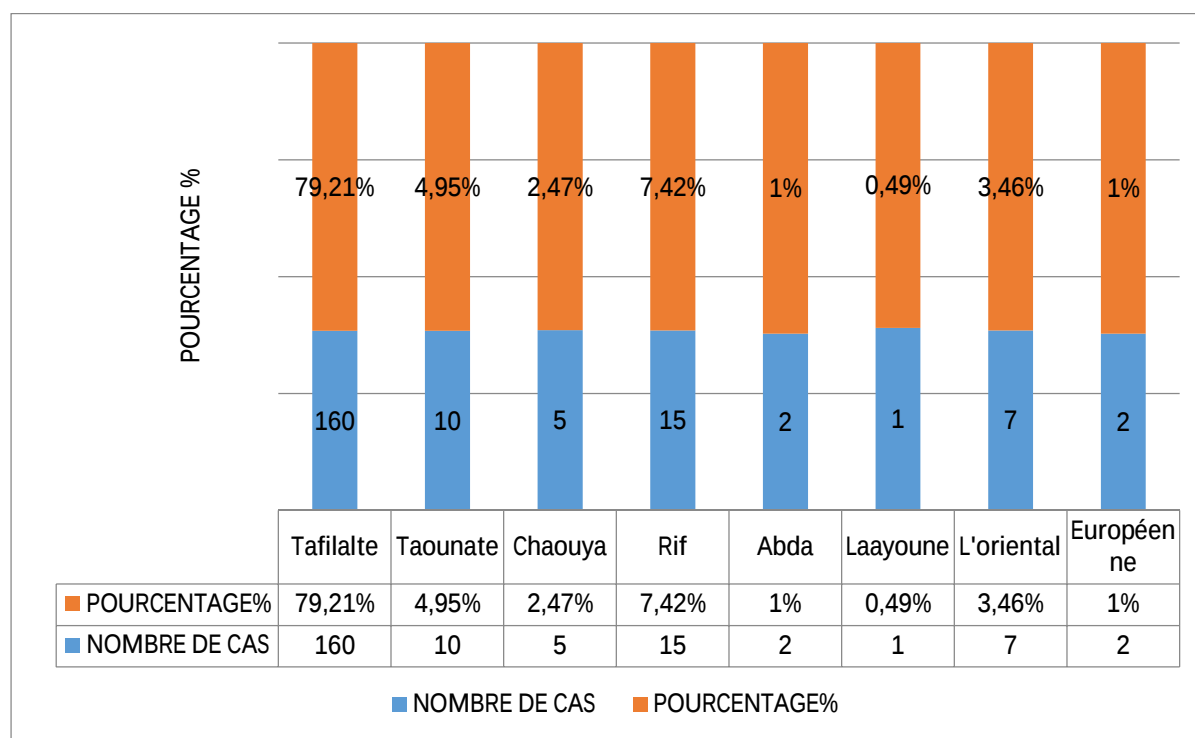
79,21% des patientes de notre série étaient d'origine urbaine, opposées à 20,79% d'origine rurale.



Graphique 2 : Répartition en fonction de l'origine des patientes.

ü L'origine géographique:

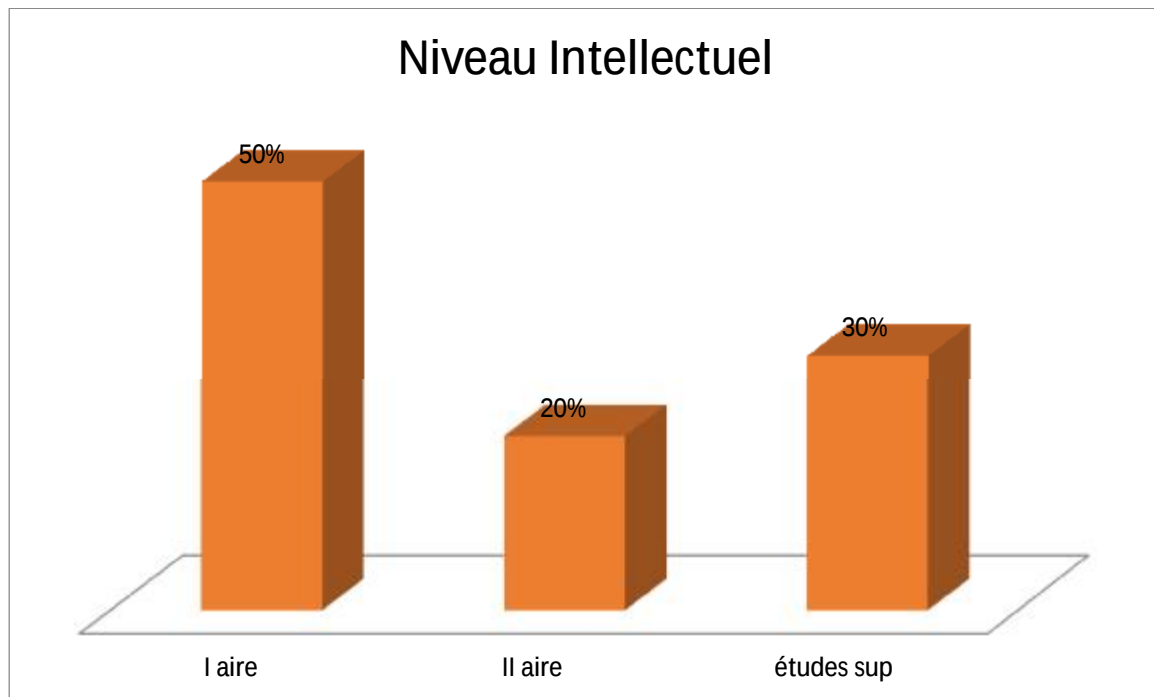
ORIGINE	Nombre de cas	Pourcentage%
Tafilalte	160	79,21%
Taounate	10	4,95%
Chaouya	05	2,47%
Rif	15	7,42%
Abda	02	1%
Laayoune	01	0,49%
Oriental	07	3,46%
Europe	02	1%



Graphique 3: Répartition selon l'origine géographique

3. Niveau intellectuel :

Dans notre série, 101 femmes avaient un niveau scolaire équivalent au primaire, 41 femmes avaient poursuivi leurs études secondaires et 60 femmes avaient un niveau d'étude supérieur.

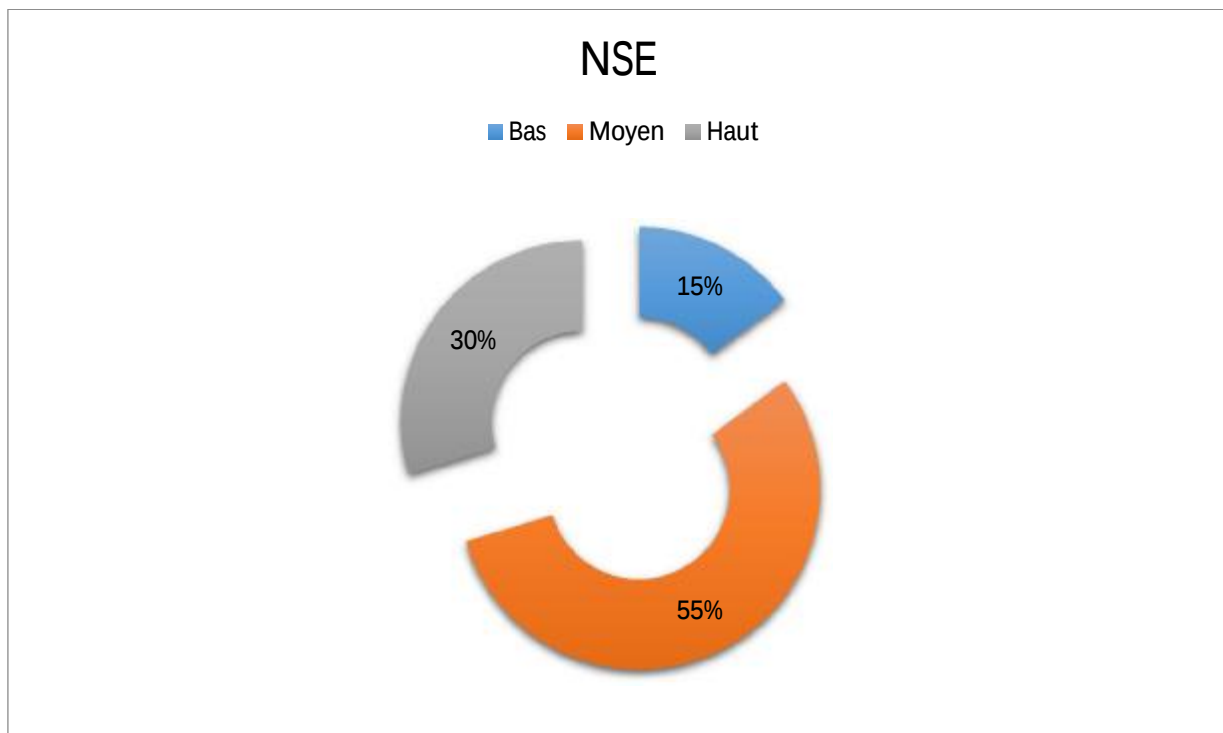


Graphique 4: Répartition selon le niveau d'étude

4. Niveau socio-économique :

La majorité de nos patientes, soit 55,44%, étaient issues d'un milieu socio-économique moyen.

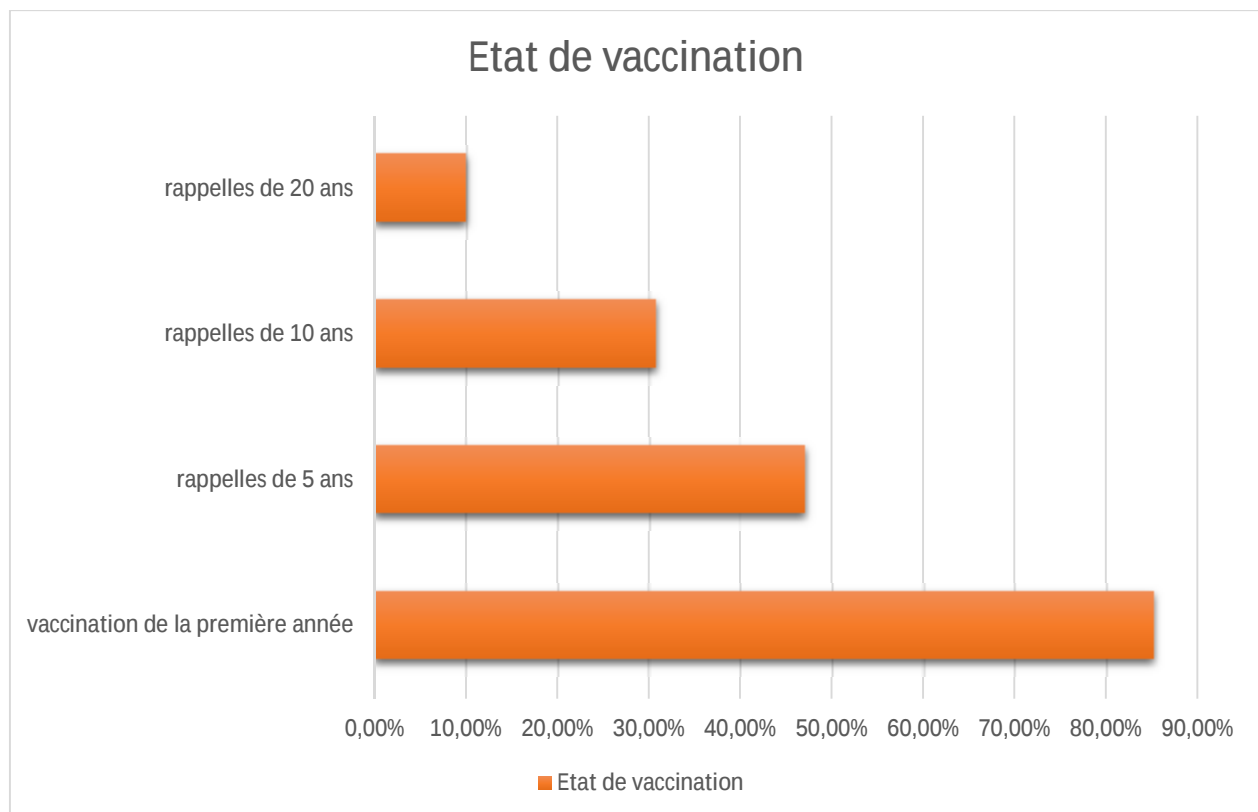
Dans notre série, 30 femmes avaient un bas niveau socio-économique, 112 femmes avaient un moyen niveau socio-économique et 60 femmes avaient un haut niveau socio-économique .



Graphique 5: Répartition selon le niveau socio-économique

5. L'état de vaccination :

Dans notre série , 172 femmes possédaient un carnet de vaccination et étaient vaccinées à la première année. 95 femmes ont fait les rappelles de 5 ans , 62 femmes ont fait les rappelles de 10 ans et 20 femmes ont fait les rappelles de 20 ans.



Graphique 6 : Etat de vaccination en pourcentage

B. Facteurs comportementaux :**a) Habitudes alimentaires :**

Dans notre série, 99,5% de femmes avaient une alimentation variée , une femme française était végétarienne ainsi que 79,20% de femmes mangeaient de la viande dont 29,70% bien cuite , 35,14% conservé ,2% confie au citron et 94,05% cuite à la braise .

Tableau1: Répartition en fonction des habitudes alimentaires

Habitudes Alimentaires	Nombre de cas	Pourcentage%
Variée	201	99,5%
Végétarienne	1 femme française	0,49%
Bien lavé	60	29,70%
Non lavé	142	70,29%
Viande	160	79,20%
Bien cuite	60	29,70%
Conservée(guedid)	71	35,14
Viande confie au citron	04	2%
Cuite à la braise	190	94,05%

b) Milieu de vie et de travail :

50,49% de nos parturientes sont des femmes au foyer

Tableau 2 : Milieu de vie et de travail en pourcentage

Milieu de Travail	Nombre de cas	Pourcentage%
Travail aux Champs	42	20,79%
Travail Urbain	58	28,71%
Femme au Foyer	102	50,49%

c) Milieu de vie et de travail :

Dans notre série, 35,64% de femmes avaient comme animaux de compagnie un Chat , 21,78% de femmes avaient un chien , une femme française avait un hamster , ainsi que 42,07% ne possédaient aucun animal de compagnie.

Tableau 3 : Répartition en fonction du contact avec les animaux

<u>Animaux de compagnie</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Pourcentage %</u>
Sans	<u>85</u>	<u>42,07%</u>
Chat	<u>72</u>	<u>35,64%</u>
Chien	<u>44</u>	<u>21,78%</u>
Autres: Hamster (rongeur)	<u>1 femme</u> <u>Française</u>	<u>0,49%</u>

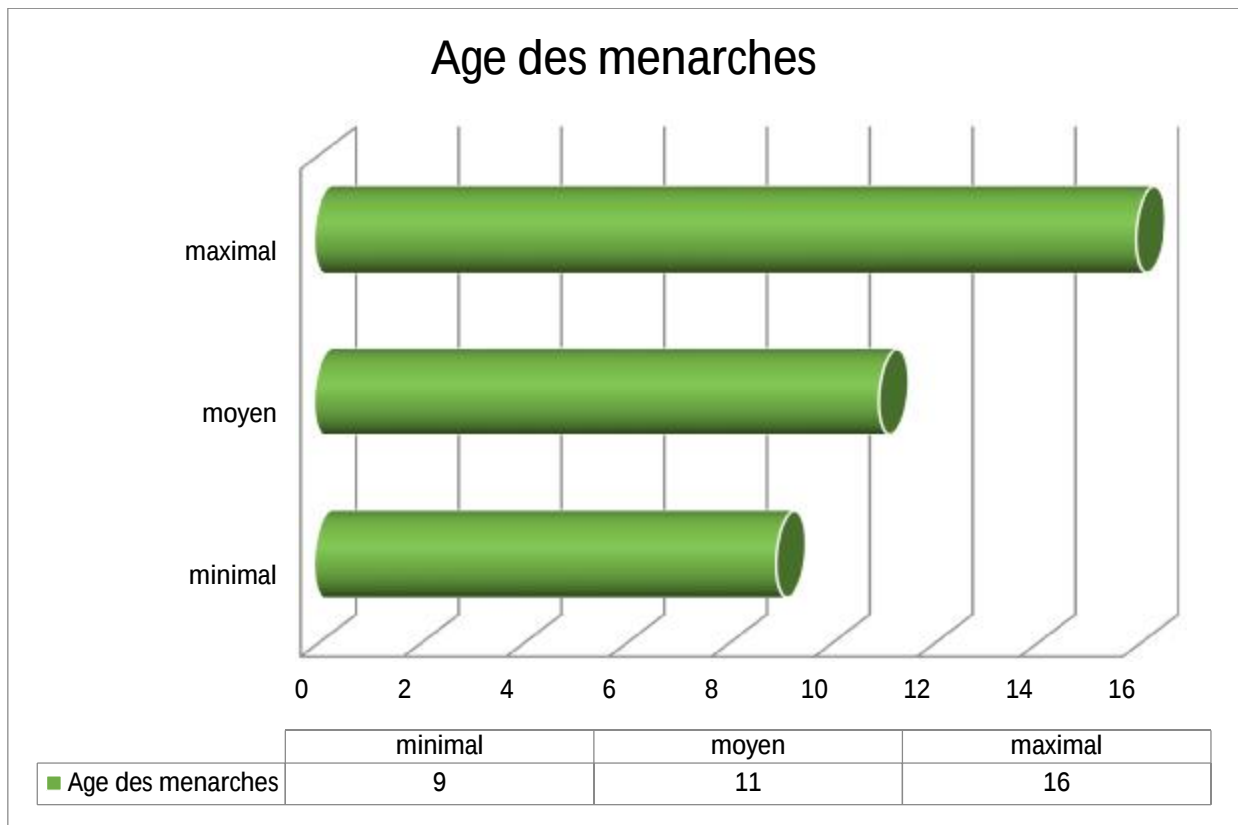
II. ATCD

A. ATCD personnels :

1. ATCD gynéco-obstétriques

a) Age des ménarches

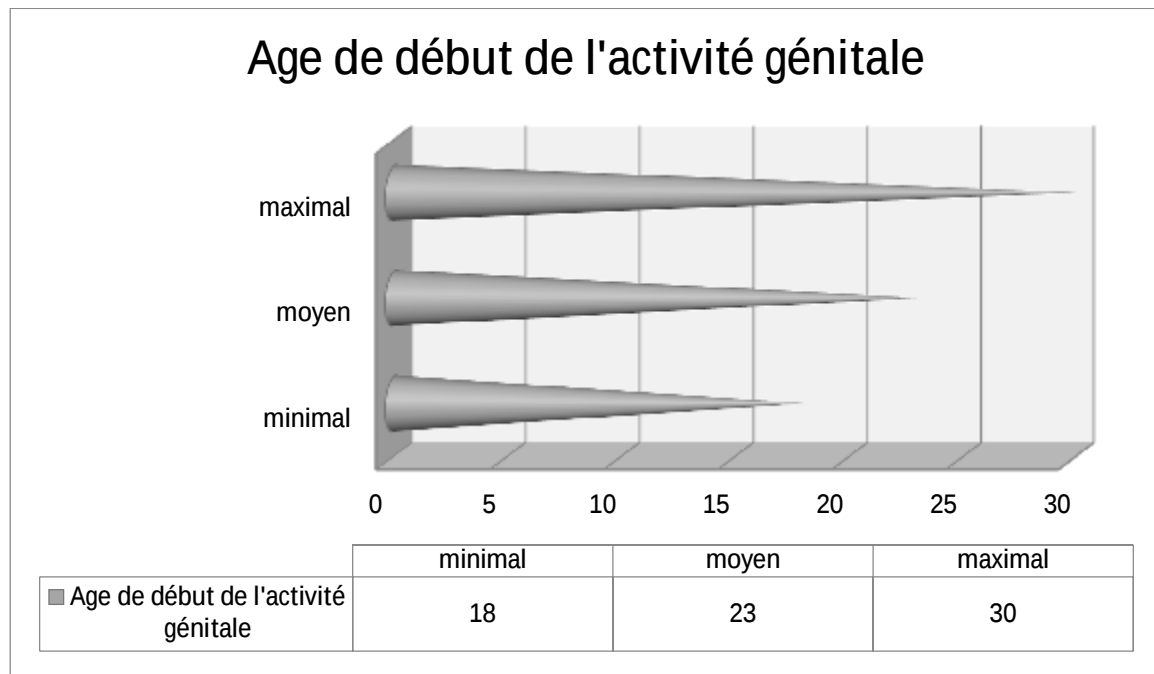
Dans notre série , l'âge moyen des ménarches est de 11ans avec des extrêmes de 9 et 16 ans.



Graphique 7: Répartition selon l'âge des ménarches

b) Age de début d'activité génital :

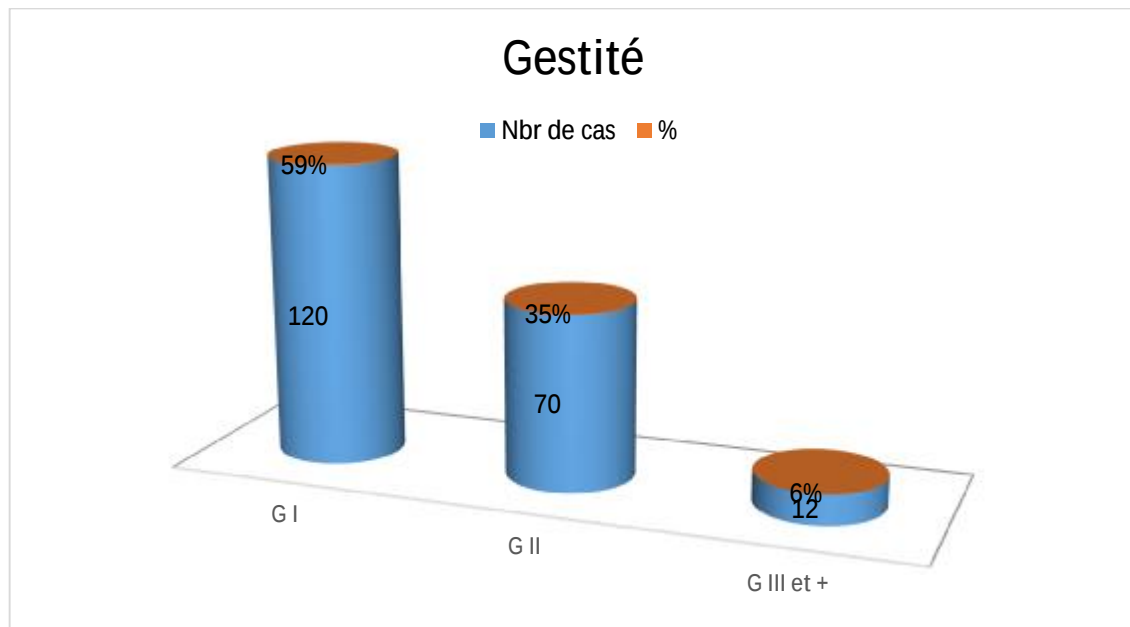
Dans notre série, l'âge moyen de début de l'activité génital est de 23 ans , avec des extrêmes de 18 et 30 ans .



Graphique 8 : Répartition selon le niveau d'étude

c) Gestité

Dans notre série, 59% des étaient primigestes et 20,29% de femmes multigestes



Graphique 9: Répartition selon la Gestité

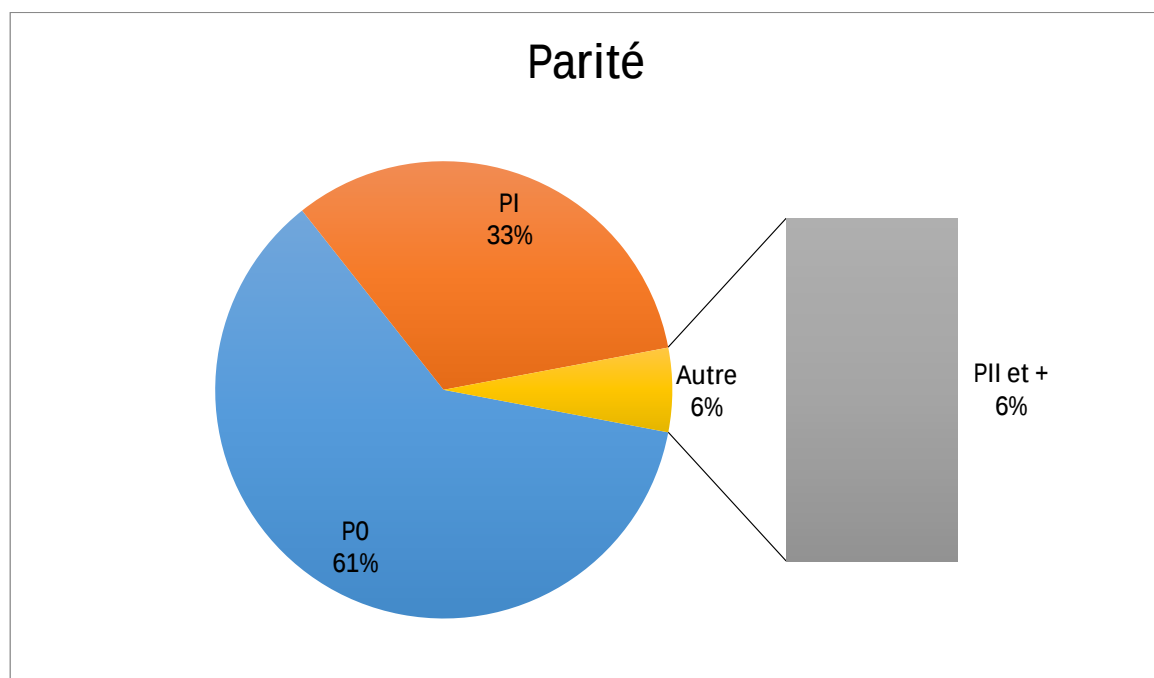
d) Parité :

Les patientes ont été réparties en trois groupes :

- Primipares
- Paucipares
- Multipares

La répartition selon la parité a montré une prédominance chez les primipares, avec une fréquence évaluée à 61,38%.

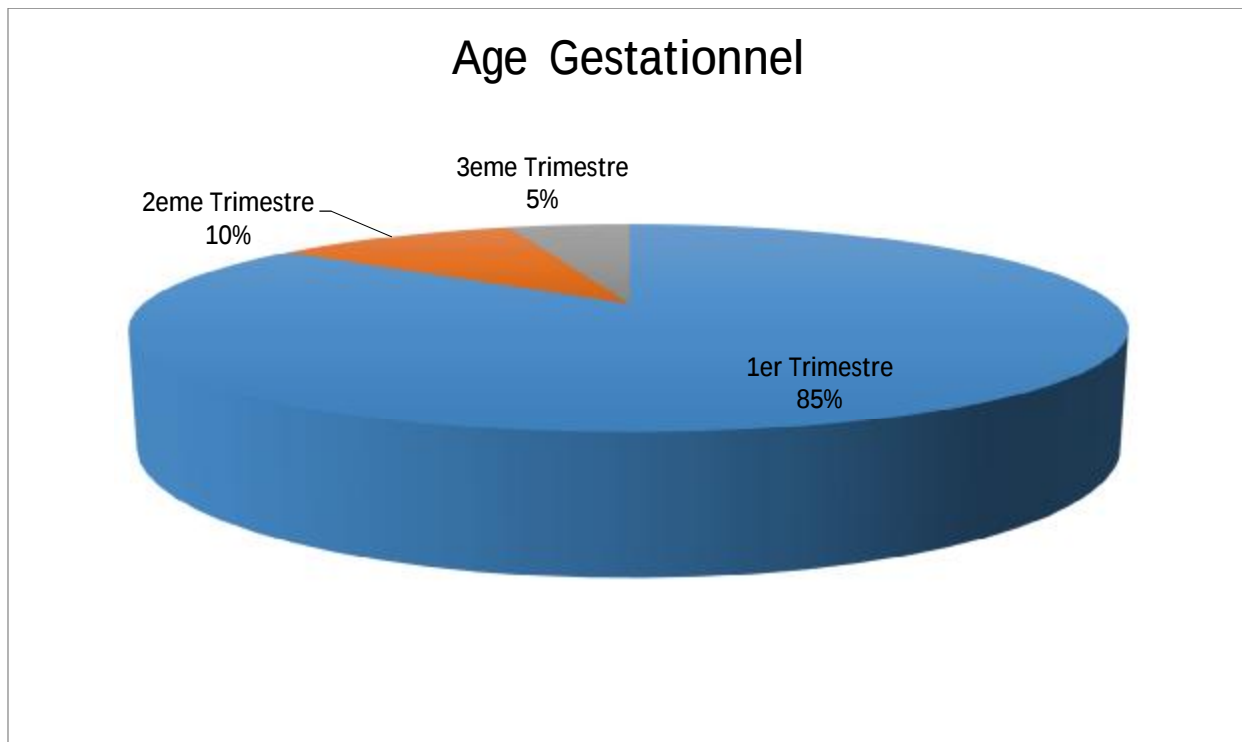
Parité	Nombre de cas	Pourcentage%
Primipares	124	61,38%
Paucipares	66	32,67
Multipares	12	5,94%



Graphique 10: Répartition selon la parité

e) L'Age Gestationnel :

Dans notre série, le nombre maximal de Toxoplasmose a été noté au cours du premier trimestre avec un pourcentage de 85,14% , et de 9,9% au cours du deuxième trimestre et de 4,95% au cours du troisième trimestre.



Graphique 11: Répartition selon l'âge gestationnel

2. ATCD médicaux :

Dans les antécédents médicaux de nos parturientes on a noté 4 cas de tuberculose pulmonaire traité, 2 cas de Typhoïde , un cas de diabète insulino-dépendant , 2 cas de lupus sous traitement , un cas de maladie de Behcet sous traitement et 2 cas d'eczéma plantaires et un cas de psoriasis .

Tableau 4 : Répartition en fonction des ATCD

Antecedents	Nombre de cas	Pourcentage%
Pathologies infectieuses:		
VIH	0	0%
TUBERCULOSE	4 TB pulm traité	1,98%
AUTRES: THYPHOIDES	2	0,99%
Diabète	1 :DID	0,49%
HTA	0	0%
Lupus	2 sous trt	0,99%
Behcet	1 sous trt	0,49%
Autres :		
Eczema plantaire	2	0,99%
psoriasis	1	0,49%

3. Antécédents chirurgicaux :

Dans notre étude, on a retrouvé un antécédent d'appendicectomie chez deux patientes, et un antécédent de cure d'hémorroïdes chez une patiente.

Tableau 5 : Répartition en fonction des ATCD chirurgicaux

ATCD Chirurgicaux	Nbre de cas	Pourcentage %
<u>Appendicectomie</u>	2	0,99%
<u>Cure d'hémorroïdes</u>	1	0,49%

B. ATCD Familiaux:

Dans notre série, on a retrouvé 3 patientes ayant des parents connues hypertendues sous traitement, 4 patientes ayant des parents diabétiques sous insuline, et 2 patientes ayant une mère suivi pour un cancer du sein.

Tableau 6 : Répartition en fonction des ATCD familiaux

<u>ATCD Familiaux</u>	Nbre de Cas	Pourcentage%
<u>HTA</u>	3	1,48%
<u>Diabète ID</u>	4	1,98%
<u>Cancer du sein</u>	2	0,99%

III. Tableaux cliniques :

1) SIGNES FONCTIONNELS:

Tableau 7: Différents signes cliniques en pourcentage

Signes cliniques	Nbre de cas	Pourcentage%
Asthénie :	30	14,85%
Toux:	20	9,9%
Syndrome pseudo-grippal:	18	8,91%
Myalgies	18	8,91%
Arthralgies	18	8,91%
Céphalées	12	5,94%
Nausées	08	3,96%
Vomissements	08	3,96%
Signes ORL:	18	8,91%
Ecoulement nasal	10	4,95%
Dysphagies	2	0,99%
Dysphonies	18	8,91%
Otalgie	2	0,99%
Signes Oculaires:	10	4,95%
Photophobie	10	4,95%
Larmoiement	10	4,95%
ADP	5	2,47%
Cervical	3	1,48%
Nuque	2	0,99%
Sus claviculaire	0	0%

2) L'EXAMEN CLINIQUE:

ü Examen général :

A l'examen général, toutes nos patientes étaient conscientes

Une fébricule à 37,5-38°C a été présente chez 20 patientes. La pâleur a été présente chez 8 patientes.

Le poids moyen était à 60Kg avec des extrêmes entre 54-85 kg.

La taille moyenne était à 1,58m avec des extrêmes entre 1,49-1,76m.

Perte de poids plus de 5% pour 54,13% des cas.

La répartition en fonction de l'IMC a objectivé une nette prédominance de la catégorie d'IMC entre 25 et 30 avec un pourcentage de 73,26%.

Tableau 8 : Répartition des patientes en fonction des résultats de l'examen général

Examen General	Résultats	Nbre de cas	Pourcentage%
Temperature	37,5°C_38°C	25	12,37%
<u>Poids</u>	Moyenne : 60 KG	155	76,73%
	Extrêmes : 54_85 KG	47	23,26%
<u>Taille</u>	Moyenne : 158 cm	139	68,81%
	Extrêmes : 149_176 cm	63	31,18%
<u>Imc</u>	25_30%	148	73,26%
	30_35%	54	26,73%
<u>Hta</u>	0	0	0%
<u>Paleur</u>	-----	18	8,91%

- ü Examen ORL: Normal
- ü Examen pleuropulmonaire : Normal
- ü Examen cardiovasculaire :Normal
- ü Examen des aires ganglionnaire:

Ø 3 femmes présentant des ADP cervicales,

Ø 2 femmes au niveau de la nuque

Ø aucune ADP sus-claviculaire n'a été objectivé

- ü Examen des seins : normal

- ü Examen gynéco-obstétrical:

L'examen gynéco-obstétrical a objectivé une hauteur utérine correspondant à l'âge gestationnel chez 93,06% des cas et une diminution de la hauteur utérine par rapport à l'âge gestationnel chez 5,94% des cas ainsi qu'une hauteur utérine augmenté par rapport à l'âge gestationnel chez 1% des cas.

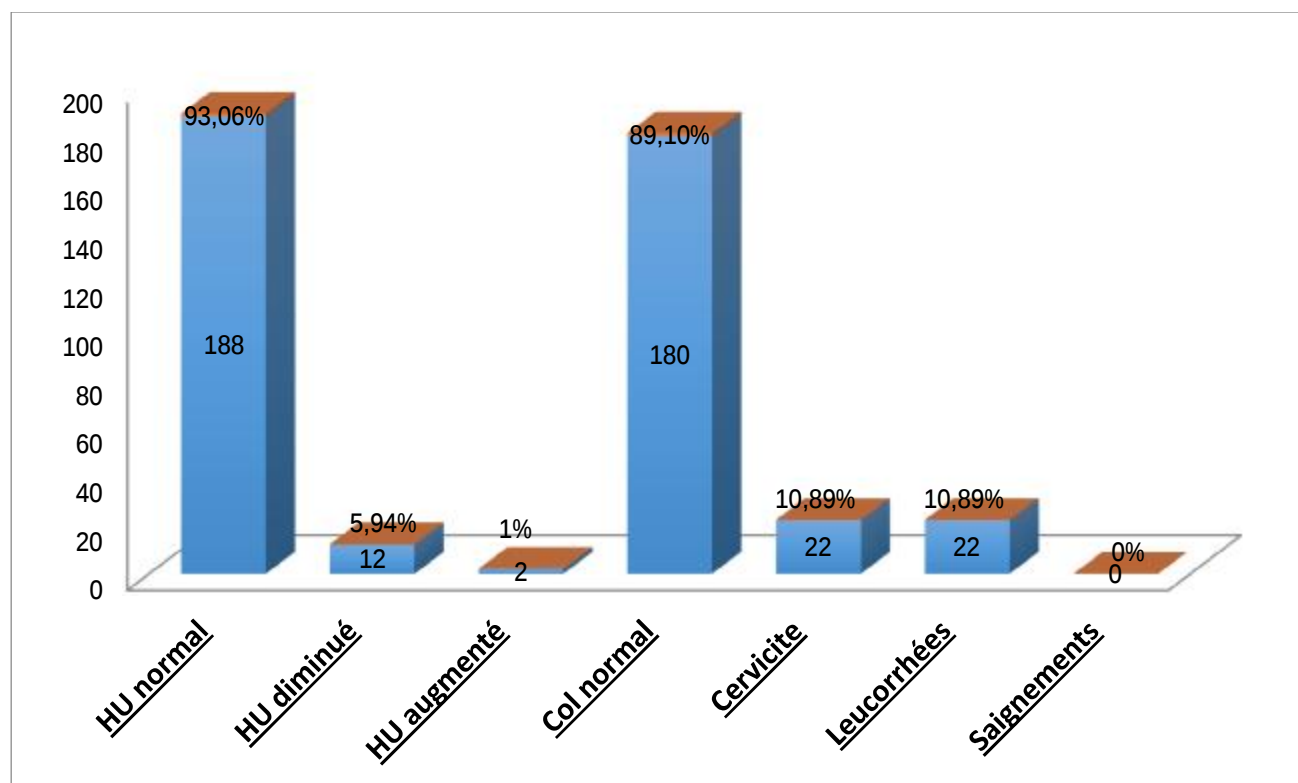
Les mouvements fœtaux étaient positifs chez 14,85% des cas au cours du 2ème et 3ème trimestre et non perçus chez 85,14% des cas.

Les BCF étaient positifs chez 14,85% des cas au cours du 2ème et 3ème Trimestre.

Au spéculum, un col d'aspect normal a été objectivé chez 89,10% de femmes, Une cervicite chez 10,89% des cas. Pas de saignements chez aucune patiente. Des leucorrhées chez 10,89% des cas.

Aucune modification du col n'a été objectivée.

Aucune douleur pelvienne n'a été objectivée au TV combiné ou palpé abdominal.



Graphique 12 : Résultats de l'examen gynéco-obstétrical en pourcentage

IV. Diagnostic :

A. Diagnostic anténatales

1. Echographie obstétricale

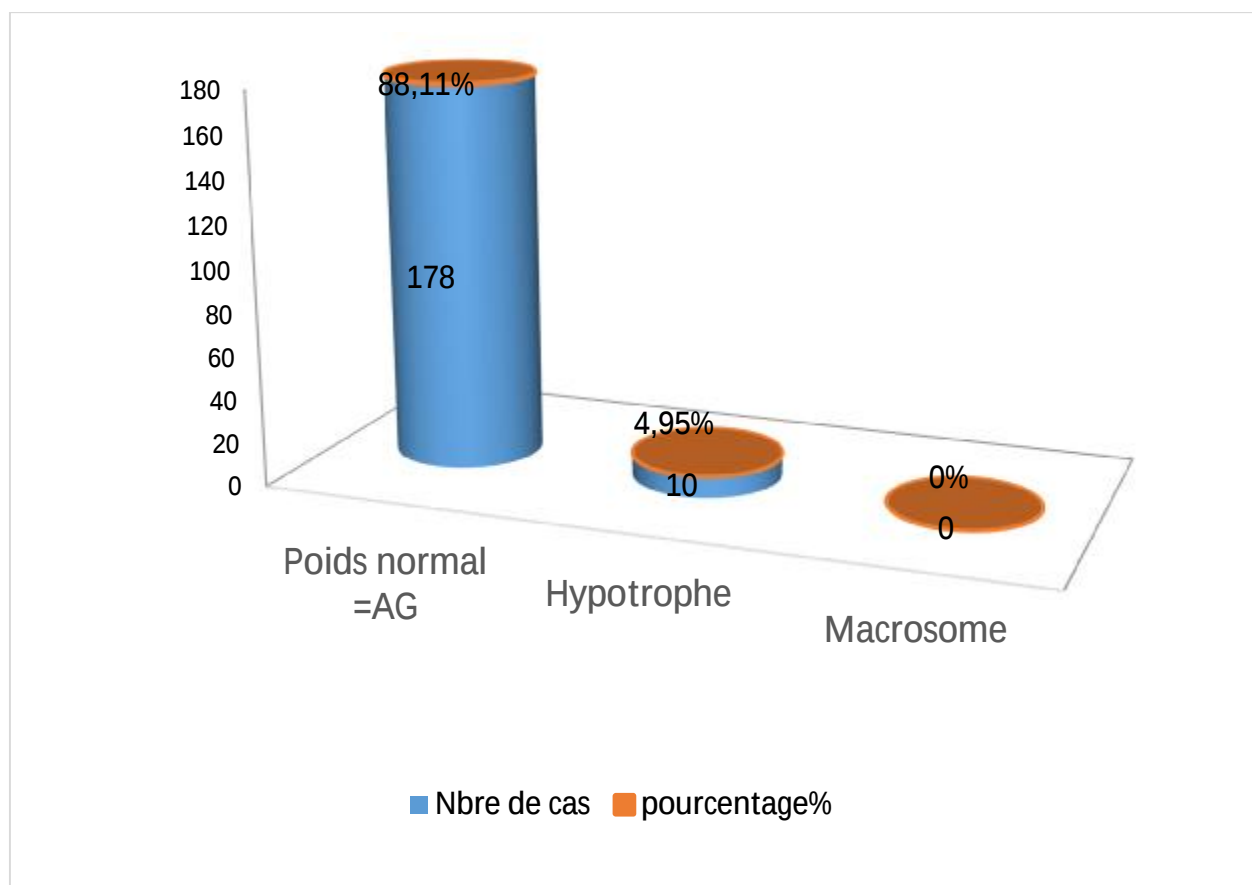
Biométrie :

Elle a été réalisée chez toutes nos patientes et a montré une grossesse évolutive dans tout les cas avec:

11,88% de cas avaient un petit poids par rapport à l'âge gestationnel dont 6,93% des cas qui ont récupérés au 3ème Trimestre. Alors que 4,95% des cas ont resté hypotrophes.

88,11% de cas avaient un poids normal correspondant à l'âge gestationnel.

Aucun cas de macrosomie n'a été objectivé dans notre série.



Graphique 13 : Biométrie à l'échographie

Morphologie:

Elle a été réalisée chez 202 patientes, soit 100% des cas et a montré les résultats suivants :

Clarté nucale a été réalisée chez 122 femmes soit 60,39% et a été normal chez les 122 femmes.

Colonne vertébrale a été réalisée chez les 202 femmes soit 100% et a été normal à 100%.

2 cas d'hydrocéphalie ont été objectives soit 0,99% .

3 cas de microcéphalie soit 1,48% .

2 cas d'hépatomégalie soit 0,99% .

Opacité du cristallin chez une femme soit 0,49%.

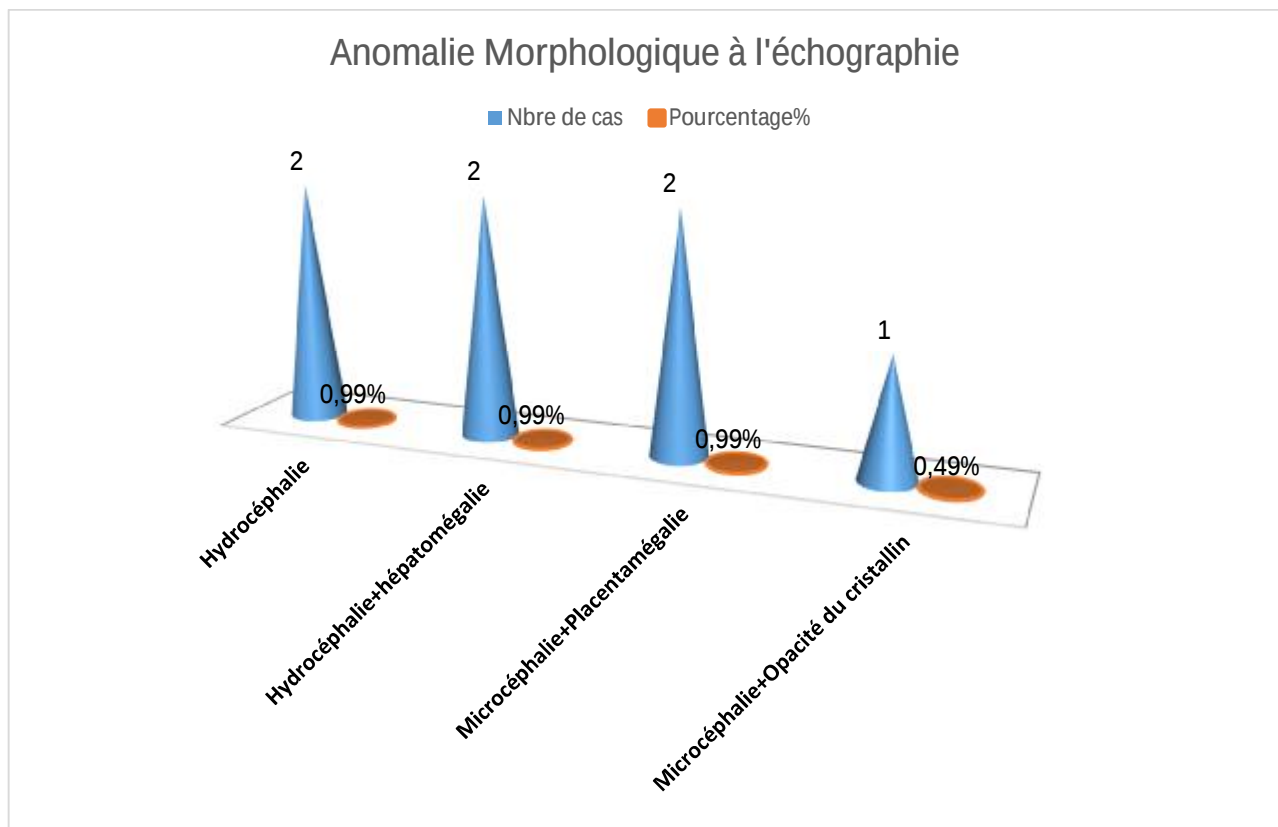
2 cas de placentamégalie soit 0,99%.

Aucun cas de calcifications intracrâniennes n'a été objectivé dans notre série.

Au total:

Tableau 9: Anomalies morphologiques à l'échographie

Anomalies morphologiques	Nbre de cas	Pourcentage%
Hydrocéphalie	2	0,99%
Hydrocéphalie+Hépatomégalie	2	0,99%
Microcéphalie+Placentamégalie	2	0,99%
Microcéphalie+opacité du cristallin	1	0,49%
Calcifications intracrâniennes	0	0%

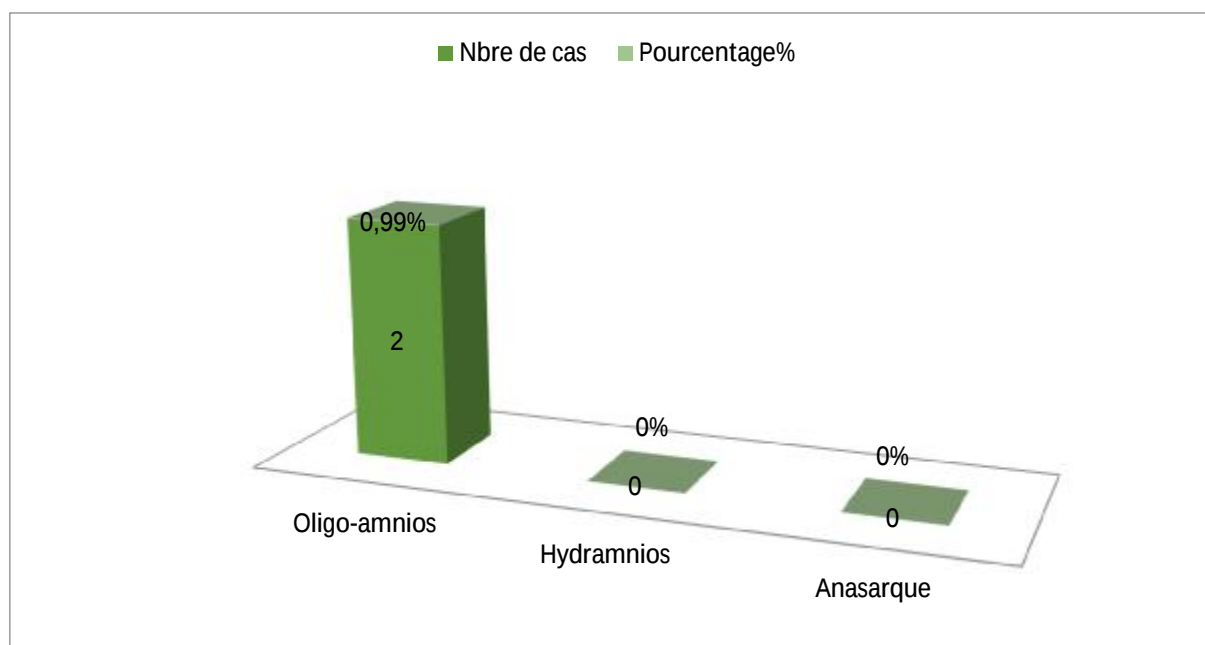


Graphique 14 : Anomalies morphologiques à l'échographie

Liquide Amniotique :

Dans notre série , 2 cas d'oligo-amnios ont été objectivés soit 0,99% .

Aucun cas d'hydramnios ni d'anasarque n'ont été objectivés.



Graphique 15 : Anomalies du liquide Amniotique

2. Examens biologiques :

a) Sérologie

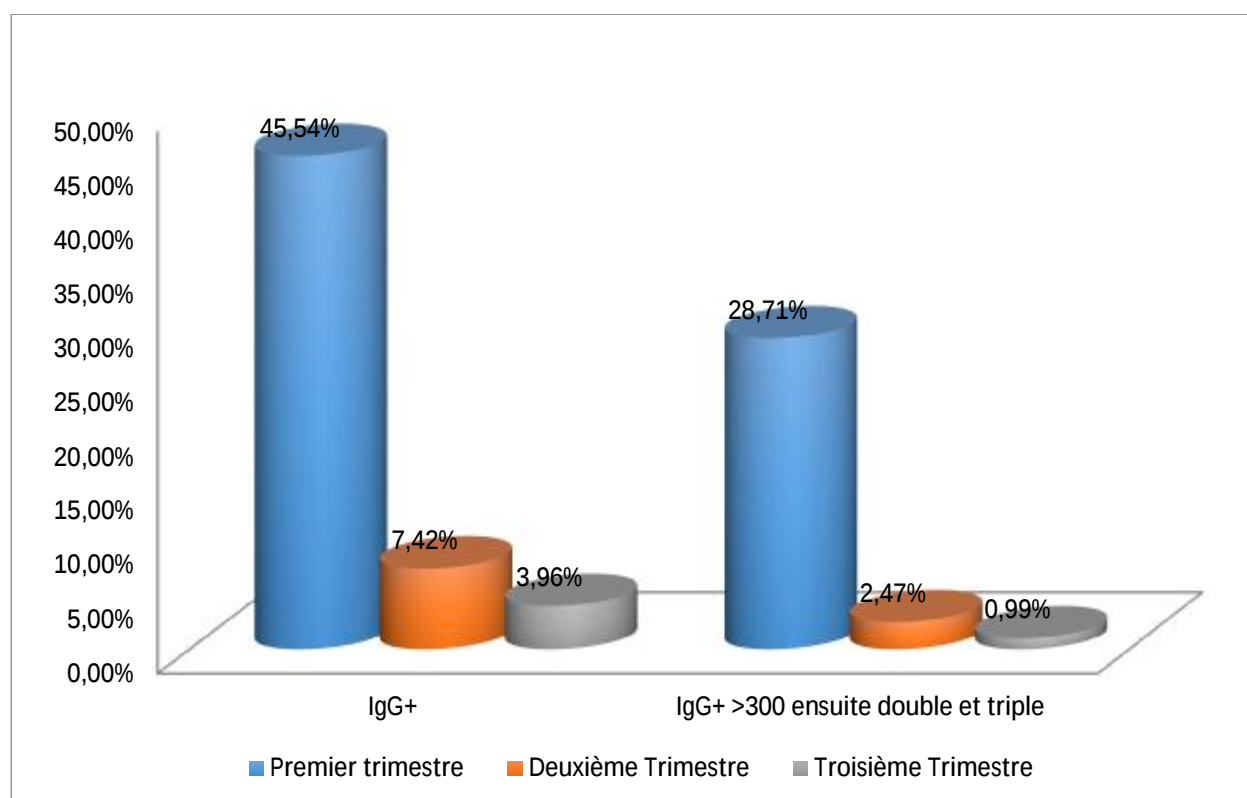
Ø Sérologie Toxoplasmose :

ü Les IgG:

Dans notre série, 10,89% des patientes qui avaient des IgG négatifs au cours de la première grossesse et sont avérées positifs au cours de la grossesse actuelle.

Au cours de la grossesse actuelle, 45,54% des patientes présentaient des IgG positifs au cours du premier trimestre, 7,42% au deuxième trimestre et 3,96% au troisième trimestre.

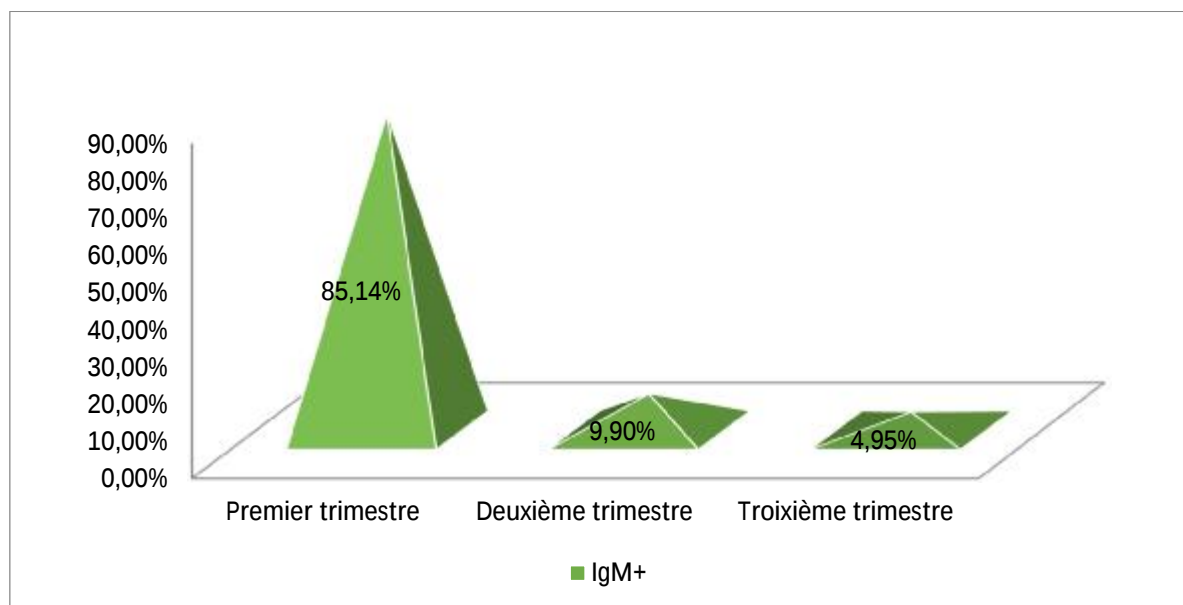
Les IgG étaient >ou égale à 300 ensuite ils ont doublé et triplé chez 28,7% des femmes au cours du premier trimestre, 2,47% au cours du deuxième trimestre et 0,99% au cours du troisième.



Graphique16 : Positivité des IgG en fonction de trimestres

ü Les IgM:

Dans notre série, 85,14% du taux des IgM étaient positifs au cours du premier trimestre, 9,9% des cas au cours du deuxième trimestre et 4,95 de cas au cours du troisième trimestre.

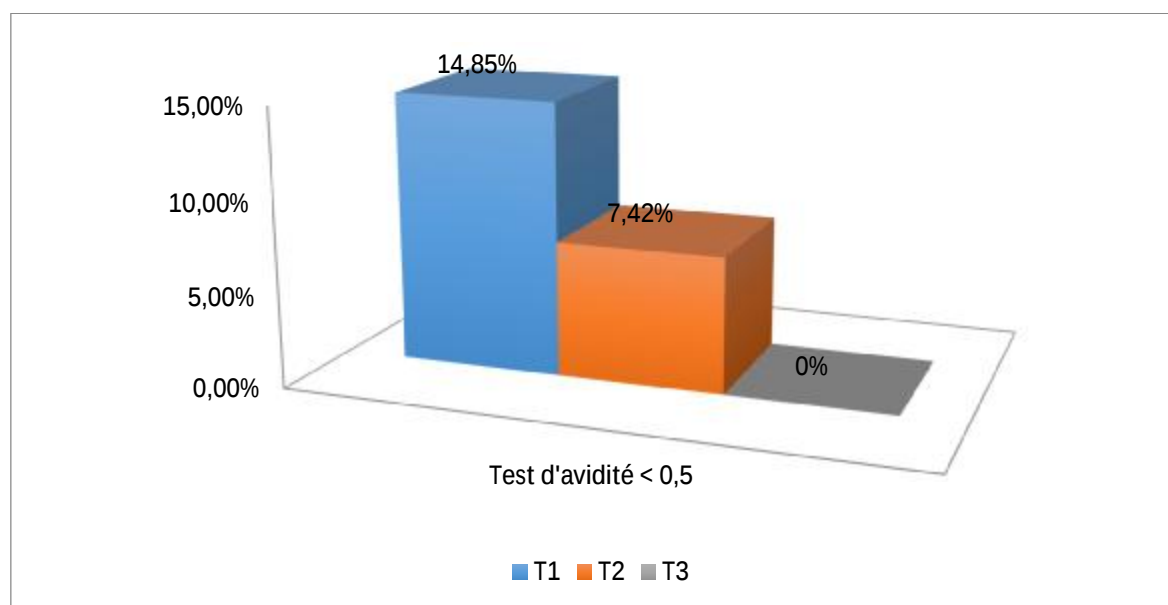


Graphique17: Positivité des IgM en fonction des trimestres

ü Test d'avidité

Le test d'avidité à été réalisé chez seulement 45 femmes soit 22,27% des cas , et à été <0,5 chez les 45 femmes témoignant d'une infection récente .

Les autres femmes n'avaient pas de moyens.



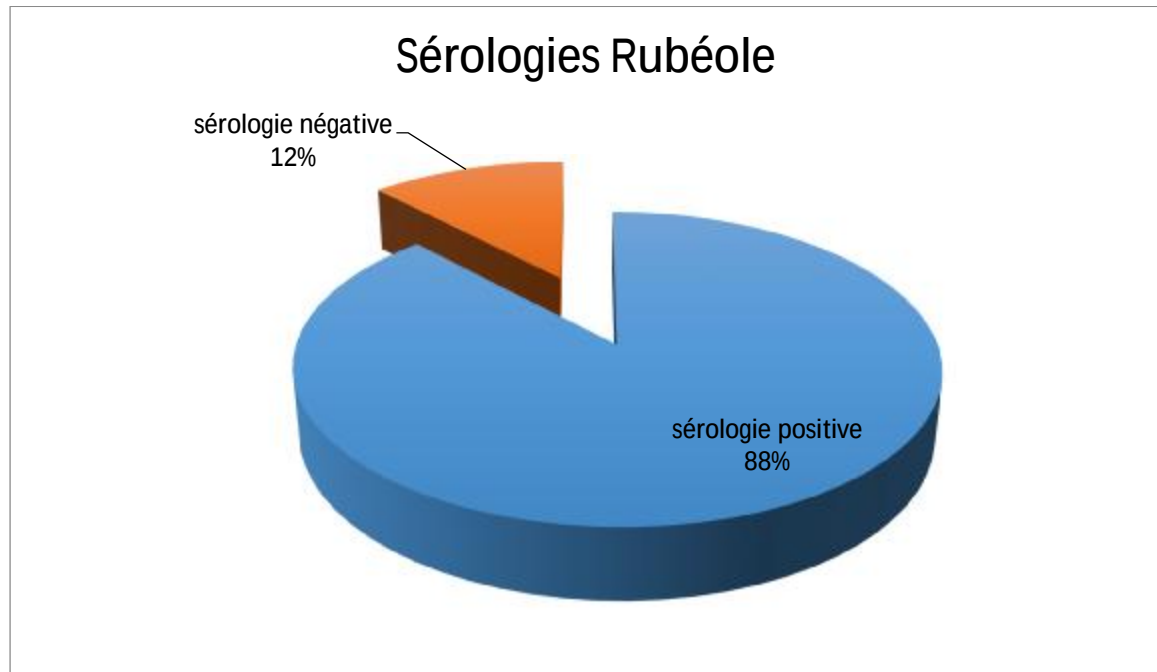
Graphique 18: Résultats du test d'avidité selon les trimestres

Ø Sérologies rubéole:

Elle a été réalisée chez toutes les patientes , et a montré les résultats suivant :

Positive: 176 femmes soit 87,12%

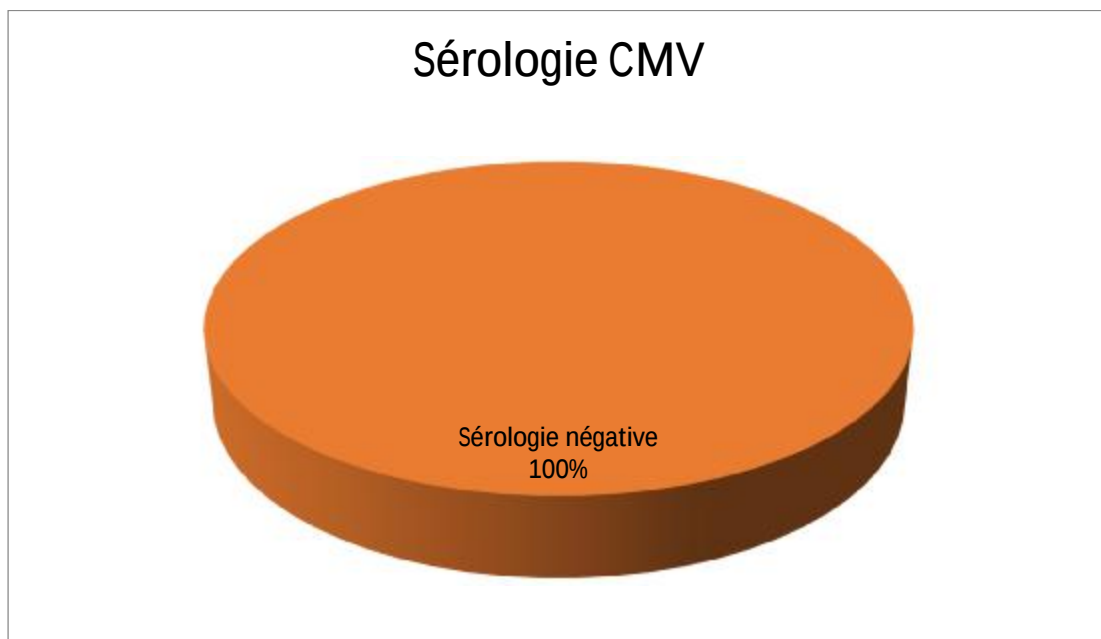
Négative : 24 femmes soit 11,88%



Graphique 19 : sérologie Rubéole

Ø Sérologie CMV

Elle a été négative chez les 202 patientes soit 100% .



Graphique 20 : sérologie CMV

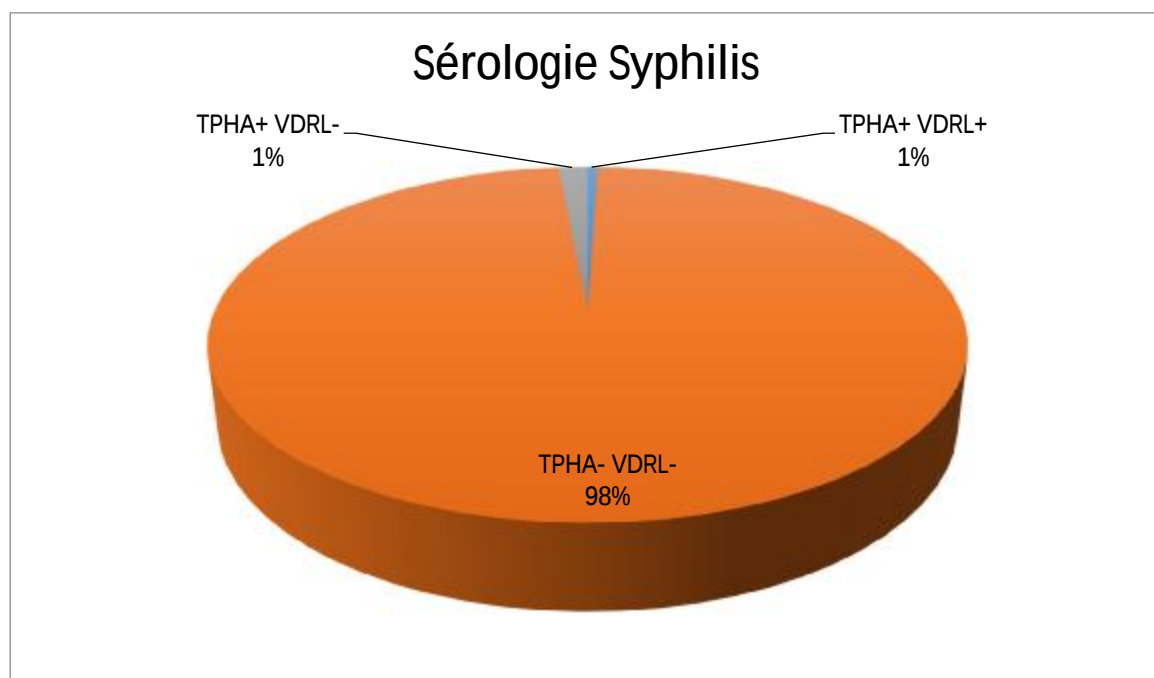
Ø Sérologie Syphilis

Dans notre série , une femme avait une sérologie positive (VDRL+TPHA+) et qui a été traité par la bupenicilline toutes les 15jrs jusqu'à l'accouchement.

3 femmes avaient une syphilis ancienne (VDRL_TPHA+).

198 femmes soit 98,01% n'avaient pas de syphilis.

Sérologies Syphilis	Nbre de cas	Pourcentage
VDRL + TPHA+	1	0,49%
VDRL - TPHA -	198	98,01%
VDRL - TPHA +	3	1,48%



Graphique 21 : sérologie Syphilis

i. Hépatite A :

Dans notre série aucun cas d'hépatite A n'a été retenu.

Sérologie hépatite A	Nbre de cas	Pourcentage%
IgM-VHA- , IgA-VHA-	202	100%
IgM-VHA- , IgA-VHA+	0	0%

ii. Hépatite B :

Dans notre série , un cas d'hépatite B ancienne a été retenu et 24 cas d'hépatite B vaccinées.

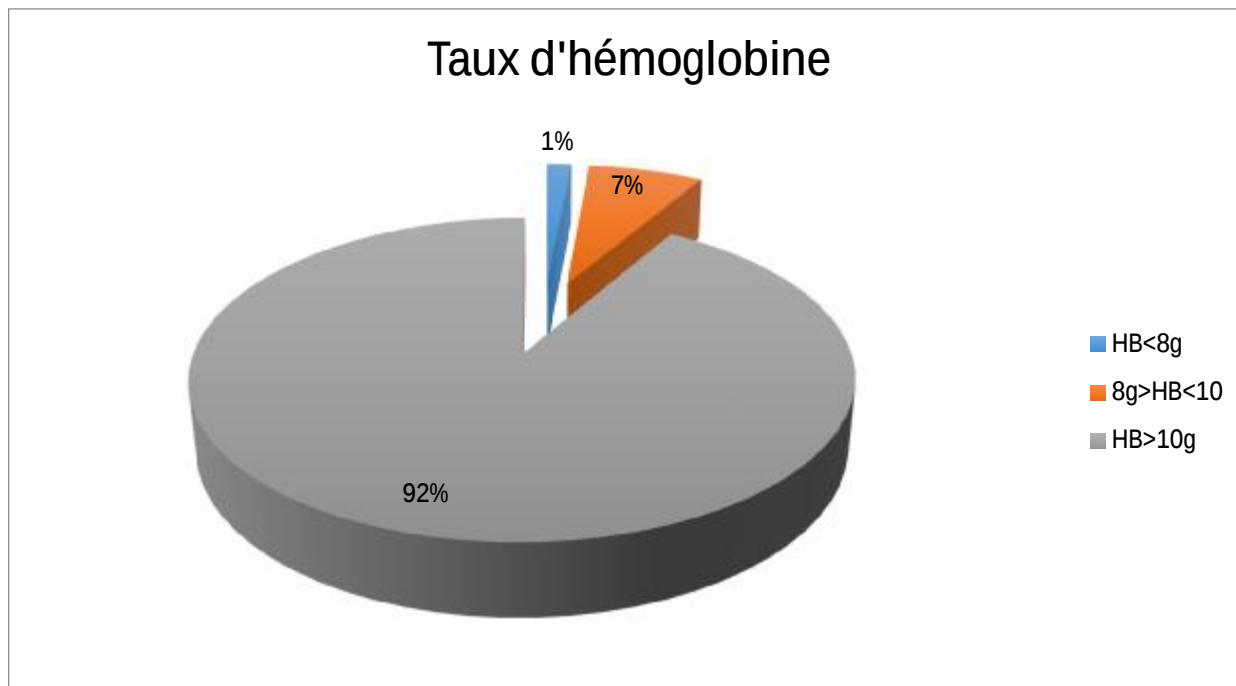
Sérologie hépatite B	Nbre de cas	Pourcentage %
AgHBs- Ac anti HBs- Ac anti HBc-	177	87,62%
AgHBs- Ac anti HBs+ Ac anti HBc+ (Hépatite ancienne)	1	0,49%
AgHBs - Ac anti HBs+ Ac anti HBc+ (vaccinées)	24	11,88%

La NFS a été réalisée chez toutes les patientes de notre série et a montré :

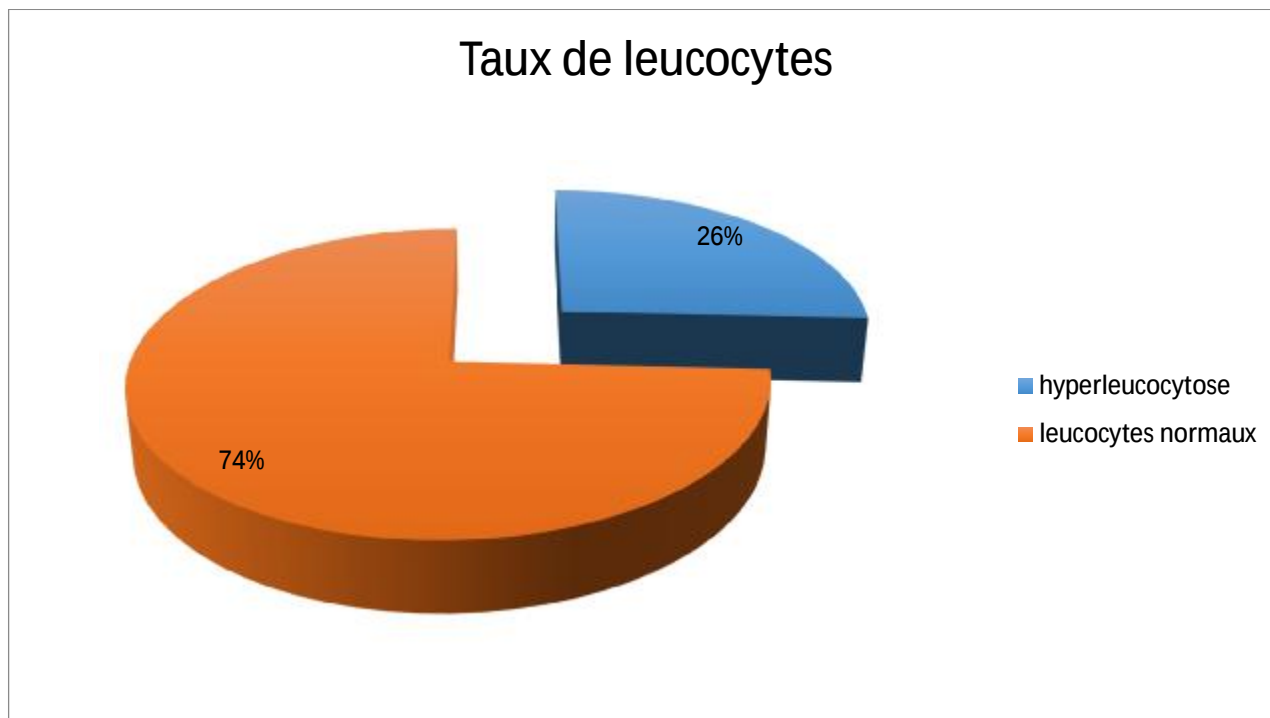
- Une hyperleucocytose chez 52 patientes soit 25,74% des cas,
- Une anémie <8g/dl chez 3 femmes et 8>hb<10 chez 15 femmes et >10 chez 185 femmes soit 91,58% des cas .
- Une Thrombopénie chez 2 femmes soit 0,99% des cas , avec un taux de Plaquettes inférieur à 80 000 éléments/mm³.
- Une éosinophilie chez 40 femmes soit 19,80%.

b) Numération formule sanguine :

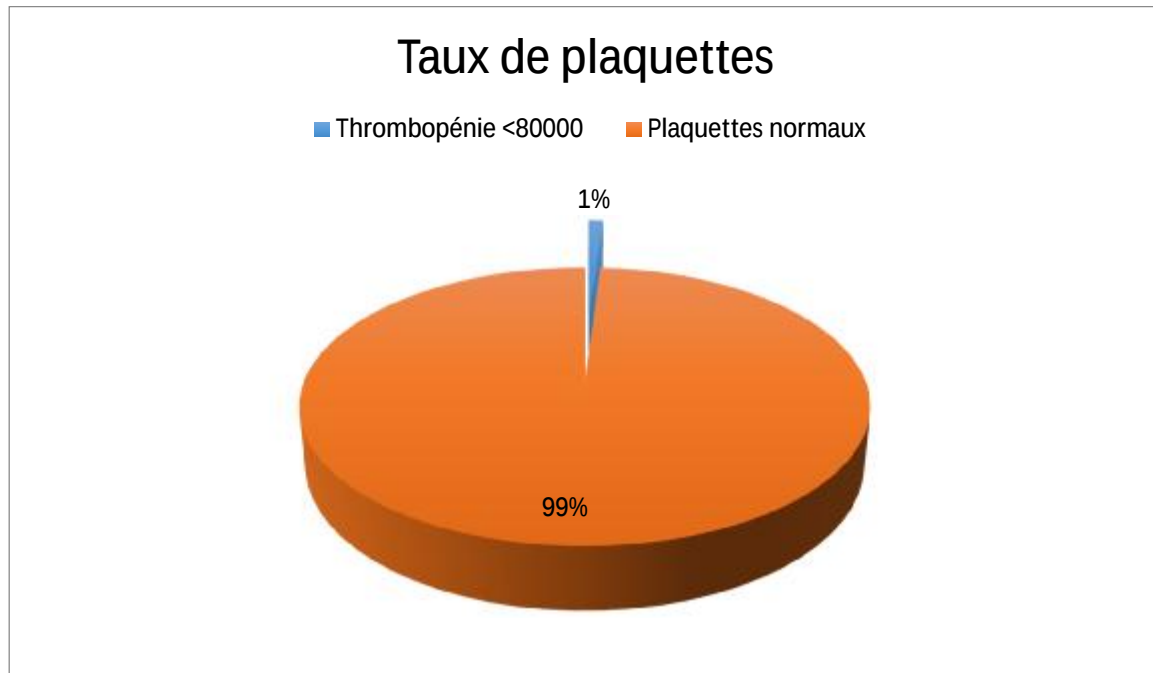
✚ Hemoglobine:

Graphique 22: Taux d'hémoglobine.

✚ Leucocytes

Graphique 23: Taux de leucocytes

✚ Plaquettes:



Graphique 24: Taux de plaquettes.

c) Amniocentèse:

Dans notre série 0,99% des cas avaient une PCR positives au premier trimestre , 1,98% des cas au 2ème trimestre et 0,49% au 3 ème trimestre.

Tableau 10 :PCR spécifique de toxoplasmose

PCR	T1	T2	T3
Positive	0,49% (1F)	0,99% (2F)	0,49% (1F)
Négative	0,99% (2F)	1,98% (4F)	0,49% (1F)

B. Diagnostic néonatal et postnatal

1. Explorations post-natales :

Une échographie transfontanellaire, un fond d'œil et un EEG ont été réalisés chez tous les nouveaux nés avec une mise en évidence:

Ø À l'échographie transfontanellaire:

- 2 cas d'hydrocéphalie ont été objectivés soit 0,99% des cas.
- Aucun cas de calcifications cérébrales n'a été objectivé dans notre série.

Ø Au fond d'oeil :

- Un cas de chorioretinite a été objectivé dans notre série.

Ø À l'EEG :

- Un foyer épileptogène a été retrouvé chez 3 de nos nouveaux nés.

2. Bilan Biologique :

- Dans notre série les IgG et les IgM étaient positifs chez 4 nouveaux nés:

Ø IgG + : 4 NNés

Ø IgM +: 4NNés

V. Complications :

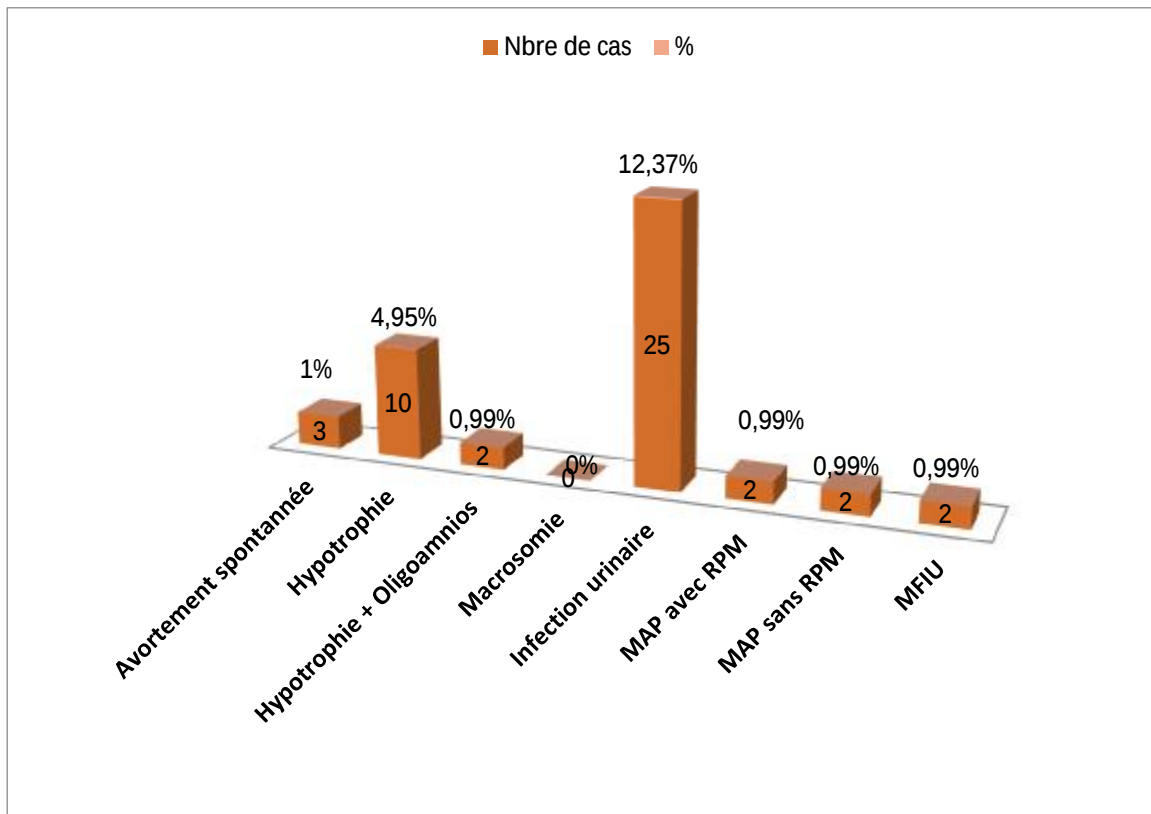
1) Les Complications au cours de la grossesse :

Parmi les complications au cours de la grossesse, on a objectivé :

- Un Avortement spontané chez 3 patientes de notre série.
- Une hypotrophie chez 10 patiente dont 2 avec un oligoamnios.
- Une infection urinaire chez 25 patientes avec un ECBU positif.
- Une menace d'accouchement prématurée chez quatre patients dont deux étaient avec rupture prématurée des membranes et les deux autres sans RPM.
- Une mort fœtale in utéro chez deux patientes entre 35 et 38 SA.

Tableau 11 : Complications au cours de la grossesse en %

Complications au cours de la grossesse	Nbre de cas	Pourcentage%
Avortement spontané	3 (15,16,19 SA)	1,48%
Hypotrophie	10	4,95%
Hypotrophie+Oligoamnios	2	0,99%
Macrosomie	0	0%
Infection urinaire	25 avec ECBU positif	12,37%
MAP	4	1,98%
Avec RPM	2	0,99%
Sans RPM	2	0,99%
MFIU	2	0,99%



Graphique 25: Complications au cours de la grossesse

2) Issue de la grossesse :

Dans notre série, 191 patientes ont accouché à terme soit un taux de 94,55%

Contre un taux de 1,98% d'accouchement prématuré ; dont 2 patientes ont accouché entre 33SA et 34SA, et 2 patientes à 35 SA et 7 patientes ont bénéficié d'une interruption thérapeutique de grossesse.

Dans notre série, 189 patientes ont accouché par voie basse soit un taux de 93,56% et 6 patientes ont bénéficié d'une césarienne pour différentes indications :

- § Souffrance fœtale aigue chez 2 patientes.
- § Un bassin chirurgical chez une patiente.
- § Une présentation transverse chez une patiente.
- § Un défaut d'engagement à dilatation complète.

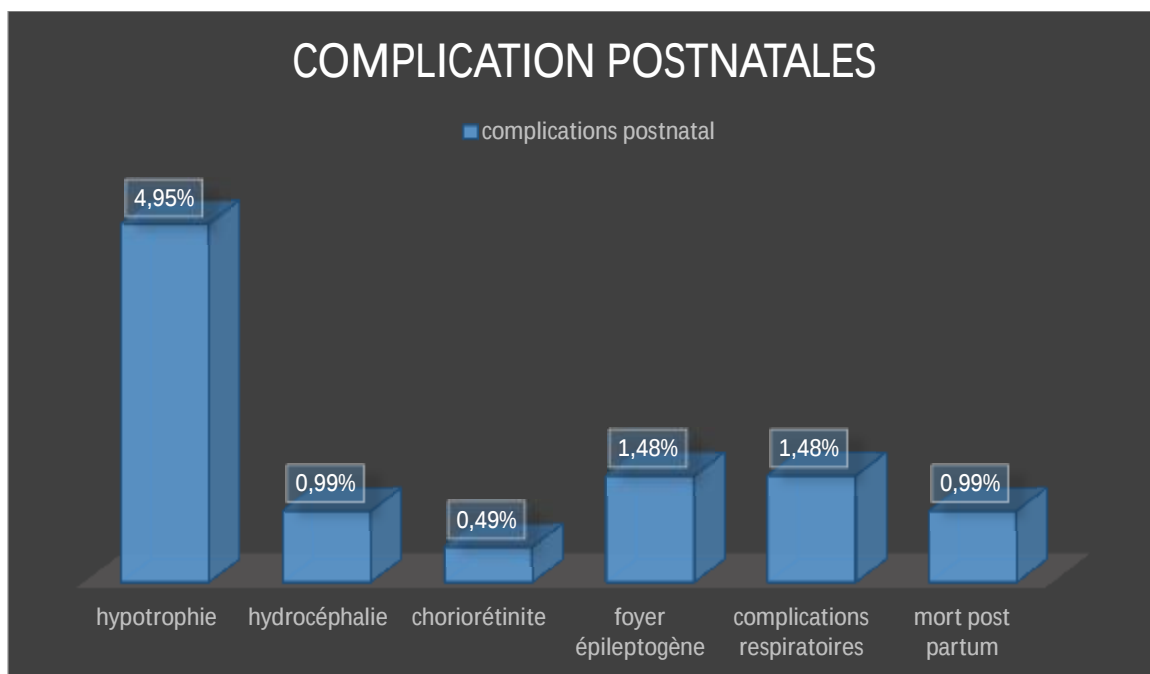
Au total, le taux de césarienne a été de 2,97%.

3) Complications post-natales chez le nouveau-né:

Le suivie post natal a été assuré par la réalisation d'une échographie obstétricale et l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal.

Dans notre étude, on a objectivé :

- Ø 10 cas d'hypotrophie, soit 4,95% des cas, avec une bonne évolution initiale après prise en charge.
- Ø 1 cas d'infections néonatales, ayant nécessité une hospitalisation dans un service de néonatalogie avec bi-antibiothérapie par voie parentérale.
- Ø 3 cas de complications respiratoires à type de maladie des membranes hyalines chez un prématuré à 33 SA dont l'évolution était défavorable et 2 cas de défaut de résorption du liquide amniotique dont l'évolution était favorable . On note que les nouveau-nés ont été pris en charge dans le service de néonatalogie.
- Ø 2 cas de mort post partum secondaire à l'infection néonatale par RPM et à la maladie des membranes hyalines par prématurité.



Graphique 26 : Complications postnatales en pourcentage%

VI. TRAITEMENT:

1. PENDANT LA GROSSESSE:

§ Avant la fin de la 28^{ème} SA :

Dans notre série , devant une suspicion d'une séroconversion toxoplasmique au cours du premier et deuxième Trimestre avec une échographie normale et une amniocentèse négative, ont a instauré un traitement par Spiramycine 9M UI/JR avec une surveillance échographique mensuelle chez 185 femmes soit 91,58% dont 45 femmes soit 22,27% avaient un Test d'avidité < 0,5 .

6 femmes soit 2,97% dont l'amniocentèse était positive et l'échographie normale ont bénéficié d'un traitement par Adiazine 1000 mg/Jour + Acide Folique 25 mg tous les 7 jours avec une surveillance échographique mensuelle.

Tableau12 : CAT devant une toxoplasmose avant la fin de la 28^{ème} SA

Sérologie	Echographie	Amniocentèse	CAT	Nbre de cas en %
IgG+ IgM+	Normal	_____	Spiramycine 9M UI/jr+ échographie mensuelle	69,30%
IgG+ IgM+ Test d'avidité<0,5	Normal	_____	Spiramycine 9M UI/jr+ échographie mensuelle	22,27%
IgG+ IgM+	Normal	Négative	Spiramycine 9M UI/jr+ échographie mensuelle	1,48%
IgG+ IgM+	Normal	Positive	Adiazine 1000mg/je + acide folinique 25mg tous les 7jours + échographie mensuelle	2,97%
IgG+ IgM+	Anormal	Négative	Interruption Thérapeutique de grossesse	3,46%

 Echographie de contrôle :

7 femmes ont bénéficié d'une interruption thérapeutique de grossesse suite à une échographie anormale :

- Hydrocéphalie chez 2 femmes.
- Hydrocéphalie + hépatomégalie chez 2 femmes.
- Microcéphalie + placentamégalie chez 2 femmes.
- Microcéphalie + opacité du cristallin chez une femme.

§ À partir du début de la 29ème SA :

Dans notre série, chez 10 femmes soit 4,95% ont suspecté une séroconversion toxoplasmique (IgG+ IgM+) avec une échographie normale, le risque était fort probable et vu le passage est important au cours du troisième trimestre, on a instauré sans attendre les résultats du test d'avidité et/ou la PCR par amniocentèse un traitement par Adiazine 1000mg/jour + Acide folique 25 mg tous les 7 jours avec une surveillance échographique mensuelle

 Echographie de contrôle :

Normal chez les 10 femmes.

Evolution défavorable nulle

2. APRES LA NAISSANCE:

§ Infection congénitale non prouvée à la naissance

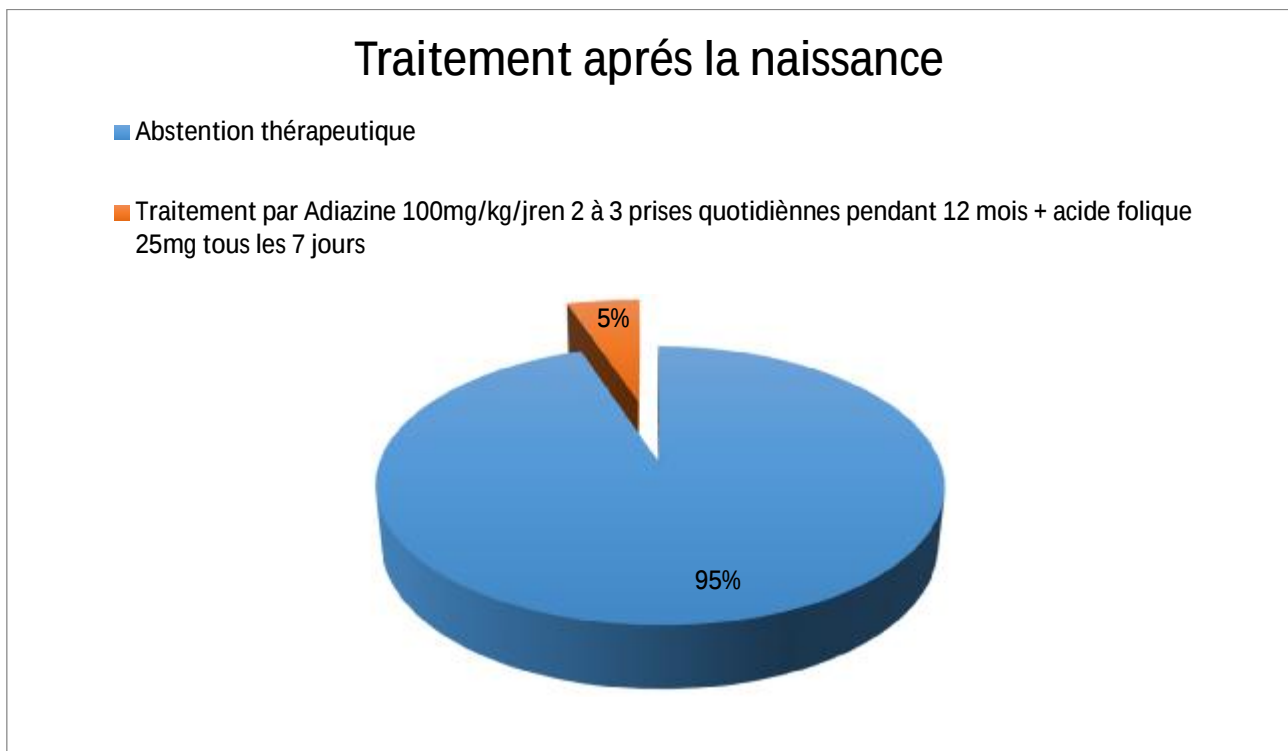
Dans notre série, une abstention thérapeutique a été envisagée chez 91,58% de nouveaux nés en cas d'absence d'argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale : diagnostic anténatal négatif, examens complémentaires normaux, absence d'anticorps néo synthétisés (IgM, IgA). Par contre, un suivi sérologique tous les 2 à 3 mois à été envisagé jusqu'à disparition des IgG d'origine maternelle transmises passivement [5, 6, 7, 20, 21].

L'évolution à été favorable chez 71,78% des cas dont 22,27% de NNés ont été perdus de vue à un an.

§ Infection congénitale certaine

Dans notre série, on a suivi le premier protocole et tous les nouveaux nés dont la toxoplasmose congénitale a été confirmé à la naissance ont été traités par Adiazine 100mg/kg/J en 2 à 3 prises quotidiennes pendant 12 mois + acide folique 25 mg tous les 7 jours, avec une surveillance Clinique, ophtalmologique et sérologique tous les 3 mois pendant la durée du traitement.

L'évolution a été favorable chez 0,99% de nos patientes.



Graphique 27 : traitement postnatal

VII. Allaitement :

L'allaitement était permis chez toutes les femmes

VIII. Contraception :

Toutes les femmes ont été mises sous progestatif mini dosé

DISCUSSION

I. Epidémiologie

1) Les facteurs sociodémographiques :

1. Prévalence :

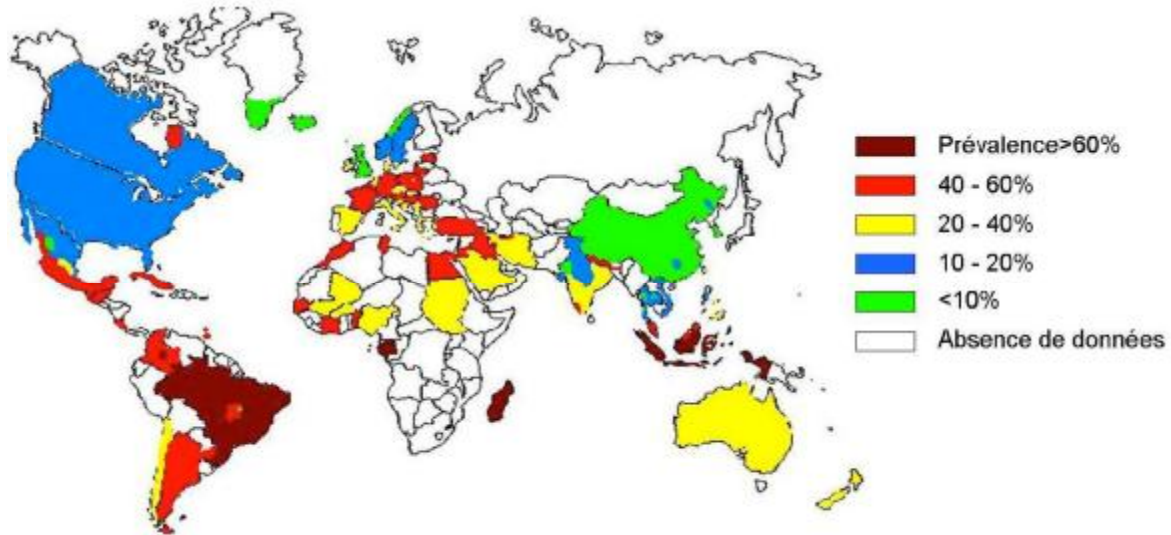


Figure 9 : Séroprévalence de *T. gondii* dans le monde. Statistiques réalisées principalement à partir de données provenant de femmes enceintes ou de femmes dont l'âge varie entre 15 et 45 ans. D'après (68).

Plusieurs études épidémiologiques chez l'homme et les animaux ont montré la large distribution géographique de la toxoplasmose et sa prévalence importante. La toxoplasmose affecte environ 30 à 50 % de la population humaine mondiale mais le pourcentage de personnes séropositives pour l'infection toxoplasmique (7 à 80%) varie d'un pays à l'autre, en fonction des groupes ethniques, des habitudes alimentaires et des conditions d'hygiène (20).

La prévalence de la toxoplasmose trouvée dans la région d'Agadir et d'Inzegane(69) est 47,33 %. Ce résultat reste proche à celui trouvé par El Mansouri (70) sur 2456 gestantes au niveau de la ville de Rabat avec une prévalence de 50.6%, ainsi celui trouvé au niveau de la ville Essaouira en 2014 et qui présente 48% (71)

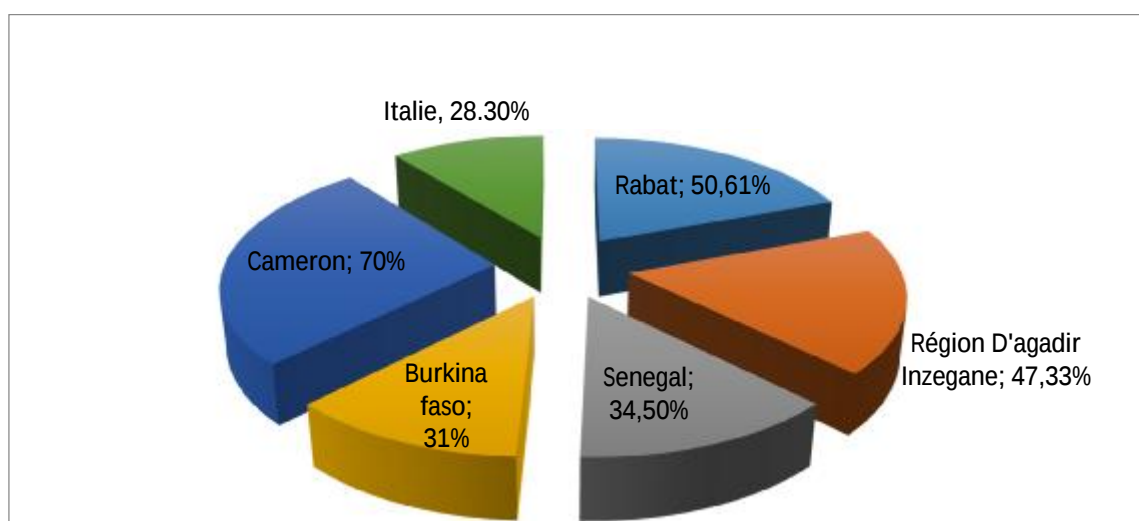
L'étude d'El Moussaoui effectuée dans la ville côtière de Tétouan a montré l'influence du climat océanique sur l'augmentation du nombre de cas de toxoplasmose .La même observation a été faite au paravent par Nejmi et Alami suite

à la comparaison des prévalences de la toxoplasmose dans les villes côtières et les villes situées loin de la mer[72].

Des études menées à Casablanca, Nador, Tétouan et Kenitra ont trouvé des séroprévalences qui étaient respectivement 52 %, 43,3 %, 42,6 % et 36,7 %. Ces séroprévalences restent comparable également à celles rapportée par Mekouar en 1972 dans son étude sur la prévalence de la toxoplasmose au Maroc qui est de 51 % [73].

Sur le plan international, et au niveau de la région du Maghreb, la prévalence moyenne trouvée observés au niveau de la wilaya d'Annaba est de 47.8 %. Ben abdallah et al en 2013, dans une étude rétrospective qui a concerné 2070 gestantes entre 2007 et 2010 trouvent une séroprévalence de 45.60% [74]. En Lybie la séroprévalence était 47,4% [75].

Dans les pays africains, la prévalence de la toxoplasmose reste très variable. Au soudan la prévalence est à 25,5% [76], 31% à Burkina Faso [77], 34,5% au Sénégal [78], 70% au Cameroun [79]. En Europe, dans les pays comme l'Italie, 28,3% de séroprévalence toxoplasmique a été notifiée au cours de la grossesse [80]. 25,7% est trouvé en suède [81] et 29,5% en Grèce [82]. La séroprévalence dans les pays asiatiques est généralement basse, par exemple au niveau de la Corée la prévalence est 0,8% [83], dans la région de Changchun, en chine, la séroprévalence était de 10,6%(84). Ceci peut être expliqué largement par les habitudes alimentaires et la présence ou l'absence des félidés dans l'environnement.



Graphique 28 : la prévalence de la toxoplasmose dans différentes régions

2. Age:

Dans l'étude menée par Monsieur Cyrille Wakieu Kamdje au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) du CHU de Bordeaux, l'âge des patientes variait entre 17 et 44 ans avec une moyenne de 27 ans , un maximum entre 20 et 30 ans chez 62% des cas.(85)

Dans la série menée au service de parasitologie-mycologie au niveau du CHU de Tlemcen en Algérie , l'âge moyen était de 28ans avec des extrêmes de 15 et 46 ans et un maximum compris entre 25 et 29 ans chez 33,2%.(86)

A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, la moyenne d'âge des patientes était de 31,5 ans. (87)

Dans notre série l'âge moyen des patientes était de 24 ans avec des extrêmes de 20 et 32 ans et un maximum entre 23 et 29 ans.

Tableau 13 : Répartition de l'âge moyen des patientes dans différentes études.

Etude	L'âge moyen
CHU Bordeaux	27 ans
CHU de Tlemcen :Algérie	28 ans
l'Hôpital Militaire Mohammed V de Rabat	31,5 ans
Notre série	24 ans

3. Origine des maladies :

Nous avons essayé d'établir une corrélation entre la survenue de la toxoplasmose et l'origine des patientes: urbain ou rural. Après analyse des données, nous avons trouvé que l'origine des malades a une influence statistiquement significative sur le statut sérologique des femmes recrutées,

Dans notre série , les résultats ont montré que 79,20% des femmes sont issues du milieu urbain contre seulement 20,79% issues du milieu rural.

Contrairement aux études menées dans la Chine [84],Colombie (88), l'Arabie Saoudite[89], Egypte [90], l'Iran [91] et à Safi-Essaouira(71) où elles ont trouvé une prédominance significative de la toxoplasmose chez les femmes originaires du milieu rural que celles originaires du milieu urbain.

Tableau 14 : Comparaison entre différentes études en terme d'influence de l'origine sur la prévalence toxoplasmique

Etude	Rural	Urbain
Babaie J à Iran	47,5%	29,1%
Mohammed HA en KSA	67%	21,8%
Liu Q en Chine	12,7%	7,5%
Kamal AM en Egypte	52,2%	40,8%
Errifai à Safi-essaouira	76%	31%
Notre série	20,79%	79,20%

4. Niveau socio-économique :

Le niveau socio-économique est un facteur de risque en termes de séroprévalence, en effet la qualité de vie et les mesures d'hygiène sont influencées par le statut socio-économique.

Nous avons constaté dans notre étude que 14,85% des femmes sont de bas niveau socio-économique et 55,44% sont de moyen niveau et 29,70% sont de haut niveau.

Ceci rejoint l'étude Egyptienne qui a conclu que 56.96% qui sont de bas niveau socio-économique alors le moyen et le haut niveau représentent respectivement 40.8% et 4.2% [90]. Des résultats semblables sont rapportés par une étude réalisée en Inde, qui a montré que la séroprévalence est élevée chez un groupe de femmes de faible niveau socio-économique (33%) par rapport au groupe de haut niveau (22%) [92]. Une étude faite en Colombie a révélé l'influence du statut socioéconomique sur la survenue de la toxoplasmose [88]

Tableau 15 : Comparaison du NSE dans différentes études

Etude	NSE Bas	NSE Haut
Yasodhara en Inde	32,7%	22%
Kamal en Egypt	54,9%	40;8%
Rosso en Colombie	49,0%	29,0%
Agadir-Inzegane	56,96%	38,8%
Notre série	14,85%	29,70%

5. Niveau intellectuel:

Dans la présente étude, nous avons remarqué que le niveau d'étude joue également un rôle dans le statut immunitaire des femmes enceintes. D'après l'analyse, la différence était significative allant de 50% pour les femmes ayant un niveau scolaire équivalent au primaire au 29,70% pour les femmes ayant un niveau d'étude supérieure.

Les mêmes constatations ont été faites au niveau de la région Safi- Essaouira [71] et Rabat [15], ainsi à Dahrahan, Arabie saoudite [93].

Une étude faite au Brésil a conclu qu'un niveau plus élevé de l'éducation est un facteur de protection contre l'infection par *T. gondii* [94].

Tableau 16 : La relation entre le niveau d'étude et la survenue de la toxoplasmique

Etude	Niveau d'étude	Pourcentage%
Bittencourt au Brésil	< 8 ans d'études	70%
	> 9 ans d'études	55,3%
Elsafi et Al au KSA	Analphabète	57,1%
	Universitaire	22,6%
El Mansouri et Al à Rabat	Analphabète	57,69%
	Universitaire	44,73%
ERRIFAIY à Safi-Essaouira	Analphabète	78,5%
	Universitaire	35,3%
Notre série	Primaire	50%
	Universitaire	29,70%

6. Parité:

Dans l'étude menée par Nissapatorn, la répartition selon la parité a objectivé une prédominance chez les multipares avec un taux de 62,9% contre 44,2% des cas [95].

Une étude au niveau d'Ethiopie menée par AWOKE a également trouvé une légère prédominance chez les multipares avec un taux de 27,8% contre 13,8% des primipares [96].

Contrairement dans la série réalisée dans la région Agadir-Inzegane , on note la prédominance des primipares avec un taux de 50%.(69)

Dans notre série La répartition selon la parité a montré une prédominance chez les primipares, avec une fréquence évaluée à 61,38% .

Tableau 17: Répartition de la parité dans différentes études

Etude	Primiparité	Multiparité
Nissapatorn : Malaysia	44,2%	62,9%
Awoke : Ethiopie	13,8%	27,8%
Region Agadir-Inzegane	50%	44,73%
Notre série	61,38%	38,61%

ü

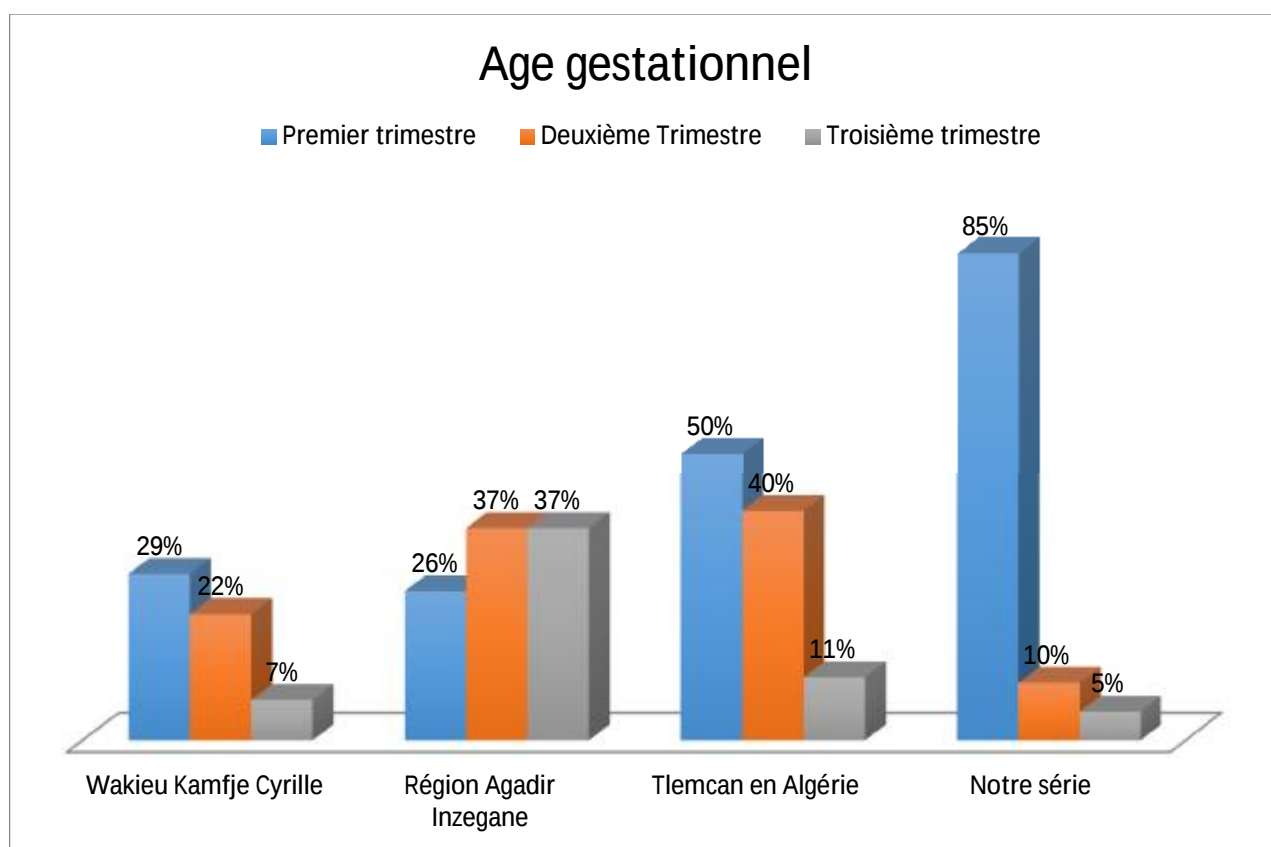
7. Age gestationnel:

Dans l'étude menée par Wakieu kamdje Cyrille 31% des infections maternelles étaient étiquetées anticonceptionnelles, 29% du premier trimestre, 22% du second trimestre et 7% du troisième trimestre.(85)

Concernant l'étude réalisée au niveau de la région Tlemcen en Algérie 49,77% des patientes présentaient une infection au premier trimestre, 38,60% au deuxième trimestre et 11,62% au troisième trimestre.(86)

Parmi l'ensemble des gestantes de l'étude réalisée dans la région d'Agadir Inzegane, nous notons que 26,23% étaient du 1er trimestre, 36,72% du 2ème trimestre alors que 37.05% des candidates étaient du 3ème trimestre.(69)

Dans notre série 85,14% de nos parturientes ont présenté une infection au cours du premier trimestre, 9,9% des cas au deuxième trimestre et 4,95% de cas au 3ème trimestre.



Graphique 29 : Répartition en fonction de l'âge gestationnel.

2) Les facteurs comportementaux :

1. Habitudes alimentaires:

Concernant la relation entre certaines habitudes alimentaires des femmes enceintes et leurs statuts immunitaires, nous avons noté que ces facteurs sont très associés à la transmission du parasite,

La consommation de viandes mal cuites et de légumes non lavés jouent un rôle très important dans la transmission de la maladie.

En effet, dans notre série, 29,70% des femmes consommaient de la viande bien cuite et 94,05% consommaient de la viande cuite à la braise, alors que seulement 1,98% des cas consommaient de la viande non cuite (Carpachio)

,Ce facteur de risque revient le plus souvent dans les différentes études.

L'étude réalisée au niveau de la région Safi-Essaouira rejoint nos résultats, contrairement aux résultats d'El Mansouri qui n'a pas trouvé la viande peu cuite comme un risque potentiel d'acquisition des anticorps toxoplasmiques [70]. L'étude de Kapperud a trouvé que la consommation de viande non ou peu cuite était associée à un risque élevé d'infection [97]. Aussi bien que Buffolano, qui a noté que la consommation de viande porcine fumée ou de viande crue, au moins une fois par mois, multipliait par 3 le risque d'infection toxoplasmique[98] Cook a trouvé que la viande mal cuite contribue de 30 à 63% des infections [99].

En ce qui concerne la relation entre consommation du fromage ou du lait cru et la séroprévalence ; Nous avons trouvé une légère augmentation de séroprévalence chez les femmes qui ne mangent pas du fromage ou lait cru par rapport à celles qui ont consommé.

Tableau 18 : Comparatif entre différentes études en terme de consommation de viande mal cuite.

Etudes	Viande mal cuite	Viande bien cuite
Liu en Chine	14,5%	3,6%
Awoke en Ethiopie	23%	14,6%
Kamal en Egypte	69%	31%
Messerer en Algérie	61,8%	44,2%
El Mansouri à Rabat	50%	47,11%
Errifai à Safi-Essaouira	72%	42%
Agadir inzeggane	60,86%	44,88%
Notre série	94,05%	1,98%

2. Le contact avec les chats :

L'analyse bi-variée a conclu que la présence de chat dans le foyer est un facteur associé à la propagation de la toxoplasmose avec une différence notable, dans notre série 35,64% des femmes séropositives ont été au contact avec le chat par contre 64,35% qui ne l'ont pas été. Cela rejoint les résultats au niveau de la région Safi-Essaouira [71] ainsi des résultats au niveau de la chine [84], l'Ethiopie [92] et en Algérie [86].

Bâle et Baril ont retenu la possession d'un chat comme facteur de risque significatif [100].

Une étude norvégienne prospective de cas témoins a trouvé que le nettoyage de la litière des chats est associé à un risque élevé d'infection toxoplasmique [97].

Dans d'autres études épidémiologiques le contact avec le chat n'est pas considéré comme un facteur important de risque;

Cook et al. Rapporte sur une étude de cas témoins multicentrique, ayant inclus 252cas de séroconversions ou des infections toxoplasmiques récentes, que le contact avec les chats n'est pas un facteur de risque d'infection [99]. Ceci a été également retrouvé dans l'étude marocaine d'El Mansouri [70].

Tableau 19 : Influence du Contact avec le chat sur la séoprévalence toxoplasmique selon différentes études

Etude	Contact avec le chat	Pas de contact avec le chat
Liu	13%	2%
Awoke	30,2%	12,8%
Messerer	57,9%	46,7%
EL Mansouri	51,42%	46,26
Errifai	63%	37%
Notre série	35,64%	64,35%

3. Milieu de vie et de travail:

L'association entre le chat et la maladie reste difficile à évaluer, car c'est le sol qui est directement impliqué dans la transmission de la toxoplasmose. Les oocystes ne se trouvent pas sur le pelage des chats, mais ils sont enfouis dans le sol avec leurs fèces.

Un travail aux champs dont un contact direct avec le sol (jardinage, activités agricoles) a été trouvé associé avec la séropositivité de la toxoplasmose dans notre étude .En effet 20,79% des femmes qui travaillaient aux champs ont été immunes contre la parasitose, alors 50,49% des femmes au foyer ne l'ont pas été.

Même résultat au niveau de la région Safi-Essaouira [71].Ce facteur de risque a été retenu comme à l'origine de 17% des séroconversions ou d'infections récentes par l'étude multicentrique de Cook [99].D'autres études révèlent le lien de causalité entre le contact avec le sol et l'infection toxoplasmique (Iran [91] et Egypte [90]). El Mansouri a constaté que seulement 54 % des femmes ayant des anticorps antitoxoplasmiques ont un contact permanent avec la terre, alors que 44,6 % de cette même catégorie de femmes n'ont pas ce contact. Cette différence reste statistiquement significative [70].

Tableau 20 : Influence du Contact avec la terre sur la séoprévalence toxoplasmique selon différentes études

Etude	Contact avec la Terre	Pas de contact avec la terre
Babaie	57,11%	32,1%
Kamal	53,5%	46,5%
El Mansouri	54,05%	44,6%
Errifai	63%	43%
Notre série	20,79%	50,49%

II. Aspects cliniques de la toxoplasmose.

a) Manifestations cliniques chez la femme enceinte :

1. Formes asymptomatiques :

Encore appelée latente, asymptomatique ou sérologique. C'est la forme la plus fréquente de la maladie, rencontrée dans plus de 80% des cas. (101). Dans la plupart des cas elle passe inaperçu.

Une étude rapporte 5% de formes cliniques chez les femmes enceintes.[102]

2. Formes bénignes :

Les manifestations cliniques de la toxoplasmose sont souvent bénignes voir asymptomatiques. L'étude réalisée au niveau de la région Safi-Essaouira (71) a montré que 50% de leurs patientes étaient asymptomatiques, ceci rejoint nos résultats dont 49,50% des patientes étaient asymptomatiques.

Parmi les formes apparentes, la plus fréquente est la forme ganglionnaire caractérisée par une triade symptomatique: fièvre, adénopathies et asthénie.

Le plus souvent l'infection se déclare après une incubation de quelques jours par une fièvre modérée (38-38,5°C) et inconstante, elle se présente sous forme d'un fébricule qui persiste plusieurs semaines et disparaît spontanément.

L'étude d'EL Mansouri et Al (70) a montré que 60% des patientes présentaient un fébricule contrairement a nos résultats dont seulement 13,86% des cas avaient un fébricule.

Plusieurs études comme celle de Nissaparton (95) et celle d'Awoke (96) ont montré que les adénopathies sont présentes dans 90% des cas, elles sont presque toujours cervicales au niveau de la chaîne moyenne ou postérieure, peu volumineuses, non empâtées et légèrement douloureuses. Les autres territoires ganglionnaires peuvent être atteints: aires axillaires ou inguinales, et parfois même des ganglions profonds (médiastinaux ou abdominaux). Ces ganglions peuvent persister pendant un an et ne sont jamais suppurés.

Dans notre série 1,48% des femmes présentaient des ADP cervicales.

Quant à l'asthénie, elle peut être traînante et persister plusieurs mois. Dans notre étude 14,85% des cas souffraient d'une Asthénie avec seulement 8,91% des cas avec un syndrome pseudo-grippal , contrairement aux résultats trouvés dans l'étude d'EL Mansouri (70) dont 35,89% des cas étaient asthéniques et 15,87% avec un syndrome pseudo grippal.

Dans notre étude 9,9% des cas présentaient des signes oculaires dont 4,95% des cas avec une photophobie et 4,95% des cas souffraient de larmoiements, contrairement aux résultats d'El Mansouri (70) qui n'a pas trouvé de signes oculaires.

Pour les formes les plus graves de toxoplasmose ont été rapportées récemment chez 2,56% dans l'étude d'Awoke(96), avec en particulier des localisations oculaires, neurologiques voire disséminées, ayant pu conduire au décès du patient.

Des rares cas de ces formes graves décrits dans une étude en France trouvaient leur origine principalement en Guyane, avec pour facteur de risque la consommation de viande de gibier sauvage.

Tableau 21: Signes cliniques pouvant survenir chez la femme enceinte au cours de la toxoplasmose .

	El Mansouri	Nissapatorn	Awoke	Region Safi Essaouira	Notre série
Asymptomatique	37,76%	10%	10%	50%	49,5%
Fièvre	60%	45%	16,36%	6%	13,86%
Asthénie	35,89%	79%	33,4%	52%	14,85%
ADP		90%	90%		1,48%
SD pseudogrippal	15,87%	19,4%			8,91%
Sx oculaire:					
Photophobie					4,95%
Larmoiement					4,95%

b)Manifestations cliniques chez le fœtus et le nouveau-né :

L'infection à *T. gondii* pendant la grossesse constitue une menace pour les fœtus et les nouveau-nés.

Remington et al. (103) a observé que chez les femmes enceintes surtout immunodéprimées, il peut y avoir réactivation de *T. gondii* pouvant être transmise au fœtus. Cela peut causer une encéphalite sévère, une myocardite, une hépatite ou une pneumonie selon une étude de Montoya et Remington(104).

D'autres conséquences de la toxoplasmose congénitale comprennent une calcification intracrânienne, une microcéphalie, une hydrocéphalie, une convulsion et une restriction sévère de la croissance intra-utérine, comme observé dans les études par Dubey et Jones , Jones et al., Dunn et al. et Stray-Pedersen .(105_106)

✚ Les lésions oculaires : sont fréquentes.

La rétine est le lieu d'élection des lésions toxoplasmiques, essentiellement dans la région maculaire.

La chorioretinite est la conséquence clinique la plus fréquente de la toxoplasmose congénitale. Elle peut être néonatale, ou plus tardive, due à la réactivation des kystes intra-rétiniens. Elle est diagnostiquée à l'examen du fond d'œil. Uni ou bilatérale, elle siège au niveau de la macula ou à la périphérie rétinienne. La lésion récente est faite d'une zone d'œdème; la lésion ancienne est beaucoup plus caractéristique représentée par un placard blanchâtre centré par une zone grise surélevée qui est limitée par des bords festonnés mais taillés à l'emporte-pièce. À leur niveau, il existe une accumulation pigmentaire. Cet aspect de la chorioretinite pigmentaire est extrêmement évocateur de la toxoplasmose congénitale. Elle peut être responsable d'une amputation plus ou moins importante du champ visuel. La localisation centrale maculaire est plus grave que celle périphérique. D'autres lésions peuvent être observées, microphthalmie, strabisme,

nystagmus, atteintes du segment antérieur : iridocyclite, cataracte, glaucome.
(23_108_109_110_111_112_113)

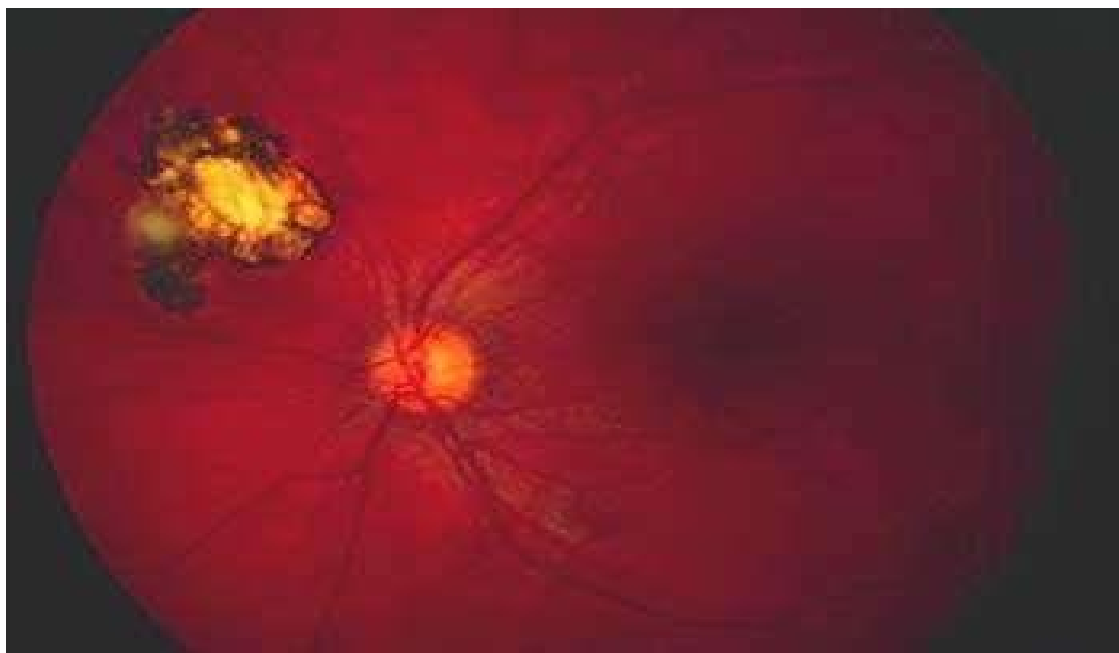


Figure 10 : Lésion toxoplasmique cicatricielle périphérique (Pr Mathis A CHU
Toulouse- Rangueil France).(114)

✚ Les lésions du système nerveux central:

1) Les modifications du volume du crâne :

L'atteinte neurologique avec modifications du volume du crâne est dépistée échographiquement pendant la grossesse. L'hydrocéphalie, due à l'obstruction de l'aqueduc de Sylvius, est fréquente elle est parfois constatée dès les premiers jours de la vie mais le plus souvent elle ne se constitue que vers le 3ème ou 4ème mois, elle est le plus souvent modérée . Une dilatation ventriculaire uni ou bilatérale en est le signe. Cliniquement, le périmètre crânien est augmenté, les fontanelles tendues. La microcéphalie liée à l'absence de développement cérébral est très rare.
(23_108_109_110_111_112_113)

2) Les calcifications intracérébrales :

Les calcifications intracrâniennes de découverte échographique anté ou postnatale correspondent à des foyers de nécrose qui se calcifient secondairement. Elles peuvent être uni ou bilatérales, le plus souvent multiples et siéger dans

n'importe quelle région de l'encéphale, mais principalement dans les régions périventriculaires et au niveau des noyaux gris centraux. Elles se présentent radiologiquement sous trois aspects : en coups d'angle de plusieurs millimètre de long au niveau des noyaux gris centraux et du thalamus, nettement curvilignes, en traînées continues ou discontinues dans les territoires périventriculaires, nodulaires, en tête d'épingle, isolées ou groupées en amas dans l'ensemble de l'encéphale. Les crises convulsives en sont souvent le signe révélateur. Le traitement favorise leur régression, parfois leur disparition. (23_108_109_110_111_112_113)

D'autres signes neurologiques sont possibles :

hypotonie, convulsions, atteintes motrices, retard psychomoteur, anomalies.



Figure 11 : Toxoplasmose congénitale : enfant avec hydrocéphalie et microphthalmie.(36)

✚ Autres :

Les autres manifestations cliniques sont plus rares : prématurité, retard de croissance intra-utérin, atteinte hépatique se traduisant par un ictère souvent associée à une hépatosplénomégalie, ascite fréquente dans les formes généralisées et constatée in utero, atteintes rénale, pulmonaire ou cardiaque (myocardite).
(23_108_109_110_111_112_113)



Figure 12 : Toxoplasmose congénitale : nouveau-né avec hépatosplénomégalie.(36)

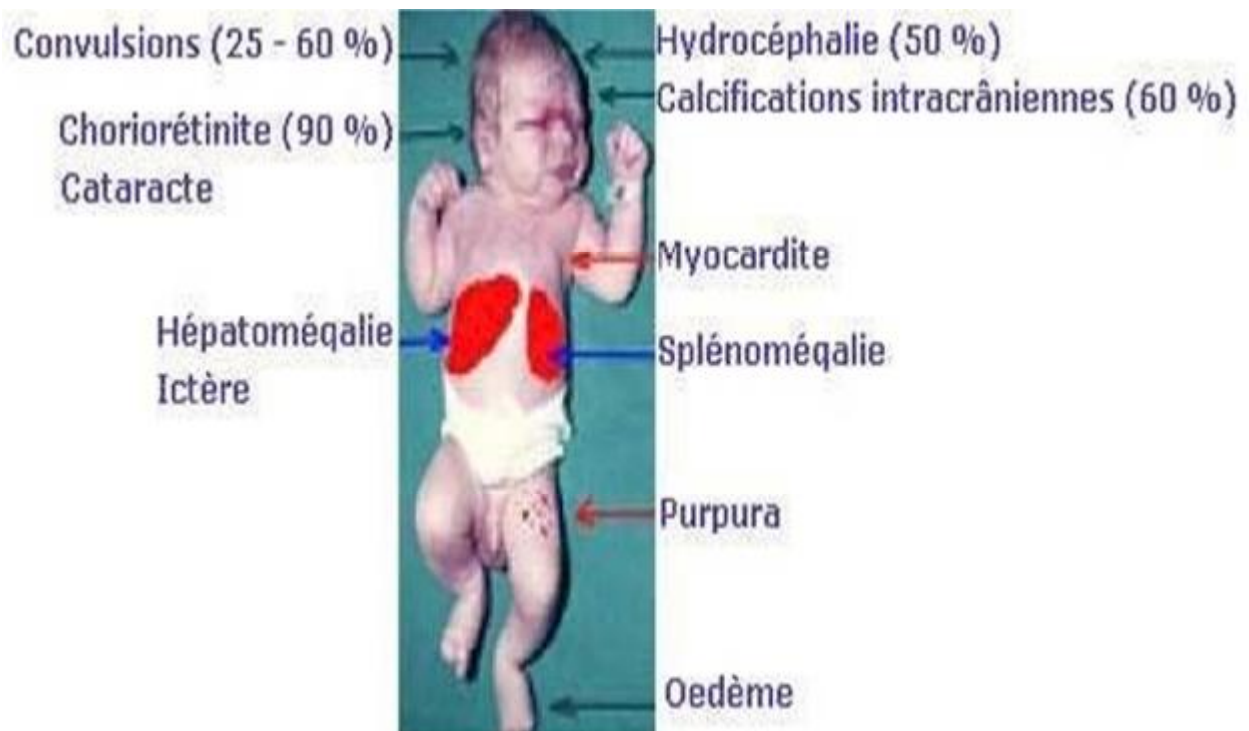


Figure 13 : atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale (tétrade de Sabin)(115)

III. Diagnostic

Le diagnostic de l'infection toxoplasmique est réalisé chez les femmes dont on veut connaître l'état de l'immunité avant ou au cours de la grossesse et chez les nouveau-nés en cas de suspicion de toxoplasmose congénitale. Il est aussi pratiqué dans d'autres circonstances que la grossesse chez des sujets présentant des signes cliniques évocateurs de la maladie pour les différencier d'autres affections (choriorétinite chez le sidéen, etc.). Il se pose également chez des sujets immunodéprimés, notamment atteints de sida et transplantés, cependant ces deux dernières indications ne seront pas traitées dans l'étude qui suit.(116)

A. Diagnostic biologique:

Suivant le contexte clinique, le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose sur l'isolement du parasite ou de l'ADN parasite et/ou sur la mise en évidence des anticorps spécifiques. Le diagnostic chez l'immunocompétent est avant tout sérologique tandis que chez l'immunodéprimé, il est principalement parasitologique. Dans la plupart des cas, la sérologie représente la base du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose. Cependant la recherche du parasite ou d'ADN parasite est indispensable sur le liquide amniotique, le placenta ou le sang de cordon lors d'un dépistage de toxoplasmose congénitale.(116)

1. Diagnostic parasitologique

1.1. Examen direct:

La recherche de tachyzoïtes ou de kystes sur frottis ou appositions est possible après coloration au May Grunwald-Giemsa (MGG) ou par immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux, mais la détection des parasites est difficile s'ils sont peu nombreux. Cette technique est surtout utilisée sur des prélèvements de patients immunodéprimés (LBA, ganglions, moelle osseuse, biopsies diverses).(116)

1.2. Inoculation à la souris

C'est la première utilisée pour le diagnostic parasitologique et demeure aujourd'hui une technique de référence pour isoler les toxoplasmes viables. Après inoculation des prélèvements pathologiques, les souris infectées développent rarement des signes cliniques. Des contrôles sérologiques sont effectués chez la souris 4 à 6 semaines plus tard. En cas de positivité, les kystes sont recherchés au niveau du cerveau. La sensibilité de cette technique, proche de 60 % est moins bonne que celle de la PCR. Sa spécificité est excellente puisqu'elle est de 100 % [117].

Son désavantage majeur réside dans le délai de la réponse, en moyenne 5 semaines, qui ne pourrait être réduit qu'au prix d'une perte de sensibilité importante. L'inoculation à la souris permet néanmoins d'isoler les souches et de les conserver pour des études ultérieures de virulence et de typage. Cependant, cette méthode est limitée par le besoin d'une quantité suffisante de prélèvement biologique et la disponibilité d'un laboratoire utilisant des animaux, ce qui requiert une autorisation spécifique par la Direction des Services Vétérinaires. (116)

1.3. Culture cellulaire :

La recherche du Toxoplasme est pratiquée également sur culture cellulaire . Elle est habituellement effectuée sur des cellules fibroblastiques (type MRC5), mais d'autres types cellulaires peuvent être employés (HeLLa, THP1, TG180, etc.). La recherche du toxoplasme en culture cellulaire est une technique relativement rapide (3 à 5 jours au minimum) mais sa sensibilité est inférieure à celle de l'inoculation à la souris et de la PCR (118_119). Cette technique est actuellement abandonnée au profit des techniques de biologie moléculaire.(119)

1.4. Biologie moléculaire : PCR

Plusieurs progrès considérables ont été réalisés en matière du diagnostic de la toxoplasmose grâce à la PCR qui peut être effectué sur divers prélèvements (sang, liquide amniotique, LCR, LBA, humeur aqueuse, etc) .

C'est une technique de recherche de l'ADN parasite par amplification enzymatique d'un fragment d'ADN toxoplasmique. La technique de PCR a une sensibilité entre 60 et 100%, meilleure que l'inoculation à la souris, une spécificité supérieure à 90% et un délai de réponse de 72h, ce qui en fait une technique de choix dans le diagnostic prénatal. L'inoculation à la souris permettra en 2ème intention de détecter les infections non diagnostiquées par PCR, par sa spécificité absolue (120_121).

Chaque laboratoire applique sa propre technique: amplification du gène B1 (gène répété 35 fois dans le génome du toxoplasme permettant d'augmenter la sensibilité de la détection,), amplification du gène SAG1 (codant pour l'antigène majeur du toxoplasme), très spécifique mais dont la présence dans le génome sous forme d'une copie unique est à l'origine d'une moindre sensibilité ; D'autres gènes à copies multiples sont utilisés comme l'ADN ribosomal 18S et la séquence AF146527. Actuellement, la PCR en temps réel se développe dans les laboratoires et permet la quantification de l'ADN présent dans les échantillons par comparaison avec une gamme d'étalon (122_123_124).

Les applications de la PCR pour le diagnostic de la toxoplasmose concernent principalement le diagnostic anténatal (125_126) et le diagnostic de toxoplasmose chez les patients immunodéprimés (127_128_129_130_131). En revanche, elle n'a pas d'indication dans le cadre de la toxoplasmose chez le patient immunocompétent, sauf dans de rares exceptions.

2. Diagnostic sérologique

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

La plupart des laboratoires utilisent en routine des trousse commercialisées pour des tests basés sur des réactions immunoenzymatiques (Elisa) ou d'immunochimiluminescence.

Mais d'autres techniques seront indispensables pour répondre à certaines difficultés de l'interprétation sérologique : contrôle de sérologie à des taux faibles, datation de l'infection, problèmes des IgM naturelles et des IgM persistantes, diagnostic de la toxoplasmose congénitale chez l'enfant. L'association de plusieurs techniques est souvent nécessaire dans ces cas difficiles.(116)

2.1. Techniques quantitatives de « première intention »

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

En second lien on trouve des techniques dites « complémentaires » recommandées pour « dater » une infection ou pour mieux caractériser et comparer les anticorps produits dans le sérum ou d'autres milieux biologiques (132).

2.1.1. Techniques utilisant un antigène soluble

2.1.1.1. ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)

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

C'est cette réaction qui sera mesurée pour quantifier les anticorps présents dans le sang maternel [13].

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 [23, 120, 133, 134].

Ces méthodes sont actuellement très utilisées car elles ont l'avantage d'être automatisables et reproductibles. Cependant, malgré l'utilisation d'un étalon international, les dosages taux d'IgG montrent des discordances entre les différents kits commercialisés, en termes de seuil et de niveau de positivité, nécessitant des techniques de confirmation afin d'éviter des suivis obstétricaux inutiles [135].

2.1.1.2. Hémagglutination passive (indirecte)

C'est une méthode utilisant des toxoplasmes entiers comme réactif. Elle repose sur le principe d'immunocapture préalable des anticorps IgM du sérum sur des plaques de microtitration sensibilisées avec des anticorps anti-IgM. L'addition d'une suspension de toxoplasmes entraîne ensuite une agglutination en voile des parasites sur ces anticorps. En l'absence d'IgM anti- toxoplasmes, les parasites sédimentent en bouton au fond de la cupule. C'est la taille du voile d'agglutination qui est mesurée [133].

2.1.1.3. Réaction au latex (agglutination passive)

Le principe est comparable à celui de l'hémagglutination et utilise des antigènes toxoplasmiques fixés sur des billes de latex. Cette méthode détecte l'ensemble des Ig sériques (IgG et IgM). Un phénomène de zone est observé lorsque les titres en anticorps sont très élevés, conduisant à de faux négatifs. Méthode qualitative, ce dépistage doit être couplé à une méthode de titrage quantitatif pour

les IgG. Elle présente en outre un défaut de spécificité, en particulier chez la femme enceinte.(116)

C'est une technique utilisée seulement pour le dépistage rapide qui doit être toujours couplée à une méthode quantitative pour les IgG . (136)

2.1.2. Techniques utilisant des antigènes

2.1.2.1. Test de lyse ou Dye test (Test de Sabin et Feldmann)

C'est la première technique à être utilisée dans le sérodiagnostic de la toxoplasmose. Mise au point par Sabin et Feldman en 1948, son principe est basé sur l'observation microscopique de la lyse des toxoplasmes (tachyzoïtes) vivants par les anticorps spécifiques, en présence de complément, dans le sérum du patient infecté.(116)

La réaction est considérée comme positive quand 50 % de toxoplasmes sont morts, cette lyse est déterminée par la perte de l'affinité tinctoriale pour le bleu de méthylène selon Sabin et Feldman ou perte de la réfringence en contraste de phase selon Desmonts (137).

Son avantage majeur est sa spécificité. Elle est encore une technique de référence utilisée comme test de confirmation en cas de discordance d'interprétation ou de valeurs limites des tests sérologiques effectués en première intention. Elle détecte les anticorps rapidement en début d'infection.(116)

Mais la complexité de sa réalisation la réserve à quelques laboratoires spécialisés. En effet, elle nécessite des toxoplasmes vivants, ce qui implique l'entretien de la souche de toxoplasme sur souris ou par culture au laboratoire. De plus, il faut disposer d'une source de complément de sérum frais humain sans anticorps anti - T. gondii et sans action lytique spontanée. Les anticorps détectés sont en majorité des IgG dirigés contre des structures membranaires. Les résultats sont exprimés en UI/ml par rapport à un sérum étalon de l'OMS, ce qui a permis de standardiser cette technique.(116)

2.1.2.2. Immuno Fluorescence Indirecte (IFI)

Elle utilise des toxoplasmes formolés et fixés sur des lames de verre. Les anticorps (potentiellement contenus dans le sérum testé) dirigés contre des sites antigéniques membranaires sont révélés par addition d'antiglobulines humaines marquées par un composant fluorescent, l'isothiocyanate de fluorescéine. La lecture est réalisée à l'aide d'un microscope à fluorescence. Cette technique détecte les IgG et les IgM selon la nature de l'antiglobuline utilisée. Elle permet une bonne détection des IgG dont le seuil de sensibilité est situé à 8 UI/ml [24]. Il est aussi possible de détecter les anticorps IgM. Cependant la technique est délicate car il faut savoir distinguer une fluorescence polaire limitée à l'extrémité antérieure du tachyzoïte, due à des IgM non spécifiques, d'une fluorescence du toxoplasme entier considérée comme positive. Ceux-ci sont détectés uniquement pendant les 2 à 3 mois après l'infection. De faux positifs en IgM peuvent être observés avec le facteur rhumatoïde et de faux positifs en IgG en présence d'anticorps antinucléaires.(116)

2.1.2.3. Réaction ISAGA (ImmunoSorbentAgglutination Assay)

C'est une méthode utilisant des toxoplasmes entiers comme réactif. Elle repose sur le principe d'immunocapture préalable des anticorps IgM du sérum sur des plaques de microtitration sensibilisées avec des anticorps anti-IgM. L'addition d'une suspension de toxoplasmes entraîne ensuite une agglutination en voile des parasites sur ces anticorps. En l'absence d'IgM anti- toxoplasmes, les parasites sédimentent en bouton au fond de la cupule. C'est la taille du voile d'agglutination qui est mesurée (1)

La réaction se fait en deux étapes. La première correspond à l'immunocapture par une antiglobuline anti-chaîne μ (fragment constant des IgM) ou α (IgA) humaine fixée sur un support. Les IgM capturées sont ainsi séparées des autres composants du sérum après lavage. Dans la deuxième étape, l'antigène toxoplasmique (suspension de toxoplasmes) est ajouté. Une réaction positive se traduit par une agglutination des anticorps spécifiques présents dans le sérum avec les toxoplasmes.

L'Isaga est actuellement la méthode la plus sensible pour les IgM qui sont détectées parfois plus d'un an après une primo-infection. Il s'agit de la méthode de référence pour les bébés.(116)

2.2. Techniques complémentaires:

2.2.1. ELIFA (Enzyme Linked Immuno Filtration Assay) ou Pic-ELIFA

La technique Elifa (Enzyme Linked ImmunoFiltration Assay) n'est pas indiquée dans la sérologie courante chez le patient immunocompétent. Elle est utilisée pour l'étude comparative de plusieurs échantillons appariés, par exemple : mère/enfant, mère/cordon, sérum de l'enfant à différentes dates, dans le cadre du dépistage de la toxoplasmose congénitale.

L'Elifa comporte une immuno-électrodifusion suivie d'un marquage immuno-enzymatique par immunofiltration. Les antigènes chargés négativement migrent vers le pôle positif tandis que les anticorps du sérum, électriquement neutres, migrent par courant d'endosmose vers le pôle négatif. Leur rencontre entraîne la précipitation d'un arc dont la position dépend de la concentration en anticorps. Les arcs de précipitation sont en continuité si les fractions antigéniques correspondantes sont identiques. Autrement dit, il s'agit d'anticorps identiques qui reconnaissent le même épitrope antigénique.(116)

Il est possible d'analyser simultanément les prélèvements de sérums chez la mère et l'enfant et de les comparer. Elle permet ainsi d'établir des profils immunologiques comparés (PIC-Elifa) et d'identifier des néo-anticorps synthétisés chez le nouveau-né infecté [138]. Les IgG transmises sont révélées sous forme d'arcs de précipitation en continuité entre les dépôts de sérum du bébé et de la mère. Des arcs isolés ou en surnombre révélés avec le sérum du bébé, signent une infection congénitale

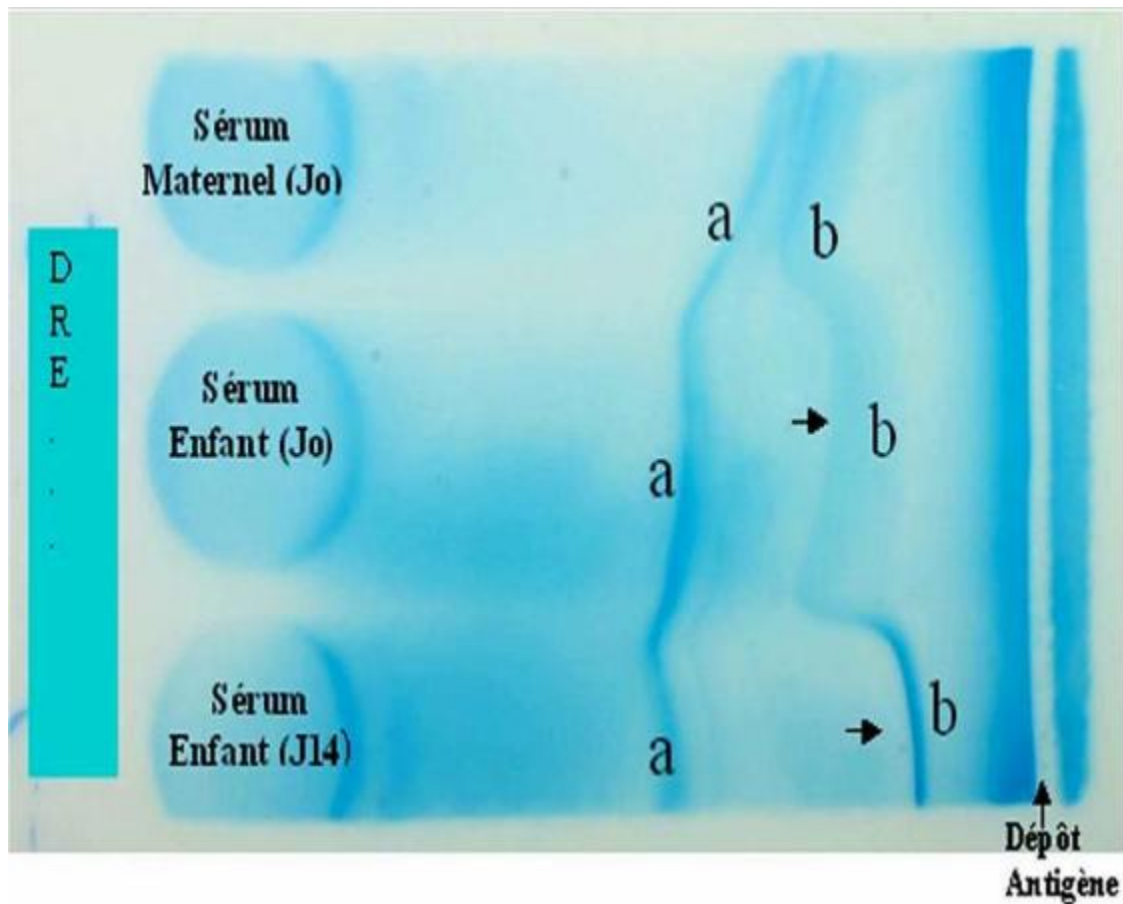


Figure 14: ELISA IgG Mère-Enfant - Enfant atteint

2.2.2. Western Blot ou Immunoblot

Cette technique est également intéressante pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale. Elle repose sur la révélation de bandes d'antigènes spécifiques de *Toxoplasma gondii* par les anticorps présents dans les sérums testés. Les profils obtenus avec les sérums de la mère et de son enfant sont comparés et la présence de bandes isolées chez le bébé signe une néosynthèse d'anticorps et donc une infection congénitale [139].

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).(116)

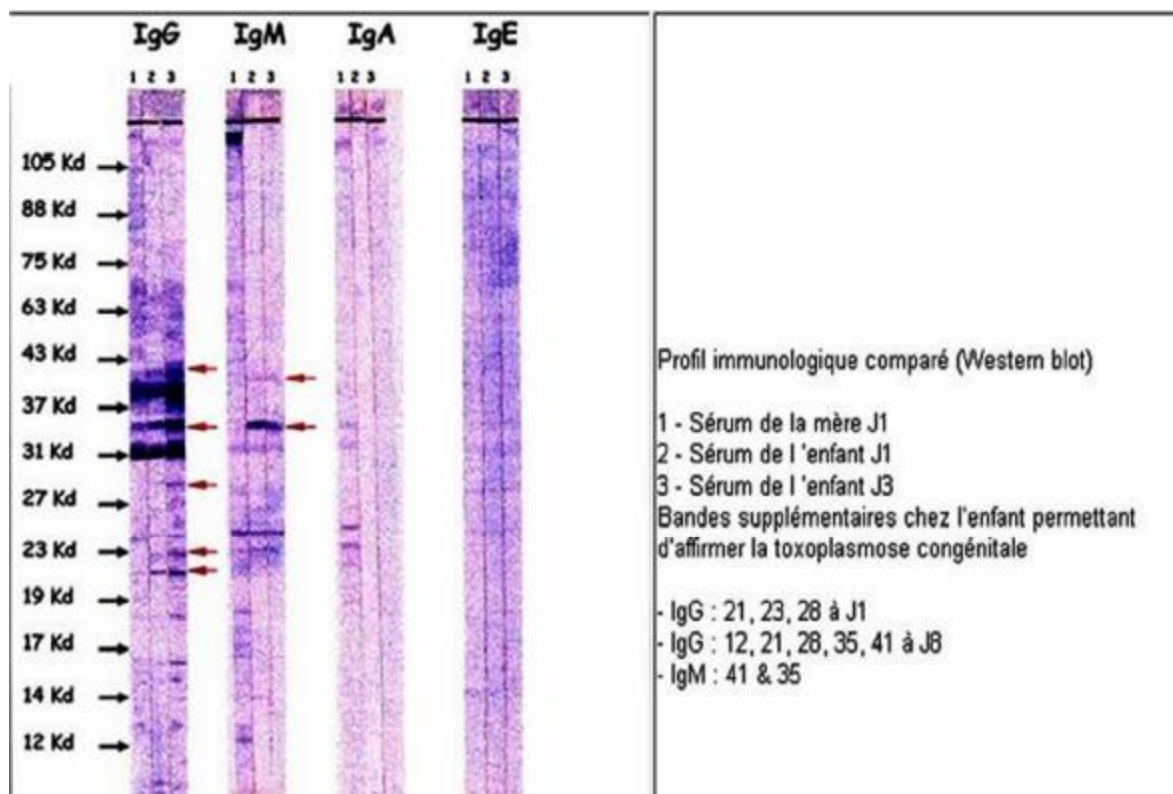


Figure 15 : Profil immunologique comparé mère-enfant révélé par immunoblot

2.2.3. Mesure de l'avidité des IgG:

C'est la technique utilisée fréquemment en complément de la quantification des anticorps pour dater la primo-infection. Elle permet donc de distinguer une infection récente (de moins de 4 mois pour la plupart des tests) d'une infection chronique, devant la présence d'IgM. Actuellement les méthodes les plus fréquemment employées sont basées sur une modification des techniques Elisa utilisées pour la détection automatisée des anticorps IgG.(116)

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.

On admet donc qu'un indice élevé d'avidité des IgG réalisé au cours du 1er trimestre permet d'écarter une infection récente et donc d'éliminer une contamination maternelle pergravidique. Par contre, un faible indice d'avidité n'est pas un critère absolu d'infection récente, car chez certains sujets l'augmentation de l'avidité reste lente.

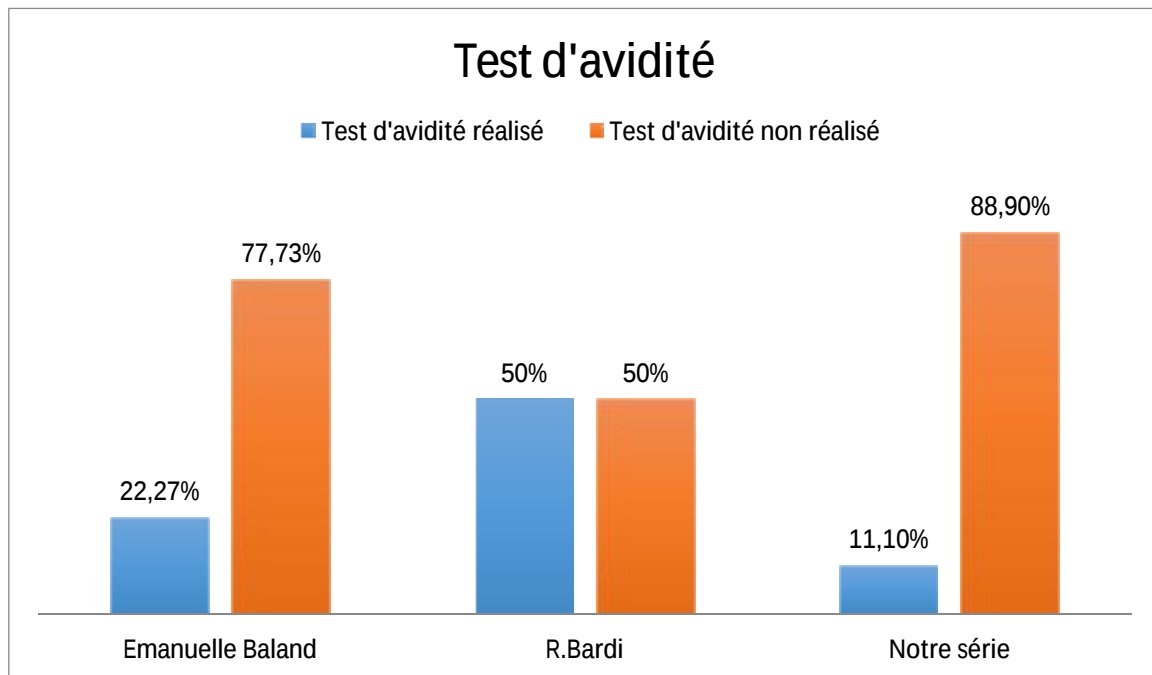
Dans l'étude de Remington (140) , les auteurs insistent sur l'utilité de ce test aux Etats- Unis.

Une telle constatation a également été faite par Montoya et coll. dans leur étude portant sur le test d'avidité des IgG. Sur une sélection de 132 femmes enceintes de moins de 16 SA, à partir d'un seul sérum ayant montré des IgG et des IgM positives ou limites tout du moins, l'avidité est revenue élevée pour 75 % des prélèvements . De plus, sur 39 femmes auxquelles un traitement avait été fortement recommandé, 49 % d'entre elles ont pu ne pas le recevoir grâce à une avidité élevée qui datait l'infection en période anticonceptionnelle (141)

Dans l'étude de R.Bardi 270 femmes ont réalisé un test d'avidité dont 11.1% présentent un indice d'avidité inférieur à 0,3 signifiant une toxoplasmose récente . Par ailleurs, 34.8% se sont révélées infectées depuis plus que 3 mois mais moins de 1 an (indice d'avidité entre 0,3 et 0,6). Enfin, 54.1% ont présenté une toxoplasmose ancienne (indice d'avidité > 0.6) .

Dans l'étude d'Emmanuelle Baland plus de 50% des cas ont réalisé le test d'avidité dont 47% des cas au cours du premier trimestre et 17,5% des cas au cours du deuxième .(142)

Dans notre série 22,27% de femmes seulement ont réalisé un test d'avidité qui était <0,5 signifiant une infection récente: 14,85% des cas au cours du premier trimestre et 7,42% des cas au cours du deuxième. Alors que les autres patientes n'avaient pas de moyens.



Graphique 30 : Répartition selon la réalisation du test d'avidité dans différentes études

B. Conduite diagnostic de la toxoplasmose

B.1. Cinétique des anticorps au cours de la primo-infection:

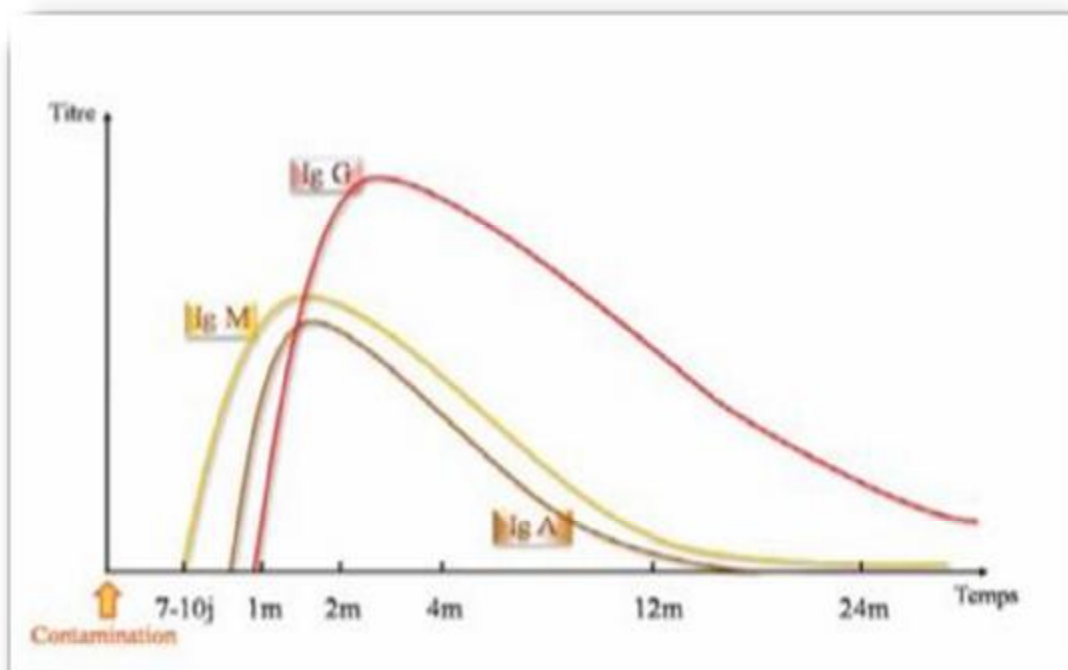


Figure 16 : Représentations schématiques de la cinétique des anticorps au cours de l'infection toxoplasmique

La mise en évidence d'une toxoplasmose récente peut être faite sur l'apparition d'IgG et d'IgM spécifiques (séroconversion) ou sur l'ascension du titre des IgG sur 2 sérologies en présence d'IgM (avec les techniques de référence)

- Les IgM :

Les premiers anticorps synthétisés sont les IgM, 8 à 10 jours après la contamination. La détection d'IgM fait suspecter une séroconversion mais seule l'apparition des IgG authentifie la primo-infection. Les IgM augmentent le mois suivant puis diminuent et persistent durant une période plus ou moins longue. Le maximum de production est atteint entre la 4^e et la 8^e semaine. Elles sont détectées au-delà du stade aigu de l'infection, fréquemment 1 an après la contamination, par la méthode ISAGA 2 ans après la contamination chez 27 % de patientes. 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. (143, 121, 144, 145, 146)

Les IgG :

Ils sont synthétisés dès la deuxième semaine de l'infection, et dirigés contre la membrane du parasite (protéine P 30) et détectés environ 1 semaine après les IgM. Ils augmentent ensuite pour atteindre habituellement leur maximum 2 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 2 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. (143, 121, 144, 145, 146)

Les IgA :

Ils ont dans le premier mois une cinétique proche de celle des IgG. Les IgA, détectés dans 80 à 95

% des cas selon les études ont une production maximale 2 à 3 mois après la contamination. Elles disparaissent plus rapidement que les anticorps IgM. Leur présence inconstante limite leur usage dans le diagnostic. Lors de réactivation sérologique, on observe une augmentation du titre des anticorps IgG associée ou non à la présence d'anticorps IgA..(143, 121, 144, 145, 146)

B.2. Conduite à tenir et interprétation des résultats sérologiques:

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

- ✚ Absence d'IgG – Absence d'IgM
- ✚ Absence d'IgG – Présence d'IgM
- ✚ Présence d'IgG – Absence d'IgM
- ✚ Présence d'IgG – Présence d'IgM

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

Il s'agit du profil sérologique d'une femme non immunisée. Dans le cas d'une femme enceinte, il conviendra de poursuivre une surveillance sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après, et de recommander le suivi strict des mesures hygiéno-diététiques. Dans le cas d'une femme en âge de procréer, il est utile de prévoir un contrôle sérologique lors de la prescription d'une contraception et à l'arrêt de celle-ci en cas de première sérologie négative.(147)

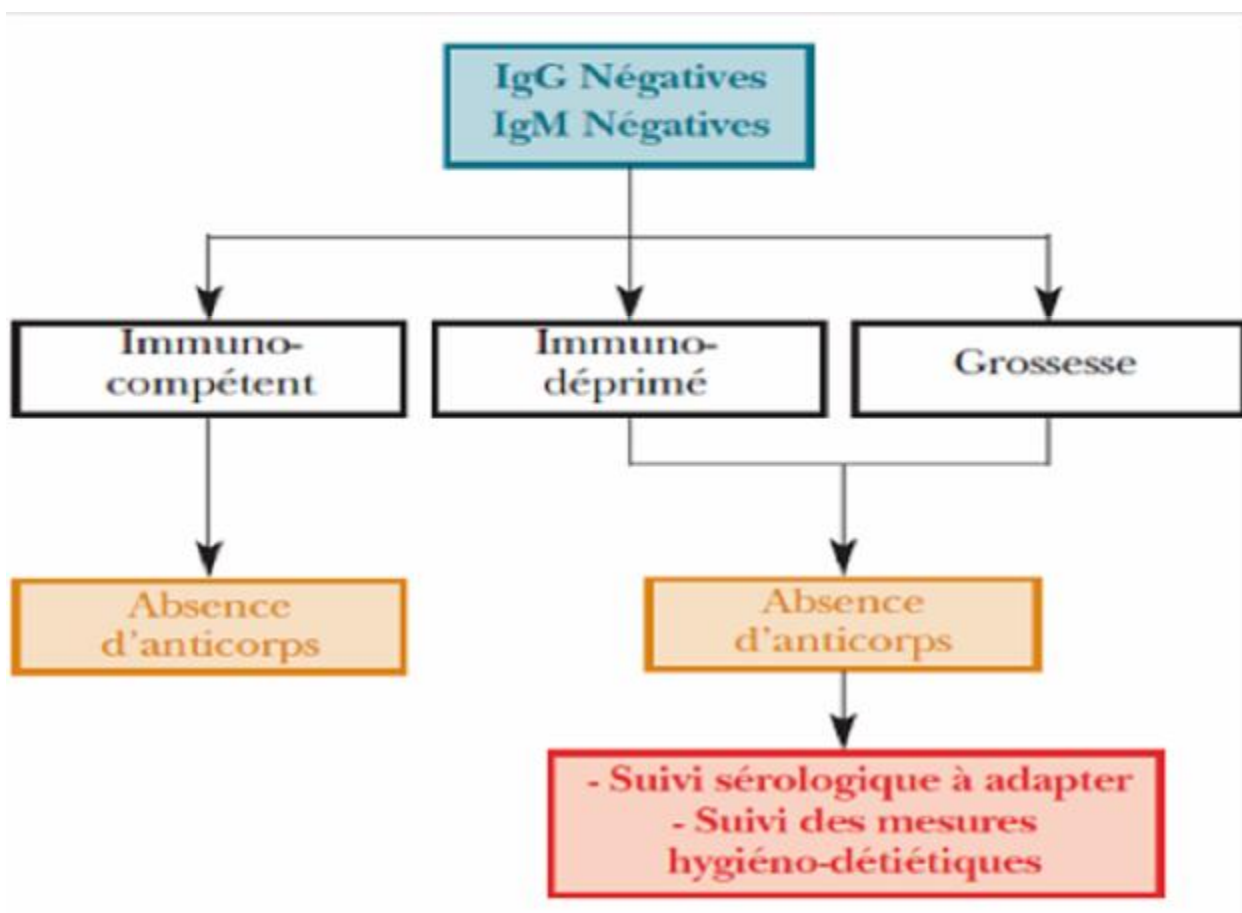


Figure 17 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG négatives [148].

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

Il convient alors de réaliser une seconde technique de détection des IgM de principe différent. 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 (149) ou à une interférence (150). 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. Cette hypothèse sera d'autant plus facilement confortée que le délai entre les 2 prélèvements est important. Pour une femme enceinte 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. (148)

Si la technique de confirmation est positive et qu'il s'agit d'un premier sérum, une infection récente est très probable. Cependant la présence d'IgM positives, même avec 2 techniques, n'exclut pas définitivement l'hypothèse de la présence d'IgM naturelles non spécifiques ou d'une interférence.(148)

En effet les deux techniques peuvent en théorie présenter les mêmes défauts de spécificité (150). Ainsi il est recommandé que la technique complémentaire de confirmation soit d'un principe totalement différent. Si une infection récente est évoquée, un contrôle sérologique dans un délai de 1 à 2 semaines, puis un suivi rapproché, sont à mettre en place jusqu'à la confirmation ou non de la séroconversion.(148)

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 . Dans le cas d'une femme enceinte, des mesures diagnostiques et thérapeutiques de la toxoplasmose congénitale, adaptées à l'âge gestationnel, doivent être mises en place après discussion avec le clinicien.(148)

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.(148)

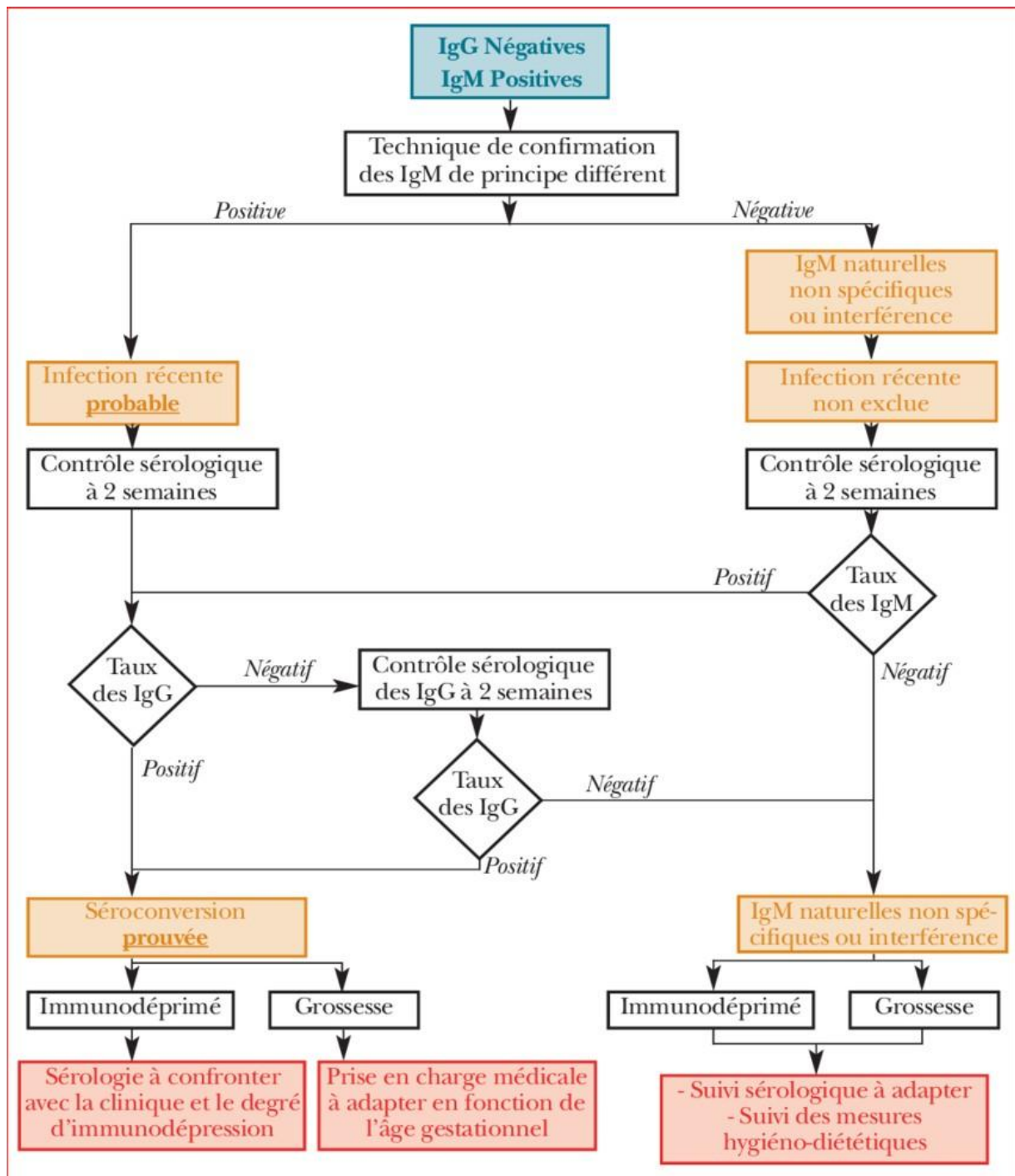


Figure 18 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives [148].

Situation 3 : présence d'IgG et d'IgM (Figure)

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

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

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

Si l'avidité des IgG est intermédiaire ou basse, ces résultats ne permettent pas d'exclure une infection récente et seule la cinétique des anticorps réalisée sur un deuxième prélèvement à 3 semaines d'intervalle permettra de dater l'infection. En présence d'IgG stables, on pourra conclure à une infection datant probablement de plus de 2 ou 3 mois par rapport à la date du premier sérum (en fonction du réactif utilisé).

Si une augmentation significative des IgG (doublement du titre en UI/mL) est observée, l'infection date alors de moins de 2 à 3 mois. La prise en charge de la femme enceinte sera à adapter en fonction de l'âge gestationnel.(147)

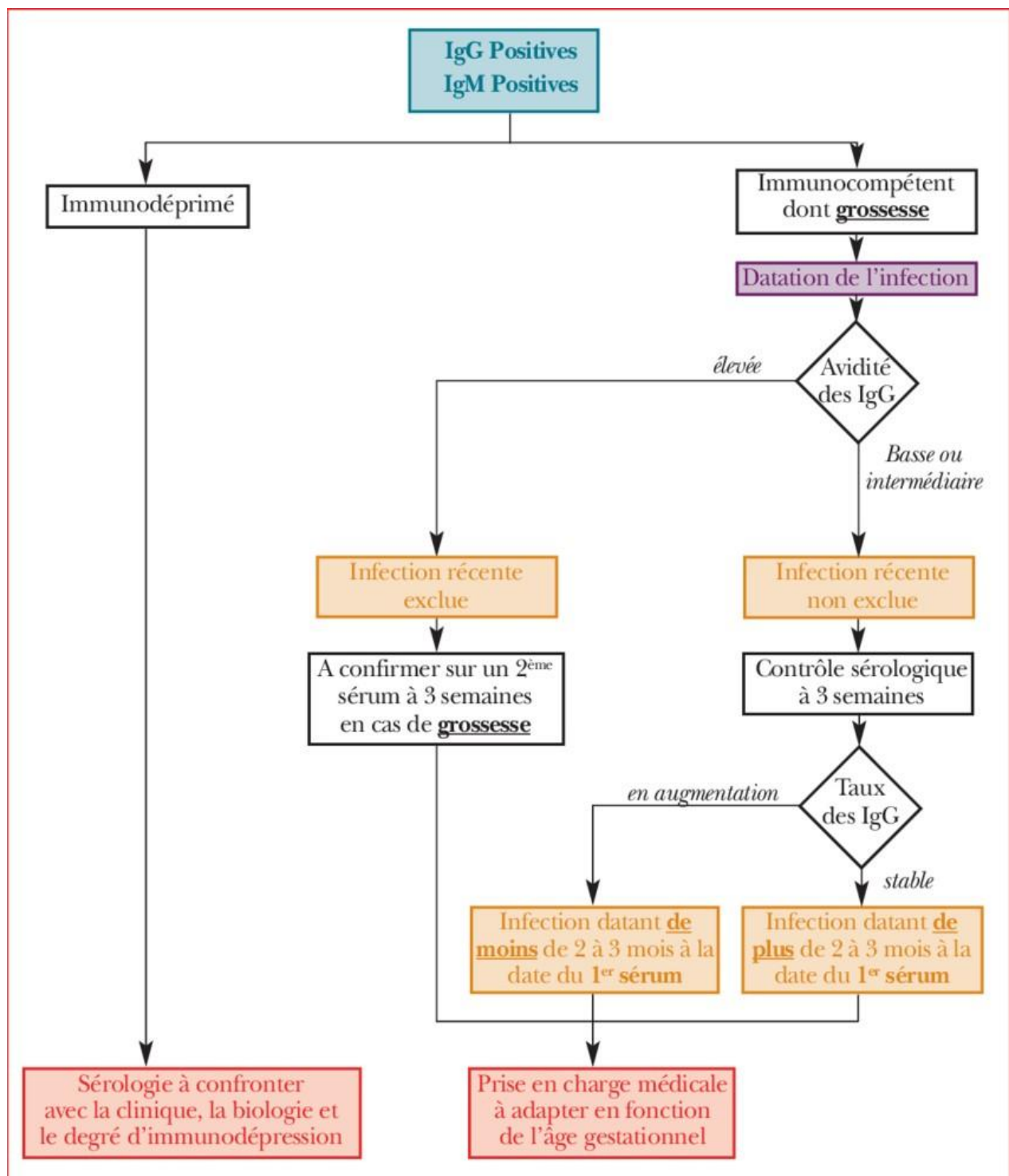


Figure 19 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives [148]

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

En absence d'antécédent 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 intermédiaire ou basse, une infection récente sans IgM ou avec IgM fugaces ne peut être exclue et la prise en charge médicale devra être adaptée à l'âge gestationnel.

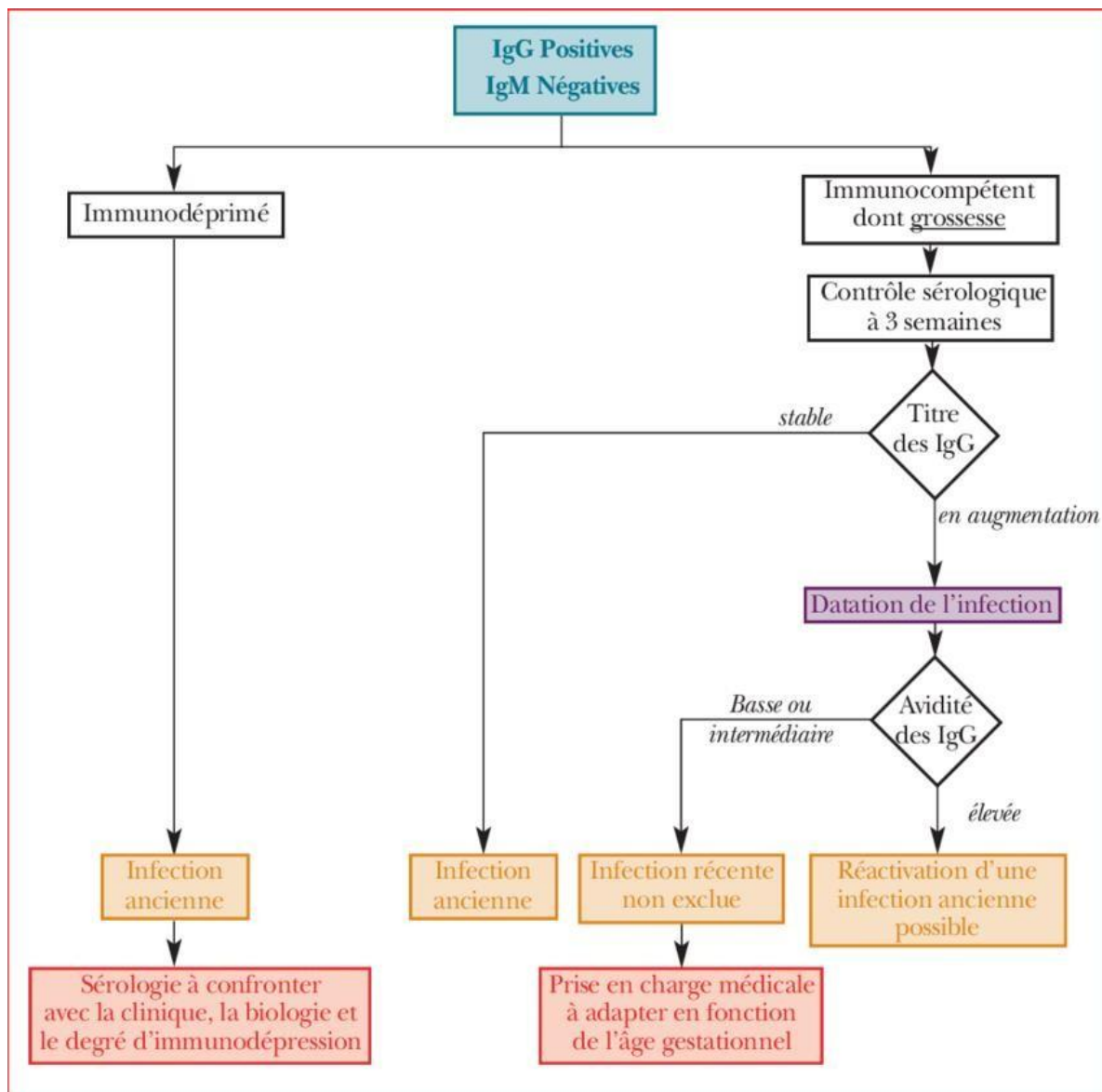


Figure 20 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives (148)

Situation 5 : présence d'IgG équivoques et d'IgM négatives (Figure 5)

Ce profil sérologique associant un titre en IgG équivoque (dans la zone grise de la technique employée) et l'absence d'IgM, soulève le problème du statut immunitaire exact du patient vis-à-vis du toxoplasme, et donc, dans le cas particulier d'une femme enceinte, de la justification à poursuivre ou non sa surveillance lors de sa grossesse. En pratique, face à ce profil sérologique, il est recommandé de réaliser une deuxième technique de détection des IgG de principe différent.

Si la deuxième technique est négative, on conclura à l'absence d'anticorps spécifiques. Il conviendra alors de poursuivre le suivi sérologique chez la femme enceinte jusqu'à l'accouchement, ainsi qu'un mois après. Ce suivi sera assorti des recommandations hygiéno-diététiques décrites. Dans le cas d'une femme en âge de procréer, il sera conseillé un contrôle sérologique lors de la prescription d'une contraception, ainsi qu'à l'arrêt de cette dernière.

Si la deuxième technique est positive, on conclura à une infection ancienne probable. Ces résultats sont à confirmer chez la femme enceinte sur un sérum prélevé à 3 semaines d'intervalle.

Si la deuxième technique est équivoque, il est recommandé de transmettre le sérum à un laboratoire expert pour la réalisation de techniques complémentaires.

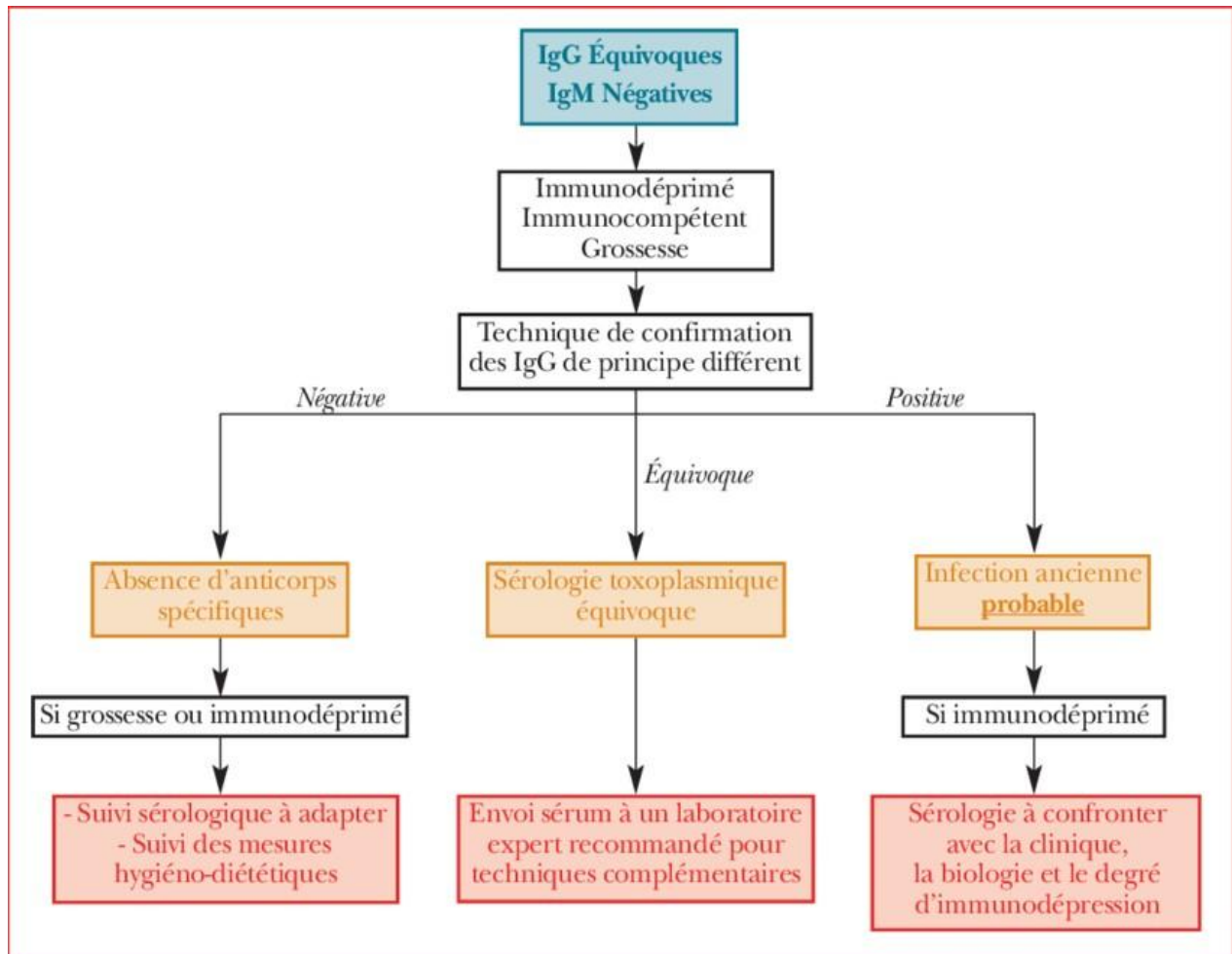


Figure. 21 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG équivoques.(148)

Dans l'étude d'E.Siala et Al (151) 42 patientes ont présenté une séroconversion au cours du 1er trimestre soit 44,7 %, 34 au cours du 2ème trimestre soit 36,2 % et 18 au cours du 3ème trimestre soit 19,1 %.

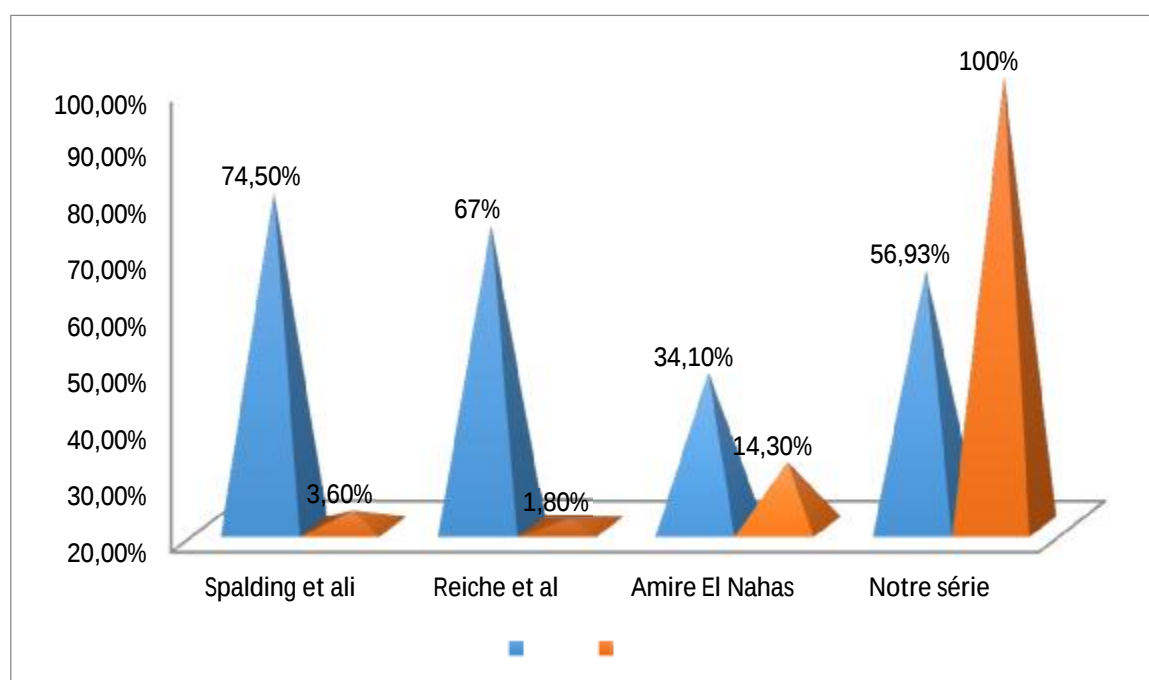
Dans notre série 91,58% de femmes présentaient une séroconversion avant la 28ème semaine d'aménorrhée (T1_T2) contre seulement 3,96% au cours du troisième trimestre.

L'étude menée par Spalding et al. a signalé que 74,5% étaient IgG positifs, et parmi ceux, 3,6% étaient également IgM positifs(152)

Reiche et al. [153] a mené une étude rétrospective sur 1 559 femmes enceintes assistées par l'Hôpital universitaire du nord de Paraná, et a trouvé 67% de positivité pour les anticorps IgG par IFI, et 1,8% pour les anticorps IgM par ELISA.

Dans l'étude d'Amir El Nahas (76) Les IgG étaient positifs chez 34,1% de cas, 65,9% étaient séronégatifs, ainsi que 14,3% étaient positifs pour les IgM.

Concernant notre série les IgG étaient positifs chez 45,54% des cas au cours du premier trimestre, 7,42% de cas au cours du 2^{ème} trimestre et 3,96% de cas au 3^{ème} trimestre. les IgM étaient positifs chez 85,14% de cas au 1^{er} trimestre, 9,9% de cas au 2^{ème} trimestre et 4,95% au 3^{ème} trimestre.



Graphique 31 : répartition selon la positivité des IgG et IgM dans différentes études

C. Diagnostic de la toxoplasmose congénitale:

Le diagnostic de la toxoplasmose congénitale doit se faire en période anténatale, néonatale et par un suivi post natal.

a) Diagnostic anténatal:

ü Indications du diagnostic anténatal:

Le diagnostic de la toxoplasmose congénitale anténatal sera proposé en cas de grossesses à risque de transmission materno-fœtale du toxoplasme, c'est-à-dire en cas de séroconversion maternelle ou de suspicion d'infection survenue :

- en cours de grossesse,
- en période périconceptionnelle (le mois précédant ou suivant la conception),
- en période antéconceptionnelle pour les formes ganglionnaires moins de six mois avant la conception .

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

ü le Suivi échographique :

L'échographie est un examen fiable et le seul à donner une notion de gravité de l'atteinte fœtale en prénatal.

Une surveillance échographique mensuelle est pratiquée à la recherche de signes évocateurs de toxoplasmose congénitale : hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes, dilatation des ventricules cérébraux, hépato-splénomégalie, ascite, épanchement pleural ou péricardique, épaissement placentaire.(116)

Dans l'étude rétrospective de Cyrille Wakieu Kamdje au CHU de Bordeaux (85) 20% des fœtus atteints de présentaient des signes échographiques :

3 fœtus avaient des atteintes cérébrales dans l'étude de Cyrille wakieu kamdje(85)

: 1 cas de dilatation ventriculaire bilatérale isolée , un cas de calcification de la substance blanche pariéto-occipitale ,et un cas de nodules cérébraux péri ventriculaires .

2 fœtus avaient des signes hépatiques dans l'étude de Cyrille wakieu kamdje : 1 cas d'hépatomégalie modérée ,et un cas de calcifications hépatiques .

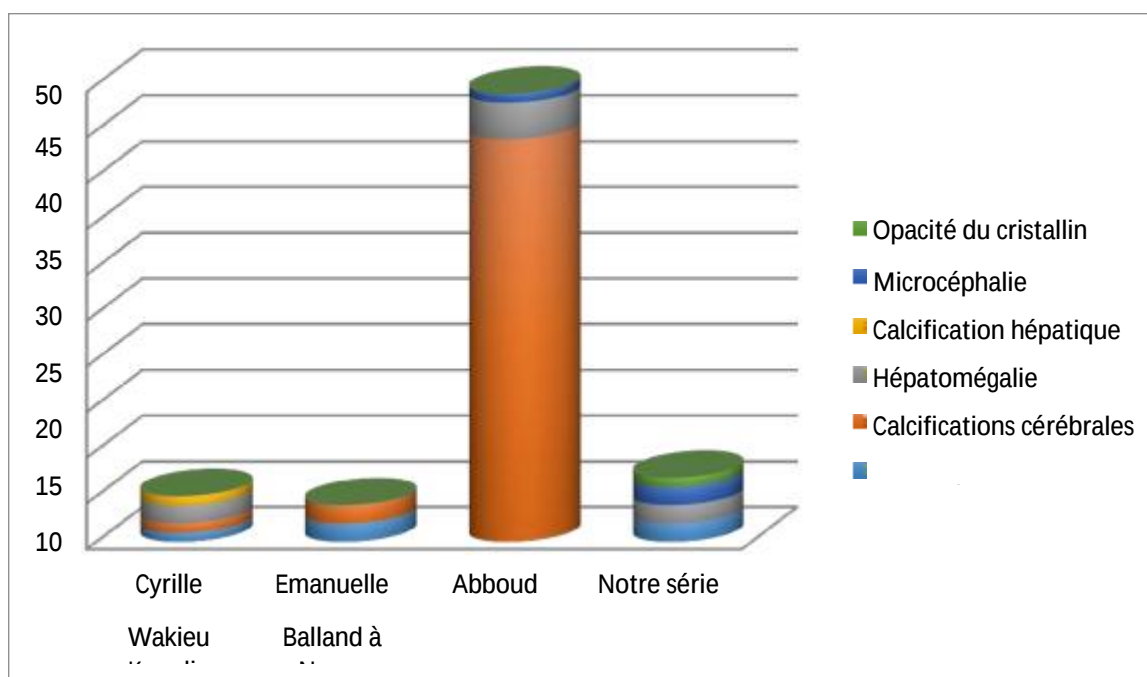
Dans l'étude menée par Emmanuelle Balland à Nancy , l'échographie a permis de révéler une anomalie cérébrale dans deux (2) cas, soit 6 %.(142)

Dans l'étude de Abboud (154), sur 2168 séroconversions maternelles on dénombrait 168 fœtus atteints et parmi eux, 48 cas d'anomalies détectées à l'échographique (soit 28

% parmi les fœtus contaminés).Les lésions étaient multiples dans 44 % des cas, on notait des calcifications cérébrales dans 40 % des atteintes et une hépatomégalie isolée chez 4 fœtus. Une IMG a été pratiquée pour 51 % de ces grossesses avec anomalie échographique.

Dans notre série seulement 3,46% des cas ont objectivé des signes échographiques :

- 2 cas d'hydrocéphalie isolée
- 2 cas d'hydrocéphalie associée à une hépatomégalie
- 2cas de microcéphalie associée à une placentamégalie
- Un cas de microcéphalie associée à une opacité du cristallin
- Aucun cas de calcifications intracrâniennes



Graphique 32 : Anomalies échographiques selon différentes études:

L'hydrocéphalie serait l'atteinte cérébrale échographique la plus péjorative sur le plan du pronostic. Ainsi dans une étude prospective non contrôlée réalisée par Berrebi et al. (143) et portant sur 163 femmes enceintes ayant une séroconversion entre 8 et 26 SA et dont l'échographie prénatale a objectivé une hydrocéphalie chez 27 cas.

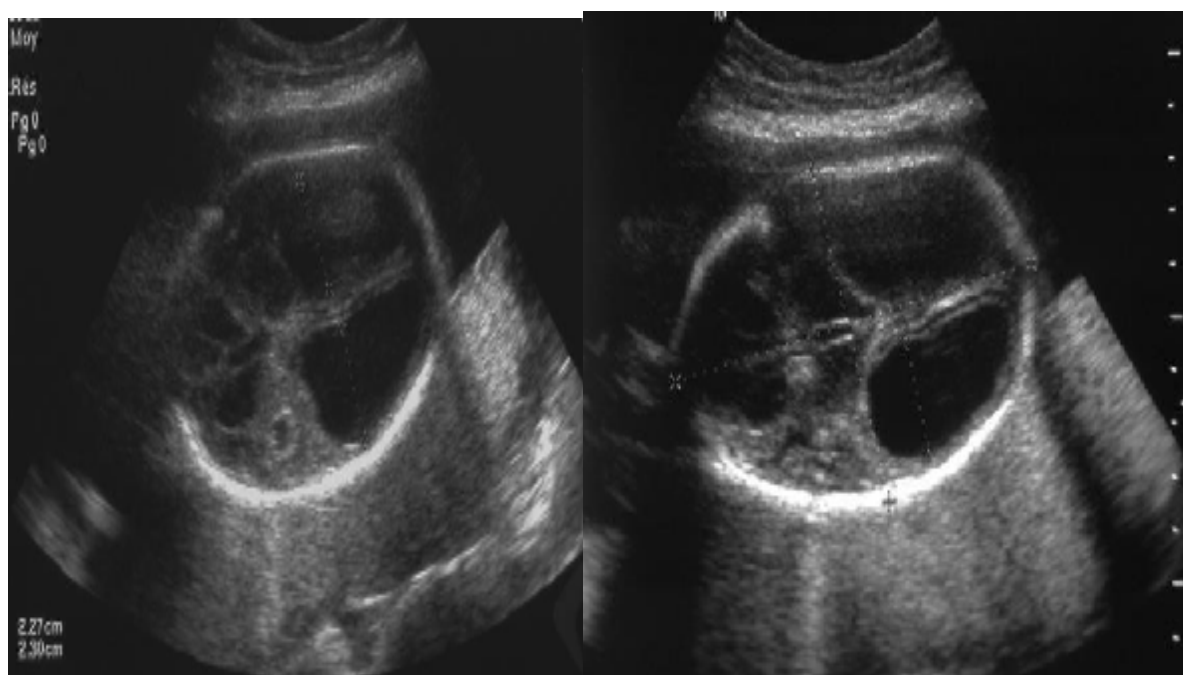


Figure 22 : Dilatation des ventricules latéraux chez des fœtus atteints de toxoplasmose congénitale.(143)

Cependant, ces signes ne sont pas pathognomoniques de la maladie et les fœtus infectés lors de la deuxième moitié de la grossesse ne présentent généralement pas d'atteintes suffisamment importantes pour être détectées par échographie.(116)

L'absence d'anomalies à l'échographie ne permet pas d'exclure le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Ce qui justifie la répétition mensuelle de cet examen ainsi que l'association éventuelle avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM).(116)

ü Modalités du DAN biologique :

L'amniocentèse:

Elle est proposée à la mère dans la plupart des cas, mais elle n'est généralement pas pratiquée lorsque l'infection maternelle survient en toute fin de grossesse.

La ponction de liquide amniotique est réalisée à partir de la 18^e semaine d'aménorrhée, avec un risque faible d'incident (environ 0,5 %). Le respect d'un délai de 4 à 5 semaines, entre la date supposée de séroconversion maternelle et celle de la ponction, diminue le nombre de faux négatifs dus à un retard dans la transmission transplacentaire du toxoplasme de la mère à l'enfant [198].. Le diagnostic comporte une recherche du parasite dans le liquide amniotique par deux méthodes : inoculation à la souris et la PCR.(116)

L'inoculation à la souris

Six souris sont inoculées par prélèvement par voie intra péritonéale. Après 5 semaines, une sérologie toxoplasmique est réalisée sur le sang recueilli par voie caudale. Une sérologie positive observée chez au moins une souris traduit la présence de toxoplasme dans le liquide amniotique. Les souris sont alors sacrifiées et le cerveau prélevé pour la recherche de kystes dont la présence confirmera le diagnostic d'infection fœtale. La sensibilité de cette technique dans le diagnostic prénatal varie selon les laboratoires. Sa spécificité est de 100 % , mais son

inconvenient majeur réside dans le délai de la réponse, en moyenne 5 semaines. Cette technique permet néanmoins d'isoler la souche pour des études ultérieures de virulence et de typage.(116)

La PCR

La sensibilité de la PCR dans le diagnostic prénatal varie selon la cible génique utilisée ; elle varie de 65 à 90 % selon la cible utilisée et sa spécificité est de 100 %. Les faux négatifs peuvent s'expliquer par un passage transplacentaire tardif du parasite en fin de grossesse ou par une charge immunitaire très faible plutôt que par une défaillance technique. En outre, Romand et al. [155], rapportent que la sensibilité du diagnostic prénatal et le risque de faux négatifs en PCR dépendent de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle.

L'association des deux techniques permet d'obtenir une bonne sensibilité de l'ordre de 80 % [155] mais l'existence de faux négatifs justifie la surveillance de tout fœtus à risque jusqu'à la naissance

En effet, les travaux de HOHLFELD et col.(156) ont démontré que les techniques de biologie moléculaire utilisées pour le décèlement de *Toxoplasma gondii* dans le liquide amniotique étaient aussi performantes que le diagnostic établi par les recherches parasitologiques et immunologiques sur le sang fœtal. De ce fait, il est conseillé de ne plus pratiquer de diagnostic anténatal par prélèvement de sang fœtal mais par amniocentèse.

Une étude menée par Bessièrès MH. Et col au niveau de l'hôpital universitaire de Toulouse a démontré que la PCR réalisée sur le liquide amniotique présentait le plus grand niveau de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic de la toxoplasmose Congénitale, ceci permet un diagnostic précoce dans la majorité des cas. Elle devrait donc être fortement recommandée.(134)

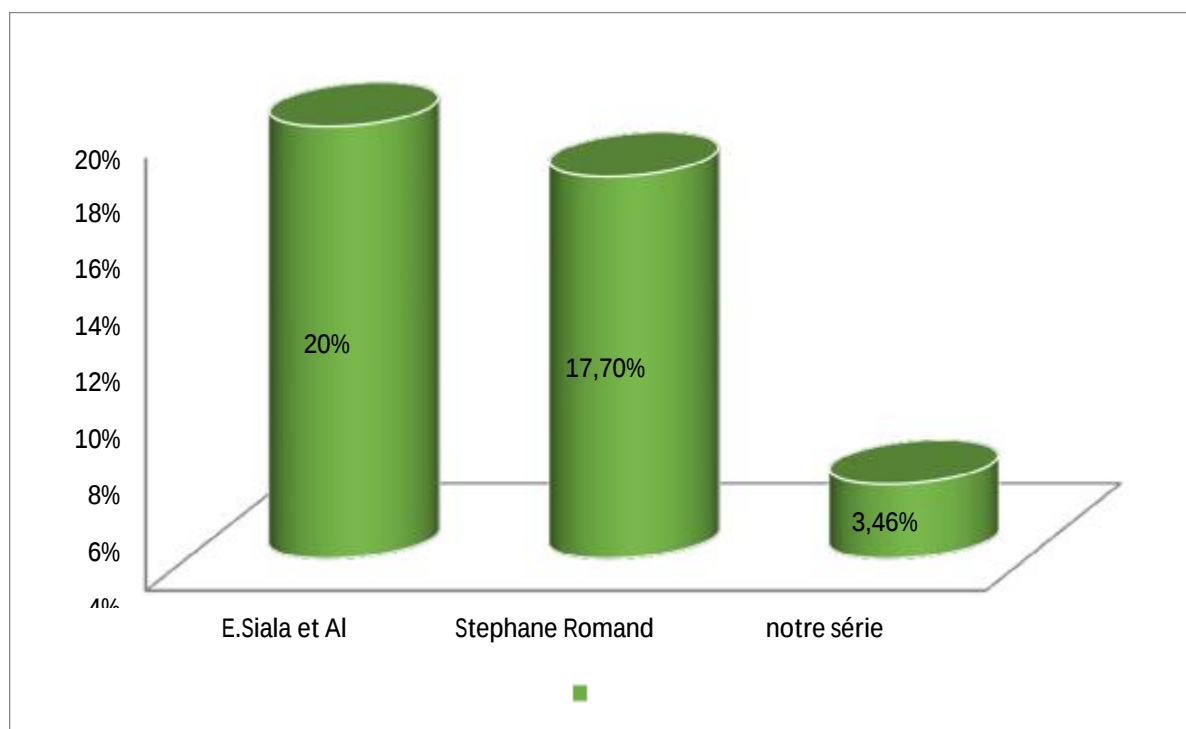
Dans l'étude rétrospective d'E.Siala et Al au Laboratoire de parasitologie-mycologie à l'institut Pasteur de Tunis, l'amniocentèse a été réalisée pour 60

parturientes. Parmi les liquides amniotiques testés, la recherche de *Toxoplasma gondii* par PCR a été positive chez 12 cas soit 20 %.(151)

Dans l'étude réalisée par Stephane Romand 17,7% avaient un diagnostic anténatal positif par la PCR dans le liquide amniotique.(126)

Dans notre série 0,99% des cas avaient une PCR positives au premier trimestre, 1,98% des cas au 2ème trimestre et 0,49% au 3 ème trimestre.

Une PCR positive dans le liquide amniotique permet d'affirmer l'infection congénitale et d'effectuer une prise en charge adaptée en fonction des données échographiques. En revanche, lorsque la PCR est négative, une infection congénitale ne peut être définitivement exclue que par le bilan néonatal et le suivi sérologique post-natal.



Graphique 32 : Positivité de la PCR dans différentes études

Risques liés à l'amniocentèse :

 Risque de perte fœtale

Un seul essai contrôlé randomisé [157], a évalué les risques de perte fœtale associés à l'amniocentèse, dans une population de femmes enceintes à bas risque âgées de 25 à 34 ans. Le taux de perte fœtale a été estimé à 1,0% [IC 95%: 0,3-1,5] en comparaison avec le groupe contrôle.

Plus récemment, Seeds [158] a réalisé une méta analyse à partir des données d'environ 70 000 amniocentèses issues d'études contrôlées et non contrôlées. Étaient considérées toutes les pertes fœtales survenant entre le prélèvement amniotique et 28 SA. Le taux de perte fœtale était estimé à 0,6 % [IC 95 % : 0,31-0,90] lorsque n'étaient retenues que les études contrôlées avec guidage échographique de l'amniocentèse.

 Risque infectieux

D'après la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), le risque infectieux au moment de l'amniocentèse (chorioamniotite voire septicémie) est estimé entre 1 et 2 pour 3 000 interventions [159]. Une infection peut être liée à une effraction accidentelle de l'intestin, à une contamination par des microorganismes présents sur la peau ou sur la sonde ou le gel d'échographie .

b) Diagnostic néonatal

Une toxoplasmose congénitale est systématiquement recherchée à la naissance chez tout enfant né d'une mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse quels que soient les résultats du bilan anténatal et l'état clinique de l'enfant à la naissance.. Dans tous les cas, le diagnostic se déroule en trois phases : clinique, paraclinique et biologique.(36)

Dans la majorité des cas, l'examen clinique est normal, les formes sévères, détectées la plupart du temps par l'échographie fœtale, amenant à une interruption médicale de grossesse sont rarement observées à la naissance. Des formes graves sont toutefois rapportées (160) :

la classique triade hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes, rétinochoroïdite ;

Des formes généralisées associant des signes digestifs (hépatosplénomégalie), des signes hématologiques (anémie, thrombopénie, ictère), des signes cutanés (exanthème, purpura), des pneumonies ou des myocardites associées ou non à des atteintes neurologiques ;des encéphalites avec des troubles déficitaires, des convulsions ;des lésions cérébrales (hydrocéphalie, microcéphalie, convulsions, retard psychomoteur) ;des signes oculaires (micro- ou macrophtalmie, ou strabisme).

L'étude de Couvreur rapporte 5% de formes sévères à la naissance, contre 71% de formes infra cliniques (161). En revanche, l'étude de Foulon en 1999 notait la présence de formes graves chez une proportion plus importante de nouveau-nés, soit jusqu'à 20%, mais alors que la mère n'avait reçu aucun traitement pendant sa grossesse (162).

Il associe des techniques d'imagerie et l'examen du fond de l'œil.

 Fond d'œil:

Un examen du fond d'œil de l'enfant doit être fait de façon systématique que la séroconversion soit certaine ou fortement suspectée à la recherche de lésions de chorioretinite .

Le service d'ophtalmologie et de parasitologie du CHU de la Croix-Rousse de Lyon a suivi la plus grande cohorte mondiale d'enfants atteints de toxoplasmose congénitale (430 enfants vivants). L'incidence notée des rétinochoroïdites était de 24 % . Au cours du suivi, des récurrences sont apparues dans 29% des cas.

Selon l'étude de Peyron, Wallon et coll. la fréquence des atteintes oculaires à type de chorioretinite variait de 3 à 13% à la naissance, pour atteindre 20 à 30% chez les enfants suivis à plus long terme (163).

De même, Schmidt, dans son étude sur 4 ans de dépistage de tous les nouveau-nés au Danemark à partir de leurs prélèvements pour le test de Guthrie, rapporte des lésions de chorioretinite chez 9,6% de cas à la naissance, et chez 15,6% à 3 ans (164).

Les lésions maculaires qui engagent le pronostic visuel de la toxoplasmose congénitale sont présentes dans 2 à 8% des cas selon l'étude de Peyron, Wallon et coll. (163) Ces chiffres soulignent l'importance du suivi ophtalmologique des enfants au moins jusqu'à la puberté, période de recrudescence des lésions de chorioretinite diagnostiquées .

Dans notre série seulement un nouveau-né présentait une chorioretinite au fond d'oeil.

Si la rétinochoroïdite est la manifestation la plus fréquente de la toxoplasmose congénitale, d'autres manifestations ophtalmologiques (appelées lésions associées) existent: le strabisme, la microphthalmie, la cataracte, le décollement de rétine, l'atrophie du nerf optique, le nystagmus, le glaucome, l'uvéite antérieure (ou iridocyclite), la néovascularisation choroïdienne et la phtysie du globe oculaire. Celles-ci n'ont fait l'objet que de peu de publications internationales .

Les données de l'étude cohorte de Kodjikian (1) montrent que 25 enfants (19 %) parmi les 130 atteints de toxoplasmose congénitale ont présenté des lésions associées. Contrairement à nos résultats dont aucun cas avec des lésions associées n'a été retenu.



Echographie transfontanellaire:

L'imagerie cérébrale met en évidence les anomalies cérébrales méconnues pendant la grossesse ou d'apparition plus tardive, et repose actuellement sur l'échographie transfontanellaire (ETF). Cette technique a l'avantage d'avoir une excellente sensibilité, d'être facilement disponible et de ne pas nécessiter d'irradiation. Elle permet de détecter une hydrocéphalie ou des lésions hyperéchogènes denses souvent interprétées comme des calcifications intracérébrales.

Dans l'étude de Ferret, Marty et coll. moins de 1% des enfants atteints de toxoplasmose congénitale présentaient une hydrocéphalie à la naissance (165).

Concernant l'étude de Schmidt, Hough et coll. 5 à 10% des enfants présentaient des calcifications cérébrales à la naissance. (164).

Dans notre série 2 cas d'hydrocéphalie ont été retenus soit 0,99% des cas, avec aucun cas de calcifications cérébrales.



Autres:

Une radiographie du crâne est également faite à la recherche de calcifications intracrâniennes, périventriculaires ou intra parenchymateuses. La radiographie nécessite éventuellement un scanner complémentaire lorsque les calcifications sont nombreuses, de grande taille, ou associées à des kystes cérébraux (166).

L'IRM cérébrale n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport à l'échographie.

✚ La ponction lombaire, peu sensible, n'apporte pas d'information supplémentaire [163]. Elle ne doit être pratiquée que dans les très rares cas d'encéphalite pour mettre en évidence le parasite dans le liquide céphalorachidien.

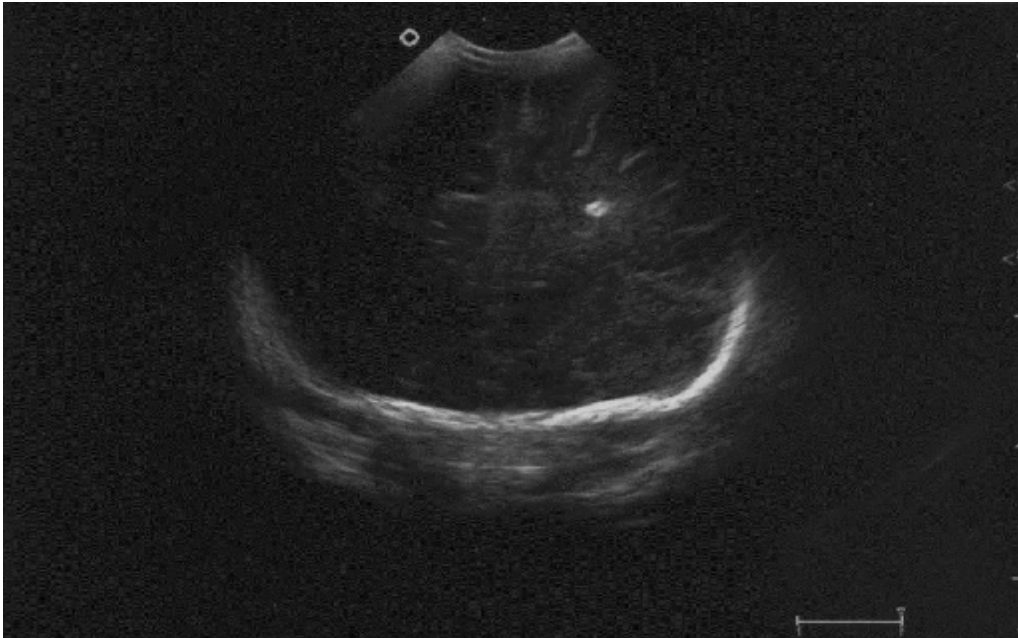


Figure23 :Échographie transfontanellaire montrant une lésion hyperéchogène unique. (36)

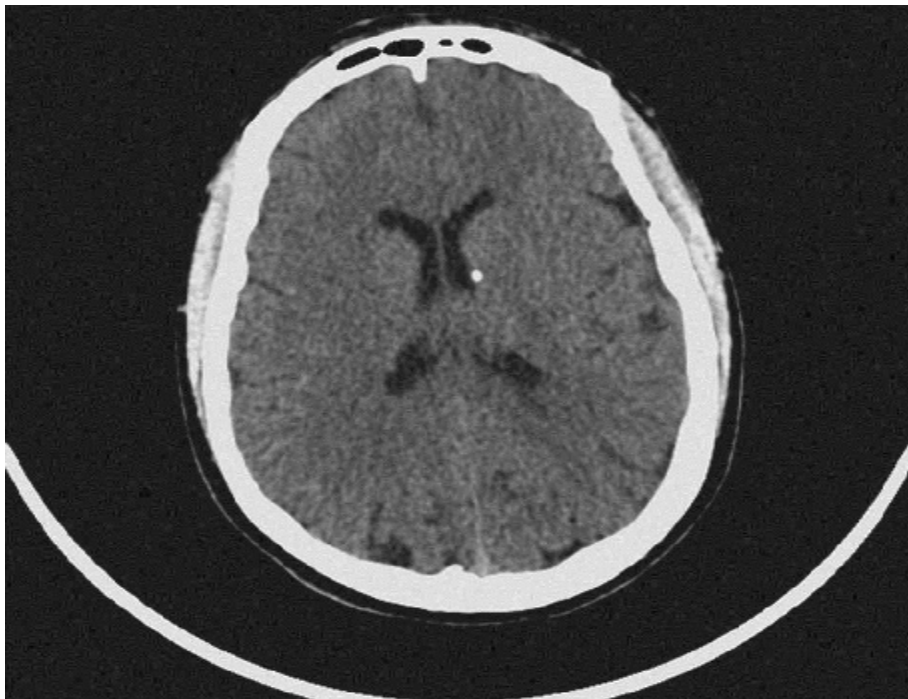


Figure 24 : Toxoplasmose congénitale, calcification paraventriculaire en tomographie.(36)



Figure 25 : IRM cérébrale Séquence T1 avec injection (coupe axiale): plusieurs lésions sous corticales bilatérales en hyposignal avec prise de Gadolinium en cocarde, et un important effet de masse et début d'engagement sous factorie(36)

🚦 Diagnostic biologique:

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale en période néonatale repose sur deux stratégies : la mise en évidence du parasite dans le placenta ou le sang de cordon par PCR et l'inoculation à la souris et la recherche chez l'enfant d'anticorps néosynthétisés susceptibles de traduire une atteinte congénitale.

Ø Diagnostic sérologique

Le diagnostic immunologique a pour but de détecter la synthèse d'anticorps chez l'enfant, et de les différencier clairement des Ac maternels transmis passivement.

o Mise en évidence d'IgM:

Ces isotypes ne franchissent pas la barrière placentaire, leur présence dans le sang de l'enfant fait donc suspecter une synthèse par le nouveau-né et donc l'atteinte congénitale.

Plusieurs études comme celles de Fricker-Hidalgo, Pelloux et coll. , Robert-Gangneux, Gavinet et coll. rapportent en effet que 30 à 50 % des enfants ne présentent pas d'IgM antitoxoplasmique à la naissance (167-168).

Dans notre série 1,98% nnés avaient un taux d'IgM positives à la naissance.

Pour la mise en évidence des IgM chez le nouveau-né, la sensibilité rapportée est de l'ordre de 80 % dans certaines études de Robert-Gangneux, Gavinet et coll. Et Morin plus faible à 64 % selon l'étude de Foudrinier, Villena et coll ou encore autour de 44 % dans l'étude de Naessens. (169).

oSynthèse néonatale d'IgG :

A la naissance, les IgG détectées sont les immunoglobulines transmises par la mère et/ou les immunoglobulines synthétisées par le nouveau-né. La mise en évidence de ces dernières est possible en calculant la charge immunitaire (rapport gammaglobulines spécifiques / gammaglobulines totales) et/ou en titrant les IgG. La stabilité ou l'ascension des titres d'IgG et/ou de la charge immunitaire au cours de la surveillance traduit une synthèse d'IgG par l'enfant, atteint de toxoplasmose congénitale.

En effet les IgG anti-toxoplasmiques 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 négativité des IgG à un an permet d'écarter définitivement l'infection toxoplasmique. Au contraire, la persistance des IgG à 1 an, signe l'atteint 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 patentes.

Dans notre série 1,98% des cas avaient un taux d'IgG positive.

Le profil immunologique comparé IgG et IgM mère/ enfant se fait le plus souvent par western blot ou en ELISA (enzyme linked immunofiltration assay) dans les laboratoires experts.

Pour améliorer la sensibilité et la spécificité des techniques sérologiques à la naissance et au vu des difficultés à différencier les Ac maternels transmis de ceux synthétisés par l'enfant, des techniques analytiques comparatives ont été développées et en particulier le Western Blot ou immunoblot.

La spécificité de la technique est excellente, 96 % selon l'étude de Tissot (170) et jusqu'à 100 % selon l'étude de Robert-gangneux (168). La sensibilité est très bonne, voire supérieure à celle des IgM en ISAGA (83 % contre 70 %) dans l'étude de Tissot.(170).

Ø Diagnostic parasitologique:

Le diagnostic parasitologique repose essentiellement sur la mise en évidence du parasite dans le placenta ou le sang de cordon par PCR et l'inoculation à la souris.

La sensibilité de la PCR est toujours obtenue supérieure à celle de l'inoculation aux souris.

Elle est de 81% dans l'étude de Foulon , 64% dans celle de Romand , 90% dans celle de Bessièrès (contre 70% pour les souris), 83% dans celle de Antsaklis en 2002 (contre 61% pour les souris) et 93% dans l'étude de Bastien recensant les résultats de 3 ans de contrôles de qualité externes envoyés à 23 laboratoires français.(134_162)

Dans les études de Robert-Gangneux ,Gavinet et coll. Et Romand, Wallon et coll. (la spécificité de la PCR est excellente, en général obtenue à 100%, voire à peine plus faible : 96% Foulon, Pinon et coll., 97,3% Bastien, Jumas- Bilak et coll. , 95% Kaiser, Van Loon et coll..(138_155_162_168)

c) Diagnostic et suivi post-natal

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.

Kodjikian et al (1) ont suivi pendant 14 ans (médiane 8 ans) 327 enfants atteints de TC, traités en majorité pendant la grossesse et durant la première année de vie pendant 14 ans. - Ils ont noté une incidence de 24 % de rétinobchoroïdites. Au cours du suivi de cette cohorte, des récurrences sont apparues dans 29% des cas. Ils estiment à 7% le risque de développer une choriochoréïtinite pour un enfant dont la mère fait une primo-infection toxoplasmique pendant la grossesse. - Parmi les enfants atteints, 69 % présentent une acuité visuelle normale et aucun n'a une baisse bilatérale de l'acuité visuelle. Le pronostic visuel des choriochoréïtinites est bon dans la plupart des études. (1)

o 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% [171]. 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 ELISA, 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).

oDiagnostic au-delà de 3 mois de vie

En l'absence d'infection congénitale, le taux des IgG maternelles transmises 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.

IV. Complications:

a) Complications au cours de la grossesse:

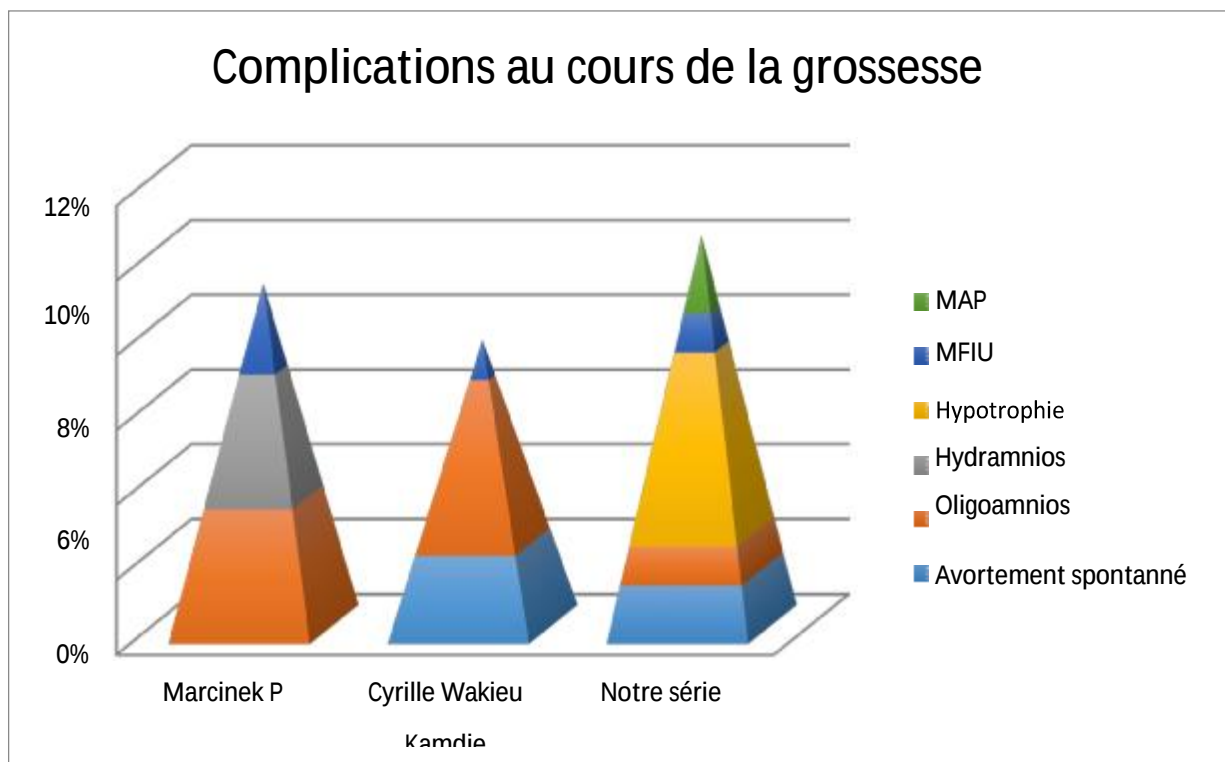
La toxoplasmose reste une cause très fréquente de complications pendant la grossesse. Dans l'étude de Marcinek P (196) , la mort intra-utérine a été diagnostiquée dans 2,3% (n = des cas).

Des troubles du liquide amniotique ont été observés dans sa série avec 3,4% d'oligoamnios et 3,4% d'hydramnios.(196)

Dans notre série seulement 2 cas d'oligoamnios et 2 cas de MFIU entre 35 et 38 SA ont été objectivé.

Dans l'étude rétrospective menée par Cyrille Wakieu Kamdje au CHU de Bordeaux 2,2% d'avortements spontanées ont été objectivé et un seul cas de mort foetales in utéro. Alors que notre étude a montré 1,48% de cas d'avortement spontanée, 1,98% de MAP au cours de la grossesse et 4,95% d'hypotrophes.(85)

D'autres complications chez la femme enceinte peuvent être observées, comme l'infection urinaire qui a été présenté chez 12,37% de nos patientes.



Graphique 33 : Complications au cours de la grossesse selon différentes études

b)Complications postnatales :

Chez les nouveau-nés, des études approfondies de Di Carlo et al. et Brown et al. ont révélé que le retard du traitement de la toxoplasmose pouvait entraîner le développement de séquelles graves, y compris des anomalies neurologiques et une déficience mentale.(107)

Dans l'étude Dard (36) 28% de 471 enfants présentaient des complications oculaires, bilatérales Dans 16% des cas, ces lésions apparaissaient après l'âge de 10ans. Dans 37% des cas, les patients ont présenté de nouvelles lésions ou une réactivation d'une lésion existante , et seuls 10% des enfants ont présenté des complications neurologiques .

Dans notre série 4,95% des nouveaux nés étaient hypotrophe, et seulement 3,46% des cas présentaient des manifestations graves a type d'hydrocéphalie , microcéphalie , placentamégalie , 1 cas de chorioretinite.

V. Traitement

A. Molécules thérapeutiques

Les médicaments reconnus actifs idéals sur *Toxoplasma gondii* sont en nombre limités et devraient répondre à un certain nombre de critères:

- 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.(116_172_173)

Ces molécules se regroupent en deux grandes familles : les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique qui regroupe les inhibiteurs de la déshydrofolate réductase et les sulfamides .

Les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique, tous sont actifs sur les tachyzoïtes mais sont sans effet sur les kystes (174).

1. Macrolides

Ce sont des molécules parasitostatiques ayant une bonne pénétration intracellulaire, ils inhibent la croissance des tachyzoïtes suite à une incubation prolongée (ce délai d'efficacité a été mis en évidence chez la souris) (175). Leur effet est parasitostatique à de fortes doses aussi bien chez le fœtus que chez l'adulte avec une répartition tissulaire inégale, minime dans le cerveau, l'œil et majeur dans le foie, le poumon et le placenta ce qui permet de réduire la transmission transplacentaire du parasite (176).

1.1. Spiramycine (Rova : Rovamycine®)

• Généralités

La spiramycine est le principal macrolide utilisé dans le traitement de la toxoplasmose acquise au cours de la grossesse. Elle a une action inhibitrice et non lytique, commune à d'autres macrolides.(217) L'administration précoce de spiramycine aux femmes enceintes atteintes de toxoplasmose, permet de réduire de 50 % à 60 % le risque de contamination fœtale et peut limiter l'ascension des anticorps qui reprend à l'arrêt du traitement.(116_172_173)

• Mode d'action

La spiramycine aurait une efficacité lors de la phase précoce de colonisation du placenta par les parasites. Elle est active sur les formes végétatives et inactive sur les formes kystiques. Le mécanisme de l'effet parasitostatique de la spiramycine est mal connu. 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. Son activité serait liée à sa concentration tissulaire, élevée dans le placenta, et à sa persistance sous forme active dans les tissus.(116_172_173)

Les taux placentaires sont 4 à 6 fois supérieurs aux taux du sérum de la mère. Elle ne passe pas la barrière placentaire. La spiramycine prévient donc l'infection chez le fœtus, mais ne permet pas de le traiter s'il est déjà infecté.(116_172_173)

• Effets indésirables et toxicité

Cette molécule est bien tolérée. Sa toxicité est nulle aux doses habituelles. Enfin, elle n'est pas tératogène.(116_172_173)

1.2. Macrolides de dernière génération

Ces molécules ont des propriétés pharmacocinétiques remarquables (meilleure concentration tissulaire), ils ont une bonne action au niveau du poumon et le foie comparativement au cerveau. Cependant, elles sont contre indiquées chez la femme enceinte et ne sont jamais utilisés en monothérapie dans les toxoplasmoses graves (177_178).

1.3. Azithromycine (Zitromax®)

A des propriétés pharmacocinétiques remarquables, elle a une bonne action au niveau du poumon et le foie contrairement au cerveau.

1.4. Roxithromycine et Clarithromycine

La Roxithromycine et la Clarithromycine se caractérisent par des concentrations minimales inhibitrices très basses, une demi-vie longue, une certaine diffusion méningée et des concentrations sériques, tissulaires et macrophagiques nettement plus élevées que la spiramycine. La roxithromycine peut atteindre des concentrations inhibitrices au niveau cérébral (179).

1.5. Clindamycine (Dalacine®)

C'est un macrolide apparenté de la classe des lincosamides, connues pour leur diffusion et leur très bonne concentration intra cellulaire. Ces molécules se sont révélées inhibiteurs puissants pouvant annuler la parasitémie (177).

Ces molécules sont utilisées en association avec la pyriméthamine dans le traitement des toxoplasmoses extra neurologiques (180).

2. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

2.1. Antifoliques

Ø Sulfamides

- Généralités

Les sulfamides sont des antiprotozoaires parasitostatiques. Bien qu'ils franchissent facilement la barrière placentaire, Ils ne sont jamais utilisés seuls mais en association avec la pyriméthamine. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'allergie ou de déficit en G6PD (glucose-6- phosphate-déshydrogénase).

- Mode d'action

Les sulfamides sont des inhibiteurs du métabolisme de l'acide folique chez certains protozoaires, par inhibition de la dihydroptéroate synthase. En effet, les sulfamides agissent en entravant l'utilisation de l'acide para-aminobenzoïque pour la synthèse de l'acide folique. L'administration de fortes doses d'acide folique supprime

l'action antitoxoplasmique des sulfamides. La sulfadiazine est la plus souvent utilisée en association avec la pyriméthamine, les deux produits potentialisant alors leur action. La sulfadoxine est également très utilisée.(116_172_173)

Effets indésirables et toxicité

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). (116_172_173)

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.(116_172_173)

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).

- Précautions

La numération sanguine doit être contrôlée régulièrement pendant tout le traitement, à la recherche de signes d'insuffisance médullaire.

Lorsqu'on soupçonne une sensibilité aux sulfamides, ces produits doivent être définitivement exclus. L'apparition des signes d'hémolyse (couleur foncée des urines ou purpura) et d'incidents cutanés peut donc justifier l'arrêt du traitement.(116_172_173)

On évitera dans toute la mesure du possible l'administration simultanée d'autres médicaments inhibant le métabolisme de l'acide folique (à l'exception de la pyriméthamine).

- 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 [181].

Ø Sulfones

Ils ont une activité in vitro sur *Toxoplasma gondii* et un effet synergique avec la pyriméthamine. La dapson (DISULONE®), est la seule molécule commercialisée, son emploi est limité par ses effets indésirables hématologiques et neurologiques (182).

2.2. Antifoliniques

Ø La pyriméthamine: (Malocide®)

- Généralités

Cet antipaludéen de synthèse est considéré comme l'agent le plus actif contre la toxoplasmose. La pyriméthamine doit toujours être administrée en association avec un autre antiprotozoaire (sulfamides) dans le traitement curatif de la toxoplasmose congénitale. Il peut être utilisé seul en prophylaxie chez l'immunodéprimé. (116_172_173)

- Mode d'action

C'est un inhibiteur du métabolisme de l'acide folique. Le mécanisme d'action repose sur le blocage séquentiel de la chaîne métabolique de la biosynthèse de l'acide folique et de l'acide folinique par inhibition enzymatique de la dihydrofolate réductase. Elle bloque ainsi la formation du coenzyme F indispensable à la synthèse de certaines bases puriques et d'acides aminés. La pyriméthamine détruit les tachyzoïtes et donc empêche la formation des kystes, mais elle n'a aucune action sur ceux-ci quand ils sont constitués. (116_172_173)

- Effets indésirables et toxicité

Aux fortes doses, nécessaires pour le traitement de la toxoplasmose, la pyriméthamine peut provoquer des désordres hématologiques dus à un déficit en acide folinique.

L'action antifolique de la pyriméthamine se manifeste assez fréquemment au niveau de la moelle osseuse ; elle entraîne une thrombopénie ($< 100\ 000/\text{mm}^3$), une anémie mégaloblastique (hémoglobine $< 9\text{ g/L}$), une leucopénie ($< 4000/\text{mm}^3$) après 7 à 10 jours de traitement. Ce déficit en acide folique est corrigé par l'administration de Lederfoline[®] (acide folique).

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la pyriméthamine.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la pyriméthamine lorsqu'elle est administrée au cours de la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Par contre, cette molécule peut être utilisée aux 2^e et 3^e trimestres.

- Précautions

Chez l'adulte et l'enfant, du folinate de calcium doit être administré simultanément pour prévenir un déficit en acide folinique sous l'action de la pyriméthamine à fortes doses quotidiennes. La numération sanguine doit être contrôlée deux fois par mois pendant tout le traitement, notamment chez le nouveau-né, à la recherche de signes d'insuffisance médullaire. En cas de thrombocytopénie, de leucopénie, d'anémie, ou d'hémorragie, il convient d'arrêter le traitement temporairement.

Il faut éviter dans la mesure du possible l'administration simultanée de médicaments inhibant le métabolisme de l'acide folique (le triméthoprim et le méthotrexate), à l'exception de la sulfadiazine. .(116_172_173)

-la triméthoprim

La triméthoprim composant du cotrimoxazole est également actif sur *Toxoplasma gondii* mais à des concentrations 100 fois plus élevées que la pyriméthamine. Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs, des réactions cutanées allergiques. Son utilisation est proscrite chez la femme enceinte du fait de son effet tératogène prouvé chez l'animal. La triméthoprim, moins efficace que la pyriméthamine est souvent associée à la sulfaméthoxazole (183).

Les associations

ü L'association Pyriméthamine- Sulfamides

Les deux constituants sont des inhibiteurs du métabolisme de l'acide folique et ils agissent en synergie en détruisant les tachyzoïtes. Malgré son prix élevé, le folinate de calcium doit être administré simultanément un jour sur trois pour prévenir l'anémie mégaloblastique. Cette association est particulièrement efficace du fait que les deux constituants passent la barrière hémato-méningée en atteignant des concentrations thérapeutiques dans le LCR.

-Pyriméthamine- Sulfadiazine (Malocide® - Adiazine®)

•Généralités

Cette association est celle pour laquelle le plus grand nombre d'informations est disponible, que ce soit in vitro, in vivo et chez l'homme.

Cette association est caractérisée par la rapidité de son activité antiparasitaire dans les différents organes, notamment dans le cerveau. La combinaison Pyriméthamine - Sulfadiazine est actuellement la plus utilisée en thérapeutique fœtale lorsque le diagnostic prénatal est positif [184]. Dans un modèle animal chez le singe, la combinaison Pyriméthamine- Sulfadiazine était très largement plus efficace sur la transmission maternofoetale que la spiramycine [185].

- Activité

L'activité de la pyriméthamine est multipliée par 6 du fait de l'adjonction d'un sulfamide, ce qui permet son utilisation à des doses non toxiques. Cette synergie s'explique par le fait que les médicaments agissent en deux points différents du métabolisme de l'acide folinique.

- Effets indésirables

Les neutropénies sont le principal effet secondaire du traitement sulfadiazine-pyriméthamine. Dans une étude rétrospective réalisée chez 46 enfants atteints d'une toxoplasmose congénitale, 50 % des enfants traités ont eu au moins un épisode de neutropénie ($< 1\,000/\text{mm}^3$) pendant l'année de traitement, 14 n'ont eu qu'une seule neutropénie, 9 en ont fait deux ou plus. Aucune neutropénie ne s'est accompagnée d'une infection. Toutes sont spontanément réversibles après diminution ou arrêt temporaire du traitement [186].

Aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour avec la sulfadiazine.

–Pyriméthamine- Sulfadoxine (Fansidar®)

Cette association est une alternative possible. Le sulfamide retard a l'intérêt de diminuer le nombre de prises ce qui favorise son observance.

La toxicité de l'association conjugue celle de la pyriméthamine et de la sulfadoxine (toxicité hématologique, réactions allergiques). Cependant, la tolérance hématologique de cette association est meilleure à celle décrite ci-dessus, car sur une série de 78 enfants, aucune neutropénie n'a été rapportée [187]. Cette hématotoxicité est moins importante du fait de la moindre teneur en pyriméthamine [188].

Par contre d'après des observations faites sur des prématurés, on peut craindre que les sulfamides à demi-vie longue, en déplaçant la bilirubine de ses sites de liaison avec les protéines, ne favorisent un ictère nucléaire.

3. Autres médicaments

3.1. Atovaquone (Wellvone®)

L'atovaquone est une hydroxy naphthoquinone qui a la particularité d'être active in vitro sur les kystes parasitaires. In vivo, dans un modèle d'infection aiguë, l'atovaquone est efficace, en terme de survie des animaux traités, lorsqu'elle est administrée à forte dose, mais elle ne permet pas l'éradication des parasites tissulaires et des rechutes sont constamment observées après arrêt du traitement. Aucun effet synergique n'est observé in vitro ou in vivo lorsque l'atovaquone est associée à la pyriméthamine, la sulfadiazine, la clarithromycine ou la minocycline. Dans un modèle d'infection chronique, son administration prolongée permet une réduction significative du nombre de kystes.

Malgré cette caractéristique prometteuse, l'utilisation de ce médicament reste limitée du fait de sa mauvaise biodisponibilité. (172)

3.2. Cyclines et quinolone.

L'activité anti-toxoplasmique de la tétracycline est connue de longue date, mais son efficacité reste modeste.

Parmi les "nouvelles" cyclines, la minocycline est la plus active, à la fois in vitro et in vivo; on observe en particulier une bonne efficacité sur le parasitisme cérébral, probablement en rapport avec la bonne liposolubilité de ce médicament.

Un effet synergique important est observé lorsque minocycline et clarithromycine sont associées : cette association présente l'intérêt majeur de représenter une alternative thérapeutique complète à l'utilisation des inhibiteurs de la synthèse des folates(172)

Ø Autres

A noter également l'activité anti-toxoplasmique de certains colorants, la cyclosporine A, la 5 fluoro-uracile, la synefungine, de certains dérivés du qinghaosu, des inhibiteurs de la synthèse des polyamines et des quinolones (à forte dose). (172)

B. Conduite thérapeutique

B.1. Traitement anténatal

✚ Avant la fin de la 28ème SA (T1_T2) :

En cas de séronégativité pour la toxoplasmose en début de grossesse, une sérologie mensuelle est obligatoire, toujours accompagnée du respect des règles hygiéno-diététiques.

Une fois la séroconversion maternelle diagnostiquée :

- Un traitement initial par spiramycine 9 M UI/j doit être instauré, considéré comme préventif du passage transplacentaire du parasite .
- Surveillance échographique mensuelle.
- Amniocentèse à un terme > 18 SA et au minimum 4 semaines après la date de la séroconversion :
 - o si PCR négative : poursuite de la surveillance échographique + spiramycine.
 - o si PCR positive : traitement par pyriméthamine et sulfadiazine et acide folique

Ø Traitement préventif

Le traitement préventif est basé sur la spiramycine à la dose de 9 millions d'UI/jour, en 3 prises par jours et débuté dès le diagnostic d'une séroconversion maternelle et poursuivi jusqu'à l'accouchement. Il s'agit d'un traitement purement parasitostatique. Dans d'autres pays une association parasiticide (telle celle que nous utilisons en cas d'infection fœtale) est utilisée d'emblée. La mise en route de ce traitement s'accompagne d'une information spécifique et de la programmation de la suite de la surveillance et de la prise en charge.(229)

Ø Traitement curatif

Ce traitement est classiquement proposé lorsque la PCR est positive. Il s'agit d'un traitement parasiticide visant à limiter les signes d'infection et leurs séquelles chez le nouveau-né à venir. Il est composé de :

Pyriméthamine 50mg/j;

Sulfadiazine 3g/j;

Acide folinique 50 mg deux fois par semaine pour limiter les effets toxiques de la pyriméthamine.

Ce schéma est celui recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé. Son utilité n'est pas démontrée et repose sur une présomption d'utilité. La tolérance maternelle est cependant aléatoire, responsable de nausées, vomissements, atteinte des lignes sanguines, etc. (189)

Dans notre étude, un traitement par spiramycine 9M UI/JR et une échographie mensuelle a été préconisé chez 69,30% de nos patientes avec une séroconversion et une échographie normale, 22,22% des femmes avec une séroconversion et un test d'avidité

<0,5 et une échographie normale et 1,4% des patientes avec une séroconversion et une amniocentèse négative et une échographie normale.

6 femmes soit 2,97% de nos femmes avaient une amniocentèse positive avec une échographie normale et ont bénéficié d'un traitement par Adiazine 1000mg/Jr + Acide folique 25mg tous les 7 jours avec une échographie mensuelle.

Dans l'étude rétrospective au laboratoire de parasitologie de l'institut Pasteur de Tunis, 7 patientes ont été mises sous pyriméthamine– sufadoxine (Fansidar*) devant un résultat positif de la PCR. La 8ème parturiente a signalé qu'elle a poursuivi la spiramycine (Rovamycine*) jusqu'à la fin de l'accouchement en raison de la non- disponibilité du Fansidar* en Tunisie. Toutes les parturientes qui présentaient une PCR négative ont poursuivi la Rovamycine* et ont bénéficié d'une surveillance échographique mensuelle jusqu'à la fin de leur grossesse.(74)

Dans l'équipe des Pays de Loire, Wallon étudie précisément les conséquences et la conduite à tenir en cas d'infection toxoplasmique de début de grossesse. Elle confirme que la probabilité d'infection fœtale est faible et se traduit alors souvent par une perte fœtale spontanée. Par contre, elle rapporte, que contrairement aux

idées reçues, lorsque la grossesse est menée à terme sans anomalie, les séquelles chez les enfants contaminés sont minimales. Ainsi, elle recommande la même conduite qu'en cas de contamination un peu plus tardive, soit : Spiramycine, surveillance échographique mensuelle, amniocentèse à partir de 18 SA puis, si la PCR est positive, traitement par sulfamides et pyriméthamine (143_190).

Prise en charge en cas de séroconversion toxoplasmique
✚ Spiramycine 3 MUI × 3/jour
✚ Échographie mensuelle
✚ Amniocentèse pour PCR toxoplasmose après 19—20 SA et plus de 6 semaines après la séroconversion

✚ Prise en charge en cas d'infection fœtale
✚ Sulfadiazine 3g/j
✚ Pyriméthamine 50mg/j
✚ Acidefolinique 50mg × 2/semaine
✚ Échographie mensuelle

Ø Surveillance échographique

Cette surveillance repose en général sur une échographie mensuelle jusqu'à l'accouchement, avec la recherche des signes évocateurs d'atteinte fœtale. (189)

Ø Interruption médicale de grossesse

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 avec signes échographiques évocateurs.

A l'heure actuelle, l'interruption médicale de grossesse n'est indiquée qu'en cas d'association de

Lésions échographiques majeures et de diagnostic prénatal biologique positif. Dans le cas d'un diagnostic prénatal biologique positif sans signes échographiques d'atteinte fœtale, un traitement adapté est mis en place et une surveillance échographique mensuelle est instaurée.

Dans l'étude rétrospective de Cyrille Wakieu, 2 interruption médicales de grossesse ont été réalisées, une au cours du 2^{ème} trimestre suite à la découverte à l'échographie des nodules cérébraux péri ventriculaires en rapport avec des micro abcès, une hépatomégalie et des calcifications hépatiques. L'autre IMG a été réalisée devant l'association des anomalies cérébrales : dilatation ventriculaire isolée et un DPN positif pour la toxoplasmose.(85)

Dans l'étude de S davenel et al (116) , 11 interruptions médicales de grossesse ont été réalisées suite à 10 anomalies échographiques :

- 2 dilatations ventriculaires + CIC
- 5 dilatations ventriculaires
- 2 CIC
- 1 autre anomalie

Dans notre étude, 7 interruption médicales de grossesse ont été réalisées suite à des anomalies échographiques :

2 cas hydrocéphalies

2 cas d'hydrocéphalie + hépatomégalie

2 cas de microcéphalie + placentamégalie

1 cas de microcéphalie + opacité du cristallin

🌈 À partir de la 29^{ème} SA (T3):

Lorsque l'infection maternelle survient au-delà de 29 SA, certaines équipes considèrent qu'un traitement par pyriméthamine et sulfamide est d'emblée justifié, sans réalisation d'une amniocentèse, en raison du taux élevé de transmission

maternofoetale à cet âge gestationnel (plus de 70 %) et de l'évaluation insuffisante des performances de la PCR à ce terme. D'autres recommandent la PCR sur liquide amniotique avant de débiter ce traitement.

Dans notre série , le traitement à été débuté d'emblée chez 10 femmes soit 4,95% des cas avec une séroconversion au troisième trimestre et une échographie normale par Adiazine 1000mg/jr + acide folique 25mg tous les 7 jours avec une surveillance échographique mensuelle.

🌈 Efficacité du traitement :

L'efficacité du traitement sur la transmission maternofoetale est actuellement discutée. Plusieurs études se sont penchées sur la question

⌚ Efficacité du traitement prophylactique :

La majorité des études publiées, portant sur des femmes dépistées et traitées pendant leur grossesse, ne peuvent prouver l'efficacité du traitement in utero pour diminuer la transmission, puisque ne disposant pas d'un groupe témoin non traité.

Le groupe SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) a publié dans le Lancet en janvier, une méta-analyse sur des données issues de 26 cohortes de patientes, comprenant au total 1 438 mères traitées après leur séroconversion. Cette étude a évalué l'impact du traitement prophylactique sur la transmission mère- enfant, avant tout diagnostic anténatal, et a montré qu'il y avait une diminution significative du risque de transmission lorsque le traitement était débuté dans les 3 semaines suivant la séroconversion, comparativement à un début plus de 8 semaines après la séroconversion.(191)

L'étude européenne de cohorte (EMSCOT) dirigée par Gilbert (192) portant sur 1 208 séroconversions, n'a pas permis de démontrer que l'utilisation d'un traitement dès le diagnostic de séroconversion maternelle diminuait le risque de transmission materno- foetale.

De plus, dans une grande cohorte lyonnaise, le traitement prophylactique n'était pas associé à une diminution du taux de transmission [162]. Au total,

l'efficacité des traitements pour prévenir la toxoplasmose congénitale n'est actuellement pas prouvée, et leur justification nécessiterait un essai thérapeutique randomisé contre placebo, difficilement envisageable [193].

ü Efficacité du traitement curatif in utero :

Plusieurs études de cohorte ont rapporté le suivi d'enfants ayant eu un diagnostic anténatal positif et traités in utero, avec des résultats contradictoires : La première est celle de Hohlfeld qui portait sur une série de 89 toxoplasmoses fœtales. Les cas ont été comparés avec une série historique ayant reçu un traitement anténatal par spiramycine.(125)

Ces auteurs avaient trouvé, avec un recul moyen de 19 mois, une augmentation des formes infracliniques de 10 à 67 % au premier trimestre et de 37 à 77 % au deuxième trimestre lorsqu'un traitement anténatal par pyriméthamine et sulfamide était donné dans les infections fœtales prouvées versus spiramycine seule jusqu'à l'accouchement. Outre le fait que le groupe spiramycine était issu d'une série historique, la principale critique de cette étude est que le taux d'interruption de grossesses était de 38,2 % aboutissant à une sélection des cas les moins sévères. Une autre étude [194] a trouvé des résultats similaires, sur une petite série bénéficiant d'un suivi prolongé à 4,5 ans. Chez ces enfants à haut risque de chorioretinite toxoplasmique, le traitement a montré des effets favorables dans tous les cas sauf un qui présentait une acuité visuelle diminuée.

D'autres études ont apporté des arguments qui ne sont pas en faveur de l'efficacité du traitement in utero. En effet, l'étude de Gras [195] n'a pas permis de déterminer un effet bénéfique du traitement prénatal sur le risque d'apparition de signes cliniques à 3 ans (lésions intracrâniennes, lésions oculaires) chez les enfants infectés, mais le groupe de femmes non traitées était faible, rendant l'exploitation des données difficile.

De même, dans la grande méta analyse du groupe SYROCOT [191], il n'est pas retrouvé de différence chez les bébés, selon qu'il y ait eu ou non un traitement anténatal. Toutefois, le suivi postnatal à 1 an est trop court pour détecter des signes ophtalmologiques dont la survenue est souvent tardive. Surtout, l'étude souffre de la même problématique que celles dont elle dérive, c'est-à-dire un effectif de femmes témoins (non traitées) trop faible.

Il est donc difficile de conclure quant à l'efficacité du traitement anténatal. Il est important de rappeler que le pronostic de la toxoplasmose congénitale est multifactoriel ; il est dépendant notamment du moment de la séroconversion maternelle et probablement du délai d'instauration du traitement.

B.2. Traitement postnatal:

Le traitement post natal chez l'enfant vise à réduire les séquelles à long terme, essentiellement les chorioretinites. Il repose sur l'association pyriméthamine-sulfamides (Malocide-adiazine ou Fansidar). Si certaines études confirment l'intérêt des traitements post-nataux pour diminuer l'incidence des chorioretinites , d'autres sont moins affirmatives.

C'est ainsi que le PHRC TOSCANE (198) a vu le jour. C'est une étude multicentrique, randomisée de non infériorité ouvert à deux groupes parallèles visant à comparer deux durées de traitement anti- parasite : 3 mois versus 12 mois. Un traitement par pyriméthamine-sulfamides de 3 mois est initié dès la naissance en cas de diagnostic anténatal ou dès la confirmation de l'infection en cas de diagnostic postnatal. Celui-ci est soit suivi pendant 9 mois d'un traitement par Fansidar®, soit suivi d'une abstention thérapeutique. L'objectif principal de l'étude est de comparer deux stratégies thérapeutiques (3 mois versus 12 mois) chez des enfants atteints de toxoplasmose congénitale non sévère, sur la survenue de rétinoblastome 2 ans après l'inclusion.(198)

B.2.1. Infection congénitale non prouvée à la naissance

Plusieurs études ont montré que 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. 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.(116_186_197)

Dans notre série, une abstention thérapeutique a été envisagée chez 91,58% de nouveaux nés en cas d'absence d'argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale : diagnostic anténatal négatif, examens complémentaires normaux, absence d'anticorps néo synthétisés (IgM, IgA). Par contre, un suivi sérologique tous les 2 à 3 mois a été envisagé jusqu'à disparition des IgG d'origine maternelle transmises passivement

L'évolution a été favorable chez 71,78% des cas dont 22,27% de NNés ont été perdus de vue à un an.

B.2.2. Infection congénitale certaine

Plusieurs études sur le traitement post natal ont 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 . Étant donnée l'absence de diffusion de la spiramycine dans le parenchyme cérébral, elle n'est plus utilisée. Le type de sulfamide (sulfadiazine ou sulfadoxine), la posologie de pyriméthamine (de 0,08 à 1 mg/kg/j), la durée du traitement varient selon les équipes.

Deux schémas thérapeutiques sont surtout employés en France. Le schéma thérapeutique pyriméthamine/sulfadiazine a été proposé par le Chicago Collaborative Treatment Trial pour des formes sévères. L'objectif de son emploi, chez des enfants atteints d'une toxoplasmose congénitale modérée ou infraclinique, est d'éviter la survenue de lésions de chorioretinite à long terme. Le deuxième schéma thérapeutique employé en France par plusieurs équipes est l'association de sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar[®]) avec une supplémentation en acide folique. L'équipe lyonnaise en a été l'initiateur . (116_186_197)

Un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC « Toscane ») a débuté en 2010 concernant l'évaluation du traitement chez les enfants infectés . Cette étude multicentrique vise à comparer deux durées de traitement antiparasitaire, soit 3 mois versus 12 mois. Un traitement par pyriméthamine-sulfamides de 3 mois est initié dès la naissance en cas de diagnostic anténatal positif ou dès la confirmation de l'infection en cas de diagnostic postnatal. Celui-ci est suivi soit d'un traitement par Fansidar[®] pendant 9 mois, soit d'une abstention thérapeutique.(198)

L'étude de Toscane va permettre aussi d'évaluer cette efficacité chez les enfants présentant des lésions de rétinochoroïdite à l'inclusion ou des calcifications intracérébrales à la naissance, et de comparer l'impact des deux traitements sur le développement psychomoteur de l'enfant ;(198)

Dans notre série, on a suivi le premier protocole et tous les nouveaux nés dont la toxoplasmose congénitale a été confirmée à la naissance ont été traités par Adiazine 100mg/kg/j en 2 à 3 prises quotidiennes pendant 12 mois + acide folique 25 mg tous les 7 jours, avec une surveillance Clinique, ophtalmologique et sérologique tous les 3 mois pendant la durée du traitement.

L'évolution a été favorable chez 0,99% de nos patientes.

Tableau 22 : Schéma de traitement par association continue de sulfadiazine et pyriméthamine pendant douze mois.

Traitement	Forme infraclinique ou modérée (absence de signes neurologiques et/ou < 1 foyer oculaire et/ou ≤ 3 calcifications)	Forme sévère (signes neurologiques et/ou > 1 foyer oculaire et/ou 3 calcifications)
Pyriméthamine	1 mg/kg/j pendant les deux premiers mois Puis 0,5 mg/kg/j pendant le reste de l'année	1 mg/kg/j pendant les six premiers mois Puis 0,5 mg/kg/j pendant le reste de l'année
Sulfadiazine	100 mg/kg/j en 2 ou 3 prises quotidiennes pendant 12 mois	
Acide folinique	50 mg en une prise per os/semaine pendant 12 mois	

Tableau 23 : Schéma de traitement des nouveau-nés par Fansidar®.

Traitement post- natal	Fansidar®		Acide folinique
	1/4 de comprimé par 5 kg de poids tous les 7 à 15 jours pendant 18 à 24 mois		50 mg en une prise per os/semaine
Doses correspondantes	Pyriméthamine :	Sulfadoxine	
	0,08 à 0,17 mg/kg/j	1,7 à 3,3 mg/kg/j	
Fansidar® : 1 comprimé quadrisécable = 500 mg de sulfadoxine + 25 mg de pyriméthamine			

B.3.Surveillance :

pendant le traitement :

Au cours de la première année, l'enfant est suivi tous les 2 mois sur le plan clinique et ophtalmologique. À chaque visite, les doses de médicaments sont adaptées au poids.

La numération formule sanguine (NFS) est contrôlée à j0 et à j15, puis une fois par mois. En cas de neutropénie, polynucléaires neutrophiles (PN) inférieurs à 800/mm³, le traitement est arrêté, mais l'administration d'acide folinique est poursuivie. Un contrôle sanguin est effectué 15 jours plus tard, éventuellement répété. Le traitement est repris lorsque le nombre de PN est supérieur à 800/mm³. En cas de manifestation cutanée sévère, le traitement est immédiatement arrêté de façon définitive.

L'allaitement n'est pas contre-indiqué pour les enfants traités.(36)

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.(199) 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 récives à l'examen du fond d'œil.

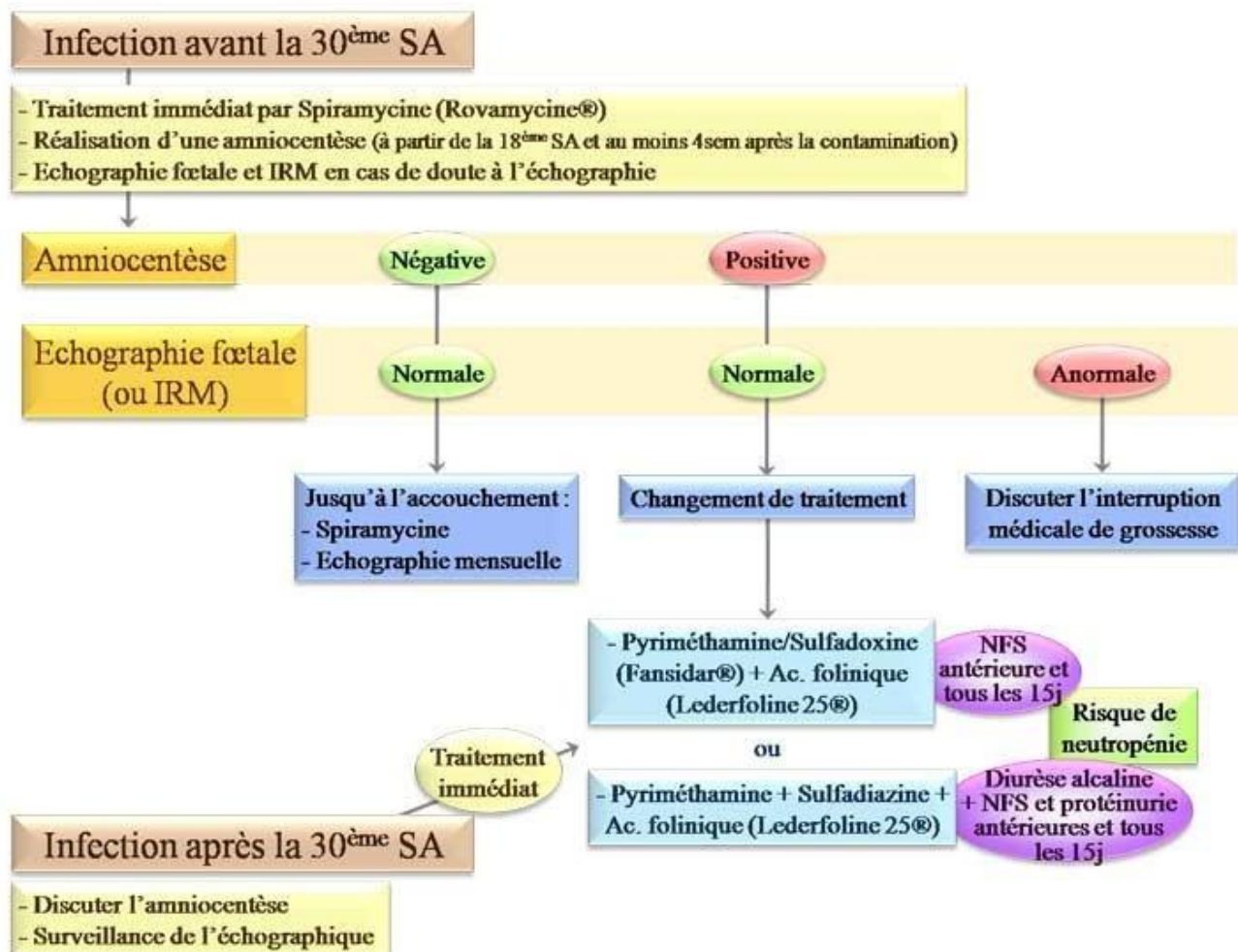


FIGURE 26 : Prise en charge d'une séroconversion au cours de la grossesse(200)

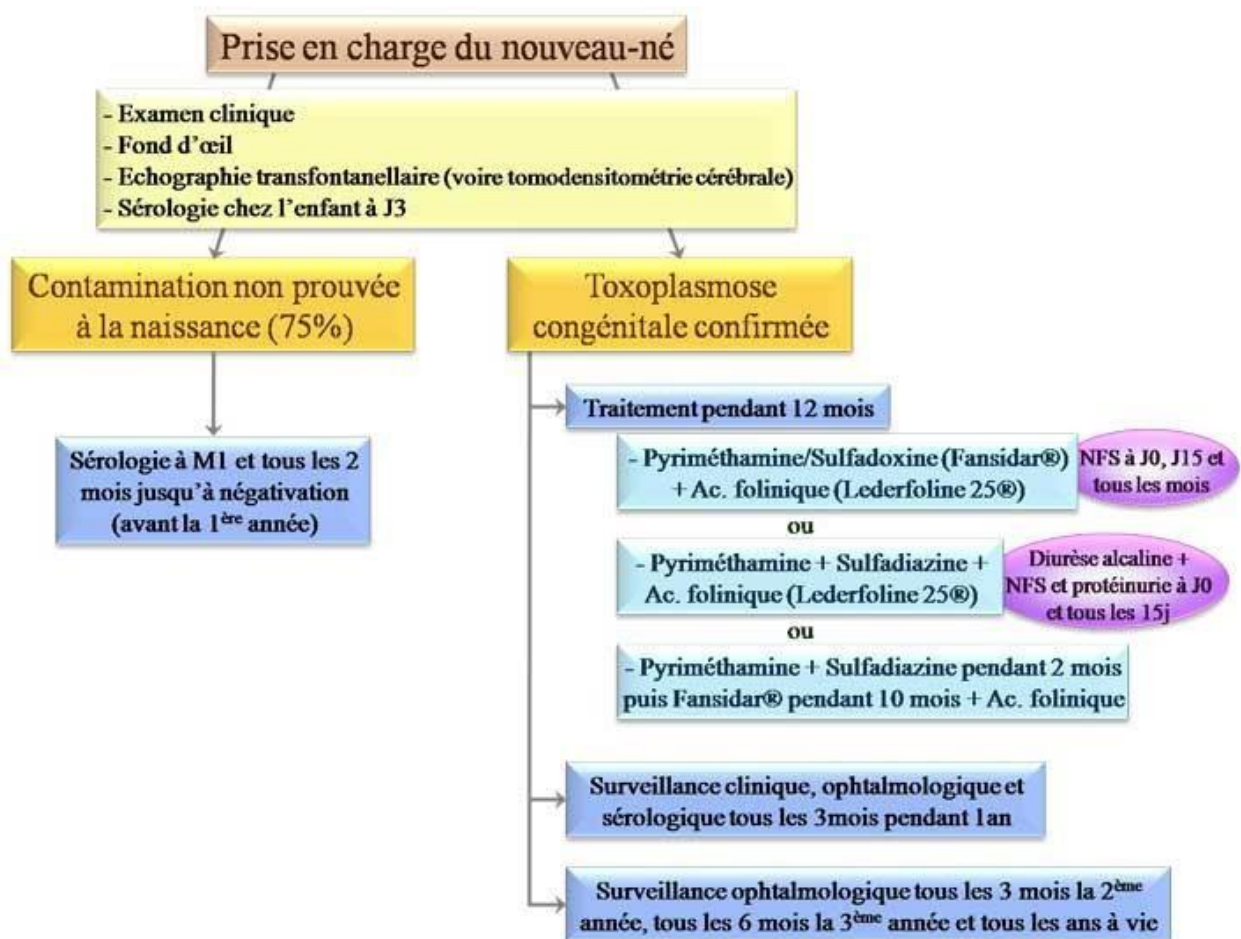


Figure 27: Prise en charge du nouveau né(200)

VI. Prophylaxie :

La prévention de la toxoplasmose congénitale repose sur un programme de surveillance sérologique des femmes enceintes, obligatoire. Ce programme a pour objectifs d'établir le statut immunologique de la patiente vis-à-vis de la toxoplasmose, d'identifier les femmes enceintes non immunes afin de limiter le risque de contamination au cours de la grossesse (par des mesures d'hygiène alimentaire) et de diagnostiquer le plus précocement possible une séroconversion maternelle en cours de grossesse afin de proposer une prise en charge adaptée. (36)

1. Prévention primaire

La prévention primaire est essentielle et repose sur des règles prophylactiques hygiéno-diététiques. La 1^{re} mesure a consisté en la diffusion aux médecins d'une circulaire (27/09/1983) pour informer les femmes enceintes non immunes sur les moyens de prévention de la toxoplasmose. (201)

Plusieurs études récentes ont examiné l'impact de la prévention primaire de la toxoplasmose pendant la grossesse. Dans une étude cas-témoin chez la femme française, les facteurs suivants étaient fortement associés à une infection toxoplasmique aiguë: mauvaise hygiène des mains (odds ratio [OR] = 9,9), consommation fréquente de légumes crus (OR = 3,1), OR = 4,5), et la consommation de viande de bœuf insuffisamment cuite (OR = 5,5) ou d'agneau (OR = 3,1) .24

Dans une autre étude réalisée dans six centres européens, manger de la viande insuffisamment cuite, crue ou salée a contribué à 30% à 63% des cas De plus, une meilleure information sur les risques associés à la viande insuffisamment cuite ou salée réduit vraisemblablement les taux d'infection de façon appréciable. En outre, des améliorations peuvent être apportées à l'étiquetage de la viande en

fonction des méthodes d'élevage et de transformation, ainsi que des mesures visant à réduire l'infection chez les animaux domestiques.

MESURES HYGIÈNO-DIÉTÉTIQUES

Parmi les mesures préconisées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en 2005 (23) et reprises dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) publié en octobre 2009 (202) on distingue:

–Les mesures indispensables dont l'efficacité est prouvée:

. Bien cuire la viande (bœuf, mouton, porc, cheval), c'est-à-dire une cuisson d'au moins 65°C dans toute l'épaisseur de la viande.

Eviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée (comme cela peut être le cas pour le gibier).

Lors de la préparation des repas: laver soigneusement les légumes et les plantes aromatiques surtout s'ils sont terreux et consommés crus. Laver soigneusement les ustensiles de cuisine, ainsi que le plan de travail.

Se laver les mains après contact avec des légumes, des fruits ou de la viande crue avant de passer à table. Une bonne hygiène des mains et des ustensiles de cuisine est importante pour éviter la transmission de la toxoplasmose pendant la grossesse.

Lors des repas pris en dehors du domicile : éviter la consommation de crudités et préférer les légumes cuits. La viande doit être consommée bien cuite ou bien privilégier la consommation de volaille ou de poisson.

Eviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par les excréments de chats (comme les bacs des litières, la terre) et porter chaque fois des gants en cas de manipulation de ces objets. Désinfecter les bacs des litières de chat avec de l'eau de javel.

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

Les mesures complémentaires recommandées :

Congeler les denrées d'origine animale à des températures inférieures à -18°C (congélation pendant au moins 3 jours à -18°C).

Lors des repas en dehors du domicile, ne consommer que de la viande bien cuite ; éviter les crudités et préférer les légumes cuits.

2.Prévention secondaire

La prévention secondaire repose sur un dépistage sérologique systématique des femmes enceintes lors de l'examen prénatal pour limiter les répercussions en cas de non-respect des règles d'hygiène et une surveillance sérologique mensuelle des femmes non immunisées est obligatoire jusqu'à l'accouchement et une semaine après, afin de dépister une éventuelle séroconversion tardive et d'instaurer le plus rapidement possible un traitement à fin de réduire la transmission materno- fœtale et un diagnostic anténatal pour pallier aux conséquences d'un passage transplacentaire en instituant un traitement adapté (125). Cette prévention s'applique également aux immunodéprimés (VIH, maladie de Hodgkin, traitement corticoïde) qui peuvent présenter des réactivations de kystes quiescents également responsables de toxoplasmose congénitale.

Deux recommandations sont préconisées à la suite de telles observations (161_203):

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

3.Prévention tertiaire:

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

4.PERSPECTIVES VACCINALES

La stratégie vaccinale repose sur le fait qu'une primo-infection induit une immunité protectrice à vie, aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Actuellement on ne dispose pas de vaccin antitoxoplasmique humain. Cependant, les succès de vaccinations expérimentales chez la souris et les brebis permettraient d'envisager la mise au point de vaccin. Des premiers essais ont utilisé une souche mutante naturelle atténuée non kystogène (Ovilis[®] ou Toxovax[®]), conférant une protection partielle des brebis contre les avortements. Les approches actuelles visent une meilleure efficacité. Deux types de vaccins peuvent être utilisés [204].

Vaccins vivants atténués : Toxo KO

Les techniques de biologie moléculaire ont permis, en supprimant des gènes ciblés, d'obtenir des souches de virulence atténuée, qui ne sont pas susceptibles de retrouver leur virulence d'origine. Une de ces souches a été obtenue par délétion des gènes MIC1 et MIC3 de la souche virulente RH. Ces gènes codent pour des protéines de micronèmes, impliquées dans l'adhésion des parasites à la cellule-hôte.(116_205)

Toxoplasmose congénitale murine

Une infection d'épreuve par des kystes d'une souche de type II, chez la souris, a provoqué une protection vis-à-vis de la toxoplasmose aussi bien chronique que congénitale. Toutes les souris immunisées montrent une très forte réduction de la charge parasitaire dans le cerveau. Il y a une augmentation très significative de la

survie des nouveau-nés (100 % contre 60 % chez les témoins non vaccinés) et une forte réduction de la transmission materno-fœtale, puisque le taux de souriceaux infectés est de 33 % chez les témoins contre 4 % chez les souriceaux de mères vaccinées.(116_205)

Toxoplasmose congénitale ovine

Des expériences sur les brebis montrent également une protection contre la toxoplasmose abortive. Les brebis vaccinées à l'aide de cette souche, sont totalement protégées contre les avortements dits « précoces » (c'est-à-dire dans les 15 jours après l'infection) et la protection globale contre les avortements, entraînant une bonne protection de 60 à 90 % selon les expériences après une infection d'épreuve par des oocystes.

Le vaccin Toxo KO a plusieurs avantages ; il est très efficace et est génétiquement défini. Cependant il présente certains inconvénients ; il possède une stabilité de durée limitée et il est à utiliser chez les sujets à système immunitaire fonctionnel. C'est un « vaccin d'étape ».(116_205)

Vaccins moléculaires

Les vaccins moléculaires sont les « vaccins de demain ». En effet, ils ne présentent pas les inconvénients des vaccins vivants, ils sont inertes (non vivants, non réplicatifs).

Plusieurs vaccins candidats ont été identifiés. Il s'agit tout d'abord des antigènes majeurs de surface du tachyzoïte comme SAG1, ainsi que des protéines des organites du complexe apical comme les molécules de granule dense GRA 4. Ces vaccins montrent des protections partielles. Le vaccin ADN a été testé dans le cadre de la toxoplasmose congénitale. Le principe de la vaccination ADN consiste à injecter non pas la protéine vaccinale mais l'ADN correspondant. L'injection de l'ADN aboutit à l'expression de la protéine correspondante.

Bien que la vaccination expérimentale chez la souris et les brebis soit un réel succès, le développement du vaccin humain risque de se heurter à des impératifs économiques. De fait, la politique de prévention mise en place depuis plusieurs années en France et les progrès de la médecine néonatale ont diminué significativement le risque de séroconversion durant la grossesse et l'incidence de la toxoplasmose congénitale.(116_205)

Conclusion

La toxoplasmose est une des parasitoses les plus fréquentes dans notre population . Elle est bénigne pour toute personne immunocompétente et passe le plus souvent inaperçue. Mais chez la femme enceinte, la toxoplasmose est à surveiller. En effet toute primo-infection chez une femme en cours de grossesse entraîne la contamination du fœtus . Cette dernière peut alors être responsable de mort in utero ou de lésions parfois sévères chez l'enfant, principalement oculaires et cérébrales.

Il est donc primordial de déterminer le statut immunitaire des femmes enceintes et d'effectuer une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives, depuis la déclaration de la grossesse jusqu'à l'accouchement afin de détecter une éventuelle séroconversion.

En cas de toxoplasmose congénitale , un diagnostic anténatal est proposé à la mère, sauf si la séroconversion est diagnostiquée en fin de grossesse. Il repose sur une amniocentèse qui peut être réalisée entre 18 et 32 semaines d'aménorrhée. Le prélèvement de liquide amniotique servira à la recherche d'ADN parasite (Polymerase Chain Reaction - PCR) et à l'inoculation à la souris (anticorps et kystes cérébraux seront recherchés), qui est l'examen de référence pour faire le diagnostic de contamination. La surveillance échographique mensuelle du fœtus et, le cas échéant, une IRM, permettent de surveiller l'apparition d'une atteinte fœtale. Un diagnostic anténatal positif permet d'affirmer la fœtopathie et d'entreprendre un traitement parasiticide par l'association pyriméthamine-sulfamide, hormis dans le cas de malformations décelées à l'échographie pour lesquelles une interruption thérapeutique de grossesse peut être proposée.

Les données obtenues d'après ce travail nous ont permis d'avoir une meilleure connaissance de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ainsi d'identifier les principaux facteurs de risque lié à la contamination. De ce travail ressort l'importance incontournable d'une surveillance sérologique des femmes enceintes qui permettra de dépister et suivre le plus précocement possible les femmes non

immunes et les toxoplasmoses évolutives afin de prendre en charge les enfants contaminés.

Un réel programme de prévention s'impose et pour cela il faudra la mise en place d'un consensus national axé sur le sérodiagnostic et l'éducation de la toxoplasmose chez la femme enceinte. Nous insistons sur le bénéfice de la collaboration clinicien-biologiste avec les autres professionnels de santé pour une meilleure prise en charge de la toxoplasmose au cours de la grossesse.

Aujourd'hui, il n'existe pas de vaccin pour prévenir la toxoplasmose chez l'homme, le respect des mesures hygiéno-diététiques reste donc la seule prévention à la portée de toutes les femmes enceintes non immunisées.

Résumé

Résumé

La Toxoplasmose est l'une des affections parasitaires les plus fréquentes chez la femme. C'est une anthroprotozoonose cosmopolite due à un protozoaire ubiquitaire intracellulaire obligatoire: Toxoplasma gondii.

Maladie généralement bénigne dans sa forme classique du sujet immunocompétent, mais pouvant être redoutable chez l'immunodéprimé et lors d'une toxoplasmose congénital faisant suite à une primo infection de la mère au cours de la grossesse.

La toxoplasmose congénitale constitue un réel problème de santé publique, elle résulte de la transmission au fœtus par voie placentaire du Toxoplasma gondii à la suite d'une toxoplasmose acquise pendant la grossesse. La Transmission materno-foetale augmente avec l'âge gestationnelle et le mode de contamination est influencé par le mode de vie, la présence de félinés dans l'environnement et les comportements alimentaires différents et propres de chaque individu. Cette affection contractée in utero peut entraîner des séquelles cliniques potentiellement sévères chez le fœtus, quel que soit des complications cérébrales (calcifications intracrâniennes ; hydrocéphalie) Oculaires (choriorétinite ; atrophie optique) ou viscérales (hépatomégalie ; Ictère). D'où vient l'importance de la prévention et de la surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives depuis la déclaration de la grossesse jusqu'à l'accouchement.

L'incidence de la toxoplasmose congénitale peut être diminuée par un dépistage systématique et un traitement précoce des enfants infectés. Le diagnostic fait intervenir la clinique, l'imagerie et plusieurs techniques biologiques : sérologie, culture cellulaire, biologie moléculaire... les protocoles de traitement sont différents selon les tableaux cliniques de la maladie, même si les médicaments disponibles sont peu nombreux. Le meilleur traitement reste la prévention.

A travers une étude rétrospective autour de 202 observations présentant une toxoplasmose au cours de la grossesse colligées au service de gynécologie de

l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 10 ans, allant de Janvier 2006 jusqu'à Janvier 2016, nous avons soulevé la séroprévalence de cette parasitose ainsi que les Modes de contaminations et de Préventions, de plus les différentes modalités de dépistage systématique et la PEC clinico-biologique et thérapeutique de la Toxoplasmose en anténatal, néonatal et en postnatal.

Dans notre travail, l'âge moyen des patientes était de 24 ans avec des extrêmes de 20 et 32 ans. La répartition selon la parité a montré une prédominance chez les primipares, avec une fréquence évaluée à 61,38%. Le nombre maximal de Toxoplasmose a été noté au cours du premier trimestre avec un pourcentage de 85,14%, et de 9,9% au cours du deuxième trimestre et de 4,95% au cours du troisième trimestre. Le suivi échographique a montré 2 cas d'hydrocéphalie, 3 cas de microcéphalie, 2 cas d'hépatomégalie, Opacité du cristallin chez une femme et 2 cas de placentamegalie.

Des données socioéconomiques, éducatives et hygiéno-diététiques ont permis d'identifier les principaux facteurs associés à la maladie. La prévalence augmentait avec l'âge, l'analphabétisme et le bas niveau socio-économique. Le fait d'habiter en milieu rural constitue un facteur de risque d'infection toxoplasmique. La consommation de viande mal cuite, le contact avec la terre et le chat, le manque de connaissances sur la toxoplasmose, sur les modes de transmission et les moyens de prévention, ainsi que le bas niveau d'hygiène sont des facteurs de dissémination de la toxoplasmose.

Il paraît donc primordial, de déterminer systématiquement le statut immunitaire des femmes enceintes et de surveiller régulièrement les patientes non immunisées afin de détecter une éventuelle séroconversion et d'éviter ainsi le pire chez l'enfant à naître. Sans oublier de rappeler enfin l'importance des mesures de prévention primaire de la toxoplasmose, actuellement insuffisamment diffusées et expliquées aux femmes enceintes.

Summary

Toxoplasmosis is one of the most common parasitic conditions in women. It is a cosmopolitan anthroprotozoonosis caused by an obligate intracellular ubiquitous protozoan: Toxoplasma gondii.

Disease generally benign in its classical form of the immunocompetent subject, but which can be formidable in the immunocompromised and during a congenital toxoplasmosis following a primary infection of the mother during the pregnancy.

Congenital toxoplasmosis is a real public health problem, resulting from the placental transmission of *Toxoplasma gondii* to the fetus following toxoplasmosis acquired during pregnancy. Maternal-fetal transmission increases with gestational age and the mode of contamination is influenced by lifestyle, the presence of felids in the environment, and the individual's different eating habits.

This condition, contracted in utero, can lead to potentially severe clinical sequelae in the fetus, irrespective of cerebral complications (intracranial calcification, hydrocephaly) Ocular (chorioretinitis, optic atrophy) or visceral (hepatomegaly, jaundice). Where does the importance of prevention and monthly serological surveillance of HIV-negative pregnant women come from the declaration of pregnancy to delivery.

The incidence of congenital toxoplasmosis can be decreased by routine screening and early treatment of infected children. Diagnosis involves the clinic, imaging and several biological techniques: serology, cell culture, molecular biology ... the treatment protocols are different according to the clinical picture of the disease, even if the available drugs are few. The best treatment is prevention.

Through a retrospective study of 202 observations presenting a toxoplasmosis during pregnancy collected at the gynecology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes over a period of 10 years, from January 2006 to January

2016, we have to raise the seroprevalence of this parasitosis as well as the modes of contaminations and preventions, besides the various modalities of systematic screening and the clinico-biological and therapeutic PEC of Toxoplasmosis in antenatal, neonatal and postnatal.

In our work, the average age of the patients was 24 years with extremes of 20 and 32 years. The distribution according to the parity showed a predominance in primiparous, with a frequency evaluated with 61,38%.

The maximum number of Toxoplasmosis was noted in the first trimester with a percentage of 85.14%, and 9.9% in the second quarter and 4.95% in the third trimester.

Ultrasound tracking showed 2 cases of hydrocephalus, 3 cases of microcephaly, 2 cases of hepatomegaly, opacity of the lens in one woman and 2 cases of placentomegaly.

Socio-economic, educational and dietary-hygienic data have identified the main factors associated with the disease. Prevalence increased with age, illiteracy and low socio-economic status. Living in rural areas is a risk factor for toxoplasmic infection. The consumption of undercooked meat, the contact with the land and the cat, the lack of knowledge on toxoplasmosis, the modes of transmission and the means of prevention, as well as the low level of hygiene are factors of dissemination of the toxoplasmosis.

It therefore seems essential to systematically determine the immune status of pregnant women and regularly monitor non-immunized patients to detect possible seroconversion and thus avoid the worst in the unborn child. Without forgetting to finally remember the importance primary prevention measures for toxoplasmosis, currently insufficiently disseminated and explained to pregnant women.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1): L. Kodjikian Journal français d'ophtalmologie (2010) Toxoplasmosis and pregnancy 33, 362—3670181-5512/\$ — see front matter © 2010 Elsevier Masson SAS. doi:10.1016/j.jfo.2010.03.002
- (2) :Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG. Toxoplasma gondii: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. Parasitol Res 2010;107(2):253e60.
- (3) :Dubey JP, Lindsay DS, Lappin MR. Toxoplasmosis and other intestinal coccidial infections in cats and dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2009;39(6):1009e34. v.
- (4) :STEPHANE BETHLMY PHARMACIEN 2014 Elsevier Masson SAS. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2014.10.009> . Actualités pharmaceutiques n° 541 • décembre 2014
- (5) : Hélène Yeraa,b,*, Luc Parisc,d, Patrick Bastiene,b, ErmannoCandolfif, © 2015 – Elsevier Masson SAS –REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MARS 2015 - N°470//
- (6) : Montoya JG, Remington JS. Management of Toxo- plasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis 2008, 47 (4) : 554-566.
- (7) : DerouinF,Thulliez P, Romand S, Lecolier B. La toxoplasmose chez l'homme diagnostic, prévention et traitement. Supplément au laborama N° 35 Bio-rad, 2002,1-28.
- (8) : FORTIER B, AJANA F, DAO AToxoplasme et toxoplasmoses.Encycl. Med. chir. 2000, pédiatrie- Maladies infectieuses 4:330-A-10. [consulté le 27/02/2013].Disponible sur l'URL: www.em-consulte.com/article/3959/toxoplasme-et-toxoplasmoses.
- (9) : CHANG C.H, STULBERG C, BOLLINGER R.O, et al Isolation of T. gondii in tissue culture.J. Pédiat 1972; 81:790-91.
- (10) : BURG J.L, GROVER C, POULETTY P, BOOTHROYD JDirect and sensitive detection of a pathogenic protozoan, T. gondii by polymerase chain reaction.J Clin Microbiol 1989; 27:1787-92.

- (11): https://fr.wikipedia.org/wiki/Ctenodactylus_gundi
- (12) : Fortier B, Dao A, Ajana F. Toxoplasme et toxoplasmose. Encycl Med Chir Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Maladies Infectieuses, 2000;8-509-A-10, Pédiatrie .4-330-A10, 13.
- (13) : Fortier B, DubremetzJ . Structure et biologie de Toxoplasma gondii. Med Mal Infect, 1993 ,23, 148-153.
- (14) : J GynecolObstetBiolReprod 2008; 37, F4—F9. 1637-4088/\$ — see front matter © 2008 Publié par Elsevier Masson SAS. doi:10.1016/j.sagf.2008.04.009
- (15) : Bouchene –Bouabid Z .La toxoplasmose à la maternité de Hussein Dey Alger étude séroépidémiologique. Thèse de doctorat en science médicale ,1981.
- (16) :Frenkel J. Toxoplasma in and around us. BioScience, 1973, 23, 343-352.
- (17) :Carruthers V, Sibley L. Sequential protein secretion from three distinct organelles of Toxoplasma gondii accompanies invasion of human fibroblasts. Eur J Cell Biol , 1997, 73, 114-23.
- (18) : Dubey J.P, Beattie C.P., Toxoplasmosis of animals and man, Ed. CRC Press, Boca Raton Florida (USA), 1988.
- (19). :Dubey J.P., Lindsay D.S., Speer C.A., Structures of Toxoplasma gondii tachyzoïtes. Bradyzoïtes and sporozoïtes and biology and development of tissues cysts, Clin. Microbiol. Rev. 11(2) (1998) 267-299.
- (20) :Tenter A.M., Heckeroth A.R., Weiss L.M., Toxoplasma gondii: from animals to humans, Int. J. Parasitol. 30(12-13) (2000) 1217-1258.
- (21)<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/toxoplasmose/site/html/1.html>
- (22) : El Bouhali L. Toxoplasmose et grossesse.Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, université de Lorraine, 2012 ;p 9 -83.

- (23) : AFSSA, Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa. Maisons-Alfort, France: Afssa; 2005. 318pp, <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>.
- (24) : Onadja S. Co-infection de *Toxoplasma gondii* et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les femmes enceintes au centre médical Saint Camil de Ouagadougou, Mémoire pour l'obtention du Diplôme d'Etudes Approfondies en Biochimie/Biologie Moléculaire, université de Ouagadougou, (UFR-SVT) 2009
- (25) : <http://cmr.asm.org/content/11/2/267/F21.large.jpg>
- (26): EUZÉBY (J.P.): Taxonomic note: necessary correction of specific and subspecific epithets according to Rules 12c and 13b of the International Code of Nomenclature of Bacteria (1990 Revision). Int. J. Syst. Bacteriol., 1998, 48, 1073-1075.
- (27) :Zardi, L., Siri, A., Carnemolla, B., Santi, L., Gardner, W. D., Hoch, S. O. Fibronectin: achromatin-associated protein? Cell 18: 649-657, 1979
- (28) : Dubey JP, Zajac SA A, Osofsky Tobias L et al .Acute primary toxoplasmic hepatitis in an adult cat shedding *Toxoplasma gondii* oocysts. J Am Vet Med Assoc. 1990;197:1616–1618.
- (29) :Dubey J. P. 1998aRefinement of pepsin digestion method for isolation of *Toxoplasma gondii* from infected tissues. Vet. Parasitol. 74, 75–77 (doi:10.1016/S0304-4017(97)00135-0) [PubMed]
- (30) :Dubey J. P. 1998b*Toxoplasma gondii* oocyst survival under defined temperatures. J. Parasitol. 84, 862–865
- (31) :AZRIN NH, HUTCHINSON RR, MCLAUGHLIN R. THE OPPORTUNITY FOR AGGRESSION AS AN OPERANT REINFORCER DURING AVERSIVE STIMULATION. J Exp Anal Behav. 1965 May;8:171–180.

- (32) :Dubey JP, Frenkel JK. Experimental toxoplasma infection in mice with strains producing oocysts. J Parasitol. 1973 Jun;59(3):505–512.
- (33) :Collins FS, et al. A vision for the future of genomics research. Nature 2003.422(6934):835-47. Epub 2003/04/16. doi: 10.1038/nature01626.
- (34) :[Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. Toxoplasma gondii : fecal forms separated from eggs of the nematode Toxocaracati. Science 1969 ; 164, 432–433.
- (35) : Marie-Hélène Bessièresa,*, Sophie Cassaing, Judith Fillauxa, Alain Berrebib © 2008 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MAI 2008 - N°402 //
- (36) : : M.-L. Dardé, F. Peyron. Toxoplasme et toxoplasmose. EMC — Pédiatrie — Maladies infectieuses 2012;(7)4:1—12[Article 4-330-A-10].
- (37) : Lafond M. La toxoplasmose-zoonose. Thèse Méd. Vét., Toulouse, France. 1988 ; 122p
- (38) : Halos L, Thébault A, Aubert D, et al. An innovative survey under- lining the significant level of contamination by Toxoplasma gondii of ovine meat consumed in France. Int J Parasitol 2010 Feb;40(2):193- 200.
- (39): Dubey JP. Experimental toxoplasmosis in sheep fed Toxoplasma oocysts. Int Goat Sheep Res 1984; 2, 93–98.
- (40] Esteban-Redondo I, Maley SW, Thomson K, et al. Detection of T. gondii in tissues of sheep and cattle following oral infection. Vet Parasitol 1999; 86, 155–171.
- (41)Dubey JP. A review of toxoplasmosis in pigs. Vet Parasitol 1986, 22, 177-202
- [42] Dubey JP. Toxoplasmosis in pigs-The last 20 years. VetParasitol 2009 ; 164, 89-103
- (43)Boisson D. Etude bibliographique de la toxoplasmose féline: aspects cliniques et conduite du vétérinaire en clientèle, lors d'une suspicion de toxoplasmose féline. Thèse Méd. Vét., Lyon, France. 2002; 214 p.

- (44) Dubey JP. Unexpected oocyst shedding by cats fed *Toxoplasma gondii* tachyzoites : in vivo stage conversion and strain variation. *Vet Parasitol* 2005; 133: 289–298.
- [45] Skinner LJ, Timperley AC, Wightman D, et al. Simultaneous diagnosis of toxoplasmosis in goats and goatowner's family. *Scand J Infect Dis* 1990; 22(3):359–361
- [46] Dubey JP, Lappin MR, Thulliez P. Long-term antibody responses of cats fed *Toxoplasma gondii* tissue cysts. *J Parasitol* 1995; 81: 887–893.
- [47] Beauvais B, Garin JF, Larivière M et al., Toxoplasmose et transfusion. *Ann Parasitol Hum Comp* 1976; 51:625-35
- [48] Nelson JC, Kauffmann DJ, Ciavarella D, et al., Acquired toxoplasmic retinochoroiditis after platelet transfusions. *Ann Ophtalmol* 1989; 21:253-4
- [49] Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:659-88.
- (50): https://www.researchgate.net/figure/234087025_fig2_FIG-2-Toxoplasma-gondii-life-cycle-Domesticated-and-wild-cats-are-the-definitive-hosts
- (51) : Barragan A, Hitziger N. Transepithelial migration by *Toxoplasma*. *Subcell Biochem* 2008;47:198—207.
- (52) : Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. *J Clin Microbiol* 2002;40:4037—44.
- [53] Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé ML, Cohen R, Dumètre A, Yera H. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis* 2009;199: 280—5.

- [54] Maubon D, Ajzenberg D, Brenier-Pinchart MP, Dardé ML, Pelloux H. What are the respective host and parasite contributions to toxoplasmosis? *Trends Parasitol* 2008;24:299—303.
- [55] Abbasi M, Kowalewska-Grochowska K, Bahar MA, Kilani RT, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. Infection of placental trophoblasts by *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis* 2003;188:608—16.
- [56] Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353:1829—33.
- (57) Robert-Gangneux F, Year H, D'Herve D, Guiguen C. Congenital toxoplasmosis after a preconceptional or periconceptional maternal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:660—1.
- [58] Marty P, Le Fichoux Y, Deville A, Forest H. Toxoplasmose congénitale et toxoplasmose maternelle ganglionnaire prénatale. *Presse Med* 1991;20:387.
- [59] Gavinet MF, Robert F, Firtion G, Delouvrier E, Hennequin C, Maurin JR. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol* 1997;35:1276—7.
- [60] Andrade GM, Vasconcelos-Santos DV, Carellos EV, Romanelli RM, Vitor RW, Carneiro AC. Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retinochoroiditis during pregnancy. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86:85—8.
- [61] Peyron F, Ateba AB, Wallon M, Kodjikian L, Biquet C, Fleury J. Congenital toxoplasmosis in twins: a report of fourteen consecutive cases and a comparison with published data. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:695—701.
- [62] Pfaff AW, Abou-Bacar A, Letscher-Bru V, Villard O, Senegas A, Mousli M. Cellular and molecular physiopathology of congenital toxoplasmosis: the dual role of IFN-gamma. *Parasitology* 2007;134:1895—902.

- [63] McLeod R, Dowel M. Basic immunology: the fetus and the new-born. In: Ambroise-Thomas P, Petersen E, editors. Congenital toxoplasmosis. Scientific background, clinical management and control. New York: Springer-Verlag; 2000. p. 37—68.
- [64] Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, Bourgeot P, Dardé ML, Dei-Cas E. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *PrenatDiagn* 2010;30:902—5.
- [65] Roberts F, Mets MB, Ferguson DJ, O'Grady R, O'Grady C, Thulliez P. Histopathological features of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant. *Arch Ophthalmol* 2001;119:51—8.
- [66] Hofman P, Bernard E, Michiels JF, Thyss A, Le Fichoux Y, Loubiere R. Extracerebral toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Pathol Res Pract* 1993;189: 894—901.
- [67] Delair E, Monnet D, Grabar S, Dupouy-Camet J, Yera H, Brezin AP. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2008;146:851—5.
- (68) : Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, Sungkanuparph S, Supparatpinyo K, Nolen TL, Zimmer L, et al. 2009b. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 48: 1775–1783
- (69) : Mr. Mustapha AKOURIM Perception et séroprévalence de la Toxoplasmose chez les femmes enceintes:Enquête épidémiologique dans la région Agadir –Inzegane 17/06/2016
- (70): El Mansouri B, Rhajaoui M, Sebti F, Amarir F, Laboudi M, Bchitou R, Hamad M, Lyagoubi M. Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la ville de Rabat au Maroc. *Bull Soc PatholExot* 2007;100(4):289–90.

- (71): ERRIFAIY H, MOUTAJ R. Evaluation des connaissances, des comportements et des statuts immunitaires des femmes enceintes par rapport à la toxoplasmose: Enquête épidémiologique dans la région Essaouira-Safi. Consommation. Thèse méd Marrakech.2014.
- (72): Nejmi et Alami.Étude immunologique de la toxoplasmose dans la population marocaine par réaction IFI. Thèse méd Rabat. 1973, 561-568.
- (73) Mekouar A. Contribution de l'épidémiologie de toxoplasmose, sérologie de la toxoplasmose au Maroc thèse med Bordeaux ; 1972.
- (74) Ben Abdallah R, Siala E, Bouafsoun A, Bouafsoun A, Maatoug R, Souissi O, Aoun K, et Bouratbine A.Dépistage de la toxoplasmose materno-fœtale : étude des cas suivis à l'Institut Pasteur de Tunis (2007–2010).Bulletin de la Société de pathologie exotique 2013;106(2): 108-112.
- (75) Kassem HH, MorsyTA.The prevalence of anti-Toxoplasma antibodies among pregnantwomen in Benghazi, (S.P.L.A.J.) Libya. Journal of the Egyptian Society of Parasitology.1991; 21(1):69-74.
- (76). Elnahas A, Gerais AS, Elbashir MI, Eldien ES, Adam I.
Toxoplasmosis in pregnant Sudanese women. Saudi medical journal.2003;24(8):868–70.
- (77). Bamba S, Some DA, Chemla C, et al.
Serological analysis of toxoplasmosis during pregnancy: risk assessment and perspectives of prenatal screening at the University Hospital of BoboDioulasso in Burkina Faso The Pan African medical journal. 2011; 12:43.
- (78). Ndiaye D, Sène PD, Ndiaye M, Faye B, Ndiaye JL, Ndir O. Evolution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte à Dakar, Sénégal de 2002 à 2006. Médecine tropicale.2011;71(1):101-2.
- (79). Njunda AL, Assob JC, Nsagha DS, Kamga HL, Nde PF, Yugah VC. Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection among pregnant women in Cameroon. Journal of public health in Africa. 2011; 2(2):98–101.

- (80). De Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Cerulli T, Clerici P. Implementation of Screening for *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy. *Journal of clinical medicine research*. 2010; 2(3):112-6.
- (81). Evengård B, Petersson K, Engman ML, Wiklund S, Ivarsson SA, Teär-Fahnehjelm K, Forsgren M, Gilbert R, Malm G. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiology and infection*. 2001;127(01):121-7.
- (82). Antoniou M, Tzouvali H, Sifakis S, Galanakis E, Georgopoulou E, Liakou V, Giannakopoulou C, Koumantakis E, Tselentis Y. Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;117(2):138-43.
- (83). Song KJ, Shin JC, Shin HJ, Nam HW. Seroprevalence of toxoplasmosis in Korean pregnant women. *The Korean journal of parasitology*. 2005;43(2):69-71.
- (84). Liu Q, Wei F, Gao S, Jiang L, Lian H, Yuan B, Yuan Z, Xia Z, Liu B, Xu X, Zhu XQ. *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in China. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009;103(2):162-6.
- (85): Cyrille Wakieu Kamdje 16 avril 2013 :PRIMO-INFECTION TOXOPLASMIQUE ET GROSSESSE: Étude rétrospective de l'activité du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) du CHU de Bordeaux entre 2004 et 2011, à propos de 227 cas.
- (86) : FELIDJ Farah et MEZIANE Meriem :Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte diagnostiquée au CHU Tlemcen 04 Juin 2016.
- (87): Mlle CHAFII Imane thèse : FEMME ENCEINTE A L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT

- (88) : Rosso F, Les JT, Agudelo A, Villalobos C, Chaves JA, Tunubala GA, Messa A, Jack S, Remington JS, Montoya JG. Prevalence of infection with *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Cali, Colombia, South America. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(3):504–508.
- (89): Mohammad HA, Amin TT, Balaha MH, Moghannum MA.
Toxoplasmosis among the pregnant women attending a Saudi maternity hospital: seroprevalence and possible risk factors. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology.* 2010; 104(6): 493 – 504.
- (90): Kamal AM, Ahmed AK, Abdellatif MZ, Tawfik M, Hassan EE.
Seropositivity of Toxoplasmosis in Pregnant Women by ELISA at Minia University Hospital, Egypt. *The Korean journal of parasitology.* 2015; 53(5): 605.
- (91) : Babaie J, Amiri S, Mostafavi E, Hassan N, Lotfi P, Rastaghi AR, Golkar M.
Seroprevalence and Risk Factors for *Toxoplasma* infection Among Pregnant Women in Northeast of Iran. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2013.
- (92). Yasodhara P, Ramalakshmi BA, Lakshmi V, Krishna TP. Socioeconomic status and prevalence of toxoplasmosis in pregnancy. *Indian J Med Microbiol.* 2004; 22: 241-243.
- (93): Elsafi SH, AL-Mutairi WF, Al-Jubran KM, Abu Hassan MM, Al Zahrani EM. Toxoplasmosis seroprevalence in relation to knowledge and practice among pregnant women in Dhahran, Saudi Arabia. *Pathogens and global health.* 2015; 109: 377-382.
- (94): Bittencourt LH, Lopes-Mori FM, Mitsuka-Breganó R, Valentim-Zabott M, Freire RL, Pinto SB, et Navarro IT. Seroepidemiology of toxoplasmosis in pregnant women since the implementation of the Surveillance Program of Toxoplasmosis Acquired in Pregnancy and Congenital in the western region of Paraná, Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34:63–8.

- (95) : Nissapatorn V, Noor Azmi MA, Cho SM, Fong MY, Init I, Rohela M, KhairulAnuar A, Quek KF, Latt HM. Toxoplasmosis: prevalence and risk factors. J ObstetGynaecol. 2003; 23:618-24.
- (96): Awoke K, Nibret E, Munshea A.
Sero-prevalence and associated risk factors of Toxoplasma gondii infection among pregnant women attending antenatal care at FelegeHiwot Referral Hospital, northwest Ethiopia." Asian Pacific journal of tropical medicine.2015; 8:549-554.
- (97). Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskil A, Eng J.
Risk factors for Toxoplasma gondii infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway. Am J Epidemiol 1996; 144:405e12.
- (98). Buffolano W, Gilbert RE, Holland FJ, Fratta D, Palumbo F, Ades AE.
Risk factors for recent Toxoplasma infection in pregnant women in Naples. Epidemiol Infect. 1996;116:347-51.
- (99). Cook AJ, Gilbert RE. Buffolano W et al.
Sources of Toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Br Med J 2000; 321:142-7.
- (100):Baril L, Ancelle T, Goulet V, ThulliezPh, TirardFleury V, Carme B. Risk factors for Toxoplasma infection in Pregnancy: A case control study in France. Scand J Infect Dis. 1999; 31:305-9.
- (101) :ASSOCIATION DES PROFESSEURS DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE ET TROPICALE (APPIT)Toxoplasmoseln: APPIT, ed E.PILLY, Montmorency 2001:448-50.
- (102) : DUNN D, WALLON M, PEYRON F, PETERSEN E et alMother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counsellingLancet 1999; 353 (9167): 1829-33.

- (103) : Remington J-S, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis in: Remington JS Klein JO, Eds. Infectious diseases of the fetus and newborn 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania : WB Saunders; 2001, p. 205-346.
- (104) : Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008;47(4):554–566.
- (105) Dubey JP, Jones JL. Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. Int J Parasitol 2008;38(11):1257e78.
- (106) : Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB et al. Toxoplasma gondii infection in the United States : seroprevalence and risk factors. Am J Epidemiol 2001 ; 154: 357-65.
- (107) : Di Carlo P, Romano A, Schimmenti MG, Mazzola A, Titone L. Materno- fetal Toxoplasma gondii infection: critical review of available diagnostic methods. Infez Med 2008;16(1):28e32.
- (108) : Bessièrès M.H., Berrebi A., Roques C., Cassaing S., Bloom M.C, Rolland M., Toxoplasmose et grossesse, in: Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale, Coordinateurs Berrebi A., Assouline C., Rolland M., Editions Doin, 2000, 245-286.
- (109) : Berrebi A., Kobuch W.E., Bessièrès M.H., Bloom M.C., Rolland M., Sarramon M.F., Roques C., Fournier A., Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis, Lancet 344 (1994) 36-39.
- (110) : Bessièrès M.H., Roques C., Berrebi A., Barre V., Cazaux M., Séguéla J.P., IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis, J. Clin. Pathol. 45 (1992) 605-608.
- [111] Desmonts G., Couvreur J., Toxoplasmose congénitale : étude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise au cours de gestation, Ann. Pediatr. 31 (1984) 805-809.

- [112] Dunn D., Newell M.L., Gilbert R., Mok J., Petersen E., Peckham C., Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus, *Eur. J. Obst. Gynecol.* 68 (1996) 93-96.
- [113] Foulon W., Villena I., Stray-Pedersen B., Decoster A., Lappalainen M., Pinon J.M., Jenum P.A., Hedman K., Naessens A., Treatment of toxo- plasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180 (1999) 410-415.
- (114) : <http://www.snof.org/encyclopedie/toxoplasmose-oculaire>
- (115) : .Ambroise T. Parasitologie Mycologie,1998, p147
- (116) : Stéphanie Davenel¹, Jeanne Galaine¹, Béatrice Guelet¹, Sabine Marteil¹, Florence Robert-Gangneux² La toxoplasmose congénitale en France en 2009 ; *JOURNAL DE PHARMACIE CLINIQUE* Volume 29, numéro 1, janvier-février-mars 2010
- (117) : Dupouy-Camet J, Bougnoux ME, Lavareda de Souza S, Thulliez P, Dommergues M, Mandelbrot L, et al. Comparative value of polymerase chain reaction and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Ann BiolClin*1992 ; 50 : 315-9.
- (118) : Derouin F, Mazon M, Garin Y. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. *J ClinMicrobiol*, 1988, 25, 1597-1600.
- (119) : .Hitt J, Filice G. Detection of parasitemia by gene amplification, cell culture and mouse inoculation. *J clin Microbiol*, 1992, 30, 3181-84.
- (120) : Bessièrès M-H, Cossaing S, Fillaux J, Berrebi A. Toxoplasmose et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires* n°402 (mai 2008) 39-50.
- (121) Bessièrès M-H, Berrebi A, Roques C, Cassaing S, Bloom MC, Rolland M. Toxoplasmose et grossesse in : *Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale*. ÉditionsDoin, 2000, 245-286.

- (122).Homan WL, Vercammen M, De Braekeleer J, Verschueren H. Identification of a 200- to 300-fold repetitive 529 bp DNA fragmen in *Toxoplasma gondii*, and its use for diagnostic and quantitative PCR. *Int J Parasitol*, 2000, 30, 69-75.
- (123).Lin M, Chen T, Kuo T, Tseng C, Tseng C. Real-time PCR for quantitative detection of *Toxoplasma gondii*. *J ClinMicrobiol*, 2000, 38, 4121-4125.
- (124). Costa J, Ernault P, Gautier E, Bretagne S. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *Prenat Diagnosis*, 2001, 21, 85-88.
- (125).Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase chain- reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*, 1994, 331, 695-699.
- (126).Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, et Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *ObstetGynecol*, 2001, 97, 296-300.
- (127). Bretagne S, Costa J, Vidaud M, Tran J, Nhieu V, Fleury-Feith J. Detection of *Toxoplasma gondii* by competitive DNA amplification of broncho alveolar lavage samples. *J Infect Dis*, 1993, 168, 1585-1588.
- (128). Foudrinier F, Aubert D, Puygauthier-Toubas D, Rouger C, Beguino I, Halbout P, Lemaire P, Marx-Chemla C, Pinon J. Detection of *Toxoplasma gondii* in immunodeficient subjects by gene amplification: influence of therapeutics. *Scand J Infect Dis*, 1996, 28, 383- 386.
- (129).Costa J, Pautas C, Ernault P, Foulet F, Cordonnier C, Bretagne S. Real-time PCR for diagnosis and follow-up of *Toxoplasma* reactivation after allogeneic Stem-cell transplantation using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *J ClinMicrobiol*, 2000, 38, 2929-2932.

- (130).Menotti J, Vilela G, Romand S, Garin Y, Ades L, Gluckman E, Derouin F, Ribaud P. Comparison of PCR-enzyme-linked immune sorbent assay and real-time PCR assay for diagnosis of an unusual case of cerebral toxoplasmosis in a stem cell transplant recipient. *J ClinMicrobiol*, 2003, 41, 5313-6.
- (131).Janitschke K, Held T, Kruiger D, Schwerdtfeger R, Schlier G, Liesenfeld O. Diagnostic value of tests for *Toxoplasma gondii*-specific antibodies in patients undergoing bone marrow transplantation. *Clin Lab*, 2003, 49, 239-42.
- (132) : DerouinF,Thulliez P, Romand S, Lecolier B. La toxoplasmose chez l'homme diagnostic, prévention et traitement. Supplément au laborama N° 35 Bio-rad, 2002,1-28.
- (133) : Remington J-S, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis in: Remington JS Klein JO, Eds. Infectious diseases of the foetusand 68 newborn 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania : WB saunders; 2001, p. 205-346.
- (134) : . Bessièrès M-H, Chemla C, Cimon B, Marty P, Gay-Andrieu F, Pelloux H, Rabodonoriva M. Les difficultés d'interprétations de la sérologie de la toxoplasmose. *Revue Francophone des Laboratoires* n° 383 (juin 2006)43-49.
- (135) : Flori P, Chene G, Varlet MN, TranManh Sung R. Sérologie de la toxoplasmose chez la femme enceinte : caractéristiques et pièges. *Ann BiolClin*2009 ; 67 : 125-33.
- (136): Carruthers V, Sibley L. Sequential protein secretion from three distinct organelles of *Toxoplasma gondii* accompanies invasion of human fibroblasts. *Eur J CellBiol* , 1997, 73, 114-23.
- (137) : Desmont G. Sur la technique de l'épreuve de l'équipe de lyse des toxoplasmes. *Arch .Bio. Med*, 1955, p193-198.
- (138) : Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis : evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M and A antibodies. *J ClinMicrobiol*2001 ; 39 : 2267-71.

- (139) : Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet J. Value of prenatal Diagnosis and Early Postnatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis : Retrospective Study of 110 Cases. J Clin Microbiol 1999 ; 37 : 2893-8.
- (140) : Remington JS, Thulliez P, et al. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. Journal of clinical microbiology. 2004;42(3):941–945. [PMC free article]
- (141) : Montoya JG. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. The Journal of infectious diseases. 2002;185(Suppl 1):S73–82. [PubMed]
- (142) : Emmanuelle Balland Les difficultés d'interprétation de la sérologie de toxoplasmose pendant la grossesse Etat des lieux des stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cas de séroconversion maternelle à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy Mémoire présenté et soutenu par Emmanuelle Balland : Nancy ;2009
- (143) :- BERREBI A, KOBUCH WE, BESSIERES MH. et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. Lancet. 1994; 334: 36-9.
- (144): Decoster A., Darcy A., Caron A., Capron A., IgA antibodies against P30 as markers of congenital and acute toxoplasmosis, Lancet, 2 (1988) 1104-1106.
- (145) :Jenum P.A., Stray-Pedersen B., Development of specific immuno- globulins G, M, and A following primary Toxoplasma gondii infection in pregnant women, J. Clin. Microbiol. 36(10) (1998) 2907-2913.
- (146) : Roberts A., Hedman K., Luyasu V., Zufferey J., Bessièrès M.H., Blatz Rm., Candolfi E., Decoster A., Enders G., Gross U., Guy E., Hayde M., Ho Yen D., Johnson J., Lecolier B., Naessens A., Pelloux H., Thulliez P., Petersen E., Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with T. gondii, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 20 (2001) 467-474.

- (147) : VILLARD O, JUNG-ETIENNE J, CIMON B, FRANCK J et al Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage Feuillet de Biologie 2011; 298:43-49
- (148) : https://www.researchgate.net/figure/229430796_Fig-5--Interpretation-et-conduite-a-tenir-face-a-une-serologie-de-la-toxoplasmose-avec-des-IgM-n
- (149) :Konishi E. Naturally occurring immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii* in Japanese populations. *Parasitology* 1991, 102 Pt2 : 157-162.
- (150) Garry DJ, Elimian A, Wiencek V, Baker DA. Commercial laboratory IgM testing for *Toxoplasma gondii* in pregnancy: a 20-year experience. *Infect Dis ObstetGynecol*2005, 13 (3) : 151-153.
- (151) : E. Siala*, R. Ben Abdallah, F. Laouiti, R. Maatoug, O. Souissi, K. Aoun, A. Bouratbine Laboratoire de parasitologie-mycologie, institut Pasteur de Tunis, 13, place Pasteur, BP 74, 1002 Tunis, Tunisie
- (152) : Spalding SM, Amendoeira MR, Klein CH, Ribeiro LC. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38:173-7
- (153) : Reiche EMV, Morimoto HK, Faria GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes ACLF, Inoue HY, Rodrigues G, Matsuo T 2000. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil). *Rev Soc Bras Med Trop* 33: 519-527.
- (154) : - ABBOUD P, HARIKA G, SANIEZ D et al. Signes échographiques de la foetopathie toxoplasmique. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1995 ; 24 : 733-8.

- (155) : Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *ObstetGynecol*2001 ; 97 : 296-300.
- (156) : Hohlfield P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, Mac- Aleese J et al. Fetal toxoplasmosis : outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr*1989 ; 115 : 765-9.
- (157) : TABOR A, PHILIP J, MADSEN M, BANG J et al Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women.*Lancet* 1986;1(8493):1287-93.
- (158): SEEDS JW.Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J ObstetGynecol* 2004;191(2):608-16.
- (159) : Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Lignes directrices canadiennes modifiées sur le diagnostic prénatal (2005)Techniques de diagnostic prénatal.*J ObstetGynecol Can* 2005;27(11):1055-62.
- (160) :Hayde M, Pollak A. Clinical picture. Neonatal signs and symptoms. In: Ambroise-Thomas P, Petersen E, Congenital toxoplasmosis, editors. Scientific background, clinical manage- ment and control. New York: Springer-Verlag; 2000. p. 153—64.
- (161) : COUVREUR J.Le problème de la toxoplasmose congénitale: l'évolution sur quatre décennies.*Press Med.* 1999 ; 14 : 753-7.
- (162) : FOULON W., VILLENA I., STRAY-PEDERSEN B. et al.Treatment of toxoplasmosis during pregnancy : a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequalae at age 1 year.*Am. J. Obstet. Gynecol.*1999; 180: 410-5.
- (163) : PEYRON F, WALLON M, BERNADOUX C et alLong term follow-up of patients with congenital ocular toxoplasmosis. *N Engl J Med*, 1996; 334:993-94.

- (164) : Schmidt DR1, Høgh B, Andersen O, Fuchs J, Fledelius H, Petersen E The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, Arch Dis Child. 2006 Aug;91(8):661-5.
- (165) : Ferret N, Marty P, Le Fichoux Y. Prise en charge clinique de la toxoplasmose congénitale. Arch Pediatr 2003 ; 10(Suppl. 1) : 42-4.
- (166) : Kieffer F1, Thulliez P, Brézin A, Nobre R, Romand S, Yi-Gallimard E, Voyer M, Magny JF
[Treatment of subclinical congenital toxoplasmosis by sulfadiazine and pyrimethamine continuously during 1 year: apropos of 46 cases].
Arch Pediatr. 2002 Jan;9(1):7-13..
- (167) : Ficker-Hidalgo , H., H. Pelloux et coll.(1996). Congenital toxoplasmosis : specific IgM in fetal blood , cord blood and in the newborn . ANN Biol Clin (PARIS) 54(3-4) : 168-8
- (168) : Robert-Gangneux , F. , M . F .Gavinet , et coll. (1999). Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis : retrospective study of 110 cases . J Clin Microbiol 37(9) : 2893-8
- (169) : Naessens , A. , P . A. Jenum , et coll (1999). Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period : A multicenter evaluation . J Pediatr 135 (6) : 714-9
- (170) : Tissot-Dupont D, Fricke-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Bost-Bru C, Ambroise-Thomas P, Pelloux H. Usefulness of Western blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:122—5.
- (171) : Gilbert RE, Thalib L, Tan HK, et al. Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. J Med Screen 2007;14(1):8 -13.

- (172) : Garin JP, Paillard B. Toxoplasmose expérimentale de la souris. Activité comparée de : clindamycine, mideccamycine, josamycine, spiramycine, pyriméthamine-sulfadoxine et thriméthoprine-sulfaméthoxazole. Ann Pédiat1984 ; 31 : 841-5.
- (173) : Nye FJ. Treating toxoplasmosis. J Antimicrob Chemother1979 ; 3 : 244-6.
- (174) Pinon J ,Dumon H, Chemla C et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M and A antibodies. J Clin Microbiol, 2001, 39, 2267-7.
- (175) :Derouin F, Mazon M, Garin Y. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol, 1988, 25, 1597-1600.
- (176) : Chamberland, Chamberland S, Kirst H, Current W. Comparative activity of macrolides against *Toxoplasma gondii* demonstrating utility of an in vitro microassay Antimicrob Agents Chemother, 1991 , 35 , 903-9.
- (177) : Van Voorhis W. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. Drugs, 1990, 40, 176-202.
- (178) : Chang H R, Pechtre JC. In Vitro Effects of Four Macrolides (Roxithromycin, Spiramycin, Azithromycin [CP-62,993], and A-56268) on *Toxoplasma gondii* .Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 1988, 4, 524-529.
- (179) : Desmonts G, Daffos F, Forestier F, et al. Prénatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Lancet, 1985, 1, 500-4.
- (180) :Beckers C, Roos D, Donald R .Inhibition of cytoplasmic and organellar protein synthesis in *Toxoplasma gondii*. Implications for the target of macrolide antibiotics. J Clin Invest, 1995, 95, 367-7
- (181) : Vidal (www.vidal.fr)

- (182) :Derouin F, Piketty C, Chastang C. Anti-Toxoplasma effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35, 252-5.
- (183) : Nguyen B, Stadtsbaeder S. Therapeutic future of trimethoprim-sulfamethoxazole in toxoplasmosis. *Presse Med*, 1983, 12 , 331-3.
- (184) Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, MacAleese J et al. Fetal toxoplasmosis : outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr*1989 ; 115 : 765-9.
- (185) : Schoodermark-Van de ven EM, Melchers WJ, Galama JM, Meuwissen JH, Eskes TK. Prenatal diagnosis and treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infections : an experimental study in rhesus monkeys. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol*1997 ; 74 : 183-8.
- (186) Robert-Gangneux F. Contribution of new techniques for diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Clin Lab* 2001 ; 47 : 135-41.
- (187) : Villena I, Aubert D, Leroux B, Dupouy D, Talmud M, Chemla C, et al., Reims Toxoplasmosis Group. Pyrimethamine-sulfadoxine Treatment of Congenital Toxoplasmosis : Follow-up of 78 Cases Between 1980 and 1997. *Scand J Infect Dis* 1998 ; 30 : 295-300.
- (188) : Chemla C, Villena I, Trenque T, Pinon JM. Groupe Toxoplasmose de Reims. Effets secondaires du traitement anténatal de la toxoplasmose congénitale. *Presse Méd* 2005 ; 34 : 1719.
- (189) : Jacky Nizard, Service de gynécologie obstétrique, Centre hospitalier intercommunal Poissy-St-Germain-en-Laye, 10,rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France. Adresse e-mail : jnizard@gmail.com.1637-4088/\$ — see front matter © 2008 Publié par Elsevier Masson SAS. doi:10.1016/j.sagf.2008.04.009

- (190) : Wallon M, Caudie C, Rubio S, Bellini L, Girault V, Gay-Andrieu F. Value of cerebrospinal fluid cytochemical examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth in France. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:705—10.
- (191) :Syrocot (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis : a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007 ; 369 : 115-22.
- (192) : Gilbert R. Gras L and the European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003 ; 110 : 112-20
- (193) : Mandelbrot L, Villena I, Thiebaut R, Chene G, Derouin F, Brezin A, et al. Actualités et controverses thérapeutiques dans la toxoplasmose au cours de la grossesse. 9e congrès de médecinefœtale, 2008.
- (194) : Brézin AP, Thulliez P, Couvreur J, Nobré R, Mcleod R, Mets MB. Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*2003 ; 135 : 779-84.
- (195) : Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol*2001 ; 30 : 1309-13.
- (196) :Marcinek P1, Nowakowska D, Szaflik K, Spiewak E, Małafiej E, Wilczyński J. [Analysis of complications during pregnancy in women with serological features of acute toxoplasmosis or acute parvovirus]. *Ginekol Pol.* 2008 Mar;79(3):186-91.
- (197) : Kieffer F, Thulliez P, Brézin A, Nobre R, Romand S, Yi-Gallimard E, et al. Traitement de la toxoplasmose congénitale non sévère par sulfadiazine et pyriméthamine en continu pendant un an : à propos de 46 cas. *ArchPédiatr* 2002 ; 9 : 7-13.

- (198) : Toscane. Synopsis. Etude multicentrique : investigateurs coordonnateurs : Gouyon JB; Kieffer F (Disponible sur le site de la société française d'Ophthalmologie www.sfo.asso.fr)
- (199) : : Robert-Gangneux F, Kieffer F. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la toxoplasmose congénitale. Lett Gynecol. 2002; 268:27–34.
- (200) : http://www.memobio.fr/html/para/pa_to_prg.html
- (201) : O. VILLARD, J. JUNG-ÉTIENNE, B. CIMON, J. FRANCK, H. FRICKER-HIDALGO, N. GODINEAU, S. HOUZE, L. PARIS, H. PELLOUX, I. VILLENA, E. CANDOLFI ET LE RÉSEAU DU CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DE LA TOXOPLASMOSE feuillets de biologie VOL LII N° 298 - JANVIER 2011
- (202) : Haute Autorité de Santé : Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. In: Recommandations en santé publique. Saint Denis La Plaine, 2009.),
- (203) : Romand S, Nobre R, Thulliez P. Toxoplasmose et grossesse. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 1998, 1(numéro 6), 481.
- (204) : Inra (www.inra.fr) : « Un vaccin recombinant vivant disponible pour la prévention de la toxoplasmose congénitale de la brebis » et « De l'empirisme au rationnel : Exemple du vaccin contre la toxoplasmose »; Pr Daniel Bout; http://www.inra.fr/sante_animale/les_produits/faits_marquants 2006/vaccin_contre_la_toxoplasmose.
- (205) : Moiré N, Mévélec MN, Ducourneau C, Dimier-Poisson I. Vaccination contre la toxoplasmose chez les animaux de rente. Bull AcadVét France 2009 ; 162 : 51-4.