



كلية الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N°125

**Perception et séroprévalence de la Toxoplasmose
chez les femmes enceintes:
Enquête épidémiologique dans la région
Agadir -Inzegane**

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : **17/06/2016**

PAR

Mr. Mustapha AKOURIM

Né le 04/08/1989 à TAGHJIJT

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Séroprévalence, femmes enceintes, toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*,
Agadir-Inzegane, Maroc

JURY

Mr. S. ZOUHAIR Professeur de microbiologie-virologie	PRESIDENT
Mr. R. MOUTAJ Professeur de Parasitologie-Mycologie	} RAPPORTEUR
Mr. Y. AIT BENKADDOUR Professeur agrégé de gynécologie obstétrique	
Mr. H. QACIF Professeur agrégé de Médecine interne	} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ

الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ

وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ

وَأُدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ

فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

(سورة النمل 19)



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.

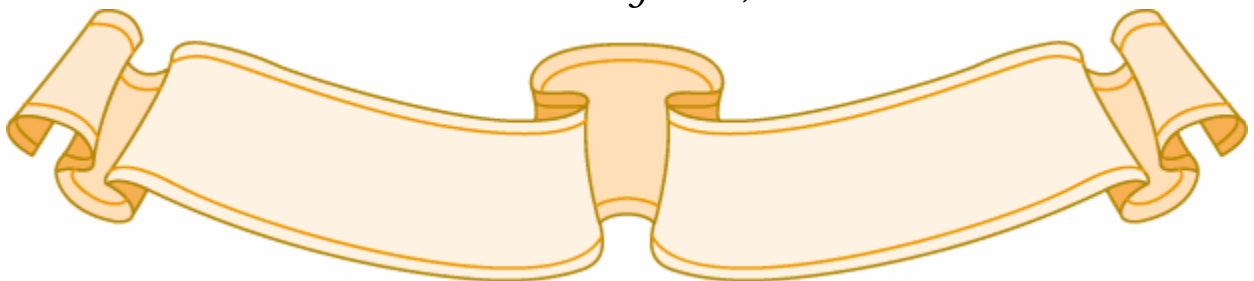
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires: :Pr Badie Azzaman MEHADJI

: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Saïd	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Saïd	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Saïd Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie

CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- reanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B

ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSEI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- reanimation
CHERIF IDRISSEI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virology
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virology
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénéque
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DEDICACES



*A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré.*

 *Je dédie cette thèse à ...* 

Allah

Qu'il nous couvre de sa bénédiction.

AMEN

A mes chers parents LAHASSEN et KHADIJA

C'est une évidence de dire que sans vous rien de tout cela n'aurait été possible, mais c'est tellement vrai. Vous m'avez toujours soutenu dans les bons et les mauvais moments. Tous les mots ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être. Après tout, c'est grâce à vous que je suis qui je suis avec mes qualités et mes défauts.

Merci de m'avoir tant donnée sans attendre à recevoir

Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné

A ma grand-mère ZAHRA

C'est une grâce du Seigneur de t'avoir parmi nous aujourd'hui. J'ai eu pour privilège de bénéficier de ta tendresse et ton réconfort. Plus qu'une grand-mère tu as été une maman, une confidente pour moi et je prie Dieu de continuer de t'accorder la force et la santé pour que nous puissions toujours jouir de tes bons soins.

Mes sœurs : HANANE, MERYAM, KARIMA et CHAIMAE

Que ce travail soit pour vous la preuve de mon attachement, Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.

A tous mes ONCLES ; TANTES ; COUSINS et COUSINES

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce Travail soit témoignage mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux,
Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.*

A toute la famille AKOURIM et CHERGHADI

*Ce travail est aussi le fruit de vos encouragements et de vos bénédictions
Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect
Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.*

À mes très chers amis

O.YASSINE ; EL ISSAME; A.MOAD; A.RACHID; H.SOULAYMANE; H.MED; EL
ADEL; A. ABDSAMAD. B.SOUFIANE

*En souvenir des plus beaux instants qu'on a passés ensemble
Vous étiez toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter.
Merci pour les bons moments que nous avons passés ensemble,
De votre soutien et de votre serviabilité.*

Que Dieu vous protège et vous procure joie et bonheur et que notre amitié reste à jamais

À mon groupe d'externat

AIT CHTOUK, M ; A.AYOUB; A.MERYAM ; A.AMAL ; A.SADIA. ; A.HIND

À

Tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

À

Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



REMERCIEMENTS



*A mon Maitre et rapporteur de thèse professeur
MOUATAJ REDOUANE*

Professeur de Parasitologie-Mycologie et chef de service

*J'ai eu un grand plaisir à travailler sous votre direction, trouvant auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toutes circonstances avec sympathie et bienveillance.
Nous espérons être à la hauteur de la confiance que vous nous accordez.
Nous avons toujours admiré en vous votre grande compétence, votre dynamisme et votre modestie qui n'ont cessé de susciter notre profond respect.
Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.
Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.
Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un modèle à suivre.
Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*A notre maitre et président de thèse professeur
Saïd Zouhair*

Professeur de microbiologie-virologie et chef de service

*Nous vous remercions vivement pour le privilège et l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.
Nous vous prions, cher Maitre, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération et de notre sincère respect.*

*A notre maitre et juge de thèse professeur
Hassan QACIF*

Professeur agrégé de médecine interne

*Nous vous sommes très reconnaissant pour l'honneur que vous nous avez fait
En acceptant de siéger parmi mon jury de thèse, Pour le respect et la valeur que vous nous accordez.
Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance Et pour la simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Professeur,
Le témoignage de ma grande estime et de ma sincère reconnaissance.*

*A notre maitre et juge de thèse professeur
Yassine AIT BENKADDOUR
Professeur agrégé de gynécologie et obstétrique*

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner de notre profonde gratitude.



ABBREVIATIONS



LES ABREVIATIONS :

CI : Charge Immunitaire.

CHP : Centre hospitalier provincial.

CHR : Centre hospitalier régional.

CNR : Centre National de Référence

DC: Cellule dendritique.

DO: Densité optique.

DHPS : Dehydroptéroate synthétase.

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.

ETF : Echographie transfontanellaire.

HA : Humeur Aqueuse.

IL : Interleukine.

INF: Interféron.

ISAGA : Immunosorbent Agglutination Assay.

LB: Lymphocytes B.

LBA: Lavage broncho alvéolaire.

LCR : Liquide céphalo rachidien.

MGG: May Grünwald Giemsa.

NK: Natural killer.

PCR : Polymérase Chain Réaction.

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise.

SA : Semaine d'aménorrhée.

T. gondii : *Toxoplasma gondii*.

TNF: Tumor Necrosis Factor.

UV: Ultra-Violet.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Distribution des femmes enceintes en fonction de leurs habitudes alimentaires	15
Tableau II: classement de gestantes en fonction du contact ou non avec le chat.	16
Tableau III: classement des femmes enceintes selon les mesures d'hygiène.....	19
Tableau IV: Répartition des candidates selon la réalisation du bilan toxoplasmique	22
Tableau V : Corrélation des résultats sérologiques avec les FDR étudiés	41
Tableau VI L'influence de l'âge sur La séroprévalence.....	50
Tableau VII : Comparaison entre différentes études en terme influence du lieu de résidence sur prévalence toxoplasmique	51
Tableau VIII Corrélation entre la parité et la séroprévalence toxoplasmique.	51
Tableau IX: L'influence du niveau socioéconomique sur la séropositivité toxoplasmique.	52
Tableau X: La relation entre le niveau d'étude et la séroprévalence toxoplasmique	53
Tableau XI Influence du Contact avec le chat sur séroprévalence toxoplasmique selon différentes études.	54
Tableau XII Relation entre la séroprévalence toxoplasmique et le contact avec la terre..	55
Tableau XIII : Comparatif entre différentes études en terme séroprévalence toxoplasmique et consommation de viande mal cuite.....	56
Tableau XIV : Le suivie sérologique d'après quelques études nationales.	59
Tableau XV Médicaments antitoxoplasmiques	129
Tableau XVI Thérapeutique de la toxoplasmose de l'immunodéprimé.....	131
Tableau XVII: Thérapeutique des toxoplasmoses maternelle et congénitale.....	138



Plan



<i>INTRODUCTION</i>	1
<i>PATIENTS & METHODES</i>	4
I. Période, type et lieu de l'étude :	5
II. Population d'étude :	5
III. Méthodes	5
1) Critères d'inclusion :	5
2) Critères d'exclusion	5
3) Recueil des données	6
4) Outils statistiques :	6
<i>RESULTATS</i>	7
A. Les caractéristiques de la population étudiée :	8
I. Données démographiques :	8
1) Age des patientes :	8
2) Nombre de grossesses :	8
3) Age gestationnel :	9
4) Origine géographique :	10
II. Données socioculturelles et éducatives	10
1) Niveau d'étude :	10
2) Niveau socio-économique :	11
3) Habitudes alimentaires :	12
4) Contact avec les animaux :	15
5) Notion de jardinage et contact avec la terre:	16
6) Mesures d'hygiène :	17
III. Connaissances sur la toxoplasmose chez la population étudiée :	19
1) Proportion des femmes ayant des connaissances sur la Toxoplasmose	19
2) Sources d'information :	20
3) Différentes connaissances sur la toxoplasmose :	20

4)	Le facteur de risque le plus incriminé :	21
IV.	La répartition des candidates selon la réalisation du bilan toxoplasmique :	22
B.	les renseignements sur les femmes sans bilan toxoplasmique:.....	23
I.	Données démographiques:.....	23
1)	Origine géographique:	23
2)	Niveau d'étude :	23
3)	Niveau socio-économique :	24
II.	Accès aux soins :	25
1)	Secteur de consultation :	25
2)	Répartition des femmes selon nombre des consultations:.....	26
3)	Répartition du nombre de consultations en fonction de l'âge gestationnel :	27
C.	Renseignements sur les femmes ayant bénéficiée d'une sérologie toxoplasmique:	28
I.	Données démographiques :	28
1)	Age des patientes :	28
2)	Nombre de grossesses :	29
3)	Age gestationnel :	30
4)	Origine géographique :	30
II.	Données socioculturelles et éducatives :	31
1)	Niveau d'étude :	31
2)	Habitudes alimentaires :	32
3)	Contact avec les animaux :	35
4)	Contact avec la terre et jardinage :	35
5)	Mesures d'hygiène :	36
III.	Connaissances sur la toxoplasmose :	38
1)	proportion des femmes ayant des connaissances sur la Toxoplasmose	38
2)	Source d'information :	38
IV.	Statuts immunitaires :	39
1)	Séroprévalence de la toxoplasmose :	39

2) Séroprévalence et facteurs de risque :.....	39
3) Age gestationnel de la réalisation de la première sérologie de toxoplasmose :.....	42
4) Nombre total de sérologies réalisées :	42
5) Les isotypes demandés :	43
6) Répartition des taux des IgG chez les femmes séropositives :.....	44
<i>DISCUSSION</i>	45
I. Discussion des résultats :.....	46
1) Commentaires sur les gestantes sans bilan sérologique :	46
2) Commentaires sur les gestantes avec bilan sérologique :	47
2-1 La prévalence de la toxoplasmose.....	47
2-2 Les facteurs de risque :.....	48
2-3 Le suivi sérologique	58
2-4 Aspects législatifs	59
II. Rappel sur le parasite :.....	60
1) Historique de la toxoplasmose :.....	60
2) Prévalence et répartition géographique toxoplasmose :.....	62
3) Taxonomie :.....	64
4) Morphologie de toxoplasmose :.....	67
5) Le cycle parasitaire :.....	72
6) Les Modes de contamination de l'homme :	75
7) Aspects phylogéniques :	79
8) Immunité :	81
III. Aspects cliniques de la toxoplasmose :.....	85
1) Toxoplasmose acquise chez le sujet immunocompétent :.....	85
2) Toxoplasmose acquise chez l'immunodéprimé :.....	86
3) Toxoplasmose congénitale :.....	91
IV. Diagnostic de la toxoplasmose	94
1) Diagnostic direct :.....	95

2) Diagnostic sérologique :	96
c) Mesure de l'avidité des IgG (IA)	103
3) Cinétique des anticorps antitoxoplasmiques.....	105
4) Interprétation des résultats :.....	107
V. Conduite du diagnostic de la toxoplasmose :.....	115
1) Diagnostic de la toxoplasmose acquise :.....	115
1-1 Diagnostic de la toxoplasmose de l'immunocompétent	115
1-2 Diagnostic de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé	115
2) Diagnostic de la toxoplasmose congénitale :	117
2-1 Diagnostic anténatal.	117
2-2 Le diagnostic néonatal	121
VI. Traitement de la toxoplasmose :.....	125
1) Molécules thérapeutiques :	125
2) Principaux schémas thérapeutiques :	129
2-1 Traitement de la toxoplasmose en dehors de la grossesse	130
2-2 Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé	130
2-3 Traitement de la toxoplasmose maternelle et congénitale	131
a) Traitement anténatal	131
b) Traitement post natal :	134
3) Prévention.....	139
3-1 La Prophylaxie chez les femmes enceintes:.....	139
3-2 La Prophylaxie chez les immunodéprimés:.....	140
VII. Recommandations proposées :	141
<i>CONCLUSION</i>	142
<i>RÉSUMÉS</i>	144
<i>ANNEXES</i>	149
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	152



INTRODUCTION



*L*a toxoplasmose est une maladie parasitaire due à *Toxoplasma gondii*, un protozoaire intracellulaire obligatoire [1]. C'est l'anthropozoonose la plus répandue dans le monde avec une large distribution géographique.

*E*lle affecte l'Homme et les animaux homéothermes. La contamination de l'hôte immunocompétent passe le plus souvent inaperçue et n'a aucune conséquence sur l'état de santé, c'est pour cela elle est souvent négligée. Néanmoins les conséquences de cette parasitose sur le fœtus ou l'immunodéprimé peuvent être dramatiques [2].

*E*n cas d'infection durant la grossesse, les toxoplasmes traversent le placenta et infectent le fœtus, c'est la toxoplasmose congénitale qui se traduit par l'avortement, la mort fœtale in utero ou de graves malformations avec des lésions du système nerveux central.

*L*a gravité dépend de la date de contamination, de la virulence du parasite et de l'état immunitaire de la femme, Le risque de l'atteinte fœtale augmente avec l'âge gestationnel car le placenta est plus en plus perméable mais la gravité est accrue si la contamination a lieu au début de la grossesse. En cas de séroconversion au cours du premier trimestre, le risque de toxoplasmose congénitale est de 4 à 14 % se traduisant par des atteintes sévères. Ce risque atteint 70 à 80 % au cours du troisième trimestre de gestation mais se traduit en général par des formes infra-cliniques chez le nouveau-né [3]. Par conséquent, la prévention de la toxoplasmose congénitale doit se faire par une surveillance sérologique des femmes enceintes afin d'établir le statut immunologique, d'identifier les femmes enceintes non immunes pour limiter le risque de contamination (par des mesures d'hygiène) et de diagnostiquer le plus précocement possible une séroconversion maternelle pour proposer une prise en charge adaptée [4].

*L*a toxoplasmose affecte environ 7 à 80 % de la population mondiale, mais le pourcentage de personnes séropositives pour cette infection varie considérablement d'un pays à

l'autre en fonction des conditions géo-climatiques, des groupes ethniques, des habitudes culinaires et des conditions d'hygiène [5].

Au niveau de la zone Scandinave [6] et la Grande-Bretagne [7], la prévalence est inférieure à 30%. En Asie du sud-est et au Japon la prévalence est très basse 4 à 14%. En Afrique et en Amérique latine la prévalence de la toxoplasmose est importante dans les zones humides (supérieur 60%) au contraire des zones désertique où la séroprévalence est basse.

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes était d'environ 80% dans les années 1960[8] et autour de 66 % dans les années 1980 [9]. La prévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte était de 54,3 % lors de l'enquête nationale périnatale de 1995 [10]. En 2003 et sur un échantillon de 15 108 femmes enceintes, la prévalence était de 43.8% [11]. En 2011 la séroprévalence chez les femmes enceinte était 37 [12]

En Méditerranée, au Maroc, très peu d'études se sont intéressées à la séroprévalence de la toxoplasmose. Mekouar en 1972 avait estimé la séroprévalence à 51% [13]. Une valeur de 51.5% est rapportée par Guessous-Idrissi en 1984 [14]. Les analyses d'El Mansouri au niveau de la région de Rabat en 2007 ont montré une séroprévalence de 50.6% [15], une étude ressentie est faite au niveau des villes Safi et Essaouira a montré une séroprévalence de 42% et 48% [17]. En Algérie, au niveau de la région Stef, CHOUCANE a rapporté une valeur de 32% [16].

Les objectifs de notre étude sont de déterminer la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes de la région Agadir-Inzegane, de rechercher les facteurs de risques les plus impliqués dans cette infection, et d'évaluer les connaissances des femmes concernant cette parasitose.



PATIENTS & METHODES



I. Période, type et lieu de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale sur le terrain réalisée entre les structures hospitalières publiques et des cabinets privés de la région d'Agadir et d'Inzegane sur une période de 6mois.

II. Population d'étude :

L'échantillon de ce travail est composé de 305 femmes enceintes qui résident la ville d'Agadir, d'Inzegane et leurs environs.

III. Méthodes

L'étude a été réalisée en exploitant les dossiers médicaux et en interrogeant des femmes enceintes hospitalisées et suivies au niveau du centre hospitalier régional Hassan II à Agadir et le centre hospitalier provincial Inzegane et des cabinets privés qui ont été choisis aléatoirement.

L'inclusion des patientes a été faite en utilisant le sondage en grappe comme méthode d'échantillonnage.

1) Critères d'inclusion :

Les femmes incluses dans cette étude ont été celles qui sont enceintes quelque soit l'âge gestationnel, résidentes au niveau de la région d'Agadir et d'Inzegane informées sur l'intérêt de cette enquête et qui ont présentées leur accord à participer.

2) Critères d'exclusion

Les patientes dont les dossiers sont indisponibles qui n'habitent pas au niveau de la région ainsi que celles qui n'ont pas exprimés leur consentement favorable sont exclues de cette étude.

3) Recueil des données

La fiche d'exploitation a permis le recueil des différentes données épidémiologiques pour comparer nos résultats avec ceux de la littérature et d'évaluer le degré de connaissance et la séroprévalence des femmes enceintes dans cette région.

Un questionnaire est réalisé à cet effet en incluant les paramètres nécessaires pour notre travail: données démographiques, socioéconomiques, culturelles, connaissances sur la toxoplasmose et statuts immunitaires (annexe 1).

4) Outils statistiques :

Les analyses statistiques ont été saisies sur Microsoft Office Excel 2013 et exploitées en utilisant le logiciel SPSS version 11. Il s'agit du test KHI deux.



RESULTATS



A. Les caractéristiques de la population étudiée :

I. Données démographiques :

1) Age des patientes :

Durant notre période d'étude de 06 mois, nous avons interrogé 305 femmes enceintes résidentes au niveau de la région Agadir-Inzegane dont certaines avaient un bilan sérologique et d'autre non.

Il ressort de notre étude que 65,57% des gestantes étaient entre 17 et 30 ans alors que l'intervalle d'âge entre 31 et 50 ans ne représentait que 34,42%.

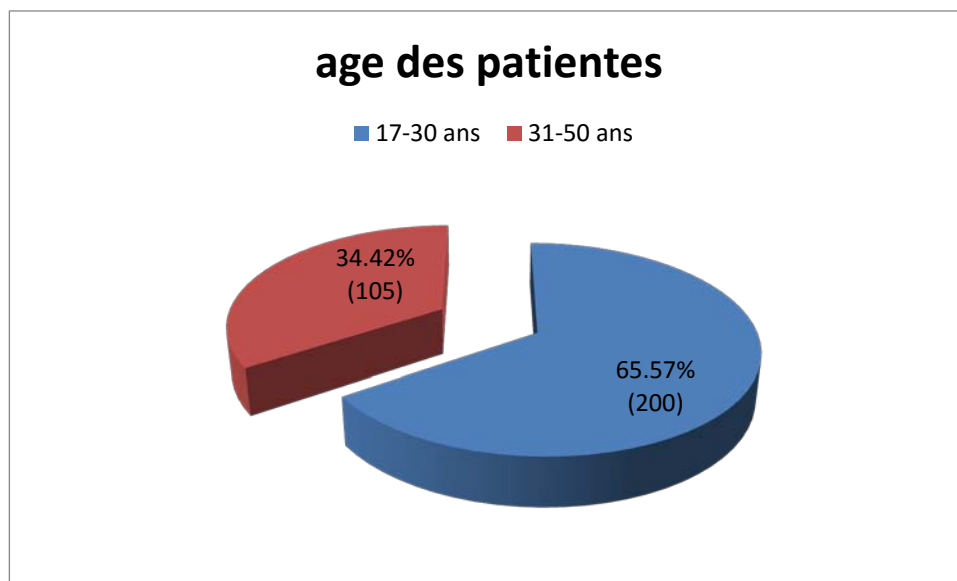


Figure 1: Répartition des parturientes selon l'âge

2) Nombre de grossesses :

139 femmes, soit 45,57% étaient des primipares, et 166 femmes, soit 54,34% étaient des multipares.

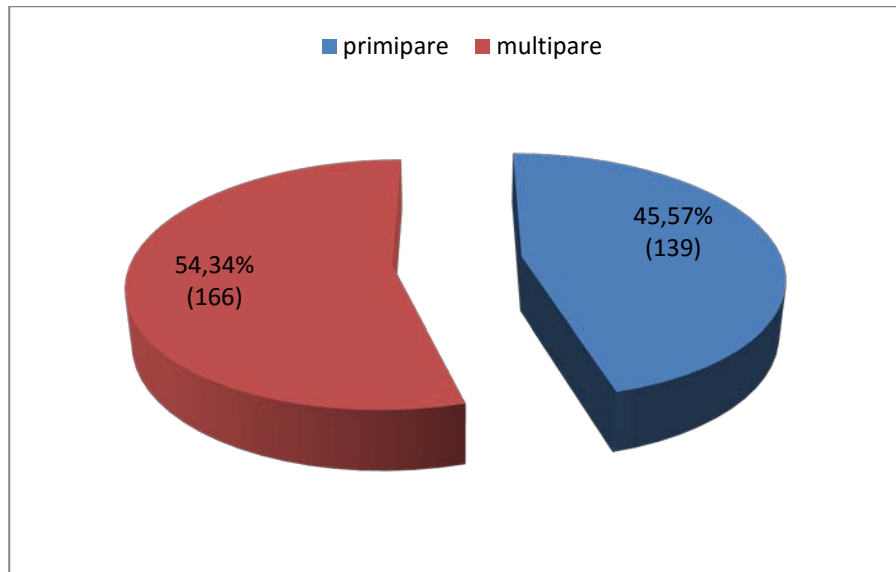


Figure 2: Répartition des candidates en fonction du nombre de grossesses

3) Age gestationnel :

Parmi l'ensemble des gestantes de cette étude, nous notons que 26,23% étaient du 1^{er} trimestre, 36,72% du 2^{ème} trimestre alors que 37,05% des candidates étaient du 3^{ème} trimestre.

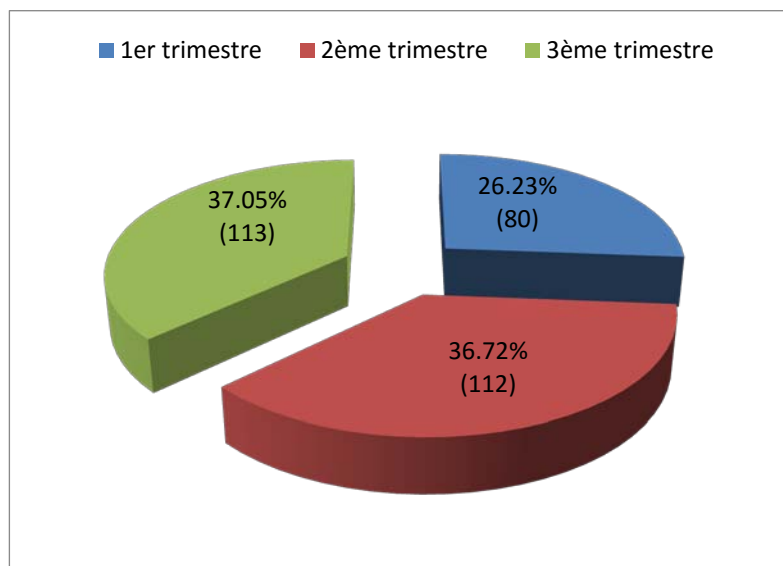


Figure 3: Distribution des femmes enceintes en fonction de l'âge gestationnel

4) Origine géographique :

La répartition des femmes par milieu de résidence montre que la majorité des gestantes était issues du milieu urbain (soit 70,16%) par contre seulement 29,84% étaient du milieu rural.

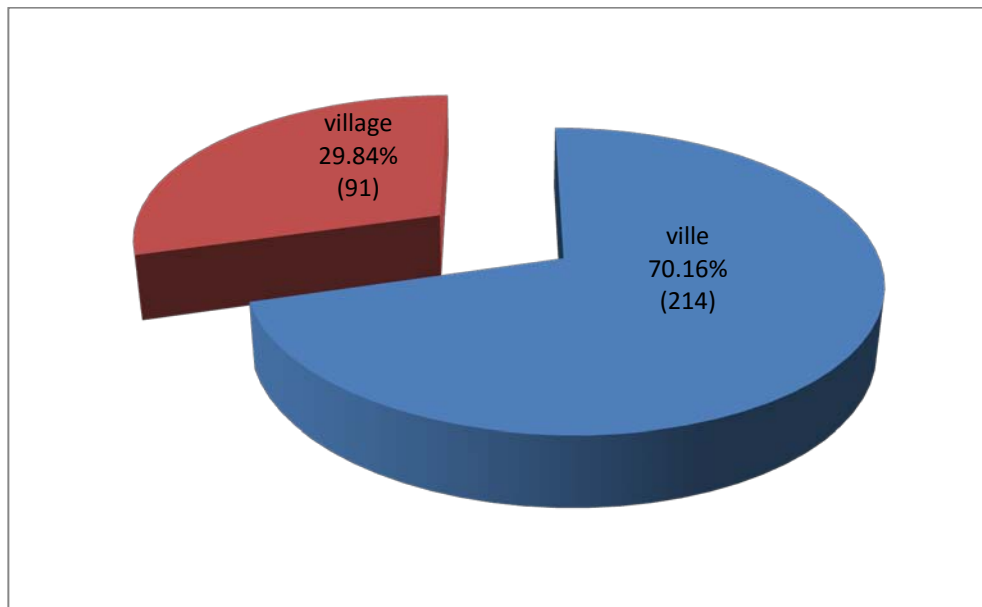


Figure 4: Répartition des femmes selon leur origine géographique

II. Données socioculturelles et éducatives

1) Niveau d'étude :

Nous notons que parmi les 305 femmes enceintes recrutées, 15% étaient analphabètes, 26% savaient un peu lire et écrire et 28 % parfaitement. Seulement 4 % des gestantes avaient un niveau d'étude supérieur.

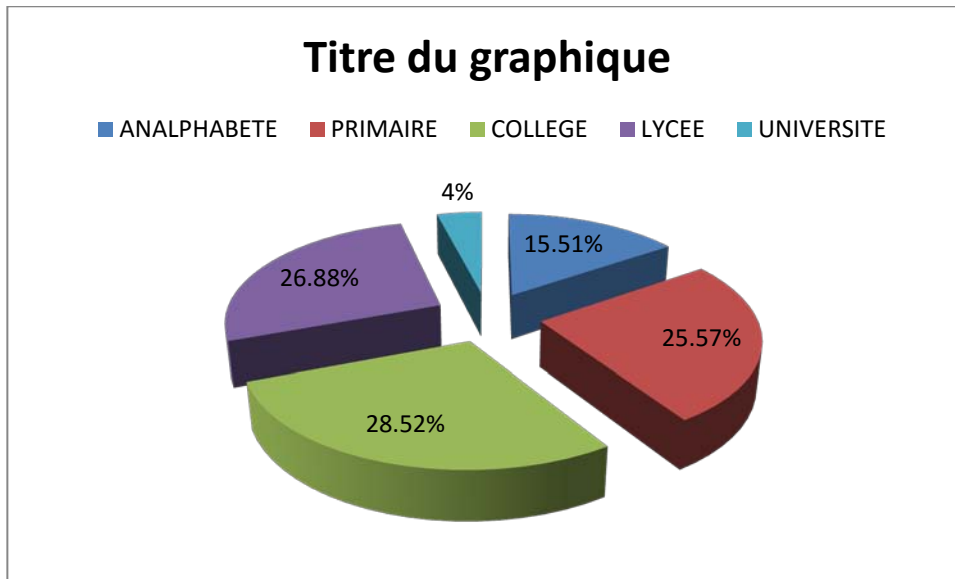


Figure 5 : Répartition des femmes selon leurs niveaux d'études.

2) Niveau socio-économique :

Concernant le niveau socio-économique, plus que la moitié des femmes étaient de bas niveau (soit 55.73%) tandis que le moyen niveau représentait 41.31% et 2.95% pour le haut niveau.

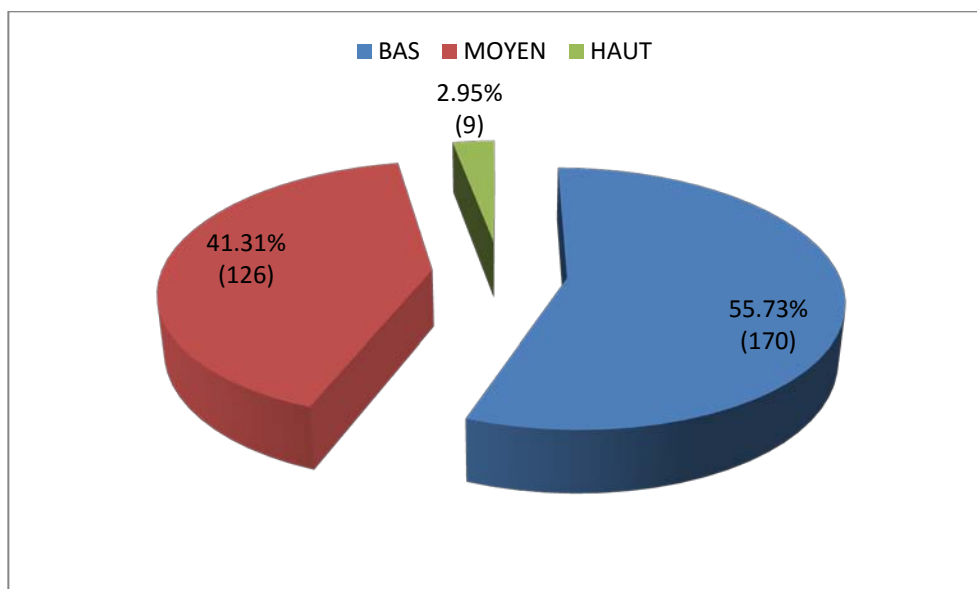


Figure 6: Répartition des femmes selon leur niveau économique.

3) Habitudes alimentaires :

3-1 Consommation de légumes mal cuits :

Nous constatons que 193 (soit 63.27%) femmes consomment des légumes peu cuits.

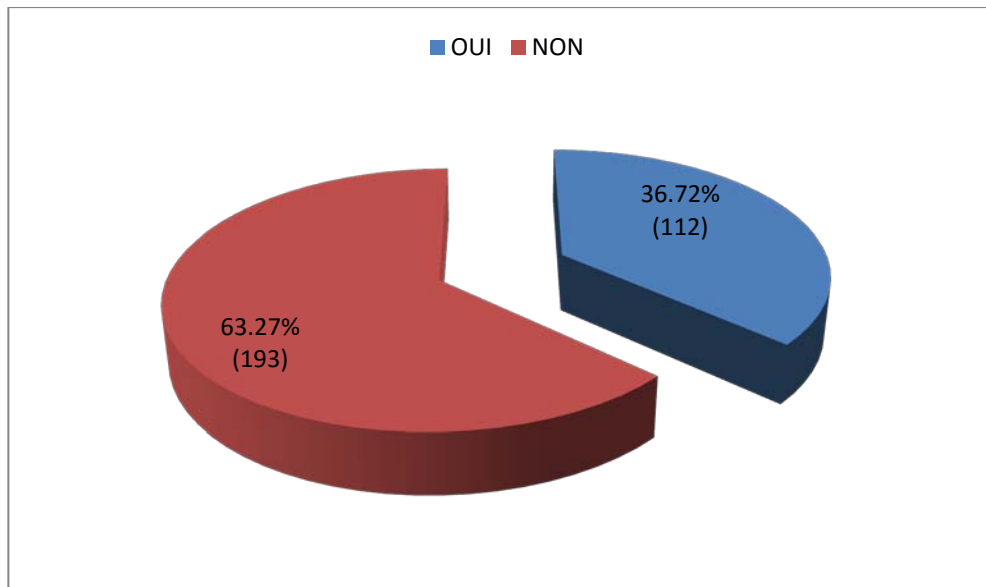


Figure 7 : Répartition des femmes selon leur consommation de légumes mal cuits ou non

3-2 Consommation de l'eau mal traitée

La notion de consommation d'eau de ruissellement était présente chez 10 femmes (5.90%).

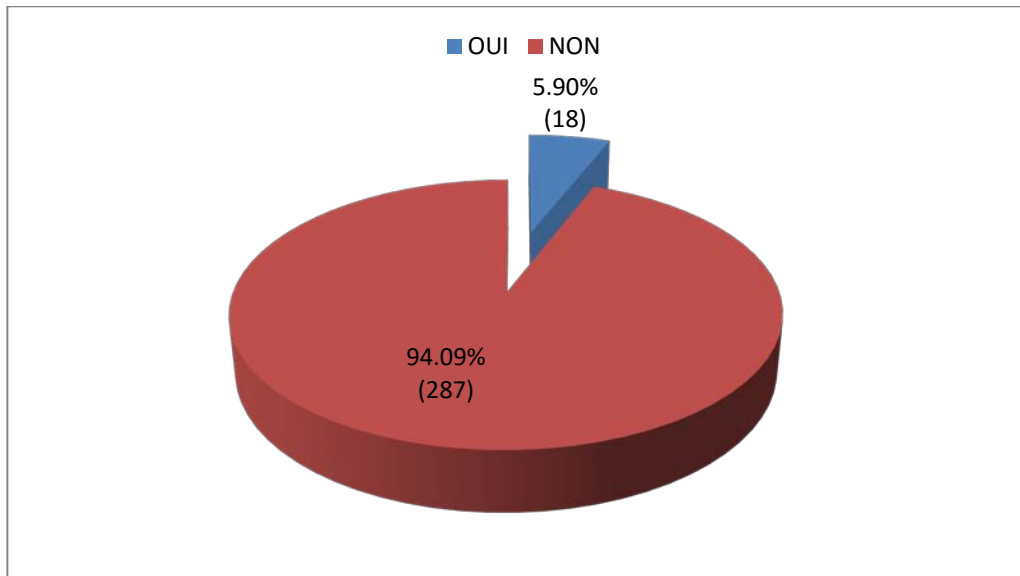


Figure 8 : Répartition des femmes selon leur consommation de l'eau mal traitée ou non

3-3 Consommation de la viande peu cuite

Contrairement à 43 femmes enceintes (14.09%), 262 disaient avoir eu l'habitude de manger la viande bien cuite (soit 85.90%).

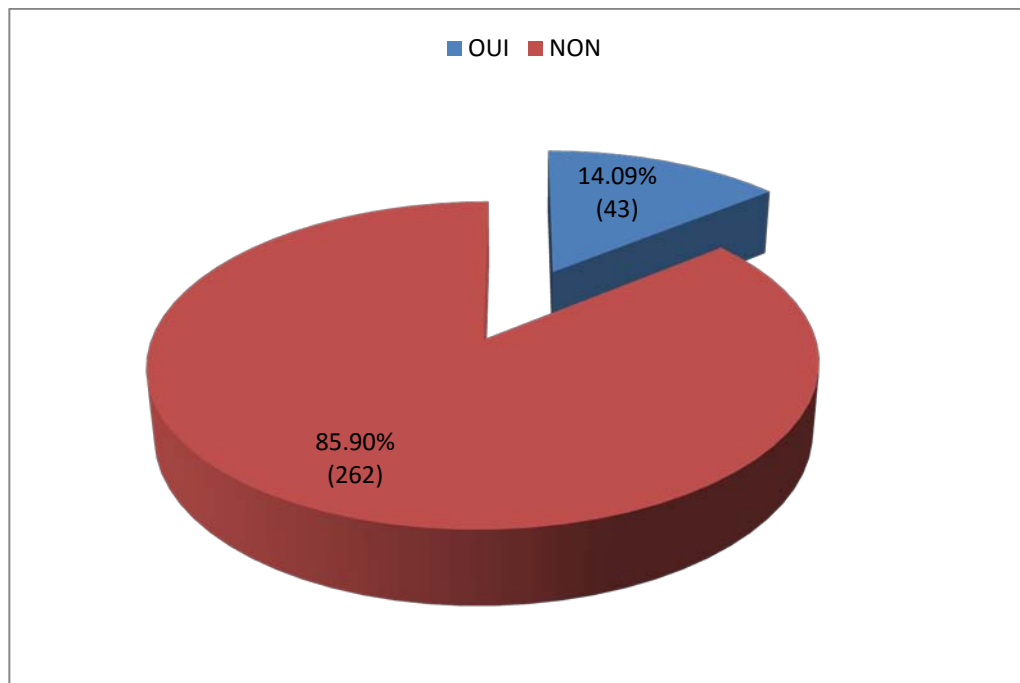


Figure 9 : Répartition des femmes selon leur consommation de la viande mal cuite ou non

3-4 Consommation du fromage ou lait cru

Nous notons également que 209 gestantes (soit 68,52%) consomment du fromage ou lait cru.

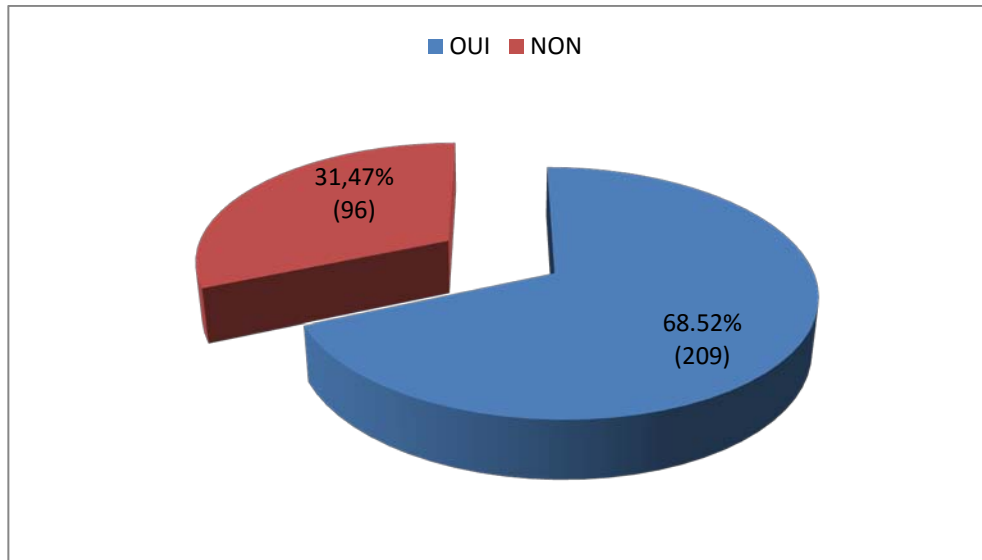


Figure 10 : Répartition des femmes selon la Consommation du fromage ou lait cru.

3-5 Repas à domicile

Beaucoup de femmes déjeunent à l'intérieur de leur foyer (77%).

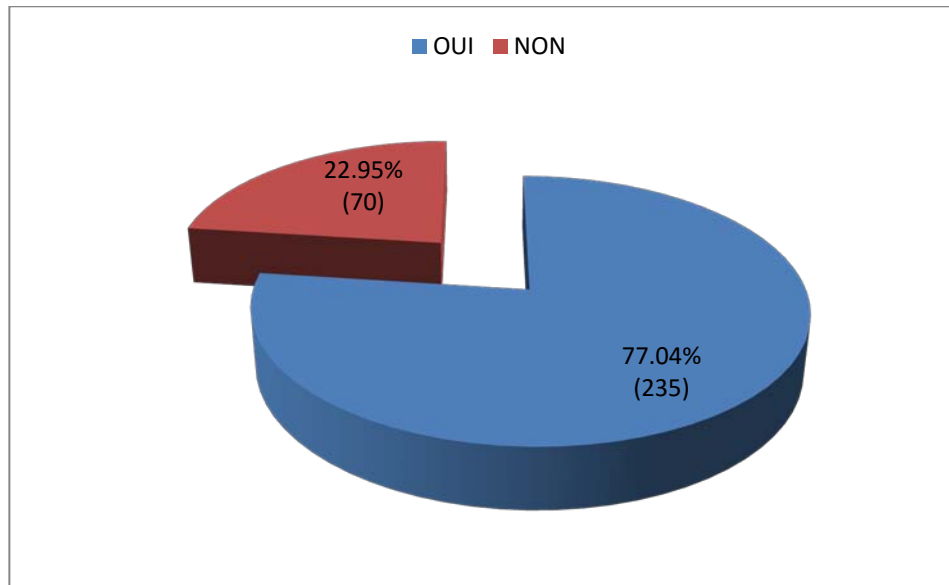


Figure 11 : Répartition des femmes selon repas à domicile

Tableau I : Distribution des femmes enceintes en fonction de leurs habitudes alimentaires

		Nbr	%
Consommation de légumes mal cuits	Oui	112	36,72%
	non	193	63,28%
Consommation de l'eau mal traitée	Oui	18	5,90%
	Non	287	94,10%
Consommation de viande peu cuite	Oui	43	14,1%
	Non	262	85,90%
Consommation du fromage ou lait cru	Oui	209	68,52%
	Non	96	31,48%
Repas à domicile	Oui	235	77,04%
	Non	70	22,95%

4) Contact avec les animaux :

Nous remarquons que 76.06% de la population étudiée n'ont pas été en contact avec le chat contrairement à 73 femmes (soit 23.93%) qui ont mentionné la présence de chat dans leurs entourages.

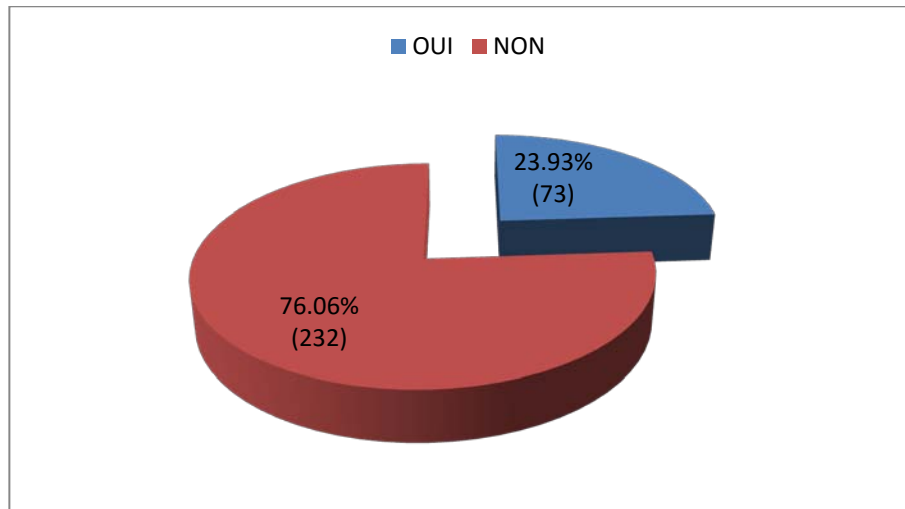


Figure 12: Répartition des femmes selon le contact ou non avec les chats

Tableau II: classement de gestantes en fonction du contact ou non avec le chat.

	Nbr	%
Oui	73	23.93
Non	232	76.06
total	305	-

5) Notion de jardinage et contact avec la terre:

Parmi les 305 gestantes recrutées dans ce travail, la notion du contact avec la terre et le jardinage figure chez 55 femmes (soit 18.03%)

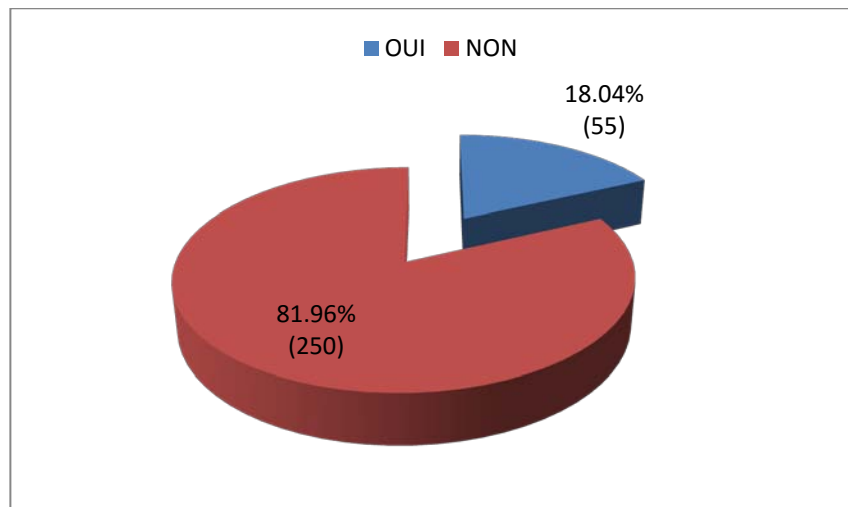


Figure 13: Distribution des parturientes selon le contact ou non avec la terre.

6) Mesures d'hygiène :

6-1 Vérification de la température du réfrigérateur :

Nous remarquons que plus que la moitié des femmes ne vérifient pas la température du réfrigérateur.

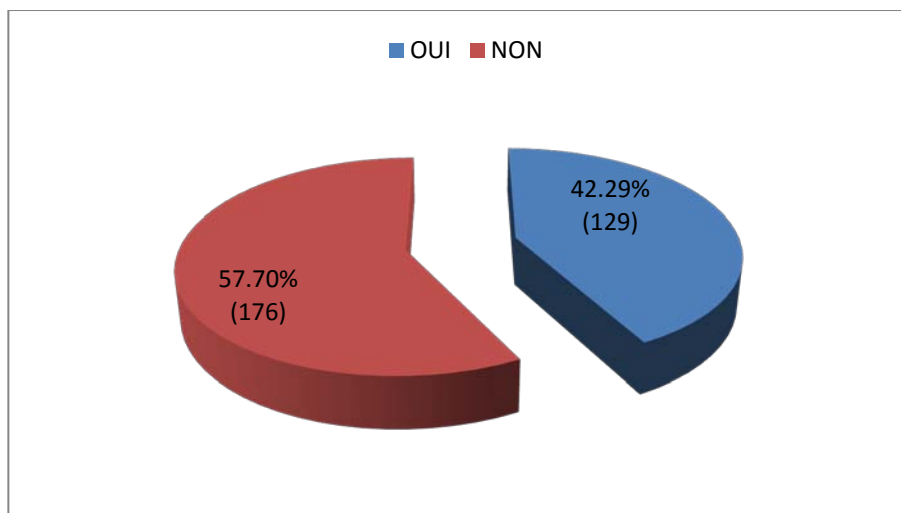


Figure 14: Vérification de la température du réfrigérateur

6-2 Fréquence de nettoyage du réfrigérateur

81,64% confirment la notion de nettoyage du réfrigérateur.

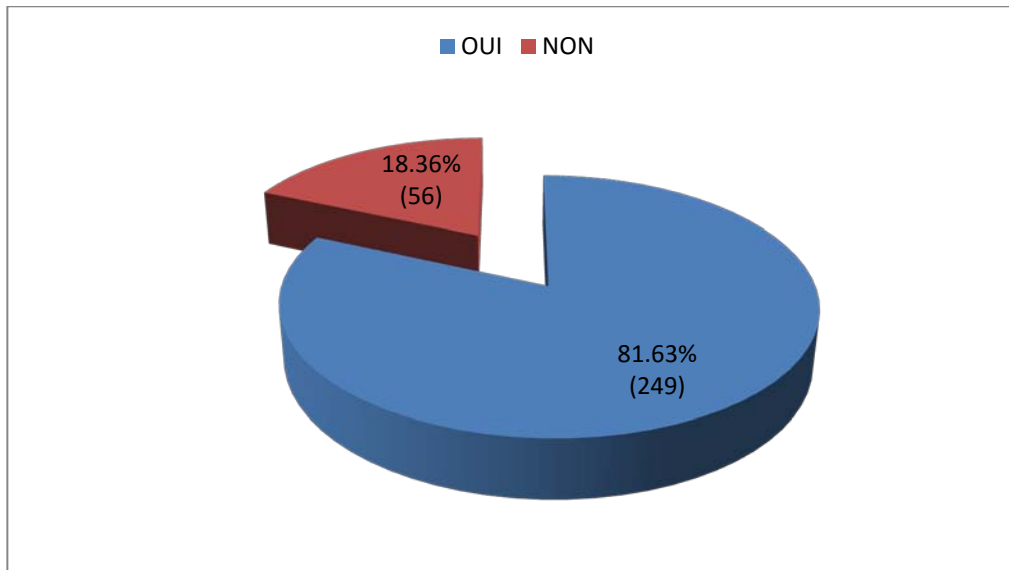


Figure 15: Fréquence de nettoyage du réfrigérateur.

6-3 Lavage des légumes et fruits à l'eau de javel

Nous constatons que la grande majorité des femmes ne lavent pas les légumes et fruits à l'eau de javel

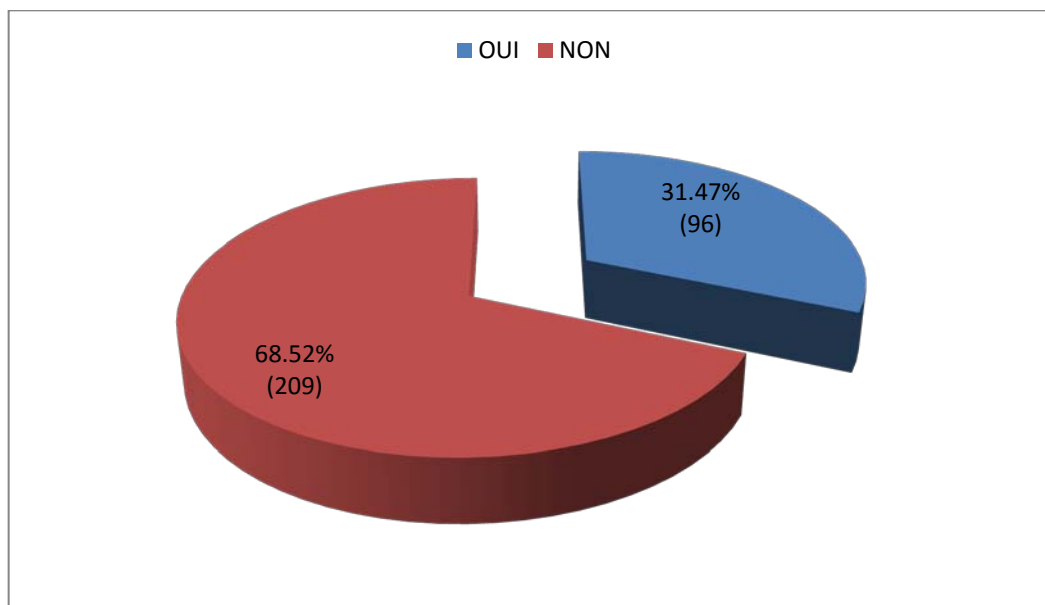


Figure 16: Lavage des légumes et fruit à l'eau de javel

Tableau III: classement des femmes enceintes selon les mesures d'hygiène.

		Nbr	%
Température de réfrigérateur	Oui	129	42,30%
	Non	176	57,7%
Nettoyage du réfrigérateur	Oui	249	81,64%
	non	56	18,36%
Lavage de légume	Oui	96	31,48%
	Non	209	68,52%

III. Connaissances sur la toxoplasmose chez la population étudiée :

1) Proportion des femmes ayant des connaissances sur la Toxoplasmose

La grande majorité (84.59%) répondait ne pas avoir des connaissances sur la toxoplasmose, seulement 15.41% des femmes disaient avoir eu des explications sur la maladie.

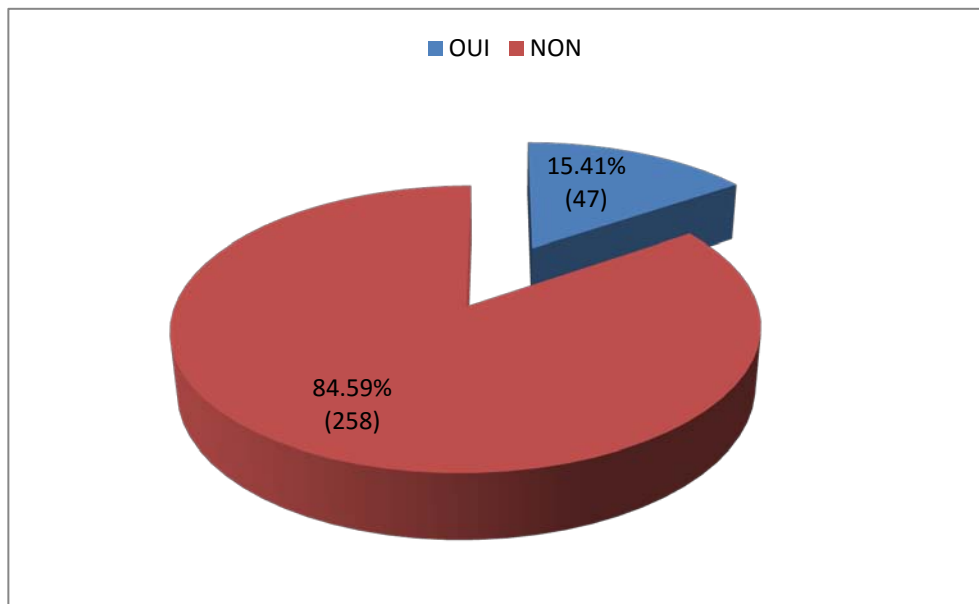


Figure 17: Pourcentage des femmes ayant des connaissances sur la toxoplasmose

2) Sources d'information :

21 femmes disaient avoir eu l'information par le médecin (44,6%), 20 par l'entourage (42,55%), 2 par la sage-femme (4,25%) et 4 femmes sont informées grâce à l'internet (8,51%).

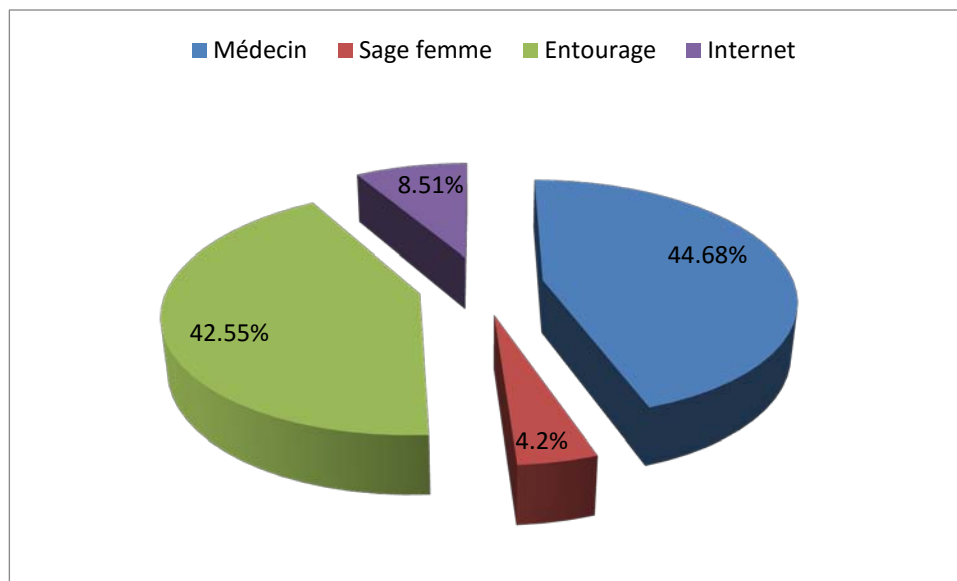


Figure 18 : Répartition des femmes selon la source d'information

3) Différentes connaissances sur la toxoplasmose :

Sur les 47 cas renseignés, 13 avaient des informations sur les complications (27,66%) et plus de 40 femmes ne connaissaient ni le mode de contamination (85,10%) ni la gravité de la Toxoplasmose congénitale.

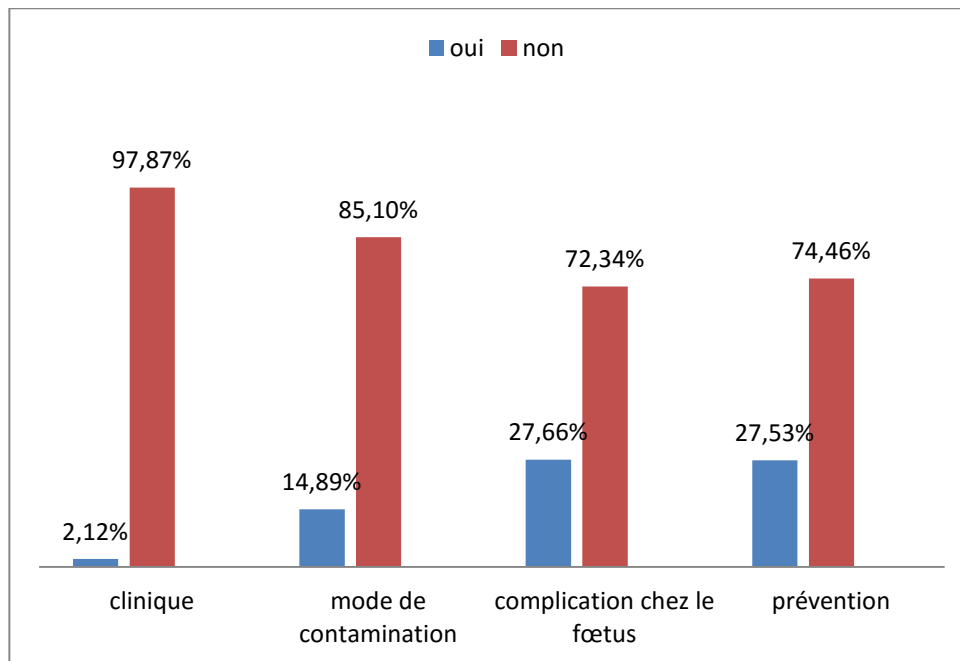


Figure 19: Répartition des femmes selon leurs connaissances sur la toxoplasmose

4) Le facteur de risque le plus incriminé :

Plus de trois quart (soit 85,10%) ont incriminé le chat comme un facteur de risque le plus probable.

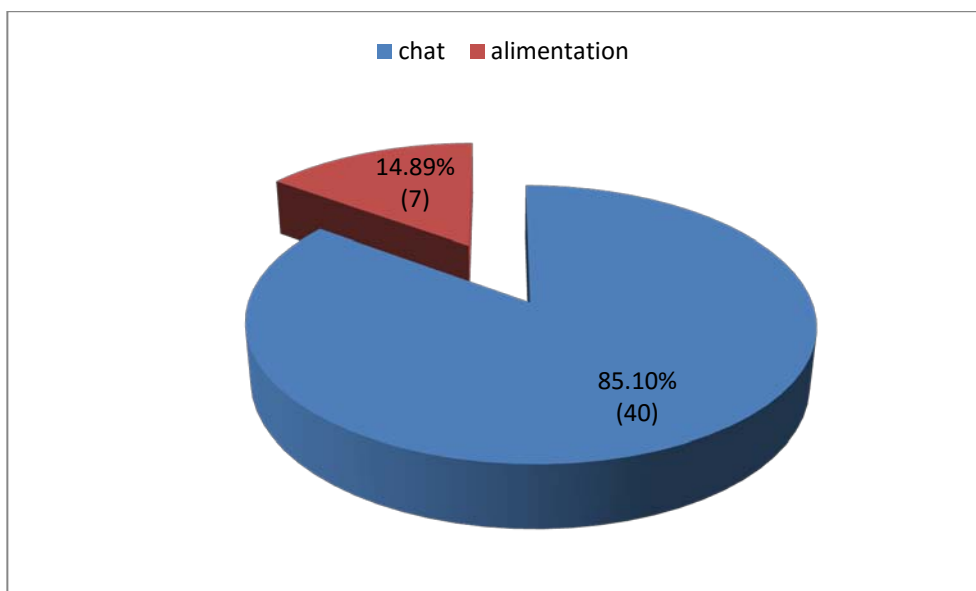


Figure 20: FDR estimé le plus important pour la toxoplasmose selon les femmes

IV. La répartition des candidates selon la réalisation du bilan toxoplasmique :

Nous constatons que 155 femmes enceintes (50.82%) n'ont pas bénéficié d'un bilan toxoplasmique tandis que 150 gestantes (49,18%) ont eu une sérologie à la recherche des anticorps anti *Toxoplasma gondii*.

Tableau IV: Répartition des candidates selon la réalisation du bilan toxoplasmique

	Nbr	%
Avec bilan	150	49,18%
Sans bilan	155	50.82%

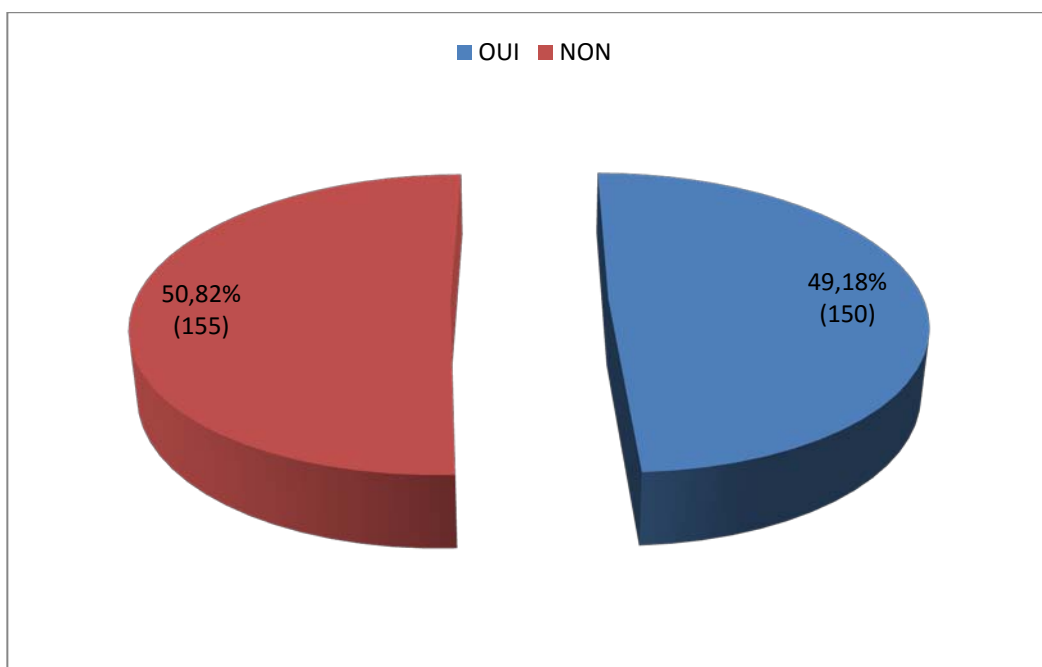


Figure 21: Répartition des 305 candidates selon leur réalisation ou non d'une recherche des Anticorps anti- toxoplasmiques

B. les renseignements sur les femmes sans bilan toxoplasmique:

I. Données démographiques:

1) Origine géographique:

En terme de l'analyse des données démographiques et socioéconomiques des femmes enceintes n'ayant jamais réalisé une sérologie, nous constatons que la majorité a été d'origine urbain (69.03%), 48 femmes (soit 30.96%) étant du milieu rural.

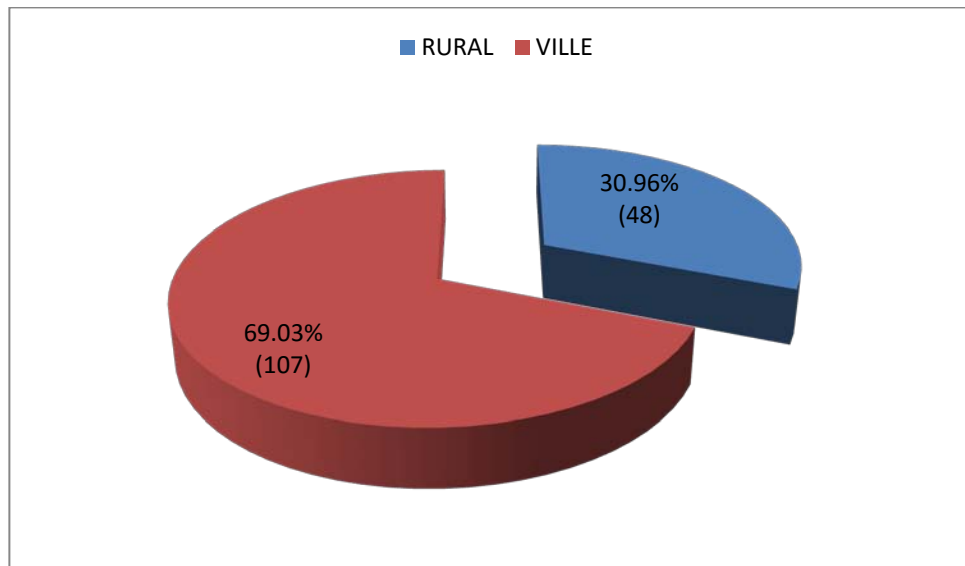


Figure 22: Répartition des femmes sans bilan selon leur origine géographique

2) Niveau d'étude :

Le niveau d'étude a été prédominé par le niveau collégial (37,41%), suivi par le niveau lycéen (28,38%) et le niveau universitaire n'a représenté que 0,64%.

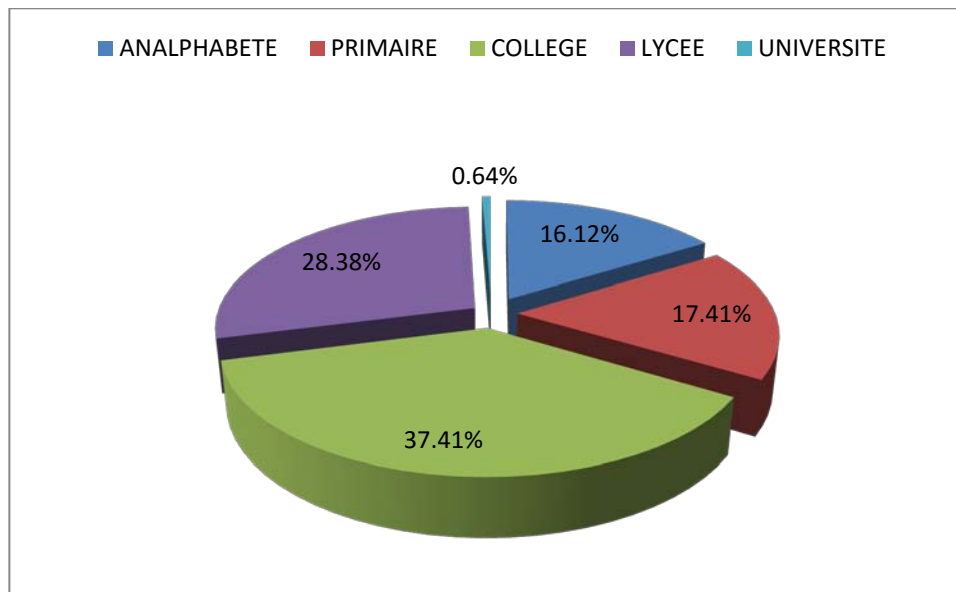


Figure 23 : Répartition des femmes sans bilan selon leurs niveaux d'études

3) Niveau socio-économique :

Le bas niveau socioéconomique représentait 58,70% chez cette catégorie de femmes, tandis que le moyen et le haut niveau représentaient respectivement 38.07% et 3.22%.

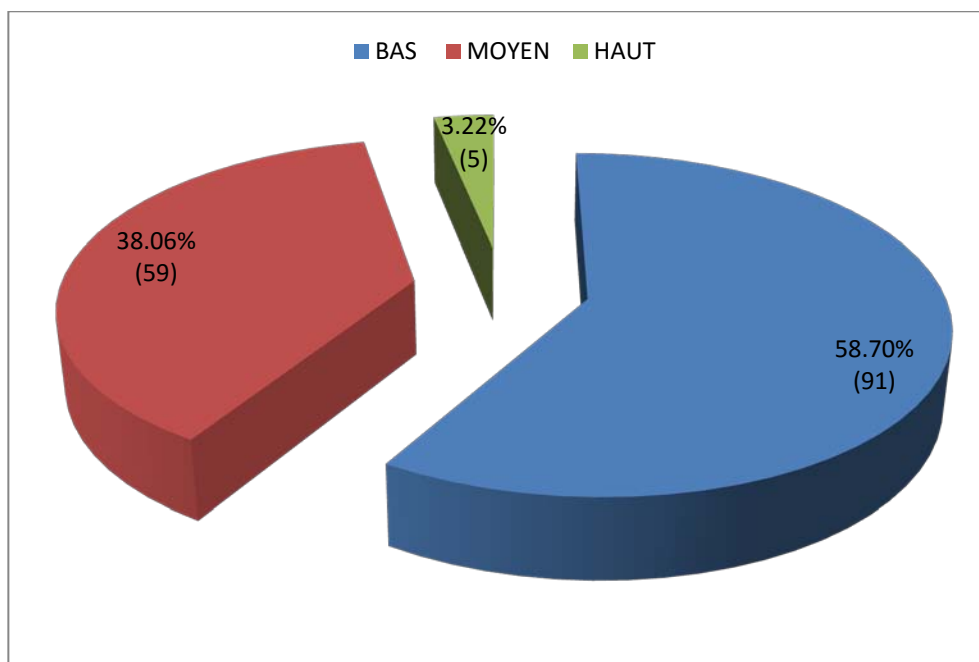


Figure 24: Répartition des femmes sans bilan selon leur niveau économique.

II. Accès aux soins :

1) Secteur de consultation :

Nous remarquons que parmi les 155 femmes sans bilan toxoplasmique la quasi-totalité des gestantes (soit 94,83%) se sont adressées vers le secteur sanitaire public alors ce n'est que 5.16% qui ont consulté des cabinets privés.

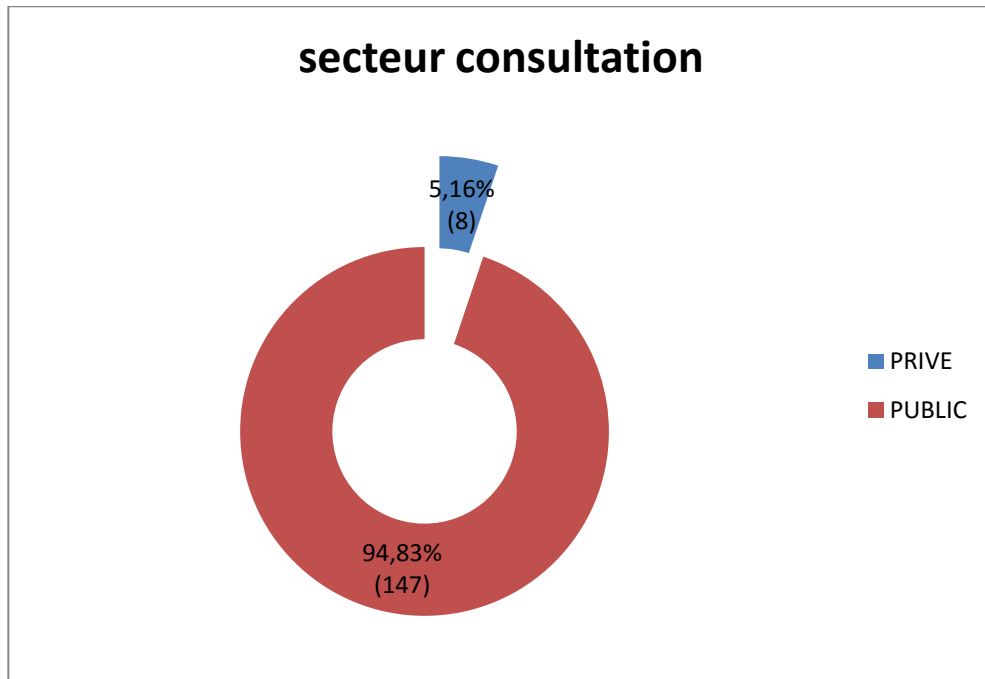


Figure 25: Répartition des femmes sans bilan selon le secteur de consultation

2) Répartition des femmes selon nombre des consultations:

Dans notre étude ressort un manque remarquable de consultation, nous notons que les deux tiers des femmes ont consulté une seule fois (soit 77%) alors ce n'est que 7% des gestantes qui ont consulté 3 fois.

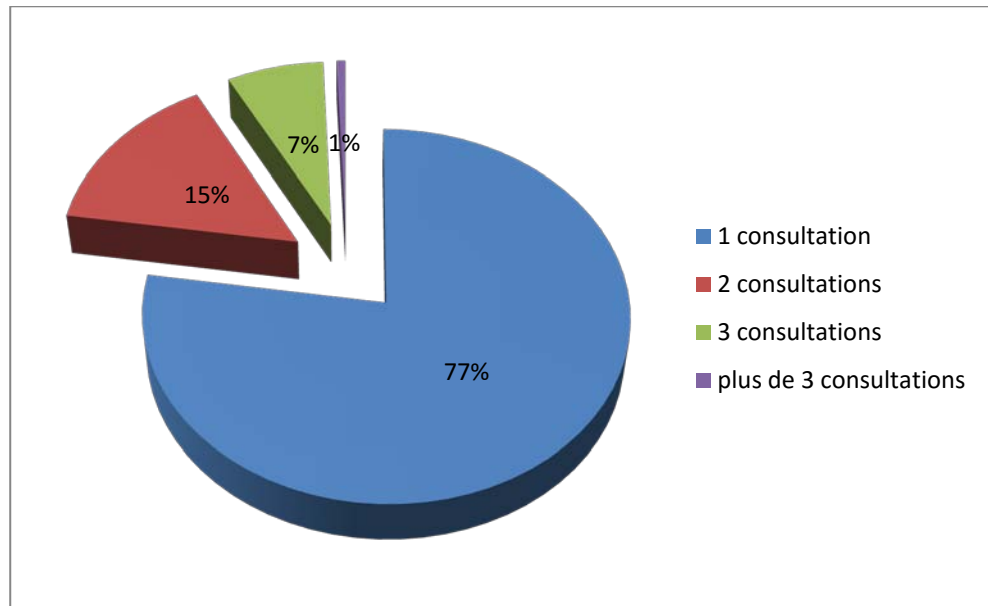


Figure 26 : Répartition des femmes sans bilan selon le nombre de consultations

3) Répartition du nombre de consultations en fonction de l'âge gestationnel :

Nous constatons que 77,42% femmes du 3ème trimestre ont bénéficié d'une seule consultation, 8.06% des gestantes ont bénéficié de deux consultations.

Pour les femmes du 2ème trimestre, 81,67% ont bénéficié d'une seule consultation, 5% de 3 consultations. 69.70% de gestantes de 1^{er} trimestre ont bénéficié d'une seule consultation.

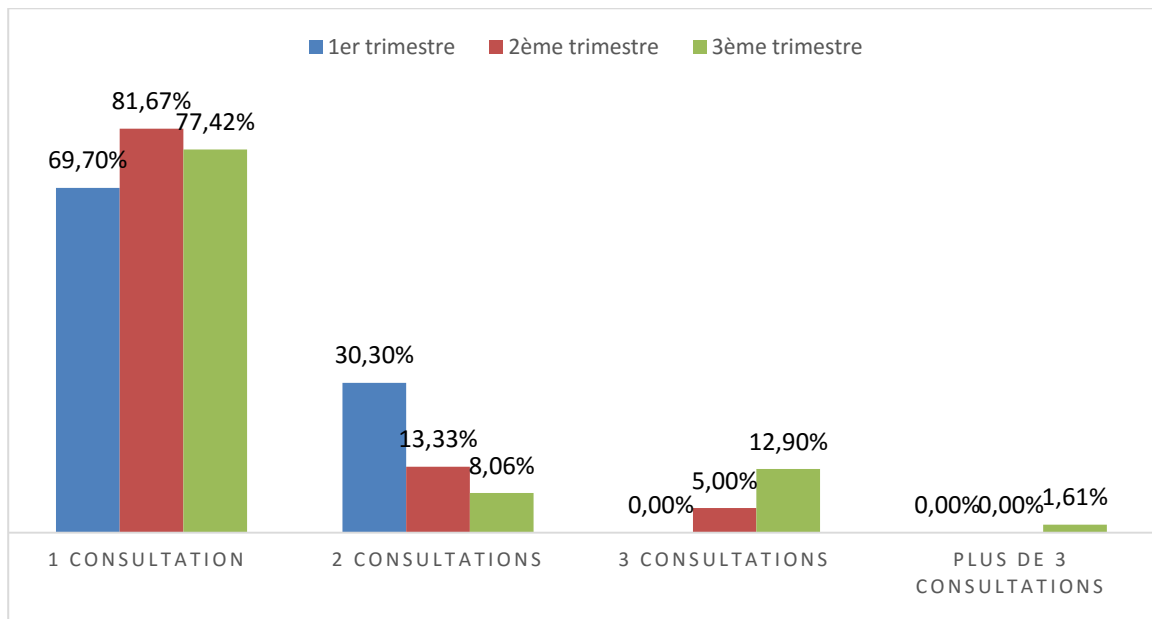


Figure 27: Répartition des nombre de consultation en fonction de l'âge gestationnel

C. Renseignements sur les femmes ayant bénéficiée d'une sérologie toxoplasmique:

Nous avons analysé les différentes données concernant les 150 gestantes qui ont réalisé un bilan toxoplasmique.

I. Données démographiques :

1) Age des patientes :

Nous constatons que parmi les 150 femmes enceintes, 92 (soit 61,33%) avaient un âge inférieur à 30ans, et 58 femmes avaient un âge entre 31 et 50 ans ce qui a représenté 37,41%.

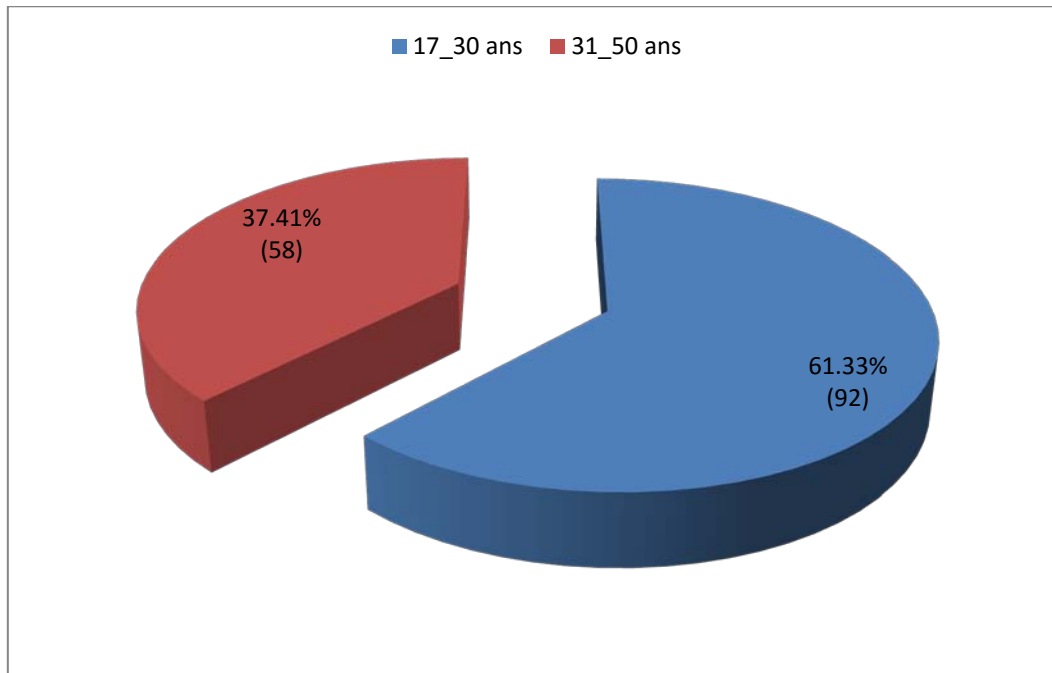


Figure 28: Répartition des parturientes selon l'âge.

2) Nombre de grossesses :

74 femmes, soit 49,33% étaient des primipares alors que 50,66% étaient des multipares.

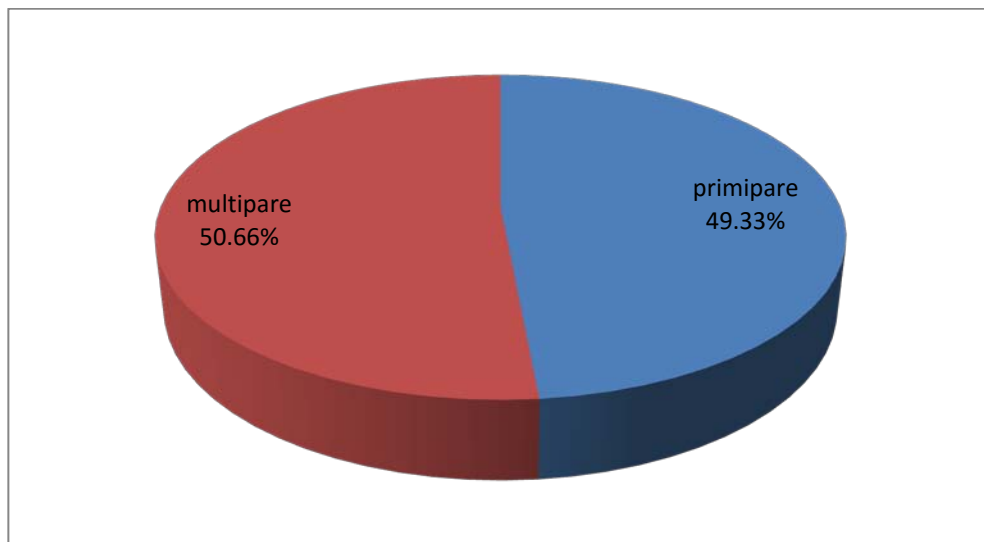


Figure 29: Répartition des candidates en fonction du nombre de grossesses.

3) Age gestationnel :

Parmi les 150 femmes enceintes, 47 patientes étaient de 1er trimestre, 52 de 2ème trimestre et 51 de 3ème trimestre.

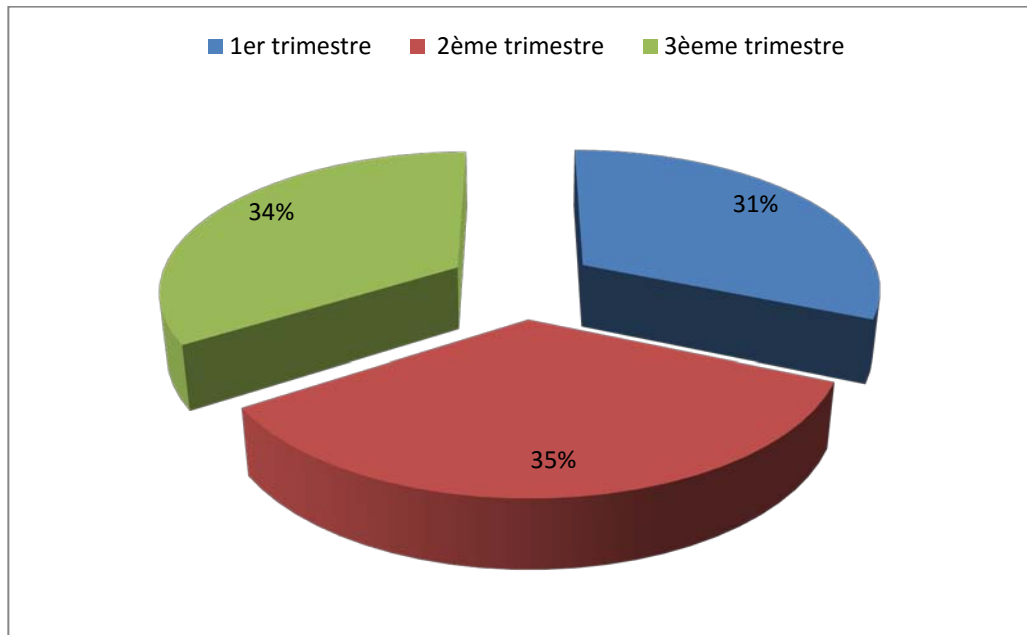


Figure 30: Distribution des femmes enceintes en fonction de l'âge gestationnel

4) Origine géographique :

Nous remarquons que presque les deux tiers des femmes résident dans la ville (107 femmes) ce qui représente 71,33%.

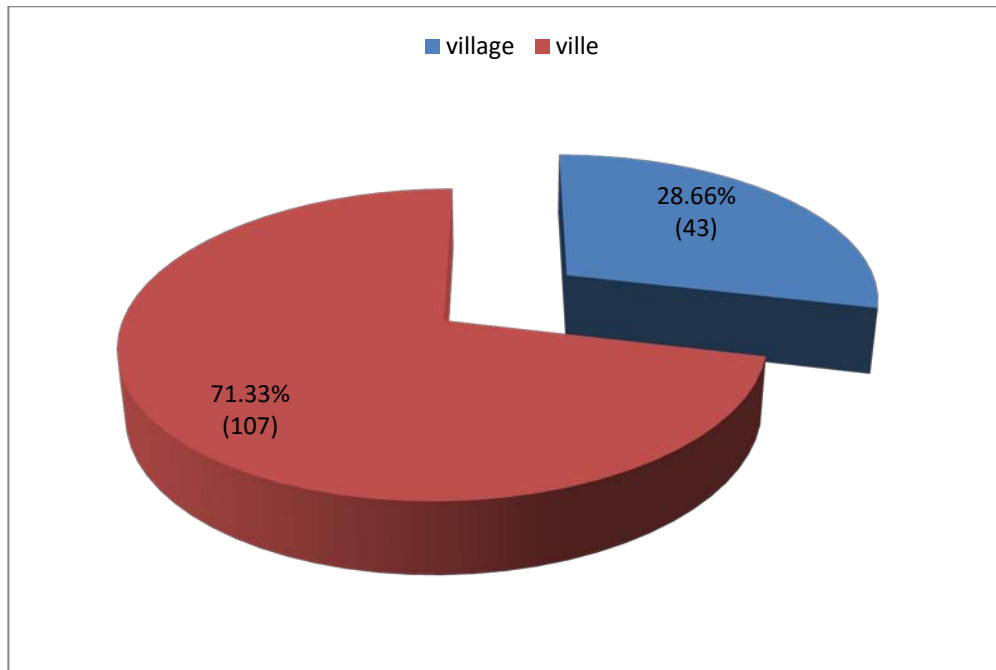


Figure 31: Répartition des femmes selon leur origine géographique

II. Données socioculturelles et éducatives :

1) Niveau d'étude :

Dans cette catégorie de femmes et en termes de niveau d'étude, nous remarquons que le niveau primaire a prédominé (34%) suivi par le lycée (25,33%) et le collège (19,33%). Les analphabètes ont représenté 19,33%.

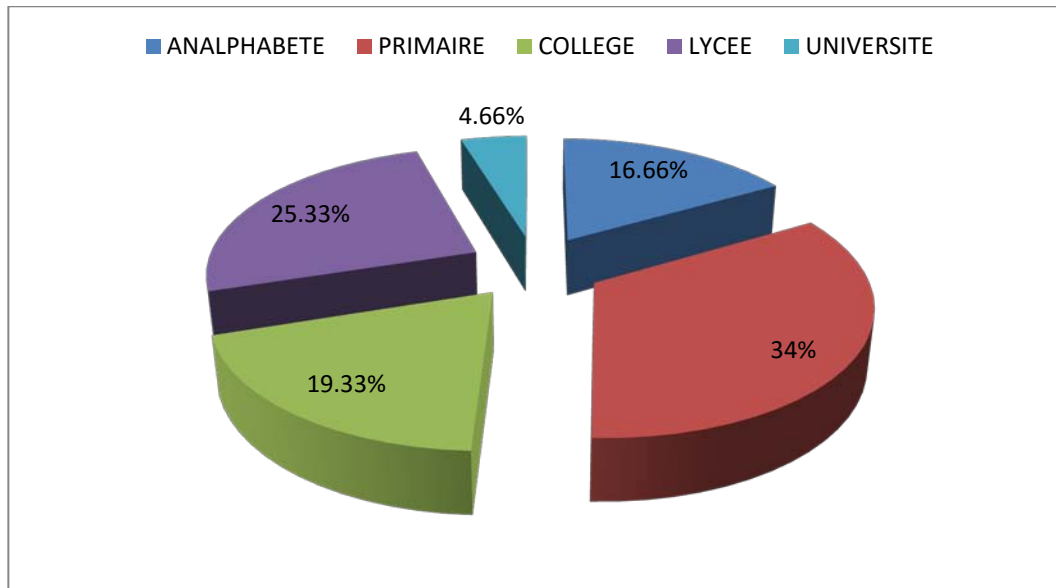


Figure 32: Répartition des femmes selon leurs niveaux d'étude.

2) Habitudes alimentaires :

2-1 Consommation de légumes mal cuits :

63 femmes consomment des légumes mal cuits (42%) contre 87 femmes (58%).

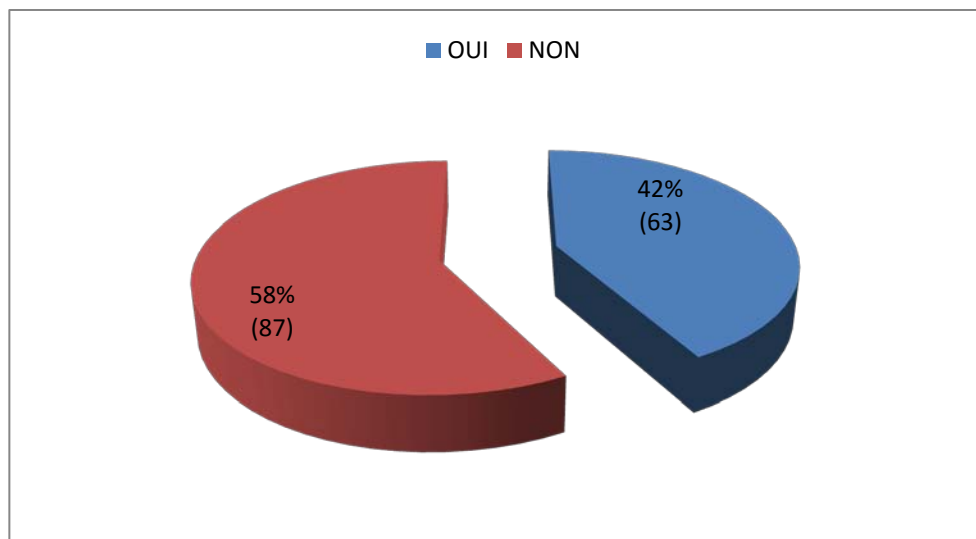


Figure 33: Répartition des femmes selon leur consommation de légumes mal cuits ou non

2-2 Consommation de l'eau mal traitée:

La quasi-totalité des femmes ayant une sérologie ne consomment pas de l'eau mal traitée (142 contre 8).

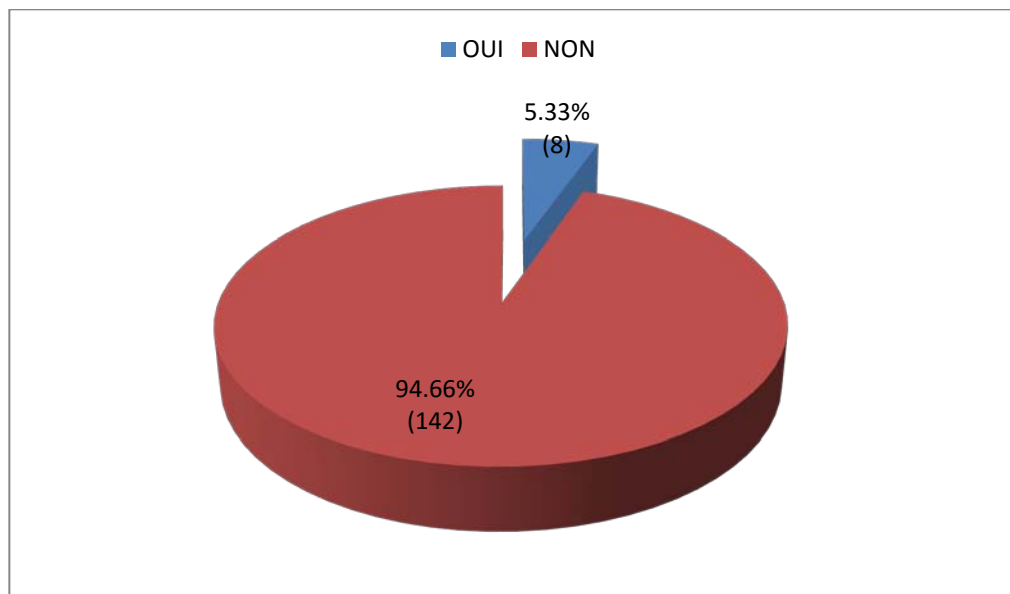


Figure 34: Répartition des femmes selon leur consommation de l'eau mal traitée ou non

2-3 Consommation de la viande peu cuite :

Nous constatons que 127 femmes (soit 84.66%) consomment de la viande bien cuite contrairement à 23 femmes (15.33%).

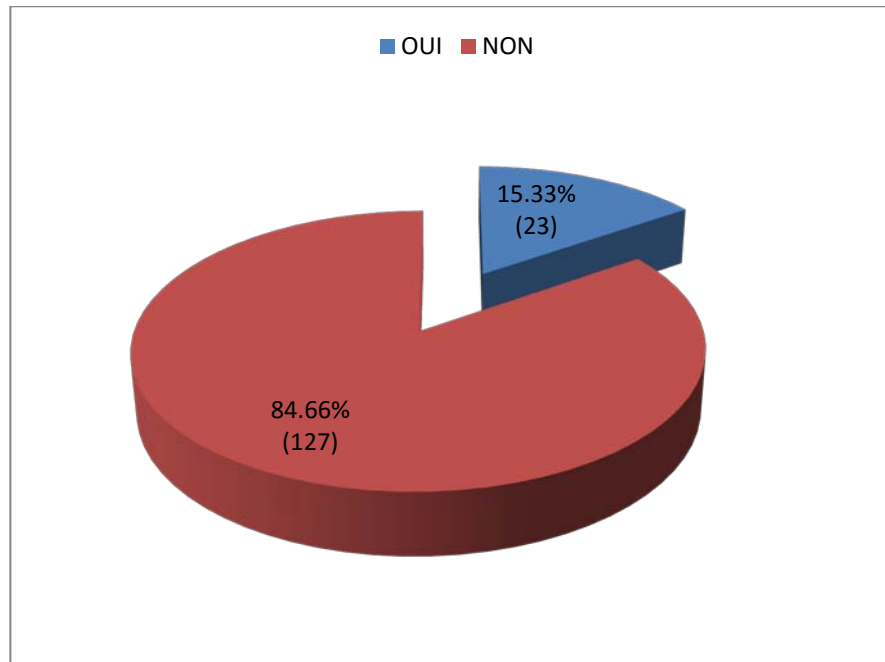


Figure 35: Répartition des femmes selon leur consommation de la viande mal cuite ou non.

2-4 Consommation du fromage ou lait cru :

D'après notre travail, et en interrogeant les femmes ayant bénéficié d'un bilan, 103 disaient avoir consommé le lait cru ce qui représente 68.66%.

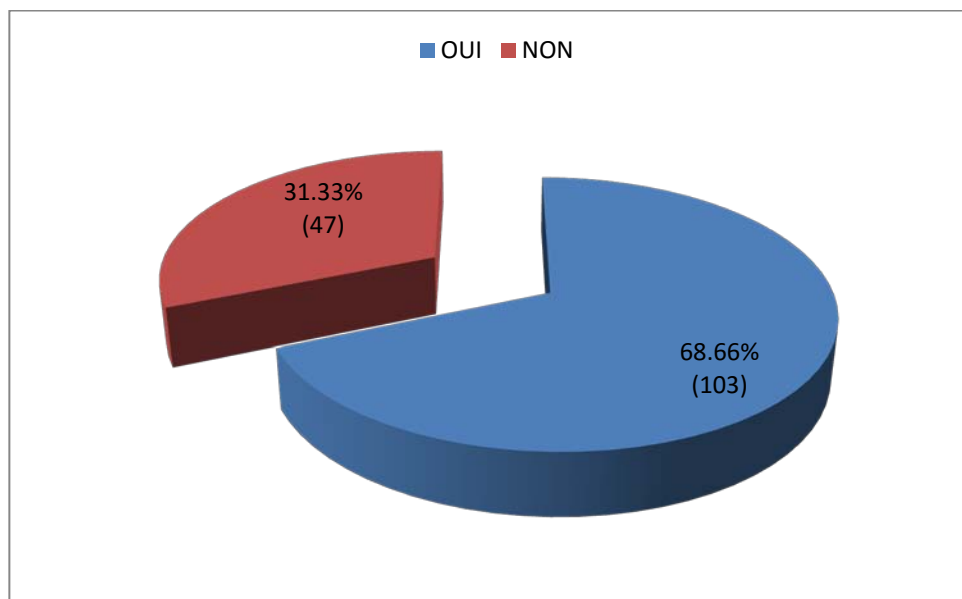


Figure 36: Consommation du fromage ou lait cru

3) Contact avec les animaux :

Nous constatons que 108 femmes n'étaient pas en contact avec le chat, 42 femmes (28%) étaient en contact étroit avec les félinés.

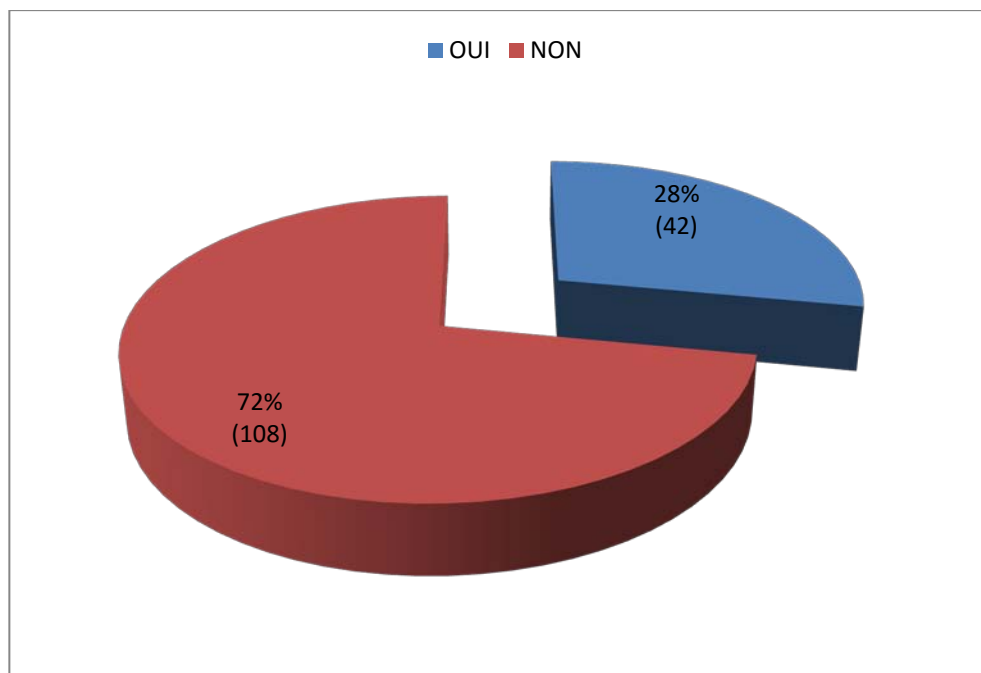


Figure 37: Répartition des femmes selon le contact ou non avec les chats

4) Contact avec la terre et jardinage :

La notion de jardinage et le contact avec la terre n'était pas présente chez 123 femmes (82%).

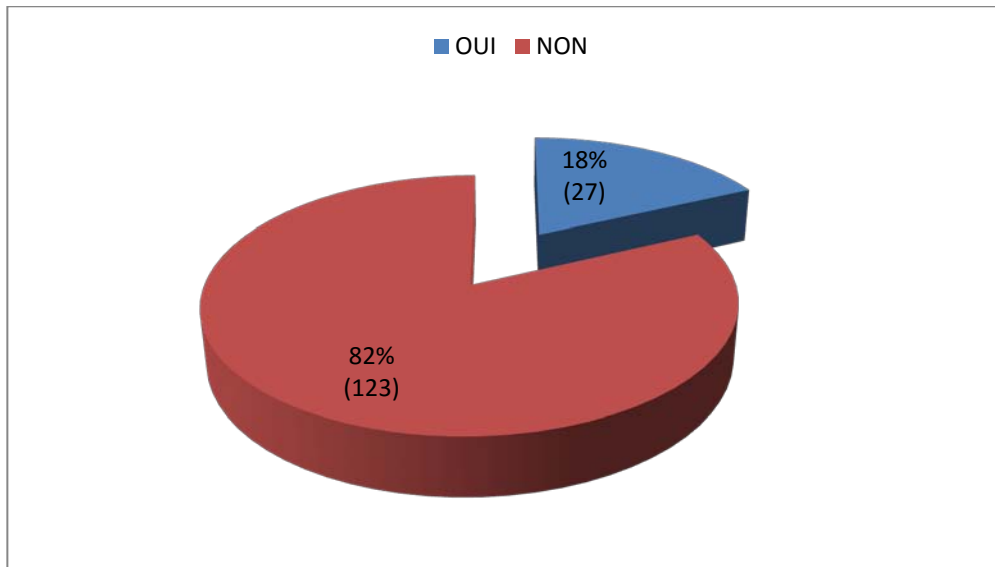


Figure 38: Distribution des parturientes selon le contact ou non avec la terre.

5) Mesures d'hygiène :

5-1 Vérification de la température du réfrigérateur

101 femmes ne vérifient pas la température du réfrigérateur.

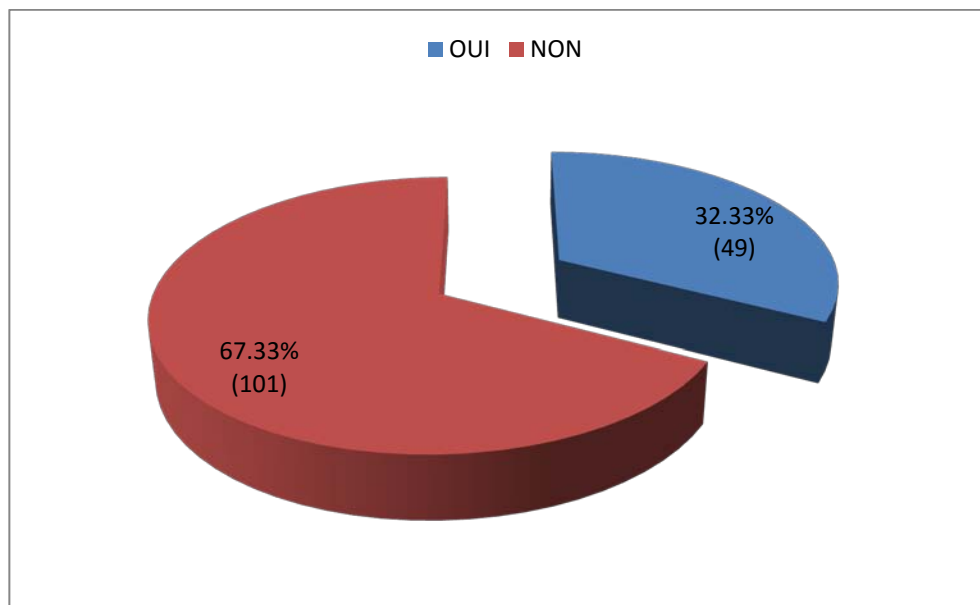


Figure 39: Vérification de la température du réfrigérateur

5-2 Fréquence de nettoyage du réfrigérateur :

La majorité des gestantes nettoie assez souvent le réfrigérateur (134 femmes) tandis que 16 femmes (10.66%) ne le font pas d'habitude.

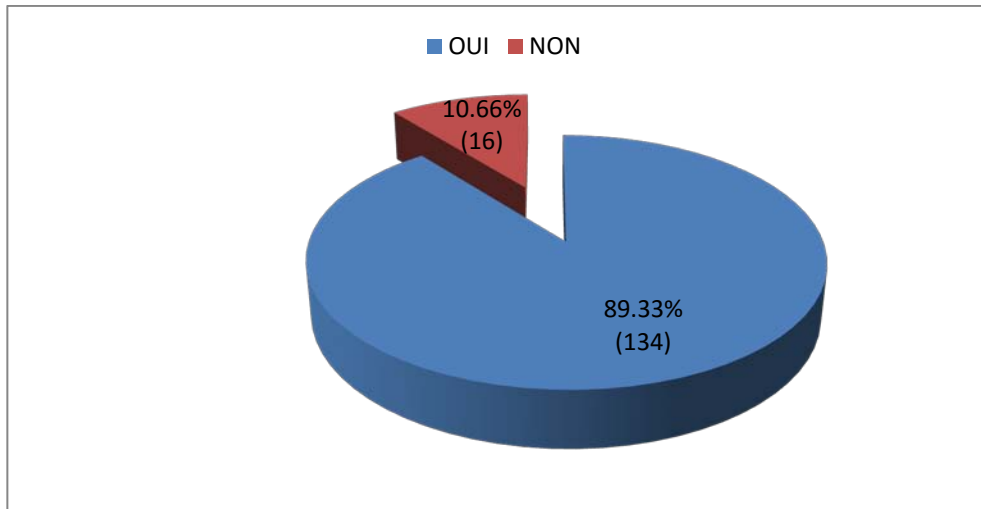


Figure 40: Fréquence de nettoyage du réfrigérateur.

5-3 Lavage des légumes et fruits à l'eau de javel :

Nous remarquons que parmi les 150 femmes enceintes incluses, 119 (soit 79.33%) ne lavent pas les végétaux à eau de javel.

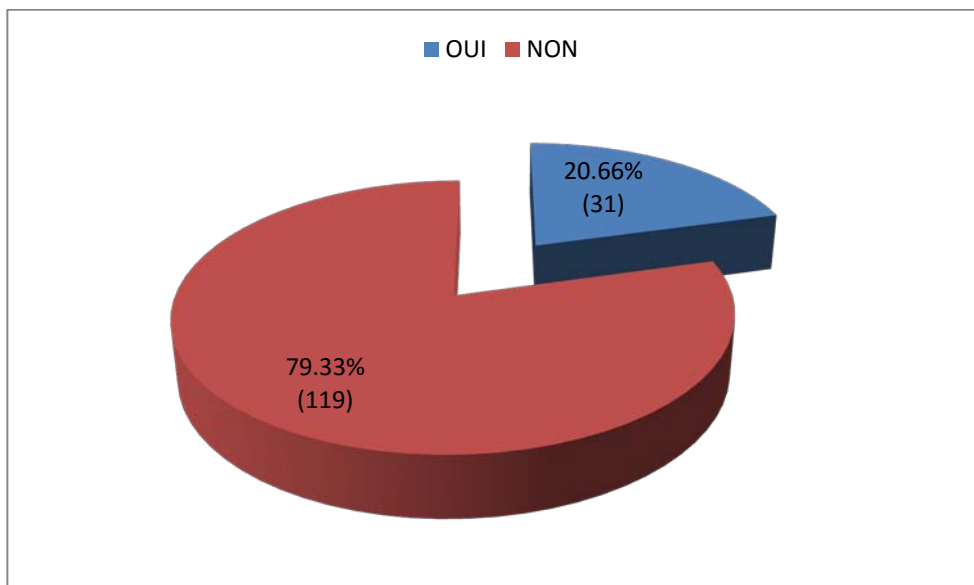


Figure 41: Répartition des femmes selon lavage des légumes.

III. Connaissances sur la toxoplasmose :

1) proportion des femmes ayant des connaissances sur la Toxoplasmose

Nous remarquons que parmi les 150 gestantes, 34, soit 22.66% avaient entendu parler de la toxoplasmose, alors que plus des deux tiers n'avaient aucune information à ce sujet (77.33%).

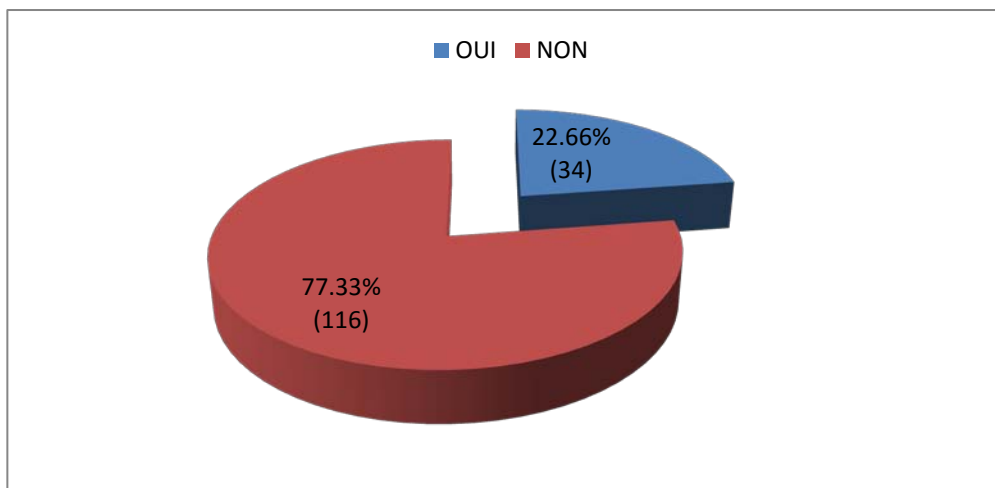


Figure 42: Pourcentage des femmes ayant des connaissances sur la toxoplasmose

2) Source d'information :

L'entourage est la source d'information la plus importante (44%) suivi par le médecin (29%).

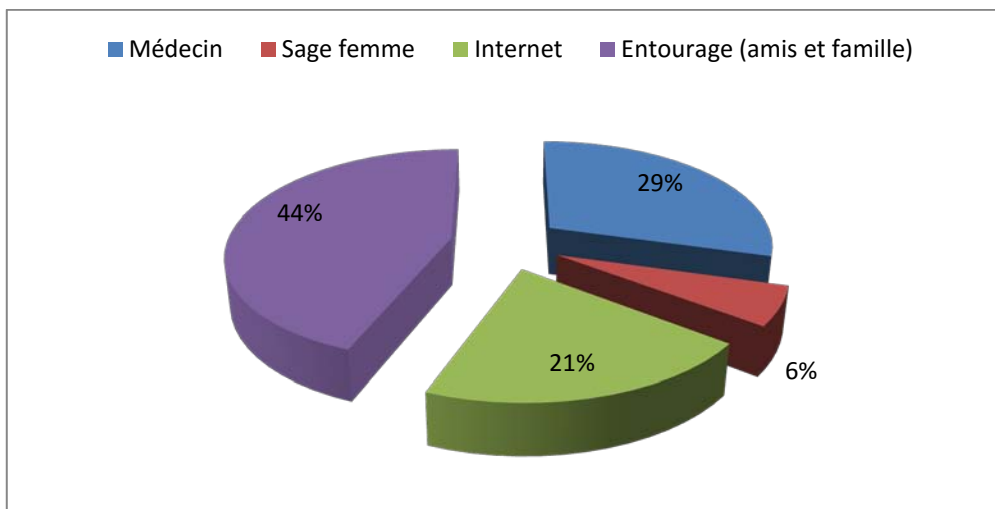


Figure 43 : Répartition des gestantes selon source d'information

IV. Statuts immunitaires :

1) Séroprévalence de la toxoplasmose :

Parmi les 150 femmes enceintes qui ont réalisé une sérologie de toxoplasmose, 71 gestantes ont été séropositives (soit 47,33%) tandis que 79 femmes ont été séronégatives (soit 52,6%).

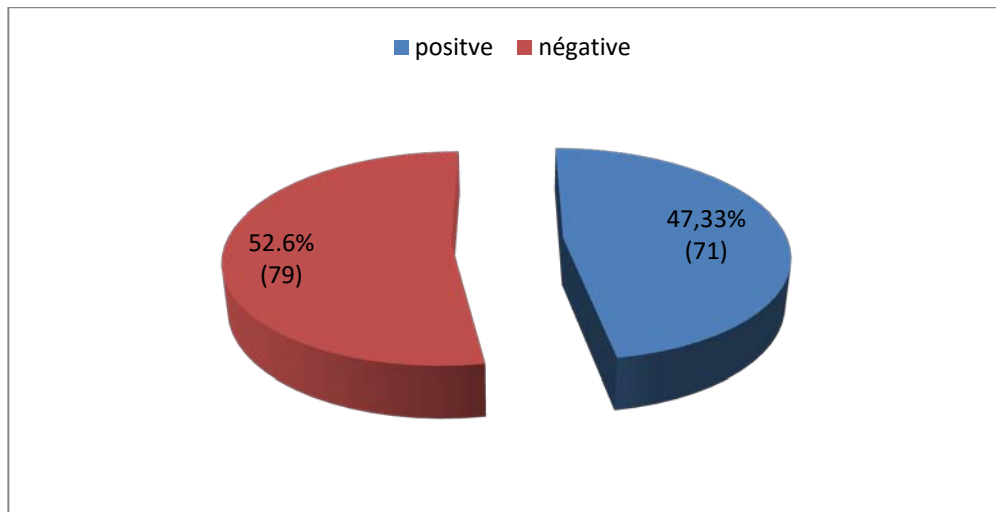


Figure 44: Statut immunitaire des 150 parturientes retenues:

2) Séroprévalence et facteurs de risque :

Le risque de contamination par *Toxoplasma gondii* est lié à un certain nombre de facteurs que nous avons tenté d'identifier à travers le questionnaire.

De notre étude il ressort que parmi l'ensemble des 92 gestantes âgées entre 17ans et 30ans, 40 étaient immunisées, donnant ainsi une prévalence de 43,47%, et parmi les femmes âgées de plus de 31ans, 53,44% étaient immunisées. La différence est statistiquement non significative ($p=0,016$).

Parmi les femmes d'origine urbain 42,05% étaient séropositives tandis que 60,46% étaient immunisées avec une différence statistiquement significative ($p=0,041$). Nous n'avons pas trouvé d'influence de la parité sur le statut sérologique des femmes de notre série ($p=0,18$)

contrairement au niveau économique ainsi le niveau d'étude avec un p qui est respectivement 0,007 et 0,017.

Concernant les habitudes alimentaires, la consommation de viande mal cuite et le lait cru ainsi l'alimentation à domicile est liée de façon statistiquement significative au statut sérologique. Nous remarquons également une différence statistiquement non significative entre la séroprévalence et la consommation de légumes mal cuits ($p=0,62$) ainsi l'eau non traitée ($p=0,33$).

Il ressort de notre étude que 71,42% des femmes qui ont été en contact avec le chat sont séropositives (différence statistiquement significative). La notion de jardinage et contact avec la terre influence de manière statistiquement significative ($p=0,026$) sur la séroprévalence de toxoplasmose.

Le niveau de connaissance sur la maladie est ressortie comme facteur intervenant, en effet les femmes qui n'ont jamais entendu parler de la parasitose sont plus immunisées que celles qui ont déjà eu un certain niveau d'information (56,03% vs 17,64%), La différence est statistiquement significative ($p=0,0001$).

Tableau V : Corrélation des résultats sérologiques avec les FDR étudiés

		Nbr	Séropositive (IgG)	%	P
Age des patientes	17-30ans	92	40	43,47	0,016
	31-50ans	58	31	53,44	
Origine géographique	Ville	107	45	42,05	0,041
	village	43	26	60,46	
Nombre de grossesses	Primipare	74	37	50	0,18
	multipare	76	34	44,73	
Niveau économique	Bas	79	45	56,96	0,007
	Moyen	67	26	38,80	
	haut	4	0	0	
Niveau d'étude	Analphabète	25	14	56	0,017
	Primaire	51	21	41,17	
	Collège	29	13	44,82	
	Lycée	38	22	57,89	
	Université	7	1	14,24	
Consommation de légumes mal cuits	Oui	63	29	46,03	0,62
	Non	123	42	48,27	
Consommation de l'eau mal traitée	Oui	8	5	62,50	0,33
	Non	142	66	64,47	
Consommation de viande peu cuite	Oui	23	14	60,86	0,047
	Non	127	57	44,88	
Consommation du fromage ou lait cru	Oui	103	55	53,39	0,028
	Non	47	16	34,04	
Repas à domicile	Oui	118	51	43,22	0,05
	Non	32	20	62,50	
Contact avec le chat	Oui	42	30	71,42	0,0001
	Non	108	41	37,96	
Contact avec la terre	Oui	27	18	66,66	0,026
	non	123	53	43,08	
Vérification de température de réfrigérateur	Oui	49	20	40,02	0,19
	Non	101	51	50,49	
Nettoyage de réfrigérateur	Oui	134	59	44,27	0,038
	Non	16	12	75	
Lavage de légume à eau de javel	Oui	31	11	35,48	0,013
	Non	119	60	50,42	
Connaissance sur la maladie	Oui	34	6	17,64	0,0001
	Non	116	65	56,03	

3) Age gestationnel de la réalisation de la première sérologie de toxoplasmose :

Nous notons que la répartition des femmes ayant réalisé une sérologie en fonction de l'âge gestationnel est presque égale entre les 3 trimestres.

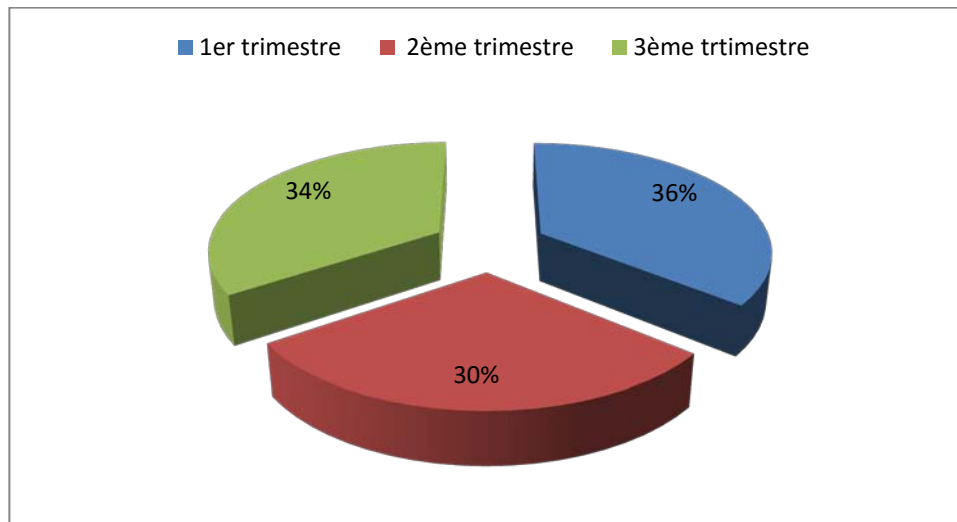


Figure 45 : Répartition des femmes ayant réalisé la sérologie selon âge gestationnel

4) Nombre total de sérologies réalisées :

Nous remarquons que la grande majorité des femmes (soit 83%) n'avait bénéficié que d'une seule sérologie, 2 sérologies étaient réalisées chez 13% des femmes alors que presque 4% des gestantes avaient 3 sérologies.

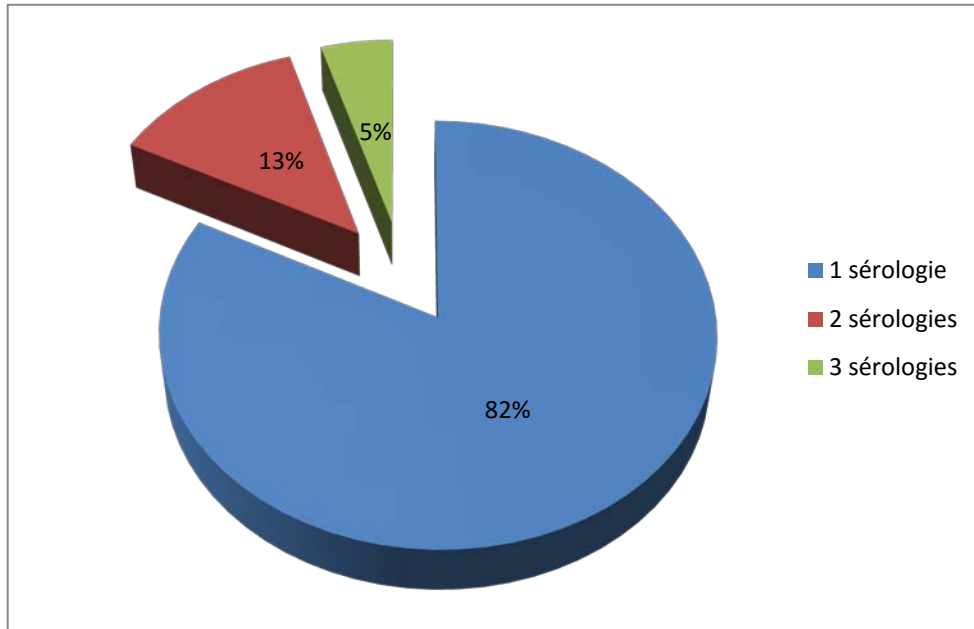


Figure 46: Répartition des femmes ayant réalisé la sérologie selon le nombre de sérologies

5) Les isotypes demandés :

Pour les gestantes qui ont eu un bilan toxoplasmique, seuls les isotypes IgG ont été dosés.

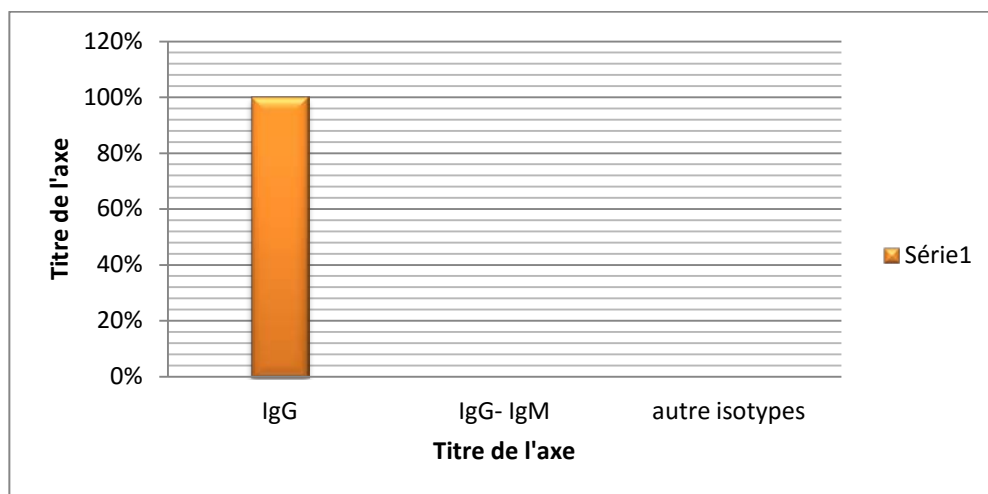


Figure 47: la répartition du bilan selon les isotypes demandés

6) Répartition des taux des IgG chez les femmes séropositives :

L'analyse des taux des IgG chez les femmes séropositives montre que 49,29% avaient un taux des IgG entre [8 à 20 UI/ml], alors les taux [20 à 100UI/ml] et [100 à 300 UI/ml] étaient trouvés respectivement chez 39,43% et 11,26% des femmes séropositives.

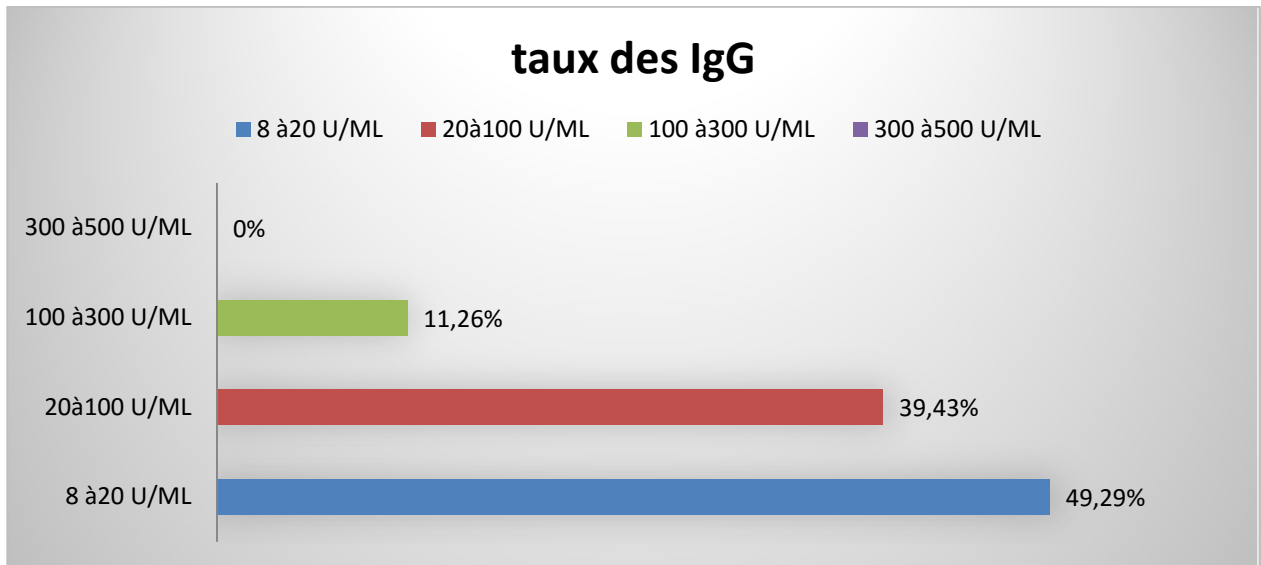


Figure 48: Répartition des femmes ayant une sérologie positive selon les taux des IgG



DISCUSSION



I. Discussion des résultats :

La toxoplasmose est une parasitose ubiquitaire, dont la principale forme grave est la toxoplasmose congénitale acquise au cours de la grossesse. La prévention de cette forme repose sur le dépistage sérologique et le diagnostic anténatal.

Selon les données de la littérature, les résultats des études épidémiologiques chez l'Homme divergent d'une étude à l'autre. En effet, la prévalence varie non seulement d'une région géographique à l'autre mais aussi au sein d'une même population. Rappelons également que les méthodes d'échantillonnage utilisées, les techniques de diagnostic et leurs seuils de spécificité proposés sont d'une grande variabilité. Ainsi le caractère hétérogène des protocoles utilisés et des populations enquêtées impose une certaine prudence dans l'interprétation des résultats des sérologies entre les différentes études.

Dans notre pays, peu d'études ont été publiées concernant ce sujet. Le principal but de notre travail a été d'évaluer la séroprévalence toxoplasmique chez les femmes enceintes au niveau de la région Agadir- inzegane et essayer d'établir un lien de causalité entre cette prévalence et certains facteurs de risques.

La présente étude a été basée sur un échantillon de 305 femmes enceintes dont 65,57% des candidates ont été d'âge < 30ans, 54,34% ont été des multipares et 70,16% du milieu urbain. Une des limites de cette étude était la petite taille de l'échantillon, ce qui pourrait être à l'origine d'une certaine imprécision dans les estimations de la prévalence. Parmi ces gestantes, 150 ont réalisé une sérologie toxoplasmique (soit 49,18%), le statut immunologique est resté inconnu chez 155 femmes (50,81% de grossesses sans sérologies).

1) Commentaires sur les gestantes sans bilan sérologique :

L'absence du contrôle sérologique peut être expliquée par plusieurs facteurs notamment le niveau socio-économique, éducatif et le manque du suivi de grossesse. Chez les 155 gestantes qui n'ont jamais réalisé un bilan anti-toxoplasmique, 58,70% ont été de bas niveau

économique alors 38,06% ont été de moyen niveau économique et le haut niveau n'a pas représenté que 3,22%.

D'après notre enquête, 91,16% de ces patientes n'ont jamais entendu parler de cette parasitose et elles n'ont pas des informations ni sur le mode de contamination ni sur la gravité de la toxoplasmose congénitale encore moins sur les moyens de prévention.

Nous avons constaté également qu'il y'a un manque du suivi au cours de la grossesse et qui peut servir d'explication, tout en sachant d'après nos résultats que 77,41% des femmes ont bénéficié d'une seule consultation. En effet La répartition du nombre des consultations en fonction de l'âge gestationnel a montré que 77,42% des gestantes du 3^{ème} trimestre ont bénéficié d'une seule consultation.

L'analyse des résultats par secteur sanitaire de soin a montré que 94.83% des gestantes se sont adressées au secteur public, alors que ce n'est que 5.16% qui ont consulté des cabinets privés. En effet la réalisation du bilan n'est pas possible au niveau de certains hôpitaux public (c'est le cas pour le C.H.R Hassan 2 Agadir et le C.H.P Inzegane) ce qui oblige la parturiente de consulter un laboratoire privé pour bilan si elle a les moyens.

2) Commentaires sur les gestantes avec bilan sérologique :

2-1 La prévalence de la toxoplasmose

La prévalence de la toxoplasmose trouvée dans la région d'Agadir et d'Inzegane est 47,33 %. Ce résultat reste proche à celui trouvé par El Mansouri entre 2005 et 2006 sur 2456 gestantes au niveau de la ville de Rabat avec une prévalence de 50.6%, ainsi celui trouvé au niveau de la ville Essaouira en 2014 et qui présente 48% [17].

La région d'Agadir-Inzegane se caractérise par un climat côtier tempéré, qui permet le bon déroulement du cycle biologique de *Toxoplasma gondii* (sporulation rapide et complète). En effet, la chaleur et l'humidité favorisent la conservation des oocystes dans le sol et participent ainsi au maintien d'une prévalence élevée.

L'étude d'El Moussaoui effectuée dans la ville côtière de Tétouan a montré l'influence du climat océanique sur l'augmentation du nombre de cas de toxoplasmose [15] .La même observation a été faite au paravent par Nejmi et Alami suite à la comparaison des prévalences de la toxoplasmose dans les villes côtières et les villes situées loin de la mer[18].

Les résultats trouvés au niveau d'Agadir- Inzegane avoisinent celles colligés dans d'autres villes au Maroc : en effet, des études menées à Casablanca, Nador, Tétouan et Kenitra ont trouvé des séroprévalences qui étaient respectivement 52 %, 43,3 % ,42.6 % et 36,7 % [15]. Notre séroprévalence reste comparable également à celles rapportée par Mekouar en 1972 dans son étude sur la prévalence de la toxoplasmose au Maroc qui est de 51 % [13].

Sur le plan international, et au niveau de la région du Maghreb, la prévalence moyenne trouvée dans la région Agadir-Inzegane reste proche des résultats observés au niveau de la wilaya d'Annaba qui est de 47.8 %. Ben abdallah et al en 2013, dans une étude rétrospective qui a concerné 2070 gestantes entre 2007 et 2010 trouvent une séroprévalence de 45.60% [19].En Lybie la séroprévalence était 47,4% [20].Dans les pays africains la prévalence de la toxoplasmose reste très variable. Au soudan la prévalence est à 25,5% [21], 31% à Burkina Faso [22], 34,5% au Sénégal [23], 70% au Cameroun [24].

En Europe, dans les pays comme l'Italie, 28,3% de séroprévalence toxoplasmique a été notifiée au cours de la grossesse [25]. 25,7% est trouvé en suède[26]et 29,5% en Grèce [27].La séroprévalence dans les pays asiatiques est généralement basse, par exemple au niveau de la Corée la prévalence est 0,8% [28], dans la région de Changchun, en chine, la séroprévalence était de 10,6%[29]. Ceci peut être expliqué largement par les habitudes alimentaires et la présence ou l'absence des félidés dans l'environnement.

2-2 Les facteurs de risque :

Les facteurs géo-climatiques ne sont pas suffisants pour expliquer la prévalence de cette parasitose au sein d'une population, donc d'autres facteurs interviennent dans la contamination

et leur maîtrise aide à prévenir la maladie en l'occurrence le niveau socioéconomique, socioculturel éducatif, habitudes alimentaires.

a. **Les facteurs sociodémographiques :**

- ***L'âge :***

D'après notre étude, nous avons retrouvé une corrélation positive statistiquement significative entre l'âge et la séroprévalence, en effet les chiffres sont entre 43,47% et 53,44% respectivement dans la tranche d'âge 17-30ans et 31-50ans avec un $p=0,016$.

La séroprévalence de la toxoplasmose augmente avec l'âge selon plusieurs études. Une étude indienne publiée par Singh a montré qu'il y'a une augmentation linéaire avec l'âge, entre 20-25ans la séroprévalence était de 38,5% et elle était de 77,8% chez celles entre 35-39ans [30]. De même, en France la prévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes de nationalité française augmentait avec l'âge [31]. Des études faites en Turquie [32] et Arabie saoudite [33] rejoignent ceci.

El Mansouri a rapporté également une augmentation de la séroprévalence avec l'âge. Ainsi, chez les femmes enceintes de moins de 20ans la prévalence était de 32,4%, alors que chez celles âgées de plus de 40 ans elle était de 63,8% [15].

Cette corrélation est expliquée par l'augmentation de la durée du risque d'exposition aux autres facteurs de risques avec l'âge, ce qui met en relief l'importance de l'éducation des jeunes femmes en âge de procréer à propos des facteurs de risque d'infection toxoplasmique.

Tableau VI L'influence de l'âge sur La séroprévalence

	Auteur	Année	Séroprévalence en fonction de l'âge		P
Arabie Saoudite	mohammad	2010	<20ans >20ans	28, 1% 71,9%	0,001
Turquie	Ertug	2005	15 à29 ans 30 à 40ans	27,8% 51,1%	0.001
Inde	Singh	2004	20 à 25ans 35à 39ans	38,5% 77,8%	-
France	Berger	2008	<20ans >39ans	31,0% 58,2%	<0,001
Rabat	El Mansouri	2007	<20ans >40ans	32,40% 63,80%	<0,05
Safi-Essaouira	Errifaiy	2014	<30ans >30ans	35,5% 64,50%	-
Agadir-Inzegane	Notre étude	2016	17à30 ans 31à50ans	43,47% 53,44%	0 ,016

- **Le lieu de résidence :**

Nous avons essayé d'établir une corrélation entre la séroprévalence et le type de lieu de résidence: urbain ou rural. Après analyse des données, nous avons trouvé que le lieu de résidence a une influence statistiquement significative sur le statut sérologique des femmes recrutées, les résultats ont montré que 60,46% des femmes issues du milieu rural étaient immunisées contre seulement 42,05% issues du milieu urbain($p=0.041$).Ceci rejoint les études menées dans la Chine [29], la Colombie [34], l'Arabie Saoudite[33], Egypte [35] et l'Iran [36]où

elles ont trouvé une différence significative de la séroprévalence entre les femmes originaires du milieu rural et celles originaires du milieu urbain.

Tableau VII : Comparaison entre différentes études en terme influence du lieu de résidence sur prévalence toxoplasmique

	Auteur	Année	Séroprévalence et lieu de résidence		P
			Rural	Urbain	
Iran	Babaie	2013	47,5%	29,1%	<0,001
KSA	Mohammad	2010	67,0%	21,8%	<0,001
Chine	Liu	2010	12,7%	7,5%	0,006
Egypte	Kamal	2015	59,2%	40,8%	0,02
Safi-Essaouira	ERRIFAIY	2014	76%	31%	<0,0001
Agadir-Inzegane	Notre série	2015	60 ,46%	42,05%	0,041

- **La parité :**

Nissapatron a trouvé une corrélation positive entre la séroprévalence et le nombre d'enfants [37]. Une étude au niveau d'Ethiopie a également trouvé une liaison significative entre les taux élevés de séroprévalence et la parité [38].

Dans notre étude la parité n'a pas été identifiée comme facteur prédictif d'immunisation toxoplasmique (p=0,18).

Tableau VIII Corrélation entre la parité et la séroprévalence toxoplasmique.

	Auteur	Année	Séroprévalence et parité		p
			Primipare	multipare	
Ethiopie	Awoke	2015	13,8%	27,8%	0,007
Malaysia	Nisspatron	2003	44.2%	62.9%	0.014
Agadir-Inzegane	Notre série	2016	50%	44.73%	0.18

- **Niveau économique**

Le niveau socio-économique est un facteur de risque en termes de séroprévalence, en effet la qualité de vie et les mesures d'hygiène sont influencées par le statut socio-économique. Nous avons constaté que 56,96% des femmes de bas niveau économique sont séropositives et 38,80% sont de moyen niveau ($p=0,007$).

Ceci rejoint l'étude Egyptienne qui a conclu que 56.96% des séropositives sont de bas niveau économique alors le moyen et le haut niveau représentent respectivement 40.8% et 4.2% [35]. Des résultats semblables sont rapportés par une étude réalisée en Inde, qui a montré que la séroprévalence est élevée chez un groupe de femmes de faible niveau socio-économique (33%) par rapport au groupe de haut niveau (22%) [39]. Une étude faite en Colombie a révélé l'influence du statut socioéconomique sur la séroprévalence toxoplasmique [34]

Tableau IX: L'influence du niveau socioéconomique sur la séropositivité toxoplasmique.

	Auteur	Année	Séroprévalence et niveau socioéconomique	P
Inde	Yasodhara	2004	Bas 32,7% Haut 22%	0,01
Egypte	Kamal	2015	Bas 54,9% Moyen 40,8%	0,001
Colombie	Rosso	2008	Bas 49,0% Haut 29 %	0,004
Agadir-Inzegane	Notre série	2016	Bas 56,96% Moyen 38,80%	0,007

- **Niveau d'étude**

Dans la présente étude, nous avons remarqué que le niveau d'étude joue également un rôle dans le statut immunitaire des femmes enceintes. D'après l'analyse, la différence était significative ($P=0,017$) allant de 14,24% pour les femmes ayant un niveau universitaire au 56 % pour les femmes analphabètes.

Les mêmes constatations ont été faites au niveau de la région Safi- Essaouira [17] et Rabat [15], ainsi à Dahrahan, Arabie saoudite [40]. Une étude faite au Brésil a conclu qu'un niveau plus élevé de l'éducation est un facteur de protection contre l'infection par *T. gondii* [41].

Tableau X: La relation entre le niveau d'étude et la séroprévalence toxoplasmique

	Auteur	Année	Séroprévalence selon niveau d'étude		P
Brésil	Bittencourt	2012	<8ans d'étude	70,0%	0,01
			>9ans d'étude	55,3%	
Arabie saoudite	Elsafi	2015	Analphabète	57.1	<0,05
			Universitaire	22.6%	
Rabat	El Mansouri	2007	Analphabète	57.69%	0.003
			Primaire	44.73%	
Safi- Essaouira	ERRIFAIY	2014	Analphabète	78.5%	-
			Universitaire	35.3%	
Agadir-Inzegane	Notre série	2016	Analphabète	56%	0.017
			Universitaire	14.24%	

b. Les facteurs comportementaux :

Concernant la relation entre certaines habitudes alimentaires des femmes enceintes et leurs statuts immunitaires, nous avons noté que certains facteurs sont très associés à la transmission du parasite notamment La consommation des viandes mal cuites et du lait cru.

- **Le contact avec les chats :**

L'analyse bi-varié a conclu que La présence de chat dans le foyer est un facteur associé à la propagation de la toxoplasmose avec une différence notable, 71,42% des femmes séropositives ont été au contact avec le chat par contre 37,96% qui ne l'ont pas été avec un $p=0.0001$. Cela rejoint les résultats au niveau de la région Safi-Essaouira [17] ainsi des résultats

au niveau de la chine [29], l’Ethiopie [38] et en Algerie [42]. Bâle et Barilont ont retenu La possession d’un chat comme facteur de risque significatif [43]. Une étude norvégienne prospective de cas témoins a trouvé que le nettoyage de la litière des chats est associé à un risque élevé d’infection toxoplasmique [44].

Dans d’autres études épidémiologiques le contact avec le chat n’est pas considéré comme un facteur important de risque; Cook et al. Rapporte sur une étude de cas témoins multicentrique, ayant inclu 252cas de séroconversions ou des infections toxoplasmiques récentes, que le contact avec les chats n’est pas un facteur de risque d’infection [45]. Ceci a été également retrouvé dans l’étude marocaine d’El Mansouri [15].

Tableau XI Influence du Contact avec le chat sur séroprévalence toxoplasmique selon différentes études.

	Auteur	Année	Contact avec le chat et séroprévalence		P
			oui	non	
CHINE	Liu	2009	13%	2%	0,038
Ethiopie	Awoke	2015	30,2%	12,8%	<0,0001
Algérie	Messerer	2014	57,9%	46,7	0,02
Rabat	El MAnsouri	2007	51.42%	46.26%	NS
Safi -Essaouira	Errifaiy	2014	63%	37%	0.0006
Agadir-Inzegane	Notre série	2016	71.42%	37.96%	0.0001

- **Le contact avec la terre :**

L’association entre le chat et la maladie reste difficile à évaluer, car c’est le sol qui est directement impliqué dans la transmission de la toxoplasmose. Les oocystes ne se trouvent pas sur le pelage des chats [46], mais ils sont enfouis dans le sol avec leurs fèces.

Un contact direct avec le sol (jardinage, activités agricoles) a été trouvé associé avec la séropositivité de la toxoplasmose dans notre étude ($p=0,026$). En effet 66,66% des femmes qui sont en contact avec la terre ont été immunes contre la parasitose, alors 43,08% des femmes séropositives ne l'ont pas été. Même résultat au niveau de la région Safi-Essaouira [17]. Ce facteur de risque a été retenu comme à l'origine de 17% des séroconversions ou d'infections récentes par l'étude multicentrique de Cook [44]. D'autres études révèlent le lien de causalité entre le contact avec le sol et l'infection toxoplasmique (Iran [36] et Egypte [35]).

El Mansouri a constaté que seulement 54 % des femmes ayant des anticorps anti-toxoplasmiques ont un contact permanent avec la terre, alors que 44,6 % de cette même catégorie de femmes n'ont pas ce contact. Cette différence reste statistiquement significative [15].

Tableau XII Relation entre la séroprévalence toxoplasmique et le contact avec la terre

	auteur	année	Contact avec la terre		P
			Oui	Non	
Iran	babaie	2013	57,1%	32,1%	<0,001
Egypte	Kamal	2015	53.5%	46.5%	0.02
Rabat	El Mansouri	2007	54.05%	44.60%	0.003
Safi- Essaouira	ERRIFAIY	2014	63%	43%	0.009
Agadir-Inzegane	Notre étude	2016	66.66%	43.08%	0.026

- **Les aliments contaminés :**

La consommation de viande insuffisamment cuite, apparaît dans notre étude comme un risque potentiel d'acquisition des anticorps anti-toxoplasmiques ($p=0,047$), en effet les candidates qui consomment la viande mal cuite sont immunes dans 60,86% des cas alors 44,88% de celles qui mangent la viande bien cuite sont séropositives. Ce facteur de risque revient le plus souvent dans les différentes études. L'étude réalisée au niveau de la région Safi-Essaouira rejoint

nos résultats, contrairement aux résultats d'El Mansouri qui n'a pas trouvé la viande mal cuite comme un risque potentiel d'acquisition des anticorps toxoplasmiques.

L'étude de Kapperud a trouvé que la consommation de viande non ou mal cuite était associée à un risque élevé d'infection [45]. Aussi bien que Buffolano, qui a noté que la consommation de viande porcine fumée ou de viande crue, au moins une fois par mois, multipliait par 3 le risque d'infection toxoplasmique [47]. Cook a trouvé que la viande mal cuite contribue de 30 à 63% des infections [45].

Tableau XIII : Comparatif entre différentes études en terme séroprévalence toxoplasmique et consommation de viande mal cuite.

	Auteur	Année	Consommation de la viande mal cuite		P
			oui	non	
Chine	Liu	2009	14.5%	3.6%	0.01
Ethiopie	Awoke	2015	23%	14,6%	0,034
Égypte	Kamal	2015	69%	31%	0.001
Algérie	Messerer	2014	61,8%	41,2	0,01
Rabat	El Mansouri	2007	50%	47.14%	NS
Safi-Essaouira	Errifaiy	2014	72%	42%	0.015
Agadir-Inzegane	Notre étude	2016	60.86%	44.88%	0.047

Nous avons trouvé aussi que la consommation du lait cru présente un risque potentiel d'acquisition des anticorps anti Toxoplasme chez les femmes enceintes. Nous notons que parmi l'ensemble des gestantes qui consomment le lait cru 60,68% sont séropositives. Ceci rejoint étude réalisé au niveau de la région Safi-Essaouira [17].

En ce qui concerne la relation entre consommation de légumes et fruits mal cuits ; Nous avons trouvé une légère augmentation de séroprévalence chez les femmes qui ne mangent pas de légumes mal cuit par rapport à celles qui consomment des légumes non cuits (48,27% VS

46,03%) ; Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,62$) sur la séroprévalence toxoplasmique.

- **Eau contaminée :**

La consommation de boissons préparées avec de l'eau non bouillie était retrouvée comme facteur de risque d'infection important chez les femmes enceintes en Armenia, Colombie (risque de 4,5 de plus, $p=0,01$) [48]. Il a également été rapporté chez les femmes enceintes de la province d'Aydin en Turquie que la séroprévalence toxoplasmique augmentait avec la consommation d'eau potable autre que l'eau en bouteille[32]. Au Brésil la consommation d'eau non filtrée est un facteur de risque de toxoplasmose. [49].

Dans notre étude l'influence de la consommation de l'eau mal traitée sur la séroprévalence toxoplasmique n'a pas été significative ($p=0,33$). Cependant La consommation d'eau non traitée doit donc être déconseillée pendant la grossesse, s'appliquant surtout aux femmes enceintes vivant dans les zones rurales. L'ébullition reste une bonne alternative en l'absence d'accès à l'eau potable.

- **Mesures d'hygiène**

Concernant les mesures d'hygiène, nous notons que certains mesures ont un impact sur la séroprévalence contrairement à d'autres, d'après la présente étude nous avons trouvé que le lavage des légumes à eau de javel et le nettoyage du réfrigérateur peuvent diminuer l'incidence de transmission de la toxoplasmose. En effet la séroprévalence chez les femmes qui lavent les légumes à l'eau de javel était 35,48% alors que 50,42% des séropositives ne lavent pas les légumes, cette différence est statistiquement significative ($p=0,013$).

Parmi les 150 femmes enceintes qui ont fait un bilan toxoplasmique, 67,33 % des femmes ne vérifient pas la température du réfrigérateur dont seules 50,49 % sont immunisées, 40,02% des candidates qui vérifient la température du réfrigérateur sont séropositives avec un $p=0,19$ ce qui conclut que la vérification de la température de réfrigérateur ne diminue pas forcément le risque d'infection.

- **Niveau de connaissance**

Le niveau de connaissance des femmes quant à la toxoplasmose semble avoir une influence importante sur la séroprévalence de la maladie. D'après nos résultats le niveau de connaissance concernant la toxoplasmose est très faible et inquiétant, 34 femmes (soit 22,66%) avait un certain niveau de connaissance à propos de la maladie et 116 des candidates (soit 77,33%) n'ont jamais entendu parler de la toxoplasmose. Dans notre série 56,03% des femmes qui n'ont jamais entendu parler de la toxoplasmose sont séropositives, alors que 17,64% des femmes immunes ont un certain niveau de connaissance avec un $p=0.0001$. Parmi cette catégorie seule 29, 41% sont informées par le médecin traitant alors que 20,58% leur source d'information est l'internet et 44,11% sont informées par l'entourage. Ceci est une certaine défaillance de communication et de la sensibilisation de la part des professionnels de santé.

2-3 Le suivi sérologique

La constatation la plus importante et qui mérite une très grande attention est que la présente étude a pu mettre l'accent sur une défaillance en matière de suivi et de surveillance des femmes enceintes. En effet aucune femme n'a effectué une sérologie pré-conceptionnelle. Ainsi, seules 18 % des femmes ont réalisé d'autres sérologies de contrôle (soit 13 % ont réalisé deux sérologies et seules 5 % de ces femmes ont bénéficié au maximum de trois sérologies. Le même constat est fait au niveau de la région Safi-Essaouira [17] ainsi qu'à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat [50], ce qui est insuffisant sachant qu'un minimum de 2 sérologies est obligatoire pour fournir avec certitude une interprétation. Ceci montre le vide juridique qui existe à ce niveau et qui pourrait obliger les patientes et les praticiens à se conformer à la loi en vigueur.

Tableau XIV : Le suivie sérologique d'après quelques études nationales.

	Rabat (2012)	Safi - Essaouira (2014)	Notre étude (2016)
1 sérologie	77,6%	88%	82%
2sérologies	16,5%	9%	13%
3 sérologies	4,5%	3%	5%

Nous avons remarqué en analysant les bilans sérologiques que seul les isotypes IgG ont été demandés sans recours aux autres isotypes notamment IgM. Nous avons trouvé que les taux des IgG étaient <300UI/ml mais dans aucun on n'a pas pu trancher est ce qu'on est devant une toxoplasmose ancienne ou une séroconversion d'où l'intérêt de la réalisation d'un second bilan à 3 semaines d'intervalle ou de demander d'emblée et simultanément les é isotypes IgG et IgM.

2-4 Aspects législatifs

En France, la toxoplasmose fait l'objet de programmes de dépistage prénatal obligatoire depuis la fin des années 1970, dans le cadre d'une politique actuellement régie par les articles L. 2122-1 à 2122-5 du Code de la santé publique (CSP), le décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal1 en fixant le contenu. Le dépistage sérologique de la toxoplasmose au cours de la grossesse s'inscrit actuellement dans un algorithme exigeant la réalisation de sérologies de façon régulière et chaque mois durant la grossesse et à l'accouchement chez les femmes enceintes séronégatives pour ne pas méconnaître une séroconversion tardive.

En 2008, le groupe suisse qui travaille sur la toxoplasmose congénitale décide de l'abandon du dépistage de la toxoplasmose durant la grossesse mais maintient la surveillance épidémiologique pendant quelques années à l'aide de programmes mis en place à Bâle et en Lausanne. Enfin, ils estiment qu'étant donné la qualité de leur système de santé, ils peuvent

détecter la toxoplasmose congénitale symptomatique chez les enfants touchés sans imposer un dépistage systématique. Ils sont conscients qu'un tel changement de paradigme nécessite un bon accompagnement s'ils veulent éviter de plonger les femmes enceintes dans l'insécurité. L'important est que les médecins expliquent clairement à leurs patientes les raisons motivant l'abandon du dépistage de la toxoplasmose [51].

Au Maroc, l'arrêté du ministre de la santé n 2519-05 du 30 Chaabane 1426(5 Septembre 2005) fixe les conditions et les épisodes du suivi médical de la grossesse, de l'accouchement et de ses suites. En effet, l'article 4 de cet arrêté fixe les examens complémentaires qui doivent être prescrits lors de la consultation, entre autres la sérologie de la toxoplasmose, mais il ne fixe pas les modalités du suivi. Par ailleurs, aucun texte n'oblige à un dépistage systématique de la toxoplasmose avant le mariage, c'est un vide qu'il faut combler par des textes de lois stricts [52].

II. Rappel sur le parasite :

1) Historique de la toxoplasmose :

Toxoplasma gondii a été isolé pour la première fois en 1908 par Nicolle et Manceaux, à l'institut Pasteur de Tunis, chez petit rongeur du désert nord-africain, le gondii (*Ctenodactylus gundi*). Le parasite a été d'abord identifié comme du genre *Leishmania* [53], mais ils ont par la suite réalisé qu'il s'agissait d'un nouvel organisme et l'ont nommé *Toxoplasma gondii*. Le genre et l'espèce du parasite proviennent de sa morphologie (toxon = arc et plasma = forme) et de son hôte (figure 49) [54]. Dans la même année, à Sao Paulo au Brésil, Splendore a mis en évidence cet organisme dans les tissus d'un lapin [55].

Pendant la première moitié du 20ème siècle, des espèces du genre *Toxoplasma* ont été nommées en fonction des espèces hôtes dans lesquelles elles étaient trouvées, mais en 1939 Sabien a montré par comparaisons biologiques et immunologiques, qu'il s'agit d'une seule espèce: *Toxoplasma gondii* [56].



Figure 49: Photo de *Ctenodactylus gundi* dans un zoo [57]

Dans les années 1920, les premiers cas de toxoplasmose humaine ont été décrits, Castellani était probablement le premier à décrire un parasite *T. gondii* dans les frottis du sang d'un garçon en 1914. En 1923 l'ophtalmologiste Janku a mis en évidence des organismes kystiques dont la description correspond aux kystes toxoplasmiques sur des coupes histologiques de la rétine d'un nouveau-né présentant une hydrocéphalie et une rétinite. Torres en 1927 a décrit un cas similaire chez un nourrisson du Brésil.

L'identification de façon concluante de la toxoplasmose humaine est faite par Wolf, Cown, et Paige en 1939 en isolant le toxoplasme chez une petite fille décédée d'une encéphalomyélite aiguë [58]. En 1940, Pinkerton et Weinman ont déclaré avoir trouvé le Toxoplasme dans les coupes de tissus d'un homme de 22 ans du Pérou qui était mort dans un tableau de maladie généralisée [59].

Le premier test sérologique, « dye test » qui est à la fois sensible et spécifique, a été mis au point par Albert sabin et Harry Feldmann en 1948, ce test sérologique a permis des études

épidémiologiques sur l'incidence de l'infection, ce qui a démontré la grande prévalence de cette parasitose chez les humains à l'échelle mondiale. Ce test reste la méthode de référence de titrage des IgG anti-toxoplasmiques [60].

En 1954, Weinman et Chandler ont suggéré que la transmission pourrait se produire par l'ingestion de viande insuffisamment cuite. Cette hypothèse est confirmée par Desmonts en 1965. Une étude réalisée en Bombay a trouvé que la prévalence de *T. gondii* chez les végétariens stricts est similaire à celle des non-végétariens, Rawal en 1959, Un début d'explication est fourni par la découverte du pouvoir infestant des fèces du chat par Hutchinson en 1967. Ensuite, de nombreux travaux ont conduit à l'identification des oocystes comme agents infectieux des selles de chat, ce qui a permis de classer le toxoplasme parmi les coccidies.

La détection d'IgM par immunofluorescence indirecte (IFAT) est développée par Remington en 1968[61]. Un test d'agglutination directe simple a été initialement développé par Fulton en 1965, et amélioré par Desmonts et Remington en 1980 puis Dubey et Desmonts en 1987, c'est le test d'agglutination modifié (MAT), ce test est largement utilisé pour le diagnostic de la toxoplasmose chez les animaux. La première détection de l'ADN de *T. gondii* est faite par Burg et al en 1989 par amplification du gène B1.

Ce n'est qu'en 1970 que Frenkel a identifié le chat et les félinés comme hôtes définitifs du toxoplasme [62]. La description du cycle sexué entéroépithélial chez le chat, avec émission d'oocystes, a permis d'envisager un nouveau mode de contamination pour l'homme, l'ingestion d'oocystes. De cette découverte découle un certain nombre de mesures prophylactiques hygiéno-diététiques. Il faudra cependant attendre plusieurs années pour se rendre compte de l'importance de l'ingestion des oocystes dans la contamination.

2) Prévalence et répartition géographique toxoplasmose :

La toxoplasmose, zoonose cosmopolite, très fréquente dans la population mondiale [63]. C'est une parasitose caractérisée par une grande variation de la séroprévalence dans le monde. Les facteurs géo-climatiques, le niveau socio-économique, et les habitudes culturelles et

alimentaires peuvent expliquer ces différences. L'incidence de la toxoplasmose dans la population générale est difficile à évaluer car l'infection est le plus souvent asymptomatique. Les données disponibles viennent donc généralement des diagnostics prénataux.

Dans les pays tropicaux où la contamination se fait en majorité par le biais des oocystes souillant la terre, le pelage des animaux ou les légumes, on observe une différence de prévalence en fonction du climat plus ou moins favorable à la survie des oocystes dans le sol: les zones d'Afrique ou d'Amérique du Sud au climat chaud et sec (zones désertiques et sahéliennes) ont une faible séroprévalence de toxoplasmose, souvent inférieure à 10%, alors que les zones humides de ces mêmes continents ont des prévalences élevées entre 60 et 80%.

Dans les pays à haut niveau de vie d'Europe et d'Amérique du Nord où la majorité des contaminations est liée à la consommation de viande infectée, les prévalences sont faibles (<30 %) dans les pays où la viande est consommée bien cuite (Grande-Bretagne, pays scandinaves) et plus élevée (40 à 60%) dans les pays où la consommation de viande peu cuite est plus fréquente (Allemagne, France). En Europe du Sud, Italie et Espagne, les prévalences sont intermédiaires (20 à 50%). En Asie du Sud-est et au Japon, la prévalence de l'infection toxoplasmique est généralement faible (De 2 à 10%) alors qu'elle est plus élevée au Moyen Orient, en Inde, Indonésie, ou Malaisie (20 à 30%).

Le milieu social peut influencer la prévalence de l'infection toxoplasmique. A titre d'exemple une étude à Rio de Janeiro, Brésil, a montré que la séroprévalence de toxoplasmose était 84% chez un de bas niveau socio-économique, par contre la séroprévalence était de 62% et 23% chez des groupes de niveau socio-économique moyen et haut [64].

Il faut signaler par ailleurs une baisse générale de la prévalence toxoplasmique dans les pays développés d'Europe et d'Amérique du Nord depuis les 30 dernières années. Cette baisse est attribuée à la consommation de plus en plus fréquente de viande congelée, à l'amélioration des conditions d'hygiène, et à l'éducation sanitaire. Aux États-Unis, une enquête nationale a

constaté une diminution de la prévalence de *T. gondii* de 14,1 % en 1988 à 9 % en 1999 à 2004 [65]. En France, la séroprévalence chez les femmes enceintes était environ 80 % au début des années 1960, environ 66% dans les années 1980, 54 % en 1995, et 44% en 2003. Les dernières données françaises (2011) font état d'une séroprévalence de 37% chez les femmes enceintes [12] Il existe des disparités régionales, les chiffres variant de 30% dans les zones montagneuses à climat hivernal froid (Vosges, Jura, Massif Central, Alpes) à plus de 50% dans le Sud-Ouest, l'île de France et les départements d'outre-mer.

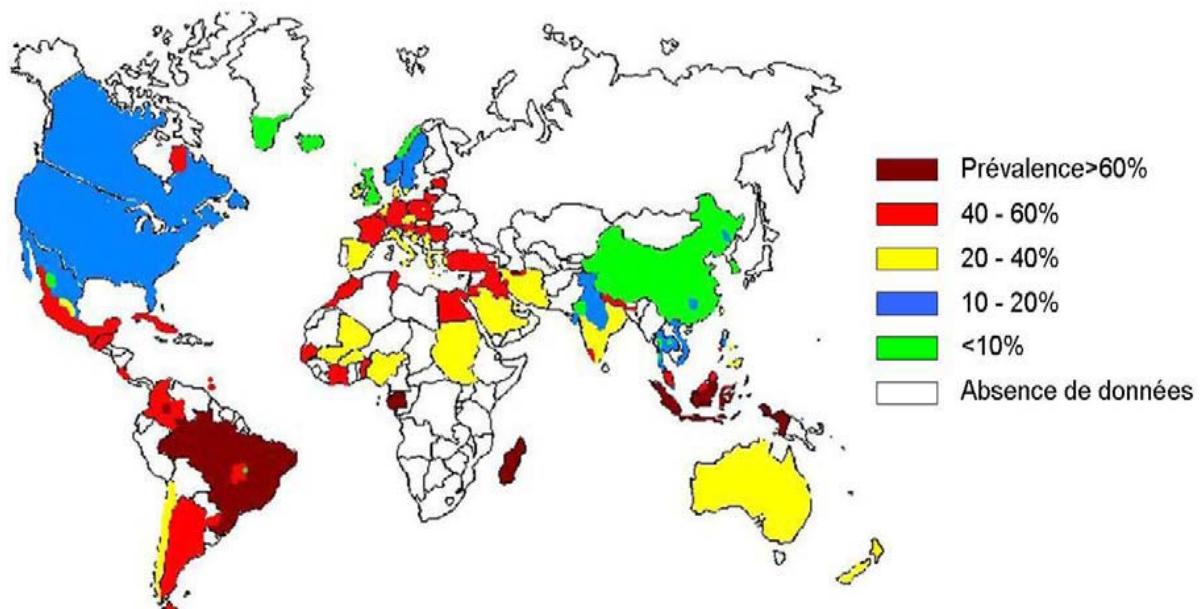


Figure 50: Séroprévalence de *T. gondii* dans le monde. Statistiques réalisées principalement à partir de données provenant de femmes enceintes ou de femmes dont l'âge varie entre 15 et 45 ans. D'après [66].

3) Taxonomie :

T. gondii est un protozoaire intracellulaire obligatoire appartenant au phylum des *Apicomplexa*. Ce phylum qui est caractérisé par la présence d'un « complexe apical » permettant l'entrée active du parasite dans les cellules hôtes, appartient au super-phylum des *Alveolata*

dont la caractéristique principale est la présence de saccules membranaires à l'intérieur de la cellule parasitaire et décrits sous le nom de « complexe membranaire interne ». Le phylum inclut de nombreux pathogènes importants d'un point de vue médical et vétérinaire, tels que *Plasmodium*, *Cryptosporidium*, *Sarcosystis*, *Eimeria*, *Babesia* et *Neospora* qui est le plus proche cousin de *T. gondii*. Au sein des Apicomplexa, *T. gondii* est classé parmi la classe des *Coccidea*.

- **Phylum Apicomplexa Levine, 1970**

Le complexe apical est présent. Lorsqu'une phase sexuelle est présente, il y a fusion d'un gamète mâle et d'un gamète femelle en commençant par la fusion des membranes, ce qui aboutit à un zygote unicellulaire diploïde; ce processus se nomme syngamie. Toutes les espèces sont parasites.

- **Classe Sporozoasida Leukart, 1879**

Le complexe apical contient le plus souvent un cône creux composé de microtubules en spirale appelé conoïde. La reproduction est fréquemment sexuée et asexuée. Les sporozoïtes sont formés par sporogonie, un type de reproduction asexuée où le zygote connaît de multiples divisions cellulaires. Les oocystes contiennent des sporozoïtes.

- **Sous-classe Coccidiasina Leukart, 1879**

Des gamontes sont le plus souvent présents, normalement petits et intracellulaires. Les conoïdes ne sont pas modifiés dans l'épimérite, une organelle servant de fixation à la cellule hôte. La syzygie, une adhérence temporaire de deux trophozoïtes, est souvent absente. Les gamètes sont le plus souvent de formes ou de tailles différentes selon leur sexe ; il s'agit donc d'anisogamètes. Le cycle parasitaire est constitué communément d'une phase de prolifération ou mérogonie, d'une phase de reproduction sexuée aboutissant à la formation des gamontes ou gamogonie et d'une phase de reproduction asexuée aboutissant à la formation des spores ou sporogonie. La plupart sont des parasites de vertébrés.

- **Ordre Eucoccidiorida Léger et Dubosc, 1910**

Mérogonie, gamogonie et sporogonie sont présentes.

- **Sous-ordre Eimeriorina Léger, 1911**

Ce sont les coccidies sensu stricto. Macro et microgamètes se développent indépendamment. Les microgamontes produisent le plus souvent de nombreux microgamètes. Les zygotes ne sont en général pas motiles. Le cycle peut nécessiter un (homoxène) ou plusieurs (hétéroxène) hôtes.

- **Famille Sarcocystidae Poche, 1913**

Le cycle est hétéroxène. La plupart des espèces produisent des oocystes contenant deux sporocystes avec chacun quatre sporozoïtes. La syzygie est absente. Le parasite est intestinal chez l'hôte définitif. Les stades asexués chez l'hôte intermédiaire peuvent se trouver dans divers tissus.

- **Sous-famille Toxoplastinae Bioca, 1956**

Le cycle parasitaire est hétéroxène obligatoire, mais les stades asexués sont transmissibles d'un hôte intermédiaire à un autre. Les mérocytes ne sont pas formés. La sporogonie est exogène.

- **Genre Toxoplasma Nicolle et Monceaux, 1908**

Les mérontes sont dans de nombreux types cellulaires. Les kystes sont typiquement sphériques ou subsphériques. Les hôtes définitifs sont des félidés. Les hôtes intermédiaires peuvent être de nombreuses espèces de vertébrés. Une seule espèce est reconnue : *Toxoplasma gondii* [67].

4) Morphologie de toxoplasmose :

Toxoplasma gondii est un parasite intracellulaire obligatoire des cellules nucléées et existe sous trois stades volitifs possédant chacun des caractéristiques particulières et jouant un rôle important dans la transmission et la pathogénie de l'infection: (figure 51)

- les tachyzoïtes = forme végétative,
- les bradyzoïtes = forme de résistance tissulaire,
- les oocystes= forme de résistance dans le milieu extérieur.

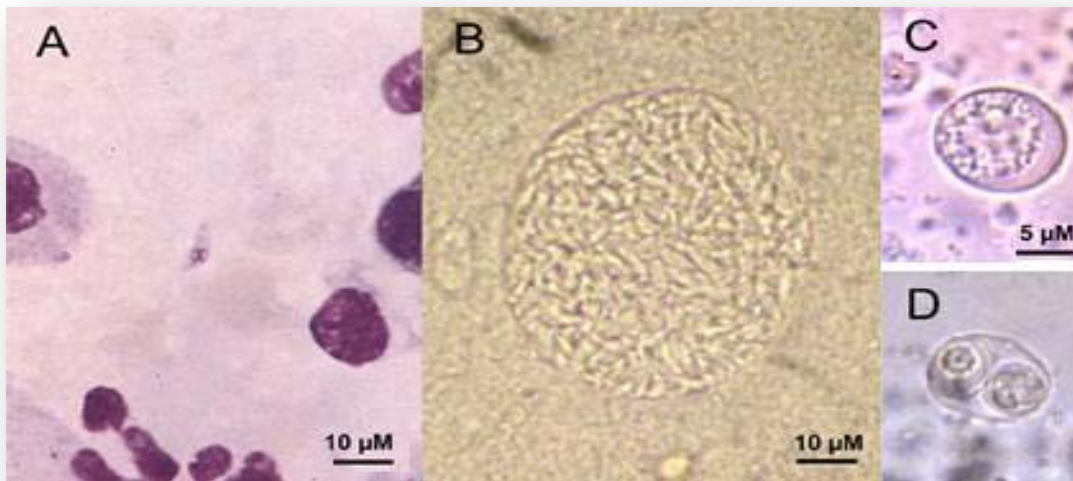


Figure 51: Stades biologiques de *T. gondii*. Sont représentés : un tachyzoïte dans un liquide de lavage broncho-alvéolaire coloré au Giemsa (A), un kyste contenant des bradyzoïtes dans un cerveau de souris infectée (B) et deux oocystes à deux stades différents de maturation (C et D). Source : [68]

4-1 Les tachyzoïtes :

Du grec tachus, pour évoquer la rapidité de division dans les cellules qui l'hébergent. Il s'agit de la forme libre proliférative, infectieuse chez l'hôte intermédiaire [69] et de la seule forme capable de traverser la barrière placentaire. Morphologiquement, le tachyzoïte possède une forme de croissant de 4 à 8 µm de long et 2 à 4µm de large. Son extrémité antérieure est

effilée tandis que l'extrémité postérieure est arrondie. Il est délimité par une structure membranaire tri laminaire :

- Plasmalemme à l'extérieur.
- Deux membranes formant le complexe membranaire interne composé de vésicules aplaties.

Caractéristique inhérente au phylum des apicomplexes, la partie antérieure présente un le complexe apical comprenant le conoïde, les rhoptries, les micronèmes et les granules denses [70].

- Le conoïde consiste en 6 à 8 microtubules en forme de ressort.
- Les rhoptries au nombre d'une dizaine ont une forme de massue de 1 à 4 μm de long.
- Les micronèmes sont en forme de bâtonnets.
- Les granules denses sont des inclusions cytoplasmiques de formes arrondies, de 200 μm de diamètre, situés de part et d'autre du noyau.

Le complexe apical joue un rôle dans la pénétration du parasite à l'intérieur de la cellule hôte (figure 52), en effet, le conoïde peut pivoter, s'incliner, s'étendre, se rétracter au contact de la cellule, jouant le rôle d'organe de reconnaissance [71]. Les rhoptries secrètent des substances qui détruisent la membrane de la cellule hôte.

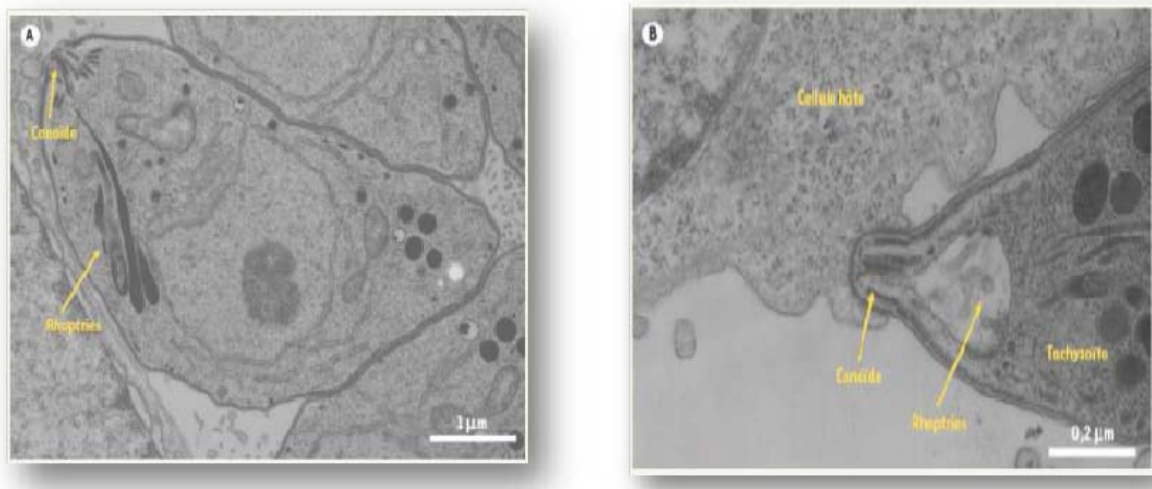


Figure 52 : Pénétration du parasite dans une cellule (d'après Anofel)

Le tachyzoïte pénètre dans les cellules hôtes de façon active ou par phagocytose [72], une seule cellule peut contenir de 8 à 32 tachyzoïtes. Elle devient globuleuse et est dénommée pseudo-kyste.

Le tachyzoïte est présent au stade aigu de l'infection. Il se multiplie par reproduction asexuée dans la cellule hôte, il s'agit le plus souvent d'un phénomène d'endodyogénèse [73] (deux cellules filles se forment à l'intérieur de chaque parasite) dans les cellules du système phagocytaire mononucléé. La cellule hôte explose lorsqu'elle ne peut plus contenir de parasites et par conséquent des lésions nécrotiques dans les tissus ce qui engendre les manifestations cliniques de la maladie [74].

Le tachyzoïte est très fragile dans le milieu extérieur, sa diffusion dans l'organisme se fait par voie sanguine et lymphatique. Chez la femme enceinte, il peut atteindre le fœtus après une étape de multiplication au niveau du placenta.

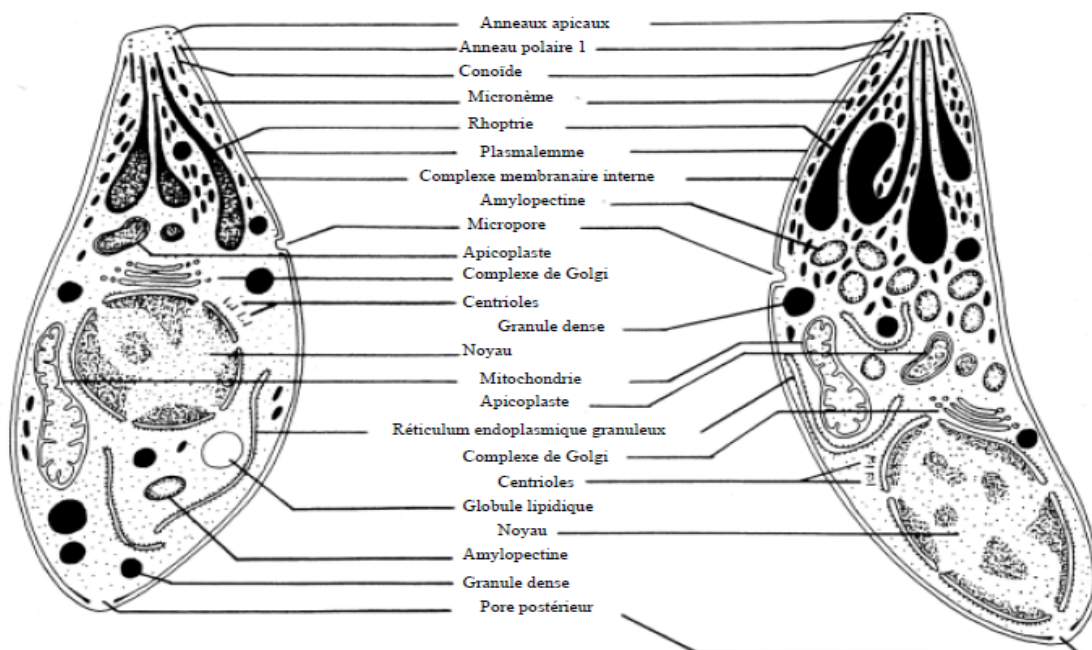


Figure 53 : Représentation schématique d'un tachyzoïte (à gauche) et d'un bradyzoïte (à droite) de *T. gondii*

4-2 Le bradyzoïte et le kyste

Morphologiquement, les bradyzoïtes se présentent sous la même forme que les tachyzoïtes, mais ils se distinguent par quelques détails ultra structuraux (plus petit, noyau plus postérieur, richesse en micronèmes) [75] ainsi que par un métabolisme ralenti (bradus signifiant lent en grec).

Les bradyzoïtes sont regroupés au sein de kystes d'une forme sphérique ou ovoïde de 5 à 100 μm de diamètre. Ces kystes peuvent renfermer jusqu'à 100 bradyzoïtes. (Figure 54).

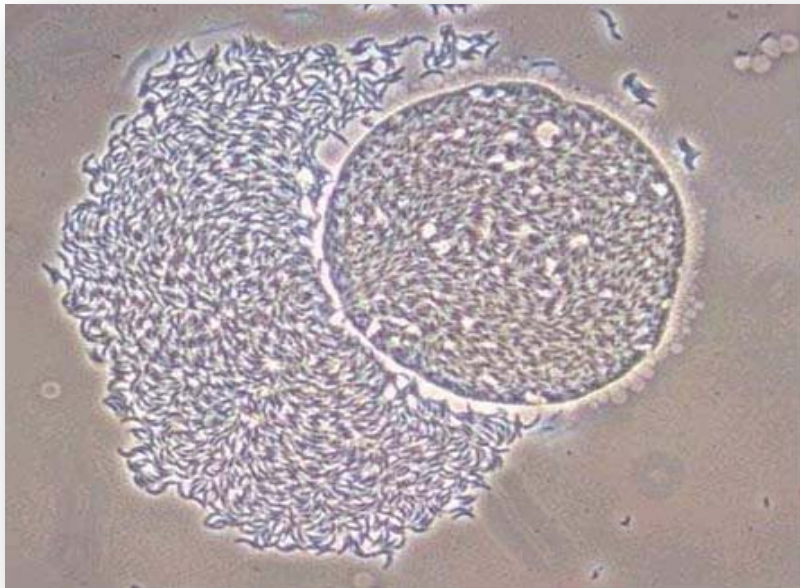


Figure 54:Rupture de la paroi d'un kyste et libération de centaines de bradyzoïtes sous l'action des sucs digestifs (d'après Anofel).

Les bradyzoïtes constituent la forme de résistance et de latence du parasite. Ils siègent principalement dans les neurones, les cellules musculaires et les cellules rétiniennees [76]. En effet, la barrière hémato-encéphalique et hémato-oculaire limitent le flux des anticorps, des cellules immunocompétentes et des médiateurs types lymphokines et interférons. Ils se développent à partir du cytoplasme, de la cellule hôte et sont entourés d'une membrane

d'origine parasitaire et cellulaire imperméables aux anticorps et aux médicaments. Ils persistent tout au long de la vie, sans causer de désordres cellulaires ou de réponse inflammatoire [7]. Ils produisent des antigènes entretenant ainsi l'immunité. En l'absence d'immunodépression, les anticorps sont protecteurs, limitant l'infection, mais incapable d'éradiquer le parasite.

4-3 Les oocystes

C'est une forme de résistance dans le milieu extérieur, il résulte de la reproduction sexuée qui se déroule dans les cellules intestinales du chat. Il est de forme ovoïde qui mesure 9 à 11 μm de large et 11 à 14 μm de long. Au milieu extérieur, après élimination dans les fèces du chat, l'oocyste va subir une phase de sporulation qui dure 1 à 5 jours en fonction de la température, du degré d'oxygénation et de l'humidité pour devenir infectieux [77]. A l'intérieur de l'oocyste s'individualisent deux sporocystes renfermant chacun quatre sporozoïtes [78]. La structure de ce dernier est proche de celle du tachyzoïte mais s'en distingue par des micronèmes et des rhoptries plus abondants.

Les oocystes sporulés peuvent rester infestant pendant 18 mois à différentes températures allant de -20°C à 35°C . On note ainsi le peu d'intérêt qu'a la congélation dans la lutte contre la toxoplasmose. Dans les fèces, l'exposition au soleil entraîne une diminution de la viabilité (30 à 70%) des oocystes. Si l'on diminue l'humidité, les oocystes sporulés perdent leur pouvoir infestant. Par contre, ils sont résistants à l'augmentation de l'humidité.

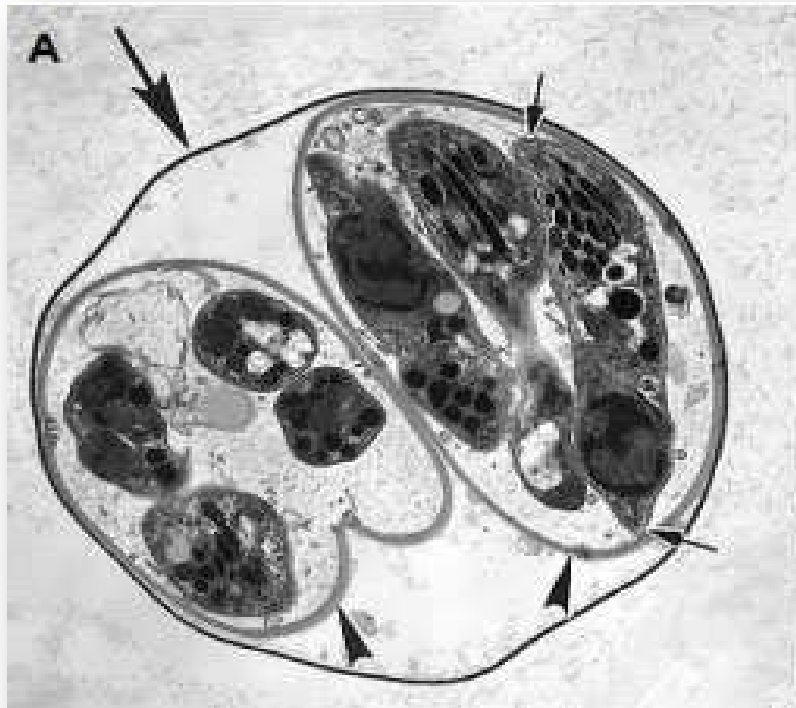


Figure 55: Oocyste sporulé de toxoplasme observé en microscopie électronique. (Dubey, 1998). Oocyste sporulé protégé par sa paroi (grande flèche) contenant deux sporocystes (têtes de flèches) renfermant chacun quatre sporozoïtes (petites flèches).

5) Le cycle parasitaire :

Alors que la plupart des Apicomplexa ont une gamme restreinte d'hôtes, *Toxoplasma gondii* se singularise par sa capacité à infecter tous les mammifères à sang chaud, les oiseaux ainsi que l'homme qui constituent ses hôtes intermédiaires chez qui se développe un cycle évolutif incomplet composé d'une multiplication asexuée. Chez l'hôte définitif, le chat et les félidés, *T. gondii* peut par contre développer un cycle évolutif complet comprenant une phase sexuée et une phase asexuée.

Le toxoplasme a la particularité de se transmettre entre les hôtes intermédiaires sans besoin d'hôte définitif et avoir de multiplication asexuée (figure 56).

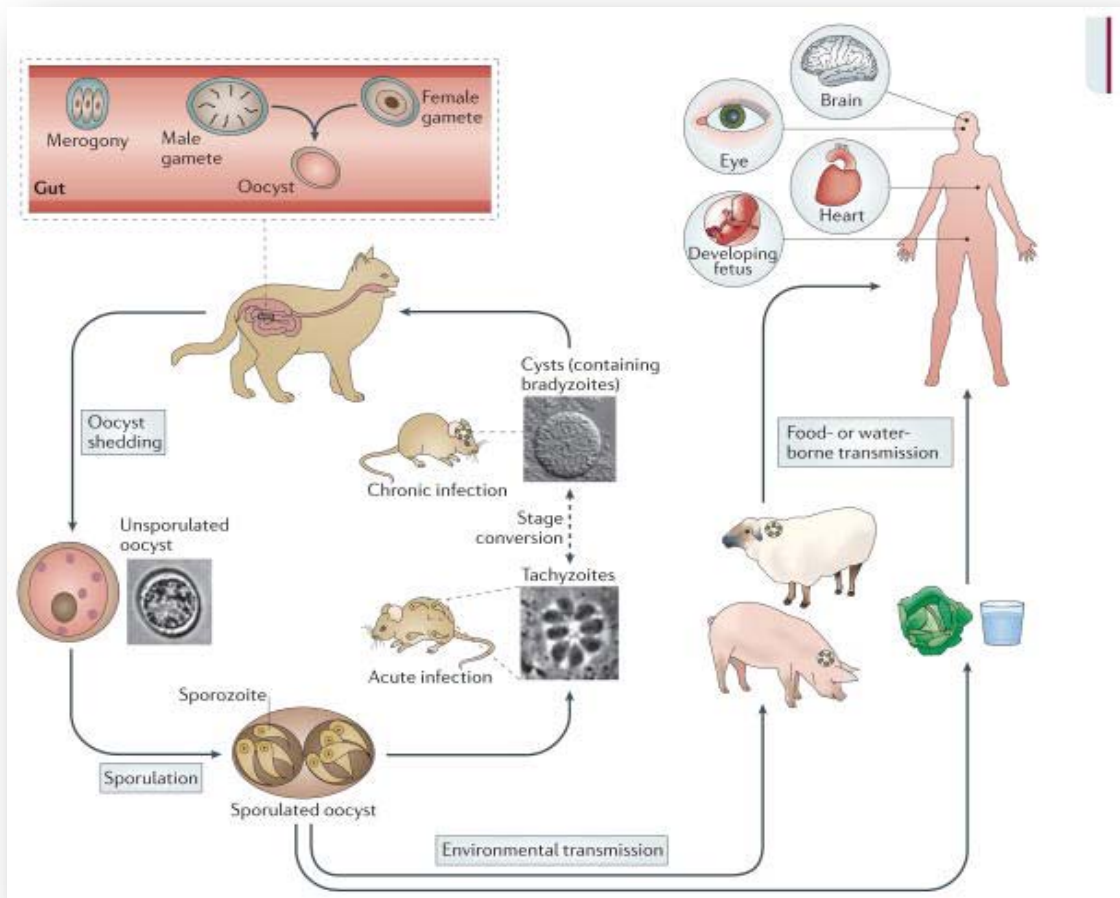


Figure 56 : cycle de *Toxoplasma gondii* [79]

5-1 Le cycle sexué :

L'hôte définitif (le chat ou plus généralement, les félinés) s'infecte après l'ingestion des oocystes matures souillant la terre, les végétaux ou l'eau douce. Il peut s'infecter également par carnivorerisme, en chassant des petits rongeurs ou des oiseaux contenant des kystes. Les sporozoïtes (contenus dans les oocystes) ou les bradyzoïtes (contenus dans les kystes) évoluent rapidement en tachyzoïtes. Ceux-ci se différencient ensuite en mérozoïtes dans l'épithélium de l'iléon de l'hôte définitif.

Les mérozoïtes se multiplient par schizogonie, processus au cours duquel les noyaux parasites se divisent dans un même cytoplasme avant une fragmentation tardive du cytoplasme. La schizogonie aboutit à la libération, d'autant de parasites qu'il y a de noyaux fils formés. Après leur libération, les mérozoïtes se différencient en gamètes mâles et femelles et initient le cycle sexué.

La fécondation des macrogamètes femelles par les microgamètes mâles donne naissance à des oocystes immatures non sporulés qui sont libérés dans la lumière intestinale, puis excrétés dans l'environnement par millions en quelques jours, avec les fèces du chat.

Dans le milieu extérieur, les oocystes rejetés deviennent infectieux après un processus appelé sporogonie qui permet la formation de huit sporozoïtes infectieux. Les oocystes sont très résistants et peuvent rester quiescents pendant plus d'une année dans le milieu extérieur avant d'infecter un nouvel hôte intermédiaire ou un félinidé.

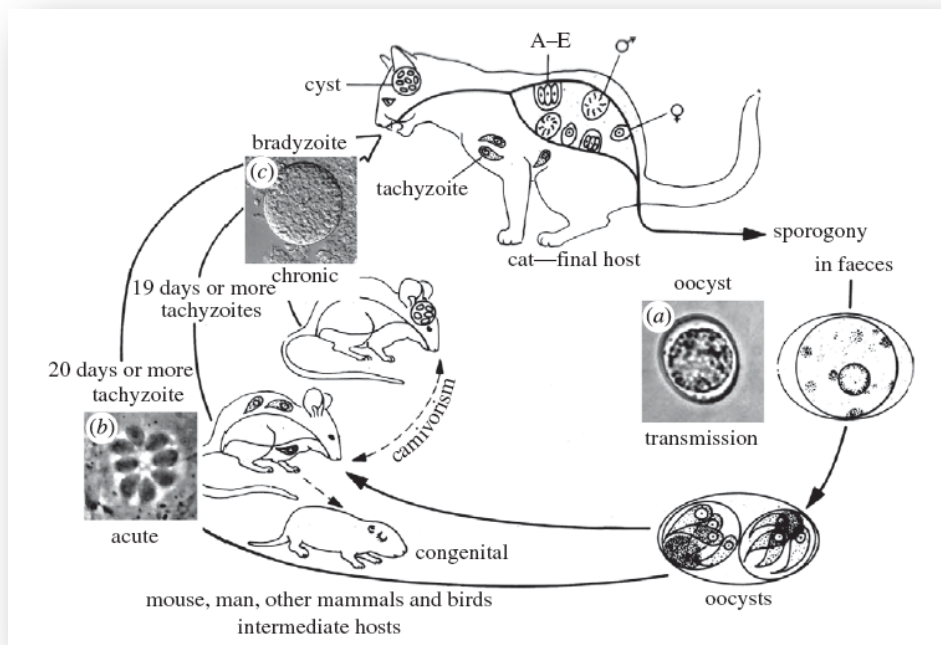


Figure 57 : Le cycle parasite de *Toxoplasma gondii* chez l'hôte définitif

5-2 Le Cycle asexué

Chez l'hôte intermédiaire, l'infection se fait essentiellement par voie orale, après ingestion des oocystes provenant d'aliments souillés ou des kystes contenus dans des viandes infectées. Les sporozoïtes ou les bradyzoïtes se libèrent après digestion de la paroi des oocystes ou des kystes dans l'estomac et le duodénum, ils pénètrent dans les cellules épithéliales intestinales et se transforment en tachyzoïtes qui se disséminent rapidement dans tous les organes par voie sanguine et lymphatique, ce qui correspond à la phase aiguë de la maladie capables d'infecter tous les types cellulaires, les tachyzoïtes gagnent les différents tissus tels que les muscles et le système nerveux central. A l'intérieur des cellules, le parasite se multiplie par endodyogénie. La cellule hôte est ensuite lysée, libérant les tachyzoïtes.

Cette forme est également capable d'infecter le fœtus, en cas de contamination primaire d'une femme au cours de sa grossesse. Cette courte phase proliférative est rapidement contrôlée par le système immunitaire de l'hôte, et aboutit à la formation de kystes localisés dans les organes les moins accessibles par le système immunitaire (les muscles, le système nerveux central, les yeux, les testicules)

Le kyste présent dans les tissus des hôtes intermédiaires peut contenir jusqu'à plusieurs milliers de bradyzoïtes dont le métabolisme est adapté à une vie quiescente et il peut être également source de contamination pour un nouvel hôte intermédiaire ou définitif.

6) Les Modes de contamination de l'homme :

L'homme s'infecte essentiellement en ingérant les kystes tissulaires, présents dans les produits carnés de mammifères et d'oiseaux infectés, ou des oocystes provenant des matières fécales d'un chat infecté et souillant les légumes, les fruits, l'eau, les mains.

A ces circonstances habituelles, l'homme peut être contaminé par passage transplacentaire des formes végétatives libres. On parle alors de toxoplasmose congénitale.

Les autres modes d'infection, greffe d'organes, transfusion sanguine et accidents de laboratoire sont rares et n'ont pas d'incidence épidémiologique notable.

6-1 La voie digestive :

La voie orale est la voie de prédilection pour la contamination par *T. gondii*. Une analyse multivariée a mis en évidence trois principaux facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose: la viande de mouton ou de bœuf consommée mal cuite, une hygiène incorrecte pour le lavage des mains et des instruments de cuisine et une consommation fréquente de crudités que les femmes ne préparent pas elles-mêmes [80].

Cette contamination peut avoir lieu soit suite à une ingestion de kystes soit suite à une ingestion des oocystes.

- A partir des kystes

La contamination humaine est essentiellement due à l'ingestion de kystes présents dans la viande d'animaux cru ou insuffisamment cuite. Ce risque varie considérablement selon la nature du réservoir animal. En effet les plus fortes prévalences sont retrouvées chez le mouton (9 à 23 %) et chez le porc (12 à 15 %) tandis que les plus faibles sont chez le bétail (0 à 10 %) et chez les poules (0,3 à 8 %) [81]

Les kystes sont très résistants, ils résistent à l'acidité gastrique, restent viables après deux mois à 4 °C. En revanche, ils sont détruits par la chaleur et par la congélation à -20 °C pendant 18 à 24h. Une étude réalisée en 1990 par Dubey a permis d'établir une courbe de destruction thermique. Il faut atteindre une température de 67 °C au cœur de la viande pour avoir une inactivation totale des kystes [82]. Il existe très peu voire pas de risque de contamination par absorption de lait de vache car il est généralement bouilli ou pasteurisé. Les œufs de poule crus sont quant à eux une source importante de Salmonelles mais présentent très peu de risque de transmission de la toxoplasmose [83].

Les kystes sont également responsables de rares cas de contamination lors de greffes. Il s'agit le plus souvent d'une réactivation de kystes contenus dans les greffons. Les conséquences sont à la fois locales (rejet) puis générales par dissémination parasitaire [84].

- **A partir d'oocystes**

Les oocystes sont eux aussi responsables de la contamination par la voie digestive. Cette contamination est essentiellement indirecte car elle implique un contact avec des fruits ou des légumes crus mal lavés, une eau de boisson souillée, une hygiène des mains insuffisante après un contact avec le sol (jardinage) ou lors de contact avec un animal en particulier avec un chat, ce sont avant tout les jeunes chatons qui sont excréteurs d'oocystes.

6-2 La voie transplacentaire

Les tachyzoïtes sont la seule forme parasitaire capable de passer la barrière placentaire. Cependant, ce passage ne peut avoir lieu que lors de la primo-infection de la mère. Le risque de transmission croît régulièrement avec l'âge gestationnel auquel survient la primo-infection toxoplasmique. La gravité de l'infection du fœtus est fonction du stade de la grossesse au moment de la contraction de la toxoplasmose. La structure et l'irrigation placentaire évoluent durant la grossesse expliquant la fréquence croissante de transmission fœtale en fonction de la période de contamination.

Au cours du premier trimestre, l'infection fœtale est rare en fréquence car le passage placentaire est faible mais elle conduit la plupart du temps à une forme sévère se traduisant par la mort *in utero* du fœtus ou par des lésions cérébrales graves avec un décès à la naissance ou un retard psychomoteur majeur.

Au deuxième trimestre, le risque cumulé de la toxoplasmose congénitale sévère est maximum, avec une prédominance des formes viscérales aiguës d'évolution souvent fatale à la naissance.

Au troisième trimestre, le risque de contamination dépasse 60 % et atteint 80 % en fin de grossesse. A ce stade, un retard de développement reste possible mais les lésions sont le plus souvent infracliniques mais invalidantes pour l'enfant.

Ainsi, l'infection est d'autant plus grave qu'elle survient tôt dans la grossesse bien que le taux de transmission est inversement proportionnel. En effet, la transmission au fœtus a lieu dans 25 % des cas au cours du premier trimestre de grossesse, dans 75 % des cas au cours du troisième trimestre et dans plus de 90 % des cas au cours des dernières semaines [85]

6-3 Greffe d'organe et transfusion

La transmission peut également avoir lieu lors de transfusions sanguines ou de transplantations d'organes, par exemple par l'implantation d'un organe ou de moelle osseuse d'un donneur infecté chez un receveur immunodéprimé [86]. Deux situations peuvent en fait se produire :

- Dans le premier cas, le receveur, ayant déjà été contaminé par *Toxoplasma gondii*, peut subir une réactivation des kystes présents dans l'organisme suite à une absence d'immunité. Il développe alors généralement une toxoplasmose cérébrale.
- Dans le deuxième cas, le receveur est séronégatif pour la toxoplasmose et le donneur est séropositif. Par l'intermédiaire du greffon, le donneur peut transmettre des kystes de *T. gondii* au receveur. Celui-ci développe alors une primo-infection tout en étant immunodéprimé.

Exceptionnellement, il a été rapporté quelques cas de contamination au cours de transfusion de produits sanguins. Cette contamination peut s'expliquer par le fait que les produits transfusés contiendraient des tachyzoïtes provenant d'une contamination récente.

7) Aspects phylogéniques :

Le génome du toxoplasme a une taille de 65 Mb, réparti en 12 chromosomes [87]. Le génome est haploïde et seul le stade zygote présente un génome diploïde. Des souches recombinantes (combinaison des allèles classiques : I, II III, partielle ou totale I/II, I/III, II/III, I/II/III) et dites atypiques peuvent apparaître suite à un brassage génétique, résultat d'une multiplication sexuée de deux souches de *T.gondii* génétiquement distincts. Ce phénomène est rare, puisque le polymorphisme génétique de ce parasite est relativement faible et étant donné les longues phases de multiplications asexuées chez les hôtes intermédiaires permettant le maintien de clones isolés génétiquement [88]. Ainsi, en Europe et en Amérique du Nord, la majorité des souches de *T. gondii* étudiées se répartissent en trois génotypes majeurs, distingués grâce à l'étude des différents marqueurs génotypiques correspondant à plusieurs antigènes majeurs du parasite [89]. Le séquençage de marqueurs génétiques plus fins tel les microsatellites [90] et plus récemment celui des introns [91], permet de différencier les génotypes du toxoplasme et de déterminer ainsi le génotype des différentes souches isolées lors des études cliniques ou épidémiologiques [92]. Ces génotypes sont considérés comme trois lignées clonales qui seraient apparues il y a 10 000 ans avec la domestication animale [93]. Cependant en Amérique du Sud une plus grande diversité génotypique est observée, associée à une plus grande fréquence de recombinaisons génétiques [94]. La virulence de *T. gondii* est déterminée sur la base de la DL50 chez la souris et diffère selon que la souche responsable de l'infection est de génotype I, II ou III. Les souches de génotypes I, telle que la souche RH, sont caractérisées par une importante virulence chez la souris, entraînant une mort rapide en phase aiguë de l'infection. C'est des souches qui ne s'enkystent qu'exceptionnellement. Les souches de type II sont moyennement virulentes, ces parasites n'induisent la mort en phase aiguë qu'à forte dose ou seulement si les souris ont une sensibilité accrue à l'infection aiguë. Elles sont responsables de la phase chronique de la toxoplasmose. Les souches de type III et atypiques sont d'une virulence intermédiaire entre les souches de type I et les souches de type II. Et donc,

les souches de type II et III, moins virulentes, se caractérisent chez la souris par une infection chronique avec persistance de kystes intracérébraux. Les différentes souches classées selon ces trois génotypes sont issues de la prolifération clonale de trois ancêtres qui dérivent d'un unique embranchement génétique [95]. Certaines études se sont intéressées à la corrélation entre le type génomique du toxoplasme et les manifestations cliniques humaines chez les sujets infectés [96]. Aux Etats-Unis, seules les souches de type I et des souches atypiques sont retrouvées chez les sujets immunocompétents souffrant d'une toxoplasmose oculaire alors que les souches responsables des infections congénitales sont majoritairement de type II [97]. Des croisements entre les souches de type I et III et de type II et III ont montré que les protéines de Rhoptries ROP18 et ROP16 étaient des molécules clé de la virulence [98,99]. En France, chez les patients atteints du SIDA et dans les cas d'infection congénitale les souches responsables sont majoritairement de type II [100]. Cependant, les rares cas impliquant des souches de type I ou atypiques laissent supposer une plus forte pathogénicité de ces génotypes notamment dans les formes graves disséminées et lors d'infections tardives du 3ème trimestre de grossesse. Les animaux semblent être un réservoir des souches des génotypes II et III du toxoplasme. Cependant, une étude récente aux USA portant sur 28 souches isolées d'agneaux de moins de 1 an, révèle une plus grande diversité génotypique avec 45,6% des souches isolées appartenant au type II, 15,7% des souches isolées appartenant au type III et 38,7% étant des souches atypiques[101]. En France, une étude menée en Haute Vienne, a montré que les isolats des moutons infectés étaient de type II [102]. Au Brésil, les isolats des poulets infectés sont de type I et III [103].

Les principales caractéristiques biologiques et épidémiologiques des génotypes de *T. gondii* sont les suivantes [95].

Type I

- Rarement isolé (10% des collections d'isolats)
- Origine principalement humaine

- Europe, Etats-Unis, Amérique du Sud
- Comportement in vivo : virulence importante chez la souris (DL100 est inférieure à 10 tachyzoïtes)
- Comportement in vitro : fort taux de multiplication, interconversion tachyzoïte bradyzoïte réduit.

Type II

- 80% des collections d'isolats
- Origine humaine et animale (domestique et sauvage)
- Europe, Etats-Unis
- Comportement in vivo : avirulence, infection chronique chez la souris avec persistance de kystes tissulaires
- Comportement in vitro : faible taux de multiplication, interconversion tachyzoïte bradyzoïte avec formation de kystes en culture cellulaire

Type III,

- Rarement isolé
- Origine humaine (associé à des toxoplasmoses souvent sévères)
- Origine animale (hôtes sauvages inhabituels)
- Zones géographiques peu étudiées (régions intertropicales)
- Comportement in vivo : virulence intermédiaire entre types I et II
- Comportement in vitro : peu étudié
- Les types II et III sont prépondérants dans les réservoirs du parasite.

Ceci n'est vérifié qu'en Europe et aux Etats-Unis, surtout pour les animaux domestiques. L'analyse d'isolats provenant d'animaux sauvages et de zones géographiques peu étudiées, jusqu'à présent, permettrait de redéfinir la prévalence de chaque génotype [104].

8) Immunité :

8-1 Réponse immunitaire au cours de la toxoplasmose

Chez l'hôte immunocompétent, l'infection à *T. gondii* est contrôlée essentiellement par l'immunité à médiation cellulaire [105]. Néanmoins, l'immunité à médiation humorale intervient également [106].

Après ingestion de viandes parasitées, les bradyzoïtes contenus dans les kystes sont libérés dans l'intestin. Ils se différencient en tachyzoïtes qui gagnent l'épithélium intestinal et infectent les entérocytes. Ces derniers sécrètent des chimiokines et des cytokines qui attirent les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques immatures (iDC). Les neutrophiles commencent à phagocyter les parasites, Ils libèrent aussi des chimiokines (CCL3 et CCL4) et des cytokines (IL-12) qui à leur tour, attirent des iDC, des macrophages et des lymphocytes T. Les neutrophiles aident à la maturation des iDC, via l'activation par le TNF- α .

Bien que les neutrophiles, les macrophages et les iDC sécrètent tous de l'IL-12, les cellules dendritiques matures (mDC) constituent la source la plus importante de cette cytokine dans le cadre de l'infection par *T. gondii*. Les mDC jouent également un rôle central dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T et dans l'évolution vers une réponse adaptative de type Th1 et la production d'IFN- γ ; les cellules T activées interviennent aussi bien à la phase aiguë qu'à la phase chronique de l'infection. Les cellules T CD8+ sont les cellules effectrices dont le rôle est de maîtriser la multiplication du parasite tandis que les cellules TCD4+ produisent de l'IFN- γ et régulent la réponse immune développée contre le parasite.

Les macrophages sont les cellules les plus importantes lors de la phagocytose. Ils jouent un rôle crucial pour limiter la dissémination du parasite. L'interaction entre les macrophages et les antigènes parasitaires provoque l'induction de la production de TNF α , qui avec l'IFN- γ produit par les Natural killers (NK) et les lymphocytes T, induit la production massive de molécules toxiques et réactives comme les intermédiaires réactifs de l'oxygène (ROI) et du nitrogène (RNI), molécules qui permettent de détruire les parasites. L'IL-12 et l'IL-18 produites par les macrophages stimulent les cellules NK à produire de l'IFN- γ et à moduler leur cytotoxicité, tandis que l'IL-18 et l'IL-15 produites par les entérocytes, induisent la prolifération des NK. La sécrétion de CCL3 et de CCL4 par les entérocytes attire également les lymphocytes intraépithéliaux (IEL) qui deviennent cytotoxiques pour les entérocytes infectés. Les IEL produisent des cytokines anti-inflammatoires comme le TGF- β et l'IL-10. Ces deux cytokines

permettent de limiter les dommages inflammatoires causés aux cellules de l'hôte par la réponse immunitaire contre *T.gondii*. L'immunité acquise lors de la primo-infection contrôle la réactivation ultérieure des parasites enkystés.

Les LB jouent un rôle accessoire dans l'immunité, par la synthèse de différents anticorps spécifique : IgM, IgG, IgA et IgE dirigés contre les antigènes. Ces anticorps représentent un moyen de défense contre les tachyzoïtes extracellulaires par une lyse en présence du complément ou par opsonisation via les macrophages. Ces anticorps circulants persistent toute la vie et sont des marqueurs de l'infection toxoplasmique.

8-2 Influence de la gestation sur la réponse immunitaire maternelle

Les modifications hormonales liées à la grossesse génèrent une réponse immunitaire de type Th2 au détriment d'une réponse Th1 protectrice ce qui favorise le passage transplacentaire du toxoplasme alors que les cellules NK induisent une protection partielle.

Chez le fœtus, l'immaturation du système immunitaire favorise l'infection toxoplasmique, du fait d'une production de cytokines minime et un faible taux de cellules mémoires. Les réponses cellulaires sont orientées vers un profil Th2, ainsi au cours du premier trimestre de la gestation, les cellules T présentent une faible reconnaissance antigénique qui est à l'origine de phénomènes de tolérance vis-à-vis de l'antigène toxoplasmique. Il en résulte une faible réponse lymphoblastique lors de la phase aiguë de l'infection d'où la gravité des lésions [107].

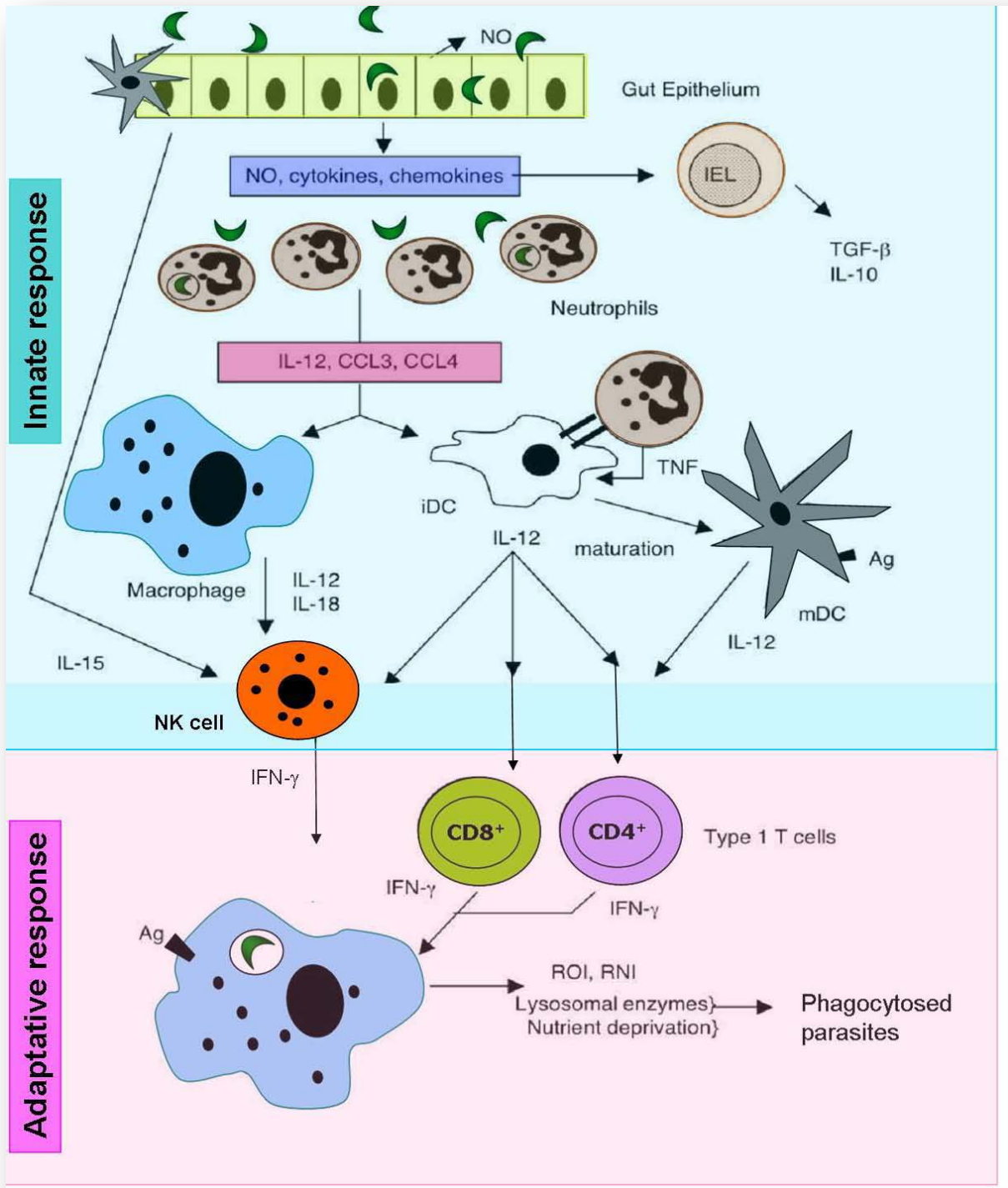


Figure 58 : Représentation schématique de l'immunité anti-toxoplasmique.

III. Aspects cliniques de la toxoplasmose :

Les manifestations cliniques de la toxoplasmose sont souvent bénignes lors de la primo-infection de l'adulte jeune immunocompétent, mais graves au décours des réactivations endogènes de l'immunodéprimé. La primo-infection maternelle expose à la toxoplasmose congénitale.

1) Toxoplasmose acquise chez le sujet immunocompétent :

1-1 Forme asymptomatique.

Encore appelée latente, asymptomatique ou sérologique. C'est la forme la plus fréquente de la maladie, rencontrée dans plus de 80% des cas. Seule la sérologie permet d'en poser le diagnostic, lors des examens systématiques [108].

1-2 Toxoplasmose aiguë bénigne.

Parmi les formes apparentes, la plus fréquente est la forme ganglionnaire caractérisée par une triade symptomatique: fièvre, adénopathies et asthénie. Ce tableau clinique ne concerne que 15 à 20% des toxoplasmoses acquises, d'évolution bénigne, elle est rencontrée chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes.

L'infection se déclare après une incubation de quelques jours par une fièvre modérée (38-38,5°C) et inconstante, elle se présente sous forme d'une fébricule qui persiste plusieurs semaines et disparaît spontanément. Les adénopathies sont présentes dans 90% des cas, elles sont presque toujours cervicales (figure 59) au niveau de la chaîne moyenne ou postérieure, peu volumineuses, non empâtées et légèrement douloureuses. Les autres territoires ganglionnaires peuvent être atteints: aires axillaires ou inguinales, et parfois même des ganglions profonds (médiastinaux ou abdominaux). Ces ganglions peuvent persister pendant un an et ne sont jamais suppurés. L'asthénie peut être traînante et persister plusieurs mois. Un syndrome mononucléosique et une accélération de la vitesse de sédimentation sont habituels mais non spécifiques. Le diagnostic de certitude est basé sur la sérologie. L'évolution clinique est variable

et ne semble pas influencée par la prescription d'antibiotiques anti-toxoplasmiques. Elle est habituellement bénigne et la guérison spontanée.

Des formes plus graves de toxoplasmose acquise ont été rapportées récemment chez des immunocompétents, avec en particulier des localisations oculaires, neurologiques voire disséminées chez les immunocompétents, ayant pu conduire au décès du patient. Les rares cas de ces formes graves décrits en France trouvaient leur origine principalement en Guyane, avec pour facteur de risque la consommation de viande de gibier sauvage. Ce sont des souches hypervirulentes de toxoplasme circulant dans un environnement éloigné de l'homme et mal adaptées à lui qui sont en cause [109].



Figure 59: adénopathie cervicale chez un sujet immunocompétent

2) Toxoplasmose acquise chez l'immunodéprimé :

C'est une maladie grave, constamment mortelle sans traitement, sauf les formes oculaires isolées qui peuvent conduire à la cécité. Les descriptions classiques distinguent les formes localisées et les formes disséminées mais la réalité est souvent moins tranchée.

Deux situations différentes sont possibles en matière d'immunodépression :

✓ La réactivation d'une toxoplasmose ancienne chez les patients souffrant d'un déficit important de l'immunité cellulaire T. En pratique il s'agit le plus souvent de patients infectés par le VIH avec des CD4 inférieurs à 100/mm³ ou de patients greffés de moelle, sans prophylaxie. Peuvent également être concernés, les patients atteints de cancers ou de syndromes lympho prolifératifs. Les chimiothérapies anticancéreuses et la corticothérapie sont des éléments favorisant mais des cas ont été décrits au cours de maladie de Hodgkin avant la mise au traitement ou très à distance de celui-ci.

✓ Une primo-infection le plus souvent secondaire à une transmission par le greffon lors de la greffe d'un organe d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose vers un receveur négatif en pré-greffe. L'organe le plus souvent en cause est le myocarde. L'immunodépression cellulaire induite par les traitements immunosuppresseurs utilisés dans les greffes et particulièrement les greffes de moelle, est responsable de réactivations toxoplasmiques. La symptomatologie ressemble à celle observée chez le patient VIH+. Après multiplication très active, les tachyzoïtes induisent une toxoplasmose disséminée ou plus souvent des lésions du système nerveux central.

Les formes cliniques sont comparables, quel que soit le type d'immunodépression sous-jacente, et l'atteinte cérébrale est de loin la plus fréquente.

2-1 Toxoplasmose cérébrale

C'est la localisation la plus fréquente, mortelle en absence de traitement [110], se caractérise par une atteinte polymorphe et sans spécificité, avec toutefois deux tableaux cliniques principaux : la forme encéphalitique diffuse et la forme pseudo tumorale à type d'abcès toxoplasmique.

La forme encéphalitique diffuse est d'allure subaiguë, elle débute de façon insidieuse, marquée par des troubles de la vigilance, des céphalées et de la fièvre. Le tableau peut être plus évocateur avec atteinte d'un nerf crânien, un trouble de l'équilibre ou un déficit moteur.

La forme pseudo tumorale est de début plus brutal, avec des signes déficitaires variables en fonction des localisations: hémiplégie ou hémiparésie, hémianopsie, aphasia, syndrome cérébelleux, atteinte d'un ou de plusieurs nerfs crâniens. Des crises comitiales localisées ou généralisées, des troubles de conscience sont fréquents. Dans la plupart des cas, une fièvre de 38,5°C à 39°C est présente.

Le diagnostic de la toxoplasmose cérébrale repose sur les arguments cliniques et l'imagerie médicale (TDM, IRM). Le scanner montre une ou plusieurs images en cocarde formée d'une hypodensité (nécrose) entourée d'un anneau hyperdense (réaction inflammatoire) lui-même dans une zone hypodense (œdème cérébral) (figure 60). Actuellement, la notion d'une sérologie toxoplasmique positive, et de l'absence de prophylaxie primaire sont deux éléments complémentaires utiles au diagnostic. Le principal diagnostic différentiel est le lymphome cérébral, et pour aider à ce diagnostic, la biopsie stéréotaxique peut être proposée.

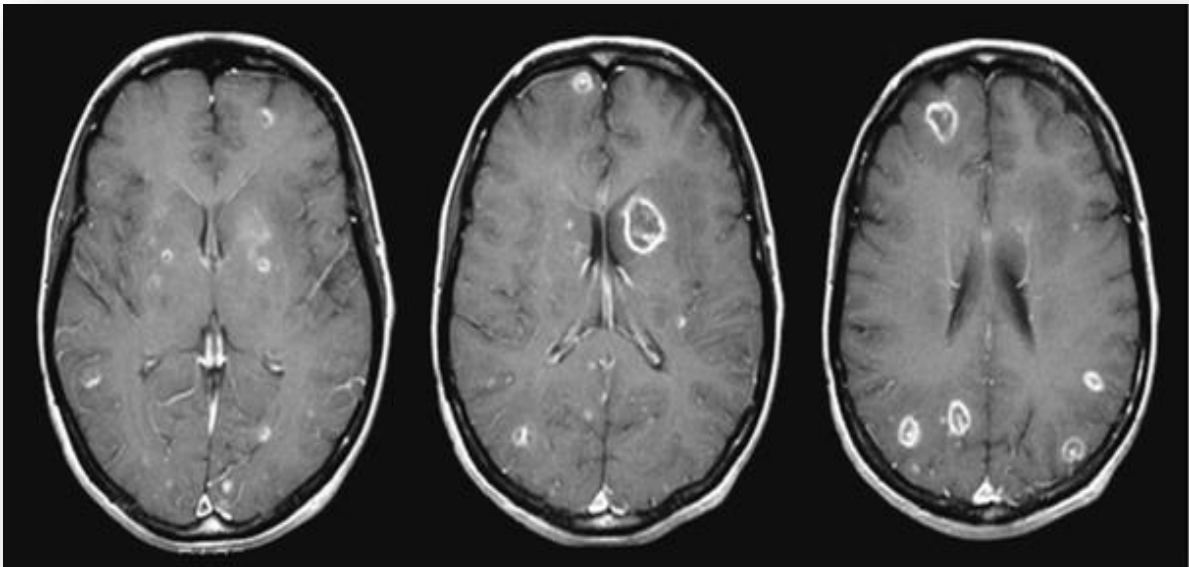


Figure 60 : Toxoplasmose cérébrale chez un patient de 36 ans atteint du VIH. Les lésions multiples sont mises en évidence par un balayage à résonance magnétique.

Source: [111]

2-2 Toxoplasmose extra-cérébrale

✓ Localisation oculaire

Chez les patients immunodéprimés (SIDA principalement), la localisation oculaire est la deuxième, par ordre de fréquence, après la toxoplasmose cérébrale, à laquelle elle est associée dans 10 à 20% des cas [112]. On observe une grande variété de lésions cliniques, de type rétinohoréïdite, caractérisée par l'apparition d'une vue trouble et de mouches volantes donnant une impression de brouillard avec baisse de l'acuité visuelle. Elle peut être uni ou multifocales, parfois bilatérales, une uvéïte antérieure est fréquemment associée [113].

Les lésions sont le plus souvent étendues et hémorragiques que chez les patients immunocompétents mais avec une réaction inflammatoire moins intense. La gravité de l'atteinte réside dans sa localisation, d'une part, et dans sa propension à la récurrence, d'autre part.

Au fond d'œil, dans le cas le plus typique, un foyer de rétinohoréïdite se présente sous forme d'une lésion jaunâtre, profonde à bord flou, fréquemment accompagnée d'une réaction inflammatoire du vitré et de la chambre antérieure. Cette lésion peut être satellite d'une lésion ancienne pigmentée et / ou atrophique. Quand le foyer se situe à côté de la papille, il s'agit d'une chorioréïtinite juxta-papillaire de Jensen responsable d'une baisse de vision par déficit fasciculaire. Le champ visuel met en évidence un scotome fasciculaire qui peut s'aggraver sans traitement. Des complications peuvent survenir, comme une papillite, un décollement séreux rétinien, des néo-vaisseaux pré-réïniens ou sous-réïniens.

L'évolution se fait en quelques semaines vers un foyer pigmenté typique, c'est le foyer cicatriciel, Il est parfois révélateur, et une cicatrice maculaire peut aboutir à une cécité alors qu'une cicatrice périphérique loin du centre de la vision peut être asymptomatique. Une complication est décrite pour ces foyers pigmentés, l'apparition d'une membrane épitéïnienne qui va s'étendre sur le pôle postérieur et plisser de plus en plus la rétine. Le sujet verra des

images déformées. Seul un traitement chirurgical permet l'ablation de ces membranes très invalidantes.

Le diagnostic de toxoplasmose en ophtalmologie repose sur l'examen de l'humeur aqueuse et la détermination du coefficient de Witmer-Desmots qui détermine le rapport entre la charge immunitaire (CI) de l'HA et celle de sérum [114]. La charge immunitaire de HA est définie comme suit : $CI(HA) = \frac{\text{IgG spécifiques de } T. \text{ gondii de l'HA}}{\text{IgG totaux de l'HA}}$. La charge immunitaire de sérum est définie comme suit : $CI(\text{sérum}) = \frac{\text{IgG spécifique de } T. \text{ gondii du sérum}}{\text{IgG totaux du sérum}}$. Le coefficient de Desmots (C) est le rapport entre la CI (HA) et la CI (sérum). Si le coefficient de Desmots est supérieur à 3, il affirme une production locale d'anticorps anti-toxoplasme, et donc le diagnostic.

Le traitement repose sur une antibiothérapie active sur le *Toxoplasma gondii*, ce sont essentiellement le pyriméthamine (Malocide*); la sulfadiazine (Adiazine*) et la clindamycine (Dalacine*), mais ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires graves (syndrome de Lyell, agranulocytose, colite pseudomembraneuse). Ces traitements (le plus souvent une association Adiazine-Malocide) ne sont prescrits que lorsque la fonction visuelle est menacée (atteinte maculaire ou papillaire). Le but du traitement est alors d'activer la cicatrisation du foyer.

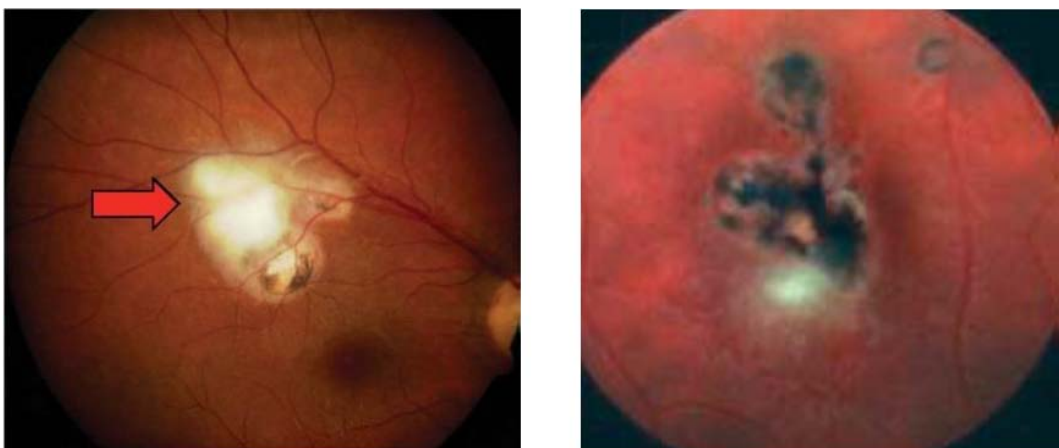


Figure 61 : a) Aspect actif de toxoplasmose oculaire/ b) aspect séquellaire de la vascularite cicatrisation du foyer

✓ **Localisation pulmonaire**

C'est une localisation peu fréquente, mais d'une extrême gravité. Elle est observée chez des patients profondément immunodéprimés, elle ressemble à la pneumocystose et se caractérise par une pneumopathie fébrile dyspnéisante, avec un aspect radiologique de pneumopathie interstitielle [115]. La recherche du toxoplasme se fait par examen direct du liquide de lavage broncho-alvéolaire et par biologie moléculaire. Dans la plupart des cas, l'évolution est fatale en quelques jours [116] avec l'aggravation rapide des symptômes pulmonaires et la survenue fréquente d'un état de choc.

✓ **Localisation cardiaque :**

La toxoplasmose cardiaque va de la tachycardie ventriculaire à la péricardite chronique constrictive ou à l'insuffisance cardiaque congestive.

✓ **Autres localisations et formes disséminées**

De nombreuses autres localisations ont été décrites : médullaires, musculaires, cutanées, hépatiques, digestives, testiculaires [117], traduisant dans la plupart des cas une dissémination fébrile parasitaire par voie hématogène. Elles surviennent quand le taux de CD4 est inférieur à 50 éléments/mm³. Sans traitement, le décès est l'issue obligé.

3) Toxoplasmose congénitale :

Elle résulte de la contamination du fœtus au cours de la grossesse. La circonstance la plus habituelle est la survenue d'une primo-infection chez la femme enceinte, mais la transmission peut également se produire lors d'une récurrence parasitémique chez une femme enceinte immunodéprimée (toxoplasmose de réactivation). La prévalence des toxoplasmoses congénitales ne peut être évaluée que dans des pays ayant un programme de dépistage, soit dans le cadre d'étude pilote, soit systématique. C'est ainsi qu'ont été rapportées des prévalences de toxoplasmose congénitale de 1 pour 3000 naissances vivantes au Brésil [118], soit trois fois

plus que dans une étude pilote au Massachussetts, États-Unis (1 pour 10 000 naissances vivantes) [119]. En France, un système de surveillance a été mis en place dans le cadre du Centre national de référence (CNR) de la toxoplasmose en 2007 afin de colliger tous les cas de toxoplasmose congénitale grâce aux déclarations faites par les laboratoires en charge du diagnostic [120]. En 2007, 272 cas de toxoplasmose congénitale ont été notifiés, ce qui permet d'évaluer la prévalence en France à 3,3 pour 10 000 naissances vivantes.

Le risque de transmission verticale est globalement de l'ordre de 29%, sans traitement ; il augmente avec le terme, à l'inverse de la gravité de l'atteinte fœtale qui diminue. Une étude réalisée par Dunn en 1999 à partir de 603 femmes enceintes contaminées a mis en évidence une augmentation du risque de transmission du parasite en fonction du nombre de semaines de gestation, un risque de 6% à 13 SA, de 40% au à 26 SA et un risque de 72% au cours de 36 SA [121]. Il faut également savoir qu'il existe un risque de transmission en cas de contamination périconceptionnelle car la parasitémie initiale peut persister plusieurs semaines.

3-1 Contamination du premier trimestre de grossesse.

Elle est responsable de la toxoplasmose congénitale majeure appelée encéphalo-méningo-myélitotoxoplasmique. Cette forme est devenue rare en France, compte tenu des modalités de prise en charge de la séroconversion chez les femmes enceintes, mais elle est de pronostic redoutable

Ce tableau est caractérisé par quatre groupes de signes :

aspect et volume du crâne:

La macrocéphalie avec l'hydrocéphalie, due à l'obstruction de l'aqueduc de Sylvius par les granulomes toxoplasmiques, un bombement des fontanelles, une augmentation du périmètre crânien qu'est supérieur à la normale mais surtout augmente ultérieurement plus vite que la normale.

✚ **signes neurologiques :**

Des convulsions généralisées associées à 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 (irrégularité respiratoire, déséquilibre thermique, troubles de la déglutition).

✚ **calcifications intracrâniennes :**

Parfois nodulaires, isolées ou groupées en amas, parfois curvilignes. Elles sont pathognomoniques de cette forme clinique.

✚ **lésions oculaires :**

Elles sont de type : microphthalmie, strabisme, nystagmus. Une chorioretinite pigmentaire majeure maculaire, découverte à l'examen du fond d'œil, très caractéristique. Son pronostic dépend de l'atteinte de la macula et de la bilatéralité des lésions [122]. L'évolution de cette forme majeure est sévère. Elle se fait habituellement vers la mort dans les premières semaines ou dans les premiers mois de vie. Rarement, l'affection évolue vers la chronicité avec des enfants présentant des retards psychomoteurs considérables.

3-2 Contamination du deuxième et troisième trimestre de grossesse.

Elle peut entraîner deux types de tableau clinique :

✚ **Les formes viscérales.**

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

Les formes dégradées ou retardées.

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

3-3 Formes inapparentes ou infra cliniques.

La toxoplasmose s'exprime cliniquement à la naissance chez environ 15% des enfants contaminés in utero. Les symptômes sont plus ou moins graves. Ainsi, plus de 80% des nouveau-nés sont asymptomatiques, d'autant plus que la contamination est proche du terme de la grossesse. Seule la mise en évidence d'anticorps anti-toxoplasmiques propres dans le sérum du bébé permet d'en faire le diagnostic. Ce dépistage systématique est primordial pour adapter la prise en charge et le traitement afin de prévenir les éventuelles formes retardées (choriorétinite pigmentaire à tendance récidivante). En effet, plus de 40% des enfants non traités présenteront des atteintes oculaires de type chorioretinite avec diminution permanente de l'acuité visuelle.

IV. 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).

Les techniques sérologiques sont de loin, les plus courantes. Elles visent à dater la contamination en se basant sur la détection des IgM spécifiques, caractéristiques de la phase aiguë ainsi que des IgG spécifiques, révélatrices d'une infection plus ancienne. Des tests d'avidité des IgG permettent également de préciser la date d'infection. Le diagnostic de la toxoplasmose via les outils de biologie moléculaire sont de plus en plus employés parce qu'ils

présentent l'avantage d'être rapides, sensibles et moins coûteux. Ces techniques sont nécessaires puisque les signes cliniques de la toxoplasmose sont non spécifiques et donc insuffisamment caractéristiques pour établir un diagnostic.

1) Diagnostic direct :

1-1 Examen direct

Le diagnostic de la toxoplasmose repose sur la mise en évidence du toxoplasme sur divers prélèvements par différentes méthodes. Il est réalisé sur le liquide amniotique, le sang du cordon et le placenta dans le cadre du diagnostic d'une toxoplasmose congénitale, sur le sang périphérique, la moelle osseuse, le LCR, le LBA et la biopsie cérébrale chez le sujet immunodéprimé et sur l'humeur aqueuse dans le diagnostic d'une chorioretinite.

La recherche de tachyzoïtes ou de kystes sur le frottis est possible après la coloration au May Grün wald Giemsa (MGG), l'immunofluorescence directe ou l'immunocytochimie, mais la détection des parasites est difficile quand la charge parasitaire est faible.

1-2 L'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.

Après inoculation des prélèvements pathologiques, les souris infectées développent rarement des signes cliniques. Leur infection, témoin de la présence de toxoplasmes dans le produit inoculé, ne peut le plus souvent être détectée qu'après 4 à 6 semaines par la mise en évidence d'une synthèse d'anticorps et confirmée par la présence de kystes dans leur cerveau. L'inoculation à la souris fournit des résultats tardifs, mais elle conserve des avantages majeurs: une bonne sensibilité de 70%, une spécificité de 100%, une confirmation objective des résultats de la biologie moléculaire, voire une complémentarité des résultats de la PCR. Elle permet l'isolement des souches pour une caractérisation ultérieure.

1-3 La 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. La croissance du parasite est visualisée par révélation immunoenzymatique ou immunofluorescence. La sensibilité est 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 [123].

1-4 La PCR

De nombreux progrès dans le diagnostic de la toxoplasmose ont été réalisés grâce à la PCR. Cette technique peut être réalisée sur de nombreux prélèvements tels que le liquide amniotique, le sang, le LCR, le LBA et humeur aqueuse. Elle permet d'obtenir à partir d'un fragment d'ADN (séquences cibles : le gène B1, B30, TGRE1, ou SAG1) 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*. Actuellement, la PCR en temps réel se développe et permet la quantification de l'ADN présent dans les échantillons [124]. Les applications de la PCR dans le diagnostic d'une infection toxoplasmique concernent principalement le diagnostic anténatal et néonatal d'une toxoplasmose congénitale et le diagnostic d'une toxoplasmose disséminée chez les patients immunodéprimés. En revanche, elle n'a pas d'indication dans le cadre de la toxoplasmose chez le patient immunocompétent, sauf dans de rares exceptions.

2) Diagnostic sérologique :

Le diagnostic d'une toxoplasmose acquise repose sur la sérologie. Elle permet de dépister les femmes non immunisées et donc exposées au risque de séroconversion toxoplasmique.

La mise en évidence des anticorps spécifiques (IgG, IgM et IgA) permet de dater l'infection, d'orienter la thérapeutique ou de proposer des mesures prophylactiques.

Les techniques sérologiques font appel à :

- des antigènes entiers vivants ou fixes appelés antigènes figurés, ils sont obtenus à partir d'ascites de Souris inoculées avec la souche RH ou à partir de culture cellulaire sur les fibroblastes.
- des extraits antigéniques plus ou moins purifiés appelés antigènes solubles obtenus par des traitements physico-chimiques des parasites (broyage, congélation, décongélation, ultrasonication et lyse osmotique des parasites).

2-1 Techniques utilisant les antigènes figurés.

a) Le Test de lyse ou Dye-Test.

Le Dye Test est un test de lyse des parasites reposant sur le principe de la cytotoxicité médiée par des anticorps et le complément. C'est un test de fixation du complément. Mis au point en 1948 par Sabin et Feldman. La technique utilise le sérum du patient, décomplémenté par chauffage à 56°C pendant 30 minutes, il sera ajouté aux toxoplasmes vivants qui sont mis en incubation à 37°C pendant 1 heure. Il faut également ajouter le facteur accessoire, indispensable à la réaction, représenté par une source de complément: un sérum humain négatif pour la toxoplasmose. Ainsi, quand l'anticorps se fixe sur l'antigène, cela forme un complexe qui peut fixer le complément. On observe alors la lyse. Cette lyse est visualisée en microscopie classique (photonique) en présence de bleu de méthylène : les toxoplasmes altérés ne prennent plus le colorant.

En 1955, la technique évolue et est modifiée par Desmonts. Il utilise un microscope à contraste de phase. Ainsi, une sérologie négative se traduit par des toxoplasmes réfringents alors que la présence d'anticorps, qui entraînent la lyse des toxoplasmes, les fait apparaître

noirâtres. Le Dye-Test est positif lorsque 50% des toxoplasmes sont lysés. Le titre des anticorps correspond donc à l'inverse de la dilution qui permet d'obtenir 50% de toxoplasmes lysés. Ce titre est exprimé en UI/ml, toujours en parallèle avec un sérum de référence de l'OMS titré lui aussi en UI/ml. Le seuil de positivité est à 2 UI/ml. Les anticorps détectés par cette technique appartiennent à la classe des IgG et sont principalement dirigés contre des antigènes membranaires. La réponse décelée est précoce, 8 à 15 jours après le début de l'infection.

Cette technique reste la méthode de référence du fait de sa très grande spécificité et de sa très bonne sensibilité. Néanmoins, elle nécessite la manipulation de matériels infectants et une grande technicité. Cette méthode n'est donc plus utilisée en routine, mais seulement dans le cadre de certaines recherches et comme technique de référence.

b) IFI : Immunofluorescence Indirecte.

Proposée par Goldman en 1957. Cette technique utilise des tachyzoïtes inactivés, formolés. Ces toxoplasmes sont fixés sur des lames de verre et mis en contact avec différentes dilutions du sérum. IFI a bénéficié de l'étalonnage par le même sérum OMS que le Dye Test et ses titres s'expriment en UI. Le seuil de positivité des IgG est à 8 UI/ml.

Cette technique présente les avantages d'être précoce, simple et peu coûteuse, mais elle est moins sensible et spécifique. En effet, elle se heurte à l'interférence du facteur rhumatoïde et des anticorps anti-nucléaires provoquant respectivement des faux positifs en IgM pour l'un et des faux positifs en IgG pour l'autre. De même un fort taux d'IgG peut donner des réactions faussement négatives en IgM d'où l'intérêt de traiter systématiquement les sérums par un absorbant des IgG.

c) **Agglutination**

➤ **L'agglutination directe**

Décrite par Fulton et Turk en 1959. Cette technique peut être réalisée avec ou sans 2-Mercapto-Ethanol (2-ME), pour différencier les IgG et les IgM. Des toxoplasmes formolés sont agglutinés lorsqu'ils sont mis en présence de dilutions de sérums contenant des anticorps spécifiques. En l'absence d'anticorps, les parasites sédimentent dans le fond de la cupule de microtitration et une réaction négative se traduit donc par un bouton de sédimentation. Une réaction positive se présente sous forme d'un voile formé par les complexes antigène-anticorps. Cette technique peut être adaptée pour la différenciation des IgG et des IgM qui seront dénaturés en utilisant le 2-ME. Le seuil de positivité des IgG est à 8 UI/ml. Cette technique est facile à réaliser mais manque de sensibilité et certaines agglutinines naturelles peuvent donner des faux-positifs.

➤ **L'agglutination directe sensibilisée IgG**

L'agglutination directe sensibilisée est une agglutination directe modifiée par Desmonts et Remington en 1980. Des toxoplasmes entiers inactivés sont soumis à un traitement par la trypsine. Cette enzyme démasque un plus grand nombre de sites antigéniques, ce qui augmente la sensibilité de la technique. Le seuil de spécificité est à 4 UI/ml. Cette technique est commercialisée par BioMérieux sous le nom de Toxoscreen et, du fait de sa simplicité, sa sensibilité et sa spécificité, est proposée comme méthode de base pour la recherche des IgG lors des examens de dépistage.

➤ **ISAGA : Immuno Sorbent Agglutination Assay.**

L'ISAGA est appliquée pour la mise en évidence des IgM, IgA et IgE. La technique est réalisée dans des plaques de microtitration dont les cupules sont sensibilisées avec l'anticorps monoclonal anti-IgM humain. L'incubation du sérum permet la capture des immunoglobulines totales (spécifiques ou non de T.gondii). La suspension antigénique du toxoplasme formolé est

ajoutée pour la révélation des IgM. La présence d'IgM spécifiques est caractérisée par une agglutination en voile dont l'intensité est liée aux titres des IgM, à l'opposé l'absence d'IgM antitoxoplasme, s'exprime par un bouton de sédimentation au fond de la cupule. La 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 négatif, entre 6 et 8 est douteux et entre 9 et 12 est positif. Une procédure et une interprétation des scores comparables sont utilisées pour le titrage des IgA, l'interprétation du score est identique pour les IgA. Cette technique est simple, mais de lecture subjective. Cependant, elle ne présente pas les inconvénients des techniques classiques de révélation des IgM, à savoir le facteur rhumatoïde, les Ac antinucléaires et les phénomènes de compétition, mais elle est d'interprétation difficile étant donné qu'elle demeure longtemps positive (18 mois).

2-2 Les Techniques utilisant les antigènes solubles.

a) HAP : Hémagglutination Passive = indirecte.

Ce test utilise des globules rouges de mouton stabilisés et sensibilisés par des antigènes toxoplasmiques. Ces hématies sont mises en présence de dilutions du sérum contenant les Ac spécifiques ; La présence d'anticorps spécifiques se traduit par la formation d'un voile d'hémagglutination. Cette technique permet de détecter les Ig totales ou de différencier IgG et IgM en utilisant du 2-Mercapto-Ethanol. Son seuil de positivité varie en fonction des kits commercialisés et nécessite l'incubation des sérums avec des hématies non sensibilisées pour vérifier l'absence d'agglutination non spécifique. C'est une technique d'exécution et de lecture faciles, mais manque de sensibilité pour la détection des titres faibles d'Ac. Elle est utilisée pour le screening et doit être couplée à une technique complémentaire.

b) Agglutination de particules de latex sensibilisées.

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

c) Dosages immuno enzymatiques.

➤ **ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.**

Elle est utilisée pour le dosage des IgG et pour la détection des IgM. Cette méthode repose sur l'utilisation d'un support solide coaté par les antigènes. Ce support peut être représenté par des cupules de microplaque, des billes, des microparticules... les antigènes sont mis en contact avec une dilution du sérum. Les anticorps spécifiques se fixent sur l'antigène et sont révélés par des anti globulines anti-IgG, anti-IgM ou anti-IgA humaines. Cette antiglobuline est marquée par une enzyme qui hydrolyse un substrat spécifique chromogène. La densité optique (DO) est mesurée par un spectrophotomètre UV. Le titre des anticorps est proportionnel à la DO.

Des techniques proches de l'ELISA utilisent des microparticules recouvertes d'antigènes de toxoplasmes (technique MEIA : Microparticular EnzymImmuno Assay). Cette technique permet d'augmenter la surface d'échange entre l'Ag et l'Ac à doser. Les résultats initialement obtenus en densité optique sont convertis en UI/ml pour les IgG.

Les techniques ELISA sont automatisées, très reproductibles, avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Elles permettent de révéler les différentes classes d'immunoglobuline, mais elles nécessitent un matériel spécialement adapté et une rigueur dans l'exécution.

➤ **Enzym Linked-Immunoassorbant Assay inverse (ELISA inverse)**

Proposé par Schaefer et al en 1989, elle nécessite en premier lieu une immunocapture de l'isotype à étudier. La sensibilisation du support est faite par un anticorps monoclonal ou polyclonal anti-IgM ou anti- IgA. Par la suite, le sérum est ajouté et les Ac spécifiques sont fixés sur le support sensibilisé. L'Ag toxoplasmique est alors ajouté marqué 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. Elle garde cependant, l'avantage d'éviter l'interférence des IgG par compétition et du facteur rhumatoïde.

Ces techniques permettent de mieux caractériser les anticorps produits soit pour apprécier la durée d'évolution de l'infection ou pour comparer la production d'anticorps dans deux milieux biologiques.

2-3 Les techniques complémentaires

Ces techniques permettent de mieux caractériser les anticorps produits soit pour apprécier la durée d'évolution de l'infection ou pour comparer la production d'anticorps dans deux milieux biologiques.

a) Agglutination différentielle HS/AC

C'est une méthode rapportée par Thulliez et al en 1989, elle permet de comparer les titres d'IgG obtenus en agglutination avec deux préparations de toxoplasmes sensibilisés par le formol (Ag HS), et par le méthanol (Ag -Ac). Au début de l'infection, les IgG dirigés contre les deux types d'Ag sont au même titre puis après 6 à 12 mois d'évolution les anticorps dirigés contre l'Ag AC diminuent pour se négativer alors que les titres d'IgG dirigés contre l'Ag HS persistent à des titres plus au moins élevés associés souvent à la présence des IgM. Un rapport

du titre d'Ac dirigé contre l'Ag HS sur le titre d'Ac dirigés contre l'Ag AC supérieur à 4 exclut une infection datant de moins de 6 mois.

C'est une méthode simple qui permet d'écarter une infection récente surtout en présence des IgM. Cependant, elle ne peut être utilisée que lorsque le titre d'IgG est inférieur à 100UI/ml. De plus les antigènes sensibilisés ne sont pas commercialisés et leurs préparations est difficile ce qui constitue une limite à cette technique.

b) La charge immunitaire

Cette méthode permet de comparer la production d'IgG spécifique anti-toxoplasmique dans des milieux contenant des quantités d'immunoglobuline extrêmement différentes. Elle est basée sur le calcul du rapport des IgG anti-toxoplasmique (UI/ml) sur les IgG totale ($\mu\text{g/ml}$) dans chacun des milieux, si ce rapport est 3 fois supérieur dans un milieu par rapport à un autre, on estime une synthèse locale d'anticorps. Les principales applications sont la comparaison du sérum du nouveau-né à celui de sa mère après l'accouchement dans le cadre du diagnostic d'une toxoplasmose congénitale, et la comparaison d'un LCR ou d'une humeur aqueuse avec le sérum correspondant dans le cas d'une toxoplasmose cérébrale ou oculaire respectivement. Le dosage des IgG totales s'effectue par néphélométrie ou immuno diffusion radiale et les IgG anti-toxoplasmiques par IFI ou ELISA.

c) Mesure de l'avidité des IgG (IA)

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. L'avidité des anticorps augmente progressivement pendant la réponse immunitaire, c'est le phénomène de maturation de la réponse immune. Cette maturation s'explique par une augmentation de l'affinité des anticorps d'autant plus grande que le contact avec l'antigène est ancien. L'avidité des anticorps peut être utilisée pour dater une infection.

Dans cette technique, la révélation de la liaison se fait par l'ajout d'un substrat couplé à une enzyme. L'indice d'avidité est fourni par le rapport entre les densités optiques du sérum traité à l'urée et le sérum non traité.

d) Enzym Linked Immunofiltration Assay (ELIFA)

Elle a été décrite par Pinon en 1982 et consiste à réaliser dans un premier temps une électro synérèse avec un antigène soluble de *Toxoplasma gondii*, ensuite une immunofiltration d'antiglobuline humaine marquée par une enzyme et on révèle les arcs de précipitations par une méthode immunoenzymatique. C'est une technique importante dans le diagnostic et le suivi de la toxoplasmose congénitale. Elle permet une comparaison optimale de plusieurs sérums sur un même support, si le nombre d'arcs de précipitation est identique entre la mère et le nouveau-né cela signifie que les anticorps retrouvés chez le nouveau-né sont d'origines maternelles, 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.

e) Western Blot (WB)

C'est une technique qui a été introduite dans le diagnostic par Towbin et al en 1979, 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. Cette technique permet également de différencier la réponse en anticorps dans deux milieux biologiques différents sérum/humeur aqueuse au cours de la toxoplasmose oculaire et sérum/LCR au cours de la

toxoplasmose cérébrale chez l'immunodéprimé. C'est une technique très sensible et spécifique, peut être utilisée pour les différents isotopes d'immunoglobulines, elle reste cependant onéreuse et la reproductibilité dépendra de chaque étape.

3) Cinétique des anticorps antitoxoplasmiques

L'étude de la cinétique des différents isotopes d'immunoglobulines permet de préciser la date de l'infection et ainsi le stade évolutif, élément capital lorsqu'il s'agit d'une femme enceinte. Cette cinétique des anticorps varie en fonction des isotopes étudiés mais également de la technique utilisée pour le dosage de chaque isotype.

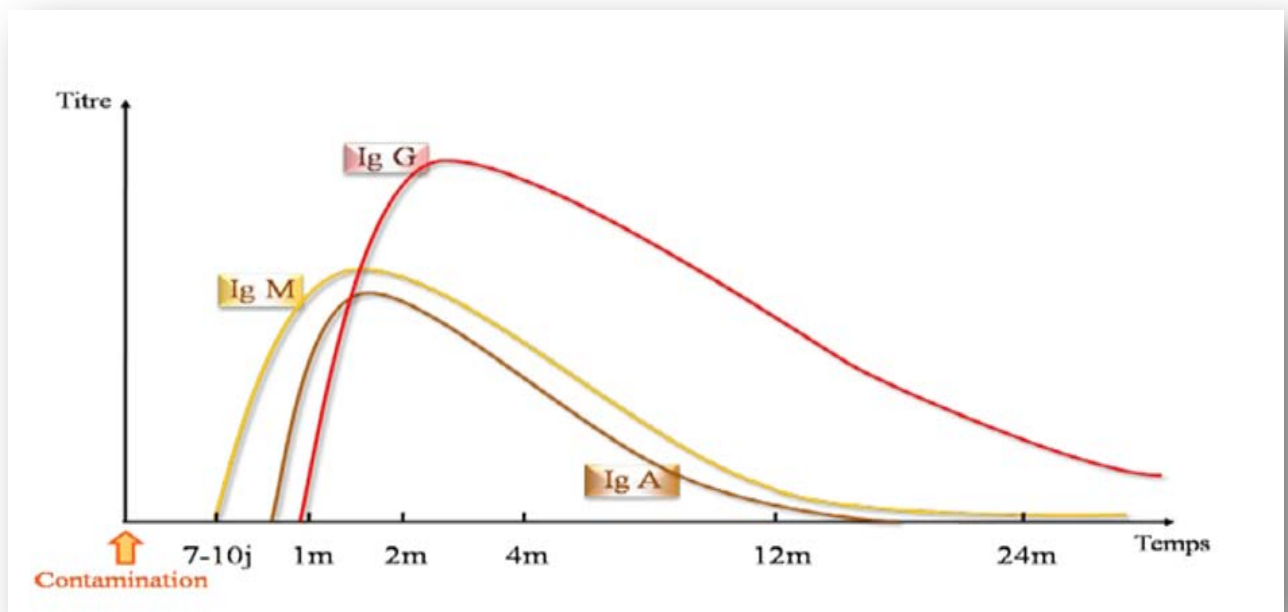


Figure 62 :Représentation schématique de la cinétique des anticorps au cours de l'infection toxoplasmique

✚ Les IgM

Les IgM, comme dans la majorité des infections, sont les premières à apparaître, dans les 8 à 10 jours qui suivent la contamination. Elles atteignent leur taux maximal à la fin du premier

mois. Après un court plateau, ils régressent jusqu'à disparaître, classiquement en 4 mois. Elles peuvent cependant rester présentes plusieurs mois, voire des années. Cette situation est fréquente car plus d'un quart des individus garderaient des IgM anti-toxoplasmiques plus de 2 ans, ce qui rend l'analyse des sérologies difficile en l'absence d'antécédent.

Les nouvelles techniques d'immunocapture (ISAGA ou ELISA de deuxième génération) détectent des IgM 6 mois, voire 1 an et plus après l'épisode infectieux initial. Contrairement à l'IFI, où les IgM persistent rarement au-delà de 3 mois.

Les IgG

Elles apparaissent dans les 2 ou 3 semaines qui suivent l'infection. Leur taux va rapidement s'élever, atteindre un maximum en 2 à 3 mois et rester positif à vie. Les IgG donnent une immunité permanente en dehors des causes d'immunodépression que celles-ci soient innées, iatrogènes (corticoïdes) ou infectieuses. Leur cinétique est variable selon l'âge et donc selon les techniques utilisées pour leur titrage. Ainsi les techniques qui utilisent le toxoplasme entier (Dye Test, IFI) dépistent plus précocement les anticorps que les tests qui utilisent un antigène soluble, extrait après lyse du parasite (ELISA, hémagglutination). En effet, lors d'une primo infection, la réponse humorale est d'abord dirigée contre les antigènes membranaires puis ensuite, contre les antigènes cytoplasmiques. Les résultats peuvent être exprimés en différentes unités (UI, indice, titre). Seul le Dye Test et l'IFI bénéficient d'un sérum de référence et autorisent l'utilisation d'unités internationales. La standardisation des unités de toutes les techniques à l'aide de ce sérum de référence, se heurte à la difficulté de conversions des titres en UI, conversion plus ou moins fiable selon la nature de l'antigène

Les IgA

Les IgA ont une cinétique proche de celle des IgM. Elles apparaissent une quinzaine de jours après la contamination, atteignent leur maximum en 2 et 4 mois puis disparaissent rapidement. Elles constituent un bon marqueur d'infection récente. On sait qu'un taux élevé en

IgA est en faveur d'une infection récente. Toutefois leur recherche n'est pas systématique en matière de diagnostic du fait de leur présence inconstante. En effet, la production d'IgA est variable d'un individu à l'autre et chez environ 5% des séroconversions, il n'y a pas de synthèse d'IgA.

Les IgE

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

4) Interprétation des résultats :

L'interprétation d'une sérologie anti-toxoplasmique doit tenir compte d'un certain nombre de paramètres. En effet, elle est fonction de :

- ✓ La présence ou l'absence d'IgG, d'IgM et d'IgA spécifiques,
- ✓ La cinétique d'évolution des anticorps spécifiques,
- ✓ Des techniques utilisées pour le titrage.
- ✓ Ainsi, la cinétique des IgG et des IgM permet de préciser le stade évolutif de l'infection.

Cependant, pour un même sérum, le titre d'anticorps exprimé en UI/ml varie d'une technique à l'autre. Aussi pour être comparés, les titres doivent être obtenus par dosage dans le même laboratoire, par la même technique, dans la même série. Donc seule l'analyse en parallèle de deux sérums prélevés à trois semaines d'intervalle permet d'apporter une conclusion définitive sur l'évolution du titre des IgG. Ce titre doit impérativement être rapporté à la valeur seuil de la technique utilisée. Cependant, il est important de rendre le titre obtenu et non exclusivement un titre exprimé par rapport à la valeur seuil, et ceci afin de pouvoir constater une

ascension des IgG ou IgM même dans les valeurs basses inférieures au seuil, théoriquement négatives, mais témoignant néanmoins d'une synthèse d'Ig. L'évolutivité ou l'ancienneté de l'infection est mise en évidence par le titrage de différents isotopes d'anticorps spécifiques, notamment par l'étude des IgG et des IgM.

On distingue donc schématiquement quatre situations.

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

4-1 Absence d'IgG – Absence d'IgM

Il s'agit du profil sérologique d'une femme non immunisée. Une telle sérologie impose une surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après pour ne pas méconnaître une infection survenu à la fin de grossesse, il est recommandé le suivi strict des mesures hygiéno-diététiques afin d'éviter tout risque de contamination.

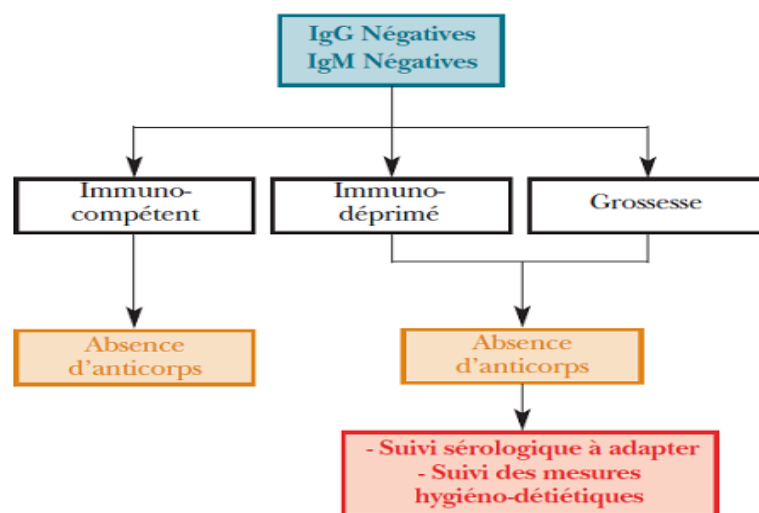


Figure 63 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives [125].

4-2 Présence d'IgG - Absence d'IgM

Le plus souvent, cette situation correspond au profil sérologique d'une femme immunisée ayant contractée une toxoplasmose ancienne, ne nécessitant pas de contrôle régulier. Ce résultat doit être confirmé sur un second sérum prélevé à 3 semaines d'intervalle. Si le titre des IgG augmente, il est recommandé de dater l'infection par la détermination de l'avidité des IgG sur le premier sérum (si le titre le permet). En cas d'avidité élevée, on pourra conclure à une probable réactivation sérologique d'une infection ancienne. Si l'avidité est intermédiaire ou basse, une infection récente sans IgM ou avec IgM fugaces ne peut être exclue et la prise en charge médicale devra être adaptée à l'âge gestationnel.

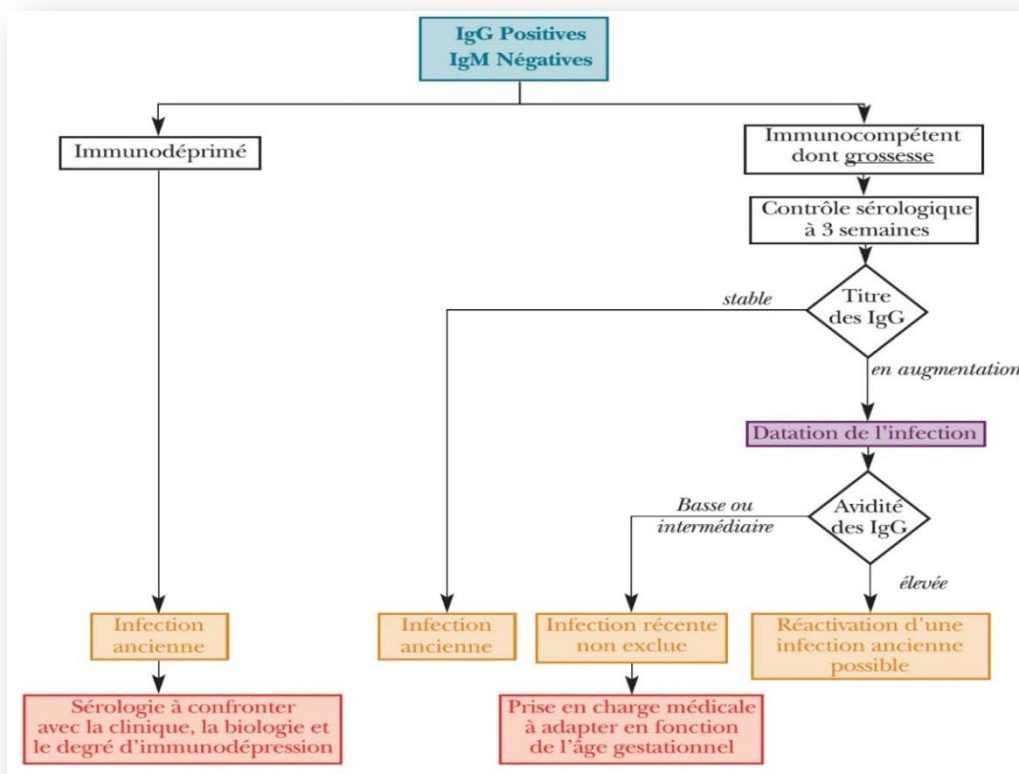


Figure 64 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives [125].

4-3 Absence d'IgG -Présence d'IgM

Il convient alors de réaliser une seconde technique de détection des IgM de principe différent. Deux situations peuvent ensuite se présenter :

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

✚ Si la technique de confirmation est positive et qu'il s'agit d'un premier sérum, une infection récente est très probable. Cependant la présence d'IgM positives, même avec 2 techniques, n'exclut pas définitivement l'hypothèse de la présence d'IgM naturelles non spécifiques ou d'une interférence. En effet les deux techniques peuvent en théorie présenter les mêmes défauts de spécificité. Ainsi il est recommandé que la technique complémentaire de confirmation soit d'un principe totalement différent. Si une infection récente est évoquée, un contrôle sérologique dans un délai de 1 à 2 semaines, puis un suivi rapproché, sont à mettre en place jusqu'à la confirmation ou non de la séroconversion.

Une séroconversion toxoplasmique ne peut être confirmée que par l'apparition d'IgG spécifiques qui survient dans un délai inférieur à 1 mois dans la majorité des cas, ce délai pouvant varier en

fonction des techniques utilisées et de la mise en place éventuelle d'un traitement. Dans le cas d'une femme enceinte, des mesures diagnostiques et thérapeutiques de la toxoplasmose congénitale, adaptées à l'âge gestationnel, doivent être mises en place après discussion avec le clinicien. Si les résultats du deuxième sérum sont identiques à ceux du premier (IgG négatives et IgM positives par 2 techniques différentes), il s'agit d'IgM naturelles non spécifiques ou d'une interférence et il convient là aussi de poursuivre la surveillance sérologique. Par contre, si en complément des IgM, une apparition d'IgG est observée lors de ce contrôle, il s'agit alors d'une séroconversion avérée et chez une femme enceinte, une prise en charge médicale adaptée à l'âge gestationnel doit être instaurée dès cette confirmation du diagnostic.

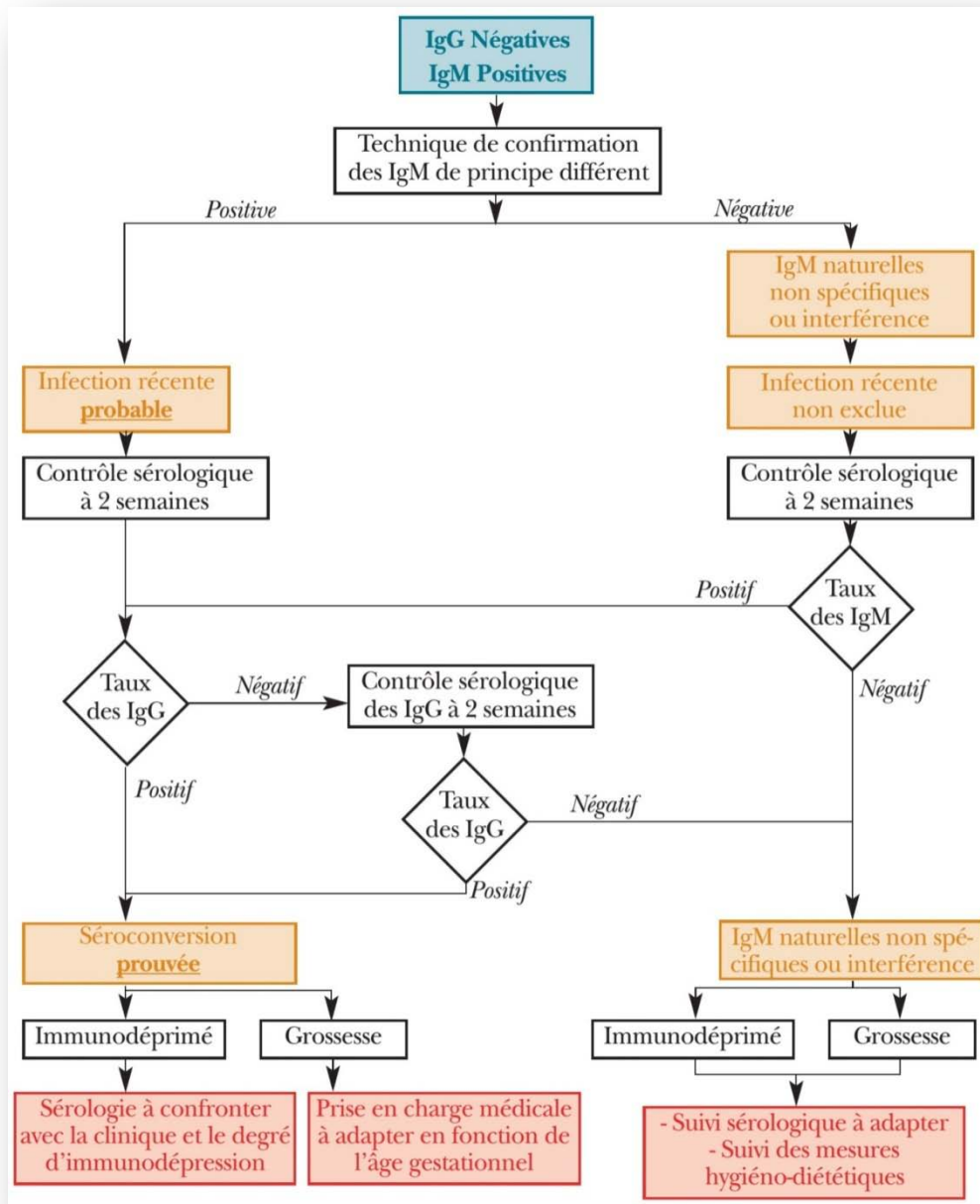


Figure 65 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives [125].

4-4 Présence d'IgG – Présence d'IgM

Une sérologie d'emblée positive en IgG et IgM pose des problèmes d'interprétation. S'agit-il d'une infection ancienne avec persistance des IgM ? Ou d'une infection évolutive ?

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

✚ Si l'avidité des IgG est élevée, on pourra exclure une infection récente (en fonction de la période d'exclusion du réactif utilisé). En cas de grossesse, un contrôle de confirmation à 3 semaines est recommandé. Si le titre des IgG est stable, on conclura à une infection ancienne. Les résultats sont à interpréter en fonction de la date de début de la grossesse et la prise en charge médicale doit être adaptée à l'âge gestationnel.

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

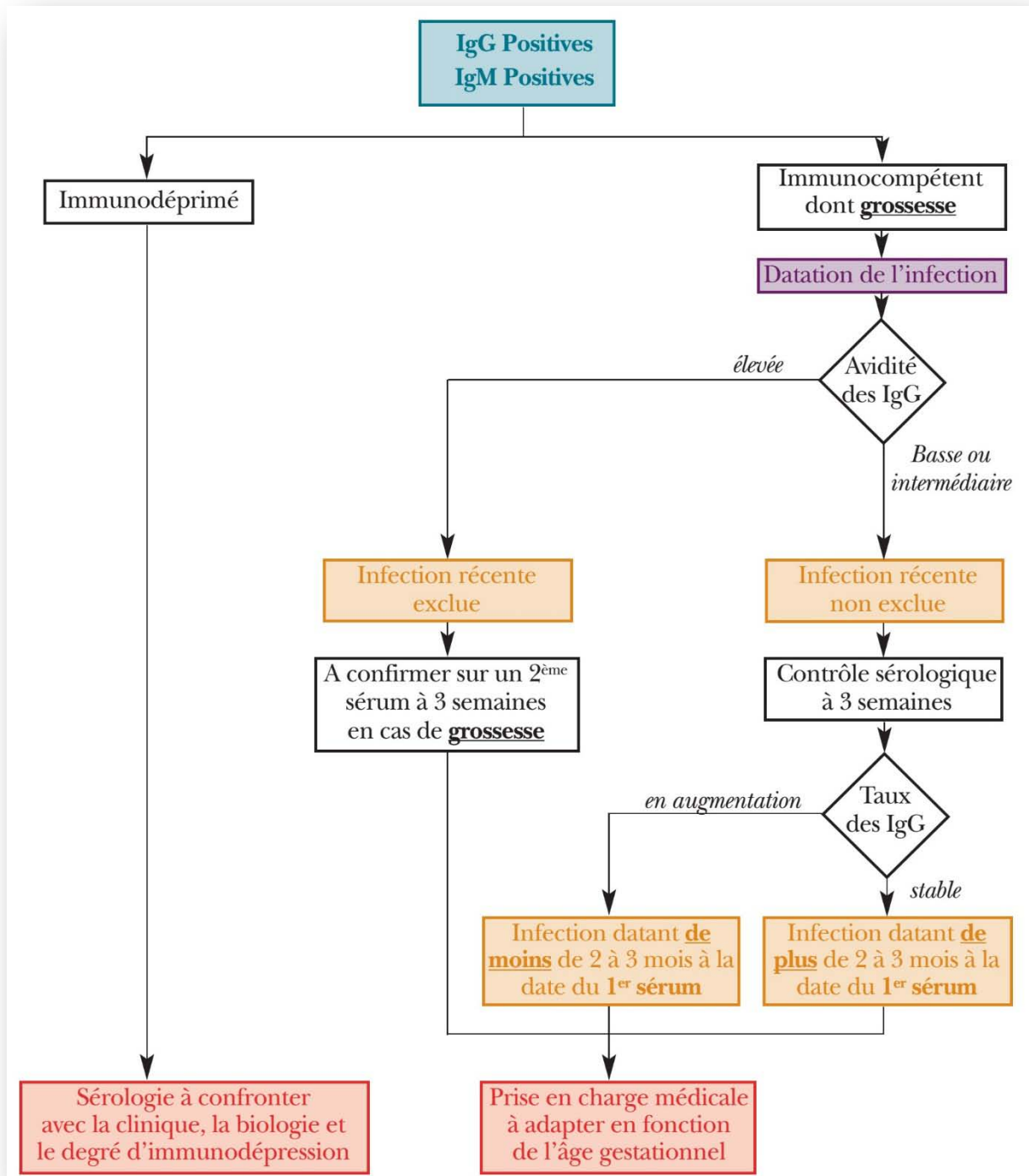


Figure 66 : Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives [125].

V. Conduite du diagnostic de la toxoplasmose :

1) Diagnostic de la toxoplasmose acquise :

1-1 Diagnostic de la toxoplasmose de l'immunocompétent

Le diagnostic sérologique par dosage des IgG, des IgM, des IgA et des IgE spécifiques permet de préciser le statut immunitaire du patient et estimer éventuellement l'ancienneté de la contamination et de ce fait il permet de noter l'augmentation :

- ✓ Des IgG en fonction du statut immunitaire sans IgM et d'évoquer une toxoplasmose évolutive.
- ✓ Des IgA plus en faveur des réactivations toxoplasmiques.
- ✓ Des IgE qui sont un facteur de mauvais pronostic dans les formes congénitales et celles de l'immunodéprimé.

1-2 Diagnostic de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé

Le diagnostic de la toxoplasmose chez immunodéprimé est évoqué sur des arguments cliniques, radiologiques, biologiques et thérapeutiques. La sérologie ne permet qu'une orientation du diagnostic, mais lorsqu'elle est négative, elle exclut une toxoplasmose cérébrale, en outre une sérologie positive ne permet pas de mesurer l'évolutivité de l'infection toxoplasmique. Cependant, l'observation d'un titre élevé d'anticorps chez les sujets VIH positif ayant un taux de CD4 inférieur 200/mm³ et la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes de *Toxoplasma gondii* sont des signes d'un risque plus élevé de survenue ultérieure d'une toxoplasmose. Le titrage des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), doit être obligatoirement effectué parallèlement au titrage dans le sérum, avec détermination de la charge immunitaire dans le LCR qui doit être 3 à 4 fois supérieure à celle du sérum. Le WB est également pratiqué pour mettre en évidence une production locale d'anticorps dans le LCR.

La mise en évidence du parasite ou de son ADN est une preuve d'une toxoplasmose. Leur recherche est réalisée sur des prélèvements de sang périphérique, Liquide Broncho Alvéolaire

(LBA) et moelle osseuse pour le diagnostic de la forme disséminée et sur le LCR pour la forme cérébrale, par un examen direct après coloration et inoculation à la souris ou par PCR qui permet de poser le diagnostic de la toxoplasmose cérébrale. En revanche, sa négativité ne permet pas d'infirmier le diagnostic.

1-3 Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte

La détermination du statut immunitaire, dès conception, ou mieux encore en pré-nuptial vis-à-vis du toxoplasme permettrait de limiter les difficultés d'interprétation des sérologies.

La sérologie de la toxoplasmose a deux objectifs principaux chez la femme enceinte:

- ✚ Déterminer son statut immunitaire et assurer une surveillance sérologique en cas de séronégativité avec le respect des règles hygiéno-diététiques. Ceci repose sur la recherche des anticorps IgG et IgM. L'absence d'immunité se traduit par l'absence d'anticorps spécifiques IgG. Une immunité ancienne se traduit par des taux faibles et stables d'IgG, sur deux prélèvements successifs à intervalle de 3 à 4 semaines, en l'absence d'IgM spécifiques.

- ✚ Établir le diagnostic d'une toxoplasmose acquise en cours de grossesse. Dans ce cas, la datation de la contamination est essentielle pour apprécier le risque de toxoplasmose congénitale. Ceci est possible grâce à la sérologie en tenant compte de la présence ou non d'IgM et de la valeur des titres des anticorps IgG entre deux prélèvements distants d'au moins 2 à 3 semaines. Le diagnostic de certitude d'une toxoplasmose récente est porté sur la constatation d'une séroconversion, ou de l'ascension significative des titres d'IgG sur deux prélèvements associés à la présence ou non d'IgM, à condition que le titrage soit effectué dans le même laboratoire, par la même technique et dans la même série de tests. La détermination de l'avidité des anticorps IgG est très utile lorsque sont détectés des taux faibles d'IgG avec IgM ou des taux d'IgG élevé sur un premier prélèvement, en permettant dans un grand nombre de cas de conclure au caractère anté-conceptionnel ou non de l'infection. En effet, l'indice d'avidité des anticorps IgG est bas dans les infections récentes (3 à 6 mois selon les techniques) et élevé dans

les infections anciennes. Certains individus conservent cependant des indices d'avidité bas lors des infections chroniques. Ainsi, l'observation d'un indice bas ne permet pas d'exclure une infection ancienne et inversement un indice élevé ne signifie pas forcément une infection ancienne (maturation rapide ou lente de la réponse immunitaire). En cas de confirmation de l'infection toxoplasmique au cours de la grossesse, la gestante doit être mise sous traitement à base de spiramycine à 9MU/jour sans fenêtre thérapeutique jusqu'à l'accouchement avec une prise en charge du nouveau-né à la naissance.

2) Diagnostic de la toxoplasmose congénitale :

Le diagnostic de la toxoplasmose congénitale doit se faire en période anténatale, à la naissance et par un suivi post natal. Le diagnostic anténatal est fait en cas de séroconversion maternelle ou de suspicion d'une toxoplasmose au cours de la grossesse.

2-1 Diagnostic anténatal.

L'infection maternelle à *Toxoplasma gondii* durant la grossesse, fait peser le risque d'une infection fœtale de gravité et d'incidence variable selon la date de contamination. Une séroconversion de début de grossesse, donne une faible proportion de transmission fœtale mais une forte probabilité de forme grave. Au contraire en fin de grossesse, elle donne une forte probabilité de contamination fœtale mais avec des formes cliniquement modérées. Le diagnostic anténatal, associé aux mesures d'éducation sanitaire reste le seul moyen de diminuer le risque fœtal et l'angoisse parentale. Il repose jusqu'ici, sur le suivi échographique et sur le diagnostic biologique de l'infection.

➤ Le Suivi échographique :

Il doit être détaillé et pratiqué par un praticien entraîné. Les signes échographiques sont d'autant plus fréquents et importants que l'infection est survenue précocement, en effet, ils sont présents dans plus de 65 % des cas lorsque l'infection fœtale est survenue au premier

trimestre de la grossesse, et dans environ 20 % des cas lorsque l'infection a eu lieu au cours du deuxième trimestre. En cas de doute sur l'interprétation des images échographiques, l'IRM peut être indiquée pour mieux préciser l'atteinte. L'absence d'anomalie échographique ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic de toxoplasmose congénitale et des anomalies peuvent apparaître même tardivement. Lorsque l'infection fœtale est démontrée, la surveillance échographique doit être bimensuelle. Dans le cas contraire, une surveillance mensuelle suffit. Echographie permet de mettre en évidence des signes évocateurs de toxoplasmose congénitale: La dilatation ventriculaire, les calcifications cérébrales, l'hépatomégalie, l'ascite, l'épanchement pleural ou péricardique, et la placentite.

Dilatation ventriculaire :

Les dilatations ventriculaires généralement bilatérales et symétriques. Elles débutent habituellement par les cornes postérieures, pour s'étendre à la totalité des ventricules latéraux. Il s'agit de l'atteinte cérébrale la plus fréquente, avec un impact pronostique important quant à la poursuite ou non de la grossesse [126].

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 pouvant comprimer progressivement le cortex cérébral périphérique et réaliser un tableau d'hydrocéphalie majeure.

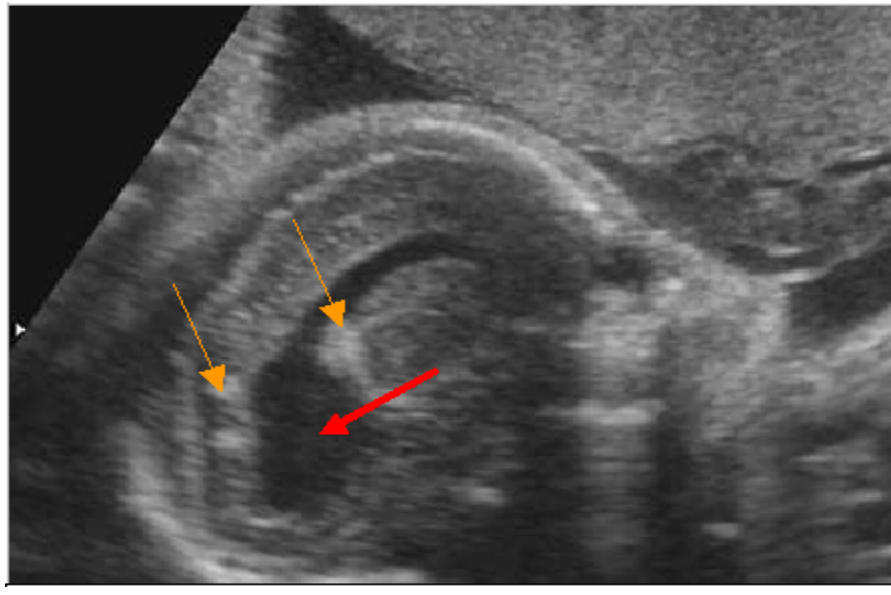


Figure 67 : Image échographique montrant des calcifications éparses (Flèche orange) et ventriculomégalie (Flèche rouge) secondaires à une infection à *Toxoplasma gondi*.

✚ **Calcifications intracrâniennes :**

Il s'agit de stigmates cicatriciels, correspondant à l'évolution des foyers nécrotiques décrits antérieurement. 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 parfois intraparenchymateuses mais le plus souvent périventriculaires, discontinues ou diffuses soulignant les contours ventriculaires, s'accompagnant quelquefois d'un cône d'ombre postérieur.

✚ **Hépatomégalie :**

Elle est le témoin d'une hépatite toxoplasmique. 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 évident, devant la visualisation de liquide autour du foie, de la rate, de la portion intra-abdominale de la veine ombilicale, et du ligament falciforme où elle est mesurée. C'est polysérite toxoplasmique. Cette ascite peut être associée à une péricardite voire un hydrothorax.

Placentite :

À l'échographie, elle se traduit 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 garde une échogénicité normale et homogène.

➤ **Diagnostic biologique :**

Dans le cadre du diagnostic biologique, deux types de prélèvements existent : la ponction du liquide amniotique et la ponction de sang fœtal, ce dernier a été abandonné car peu fiable et plus risqué pour le fœtus (avec des accouchements prématurés...). Le diagnostic prénatal de toxoplasmose se fait par amniocentèse. Ce prélèvement de liquide amniotique est réalisé à l'aide d'une aiguille fine introduite dans la poche des eaux à travers la paroi abdominale sous contrôle échographique. Cet examen comporte des risques : déclenchement prématuré de l'accouchement et fausse couche tardive. L'amniocentèse n'est réalisée qu'à partir de la 18^{ème} SA et après un délai de 3 semaines à un mois après la séroconversion maternelle pour pouvoir détecter les parasites tardivement transmis au fœtus [127]. En effet, la transmission de la mère au placenta se fait au moment de la parasitémie soit au tout début de l'infection. Le passage du parasite du placenta au fœtus peut être plus long et aléatoire, le placenta jouant le rôle de filtre en retardant ce passage. C'est pourquoi l'amniocentèse ne doit pas être trop précoce au risque de passer à côté d'une transmission materno-fœtale. 10 à 20ml de liquide amniotique sont nécessaires. A partir du culot de centrifugation de ce prélèvement est réalisée une PCR à la recherche de l'ADN du toxoplasme et une inoculation à la souris (délai 4- 6 semaines) à la

recherche du parasite vivant. L'association de ces deux techniques permet d'obtenir une sensibilité de l'ordre de 80% [127]. Un diagnostic anténatal positif confirme le passage du parasite et non l'atteinte fœtale.

2-2 Le diagnostic néonatal

La prise en charge du nouveau-né est capitale et le diagnostic postnatal est essentiel en cas de séroconversion maternelle au cours de la grossesse ou d'apparition de signes cliniques dans les premiers mois de vie des nouveau-nés de mères dont le statut sérologique est inconnu. Un dépistage précoce permettant l'instauration rapide d'un traitement est fondamental pour diminuer le taux de séquelles à long terme. Ainsi l'examen clinique, l'imagerie cérébrale et les analyses biologiques sont fondamentaux pour le diagnostic, le traitement et le suivi de l'enfant.

➤ **L'examen clinique**

Pratiqué dans les jours suivant la grossesse, il permet de mettre en évidence des signes non spécifiques d'embryo fœtopathies: hépatomégalie, splénomégalie, ictère, purpura thrombopénique, anémie, microcéphalie, hydrocéphalie, convulsions... Dans la majorité des cas, l'examen clinique est peu informatif. 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. Le suivi clinique des enfants atteints de toxoplasmose doit être au long cours car la majorité des formes sont infra clinique à la naissance. Les atteintes visuelles sont de révélation tardive le plus souvent ce qui impose un suivi ophtalmologique au minimum jusqu'à la puberté. Un examen neurologique complet est également réalisé.



Figure 68 : Nouveau-né avec hépato-splénomégalie.

➤ **L'imagerie cérébrale :**

Elle met en évidence les anomalies cérébrales méconnues pendant la grossesse ou d'apparition plus tardive, et repose actuellement sur l'échographie transfontanellaire (ETF). Cette technique a l'avantage d'avoir une excellente sensibilité, d'être facilement disponible et de ne pas nécessiter d'irradiation. Elle permet de détecter une hydrocéphalie ou des lésions hyperéchogènes denses souvent interprétées comme des calcifications intracérébrales [128]. La radiographie du crâne est faite à la recherche de calcification intracrâniennes, périventriculaires ou intra parenchymateuse. Le scanner permet de visualiser des calcifications corticales proches de la voûte crânienne qui échappe à l'ETF. Cependant, les calcifications sont exceptionnellement isolées en cortical. L'IRM cérébrale n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport à l'échographie.

➤ **Le diagnostic biologique**

Les moyens biologiques du diagnostic néo-natal doivent être mis en route pour tous les nouveau-nés dont les mères ont une histoire sérologique suspecte en cours de grossesse, avec un diagnostic anténatal négatif ou non pratiqué. La recherche du parasite est toujours pratiquée de façon indirecte, par inoculation à la souris ou PCR. Les produits biologiques étudiés sont le

placenta et le sang de cordon. La sérologie de l'enfant à la naissance (sang du cordon) n'est pas vraiment contributive car la détection d'IgM ou d'IgA peut être due à une effraction de sang maternel vers l'enfant lors de l'accouchement. A ce stade c'est le profil immunologique comparé mère/enfant (par western-blot (figure 69) ou la technique ELIFA (figure 70)) qui permet d'évoquer le diagnostic par la présence de systèmes précipitants propres à l'enfant. Au-delà de quelques jours de vie, la présence d'IgM ou d'IgA spécifiques permettra d'affirmer la toxoplasmose congénitale. A l'inverse, l'absence de ces isotopes ne permet en aucun cas de récuser la toxoplasmose congénitale. Si le diagnostic n'est pas porté à la naissance, l'organisation du suivi sérologique est la suivante: J10, M1, M2, M3. Cette procédure permet de diagnostiquer 94% des toxoplasmoses congénitales au cours des 3 premiers mois. Toutefois, dans 6% des cas, le diagnostic de toxoplasmose congénitale sera porté sur la persistance des IgG au-delà du troisième mois de vie, à M4, M6, M9 et M12. Pour affirmer l'absence de toxoplasmose congénitale, la surveillance doit être poursuivie jusqu'à disparition complète des anticorps transmis par la mère (moins d'une année).

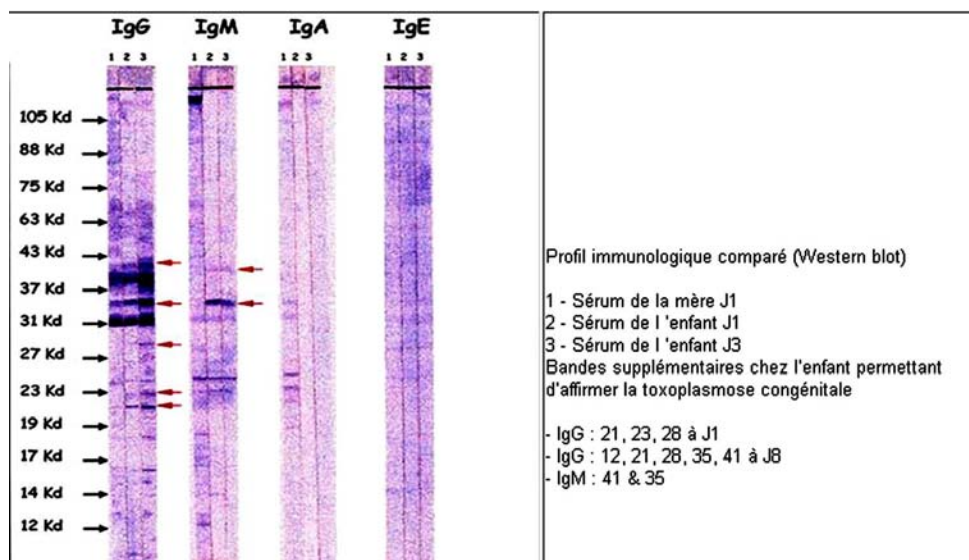


Figure 69: Profil immunologique comparé mère-enfant révélé par immunoblot

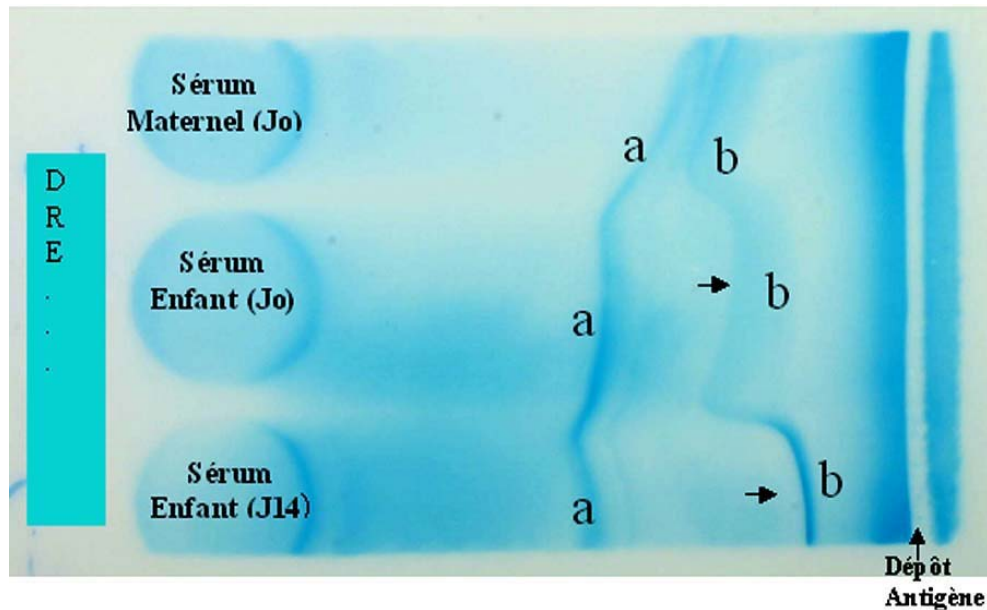


Figure 70: PIC ELIFA IgG Mère-Enfant – Enfant atteint

➤ **Bilan biologique non spécifique.**

Ce sont des signes généraux d'infection fœtale, qui prennent toute leur valeur dans le contexte bien précis d'une toxoplasmose pergravidique. Il s'agit de modifications biologiques qui doivent être interprétées en fonction des valeurs normales du laboratoire, calculées sur des sangs fœtaux de même terme. Les principaux signes sont:

- un syndrome hématologique, associant une hyperleucocytose avec éosinophilie, et une thrombopénie. La thrombopénie, même modérée, est de mauvais pronostic. Il convient à cet égard de s'assurer très particulièrement de la pureté du prélèvement de sang fœtal, car la présence d'une quantité minimale de liquide amniotique dans le prélèvement peut entraîner une fausse thrombopénie par agrégation.

- des signes de souffrance hépatique : élévation du gamma GT et de la lactico déshydrogénase(LDH), sont également élevés en cas d'infection fœtale.

Une hausse des IgM totales signe l'hyperactivité du système immunitaire humoral. Ce dernier signe est le plus fréquent avec l'élévation des enzymes hépatiques. L'étude des lymphocytes T (CD4/CD8), les dosages d'interféron gamma et du complément C4 peuvent compléter le diagnostic.

L'examen du LCR montre également certaines anomalies : une hyperleucocytose associée à une hyperprotéinorachie et parfois même à la production intrathécale d'anticorps dans les premiers jours de vie.

VI. Traitement de la toxoplasmose :

Classiquement, lorsque la toxoplasmose touche des personnes immunocompétentes, aucun traitement n'est utilisé à moins que les symptômes ne se révèlent intenses ou persistants : les traitements existants ne visent en effet qu'à supprimer la prolifération du parasite, pendant la phase aiguë, jusqu'à ce que l'immunité soit acquise. Il n'existe actuellement aucun traitement contre la toxoplasmose chronique puisqu'aucun médicament n'est capable d'éliminer les kystes tissulaires.

La paroi kystique est épaisse, c'est une barrière infranchissable pour les molécules. De plus, le métabolisme lent des bradyzoïtes limite l'effet des médicaments actifs sur la division parasitaire, ainsi les composés utilisés ont généralement une action anti parasitaire qui s'exerce sur la seule forme tachyzoïte et non sur les kystes [129]. Par ailleurs, certaines molécules ont une activité parasitostatique et d'autres parasiticide.

1) Molécules thérapeutiques :

Les médicaments reconnus actifs contre la toxoplasmose sont en nombre limité. Ces molécules se regroupent en deux familles : les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique qui regroupe les inhibiteurs de la déshydrofolate réductase et les sulfamides [130]. Ces médicaments sont actifs sur les tachyzoïtes mais sans effet sur les kystes.

1-1 Les macrolides, vrais et apparentés:

Ces antibiotiques sont actifs sur *T.gondii* mais leur effet est uniquement parasitostatique, et ne s'observe qu'à des concentrations élevées, aussi bien chez l'adulte que chez le fœtus, ces concentrations ne sont atteintes que dans certains tissus, comme le foie et le poumon mais pas dans le cerveau ou l'œil, ce qui limite considérablement leur intérêt dans le traitement des formes graves de toxoplasmose. Par contre, les macrolides se concentrent bien dans le placenta ce qui permet de réduire la transmission transplacentaire du parasite [131].

La spiramycine (Rovamycine*) est une molécule à 16 atomes de carbone, relève un mode d'action inhibiteur et non lytique, commun aux autres macrolides [132]. C'est le principal macrolide utilisé dans le traitement de la toxoplasmose acquise et en cours de grossesse. Elle n'est ni embryotoxique, ni tératogène, ni mutagène. Elle se concentre dans le tissu placentaire ou elle atteint un taux cinq fois supérieur à la concentration sanguine [133]. Sa demi-vie est de 8h, elle passe dans le lait maternel, elle a une élimination biliaire. La tolérance à la spiramycine est excellente, les rares effets indésirables sont digestifs et cutanés et peuvent exceptionnellement conduire à l'arrêt du traitement. Les autres macrolides comme la roxithromycine, l'azithromycine ou la clarithromycine ont des caractéristiques pharmacocinétiques plus favorables : des meilleures concentrations tissulaires, des CMI très basses, une demi-vie longue, une certaine diffusion méningée et des concentrations sériques intra-tissulaires et macrophagiques nettement plus élevées que la spiramycine. Les kétolides, nouvelle famille de médicaments apparentés aux macrolides, sont efficaces dans la toxoplasmose expérimentale animale mais n'ont pas encore été utilisés chez l'homme. La clindamycine, famille des lincosamides, a des caractéristiques pharmacologiques voisines de celles des macrolides ; elle est habituellement utilisée en association avec la pyriméthamine dans le traitement des toxoplasmoses cérébrales (traitement de deuxième intention) ou oculaires. Les macrolides et médicaments apparentés sont généralement bien tolérés ; des intolérances digestives, parfois graves, sont observées avec la clindamycine.

1-2 Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

a) Les Anti-foliques :

Ils agissent en inhibant la synthèse d'acide folique par compétition de la dihydroptéroate synthétase (DHPS). Leur demi-vie est brève, semi longue ou tardive selon la molécule. Leur diffusion est excellente, tissulaire, placentaire et méningée.

✚ Les sulfamides :

Les sulfamides d'action rapide, représentés par la sulfadiazine ou Adiazine*, sont les plus rapidement actifs et les plus utilisés malgré la nécessité de plusieurs prises quotidiennes avec une demi-vie brève de 10 à 12 heures.

Les sulfamides semi-retard permettent l'espacement des prises, Le sulfaméthoxazole est associé au triméthoprimine pour former le cotrimoxazole (Bactrim*) dont l'activité est réelle mais discutée.

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

Les sulfamides exposent à des effets secondaires hématologiques (pancytopénie) et cutanés parfois graves (syndrome de Lyell). Ils imposent une surveillance clinique et hématologique régulière. L'intolérance aux sulfamides est plus fréquemment rencontrée au cours du SIDA et constituait un facteur pronostic de diminution de la survie.

✚ Les sulfones

Ils ont une activité in vitro sur *Toxoplasma gondii* et un effet synergique avec la pyriméthamine. La dapsonne (DISULONE*) est la seule molécule commercialisée, son emploi est limité par ses effets indésirables hématologiques et neurologiques [134].

b) Les antifoliniques:

Ils agissent par inhibition de la déhydrofolate réductase (DHFR). La pyriméthamine (Malocide*) a un effet parasiticide sur les tachyzoïtes de *T. gondii* à très faible concentration. Elle est caractérisée aussi par une diffusion tissulaire, placentaire et méningée, une bonne concentration cellulaire et une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides. Sa demi-vie longue (4 jours) permet son association aux sulfamides retard et offre, par ailleurs, un confort de prescription intéressant pour les prophylaxies.

La toxicité de la pyriméthamine est liée à son activité sur le métabolisme des lignées cellulaires hématopoïétiques de la moelle osseuse. On peut observer après 7 à 10 jours de traitement, l'apparition d'une thrombopénie, d'une anémie macrocytaire et d'une leuconeutropénie voire d'une agranulocytose, elle peut être aussi responsables des effets secondaires neurologiques (convulsions, hyperexcitabilité) [135]. La prévention de ces désordres hématologiques repose sur l'administration d'acide folinique et une surveillance régulière.

Le triméthoprime, composant du cotrimoxazole, est actif sur *T. gondii*, mais à des concentrations 100 fois plus élevées que la pyriméthamine. L'absorption digestive du triméthoprime est bonne, sa demi-vie est de 9h, son élimination est urinaire (60% en 24h). Les effets indésirables sont des troubles digestifs, des réactions cutanées allergiques. Il ne peut pas être utilisé chez la femme enceinte du fait de son effet tératogène prouvé chez l'animal.

c) Les associations :

Parmi les associations les plus actives figurent :

- pyriméthamine (Malocide*) + sulfadiazine (Adiazine*) : la plus utilisée en raison de sa bonne tolérance.
- pyriméthamine + sulfadoxine (Fansidar*) : intérêt dans les traitements au long cours.
- triméthoprime + sulfaméthoxazole (Bactrim*) : activité réelle mais discutée.

Ces associations permettent de diminuer les doses de chaque molécule et d'en réduire ainsi la toxicité. Elles sont utilisées en priorité pour le traitement et la prophylaxie secondaire des formes graves de toxoplasmose.

1-3 Autres molécules

L'atovaquone est une hydroxy naphthoquinone qui a la particularité d'être active sur les tachyzoïtes et les kystes. Malgré cette caractéristique prometteuse, l'utilisation de ce médicament reste limitée du fait de sa mauvaise biodisponibilité. De nombreuses recherches s'orientent vers cette molécule seule ou en association à l'azithromycine [136]. Les cyclines antibiotiques à diffusion tissulaire et intracellulaire, ont une activité certaine sur *Toxoplasma gondii*. Leur indication reste limitée au cas d'intolérances multiples, aux anti-toxoplasmiques majeurs. La découverte de l'apicoplaste chez le toxoplasme et ses voies métaboliques à susciter de nouvelles approches pharmacologiques mais aucune molécule n'est encore disponible [137].

Tableau XV Médicaments anti-toxoplasmiques

médicaments	Présentation	dose	Contre-indication Effets secondaire
spiramycine	1 cp = 1,5MIU ou 3 MIU	3MIU X 3/j	Bonne tolérance Rarement : effets gastro-intestinaux, rash cutané
Pyriméthamine (Malocide®)	1cp= 50mg	1cp/jour en prise Unique	Pancytopenie
Sulfadiazine (Adiazine®)	1cp=500mg	2-4g/j en deux Prises	CI : si déficit en G6PD Pancytopenie, allergie cutanée
sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)	1cp=25mg pyriméthamine + 500 mg sulfadoxine	1/2 cp pour 10Kg de poids tous les 8 à 10j	Pancytopenie, syndrome de Lyell

2) Principaux schémas thérapeutiques :

2-1 Traitement de la toxoplasmose en dehors de la grossesse

En dehors de la grossesse, seules les formes symptomatiques peuvent justifier d'un traitement. Dans les formes bénignes, il est proposé l'administration de spiramycine voire de cotrimoxazole, mais sans que l'efficacité de ces traitements n'a été réellement prouvée sur l'intensité ou la durée des symptômes cliniques. Dans les formes sévères, et notamment en cas d'atteinte oculaire ou viscérale, le traitement par l'association pyriméthamine + sulfadiazine est justifié et efficace.

2-2 Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé

Traitement curatif et d'entretien

Quelle que soit la forme clinique (toxoplasmose cérébrale, extra cérébrale, oculaire), le traitement curatif des formes graves chez l'immunodéprimé doit reposer, en première intention, sur l'association pyriméthamine (100mg/j/2-3j puis 50mg/j) + sulfadiazine (4g/j) ou pyriméthamine + clindamycine (2,4g/j) avec le complément systématique de l'acide folinique (25-50 mg/j) pour prévenir la myélotoxicité de la pyriméthamine.

Un traitement par dose de charge pendant 48 heures est suivi par un traitement à pleine dose pendant 4 à 6 semaines. Lorsqu'il est toléré, ce traitement est rapidement efficace et justifie de ce fait la mise en œuvre d'un traitement d'épreuve devant un tableau atypique. Chez les patients dont le déficit immunitaire persiste, le traitement d'attaque doit être suivi par un traitement d'entretien. En effet, le traitement curatif n'élimine pas les formes kystiques et le risque de réactivation d'un kyste latent persiste tant que dure l'immunodépression est présente. En général, les médicaments utilisés sont ceux du traitement curatif mais à demi-dose. En cas d'intolérance à la pyriméthamine et/ou aux sulfamides, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses : cotrimoxazole par voie intraveineuse et à forte dose, pyriméthamine + macrolide, ou atovaquone. Ces médicaments ou associations sont moins efficaces ou moins bien tolérées que les traitements de référence, aussi bien en traitement d'attaque que d'entretien.


Tableau XVI Thérapeutique de la toxoplasmose de l'immunodéprimé

	Molécules	Posologie
Neurotoxoplasmose	Pyriméthamine + sulfadiazine Pyriméthamine + clindamycine Pyriméthamine + atovaquone	0,75-1mg/ kg/ j + 100 mg/ kg/j + 30 mg/ kg/ j +750 mg/8 h ou 5ml/8 heures
Toxoplasmoses extra neurologiques	Forme pulmonaire isolée Monothérapie possible : - pyriméthamine -sulfadiazine -clindamycine -atovaquone Formes oculaires -pyriméthamine +sulfadiazine -clindamycine -atovaquone	0,75-1 mg/ kg / j 100 mg/ kg / j 30 mg/ kg / j 750 mg/ 8 ou 12 heures ou 5ml/8 ou 12 heures 0,75 mg/kg/j + 100 mg/kg/j 30 mg/kg/j + traitement local 750 mg/ 8heures ou 5 ml /8heures
Durée du traitement : -curatif -entretien	3-6semaines à vie sauf restauration immune	un tiers-un demi des doses curatives

2-3 Traitement de la toxoplasmose maternelle et congénitale

a) Traitement anténatal

- Conduite à tenir lors d'une séroconversion toxoplasmique chez une femme enceinte

 **Contamination avant la 30^{ième} semaine d'aménorrhée soit 28 semaines de grossesses :**

La spiramycine, Rovamycine*, à dose de 9 M UI/j en 3 prises en per os, doit être instaurée dès la suspicion de la séroconversion pour prévenir le passage placentaire du parasite [138]. Elle est habituellement maintenue sans interruption jusqu'à l'accouchement en l'absence de signe d'atteinte fœtale. L'échographie de morphologie fœtale doit être réalisée rapidement puis une fois par mois jusqu'à l'accouchement. L'amniocentèse doit être réalisée à partir de 18^{ième} semaine d'aménorrhée et au moins 4 semaines après la date de contamination maternelle.

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

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

Ou

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

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

- contrôle de la NFS avant la première prise puis tous les 15 jours (risque d'agranulocytose).
- surveillance échographique jusqu'à l'accouchement

- sous Malocide* et Adiazine* le risque de microcalcifications rénales impose de provoquer une diurèse alcaline abondante
- faire un contrôle de la protéinurie tous les 15 jours.

Si des anomalies fœtales sont observées à l'échographie (Hydrocéphalie, microcéphalie...), une interruption médicale de grossesse peut être proposée et réalisée si les parents le désirent. Le consentement éclairé de la patiente et l'accord écrit d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal seront nécessaires. Dans ce cas, il faudra pratiquer une vérification anatomique du fœtus (cerveau, LCR., globes oculaires, foie, rate, placenta, liquide amniotique) à la recherche de toxoplasmes par inoculation à la souris. Si la grossesse est poursuivie, donner un traitement renforcé selon l'un des deux protocoles précédents.

Contamination après la 30ième semaine d'aménorrhée

Il faut sans délai :

- discuter l'indication d'amniocentèse qui doit être réalisée rapidement. La positivité de la PCR permettra un traitement approprié de l'enfant dès la naissance, quel que soit le résultat du bilan médical.
- sans attendre les résultats de l'amniocentèse : donner un traitement renforcé selon l'un des deux protocoles, en continu, jusqu'à l'accouchement, quels que soient les résultats de l'amniocentèse.
- Pendant le traitement : faire la même surveillance biologique que précédemment.

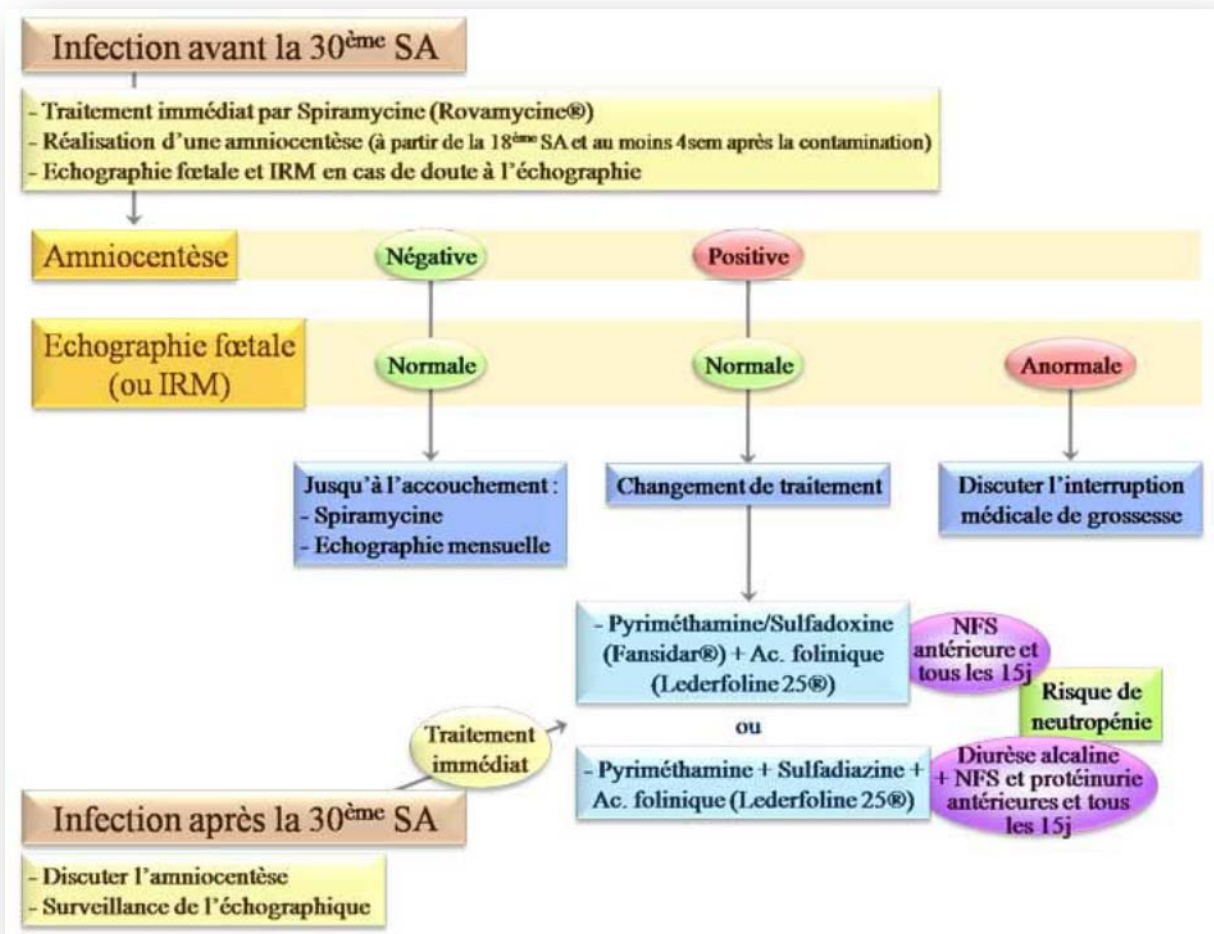


Figure 71 : La CAT devant fœtus infecté en fonction du terme

b) Traitement post natal :

- Conduite à tenir chez un nourrisson issu d'une mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse

- ✦ Bilan systématique à la naissance

- La Sérologie toxoplasmique de la mère et enfant à j3
- L'examen parasitologique du placenta + inoculation du sang du cordon en culture cellulaire ou à la souris.

- Un Prélèvement au sang du cordon pour la sérologie de toxoplasmose et inoculation à la souris.
- radiographie du crâne.
- ETF à la recherche d'anomalies cérébrales,
- TDM cérébrale (si anomalie à l'échographie transfontanellaire)
- fond d'œil à la recherche d'une chorioretinite, qui est un élément capital du diagnostic et du pronostic de la toxoplasmose.

Toxoplasmose congénitale non prouvée à la naissance

Dans 75% des cas le bilan anténatal et néonatal est négatif, l'enfant ne reçoit alors aucun traitement. Toutefois la sensibilité du diagnostic n'étant pas de 100%, une surveillance clinique et sérologique durant la première année de vie est préconisée afin de s'assurer de la disparition des anticorps maternels transmis et de récuser le diagnostic de la toxoplasmose congénitale. En effet les IgG anti-toxoplasmiques synthétisées par la mère sont transmises passivement au fœtus. Les IgG maternelles persistent chez l'enfant pendant les 6 à 9 premiers mois de vie. Donc seule la négativité des IgG à un an permet d'écartier définitivement l'infection toxoplasmique. Au contraire, la persistance des IgG à 1 an, signe l'atteint fœtale. Ces IgG sont celles synthétisées par l'enfant et non celles de la mère. De la même façon, tout rebond sérologique avant l'âge de 9 mois doit être considéré comme une infection congénitale tardive. Ces toxoplasmoses seront traitées comme des formes patentes.

Toxoplasmose congénitale confirmée

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

Il faut donc traiter sans délai, en continu, pendant un an au moins selon l'un des deux protocoles suivants associant pyriméthamine et sulfamide :

- **Premier protocole :**

- ✓ **Malocide*** (pyriméthamine) : 1 mg/kg/jour en 1 prise pendant 2 mois puis 0.5mg/kg/jour
- ✓ **Adiazine***(sulfadiazine) : 100 mg/kg/jour en 2 prises
- ✓ **Léderfoline*** (acide folinique) : 50 mg ou 2 x 25 mg tous les 7 jours.

- **Deuxième protocole :**

- ✓ **Fansidar*** (pyriméthamine 1,25 mg/kg tous les 10 jours + sulfadoxine 25 mg/kg tous les 10 jours)
- ✓ **Léderfoline*** : 50 mg ou 2 x 25 mg tous les 7 jours

Il est préconisé de contrôler la NFS à J0 et J15, puis une fois par mois. En cas de neutropénie ($PN < 1000/mm^3$), on arrête le traitement anti-toxoplasmique mais pas la prise d'acide folinique; le traitement ne redémarrera que lorsque les PN sont $> 1000/mm^3$. Il faut contrôler la protéinurie tous les 15 jours sous Malocide* et Adiazine*. Il faut assurer une surveillance clinique, ophtalmologique et sérologique tous les 3 mois.

Après l'arrêt du traitement, elle s'impose une surveillance clinique, ophtalmologique et sérologique tous les 3 mois pendant la deuxième année, tous les 6 mois pendant la troisième année puis tous les ans, à vie [139]. Un traitement de trois mois est alors proposé en cas de mise en évidence de lésions actives ou de récives à l'examen du fond d'œil.

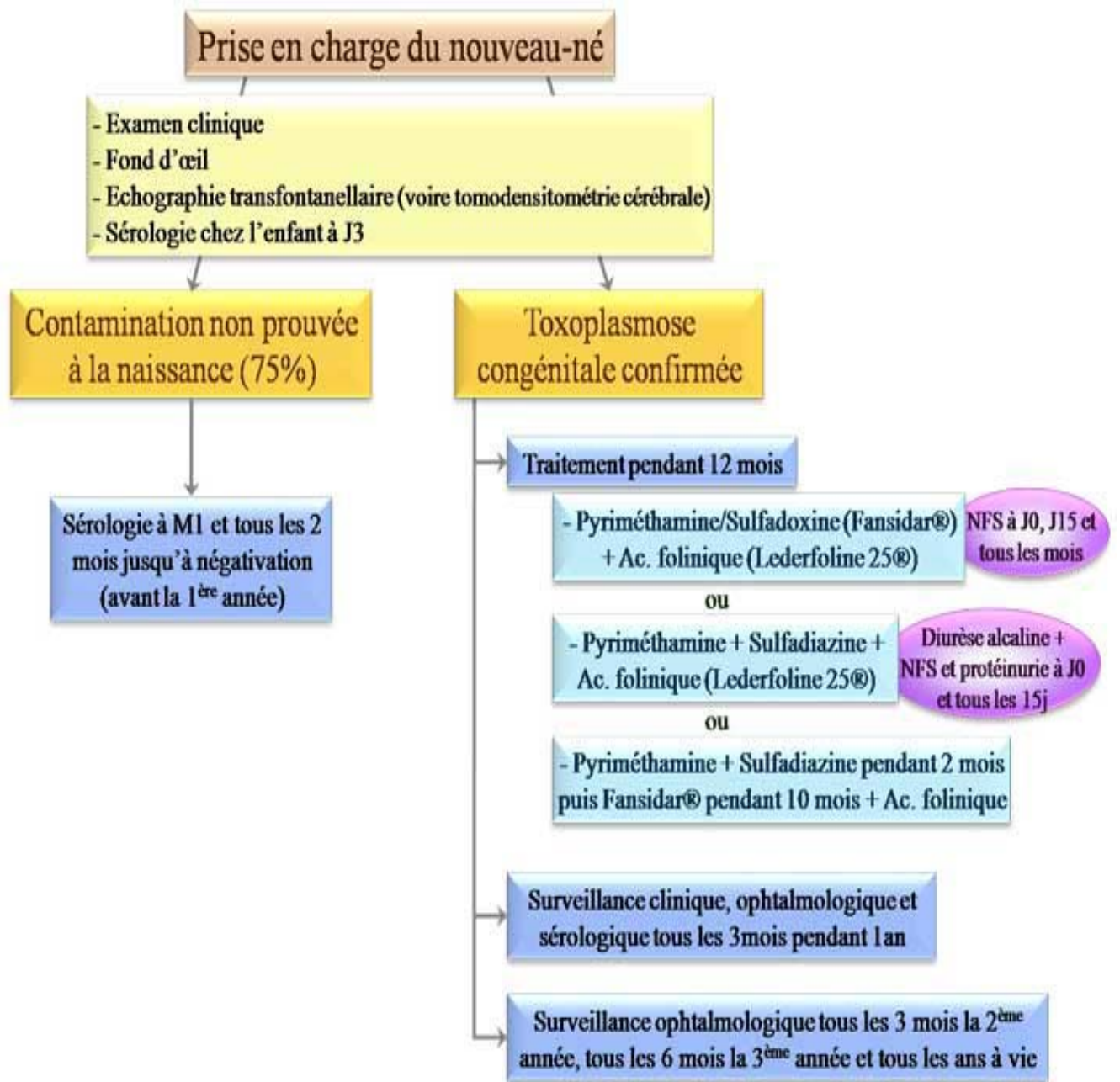


Figure 72 :Prise en charge du nouveau-né

Tableau XVII: Thérapeutique des toxoplasmoses maternelle et congénitale

	Molécules	Posologie	Durée du traitement	Remarques
Mère : séroconversion	Spiramycine	3MU/8heures	Dès l'apparition des anticorps, arrêt à l'accouchement	Si intolérance : Roxithromycine 1cp/12heures
Mère : Toxoplasmose évolutive sans notion de séroconversion	Spiramycine	3MU/8heures	Datation par cinétique des anticorps. Arrêt si toxoplasmose antéconceptionnelle	Idem
Mère : Si fœtopathie	Pyriméthamine + Sulfadiazine	0,5mg /kg/j + 100mg/kg/j	Cures de 3 semaines par trimestre dès le diagnostic, arrêt transitoire en per partum	En alternance avec spiramycine Surveillance cutanée et hématologique
Enfant : suspicion de toxoplasmose congénitale	Spiramycine	50000U/kg/8heures	De la naissance à la disparition des anticorps	
Enfant : Toxoplasmose congénitale confirmée	Pyriméthamine + Sulfadiazine ou Pyriméthamine + Sulfadoxine	0,75-1 mg/kg/j + 100mg/kg/j ½ -1cp/10kg/10j	Traitement continu dès la naissance, arrêt si argument de guérison	Supplémentation en folates Surveillance clinique et hématologique

3) Prévention

Les mesures de prévention de la toxoplasmose demeurent basées aussi bien sur les mesures hygiéno- diététiques, l'éducation sanitaire et dépistage et le traitement précoce.

3-1 La Prophylaxie chez les femmes enceintes:

✚ La 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 [140].

Les principales recommandations sont les suivantes :

➤ Bien cuire la viande (bœuf, mouton...), c'est à dire une cuisson d'au moins 65°C dans toute l'épaisseur de la viande. Eviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée (comme cela peut être le cas pour le gibier).

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

➤ Lors des repas pris en dehors du domicile : éviter la consommation de crudités et préférer les légumes cuits. La viande doit être consommée bien cuite ou bien privilégier la consommation de volaille ou de poisson. éviter de consommer des fromages au lait cru (ainsi que le fromage vendu râpé) et il faut enlever la croûte des fromages

- Eviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par les excréments de chats (comme les bacs des litières, la terre) et porter chaque fois des gants en cas de manipulation de ces objets. Désinfecter les bacs des litières de chat avec de l'eau de javel.
- Eviter le contact direct avec la terre et porter des gants pour jardiner. Se laver les mains après des activités de jardinage même si elles sont protégées par des gants.
- Nettoyer et désinfecter son réfrigérateur une fois tous les 15 jours. Respecter la chaîne du froid

✚ La prévention secondaire :

Un dépistage sérologique systématique des femmes enceintes est instauré lors de l'examen prénatal pour limiter les répercussions en cas de non-respect des règles d'hygiène et une surveillance sérologique mensuelle des femmes non immunisées est obligatoire jusqu'à l'accouchement et une semaine après, afin de dépister une éventuelle séroconversion tardive et d'instaurer le plus rapidement possible un traitement à fin de réduire la transmission materno-fœtale et un diagnostic anténatal pour pallier aux conséquences d'un passage transplacentaire en instituant un traitement adapté.

3-2 La Prophylaxie chez les immunodéprimés:

La prophylaxie primaire par cotrimoxazole doit être débutée dès que le taux des CD4 est inférieur à 200/mm³: 80 mg de triméthoprimine et 400 mg de sulfaméthoxazole. Cette posologie est doublée si le taux des CD4 est inférieur à 100/mm³.

La prophylaxie secondaire consiste en un traitement d'entretien à demi dose par pyriméthamine + adiazine (ou clindamycine) tant que dure le déficit immunitaire. En cas de restauration immunitaire sous traitement ; antirétroviral, la prophylaxie secondaire est arrêtée si les CD4 sont supérieurs à 200/mm³. Le pronostic dépend de l'infection à VIH selon la possibilité ou non d'un traitement antirétroviral.

VII. Recommandations proposées :

A travers notre étude, la séroprévalence dans notre contexte reste relativement basse ce qui implique un risque élevé de la toxoplasmose congénitale et compte tenu du coût élevé de la prise en charge d'une séroconversion nous proposons :



- ❖ Un screening sérologique de la toxoplasmose selon un cadre juridique doit être systématique chez les jeunes femmes en âge de procréer même avant la grossesse dans un but de dépister et surveiller les femmes non immunisées.

- ❖ généraliser la réalisation des sérologies antitoxoplasmiques de dépistage au niveau des centres hospitaliers public.



- ❖ insister sur l'information et l'éducation à propos de la toxoplasmose et ses moyens de transmissions en ciblant la population à risque (les femmes jeunes) en se basant sur des messages très simples et clairs et en respectant les particularités régionales de chaque population.

- ❖ Insister sur le respect des mesures préventives hygiéno-diététiques qui sont importantes et doivent être maintenues chez la femme enceinte jusqu'à l'accouchement.

- ❖ Insister sur l'importance d'élargir une telle étude au niveau national et sur des échantillons plus larges.



CONCLUSION





La toxoplasmose est une parasitose majeure avec une séroprévalence variable d'un pays à l'autre. La gravité de cette infection est liée au risque de transmission fœtale du parasite en cas de contamination en cours de grossesse et chez l'immunodéprimé.

Les données obtenues d'après ce travail nous ont permis d'avoir une meilleure connaissance de la toxoplasmose dans la région d'Agadir-Inzegane en terme de séroprévalence chez les femmes enceintes ainsi d'identifier les principaux facteurs de risque lié à la contamination.



De ce travail ressort l'importance incontournable d'une surveillance sérologique des femmes enceintes qui permettra de dépister et suivre le plus précocement possible les femmes non immunes et les toxoplasmoses évolutives afin de prendre en charge les enfants contaminés.

Un réel programme de prévention s'impose et pour cela il faudra la mise en place d'un consensus national axé sur le sérodiagnostic et l'éducation de la toxoplasmose chez la femme enceinte.

Nous insistons sur le bénéfique de la collaboration clinicien-biologiste avec les autres professionnels de santé pour une meilleure prise en charge de la toxoplasmose au cours de la grossesse.



RESUMES



Résumé

L'infection par *Toxoplasma gondii* est fréquente et habituellement asymptomatique, mais peut donner de graves conséquences chez les femmes enceintes, si transmise au fœtus. L'épidémiologie de la toxoplasmose chez les femmes enceintes au Maroc reste mal connue. Les objectifs de la présente étude conduite durant 6 mois au niveau des secteurs sanitaires publics et privés de la région Agadir-Inzegane ont été d'évaluer la séroprévalence de l'infection toxoplasmique chez les femmes enceintes et de dépister les principaux facteurs de risques incriminés. Les différents paramètres ont été recueillis selon un questionnaire puis analysés.

Le présent travail est une étude épidémiologique transversale descriptive à visée analytique réalisée chez 305 gestantes dont 50,82% des candidates n'ont jamais bénéficié de recherche des Anticorps anti-toxoplasmiques lors des grossesses précédentes. Ceci peut être expliqué par certains facteurs notamment le niveau socio-économique, éducatif et le manque flagrant du suivi de grossesse.

La prévalence des femmes enceintes possédant des anticorps anti-Toxoplasma gondii et par conséquent des antécédents de contact avec le toxoplasme est de 47,33%. La sérologie de la toxoplasmose a été négative chez 52,66% des femmes, donc un risque non négligeable de la toxoplasmose congénitale. Cette étude a pu soulever un problème de manque de suivi sérologique régulier chez les femmes enceintes séronégatives.

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

screening sérologique de la toxoplasmose selon un cadre juridique chez les jeunes femmes enceintes même avant la grossesse dans un but de dépister et surveiller les femmes séronégatives, d'où l'importance de l'éducation et l'information en terme de prévention.

Summary

The infection by *Toxoplasma gondii* is frequent and usually asymptomatic, but can have serious consequences in pregnant women, if transmitted to the fetus. The epidemiology of the toxoplasmosis in pregnant women in Morocco remains badly known. Objectives of this study conducted during 6 months at public and private health sectors of the Agadir-Inzegane were to evaluate seroprevalence of toxoplasma infection and to screen the main risk factors implicated. Different parameters were collected and analyzed according to the questionnaire.

The present work is an epidemiological study, transversal descriptive and analytical conducted among 305 pregnant women of which 50.82 % of candidates have never done any research of anti-*Toxoplasma* antibodies in previous pregnancies. This can be explained by some factors including socioeconomic status, education, and lack of monitoring of pregnancy.

The prevalence of pregnant women with antibodies to *Toxoplasma gondii* and accordingly an antecedent of contact with *Toxoplasma* is of 47, 33%. The toxoplasmosis serology was negative at 52, 66 %, so a significant risk of congenital toxoplasmosis. This study was able to raise a problem of lack of regular serological follow-up among seronegative pregnant women.

Socio-economic, educational, some eating preferences and hygienic habits data helped to identify the main factors associated with the disease. The prevalence increased with age, illiteracy, low socioeconomic level, the fact of living in rural area constitute a risk factor of toxoplasmic infection. Eating Undercooked meat, the contact with the soil and the cat, the lack of knowledge about toxoplasmosis, modes of transmission and means of prevention, as well as the low level of hygiene are factors of toxoplasmosis dissemination. This study underlines the importance of the development of a serological screening for toxoplasmosis in a legal framework in young pregnant women even before pregnancy in order to detect and monitor seronegative women and the importance of education and information in terms of prevention.

ملخص:

يعد داء المقوسات داءا منتشرا وغالبا ما يكون غير عرضي, ولكن يمكن ان تنتج عنه أضرار وخيمة في حالة اذا ما انتقل من الأم الحامل الى الجنين. لا تزال وبائية داء المقوسات في المغرب غير معروفة. وفي هذا الاطار اجريت هذه الدراسة لتي امتدت على مدى 6 اشهر في مختلف المراكز الصحية العمومية وكذا الخصوصية في منطقة اكادير-انزكان وكان الهدف من هذه الدراسة هو معرفة مقدار الانتشار المصلي لداء المقوسات لدى النساء الحوامل وكذا تحديد اهم العوامل المتسببة فيه. مختلف المعطيات جمعت من خلال استبيان ثم تحليلها. هذا العمل هو دراسة وبائية, مستعرضة وصفية, تحليلية أجريت على 305 امرأة حامل من بينهن 50.82 بالمئة لم يسبق لهن وان اجرين تحاليل مخبرية للبحث عن مضادات الاجسام ضد التوكسوبلازما خلال فترات الحمل السابقة. ويمكن ارجاع ذلك الى عدة عوامل ابرزها المستوى الاجتماعي والاقتصادي والتعليمي اضافة الى عدم مراقبة الحمل.

نسبة النساء الحوامل اللواتي يتوفرن على مضادات الاجسام ضد التوكسوبلازما هي 47.3 بالمئة اي انه سبق لهن وان كن على اتصال بالتوكسوبلازما. تحليل المصل كان سلبيا لدى 52.66 بالمئة, وبالتالي وجود احتمالية اصابة الجنين بداء المقوسات. بينت هذه الدراسة وجود خلل في المتابعة الطبية المنتظمة للنساء الحوامل سلبيات المصل. استنادا الى مجموعة من العوامل الاقتصادية, التربوية و النظافة ثم تحديد اهم العوامل المرتبطة بالمرض. نسبة التمتع ترتفع مع السن, الامية, و المستوى المعيشي المتدني. يشكل كل من السكن بالقرى استهلاك اللحم الغير المطهو بشكل جيد, الاتصال المباشر بالتربة والقطط, انعدام الوعي بخصوص هذا المرض الطفيلي و الكيفية التي تنتقل بها العدوى وكذلك وسائل الوقاية منها عاملا في انتشار داء المقوسات. هذه الدراسة سطرت على اهمية المراقبة المصلية لداء المقوسات في اطار قانوني لدى النساء قبل الحمل وكذا اهمية التوعية بغرض الوقاية.



ANNEXES



-
- La nature de l'information :
- mode de contamination : - oui.... - non
 - signes cliniques : - oui .. - non...
 - complication fœtale : - oui.... - non...

 - mesures de préventions : - oui.... - non...
- Estimation du facteur de risque le plus important -chat.... - alimentation
- Sérologies Toxo. faites durant les grossesses antérieur** - oui.... - non...
- Sérologie Toxo. faite juste avant la grossesse** - oui.... - non...
- Si oui
- Résultat :
- Technique :.....
- Seuil de positivité :..... ;
- Sérologie Toxo. faite durant la dernière grossesse** - oui.... - non...
- Si oui
- A quel age gestationnel.....
- Résultat :
- Technique :.....
- Seuil de positivité :..... ;
- Autres déterminations faites (à quel âge gestationnel et résultats) :
- +.....
- +.....
- +.....
- +.....
- Nombre total de Sérologies toxoplasmoses au cours de toute la grossesse :
- A quel rythme :.....
- Pour les femmes ayant une sérologie de toxoplasmose positive ou une séroconversion.**
- ✓ Y a-t-il des signes clinique - oui.... - non...
 - ✓ Si oui les signes sont de type :
 - ✓ Echographie fœtale faite : - oui.... - non
 - ✓ Présence d'anomalies fœtales : - oui.... - non...
 - ✓ Diagnostic anténatal réalisé :
 - ✓ Traitement administré :
 - ✓ Date du début du traitement chez la femme enceinte :
 - ✓ Traitement chez le nouveau-né :



BIBLIOGRAPHIE



1. Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG.

Toxoplasma gondii: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. *Parasitology research*. 2010; 107(2):253-60.

2. Dupont CD, Christian DA, Hunter CA.

Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Seminars in immunopathology*. 2012; 34(6), 793-813.

3. Goldstein EJ, Montoya JG, Remington JS.

Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47(4): 554-566.

4. Villard O, Jung-Etienne, J, Cimon B, et al.

Le Réseau du Centre National de Référence de la Toxoplasmose. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en (2010). 2011;1-7.

5. Tenter A M, Heckerroth AR, Weiss LM.

Toxoplasma gondii: from animals to humans. *International journal for parasitology*. 2000; 30(12):1217-58.

6. Petersson K, Stray-Pedersen B, Malm G, Forsgren M, Evengård B.

Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Sweden. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2000; 79(10):824-9.

7. Allain JP, Palmer CR, Pearson G.

Epidemiological study of latent and recent infection by *Toxoplasma gondii* in pregnant women from a regional population in the U.K. *Journal of infection*. 1998; 36(2):18996.

8. Desmots G, Couvreur J, Ben Rachid MS.

Le toxoplasme, la mère et L'Enfant. *Arch Fr Pediatr* 1965; 22:1183-200.

9. Papoz L, Sarmini H, Funes A, Comiti V.

Étude de la prévalence de l'empreinte immunologique de la rubéole, de la toxoplasmose, du cytomégalovirus, de l'herpès et de l'hépatite B chez 8594 femmes de 15 à 45 ans en France en 1982-1983. *BEH*; 1984;20:2-3.

10. Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, Du Mazaubrun C, Thulliez PH, Wcislo M, Carme B.

La Toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. Bull Epidemiol Hebd. 1996; 51 : 227-9.

11. Haute Autorité de santé (HAS).

Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Bull Epidemiol Hebd. 2009 : 8-98.

12. Blondel B, Kermarrec M.

Enquête nationale périnatale. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. INSERM ; 2011:132.

13. Mekouar A. Contribution de l'épidémiologie de toxoplasmose, sérologie de la toxoplasmose au Maroc thèse med Bordeaux ; 1972.

14. GUESSOUS-IDRISSI N, LAHLOU D, SEFIANI R & BENMIRA A.

La toxoplasmose et la rubéole chez la femme marocaine : résultats d'une enquête sérologique. Transactions of the Zoological Society of London. 1984 ; 325(7), 761-765.

15. El Mansouri B, Rhajaoui M, Sebti F, Amarir F, Laboudi M, Bchitou R, Hamad M, Lyagoubi M. Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la ville de Rabat au Maroc. Bull Soc Pathol Exot 2007;100(4):289-90.

16. Chouchane M. Balct CA, Touabti A, Aouamri SL.

La toxoplasmose chez la femme enceinte à Sétif, étude préliminaire. Communication orale, 1ères rencontres scientifiques Rennes-Sétif, 7-11 Novembre 2007.

17. ERRIFAIY H, MOUTAJ R.

Évaluation des connaissances, des comportements et des statuts immunitaires des femmes enceintes par rapport à la toxoplasmose: Enquête épidémiologique dans la région Essaouira-Safi. Consommation. Thèse méd Marrakech.2014.

18. Nejmi et Alami.

Étude immunologique de la toxoplasmose dans la population marocaine par réaction IFI. Thèse méd Rabat. 1973, 561-568.

19. Ben Abdallah R, Siala E, Bouafsoun A, Bouafsoun A, Maatoug R, Souissi O, Aoun K, et Bouratbine A.

Dépistage de la toxoplasmose materno-fœtale : étude des cas suivis à l'Institut Pasteur de Tunis (2007-2010). Bulletin de la Société de pathologie exotique 2013;106(2): 108-112.

20. Kassem HH, Morsy TA.

The prevalence of anti-Toxoplasma antibodies among pregnant women in Benghazi, (S.P.L.A.J.) Libya. Journal of the Egyptian Society of Parasitology. 1991; 21(1):69-74.

21. Elnahas A, Gerai AS, Elbashir MI, Eldien ES, Adam I.

Toxoplasmosis in pregnant Sudanese women. Saudi medical journal. 2003;24(8):868-70.

22. Bamba S, Some DA, Chemla C, et al.

Serological analysis of toxoplasmosis during pregnancy: risk assessment and perspectives of prenatal screening at the University Hospital of Bobo Dioulasso in Burkina Faso The Pan African medical journal. 2011; 12:43.

23. Ndiaye D, Sène PD, Ndiaye M, Faye B, Ndiaye JL, Ndir O. Evolution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte à Dakar, Sénégal de 2002 à 2006. Médecine tropicale. 2011;71(1):101-2.

24. Njunda AL, Assob JC, Nsagha DS, Kamga HL, Nde PF, Yugah VC.

Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection among pregnant women in Cameroon. Journal of public health in Africa. 2011; 2(2):98-101.

25. De Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Cerulli T, Clerici P.

Implementation of Screening for Toxoplasma gondii Infection in Pregnancy. Journal of clinical medicine research. 2010; 2(3):112-6.

26. Evengård B, Petersson K, Engman ML, Wiklund S, Ivarsson SA, Teär-Fahnehjelm K, Forsgren M, Gilbert R, Malm G.

Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. Epidemiology and infection. 2001;127(01):121-7.

27. Antoniou M, Tzouvali H, Sifakis S, Galanakis E, Georgopoulou E, Liakou V, Giannakopoulou C, Koumantakis E, Tselentis Y.

Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2004;117(2):138–43.

28. Song KJ, Shin JC, Shin HJ, Nam HW.

Seroprevalence of toxoplasmosis in Korean pregnant women. *The Korean journal of parasitology.* 2005;43(2):69–71.

29. Liu Q, Wei F, Gao S, Jiang L, Lian H, Yuan B, Yuan Z, Xia Z, Liu B, Xu X, Zhu XQ.

Toxoplasma gondii infection in pregnant women in China. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2009;103(2):162–6.

30. Singh S, Pandit AJ.

Incidence and prevalence of toxoplasmosis in Indian pregnant women: a prospective study. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2004;52(4):276–83.

31. Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC.

Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France. Evolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995–2003. *Bull Epidemiol Hebd* 2008; 14–15,117–21.

32. Ertug.S, Okyay P, Turkmen M, et Yuksel H.

Seroprevalence and risk factors for toxoplasma infection among pregnant women in Aydin province, Turkey. *BMC Public Health.* 2005; 5(1).

33. Mohammad HA, Amin TT, Balaha MH, Moghannum MA.

Toxoplasmosis among the pregnant women attending a Saudi maternity hospital: seroprevalence and possible risk factors. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology.*2010; 104(6): 493 – 504.

34. Rosso F, Les JT, Agudelo A, Villalobos C, Chaves JA, Tunubala GA, Messa A, Jack S, Remington JS, Montoya JG.

Prevalence of infection with *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Cali, Colombia, South America. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(3):504–508.

35. Kamal AM, Ahmed AK, Abdellatif MZ, Tawfik M, Hassan EE.

Seropositivity of Toxoplasmosis in Pregnant Women by ELISA at Minia University Hospital, Egypt. The Korean journal of parasitology. 2015; 53(5): 605.

36. Babaie J, Amiri S, Mostafavi E, Hassan N, Lotfi P, Rastaghi AR, Golkar M.

Seroprevalence and Risk Factors for Toxoplasma infection Among Pregnant Women in Northeast of Iran. Clinical and Vaccine Immunology.2013.

37. Nissapatorn V, Noor Azmi MA, Cho SM, Fong MY, Init I, Rohela M, Khairul Anuar A, Quek KF, Latt HM.

Toxoplasmosis: prevalence and risk factors. J Obstet Gynaecol. 2003; 23:618–24.

38. Awoke K, Nibret E, Munshea A.

Sero-prevalence and associated risk factors of Toxoplasma gondii infection among pregnant women attending antenatal care at Felege Hiwot Referral Hospital, northwest Ethiopia." Asian Pacific journal of tropical medicine.2015; 8:549–554.

39. Yasodhara P, Ramalakshmi BA, Lakshmi V, Krishna TP.

Socioeconomic statut and prevalence of toxoplasmosis in pregnancy .Indian J Med Microbiol. 2004; 22: 241–243.

40. Elsafi SH, AL-Mutairi WF, Al-Jubran KM, Abu Hassan MM, Al Zahrani EM.

Toxoplasmosis seroprevalence in relation to knowledge and practice among pregnant women in Dhahran, Saudi Arabia. Pathogens and global health. 2015; 109: 377–382.

41. Bittencourt LH, Lopes-Mori FM, Mitsuka-Breganó R, Valentim-Zabott M, Freire RL, Pinto SB, et Navarro IT.

Seroepidemiology of toxoplasmosis in pregnant women since the implementation of the Surveillance Program of Toxoplasmosis Acquired in Pregnancy and Congenital in the western region of Paraná, Brazil. Rev Bras Ginecol Obstet. 2012; 34:63–8.

42. Messerer L.

épidémiologie de la toxoplasmose à l'est algérien avec prévention de la toxoplasmose congénitale. Thèse Annaba. 2014.

43. Baril L, Ancelle T, Goulet V, Thulliez Ph, Tirard Fleury V, Carme B. R

Risk factors for Toxoplasma infection in Pregnancy: A case control study in France. Scand J Infect Dis. 1999; 31:305–9.

44. Kapperud G, Jenum PA, Stray–Pedersen B, Melby KK, Eskil A, Eng J.

Risk factors for Toxoplasma gondii infection in pregnancy. Results of a prospective case–control study in Norway. Am J Epidemiol 1996; 144:405e12.

45. Cook AJ, Gilbert RE. Buffolano W et al.

Sources of Toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Br Med J 2000; 321:142–7.

46. Dubey JP.

Duration of immunity to shedding of toxoplasma gondii oocysts by cats. Parasitol 1995; 81: 410–415.

47. Buffolano W, Gilbert RE, Holland FJ, Fratta D, Palumbo F, Ades AE.

Risk factors for recent Toxoplasma infection in pregnant women in Naples. Epidemiol Infect. 1996;116:347–51.

48. Lopez–Castillo CA, Diaz–Ramirez J, Gomez–Marin JE. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in pregnant women in Armenia, Colombia. Rev Salud Publica. 2005; 7:180–90.

49. Vaudaux J.D., Muccioli C., James E.R. et al.

Identification of an atypical strain of Toxoplasma gondii as the cause of a waterborne outbreak of toxoplasmosis in Santa Isabel do Ivaí, Brazil. J Infect Dis 2010; 202:1226–1233.

50. Chaffi Imane

Femmes enceintes à l'hôpital militaire d'instruction MOHAMMED V de Rabat. Thèse Med RABAT. 2008.

51. Rudin C, Boubaker K, Raeber P A, et al.

Toxoplasmosis during pregnancy and infancy. Swiss .A new approach for Switzerland Working Group on congenital Toxoplasmosis. SWISS Med Wkly. 2008; 138:1–8.

52. Arrêté du ministre de la santé n° 2519–05 du 30 Chaabane 1426 (5Septembre 2005)

53. NICOLLE, C. and L. MANCEAUX,

Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences, 1908. 147: p. 763–766.

54. 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.

55. 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.

56. Sabin AB.

Toxoplasmosis. A recently recognized disease of human beings. Adv Pediatr. 1942;1:1–53

57. <http://www.zoochat.com/160/common-gundi-ctenodactylus-gundi-229099/>

58. Wolf A, Cowen D, Paige B.

Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis verification by transmission to animals. American Association for the Advancement of Science. Science. 1939;89:226–7.

59. Pinkerton H, Weinman D.

Toxoplasma infection in man. Arch Pathol. 1940; 30:374–392.

60. Sabin AB, Feldman HA.

Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (*Toxoplasma*) Science. 1948; 108:660-663.

61. Remington JS, Miller MJ, Brownlee IE.

IgM antibodies in acute toxoplasmosis. II Prevalence and significance in acquired cases. J Lab Clin Med. 1968; 71:855-866.

62. Frenkel, J.K., Dubey, J.P., Miller, N.L., 1970.

Toxoplasma gondii in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. Science 167, 893-896.

63. Montoya JG, Liesenfeld O.

Toxoplasmosis Lancet 363, 1965-1976. 2004; 807.

64. Bahia-Oliveira LM, et al.

Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. Emerg Infect. Dis. 2003 9:55- 62.

65. Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M.

Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2007; 77:405-10.

66. Pappas G, Roussos N, Falagas ME.

Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. Int J Parasitol. 2009; 39: 1385-94.

67. Long, et Peter L,

Coccidiosis of man and domestic animals. CRC Press INC. 1990.

68. Gangneux FR, Dardé ML.

Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. Clin. Microbiol. Rev. 2012; 25: 264-296.

69. Frenkel JK.

Toxoplasma in and around us. BioScience. 1973; 23, 343-352.

70. Fortier B., Dao A., Ajana F.

Toxoplasme et toxoplasmose. Encycl Méd Chir, maladies infectieuses 8-509-A, Pédiatrie., 2000; 4-330-A-10.

71. CHIAPPINO, M.L., B.A. NICHOLS, and G.R. O'CONNOR,

Scanning electron microscopy of *Toxoplasma gondii*: parasite torsion and host-cell responses during invasion. *Journal of Parasitology*, 1984. 31(2): p. 288-292.

72. CARRUTHERS, V.B. and L.D. SIBLEY.

Sequential protein secretion from three distinct organelles of *Toxoplasma gondii* accompanies invasion of human fibroblasts. *European Journal of Cell Biology*, 1997. 73(2): p. 114-123.

73. SENAUD, J.

Contribution à l'étude des Sarcosporidies et des Toxoplasmes (*Toxoplasma*). *Protistologica*; 1967. 3:167.

74. Ajioka, J.W., and Soldati, D. (2007). *Toxoplasma : Molecular and cellular Biologie* (Horizon Scientific Press).

75. Dubey J P, Lindsay D S, Speer C A.

Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Reviews*. 1998; 11, 267-299.

76. Dubey J P.

Bradyzoites- induced murine toxoplasmosis, stage conversion, pathogenesis and tissue cyst formation in mice fed bradyzoites of different strains of *Toxoplasma gondii*. *J. Eukaryot. Microbiol.* 1997; 44.

77. Dubey J P.

Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* 1998; 28: 1019-24.

78. Ferguson D J P, Birch-Anderson A, Siim J C, Hutchinson W M.

Observations on the ultrastructure of the sporocyst and the initial of sporozoite formation in *Toxoplasma gondii*. *Acta Pathol Microbiol.* 1978; 86, 165-167.

79. Hunter, C A, and Sibley L D.

Modulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii* virulence effectors. *Nat. Microbiol.* 2012 ; 10, 766–778.

80. Baril L, Ancelle T, Goulet V, Tirard V, Carme B.

Facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en 1995. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire.* 1996; 16: 73–75.

81. Elsheikha H M.

Congenital toxoplasmosis: priorities for further health promotion action. *Public Health.* 2008; 122: 335–353.

82. Dubey J.P. Kotula A.W., Sharar A., Andrews C.D., Lindsay D.S.

Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. *J. Parasitol.,* 1990; 76: 201–204.

83. Hill D, Dubey JP.

Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8: 634–640.

84. Giordano L.F., Lasmar E.P.

Toxoplasmosis transmitted via kidney allograft: case report and review. *Transplant Proc.* 2002; 34: 498–9.

85. Mets M B, Chhabra M S.

Eye manifestations of intrauterine infections and their impact on childhood blindness. *Surv. Ophthalmol.* 2008; 53: 95–111.

86. Hill D, Dubey JP.

Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8: 634–640.

87. Sibley, L D, Boothroyd JC.

Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. *Nature.*;359:82–85.
Speer CA, Clark S,

88. Boothroyd J C.

Population biology of *Toxoplasma*: clonality, virulence, and speciation (or not). *Infect Agents Dis* 1993; 2:100–2.

89. Howe D K, Sibley LD.

Toxoplasma gondii comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J. Infect. Dis.* 1995; 172: 1561–1566.

90. Ajzenberg D, Collinet F, Mercier A, Vignoles P, Dardé ML.

Genotyping of *Toxoplasma gondii* isolates with 15 microsatellite markers in a single multiplex PCR assay. *J ClinMicrobiol.*2010; 48: 4641–5.

91. Khan A, Fux B, Su C, Dubey JP, Dardé ML, Ajioka JW, Rosenthal BM, Sibley LD.

Recent transcontinental sweep of *Toxoplasma gondii* driven by a single monomorphic chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 14872–7.

92. Ajzenberg D, Bañuls, A L, Tibayrene M, Dardé M L.

Microsatellite analysis of *Toxoplasma gondii* shows considerable polymorphism structured into two main clonal groups. *Int J Parasitol*2002; 32: 27–38.

93. SU, C., EVANS, D., COLE, R.H., KISSINGER, J.C., AJIOKA, J.W., SIBLEY, L.D.

Recent expansion of *Toxoplasma* through enhanced oral transmission. *Science*, 2003, 299, 414–416.

94. Ferreira Ade M, Vitor R W, Gazzinelli RT, Melo M N.

Genetic analysis of natural recombinant Brazilian *Toxoplasma gondii* strains by multilocus PCR–RFLP. *Infect Genet Evol*2006; 6: 22–31.

95. Dardé M L.

Genetic analysis of the diversity in *Toxoplasma gondii*. *Ann. Ist. Super Sanita*2004; 40: 57–63.

96. Saeij J P, Boyle J P , Boothroyd J C.

Differences among the three major strains of *Toxoplasma gondii* and their specific interactions with the infected host. *Trends Parasitol* .2005; 21: 476–81.

97. Boothroyd J C, Grigg M E.

Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: do different strains cause different disease. *Curr Opin Microbiol*. 2002; 5: 438–42.

98. Saeij J P, Boyle J P, Coller S, et al.

Polymorphic secreted kinases are key virulence factors in toxoplasmosis. *Science*. 2006; 314: 1780–3.

99. Taylor S, Barragan A, Su C, et al.

A secreted serine–threonine kinase determines virulence in the eukaryotic pathogen *Toxoplasma gondii*. *Science* 2006; 314: 1776–80.

100. Honoré S, Couvelard A, Garin YJ, et al.

Genotyping of *Toxoplasma gondii* strains from immune compromised patients. *Pathol Biol*. 2000; 48:541–7.

101. Dubey J P, J L Jones.

Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol*2008; 38:1257–78.

102. Dumètre A, Ajzenberg D, Rozette L , Mercier A , Dardé M L.

Toxoplasma gondii infection in sheep from Haute–Vienne, France: seroprevalence and isolate genotyping by microsatellite analysis. *Vet Parasitol*. 2006; 142:376–9.

103. Dubey J P, Graham D H, Blackston C R , et al .

Biological and genetic characterisation of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens (*Gallus domesticus*) from Sao Paulo, Brazil: unexpected findings. *Int J Parasitol*2002; 32: 99–105.

104. Dumètre A, Dardé M L.

Immunomagnetic separation of Toxoplasma gondii oocysts by using a monoclonal antibody directed against the oocyst wall. J. Microbiol. 2005; 61:209–217.

105. Denkers EY, Gazzinelli RT.

Regulation and function of T-cell-mediated immunity during Toxoplasma gondii infection. Clin Microbiol Rev 1998; 11:569–88.

106. Sayles PC, Gibson GW, Johnson LL. B cells are essential for vaccination-induced resistance to virulent Toxoplasma gondii. Infect Immun. 2000; 68:1026–33.

107. Abou-Bacar, A.

Identification de mécanismes immunologiques impliqués dans la transmission materno-foetale de Toxoplasma gondii dans un modèle murin : Thèse de l'Université Louis Pasteur ; 2004.

108. Montoya JG:

Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. J Infect Dis 2002, 185:73–82.

109. Grigg, M. E.; Bonnefoy, S.; Hehl, A. B.; Suzuki, Y.; Boothroyd, J. C.

Success and virulence in Toxoplasma as the result of sexual recombination between two distinct ancestries. Science 2001, 294: 161–5.

110. Abgrall, S., C. Rabaud, and D. Costagliola.

Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001. 33:1747–1755.

111. Fauci AS, Dennis L, Kasper, Hauser SL. 2008. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed pp.

112. Holland GN.

Ocular toxoplasmosis: A global reassessment. Part I: epidemiology and course of the disease. Am J Ophthalmology 2003; 136: 973–988.

113. Kuo I, Rao NA.

Ocular disease in AIDS. Springer Sem Immunopathol. 1999; 21:161–177.

114. Garweg J G, de Groot–Mijnes J D.

Diagnostic approach to ocular toxoplasmosis. Ocul immunol Inflamm 2011; 19:255—61.

115. Pomeroy C, Filice G A, Hitt J A, Jordan M C.

Cytomegalovirus–induced reactivation of *Toxoplasma gondii* pneumonia in mice: lung lymphocyte phenotypes and suppressor function. J Infect Dis.1992; 166:677–81.

116. Rabaud C, May T, Lucet J C, et al.

Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a French National Survey. Clin Infect Dis. 1996; 23: 1249–54.

117. Ganji M, Tan A, Maitar M I, Weldon–Linne C M, Weisenberg E, Rhone D P.

Gastric toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. A case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 2003; 127:732–4.

118. Neto EC, Anele E, Rubim R, Brites A, Schulte J, Becker D.

High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3–year prospective neonatal screening study. Int J Epidemiol2000; 29:941–7.

119. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R ,Stechenberg B.

Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. N Engl J Med. 1994; 330:1858—63.

120. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brezin AP, Thulliez P.

Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. Euro Surveill. 2010; 15:19600.

121.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.

122. Brezin A.P., Thulliez P.

Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis. Am J Ophthalmol. 2003; 135: 779–84.

123.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.

124. Homan WL, Vercammen M, De Braekeleer J, Verschueren H.

Identification of a 200- to 300-fold repetitive 529 bp DNA fragment in *Toxoplasma gondii*, and its use for diagnostic and quantitative PCR. Int J Parasitol. 2000;30:69–75.

125. VILLARD O, JUNG-ETIENNE J, CIMON B, FRANCK J et al

Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage Feuillet de Biologie 2011; 298:43–49.

126. Hohlfeld P, Mac Aleese J.

Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. Ultrasound Obstet Gynecol. 1991; 1: 241–4.

127.Romand S, Wallon M, Frank J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H.

Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. Obstet Gynecol 2001; 97:296–300.

128. KIEFFER F, THULLIEZ P, YI-GALLIMARD E, TASSEAU A et al.

Toxoplasmose congénitale EMC (Elsevier SAS, Paris), traité de Médecine Akos, 2006;8–0370.

129. Schoondermark-Van de Ven E, Melchers W, Camps W, et al.

Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection in rhesus monkeys Antimicrob Agents Chemother 1994;38 : 1930–6.

130. Derouin F.

Anti-toxoplasmosis drugs. Curr Opin Investig Drugs. 2001; 2:1368–74.

131. Chamberland S, Kirst HA, Current WL.

Comparative activity of macrolides against *Toxoplasma gondii* demonstrating utility of an in vitro microassay. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 903–9.

132. Van Voorhis WC.

Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. *Drugs.* 1990; 40:176–202.

133. 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.

134. Derouin F, Piketty C, Chastang C,

Anti-*Toxoplasma* effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35:252–5.

135. Duveau E, Chomienne F, Seguin S.

Convulsions associées à un surdosage en pyriméthamine. *Arch Pediatr* 1996; 3:286—7.

136. 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.

137. Soldati.

The apicoplast as a potential therapeutic target in and other apicomplexan parasites. *Parasitol Today.* 1999; 15: 5–7.

138. Nizard J.

Toxoplasmose et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008; 37:4–9.

139. Robert-Gangneux F, Kieffer F.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la toxoplasmose congénitale. *Lett Gynecol.* 2002; 268:27–34.

140. Kravetz JD, Federman DG.

Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005; 13:161–5.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان.. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

شهاد أقول ما على والله



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 125

سنة 2016

تصور و انتشار داء المقوسات بين النساء الحوامل :
دراسة وبائية في منطقة أكادير - إنزكان
الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 17 يونيو 2016

من طرف

السيد : أكوريم مصطفى

المزاداد في 04 غشت 1989 بتغجيجت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الانتشار المصلي - النساء الحوامل - داء المقوسات - التوكسوبلازما. الغوندية -
اكادير انزكان - المغرب

اللجنة

الرئيس	السيد	س. الزوهير
المشرف	السيد	أستاذ في الميكروبيولوجيا ر. متاج
الحكام	السيد	أستاذ في علم الطفيليات ي. أيت بن قدور
	السيد	أستاذ مبرز في طب النساء و التوليد ح. قصيف
		أستاذ مبرز في الطب الباطني

