



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2014

Thèse N° 89

**Evaluation des connaissances, des comportements
et des statuts immunitaires des femmes enceintes
par rapport à la toxoplasmose: Enquête épidémiologique
dans la région Essaouira–Safi.**

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 / 11 / 2014

PAR

M^{me}. Hayate ERRIFAIY

Née le : 24/06/1986

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Séroprévalence, femmes enceintes, toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*,
Essaouira–Safi, Maroc.

JURY

M. L. CHABAA

Professeur de Biochimie.

PRÉSIDENTE

M. R. MOUTAJ

Professeur de Parasitologie.

RAPPORTEUR

M. A. BASSIR

Professeur agrégé de Gynécologie

} **JUGE**

رَبِّاً أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُتِّئْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي

مِنَ الْمُسْلِمِينَ

صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



Serment d'hypocrate

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

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Général : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs d'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo- faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie- pathologique	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuropharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato-orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ADERDOUR Lahcen	Oto-rhino-laryngologie	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato-orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie-Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NOURI Hassan	Oto-rhino- laryngologie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie-chimie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QAMOOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie

ADALI Nawal	Neurologie	FADILI Wafaa	Néphrologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ALJ Soumaya	Radiologie	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie-orthopédie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo-phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-rhino-laryngologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie cardiovasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		



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 ... □

A mes très chers Parents : BELAID ERRIFAIJ ET MILOUDA CHAKKAM

Comment parler de moi sans parler de vous, mes chers parents je vous dois tant. Et c'est pour cette raison que je débute en vous remerciant.

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.

C'est à travers vos encouragements, votre soutien, et vos prières, que je me suis réalisée.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle pour toute l'affection que vous n'avez jamais cessé de me prodiguer.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de ma vie.

A Mon Mari SADIK AIT LHOUSS

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.

Cher mari j'aimerais bien que tu trouve dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...

Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur

A MON PETIT BEBE ENCORE FOETUS

Je te remercie d'avoir été gentil et patient durant mes nuits d'études. Ta présence me tenait compagnie, chacun de tes petits mouvements m'apportait joie et bonheur.

A MA SOEUR MERYAM ERRIFAIJ ET MES DEUX BELLES SOEURS NAIMA ET LATIFA AIT LHOUSS

Vous m'avez toujours aidé par votre soutenance, vos encouragements et vos aides pratiques.. .

J'avoue vraiment que si je suis arrivée à être là c'est grâce à vous, à vos aides et à votre amour.

Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur, je vous dédie ce travail avec mes sincères remerciements

A MES FRÈRES :

Mon grand frère HICHAM et sa femme SARA et ses deux anges REDA et RIME

Mes deux frères MOHAMED et SAID

Vous avez rempli mes moments de joie et de bonheur, vous étiez toujours prêts à m'aider.

Je suis chanceuse de vous voir à mes côtés.

J'espère que vous trouvez dans ce travail le témoin de mon amour et de mon affection.

A MON BEAU PERE KHALIL AIT LHOUSS

Rares sont tes mots mais forts sont tes sentiments.

Je te remercie pour ton soutien et tes prières.

Tous les mots ne sauraient exprimer l'immense respect que je porte pour toi

Je tiens par ce travail à t'exprimer toute mon affection ainsi que mon profond respect.

A MES ONCLES ET TANTES ET LEURS CONJOINTS ET CONJOINTES

A MES CHÈRES COUSINES ET COUSINS

L'affection et l'amour que je vous porte sont sans limite.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect que j'ai pour vous.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.

A TOUTES MES AMIES

Nidal Blhamri, Nassiba Elouradi, Hasna Chairin, Jamila Alouachn, Khadija Elmouaouine, Kawtar Sarhani, Farah Laktaibi..

Merci pour les bons et inoubliables moments qu'on a vécu ensemble. A vos côtés, j'ai connu la joie et l'amusement.

A tous, Vous avoir connu est l'une des meilleures choses qui me soient arrivées.

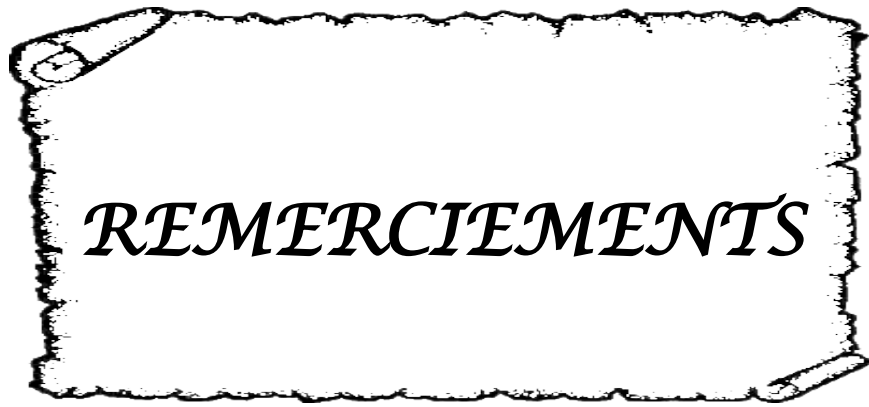
Je remercie le bon dieu de m'avoir permis de vous rencontrer et l'implore de vous avoir pour toujours à mes côtés. Je vous dédie ce travail avec tout mon amour et mon estime.

**A tous mes amis, mes collègues
et les étudiants de médecine.**

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

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Pour leurs précieuses participations et en témoignage de ma profonde reconnaissance.



REMERCIEMENTS

*A notre maître et président de thèse
Madame le professeur CHABAA LEILA
Professeur de BIOCHIMIE*

*Nous vous remercions vivement pour le privilège et l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.
Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.*

Veillez 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 notre profonde gratitude.

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
Professeur MOUTAJ REDOUANE
Professeur de PARASITOLOGIE à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.. Nous espérons être à la hauteur de la confiance que vous nous accordez

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 maître et juge de thèse
Madame BASSIR AHLAM
Professeur agrégé de GYNÉCOLOGIE à l'Hôpital Mohamed VI Marrakech*

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

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous avoir parmi nos membres de jury..

*En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.
Veillez trouver, chère maître, dans ce travail, l'expression de notre profond respect.*

Tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech

Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais oublier dans mes dédicaces l'ensemble de mes professeurs et maîtres qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail



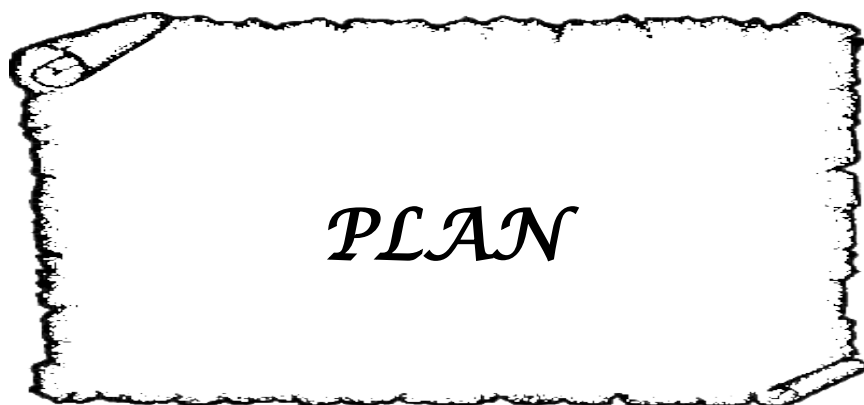
ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

DL 100	: Dose létale à 100%
IA	: Indice d'avidité
DO	: Densité optique
CI	: Charge immunitaire
Toxo HAI	: Dosage des anticorps antitoxoplasme par hémagglutination indirecte
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
LCR	: liquide céphalorachidien
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assays
ISAGA	: Immunosorbent Agglutination Assay
IFI	: Immunofluorescence indirecte
LT	: Lymphocyte T
TNF	: Tumor Necrosis Factor

LISTE DES TABLEAUX :

- Tableau I : Répartition des parturientes selon la nature de leur milieu de provenance
- Tableau II : Séroprévalence des femmes enceintes en fonction de leur niveau d'étude
- Tableau III : Séroprévalence des femmes enceintes en fonction de leurs habitudes alimentaires
- Tableau IV : Répartition des sérologies en fonction de contact ou non avec le chat
- Tableau V : Répartition des sérologies selon le contact ou non avec la terre
- Tableau VI : Répartition des sérologies en fonction des connaissances des femmes sur la maladie
- Tableau VII : Médicaments anti-toxoplasmose
- Tableau VIII : Prise en charge médicamenteuse de fœtus
- Tableau IX : Les situations possibles après bilan néonatal
- Tableau X : Médicaments utilisés chez le nouveau-né
- Tableau XI : Surveillance du traitement



INTRODUCTION	1
PATIENTS & METHODES	4
I.Période, type et lieu de l'étude.....	5
II.Patientes :.....	5
III.Méthodes.....	5
RESULTATS	7
I. Données démographiques.....	8
1.Age des patientes :.....	8
2.Age gestationnel :.....	8
3.Nombre de grossesses :.....	9
4.Origine géographique :.....	9
II.Données socioculturelles et éducatives.....	10
1.Niveau d'étude :.....	10
2.Habitudes alimentaires.....	10
3.Contact avec les animaux.....	12
4.Contact avec la terre et jardinage :.....	13
5.Mesures d'hygiène.....	14
III.Connaissances sur la toxoplasmose.....	15
1.Pourcentage des femmes ayant des connaissances sur la Toxoplasmose.....	15
2.Sources d'information.....	16
3.Différentes connaissances sur la toxoplasmose :.....	16
IV.Statuts immunitaires :.....	17
1.Prévalence des femmes enceintes n'ayant jamais réalisé une sérologie anti-toxoplasmique :.....	17
2.Séroprévalence de la toxoplasmose :.....	18
3.Age gestationnel de la réalisation de la première sérologie de toxoplasmose :.....	18
4.Nombre total des sérologies (Ig G Anti-toxoplasmiques) réalisées :.....	19
DISCUSSION	20
I.Discussion des résultats.....	21
II.Recommandations proposées :.....	26
III.Rappels sur la toxoplasmose.....	27
1.Historique de la toxoplasmose.....	27
2.Epidémiologie de la toxoplasmose:.....	28
3.Pathogénie :.....	41
IV.ASPECTS CLINIQUES DE LA TOXOPLASMOSE :.....	43
1.Toxoplasmose acquise chez le sujet immunocompétent.....	44
2.Toxoplasmose acquise chez l'immunodéprimé.....	45
3.Toxoplasmose congénitale.....	49
4.Diagnostic de la toxoplasmose.....	53
5.Traitement et surveillance de la toxoplasmose.....	76
6.Prophylaxie de la toxoplasmose :.....	85

CONCLUSION.....	87
RESUMES.....	89
ANNEXES.....	93
BIBLIOGRAPHIE.....	99



INTRODUCTION

La toxoplasmose est une anthroponose due à *Toxoplasma gondii* qui est un protozoaire des animaux à sang chaud à développement intracellulaire obligatoire.

C'est l'une des affections parasitaires les plus fréquentes. Si elle est généralement bénigne, sa survenue pendant la grossesse peut être grave en raison du risque de lésions du système nerveux central du fœtus [1,2].

La primo-infection toxoplasmique peut entraîner chez le fœtus un avortement, une mort fœtale in utero ou une toxoplasmose congénitale dont la gravité varie selon la date de la contamination maternelle.

La contamination fœtale est très variable en fonction de la virulence des parasites et surtout de la réponse immunitaire de l'hôte.

Le risque d'infection croît régulièrement du début à la fin de la grossesse au contraire de la gravité qui diminue au fur et à mesure. Les séquelles fœtales étant plus importantes lors d'infections précoces. Ainsi la toxoplasmose congénitale peut aller des formes graves neurologiques en particulier irréversibles voire mortelles à des formes infra-cliniques susceptibles de donner à distance des lésions oculaires responsables de cécité.

La séroprévalence de la toxoplasmose varie d'un pays à l'autre. Les prévalences inférieures à 30% s'observent principalement en Amérique du nord en grande Bretagne en Scandinavie et en Asie du sud Est. Des séroprévalences supérieures à 60% s'observent principalement en Afrique et en Amérique Latine.

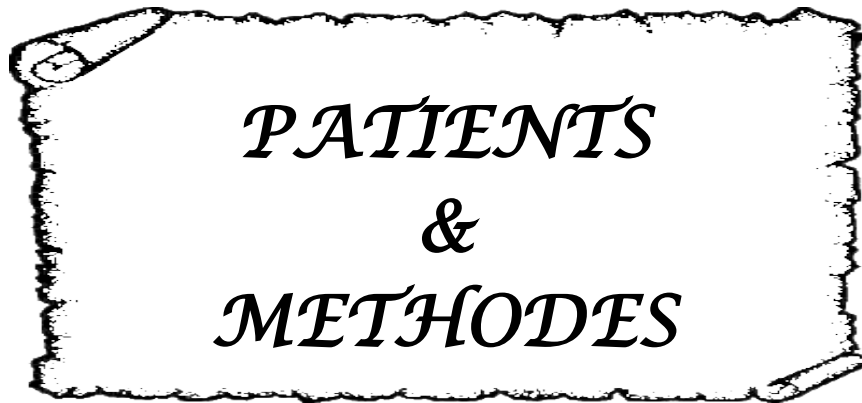
En France, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes était d'environ 80% dans les années 60 et autour de 66% dans les années 80. En 1995 était de 54.3% et 43.8% en 2003.

En 2000, le groupe de travail ‘*Toxoplasma gondii*’ de l’agence française de sécurité sanitaire des aliments (afssa) avait estimé à environ 50 le nombre de grossesses non menées à termes consécutives à une contamination fœtale et à 400 à 800 le nombre annuel de cas de toxoplasmose congénitale. Le nombre de séquelles essentiellement oculaires avait été estimé entre 100 et 200 [6].

Au Maroc, Mekouar en 1972 [4] avait estimé la séroprévalence de la toxoplasmose à 51.5%. Une prévalence similaire de 50.6% a été rapportée par El MANSOURI en 2007 dans la région de Rabat [3] et 32% rapportés par CHOUCANE dans son étude préliminaire réalisée dans la région de Stef Algérie [8].

Donc la Toxoplasmose est une maladie relativement fréquente dans notre pays avec ses graves conséquences sur le fœtus et pourtant, très peu d’études ont été réalisées d’où l’intérêt de notre enquête.

Cette étude a pour but d’évaluer le niveau d’éducation sanitaire des femmes enceintes de la région Essaouira- Safi par rapport à la toxoplasmose. Ainsi on a essayé d’analyser leurs connaissances et leurs comportements et d’en évaluer l’impact sur la transmission de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et chez les fœtus et enfin déterminer la séroprévalence de cette maladie .Nous avons aussi tenté de cibler les facteurs de risque les plus incriminés dans le développement de cette parasitose.



*PATIENTS
&
METHODES*

I. Période, type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive et analytique sur le terrain.

L'étude a été réalisée sur une période de 6 mois au niveau des cabinets privés et structures hospitalières étatiques de la région d'Essaouira et de Safi.

II. Patientes :

416 femmes enceintes habitant la ville d'Essaouira, de Safi et leurs environs ont fait l'objet de cette étude mais dont 200 seulement ont été retenues définitivement.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude que nous avons effectuée en exploitant les dossiers médicaux disponibles et en interrogeant des patientes (femmes enceintes) hospitalisées à l'hôpital Mohamed VI à Safi et l'hôpital Moulay Abdellah à Essaouira et les femmes enceintes suivies par des médecins privés.

Deux hôpitaux provinciaux et deux cabinets privés ont été choisis pour réaliser notre étude.

La méthode d'échantillonnage adoptée est celle de sondage en grappe et les structures de soins ont été choisies de façon aléatoire.

3-1 Critères d'inclusion :

Ont été retenues dans cette étude les femmes enceintes de n'importe quel terme de grossesse et qui ont présenté leur consentement favorable de faire partie de l'étude.

3-2 Critères d'exclusion

Dans cette étude ont été exclues les femmes enceintes qui n'ont pas accordé leur avis favorable à participer et faire partie de l'étude et les patientes dont les dossiers sont incomplets ou indisponibles.

3-3 Recueil des données

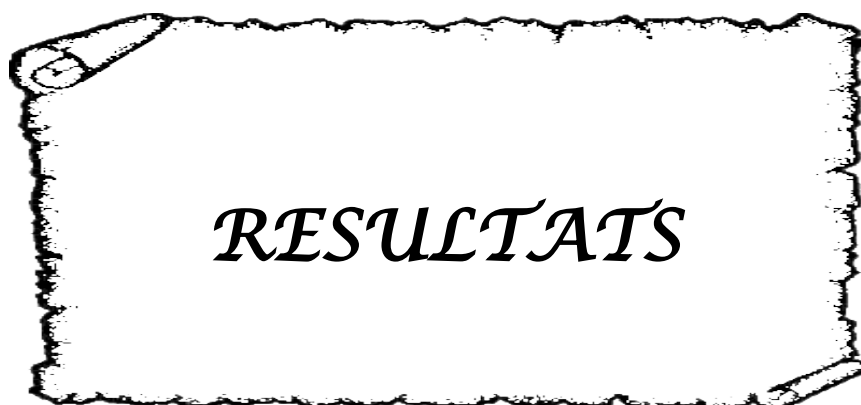
Une fiche d'exploitation et un questionnaire réalisés à cet effet ont permis le recueil des différentes données épidémiologiques afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, de montrer le degré de connaissance des femmes enceintes de cette maladie et sa prévalence dans ces régions.

Le questionnaire comporte 17 questions et la fiche d'exploitation renferme 20 rubriques incluant les différents paramètres jugés nécessaires pour notre étude : données démographiques, socioculturelles, éducatives, statuts immunitaires, connaissances sur le toxoplasme,...).

Après avoir expliqué aux candidates les objectifs de l'étude, nous avons procédé sur place à renseigner les documents élaborés à cet effet (Annexe).

3-4 Outils statistiques :

L'étude analytique des résultats a été faite par le logiciel SPSS en faisant appel au test Khi2.



RESULTATS

I. Données démographiques

1. Age des patientes :

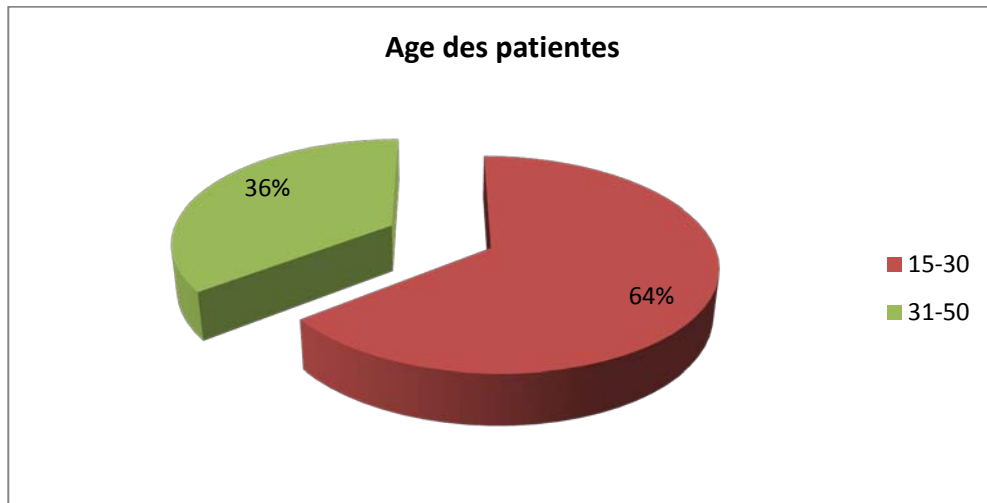


Figure 1 : Répartition des parturientes selon l'âge

2. Age gestationnel :

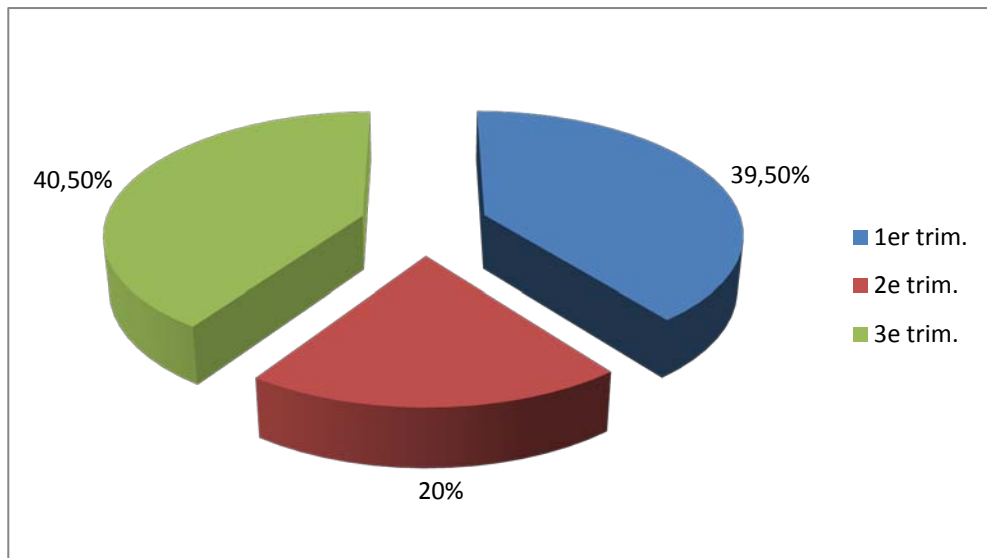


Figure 2 : Distribution des femmes enceintes en fonction de l'âge gestationnel

3. Nombre de grossesses :

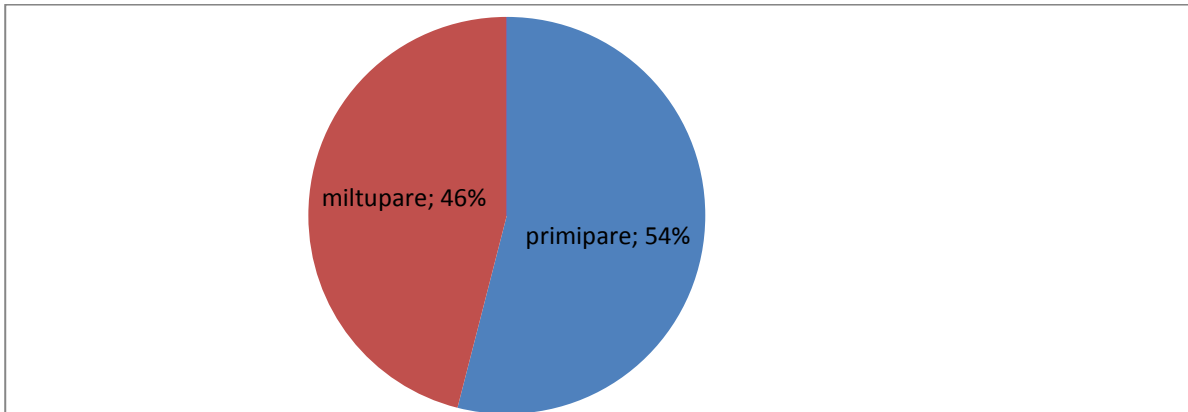


Figure 3 : Répartition des candidates en fonction du nombre de grossesses

4. Origine géographique :

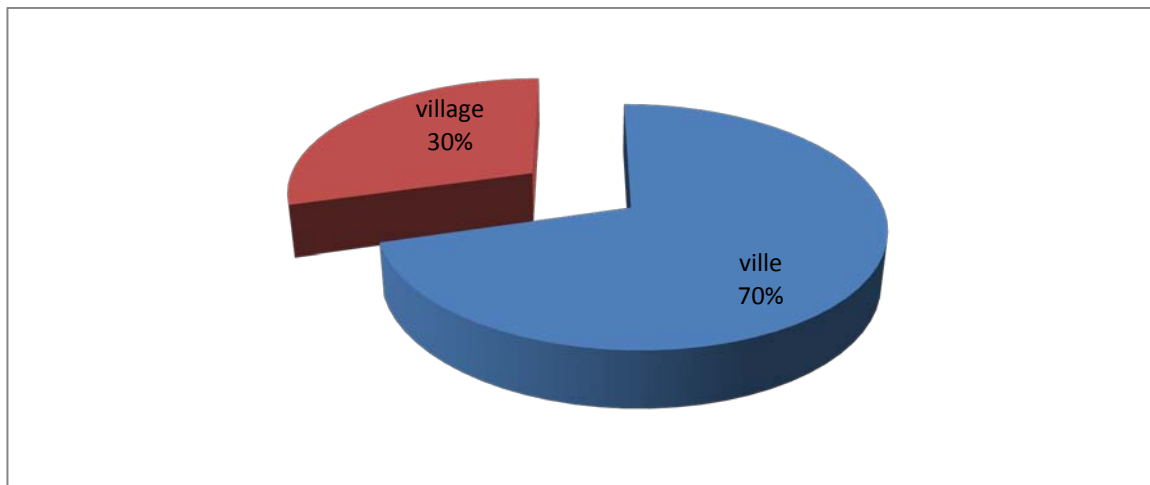


Figure 4 : Répartition des femmes selon leur origine géographique

Tableau I : Répartition des parturientes selon la nature de leur milieu de provenance

	Nbr	Séropositivité (lg G)	%	P
Urbain	141	45	31	P < 0.0001
Rural	59	45	76	

II. Données socioculturelles et éducatives

1. Niveau d'étude :

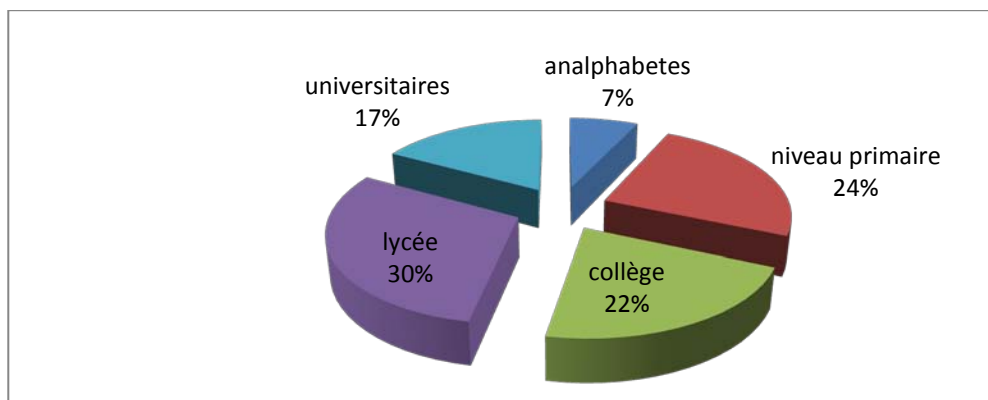


Figure5 : Répartition des femmes selon leurs niveaux d'études

Tableau II : Séroprévalence des femmes enceintes en fonction de leur niveau d'étude

Niveau d'étude	Nbr	Séropositivité (Ig G)	%
Analphabète	14	11	78,5
Primaire	59	33	55,9
Collège	33	13	39
Lycée	60	21	35
Universitaire	34	12	35,3
Total	200	90	-

2. Habitudes alimentaires

2-1 Consommation de légumes mal cuits

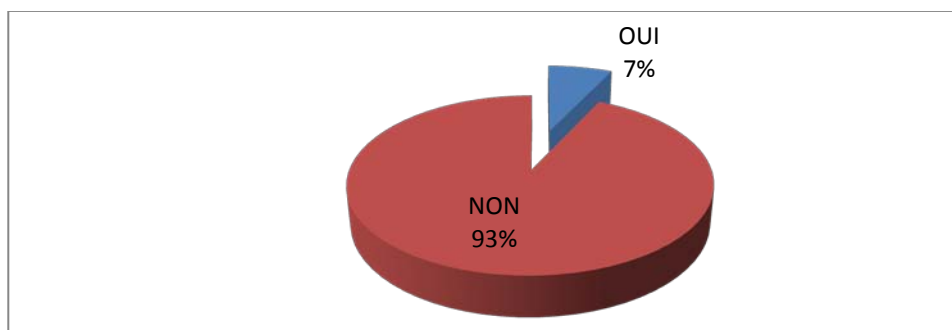


Figure 6 : Répartition des femmes selon leur consommation de légumes mal cuits ou non

2-2 Consommation de l'eau mal traitée

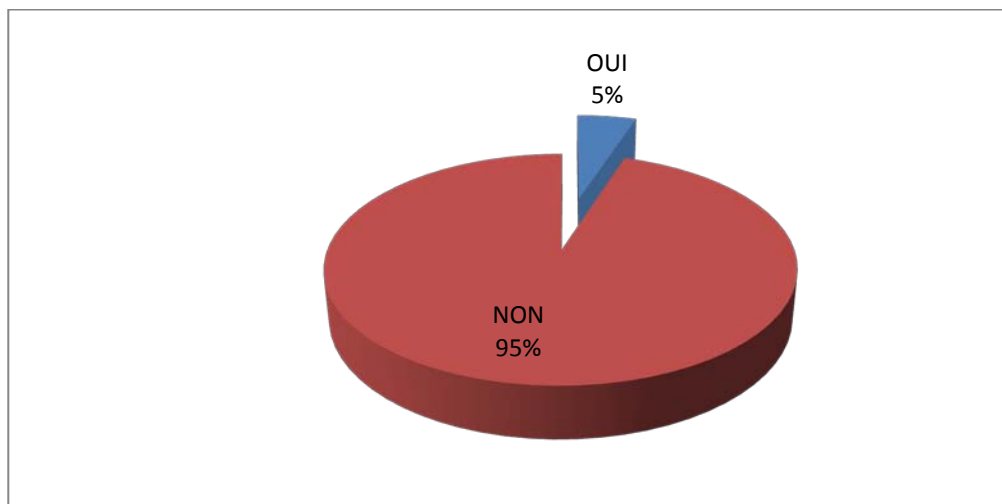


Figure 7 : Répartition des femmes selon leur consommation de l'eau mal traitée ou non

2-3 Consommation de la viande peu cuite



Figure 8: Répartition des femmes selon leur consommation de la viande mal cuite ou non

2-4 Consommation du fromage ou lait cru

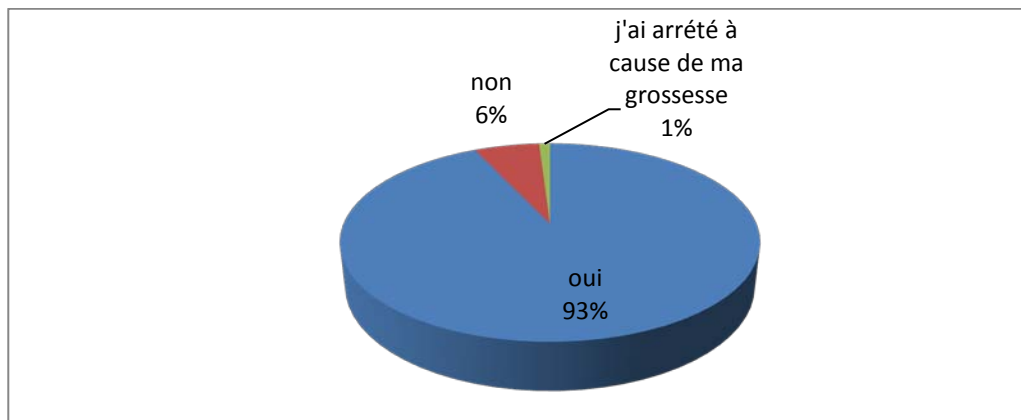


Figure 11: Consommation du fromage ou lait cru

Tableau III : Séroprévalence des femmes enceintes en fonction de leurs habitudes alimentaires

		Nbr	Séropositive (Ig G)	%	P
Consommation de légumes mal cuits	Oui	14	11	78%	0,009
	non	186	79	42,5%	
Consommation de l'eau mal traitée	Oui	9	7	77,8%	0,043
	Non	191	83	43,5%	
Consommation de viande peu cuite	Oui	18	13	72%	0,015
	Non	182	77	42%	
Consommation du fromage ou lait cru	Oui	186	88	47%	0,017
	Non	14	2	16%	

3. Contact avec les animaux

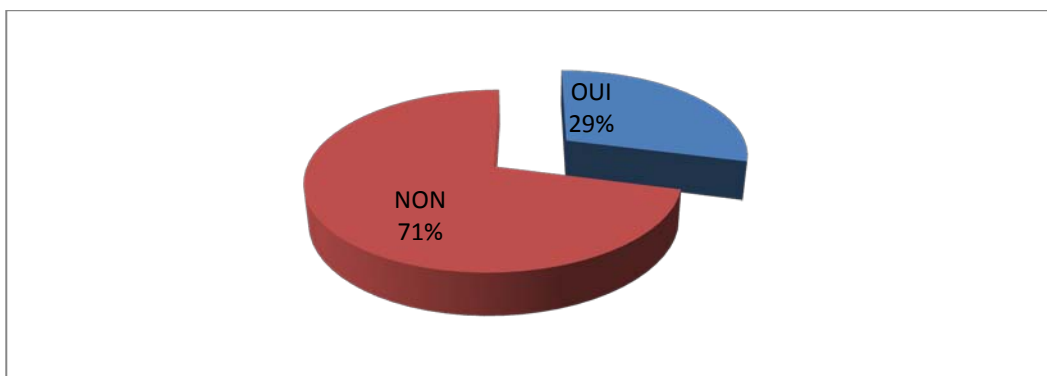


Figure 9 : Répartition des femmes selon le contact ou non avec les chats

Tableau IV : Répartition des sérologies en fonction de contact ou non avec le chat

	Nbr	Séropositivité (lg G)	%	P
Oui	58	37	63	P = 0.0006
Non	142	53	37	

4. Contact avec la terre et jardinage :

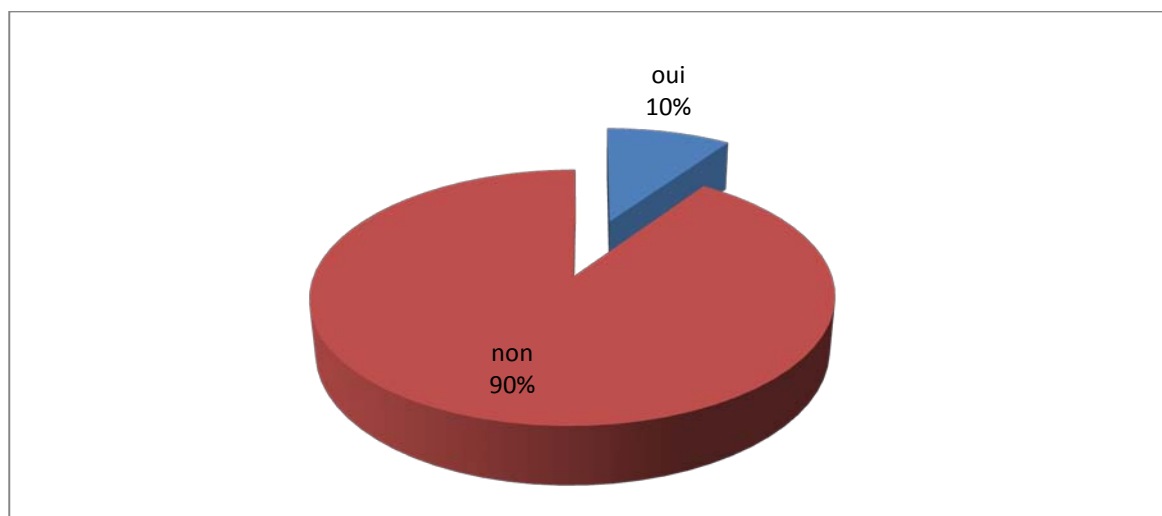


Figure 10 : Distribution des parturientes selon le contact ou non avec la terre

Tableau V : Répartition des sérologies selon le contact ou non avec la terre

	Nbr	Séropositivité (lg G)	%	P
Oui	19	12	63	P = 0.09
Non	181	78	43	

5. Mesures d'hygiène

5-1 Vérification de la température du réfrigérateur

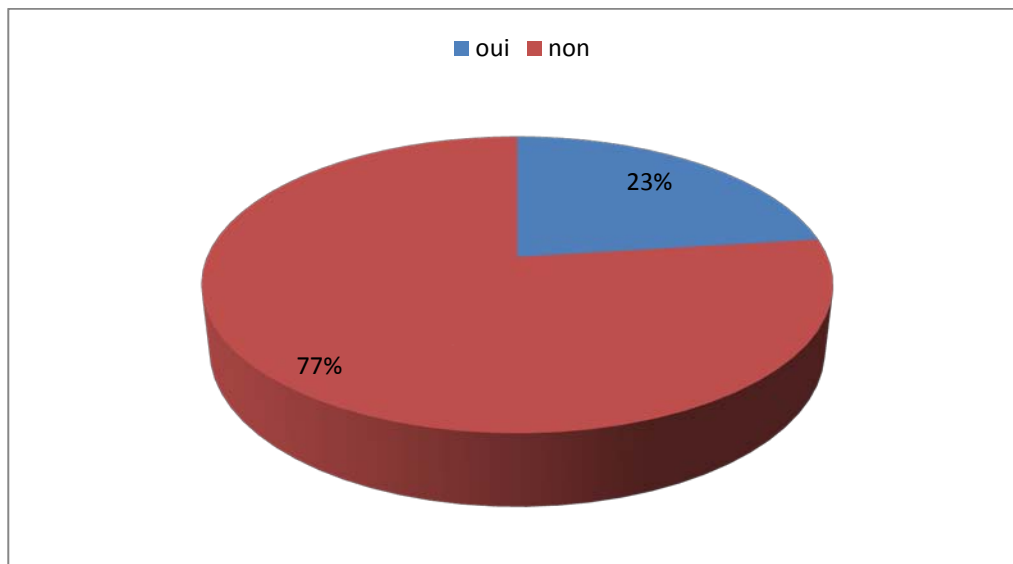


Figure 11: Vérification de la température du réfrigérateur

5-2 Fréquence de nettoyage du réfrigérateur

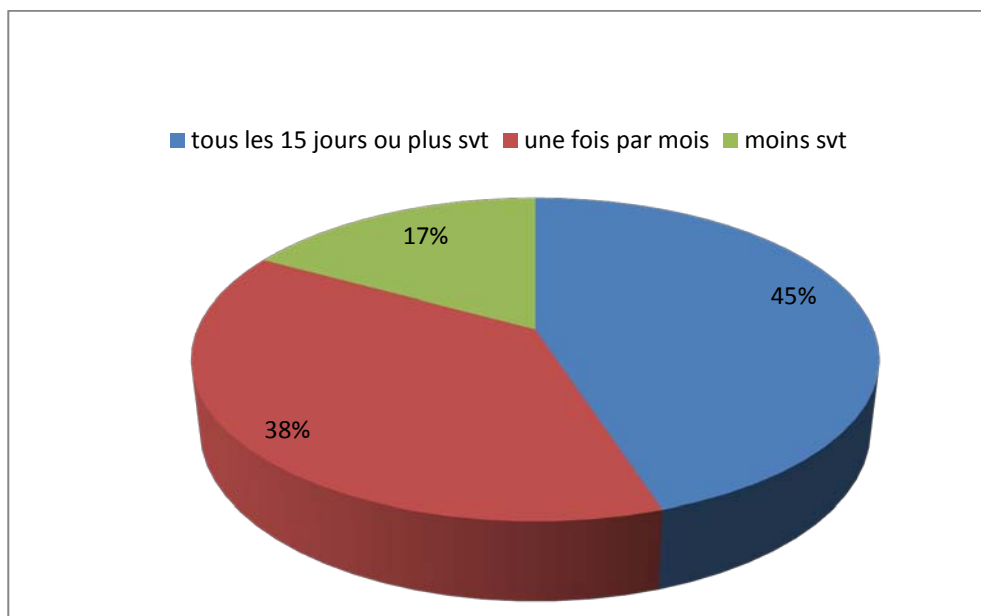


Figure 12: Fréquence de nettoyage du réfrigérateur

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

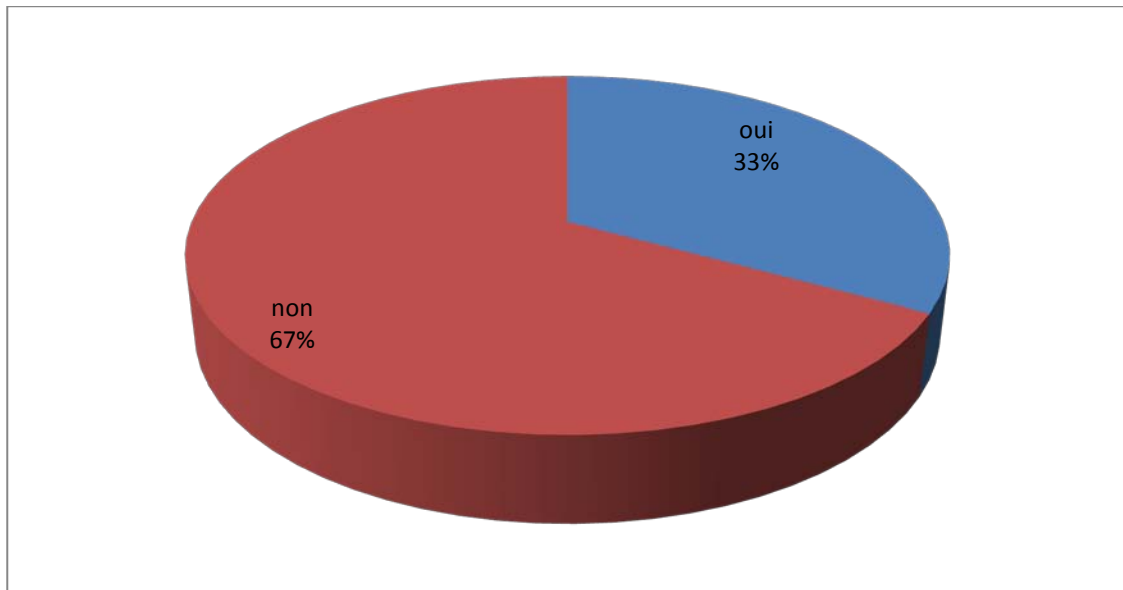


Figure 13 : Lavage des légumes et fruit à l'eau de javel

III. Connaissances sur la toxoplasmose

1. Pourcentage des femmes ayant des connaissances sur la Toxoplasmose

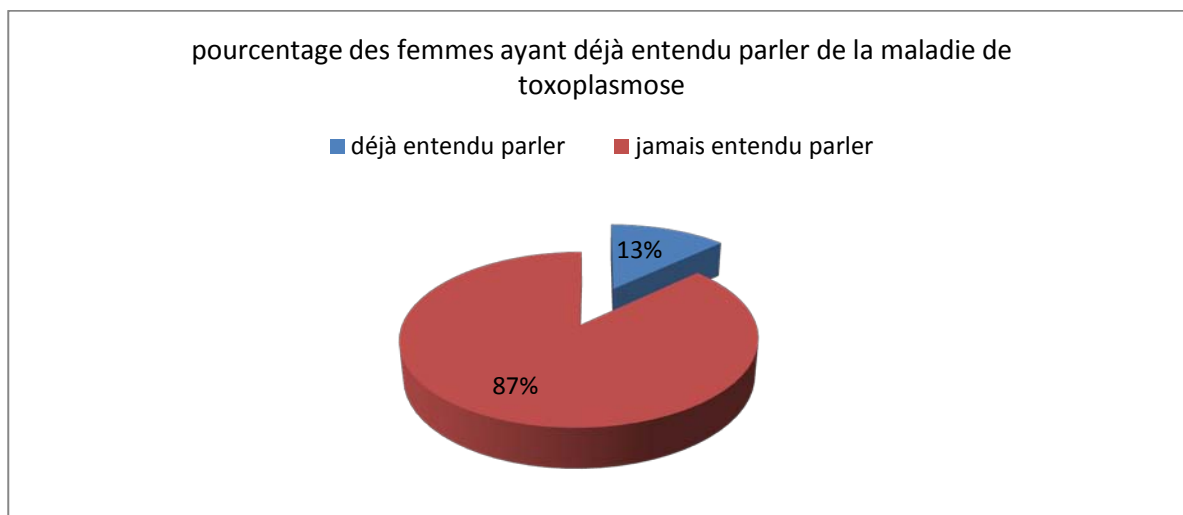


Figure 14 : Pourcentage des femmes ayant des connaissances sur la toxoplasmose

Tableau VI : Répartition des sérologies en fonction des connaissances des femmes sur la maladie

	Nbr	Séropositivité (lg G)	%	P
Oui	26	16	23	P = 0.21
Non	174	84	48	

2. Sources d'information

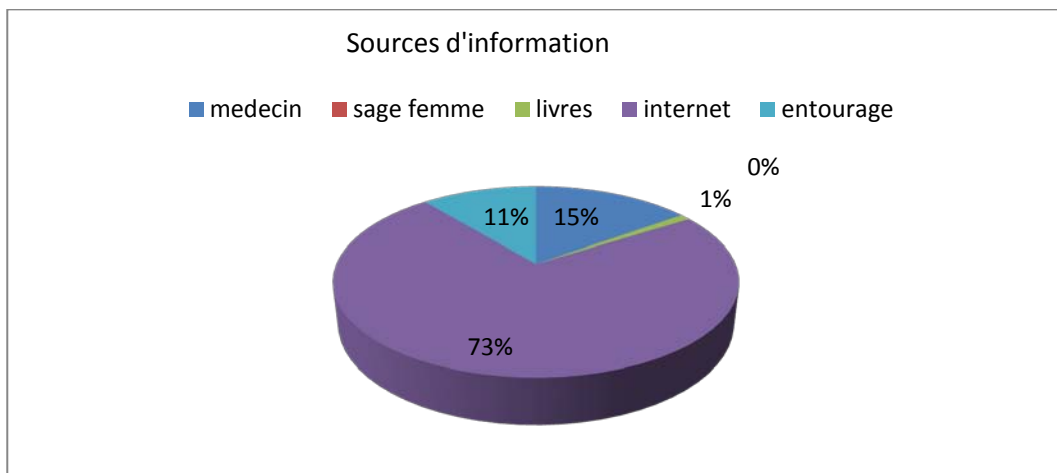


Figure 15 :sources d'information

3. Différentes connaissances sur la toxoplasmose :

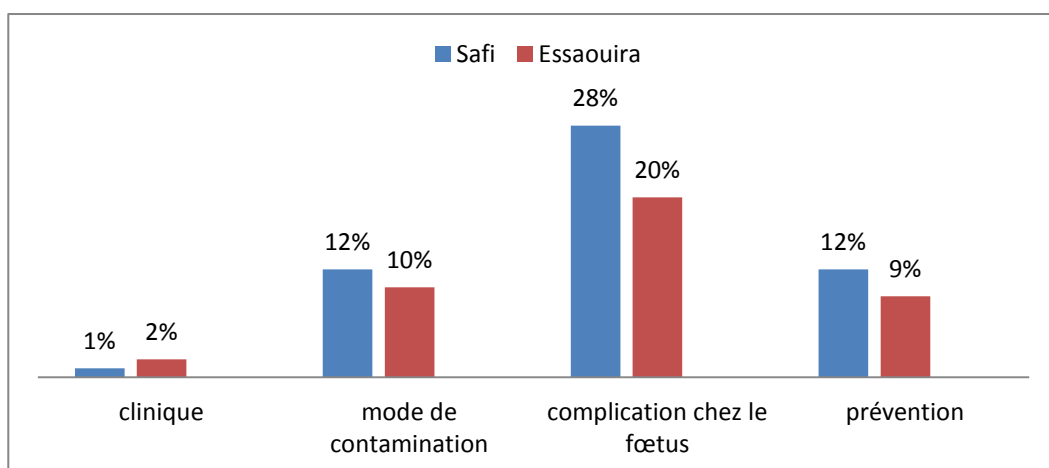


Figure 16: Répartition des femmes selon leurs connaissances sur la toxoplasmose

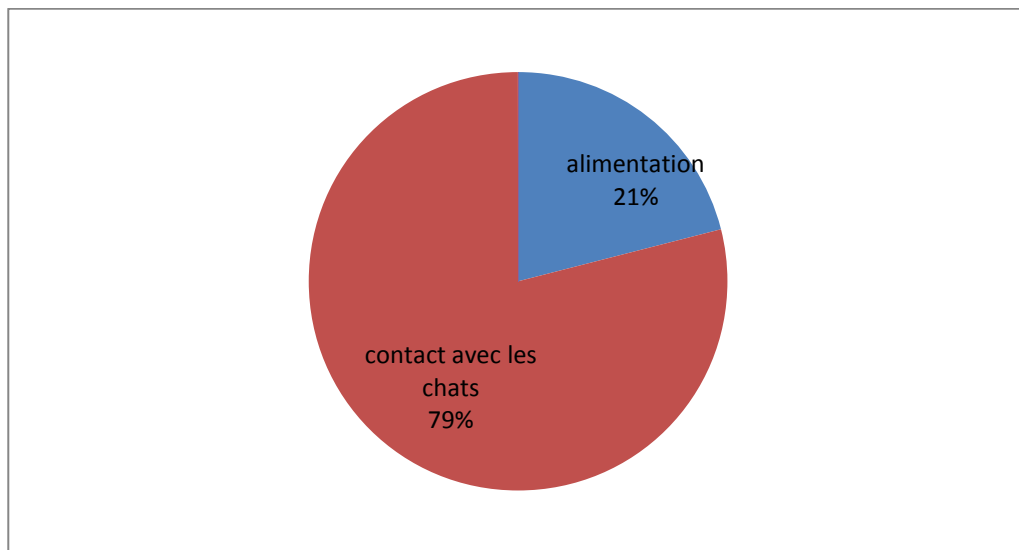


Figure 17 : FDR estimé le plus important pour la toxoplasmose selon les femmes

IV. Statuts immunitaires :

1. Prévalence des femmes enceintes n'ayant jamais réalisé une sérologie anti-toxoplasmique :

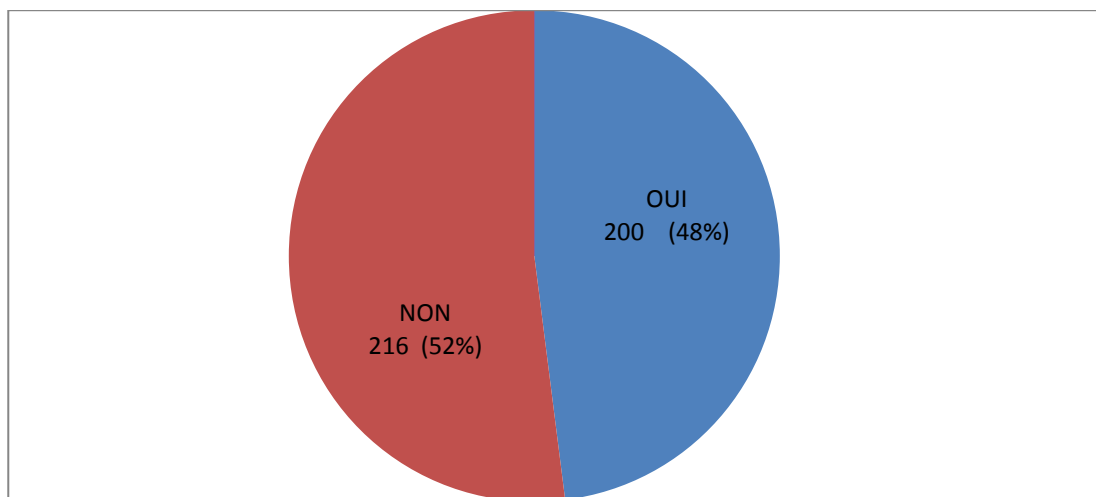


Figure 18 : Répartition des 416 candidates selon leur réalisation ou non d'une recherche des Anticorps anti-toxoplasmiques

2. Séroprévalence de la toxoplasmose :

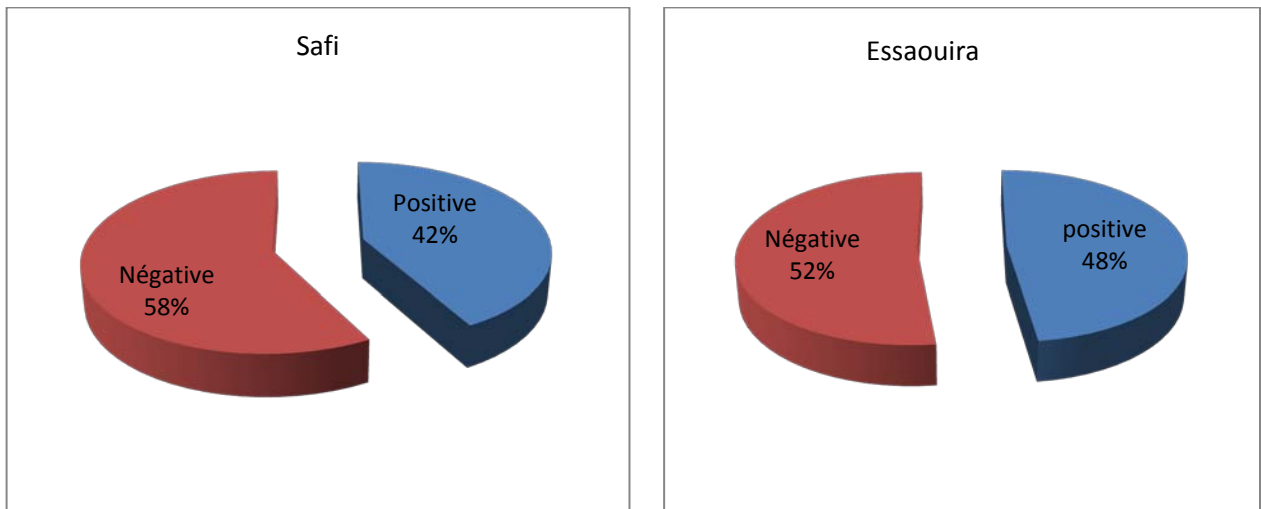


Figure 19 : Statut immunitaire des 200 parturientes retenues:

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

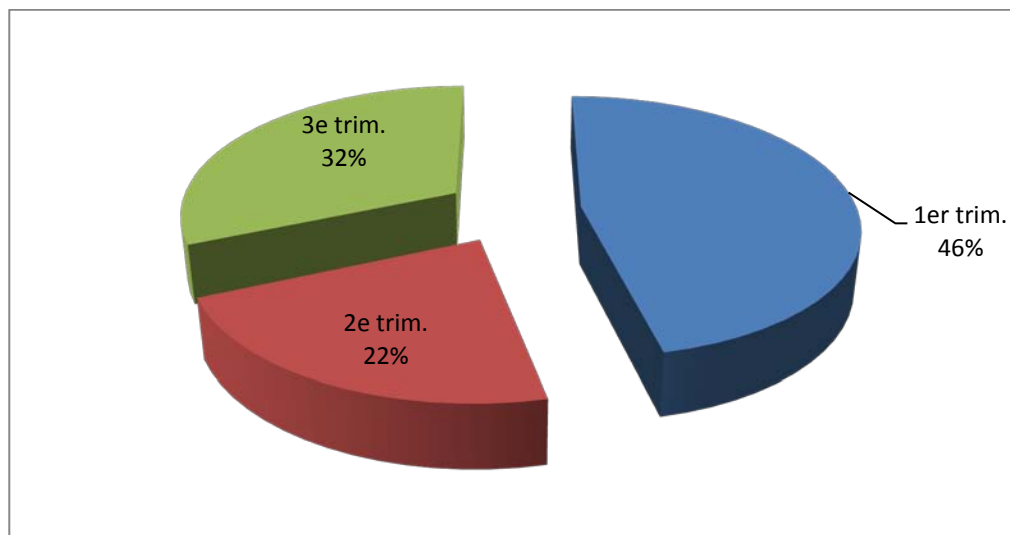


Figure 20 : Répartition des femmes ayant réalisé la sérologie selon âge gestationnel

4. Nombre total de sérologies (Ig G Anti-toxoplasmiques) réalisées :

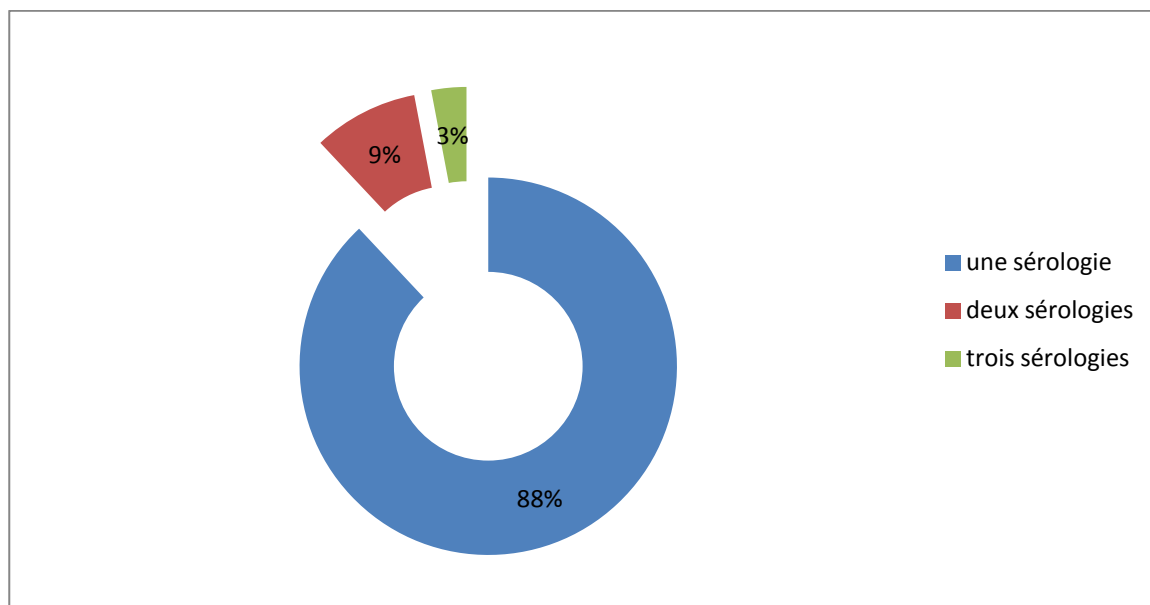


Figure 21 : Répartition des femmes en fonction du nombre de sérologies réalisées



DISCUSSION

I. Discussion des résultats

Selon la littérature, les mesures de la séroprévalence de *Toxoplasma gondii* 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 même 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 suggère une certaine prudence dans l'interprétation et la comparaison des résultats des sérologies entre les différentes études sur le plan national.

Les prévalences trouvées dans les villes d'Essaouira et de Safi sont respectivement 48 % et 42 % se rapprochant de celles colligées dans d'autres villes marocaines ; Rabat, Casablanca, Nador, Tétouan et Kenitra dont les taux sont respectivement 50,6 % ,52 % ,34,3 % ,42 % et 37,7 %.(3)

Les deux valeurs trouvées dans notre étude restent légèrement inférieures à celle trouvée par Mekouar en 1972 dans son étude sur la prévalence de la toxoplasmose au Maroc qui est de 51 %.(4)

Le taux moyen des femmes enceintes immunisées dans notre étude peut être expliqué par différents facteurs : les conditions géographiques et climatiques, niveau socioéconomique et éducatif.

Sur le plan international la prévalence moyenne trouvée dans la région Safi- Essaouira qui est de 45% reste proche des résultats observés dans d'autres pays (Egypte 45 %, Belgique 50 %, France 54 %, Suisse 46 %) et dans certaines villes à travers le monde (Mélbourg 45 %, Parme 49 % et Cotnou 54 %) (2). Ces données proviennent de diverses régions du globe ayant des conditions climatiques comparable à la région choisie dans la présente étude.

La comparaison des séroprévalences observées dans le monde suggère que l'on pourrait s'attendre à ce que la parasitose soit plus fréquente dans les régions tempérées ou chaudes et humides (France, Brésil, Cameroun) que dans les régions à climat plus froid et sec (Danemark, Norvège).

La région Safi-Essaouira se caractérise par un climat océanique tempéré facilitant le bon déroulement du cycle biologique de *Toxoplasma gondii* (sporulation rapide et complète).

Ceci rejoint l'étude d'El Moussaoui effectuée dans la ville côtière de Tétouan et qui a montré l'influence du climat océanique sur l'augmentation du nombre de cas de toxoplasmose (3). 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(5).

Bien que le climat joue un rôle primordial dans la détermination de la fréquence de la toxoplasmose, on remarque une différence entre les différentes villes appartenant à la même région climatique.

Il est donc clair que les facteurs climatiques ne suffisent pas pour expliquer la prévalence de cette parasitose au sein d'une population et donc d'autres facteurs interviennent dans la contamination et leur maîtrise contribue à prévenir la maladie en l'occurrence le niveau socioéconomique, socioculturel éducatif, origine géographique (rurale ou urbaine), habitudes alimentaires...

La séroprévalence augmente linéairement avec l'âge ; d'après notre étude, les femmes dont l'âge dépasse 30 ans sont plus immunisées contre la toxoplasmose (64,5%) contre uniquement 35,5% pour celles ne dépassant pas 30 ans.

L'analyse bivariée des facteurs de risque a mis en évidence une association statistiquement significative entre une sérologie positive et certains facteurs de risque ; notamment l'origine géographique, le niveau socio-économique, et certaines habitudes alimentaires. Ainsi dans notre étude 141 femmes étaient d'origine urbaine et 59 d'origine rurale. Parmi les 59 femmes

enceintes d'origine rurale, 76 % sont immunisées alors que seules 31 % des femmes d'origine urbaine le sont avec un $P < 0,0001$.

Le niveau d'étude joue également un rôle dans le statut immunitaire des femmes enceintes. En effet la différence était significative ($P < 0.0001$) allant de 35, 3% pour les femmes ayant un niveau universitaire au 78,5% pour les femmes analphabètes.

Concernant la relation entre certaines habitudes alimentaires des femmes enceintes et leurs statuts immunitaires, nous avons noté que ces facteurs sont très associés à la transmission du parasite. La consommation de l'eau mal traitée, des légumes et viandes mal cuits et du lait cru joue un rôle dans la transmission de la maladie.

La présence de chat dans le foyer et le contact avec le sol sont aussi deux facteurs associés à la propagation de la toxoplasmose. Cela rejoint l'étude Tunisienne faite par Najla Fakhfakh et al 2003(7). La consommation de viande mal cuite et la présence de chat dans le foyer apparaissent comme risques potentiels d'acquisition des anticorps anti-toxoplasme. Des résultats identiques étaient rapportés dans l'étude Algérienne faite par Chouchan et al 2005 (8), dans l'étude Tunisienne et dans d'autres études européennes notamment l'étude cas témoin AJC et al 2003. (9)(10)(12). En revanche l'étude Marocaine faite par El Mansouri en 2007 trouve que la consommation de viandes mal cuites et la présence de chat dans le foyer ne présentent pas un risque potentiel d'acquisition des anticorps anti Toxoplasme. Même résultat a été rapporté dans une étude Turque (12).

Concernant les mesures d'hygiène, parmi les 200 femmes enceintes incluses dans notre étude seules 66 (soit 33 %) lavent les fruits et les légumes à l'eau de javel et parmi ces 66 femmes seules 19 (28 %) sont immunisées. 77% des femmes ne vérifient pas la température du réfrigérateur dont seules 37% sont immunisées ce qui conclut que la vérification de la température de réfrigérateur ne diminue pas forcément l'incidence de transmission de la toxoplasmose.

Les facteurs pouvant entraîner une contamination par *Toxoplasma gondi* sont nombreux et varient d'une région à l'autre. Par ailleurs, il est possible que certains modes de contamination restent inconnus.

Trois études cas-témoins (Cook 2000, Baril 1999, Kapperud 1996) et trois études transversales (Buffolano 1996, Bobic 1996, Struchler 1987) ont été publiées sur le sujet. Leur objectif était de comparer les réponses en terme d'exposition à certains facteurs de risque de femmes enceintes ayant contracté une infection au cours de grossesses (pour les études cas-témoin) ou ayant une sérologie positive (pour les études transversales) avec des femmes témoins séronégatives.

Ces études ont été effectuées dans 7 pays européens dont la France.

A l'exclusion de la consommation de viande mal cuite identifiée par tous les auteurs comme un facteur de risque significatif, les conclusions sur les autres modes de contamination diffèrent selon les auteurs. Ainsi :

- la possession d'un chat n'était retenue que par 2 études (Baril 1999, Struchler 1987)
- le nettoyage de la litière, la mauvaise hygiène des instruments de la cuisine et la consommation de crudités et de légumes crus insuffisamment cuits ne sont retenus que par l'étude Norvégienne (Kapperud 1996).
- -Le fait de voyager en dehors d'Europe et de l'Amérique du nord et le contact avec le sol ne sont identifiés que par l'étude multicentrique conduite par Cook 2000.
- -Dans l'étude Yougoslave, le contact avec la terre n'était un facteur significatif que chez les moins de 20 ans (Boobik 1996)
- -Seule l'étude Française a retenu la mauvaise hygiène des mains comme facteur de risque (Baril 1999)
- l'étude Suisse est la seule à retenir comme facteur de risque avéré la profession dans le domaine agroalimentaire et le fait d'habiter en zone rurale (Struchler 1987).

Généralement la plus part des études sont effectuées dans des périodes courtes. Il est possible qu'elle n'ait pas identifié l'ensemble des facteurs de risques aux quelles les femmes enceintes peuvent être exposées au cours de l'année. Il est aussi possible que la prépondérance de la consommation de viande comme mode de consommation et le manque de puissance des

études aient masqué des modes de consommation moins importants mais jouent cependant un rôle dans la transmission de l'infection. De plus il est possible que dans les pays où des recommandations sont diffusées certains facteurs de risques existent mais soient contrôlés et n'apparaissent comme significatifs dans les études. Contrairement à notre étude où on trouve que la majorité des facteurs de risque étudiés paraissent significative et très associée à la transmission de *Toxoplasma gondii*. Il est possible aussi que dans notre pays le manque de connaissance sur cette parasitose reste le facteur le plus déterminant dans l'immunisation des Marocains. En effet, dans ce travail seules 26 femmes (13%) ont des connaissances sur la toxoplasmose. Parmi cette catégorie 63% leur source d'information est l'internet alors que seules 21% sont informées par le médecin traitant.

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 séronégatives. Ainsi, seules 12 % des femmes non immunisées ont réalisé d'autres sérologies de contrôle (soit 9 % ont réalisé deux sérologies et seules 3 % de ces femmes ont bénéficié au maximum de trois sérologies durant leurs 9 mois de grossesse) et aucune femme n'a effectué une sérologie pré-conceptionnelle.

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 prénatal, pré et postnatal 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.

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

prescrit 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.

II. Recommandations proposées :

D'après les résultats de ce travail et compte tenu de la gravité de cette maladie parasitaire chez le fœtus en cas de séroconversion pergravidique, nous proposons de:

- 1- Mettre en place un dispositif obligatoire selon un cadre juridique de dépistage et de surveillance sérologique des femmes enceintes séronégatives, dans un but préventif.
- 2- Généraliser au Maroc les sérologies de toxoplasmose en pré-nuptial, ou au moins en début de grossesse en vue de dépister les femmes non immunisées, de plus en plus nombreuses en milieu urbain,
- 3- Insister sur le respect des mesures prophylactiques hygiéno-diététiques qui sont importantes et doivent être maintenues chez la femme enceinte jusqu'à l'accouchement.
- 4- Exhorter tous les professionnels de santé et particulièrement les Gynécologues obstétriciens de multiplier leurs efforts en étroite collaboration avec les biologistes dans la sensibilisation et la surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives.

III. Rappels sur la toxoplasmose

1. Historique de la toxoplasmose : [52,53,54]

C'est en 1908 que NICOLLE et MANCEAUX découvrirent la toxoplasmose chez de nombreux mammifères sauvages entre autres chez un rongeur appelé : *Ctenodactylus gondii* à la suite d'une épidémie de laboratoire à l'institut Pasteur de Tunis. Ce protozoaire qu'ils nomment au début *leishmania gondi* est inoculé à ces rongeurs sauvages puis se multiplie dans les cellules lymphoïdes et tue son hôte en quelques jours. Il s'agit donc d'un parasite très virulent.

En 1909, sur des critères morphologiques, le parasite est renommé *toxoplasma gondii* à partir du mot grec « toxon » qui signifie croissant ou arc et « plasma » qui signifie forme.

Depuis 1909 et jusqu'à 1939, le parasite se révèle très répandu dans le monde animal (chiens, lièvres, lapins, rats sauvages et pigeons et nombreux autres oiseaux). Tous les animaux sauvages homéothermes sont infestés.

Le premier cas humain décrit en tant que tel est publié en 1939 par Wolf qui a isolé *Toxoplasma gondii* chez un nouveau-né décédé d'une encéphalomyélite aiguë. Des cas pathologiques antérieurs se sont révélés a posteriori être des toxoplasmoses ; l'observation la plus ancienne est celle de l'ophtalmologiste tchécoslovaque Janku qui en 1923 sur des coupes histologiques de rétine provenant d'un nouveau-né présentant une hydrocéphalie et une rétinite avait mis en évidence des organismes kystiques dont la description correspond à des kystes toxoplasmiques. Le premier cas rapporté chez un adulte par Pinkerton et Weinman en 1940 concernait un adolescent mort dans un tableau de maladie généralisée avec d'importantes adénopathies et à l'autopsie des plages de nécrose dans plusieurs organes.

C'est en 1948 que Sabain et Feldman mettent au point le « dye test » qui est encore aujourd'hui la méthode de référence de titrage des immunoglobulines G anti-toxoplasmiques.

Il faudra attendre 1968 pour la recherche des IgM en immunofluorescence indirecte « IFI » ; connue sous le nom de test de Remington.

Entre temps, Hogan aura en 1951 avancé l'hypothèse de l'origine congénitale des toxoplasmes oculaires qui sera confirmée par Feldman en 1952 .les formes aiguës bénignes avec polyadénopathies sont reconnues par Siim en 1952.

Les premières hypothèses concernant la contamination humaine sont avancées par Weinman et Chandler en 1954, qui incriminent la consommation de viande insuffisamment cuite. Cette suggestion est confirmée par les travaux de Desmots en 1965 qui observe chez des enfants hospitalisés pour tuberculose des séroconversions toxoplasmiques après consommation de viande saignante. Mais cette explication ne rendait pas compte à elle seule de toutes les prévalences identiques de la maladie chez des végétariens et des non végétariens . Un début d'explication fut 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 ; permettant de classer le toxoplasme parmi les coccidies ; celui-ci évolue chez deux hôtes vertébrés (hétéroxène) .

Frenkel en 1970 et Miller en 1972 confirmèrent définitivement le chat comme hôte définitif. Des travaux concomitants (Jewel ; Werner et Janitschke en 1972) mettent en évidence le rôle possible d'autres félidés. Aucune autre famille animale n'a été ; à ce jour ,identifiée comme hôte définitif possible.

2. Epidémiologie de la toxoplasmose: [4]

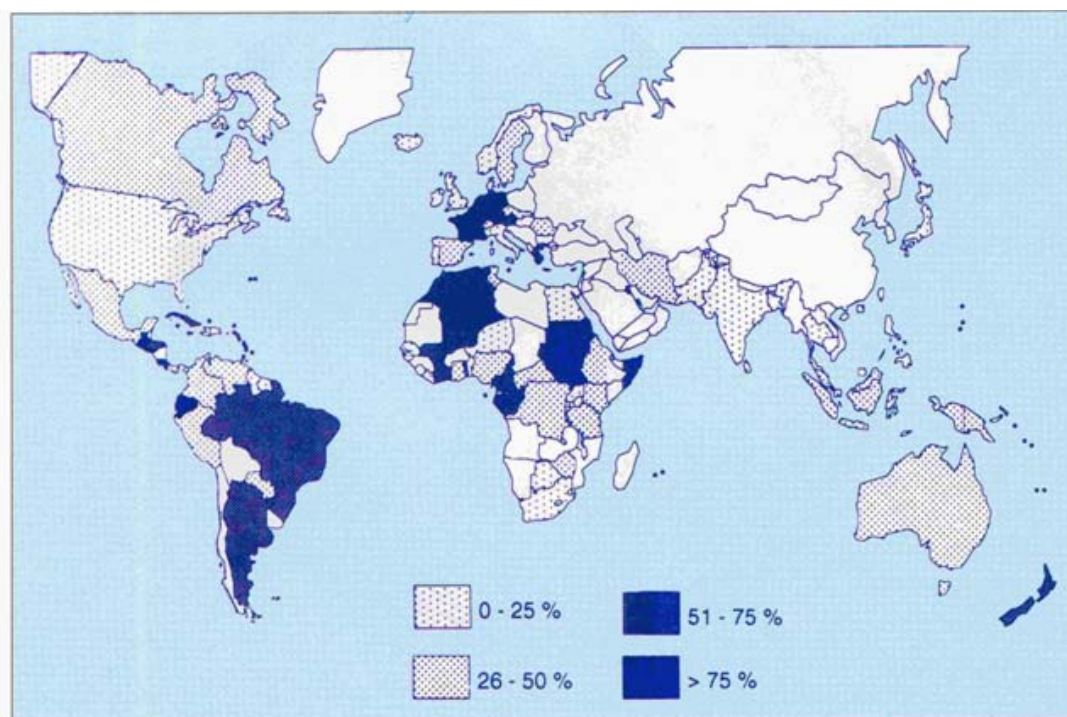
2-1 Répartition géographique

La toxoplasmose est cosmopolite, sa prévalence augmente avec l'âge et varie en fonction de l'environnement et des habitudes alimentaires.

Dans les pays développés, la contamination est essentiellement liée à la consommation de viande infectée. La prévalence est faible, en général inférieure à 25%, dans les pays où la viande est consommée bien cuite (Royaume-Uni, Scandinavie, Amérique du Nord). En France et en Allemagne, en raison des habitudes de consommation de viandes saignantes ou fumée les chiffres sont plus élevés, de l'ordre de 40 à 60%. Cependant, la prévalence diminue régulièrement depuis les années 60 en raison de l'élévation du niveau général d'hygiène et des nouvelles habitudes alimentaires (congélation des aliments). Les dernières données françaises (2010) font état d'une séroprévalence de 36.7% chez les femmes enceintes. 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.

En Asie du Sud-Est et au Japon la prévalence est très faible, inférieure à 10%, de l'ordre de 20 à 30% dans le sous-continent indien et au Proche Orient.

Dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique la contamination est plutôt liée à l'absorption d'oocystes issus de chats domestiques et de félinés sauvages. La prévalence est faible dans les zones où le climat est chaud et sec, peu favorable à la survie des oocystes sur le sol, elle est élevée, jusqu'à 80% parfois, dans les régions humides.



Répartition mondiale de la prévalence de l'immunité toxoplasmique d'après J. Dupouy-Carmet et coll. Médecine et Maladies Infectieuses, 1993 ; 23: 139-147.

F. Pevron / M. Wallon

Figure 22: Répartition mondiale de la prévalence toxoplasmique 1993

2-2 Etude du parasite

a. Taxonomie et morphologie

a-1 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.

a-2 Classe Sporozoa 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.

a-3 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.

a-4 Ordre Eucoccidiorida Léger et Dubosc, 1910

Mérogonie, gamogonie et sporogonie sont présentes.

a-5 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.

a-6 Famille Sarcocystidae Poche, 1913

Le cycle est hétéroxène. La plupart des espèces produisent des ookystes 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.

a-7 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.

a-8 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*. Au cours de son cycle biologique, *T. gondii* se présente sous trois formes évolutives distinctes :

a-9 Le tachyzoïte (ou trophozoïte ou forme végétative)

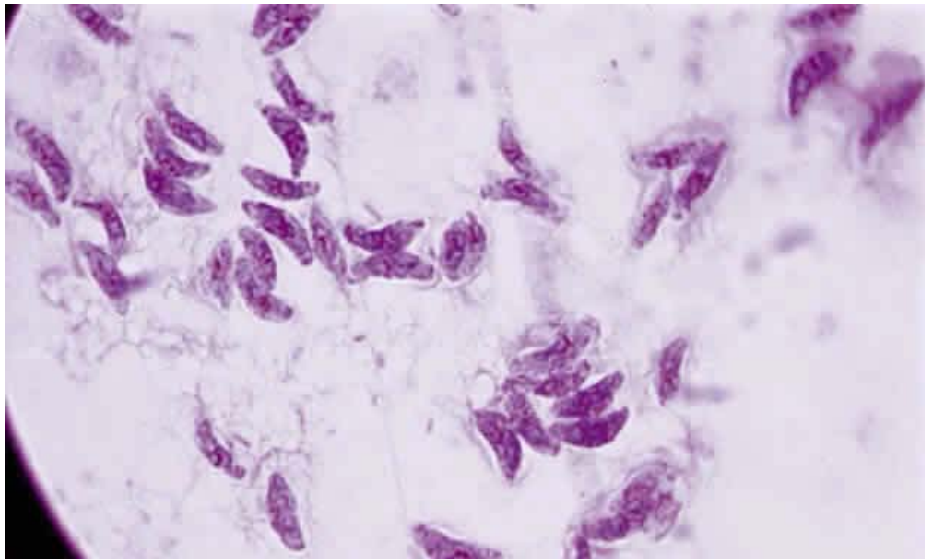


Figure 23 : Tachyzoïte au microscope électronique

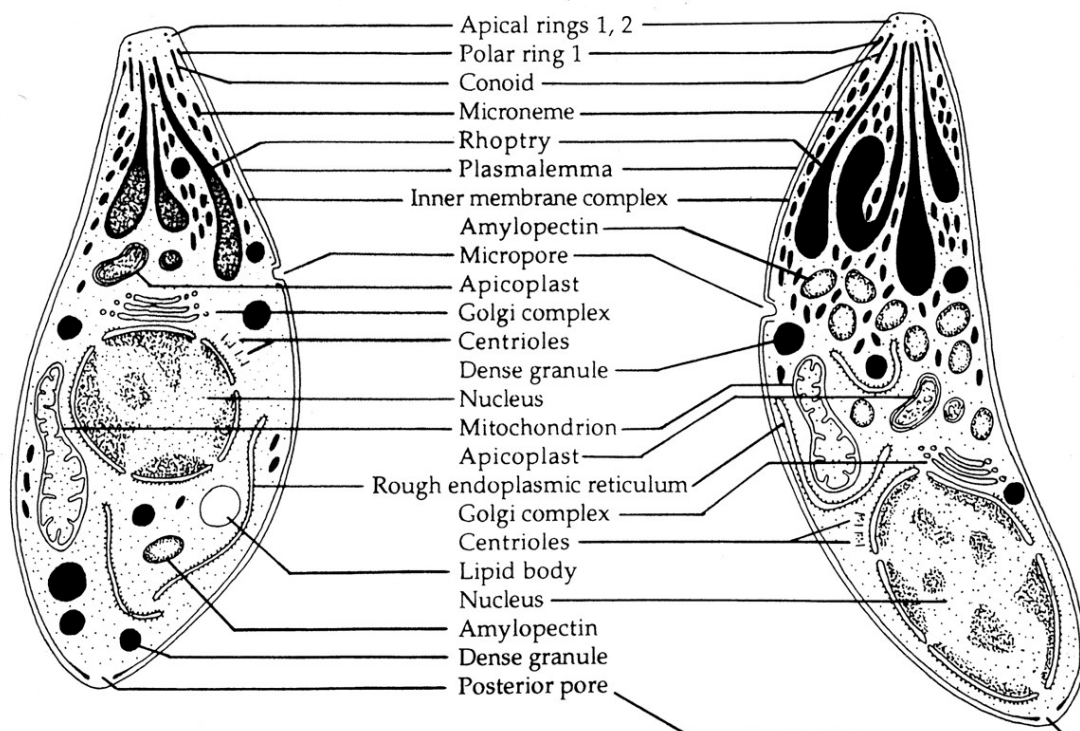


Figure 24 : Schéma d'un tachyzoïte (à gauche) et d'un bradyzoïte (à droite) observés au microscope électronique.

En forme d'arc, il mesure de 6 à 8 μm de long sur 3 à 4 μm de large. L'extrémité postérieure, près de laquelle se trouve le noyau, est arrondie ; l'extrémité antérieure où est situé le complexe apical (appareil de pénétration) est effilée. Le tachyzoïte peut parasiter n'importe quel type de cellule mais essentiellement les macrophages de tous les animaux à sang chaud. C'est la forme parasitaire que l'on trouve au stade aigu de l'infection chez l'hôte intermédiaire.

Le tachyzoïte est rapidement détruit par l'acide chlorhydrique gastrique et son ingestion ne peut donc pas entraîner la contamination.

a-10 Le bradyzoïte

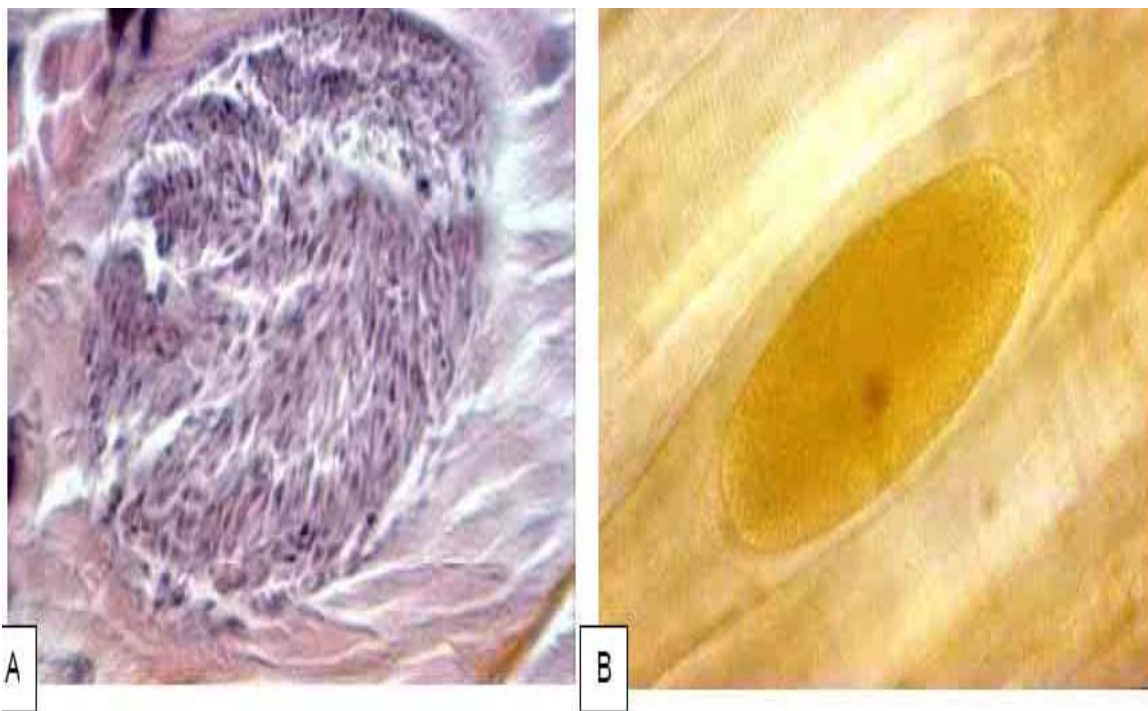


Figure 25 : Image au microscope optique de kyste toxoplasmique dans la viande en coupe anatomo-pathologique à l'hématoxyline éosine safran (A) et en examen direct (B).

Les bradyzoïtes se trouvent à l'intérieur des kystes présents au stade chronique de l'infection chez l'hôte intermédiaire. Morphologiquement très proches des tachyzoïtes, ils s'en distinguent par un métabolisme ralenti. Les kystes mesurent de 50 à 200 μm et se localisent surtout dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires, les cellules rétinienne.

a-11 Le sporozoïte

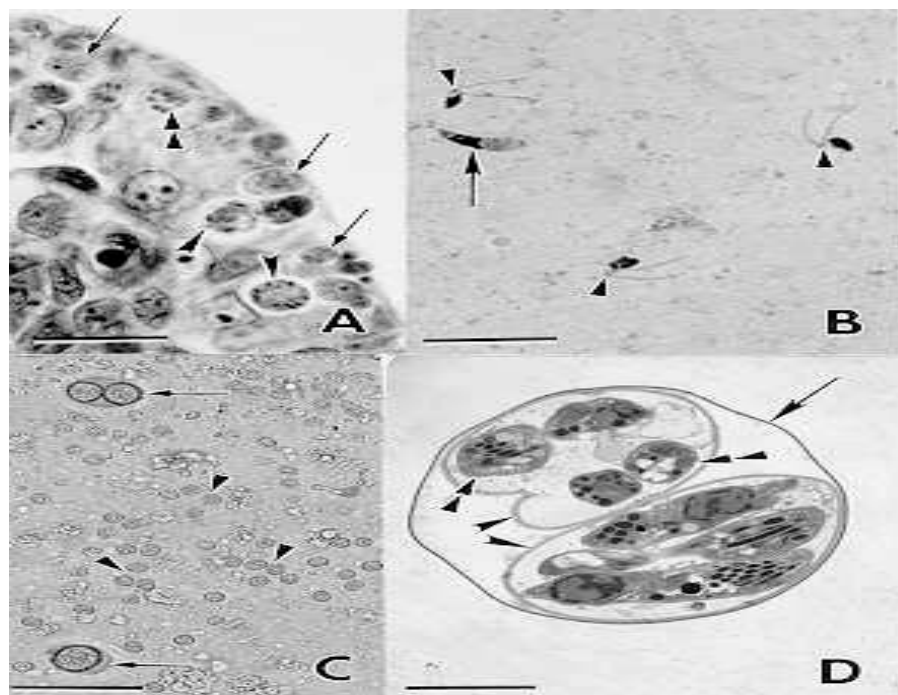


Figure 26 : Les structures sexuelles de *Toxoplasma gondii*

- A.** schizontes (pointes de flèches doubles), gamontes femelles (flèches), et gamontes mâles (pointes de flèche) dans la section des cellules épithéliales superficielles de l'intestin grêle d'un chat. Hématoxyline et à l'éosine. Bar = 15 μ m.
- B.** Trois gamètes mâles chacun avec deux flagelles (pointes de flèches) par rapport à un mérozoïte (flèche). Impression de l'épithélium intestinal d'un chat. Giemsa. Bar = 10 μ m.
- C.** ovocytes non sporulés (pointes de flèche) dans les selles d'un chat. Note 2 oocystes de coccidies autre félin, (les flèches) de *Isospora*. *Isospora felis* sporule plus vite que *T gondii*. Les oocystes sur le dessus de l'image contient déjà 2 sporocystes alors que tous les oocystes *T gondii* sont non sporulés. Sans tache. Bar – 65 μ m.
- Micrographie électronique D.** Transmission des oocystes sporulés. Remarque mince paroi des oocystes (flèche), 2 sporocystes (pointes de flèches) et 4 sporozoïtes (pointes de flèche double) en sporocystes. Bar – 2,25 μ m. (Avec l'aimable autorisation du Dr DS Lindsay, Université Auburn, Auburn, AL.)

Les sporozoïtes se trouvent à l'intérieur des oocystes issus de la reproduction sexuée dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif. Ils sont morphologiquement très proches des deux formes parasitaires précédentes.

Les oocystes mesurent en moyenne 14 μm sur 9 μm et renferment à maturité deux sporocystes contenant chacun quatre sporozoïtes. Ils peuvent survivre plus de un an dans un sol humide.

b. Cycles évolutifs du parasite

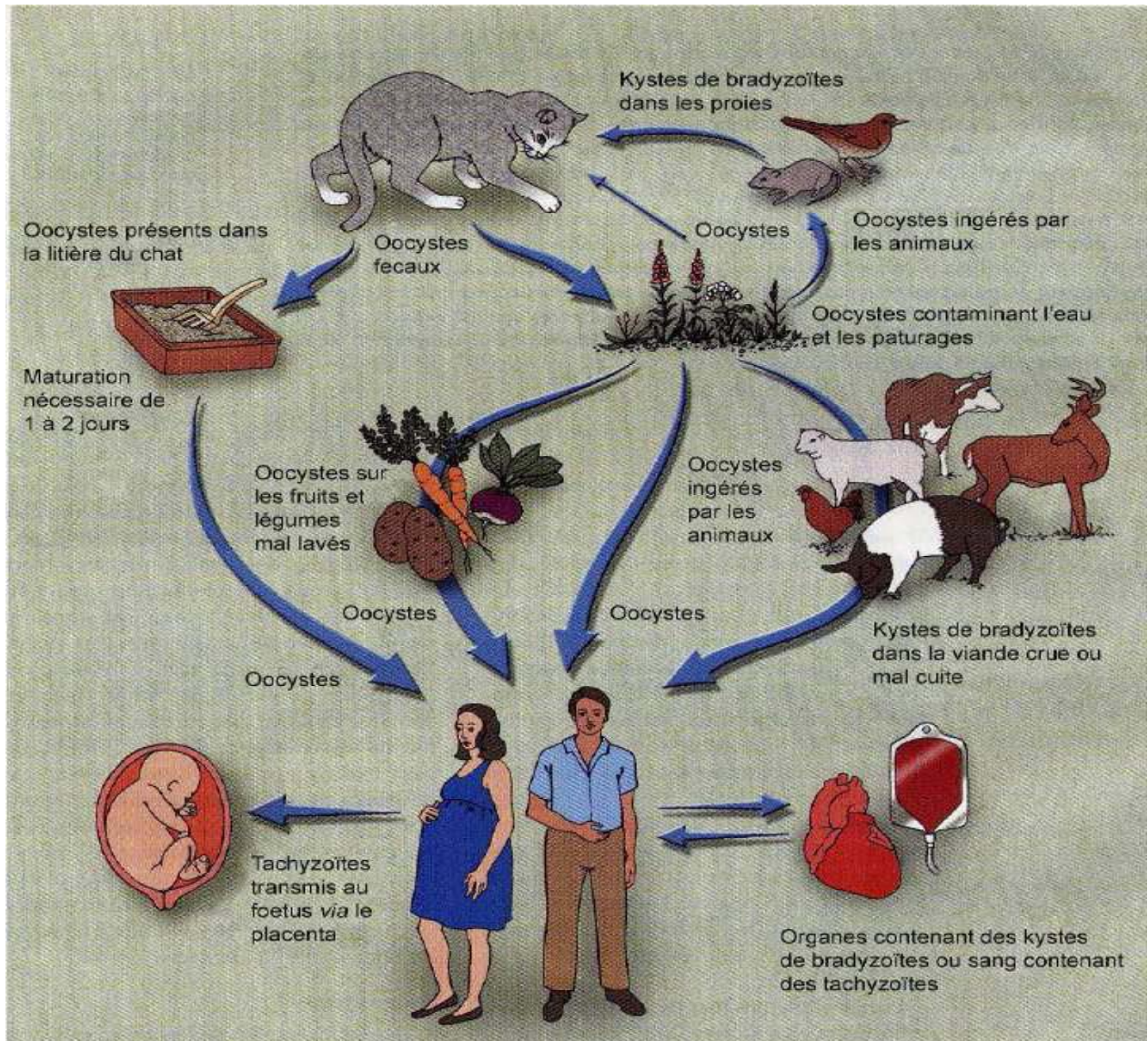


Figure 27 : Cycle évolutif du parasite

Un autre point intéressant à aborder est la pathogénicité chez l'hôte définitif, car, seulement 20% des chats ingérant des ookystes en ré-excrèteront dans leurs fèces [7]. Les ookystes sont moins infestants chez l'hôte définitif que chez l'hôte intermédiaire puisque dix ookystes de la souche VEG (type III) ne suffisent pas à infester un chat alors qu'un seul ookyste suffit à infester des souris [8]. Quant à l'excrétion, la multiplication intense des toxoplasmes dans l'intestin des félidés explique qu'elle soit de l'ordre de plusieurs millions d'ookystes. En ce qui concerne le détail du cycle, les modalités les plus étudiées sont celles induites par l'ingestion de bradyzoïtes ou de kyste tissulaire. La paroi des kystes toxoplasmiques est digérée par des enzymes protéolytiques dans l'estomac et dans l'intestin grêle, libérant des bradyzoïtes qui pénètrent dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle. Cela conduit à la formation des types A à E, puis à un cycle sexuel produisant des ookystes.

Lors de l'ingestion de tachyzoïtes ou d'ookystes, la théorie communément admise est que l'ingestion d'ookystes provoque une infestation des tissus de l'hôte définitif puis une production extra-intestinale de bradyzoïte qui retourne vers l'intestin, donnant ainsi naissance à un cycle identique à celui provoqué par l'ingestion de bradyzoïtes [9]. Mais comme nous l'avons vu plus tôt, la rupture des kystes tissulaires est rare, ce qui explique le faible taux d'hôte définitif excréteur de ookystes.

- Cycle parasitaire incomplet chez l'hôte intermédiaire suite à l'ingestion d'ookystes :

La problématique n'est plus la même, car l'infestation de l'hôte intermédiaire peut être symptomatique. En effet, une souris infestée peut mourir d'entérite [61]. Speer et Dubey [62] ont étudié l'infestation toxoplasmique chez la souris au microscope électronique à transmission. Après l'ingestion d'ookystes, des sporozoïtes vont dans les entérocytes (en 30 minutes post ingestion), puis forment une vacuole parasitophore (2 heures). Les sporozoïtes envahissent ensuite la lamina propria (6 heures) et infestent tous les types cellulaires à l'exception notable des hématies.

Les sporozoïtes se développent dans la lamina propria mais pas dans les entérocytes infestés précédemment. La plupart des sporozoïtes se transforment en tachyzoïtes dans la lamina propria en 12 à 18 h, puis ces tachyzoïtes infestent les entérocytes en 48 à 72 h. La parasitémie est détectée dès 4 heures, mais est toujours présente à partir de 48 h. Il faut 3 jours pour que les organes extra-intestinaux soient atteints (6 jours pour le cerveau) et 7 jours pour que des bradyzoïtes soient formés.

La cause de la mort peut varier selon plusieurs facteurs tels que la dose ingérée ou la souche parasitaire. Ainsi, une souris qui a ingéré des ookystes va mourir d'entérite pendant la première semaine, de pneumonie pendant la deuxième semaine, de pneumonie et d'encéphalite lors de la troisième semaine, et principalement d'encéphalite la quatrième semaine.

- Cycle parasitaire incomplet chez l'hôte intermédiaire suite à l'ingestion de bradyzoïtes

L'ingestion de bradyzoïtes est moins infestante et moins pathogène que celle d'ookystes et ce, quel que soit la dose [63]. Aucune infestation n'a été notée avec moins de 1000 bradyzoïtes ; cela est certainement dû à une digestion d'une partie des bradyzoïtes dans la lumière du tube digestif. Les bradyzoïtes se transforment ensuite en tachyzoïte dans la lamina propria de l'intestin grêle (18 heures) et ce sont les tachyzoïtes qui migrent dans les organes extra-intestinaux (4 jours). Il se forme ensuite des bradyzoïtes et des kystes parasitaires dans les différents tissus (6 jours). Aucune parasitémie n'est détectée avant 24 heures.

- Formation et persistance des kystes toxoplasmiques chez l'animal

Les kystes tissulaires prédominent lors d'infestation chronique, nonobstant une production précoce. En effet, des kystes sont formés chez la souris dès 2-3 jours après une inoculation parentérale [64]. Cependant, il faut remarquer que cette durée varie selon le stade que l'on inocule, puisqu'elle est de 5-6 jours après l'ingestion de bradyzoïtes [63] et de 6-7 jours après l'ingestion d'ookystes [65]. Les jeunes kystes sont plus sensibles à la digestion gastrique [63].

2-3 Modes de transmission du parasite

a. Transmission verticale

La transmission de *Toxoplasma gondii* est longtemps demeurée mystérieuse. Très tôt l'infestation parasitaire a été décrite chez l'enfant humain (Wolf et coll.,1939), puis chez d'autres espèces telles que les caprins, ovins ou rongeurs. L'infestation congénitale a même pu être répétée chez certaines souches de souris, produisant une descendance infestée sur plus de 10 générations, les dernières générations ayant même la particularité d'être immunotolérantes, ne produisant même plus d'anticorps alors qu'il est possible d'en extraire des toxoplasmes viables [63] [66].

b. Transmissions horizontales

b-1 Carnivorisme

Le carnivorisme est une des principales voies de transmission. En effet, la voie congénitale ne permet pas d'expliquer la large diffusion de la maladie. Pendant longtemps, la transmission par un arthropode a été supposée et dès 1954, Weinmar et Chandler suggère une transmission par la viande trop peu cuite. Cette idée a été démontrée expérimentalement par l'infestation lors d'ingestion de bradyzoïtes [63].

b-2 Féco-orale

Mais les voies congénitale et du carnivorisme ne peuvent expliquer toutes les infestations, notamment celles des herbivores.

Dès 1965, l'infestation par *Toxoplasma gondii* à travers les fèces de chat est découverte. Jusqu'en 1969, *Toxocara cati* était suspecté d'avoir un rôle dans la transmission du toxoplasme. Finalement, la découverte de la phase sexuée du cycle place les ookystes des fèces des hôtes définitifs (et particulièrement du chat) comme un acteur majeur de la transmission de *Toxoplasma gondii* [67].

Seuls les félinés peuvent excréter des ookystes [68] et des études épidémiologiques ont démontré la quasi absence de toxoplasmes dans les îles sans chat[69].

Ainsi, les modes de transmission de *Toxoplasma gondii* sont multiples, mais le carnivorerisme semble être la voie principale pour les félinés et la transmission féco-orale celle des hôtes intermédiaires.

3. Pathogénie :

3-1 Facteurs de pathogénicité

a. Souche infestante

La virulence de la souche infestante a été très étudiée chez la souris. Le phénotype « virulence pour la souris » a été relié pour 50% à des gènes du chromosome VII et pour 10% à des gènes du chromosome V [185]. Considérant qu'une souche est jugée comme virulente lorsque la DL100 est de 1 tachyzoïte inoculé en intrapéritonéal et comme non virulente lorsque la DL100 est supérieure à 103 tachyzoïtes inoculés en intrapéritonéal, les souches de type I sont virulentes, celles de type II ne sont pas virulentes et celles de type III sont intermédiaires [72, 73]. Cependant, les données ne sont pas transposables dans d'autres espèces telles qu'elles.

Les isolats *in vivo* ont montré que la souche I est majoritaire chez des poulets au Brésil [74], la souche III est majoritaire chez des poulets en Egypte [75] et la souche II est majoritaire chez les moutons [70] et les porcs [71].

Il y a donc une diversité de virulence des souches tant en fonction de l'espèce hôte qu'en fonction de la zone géographique.

b. Stade infestant

Comme nous avons pu le voir précédemment, les tachyzoïtes ne sont pratiquement pas infestants par voie orale, car ils sont sensibles aux enzymes digestives. Par voie orale, les

ookystes sont plus pathogènes pour les hôtes intermédiaires [104], alors que les kystes sont plus pathogènes chez les hôtes définitifs [109].

c. Voie de contamination

L'importance de la souche de contamination est mineure car la contamination se fait très majoritairement par voie orale. Cependant, il a été montré que la mortalité chez des souris est plus rapide lors d'infestation d'ookystes par voie orale que voie intrapéritonéale.

3-2 Facteurs de sensibilité

a. Génétique

Le développement d'encéphalite toxoplasmique chez la souris est régulé génétiquement au niveau de la région D du complexe majeur d'histocompatibilité [25], mais pas au niveau du gène codant pour le TNF- α comme cela avait pu être supposé [26].

Néanmoins les gènes en cause dans la résistance à la toxoplasmose (gène du CMH) ou même suspectés (gène codant pour le TNF- α) sont très largement impliqués dans la réponse immune, ce qui nous conduit naturellement à nous intéresser à une régulation immunitaire.

b. Immunitaire

Pour appréhender l'immunité en tant que facteur de sensibilité, il faut d'abord comprendre le déroulement de la réponse immunitaire à l'infestation toxoplasmique.

Les premières cellules à réagir sont les macrophages et les cellules dendritiques qui libèrent du TNF- α et de l'IL-12. Ce dernier agit sur les cellules NK en favorisant la production d'IFN- γ [77]. IL-12 et TNF- α ont une action sur les macrophages en favorisant la production de monoxyde d'azote. Ainsi on peut voir que la réponse immunitaire non spécifique est précoce, ce qui va permettre de limiter la multiplication des toxoplasmes [78].

La réponse spécifique passe surtout par les LT CD8+, sécréteurs d'IFN- γ et cytolytiques, mais aussi par les LT CD4+ Th1, producteurs de TNF- α et donc recruteurs de LT CD8+.

La réponse immunitaire humorale joue un rôle modéré. Les IgM ont un rôle en phase aiguë car, en se liant aux tachyzoïtes, ils préviennent l'infestation cellulaire [79]. Les IgG, produit plus tardivement mais pendant plus longtemps que les IgM, permettent de neutraliser et de lyser les toxoplasmes. En effet, la lyse des tachyzoïtes a été réussie *in vitro* par mise en contact de ces derniers avec du sérum immun, un facteur d'activation (un activateur du complément par la voie classique C1-C9), du magnésium et du calcium [80]. Cependant ces anticorps ne peuvent avoir une action que sur les tachyzoïtes libres circulant, ce qui confère à l'immunité humorale un rôle limité. Les anticorps permettent évidemment de diagnostiquer indirectement la maladie.

En cas de gestation, la réponse immunologique favorisée est de type Th2, ainsi la production d'IFN- γ , d'IL-2 et de TNF- α est diminuée chez la mère, ce qui favorise son infestation toxoplasmique. De plus, l'importance de la réponse Th1 lors de l'infestation toxoplasmique qui s'oppose à la réponse Th2 liée à la gestation explique les avortements. La production d'IL-4 favorise le passage transplacentaire du parasite alors que la production de cellules NK favorise la protection fœtale [81]. Tout cela est d'autant plus important que, comme le système immunitaire fœtal est immature et comme sa réponse immunitaire est orientée vers un profil Th2, le fœtus est très sensible à l'infestation toxoplasmique.

IV. ASPECTS CLINIQUES DE LA TOXOPLASMOSE :

L'expression et la gravité de la toxoplasmose varient selon le mode d'acquisition (congénitale ou acquise plus tard dans la vie) et selon le statut immunitaire du patient. On distingue ainsi 3 grandes situations.

- la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent.
- la toxoplasmose des immunodéprimés soit acquise soit réactivation d'une infection latente.
- la toxoplasmose congénitale acquise in utero.

1. Toxoplasmose acquise chez le sujet immunocompétent

- ❖ Formes inapparentes : C'est le cas le plus fréquent (80% des cas), une sérologie positive témoigne d'une infection ancienne découverte à l'occasion d'examens biologiques systématiques, prénuptiaux ou lors d'une grossesse.
- ❖ La toxoplasmose aigue bénigne : concerne 15 à 20% des toxoplasmoses acquises. Elle se manifeste par la triade adénopathies, fièvre et asthénie. Les adénopathies constituent le symptôme le plus constant (90% des cas). Elles sont non inflammatoires, non douloureuses et de localisation principalement cervicale, éventuellement axillaire et /ou inguinale. Elles peuvent être discrètes et passer inaperçues. Leur persistance dure plusieurs mois, voire un an. La fièvre est modérée, inconstante (moins de 50% des cas), réalisant une fébricule quotidienne qui peut durer plusieurs semaines. L'asthénie, souvent profonde quand elle existe, va persister plusieurs semaines après la disparition des adénopathies. Peuvent être associés un exanthème fugace, des myalgies, le tout guérissant spontanément, sans complications et le plus souvent sans traitement.

Des cas de toxoplasmose aigue s'accompagnant, en dehors de tout déficit de l'immunité, de manifestations importantes : éruptions maculo-papuleuses diffuses au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, et de véritables pneumopathies associant toux et dyspnée ainsi que des lésions oculaires.

2. Toxoplasmose acquise chez l'immunodéprimé

Chez les immunodéprimés (individus sous traitement immunosuppresseur, transplantés, greffés, sidéens...), la primo-infection ou la réactivation d'une toxoplasmose latente antérieurement acquise est le plus souvent une cause importante de décès. La mortalité avoisine les 100% si l'infection n'est pas traitée, particulièrement pour les personnes infectées par le virus d'immunodéficience acquise (VIH) (Liesenfeld, Wong et al. 1999; Montoya, Kovacs et al. 2005) [82].

Il peut s'agir d'une primo infection toxoplasmique, ou de la réactivation d'une toxoplasmose ancienne ce qui est le cas le plus fréquent. La situation doit être envisagée de façon différente selon l'origine du déficit immunitaire.

S'il s'agit d'un déficit immunitaire acquis viral (VIH) médicamenteux (polychimiothérapie, corticoïdes) ou lié à une hémopathie maligne, en particulier la maladie d'Hodchkin, le risque de voir se développer une toxoplasmose grave est le plus important pour les patients ayant un antécédent de toxoplasmose . A la faveur de l'immunosuppression, les bradyzoïtes contenus dans les kystes vont reprendre une multiplication active sur place et essaimer par voie hématogène .Si le patient n'avait pas d'antécédents de toxoplasmose, il fera une forme d'emblée grave en cas de contamination par le parasite. C'est le déficit de l'immunité cellulaire qui détermine la reprise évolutive de la toxoplasmose. Chez les sidéens ,la quasi-totalité des toxoplasmoses surviennent quand les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 100/mm³.

Si le déficit immunitaire est dû au traitement immunosuppresseur ou anti rejet dans les suites d'une greffe, deux situations sont à considérer :

- Dans les greffes de moelle, l'intensité et la durée de l'immunodépression provoquée par le traitement favorisent la réactivation des toxoplasmoses anciennes. Avoir une sérologie toxoplasmique positive en pré-greffée expose donc au risque de toxoplasmose grave, en particulier en cas de donneurs négatifs.

- En cas de greffe viscérale (cœur, poumon, rein, foie), il faut pour apprécier les risques, connaître les sérologies du donneur et du receveur en pré-greffe. Si les deux sont négatifs, les risques de transmission de toxoplasmose par le greffon sont nuls, et la possibilité de survenue de toxoplasmose très improbable sauf exceptionnelle transmission transfusionnelle ou primo-infection concomitante de la greffe.

Si la sérologie du receveur est positive en pré-greffe, quelle que soit celle du donneur, il n'y a pas de risques. En effet l'avènement de la ciclosporine, par la nature même de l'immunodépression qu'elle provoque, a considérablement réduit l'incidence des infections opportunistes graves. On note dans des cas une réactivation sérologique, parfois importante, mais sans traduction clinique. Le dernier cas, où en pré greffe, la sérologie du receveur est négative et celle du donneur positive, est le plus défavorable. Le greffon peut en effet contenir des kystes de toxoplasme qui vont répondre une multiplication active chez un receveur dénué d'immunité toxoplasmique.

C'est pour les greffes cardiaques que le risque est le plus important, justifiant la prophylaxie par une association pyrimétamine-sumfamide.

Cliniquement, la toxoplasmose peut se présenter sous forme disséminée ou localisée :

- la toxoplasmose disséminée : c'est une maladie infectieuse sévère. La fièvre est constante, modérée et isolée au début. Secondairement apparaîtront, des atteintes multi viscérales pulmonaire (pneumopathie interstitielle qui ressemble à la pneumocystose) [83,84,85], cardiaque, hépatique, médullaire, osseuse, cérébrale ...sans traitement, le décès est l'issue obligée. Cette forme disséminée est surtout décrite chez les greffés cardiaques. Elle est toutefois possible chez les patients infectés par le VIH ou au cours des hémopathies malignes.[86,87]
- la toxoplasmose cérébrale : C'est la forme la plus fréquente des toxoplasmoses localisées de l'immunodéprimé. Elle se présente soit sous forme d'un déficit

localisé d'aggravation progressive, soit sous forme d'une crise comitiale inaugurale, dans un contexte de fièvre et de céphalées. Elle réalise le tableau d'une véritable d'encéphalite toxoplasmique (abcès cérébrale) fébrile avec ralentissement psychomoteur, des troubles de comportement ou des fonctions supérieures.



Figure 29 : Toxoplasmose cérébrale

- la toxoplasmose oculaire : Le patient vient consulter pour une baisse d'acuité visuelle.

Il existe alors une inflammation du vitré et du foyer chorio-rétinien en fait, une "plaque" blanchâtre due à un processus nécrosant qui s'étend en profondeur au niveau de la choroïde. Le diagnostic est alors clinique.

Cependant, le polymorphisme clinique de cette atteinte nécessite parfois, devant un aspect atypique, voire trompeur, le recours aux examens biologiques.

La gravité de l'atteinte réside dans sa localisation, d'une part, et dans sa propension à la récurrence, d'autre part. Un foyer maculaire ou papillaire retentira immédiatement sur l'acuité

visuelle de façon souvent irréversible, ce qui, bien entendu, n'est pas le cas des foyers périphériques.

L'évolution se fait vers la cicatrisation. La recherche des anticorps antitoxoplasmiques dans le sang est un test sensible, mais peu spécifique. En effet, en France, où il existe beaucoup de chats, la prévalence des anticorps antitoxoplasmiques est une des plus fortes du monde : près de 80% des Français en possèdent. Ce test n'a donc d'intérêt que lorsqu'il est négatif, infirmant alors le diagnostic. La présence d'IgM n'a que peu de valeur. Ces immunoglobulines peuvent être naturelles et elles ont été retrouvées chez des patients dix jours après leur primo-infection.

Le diagnostic en ophtalmologie repose sur l'examen de l'humeur aqueuse et la détermination du coefficient de Desmots C: anticorps antitoxoplasmiques dans l'humeur aqueuse/Ig totales dans l'humeur aqueuse. S'il est supérieur à 3; il affirme une production locale d'anticorps, et donc le diagnostic.

Le traitement repose sur une antibiothérapie active sur le *Toxoplasma gondii*. Les antibiotiques utilisés doivent atteindre des taux suffisants au niveau de la rétine : ce sont essentiellement le pyriméthamine (Malocide); la sulfadiazine (Adiazine) et la clindamycine (Dalacine).

Cependant ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires dramatiques (syndrome de Lyell, agranulocytose, colite pseudo-membraneuse).

Comme on sait qu'ils n'empêchent pas les récurrences de la maladie, estimées à 15% en deux ans (ce qui traduit le manque d'efficacité sur les formes kystiques), il semble logique de ne prescrire ces traitements (le plus souvent une association Adiazine-Malocide) que lorsque la fonction visuelle est menacée (atteinte maculaire ou papillaire). Le but du traitement est alors d'activer la cicatrisation du foyer.

Une surveillance rapprochée est nécessaire, souvent réalisée par le médecin généraliste. Le patient sera informé des signes annonciateurs d'une allergie aux sulfamides : prurit, éruption

cutanée, et de la nécessité absolue de consulter dès l'apparition de l'un d'entre eux. Un traitement corticoïde pourra être associé [88 89,90 ,91]

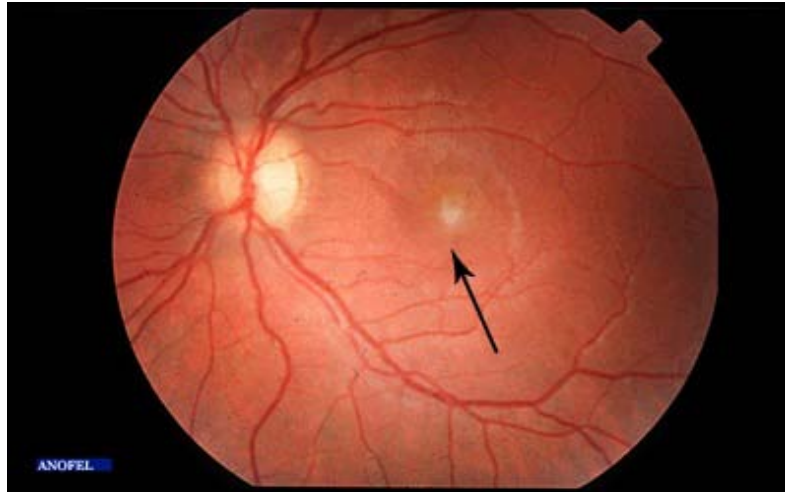


Figure 30 : Formation d'une plaque oedémateuse à bord flou peu hémorragique au FO

–Autres localisation isolées : outre les localisations pulmonaires, hépatiques, médullaires, osseuses, cardiaques citées dans la toxoplasmose disséminée, ont également été décrites des localisations pancréatiques, vésicales, cutanées, ganglionnaires, rénales, surrénales musculaires, de la moelle épinière, du cavum et du tube digestif qui peuvent être associés de façon diverse.

3. Toxoplasmose congénitale [2,41,42,43]

La toxoplasmose congénitale est la conséquence d'une primo-infection de la femme enceinte. Plusieurs événements doivent survenir. La contamination maternelle doit se produire pendant la grossesse, le toxoplasme doit se localiser dans le placenta, enfin le parasite doit passer dans la circulation fœtale.

Lors d'une primo-infection toxoplasmique chez la mère en cours de grossesse, le toxoplasme n'est pas transmis dans tous les cas au fœtus, environ 1/3 des fœtus sont infectés

'51). Le facteur essentiel est la date de l'infection maternelle pour déterminer la fréquence et la gravité de l'atteinte fœtale. La contamination placentaire est possible pendant la phase parasitémique de la mère. La transmission materno-fœtale est rare au premier trimestre, augmente au deuxième, pour être importante au troisième trimestre. Ce fait a été prouvé par plusieurs études et confirmé en 1999 dans l'étude de Dunn et al. Le risque de transmission fœtale se situe au minimum à 4% pour des séroconversions maternelles du premier trimestre, à 25% pour le deuxième trimestre et à plus de 50% pour le troisième. En retenant le taux de séroconversion maternelle de 6 pour 1000 grossesse, et un risque de transmission de 25 à 34% on peut estimer la fréquence des toxoplasmose congénitales proche de 2 cas pour 1000 naissances soit environ 2000 cas annuels. Le toxoplasme, quand il se localise dans le placenta, induit la formation de micro abcès qui vont secondairement passer la barrière foeto-placentaire et atteindre le fœtus. Le parasite présent dans le placenta y demeure jusqu'au terme de la grossesse alors que la parasitémie maternelle est brève. Il est donc une source potentielle d'infection pour le fœtus même après la disparition de la parasitémie maternelle. Un délai peut intervenir entre l'infection placentaire et la transmission fœtale. Il peut aller jusqu'à 3 mois. Si ce délai est long, le fœtus peut recevoir de façon passive des anticorps maternels. Ils ont un effet protecteur limité en détruisant les toxoplasmes extracellulaires mais favorisent l'enkystement. De plus, ils agissent sur l'immunisation du fœtus. La reconnaissance des antigènes par les cellules immunes fœtales et le développement de l'immunité du fœtus sont alors retardés. Une tolérance spécifique est induite qui ne cessera qu'après la disparition des anticorps maternels.

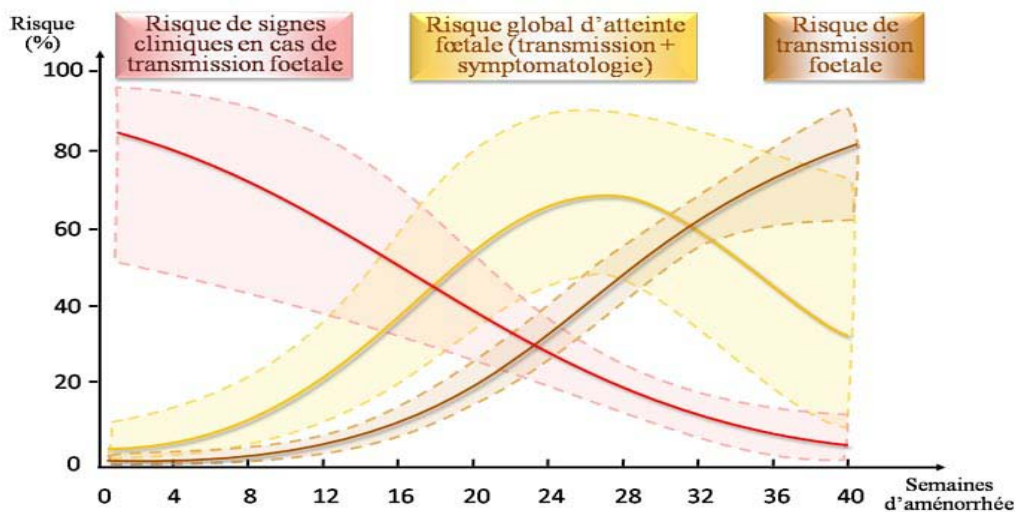


Figure 31 : Représentation schématique expliquant le risque d'atteinte fœtale en fonction de temps

Aspects cliniques observés

Toxoplasmose congénitale grave: si la contamination est précoce

Les formes sont de pronostic grave, elles peuvent entraîner la mort *in utero*, ou dans les mois qui suivent la naissance, ou entraîner des retards psycho-moteurs graves.

Les formes cliniques sont très variables:

- Action sur le système nerveux central:
- Modifications de l'aspect et du volume du crâne: calcifications intracrâniennes, elles sont pathognomoniques de la toxoplasmose congénitale, hydrocéphalie, macrocéphalie, dilatation ventriculaire,
- Signes neurologiques: convulsions, hyper ou hypotonie, modification des réflexes, troubles végétatifs
- Troubles oculaires, les plus fréquents: chorioretinite pigmentaire (80%).

Formes viscérales: si la contamination est plus tardive, ictère néo-natal, hépato-splénomégalie, hémorragies au niveau des muqueuses, atteintes hématologiques, atteintes digestives. Le pronostic de ces formes généralisées est souvent grave.

Toxoplasmose congénitale bénigne: reconnue à la naissance de l'enfant formes oculaires: chorioretinite pigmentaire, formes neurologiques: crises convulsives, retard psycho-moteur, augmentation trop rapide du périmètre crânien.

Toxoplasmose congénitale latente: 80% des cas l'enfant est indemne à la naissance mais il est porteur d'IgM, il risque de déclarer ultérieurement une toxoplasmose; il s'agira le plus souvent de lésions oculaires apparaissant après quelques années.

4. Diagnostic de la toxoplasmose

4-1 Outils du diagnostic sérologique et antigénique

Il est encore aujourd'hui la base du diagnostic biologique de la toxoplasmose. La sérologie toxoplasmique doit obéir à certaines règles. Elle doit idéalement être effectuée dans le cadre du bilan pré-nuptial et /ou le plus tôt possible en début de grossesse ou à l'arrêt de la contraception. Son interprétation doit se faire sur 2 prélèvements distants de 3 semaines dans le même laboratoire et par les mêmes techniques avec recherche simultanée des IgG et des IgM.

a. Cinétique de la réponse immunitaire spécifique

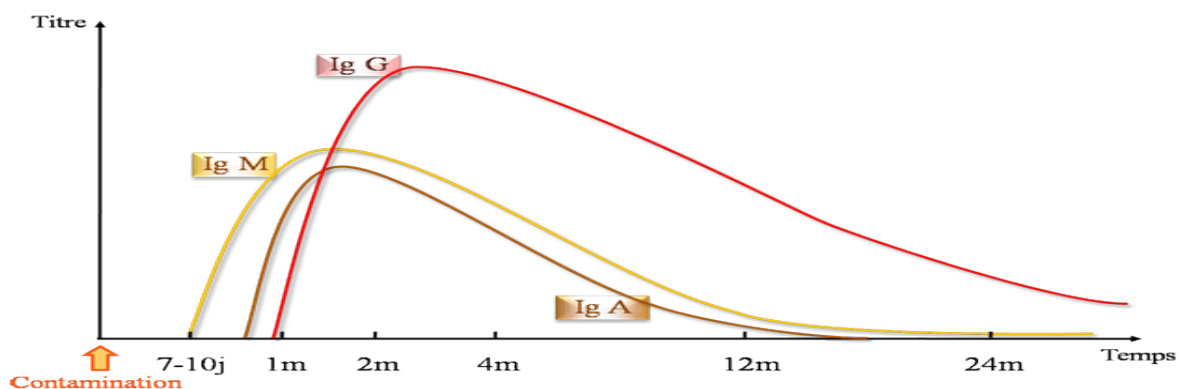


Figure 32: Représentation schématique de la cinétique des anticorps au cours de l'infection toxoplasmique

a-1 Les IgM

Les IgM sont les premières à apparaître dans les jours qui suivent l'infection. La cinétique des anticorps IgM, telle qu'on la décrit classiquement au cours de la primo-infection, ne peut plus être interprétée comme naguère: le dogme de la présence d'IgM témoin d'une infection récente n'est plus de mise.

En effet, 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.

Mises au point pour s'affranchir des faux positifs (facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires, anticorps naturels) et des faux négatifs (compétition entre les IgG et les IgM pour les mêmes sites antigéniques) retrouvés en IFI, leur extrême sensibilité a bouleversé la cinétique des IgM, basée autrefois sur l'IFI où les IgM persistaient rarement au-delà de 3 mois. Le résultat de l'ISAGA est rendu en indice (de 0 à 12). La présence possible d'IgM naturelles a nécessité la fixation d'un seuil de spécificité à 9. Quel que soit le test utilisé et en l'absence d'un sérum de référence, les résultats ne donnent qu'une évaluation semi-quantitative des IgM sériques.

a-2 Les IgG

Les IgG apparaissent dans les 2 ou 3 semaines qui suivent l'infection. Les techniques qui utilisent le toxoplasme entier (Dye test, immunofluorescence indirecte ou 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, UIE). Seul le Dye test et l'IFI bénéficient d'un sérum de référence et autorisent l'utilisation d'Unités Internationales (UI). La standardisation des unités de toutes les techniques à l'aide de ce sérum de référence se heurte à la difficulté de conversion des titres en UI, conversion plus ou moins fiable selon la nature de l'antigène (antigène membranaire ou soluble). Actuellement, la cinétique la plus fiable reste celle des IgG. Seule, l'analyse en parallèle de 2 sérums prélevés à distance (3 semaines), dans le même laboratoire, par la même technique et dans la même série, permet une conclusion définitive. Une stabilité du taux permet de conclure à une infection antérieure à 2 mois.

a-3 Autres isotypes

L'étude des isotypes IgA et IgE est un critère diagnostique supplémentaire dont l'avantage principal est l'absence d'IgA et IgE naturelles. Leur cinétique est moins prolongée que celle des

IgM et elles n'interfèrent pas avec le facteur rhumatoïde et les anticorps antinucléaires. Toutefois, les variations individuelles de cinétiques peuvent rendre leur interprétation délicate.

b. Techniques de détermination des IgG :[94]

b-1 Sabin-Feldman Dye test

Il s'agit de la technique historique en médecine humaine. Des tachyzoïtes vivants sont mis en incubation 37°C pendant 1 heure avec le sérum à tester et un facteur d'activation qui est un activateur du complément par la voie classique C1-C9. Du bleu de méthylène est ensuite ajouté.

Les anticorps spécifiques provoquent une cytolysse à médiation du complément et les tachyzoïtes en voie de lyse ne sont pas colorés par le bleu de méthylène. Le titre correspond à la dilution nécessaire à ce que 50% des tachyzoïtes soient lysées. Le titre des sérums correspond à l'inverse des taux de dilution, ainsi la plus haute dilution positive correspond au titre du sérum étudié. Pour que les résultats soient comparables, des sérums de référence existent à 1000 UI/mL. La concentration en anticorps du sérum sera calculée à partir du titre par comparaison avec un sérum de référence, de sorte que les résultats soient comparables de laboratoire à laboratoire.

Les avantages de cette technique sont sa grande spécificité et sa bonne sensibilité. Néanmoins, elle nécessite la manipulation de matériels infestants 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 avec un seuil de sensibilité de 4 UI/MI. Cette technique est très peu utilisée chez les animaux, même s'il est utilisable pour toutes les espèces à l'exception des bovins.

b-2 Agglutination directe modifiée

Cette technique, également appelée Agglutination Directe à Haute Sensibilité (ADHS). Elle repose sur une méthode d'agglutination directe, qui a été décrite pour la première fois en 1959, mais, comme la spécificité est faible en présence d'IgM naturelles et qu'il faut de nombreux

tachyzoïtes pour chaque test, elle n'a pas été utilisée avant la fin des années 198. Des travaux améliorant la sensibilité et la reproductibilité ont réalisés à l'Institut de Puériculture de Paris. L'idée est d'utiliser un antigène constitué d'une suspension de tachyzoïtes trypsinés puis formolés [90].

Le test est très simple à réaliser et un kit commercial existe (BIOMERIEUX« Toxo Screen DA »). Comme, de surcroît, il est utilisable dans de nombreuses espèces animales et il est un des meilleurs en terme de spécificité [110] en conservant une bonne sensibilité, il est très utilisé dans des études de prévalence sur beaucoup d'espèces.

b-3 Test d'hémagglutination indirecte

Des hématies de moutons formolées ou traitées au glutaraldéhyde sont recouvertes d'antigènes solubles de tachyzoïtes, puis agglutinés par du sérum immun.

Le principe est simple, mais il y a de nombreuses variantes. Les antigènes utilisés peuvent être cytoplasmiques, membranaires ou totaux (mixtes). Les antigènes cytoplasmiques donnent des réactions positives tardivement seulement pendant quelques mois et les antigènes membranaires ont une cinétique proche des antigènes utilisés en Dye Test mais à la positivité plus tardive. Ainsi, ce test est utilisable plus tardivement que le Dye Test et le titre reste élevé pendant une courte période, tant et si bien que l'infestation aiguë peut donner lieu à un résultat négatif. La lecture est également compliquée en présence d'IgM, c'est pourquoi un traitement du sérum au 2-mercaptoéthanol, afin de dimériser les IgM, peut être réalisé. Ce test est également souvent négatif lors d'infestation congénitale et un titre inférieur à 1/128 ne peut être considéré comme significatif chez les animaux.

Il existe des kits commerciaux (FUMOUSE « Toxo-HAI », DADEBEHRING « Cellognost toxoplasmosis H »). Dans la pratique vétérinaire, ce test est très peu utilisé, car sa sensibilité (titre très faible) et sa spécificité (réaction croisée entre coccidies) sont faibles.

b-4 Agglutination au latex

Ici, ce sont sur des billes de latex que sont placés des antigènes solubles. On observe l'agglutination au contact du sérum à tester. Le test est simple à réaliser, mais sensibilité chez les ruminants est relativement faible.

De nombreux kits commerciaux reposent sur ce test (FUMOUZE« Toxolates », BIORAD « Pastorex Toxo », ...).Ce test souffre des mêmes défauts que l'hémagglutination indirecte

b-5 Fixation du complément

Ce test est basé sur l'inactivation du complément par le complexe antigène anticorps.

La liaison au complément peut être visualisée par ajout d'un deuxième complexe antigène-anticorps (par exemple globules rouges/hémolysine). Le défaut de lyse de globules rouges prouve qu'une réaction spécifique antigène-anticorps a eu lieu au cours de la première étape, car le complément libre s'est déjà fixé sur les complexes antigènes-anticorps. Ainsi, si les globules rouges ont été lysés c'est que le complément libre est présent. Les anticorps impliqués dans la fixation du complément apparaissent plus précocement que ceux impliqués dans le Dye Test et ils s'inactivent en quelques mois. Même si ce test est positif en phase aiguë, il est rarement utilisé, car il est très complexe, non standardisé et surtout il n'est ni sensible ni spécifique.

b-6 Immunofluorescence indirecte

Des tachyzoïtes formolés sont incubés avec le sérum. L'ajout d'anticorps marqués permet la lecture au microscope à fluorescence (les membranes des tachyzoïtes doivent apparaître fluorescentes pour avoir un résultat positif). La technique est bien standardisée, mais elle nécessite un microscope à fluorescence et provoque des réactions croisées avec les facteurs rhumatoïdes et les anticorps antinucléaires.

De plus, elle est moins sensible que le Dye Test (seuil de sensibilité de 8UI/mL).Elle est toutefois utilisée fréquemment chez l'homme, avec des kits commerciaux (BIOMERIEUX « Toxo-

spot IF », BIOMERIEUX « Antigène Toxolyophilisé »). Chez les animaux, elle est également utilisable [136], mais il faut avoir un conjugué spécifique de chaque espèce.

b-7 Dosage immunoenzymatique sur support solide (ELISA)

L'antigène soluble est adsorbé sur une surface en plastique. Cette technique, très sensible, peut être automatisée et permet ainsi de traiter un grand nombre d'échantillons. Elle est donc très utilisée en humaine, mais son coût et la nécessité d'avoir un conjugué propre à chaque espèce (à l'exception d'un conjugué antiruminants) freine son emploi en vétérinaire.

c. Détermination des IgM

Comme les IgM apparaissent et disparaissent plus précocement que les IgG, leur dosage est intéressant pour diagnostiquer une infestation récente évolutive. L'existence d'IgM non spécifiques provoquant une réaction croisée et l'existence d'un phénomène de compétition avec les IgG qui cachent les sites des IgM expliquent que les premières techniques mises au point n'étaient pas valables. Il existe aujourd'hui des techniques (Immuno Sorbent Agglutination Assay, ELISA double sandwich, ...) très sensibles et spécifiques.

d. Détermination des Ag circulants

Certes, la parasitémie n'est présente que dans les cas de toxoplasmose aiguë et dans de très rares cas de toxoplasmose chronique, mais des techniques ELISA ont été mises en place pour détecter l'antigénémie chez des humains atteints de toxoplasmose aiguë. Ce test est intéressant dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale ou dans celui de la toxoplasmose touchant des individus immunodéprimés avec une réponse immunitaire humorale diminuée.

e. Autres techniques:

Les autres techniques, fixation de complément, hémagglutination, sont désuètes ou peu utilisées, à l'exception de certaines troupes utilisant des billes de latex, d'un usage très simple, qui peuvent rendre service dans un environnement biologique pauvre.

f. Techniques complémentaires :[53]

f-1 Mesure de l'avidité des IgG :

La datation de l'infection toxoplasmique grâce au calcul de l'indice d'activité (IA) chez la femme enceinte permet d'affirmer une toxoplasmose ancienne et d'éviter le diagnostic anténatal et l'instauration d'un traitement. Le test d'activité IgG exprime la force de liaison entre les anticorps et les antigènes qui augmentent au cours du temps. La mesure de l'activité des IgG est réalisée grâce ; entre autres ; à l'adaptation de tests immunoenzymatique dont le principe est de comparer ; pour un même sérum ; l'intensité de réaction obtenu avec et cours du test d'un agent perturbant cette liaison ; le plus souvent l'urée ; à une certaine concentration permet de dissocier les anticorps de faible avidité et d'être sans effet sur les anticorps de forte avidité. Plusieurs méthodologies ont été mises au point pour la mesure de l'avidité IgG et sont à notre disposition ; entre autres ; la technique proposée par B.Lecolier qui est une méthode manuelle adaptée du test ELISA Platelia Toxo IgG TMB commercialisé par Bio Rad ; ou la technique Toxo-IgG avidity :Vidas.

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

f-2 Calcul de la charge immunitaire :

Cette méthode permet de comparer la production d'IgG spécifiques anti *toxoplasma gondii* dans des milieux contenant des quantités d'immunoglobulines extrêmement différentes. La charge immunitaire (CI) ou charge en anticorps IgG est le rapport du titre sérologique en UI/ml au nombre de gramme d'IgG totales/litre. Il s'exprime en unités par gramme d'IgG. Le dosage des IgG totales s'effectue en général par immunodiffusion, ce dosage doit se faire sur sérum et humeur aqueuse ou LCR. Le titre en anticorps peut être mesuré dans le sérum, LCR et

humeur aqueuse. Si la CI est plus de trois fois supérieure dans un milieu par rapport à l'autre, on estime qu'il y a une synthèse locale d'anticorps.

Les principales applications sont la comparaison d'un LCR ou humeur aqueuse avec le sérum correspondant, sérum du nouveau-né avec celui de la mère à l'accouchement ; ou prélèvement mensuels d'un enfant suspect de toxoplasmose congénitale.

Le calcul du coefficient de Desmonts est utile dans le diagnostic de la toxoplasmose oculaire. Il permet la comparaison des charges immunitaires sérum /humeur aqueuse. Ce coefficient est le rapport CI humeur aqueuse sur CI sérum.

f-3 Western blot :

Cette technique comporte plusieurs étapes :

- 1- Migration électrophorétique d'un antigène de *toxoplasma gondii*.
- 2- Électrotransfert sur membrane de nitrocellulose.
- 3- Incubation des bandes de nitrocellulose avec les sérums à étudier.
- 4- Révélation immunoenzymatique des anticorps spécifiques.
- 5- Analyse des profils d'anticorps.

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

Actuellement, des trousse proposant des bandes de nitrocellulose sensibilisées sont maintenant disponibles et cette technique peut être réalisée dans tout laboratoire. Son cout reste cependant élevé, notamment pour l'analyse de plusieurs isotypes.

g. Interprétation des résultats

Le sérodiagnostic fait appel à 2 méthodes différentes de mise en évidence des isotypes IgG et IgM. Il faut exiger 2 prélèvements espacés de 3 semaines et une recherche des IgM sur premier prélèvement pour une meilleure interprétation des résultats. L'objectif étant de distinguer les femmes immunisées des non immunées.

Pour permettre au clinicien d'apprécier au mieux les résultats, le laboratoire doit préciser les techniques utilisés, les valeurs seuils, et pour les méthodes ELISA, l'échelle d'interprétation chiffrée de la gamme de positivité de la trousse employée. Le biologiste doit élaborer une conclusion argumentée à partir des résultats chiffrés ; la connaissance du contexte clinique lui permettra d'effectuer les choix des techniques les mieux adaptés à la situation.

Classiquement, en IFI, les IgM apparaissent les premières, au plus tard à la fin de la première semaine et disparaissent en trois mois dans plus de 50 % des cas. Il existe toutefois des variations individuelles dans la réponse IgM dont la durée peut varier de 1 à 12 mois et d'intensité peut être faible, voire nulle.

Avec les méthodes les plus récentes (ELISA, ISAGA), la présence des IgM dépasse le plus souvent 6 mois, et dans 2/3 des cas, l'ISAGA les détecte encore un an après la séroconversion.

Les IgE et les IgA apparaissent également très tôt, et disparaîtraient respectivement en 4 et 6 à 7 mois. La recherche de ces différents isotypes permet donc un théorème de différencier les infections aiguës et chroniques en cas de persistance prolongée des IgM. Les IgM, IgA et IgE ne passent pas la barrière placentaire et leur recherche est un élément du diagnostic de la toxoplasmose congénitale.

Les IgG apparaissent vers le 8^{ème} jour, puis s'élèvent progressivement pour atteindre un maximum de 500 à 6000 UI/ml vers le 3^{ème} mois. Les titres diminuent ensuite lentement pouvant encore atteindre des taux de l'ordre de 1000 UI/ml à la fin de la première année. Ils persistent ensuite toute la vie à des taux résiduels habituellement faibles, 30 à 300 UI/ml modérés et au-delà de 300 UI/ml élevés.

L'étude de la cinétique des anticorps sur plusieurs prélèvements successifs doit être faite par le même laboratoire, par la même technique et dans la même série. Pour être significative, une variation du titre doit être supérieure à une dilution de raison de 2.

- Chez un sujet immunocompétent : la réponse des IgM spécifiques et l'élévation significative du titre des IgG sur 2 prélèvements faits à 15-20 jours d'intervalle traités en parallèle, permet d'affirmer une toxoplasmose évolutive, même en l'absence de tout signe clinique.
- Chez la femme enceinte immunocompétente : Si la sérologie est connue positive à des taux résiduels avant la grossesse, la protection est assurée et la surveillance sérologique est sans d'intérêt.

Si la sérologie est connue négative, elle doit être surveillée mensuellement et les conseils prophylactiques doivent être donnés.

Si la sérologie est inconnue avant la grossesse, la conduite à tenir est la suivante :

g-1 Absence d'IgG – Absence d'IgM

Patiente non immunisée, surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement. Le dernier prélèvement doit idéalement être pratiqué quelques jours après la délivrance afin de ne pas méconnaître une infection survenue dans les derniers jours de grossesse. Il faut conseiller à la patiente de prendre les précautions d'hygiène et de diététique qui diminuent les risques de contamination.

g-2 Présence d'IgG – Absence d'IgM

Si le titre des IgG est faible ou modéré (stable sur un 2^{ème} prélèvement 3 semaines plus tard), la toxoplasmose est ancienne et l'immunité acquise .

Si le titre est élevé sur un sérum prélevé tardivement au cours de la grossesse, il ne faut pas négliger une possible contamination survenue en début de gestation, avec disparition rapide

des IgM. Dans ce cas, après contrôle sur un second prélèvement confirmant le premier, la recherche des IgA et IgE, la mesure de l'avidité d'IgG ainsi que l'utilisation de la méthode Ag-Ac doivent permettre de situer la contamination par rapport au début de la grossesse.

g-3 Absence d'IgG – Présence d'IgM

Deux interprétations sont possibles :

- Soit il s'agit d'une infection à son tout début, avant l'apparition des IgG et le diagnostic sera apporté par l'étude d'un second sérum prélevé 15 à 21 jours plus tard avant tout traitement par la spiramycine (ascension du titre des IgG).
- Soit il s'agit d'IgM naturelles ou d'une détection d'IgM non spécifiques et le second sérum prélevé dans les mêmes délais sera identique au premier ; la sérologie doit être considérée comme négative et la surveillance poursuivie.

g-4 Présence d'IgG – Présence d'IgM

Infection évolutive ?

Infection ancienne ?

C'est la situation la plus délicate et il faut pour l'interpréter se souvenir que les méthodes d'immunocaptures très sensibles et très spécifiques, peuvent détecter des IgM plus d'un an après séroconversion.

Il faut donc raisonner sur les IgG titrées sur deux prélèvements successifs. Un taux stable faible ou modéré permet de conclure à une infection ancienne avec persistance d'IgM. Un titre stable et élevé permet de situer la séroconversion plus de deux mois avant le premier prélèvement.

Pour tenter une datation précise, il faudra recourir là encore à la méthode d'agglutination d'anticorps, à la recherche des IgA et des IgE ou à la mesure de l'avidité des IgG .

Dans tous les cas où la séroconversion périconceptionnelle ou en cours de la grossesse est vraisemblable, il faudra prévoir un bilan toxoplasmique chez le nouveau-né et un

prélèvement de sang de cordon lors de l'accouchement. Le diagnostic anténatal se discutera en fonction du terme auquel la toxoplasmose maternelle est diagnostiquée.

4-2 Diagnostic parasitologique

a. Coprologie

Une coprologie peut être réalisée chez les chats afin de mettre en évidence directement des ookystes toxoplasmiques. Néanmoins, les chats n'excrètent des ookystes qu'au maximum trois semaines après l'ingestion et l'excrétion fécale d'ookystes, cesse lorsque la réponse immunitaire est normale. De plus, la petite taille des ookystes et le manque d'expérience de la plupart du personnel pour les reconnaître justifie la mise en place d'autres techniques diagnostiques [95].

b. Examen direct

Différentes techniques permettent de détecter des tachyzoïtes ou des kystes par examen direct : coloration, l'immunofluorescence ou l'immunocytochimie.

Les colorations utilisées sont soit la coloration May Grunwald Giemsa soit la coloration de Hotchkiss – McManus à la fuchsine acide périodique si ce sont des kystes qui sont recherchés (coloration des granules glycogéniques). Evidemment, le diagnostic par examen direct est très difficile quand le nombre de parasites est faible et donc le résultat ne sera interprétable que s'il est positif.

Toutefois une limite de cette technique est la différence difficile à faire entre *Toxoplasma gondii* et d'autres protozoaires, notamment *Neospora caninum* ou *Sarcocystis neurona* [96].

c. Inoculation à la souris

Il s'agit de la technique de référence. Le prélèvement à tester est inoculé à des souris dont le statut d'infestation toxoplasmique est vérifié par sérologie. Les prélèvements à tester

(cotylédons, encéphale, muscles squelettiques, ...) sont soit écrasés au mortier dans du sérum physiologique stérile auquel on aura ajouté des antibiotiques (pénicilline-streptomycine) dans le cas de toxoplasmose évolutive, soit digérés suivi d'un traitement du culot de digestat à la pénicilline-streptomycine. On inocule ensuite les souris par voie intrapéritonéale. La lecture se fait en plusieurs temps. Au bout de 3 à 6 jours, les souris présentant de l'ascite sont tuées et le liquide d'ascite est observé par examen direct.

Soit l'examen direct est positif et le diagnostic est fait, soit l'examen direct est négatif (le plus souvent) et le foie, la rate et l'encéphale des souris présentant de l'ascite servent de nouveaux prélèvements pour inoculer de nouvelles souris. Le liquide d'ascite de ces souris est également examiné. Si le résultat est positif, le diagnostic est réalisé. Si le résultat est négatif, l'infestation des souris est objectivée par la synthèse d'anticorps et confirmée par la présence de kystes encéphaliques. Cette technique est donc longue, car il faut attendre 3 à 4 semaines, mais comme sa sensibilité est bonne, puisqu'elle permet la détection d'un kyste toxoplasmique pour 100 grammes de porc infesté naturellement [97], comme sa spécificité est de 100% et comme elle permet même l'isolement des souches pour pouvoir les caractériser, elle demeure une technique de référence. Il faut noter que des inoculations sur les chats sont également possibles. L'infestation est réalisée par ingestion sur un chat indemne de toxoplasmose et est confirmée par l'excrétion d'ookystes dans les fèces dès le troisième jour postinoculation. L'inoculation au chat est plus sensible que celle à la souris, car il excrète des ookystes même si l'ingestat contient peu de parasites [98].

d. Culture

Le plus souvent des fibroblastes sont utilisés, mais la technique peut aussi être réalisée sur d'autres types cellulaires, tels que les cellules HeLa (lignées cellulaires cancéreuses).

Ce test est plus rapide que l'inoculation (3 à 5 jours), mais comme sa sensibilité est plus faible que l'inoculation et que les techniques de biologie moléculaire [99] sont plus fiables, il n'est plus utilisé actuellement.

e. Biologie moléculaire

Les techniques diagnostiques de biologie moléculaire se sont grandement améliorées avec l'essor de l'Amplification en Chaîne par Polymérase (PCR). Actuellement, la technique n'est pas encore standardisée. Globalement, la PCR a une très bonne spécificité et une sensibilité plus faible [49]. Cependant, le choix des amorces fait varier sensibilité et spécificité. De plus, la PCR pose le problème de la contamination des prélèvements qui se produit parfois lorsque les laboratoires manipulent des souches de toxoplasmes. Ce problème se pose particulièrement lors de PCR nichée (nested-PCR) où l'on réalise plusieurs PCR successives afin d'amplifier spécifiquement une séquence. Le risque de diagnostic par excès est alors augmenté. Lors de résultats positifs à la PCR, une inoculation à la souris peut être réalisée. En effet, si la PCR permet de mettre en évidence la présence d'ADN toxoplasmique, l'inoculation à des souris permet de mettre en évidence la viabilité du parasite [101].

Ainsi, des études ont montré l'intérêt du diagnostic par PCR des avortements toxoplasmiques de brebis. En effet, la PCR sur des prélèvements issus d'avorton a l'avantage par rapport à la sérologie de pouvoir diagnostiquer les infestations toxoplasmiques à des stades précoces de gestation, alors même que le fœtus n'est pas encore immunocompétent [102].

4-3 Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte

Le principal objectif du dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte est de déterminer le statut sérologique de cette dernière afin d'assurer une surveillance sérologique en cas de séronégativité ou de pouvoir déceler une séroconversion pendant la gestation.

La recherche d'anticorps spécifiques dans le sérum constitue la base du diagnostic sérologique de l'infection congénitale chez la femme en cours de grossesse. Parmi les différents isotypes d'anticorps anti-toxoplasmiques pouvant être détectés par les divers tests disponibles, les plus courants sont les IgG et les IgM. Le délai de détection des immunoglobulines varie de 1 à 36 semaines selon les individus et en fonction du test de dépistage utilisé. Aussi, la sensibilité

des tests est variable selon que le dépistage se fasse tôt ou plus tard (21–52 semaines) après la contamination (Jenum 1998).

Les IgM spécifiques aux *T. gondii*, généralement associées à la primo-infection, sont les premières à apparaître environ dans les 1 à 2 semaines qui suivent l'infection, suivi de près par les IgA et les IgE. Mais leur persistance au-delà d'un an limite leur utilité dans le diagnostic d'une infection aiguë. Les IgG apparaissent après les IgM et atteignent leur maximum au bout de 4 mois, puis le titre décroît plus lentement dans les 12–24 mois suivants et demeure à un niveau faible (Naot, Guptill et al. 1982; Joynson 2001). Une sérologie uniquement positive pour les IgG en début de grossesse révèle une infection antérieure à la conception et implique de mettre fin à la surveillance active. En cas de séronégativité, les sérologies doivent être pratiquées jusqu'à l'accouchement afin de détecter une éventuelle séroconversion. Une élévation du titre des IgG spécifiques, obtenue sur deux sérums prélevés à trois semaines d'intervalles et analysé en parallèle, représente les deux conditions sérologiques reconnues dans l'identification de la primo-infection (Lebech, Joynson et al. 1996). En cas de séroconversion, la datation de la contamination repose alors sur la cinétique des anticorps et l'avidité des IgG, IgA ou IgE. L'index d'avidité des anticorps IgG est bas dans les cas d'infections récentes (3 à 6 mois selon les techniques) et élevé lorsqu'il s'agit d'infections anciennes. La détermination de l'avidité des IgG est très utile lorsque des IgG et des IgM sont détectés sur un premier sérum prélevé entre le 2^{ème} et le 3^{ème} mois de grossesse. Elle permet dans un grand nombre de cas de conclure au caractère pré-conceptionnel ou non de l'infection. Cependant, certains individus conservent des index d'avidité bas plusieurs années après une primo-infection. Ainsi, l'observation d'un index bas ne permet pas de confirmer une infection récente, mais un index élevé est la preuve d'une infection ancienne (Ashburn, Joss et al. 1998). Le diagnostic chez le fœtus ou le nouveau-né est recommandé en présence d'une confirmation ou d'une suspicion d'infection primaire de la mère pendant la gestation.

4-4 Diagnostic anténatal de la toxoplasmose congénitale

a. Aspects biologiques :

Lorsque survient une séroconversion maternelle en cours de grossesse, le diagnostic anténatal a pour but de déterminer l'éventuelle infection du fœtus après transmission trans-placentaire de *T. gondii*. La mise en évidence du parasite constitue la preuve formelle d'une infection fœtale. Une amniocentèse avec, si possible, ponction du cordon ombilical est réalisée au delà de la 18^{ème} semaine de gestation, et un minimum de 4 semaines après la date présumée d'infection maternelle afin d'éviter les résultats *faux négatifs* liés au temps requis pour le passage trans-placentaire. Dans des situations d'infections péri-conceptionnelles ou d'infections maternelles acquises avant la 7^{ème} ou la 8^{ème} semaine d'aménorrhée, le diagnostic prénatal n'est pas recommandé car le risque d'une perte du fœtus suite à l'amniocentèse est d'environ 0.5% et équivalente ou supérieur au risque de développer une toxoplasmose congénitale (Hohlfeld, Daffos et al. 1994). Les techniques biologiques utilisées sont principalement la PCR et l'inoculation à la souris. La présence d'ADN parasite n'indique pas forcément des lésions graves.

b. Aspects échographique foeto-placentaire.[104]

L'échographie permet de rechercher les signes d'atteinte fœtale. Elle revêt un aspect pronostique en présence de lésions, mais l'absence de signes ne doit pas exclure une infection congénitale.

L'échographie doit être orientée. Des signes échographiques 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. Parmi toutes les anomalies échographiques rencontrées dans la toxoplasmose congénitale, aucune n'est réellement spécifique.

b-1 Dilatation ventriculaire :

Elle est secondaire à l'obstruction de l'aqueduc de Sylvius par la nécrose, et témoigne de lésions toxoplasmiques intracérébrales habituellement multiples. Elle débute toujours au niveau des cornes postérieures des ventricules latéraux pour s'étendre ensuite à l'ensemble des ventricules. Le plus souvent bilatérale et symétrique, elle peut dans certains cas être unilatérale.

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.

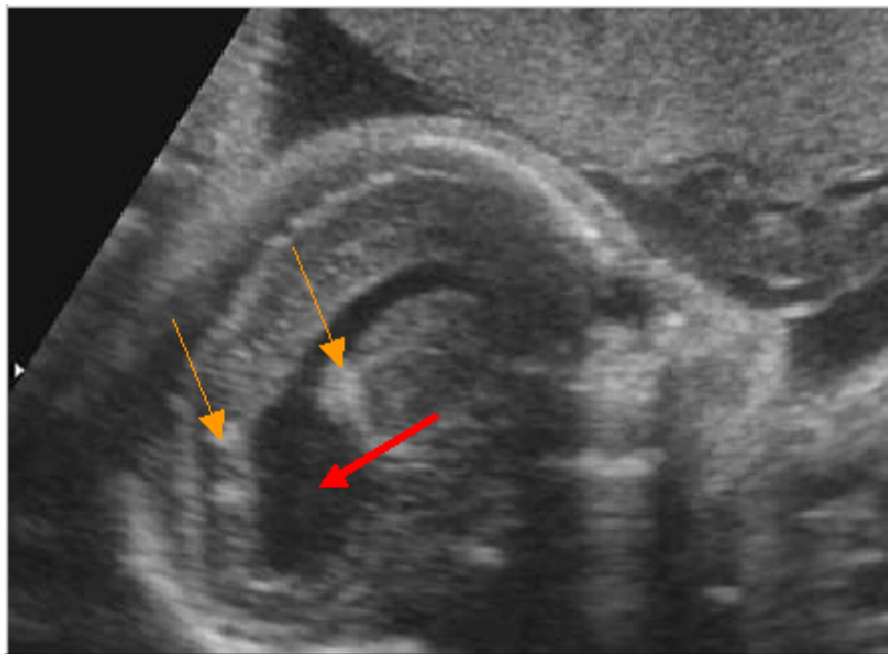


Figure 33 : Image échographique montrant des calcifications éparses (Flèche orange) et ventriculomégalie (Flèche rouge), secondaires à une infection à *Toxoplasma gondii*.

b-2 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.

b-3 Hépatomégalie :

Quasiment constante anatomiquement, elle est le témoin d'une hépatite toxoplasmique. Elle se traduit échographiquement par une augmentation de la circonférence abdominale fœtale, mais elle est le plus souvent méconnue en période anténatale.

b-4 Ascite :

Conséquence d'une polysérite toxoplasmique. Le diagnostic est habituellement 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. Cette ascite peut dans de rares cas, être associée à une péricardite voire un hydrothorax.

b-5 Placentite :

Témoin de l'infection placentaire, elle est fréquemment retrouvée en échographie se traduisant par une augmentation de l'épaisseur du placenta (normale: 3 cm jusqu'à 20 SA, et 4 à 5 cm jusqu'à 40 SA) mais qui néanmoins garde une échogénicité normale et homogène.

4-5 Diagnostic néonatal de la toxoplasmose congénitale : .[103]

a. Éléments du dépistage néonatal

L'examen ophtalmologique, l'imagerie cérébrale et les analyses biologiques sont fondamentaux pour le diagnostic, le traitement et le suivi de l'enfant.

b. Examen clinique :

Il vise à rechercher des signes non spécifiques d'embryofoetopathie au stade évolutif (hépatomégalie, splénomégalie, ictère, purpura thrombopénique, anémie...) ou séquellaire (microcéphalie, hydrocéphalie, convulsions...). En pratique, l'examen clinique est le plus souvent normal, les formes graves étant actuellement exceptionnelles en France, grâce aux mesures de dépistage et de surveillance mises en place.

L'examen ophtalmologique à la recherche de lésions de chorioretinite est systématique à la naissance, 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.

c. Diagnostic sérologique

À la naissance, le diagnostic de l'infection s'impose pendant la 1^{ère} année chez le nouveau-né même en absence de signes cliniques. En effet, en l'absence d'infection congénitale, les IgG transmises par la mère disparaîtront avant l'âge de 1 an (Carvalho, Mussi-Pinhata et al. 2005). Le diagnostic est basé sur la combinaison des tests sérologiques, l'isolement du parasite et la recherche des signes non spécifiques. Les IgG maternelles présentes chez le nourrisson peuvent refléter une infection antérieure ou récente de la mère, raison pour laquelle la sérologie doit rechercher les anticorps (IgG, IgM, IgA) synthétisés par le nouveau-né s'il est infecté. Le western-blot peut permettre de différencier les anticorps transmis par la mère de ceux synthétisés par le nouveau-né (Tissot Dupont, Fricker-Hidalgo et al. 2003). Une étude réalisée par Naessens et ses collègues a démontré que les IgA spécifiques au toxoplasme sont plus sensibles que les IgM dans la détection de l'infection congénitale et qu'aucun test utilisant l'un ou l'autre des isotypes d'immunoglobulines ne décelait l'infection chez la majorité des nouveau-nés lorsque la séroconversion maternelle survenait avant la 20^{ème} semaine de gestation (Naessens, Jenum et al. 1999).

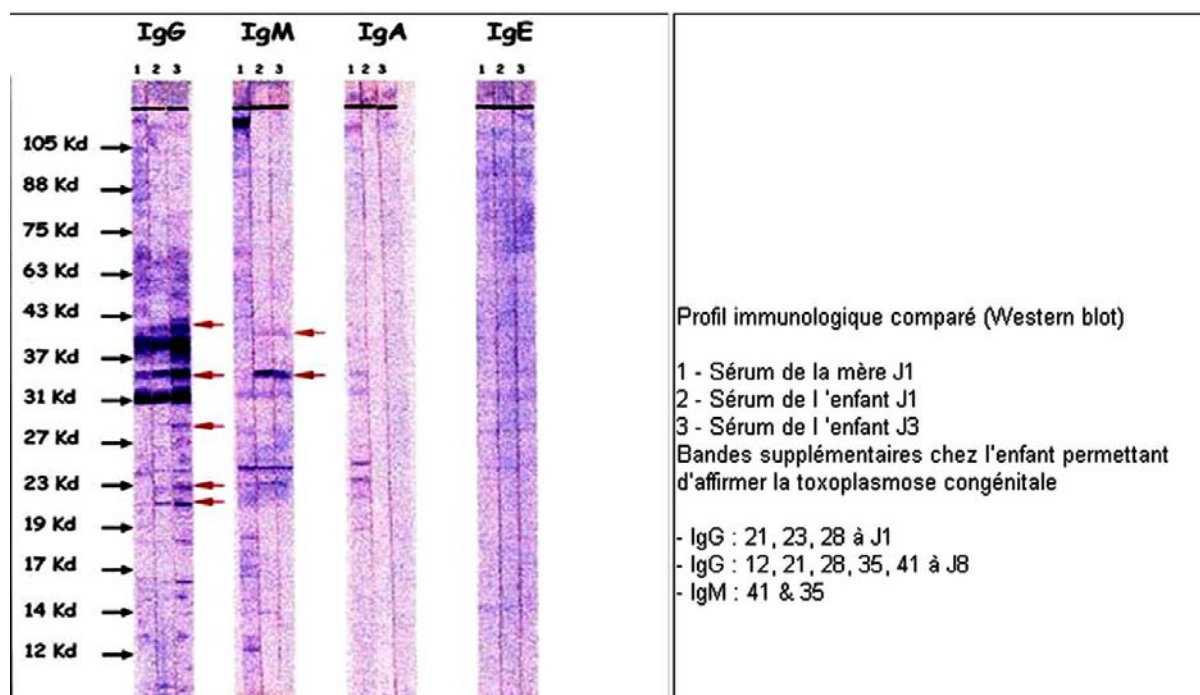


Figure 34: Toxoplasmose congénitale : Diagnostic néonatal

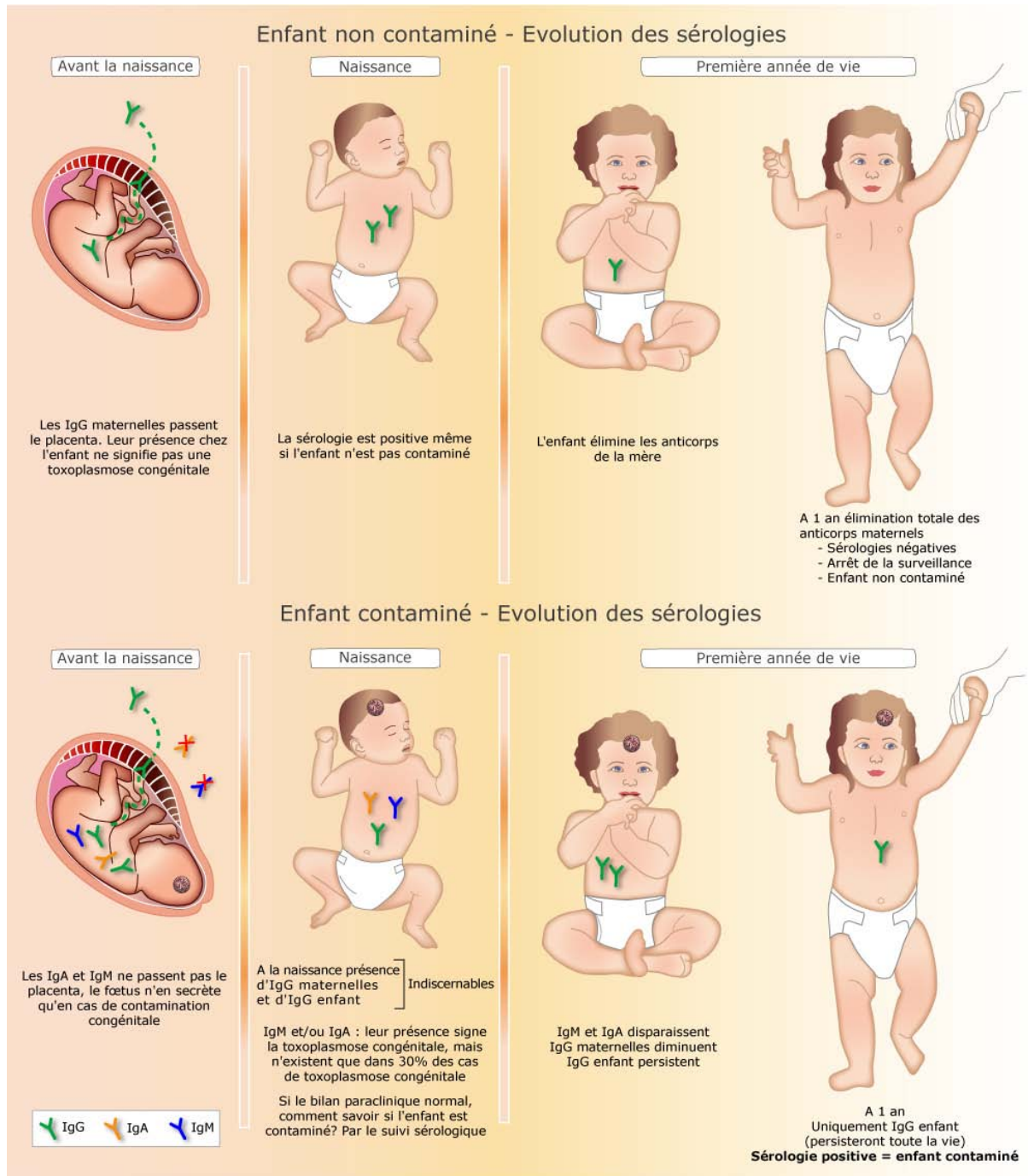


Figure35 : Evolution des sérologies toxoplasmiques chez un enfant sain et un enfant contaminé

Imagerie cérébrale :

L'imagerie cérébrale néonatale repose actuellement sur l'échographie transfontanelle [ETF], qui a l'intérêt d'avoir une excellente sensibilité, d'être facilement disponible et de ne pas nécessiter d'irradiation. Elle recherche des calcifications cérébrales nodulaires de quelques millimètres de diamètre ou curvilignes et une hydrocéphalie.

Le scanner pourrait permettre de visualiser des calcifications corticales proches de la voûte crânienne, qui échapperaient à l'examen par ETF. Néanmoins, les calcifications sont exceptionnellement isolées en cortical. L'IRM cérébrale n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport à l'échographie.

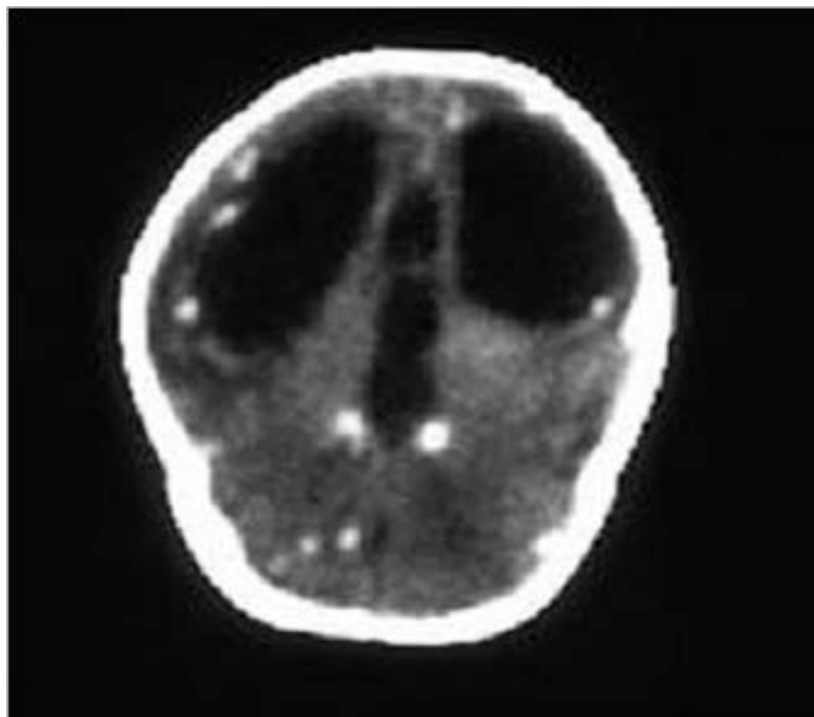


Figure 36 : Calcifications intra-cranienne sur la TDM

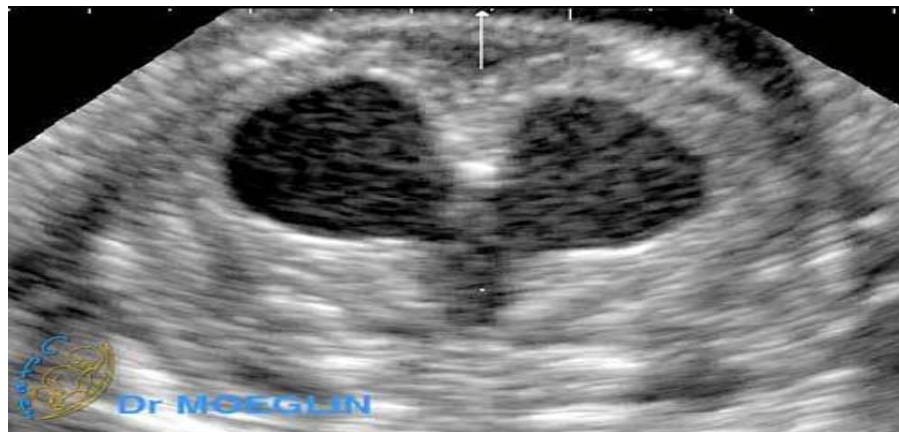


Figure 37 : *Hydranencéphalie à l'ETF*

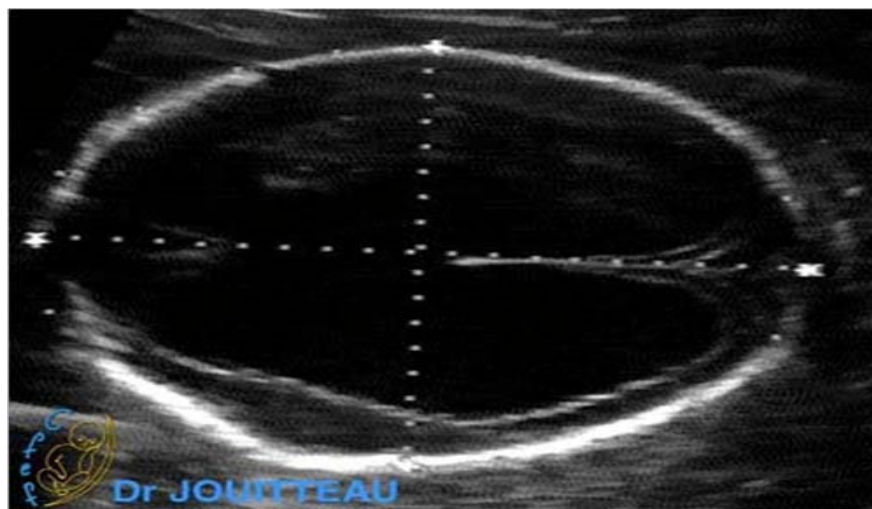


Figure 38: *Dilatation ventriculaire à l'ETF*

4-6 Diagnostic de la Toxoplasmose chez l'immunodéprimé [55 ,105]

Généralement Chez l'immunodéprimé, le dosage des IgG est peu sensible pour poser le diagnostic d'une toxoplasmose évolutive. Une étude récente a montré l'intérêt du dosage des IgE dans le diagnostic d'une toxoplasmose évolutive. Le dosage des IgM par la méthode ELISA est aussi efficace pour différencier une toxoplasmose infection d'une toxoplasmose active chez l'immunodéprimé.

Chez les patients réactivant une toxoplasmose ancienne la sérologie ne permet jamais d'affirmer que l'épisode clinique aigu est bien en rapport avec la toxoplasmose, elle permet seulement d'envisager le diagnostic comme possible et c'est la recherche du parasite, ou l'efficacité du traitement d'épreuve, justifié devant un tableau d'abcès cérébral, qui confirmeront le diagnostic. La recherche du toxoplasme peut être faite par coloration optique, marquage avec des anticorps monoclonaux, inoculation à l'animal ou PCR à partir de n'importe quel prélèvement biologique (LBA, LCR, sang périphérique, moelle...).

Dans les cas de primo-infection (contamination par le greffon) la sérologie reste contributive, toutefois avec un retard d'apparition des anticorps en rapport avec les traitements immuno-suppresseurs, ce qui justifie la recherche directe en cas de signe clinique évocateur.

Par contre, chez les greffés d'organe solide séropositifs pour le toxoplasme en pré-greffe, une réactivation sérologique portant sur les IgG est possible en post-greffe, parfois accompagnée de la réapparition des autres isotypes, mais le plus souvent sans conséquence clinique.

Ces dosages sont rarement disponibles en zone tropicale, l'approche diagnostique reposant sur le contexte épidémiologique, les aspects tomodensitométriques et l'épreuve thérapeutique.

5. Traitement et surveillance de la toxoplasmose

Le diagnostic d'une séroconversion doit conduire à instaurer un traitement précoce.

5-1 Molécules actives sur le toxoplasme

1- Macrolides

2- Anti-foliques

3- Anti-foliniques

a. Macrolides

La spiramycine (Rovamycine®) est caractérisée par son excellente et persistante concentration intra tissulaire et une activité certaine sur le toxoplasme. Sa demi-vie est de 8h. Elle se concentre remarquablement dans les différents tissus, en particulier le placenta. Elle traverse la barrière placentaire, du moins à partir du 2ème trimestre.

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

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 nouveaux macrolides (roxithromycine, azithromycine, clarithromycine) se caractérisent par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) très basses, une demi-vie longue, une certaine diffusion méningée et des concentrations sériques, tissulaires et macrophagiques nettement plus élevées que la spiramycine.

b. Antifoliques

Ils agissent en inhibant la synthèse d'acide folique par compétition de la dihydroptéroate synthétase. Leur diffusion est totale, tissulaire, placentaire et méningée.

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

la pyriméthamine et souligne l'intérêt du Fansidar® qui demeure l'association commercialisée la plus connue.

Les sulfamides exposent à des effets secondaires hématologiques et cutanés parfois graves (syndrome de Lyell). Ils imposent une surveillance clinique et hématologique régulière.

c. Antifoliniques

Ils agissent par inhibition de la déhydrofolate réductase. La pyriméthamine (Malocidet®) est un antipaludéen de synthèse, caractérisée par une diffusion tissulaire, placentaire et méningée, une bonne concentration cellulaire et une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides. Sa demi-vie est longue. Ses effets secondaires, hématologiques, sont réversibles et relèvent d'une surveillance régulière. L'intolérance cutanée, moins fréquente que celle des sulfamides, impose l'arrêt de sa prescription. L'administration d'acide folinique pour prévenir ces effets secondaires, bien que parfois controversée, est systématiquement coprescrite.

Tableau VII : Médicaments anti-toxoplasmose

Médicaments	Présentation	Dose	Contre indications Effets secondaires
Spiramycine (rovamycine®)	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	Pancytopénie
Sulfadiazine (Adiazine®)	1cp=500mg	2-4g/j en deux prises	CI: si déficit en G6PD Pancytopénie, allergie cutanée
sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)	1cp=25mg pyriméthamine + 500 mg sulfadoxine	1/2 cp pour 10Kg de poids tous les 8 à 10j	Pancytopénie, syndrome de Lyell

5-2 Conduite thérapeutique anténatale en cas de séroconversion [106,107]

La spiramycine doit être prescrite à doses suffisantes dès la suspicion de la séroconversion pour prévenir le passage placentaire du parasite. Elle est habituellement maintenue jusqu'à l'accouchement en l'absence de signe d'atteinte fœtale. De rares cas d'intolérance digestive ou cutanée peuvent relever de la prescription de la roxithromycine.

La surveillance échographique est rapprochée, portant sur la croissance cérébrale et la recherche de dilatation ventriculaire et de calcifications. La grossesse est poursuivie jusqu'au terme.

En cas de diagnostic positif chez le fœtus, on essaie de réunir les éléments du pronostic fœtal. La présence d'images échographiques pathologiques au moment du diagnostic (élargissement des ventricules, hydrocéphalie majeure, ascite, épanchements pleuraux...) comme la date de la séroconversion avant 16 SA sont des éléments de mauvais pronostic. Dans ce cas, on peut proposer une interruption médicale de la grosse.

Dans les autres cas (séroconversion après 16 AS, échographie normale), il est proposé un traitement par Malocid® et Adiazine®, associé à l'acide folinique

La moindre suspicion d'atteinte fœtale lors des explorations prénatales doit imposer l'abandon de la spiramycine au profit de molécules pouvant traiter la fœtopathie, et donc passant à des concentrations suffisantes chez le fœtus. La pyriméthamine, associée à la sulfadiazine ou à la sulfadoxine, peut être prescrite sous forme de cure de 3 semaines par trimestre, en alternance avec la spiramycine.

Tableau VIII : Prise en charge médicamenteuse de fœtus

	Molécules	Posologie	Durée du traitement	Remarques
Suspicion de séroconversion	Spiramycine	3MUI/8 heures	Datation par cinétique des anticorps. Arrêt si toxoplasmose anté conceptionnelle	Idem
Séroconversion sans atteinte fœtale	Spiramycine	3 MUI/8 heures	Dès l'apparition des anticorps, arrêt à l'accouchement	Si intolérance : Roxithromycine 1 cp/ 12 heures
Si fœtopathie	Pyriméthamine+ Sulfadiazine	0,5-1 mg/kg/j+ 100 mg/kg/j	Cures de 3 semaines par trimestre Dès le diagnostic, arrêt transitoire en per partum.	En alternance avec spiramycine Surveillance cutanée et hématologique

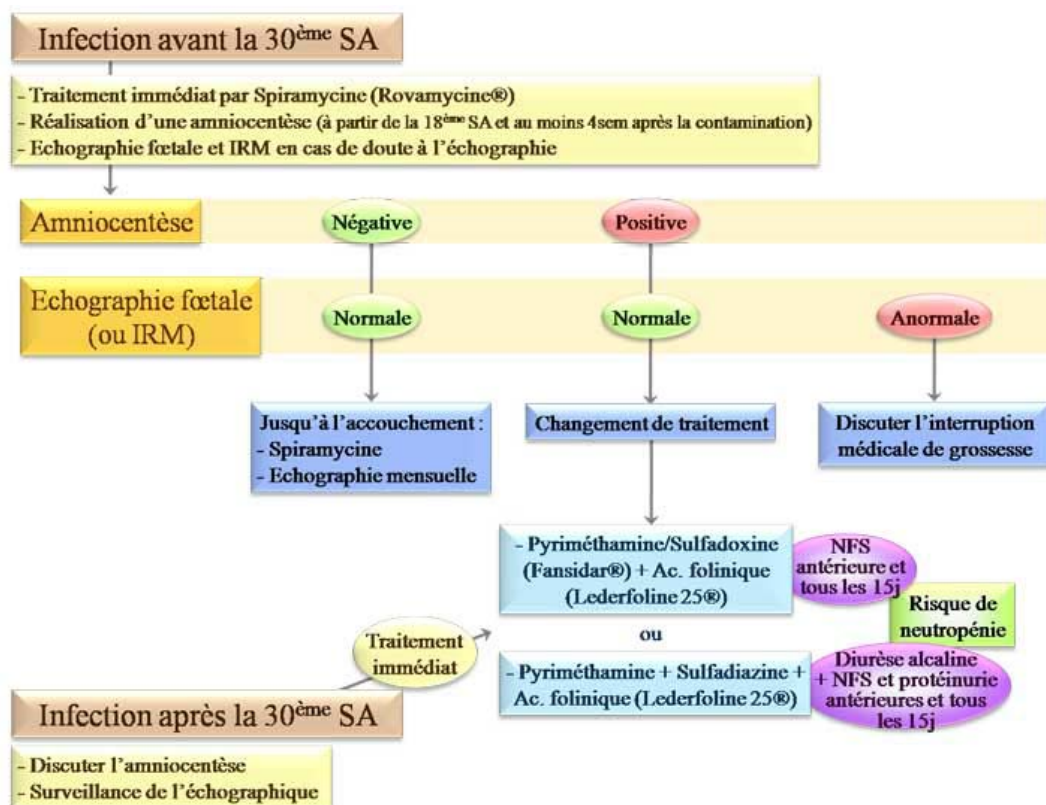


Figure 39: Représentation schématique montrant la CAT devant fœtus infecté en fonction du terme (d'après Dunn et al, Lancet 1999)

5-3 Prise en charge néonatale

La conduite thérapeutique à la naissance dépend des données de l'examen clinique, des résultats sérologiques et du bilan radiologique

Chez le nouveau-né, le maintien du traitement par spiramycine jusqu'à la disparition confirmée des anticorps maternels est controversé. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale, anté- ou périnatal, justifie un traitement associatif prolongé (pyriméthamine-sulfamide) pour diminuer le risque des complications tardives.

L'indication d'une corticothérapie ne s'impose qu'en cas de phénomènes inflammatoires locaux et doit toujours être associée au traitement antiparasitaire. Le tableau V résume les indications, les posologies et la durée du traitement chez le nouveau-né.

a. Bilan à effectuer après la naissance

- Sérologie de la mère
- Placenta : examen macroscopique, prélèvement anatomopathologique et parasitologique (recherche du parasite par inoculation à la souris).
- Prélèvement au sang du cordon : sérologie toxoplasmose et inoculation à la souris.
- Examen clinique complet du nouveau-né en insistant sur l'examen neurologique.
- Examens complémentaires à réaliser pour le nouveau-né :
 - Prélèvement sanguin pour sérologie de la toxoplasmose.
 - Ponction lombaire et étude du LCR : surtout la protéinorrhachie.
 - Radio du crâne.
 - Fond d'œil (FO).
 - Echographie transfontanellaire (ETF).
- Au terme de ce bilan, plusieurs situations sont possibles et qui sont résumées dans le tableau suivant:

Tableau IX : Les situations possibles après bilan néonatal

1^{ère} situation contamination confirmée: DAN + et/ou présence d'IgM au sang du cordon	A- clinique normale ou présence de chorioretinite/ calcifications intracrâniennes; absence d'hyperalbuminorrhachie
	B- enfant symptomatique présentant des signes inflammatoires (chorioretinite active, hyperalbuminorrhachie
2^{ème} situation: infection non prouvée à la naissance: DAN -; pas d'IgM, clinique normale	
3^{ème} situation infection découverte après la naissance: DAN -, IgM et/ou IgA	A- infection non prouvée à la naissance: DAN -; pas d'IgM, clinique normale
	B- infection découverte après la naissance: DAN -, IgM et/ou IgA

DAN: diagnostic anténatal,

b. Traitement et surveillance

Tableau X : Médicaments utilisés chez le nouveau-né

	Malocide® (Pyriméthamine)	Sulfadiazine® (Adiazine)	Acide folinique (Lederfoldine)
Traitement d'attaque	1mg/kg/j, en 3 fois/semaine soit 3mg/Kg/3 jours	100mg/Kg/j	50 mg/semaine
Traitement d'entretien	0,5mg/Kg/j soit 1mg/Kg/ 2 jours		50 mg/semaine

- La corticothérapie utilisée est à base de bétaméthasone à la dose de 0,125 mg/Kg/j
- En cas de DAN positif, un traitement par l'association Malocide et Adiazine est débuté immédiatement après avoir fait le bilan néonatal (sans attendre les résultats).

c. Durée de traitement :

Tableau XI : Surveillance du traitement

	1 ^{ère} situation (A)	1 ^{ère} situation (B)	2 ^{ème} situation	3 ^{ème} situation (A)	3 ^{ème} situation (B)
Attaque	2 mois	6 mois	non	2 mois	6 mois
Entretien	10 mois	6 mois	non	10 mois	6 mois
Corticostérothérapie	non	oui (1 à 2 mois)	non	non	non

d. Surveillance du traitement

- NFS/ 15 jours durant 2 mois puis/ mois. Le traitement est arrêté si : Hb <9g/dl et/ ou Polynucléaires <1000/mm³ et/ ou Plaquettes <100000.
- Examen clinique tous les deux mois.
- Examen ophtalmologique/ 3 mois en fonction des lésions oculaires, jusqu'à l'âge de 18 ans.
- Sérologies de la toxoplasmose : 6 semaines, 6 mois, 9 mois, 12 mois et 2 mois après arrêt du traitement.

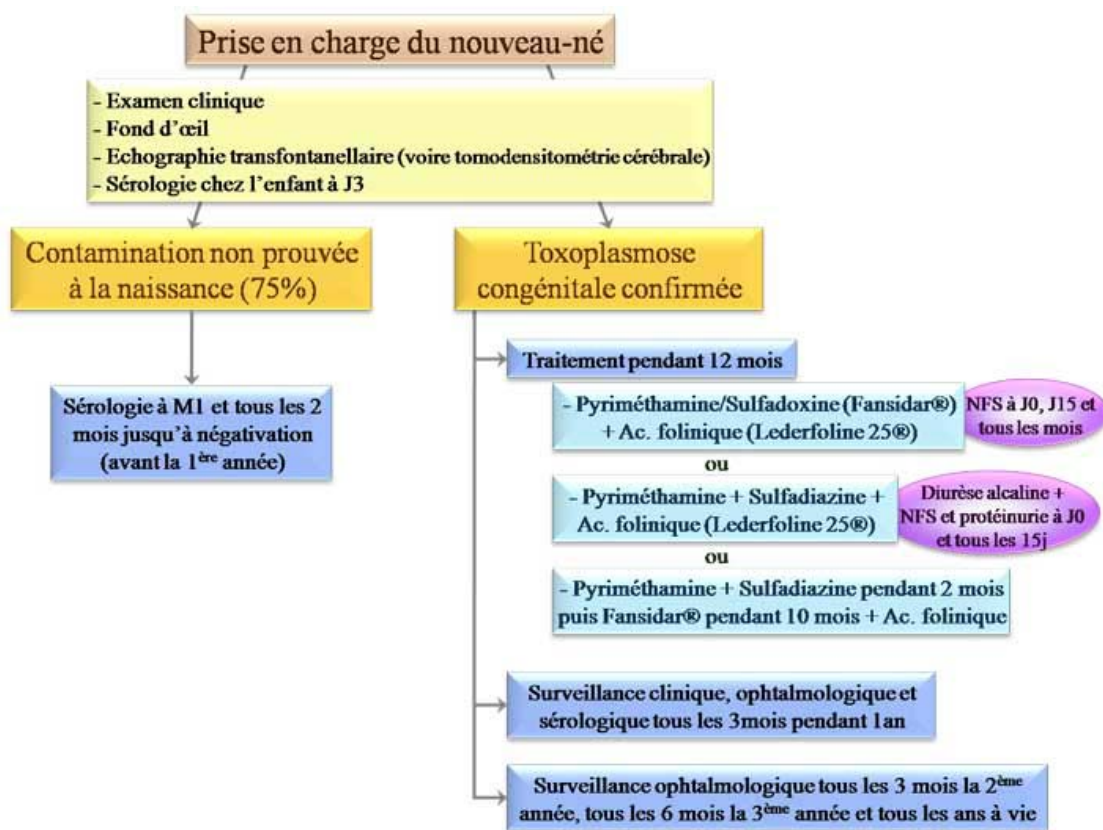


Figure 40 : Prise en charge du nouveau né

5-4 Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé:[55]

Le traitement d'attaque de référence est l'association pyriméthamine (Malocide®, 50 à 75 mg/j, après une dose de charge de 100 mg le premier jour) et sulfadiazine (Adiazine®, 4 à 6 g/j). Dans 40 à 60 % des cas ce traitement est cause d'effets indésirables :

- ❖ exanthème, volontiers fébrile, cédant le plus souvent sous traitement symptomatique. Une surveillance clinique rigoureuse est nécessaire du fait du risque de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell.
- ❖ toxicité hématologique principalement due à la pyriméthamine.

L'alternative à la sulfadiazine, en cas d'intolérance, est la clindamycine (2,4 g/j).L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole(10-50 mg/kg, 15-75 mg/kg IV la première semaine en cas de troubles de conscience), utilisable par voie veineuse ou orale, a une efficacité

équivalente, une meilleure tolérance et peut être instaurée en première intention. Quel que soit le traitement choisi. Il sera maintenu en attaque pendant 3 à 6 semaines avec une prescription systématique d'acide folinique 25 mg/j pour en prévenir les effets secondaires hématologiques.

6. Prophylaxie de la toxoplasmose :[108, 109, 110,111]

6-1 Prophylaxie générale

Elle repose sur l'éducation sanitaire des populations et sur le respect des bonnes pratiques hygiéniques et alimentaires, notamment sur les risques liés à certaines pratiques alimentaires comme la consommation de viande peu cuite ou de végétaux crus mal lavés.

6-2 Prophylaxie chez les femmes enceintes

Chez la femme enceinte, le test sérologique doit être effectué précocement ou lors de la déclaration de la grossesse, afin d'éviter une éventuelle séroconversion ainsi qu'une transmission foétale.

Pour éviter les risques de la toxoplasmose congénitale, la femme enceinte séronégative doit suivre certaines recommandations afin d'en épargner les risques à son fœtus :

a. Mesures d'hygiène

- Conserver séparément les aliments crus et les aliments cuits ou prêts à consommer.
- Laver les mains et les ustensiles ayant été en contact avec des aliments à risque.
- Nettoyer et désinfecter son réfrigérateur une fois tous les 15 jours.
- Vérifier régulièrement la température du réfrigérateur
- Respecter les dates limites de consommation.
- Disposer les aliments dans des emballages séparés
- Eviter, dans la mesure du possible, la manipulation d'animaux à risque

- Respecter la chaîne du froid
- Nettoyer les plans de travail avant et après toute préparation.
- Ne jamais recongeler un produit décongelé.
- Décongeler les aliments au réfrigérateur ou au micro-onde.

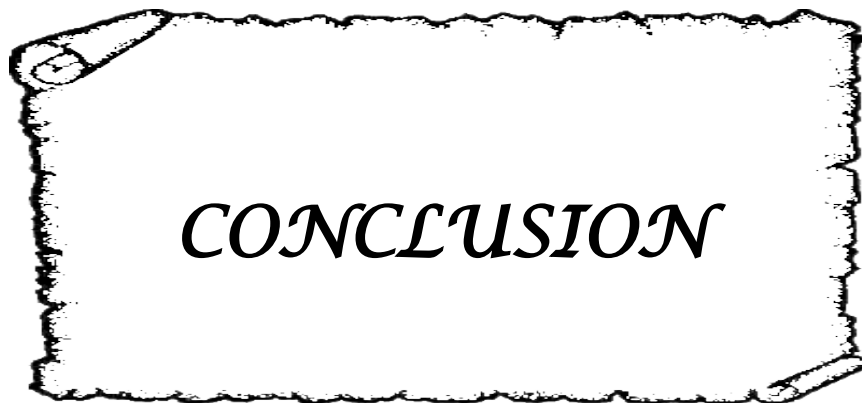
b. Alimentation et pratiques culinaires

- éviter de consommer des fromages au lait cru (ainsi que le fromage vendu râpé)
- éviter la consommation de poissons fumés, coquillages crus, surimi, tarama, sushi...
- Eviter de consommer crues des graines germées telles que les germes de soja.
- Eviter les produits de charcuterie cuite (rillettes, pâtés, produits en gelée...)
- Préférer le jambon cuit préemballé au jambon vendu à la coupe
- Réchauffer soigneusement les restes alimentaires et les plats cuisinés
- enlever la croûte des fromages
- laver soigneusement les légumes crus et les herbes aromatiques
- Cuire les aliments crus d'origine animale

6-3 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 triméthoprime 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/Sida, selon la possibilité ou non d'un traitement antirétroviral.



CONCLUSION

Cette enquête est une preuve supplémentaire confirmant la fréquence de la toxoplasmose au Maroc et mérite d'être élargie à d'autres régions du Royaume.

Cette étude nous a permis d'une part de mettre en exergue un manque important en matière de sensibilisation des femmes enceintes quant à la toxoplasmose et d'autre part souligner de grandes insuffisances et irrégularités dans le suivi et la surveillance des femmes enceintes séronégatives.

Nous n'insistons jamais assez sur le rôle que peuvent remplir les professionnels de santé (sages femmes, pharmaciens, ...) et particulièrement la collaboration entre Gynécologues et Biologistes dans la sensibilisation et la surveillance des parturientes non immunisées à fin de réduire l'incidence et la prévalence de la toxoplasmose et ses graves conséquences sur le fœtus.



Résumé

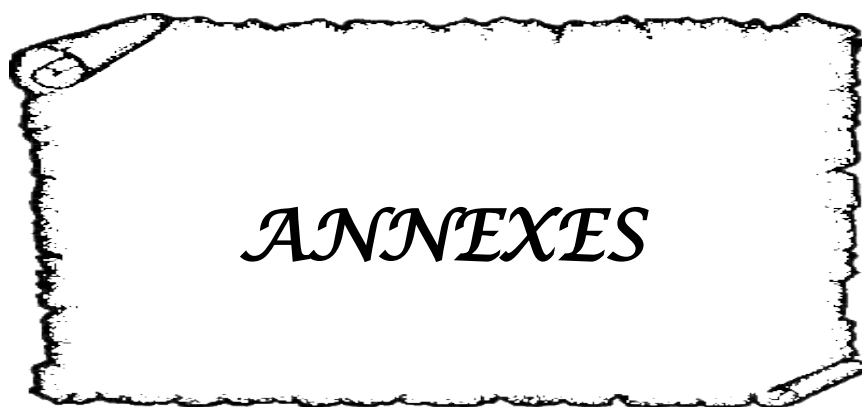
La toxoplasmose est une parasitose due à *Toxoplasma gondii* qui peut avoir des conséquences graves chez le fœtus en cas de séroconversion pergravidique. Le présent travail est une étude épidémiologique transversale descriptive et analytique effectuée auprès de 416 femmes enceintes de la région Safi-Essaouira dont 52% n'ont jamais bénéficié de recherche des Anticorps anti-toxoplasmiques lors des grossesses précédentes. La séroprévalence des femmes enceintes immunisées contre la toxoplasmose dans cette région est estimée à 45 %. Selon le questionnaire, 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 qui peuvent être considérés comme les principales causes de la transmission de la maladie. Ainsi, les femmes d'origine rurale et analphabètes se sont avérées les plus immunisées. Cette étude a pu mettre l'accent sur une défaillance importante en matière de suivi sérologique et de surveillance des femmes enceintes séronégatives.

Summary

Toxoplasmosis is a parasitic disease caused by *Toxoplasma gondii* , which can have serious consequences for the fetus in case of seroconversion pergravidique . The present work is an epidemiological stud, transversal descriptive and analytical conducted among 416 pregnant women from Safi-Essaouira region of which 52% have never done any research of anti-Toxoplasma antibodies in previous pregnancy. Seroprevalence of pregnant women immunized against toxoplasmosis in this region is estimated at 45 %. According to the questionnaire, the lack of knowledge about toxoplasmosis, modes of transmission and means of prevention, as well as the low level of hygiene are factors that can be considered as the main causes of disease transmission. Thus, from rural and illiterate women proved most immune. This study was able to focus on a failure in terms of surveillance and followed seronegative pregnant women.

ملخص

داء المقوسات هو مرض طفيلي تسببه التوكسوبلازما. الغوندية التي يمكن أن يكون له عواقب خطيرة على الجنين في حالة الانقلاب المصلي خلال فترة الحمل. هذا العمل هو دراسة وبائية، مستعرضة، وصفية و تحليلية أجريت على 416 امرأة حامل في منطقة آسفي- الصويرة. من بينهن 52 لم يسبق لهن ان اجرين تحاليل للبحث عن مضادات الاجسام ضد التوكسوبلازما خلال فترات الحمل السابقة. ويقدر عدد النساء الحوامل الممنعات ضد داء المقوسات في هذه المنطقة ب 45 ٪. وفقا للاستبيان، فإن الافتقار إلى المعرفة حول داء المقوسات، وطرق انتقال العدوى ووسائل الوقاية، فضلا عن قلة النظافة هي العوامل التي يمكن أن تعتبر الأسباب الرئيسية لانتقال العدوى. لوحظ أيضا أن النساء الحوامل الأميات و المنحدرات من وسط قروي هن الأكثر حملا لهذا الطفيلي. وقد بينت هذه الدراسة أيضا وجود خلل مهم في مراقبة وتتبع النساء الحوامل الغير ممنعات.



ANNEXES

+.....

- **Nombre total de Sérologies toxoplasmiques 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 cliniques : Oui Non

+ Si oui : -signes cliniques type :

-échographie fœtale faite : Oui Non

➤ Présence d'anomalies fœtales : Oui Non

+ **Diagnostic anté-natal réalisé :**

+ Traitement administré :

+ Date du début du traitement chez la femme enceinte :

+ Traitement chez le nouveau-né :

Questionnaire à l'intention des femmes enceintes

Ce questionnaire entre dans le cadre d'une thèse de doctorat en médecine. Il est anonyme. Si une question vous gêne, ignorez-la et passez à la suivante. Merci de répondre dans l'ordre des questions sans revenir en arrière.

1-Quel est votre âge ?ans

2-Quelle est votre profession (exercée ou non) ?

-Quelle est celle de votre conjoint

3- Est-ce votre première grossesse ?

oui

non

4- A quel stade de grossesse êtes-vous ? Mois

5- Avez-vous déjà entendu parler de cette maladie de la Toxoplasmose

(maladie des chats) ?.....

Si oui, comment peut-on l'attraper ?.....

6- Comment vous êtes-vous informés à propos de cette maladie ? (médecin/sage femme, télévision, presse, livres, Internet, entourage, etc.)

.....

7- Etes-vous immunisée contre la toxoplasmose ? (test positif)

oui

non

je ne sais pas

8- Mangez-vous de la viande mal cuite ?

oui

non, je n'aime pas cela

non, j'ai arrêté à cause de ma grossesse

9- Mangez-vous des légumes et fruits lavés à l'eau de Javel : non Si oui ; Temps de trempage ?

10- Y'a t'il actuellement un chat dans votre foyer ?

oui

non

non, je l'ai confié durant ma grossesse

11- Lequel de ces facteurs de risque estimez-vous plus important pour la Toxoplasmose ?

Contact avec un chat

Alimentation

12- Mangez-vous des fromages au lait cru ?

oui

non, je n'aime pas cela

non, j'ai arrêté à cause de ma grossesse

13- A quelle fréquence nettoyez-vous votre réfrigérateur ?

tous les 15 jours ou plus souvent

une fois par mois

moins souvent

14-Etes-vous convaincus que le nettoyage du réfrigérateur est :

très important

moyennement important

peu important

15- Vérifiez-vous régulièrement la température de votre réfrigérateur ?

oui

non

16- Lorsque vous mangez des restes, les faites-vous recuire ?

oui

non

17- Y a t'il des précautions que vous connaissez mais n'appliquez pas ?

Lesquelles ?

Pourquoi ?



BIBLIOGRAPHIE

1. **khairi.H , Fekih.M .**
Prise en charge d'une séroconversion toxoplasmique au cours de la grossesse . Revu Tun Infectiol /Avril 2008 Vol 2, N°2 .1-4
2. **Angela Davys Ndassebe .**
Prévalence et incidence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes du Nunavik 1994-2003
3. **El Mansouri .B , Rhajaoui.M , F.Amarir et al.**
Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la ville de Rabat au Maroc. Bull Soc Pathol Exot 2007;100(4):289-90.
4. **Mekouar A.**
Contribution de l'épidémiologie de toxoplasmose, sérologie de la toxoplasmose au Maroc thèse medBourdeau 1972.
5. **Nejmi et Alami.**
Etude immunologique de la toxoplasmose dans la population Marocaine par réaction FI thèse méd rabat 1973 ,561-568 .
6. **Berger.F , Goulet.V , Desenclos.JC et al.**
Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003. Bull Epidemiol Hebd 2008;14-15:117-21.
7. **Fakhfakh.N , Kallel.k, Ennigro.S et al.**
FDR pour toxoplasma gondii et status immunitaire des femmes parturientes ;relation de cause à effet .La Tunisie Medicale- 2013, vol 91 (n°03) 188-190
8. **M.Chouchane .C.A.Balct ,A.Touabti, S.L Aouamri .**
La toxoplasmose chez la femme enceinte à Setif, étude préliminaire. Communication orale, 1ères rencontres scientifiques Rennes-Sétif, 7-11 Novembre 2007.
9. **Baril.L , Ancelle.J ,Goulet.V et al,**
Risk factor for toxoplasma infection in pregnancy : Case-control study in France 1999.31 : 305.
10. **Carme .B ,Lenne.E, Hayyete.MP.**
Etude sérologique de la toxoplasmose chez les femmes enceintes à Amiens (nécessité d'une enquête nationale .BEH 1994,83,73-4 .

11. **Dvenel,S, Galaine,J, Guelet.B et al.**
Toxoplasmose congénital en France. Faculté de Pharmacie, Université Rennes 1.Synthèse J Pharm Clin 2010 ;29(1) :5-30 .
12. **Ertug.S , Okyay.P, Turkmen.M et al.**
Seroprevalence and risk factors for toxoplasma infection among pregnant women in Aydin province, Turkey. *BMC Public Health*,2005, 5, 66.
13. **Boyer.KM, Holfels.E, Roizen.N et al.**
Risk factor for toxoplasma gondii infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis :implications for prenatal and screening.An J Obst et Gynecol 2005 ;P92 :564-27
14. **Chen.KT, Eskild .A, Bresnahan .M, Stray-Pedersen B, Sher A, Jenum PA.**
Previous maternal infection with Toxoplasma gondii and the risk of fetal death.Am J Obstet Gynecol 2005;193(2):443-9.
15. **Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, et al.**
Prenatal education for congenital toxoplasmosis. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD006171.
16. **McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H.**
Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? Mem Inst Oswaldo Cruz 2009;104(2):320-44.
17. **Brown ED, Chau JK, Atashband S, Westerberg BD, Kozak FK.**
A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73(5):707-11.
18. **Jones JL, Krueger A, Schulkin J, Schantz PM.**
Toxoplasmosis prevention and testing in pregnancy, survey of obstetrician-gynaecologists. Zoonoses Public Health 2010;57(1):27-33.
19. **Dubey JP, Lindsay DS, Lappin MR.**
Toxoplasmosis and other intestinal coccidial infections in cats and dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2009;39(6):1009-34, v.

20. **Elmore SA, Jones JL, Conrad. P.A et al.**
Toxoplasma gondii: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. Trends Parasitol 2010;26(4):190-6.
21. **Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG.**
Toxoplasma gondii: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. Parasitol Res 2010;107(2):253-60.
22. **Chen KT, Eskild A, Bresnahan M, Stray-Pedersen B, Sher A, Jenum PA.**
Previous maternal infection with *Toxoplasma gondii* and the risk of fetal death. Am J Obstet Gynecol 2005;193(2):443-9.
23. **Swiss Working Group on congenital toxoplasmosis.**
Toxoplasmosis during pregnancy and infancy – a new approach for Switzerland. Swiss Med Wkly. 2008;138(Suppl 168):1-8.
24. **Garwez Jg, Scherrer J Wallon M et al.**
Réactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. BTOG 2005 ;112 :241 -2.
25. **Groupe suisse de travail sur la toxoplasmose.**
Abandon du dépistage de la toxoplasmose durant la grossesse. Une brève explication. Forum Med Suisse. 2009;9 (5):105-106.
26. **Rudin C, Kind C, Altpeter E.**
Toxoplasmose congénitale symptomatique. Office fédéral de la santé publique. Rapport annuel. 2011;19-21.
27. **Signorell LM, Seitz D, Merkel S, Berger R, Rudin C.**
Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in northwestern Switzerland 1982-1999. Pediatric Infectious Disease Journal.2006;25(2):123-8.
28. **Saura.R, Kamelj.CW,**
Primo-infection toxoplasmique et grossesse :Etude rétrospective de l'activité du CPDPN entre 2004 et 2011.Thèse méd 2013,p23-27
29. **Kuehle T, Sghedoni D, Visentin G, Gérvas J, Jamouille M.**
La prévention quaternaire, une tâche du médecin généraliste. PrimaryCare. 2010;10:350-53.

30. **Département fédéral de l'intérieur.**
Modifications décidées pour les prestations médicales, les analyses, les moyens et les appareils. Communiqué de presse. 21.6.2011.
31. **Flatt A, Shetty N.**
Seroprevalence and risk factors for toxoplasmosis among antenatal women in London: a re-examination of risk in an ethnically diverse population. *Europ J Public Health.* 2012; June 13:1-5.
32. **Sagel U, Krämer A, Mikolajczyk R.**
Blind periods in screening for toxoplasmosis in pregnancy in Austria – a debate. *BMC Infectious diseases.* 2012;12:118 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/118>.
33. **Derouin F.**
Anti-toxoplasmosis drugs. *Curr Opin Investig Drugs.* 2012:1368-74.
34. **Villena I, Ancelle.T, Delmas.C et al.**
Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro surv.* 2010 ;15(25) p 11-196
35. **Scemama O.**
Toxoplasmose et rubéole au cours de la grossesse. Quelles recommandations pour la prévention et le dépistage ? *Tome 132, Nos 13-14 (13-17 septembre 2010)*
36. **Villard O et al.,**
CNR de la Toxoplasmose. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010 : conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage. *Feuillets de Biologie, Vol LII, N°298, Janvier 2011.*
37. **Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France. Évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, de 1995 -2003.**
Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2008;(14-15) : 117-21
38. **Dubey JP, Jones JL.**
Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol.* 2008 Sep;38(11):1257-78.

39. **Ancelle T.**
La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. Réseau National de Santé Publique; 1995. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73:231-5.
40. **Halos L et al.**
An innovative survey underlining the significant level of contamination by *Toxoplasma gondii* of ovine meat consumed in France. *Int J Parasitol.* 2010;40:193-200.
41. **Paschale M, Agrappi C, Manco MT, et al.**
Implementation of Screening for *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy. *J Clin Med Res.* 2010 May 19;2(3):112-6.
42. **Nissapatorn V, Suwanrath C, Sawangjaroen N, Ling LY, Chandeying V.**
Toxoplasmosis-Serological Evidence and Associated Risk Factors among Pregnant Women in Southern Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Aug;85(2):243
43. **Barbosa IR, de Carvalho Xavier Holanda CM, de Andrade-Neto VF.**
Toxoplasmosis screening and risk factors among pregnant females in Natal, northeastern Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Apr;103(4):377-82.
44. **Mpiga Mickoto B, Akue JP, Bisvigou U, Mayi Tsonga S, Nkoghe D.**
Etude sérologique de la toxoplasmose chez les femmes enceintes de Franceville, Gabon. *Bull Soc Pathol exot.* 2010; 103: 41-3
45. **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. *Med Trop (Mars).* 2011 Feb;71(1):101-2
46. **Adou-Bryn KD, Ouhon J, Nemer J, Yapo CG, Assoumou A.**
Enquête sérologique de la toxoplasmose acquise chez les femmes en âge de procréer à Yopougon (Abidjan, Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot.* 2004; 97 (5):345-8
47. **Villena I, Chemla C, Pinon JM.**
Actualités sur la toxoplasmose congénitale. *Spectra Biologie.* 2003 ; 22 (130) : 29-32.
48. **King L, Villena I, Ancelle T, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, et al.**
Toxoplasmose congénitale: Mise en place d'un système de surveillance en France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008; 14-15:122-24

49. **Paschale M, Agrappi C, Manco MT et al.**
Implementation of Screening for *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy. *J Clin Med Res.* 2010 May 19;2(3):112-623.
50. **Barbosa IR et al.**
Toxoplasmosis screening and risk factors among pregnant females in Natal, northeastern Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Apr;103(4):377-82
51. **Cenci-Goga BT, Rossitto PV, Sechi P et al..**
Toxoplasma in animals, food, and humans: an old parasite of new concern. *Foodborne Pathog Dis.* 2011;7:751-62
52. **El Bouhali.**
Toxoplasmose et grossesse. Thèse pharmacie 2012 ;p 7-9
53. **Asmaa BIAZ ,toxoplasmose :**
données actuelles et séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte à l'Hopital Militaire Med V de rabat thèse med 2005 : p20 :35-
54. **Dvenel,S, Galaine,J, Guelet.B et al.**
Toxoplasmose congénital en France. Faculté de Pharmacie, Université Rennes 1.Synthèse *J Pharm Clin* 2010 ;29(1) :5-30 .
55. **Rabaud.C.**
La toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH .thèse med :2000 ; p 23 -24
56. **Dubey, J.P.,**
Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *International Journalfor Parasitology,* 1998.28: p. 1019-1024.
57. **Dubey, J.P. and Frenkel.J.K.**
Feline toxoplasmosis from acutely infected miceand the development of *Toxoplasma* cysts. *Journal of Protozoology,* 1976.23(4): p.537-546.
58. **Blewet, D.A. and Watson W.A,**
The epidemiology of ovine toxoplasmosis. II;Possible sources of infection in outbreaks of clinical disease. *British Veterinary Journal,* 1983.

59. **Dubey, J.P.,**
Infectivity and pathogenicity of *Toxoplasma gondii* oocysts for cats. *Journal of Parasitology*, 1996.**82**(6): p. 957–961.
60. **freyre, A., et al.,**
Oocyst-induced *Toxoplasma gondii* infections in cats. *Journal of Parasitology*, 1989.**75**(5): p. 750–755.
61. **Dubey, J.P. and J.K.**
Frenkel. Experimental toxoplasma infection in mice with strains producing oocysts. *Journal of Parasitology*, 1973.**59**(3): p. 505–512.
62. **Sreekumar, C., et al.,**
Genotyping of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens from India. *Veterinary Parasitology*, 2003.**118**: p. 187–194.
63. **Dubey, J.P.,**
Bradyzoite-induced murine toxoplasmosis : stage conversion, pathogenesis, and tissue cyst formation in mice fed bradyzoites of different strains of *Toxoplasma gondii*. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 1997.**44**(6): p. 592–602.
64. **Dubey, J.P. and Frenkel J.K.**
Feline toxoplasmosis from acutely infected mice and the development of *Toxoplasma* cyst. *Journal of Protozoology*, 1976.**23**(4): p. 537–546.
65. **Dubey, J.P., et al.,**
Oocyst-induced murine toxoplasmosis: life cycle, pathogenicity, and stage conversion in mice fed *Toxoplasma gondii* oocysts. *Journal of Parasitology*, 1997.**83**(5): p. 870–882.
66. **Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G.**
Toxoplasmosis. In: Remington J, Klein G, Wilson C, Baker C, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006
67. **Dubey, J.P., Miller N.L, and Frenkel J.K,**
Characterization of the new fecal form of *Toxoplasma gondii*. *Journal of Parasitology*, 1970.**56**(3): p. 447–456.

68. **Miller, N.L., Frenkel J.K, and J.P,Dubey J.P,**
Oral infections with Toxoplasmacysts and oocysts in felines, other mammals, and in birds. *Journal of Parasitology*, 1972. **58**(5): p. 928–937.
69. **Dubey, J.P., et al.,**
Low seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in feral pigs from aremote island lacking cats. *Journal of Parasitology*, 1997. **83**(5): p. 839–841.
70. **Lehmann, T. et al.**
Transmission dynamics of *Toxoplasma gondii* on a pig farm. *Infection, Genetics and Evolution*, 2003. **3**: p. 135–141.
71. **Owen, M.R. and Trees.A.J.**
Genotyping of *Toxoplasma gondii* associated with abortion in sheep. *Journal of Parasitology*, 1999. **85**(2): p. 382–384.
72. **Darde, M.L., Bouteille.B, and Pestre–alexandre.M.**
Isoenzyme analysis of 35 *Toxoplasma gondii* isolates and the biological and epidemiological implications. *Journal of Parasitology*, 1992. **78**(5): p. 768–794.
73. **Grigg, M.E., et al.,**
Success and virulence in *Toxoplasma* as the result of sexual recombination between two distinct ancestries. *Science*, 2001. **294**(5540): p. 161–165.
74. **Dubey, J.P., et al.,**
Biological and genetic characterisation of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens (*Gallus domesticus*) from Sao Paulo, Brazil: un expected findings. *International Journal for Parasitology*, 2002. **32**: p. 99–105.
75. **Dubey, J.P., et al.,**
Isolation and molecular characterization of *Toxoplasma gondii* from chickens and ducks from Egypt. *Veterinary Parasitology*, 2003. **114**: p. 89–95.
76. **Suzuki, Y., et al.,**
MHC class I gene(s) in the D/L region but not the TNF–alpha gene determines development of toxoplasmic encephalitis in mice. *Journal of Immunology*, 1994. **153**(10): p. 4649–4654.

77. **Freund, Y.R., et al.,**
Polymorphisms in the Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) gene correlate with murine resistance to development of toxoplasmic encephalitis and with levels of TNF- α mRNA in infected brain tissue. *Journal of Experimental Medicine*, 1992. **175**: p. 683-688
78. **Long, I. and L. Peter,**
Coccidiosis of man and domestic animals: CRC Press. 1990 ;31(11);p 251-267
79. **Couper, K.N., et al.,**
Toxoplasma gondii-specific immunoglobulin M limits parasite dissemination by preventing host cell invasion. *Infection and Immunity*, 2005. **73**(12):p. 8060-8068.
80. **Euzeby, J.,**
Protozoologie médicale comparée. Vol. II. Lyon: Fondation Marcel Merieux. 1987.p359-343
81. **ABOU-BACAR, A., et al.,**
Role of NK cells and gamma interferon in transplacental passage of Toxoplasma gondii in a mouse model of primary infection. *Infection and Immunity*, 2004. **72**(3): p. 1397-1401.
82. **Pomares.C et al :**
Toxoplasmosis and horse meat ,France. *Emerg. Infect. Dis* 2011 . **17** :1377-1328
83. **Pomeroy C, Filice GA.**
Pulmonary toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 1992;14:863-870.
84. **Rabaud C, May T, Amiel C, Katlama C, Leport C, Ambroise-Thomas P, Canton P.**
Extra cerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French National Survey. *Medicine (Baltimore)*. 1994; 73:306-14.
85. **Rabaud C, May T, Lucet JC, Leport C, Ambroise-Thomas P, Canton P.**
Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a French National Survey. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1249-54.
86. **Ganji M, Tan A, Maitai MI, Weldon-Linne CM, Weisenberg E, Rhone DP.**
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.

87. **Hofman P, Michiels JF, Saint-Paul MC, Galibert A, et al.**
Toxoplasmose au cours du SIDA. Etude anatomique de 78 cas. Ann. Pathol. 1993;13:233-40
88. **Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M, Zerdoun E, Zazoun L, Robinet M, Marcel P, Girard B, Katlama C, Leport C, et coll.**
Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. Am J Ophthalmol. 1992;114:130-5.
89. **Holland GN. Ocular toxoplasmosis :**
A global reassessment. Part I : Epidemiology and course of the disease. Am J Ophthalmology 2003;136: 973-988.
90. **Holland GN. Ocular toxoplasmosis :**
A global reassessment. Part II : Disease manifestations and management. Am J Ophthalmology 2004;137:1-17.
91. **Kuo I, Rao NA.**
Ocular disease in AIDS. Springer Sem Immunopathol. 1999;21:161-177.
92. **Derouin.F, Bultel. C , Roze.S**
Toxoplasmose : Etat des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « Toxoplasma gondii » de l'Afssa-- toxo congénital. Décembre 2005/12,p318
93. **Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, Sournies G, De Laforte T D, Peyron F.**
Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. Prenat Diagn 2003 ;23 :558-560
94. **Demard Aurélien. Toxoplasmose bovine et aviaire :**
enquête épidémiologique en Meurthe-et-Moselle Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD ,Thèse med veter, vol I ;2009 /1;p97-110
95. **Schaer, M.,**
Clinical medicine of the dog and cat. Ebook Wiley-Blackwell.1991;p105-109
96. **dubey, J.P.,**
A review of toxoplasmosis in cattle. Veterinary Parasitology, 1986.22(3-4): p. 177-202.

97. **Dubey, J.P., THULLIEZ.P, and POWELL.E.C,**
Toxoplasma gondii in Iowa sows: comparison of antibody titers to isolation of T. gondii by bioassays in mice and cats. *Journal of Parasitology*, 1995. **81**(1): p. 48–53.
98. **Dubey, J.P. and Thulliez.P,**
Persistence of tissue cysts in edible tissues of cattle fed Toxoplasma gondii oocysts. *American Journal of Veterinary Research*, 1993. **54**(2): p. 270–273.
99. **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**(12): p. 3181–3184.
100. **BOU, G., et al.,**
Value of PCR for detection of Toxoplasma gondii in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 1999. **37**(11): p. 3465–3468.
101. **FRICKER-HIDALGO, H., et al.,**
Detection of Toxoplasma gondii in 94 placentae from infected women by polymerase chain reaction, in vivo, and in vitro cultures. *Placenta*, 1998. **19**: p. 545–549.
102. **HURTADO, A., et al.,**
Single tube nested PCR for the detection of Toxoplasma gondii in fetal tissues from naturally aborted ewes. *Veterinary Parasitology*, 2001. **102**: p. 17–27.
103. **F.Robert-Gangneux*, F.Kieffer.**
Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la toxoplasmose congénitale. *J la lettre du gynécologue* 2002 ; n° 268 ; p 27–34
104. **Cortina-Borja.M et al.**
Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis : an observational prospective cohort study. *Plos Med* 2011. **7** : pii=1000351
105. **Podzmczer.D et al .**
Thrice weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Eur.J.Clin Microbiol.Infect..Dis* ;2000 ; **19** :89–95

106. **Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT.**
Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1303-8.
107. **Brezin AP, Thulliez P, Couvreur J, Nobre R, Mcleod R, Mets MB.**
Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:779-84.
108. **Delfraissy JF (coordinateur).**
Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2004 Ed. Médecine Flammarion, Paris., 164 pp.
109. **Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D.**
Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1747-55.
110. **Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M**
Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of *Toxoplasma* encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000;355:2217-8.
111. **Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al ..**
Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis.* 2000;181:1635-42.
112. **Montoya JG,**
Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):554-66.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأدلاً رِعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ

والطالحِ، والصديقِ والعدوِ.

وأن أثارِبَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاهِ.

وأن أوقِرَ من علّمني، وأُعَلِّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلانِيَتِي ،

نَقِيَّةٌ مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولُ شهيدٌ



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 89

سنة 2014

تقييم المعرفة والسلوك و الحالة المناعية للنساء الحوامل
من داء المقوسات :
دراسة وبائية في منطقة آسفي-الصويرة .

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 14 / 11 / 2014

من طرف

السيدة حياة الرفاعي

المزداة بتاريخ 24/06/1986

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الانتشار المصلي - النساء الحوامل - داء المقوسات - التوكسوبلازما. الغوندية -
آسفي الصويرة - المغرب

اللجنة

الرئيس

السيدة ليلى شابعي

أستاذة في البيوكيمياء

المشرف

السيد رضوان متاج

أستاذ في علم الطفيليات

الحكام {

السيدة أحلام بصير

أستاذة مبرزة في أمراض النساء والولادة