



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 176

Toxoplasmosse eT grossesse

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Sara EL GHALI
Née le 23 Février 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : *Toxoplasma gondii*; Toxoplasmosse congénitale; Grossesse;
Dépistage; Traitement

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

**Enseignant militaire*

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

****Enseignant militaire***

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie

****Enseignant militaire***

Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

****Enseignant militaire***

Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine

****Enseignant militaire***

Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. AL Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie

Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique

****Enseignant militaire***

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie

****Enseignant militaire***

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

***Enseignant militaire**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

Pharmacologie

CCV

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

****Enseignant militaire***

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
 Pr. CHAHDI HAFSA*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIENE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

**Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR**

***Enseignant militaire**

DEDICACES

Je dédie cette thèse

Au bon Dieu

Je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la force et le courage de persévérer et d'aller jusqu'au bout du chemin qu'il a choisi pour moi, louanges et remerciements pour sa clémence et miséricorde.

A mes chers parents Fatiha et Jamal

Les mots ne peuvent pas exprimer mon respect et mon amour envers vous, je vous remercie pour vos sacrifices, votre soutien, votre affection et en guise de ma profonde reconnaissance je vous dédie aujourd'hui ce modeste travail, pourvu que je puisse un jour vous rendre ne serait-ce que peu de ce que vous avez fait pour moi.

Qu'Allah vous protège et vous donne longue vie.

A mes sœurs

A Ma grande sœur et des fois ma 2^{ème} mère Hind, tu as pris une responsabilité très tôt dans la vie, je me demande si tu as perdu une partie de ton enfance pour pouvoir assumer un rôle qui n'a jamais dû être le tien, j'espère qu'au moins tu trouveras réconfort en sachant que tes efforts n'ont pas été en vain, tu es mon idole et mon pilier, je n'aurais pas pu demander une meilleure sœur.

A la benjamine Hiba, grâce à ta joie de vivre et ton humour tu rends la vie tellement plus endurable, je te souhaite de garder ton sourire et ta bonté, sache que tu pourras toujours compter sur moi .

Je vous aime

A ma « sœur » et chère amie Yasmine El Omari :

Malgré la distance qui nous séparait, tu as toujours été là pour moi, pendant les moments les plus difficiles, quand je me sentais seule et perdue tu as su incarner la personne dont j'avais le plus besoin , pour cela je te serai toujours reconnaissante . Que Dieu te protège et illumine ton chemin .

A mes grands-parents Kaboura, Zouhra et Mohammed :

Je vous dédie ce travail qu'Allah vous donne santé et prospérité

A la mémoire de mon grand-père El Boudali

A ma chère tante Najat

Mon cher oncle Ahmed

et mes cousins et cousines Randa, Wiam, Nada, Reda :

Je n'oublierai jamais le soutien que vous m'avez apporté pendant ces dures années. Je vous aime.

A tous les membres de la famille EL Ghali et Ghazzal

***A mes chers amis, Rim, Rajae, Myriam ,Nadia, Aziza ,Khaoula, Yassmine,
Maroune, Iliass, Houda, Maha, Ayoub.***

*Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble et les souvenirs qu'on a créé
au long des années, j'espère que notre amitié restera à jamais.*

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

REMERCIEMENTS

A notre Président de thèse

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Nous vous remercions pour le privilège et l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et notre profond respect pour votre personne.

A notre maitre et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, je vous remercie pour votre disponibilité, pour votre esprit critique et tous vos précieux conseils qui ont permis à ce travail de voir le jour, en espérant que le résultat soit à la hauteur de vos attentes, veuillez accepter cher professeur l'expression de ma profonde gratitude.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le Ahmed GAOUZI

Professeur de de Pédiatrie

Nous vous remercions sincèrement pour votre accueil et votre disponibilité.

Veillez trouver, chère maître, l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur Mariama CHADLI
Professeur de Microbiologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.
Veillez recevoir nos remerciements les plus sincères.

A notre maitre et juge de thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre invitation pour être parmi les
membres de jury.*

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portiez à ce travail.

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations

DHFR	: Dihydrpfolate réductatse
DO	: Densité optique
ELIFA	: Enzyme Linked Immuno-Filtration Assay
ELISA	: Enzyme linked Linked Immuno Sorbent Assay
G6PD	: Glucose 6 phosphate déshydrogénase
HAP	: Hemagglutination passive
HIF1	: Alpha 1 alpha inductible par l'hypoxie
IA	: Indice d'avidité
IFI	: Immunoflorescence indirecte
IMG	: Interruption médicale de grossesse
ISAGA	: Immuno-Sorbent Agglutination Assay
ME	: Mercapto éthanol
MGG	: May gruwald giemsa
SA	: Semaine d'aménorrhée
SG	: Semaine gestationnelle
VEGF	: Facteur de croissance endothéliale vasculaire
VIH	: Virus immuno déficience humaine
VPP	: Valeur predictive positive
VS	: Visual function
WB	: Western blot

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1: Ultrastructure de <i>T.gondii</i> (bradyzoïte)	10
Figure 2: Schéma du cycle parasitaire du Toxoplasme gondii	12
Figure 3: Séroprévalence de la toxoplasme par tranches d'âge	18
Figure 4: Foyer actif de chorioretinite toxoplasmique présumée situé en temporal inférieur d'un foyer cicatriciel maculaire.....	39
Figure 5: Chorioretinite toxoplasmique du pôle postérieur avec présence de vascularites à proximité et à distance du foyer actif	39
Figure 6: Toxoplasme congénitale : enfant avec hydrocéphalie, microphthalmie	40
Figure 7: Toxoplasme congénitale : nouveau-né avec hépatosplénomégalie	41
Figure 8: Profils immunologiques comparés IgG et IgM mère/enfant par western blot	54
Figure 9: Evolution des anticorps	55
Figure 10: Résumé de l'interprétation des profils sérologiques et de la conduite à tenir de la toxoplasme	57
Figure 11: Calcification paraventriculaire en tomодensitométrie.....	59
Figure 12: conduite à tenir devant foetus infecté en fonction du terme	73
Figure 13: Prise en charge de la femme enceinte avec séroconversion toxoplasmique	79
Figure 14: Prise en charge du bébé né d'une mère avec séroconversion toxoplasmique	83

Liste des tableaux

Tableau I: Caractéristiques des pays de l’Afrique du nord	17
Tableau II: Indicateurs de l'élevage en Afrique du Nord, 2014	17
Tableau III: Séroprévalence des femmes enceintes en fonction de leur niveau d'étude	19
Tableau IV: Signes échographiques évocateurs d'atteinte fœtale	60
Tableau V: Administration et surveillance des principaux traitements utilisés dans la toxoplasmose pendant la grossesse	77

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. HISTORIQUE	5
III. EPIDEMIOLOGIE	9
1. Agent pathogène	9
1.1. Taxonomie	9
1.2. Morphologie	9
1.3. Cycle parasitaire	10
2. Mode de transmission	13
3. Facteurs favorisants	16
4. Répartition géographique	19
IV. RAPPEL DE LA GROSSESSE	22
1. Formation du squelette et des muscles	27
2. Formation du crâne et de la face, du palais et des fosses nasales	27
3. Développement de l'appareil circulatoire	28
4. Développement de l'appareil digestif	28
5. Développement de l'appareil respiratoire	29
6. Développement de l'appareil uro-génital	29
7. Développement du tégument et de ses dérivés	29
8. Développement du système nerveux central et de ses dérivés	30
9. Développement des organes des sens	30
V. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE	33
1. Transmission maternofoetale	33
2. Chez le fœtus	34

VI. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE	37
1. Manifestations cliniques chez la femme enceinte	37
2. Manifestations cliniques chez le fœtus	37
2.1. Manifestations oculaires	38
2.2. Les manifestations neurologiques	40
2.3. Les formes viscérales	41
2.4. La toxoplasmose tardive	42
VII. CONDUITE DE DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE	44
1. Diagnostic de la toxoplasmose	44
1.1. Techniques de diagnostic	44
1.1.1. Diagnostic direct	44
1.1.1.1. Examen direct	44
1.1.1.2. Inoculation à l'animal	44
1.1.1.3. Culture cellulaire	45
1.1.1.4. Techniques de biologie moléculaire	45
1.1.2. Diagnostic sérologique	46
1.1.2.1. Technique utilisant un antigène soluble	46
1.1.2.2. Les techniques utilisant des antigènes figurés	49
1.1.2.3. Les techniques complémentaires	51
1.2. Sérologie de la toxoplasmose au cours de la grossesse	54
1.2.1. Méthode de détection	54
1.2.2. Interprétation des résultats	56
1.3. Dépistage de la toxoplasmose congénital	58
1.3.1. Diagnostic prénatal	58

1.3.1.1. Aspects échographiques	58
1.3.1.2. Amniocentèse	60
1.3.2. Diagnostic néonatal	61
1.3.2.1 Bilan clinique et imagerie	62
1.3.2.2. Examen sérologique	62
1.3.2.3. PCR sur placenta ou liquide amniotique ou sang	63
1.3.3. Diagnostic postnatal	64
VIII. TRAITEMENT ET SURVEILLANCE DE LA TOXOPLAMOSE CONGENITALE	67
1. Molécules thérapeutiques	67
1.1. Inhibiteurs de l'acide folique	67
1.2. Macrolides	69
1.3. Les associations	69
1.4. Autres molécules	71
2. Conduite thérapeutique	71
2.1. Conduite à tenir prénatale	71
2.2. Conduite à tenir chez le nouveau-né	79
IX. MESURES PREVENTIVES	87
1. Prévention primaire	87
2. Prévention secondaire	89
3. Surveillance tertiaire	90
X. CONCLUSION	92
RESUMES.....	94
BIBLIOGRAPHIE.....	98

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION :

La toxoplasmose est une maladie parasitaire cosmopolite, due à un parasite protozoaire ubiquitaire intracellulaire obligatoire : *Toxoplasma gondii*. Il a été découvert par accident, en 1908, par un scientifique, Charles Nicolle et manceaux, à l'Institut Pasteur de Tunis, il fut retrouvé pour la première fois dans les tissus d'un petit rongeur sauvage *Ctenodactylus gondii* [1].

C'est l'une des zoonoses parasitaires les plus fréquentes ; on considère qu'un tiers de la population humaine serait infectée [2]. *T. gondii* est comme un agent majeur de zoonose au même titre que d'autres agents pathogènes transmis par les aliments [3]. C'est la troisième cause infectieuse de mortalité d'origine alimentaire après la salmonellose et la listériose [4,5], et la deuxième seulement après la salmonellose aux États-Unis [6].

La toxoplasmose est reconnue depuis près de 80 ans comme une maladie importante autant par les médecins que par les vétérinaires. Les vétérinaires se sont inquiétés par le potentiel abortif du parasite qui peut causer d'importantes pertes économiques dans les troupeaux ovins [7]. Les médecins étaient déjà au courant de la survenue de cas graves de toxoplasmose congénital [8]. Le développement du premier test sérologique - le test de Sabin-Feldman - a permis les premières enquêtes épidémiologiques sur l'infection humaine Années 1940 [9].

Bien que la contamination chez le sujet immunocompétent soit généralement bénigne, sa survenue chez l'immunodéprimé ou pendant la grossesse peut avoir des conséquences redoutables [10,11].

Les premières études prospectives de la femme enceinte pour la toxoplasmose en France et en Autriche [12] ont pu mener au lancement de programmes de dépistage et au développement de stratégies d'intervention thérapeutique, ainsi que la mise en place de mesures d'hygiène pour la prévention de la toxoplasmose [13] .

La détection précoce des infections primaires et les interventions ultérieures ont conduit à une chute importante du nombre des cas graves d'infections congénitales telles que l'hydrocéphalie, la microcéphalie et les avortements thérapeutiques inutile chez les femmes [14]. Cependant, même avec de tels programmes en place certains cas de toxoplasmose congénitale échappent au diagnostic précoce [15].

En 2000, le groupe de travail «Toxoplasma» de l'Agence française de sécurité alimentaire (Afssa) estimait que la contamination fœtale était la cause d'à peu près 50 grossesse non menées à terme, et le nombre de cas de toxoplasmose congénitale à 400 et 800 cas par an . Le nombre de séquelles principalement oculaires est estimé entre 100 et 200, et l'importance de l'infection humaine a été récemment réévaluée en incluant l'impact direct lié à la santé humaine (pathologies et comorbidités liées à l'infection) et l'impact indirect lié au coût de la surveillance des femmes enceintes [16].

La toxoplasmose congénitale représente alors un réel problème de santé publique, au Maroc le peu d'études réalisées ont montré que c'est une maladie relativement fréquente, du fait de sa prévalence et de ses complications, l'objectif de notre travail serait de souligner l'importance du dépistage précoce, la présentation des nouvelles recommandations de traitement de la toxoplasmose congénitale et des mesures de prévention, nécessaires à la diminution de l'incidence de la maladie.

HISTORIQUE

II. HISTORIQUE :

Toxoplasma gondii a été décrit au début du 20ème siècle, mais ce n'est qu'en 1970 que son cycle biologique complet est connu. Le genre et l'espèce du parasite proviennent de sa morphologie (toxon = arc et plasma = forme) et de son hôte [17]. Splendore en Brésil a mis en évidence cet organisme dans les tissus d'un lapin dans la même [18].

- En 1908 : Nicolle et Manceaux, (Institut Pasteur de Tunis) isolent le protozoaire endocellulaire chez un rongeur sauvage, *Sténodactylos gondii*. La même année, Splendore l'isole du lapin au Brésil [19]

- 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. [19]

- En 1937 : Wolf et Gowen, rapportent le premier cas de toxoplasmose congénitale humaine et Sabin décrit la symptomatologie de toxoplasmose humaine [19]

- 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 [19]

▪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 [19]

▪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 félidés 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 [20].

▪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 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 [21].

EPIDEMIOLOGIE

III. EPIDEMIOLOGIE

1. Agent pathogène :

1.1. Taxonomie :

Toxoplasma gondii est un parasite à développement obligatoirement intracellulaire.

- ❖ Règne : *Protistes*
- ❖ Phylum : *Apicomplexa (sporozoaires)*
- ❖ Classe : *Coccidea*
- ❖ Ordre : *Eimeriorinae*
- ❖ Famille : *Sarcocystidae*
- ❖ Sous-famille : *Toxoplasmatinae*
- ❖ Genre : *Toxoplasma*
- ❖ Espèce : *gondii*
- ❖ Le genre *Toxoplasma* ne comporte qu'une seule espèce [22]

1.2. Morphologie :

C'est un sporozoaire appartenant à l'ordre des coccidies. Il se présente sous trois formes principales : une forme proliférative : le trophozoïte ou tachyzoïte, une forme enkystée : le bradyzoïte et l'oocyste situé dans l'intestin grêle des félinés.

Le toxoplasme présente trois stades infectieux lors de son cycle évolutif :

- ° les tachyzoïtes (ou trophozoïtes), forme végétative à multiplication rapide intracellulaire très fragile .

- les bradyzoïtes stade latent résultant de la transformation du stade précédent lors de l'évolution de l'infection dans l'organisme. Il est présent au sein de kystes toxoplasmiques, structures intracellulaires de 5 à 100µm contenant jusqu'à plus d'un millier de bradyzoïtes.
- les sporozoïtes, présent dans les oocystes (10 à 12µm de diamètre) est l'élément infectant résultant de la reproduction sexuée dans les cellules épithéliales du chat et d'autres félinidés, forme de résistance dans le milieu extérieur [23].

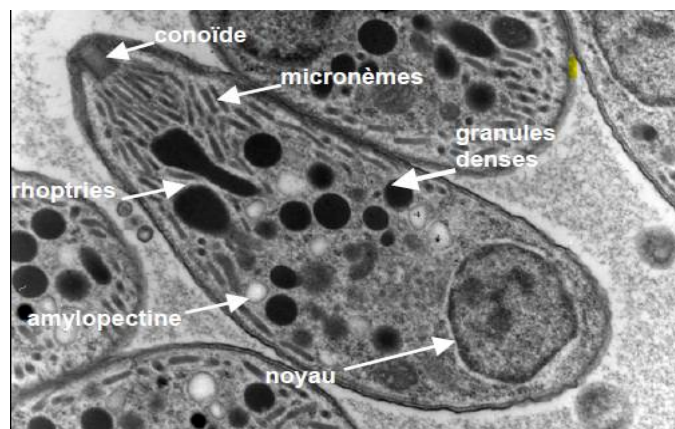


Figure 1: Ultrastructure de *T.gondii* (bradyzoïte) [23]

1.3. Cycle parasitaire :

Le cycle parasitaire a été décrit de façon complète par Frenkel en 1969 [24], il comporte 2 phases :

Un cycle indirect où une multiplication asexuée ou schizogonie s'effectue dans différents tissus chez les animaux homéothermes (mammifères, y compris le chat, et oiseaux) qui sont les hôtes intermédiaires, et un cycle direct au cours duquel une multiplication sexuée se déroule dans l'épithélium intestinal du chat (seul hôte définitif) et d'autres félinidés. Le chat joue alors le rôle d'hôte définitif et d'hôte intermédiaire et est parfois appelé « hôte complet ».

▪Cycle sexué :

Les oocystes sont excrétés dans les selles des chats, et ces œufs ne sont pas immédiatement infectants, ils ne le seront qu'après sporulation dans le milieu extérieur cela peut prendre 1 à 5 jours (oocyste sporulé, ils seront alors source potentielle de contamination si ingérés par de nouveaux hôtes intermédiaires ou définitifs. Après une primo-contamination d'un chat, l'excrétion fécale des oocystes dure 7 à 15 jours, le temps que prend l'immunité active pour se mettre en place, mais la durée de la période entre l'infestation et la production des oocystes, dépend à la fois du stade parasitaire ingéré (peut aller de 3 à 49 jours) et de l'âge du chat [25] . Les chats excrètent des oocystes dans presque 100% de cas après avoir avalé des bradyzoïtes ou des kystes alors que s'ils ingèrent des tachyzoïtes ou des oocystes ils excrètent moins de 50 % d'oocystes [25].

▪Cycle asexué :

Chez l'hôte intermédiaire, la contamination se fait essentiellement par voie orale après ingestion des oocyste, la paroi des oocystes ingérés est lysée, libérant les formes infectantes (sporozoïtes). Une fois elles franchissent l'épithélium intestinal, elles se multiplient dans la lamina propria par endodyogénies répétées toutes les 5 à 10 heures selon les souches, et se disséminent rapidement sous formes de tachyzoïtes dans la circulation sanguine et lymphatique par l'intermédiaire des macrophages et des monocytes sanguins. Ils se disséminent alors dans tout l'organisme, y compris le placenta et le fœtus. C'est au cours de cette étape que la transmission congénitale peut avoir lieu. Après une parasitémie brève qui peut aller de quelques jours à quelques semaines, les parasites s'enkystent dans tous les tissus, notamment les muscles striés et le cerveau. Ces kystes intratissulaires contenant des centaines de bradyzoïtes au

métabolisme ralenti [25] et sont capables de persister tout au long de la vie de l'hôte, ils jouent donc un rôle dans le maintien de l'immunité acquise mais peuvent se « réactiver » lors d'une immunodépression. Ils représentent une source de contamination du chat ou d'un nouvel hôte intermédiaire, par ingestion (carnivorisme et nécrophagie) , dans ce cas une fois chez le nouvel hôte, les bradyzoïtes libérés suite à la digestion de la paroi kystique par les enzymes protéolytiques les bradyzoïtes sont libérés et pénètrent dans les entérocytes où ils recommencent un cycle de multiplication/dissémination sous la forme de tachyzoïtes, puis d'enkystement dans les tissus [10].

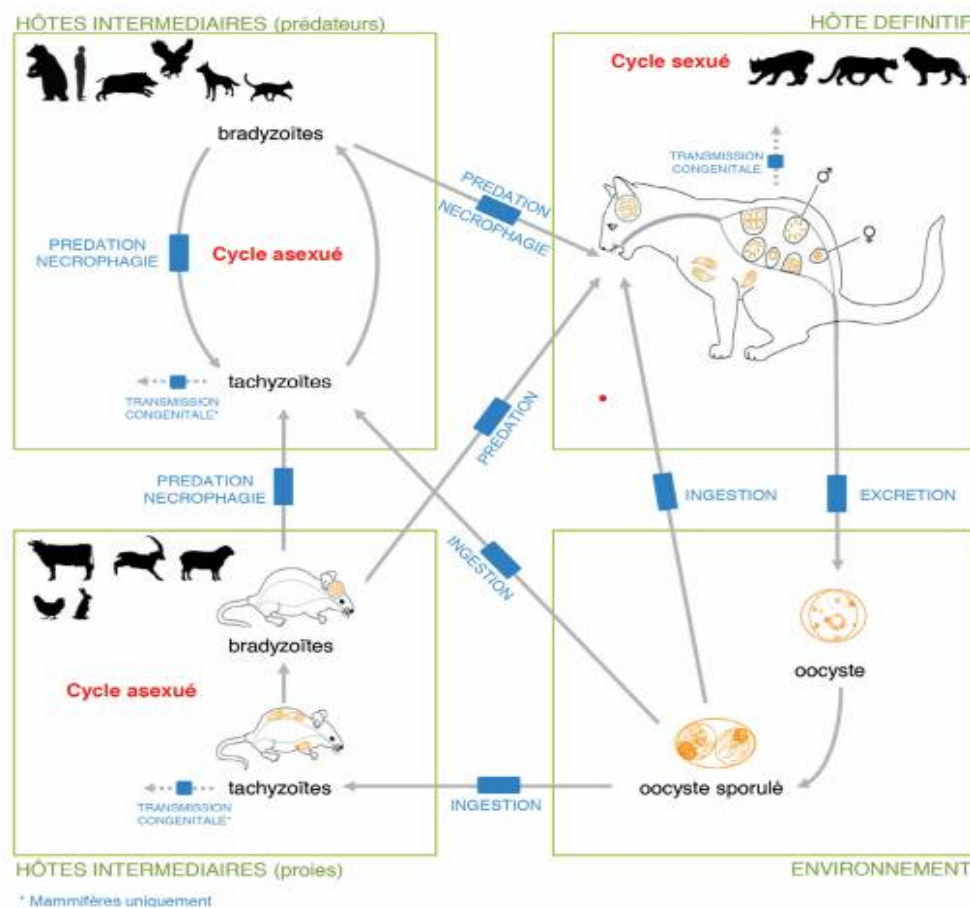


Figure 2: Schéma du cycle parasitaire du *Toxoplasme gondii* [26]

2. Mode de transmission :

L'oocyste est la forme sexuée de reproduction de *T. gondi* , présent dans le tube digestif des chats et félidés sauvages qui sont les Hôtes définitifs du parasite .

Les principaux modes de contamination sont :

- à partir des oocystes présents dans l'environnement : transmission par les végétaux souillés par les oocystes ou alors par contact avec le sol et l'eau
- à partir des kystes tissulaires présents dans les hôtes intermédiaires la contamination se fait alors par ingestion de viandes infectées des gibiers ou animaux de rente.

Pour l'homme la voie orale et la transmission in utero reste les principaux modes de contamination, cependant deux autres modalités d'infection sont possibles mais elles restent considérablement rares : greffe d'organe / transfusion et contamination de laboratoire

Voie orale :

➤ Ingestion de kystes tissulaire : La consommation de viande provenant d'animaux porteurs de kystes est la cause principale d'infection à *T. gondii* chez les prédateurs carnassiers et chez l'Homme, mais il est secondaire chez les herbivores stricts [27] .

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 celui des moutons [27] mais toute consommation de viande crue ou peu cuite provenant de tout type d'animaux homéothermes comme les bovins, les ovins , les porcs etc., représente un risque potentiel de contamination à *T. gondii* .

➤ Ingestion ou inhalation d’oocystes : que ça soit par contact avec le sol souillé, ou avec la litière de chats ou encore par la consommation de crudités ou de mollusques crus . Ce mode de contamination est plus important chez les herbivores [28]. La contamination est rendue possible par différents comportements : Chez les herbivores, ce mode de contamination est le plus important [28]. Différents comportements rendent cette contamination possible:

- * phytophagie : ingestion de végétaux ou de légumes souillés par les fèces d’un félide excréteurs .
- * géophagie : ingestion de terre souillée par les fèces d’un félidé excréteur,
- * ingestion d’eau souillée par les fèces d’un félidé excréteur,
- * ingestion d’hôtes paraténiques ou phorétiques porteurs d’oocystes (coléoptères, vers de terre, mouche) par la consommation de crudités ou de mollusques crus [27].

➤ Ingestion de tachyzoïtes : les tachyzoïtes de *T. gondii* ont été retrouvés dans le lait de plusieurs hôtes intermédiaires tels que la chèvre, le mouton et la vache ; ils sont normalement détruits par l’acidité gastrique, mais ils peuvent être la cause de rares cas de toxoplasmoses acquises suite à la consommation de lait de chèvre non pasteurisé [29].

La transmission intraplacentaire :

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 épitheliochorial (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 [10]. 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 infraclinique [30].

Transmission par 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 [31]

Il a été rapporté que les infections transmises par des produits sanguins susceptibles de contenir des tachyzoïtes lors de transfusion sanguine ont été rapportées mais reste inhabituelles du fait de la brièveté de la parasitémie chez tout sujet récemment infecté [32,33]

3. Facteurs favorisants :

Le Maroc fait partie des 5 pays de l'Afrique du nord qui ont un bioclimat principalement semi-aride à aride avec de grandes zones désertiques couvrant plus de 75% de la région, principalement au centre et parties sud. La saison estivale est chaude et sèche. La saison des pluies s'étend d'octobre à avril avec des précipitations maximales de décembre à février [34,35].

Les aliments les plus courants au niveau de cette région sont bœuf, viande de chèvre , agneau, poisson, fruits de mer , olives, dattes , amandes, divers légumes et fruits. La population de la région est majoritairement Musulmane, ce qui explique que le porc n'est pas consommé et que les animaux sont complètement saignés lors de l'abattage. La viande est principalement consommée cuite en sauce, mais la viande de l'agneau est grillée pendant la fête du sacrifice des musulmans, et très souvent dans les restaurants de le bord de la route , et est généralement mal cuite [36].

Le bétail (bovins, ovins, buffles, chameaux, volailles et caprins) joue un rôle important dans la sécurité alimentaire, la nutrition et l'économie des pays d'Afrique du Nord en soutenant les moyens de subsistance et d'emploi en milieu rural et en garantissant l'accès aux produits alimentaires de nature animal [37].

Au Proche-Orient et en Afrique du Nord, la consommation de produits alimentaires de nature alimentaire a augmenté de 4% au cours des deux dernières décennies pour atteindre 13,4 millions de tonnes de viande en 2014 et 35 millions de tonnes (en équivalents du lait) pour les produits laitiers et le lait (tableau 2) [37].

Tableau I: Caractéristiques des pays de l'Afrique du nord [36]

Coun	Pays	Capitale	Superficie (km²)	Superficie sahara (km²)	Population (2017)	Densité (2017)	Pourcentage de la population totale %	Pourcentage de la population urbaine	Age moyen
Morocco	Rabat		446,300	–	35,913,182	80	0.47	59.6	28.3
Algeria	Algiers		2,381,740	2,000,000	41,582,461	17	0.55	73	27.8
Tunisia	Tunis		155,360	90,000	11,580,938	74	0.15	66.9	31.4
Libya	Tripoli		1,759,540	700,000	6,411,555	4	0.08	80.3	27.6
Egypt	Cairo		995,450	3,000,000	98,250,741	98	1.29	38.8	24.8

Tableau II: Indicateurs de l'élevage en Afrique du Nord, 2014 [37]

Country	Livestock/TLU (2013)	Livestock as share of gross value of agricultural production (constant 2004-2006 US\$)	Total meat production (1000 tonnes)
Morocco	4,897,310	40%	1,077
Algeria	4,829,002	35%	681
Tunisia	1,499,680	24%	320
Libya	1,176,450	NA	176
Egypt	7,527,000	43%	1,810

TLU: Tropical LivestockUnits (Unités d'élevage tropicales)

NA: Not Available.(non valable)

Les investigations faites au Maroc ont retrouvé que parmi les facteurs de risque, l'âge était le facteur le plus rapporté dans ces études et la conclusion générale est que la prévalence de l'infection au *Toxoplasma gondii* augmente avec l'âge [38-40]. Les taux d'infection variaient également selon la localisation ; atteignant 50,6% à Rabat contre 43,3% à Nador (Nord-Est), 42,6% à Tétouan (Nord) et 36,7% à Kénitra Nord-Ouest) [41] .

Cette différence est attribuée au climat tempéré de la ville de Rabat, qui maintient le cycle biologique de *T. gondii* (sporulation rapide et complète). Tout contact avec la terre (sol, jardinage et activités agricoles) a été retenu comme risque majeur d'infection à *T. gondii* dans la ville de Rabat [40 ,41] .

Dans une étude transversale menée à Rabat 1020 femmes enceintes, adressées par leurs médecins généralistes et gynécologues à l'Institut National d'Hygiène de Rabat, dans le cadre d'un suivi sérologique pendant la grossesse. L'analyse bivariée des facteurs de risque a mis en évidence une association statistiquement significative entre le contact avec le sol, le bas niveau scolaire, l'absence de connaissance sur la toxoplasmose et une sérologie positive ($p < 0,05$). Aucune différence statistique n'a été trouvée entre la consommation de viande crue, la possession d'un chat et l'infection toxoplasmique. En outre, les femmes séropositives (66,7%) ont un niveau de connaissance plus élevé sur le mode de transmission que les femmes non immunisées. Cette étude permet de conclure, que le contact avec le sol et l'analphabétisme paraissent être les principaux facteurs de risque de contracter une toxoplasmose [40].

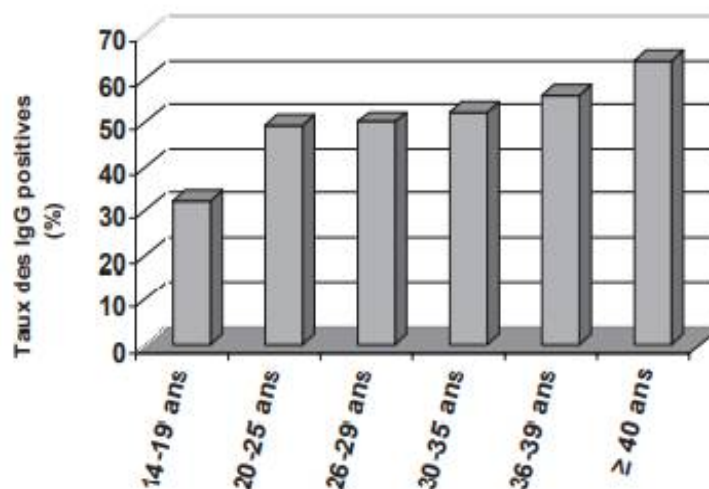


Figure 3: Séroprévalence de la toxoplasmose par tranches d'âge [40].

Tableau III: Séroprévalence des femmes enceintes en fonction de leur niveau d'étude [42]

Niveau d'étude	Nbr	séropositive	%
Analphabète	14	11	78,5
Primaire	59	33	55,9
Collège	33	13	39
Lycée	60	21	35
Universitaire	34	12	35,3
Total	200	90	—

4. Répartition géographique :

Des enquêtes épidémiologiques sur des décennies de recherche ont montré à plusieurs reprises des différences extrêmement importantes dans la prévalence de *T. gondii* au niveau mondial. Au 21^e siècle, la prévalence varie de moins de 1% en Corée du Sud à 77% en Corée du Sud Brésil. Des foyers de forte prévalence existent en Amérique du Sud, dans certaines parties de l'Europe centrale et orientale, au Moyen-Orient, dans certaines parties de l'Asie du Sud-Est et Afrique .

Une revue de la littérature sur la séroprévalence et la prévalence de *T. gondii* chez les humains et les animaux dans les pays de l'Afrique du Nord a été menée, les investigations menées au Maroc spécifiquement, chez les deux humains et les animaux ont été basés sur des tests sérologiques utilisant la méthode immunoenzymatique (ELISA). La séroprévalence de l'infection à *T. gondii* chez l'homme a été étudiée pour la première fois en 1969 par Viguelloux et Epardeau [43]. Un taux d'infection très important de 64,9% a été rapporté en utilisant un test d'immunofluorescence indirecte. Quelque temps plus tard, le

même test a été appliqué pour la détection des anticorps contre *T. gondii* dans 1026 sérums humains dans la ville de Rabat [44] . Depuis la toxoplasmose congénitale est le sujet principal dans les articles publiés au Maroc. En utilisant le même test sérologique (ELISA), la séroprévalence chez la femme enceinte variait entre 36,7% et 62,1%, entre 2007 et 2017 [36].

En 1972 , Mekouar avait estimé la séroprévalence de la toxoplasmose à 51.5% [45] . Dans une étude rapportée par El MANSOURI en 2007 dans la région de Rabat faite sur 2 456 femmes enceintes la séroprévalence de la toxoplasmose était de 50,6 % ce résultat se rapprochent de celles trouvées dans d'autres villes marocaines telles que ; Casablanca, Nador, Tétouan et Kenitra dont les séroprévalences sont respectivement 52 %, 34,3 % ,42 % et 37,7 % [41] , ainsi que les résultats d'une enquête épidémiologique plus récente en 2014 sur la région de Essaouira- Safi qui a retrouvé une prévalence dans la ville d'Essaouira (48%) et la ville de Safi (42%) [42].

RAPPEL DE LA GROSSESSE

IV. RAPPEL DE LA GROSSESSE :

Parmi les événements et les transformations qui, tout au long de la vie, parsèment le parcours de la femme ; la grossesse reste l'évènement qui se démarque par excellence. Elle met en action toute une série de mécanismes biologiques pour préparer la venue au monde d'un nouveau-né.

La grossesse commence avec la fécondation et se termine avec l'accouchement : C'est la gestation.

Le développement prénatal est fait de 3 phases :

- période germinale ou pré-embryonnaire
- puis embryonnaire de la 2ème à la 8ème SG (+/- 2 semaines),
- et enfin la période fœtale de la 9ème SG à la naissance

1) Durant la 1ère semaine du développement, l'oeuf est sujet à deux sortes de modifications :

- d'une part une migration du 1/3 externe de la trompe utérine arrivant jusqu'à la cavité utérine.
- d'autre part, l'œuf commence sa segmentation durant cette migration.

Les modifications de l'organisme maternel sont liées aux sécrétions hormonales habituelles qui surviennent durant chaque cycle menstruel durant la période post ovulatoire même en l'absence de fécondation. Pour l'œuf c'est durant sa migration que se fait les premières segmentations.

Les anomalies de la 1ère semaine de développement sont la conséquence d'altérations du patrimoine génétique survenant pendant la maturation des gamètes ou la fécondation ; mort de l'œuf fécondé, anomalies chromosomiques

ou mutations génétiques . Les autres sont liées à une perturbation des phénomènes intervenant pendant la 1ère semaine comme des anomalies de la segmentation ou de la migration. De nombreux facteurs exogènes peuvent perturber le déroulement de la première semaine du développement comme les radiations ionisantes, certains médicaments, et des agents infectieux citant :

- Le virus de la rubéole est le plus redoutable. Chez les femmes non vaccinées des malformations apparaissent dans 20% des cas : cataracte et autres anomalies oculaires (8ème SA), surdité (9ème SA), malformations cardio-vasculaires et du SNC (5ème à 10ème SA).
- Le cytomégalovirus, plus rarement en cause, peut provoquer une atteinte en 2ème trimestre Microcéphalie, hydrocéphalie, hépatosplénomégalie, retards mental et psychomoteur mais l'atteinte est asymptomatique dans 90% des cas
- Le toxoplasme qui est le sujet de notre thèse est capable de traverser le placenta et ainsi provoquer des anomalies secondaires de l'œil voir du système nerveux central mais il ne s'agit pas exactement d'une perturbation des processus de l'organogénèse mais vu la gravité du risque cela justifie la surveillance de l'immunité des femmes enceintes

2) La deuxième semaine du développement est la période durant laquelle se fait l'implantation de l'œuf dans la paroi et par la suite l'individualisation de l'embryon sous la forme du disque embryonnaire. Suite à ces 2 étapes commencera le développement des annexes embryonnaires et l'apparition des premiers tissus embryonnaires, qui dépendront eux aussi des modifications intervenant au niveau de l'organisme maternel.

Les anomalies de la 2ème semaines de développement comprend l'Arrêt de croissance parfois en rapport avec une anomalie chromosomique létale qui entraîne une résorption de l'œuf le plus souvent il est dû à un défaut d'implantation, du fait du rejet de l'oeuf par la muqueuse utérine mal préparée à la nidation . Des anomalies du siège de la nidation , le siège peut être :

- extra-utérin, se situant au niveau de la trompe utérine en particulier
- ou intra-utérin le plus souvent c'est des implantations basses , plus rarement on trouvera une implantation dans la paroi du canal cervical.

Ces implantations dites ectopiques exposent à un risque hémorragique important généralement qui peut mener à la perte de l'œuf ou à des difficultés obstétricales (placenta previa)

3) La troisième semaine du développement embryonnaire est caractérisée par des modifications intervenant au niveau du disque embryonnaire ainsi qu'au niveau des annexes.

Chez la mère la troisième semaine du développement est celle du diagnostic de la grossesse c'est la période durant laquelle apparaissent les modifications cliniques et biologiques .

Les anomalies de la 3ème semaine comprennent :

- Des anomalies de l'organisation axiale de l'embryon.
- Des anomalies de la formation de la gouttière neurale et du rachis.
- L'apparition de deux lignes primitives du fait d'une duplication peut être à l'origine de jumeaux.

Ces anomalies peuvent être mis en évidence plus tard au cours de la grossesse par des examens échographiques.

4) La quatrième semaine du développement marque l'achèvement de l'embryogenèse et le début de l'organogenèse. Deux ordres de phénomènes se déroulent en même temps :

- la délimitation de l'embryon du fait d'une plicature qui intervient à la fois dans le sens transversal et dans le sens longitudinal
- la formation des ébauches des principaux organes à partir de chacun des trois feuillets et du mésenchyme intra-embryonnaire.

➤ Durant l'embryogenèse et jusqu'à la 4ème semaine du développement, l'embryon est entouré par la sphère chorale, zone de contact et d'échanges entre l'embryon et l'organisme maternel. Les structures de la sphère chorale se transformeront progressivement pour donner le placenta à partir du 2ème mois , le placenta contrôle la gestation et le développement du fœtus jusqu'à la fin de la grossesse. La croissance fœtale est directement liée au bon développement et au bon fonctionnement du placenta. Quatre types d'échanges au travers du placenta contribuent au développement du fœtus:

- Le transport passif : de l'oxygène, le gaz carbonique, de l'alcool et des graisses, sans apport énergétique.
- Le transport facilité : qui permet au glucose de traverser la membrane plasmique grâce à l'intervention d'une molécule porteuse.
- Le transport actif : D'ions comme le calcium, phosphore et potassium et de certains acides aminés avec apport énergétique.
- Le transport trans-endocyte : pour les macromolécules, comme les immunoglobulines ou le fer.

La fonction endocrine du placenta joue un rôle important dans la croissance fœtale par la sécrétion, entre autres, de facteurs de croissance, cytokines et l'hormone lactogène placentaire.

Le placenta joue également un rôle protecteur de la barrière foeto-maternelle mais représente des failles :

- la majorité des ions métalloïde et métallique passent mal (bismuth, manganèse...) certains passent mieux (iode, brome, plomb...), le risque pour le fœtus dépend de leur toxicité spécifique ;
- la plupart des médicaments sont arrêtés, mais certains, en particulier les sulfamides et les antibiotiques, passent bien (attention à leur rôle tératogène éventuel) ;
- les parasites ne passent pas en principe, sauf en cas de lésion du placenta mais il existe toujours des exceptions même en l'absence de lésion, comme pour le tréponème (syphilis congénitale), ou le toxoplasme au dernier trimestre et, en fin de grossesse pour le pneumocoque et le streptocoque ;
- les virus quant à eux traversent plus facilement et être la cause de malformations (ce risque tératogène est très élevé pour le virus de la rubéole) voire même de fausses couches. En ce qui concerne les virus V.I.H., ils ne provoquent pas de malformation mais leur passage transplacentaire expose le nouveau-né au développement d'un syndrome d'immunodépression pendant les premières années de vie.

- certains anticorps maternels traversent la barrière et assurent une protection pour le fœtus et le nouveau-né pendant la période périnatale. Dans le cas des anticorps du groupe rhésus, les anticorps maternels anti Rh⁺ peuvent être à l'origine d'une hémolyse néo-natale des érythroblastes, lorsque le fœtus est Rh⁻
- selon un mécanisme encore mal élucidé, la sphère chorale et le placenta interviennent pour éviter le rejet par la mère des tissus étrangers que représentent l'embryon et ses annexes au moment de l'implantation et pendant la grossesse.

➤ L'organogenèse :

Les 8 premières semaines après la fertilisation sont appelées la période embryonnaire. C'est durant cette dernière qu'a lieu l'organogénèse. L'embryon y est particulièrement vulnérable en raison de la formation de nouvelles structures à très grande vitesse.

1. Formation du squelette et des muscles :

Le squelette, les parois ainsi que l'appareil locomoteur vont venir se constituer à partir des somites dérivés du mésoblaste para-axial pendant la 3ème semaine du développement.

2. Formation du crâne et de la face, du palais et des fosses nasales :

A partir de la 4ème semaine du développement l'extrémité céphalique de l'embryon présentera d'importantes modifications au niveau des dérivés du mésoderme et du mésenchyme intra-embryonnaire liées à la présence du neuro-ectoderme sous-jacent et à la migration des cellules provenant des crêtes neurales ; ces modifications en plus des phénomènes d'ossification vont conduire à la construction du squelette du crâne et de la face.

3. Développement de l'appareil circulatoire :

Au cours du développement la mise en place du système circulatoire se fait en trois étapes successives :

- la première circulation est dite « embryonnaire », intervenant à la quatrième semaine du développement du fait de la mise en communication du tube cardiaque avec les artères et les veines primitives
- la deuxième circulation, dite « fœtale », est la résultante de la transformation du tube cardiaque en un cœur à quatre cavités et du passage des vaisseaux primitifs aux vaisseaux définitifs. Elle persiste pendant toute la grossesse.
- la troisième circulation appelée aussi circulation définitive, commence à la naissance du fait des modifications de pression secondaires à l'ouverture de la circulation pulmonaire et à l'interruption de la circulation ombilicale.

4. Développement de l'appareil digestif :

L'appareil digestif se développe à partir de l'intestin primitif. L'endoderme est à l'origine des organes lymphoïdes, des dérivés glandulaires et des épithéliums ; le mésenchyme intra-embryonnaire quant à lui est à l'origine des constituants musculaires et des conjonctifs des parois.

5. Développement de l'appareil respiratoire :

L'appareil respiratoire se développe à partir du diverticule respiratoire qui dérive de l'intestin primitif antérieur à la quatrième semaine du développement. Ce diverticule endodermique est à l'origine de l'épithélium qui borde la lumière des voies respiratoires et des alvéoles pulmonaires. Les autres constituants des voies aériennes, comme du parenchyme pulmonaire, dérivent du mésenchyme et des vaisseaux environnants. Le développement de l'appareil respiratoire dure tout au long de la grossesse et se poursuit au-delà de la naissance.

6. Développement de l'appareil uro-génital :

L'appareil urinaire définitif est constitué d'éléments sécréteurs et de canaux excréteurs. Les structures sécrétrices du rein définitif dérivent de la partie caudale du cordon néphrogène, le métanéphros. Les voies excrétrices dérivent du canal mésonéphrotique et de la partie ventrale du sinus uro-génital ; dans leur partie caudale, leur développement est lié à celui de l'appareil génital et dépend de sa différenciation. L'appareil génital reste identique dans les deux sexes jusqu'à la 8ème semaine du développement. Il est constitué de trois parties : les voies génitales, glandes génitales et l'ébauche des organes génitaux externes. C'est qu'à partir de la 8ème semaine que les structures uro-génitales évoluent différemment selon le sexe.

7. Développement du tégument et de ses dérivés :

Le tégument est constitué par la peau et ses annexes, dont les multiples fonctions tels que la protection la régulation thermique la réception sensorielle dépendent de ses éléments constitutifs qui apparaissent au cours du développement. Les éléments dérivés se développent également pendant la vie

foetale: les uns, les glandes cutanées restent intra-cutanés tandis que les autres, les phanères, sont apparents et caractérisés, comme l'épiderme par un processus de kératinisation.

8. Développement du système nerveux central et de ses dérivés :

Le système nerveux central se constitue à partir du tube neural individualisé à la 3ème semaine du développement . A partir de la 4ème semaine du développement la partie céphalique présente des zones dilatées, les vésicules cérébrales primitives, et augmente rapidement de volume pour constituer l'ébauche du cerveau tandis que la partie caudale, restée tubulaire et de calibre restreint, sera à l'origine de la moelle spinale. C'est également au cours de la quatrième semaine que les crêtes neurales se divisent en amas cellulaires disposés de chaque côté de la moelle spinale au niveau de chaque métamère, les futurs ganglions spinaux.

9. Développement des organes des sens :

Les organes des sens sont caractérisés par la présence de cellules sensorielles capables de générer un phénomène de transduction par l'intermédiaire d'une cellule ganglionnaire. La cellule sensorielle peut être la cellule ganglionnaire elle-même ou une cellule spécifique située à l'étage de réception. Selon l'organe des sens, l'origine embryologique des cellules sensorielles est différente :

- elles dérivent directement du neuro-ectoderme pour le tact et la vision;
- elles se différencient dans l'épithélium buccal au niveau des bourgeons du goût pour la gustation

- elles se différencient au niveau des placodes, zones spécifiques apparaissant au niveau de l'ectoderme du pôle céphalique à la 4^e semaine pour l'olfaction, l'audition et l'équilibration.

Les défauts de formation du massif médian de la face de la face s'accompagnent de malformations graves de l'olfaction et de la vision. D'autres malformations concernent spécifiquement l'appareil de la vision : anophtalmie par absence de développement de la vésicule optique, microophtalmie du fait d'un arrêt du développement de la vésicule optique, cataracte congénitale par défaut du développement de la vésicule cristallinienne. Ces malformations sont le plus souvent secondaires à un facteur tératogène .

➤ La période fœtale commence après la 8^e semaine de grossesse et se termine par la naissance. Durant la période fœtale les organes qui se sont développés durant la période embryonnaire (organogénèse) croissent et se différencient.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE :

V. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE:

1. Transmission maternofoetale :

La transmission maternofoetale résulte en général d'une infection acquise par la mère en cours de grossesse. Elle peut être à l'origine d'avortements spontanés ou de malformations [46].

Au cours de la phase de parasitémie, les tachyzoïtes circulants atteignent le placenta. Le placenta vient jouer le rôle d'une barrière naturelle qui protège le fœtus mais également de tissu cible pour la multiplication parasitaire [47]. L'infection du placenta peut se présenter sous formes des zones de nécrose ou d'œdème marqué par des villosités, avec une infiltration focale ou diffuse de cellules inflammatoires, lymphocytes et monocytes.

En conséquence, la structure ainsi que l'irrigation du placenta vont constituer le facteur qui conditionne le passage transplacentaire du parasite au cours d'une parasitémie maternelle [48]. Sachant que la barrière placentaire est plus efficace en début de grossesse, ne permettant la transmission du parasite au fœtus que dans 10 % des cas au 1er trimestre. Puis, au fur et à mesure que la grossesse progresse, elle devient de plus en plus perméable, avec un risque de transmission d'environ 30% au cours du deuxième trimestre, ce risque va augmenter aux alentours de 60—70 % au 3eme trimestre, pour atteindre 80 % dans les dernières semaines de grossesse [49]. Lorsque l'infection maternelle survient, le délai avant sa transmission au fœtus reste généralement court ; moins de 3 ou 4 semaines, d'après les diagnostics prénataux de toxoplasmose prélevé 4 semaines après l'infection à la recherche de toxoplasme dans le liquide amniotiques qui reviennent positives .

Cependant, des retards de transmission ont été décrits, en particulier après des infections précoces pendant la grossesse, ce qui peut indiquer une parasitémie maternelle récurrente ou prolongée, ou d'une persistance prolongée dans le placenta avant le passage vers le fœtus [50]. La transmission peut aussi se faire de façon exceptionnelle à la suite d'une toxoplasmose anté-conceptionnelle, cela se voit chez les patientes immunodéficiente réactivant une infection ancienne ou à la suite d'une toxoplasmose, en général symptomatique, survenue dans les semaines qui précèdent la grossesse [50-52], comme ça peut être due à une réinfection par une souche différente de la souche infectante initiale [53-56].

En ce qui concerne les grossesses gémellaires, 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 [57].

2. Chez le fœtus :

La sévérité de l'infection fœtale est inversement corrélée au risque de transmission [49]. Elle dépend surtout de l'état de maturité immunitaire du fœtus au moment de la transmission [58] : l'immaturité du système immunitaire fœtal favorise la multiplication du parasite dans différents organes . Une infection maternelle suivie de passage transplacentaire dans les premières semaines peut causer une dissémination parasitaire dans tous les organes et entraîner la mort du fœtus. Une infection maternelle survenue entre la 10ème et la 16ème semaine conjugue une transmission relativement fréquente et une atteinte fœtale sévère car le fœtus est encore considérée immature.

Quand la femme est à terme, le risque de transmission augmentent pour atteindre environ 80% mais en contrepartie le système immunitaire du fœtus est mature ce qui va limiter les lésions toxoplasmiques : l'enfant est alors né avec une toxoplasmose congénitale bénigne ou totalement infraclinique, mais avec un risque de réactivation de kystes toxoplasmiques durant toute sa vie, en particulier dans la rétine [23].

En pratique, le risque de fœtopathie patente et de lésions cérébrales, est exceptionnel pour les infections survenant après la 26eme semaine. Des formes disséminées avec atteinte multiviscérale peuvent rarement survenir suite à une infection tardive. Elles sont dues majoritairement à des souches de toxoplasmes atypiques [59].

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

VI. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE :

1. Manifestations cliniques chez la femme enceinte :

La plupart des femmes enceintes atteintes d'une infection acquise aiguë sont asymptomatiques [60, 61]. Les patientes symptomatiques présentent généralement des symptômes légers et non spécifiques tels que fièvre, frissons, maux de tête, sueurs, myalgie, pharyngite, lymphadénopathie, hépatosplénomégalie et / ou un rash maculopapuleux diffus non prurigineux. L'épisode fébrile dure environ 2-3 jours. La lymphadénopathie est la symptomatologie la plus courante et peut persister plusieurs semaines, elle est généralement bilatérale, symétrique, non tendre et cervicale. Exceptionnellement une lymphadénopathie généralisée peut survenir [62].

Plus rarement des femmes enceintes présenteront des changements visuels dus à la chorioretinite toxoplasmique suite à une infection récemment acquise ou à la réactivation d'une infection chronique [63]. Une récente étude a révélé que 52% des mères qui ont donné naissance à une progéniture infectée par voie congénitale ne se souviennent ni d'avoir eu une maladie infectieuse pendant leur grossesse ni d'être exposées à des facteurs de risque identifiable [61].

2. Manifestations cliniques chez le fœtus :

L'infection à toxoplasmose pendant la grossesse a différents effets sur le fœtus en croissance. On parlera de forme grave si la contamination est précoce ; les formes de pronostic grave peuvent aller de la prématurité à la mort in utéro. Les manifestations cliniques de la toxoplasmose congénitale sont essentiellement neurologiques et oculaires.

La triade de la chorioretinite, de l'hydrocéphalie et des calcifications intra crâniennes sont des traits caractéristiques de la toxoplasmose congénitale. On estime qu'un nourrisson infecté sur six présente au moins deux des manifestations cliniques mentionnés précédemment, impliquant généralement la chorioretinite et les calcifications cérébrales [64].

2.1. Manifestations oculaires :

La chorioretinite est la manifestation oculaire est la plus courante découverte dans la toxoplasmose congénitale qui a une préférence pour le pôle postérieur. Elle est rapportée dans 75 à 80% des cas et est bilatérale dans 85% des cas [65]. La chorioretinite est probablement causée le plus souvent par la réactivation de l'infection et il peut y avoir une perte de la fonction visuelle si la macula est impliquée [66].

L'infection par *T. gondii* entraîne une amplification de l'expression du facteur 1- α inductible par l'hypoxie (HIF1- α) qui aura comme conséquence une augmentation des niveaux de transcription du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) qui à son tour aide à la croissance de nouveau vaisseaux sanguins. L'accumulation de liquide dans l'espace sous-rétinien est le résultat de cicatrices rétiniennes causées par la rupture de la membrane de Bruch due à l'infiltration du système vasculaire provenant de la choroïde. La perte de vision peut résulter d'une hémorragie causée par l'hyperperméabilité des nouveaux vaisseaux sanguins [67]. La chorioretinite survient principalement à la suite d'une transmission intra utérine alors que les patients sont généralement asymptomatiques jusqu'à plus tard dans la vie [68]. Les symptômes incluent scotome, douleur, photophobie, vision floue, et epiphora. La détérioration de la vision centrale se produit avec l'atteinte de la macula, cependant, la vision peut

s'améliorer une fois que l'inflammation disparaît. Les rechutes de chorioretinite sont fréquentes mais rarement associées à des signes ou symptômes systémiques [69].

Le strabisme est un problème visuel due à un défaut d'alignement des yeux causé par des erreurs de focalisation et/ou un déséquilibre des muscles oculaires ce qui les fait pointer dans des directions différentes , les enfants ayant des troubles du cerveau comme l'hydrocéphalie développent généralement un strabisme [70] . D'autres manifestations oculaires telles que la cataracte juvénile, micro- macrophtalmie et strabisme ont été rapportées en dehors de la chorioretinite focale récurrente [67].

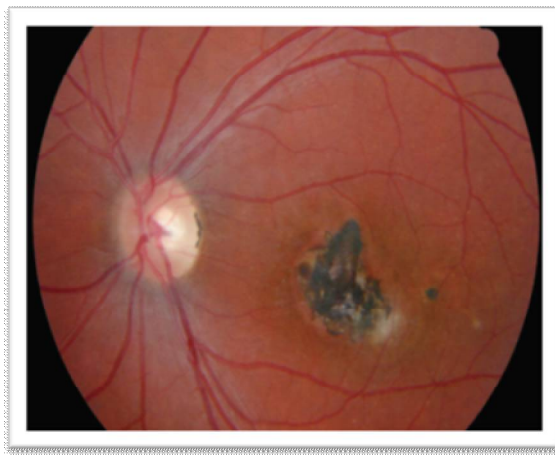


Figure 4: Foyer actif de chorioretinite toxoplasmique présumée situé en temporal inférieur d'un foyer cicatriciel maculaire [71]

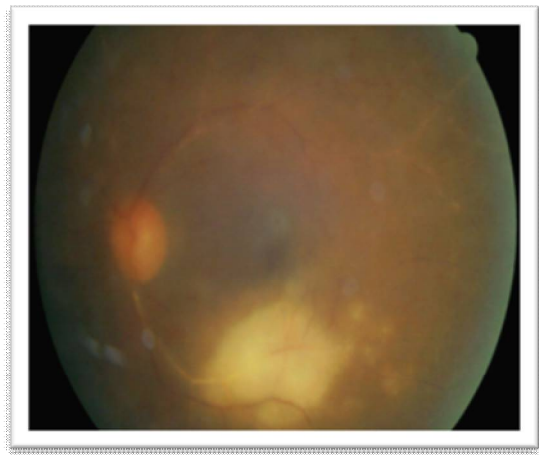


Figure 5: Chorioretinite toxoplasmique du pôle postérieur avec présence de vascularites à proximité et à distance du foyer actif [71]

2.2. Les manifestations neurologiques :

▪ Les modifications du volume du crâne :

L'hydrocéphalie 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, elle est due à l'obstruction de l'aqueduc de Sylvius par les granulomes toxoplasmiques elle se présente par une dilatation ventriculaire uni ou bilatérale.

Cliniquement on observe un bombement des fontanelles, une augmentation du périmètre crânien qui dès la naissance est supérieur à la normale mais surtout augmente ultérieurement plus rapide que la normale. La microcéphalie quant à elle reste beaucoup plus rare [23 ,72-77].



Figure 6: Toxoplasmose congénitale : enfant avec hydrocéphalie, microphthalmie [23]

▪ Les calcifications intracérébrales :

Très fréquente, parfois nodulaires, isolées ou groupées en amas. Elles siègent dans n'importe quelle région de l'encéphale. En radiologie, elles ont l'aspect en "coups d'ongles", de plusieurs millimètres de long. [23,72-77]

- Des crises convulsives et d'autres signes neurologiques :

Environ 75% enfants développeront des convulsions généralisées ou localisées, avec parfois des troubles du tonus, soit une hypertonie, soit au contraire une hypotonie pouvant donner un aspect clinique dit en « poupée de chiffon ». On peut noter également des troubles végétatifs, un retard psychomoteur, rarement des paralysies. Les altérations du liquide céphalo-rachidien sont inconstantes.

D'autres formes cliniques sont possibles :

2.3. Les formes viscérales :

Si la contamination est plus tardive elle se manifestera par un ictère néonatal avec hépato splénomégalie et hémorragies muqueuses, soit par une atteinte digestive aigue à type d'œsophagite ou de colite ulcéro-hémorragique. Le pronostic de ces formes est souvent grave.



Figure 7: Toxoplasmose congénitale : nouveau-né avec hépatosplénomégalie [23]

2.4. La toxoplasmose tardive :

L'infection fœtale dans ce cas a lieu après le 6ème mois, le nouveau-né se trouve en phase de dissémination parasitaire. Il en résulte une symptomatologie polyviscérale extra-neurale.

La forme la plus fréquente est la toxoplasmose congénitale infraclinique où l'enfant apparaît complètement normal à la naissance ; il est pourtant porteur de kystes dans le névraxe ou dans la rétine, la maladie est alors susceptible d'évoluer secondairement. Ainsi plus de 80% des nouveau-nés sont asymptomatiques, d'autant plus que la contamination est proche du terme de la grossesse. En absence de traitement, ces enfants peuvent présenter des réactivations le plus souvent au niveau oculaire durant les premières années, en effet plus de 40% des enfants présenteront des atteintes oculaires de type chorioretinite avec diminution permanente de l'acuité visuelle, d'où l'intérêt de la mise en évidence d'anticorps anti-toxoplasmiques propres dans le sérum du nouveau née.

Ce dépistage systématique est primordial pour adapter la prise en charge et le traitement afin de prévenir les éventuelles formes retardées (chorioretinite pigmentaire à tendance récidivante).

CONDUITE DE DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE

VII. CONDUITE DE DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE :

1. Diagnostic de la toxoplasmose :

Le diagnostic de la toxoplasmose peut être établi à partir de différentes méthodes biologiques (inoculation d'un prélèvement à des souris), sérologiques (tests d'agglutination, d'immunofluorescence, ELISA ...), histologiques ou moléculaires (PCR).

1.1. Techniques de diagnostic :

1.1.1. Diagnostic direct :

1.1.1.1. Examen direct :

Le diagnostic parasitologique de la toxoplasmose repose sur la mise en évidence du toxoplasme à partir de divers prélèvements par différentes méthodes. Pour le diagnostic d'une toxoplasmose congénitale il est réalisé sur le sang du cordon , le liquide amniotique et le placenta , chez les sujets immunodéprimés il se fait sur le sang périphérique, la moelle osseuse, le LCR, le LBA et la biopsie cérébrale , et sur l'humeur aqueuse dans le diagnostic d'une chorioretinite [78]. La recherche de tachyzoïtes ou de kystes sur frottis ou apposition est possible après coloration au May Grunwald Giemsa (MGG), immunofluorescence ou immunocytochimie mais la détection des parasites est difficile s'ils sont peu nombreux.

1.1.1.2. Inoculation à l'animal :

Cette technique demeure aujourd'hui encore une technique de référence pour isoler les toxoplasmes viables. Elle ne peut pas être réalisée que par des laboratoires agréés. Elle est basée sur la recherche des anticorps sur le sang de

l'animal 3 à 4 semaines après l'inoculation des produits pathologiques, les sérologies positives seront confirmées par la présence de kystes dans leur cerveau. Même si l'inoculation à la souris fournit des résultats tardifs et ne peut être réalisée que dans de laboratoires agréés, elle conserve pour autant des avantages majeurs tels qu'une bonne sensibilité, une spécificité de 100%, une confirmation objective des résultats de la biologie moléculaire, voire une complémentarité des résultats de la PCR [79,80].

1.1.1.3. Culture cellulaire :

La recherche du toxoplasme se pratique également sur culture cellulaire, technique permettant la détection rapide du parasite après 3 ou 5 jours de culture sur des cellules fibroblastiques (type MRC5). La croissance du parasite est visualisée par révélation immunoenzymatique ou immunofluorescence. La sensibilité du test reste inférieure à celle de l'inoculation à la souris et à celle de la PCR. Cette technique est actuellement abandonnée au profit des techniques de biologie moléculaire [81].

1.1.1.4. Techniques de biologie moléculaire :

La PCR et la possibilité de l'appliquer sur divers prélèvement(sang, liquide amniotique, LCR, AML, humeur aqueuse, etc.), a permis des progrès importants dans le diagnostic de la toxoplasmose. Des progrès considérables en matière de diagnostic de la toxoplasmose ont été faits avec la PCR et son application dans divers prélèvements (sang, liquide amniotique, LCR, LBA, humeur aqueuse, etc.). L'amplification des gènes (gène B1, B30, TGRE1, ou SAG1) permet d'obtenir à partir d'un fragment d'ADN des milliers de copies identiques à ce fragment. Un choix consensuel s'est établi pour le gène B1 pour sa spécificité et sa répétition au niveau du génome de *Toxoplasma gondii* [82].

Les applications de la PCR pour le diagnostic de la toxoplasmose concernent principalement le diagnostic anténatal [83,84] et le diagnostic de toxoplasmose chez les patients immunodéprimés [85-89]. En revanche, elle n'a pas d'indication dans le cadre de la toxoplasmose chez le patient immunocompétent, sauf dans de rares exceptions.[78]

1.1.2. Diagnostic sérologique :

La sérologie représente la base du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose. La mise en évidence des anticorps spécifiques IgG, IgM et IgA permet non seulement de confirmer l'infection mais également de la dater et d'orienter la thérapeutique ou de proposer des mesures prophylactiques. Ces tests varient essentiellement en fonction de la nature de l'antigène utilisé (parasite entier ou antigènes figurés, extraits antigéniques purifiés ou antigènes solubles) pour la mise en évidence des anticorps.

Les techniques sérologiques font appel à deux types d'antigènes :

- Les antigènes figurés qui représentent le toxoplasme entier, vivant ou tué, dans ce cas la membrane du tachyzoïte intacte sert d'Ag.
- Les antigènes solubles ou extraits antigéniques qui contiennent soit la totalité des constituants du toxoplasme soit un seul constituant. Ils sont obtenus par des traitements physico-chimiques des parasites (broyage, congélation, décongélation, ultrasonication et lyse osmotique des parasites). [90]

1.1.2.1. Technique utilisant un antigène soluble :

Ce sont les techniques plus employées en routine pour la recherche et le titrage des anticorps IgG et IgM.

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

▪ELISA indirect

Elle est utilisée pour le dosage des IgG et pour la détection des IgM. Les Ac anti-toxoplasmiques contenus dans le sérum à tester sont révélés par un sérum contenant des anti-globulines humaines marquées par une enzyme (peroxydase).

Dans un 1er temps : le sérum à étudier est incubé directement avec l'Ag fixé sur un support solide en polystyrène. S'il y a des Ac, il y aura formation d'un immun complexe Ag-Ac qui adhère au support.

Dans un 2ème temps, on révèle le complexe par une anti-globuline marquée par la peroxydase. L'addition d'un substrat en présence d'eau oxygénée, donne un dérivé coloré dont la densité optique DO , est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre. Le titre des anticorps est proportionnel à la DO.

Les techniques ELISA ont une bonne sensibilité et spécificité, elles sont reproductibles et leur grand avantage est qu'elles sont automatisables . Elles permettent de révéler les différentes classes d'immunoglobuline, mais elles nécessitent un matériel spécialement adapté et une rigueur dans l'exécution.

▪ELISA inverse :

Cette technique a été proposée par Schaefer et al en 1989[91] , elle nécessite dans un premier temps une immuno-capture de l'isotype à étudier. La sensibilisation du support est faite par un anticorps monoclonal ou polyclonal anti-IgM ou anti-IgA. Ensuite, on ajoute le sérum et les Ac spécifiques sont fixés sur le support sensibilisé. L'Ag toxoplasmique est alors ajouté à une enzyme (ELISA Réverse) ou couplé à un Ac marqué à une enzyme (ELISA double sandwich). La réaction immunologique est révélée par l'ajout du substrat

chromogène de l'enzyme et s'exprime par une réaction colorée dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'Ac spécifiques fixés à la cupule. Les résultats sont exprimés en index de fixation, ce qui fait de l'ELISA Reverse, une technique semi quantitative. Cependant, il conserve l'avantage d'éviter les interférences des IgG par compétition et du facteur rhumatoïde.

✓ **Hémagglutination passive HAP (indirecte) :**

Proposée par Jacob en 1957[92], la réaction est basée sur l'agglutination d'hématies de mouton sensibilisées par l'antigène toxoplasmique en présence de dilutions croissantes de sérum contenant les Ac spécifiques, la présence d'anticorps spécifiques se traduit par la formation d'un voile d'hémagglutination. L'emploi du 2 Mercapto-éthanol (2 ME) supprime le pouvoir agglutinant des IgM et il ne reste plus que les IgG pour réagir sur l'Ag, donc le 2 ME permet la recherche simultanée des IgG et des IgM. Une différence du titre supérieur à 2 dilutions avant et après traitement au 2 ME indique la possibilité de la présence des IgM. Si le titre n'est pas modifié par le 2 ME, tous les Ac sont des IgG.

Cette réaction est très influencée par les Ac naturels non spécifiques, responsables de réactions faussement positives, elle doit être toujours associée à une autre technique [93].

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

Basée sur le même principe que l'hémagglutination passive, on remplace ici les hématies par des particules de latex sensibilisées. Cette technique est réalisée sur une plaque de verre et la lecture se fait quelques minutes plus tard à l'œil nu. C'est une technique utilisée seulement pour le dépistage rapide qui doit être toujours couplée à une méthode quantitative pour les IgG [93].

1.1.2.2. Les techniques utilisant des antigènes figurés :

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

Cette technique est basée sur la lyse des toxoplasmes vivants obtenus à partir du liquide péritonéal de souris infectées par les Ac en présence de complément humain frais . Lorsque 50% des *Toxoplasma gondii* sont morts, la réaction a été considérée comme positive. Selon Sabin et Feldman, ce clivage dépend de la perte d'affinité du colorant pour le bleu de méthylène ou en cas de perte de la réfringence en contraste de phase selon Desmonts [94]. La grande limite de cette technique reste la difficulté d'entretien d'une souche de toxoplasme sur souris blanche ou par culture cellulaire, elle ne permet également pas de titrer séparément les IgG et les IgM .

Longtemps considérée comme référence , cet est lourd et couteux n'est plus pratiqué qu'au niveau des laboratoires très spécialisés

✓ Immuno Fluorescence Indirecte (IFI):

C'est un test classique utilisant des toxoplasmes formolés fixés sur une lame. En fonction de l'anti-immunoglobuline marquée utilisée il permet d'identifier plusieurs isotypes d'Ac . c'est un test simple à réaliser mais nécessite un observateur entraîné.

✓ Reaction d'agglutination :

▪ Réaction ISAGA (Immuno-Sorbent Agglutination Assay) :

Réaction initialement proposée par Desmont en 1981, elle repose sur le principe d'immunocapture des anticorps en utilisant des toxoplasmes formolés. Elle permet la mise en évidence des anticorps IgM, IgA, IgE [95].

La recherche des IgM spécifiques est faite en deux étapes :

- La première correspond à l'immunocapture des IgM du sérum par une antiglobuline antichaine humaine fixée sur un support. Les IgM capturés sont alors séparés des autres composants du sérum donc des IgG.

- Dans la 2ème étape, la suspension antigénique du toxoplasme formolé est rajoutée, se produit alors une réaction antigènes/anticorps. La formation d'un voile le long de la paroi des cupules traduit l'agglutination des toxoplasmes, la réaction est alors dite positive. Cette réaction est réalisée sur trois cupules dans lesquelles on ajoute, respectivement, trois concentrations croissantes de l'antigène et un score de 0 à 4 est affecté à chaque cupule. Le résultat s'exprime en score de 0 à 12 dont une valeur comprise entre 0 et 5 est négative, entre 6 et 8 est douteuse et une valeur entre 9 et 12 confirme la positivité. Une procédure et une interprétation des scores comparables sont utilisées pour le titrage des IgA, l'interprétation du score est identique pour les IgA.

De réalisation simple, l'ISAGA est actuellement la méthode la plus sensible pour détecter les anticorps IgM. C'est une méthode qui évite les phénomènes de compétition entre les IgG et les IgM spécifiques, ainsi que les interférences dues au facteur rhumatoïde et aux anticorps antinucléaires [96].

o Agglutination directe :

Décrite par Fulton en 1959, elle consiste en un titrage en parallèle sur un sérum avant et après traitement par le 2 mercaptoéthanol. L'emploi du 2ME supprime le pouvoir agglutinant des IgM et seules les IgG agissent avec l'antigène. Une différence d'au moins deux titres entre l'agglutination du sérum avant et après traitement par le 2ME est nécessaire pour conclure à une présence des IgM spécifiques [97].

o Agglutination sensibilisée :

C'est une réaction a été rapportée par Desmonts et Remington en 1980. Elle utilise des Ag trypsinisés et formolés, incubés avec des sérums systématiquement traités par le 2ME [98]. Cette agglutination ne mettra en évidence que les IgG. Le seuil de spécificité est à 4 UI/ml. Cette technique est commercialisée par BioMérieux sous le nom de Toxoscreen®.

Cette technique est proposée comme méthode de base pour la recherche des IgG lors des examens de dépistage du fait de sa sensibilité sa spécificité et sa simplicité.

1.1.2.3. Les techniques complémentaires

✓ **Mesure de l'avidité des IgG :**

En 1993, Lecolier introduit une technique de mesure de l'avidité basée sur la comparaison de la densité optique obtenue avec et sans agent dissociant pour une dilution unique de sérum. Cette technique est adaptée à la mesure de l'avidité des anticorps anti-Toxoplasma gondii [99]. Dans cette technique, l'ajout d'un substrat couplé à une enzyme permet de révéler la liaison . L'indice d'avidité est fourni par le rapport entre les densités optiques du sérum traité à l'urée et le sérum non traité.

L'indice d'avidité (%) IA est égal à la densité optique DO avec l'agent dissociant /DO sans agent dissociant x 100. Selon le fabricant, un indice d'avidité supérieur à 0,5 indiquerait que l'infection date de plus de quatre mois. Un indice inférieur à 0,4 signifierait une infection de moins de quatre mois avec une zone grise entre 0,4 et 0,5.

✓ **ELIFA (Enzyme Linked Immuno-Filtration Assay) :**

Elle a été décrite par Pinon en 1982 [100] C'est une technique importante dans non seulement le diagnostic mais également le suivi de la toxoplasmose congénitale, Si le nombre d'arcs de précipitation entre la mère et le nouveau-né est le même, plusieurs sérums sur le même support peuvent être comparés de manière optimale, ce qui signifie que les anticorps trouvés chez le nouveau-né sont d'origine maternelle par contre si l'on trouve des arcs supplémentaires chez le nouveau-né, cela témoigne d'une néosynthèse et donc le profil est en faveur d'une toxoplasmose congénitale. C'est une technique sensible et spécifique, elle peut détecter plusieurs systèmes précipitants, mais elle est longue et onéreuse et ne peut pas être utilisée en routine.

✓ **Calcul de la charge immunitaire :**

Cette méthode permet de comparer la production d'IgG spécifique antitoxoplasmique dans des milieux contenant des quantités d'immunoglobuline extrêmement différentes. Il est calculé sur la base du rapport des IgG anti-toxoplasmes (UI / ml) sur IgG totales (μg / ml) dans chaque milieu. Si le rapport dans un milieu est 3 fois celui de l'autre milieu on estime une synthèse locale d'anticorps. Cette méthode est utilisée principalement dans la comparaison d'un LCR ou humeur aqueuse avec le sérum correspondant, sérum du nouveau-né avec celui de la mère à l'accouchement ; ou dans les prélèvements mensuels d'un enfant suspect de toxoplasmose congénitale. Le calcul du coefficient de Desmonts est utile dans le diagnostic de la toxoplasmose oculaire. Il permet la comparaison des charges immunitaires sérum /humeur aqueuse. Ce coefficient est le rapport CI humeur aqueuse sur CI sérum.

$$C = \frac{\frac{\text{anticorps antitoxoplasmiques dans l'humeur aqueuse}}{\text{Immunoglobulines totales dans l'humeur aqueuse}}}{\frac{\text{anticorps antitoxoplasmiques sériques}}{\text{Immunoglobulines totales sériques}}}$$

✓ Western blot :

C'est une technique qui a été introduite dans le diagnostic par Towbin en 1979 [101], elle représente une méthode analytique extrêmement performante qui permet de séparer les fractions les plus spécifiques de la mosaïque antigénique. Le Western Blot est une technique complémentaire utilisée chez le nouveau-né et sa mère dans le cadre du diagnostic d'une toxoplasmose congénitale. Elle permet de visualiser et de comparer les profils d'anticorps IgG, IgM et IgA chez la mère et son enfant. Lorsque que l'enfant est infecté, le Western Blot permet de mettre en évidence des anticorps néo-synthétisés chez le nouveau-né [102,103].

Cette technique comporte plusieurs étapes, en premier lieu ; la migration électrophorétique d'un antigène de *toxoplasma gondii* puis l'électrotransfert sur membrane de nitrocellulose, ensuite l'incubation des bandes de nitrocellulose avec les sérums à étudier, vient par la suite la révélation immunoenzymatique des anticorps spécifiques et finalement l'analyse des profils d'anticorps.

C'est une technique longue et onéreuse, limitée à quelques laboratoires spécialisés. Son application en diagnostic de routine est limitée par la qualité et la reproductibilité des préparations antigéniques, de l'électrophorèse et du transfert sur membrane.

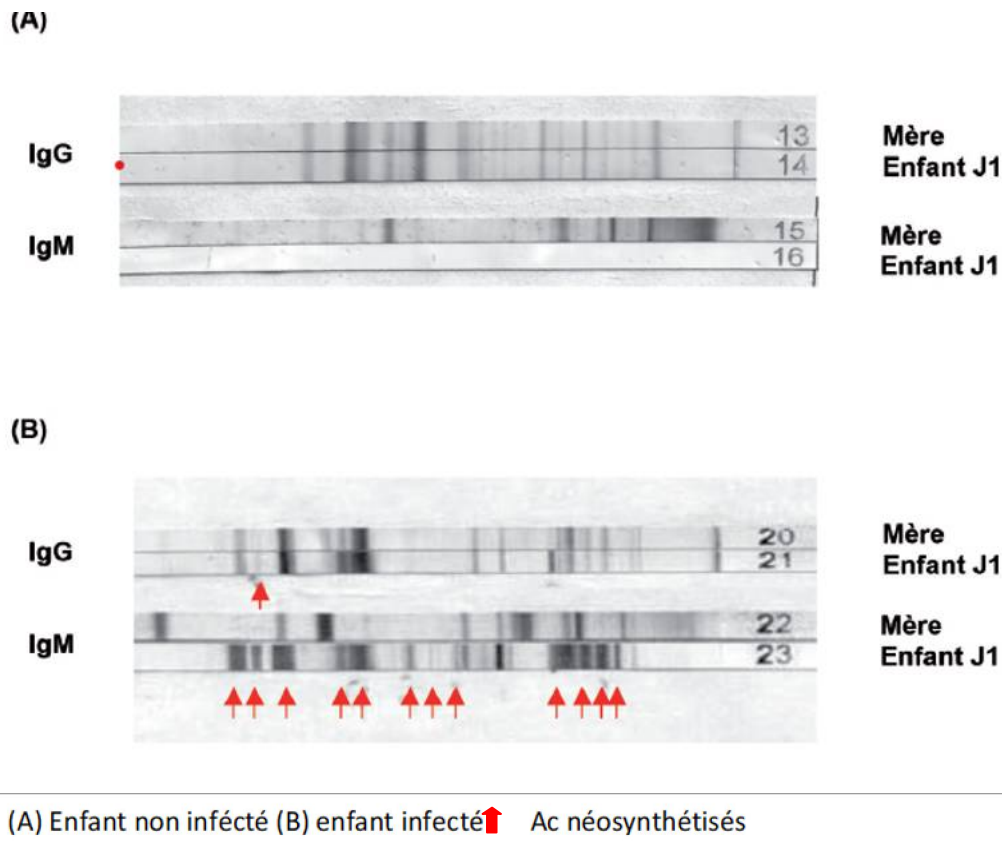


Figure 8: Profils immunologiques comparés IgG et IgM mère/enfant par western blot [104]

1.2. Sérologie de la toxoplasmose au cours de la grossesse :

Il faut avant tout connaître le statut immunitaire des femmes enceintes vis-à-vis de la toxoplasmose par un examen sérologique réalisé dans le cadre de la déclaration de grossesse.

1.2.1. Méthode de détection :

La détection des IgG et les IgM est indispensable pour déterminer le statut immunitaire des femmes enceintes ;

- Pour les IgG, les méthodes de référence (dye-test, immunofluorescence indirecte) sont réservées à des laboratoires spécialisés. La majorité des laboratoires d'analyses médicales se basent sur les réactions

immunoenzymatiques (ELISA). D'autres techniques de confirmation doivent être employées (par exemple l'hémagglutination ou l'agglutination sensibilisée) si le taux d'IgG. En cas de réponse équivoque, il est recommandé de confirmer les résultats avec un western blot adapté permettant de détecter la présence d'antigènes spécifiques (bandes spécifiques correspondant à des antigènes de *T. gondii* identifiés, dont la protéine p30). Leur présence témoigne de l'immunité constituée contre le parasite.

- Le dépistage des IgM se fait par des méthodes ELISA. Si résultat douteux la confirmation se fait habituellement par immunocapture ISAGA les résultats sont exprimés sous forme d'index. [105,106]

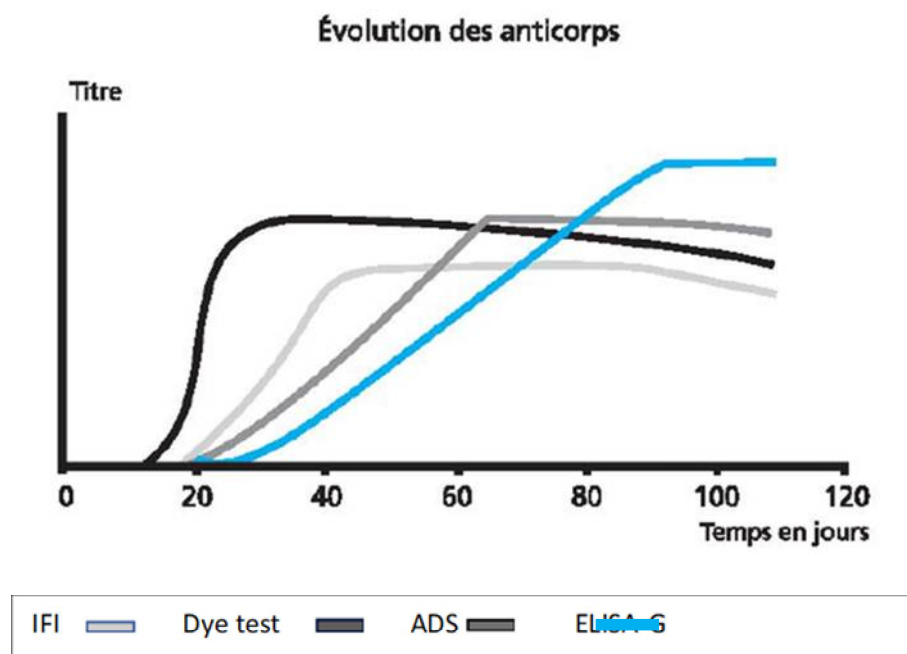


Figure 9: Evolution des anticorps [19]

1.2.2. Interprétation des résultats :

Chez la femme enceinte, 4 principales situations sont à envisager :

- En l'absence d'IgG et d'IgM, la femme est considérée non immunisée, une surveillance sérologique mensuelle est instaurée, des conseils hygiéno-diététiques doivent être donnés.
- Si sérologie positive pour les IgG sans IgM pendant le 1er trimestre ; il s'agit le plus souvent d'une infection antérieure à la grossesse. Ce résultat doit être confirmé soit par un résultat antérieur (document attestant de la positivité) soit par une 2ème sérologie réalisée 3 à 4 semaines plus tard dans un même laboratoire. On peut conclure qu'il n'y a pas de risque de transmission au fœtus sauf dans de très rares cas (comme l'immunosuppression)
- En présence d'IgM sans IgG, une infection récente peut être suspectée. La sérologie doit être vérifiée après deux à trois semaines pour confirmer la séroconversion par l'apparition d'IgG sur le sérum ultérieur avec en général, une augmentation du titre des IgM. La présence d'IgM seule ne suffit pas pour qualifier une infection récente, les IgM pouvant être non spécifiques ou naturelles et apparaître spontanément en dehors de toute infection.
- En présence d'IgG et d'IgM, il est important de dater l'infection pour estimer le risque de transmission maternofoetale. La détermination de l'index d'avidité s'avère très utile, notamment en présence d'IgM et d'IgG à un titre élevé. En général, on peut exclure un risque fœtal si l'infection a été contractée plus de 4 à 5 semaines avant conception, en dehors de tout syndrome dysimmunitaire ou de prise de traitement immunosuppresseur, où la période à risque peut aller jusqu'à 2 mois avant conception[51]

Les IgA ont été proposées pour dater l'infection toxoplasmique vue leurs persistances plus courtes que celle des IgM, leur principale indication reste le diagnostic de l'infection congénitale chez le nouveau-né et les réactivations toxoplasmiques chez l'immunodéprimé[107].

Quant aux IgE, leur synthèse est fugace et inconstante en cas de primo-infection mais elles sont un facteur de mauvais pronostic chez le nouveau-né et l'immunodéprimé [108].

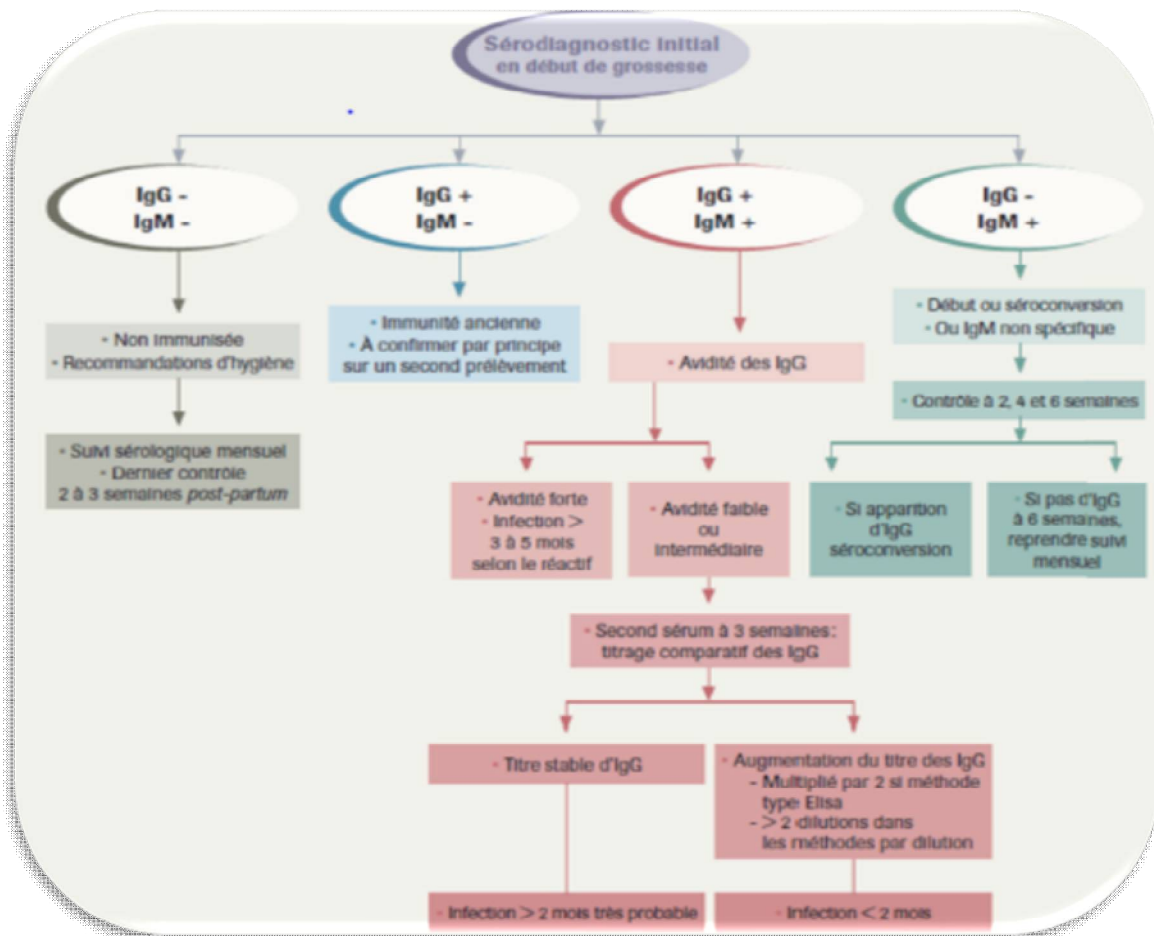


Figure 10: Résumé de l'interprétation des profils sérologiques et de la conduite à tenir de la toxoplasmose [104]

1.3. Dépistage de la toxoplasmose congénital :

Une fois le diagnostic de l'infection aiguë est établi chez la femme enceinte, il reste à dépister l'infection fœtale car la prise en charge thérapeutique en dépend.

1.3.1. Diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal (DPN) conduit à déterminer si le fœtus est contaminé in utero afin d'instaurer un traitement précoce visant à diminuer les séquelles de la toxoplasmose congénitale. Il repose sur :

1.3.1.1. Aspects échographiques :

Un suivi échographique mensuel est instauré jusqu'à l'accouchement à la recherche de signes évocateurs de toxoplasmose congénitale (dilatation ventriculaire, microcéphalie, hépatomégalie, épaissement placentaire, etc) et pour estimer la gravité des lésions ; une IRM peut être adjointe en cas de doute sur des lésions [109] .

La découverte échographique la plus courante dans la toxoplasmose fœtale est les calcifications intracrâniennes et la dilatation ventriculaire. Une étude de cohorte européenne a révélé que l'incidence était de 6% [110]. La dilatation ventriculaire est généralement bilatérale et rapidement progressive.

▪Dilatation ventriculaire :

Le diagnostic prénatal échographique de ventriculomégalie repose principalement sur la mesure de la largeur du carrefour ventriculaire (normalement < 10mm). Dans les cas graves, le ventricule latéral occupe tout l'hémisphère cérébral, ce qui peut progressivement comprimer le cortex cérébral environnant et produire un tableau d'hydrocéphalie majeure.

- Calcifications intracrâniennes :

Leur détection échographique est difficile. Elles peuvent être périphériques, correspondant plutôt à une contamination tardive, ou centrales correspondant à une contamination précoce. Elles se traduisent par des zones hyperéchogènes le plus souvent périventriculaires parfois intra-parenchymateuses , discontinues ou diffuses soulignant les contours ventriculaires, s'accompagnant quelquefois d'un cône d'ombre postérieur.

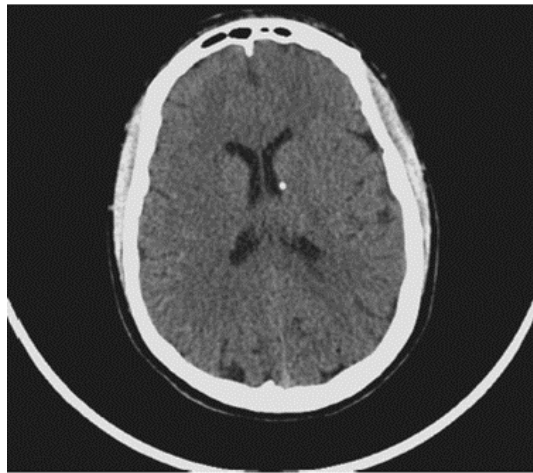


Figure 11: Calcification paraventriculaire en tomodensitométrie.[108]

- Hépatomégalie :

Pratiquement toujours constante anatomiquement, elle témoigne d'une hépatite toxoplasmique. A l'échographie elle se traduit par une augmentation de la circonférence abdominale fœtale, mais elle est le plus souvent méconnue en période anténatale.

▪ Ascite :

Le diagnostic est posé devant la visualisation de liquide autour de la rate, du foie, de la portion intra-abdominale de la veine ombilicale, et du ligament falciforme où elle est mesurée.

▪ Placentite :

Elle se traduit à l'échographie par une augmentation de l'épaisseur du placenta (normale: 3 cm jusqu'à 20 SA, et 4 à 5 cm jusqu'à 40 SA) mais qui néanmoins garde une échogénicité normale et homogène .

Tableau IV: Signes échographiques évocateurs d'atteinte fœtale[111].

<u>Système nerveux central</u>	-microcéphalie -dilatation ventriculaire +/- hydrocéphalie Calcifications intracérébrales Atrophie cérébrale
<u>Placenta</u>	Placenta épais Calcifications
<u>Autre</u>	Calcifications hépatiques Ascites Epanchement péricardique Epanchement pleural Intestin hyper échogène Hépatomégalie

Il faut noter que les résultats échographiques ne sont pas spécifiques et peuvent être observés dans d'autres infections congénitales ou génétiques maladies. Par conséquent, ces résultats doivent être suivis d'examens de laboratoire pour confirmer le diagnostic de toxoplasmose.

1.3.1.2. 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.

L'amniocentèse permet la mise en évidence du parasite dans le liquide amniotique. Elle est préconisée lors d'une séroconversion chez une femme en cours de grossesse, le plus souvent lorsque l'infection maternelle survient après 6 SA et avant 36 SA. Elle doit être réalisée après 16- 18 semaines de grossesse, et au moins quatre semaines après la date de contamination maternelle (délai minimum théorique de transmission du parasite de la mère au fœtus), pour diminuer le risque de résultats faussement négatifs dus à une amniocentèse trop précoce. Le risque de perte fœtale au cours de l'amniocentèse est inférieur à 0,5%.

Sur ce prélèvement il est recommandé d'effectuer la recherche d'ADN toxoplasmique par PCR avec un délai de réponse de 2 à 3 jours [112-114] et d'y associer systématiquement l'examen de référence qui est l'inoculation à la souris (délai 4-6 semaines) confirmant ainsi le résultat de la PCR. L'association des 2 techniques permet d'obtenir une sensibilité de l'ordre de 80% et d'isoler la souche de toxoplasme [115].

L'existence de faux négatifs ; qui est le plus souvent liés à la transmission tardive du toxoplasme de la mère à l'enfant , justifie la surveillance de tout enfant à risque lorsque la contamination a lieu en fin de grossesse, certaines équipes préfèrent déclencher l'accouchement pour effectuer un diagnostic néonatal précoce. [116]

1.3.2. Diagnostic néonatal :

Le dépistage post-partum du nouveau-né est un complément au diagnostic prénatal; il est indispensable lorsque le diagnostic prénatal n'a pas été réalisé et va aller chercher des signes biologiques ou cliniques confirmant ou non l'atteinte du nouveau-né.

1.3.2.1 Bilan clinique et imagerie :

A la naissance, il faut effectuer un examen clinique et neurologique complet. Une échographie transfontanellaire doit être réalisée pour détecter d'éventuelles calcifications passées inaperçues à l'échographie anténatale. Elle peut être complétée en cas d'anomalie, par un scanner cérébral, voire une IRM, pour préciser l'atteinte. Un fond d'œil est systématiquement effectué au 2ème ou 3ème jour de vie, à la recherche des lésions de chorioretinite, qu'il s'agisse d'une toxoplasmose congénitale certaine ou d'une séroconversion maternelle en cours de grossesse sans preuve de l'infection de l'enfant.

En l'absence de signe biologique d'infection, le suivi ophtalmologique est optionnel si le suivi sérologique est bien conduit. Par contre, en cas d'infection prouvée, le fond d'œil sera répété deux à trois fois la première année, puis généralement deux fois par an pendant la petite enfance, pour ensuite passer à un fond d'œil par an, au moins jusqu'à l'adolescence [117].

1.3.2.2. Examen sérologique :

La sérologie au cordon est un prélèvement facile à réaliser et en quantité illimitée, il représente un élément essentiel permettant la détection d'IgG, d'IgM et d'IgA anti-toxoplasmiques. Les anticorps de classe IgA et IgM, qui ne traversent pas la barrière placentaire, sont des marqueurs d'infection foetale. Cependant, leur présence dans le sang du cordon peut être signe d'une contamination avec du sérum maternel lors de l'accouchement. La sensibilité de chaque classe est d'environ 65 % pour les IgA [118] ; et de 45 et 70 % pour les IgM selon les études, et l'association des deux isotypes augmente la sensibilité diagnostique à la naissance. La présence d'IgM ou d'IgA sur sang de cordon doit être contrôlée entre J3 et J10 avant de débiter un traitement. Le western-

blot (WB) comparatif mère-bébé compare les anticorps IgG et IgM révélés sous forme de profils de bandes, après incubation des sérums respectifs avec des antigènes parasitaires totaux séparés sur des bandelettes de nitrocellulose. Comme les IgG maternelles sont passivement transférées au fœtus, le simple dosage quantitatif ne permet pas de diagnostiquer l'infection foetale, les IgG d'origine maternelle pouvant masquer une faible synthèse d'IgG par le nouveau-né infecté. Le WB comparatif permet une analyse qualitative des IgG ou des IgM spécifiques, présentes dans les sérums de la mère et du nouveau-né, par comparaison de leurs spécificités antigéniques, qui peuvent être différentes. Ce test a montré une sensibilité d'environ 50 et 80 %, pour la détection d'IgG spécifiques à la naissance et dans les trois premiers mois de vie respectivement, et augmente légèrement quand on y associe la détection d'IgM [118]. La lecture des profils de bandes est parfois délicate : lors de profils mère-enfant similaires, des bandes plus intenses chez le nouveau-né que chez la mère peuvent être observées chez des enfants non infectés. Le WB permet de confirmer facilement la contamination du sang de cordon avec du sang maternel, en révélant des profils d'IgM identiques [117].

1.3.2.3. PCR sur placenta ou liquide amniotique ou sang :

Comme pour le diagnostic prénatal, la détection de parasites dans le placenta s'appuie sur la recherche d'ADN par PCR. Les études rétrospectives montrent que l'examen du placenta a une sensibilité de 25 à 79 % et une spécificité de 90 à 100 % [41], selon les techniques utilisées. La valeur prédictive positive VPP d'une PCR positive est élevée, de l'ordre de 90 % [118-120], sa spécificité diagnostique n'atteint pas les 100 %, de ce fait il reste délicat de débiter un traitement du nouveau née sur ce seul argument, mais il doit

inciter à une surveillance accrue [119,120] . Au total, le placenta peut contribuer au diagnostic précoce dans des situations où le dépistage prénatal n'a pas été effectué ou était négatif.

Pour le cas de la PCR sur liquide amniotique, cette méthode a montré une sensibilité proche de 70 % pour des patients n'ayant pas bénéficié du diagnostic prénatal [121,122]. Cette performance similaire à celle obtenue sur placenta, si elle était confirmée sur de plus larges effectifs, pourrait conduire à remplacer l'examen du placenta par celui du liquide amniotique.

On ce qui concerne la PCR sur sang de cordon ou sang veineux de l'enfant est très spécifique, mais a cependant une faible sensibilité.

Au total, les résultats combinés de ces examens permettent de diagnostiquer l'infection dès la naissance chez environ deux tiers des nouveau-nés et 90% à 2 mois de vie.

1.3.3. Diagnostic postnatal :

Le diagnostic postnatal repose principalement sur la surveillance sérologique du nourrisson et est indispensable chez un enfant à risque de toxoplasmose congénitale avec un DPN et un DNN négatifs ou non faits. Cette surveillance sérologique dure pendant la première année de vie. L'infection congénitale sera confirmée par la persistance des anticorps IgG. Si l'enfant n'est pas atteint, les anticorps IgG transmis par la mère seront éliminés et la sérologie deviendra négative avant 12 mois.

Afin d'éliminer complètement l'atteinte congénitale on va chercher 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 1 an, confirmée sur deux sérums consécutifs avec une méthode de sensibilité et spécificité suffisantes.

La persistance d'une sérologie positive à l'âge de 1 an suffit pour affirmer le diagnostic. Après un an, l'enfant contaminé va devoir subir 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 [104].

TRAITEMENT ET SURVEILLANCE DE LA TOXOPLAMOSE CONGENITALE

VIII. TRAITEMENT ET SURVEILLANCE DE LA TOXOPLAMOSE CONGÉNITALE :

1. Molécules thérapeutiques :

Les médicaments connus actifs font partis de deux grandes familles: les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique et les macrolides. Ces médicaments sont tous actifs que sur les tachyzoïtes mais non aucun effet sur les kystes [123].

1.1. Inhibiteurs de l'acide folique :

▪Sulfamides :

Les sulfamides (sulfadiazine, sulfamethoxazole et sulfadoxine) sont des antiprotozoaires parasitostatiques . Ils agissent en inhibant la synthèse d'acide folique par compétition de la déhydroptéroate synthétase. Ils sont capables de diffuser à travers les tissus, méninges et placenta.

La Sulfadiazine et le Sulfaméthoxazole ont des demi-vies courtes (10-12 heures) et on peut les administrer quotidiennement ; la Sulfadoxine est un sulfamide retard, moins actif que la sulfadiazine mais dont l'administration peut être hebdomadaire. Les sulfamides également diffusent bien dans l'organisme et à travers le placenta

Les sulfamides exposent à des effets secondaires hématologiques tels que l'anémie mégaloblastique, l'agranulocytose, une thrombopénie, ou encore des signes d'intolérance cutanés comme l'urticaire, rash, très rarement syndrome de Lyell ou de Steven-Johnson, exceptionnellement DRESS syndrome [124,125].

D'autres réactions moins rares comme l'agranulocytose , granulopénie, l'anémie aplasique, purpura thrombopénique et hépatite toxique impose une surveillance biologique . Occasionnellement, on observe également une hémolyse chez les porteurs d'un déficit en G6PD[126-128].

▪La pyriméthamine :

Cet antipaludéen de synthèse est considéré comme l'agent le plus actif contre la toxoplasmose. La pyriméthamine est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase DHFR il a une forte activité parasiticide il détruit les tachyzoïtes et ne permet pas la formation des kystes, mais n'a aucune action sur les kystes déjà constitués.

La pyriméthamine a une diffusion méningée, tissulaire et à travers le placenta, en plus elle fonctionne en synergie avec les sulfamides et certains macrolides. Sa demi-vie est longue.

Ses effets secondaires sont surtout digestifs, hématologiques (anémie hémolytique, agranulocytose, thrombopénie) et neurologiques (convulsions, hyperexcitabilité), ces effets apparaissent si prise supérieure à 20 mg/kg [129]. La prévention des désordres hématologiques nécessite l'administration d'acide folinique et une surveillance régulière.

▪Le triméthoprime :

Le triméthoprime composant du cotrimoxazole, est efficace et sans toxicité hématologique importante, mais son activité parasiticide est 10 à 100 fois inférieure à celle de la pyriméthamine [130]. Ses effets indésirables sont des troubles digestifs, des réactions cutanées allergiques.

1.2. Macrolides :

C'est des antibiotiques actifs sur *T.gondii* , ils ont un effet uniquement parasitostatique qui s'observe à fortes doses, aussi bien chez l'adulte que chez le fœtus . Ces concentrations se répartissent d'une façon inégale au niveau des tissus, elle est minime dans le cerveau et l'œil, et majeur dans le foie, le poumon et le placenta permettant ainsi de réduire la transmission transplacentaire du parasite [131].

La spiramycine est le principal macrolide utilisé dans le traitement de la toxoplasmose congénitale. Elle se concentre dans le tissu placentaire où elle atteint un taux cinq fois supérieur à la concentration sanguine [132]. La spiramycine est généralement bien tolérée , ces rares effets indésirables sont digestifs et cutanés , à des doses habituelles sa toxicité est presque nulle et elle n'est pas tératogène [126-128].

Les autres macrolides comme la Roxithromycine, l'Azithromycine ou la Clarithromycine ont des caractéristiques pharmacocinétiques plus favorables : des meilleures concentrations tissulaires, 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. Au plan de la tolérance foeto-maternelle, ces macrolides peuvent être prescrits pendant la grossesse compte tenu de l'expérience de leur utilisation pour d'autres indications [130].

1.3. Les associations :

Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR) essentiellement la pyriméthamine et les sulfamides sont synergiques car ils agissent en cascade sur

la voie de synthèse des folates Leurs associations sont d'une grande efficacité sur *T. gondii*. Elles sont utilisées en priorité pour le traitement et la prophylaxie secondaire des formes graves de toxoplasmose

Trois associations existent :

▪ **pyriméthamine-sulfadiazine :**

Cette association est la mieux étudiée in vitro, in vivo et en clinique, en particulier pour le traitement de la toxoplasmose chez les immunodéprimés. L'activité antiparasitaire est rapide et remarquablement efficace dans les différents organes, notamment le cerveau. En revanche, elle n'est pas efficace sur les formes tardives avec kystes [130].

▪ **pyriméthamine-sulfadoxine :**

Cette association est une alternative possible. Le sulfamide retard a l'intérêt de diminuer le nombre de prises, il peut être pris tous les 10 jours, ce qui favorise son observance. La toxicité de l'association conjugue celle de la pyriméthamine et de la sulfadoxine (toxicité hématologique, réactions allergiques). Cette association est produite sur demande car Fansidar* n'est plus disponible (non commercialisée depuis 2017)

▪ **triméthoprime-sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) :**

Cette association a été peu étudiée chez la femme enceinte dans cette indication, et semble moins efficace expérimentalement que l'association Pyriméthamine-Sulfamide.

1.4. Autres molécules :

L'atovaquone est la seule molécule active sur les tachyzoïtes et les kystes de *T. gondii*, mais son utilisation reste limitée du fait de sa mauvaise biodisponibilité [127]. De nombreuses études visent à étudier l'utilisation de cette molécule seule ou en association avec l'azithromycine [134], mais les données sur sa tolérance restent insuffisantes.

Plusieurs autres molécules, dont certains antibiotiques tels que les Quinolones et les Cyclines, sont actives *in vitro* ou *in vivo* sur *T. gondii*, mais ne sont pas utilisées dans le traitement de la toxoplasmose humaine.

2. Conduite thérapeutique :

2.1. Conduite à tenir prénatale :

Une fois l'infection maternelle est confirmée et tant que l'infection fœtale n'est pas encore retrouvée, un traitement prophylactique doit être mis en place chez la femme et lancer simultanément des examens à la recherche d'une atteinte fœtale.

Le traitement préventif est la spiramycine Rovamycine* à dose de 9 M d'UI / j en 3 prises par voie orale, qui doit être instaurée dès que la séroconversion a été confirmée et poursuivie jusqu'à la fin de la grossesse en l'absence de signes d'atteinte fœtale pour prévenir le passage placentaire du parasite. La spiramycine permet de réduire la contamination fœtale de 60 % [134]. La Spiramycine franchit à peine la barrière placentaire ce qui explique l'absence d'effet tératogène mais qui la rend également inefficace pour le traitement d'une infection fœtale déjà établie.

Plusieurs arguments indirects sont en faveur d'un début le plus précoce possible du traitement par l'association Pyriméthamine-Sulfadiazine, son administration serait responsable d'une diminution du risque de séquelles, en particulier sévères [135-138]

Récemment l'étude TOXOGEST réalisée dans le cadre d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) à l'échelle nationale a permis de comparer le bénéfice d'un traitement par l'association Pyriméthamine-sulfadiazine comparé à un traitement par la spiramycine dans la réduction de la transmission materno-fœtale de *T. gondii*, en plus, l'incidence des anomalies cérébrales était significativement plus faible dans le groupe PS (0/73) que dans le groupe spiramycine (6/70, soit 8,6%) ($p=0,01$). Les anomalies étaient des foyers hyperéchogènes isolés dans 4 cas et des lésions sévères (ayant conduit à une IMG) dans 2 cas.

L'équipe de Kieffer ont également rapporté qu'un traitement prénatal ou néonatal débuté plus de 8 semaines après la séroconversion est un facteur de risque d'une lésion rétinienne avant l'âge de 2 ans ($OR= 2,54$)[139].

En tenant compte de ces résultats, il a été préconisé de commencer le traitement par l'association PS à partir de la 14ème SA au lieu de maintenir le traitement prophylactique par Spiramycine et ne passer à l'association PS que lorsque l'atteinte fœtale est confirmée par amniocentèse/échographie ou lorsque la contamination a eu lieu après la 30ème SA (voir Fig 13). Cette nouvelle option a été également recommandé par un groupe interdisciplinaire de spécialistes en France (groupe « PLM », Paris-Lyon-Marseille) [140]. Notant qu'il n'existe à ce jour aucune recommandation pour la pratique clinique officielle la conduite à tenir générale doit être adaptée localement par chaque Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal CPDPN.

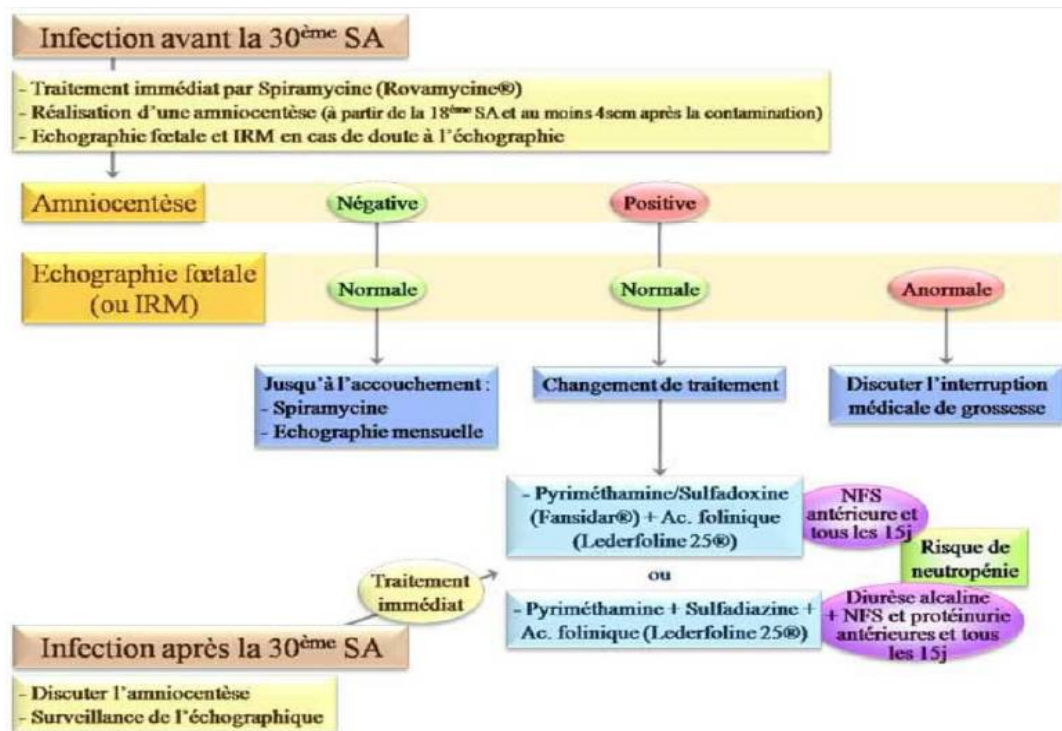


Figure 12: conduite à tenir devant fœtus infecté en fonction du terme [141]

Le nouveau protocole de prise en charge de la femme enceinte proposé en cas de primo-infection toxoplasmique pendant la grossesse est le suivant [130] :

✚ Infection antéconceptionnelle : (dans le mois avant la conception)

Le traitement est non justifié dans ce cas car le risque de transmission materno-fœtal est quasi-nul, en dehors d'immunodépression ou d'une infection très symptomatique (syndrome grippal sévère , adénopathies).

✚ Infection avant la 14 ème semaine d'aménorrhée :

- Un traitement prophylactique initiale par la Spiramycine doit être instauré il est habituellement maintenu sans interruption jusqu'à l'accouchement en l'absence de signe d'atteinte fœtale. A ce stade l'association pyriméthamine-sulfadiazine est tératogène et devrait alors être éviter.

- L'amniocentèse ne doit pas être réalisé à ce stade

✚ Infection entre 14 SA et 32 SA :

Le risque de transmission est de l'ordre de 50% en moyenne, avec en cas d'infection fœtale, un potentiel de formes sévères qui diminuent avec le terme.

- Traitement à débiter sans délai : en l'absence de contre-indication, proposer l'association PS en informant sur le bénéfice/risque estimé et en signalant l'alternative de la spiramycine. On utilise soit la combinaison pyriméthamine-sulfadiazine qui est considérée comme l'association la plus active, soit l'association pyriméthamine-sulfadoxine. La première, du fait de sa demi-vie, impose une prise biquotidienne de sulfadiazine. La seconde peut être prise tous les 10 jours.

- Amniocentèse : noter bien que l'amniocentèse est

- ✓ A réaliser à partir de 18 SA et 4 semaines après la date d'infection maternelle, estimée à mi-temps, entre la dernière sérologie négative et la première positive aiguë pour éviter les résultats faussement négatifs [142] .
- ✓ Va aller chercher la présence de *T.gondii* dans le liquide amniotique par PCR
- ✓ Seulement si la séroconversion est confirmée avec apparition d'IgG spécifiques.
- ✓ Informé la patiente des bénéfices et des risques (taux de fausse couche ou d'accouchement prématuré selon le terme estimé à 0,5%). Tenir compte du risque d'infection fœtale mais aussi de l'angoisse des parents (effet rassurant d'une amniocentèse négative)[143].

- ✓ Il faut noter que l'amniocentèse n'est pas recommandée dans les grossesses avec infection par le virus de l'immunodéficience humaine maternelle VIH due au risque de transmission fœtale du VIH lors de l'examen [144].

Selon le résultat de l'amniocentèse :

▪PCR négative :

On garde l'association Pyriméthamine-sulfadiazine pendant 4 semaines et on passe à la prophylaxie par Spiramycine en raison du risque du passage retardé du parasite chez le fœtus, avec un suivi échographique mensuelles. Même si le risque d'une toxoplasmose congénitale après une amniocentèse négative est faible, un suivi postnatal de l'enfant reste nécessaire.

▪PCR positive :

Association Pyriméthamine-sulfadiazine d'emblée jusqu'à l'accouchement, avec échographie diagnostique toutes les 2 semaines, et suivi de grossesse coordonné par un obstétricien du CPDPN.

-En cas d'anomalies à l'échographie, discussion du pronostic en CPDPN selon les atteintes et leur évolution.

✚ Infection après la 30ème semaine d'aménorrhée :

Le risque d'infection fœtale est élevé > 60%-70.

-Traitement l'association Pyriméthamine-Sulfamide à débiter sans délai en l'absence de contre-indication, à poursuivre jusqu'à l'accouchement.

-La réalisation d'une amniocentèse est recommandée sauf difficulté technique ou refus par la patiente. Sa réalisation permettra une prise en charge

précoce du nouveau-né. En l'absence d'amniocentèse la plupart des diagnostics de toxoplasmose congénitale sont retardés de quelques semaines

- Une surveillance Echographiques mensuelles est nécessaire

- Il n'y a pas de bénéfice à déclencher prématurément l'accouchement.[145]

➤ Les protocoles sont administrés selon les schémas suivants :

Protocole 1 :

- Pyriméthamine (malocide*cp à 50 mg) :

1cp à 50 mg / jour pendant 4 semaines

- Sulfadiazine (adiazine*) cp à 500 mg :

6 cp par jour pendant 4 semaines

- Folate de calcium (lederfoline*) :

2 gellules de 25mg à prendre les 4ème, 12ème et 21ème jour du traitement par Malocide et Adiazine.

Ce schéma est celui recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé OMS . Sa tolérance par la mère est aléatoire, il peut être responsable de nausées, vomissements, atteinte des lignes sanguines, etc. [146]

Protocole 2 :

- Association pyriméthamine et sulfadoxine :

1 comprimé/20kg tous les 10 jours

- acide folinique (Léderfoline*) 25mg:

2 comprimés tous les 7 jours.

L'acide folinique prévient les toxicités hématologiques de pyriméthamine. En raison des effets secondaires graves de le régime médicamenteux, la numération globulaire complète doit être surveillé au cours du traitement [147].

Tableau V: Administration et surveillance des principaux traitements utilisés dans la toxoplasmosse pendant la grossesse [148,149]

Médicament	Posologie	Effets secondaires	Précautions
Protocole 1 : spiramycin			
spiramycine (Rovamycine*)	1 comprimé à 3 millions d'unités matin, midi et soir aux repas	Habituellement bien tolérée Troubles gastrointestinaux Rarement allongement du QT avec arythmie	Rares contre-indications : allergie, syndrome du QT long Eviter en cas de déficit en G6PD (discuter avec centre expert)
Protocole 2 : pyriméthamine + sulfonamide			
pyriméthamine (Malocide*)	1 cp à 50 mg / jour	Toxicité médullaire : leucopénie, thrombopénie, anémie macrocytaire Risque malformatif au 1 ^{er} trimestre	Acide folinique NFS avant la première prise puis tous les 15 jours. En cas de neutropénie (PN < 1500 / mm ³), arrêter le traitement et poursuivre l'acide folinique. Contrôler la NFS 15 jours plus tard, et reprendre le traitement lorsque les PN sont > 1500 / mm ³ En cas de rash ou réaction allergique : arrêt du traitement Eviter au 1 ^{er} Trimestre
Sulfadiazine (Adiazine®)	6 cp à 500 mg / jour en 2 prises	Eruptions cutanées. Rares cas de syndromes de Lyell et Stevens-Johnson Cristallurie	Acide folinique Eviter en cas de déficit en G6PD (discuter avec centre expert) Hyperdiurèse alcaline (au moins 2 litres par 24 heures avec un pH urinaire > 6.5) En cas de rash ou réaction allergique : arrêt du traitement
Acide folinique (Folinoral 25*)	50 mg (2 gélules à 25 mg) par semaine		L'acide folique (Spéciafoline□) n'est pas Efficace

❖ Surveillance :

1) Surveillance clinique :

Des effets secondaires rares mais sévères (Syndrome de Lyell) sont possibles avec les deux types de traitement. Ceux provoqués par l'association Malocide* et Adiazine* seraient moins graves, sans que cela ait été clairement démontré [143].

2) Surveillance biologique :

Contrôle de la NFS : avant la première prise puis 15 jours après (des aplasies médullaires ont été décrites chez les femmes traitées pyriméthamine sans acide folinique ou lorsqu'on utilise l'acide folique au lieu de l'acide folinique [150], 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.

3) Surveillance échographique :

Bimensuelles jusqu'à l'accouchement . En cas d'anomalies échographiques : demander l'avis d'un Centre Pluridisciplinaire. Si les lésions sont sévères (hydrocéphalie), une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être discutée avec les parents. Si la grossesse est poursuivie, continuer le traitement parasiticide [143] .

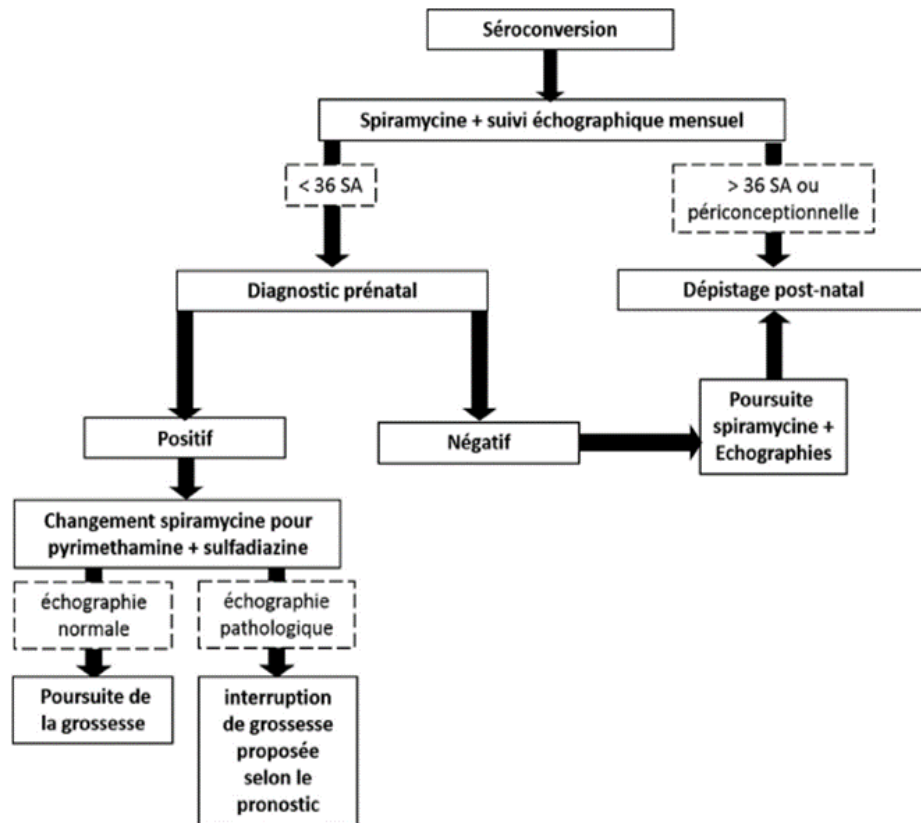


Figure 13: Prise en charge de la femme enceinte avec séroconversion toxoplasmique [108]

2.2. Conduite à tenir chez le nouveau-né :

Un bilan systématique doit être réaliser à la naissance , comprenant :

- o Examen clinique complet et neurologique,
- o Examens paracliniques : Fond d'œil à la recherche de foyers de chorioretinite. et échographie transfontanellaire. La ponction lombaire n'est pas utile dans la majorité des cas.
- o Un Prélèvement au sang du cordon pour la sérologie de toxoplasmose et inoculation à la souris.

- o radiographie du crâne.

- o Une recherche de parasites par PCR sur le placenta, le sang du cordon ou le liquide amniotique à l'accouchement : ces prélèvements sont faciles à réaliser mais donnent des résultats très variables [143].

2 situations se présentent selon le résultat du bilan néonatal :

➤ *Toxoplasmose congénitale non confirmée à la naissance :*

Bilan néonatal négatif et bilan anténatal négatif s'il a été réalisé, le nouveau-né ne reçoit pas de traitement mais un suivi sérologique est indispensable pour confirmer l'absence de toxoplasmose congénitale : sérologie à 1 mois de vie puis tous les 2 mois, jusqu'à la négativation complète des IgG maternels. Les IgG anti-toxoplasmiques synthétisées par la mère seront transmis d'une façon passive au fœtus. Ils persistent chez l'enfant pendant les 6 à 9 premiers mois de vie. On ne peut donc d'écarter définitivement l'infection toxoplasmique que si on a une négativité des IgG à 1 an. Au contraire, la persistance des IgG à 1 an pose le diagnostic de Toxoplasmose congénitale. Ces IgG sont en effet celles synthétisées par l'enfant et non celles de la mère.

Si le diagnostic de toxoplasmose congénitale est démontré lors de la surveillance sérologique (synthèse d'IgG, d'IgM et/ou d'IgA) ou si le nouveau-né présentant des signes cliniques, il faudra alors instaurer rapidement le traitement approprié.

➤ *Toxoplasmose congénitale confirmée :*

On peut avoir la confirmation de l'atteinte par le diagnostic prénatal positif et/ou par le diagnostic néonatal positif et/ou bien en postnatale par la persistance des IgG après l'âge de 1 an. Il faut traiter sans délai, en continu, pendant au

moins 1 an, selon l'un des deux protocoles suivants associant pyriméthamine et sulfamide :

Protocoles 1 :

- pyriméthamine Malocide* :

1 mg/kg/jour en 1 prise pendant 2 mois puis 0.5mg/kg/jour

- sulfadiazine Adiazine* :

100 mg/kg/jour en 2 prises

-acide folinique Léderfoline* :

50 mg ou 2 x 25 mg tous les 7 jours

Protocole 2:

-Association Pyriméthamine sulfadoxine :

pyriméthamine 1,25 mg/kg tous les 10 jours + sulfadoxine 25 mg/kg tous les 10 jours)

-acide folinique Léderfoline* :

50 mg ou 2 x 25 mg tous les 7 jours

Une corticothérapie peut y être associé lorsque la composante inflammatoire est importante.

On ce qui concerne l'Allaitement maternel, il n'y a pas eu de documentation sur la transmission de *T gondii* chez l'homme par le lait maternel. Les mères atteintes de toxoplasmose peuvent continuer à allaiter leurs nourrissons, mais doivent être prudentes si leur les mamelons sont fissurés et saignent [151].

Alternatives au traitement par Pyriméthamine-Sulfadiazine :

L'OMS a placé ces médicaments sur la liste des médicaments indispensables mais le risque de rupture de stock ou d'augmentation brutale de prix reste un problème qui nécessite de trouver d'autres alternatives.

Le groupe de travail PLM (Paris-Lyon-Marseille) sur la toxoplasmose congénitale propose des alternatives thérapeutiques pour les traitements anténatals et postnatals de la toxoplasmose congénitale. Le traitement Pyriméthamine-sulfadiazine est alors remplacé par l'une des 2 alternatives suivantes :

- cotrimoxazole (Bactrim Forte°) 1 cp matin et soir + acide folinique 25 mg 2 par semaine, en l'absence de contre-indication.

- pyriméthamine 50mg/j + azithromycine 250 x 2 /j + acide folinique 25 mg x 2 mg/semaine

Il faut toujours contrôler la NFS en début de traitement puis tous les 15 jours.

Cette attitude est basée sur les rares données de la littérature, et n'ont pas été validées. Elles ne sont justifiées que par l'impossibilité de prescrire les médicaments habituels [130].

•Traitement prophylactique : (en cas d'infection maternelle)

- Entre la conception et 14 SA : Spiramycine (à la posologie habituelle)
- Entre 14 SA et 32 SA + 6 j : Spiramycine ou cotrimoxazole + acide folinique
- Si amniocentèse positive : on passe au traitement curatif .
- Si amniocentèse négative : spiramycine jusqu'à l'accouchement.

- A partir de 33 SA : Cotrimoxazole + acide folinique

• **Traitement curatif :**

Cotrimoxazole + acide folinique ou pyriméthamine + azithromycine + acide folinique. A

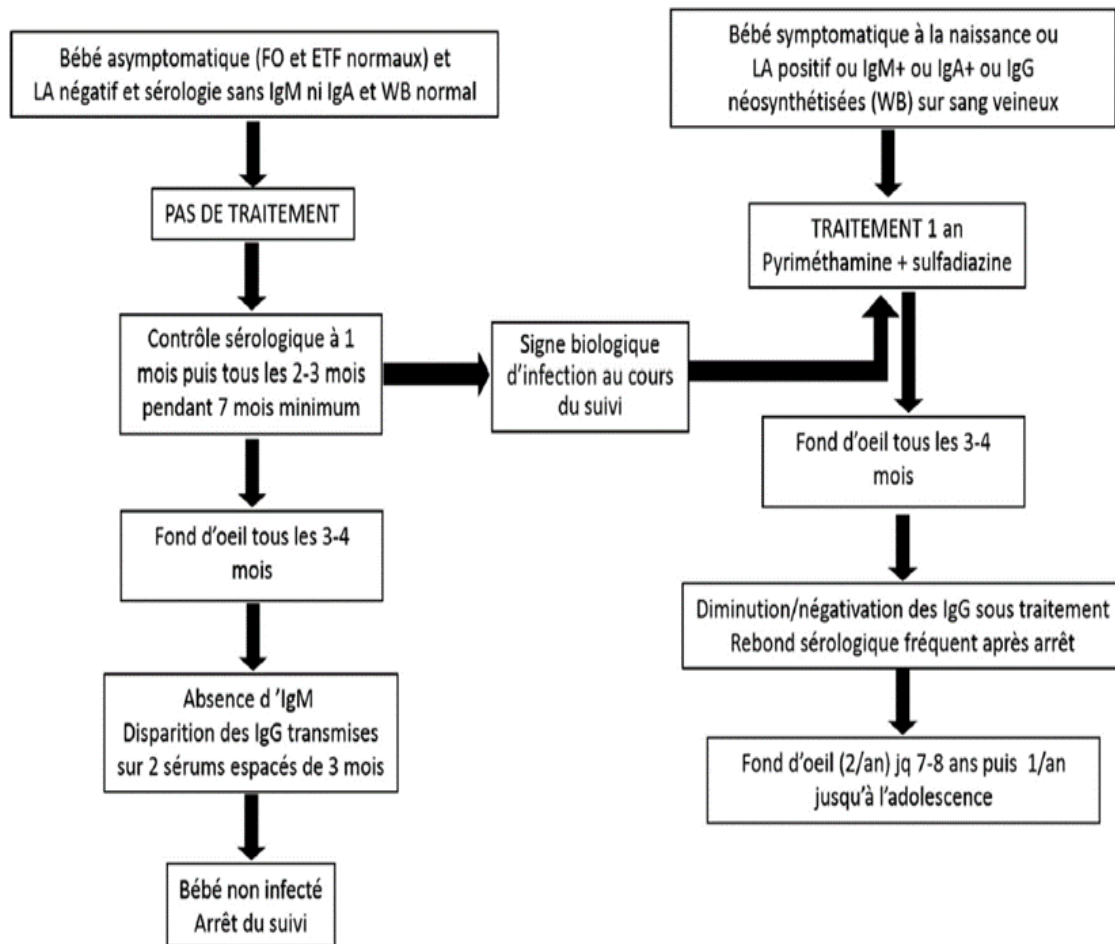


Figure 14: Prise en charge du bébé né d'une mère avec séroconversion toxoplasmique [108]

❖ Surveillance :

1) Surveillance pendant le traitement :

Contrôler la NFS à J0 et J15, puis une fois par mois. En cas de neutropénie ($PN < 800 / mm^3$), arrêter le traitement anti-toxoplasmique et poursuivre l'administration d'acide folinique. Contrôler la NFS 15 jours plus tard, et reprendre le traitement lorsque les polynucléaires neutrophiles sont $>800 / mm^3$. Il faut contrôler la protéinurie tous les 15 jours sous Malocide* et Adiazine*. Dans le cas de manifestations cutanées sévères : arrêt immédiat et définitif du traitement. Assurer une surveillance clinique, ophtalmologique et sérologique tous les 3 mois [143].

En cours de traitement, lors du suivie sérologique une négativation transitoire des sérologies peut survenir, elle ne doit pas faire remettre en question le diagnostic, ni faire cesser le traitement [152] .

2) Surveillance après l'arrêt du traitement :

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, a vie [153].

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'oeil. En cas de lésion oculaire active, des corticoïdes peuvent être prescrits mais cela nécessitera un avis ophtalmologique.

A l'arrêt du traitement, on peut trouver un rebond sérologique, parfois de grande amplitude, qui n'est pas de mauvais pronostic et qui ne doit pas faire reprendre la thérapeutique [154].

3. Suivie de l'enfant infecté au long terme :

La toxoplasmose congénitale étant marquée par le risque de récurrences, la notion de durée du suivi est capitale pour évaluer la fréquence des lésions oculaires. Parmi les facteurs de risques de récurrence de la toxoplasmose oculaire on cite la grossesse [155], la puberté en serait également un.

La qualité de vie et la fonction visuelle ont été évaluées chez 102 adultes porteurs d'une toxoplasmose congénitale en utilisant respectivement les questionnaires psychological general well-being index (PGWBI) et visual function 14 (VF-14) [156]. Les sujets participants avaient été traités avant et après la naissance. Les scores globaux pour la qualité de vie étaient comparables à ceux d'une population témoin et ceux du questionnaire VF-14 évaluant la qualité de la fonction visuelle atteignaient une valeur de 97,3 sur une échelle de 0 à 100. Notons que la taille et la localisation des lésions au fond d'oeil n'étaient pas corrélées avec le score au questionnaire sur la qualité de la fonction visuelle. Dans cette cohorte où plus de la moitié des patients avaient au moins une lésion oculaire, bilatérale dans 25 % des cas, la maladie ne représentait pas un handicap majeur dans la vie quotidienne [23].

MESURES PREVENTIVES

IX. MESURES PREVENTIVES :

1. Prévention primaire :

Elle est essentielle pour les femmes enceintes non immunes, elle repose sur des règles hygiéno-diététiques à fin d'éviter le risque de séroconversion, parmi les mesures préconisées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en 2005 et reprises dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) publié en octobre 2009 [157] on distingue :

- Porter des gants au moment de manipuler des substances (sable, terre, éléments de jardinage) pouvant avoir été contaminées par des selles de chat et bien se laver les mains et les ongles par la suite.
- Réduire le risque d'exposition des chats domestiques : en les gardant à l'intérieur; en ne leur donnant que des aliments cuits, en conserve ou secs.
- Changer la litière et se débarrasser des selles de chat (en portant des gants) de façon régulière (toutes les 24 heures). Et désinfecter le bac à litière vide pendant 5 minutes au moyen d'eau presque bouillante avant de le remplir à nouveau.
- Ne manger que de la viande bien cuite ($>67^{\circ}\text{C}/153^{\circ}\text{F}$), une cuisson d'au moins 65°C dans toute l'épaisseur de la viande est recommandée. Eviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée, notant que le fait de congeler la viande à au moins $-20^{\circ}\text{C}/-4^{\circ}\text{F}$ permet également d'éliminer les oocystes de *T. gondii*.
- Nettoyer les surfaces et les ustensiles ayant été en contact avec de la viande crue.

- Ne pas consommer d'œufs crus ou de lait cru.
- Laver les fruits et les légumes frais avant de les consommer.
- Prévenir la contamination croisée : bien se laver les mains et bien laver les ustensiles à la suite de la manipulation de viande ou de légumes crus.
- Ne pas boire d'eau pouvant avoir été contaminée aux oocystes. [158]

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 pris en dehors du domicile : éviter la consommation de crudités et préférer les légumes cuits. Privilégier la consommation de volaille ou de poisson.

La prévention idéale de la toxoplasmose serait un vaccin, il existe un nombre croissant d'études dans ce domaine depuis quelques années. Pour l'instant, aucune étude de vaccination antitoxoplasmique n'a été entreprise chez l'homme. Les données expérimentales proviennent exclusivement de travaux réalisés chez la souris.

L'étape suivante serait de concevoir un vaccin multi-épitope et de l'évaluer en silico et in vivo, une combinaison d'épitopes immuno-dominants de l'antigène de surface (major surface antigene 1) SAG1 et d'autres antigènes de *T. gondii* avec divers adjuvants et formulations seraient également bénéfique pour une meilleure immunisation contre la toxoplasmose [159].

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. Il est important alors de connaître le statut sérologique de toute femme enceinte, au Maroc le dépistage et le suivi des femmes enceintes sont soumis à des obligations légales :

L'article 4 de l'arrêté du ministre de la santé n° 2519-05 du 30 chaabane 1426 (5 septembre 2005) fixant les conditions et les épisodes de suivi médical de la grossesse, de l'accouchement et de ses suites, a établi les examens que le médecin doit prescrire durant la 1ère consultation prénatale, on y retrouve la sérologie de la Toxoplasmose [160].

Chez les femmes déjà immunisées la surveillance sérologique est inutile. Pour les autres, la sérologie doit être aussi précoce que possible car les résultats et la date de l'infection vont dicter la conduite à tenir aussi bien chez la mère que chez le fœtus.

Chez les femmes séronégatives une surveillance sérologique mensuelle doit être mise en place depuis la 1ère sérologie 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-foetale et de pallier aux conséquences d'un passage transplacentaire en instituant un traitement adapté [161].

3. Surveillance tertiaire :

Cette prévention commence par le diagnostic néonatal, extrêmement important pour détecter et surtout prévenir d'éventuelles séquelles [162 -164].

Afin de limiter au maximum les complications plus ou moins tardives chez le nouveau-né il serait important d'établir un programme de surveillance clinique et thérapeutique approprié.

CONCLUSION

X. CONCLUSION :

La toxoplasmose est une parasitose majeure par sa fréquence, la diversité des atteintes cliniques et des populations touchées. C'est une maladie le plus souvent bénigne voire asymptomatique sauf chez l'immunodéprimé et dans sa forme congénitale.

L'infection des femmes enceintes par ce parasite et sa transmission au fœtus est la cause d'atteintes fœtales et néonatales graves. En plus des conséquences, à court et à long terme, sur la santé et le développement de la descendance, la toxoplasmose congénitale constitue un fardeau émotionnel et économique sur le dos des parents et de la société .

Cette pathologie résulte d'une primo infection de la femme enceinte par *Toxoplasma gondii* et sa transmission au fœtus, la contamination initiale se fait par voie orale en ingérant, soit de la viande insuffisamment cuite contenant des kystes, soit des oocystes souillant le sol, les aliments ou l'eau.

La gravité de l'infection fœtale est liée au stade de la grossesse et à l'efficacité du traitement gestationnel sur l'infection fœtale, la datation est alors indispensable, pour cela il est important de connaître le statut immunitaire de toutes femmes enceintes et d'effectuer des sérologies mensuelles jusqu'à l'accouchement afin de détecter une éventuelle séroconversion.

Le diagnostic de séroconversion se fait essentiellement par le dosage des IgG, le diagnostic est alors posé si apparition d'IgG chez une femme non immunisée. Si la primo-infection maternelle est confirmée il est nécessaire d'entreprendre un traitement prophylactique afin de réduire le risque de transmission placentaire et de rechercher par la suite une infection chez le fœtus

par amniocentèse et par échographie, la surveillance échographique mensuelle du fœtus permet de détecter l'apparition d'une atteinte fœtale et d'adapter au mieux la prise en charge proposée aux parents. Il faut noter que même si la PCR toxoplasmose est négative dans le liquide amniotique, le dépistage postnatal est indispensable et repose essentiellement sur l'imagerie et le suivi sérologique du nouveau-né pendant 1 an.

Contrairement à d'autres pathologies à transmission maternofoetale, comme la rubéole, il n'existe toujours pas de vaccin permettant une protection contre l'infection par *T. gondii*, la prévention primaire garde alors toute sa place dans la lutte contre cette parasitose.

La mise en place d'un programme d'éducation à propos de la toxoplasmose et des mesures hygiéno-diététiques à respecter chez les femmes enceintes ou désirant concevoir est primordial, le personnel soignant va devoir également jouer un rôle important dans l'implémentation de ce programme.

RESUMES

Résumé

Titre : Toxoplasmose et grossesse

Auteur : EL GHALI Sara

Directeur de thèse : Pr SEKHSOKH Yassine

Mots clés : *Toxoplasma gondii*, Toxoplasmose congénitale, Grossesse, Dépistage, Traitement.

La toxoplasmose est une parasitose due à un protozoaire nommé *Toxoplasma gondii* découvert pour la 1ère fois dans les tissus d'un rongeur par Charles Nicolle. C'est une zoonose cosmopolite qui touche un tiers de la population mondiale avec une séroprévalence variable d'un pays à l'autre et parfois à l'intérieur d'un même pays.

Chez les sujets immunocompétents, l'infection est le plus souvent bénigne, ces formes graves sont avant tout observées chez les patients immunodéprimés et chez les femmes enceintes.

La toxoplasmose congénitale représente un problème de santé publique mondial, bien que la plupart des femmes infectées pendant la grossesse ne présentent pas de symptôme, la gravité de l'infection est faite dans le risque de transmission maternofoetale. Ce risque augmente avec le terme de la grossesse atteignant 80% à la fin du dernier trimestre. Les lésions fœtales sont diverses et de gravité variable elles peuvent aller d'altérations neurologiques asymptomatiques à sévères ou de lésions rétinienne susceptibles de causer des poussées et des rechutes à vie voire une cécité.

L'incidence de la toxoplasmose congénitale peut être diminuée à l'aide d'un dépistage systématique chez toute femme enceinte. Si la femme est séronégative une surveillance sérologique mensuelle devrait être instaurée et des mesures hygiéno-diététiques doivent être donnés. Si la contamination est confirmée, la datation est indispensable pour adapter la prise en charge en fonction du risque. En cas d'infection au 1er trimestre, la Spiramycine reste recommandée car la sécurité d'autres traitements n'est pas validée. Pour les infections maternelles survenant au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres la combinaison Pyriméthamine-Sulfadiazine avec supplémentation en acide folinique semble être le traitement le plus puissant, déjà utilisé dans plusieurs pays.

Summary

Title: Toxoplasmosis and pregnancy

Author: EL GHALI Sara

Thesis supervisor: Pr SEKHSOKH Yassine

Keywords: *Toxoplasma gondii*, Congenital toxoplasmosis, Pregnancy, Screening, Treatment.

Toxoplasmosis is a parasitosis caused by a protozoan named *Toxoplasma gondii*, first discovered in rodent tissue by Charles Nicolle. It's a cosmopolitan zoonosis which affects a third of the world's population with varying seroprevalence from country to country and sometimes within the same country.

In immunocompetent subjects, the infection is most often benign; serious forms are observed above all in immunocompromised patients and in pregnant women.

Congenital toxoplasmosis represents a global public health problem, although most women infected during pregnancy do not have any symptoms, the severity of the infection is made in the risk of maternal-fetal transmission. This risk increases with the term of pregnancy, reaching 80% at the end of the last trimester. Fetal lesions are diverse and of varying severity, they can range from asymptomatic to severe neurological alterations or retinal lesions that may cause lifelong relapses or even blindness.

The incidence of congenital toxoplasmosis can be reduced by routine screening all pregnant women. If the woman is seronegative, monthly serological monitoring should be instituted, hygiene and dietary measures should also be given. If the contamination is confirmed, knowing the term of the infection is essential in order to adapt the management according to the risk. In case of infection in the 1st trimester, Spiramycin remains recommended because the safety of other treatments has not been validated. For maternal infections occurring during the 2nd and 3rd trimesters the combination Pyrimethamine-Sulfadiazine with folinic acid supplementation seems to be the most powerful treatment, already used in several countries.

ملخص

العنوان: داء المقوسات والحمل

المؤلف: سارة الغالي

المشرف على الأطروحة: أ.د. سخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية: المَقَوَّسَةُ الغُونْدِيَّةُ ، داء المقوسات الخلقي ، فحص الحمل ، فحص ، علاج .

داء المَقَوَّسَات هو داء يسببه طفيلي المَقَوَّسَةُ الغُونْدِيَّةُ اكتشف لأول مرة في أنسجة القوارض من قبل تشارلز نيكول. إنه مرض عالمي حيواني المنشأ يؤثر على ثلث سكان العالم مع انتشار مصلي متفاوت من بلد إلى آخر وأحيانًا داخل نفس البلد.

في الأشخاص ذوي الكفاءة المناعية، تكون الإصابة في أغلب الأحيان حميدة ؛ وقد لوحظت هذه الأشكال الخطيرة قبل كل شيء في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة والنساء الحوامل.

يمثل داء المقوسات الخلقي مشكلة صحية عامة عالمية ، على الرغم من أن معظم النساء المصابات أثناء الحمل لا تظهر عليهن أي أعراض ، فإن شدة العدوى تكون في خطر انتقال العدوى من الأم إلى الجنين. يزداد هذا الخطر مع فترة الحمل التي تصل إلى 80% في نهاية الثلث الأخير من الحمل. آفات الجنين متنوعة ومتفاوتة الخطورة ؛ يمكن أن تتراوح من التغيرات العصبية غير المصحوبة بأعراض إلى التغيرات العصبية الشديدة أو آفات الشبكية التي قد تسبب انتكاسات مدى الحياة أو حتى العمى..

يمكن الحد من حدوث داء المقوسات الخلقي عن طريق الفحص الروتيني للأجسام المضادة لأي امرأة حامل. إذا كانت النتائج سلبية، فيجب إجراء مراقبة مصليّة شهرية وإتاحة إجراءات النظافة والتغذية. إذا ثبتت الإصابة معرفة تاريخ الإصابة ضروري لضبط العناية وفقًا للمخاطر. في حالة الإصابة في الثلث الأول من الحمل ، يظل سبيراميسين موصى به لأنه لم يتم التحقق من سلامة العلاجات الأخرى. بالنسبة للعدوى التي تحدث خلال الثلثين و الثلث الأخير ل حمل ، يبدو أن تركيبة بيريميثامين – سلفاديازين مع مكملات حمض الفولينيك هي أقوى علاج ، يتم استخدامه بالفعل في العديد من البلدان.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Nicolle C, Manceaux L.**
Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. C R Hebd Séances Acad Sci. 1908; 147:763–6.
- [2] **Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM.**
Toxoplasma gondii : from animals to humans. Int J Parasitol 2000; 30 (12-13):1217-58.
- [3] **Havelaar AH, Kemmeren JM, Kortbeek LM.**
Disease burden of congenital toxoplasmosis. Clin Infect Dis. 2007; 44(11):1467-74.
- [4] **Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB.**
Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. Am J Epidemiol 2001;154(4):357e65.
- [5] **JP, Jones JL.**
Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. Int J Parasitol 2008;38(11):1257e78.
- [6] **Batz MB, Hoffmann S, Morris JG Jr.**
Ranking the disease burden of 14 pathogens in food sources in the United States using attribution data from outbreak investigations and expert elicitation. J Food Prot 2012 ; 75, 1278-129
- [7] **Hartley, W.J., Marshall, S.C.,**
Toxoplasmosis as a cause of ovine perinatal mortality 1957. N. Z. Vet. J. 5, 119–124.

- [8] **Sabin, A.B.,**
Toxoplasmosis. A recently recognized disease of human beings. Adv. Pediatr. Infect 1942. Dis. 1, 1–53.
- [9] **Sabin, A.B., Feldman, H.A.**
Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (Toxoplasma) 1948. Science 108, 660–663.
- [10] **E. A. Innes**
A Brief History and Overview of Toxoplasma gondii
Moredun Research Institute, Pentlands Science Park, Edinburgh, Uk
2010 Feb;57(1):1-7.
- [11] **Hartley, W.J., Marshall, S.C.,**
Toxoplasmosis as a cause of ovine perinatal mortality 1957. N. Z. Vet. J. 5, 119–124.
- [12] **Thalhammer, O.**
Prevention of congenital toxoplasmosis. Neuropediatric 1973. 4, 233–237.
- [13] **Jeannel, D, Costagliola, D., Niel, G., Hubert, B., Danis, M.**
What is known about the prevention of congenital toxoplasmosis? 1990 Lancet 336, 359–361.
- [14] **Ambroise-Thomas, P., Schweitzer, M., Pinon, J.M., Thiebaut georges, O.**
Prevention of congenital toxoplasmosis in France. Risk assessment. Results and perspectives of prenatal screening and newborn follow up. Bull. Acad 2001. Natl Med. 185, 665–683 (French).

- [15] **Olgica Djurković-Djaković a□, Jean Dupouy-Camet b, Joke Van der Giessen c , Jitender P. Dubey d**
 Toxoplasmosis: Overview from a One Health perspective
 Published by Elsevier Inc. on behalf of International Association of Food and Waterborne Parasitology 2405-6766/2019.
- [16] **F , Goulet.V , Desenclos. JC et al.**
 Toxoplasmosis chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995–2003. Bull Epidemiol Hebd 2008;14–15:117–21
- [17] **Nicolle, C. and L. Manceaux.**
 Sur un protozoaire nouveau du gondi. Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences, 1909 ; 148:369- 372.
- [18] **Splendore, A.**
 A new protozoa, parasite of rabbits, met in the anatomical lesions of an illness which remembers in many points the human Kala-azar. Revista de la Socie dad Scientifica de Sao Paulo.
 1908; 3:109-112.
- [19] **Fortier, Ajana F, Dao A**
 Toxoplasme et toxoplasmoses. Encycl. Med. chir. 2000, pédiatrie-Maladies infectieuses 4:330-A-10.
- [20] **Chang C.H, Stulberg C, Bollinger R.O, et al**
 Isolation of T. gondii in tissue culture. J. Pédiat 1972; 81:790-91.

- [21] **Burg J.L, Grover C, Pouletty P, Boothroyd J**
Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *T. gondii* by polymerase chain reaction.
J Clin Microbiol 1989; 27:1787-92.
- [22] **Fortier B, Dubremetz J F.**
Structure et biologie de *Toxoplasma gondii*. Med Mal Infect 1993 ; 23 : 148-153
- [23] **M.-L. Dardéa,*, F. Peyronb**
Toxoplasme et toxoplasmose . Journal de Pédiatrie et de Puériculture
Volume 27, Issue 6, December 2014
- [24] **Batz MB, Hoffmann S, Morris JG Jr.**
Ranking the disease burden of 14 pathogens in food sources in the United States using attribution
data from outbreak investigations and expert elicitation. J Food Prot 2012 ; 75, 1278-1291
- [25] **Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL.**
Toxoplasma gondii : fecal forms separated from eggs of the nematode *Toxocara cati*. Science 1969 ; 164, 432–433.
- [26] **Mercier A.**
Approche écologique, épidémiologique et génétique de la biodiversité de *Toxoplasma gondii* en zone tropicale humide : exemples du Gabon et de la Guyane Française. Thèse de doctorat : Biologie Sciences Santé. Limoges : Université de Limoges, 2010.

- [27] **Radu Blaga a, c, Dominique Aubert b, Catherine Perret c, Régine Geers b, Vitomir Djokic c, Isabelle Villena b, Emmanuelle Gilot-Fromont d, f, Aurélien Mercier e, Pascal Boireau c**
Animaux réservoirs de *Toxoplasma gondii* : état des lieux en France - 2015 .10.1016/S1773-035X(15)30315-4
- [28] **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.
- [29] **DGAI.**
Etude du portage de *Toxoplasma gondii* dans les viandes d'origine chevaline importées par le poste d'inspection frontalière de Roissy, Rapport pour la Direction Générale de l'Alimentation, Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt ; France. 2013.
- [30] **Dubey JP, Lappin MR, Thulliez P.**
Long-term antibody responses of cats fed *Toxoplasma gondii* tissue cysts. J Parasitol 1995; 81: 887–893.
- [31] **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,
- [32] **Beauvais B, Garin JF, Larivière M et al.,**
Toxoplasmose et transfusion. Ann Parasitol Hum Comp 1976; 51:625-35

- [33] **Nelson JC, Kauffmann DJ, Ciavarella D, et al.**
Acquired toxoplasmic retinochoroiditis after platelet transfusions. *Ann Ophthalmol* 1989; 21:253-4
- [34] **Endlicher W.**
Mittelmeerländer, in *Regionale Klimatologie: Die Alte Welt: Europa*. Weischet W, Endlicher W, Editors. Teubner: Afrika, Asien. 2000 p. 153–182
- [35] **Lionello P, Malanotte P, Boscolo R.**
Mediterranean climate variability. Elsevier: Amsterdam , 2006
- [36] **Mariem Rouatbi¹ , Safa Amairia¹ , Yosra Amdouni¹ , Mohamed Anis Boussaadoun¹ , Ouarda Ayadi² Amira Adel Taha Al-Hosary³ , Mourad Rekik⁴ , Rym Ben Abdallah⁵ , Karim Aoun⁵ , Mohamed Aziz Darghouth¹ , Barbara Wieland⁶ , and Mohamed Gharbi^{1,*}**
Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis in North Africa: a review ; *Parasite* 26, 6 (2019)
- [37] **Fao.**
Livestock contribution to food security in the near East and North Africa. 33 rd session. Rome, Italy, 9–13 May 2016
- [38] **Barkat A, Kabiri M, Tligui H, Bouazzaoui LN.**
Seroprevalence of toxoplasmosis in Morocco. *Pediatric Research* , 2010. 68, 486–487.
- [39] **Laboudi M.**
Review of toxoplasmosis in Morocco: seroprevalence and risk factors for Toxoplasma infection among pregnant women and HIV-infected patients. *Pan african Medical ;2017 . Journal*, 27, 269.

- [40] **Laboudi M, El Mansouri B, Sebti F, Amarir F, Coppieters Y, Rhajaoui M.**
Riskfactors of a positive serological test for toxoplasmosis in a pregnant twoman in Morocco 2009 . Parasite, 16, 71–72
- [41] **El Mansouri B, Rhajaoui M, Sebti F, Amarir F, Laboudi M, Bchitou R, Hamad M, Lyagoubi M.**
Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women in Rabat, Morocco. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique 2007. 100, 289–290.
- [42] **H. Errifaiy, R.Moutaj**
Evaluation des connaissances, des comportements et des statuts immunitaires des femmes enceintes par rapport à la toxoplasmose: Enquête épidémiologique dans la région Essaouira-Safi. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech Thèse N° X/2014
- [43] **Le Viguelloux J, Epardeau B.**
Indirect immunofluorescent reactions in epidemiological studies. A preliminary study on toxoplasmosis. Médecine Tropicale, 1969 . 29, 76–83
- [44] **Nejmi S, Alami S.**
Étude immunologique de la toxoplasmose dans la population marocaine par la reaction d'immunofluorescence indirecte (1026 sérums) 1973. Maroc Médical, 572, 561–568.
- [45] **Mekouar A.**
Contribution de l'épidémiologie de toxoplasmose, sérologie de la toxoplasmose au Maroc thèse medBourdeau 1972

- [46] **Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al.**
Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:410-5.
- [47] **Abbasi M, Kowalewska-Grochowska K, Bahar MA, Kilani RT, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ.**
Infection of placental tropho-blasts by *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis* 2003;188:608—16.
- [48] **Flori P, Hafid J, Bourlet T, et al.**
Experimental model of congenital toxoplasmosis in guinea-pigs: use of quantitative and qualitative PCR for the study of maternofetal transmission. *J Med Microbiol* 2002;51:871-8.
- [49] **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.
- [50] **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.
- [51] **Desmonts G, Couvreur J, Thulliez P.**
Congenital toxoplasmosis. 5 cases of mother-to-child transmission of pre-pregnancy infection. *Presse Med* 1990;19:1445—9.
- [52] **Marty P, Le Fichoux Y, Deville A, Forest H.**
Toxoplasmose congénitale et toxoplasmose maternelle ganglionnaire prénatale. *Presse Med* 1991;20:387.

- [53] **Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé ML, Cohen R, DumètreA, 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] **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.
- [55] **Kodjikian L, Hoigne I, Adam O, Jacquier P, Aebi-Ochsner C,Aebi C.**
Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *Pediatr Infect Dis J*2004;23:272—4.
- [56] **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.
- [57] **Peyron F, Ateba AB, Wallon M, Kodjikian L, Binquet 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.
- [58] **Mc Leod R, Dowel M.**
. Congenital toxoplasmosis. Scientific background, clinical management and control. New York: Springer-Verlag; 2000. p. 37—68.

- [59] **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. *Prenat Diagn* 2010;30:902—5.
- [60] **Remington JS, McLeod R, Thuilliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. 60**
In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:947–1091.
- [61] **Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al.**
Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:564–71.
- [62] **Gilbert R, Gras L,**
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.
- [63] **Garweg JG, Scherrer J, Wallon M, Kodjikian L, Peyron F.**
Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. *BJOG* 2005; 112:241–2.
- [64] **Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al.**
Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010;7(10): e1000351.

- [65] **L. Wu,**
Ophthalmologic Manifestations of Toxoplasmosis, Medscape, 2015.
- [66] **M. Wallon, J.G. Garweg, M. Abrahamowicz, C. Cornu, S. Vinault, C. Quantin, C. Bonithon-Kopp, S. Picot, F. Peyron, C. Binquet**
Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence, Pediatrics 133 (2014) e601–e608
- [67] **P.T.V.M. De Jong.**
Ocular toxoplasmosis; common and rare symptoms and signs, Int. Ophthalmol. 13 (1989) 391–397.
- [68] **Berrébi, C. Assouline, M.H. Bessières, M. Lathière, S. Cassaing, V. Minville, J.M. Ayoubi.**
Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis, Am. J. Obstet. Gynecol. 203 (2010)
- [69] **Brook, Russell W. Steele (Ed.)**
Pediatric Toxoplasmosis Clinical Presentation , 2015 Updated: Sep 16, 2015.
- [70] **American Academy of Ophthalmology, Strabismus,**
<https://www.aao.org/eyehealth/diseases/strabismus-cause>, (2012).
- [71] **Emmanuelle Delair**
Toxoplasmose oculaire : les bons réflexes. Les Cahiers d'Ophthalmologie 2013;n°168:42-6

- [72] **Bessières M.H., Berrebi A., Roques C., Cassaing S., Bloom M.C., Rolland M.,**
Toxoplasmose et grossesse, in: Maladies infectieuses courantes à transmission materno-foetale, Coordinateurs Berrebi A., Assouline C., Rolland M., Editions Doin, 2000, 245-286.
- [73] **Berrebi A., Kobuch W.E., Bessières 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.
- [74] **Bessières 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.
- [75] **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.
- [76] **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.

- [77] **Foulon W., Villena I., Stray-Pedersen B., Decoster A., Lappalainen M., Pinon J.M., Jenum P.A., Hedman K., Naessens A.,**
Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year, Am. J. Obstet. Gynecol. 180 (1999) 410-415.
- [78] **Villena I, Dardé ML, Derouin F, BessièresMH .**
Quelles sont les méthodes de diagnostic de la toxoplasmose humaine : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail . Toxoplasma gondii. AFSSA, 2005, pp.60 -68.
- [79] **Dupouy-Camet J, Bougnoux ME, Lavareda de Souza S, et al.**
Comparative value of polymerase chain reaction and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Ann Biol Clin 1992;50: 315-9.
- [80] **Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, Racinet C, et al**
Detection of Toxoplasma gondii in 94 placentae from infected women by polymerase chain reaction, in vivo, and in vitro cultures. Placenta. 1998;19 : 545-9.
- [81] **Hitt, J.A. and G.A. Filice,**
Detection of Toxoplasma gondii parasitemia by gene amplification, cell culture, and mouse inoculation. Journal of Clinical Microbiology, 1992. 30: 3181-3184.

- [82] **Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC.**
Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1989;27 :1787-92.
- [83] **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.
- [84] **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. *Obstet Gynecol*, 2001, 97, 296-300.
- [85] **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.
- [86] **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.
- [87] **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 Clin Microbiol*, 2000, 38, 2929-2932.

- [88] **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 Clin Microbiol, 2003, 41, 5313-6.
- [89] **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.
- [90] **Bessières M H, Seguela J P, Roque C.**
 tat actuel de techniques de diagnostic de la toxoplasmose acquise .L'eurobiologiste 1989 ; p 6.
- [91] **Schaefer L E, Dyke J W, Meglio F D, et al.**
Evaluation of Microparticle Enzyme Immunoassays for Immunoglobulins G and M to Rubella Virus and *Toxoplasma gondii* on the Abbott IMx Automated Analyzer. Journal Of Clinical Microbiology, 1989, 11 :2410-2413.
- [92] **Jacobs L, Lunde MN.**
A hemagglutination test for toxoplasmosis.J Parasitol1957;43 : 308-14.
- [93] **Bouchene –Bouabid Z .**
La toxoplasmose à la maternité de Hussein Dey Alger étude s ro pidemiologique. Thèse de doctorat en science médicale ,1981.

- [94] Desmont G.**
Sur la technique de l'épreuve de l'équipe de lyse des toxoplasmes. Arch
.Bio. Med, 1955, p193-198.
- [95] Desmonts G, Naot Y.**
Immunoglobulin M-immunosorbent agglutination assay for diagnosis
of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired
Toxoplasma infections. J Clin Microbiol, 1981, 14(5), 486-91.
- [96] Naot Y, Desmonts G, Remington J.**
IgM-Enzyme-Linked Immuno sorbent assay for the diagnosis of
congenital Toxoplasma infection. J.Pediat, 1981, 98, 32-36.
- [97] Fulton JD, Turk JL .**
Direct agglutination test for Toxoplasma gondii. Lancet 1959, pp .1068.
- [98] Desmonts G, Remington J S.**
Direct agglutination test for diagnosis of Toxoplasma infection: method
for increasing sensitivity and specificity.J Clin Microbiol. Jun 1980; 11
: 562–568.
- [99] Lecolier B, Pucheu B.**
Value of the study of IgG avidity for the diagnosis of toxoplasmosis.
Pathol Biol.1993 ; 41 :155-8.
- [100] Pinon JM, Thoannes H, Gruson N.**
An enzyme-linked immuno-filtration assay used to compare infant and
maternal antibody profiles in toxoplasmosis. J Immunol Methods. 1985
,28; 77 :15-23.

- [101] **Towbin H, Staehelin T, Gordon J.**
Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. Proc Natl Acad Sci U S A 1979;76 :4350-4.
- [102] **Franck J, Mary C, Laugier M, Dumon H., Quilici M.**
Apport du Western blot au diagnostic de la toxoplasmose congénitale. Bull Soc Fse Parasitol 1992;10:3-11.
- [103] **Robert-Gangneux F, Commerce V, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet, J.**
Performance of a Western blot assay to compare mother and newborn anti-Toxoplasma antibodies for the early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999a;18:648-654.
- [104] **Hélène Yeraa, Luc Parisc Patrick Bastiene,b, Ermanno Candolfi**
Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale Volume 2015, Issue 470, March 2015, Pages 65-72
- [105] **Anofel.**
Parasitologie et Mycologie Médicales. Guide des analyses et pratiques diagnostiques. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux. 2018.
- [106] **In : Remic :**
TOXOPLASMOSE Société Française de Microbiologie Ed ; 2018 : p.877-8.
- [107] **Cazanave JBroussin BCambeilh C. Discamps G.**
Détection rapide de toxoplasmes par PCR: un apport au diagnostic anténatal. Presse Méd 1992, 5: 221.

- [108] **Robert-Gangneux F, Dion S.**
Toxoplasmose de la femme enceinte. Journal de pédiatrie et de puériculture (2020),
- [109] **Maimoona Ahmed, Akanksha Sood, Janesh Gupta**
Toxoplasmosis in pregnancy S0301-2115(20)30632-1 European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
- [110] **Borja M, Tan HK, Wallon M, et al.**
Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. PLoS Med 2010; 7.
- [111] **Jacky Nizard :**
Toxoplasmose et grossesse . Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 37 (2008) - Hors-série 1 - F4–F9
- [112] **Errebi A, Kobuch WE, Bessieres MH. et al.**
Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. Lancet. 1994; 334: 36-9.
- [113] **Dupouy-Camet J, Bougnoux M, Lavareda de Souza S, Thulliez P, Dommergues M, Mandelbrot L, Ancelle T, Tourte-Schaeffer C, Benarous R.**
Comparative value of polymerase chain reaction and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Ann Biol Clin, 1992, 50, 315-19.

- [114] **Gratzl R, Hayde M, Kohlhauser C, Hermon M, Burda G, Strobl W, Pollak A.**
Follow-up of infants with congenital toxoplasmosis detected by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17, 853-858.
- [115] **Robert-Gangneux F, Gavinet M, 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*, 1999b, 37, 2893-2898
- [116] **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. *Obstet Gynecol*, 2001, 97, 296-300.
- [117] **Robert-Gangneux F, Dardé M-L.**
Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(2):264—96
- [118] **Sterkers Y, Pratlong F, Albaba S, Loubersac J, Picot M-C, PretetV, et al.**
Novel interpretation of molecular diagnosis of congenital toxoplasmosis according to gestational age at the time of maternal infection. *J Clin Microbiol* 2012;50(12):3944—51.

- [119] **Robert-Gangneux F, Dupretz P, Yvenou C, Quinio D, Poulain P,Guiguen C, et al.**
Clinical relevance of placenta examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr InfectDis J* 2010;29(1):33—8.
- [120] **Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart M-P, Schaal J-P, Equy V,Bost-Bru C, Pelloux H.**
Value of *Toxoplasma gondii* detection in one hundred thirty-three placentas for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(9):845—6.
- [121] **Filisetti D, Yera H, Villard O, Escande B, Wafo E, Houfflin-Debargé V, et al.**
Contribution of neonatal amniotic fluid testing to diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Micro-biol* 2015;53(5):1719—21.
- [122] **Delhaes L, Yera H, Ache S, Tsatsaris V, Houfflin-Debargé V.**
Contribution of molecular diagnosis to congenital toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76(2):244—7.
- [123] **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 ClinMicrobiol*, 2001, 39, 2267-7.

- [124] **Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, van Ruyven ssRL, Klok AM, Hoyng CB, Rothova A.**
A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134: 34-40.
- [125] **Fliez PH,**
Toxoplasmose et grossesse, *Med Mal Infect.* 1993 ; 23: 170-175.
- [126] **Stéphanie Davenel, Jeanne Galaine, Béatrice Guelet, Sabine Marteil, Florence Robert-Gangneux.**
La toxoplasmose congénitale en France en 2009 ; *JOURNAL DE PHARMACIE CLINIQUE* Volume 29, numéro 1, janvier-février-mars 2010
- [127] **Garin JP, Paillard B.**
Toxoplasmose expérimentale de la souris. Activité comparée de : clindamycine, mideccamycine, josamycine, spiramycine, pyriméthamine-sulfadoxine et thriméthoprime-sulfaméthoxazole. *Ann Pédiat* 1984 ; 31 : 841-5.
- [128] **Nye FJ.**
Treating toxoplasmosis. *J Antimicrob Chemother* 1979 ; 3 : 244-6.
- [129] **Duveau E, Chomienne F, Seguin S.**
Convulsions associées à un surdosage en pyriméthamine. *Arch Pediatr* 1996;3:286—7

- [130] **Mandelbrot L, Kieffer F, Wallon M, Winer N, Massardier J, Picone O, Fuchs F, Benoist G, Garcia-Meric P, Lollivier C, Paris L, Piarroux R, Villena I, Peyron F,**
Toxoplasmose pendant la grossesse: proposition actuelle de prise en charge pratique, Gynecologie Obstetrique Fertilité et Senologie (2021),
- [131] **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.
- [132] **Forestier F, Daffos F, Galactéros F, et al.**
Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res*.1986; 20:342-6.
- [133] **Romand S, Pudney M, Derouin F.**
In Vitro and In Vivo Activities of the Hydroxynaphthoquinone Atovaquone Alone or Combined with Pyrimethamine, Sulfadiazine, Clarithromycin, or Minocycline against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. 1993; 37: 2371-2378.
- [134] **A. Raeber.**
Faut-il introduire un programme de prévention de la toxoplasmose congénitale en Suisse ? *schweizerische medizinische wochenschrift. Supplementum*.1995, Vol 65,p : 5s-9s

- [135] **Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R, group Ss.**
Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007 Jan 13;369(9556):115-22.
- [136] **Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al.**
Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Feb;180(2 Pt 1):410-5
- [137] **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 Dec;30(6):1309-13
- [138] **Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, et al.**
Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr*. 2005 Dec;94(12):1721-31.
- [139] **Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J.**
Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jan;27(1):27-32.

- [140] **Peyron F, L'Ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al.**
Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*. 2019;8(1).
- [141] **Dunn et al, Lancet**
[lMemoBio 1999 url:memobio.fr/html/para/pa_to_prg.html](http://memobio.1999.url:memobio.fr/html/para/pa_to_prg.html)
- [142] **Paquet C, Yudin MH,**
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J ObstetGynaecol Can* 2013; 35:78.
- [143] **Pr. M. Wallon Pr F. Peyron Dr. C. L'Ollivier Pr. R. Piarroux Dr. E. Hadjadj Dr. P. Garcia-Meric Dr. F. Kieffer Pr. L. Mandelbrot**
Toxoplasmose maternelle et congénitale : conduite diagnostique et thérapeutique Protocole du groupe de travail sur la toxoplasmose congénitale : Hôpitaux de Lyon(1), Hôpitaux de Marseille(2), Hôpitaux de Paris(3) JANVIER 2017
- [144] **Montoya JG:**
Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; 185 Suppl1;S73-82.
- [145] **Wallon M, Kieffer F, Huissoud C, Peyron F.**
Cesarean delivery or induction of labor does not prevent vertical transmission of toxoplasmosis in late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 May;129(2):176-7.

- [146] **Jacky Nizard,**
Service de gynécologie obstétrique, Centre hospitalier intercommunal
Poissy-St-Germain-en-Laye, 2008 Publié par Elsevier Masson
SAS.doi:10.1016/j.sagf.2008.04.009
- [147] **Marissa Martinez**
Congenital Toxoplasmosis: A Review Hampton, Marissa Martinez,
MSN Neonatal Network Vol 34 Issue
- [148] **Peyron F, L'Ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R,
Kieffer F, et al.**
Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment
Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group.
Pathogens. 2019 Feb 18;8(1).
- [149] **Mandelbrot L.**
Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis
to prevent fetal infection? Prenat Diagn. 2020 May 26.
- [150] **Ragala. C. Ouazzani.**
Dépistage de la toxoplasmose foetale ; Bulletin S.M.S.M-tome VIII -
Numéro 4 - août 1997
- [151] **Centers for Disease Control and Prevention. Toxoplasmosis
(Toxoplasma infection).**
Available at: [www. cdc. gov/ parasites/ toxoplasmosis/prevent. html](http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/prevent.html).
Accessed on August 6,
2020.

- [152] **Jaisson-Hot I, Wallon M, al Kurdi M, Thulliez P, Kahi S, Cozon G.**
Congenital toxoplasmosis. Transitory negative serology. *PresseMed* 2001;30:1001—4.
- [153] **Robert-Gangneux F, Kieffer F.**
Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la toxoplasmose congénitale. *Lett Gynecol.* 2002; 268:27–34.
- [154] **Wallon M, Cozon G, Ecochard R, Lewin P, Peyron F.**
Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children. *Eur J Pediatr* 2001;160:534—40.
- [155] **Garweg JG, Scherrer J, Wallon M, Kodjikian L, Peyron F.**
Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. *BJOG* 2005;112:241—2.
- [156] **Peyron F, Garweg JG, Wallon M, Descloux E, Rolland M, Barth J.**
Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:597—600.
- [157] **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.)
- [158] **Baril L, Ancelle T, Goulet V, Thulliez Ph, Tirard Fleury V, Carme B.**
Recommandations pour la prévention de la séroconversion toxoplasmique chez les femmes enceintes. *BEH.* 1996;16:75.

- [159] **Q Hamidreza Majidiani, Abdolhossein Dalimi , Fatemeh Ghaffarifar, Majid Pirestani, Ali Dalir Ghaffari**
Computational probing of *Toxoplasma gondii* major surface antigen 1(SAG1) for enhanced vaccine design against toxoplasmosis
Department of Parasitology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, P. O. Box 14115-111, Tehran, Iran *Microbial Pathogenesis* 147 (2020) 104386
- [160] **Mohamed cheikh biadillah**
M.S – Direction de la réglementation et du contentieux – Arrêté du ministre de la santé n° 2519-05 du 30 chaabane 1426 (5septembre 2005) DU 4 HIJA 1426 (5/1/2006)
- [161] **Hohlfeld P.**
Toxoplasmosis. Arch Pediatr, 1999, 2, 238-240.
- [162] **Abboud L, Villena I, Chemla C, Leroux B et al.**
Dépistage de la toxoplasmose congénitale : le devenir des grossesses après le diagnostic anténatal. *J Gynecol Obstet Bio Reprod.* 1997; 26: 40-6.
- [163] **Desmonts G, Couvreur J.**
Toxoplasmose congénitale. Etude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation. Sem Hôp Paris. 1986; 62:1418-1422.
- [164] **Mombro M, Perathoner C, Leone A, Nicocia M et al.**
Congenital toxoplasmosis: 10 year follow up. Eur j Ped.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 176

سنة : 2021

داء المقوسات والحمل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة سارة الغالي

المردادة في 23 فبراير 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : المَقْوَسَةُ الغُؤْدِيَّة؛ داء المقوسات الخلقي؛ فحص الحمل؛
فحص؛ علاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد ياسين سخوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد أحمد كاوي أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية
عضو	السيدة مريمة الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة