



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة باجي مختار - عنابة
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
Thèse En vue de l'obtention d'un Diplôme de Doctorat

Spécialité : BIOLOGIE ANIMALE

Intitulé

EPIDEMIOLOGIE DE LA TOXOPLASMOSE A L'EST ALGERIEN AVEC
PREVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

Presentée par: M^{me}. MESSERER LEYLA

Membre de Jury:

ADJMI .H. PROFESSEUR	Président	Faculte de Medecine Alger
BACHI .F .PROFESSEUR	Directeur de thèse	Faculte de Medecine Alger
BERABBEH .H. PROFESSEUR	Examineur	Faculte des Sciences Annaba
FENDRRI .A.H.PROFESSEUR	Examineur	Faculte de Medecine Constantine
MANSOURI .R. PROFESSEUR	Examineur	Faculte de Medecine Annaba
BOUTEFNOUCHET .N PROFESSEUR	Examineur	Faculté des sciences Annaba

Année universitaire: 2014 / 2015

Dédicaces

Je dédie cette thèse

A la mémoire de mon père

A la mémoire de ma mère

A la mémoire de ma tante

Le vide que vous avez laissé est immense, aucun mot ne pourra exprimer mon actuel sentiment.

A la mémoire de mes beaux frères, Professeur Chellali et Mr Serradj qui à travers eux j'ai appris la rigueur et la persévérance.

A mes deux très chers garçons Arslane et Nazim pour leur amour.

A mes deux petits boutchoux samy et nael pour tout le bonheur qu'ils nous ont offert.

A mes sœurs et à mes frères pour tous leurs soutiens.

A toutes mes nièces et mes neveux pour leur confiance et présence.

A mes belles sœurs et à mon beau frère Maamcha Fouad pour leurs gentilleses.

A toute ma famille

A tous mes ami(e)s

Avec toute mon affection

Remerciements

A notre Directeur de thèse, Madame le Professeur F. BACHI.

En dépit de vos lourdes charges, vous nous avez patiemment guidé tout le long de la réalisation de cette étude, vous nous avez soutenu et encouragé dans notre travail avec une patience infinie, par votre personnalité passionnée vous nous avez transmis la persévérance et la rigueur. Merci de nous avoir accueillie dans votre service, pour toute l'aide, o combien précieuse que vous nous avez apporté merci de tout cœur.

A Madame le Professeur H. Adjmi.

Pour l'intérêt que vous portez à notre travail et pour avoir accepté de présider notre jury, soyez assurée de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur A.H.Fendri.

Pour vos encouragements et votre présence dans notre jury, soyez assuré de notre profonde gratitude.

A Madame le Professeur H. Berrebbah.

Pour nous avoir soutenu tout le temps et pour votre présence dans notre jury, soyez assurée de notre reconnaissance.

A Madame le Professeur R. Mansouri.

Pour l'intérêt que vous portez à notre travail, pour votre aide, soutien et encouragement et pour votre présence dans notre jury soyez assurée de notre profond respect.

A Madame le Professeur N. Boutefnouchet.

Pour vos encouragements et votre présence dans notre jury, soyez assurée de notre profond respect.

Au Docteur E. Gourbji, responsable de l'unité toxoplasmose au niveau du Service de Biologie Parasitaire de l'Institut Pasteur d' Algérie. Pour votre aide inestimable, votre compétence et les moments laborieux passés ensemble pour la réalisation de cette étude, soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

Nos vifs remerciements vont également à tout le personnel médical et paramédical du Service de Biologie Parasitaire de l'Institut Pasteur d' Algérie.

Au docteur S. Bouzbid pour votre précieuse collaboration, votre disponibilité, votre sérieux, votre rigueur et pour les moments laborieux passés ensemble pour la réalisation de cette étude, soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

A Mr le Professeur Y. Djabri, chef de Service de Gynécologie du CHU d'Annaba Pour votre coopération exceptionnelle et o combien bénéfique pour la réalisation de ce travail.

Nous tenons à remercier également tout le personnel médical et sages femmes du service de gynécologie du CHU d'Annaba, qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude et respect.

Nos remerciements s'adressent aux gynécologues privés de la ville d'Annaba et particulièrement aux docteurs Kabar et Griene, qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous tenons à remercier Docteur Chellali née Messerer et tout le personnel de son laboratoire pour leur collaboration exceptionnelle et o combien bénéfique pour la réalisation de ce travail, soyez assurés de notre immense respect et gratitude.

Nous remercions l'agence nationale pour le développement de recherche en santé « ANDRS » pour son important soutien financier.

Nous remercions tout personnel médical des Services d'Infectiologie et d'Ophtalmologie pour leur précieuse collaboration, recevez nos chaleureux remerciements.

Sommaire

PARTIE THEORIQUE

Introduction	1
Problématique	3

Chapitre I. GENERALITES

1 .Définition.....	7
2 .Historique	7

Chapitre II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1.Agent pathogène :	10
1.1Taxonomie.....	10
1.2. Caractères morphologiques	14
1.2.1. Forme végétative : Tachyzoïte	14
1.2.2. Forme kystique.....	16
1.2.3. Forme oocyste	17
1.2.3.1. Oocyste non sporulé.....	17
1.2.3.2. Oocyste sporulé :	17
1.3. Biologie	18
1.3.1. L'invasion et la formation de la vacuole parasitophore.....	18
1.3.2. Description morphologique de l'invasion	18
1.3.3. Mécanismes moléculaires de l'invasion	19
1.3.4. Formation de la Vacuole parasitophore	19
1.3.5. Multiplication et différenciation des tachyzoïtes	20
1.4. Le cycle évolutif.....	21
1.4.1. La phase coccidienne	21
1.4.1.1. La phase asexuée : phase schizogonique.....	21
1.4.1.2. La phase sexuée : phase gamogonique	21

1.4.2. La phase libre : phase de sporulation	21
1.4.3. La phase proliférative et formation de kyste.....	22
1.5. Mode de contamination.....	23
1.5.1. Contamination par les oocystes	23
1.5.2. Contamination par des kystes.....	23
1.5.3. Contamination par les tachyzoïtes	23
1.6. Prévalence	24
1.6.1. Dans le monde.....	24
1.6.2 .En Algérie.....	30

Chapitre III. IMMUNITÉ

1. Réponse immunitaire au cours de la toxoplasmose	33
2. Réponse innée naturelle.....	33
3. Réponse acquise	34
3.1. Réponse humorale.....	34
3.2. Réponse cellulaire.....	34
4. Influence de la gestation sur la réponse immunitaire maternelle.....	35

Chapitre IV. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Toxoplasmose acquise.....	37
2. Toxoplasmose congénitale.....	37
3. Toxoplasmose de l'immunodéprimé	38

Chapitre V. CLINIQUE

1. Aspects cliniques de la toxoplasmose	40
1.1. La toxoplasmose acquise	40
1.1.1. La toxoplasmose acquise chez l'immunocompétent.....	40
1.1.1.1.La toxoplasmose inapparente.....	40
1.1.1.2. La toxoplasmose ganglionnaire	40
1.1.1.3. Les atteintes oculaires	40
1.1.1.4. La toxoplasmose sévère.....	41
1.2. La toxoplasmose acquise chez l'immunodéprimé.....	41
1.2.1. La localisation cérébrale	41
1.2.2. La localisation pulmonaire	41

1.2.3. La localisation oculaire	41
1.2.4. Les autres localisations et formes disséminées.....	42
1.3. La toxoplasmose congénitale	42
1.3.1.La toxoplasmose tertiaire du premier trimestre de grossesse	42
1.3.2. La toxoplasmose secondaire du deuxième trimestre de grossesse	42
1.3.3. La toxoplasmose primaire du troisième trimestre de grossesse	42
1.4. La toxoplasmose et greffes d'organes	43

Chapitre VI. DIAGNOSTIC

1.Diagnostic direct : Parasitologique	45
1.1 Examen direct.....	45
1.2. Inoculation à l'animal.....	45
1.3. Culture cellulaire.....	45
1.4. Techniques de biologie moléculaire	46
1.5 Diagnostic indirect : sérologique	46
2.1. Source d'antigène.....	46
2.2. Les techniques utilisant des antigènes figurés.....	47
2.2.1. Le dye test : test de lyse (test de Sabin et Feldman)	47
2.2.2. L'immunofluorescence indirecte(IFI).....	48
2.2.3. Les réactions d'agglutination	48
2.2.3.1. Agglutination directe.....	48
2.2.3.2. Agglutination sensibilisée	49
2.2.3.3. Immunossorbent Agglutination Assay (ISAGA)	49
2.3. Les techniques utilisant des antigènes solubles	50
2.3.1. L'hémagglutination passive	50
2.3.2. Les réactions immunoenzymatiques	50
2.3.2.1. Enzym Linked-Immunossorbant Assay(ELISA)	50
2.3.2.2. Enzym Linked-Immunossorbant Assay inverse (ELISA inverse).....	51
2.4. Les techniques complémentaires	51
2.4.1. Agglutination différentielle HS/AC	51
2.4.2. La charge immunitaire	52

2.4.3. Mesure de l'avidité des IgG (IA).....	52
2.4.4. Enzym Linked Immunofiltration Assay (ELIFA)	52
2.4.5. Western Blot (WB).....	53
3. Conduite diagnostic de la toxoplasmose	53
3.1. Diagnostic de la toxoplasmose acquise.....	53
3.1.1. Cinétique des anticorps au cours de la primo-infection	53
3.1.2. Diagnostic de la toxoplasmose de l'immunocompétent.....	55
3.1.3. Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte.....	55
3.1.4. Diagnostic de la toxoplasmose congénitale	59
3.1.4.1. Diagnostic anténatal	59
3.1.4.2. Diagnostic néonatal	60
3.1.4.3. Diagnostic et suivi postnatal	61
3.2. Diagnostic de la toxoplasmose oculaire.....	61
3.3. Diagnostic de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé	61

Chapitre VII : TRAITEMENT

1. Molécules thérapeutiques.....	64
1.1 Les macrolides.....	64
1.1.1. La spiramycine (Rovamycine®).....	65
1.1.2. Les macrolides de dernière génération	65
1.1.3. L'azithromycine (Zitromax®)	65
1.1.4. La Roxithromycine et la Clarithromycine.....	65
1.1.5. La clindamycine (Dalacine®).....	65
1.2. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique.....	66
1.2.1. Les antifoliques.....	66
1.2.1.1. Les sulfamides	66
1.2.1.2. Les sulfones.....	66
1.2.2. Les Antifoliniques	66
1.3. Autres médicaments	66
1.3.1. L'atovaquone (Wellvone®).....	66
1.3.2. Les cyclines et les quinolones.....	67

1.4. Conduite thérapeutique	67
1.4.1. Traitement de la toxoplasmose maternelle et congénitale.....	67
1.4.1.1. Traitement anténatal.....	67
1.4.1.2. Traitement post-natal	67
1.4.2. Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé	69
1.4.2.1. Traitement curatif et d'entretien.....	69
1.5. Traitement prophylactique.....	69
1.6. La prophylaxie.....	71
1.6.1. La prévention primaire.....	71
1.6.2. La prévention secondaire	71

PARTIE PRATIQUE

1. MATERIEL ET METHODES	74
1.1. Matériel biologique.....	74
1.1.1 Sang veineux sur tubes sec :.....	74
1.1.2 Sang du cordon ombilical :.....	74
1.1.3. Placenta entier :.....	74
1.1.4. Humeur aqueuse (HA) :.....	75
1.1.5. Liquide céphalorachidien (LCR) :.....	75
1.2. Matériel de laboratoire	75
1.2.1. Appareillage	75
1.2.2. Verrerie	75
1.2.3. Réactifs (voir annexe).....	75
1.2.4. Autres produits et consommables.....	76
1.2.5. Petits matériels	76
1.3. METHODES	77
1.3.1. Recrutement de nos patients et démarche diagnostic.....	77
1.3.2. Traitement des prélèvements.....	79
1.3.3. Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte.....	79
1.3.3.1. Diagnostic sérologique :.....	79
1.3.3.1.1. ELISA manuelle (chaîne ELISA) :.....	79

1.3.3.1..2. MEIA(AxSYM) ABBOTT Diagnostic	85
1.3.3.1.3. Mesure de l'avidité.....	88
1.3.3. 1.4. Immunofluorescence indirecte (IFI) pour la recherche d'IgM	90
1.3.3. 1.5. Western blot.....	92
1.3.3.2. Diagnostic parasitologique.....	95
1.3.3.2.1. Inoculation du placenta à la souris :.....	95
1.3.3.2.2. Inoculation du sang du cordon ombilical à la souris :.....	96
1.3.4. Sérodiagnostic de la toxoplasmose oculaire.....	96
1.3.4.1. ELISA manuelle (chaine ELISA).....	96
1.3.4.2. MEIA(AXSYM).....	96
1.3.4.3. Western Blot	96
1.3.5. Sérodiagnostic de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé	97
1.3.5.1. ELISA manuelle (chaine ELISA).....	97
1.3.5.2. MEIA (AXSYM).....	97
1.3.5.3. Western Blot.....	97
2. RESULTATS ET INTERPRETATIONS	97
2.1. Toxoplasmose chez les femmes enceintes.....	97
2.2. Toxoplasmose oculaire.....	117
2.3 .Toxoplasmose chez l'immunodéprimé	121
Discussion.....	125
Conclusion.....	140
Références bibliographiques	144
ANNEXE.....	177

Liste des abréviations

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine.

SRH : Système Réticulo-Histocytaire.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

AMY : Amylase.

GSR : Gutathion S réductase.

GPI : Glucose PhosphoIsomérase.

PE : Propionyl Estérase.

ACP : Phosphatase Acide.

Z : Zymodème.

PCR-RFLP : Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism.

T. gondii : *Toxoplasma gondii*.

ROP : Rhoptrie.

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquis.

µm : Micromètre.

HI : Hôte intermédiaire.

JM : Jonction mobile.

VP : Vacuole Parasitophore.

GPI : Glycosyl Phosphatidyl Inositol.

MVP : Membrane de la vacuole parasitophore.

°C : Degré Celsius.

IFN γ : Interféron γ .

M Φ : Macrophage.

NK: Natural killer.

IL-12: Interleukine 12.

Th1: T helper 1.

Cellule dendritique: DC.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

SAG : Antigène de surface.

CXCR2: CXC Chemokine Receptor 2.

Cy: Cyclophiline.

kD: kilo Dalton.

TLR: Toll-like receptor.

NF κ B: Nuclear Factor kappa beta.

MAPK: Mitogen Activated protein Kinase.

MGG: May Grünwald Giemsa.

LCR: Liquide Céphalo Rachidien.

LBA: Liquide de Lavage Broncho Alvéolaire

HA : Humeur Aqueuse

IFI : ImmunoFluorescence Indirecte.

ISAGA: Immuno Sorbent Agglutination Assay.

2ME : 2-mercapto-éthanol.

ELISA: Enzym Linked-Immunossorbant Assay.

MEIA : Microparticulaire Enzym Immuno Assay.

IA: Indice de l'avidité.

ELISA: Enzym Linked Immunofiltration Assay.

WB: Western Blot.

ETF : Transfontanellaire.

F.O : Fond d'œil.

CMV : Cytomegalovirus

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ADN : Acide désoxyribonucléique.

N.né : Nouveau né.

DHPS : Dehydroptéroate synthétase.

MU/j : Million d'unité /jour.

mg : Milligramme.

Kg : Kilogramme.

Cp : Comprimé.

ml : Millilitre.

IPA : Institut Pasteur d'Algérie

µl : Microlitre.

UI : Unité Internationale.

D.O: Densité Optique.

GVH : Réaction du greffon contre l'hôte

OMS : Organisation mondiale de la santé

nm : Manomètre

mn : Minute

Gtes : Gestante

Gsse : Grossesse

NEG : Négatif

POS : Positif

Pd : Pendant

tte : toute

Accht : Accouchement

Rova : Rovamycine

TRT : Traitement

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION

Introduction

La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite due à un parasite intracellulaire obligatoire, *Toxoplasma gondii*. Elle est certainement l'affection parasitaire la plus répandue dans le monde, sévissant sous toutes les latitudes et susceptible d'infecter toutes les espèces animales. Des études épidémiologiques chez l'homme ont montré sa large distribution géographique et sa forte prévalence. L'incidence de la toxoplasmose dans la population générale est difficile à évaluer car l'infection est le plus souvent asymptomatique, mais, elle peut être sévère chez le sujet immunodéprimé et dans sa forme congénitale. Au cours de la grossesse, le risque de transmission augmente avec l'âge gestationnel alors que la gravité de l'atteinte fœtale diminue. En effet, en cas de séroconversion au cours du premier trimestre de grossesse, le risque de toxoplasmose congénitale est de 4 à 14 % se traduisant par des atteintes sévères. Ce risque atteint 70 à 80 % au cours du troisième trimestre de gestation mais se traduit en général par des formes infra-cliniques chez le nouveau né [1]. Par conséquent, la prévention de la toxoplasmose congénitale doit se faire par une surveillance sérologique des femmes enceintes afin d'établir le statut immunologique, d'identifier les femmes enceintes non immunes afin de limiter le risque de contamination (par des mesures d'hygiène alimentaire) et de diagnostiquer le plus précocement possible une séroconversion maternelle afin de proposer une prise en charge adaptée [2]. Les données disponibles viennent généralement des diagnostics prénataux, qui ne sont systématiques qu'en France (Décret No 92 – 143 du 14 février 1992, Journal Officiel de la République Française N°40 du 16 février 1992, page 2505), en Autriche et en Belgique [3,4]. Ainsi, la toxoplasmose affecte environ 7 à 80 % de la population mondiale mais le pourcentage de personnes séropositives pour l'infection toxoplasmique varie d'un pays à l'autre en fonction des groupes ethniques, des habitudes culinaires et des conditions d'hygiène [5]. En Amérique du Nord [6], en Grande-Bretagne [7], en Scandinavie [8] et en Asie du Sud- Est [9], moins de 30 % de la population semble infectée ; cette séroprévalence est supérieure à 60 % en Afrique [10–13] et en Amérique latine [14,15]. En France, la séroprévalence a longtemps, été élevée, 82 % en 1960 [16], puis a diminué à 44 % en 2003 [17–20].

La situation en Algérie est méconnue. En effet, la séroprévalence serait autour de 50% (données fournies par le Centre National de Référence de la toxoplasmose, service de biologie parasitaire de l'Institut Pasteur d'Algérie) mais aucune étude, à l'échelle nationale, n'a été entreprise afin de l'évaluer. Néanmoins, quelques études épidémiologiques dans le cadre de

mémoires de fin d'étude et de doctorat d'état en sciences médicales ont permis d'avoir une idée sur cette séroprévalence. Afin d'être en mesure de comprendre l'épidémiologie de l'infection sur le territoire Algérien et plus précisément à l'Est, l'étude de la prévalence du parasite dans une population à différents âges et surtout chez les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés est fondamentale. Le travail que nous nous proposons ici s'inscrit dans le cadre d'une étude épidémiologique de cette parasitose, afin de situer la séroprévalence de la toxoplasmose et de prévenir précocement la toxoplasmose congénitale et l'évolution de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé (HIV+).

Problématique

La toxoplasmose est une infection qui se transmet naturellement des animaux vertébrés à l'Homme. Cette zoonose cosmopolite constitue un problème de santé aussi bien humain que vétérinaire. Des études séroépidémiologiques chez l'Homme et les animaux ont montré la large distribution géographique et la forte prévalence de la toxoplasmose. La prévalence de cette maladie dans la population humaine varie d'un pays à l'autre, en fonction des groupes ethniques, des habitudes alimentaires et des conditions d'hygiène.

La phase aiguë de l'infection à *Toxoplasma gondii* est généralement bénigne, voire asymptomatique. Elle peut parfois se traduire par un syndrome pseudo-grippal accompagné ou non d'adénopathies. Lors de la phase aiguë, la réponse immunitaire de l'hôte restreint la dissémination des parasites et conduit à leur enkystement. Ce dernier a lieu dans les organes où la pression du système immunitaire est la plus faible (cerveau, muscles). La formation de kystes est caractéristique de la phase chronique de l'infection qui persiste toute la vie de l'individu. Si l'infection est habituellement asymptomatique chez l'hôte immunocompétent, elle peut s'avérer gravissime chez les personnes immunodéprimées ou pour les fœtus.

La toxoplasmose congénitale résulte d'une primo-infection toxoplasmique acquise par la mère au cours de la grossesse. Une femme enceinte non immunisée qui est confrontée au parasite, peut développer une infection aiguë qui sera contrôlée par son système immunitaire. Par contre, le fœtus peut être contaminé par voie trans-placentaire ; or son système immunitaire encore immature l'empêche de réagir contre le parasite. En cas d'infection précoce de la mère, la complication la plus fréquente est l'encéphalomyélite qui peut provoquer la mort *in utero* et l'avortement spontané. La toxoplasmose est également un problème vétérinaire important puisqu'elle est responsable de nombreux cas d'avortements spontanés dans les élevages d'ovins et de caprins

La toxoplasmose qui touche les sujets présentant une immunosuppression sévère (atteinte par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chimiothérapie ou traitements immunosuppresseurs) peut être gravissime. Elle résulte soit d'une primo-infection, soit d'une réactivation des parasites contenus dans les kystes chez un sujet antérieurement infecté. La réactivation parasitaire correspond à une conversion de la forme quiescente (parasites enkystés) à

la forme proliférative. Cette réactivation est suivie d'une multiplication et d'une dissémination des parasites dans l'organisme du patient. La toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le virus du SIDA représente la deuxième infection opportuniste après la pneumocystose. Suivant les enquêtes, on estime qu'environ 12 à 47% des personnes infectées par le virus du SIDA et séropositives pour *T. gondii* souffriront d'une réactivation du parasite en l'absence d'un traitement prophylactique efficace. Les greffes de cœur, entre un donneur séropositif et un receveur séronégatif présentent aussi un risque élevé de transmission de la toxoplasmose. En effet, la réactivation des parasites présents dans le greffon est facilitée par le traitement immunosuppresseur mis en place pour éviter les épisodes de rejet. Dans le cas des patients subissant une greffe de moelle osseuse, le risque de réactivation toxoplasmique endogène est élevé chez les sujets séropositifs. En effet, irradié avant la greffe, le patient porteur latent de *T. gondii*, perd la capacité de répondre contre le parasite. Cette capacité n'est pas restaurée par le greffon séronégatif qui ne contient pas les cellules immunocompétentes sensibilisées vis à vis du parasite.

La situation de la toxoplasmose en Algérie est méconnue. En effet nous ne disposons pas de données provenant ni d'enquêtes ni de publications nous permettant d'avoir une idée sur cette affection. Jusqu'à l'heure actuelle très peu de travaux ont été réalisés et ce dans le cadre des mémoires de fin d'étude (Résidanat) et de doctorat d'état en sciences médicales et qui ont permis d'avoir des chiffres mais qui ne sont pas représentatifs d'une situation nationale. Ce qui a contribué à cette situation, c'est l'absence de législation régissant cette pathologie comme à travers le monde.

De part cette réalité, la toxoplasmose n'est pas une priorité ou un problème de santé publique en Algérie. La situation est similaire, méconnue, pour la prévalence de la toxoplasmose chez les sujets immunodéprimés et la place de cette étiologie dans les chorioretinites.

Afin d'apporter un éclairage à cette situation nous nous sommes fixés comme objectifs :

- 1- Évaluer la séroprévalence de la toxoplasmose chez une population de femmes enceintes;
- 2- Évaluer le facteur de risque de contamination dans cette population;
- 3- Évaluer le risque de toxoplasmose congénitale dans cette population;
- 4- Identifier les risques liés à la contamination;
- 5- Evaluer la prévalence de la toxoplasmose dans une population d'immunodéprimés ;
- 6- Evaluer la place de la chorioretinite toxoplasmique parmi les chorioretinites.

Pour mener à bien notre étude, un travail de sensibilisation antérieur à cette dernière a concerné :

- 1- Des gynécologues qui prennent en charge le suivi sérologique des gestantes ;
- 2- Des pédiatres pour la prise en charge d'une toxoplasmose congénitale du point de vue thérapeutique et suivi sérologique ;
- 3- Des infectiologues qui prennent en charge les opportunistes sur SIDA dont la toxoplasmose ;
- 4- Des ophtalmologues pour une meilleure démarche diagnostic et une meilleure prise en charge thérapeutique.

Chapitre I.
GENERALITES

Chapitre I. GENERALITES

1 .Définition

La toxoplasmose est une protozoose zoonotique cosmopolite, causée par un protozoaire intracellulaire obligatoire : *Toxoplasma gondii*, ayant une affinité pour le système réticulo-histocytaire (SRH) [21]. Il est responsable d'une infection très répandue dans le règne animal, chez tous les animaux homéothermes y compris l'homme [22]. Ce parasite est responsable de 3 formes cliniques : la toxoplasmose acquise, en général inapparente ou bénigne, la toxoplasmose congénitale qui peut être à l'origine de fœtopathies graves et la toxoplasmose de l'immunodéprimé [23].

2 .Historique

Le parasite a été décrit au début du 20^{ème} siècle, mais ce n'est qu'en 1970 que son cycle biologique complet est connu.

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

1909 : le parasite est nommé *Toxoplasma gondii* à partir du mot grec toxon qui signifie croissant ou arc.

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

1923 : Junku, ophtalmologiste tchécoslovaque met en évidence *Toxoplasma gondii* sous sa forme kystique dans des lésions rétinienne d'un enfant hydrocéphale atteint de toxoplasmose congénitale et qui présentait une chorioretinite.

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

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

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

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

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

1965 : Desmots et al, confirment le rôle de la viande insuffisamment cuite dans la contamination humaine.

1967 : Hutchison découvre le pouvoir infestant des fèces du chat.

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

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

1972 : Miller et al, Jewell et al et Janitschke et al, confirment définitivement le chat comme hôte définitif et mettent en évidence le rôle possible d'autres félinés dans la transmission du toxoplasme.

1982 : le SIDA amène la toxoplasmose au premier rang des maladies opportunistes avec l'atteinte cérébrale principalement.

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

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

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

Chapitre II.

ETUDE

EPIDEMIOLOGIQUE

Chapitre II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Agent pathogène :

Toxoplasma gondii est un protozoaire intracellulaire obligatoire dont la position systématique la plus admise a été précisée par Levine en 1980[24].

1.1 Taxonomie

Règne : Animal

Embranchement : Protozoa (Goldfuss, 1918)

Phylum : Apicomplexa (Levine 1970)

Classe : Sporozoa (Leuckart, 1979)

Sous-classe : Coccidia (Leuckart, 1979)

Ordre : Eucoccidiida (Léger & Duboscq, 1910)

Sous-ordre : Eimeridea (Léger, 1911)

Famille : Sarcocystidae (Poche, 1913)

Sous-famille : Toxoplasmatinae (Biocca, 1957)

Genre : *Toxoplasma* (Nicolle et Manceaux, 1908)

Espèce : *gondii*.

Le genre *Toxoplasma* ne comporte qu'une seule espèce [25].

Des études ont été entreprises, depuis une quinzaine d'années, pour analyser la diversité génétique de l'espèce *Toxoplasma gondii*. Les méthodes de typage ont d'abord fait appel à des techniques isoenzymatiques, qui ont portées sur l'analyse de quinze systèmes enzymatiques à

savoir l'Aspartate aminotransférase (ASAT), Amylase (AMY) , Gutathion réductase (GSR) , Glucose phosphoisomérase (GPI), Propionyl estérase (PE) et la Phosphatase acide (ACP) [26]. Ces techniques ont permis l'identification de douze zymodèmes, le Z 1 qui correspond au type virulent, les groupes Z2, Z4 et Z8 sont les plus retrouvés (60% des cas) et des zymodèmes particuliers le Z5, Z6 et Z 12 virulent mais n'appartenant pas au groupe Z1 [27]. Ces méthodes de typage ont fait intervenir également les techniques de biologie moléculaire : PCR-RFLP [28,29] et l'analyse des microsatellites [27, 30, 31]. Plus d'une cinquantaine de marqueurs sont actuellement décrits : les plus utilisés (I, II, III) font intervenir le polymorphisme de gènes codant pour des antigènes majeurs du toxoplasme.

Caractéristiques biologiques des principaux génotypes

Le génome du toxoplasme a une taille de 65 Mb, réparti en 12 chromosomes [32, 33]. Le génome est haploïde et seul le stade zygote présente un génome diploïde. Des souches recombinantes (combinaison des allèles classiques : I, II III, partielle ou totale I/II, I/III, II/III, I/II/III) et dites atypiques peuvent apparaître suite à un brassage génétique, résultat d'une multiplication sexuée de deux souches de *T.gondii* génétiquement distincts. Ce phénomène est rare, puisque le polymorphisme génétique de ce parasite est relativement faible et étant donné les longues phases de multiplications asexuées chez les hôtes intermédiaires permettant le maintien de clones isolés génétiquement [34]. Ainsi, en Europe et en Amérique du Nord, la majorité des souches de *T. gondii* étudiées se répartissent en trois génotypes majeurs, distingués grâce à l'étude des différents marqueurs génotypiques correspondant à plusieurs antigènes majeurs du parasite [29]. Le séquençage de marqueurs génétiques plus fins tel les microsatellites et plus récemment celui des introns, permet de différencier les génotypes du toxoplasme et de déterminer ainsi le génotype des différentes souches isolées lors des études cliniques ou épidémiologiques [27,35]. Ces génotypes sont considérés comme trois lignées clonales qui seraient apparues il y a 10 000 ans avec la domestication animale. Cependant en Amérique du Sud une plus grande diversité génotypique est observée, associée à une plus grande fréquence de recombinaisons génétiques [36]. La virulence de *T. gondii* est déterminée sur la base de la DL50 chez la souris et diffère selon que la souche responsable de l'infection est de génotype I, II ou III. Les souches de génotypes I, telle que la souche RH, sont caractérisées par une importante virulence chez la souris, entraînant une mort rapide en phase aigüe de l'infection. C'est des souches qui ne s'enkystent qu'exceptionnellement. Les souches de type II sont moyennement virulentes, ces

parasites n'induisent la mort en phase aiguë qu'à forte dose ou seulement si les souris ont une sensibilité accrue à l'infection aiguë. Elles sont responsables de la phase chronique de la toxoplasmose. Les souches de type III et atypiques sont d'une virulence intermédiaire entre les souches de type I et les souches de type II. Et donc, les souches de type II et III, moins virulentes, se caractérisent chez la souris par une infection chronique avec persistance de kystes intracérébraux. Les différentes souches classées selon ces trois génotypes sont issues de la prolifération clonale de trois ancêtres qui dérivent d'un unique embranchement génétique [37]. Certaines études se sont intéressées à la corrélation entre le type génomique du toxoplasme et les manifestations cliniques humaines chez les sujets infectés [38]. Aux Etats-Unis, seules les souches de type I et des souches atypiques sont retrouvées chez les sujets immunocompétents souffrant d'une toxoplasmose oculaire alors que les souches responsables des infections congénitales sont majoritairement de type II [39]. Des croisements entre les souches de type I et III et de type II et III ont montré que les protéines de Rhoptries ROP18 et ROP16 étaient des molécules clé de la virulence [40, 41, 42]. En France, chez les patients atteints du SIDA et dans les cas d'infection congénitale les souches responsables sont majoritairement de type II [43, 27]. Cependant, les rares cas impliquant des souches de type I ou atypiques laissent supposer une plus forte pathogénicité de ces génotypes notamment dans les formes graves disséminées et lors d'infections tardives du 3^{ème} trimestre de grossesse [44, 45, 46]. Les animaux semblent être un réservoir des souches des génotypes II et III du toxoplasme [39]. Cependant, une étude récente aux USA portant sur 28 souches isolées d'agneaux de moins de 1 an, révèle une plus grande diversité génotypique avec 45,6% des souches isolées appartenant au type II, 15,7% des souches isolées appartenant au type III et 38,7% étant des souches atypiques [47]. En France, une étude menée en Haute Vienne, a montré que les isolats des moutons infectés étaient de type II [48]. Au Brésil, les isolats des poulets infectés sont de type I et III [49].

Les principales caractéristiques biologiques et épidémiologiques des génotypes de *T. gondii* sont les suivantes [33].

Type I

- Rarement isolé (10% des collections d'isolats)
- Origine principalement humaine
- Europe, Etats-Unis, Amérique du Sud
- *Comportement in vivo* : virulence importante chez la souris (DL100 est inférieure à 10 tachyzoïtes)
- *Comportement in vitro* : fort taux de multiplication, interconversion tachyzoïte - bradyzoïte réduite

Type II

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

Type III, génotypes recombinants et génotypes atypiques

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

Ceci n'est vérifié qu'en Europe et aux Etats-Unis, surtout pour les animaux domestiques. L'analyse d'isolats provenant d'animaux sauvages et de zones géographiques peu étudiées, jusqu'à présent, permettrait de redéfinir la prévalence de chaque génotype [50].

1.2. Caractères morphologiques

Toxoplasma gondii existe sous trois formes correspondant chacune à une étape bien précise du cycle évolutif. On décrit une forme proliférative, le tachyzoïte, ou le trophozoïte et deux formes de résistances, l'une tissulaire et l'autre dans le milieu extérieur, représentées respectivement par le kyste et l'oocyste.

1.2.1. Forme végétative : Tachyzoïte

Le tachyzoïte (tachos signifie vitesse en grec) grâce à sa multiplication rapide, obligatoirement intracellulaire, est capable d'infecter tous type de cellule [51] avec une affinité pour le système réticulo-histocytaire. C'est la forme libre proliférative infectieuse chez l'hôte intermédiaire (HI). Il a la forme d'un croissant asymétrique mesurant de 5 à 8 µm de long sur 2 à 4 µm de large, ou d'un arc (toxon en grec) avec une extrémité antérieure effilée et une extrémité postérieure arrondie (figure 1). L'ultrastructure de ce parasite qui est formé d'un complexe membranaire, montre qu'au niveau de l'extrémité antérieure effilée (complexe apical) on retrouve le conoïde, l'apicoplaste, les rhoptries, les micronèmes et les granules denses [52].

- **Le complexe membranaire**

Le parasite est délimité par une pellicule trimembranaire originale constituée par un plasmalemme continu, doublé intérieurement par un complexe membranaire interne, formé de vésicules aplaties et absent à l'extrémité antérieure. La partie médiane est interrompue par un micropore qui correspond à l'invagination de la membrane externe [25].

- **Le complexe apical**

Il représente la structure caractéristique des apicomplexa et est situé à l'extrémité antérieure du complexe membranaire interne. Il comporte le conoïde, les rhoptries, les micronèmes et les granules denses [21].

- Le conoïde, élément de mobilité et de pénétration, en forme de tronc de cône est constitué de structures fibrillaires ou de microtubules (6 à 7) enroulées en spirale.
- Les rhoptries, au nombre d'une dizaine ou d'une vingtaine, ont une forme de massue de 1 à 4 µm, et sont situées dans le tiers antérieur du parasite. Elles se regroupent par leurs extrémités antérieures en deux ductules pour rejoindre une

vésicule apicale. Elles ont une fonction sécrétoire avec synthèse d'une enzyme protéolytique jouant un rôle dans le mécanisme de pénétration cellulaire [53].

- Les micronèmes sont des organites de petite taille, en forme de petits bâtonnets localisés dans la moitié antérieure des tachyzoites limités par une membrane. Ils sont au nombre de cinquantaine et jouent le même rôle que les rhoptries.
- Les granules denses sont des organites cytoplasmiques de 200 µm de diamètre, situés de part et d'autre du noyau.
- **L'anneau polaire :**

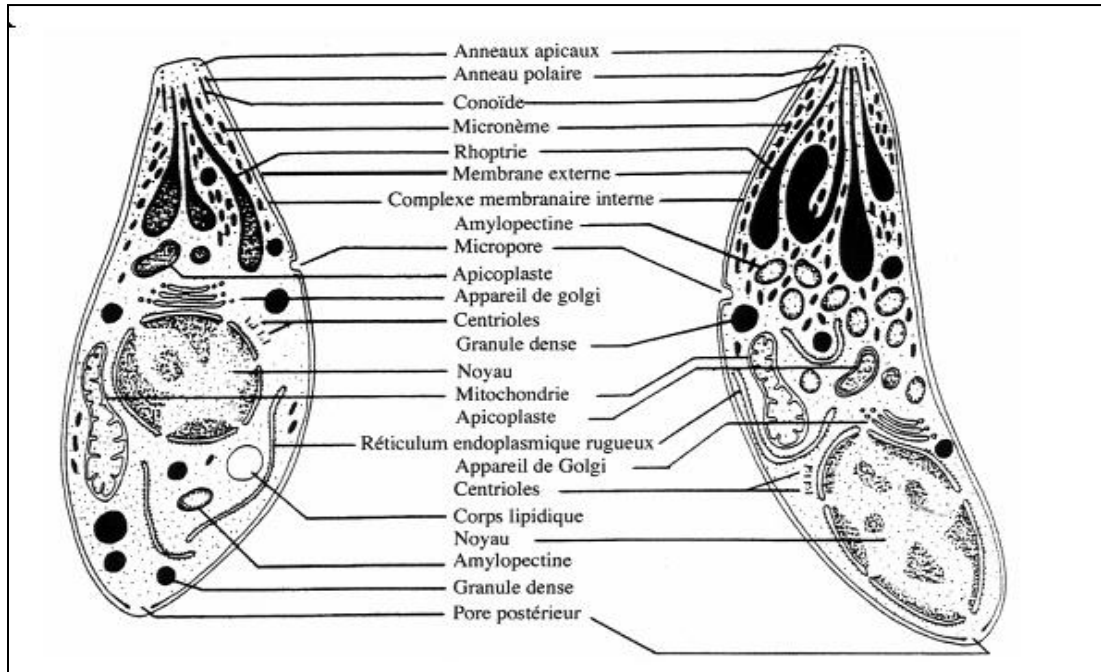
Il est situé à la base du conoïde et sert d'insertion à 22 microtubules qui jouent un rôle dans la contractilité et la mobilité du toxoplasme [24].

- **L'apicoplaste**

C'est un plastide dérivant d'un chloroplaste ancestral. Son rôle est encore mal défini mais constitue une cible thérapeutique intéressante [54].

Le cytoplasme du tachyzoite contient également des organites classiques dont une mitochondrie unique ramifiée, un appareil de golgi en avant du noyau, un réticulum endoplasmique peu abondant, des grains d'amylopectine et des ribosomes se situant essentiellement dans la partie postérieure.

Le tachyzoite est une forme très fragile détruite après 30 mn à 50°C, par la congélation à -20°C, par la dessiccation et sous l'action du suc gastrique. Mais, le tachyzoite est doué d'une grande capacité de diffusion et de reproduction [33].



FigureN° 1: Représentation schématique d'un tachyzoïte (à gauche) et d'un bradyzoïte (à droite) de *T.gondii* [53].

1.2.2. Forme kystique

Le kyste est une forme de latence tissulaire de 5 à 100µm (photo 1). Il est sphérique dans les tissus nerveux, allongé dans les tissus musculaires et peut être retrouvé au niveau de l'œil et d'autres viscères. Le kyste peut contenir plusieurs milliers de bradyzoïtes (photo1), qui découlent du mot grec *brados* signifiant lent, ces dernières sont de structure très proche de celle des tachyzoïtes, mais plus petits et plus résistants, avec un noyau plus postérieur, des micronèmes abondants et de nombreux grains d'amylopectine [55]. La paroi du kyste est formée d'une membrane doublée intérieurement d'un matériel granulaire condensé en couches homogènes. Elle est imperméable aux anticorps et aux médicaments actifs sur les bradyzoïtes [56]. Le kyste est plus résistant que le tachyzoïte. Il survit dans le suc gastrique et à une température inférieure à 60°C, mais il est détruit par la congélation pendant au moins trois jours, à une température de 67°C pendant 03 mn et partiellement inactivé par la cuisson au micro onde [33].

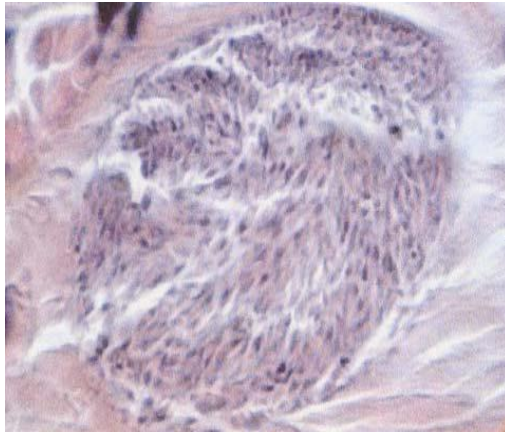


Photo N° 1 : Kyste dans du tissu musculaire (Microscope Optique G× 400) [33].

1.2.3. Forme oocyste

C'est la forme de résistance dans le milieu extérieur mais aussi la forme de dissémination. Il existe sous deux formes (photo 2) :

1.2.3.1. Oocyste non sporulé

Fraichement émis dans les excréments du chat, il représente le seul stade diploïde du cycle parasitaire. Il est de forme sphérique mesurant entre 10 et 12 μm de diamètre et contenant une masse granuleuse centrale. L'oocyste va sporuler en 1 à 21 jours, selon l'environnement [22]. A 25°C, avec une bonne oxygénation et une humidité suffisante il sporule en 48 heures.

1.2.3.2. Oocyste sporulé :

C'est une forme infestante, ovoïde de 12 μm de long entourée d'une coque résistante enveloppant deux sporocystes ellipsoïdes contenant chacun 04 sporozoites haploïdes de structure comparable à celle du tachyzoite (photo 2) mais plus petits et plus résistants avec des micronèmes et des rhoptries abondants [25]. Les oocystes sporulés résistent plus d'une année dans le sol humide, aux agents de désinfection, détergents (eau de javel) et au suc gastrique. Ils sont par contre détruits par une température de 60°C en 01 mn et inactivés de façon incomplète par la congélation [33].

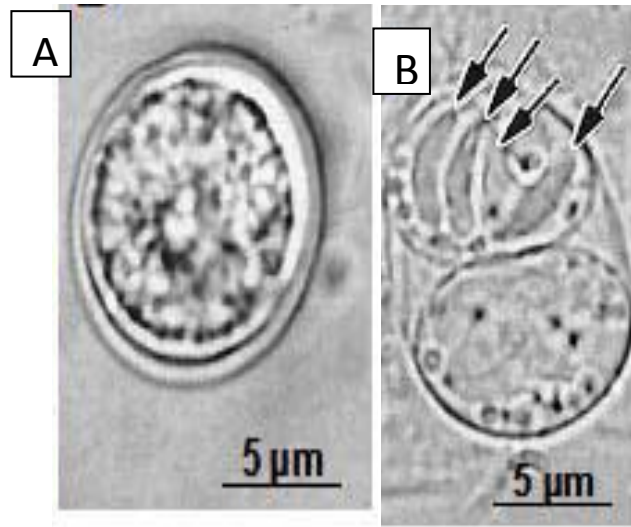


Photo N° 2 : Oocyste *Toxoplasma gondii* : (A) Oocyste non sporulé. (B) Oocyste sporulé contenant deux sporocystes renfermant chacun quatre sporozoïtes (flèches) [53].

1.3. Biologie

1.3.1. L'invasion et la formation de la vacuole parasitophore

L'invasion d'une cellule-hôte par *T. gondii* est un processus qui diffère fondamentalement de la phagocytose ou de l'endocytose induite par des pathogènes intracellulaires comme les virus, certaines bactéries, ou le parasite *Trypanosoma cruzi* [57–59]. L'invasion s'accomplit en moins de 30 secondes et ne déclenche pas de mécanisme particulier chez la cellule-hôte. On parle donc d'invasion « active », par opposition au mécanisme d'« invasion induite » par différentes bactéries.

1.3.2. Description morphologique de l'invasion

Comme la plupart des zoïtes des Apicomplexa, les formes invasives de *T. gondii* sont mobiles. Des parasites dont la motilité est inhibée sont incapables de pénétrer dans une cellule [60]. La cellule du toxoplasme ne possède ni cils ni flagelles, mais elle est capable de se déplacer sur un substrat solide selon une polarité antéro-postérieure, par un mouvement de glissement appelé « gliding » [61]. Ce mode de déplacement, très conservé chez les Apicomplexa, est exceptionnellement rapide, atteignant des vitesses de 20 µm/s in vitro [52]. In vivo, le toxoplasme se déplace par gliding au niveau de l'organe cible, ce qui lui permet de rentrer en

contact avec la cellule hôte par son extrémité apicale. A cela s'ajoutent les mouvements du conoïde qui peuvent contribuer à l'apposition de l'apex du parasite sur la surface cellulaire [62,63]. Au point de contact avec le conoïde étendu, la membrane plasmique de la cellule hôte s'invagine légèrement pour former la jonction mobile (JM), à travers laquelle le parasite se propulse à l'intérieur de la vacuole parasitophore (VP) naissante [63]. La JM est une zone de contact étroit entre les membranes du parasite et de la cellule hôte, et elle est visualisée par une constriction du toxoplasme qui apparaît au pôle apical et progresse le long du parasite en cours de l'invasion. Cette constriction pourrait résulter des contraintes physiques imposées par la rigidité du cytosquelette de la cellule hôte. La JM se referme sur le parasite une fois que celui-ci est entré, par fusion de la membrane de l'hôte [63, 64]. La membrane entourant le zoïte se pince et se détache du plasmaleme. Le parasite se trouve alors isolé du cytoplasme de la cellule hôte à l'intérieur de la VP, dont la membrane est principalement issue de la cellule hôte.

1.3.3. Mécanismes moléculaires de l'invasion

Si les étapes de l'invasion sont bien caractérisées sur le plan morphologique, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces phénomènes sont moins bien connus, surtout en ce qui concerne l'établissement de la JM. Le contenu des micronèmes est libéré, suivi par l'exocytose des rhoptries, et les protéines contenues dans ces organites sont impliquées dans des fonctions distinctes coordonnées dans le temps et dans l'espace [51]. La sécrétion des granules denses (GD) intervient à la fin du processus d'invasion, après la formation de la VP, ce qui suggère l'implication des protéines contenues dans ces organites dans la modification de la VP [65, 66, 51].

1.3.4. Formation de la Vacuole parasitophore

Immédiatement après l'attachement apical, le contenu des rhoptries est exocyté. Même s'il n'existe pas de preuve de l'implication des protéines et lipides ainsi libérés dans la formation de la VP, une corrélation entre cette libération et l'invagination de la membrane plasmique de la cellule hôte a été observée [67], et les protéines de rhoptries sont trouvées en association avec la membrane de la VP (MVP) dès les premiers stades du développement parasitaire intracellulaire, ce qui suggère fortement que ces organites sont importants pour la formation de la VP. Une partie du contenu des rhoptries est retrouvée dans le cytoplasme de la cellule hôte [67]. Le parasite entre dans la cellule hôte au travers de la JM. Les protéines RON du pédoncule des rhoptries ainsi que

la protéine de micronèmes AMA1 ont été identifiées comme étant associées à la JM [68]. Au niveau de cette jonction a lieu un mécanisme de trie moléculaire qui permet l'exclusion de la plupart des protéines de la cellule hôte. Ainsi, la VP ne possède plus les molécules régulatrices qui gouvernent la fusion endocytaire, ce qui explique l'absence de fusion de la VP avec les lysosomes. Par contre, les protéines ancrées dans la membrane par un GPI et la plupart des lipides de la cellule hôte peuvent passer la JM. La MVP ainsi formée possède donc une origine mixte, à la fois parasitaire et cellulaire [69].

1.3.5. Multiplication et différenciation des tachyzoïtes

– Multiplication

La reproduction asexuée se fait par endodyogénie. Elle commence par un arrondissement de la cellule et la division de l'appareil de Golgi, le noyau s'étire en fer à cheval, puis bourgeonnement interne de deux cellules filles qui s'individualisent et ne s'entourent d'une membrane externe qu'au moment de la sortie de la cellule mère [21]. Les tachyzoïtes se multiplient ainsi tous les 4 à 10 jours selon les souches, et forment des rosettes. La sortie de la cellule hôte est précédée par une reprise de mouvement du parasite qui traverse la vacuole parasitophore, le cytosol et le plasmalemma. Ainsi la destruction cellulaire semble être une lyse cellulaire plutôt qu'un phénomène purement mécanique. En général une cellule hôte peut ainsi produire 64 à 256 tachyzoïtes en deux jours, capables d'infester de nouvelles cellules hôtes [25].

– Différenciation

• Enkystement

La réponse immunitaire, à travers les cytokines ou d'autres dérivés de leur action, déclenche la transformation de la forme proliférative, le tachyzoïte en forme quiescente le bradyzoïte, mais le ou les effecteurs impliqués ne sont pas connus. Les situations de stress en culture favorisent le passage à la forme bradyzoïte comme il a été démontré que des effecteurs plus précis, générateurs d'oxyde d'azote ou inhibiteurs de métabolites mitochondriaux, ont les mêmes effets kystogène in vitro [70].

• Réactivation

Parmi bien d'autres, deux aspects de la biologie de *Toxoplasma gondii* peuvent expliquer le désenkystement du parasite [70], soit que les kystes générés au cours de l'infection aigüe aient une durée de vie limitée et finissent par libérer les bradyzoïtes infectieux qu'ils contiennent, et si

l'hôte est toujours immunocompétent, la réponse immunitaire les neutralisent ou les conduisent aussitôt à se réenkystés. Par contre si l'hôte est immunodéprimé, il ne peut plus contrôler cette autoreinfestation spontanée et le parasite retourne à une phase proliférative aigue qui pourrait être fatale. Soit que l'immunosuppression, à partir d'un certain seuil, provoque l'éclatement des kystes et induit activement la réactivation.

1.4. Le cycle évolutif

Il est hétéroxène avec un hôte définitif, le chat, et de nombreux hôtes intermédiaires homéothermes, mammifères et oiseaux. Le cycle évolutif de *T.gondii* se déroule en 3 phases, la première chez l'hôte définitif, la seconde dans le milieu extérieur et la troisième chez l'hôte intermédiaire (figure 2).

1.4.1. La phase coccidienne

Se déroule chez l'hôte définitif, débute dans l'épithélium intestinal des félins (chat) et comprend deux modes de reproduction [71,22].

1.4.1.1. La phase asexuée : phase schizogonique

L'ingestion de kystes ou d'oocystes murs par le chat en dévorant des rongeurs hébergeant des kystes dans leurs muscles et également à partir des oocystes murs souillant l'herbe ou la terre , entraîne le dékystement du sporozoïte ou du bradyzoïte qui pénètre dans la cellule épithéliale et qui devient , par un processus de multiplication asexuée, un schizonte qui grandit et divise son noyau , donnant naissance à plusieurs mérozoïtes qui seront libérés pour parasiter de nouvelles cellules épithéliales[25].

1.4.1.2. La phase sexuée : phase gamogonique

Après plusieurs schizogonies, certains mérozoïtes se transforment en gamétocytes donnant des gamètes mâles et femelles dont la fécondation aboutira à la formation d'un œuf diploïde appelé zygote qui s'entoure d'une coque épaisse donnant l'oocyste qui sera éliminé avec les excréments du chat sous forme immature. L'émission des oocystes s'effectue cinq jours après ingestion des kystes et vingt jours après ingestion d'oocyste sporulés [33].

1.4.2. La phase libre : phase de sporulation

Elle correspond à la maturation ou sporulation des oocystes dans le milieu extérieur, aboutissant à la formation des sporozoïtes, stades infectants (par division du noyau du zygote). Les oocystes immatures non sporulés deviennent infectieux (formation des sporozoïtes) en 1 à 5 jours en fonction de l'humidité et de la teneur en oxygène. Ces oocystes sporulés sont rapidement

disséminés et conservent leur pouvoir infectant dans le sol et l'eau pendant plusieurs mois [72,24].

1.4.3. La phase proliférative et formation de kyste

L'ingestion des oocystes sporulés ou de kystes par l'hôte intermédiaire chez qui se déroule le cycle dans le système reticulo-histocytaire (SRH), entraîne le dékystement des sporozoïtes ou des bradyzoïtes et leurs libérations dans la lumière intestinale puis leur conversion en tachyzoïtes (phase aiguë) qui envahissent les cellules du SRH, transportés par les macrophages qui assurent leur dissémination [73]. Une phase chronique s'établit après différenciation des tachyzoïtes en bradyzoïtes. Ces derniers se regroupent pour former des kystes qui semblent durer toute la vie de l'hôte, plus particulièrement dans les tissus nerveux et musculaires [21].

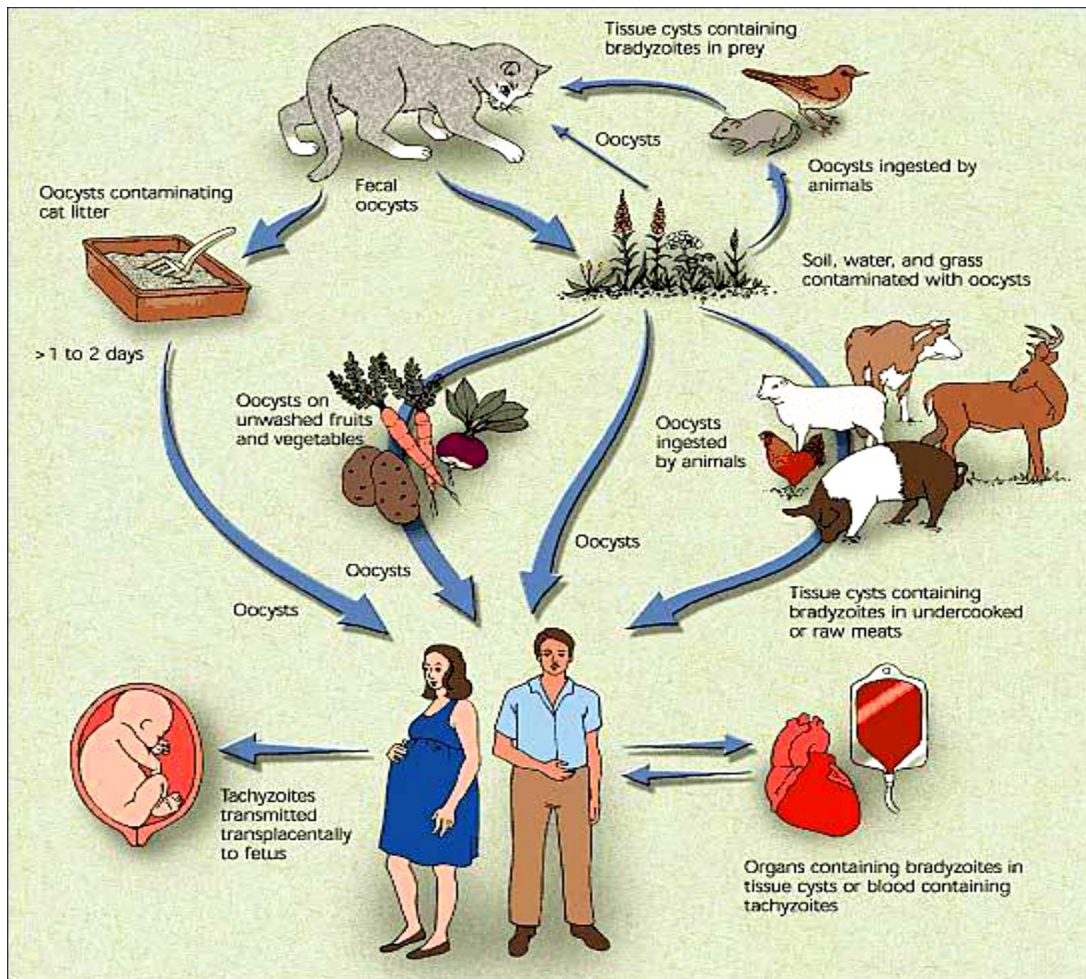


Figure N° 2 : Cycle de *T. gondii* et voies de contamination de l'Homme [74,75].

1.5. Mode de contamination

Il existe trois voies de transmission horizontale chez l'Homme et une voie verticale qui sont :

- L'ingestion d'oocystes infectieux disséminés dans l'environnement (eau, végétaux...)
- L'ingestion de kystes tissulaires contenus dans la viande crue ou peu cuite des hôtes intermédiaires
- Transmission du parasite par des greffes d'organes ou transfusions sanguines de donneurs infectés [5,76].
- Une voie de transmission verticale de la mère à son fœtus par le passage transplacentaire des tachyzoïtes [77–79].

1.5.1. Contamination par les oocystes

Cette contamination est essentiellement indirecte par consommation de fruits et légumes crus mal lavés ou d'eau de boisson contaminée, et une hygiène des mains insuffisante après contact avec le sol (jardinage) ou les animaux.

1.5.2. Contamination par des kystes

La contamination se fait par consommation de viandes fumées, saumurées ou insuffisamment cuites, les kystes n'étant détruits que par une cuisson de la viande à 67°C ou une congélation inférieure à -12°C pendant 3 jours au moins. Ce sont également les kystes qui sont impliqués dans la transmission par transplantation d'organe d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose vers un receveur négatif avant la greffe.

1.5.3. Contamination par les tachyzoïtes

Le tachyzoïte est une forme fragile, détruite dans le milieu extérieur et par le suc gastrique. C'est la forme impliquée dans la transmission transplacentaire, responsable de la toxoplasmose congénitale et exceptionnellement chez les receveurs non immuns de greffe de moelle. C'est également le tachyzoïte qui est responsable des exceptionnels cas de transmission par transfusion [80–82]. Skinner L.J. et al. 1990, Walsh et al. 1999 ont démontré la survie des tachyzoïtes dans le lait de chèvre non pasteurisé et qui pourrait être source de contamination [83,84], alors qu'Euzeby en 1998, supposait que le lait cru renfermait des tachyzoïtes [85].

1.6. Prévalence

1.6.1. Dans le monde

Toxoplasma gondii est un parasite cosmopolite. Des études épidémiologiques, chez l'homme et les animaux, ont montré sa large distribution géographique et sa forte prévalence. Ainsi, la toxoplasmose affecte environ 30 à 50% de la population mondiale mais le pourcentage de personnes séropositives pour l'infection toxoplasmique varie d'un pays à l'autre (entre 7 et 80%) [82] en fonction des groupes ethniques, des habitudes alimentaires, notamment du degré de cuisson des viandes [86], et des conditions d'hygiène [5]. L'incidence de la toxoplasmose dans la population générale est difficile à évaluer car l'infection est le plus souvent asymptomatique. Les données disponibles viennent donc généralement des diagnostics prénataux, qui ne sont systématiques qu'en France, en Autriche, en Belgique [3,4] et en Suisse ou ces dernières ne sont plus systématiques [87]. En Amérique du Nord [6], en Grande-Bretagne [7], en Scandinavie [8] et en Asie du Sud-Est [9], moins de 30% de la population semble infectée alors que la séroprévalence est supérieure à 60 % en Afrique [10–13] et en Amérique Latine [14,15] (figure 3). En France, elle a longtemps été élevée [16] (82% en 1960, 66% en 1982), mais elle a diminué régulièrement depuis 40 ans pour atteindre 54% en 1995 [88] et 44% en 2003 [17–19]. Le risque de transmission au fœtus dépend donc de la prévalence de l'infection antérieure et de l'incidence chez les femmes enceintes non immunes susceptibles au *T. gondii* [89]. La connaissance sur la prévalence chez ce groupe de femmes est d'une grande importance en regard de sa pertinence dans les décisions de mise en place de stratégie de prévention. Les Tableaux (I, II, III) présentent quelques données sur la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et en âge de procréer à travers certaines régions du globe. Une grande partie de cette information provient de l'Europe et d'Amérique, particulièrement de la France, et des États-Unis. Par contre il y a très peu d'études de population réalisées au Canada pour se prononcer clairement sur la prévalence de cette infection.

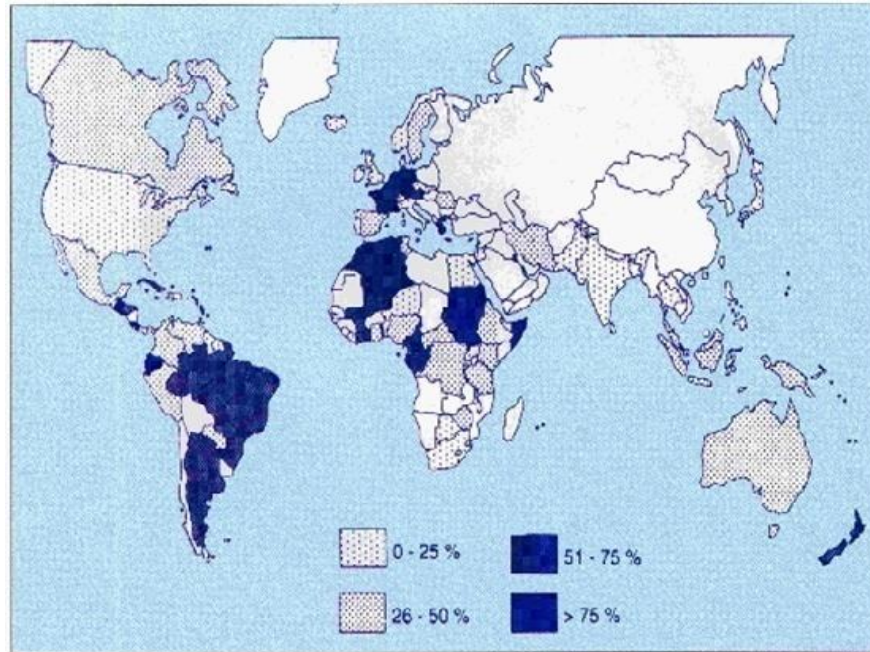


Figure N°3: Répartition mondiale de la prévalence de la toxoplasmose[23].

Tableau N° 1 : séroprévalence de la toxoplasmose en Europe [90] .

Pays	Population étudiée	Années d'étude	Taille de la population	Méthode sérologique	Séroprévalence (%)	Référence
Europe						
Royaume Uni - Eastern	femmes enceintes	92	13 328	ELISA	8,1	Allain, 1998
Royaume Uni - Sheffield	femmes enceintes	89-92	1 621	LAT	9,9	Zadik, 1995
Norvège	femmes enceintes	92-93	35 940	ELISA	10,9	Jenum, 1998
Suède	nouveau-nés	97-98	40 978	ELISA	18	Petersson, 2000
Finlande	femmes enceintes	88-89	16 733	ELISA	20,3	Lappalainen, 1992
Danemark	femmes enceintes	92-96	89 873	ELISA	27,8	Lebech, 1999
Espagne - sud	femmes enceintes	91-93	6 454	ELISA	30	Gutierrez, 1996
Espagne - Barcelone	femmes enceintes	95-98	3 547	nd	39,5	Munoz, 2000
Pays Bas	femmes enceintes	99	500	ELISA	31	Vlaspolder, 2001
Slovénie	femmes enceintes	96-99	21 270	IFA	34	Logar, 2002
République Tchèque	femmes 16-54 ans	84-86	3 392	DT	35	Hejlícek, 1999
Grèce	femmes enceintes	< 96	914	nd	37	Lolis, 1996
Italie - Naples	femmes enceintes	91-94	3 518	ELISA	40	Buffolano, 1996
Italie - Parme	adulte	87-91	19 432	ELISA	48,5	Valcavi, 1995
Roumanie	femmes enceintes	88-95	11 170	IFA,DAT	41,5	Petersen, 2001
Allemagne - Würzburg	femmes enceintes	89-90	2 104	DAT	41,6	Roos, 1993
Allemagne - Mecklenburg	générale	94-96	4 854	ELISA	59	Fiedler, 1999
Autriche	femmes enceintes	97	4 601	plusieurs	42	Moese, 1998
Pologne	nouveau-nés	98-00	2 656	DAT	43,7	Paul, 2001
Suisse	femmes enceintes	90-91	9 059	ELISA	46,1	Jacquier, 1995
Belgique	femmes enceintes	90	784	ELISA	50	Luyasu, 1997
France	femmes enceintes	95	13 459	plusieurs	54,3	Ancelle, 1996
Hongrie	femmes enceintes	94	2 227	CFT	69	Szenasi, 1997
Yougoslavie	femmes 15-45 ans	88-91	1 157	DT	77,4	Bobic, 1998

Tableau N°2 : séroprévalence de la toxoplasmose en Amérique [90]

Pays	Population étudiée	Années d'étude	Taille de la population	Méthode sérologique	Séroprévalence (%)	Référence
Amériques						
USA	générale, >= 12 ans	88-94	17 658	ELISA	22,5	Jones, 2001
- ouest			4 034		17,5	
- sud			7 831		22,8	
- midwest			3 527		20,5	
- nord est			2 266		29,2	
Chili	générale	82-94	76 317	IHA	36,9	Contreras, 1996
Jamaïque	femmes enceintes	86	1 604	ELISA	57	Prabhakar, 1991
Argentine	femmes enceintes	92-94	3 049	IFA	58,9	Fuente, 1997
Brésil	femmes enceintes	2000	1 261	ELISA	59,8	Varella, 2003
Venezuela	générale	< 03	94	IHA	63	Diaz-Suarez, 2003
Colombie	femmes enceintes	91-92	937	IFA	67	Gomez-Marin, 1997
Mexique	générale	< 98	100	ELISA	69	Gongora-Biachi, 1998
Cuba	femmes enceintes	90-91	5 537	ELISA	70,9	Gonzalez-Morales, 1995
Costa Rica	générale	< 96	1 234	IFA	76	Arias, 1996

Tableau N°3 : séroprévalence de la toxoplasmose en Afrique [90] .

Pays	Population étudiée	Années d'étude	Taille de la population	Méthode sérologique	Séroprévalence (%)	Référence
Afrique						
Niger	générale	92	371	IFA	18	Julvez, 1996
Afrique du Sud	générale	< 97	10 228	nd	21	Joubert, 1997
Tanzanie	femmes enceintes	89-91	849	DT	35	Doehring, 1995
Sénégal	femmes enceintes	93	353	ELISA	40,2	Faye, 1998
Egypte	femmes enceintes	< 96	150	IHA	43	El-Nawawy, 1996
Libye	femmes enceintes	< 91	369	IHA	47,4	Kassem, 1991
Rép. Centrafricaine	générale	96-98	1 953	ELISA	50,6	Morvan, 1999
Bénin	femmes enceintes	93	211	ELISA	54	Rodier, 1995
Tunisie	générale	< 01	1 421	IFA, ELISA	58,4	Bouratbine, 2001
Gabon	femmes enceintes	95-97	767	LAT	71,2	Nabias, 1998
Ethiopie	générale	< 93	1 016	ELISA	74,4	Guebre-Xabier, 1993
Togo	femmes 13-55 ans	< 91	618	ELISA	75	Deniau, 1991
Nigéria	femmes enceintes	< 96	352	DT	75,4	Onadeko, 1996
Cameroun	femmes enceintes	89-90	192	ELISA	77,1	Ndumbe, 1992
Madagascar	femmes enceintes	92	599	ELISA	83,5	Lelong, 1995

Tableau N°4 : séroprévalence de la toxoplasmose en Asie –Océanie [90] .

Pays	Population étudiée	Années d'étude	Taille de la population	Méthode sérologique	Séroprévalence (%)	Référence
Asie - Océanie						
Corée	générale	2000	1 109	ELISA	6,9	Lee, 2000
Chine - Lanzou	femmes enceintes	< 97	1 250	IHA	7,3	Zhang, 1997
Chine - Chengdu	femmes enceintes	< 95	1 211	ELISA	39,1	Sun, 1995
Inde - Delhi	femmes enceintes	86-91	2 075	IFA	7,7	Mittal, 1995
Inde - nord	femmes enceintes	96-97	503	ELISA	41,5	Akoijam, 2002
Thaïlande	femmes enceintes	96	1 200	DT	13,2	Chintana, 1998
Pakistan	femmes enceintes	< 96	240	IFA	17	Pal, 1996
Emirats Arabes Unis	femmes enceintes	97	1 503	ELISA	22,9	Dar, 1997
Nouvelle Zélande	femmes enceintes	< 04	500	ELISA	33	Morris, 2004
Australie	femmes enceintes	86-89	10 207	DAT	35	Walpole, 1991
Bangladesh	femmes enceintes	< 98	286	ELISA	38,5	Ashrafunnessa, 1998
Turquie - Malatya	femmes 17-45 ans	92-95	996	ELISA	39,9	Durmaz, 1995
Turquie - région égéenne	femmes enceintes	91-95	2 287	IFA, ELISA	55	Altintas, 1997
Malaisie	femmes enceintes	2002	200	ELISA	45	Nissapatom, 2003
Iran	générale	< 97	13 018	IFA	51,8	Assmar, 1997
Népal	femmes 16-36 ans	95-96	345	ELISA	55,4	Rai, 1998
IFA, immunofluorescence indirecte ; ELISA, immunoenzymologie ;DT, dye test ; IHA, hémagglutination indirecte ; DAT, agglutination directe ; LAT, agglutination au latex ; CFT, fixation du complément ; nd, non précisé.						

1.6.2 .En Algérie

La situation en Algérie est méconnue. En effet, la séroprévalence serait autour de 50% mais aucune étude, à l'échelle nationale, n'a été entreprise afin de l'évaluer et encore moins pour l'évaluation des facteurs de risque. Néanmoins, quelques études épidémiologiques dans le cadre de mémoires de fin d'étude (Résidanat) et de doctorat d'état en sciences médicales ont permis d'avoir une idée sur cette séroprévalence. La comparaison de ces études entre elles est difficile pour plusieurs raisons :

- L'échantillonnage n'est pas le même pour toutes les études ;
- La grande variété des tests sérologiques utilisés ;
- Le titre d'anticorps considéré comme seuil de spécificité varie selon les techniques et les réactifs.

D'une façon générale, on peut considérer que les séroprévalences observées sont inférieures à la prévalence réelle de la toxoplasmose ; de nombreux réactifs manquent de sensibilité pour détecter des taux faibles d'anticorps qui témoignent pourtant d'une infection préalable et dans la plupart des cas cette prévalence concerne une population et une région limitée ; elle n'est donc pas représentative d'une situation nationale. Le tableau V résume les différentes études.

Tableau N° 5 : séroprévalence de la toxoplasmose en Algérie

Référence	Période d'étude	Séroprévalence
Balazet, 1955	1955	10%
Lamari, 1974	1969 à Décembre 1973	53,2%
Schneider & coll, 1977	1969 à Décembre 1973	53,2%
Bouchene, 1981	Septembre 1978 à février 1981	57,71%
Hassani, 1991	Janvier 1986 à décembre 1991	38%
Bourouba & Kadour, 1992	Janvier 1991 à Décembre 1992	44%
Chellali & Benabdelmoumene, 93	1993	40,75%
Ouabadi.F, 1995	Septembre 94 à avril 1995	58% ELISA 35,33% IFI
Tiarit.S, 1996	Octobre 1995 à juin 1996	41,88%
Fendri. A.H, 1999	Septembre 1995 à juillet 1996	50,11%
Bouchene, Bachi & Groubdji	Janvier 98 à 31 décembre 2001	46,57%
Benyahia.N, 2005	Juillet, Août et Septembre 2005	51,38%

Chapitre III.

IMMUNITÉ

Chapitre III. IMMUNITÉ

1. Réponse immunitaire au cours de la toxoplasmose

Chez l'hôte immunocompétent, l'infection à *T. gondii* est contrôlée essentiellement par l'immunité à médiation cellulaire [91]. Néanmoins, l'immunité à médiation humorale intervient également [92–93]. Pour contrôler l'infection, les cellules T activées interviennent aussi bien à la phase aiguë qu'à la phase chronique de l'infection [94–95]. Les cellules T CD8⁺ sont les cellules effectrices dont le rôle est de maîtriser la multiplication du parasite [94] tandis que les cellules TCD4⁺ produisent de l'IFN- γ et régulent la réponse immune développée contre le parasite [95–96]. Les macrophages (M Φ) et les Natural killer (NK) sont la première ligne de défense contre le parasite pendant la phase aiguë de l'infection [97–98]. Pendant cette phase, la sécrétion de l'IL-12 (Interleukine 12), par les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques permettra l'induction d'une réponse immune efficace contre le parasite assurée par la différenciation des cellules T précurseurs en cellules T helper 1 (Th1) [99–101]. L'IL-12 et l'IFN- γ sont les cytokines majeures de la réponse innée, cependant l'IFN- γ est également une cytokine majeure de la réponse adaptative. L'immunité acquise lors de la primo-infection contrôle la réactivation ultérieure des parasites enkystés [102].

2. Réponse innée naturelle

L'infection toxoplasmique se traduit par la mobilisation des leucocytes polynucléaires (PN) qui regroupent les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles sur le site de l'infection. Ces cellules immunorégulatrices recrutent les cellules dendritiques (DC) via la production de chimokines, initient leur contact avec les parasites ou les antigènes et produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12 (Interleukine 12) et le TNF- α (Tumor Necrosis Factor α) qui activent les DC. Cette production est dépendante du récepteur CXCR2 (CXC Chemokine Receptor 2) de l'IL-8 impliqué dans le chimiotactisme. Les DC activées sécrètent en retour de l'IL-12 [103]. Différentes voies de signalisation, actuellement en cours d'étude, contrôlent la production d'IL-12 par les neutrophiles et les DC. Ces voies sont initiées, par la reconnaissance de plusieurs molécules parasitaire, notamment le glycosyl phosphatidyl inositol (GPI), des protéines de surface parasitaire (protéines SAG, essentiellement), une profiline et une cyclophiline de 18 kDa (Cy-18) qui est sécrétée par les parasites, extracellulaires, par plusieurs

récepteurs, en surface des neutrophiles et/ou des DC tels que les récepteurs TLR (Toll-like receptor, notamment les TLR2, 4 et 11) et le récepteur aux chimokines CCR5 (C-C motif Receptor 5). Ces voies conduisent pour la plupart, à l'activation de la voie de signalisation dépendante d'une protéine ou des voies NFκB (Nuclear Factor kappa beta) et MAPK (Mitogen Activated protein Kinase) qui induisent, la transcription des gènes des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12 et le TNF-α. Ces mécanismes qui pourraient être, codépendants, expliquent en partie la capacité du parasite à induire une forte réponse cellulaire Th1 [104 –108]. L'IL-12 sécrétée par les DC active les cellules Natural Killer (NK) productrices d'IFNγ. L'IFNγ active les MΦ qui, avec les DC produisent, des intermédiaires de l'oxygène ou de l'azote (RNI et ROI) et du TNF et possèdent ainsi une activité toxoplasmicide. De plus, les MΦ activés phagocytent les microorganismes et les dégradent rapidement dans le phagolysosome [109]. Ils clivent et présentent les antigènes peptidiques *via* les molécules du CMH de type I et II à la surface cellulaire et activent les cellules T CD4+ et CD8+ spécifiques. Les MΦ et les DC assurent ainsi le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative [110]. En parallèle, les DC infectées par *Toxoplasma* migrent vers les ganglions lymphatiques mésentériques où elles alertent le système immunitaire adaptatif de l'hôte *via* la production d'IL-12 [111]. Les DC possèdent donc, un rôle cellulaire central dans l'initiation de l'activation des cellules T et dans la conduite de la différenciation Th1.

3. Réponse acquise

3.1. Réponse humorale

L'infection par *Toxoplasma gondii* génère une réponse humorale impliquant des anticorps de différents isotypes IgM, IgG, IgA et IgE dirigés contre les antigènes somatiques et /ou sécrétés-excrétés. Ces anticorps représentent un moyen de défense contre les tachyzoites extracellulaires par une lyse en présence du complément ou par opsonisation via les macrophages. Ces anticorps circulants persistent toute la vie et sont des marqueurs de l'infection toxoplasmique [112].

3.2. Réponse cellulaire

C'est le facteur majeur de résistance contre l'infection toxoplasmique. L'IL-12 produite par les neutrophiles, les DC, les NK et les MΦ active les voies de signalisation STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) qui initient la différenciation des lymphocytes T vers une voie Th1. En réponse à cette activation, les cellules Th1 prolifèrent et sécrètent de l'IFNα. Cette production est accentuée par diverses cytokines telles que le TNF-α. L'IFN γ produit va

induire la synthèse d'effecteurs antiparasitaires [105]. Parmi ces effecteurs antiparasitaires, les GTPases p47 s'accumulent au niveau de la VP de *Toxoplasma*. Ces accumulations sur la membrane délimitant la VP (MVP) provoquent l'indentation puis la vésiculation de cette dernière. A son point culminant, ce processus entraîne la rupture de la VP, puis dénude le parasite de sa membrane plasmique. Les parasites sont enfin enveloppés dans les vacuoles analogues aux autophagosomes qui finalement fusionnent avec les lysosomes de la cellule hôte [113,114]. Produites en excès, les cytokines pro inflammatoires (IL-12, TNF- α , IFN γ) deviennent toxiques et sont impliquées dans la pathologie de l'hôte et désavantagent donc le parasite en diminuant ses chances de transmission. Ainsi, la létalité des souches parasitaires de type I pourrait provenir en partie d'une surinduction de cytokines protectrices de type I. Deux mécanismes anti-inflammatoires indépendants pallient à cette surproduction de cytokines : l'IL-10, produite par les DC, les M Φ et les cellules T, inhibe la lipoxine A4 (LXA4), produite par les M Φ , paralyse transitoirement les DC en empêchant leur migration et leur production d'IL-12 [81]. Ces deux mécanismes contribuent de ce fait à la survie parasitaire et à l'installation de l'infection [105].

4. Influence de la gestation sur la réponse immunitaire maternelle

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

Chez le fœtus, l'immaturation du système immunitaire favorise l'infection toxoplasmique, du fait d'une production de cytokines minime et un faible taux de cellules mémoires. Les réponses cellulaires sont orientées vers un profil Th2, ainsi au cours du premier trimestre de la gestation, les cellules T présentent une faible reconnaissance antigénique qui est à l'origine de phénomènes de tolérance vis-à-vis de l'antigène toxoplasmique. Il en résulte une faible réponse lymphoblastique lors de la phase aiguë de l'infection d'où la gravité des lésions [115,116].

Chapitre IV.

PHYSIOPATHOLOGIE

Chapitre IV. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Toxoplasmose acquise

La première phase correspond à la phase de dissémination dans l'organisme, quel que soit le mode de contamination. Les toxoplasmes pénètrent dans les cellules du système histiomonocytaire et s'y multiplient, libérés ils envahissent les cellules voisines diffusant ainsi dans tout l'organisme. Le foie est le premier organe atteint, le toxoplasme se multipliant dans les hépatocytes. Les tissus lymphoïdes, le poumon, le cerveau, le tissu musculaire et la rétine sont ensuite le siège de la multiplication.

Cette phase de dissémination dure environ 1 à 2 semaines chez un sujet immunocompétent. Lors de la deuxième phase interviennent les défenses immunitaires de l'hôte, les tachyzoites sont lysés dès qu'ils sont libérés. Mais, dans les organes pauvres en anticorps, (œil, cerveau) la diffusion se poursuit.

Lors de la phase chronique (troisième phase), les bradyzoites demeurent intracellulaires à l'intérieur des kystes. Ils continuent à s'y multiplier puis entrent dans un état de quiescence qui dure de nombreuses années. Les kystes se forment dans tous les tissus mais sont plus nombreux là où la multiplication du parasite a été le plus longtemps tolérée (œil, système nerveux central).

2. Toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale est la conséquence d'une toxoplasmose maternelle acquise au cours de la grossesse. Elle peut être à l'origine d'avortements spontanés ou de malformations [117]. La transmission est déterminée par le passage transplacentaire du parasite au cours d'une parasitémie maternelle suite à une primo infection. Cette transmission parasitaire dépend de la structure et de l'irrigation placentaire, le placenta pourrait donc retarder la transmission parasitaire de la mère au fœtus de plusieurs semaines après une séroconversion maternelle [118]. En France, l'incidence annuelle des séroconversions chez les femmes enceintes a été estimée entre 6,6 et 14,8 pour 1000 grossesses soit entre 2800 et 6000 par an [88]. Les cas de toxoplasmose congénitale concernent un à deux nouveau-nés pour 1000 naissances, soit une estimation de l'ordre de 1000 cas annuels. La fréquence de transmission materno-foetale est proportionnelle à la taille du placenta au cours de la grossesse, alors que la sévérité des lésions est liée à l'âge du fœtus au moment de l'infection maternelle [72]. En effet, pendant le premier

trimestre de la grossesse, le risque de transmission materno-fœtale est faible (entre 1,4 et 11 %). Cependant, les fœtus contaminés sont exposés à des lésions graves [78] entraînant le plus souvent un avortement spontané. Pendant le deuxième trimestre, le risque de transmission s'élève à 13,8 et 40% car la barrière placentaire est moins efficace. Les lésions demeurent importantes : malformations majeures (hydrocéphalie), séquelles cérébrales (encéphalo-méningo-myélite, calcifications intra-craniennes), cardiaques, oculaires (choriorétinite) ou neuromusculaires. Au cours du troisième trimestre, la probabilité de transmission materno-foetale est importante (50 à 83%), l'enfant est souvent asymptomatique à la naissance (formes infracliniques ou retardées) [82]. Il y a également des cas de réinfestation par de nouvelles souches [119,120] et par les oocystes [121].

3. Toxoplasmose de l'immunodéprimé

Un nombre croissant de cas de toxoplasmose s'observe chez les sujets atteints de déficits immunitaires congénitaux ou acquis (SIDA) ou soumis à des traitements immunosuppresseurs [122]. Il peut s'agir de primo-infection mais plus fréquemment de réactivation d'une toxoplasmose chronique due à l'effondrement de l'immunité [123]. L'encéphalite toxoplasmique est la manifestation la plus fréquente, près de 80% des cas, comme elle est le résultat d'une nécrose entourée d'une importante réaction gliale riche en tachyzoïtes mortelle en l'absence d'un traitement approprié [124,125].

Chapitre V.
CLINIQUE

Chapitre V. CLINIQUE

1. Aspects cliniques de la toxoplasmose

La toxoplasmose est souvent bénigne chez l'immunocompétent mais redoutable chez le fœtus, le nouveau né et le sujet immunodéprimé. Elle peut être acquise ou congénitale.

1.1. La toxoplasmose acquise

1.1.1. La toxoplasmose acquise chez l'immunocompétent

La toxoplasmose est cliniquement inapparente dans environ 80% des cas, de découverte fortuite lors des examens systématiques prénuptiaux ou prénataux [5, 126], comme elle peut se présenter sous diverses formes cliniques en fonction de la virulence de la souche parasitaire et le statut immunitaire du sujet parasité.

1.1.1.1. La toxoplasmose inapparente

Appelée aussi asymptomatique, sérologique ou latente, sa survenue est cliniquement inapparente dans 80% des cas, découverte fortuitement lors d'un examen systématique[5].

1.1.1.2. La toxoplasmose ganglionnaire

C'est la forme clinique la plus fréquente, elle représente 15 à 20% des cas et est caractérisée par la présence d'adénopathies, le plus souvent localisées dans la région cervicale ou occipitale. Les ganglions peuvent être volumineux, élastiques mais restent indolores et n'évoluent jamais vers la suppuration. S'y associent une asthénie, souvent intense et prolongée, une fièvre modérée et parfois des myalgies. Ces symptômes peuvent persister plusieurs mois avant de régresser spontanément sans traitement [127].

1.1.1.3. Les atteintes oculaires

Les infections oculaires ont longtemps été considérées comme exceptionnelles chez les sujets immunocompétents. Elles peuvent être contemporaines ou correspondre à une réactivation locale de kystes résiduels de la primo infection [128]. Dans son évolution, la toxoplasmose est le plus souvent latente, malgré la persistance des kystes dans les tissus. L'investigation de plusieurs épidémies de toxoplasmose a permis de montrer une incidence nettement plus élevée de rétinochoroïdites consécutives à une primo-infection toxoplasmique. En dehors des situations épidémiques, cette fréquence reste probablement sous-estimée dans la population générale, en raison des difficultés du diagnostic de la toxoplasmose oculaire.

1.1.1.4. La toxoplasmose sévère

Elle est souvent associée à la toxoplasmose ganglionnaire, des atteintes cutanées à type d'exanthème et des atteintes viscérales, hépatique, myocardique, pulmonaire, ou neurologique peuvent être observées [129].

1.2. La toxoplasmose acquise chez l'immunodéprimé

Chez les patients présentant un déficit très profond de l'immunité, l'hypothèse d'une dissémination hématogène faisant directement suite à l'infection a été évoquée dans quelques cas de toxoplasmose cérébrale ou de toxoplasmose pulmonaire [130]. Les formes les plus graves de toxoplasmose de l'immunodéprimé sont consécutives à la réactivation d'une infection acquise antérieurement à l'immunodépression. L'atteinte cérébrale est de loin la plus fréquente [131]. Une chorioretinite peut également s'observer chez les sidéens, elle est souvent associée à une localisation cérébrale [23].

1.2.1. La localisation cérébrale

L'encéphalite toxoplasmique focalisée est la manifestation clinique la plus fréquente chez les malades immunodéprimés [124, 132]. Elle associe de la fièvre avec des symptômes divers tels que céphalée, déficit moteur ou sensitif et troubles psychiatriques [132,130]. Au niveau du cerveau, l'imagerie montre un ou plusieurs abcès [122].

1.2.2. La localisation pulmonaire

Elle est peu fréquente mais d'une extrême gravité. Elle est observée chez des patients profondément immunodéprimés et se présente sous forme d'une pneumopathie [133]. L'évolution est fatale en quelques jours [134].

1.2.3. La localisation oculaire

Chez les patients immunodéprimés la localisation oculaire est la deuxième, après la toxoplasmose cérébrale à laquelle elle est associée dans 10 à 20% des cas [135–137]. Les chorioretinites sont plus étendues et plus hémorragiques que chez les patients immunocompétents [138].

I.2.4. Les autres localisations et formes disséminées

Elles surviennent quand le taux de CD₄ est inférieur à 50 éléments/mm³ et sont secondaires à la dissémination hématogène du parasite et provoquent une atteinte polyviscérale [139].

1.3. La toxoplasmose congénitale

Elle résulte du passage trans-placentaire des parasites circulant dans le sang lors de la primo-infection sur grossesse. L'immaturation du système immunitaire du fœtus l'empêche alors de combattre efficacement le parasite. La probabilité de transmission du parasite au fœtus augmente au cours de la grossesse alors que la gravité de l'atteinte fœtale diminue [140]. Il est classique de décrire trois formes cliniques :

I.3.1. La toxoplasmose tertiaire du premier trimestre de grossesse

C'est la toxoplasmose congénitale grave, liée à une transmission en début de grossesse. Sa conséquence est un nouveau-né, précocement contaminé, porteur de lésions séquellaires du système nerveux central à type d'hydrocéphalie et de calcifications intracrâniennes et une chorioretinite [21, 141]. D'autre part la transmission en début de grossesse, peut être responsable soit d'avortement spontané, de mortalité néonatale ou exceptionnellement de la naissance d'un nouveau-né apparemment sain dont l'atteinte se révèle dans les semaines à venir [82].

I.3.2. La toxoplasmose secondaire du deuxième trimestre de grossesse

Si la transmission materno-fœtale du parasite intervient au deuxième trimestre, le tableau à la naissance est celui d'une encéphalite évolutive. Les signes cliniques sont neurologiques. Si l'évolution n'est pas fatale, le nouveau-né est exposé à des lésions nerveuses irréductibles. Les formes infra cliniques ou bénignes sont fréquentes [82].

I.3.3. La toxoplasmose primaire du troisième trimestre de grossesse

Elle est secondaire à une transmission materno-fœtale au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse, les effets sur le fœtus sont alors moins sévères. Cependant, il risque de présenter une symptomatologie poly-viscérale extraneurale, un ictère néonatal, généralement réversible, accompagné de splénomégalie et de symptômes oculaires [142, 82]. La forme la plus fréquente est la toxoplasmose congénitale infra clinique qui s'exprime à l'adolescence par des atteintes chorioretiniennes.

1.4. La toxoplasmose et greffes d'organes

Les greffes qui sont mises en cause dans les affections toxoplasmosiques généralisées sont celles du cœur, du rein, de la moelle osseuse et du foie [143,144]. Le degré d'immunodépression, et le greffon sont deux indicateurs de l'infection toxoplasmique, on peut assister à une réactivation d'une infection latente dans le cas d'une greffe de moelle osseuse, ou une infection primaire par le greffon cardiaque ou pulmonaire parasité [145].

Chapitre VI.
DIAGNOSTIC

Chapitre VI. DIAGNOSTIC

Suivant le contexte clinique, le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose sur la mise en évidence des anticorps spécifiques et / ou sur l'isolement du parasite ou de l'ADN parasitaire.

1. Diagnostic direct : Parasitologique

1.1 Examen direct

Le diagnostic parasitologique de la toxoplasmose repose sur la mise en évidence du toxoplasme sur divers prélèvements par différentes méthodes. Il est réalisé sur le liquide amniotique, le sang du cordon et le placenta, dans le cadre du diagnostic d'une toxoplasmose congénitale, sur le sang périphérique, la moelle osseuse, le LCR, le LBA et la biopsie cérébrale chez le sujet immunodéprimé et sur l'humeur aqueuse dans le diagnostic d'une chorioretinite [146].

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

1.2. Inoculation à l'animal

Cette technique demeure aujourd'hui encore une technique de référence pour isoler les toxoplasmes viables. Elle est basée sur la recherche des anticorps sur le sang de l'animal (souris blanche) 3 à 4 semaines après l'inoculation des produits pathologiques et toutes les sérologies positives sont confirmées par la recherche de kystes dans le cerveau. L'inoculation à la souris fournit des résultats tardifs, mais elle conserve des avantages majeurs : une bonne sensibilité, une spécificité de 100%, une confirmation objective des résultats de la biologie moléculaire, voire une complémentarité des résultats de la PCR [147–149]. Elle permet l'isolement des souches pour les études épidémiologiques.

1.3. Culture cellulaire

La culture est habituellement faite sur des cellules fibroblastiques, type MRC5, mais d'autres types cellulaires peuvent être employés (HeLLa, THP1, TG180, etc.). La recherche du toxoplasme en culture cellulaire est une technique relativement rapide (3 à 5 jours au minimum) mais sa sensibilité est inférieure à celle de l'inoculation à la souris et à celle de la PCR [150,151]. Cette technique est actuellement abandonnée au profit des techniques de biologie moléculaire.

1.4. Techniques de biologie moléculaire

De nombreux progrès dans le diagnostic de la toxoplasmose ont été réalisés grâce à la PCR. Cette technique peut être réalisée sur de nombreux prélèvements tels que le liquide amniotique, le sang, le LCR, le LBA et humeur aqueuse. Elle permet d'obtenir à partir d'un fragment d'ADN (séquences cibles : le gène B1, B30, TGRE1, ou SAG1) des milliers de copies identiques à ce fragment. Un choix consensuel s'est établi pour le gène B1 pour sa spécificité et sa répétition au niveau du génome de *Toxoplasma gondii* [152].

Actuellement, la PCR en temps réel se développe et permet la quantification de l'ADN présent dans les échantillons [153–155]. Les applications de la PCR dans le diagnostic d'une infection toxoplasmique concernent principalement le diagnostic anténatal et néonatal d'une toxoplasmose congénitale [147,148, 156 ,157] et le diagnostic d'une toxoplasmose disséminée chez les patients immunodéprimés [158 –162]. En revanche, elle n'a pas d'indication dans le cadre de la toxoplasmose chez le patient immunocompétent, sauf dans de rares exceptions [146].

1.5 Diagnostic indirect : sérologique

La sérologie représente la base du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose. La mise en évidence des anticorps spécifiques IgG, IgM et IgA permet de dater l'infection, d'orienter la thérapeutique ou de proposer des mesures prophylactiques.

2.1. Source d'antigène

La cellule toxoplasmique est de structure complexe pourvue d'une mosaïque antigénique dont :

- Les antigènes membranaires ;
- Les antigènes cytoplasmiques ;
- Les antigènes métaboliques appelés Ag excrété / sécrété.

Les Ag sont préparés à partir de toxoplasmes entretenus sur souris blanches saines de 20 à 25 g, par inoculation intra-péritonéale de la souche RH de Sabin. L'Ag sera préparé à partir de l'ascite obtenue, de souris sacrifiées 48 à 72 heures après leur inoculation. Cette ascite servira également au repiquage de la souche sur d'autres souris permettant ainsi le maintien de la source d'antigène. D'autres procédés d'obtention d'antigènes en grandes quantités utilisent les cultures in vitro.

Deux types d'Ag sont utilisés:

- Les antigènes figurés qui sont le toxoplasme entier, vivant ou tué, dans ce cas la membrane du tachyzoïte intacte sert d'Ag. Cinq molécules remarquables ont été identifiées à sa surface. La protéine 30 KD (P30) est la plus abondante et constitue 5% des protéines totales, c'est une molécule remarquable en raison de la rapidité et de la constance de la réponse immunitaire qu'elle provoque au cours de la primo infection toxoplasmique et la toxoplasmose congénitale.
- Les antigènes solubles ou extraits antigéniques qui contiennent soit la totalité des constituants du toxoplasme soit un seul constituant. Le toxoplasme est soumis à un cycle de trois congélations / décongélations successives suivies d'ultrasonication pour obtenir des antigènes mixtes (membranaires et cytoplasmiques) ou une lyse osmotique pour isoler les antigènes cytoplasmiques.

Les techniques sérologiques font appel à ces deux types d'antigènes [163].

2.2. Les techniques utilisant des antigènes figurés

2.2.1. Le dye test : test de lyse (test de Sabin et Feldman)

Mis au point en 1948, le Dye test, ou test de lyse, ou test de Sabin et Feldman (SFT), consiste à mettre en présence une suspension de toxoplasmes vivants avec le sérum à tester et du complément de sérum non immun. L'usage d'un colorant vital permet de déterminer le pourcentage de toxoplasmes vivants [164]. Une variante introduite par Desmonts en 1955 remplace la coloration vitale par la lecture en contraste de phase. La technique est basée sur l'observation de la lyse des toxoplasmes vivants. La réaction est considérée comme positive quand 50 % de toxoplasmes sont morts, cette lyse est déterminée par la perte de l'affinité tinctoriale pour le bleu de méthylène selon Sabin et Feldman ou perte de la réfringence en contraste de phase selon Desmonts [165].

- **Avantages et inconvénients**

C'est une technique de lecture difficile, très sensible avec un seuil de positivité de 2UI/ml détectant des anticorps précocement (huit jours après le début de l'infection). Cependant l'entretien d'une souche de toxoplasme sur souris blanche ou par culture cellulaire et une source de complément par du sérum humain frais sans anticorps anti-*Toxoplasma gondii* et sans action lytique spontanée constituent la grande limite.

2.2.2. L'immunofluorescence indirecte(IFI)

Décrite par Goldman en 1957, cette technique utilise des tachyzoïtes formolés et fixés sur une lame à spot. Après incubation des sérums à différentes dilutions, la fixation des anticorps(Ac) spécifiques sur l'antigène aboutit à la formation du complexe Ag-Ac qui sera révélé par une antiglobuline marquée à la fluorescéine.

La réaction est quantitative, elle utilise des antigammaglobulines totales (détection des IgM, IgA, IgE et plus particulièrement les IgG) avec un seuil de spécificité de 8 à 10 UI/ml.

Le test de Remington est une IFI pour détecter les IgM spécifiques par l'utilisation d'une antiglobuline fluorescente antichaine μ . La réaction est semi- quantitative à un titre minimum de 1/40.

- **Avantages et inconvénients**

L'immunofluorescence permet un titrage des anticorps de la classe des IgG et IgM, mais peut être faussement positive, pour les IgM en présence du facteur rhumatoïde ou des Ac antinucléaires, comme elle peut être faussement négative en cas de taux élevé d'IgG par phénomène de compétition aux sites antigéniques et pour y remédier, on utilise un Ac de mouton anti IgG comme absorbant. La technique est reproductible, simple et facile à réaliser mais la lecture est délicate, subjective et nécessite un microscope à fluorescence.

2.2.3. Les réactions d'agglutination

Le principe de ces réactions est de coincuber des dilutions de sérum avec des suspensions de toxoplasmes dans des plaques de microtitrations. La lecture se fait à l'œil nu. Une réaction positive est matérialisée par un voile formé au fond de la cupule et une réaction négative par un bouton de sédimentation.

2.2.3.1. Agglutination directe

Décrite par Fulton en 1959, elle consiste en un titrage en parallèle sur un sérum avant et après traitement par le 2 mercaptoéthanol (2ME). L'emploi du 2ME supprime le pouvoir agglutinant des IgM et seules les IgG agissent avec l'antigène. Une différence d'au moins deux titres entre l'agglutination du sérum avant et après traitement par le 2ME est nécessaire pour conclure à une présence des IgM spécifiques [166].

2.2.3.2. Agglutination sensibilisée

C'est une réaction similaire à la précédente rapportée par Desmonts et Remington en 1980. Elle utilise des Ag trypsinisés et formolés, incubés avec des sérums systématiquement traités par le 2ME [167]. Cette agglutination ne mettra en évidence que les IgG.

- **Avantages et inconvénients**

les réactions d'agglutinations directes ou sensibilisées sont simples, très sensibles avec un seuil de positivité de 2 à 4 UI/ml, elles sont utilisées pour le dépistage et doivent être associées systématiquement à une autre technique en cas de réaction positive.

2.2.3.3. Immunossorbent Agglutination Assay (ISAGA)

C'est une technique d'immunocapture des Ac, décrite par Pouletty et al en 1984[168]. Elle est appliquée pour la mise en évidence des IgM, IgA et IgE. La technique est réalisée dans des plaques de microtitration dont les cupules sont sensibilisées avec un Ac monoclonal anti-IgM humaines. L'incubation du sérum permet la capture des immunoglobulines totales (spécifiques ou non de *T.gondii*). La suspension antigénique du toxoplasme formolé est ajoutée pour la révélation des IgM. La présence d'IgM spécifiques est caractérisée par une agglutination en voile dont l'intensité est liée aux titres des IgM, à l'opposé l'absence d'IgM antitoxoplasme, s'exprime par un bouton de sédimentation au fond de la cupule. La réaction est réalisée sur trois cupules dans lesquelles on ajoute, respectivement, trois concentrations croissantes de l'antigène et un score de 0 à 4 est affecté à chaque cupule.

Le résultat s'exprime en score de 0 à 12 dont une valeur comprise entre 0 et 5 est négatif, entre 0 et 6 est douteux et entre 9 et 12 est positif. Une procédure et une interprétation des scores comparables sont utilisées pour le titrage des IgA, l'interprétation du score est identique pour les IgA.

- **Avantages et inconvénients**

Cette technique est simple, mais de lecture subjective. Cependant, elle ne présente pas les inconvénients des techniques classiques de révélation des IgM, à savoir le facteur rhumatoïde, les Ac antinucléaires et les phénomènes de compétition, mais elle est d'interprétation difficile étant donné qu'elle demeure longtemps positive (18 mois).

2.3. Les techniques utilisant des antigènes solubles

2.3.1. L'hémmagglutination passive

Proposée par Jacob et al en 1957[169], la réaction est basée sur l'agglutination d'hématies de mouton sensibilisées par l'antigène toxoplasmique en présence de dilutions croissantes de sérum contenant les Ac spécifiques. L'utilisation du 2ME permet de détecter les IgG et les IgM, mais cette technique est moins sensible aux IgM naturelles que l'agglutination directe. Son seuil de positivité varie en fonction des kits commercialisés et nécessite l'incubation des sérums avec des hématies non sensibilisées pour vérifier l'absence d'agglutination non spécifique.

- **Avantages et inconvénients**

C'est une technique d'exécution et de lecture faciles, mais manque de sensibilité pour la détection des titres faibles d'Ac. Elle est utilisée pour le screening et doit être couplée à une technique complémentaire.

2.3.2. Les réactions immunoenzymatiques

2.3.2.1. Enzym Linked-Immunossorbant Assay(ELISA)

Décrite par Engvall et Perlmann en 1972[170], elle est utilisée pour le dosage des IgG et pour la détection des IgM. L'ELISA utilise des antigènes solubles membranaires et somatiques fixés sur un support (microplaque). Elle est réalisée sur des plaques de microtitration dont les cupules sont sensibilisées par un Ag soluble, enrichi en Ag membranaire. L'ajout de sérum aboutit à la formation du complexe Ag-Ac révélé par une anti-globuline humaine marquée à la peroxydase. L'addition du substrat-chromogène spécifique de l'enzyme génère une réaction colorée dont la densité optique est mesurée par spectrophotométrie comparativement à une gamme étalon de sérums titrés.

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

- **Avantages et inconvénients**

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

2.3.2.2. Enzym Linked-Immunoassorbant Assay inverse (ELISA inverse)

Proposé par Schaefer et al en 1989[171], elle nécessite en premier lieu une immunocapture de l'isotype à étudier. La sensibilisation du support est faite par un anticorps monoclonal ou polyclonal anti-IgM ou anti- IgA. Par la suite, le sérum est ajouté et les Ac spécifiques sont fixés sur le support sensibilisé. L'Ag toxoplasmique est alors ajouté marqué à une enzyme (ELISA Réverse) ou couplé à un Ac marqué à une enzyme (ELISA double sandwich). La réaction immunologique est révélée par l'ajout du substrat chromogène de l'enzyme et s'exprime par une réaction colorée dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'Ac spécifiques fixés à la cupule. Les résultats sont exprimés en index de fixation, ce qui fait de l'ELISA Reverse, une technique semi quantitative. Elle garde cependant, l'avantage d'éviter l'interférence des IgG par compétition et du facteur rhumatoïde.

2.4. Les techniques complémentaires

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

2.4.1. Agglutination différentielle HS/AC

C'est une méthode rapportée par Thulliez et al en 1989[172], elle permet de comparer les titres d'IgG obtenus en agglutination avec deux préparations de toxoplasmes sensibilisés par le formol (Ag HS), et par le méthanol (Ag -Ac). Au début de l'infection, les IgG dirigés contre les deux types d'Ag sont au même titre puis après 6 à 12 mois d'évolution les anticorps dirigés contre l'Ag AC diminuent pour se négativer alors que les titres d'IgG dirigés contre l'Ag HS persistent à des titres plus au moins élevés associés souvent à la présence des IgM. Un rapport du titre d'Ac dirigé contre l'Ag HS sur le titre d'Ac dirigés contre l'Ag AC supérieur à 4 exclut une infection datant de moins de six mois.

- **Avantages et inconvénients**

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

2.4.2. La charge immunitaire

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

2.4.3. Mesure de l'avidité des IgG (IA)

En 1993, Lecolier introduit une technique de mesure de l'avidité basée sur la comparaison de la densité optique obtenue avec et sans agent dissociant pour une dilution unique de sérum. Cette technique est adaptée à la mesure de l'avidité des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* [173]. L'avidité des anticorps augmente progressivement pendant la réponse immunitaire, c'est le phénomène de maturation de la réponse immune. Cette maturation s'explique par une augmentation de l'affinité des anticorps d'autant plus grande que le contact avec l'antigène est ancien. L'avidité des anticorps peut être utilisée pour dater une infection. Dans cette technique, la révélation de la liaison se fait par l'ajout d'un substrat couplé à une enzyme. L'indice d'avidité est fourni par le rapport entre les densités optiques du sérum traité à l'urée et le sérum non traité.

Le calcul de l'indice d'avidité utilise une équation (voir pratique)

2.4.4. Enzym Linked Immunofiltration Assay (ELIFA)

Elle a été décrite par Pinon en 1982 [174] et consiste à réaliser dans un premier temps une électrosynérèse avec un antigène soluble de *Toxoplasma gondii*, ensuite une immunofiltration d'antiglobuline humaine marquée par une enzyme et on révèle les arcs de précipitations par une méthode immunoenzymatique. C'est une technique importante dans le diagnostic et le suivi de la toxoplasmose congénitale. Elle permet une comparaison optimale de plusieurs sérums sur un même support, si le nombre d'arcs de précipitation est identique entre la mère et le nouveau né cela signifie que les anticorps retrouvés chez le nouveau né sont d'origines maternelles, par contre

si l'on trouve des arcs supplémentaires chez le nouveau né, cela témoigne d'une néosynthèse et donc le profil est en faveur d'une toxoplasmose congénitale.

- **Avantages et inconvénients**

C'est une technique sensible et spécifique, elle peut détecter plusieurs systèmes précipitants, mais elle est longue et onéreuse et ne peut pas être utilisée en routine.

2.4.5. Western Blot (WB)

C'est une technique qui a été introduite dans le diagnostic par Towbin et al en 1979 [175], elle représente une méthode analytique extrêmement performante qui permet de séparer les fractions les plus spécifiques de la mosaïque antigénique. Le Western Blot est une technique complémentaire utilisée chez le nouveau-né et sa mère dans le cadre du diagnostic d'une toxoplasmose congénitale. Elle permet de visualiser et de comparer les profils d'anticorps IgG, IgM et IgA chez la mère et son enfant. Lorsque que l'enfant est infecté, le Western Blot permet de mettre en évidence des anticorps néo-synthétisés chez le nouveau-né [176,177]. Cette technique permet également de différencier la réponse en anticorps dans deux milieux biologiques différents sérum/humeur aqueuse au cours de la toxoplasmose oculaire et sérum/LCR au cours de la toxoplasmose cérébrale chez l'immunodéprimé.

- **Avantages et inconvénients**

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

3. Conduite diagnostic de la toxoplasmose

3.1. Diagnostic de la toxoplasmose acquise

3.1.1. Cinétique des anticorps au cours de la primo-infection

L'étude de la cinétique des différents isotopes d'immunoglobulines permet d'illustrer schématiquement différentes phases sérologiques [82] (figure 4).

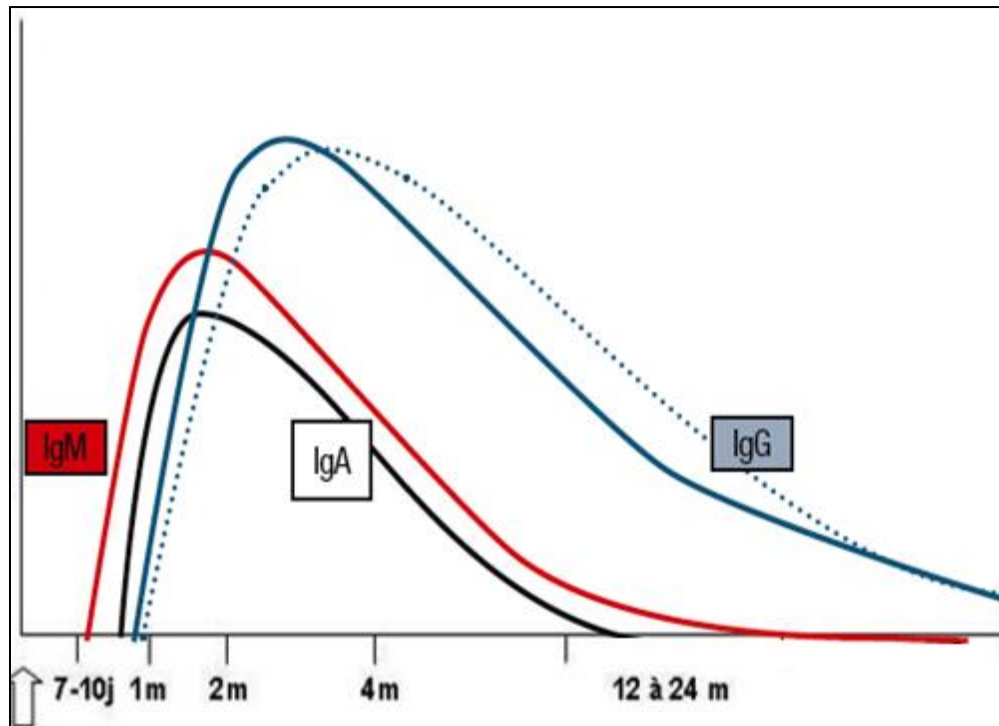


Figure N° 4: Cinétique des anticorps dans la toxoplasmose [82] .

- Contamination
- j : jours
- m: mois

La mise en évidence d'une toxoplasmose récente peut être faite sur l'apparition d'IgG et d'IgM spécifiques (séroconversion) ou sur l'ascension du titre des IgG sur 2 sérologies en présence d'IgM (avec les techniques de référence). Classiquement les IgM apparaissent les premières, au plus tard à la fin de la première semaine suivant la contamination. Elles s'élèvent jusqu'à une phase de plateau (15 jours à 3 semaines après la contamination) puis diminuent et disparaissent en quelques mois. Chez certains patients, les IgM sont toujours présentes en phase chronique de la maladie. Il s'agit d'IgM spécifiques appelées « résiduelles » à cause de leur mise en évidence prolongée, parfois pendant plusieurs années. La présence d'IgM spécifique ne signifie donc pas dans tous les cas un risque de toxoplasmose évolutive. Les techniques de dépistage des IgM, telles que l'immunocapture, permettent la mise en évidence d'IgM longtemps après une séroconversion [178].

Les IgG apparaissent habituellement à partir de un mois et s'élèvent progressivement pour atteindre un plateau à partir du deuxième mois. Cette phase de plateau des IgG peut durer quelques semaines à plusieurs mois. Les titres diminuent ensuite lentement sans se négativer, les IgG persistent toute la vie à un taux résiduel.

L'apparition d'IgM de façon isolée ne suffit pas au diagnostic de séroconversion car elle peut être liée à des réactions non spécifiques. Dans ce cas, une surveillance régulière d'une éventuelle apparition des IgG pendant une période de deux mois permet de conclure de manière formelle sur la nature des IgM. C'est l'apparition des IgG qui permet d'affirmer le caractère spécifique des IgM, il est exceptionnel que leur délai d'apparition excède trois semaines.

Les IgA ont été proposées pour dater l'infection toxoplasmique vue leurs persistances plus courtes que celle des IgM, leur principale indication reste le diagnostic de l'infection congénitale chez le nouveau né et les réactivations toxoplasmique chez l'immunodéprimé [179].

Quant aux IgE, leur synthèse est fugace et inconstante en cas de primo-infection mais elles sont un facteur de mauvais pronostic chez le nouveau né et l'immunodéprimé [180].

3.1.2. Diagnostic de la toxoplasmose de l'immunocompétent

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

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

3.1.3. Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte

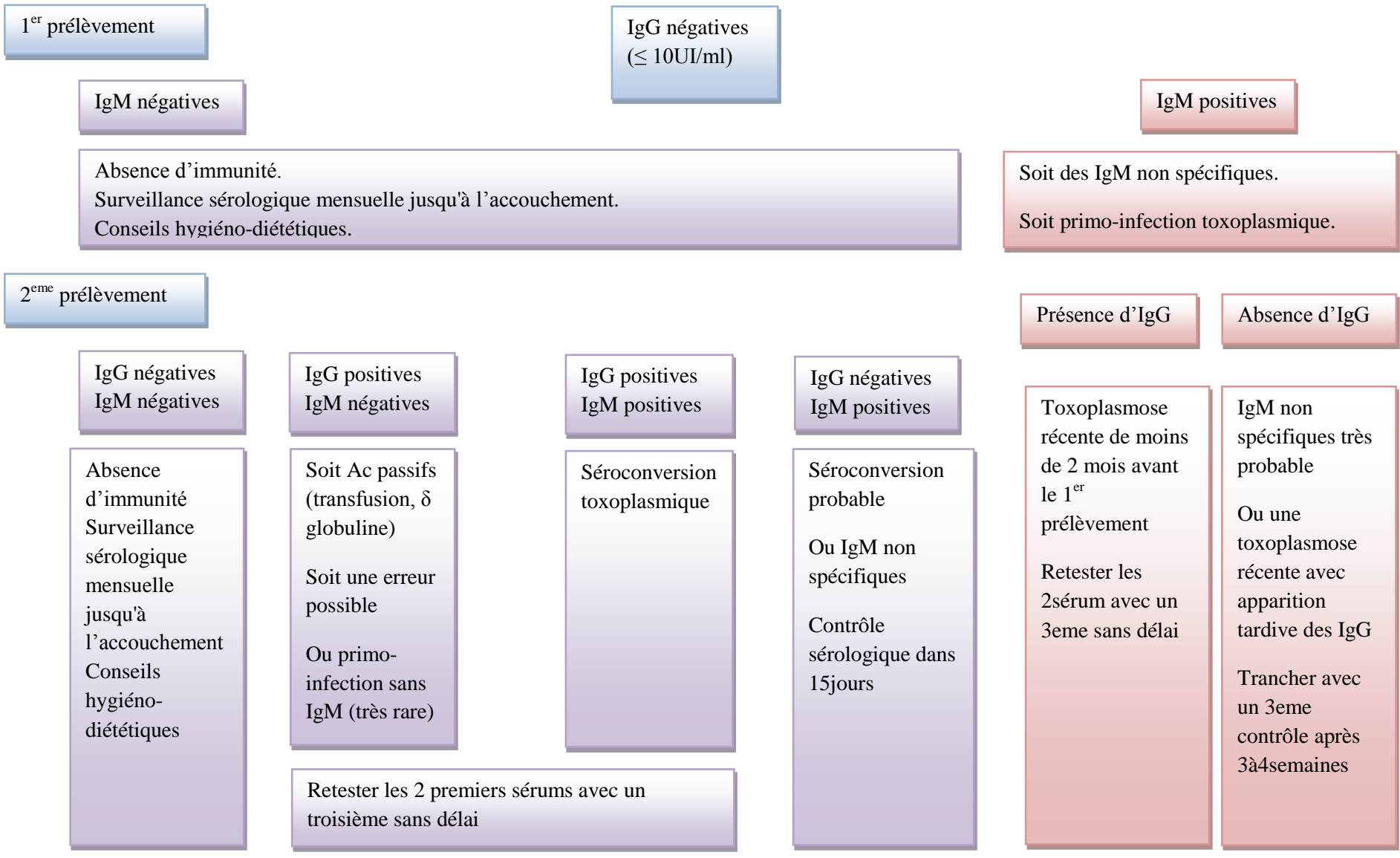
La détermination du statut immunitaire, dès conception, ou mieux encore en pré-nuptial vis-à-vis du toxoplasme permettrait de limiter les difficultés d'interprétation des sérologies.

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

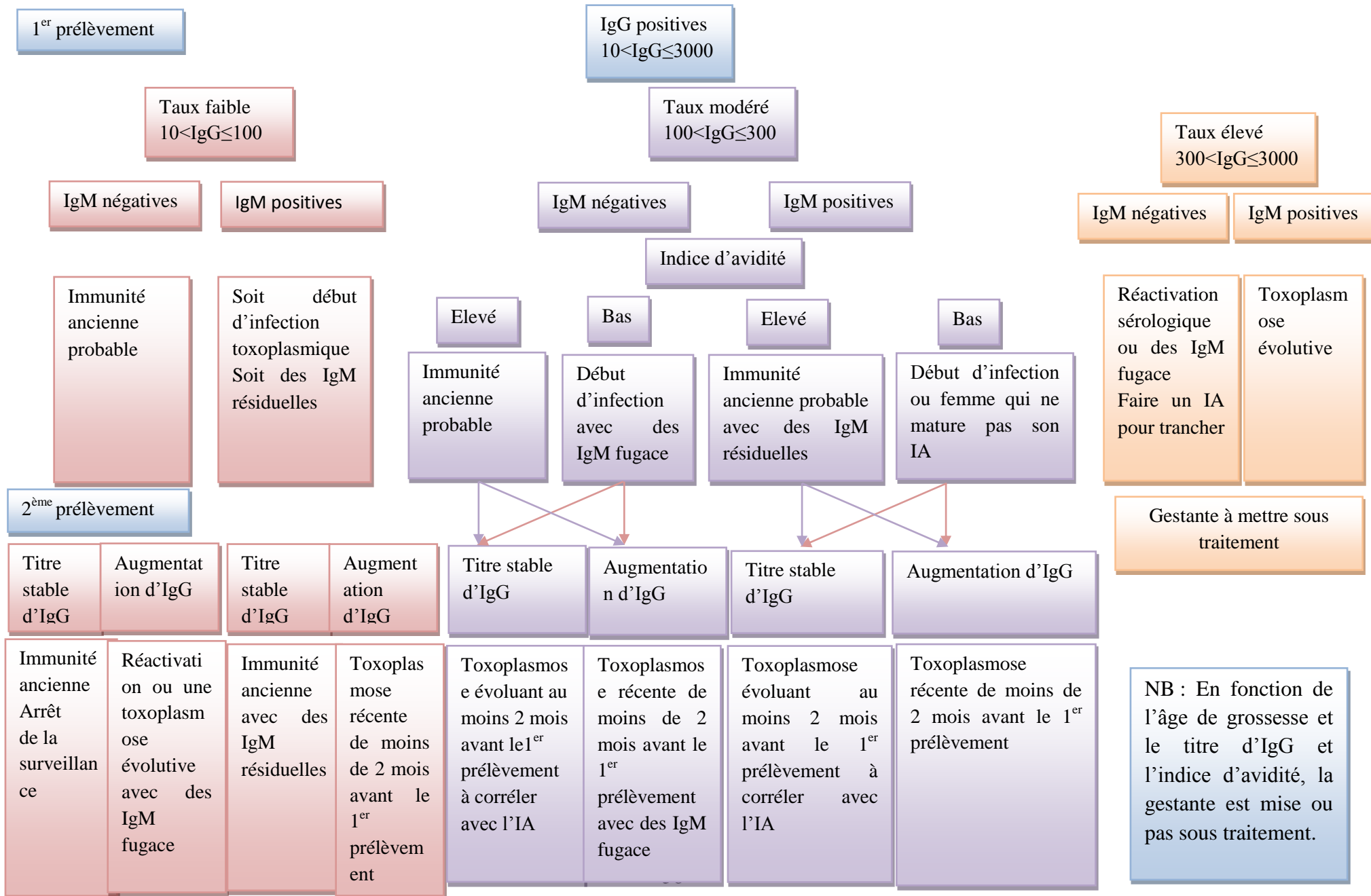
- Déterminer son statut immunitaire et assurer une surveillance sérologique en cas de séronégativité avec le respect des règles hygiéno-diététiques. Ceci repose sur la recherche des anticorps IgG et IgM. L'absence d'immunité se traduit par l'absence d'anticorps spécifiques IgG. Une immunité ancienne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

stables d'IgG, sur deux prélèvements successifs à intervalle de 3 à 4 semaines, en l'absence d'IgM spécifiques.

- Établir le diagnostic d'une toxoplasmose acquise en cours de grossesse. Dans ce cas, la datation de la contamination est essentielle pour apprécier le risque de toxoplasmose congénitale. Ceci est possible grâce à la sérologie en tenant compte de la présence ou non d'IgM et de la valeur des titres des anticorps IgG entre deux prélèvements distants d'au moins 2 à 3 semaines. Le diagnostic de certitude d'une toxoplasmose récente est porté sur la constatation d'une séroconversion, ou de l'ascension significative des titres d'IgG sur deux prélèvements associés à la présence ou non d'IgM, à condition que le titrage soit effectué dans le même laboratoire, par la même technique et dans la même série de tests. La détermination de l'avidité des anticorps IgG est très utile lorsque sont détectés des taux faibles d'IgG avec IgM ou des taux d'IgG élevé sur un premier prélèvement, en permettant dans un grand nombre de cas de conclure au caractère anté-conceptionnel ou non de l'infection. En effet, l'indice d'avidité des anticorps IgG est bas dans les infections récentes (3 à 6 mois selon les techniques) et élevé dans les infections anciennes. Certains individus conservent cependant des indices d'avidité bas lors des infections chroniques. Ainsi, l'observation d'un indice bas ne permet pas d'exclure une infection ancienne et inversement un indice élevé ne signifie pas forcément une infection ancienne (maturation rapide ou lente de la réponse immunitaire) [181,182]. En cas de confirmation de l'infection toxoplasmique au cours de la grossesse, la gestante doit être mise sous traitement à base de spiramycine à 9MU/jour sans fenêtre thérapeutique jusqu'à l'accouchement avec une prise en charge du nouveau né à la naissance. Cependant, la sérologie toxoplasmique est bien plus compliquée que cela, nous avons essayé de simplifier la démarche diagnostic des différentes situations dans les deux algorithmes suivants (N°1 , N°2) :



En cas de confirmation de l'infection toxoplasmique, la gestante doit être mise sous traitement à base de Rovamycine à 9MU/jour sans fenêtre thérapeutique jusqu'à l'accouchement avec une prise en charge du nouveau né à la naissance.



3.1.4. Diagnostic de la toxoplasmose congénitale

Le diagnostic de la toxoplasmose congénitale doit se faire en période anténatale, à la naissance et par un suivi post natal. Le diagnostic anténatal est fait en cas de séroconversion maternelle ou de suspicion d'une toxoplasmose au cours de la grossesse. Le diagnostic biologique dont l'amniocentèse, est pratiquée au moins 4 semaines après la date présumée de l'infection pour éviter les faux négatifs, il est recommandé de prélever le liquide amniotique à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée. Sur ce prélèvement il conviendra de faire une PCR à la recherche d'ADN toxoplasmique [148, 183,184] et de jumeler une inoculation à la souris. Certaines équipes provoqueraient l'accouchement pour effectuer un diagnostic néonatal précoce quant la contamination à lieu vers la fin du troisième trimestre [126]. En clinique les signes évocateurs de toxoplasmose congénitale sont recherchés par une radiologie du crâne, une échographie transfontanellaire (ETF) et un fond d'œil (F.O). L'IRM est également pratiquée lors d'une expression tardive des signes évocateurs [185,186].

3.1.4.1. Diagnostic anténatal

Le dépistage de la toxoplasmose congénitale est réalisé sur deux types d'investigation, clinique et biologique.

Une surveillance échographique mensuelle est pratiquée à la recherche de signes évocateurs de toxoplasmose congénitale telle qu'une dilatation des ventricules cérébraux, une hépatomégalie fœtale, une ascite fœtale et des calcifications intracrâniennes. Les signes échographiques sont d'autant plus fréquents et importants que l'infection est survenue précocement. En cas de doute sur l'interprétation des images échographiques, l'IRM peut être une aide au diagnostic. L'absence d'anomalie échographique ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic de toxoplasmose congénitale et des anomalies peuvent apparaître même tardivement, justifiant ce rythme mensuel de surveillance [185,186].

Dans le cadre du diagnostic biologique, la cordocentèse ou ponction échoguidée du sang fœtal, faite entre la 20^{ème} et 24^{ème} semaine d'âge gestationnel à la recherche du parasite, est abandonnée au profit de l'amniocentèse à cause du risque de contamination du sang fœtal par le sang maternel et l'éventuel avortement spontané [187]. L'amniocentèse est pratiquée au moins 4 semaines après la date présumée de l'infection pour éviter les faux négatifs, il est recommandé de prélever 10 à 20 ml de liquide amniotique à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée. A partir du

culot de centrifugation de ce prélèvement est réalisée une PCR à la recherche de l'ADN du toxoplasme et /ou une inoculation à la souris (délai 6 semaines) à la recherche du parasite vivant [147,183, 184]. L'association de ces deux techniques permet d'obtenir une sensibilité de l'ordre de 80% [157]. Un diagnostic anténatal positif confirme le passage du parasite et non l'atteinte fœtale, ceci conduira à un changement de la thérapeutique à base de spiramycine par une autre plus efficace à base de Pyrimétamine – sulfadoxine (Fansidar).

3.1.4.2. Diagnostic néonatal

Il est réalisé par des examens directs et indirects.

L'examen direct consiste à rechercher le parasite ou son ADN dans un prélèvement biologique. Pour cela à l'accouchement le placenta, placé dans un flacon propre sans fixateur, et le sang du cordon prélever sur tube sec et sur anticoagulant sont adressés au laboratoire de parasitologie. Le sérum récupéré du tube sec servira à la sérologie alors que le prélèvement sur anticoagulant fera l'objet d'une PCR et d'une inoculation à la souris BalbC (voir pratique). Quant au diagnostic indirect, il repose sur un prélèvement sanguin de la mère et du nouveau-né (Nné) à j₁₀ de vie.

Un titrage d'IgG et une recherche d'IgM est effectué sur les deux prélèvements afin de comparer la charge immunitaire entre la mère et le N. né

Les techniques réalisées sont :

- ELISA et/ou MEIA : Dosage d'IgG
- ISAGA : Recherche d'IgM
- Charge immunitaire mère / N.né
- Western Blot mère/N.né

La charge immunitaire et le Western Blot, permettent de confirmer l'atteinte congénitale par comparaison du sérum de la mère et du nouveau-né

La présence d'anticorps néosynthétisés dans le sérum du N. né est la preuve de l'atteinte congénitale et doit conduire au traitement de l'enfant. La présence des isotypes dépend du moment de la contamination maternelle, pour les séroconversions du premier et deuxième trimestre, ce sont les IgA qui sont les plus fréquents alors que les IgM spécifiques le sont plus souvent pour des infections du troisième trimestre [188].

En plus des examens biologiques, l'examen clinique du N né doit être complet à la recherche d'une atteinte congénitale. Une radio du crâne, une ETF et un fond d'œil rentrent dans le cadre de l'exploration diagnostic.

3.1.4.3. Diagnostic et suivi postnatal

Il est indispensable d'effectuer un suivi sérologique de l'enfant comportant un titrage mensuel des IgG et la recherche d'IgM. En cas d'infection, on observe une apparition secondaire d'IgM ou d'IgA et une remontée des IgG. Si des techniques comme l'ISAGA et ELISA sont associées avec le WB, le diagnostic de toxoplasmose congénitale est porté dans 96 à 98% des cas au cours des trois premiers mois de vie. Si l'enfant n'est pas infecté, le catabolisme des IgG transmis par la mère entraîne une diminution régulière du titre jusqu'à négativation définitive. Celle-ci survient dans la plupart des cas en moins de dix mois en fonction du taux initial [188, 186].

3.2. Diagnostic de la toxoplasmose oculaire

La chorioretinite toxoplasmique est évoquée cliniquement et confirmée biologiquement. En effet, du point de vue clinique l'aspect de la lésion au fond d'œil fait discuter la chorioretinite à CMV, la rubéole et l'herpès et seule la présence d'anticorps spécifiques antitoxoplasmique confirmera l'étiologie. Par conséquent, le diagnostic de la chorioretinite toxoplasmique est confirmé par deux techniques biologiques à savoir la charge immunitaire et le WB. Le diagnostic est confirmé par WB et /ou par la charge immunitaire qui mettent en évidence une synthèse locale d'anticorps spécifiques anti *Toxoplasma gondii*. Le WB montre des bandes spécifiques au niveau de l'humeur aqueuse qui n'existent pas dans le sérum alors que la charge immunitaire de l'humeur aqueuse montre un taux d'anticorps 3 à 4 fois supérieure à celui du sérum, preuve de l'atteinte oculaire et de l'origine toxoplasmique[189]. De plus la détection du parasite dans l'humeur aqueuse ou le vitré par PCR est possible même en absence de synthèse locale d'anticorps [190].

3.3. Diagnostic de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé

Le diagnostic de la toxoplasmose chez immunodéprimé est évoqué sur des arguments cliniques, radiologiques, biologiques et thérapeutiques. La sérologie ne permet qu'une orientation du diagnostic, mais lorsqu'elle est négative, elle exclut une toxoplasmose cérébrale, en outre une sérologie positive ne permet pas de mesurer l'évolutivité de l'infection toxoplasmique. Cependant, l'observation d'un titre élevé d'anticorps chez les sujets VIH positif ayant un taux de CD4 inférieur $200/\text{mm}^3$ et la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes

de *Toxoplasma gondii* sont des signes d'un risque plus élevé de survenue ultérieure d'une toxoplasmose [191–193]. Le titrage des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), doit être obligatoirement effectué parallèlement au titrage dans le sérum, avec détermination de la charge immunitaire dans le LCR qui doit être 3 à 4 fois supérieure à celle du sérum. Le WB est également pratiqué pour mettre en évidence une production locale d'anticorps dans le LCR [194].

La mise en évidence du parasite ou de son ADN est une preuve d'une toxoplasmose. Leur recherche est réalisée sur des prélèvements de sang périphérique, Liquide Broncho Alvéolaire (LBA) et moelle osseuse pour le diagnostic de la forme disséminée et sur le LCR pour la forme cérébrale, par un examen direct après coloration et inoculation à la souris ou par PCR qui permet de poser le diagnostic de la toxoplasmose cérébrale. En revanche, sa négativité ne permet pas d'infirmier le diagnostic.

Chapitre VII.
TRAITEMENT

Chapitre VII : TRAITEMENT

Toxoplasma gondii est un parasite intra cellulaire obligatoire. L'activité anti-parasitaire des molécules utilisées est fonction de plusieurs propriétés complémentaires. Du point de vue pharmacologique, les médicaments doivent pénétrer à l'intérieur des cellules parasitées pour être efficaces. Mais la pénétration intra cellulaire n'est pas le seul facteur à prendre en compte. Dans le cytoplasme, les parasites se multiplient à l'intérieur d'une vacuole parasitophore, celle-ci est entourée d'une membrane qui représente un obstacle supplémentaire à franchir. Par ailleurs, deux formes parasitaires sont présentes au cours de l'infection :

- A la phase aiguë, le tachyzoïte intra cellulaire se réplique dans la vacuole parasitophore,
- A la phase chronique, les kystes contiennent les bradyzoïtes à réplication lente.

La paroi kystique est épaisse, c'est une barrière infranchissable pour les molécules. De plus, le métabolisme lent des bradyzoïtes limite l'effet des médicaments actifs sur la division parasitaire, ainsi les composés utilisés ont généralement une action anti parasitaire qui s'exerce sur la seule forme tachyzoïte et non sur les kystes [195]. Par ailleurs, certaines molécules ont une activité parasitostatique et d'autres parasiticide. Les médicaments utilisés dans le traitement de la toxoplasmose se regroupent en deux grandes familles.

1. Molécules thérapeutiques

Les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique, tous sont actifs sur les tachyzoïtes mais sont sans effet sur les kystes [196].

1.1 Les macrolides

Ce sont des molécules parasitostatiques ayant une bonne pénétration intra cellulaire, ils inhibent la croissance des tachyzoïtes suite à une incubation prolongée (ce délai d'efficacité a été mis en évidence chez la souris) [197]. Leur effet est parasitostatique à de fortes doses aussi bien chez le fœtus que chez l'adulte avec une répartition tissulaire inégale, minime dans le cerveau, l'œil et majeur dans le foie, le poumon et le placenta ce qui permet de réduire la transmission transplacentaire du parasite [198].

1.1.1. La spiramycine (Rovamycine®)

La spiramycine est le principal macrolide utilisé dans le traitement de la toxoplasmose acquise au cours de grossesse. Elle a une action inhibitrice et non lytique, commune à d'autres macrolides [199]. Elle ne présente pas d'effet tératogène aux doses consensuelles et peut être employée pendant la grossesse sans aucun risque. La pharmacologie de cette molécule est intéressante et justifie les modalités de son utilisation. Elle se concentre dans le tissu placentaire ou elle atteint un taux cinq fois supérieur à la concentration sanguine [200]. Elle arrive dans la circulation fœtale et se répartit dans tous les organes du fœtus hormis le cerveau. Son principal métabolite est la néo spiramycine [199].

1.1.2. Les macrolides de dernière génération

Ces molécules ont des propriétés pharmacocinétiques remarquables (meilleure concentration tissulaire), ils ont une bonne action au niveau du poumon et le foie comparativement au cerveau. Cependant, elles sont contre indiquées chez la femme enceinte et ne sont jamais utilisés en monothérapie dans les toxoplasmoses graves [201, 199].

1.1.3. L'azithromycine (Zitromax®)

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

1.1.4. La Roxithromycine et la Clarithromycine

La Roxithromycine et la Clarithromycine se caractérisent par des concentrations minimales inhibitrices très basses, une demi-vie longue, une certaine diffusion méningée et des concentrations sériques, tissulaires et macrophagiques nettement plus élevées que la spiramycine. La roxithromycine peut atteindre des concentrations inhibitrices au niveau cérébral [202].

1.1.5. La clindamycine (Dalacine®)

C'est un macrolide apparenté de la classe des lincosamides, connues pour leur diffusion et leur très bonne concentration intra cellulaire. Ces molécules se sont révélées inhibiteurs puissants pouvant annuler la parasitémie [199]. Ces molécules sont utilisées en association avec la pyriméthamine dans le traitement des toxoplasmoses extra neurologiques [203].

1.2. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

1.2.1. Les antifoliques

Ils agissent en inhibant la synthèse de l'acide folique par compétition avec la dehydroptéroate synthétase (DHPS), leur diffusion est totale, tissulaire, placentaire et méningée.

1.2.1.1. Les sulfamides

Les sulfamides à action rapide, sont représentés essentiellement par la Sulfadiazine (Adiazine®), la plus active sur le toxoplasme et la plus utilisée malgré la nécessité de plusieurs prises quotidiennes.

Les sulfamides semi-retard, dont le Cotrimoxazol (Bactrim®) qui associe le Triméthoprime et le Sulfaméthoxazole, permet l'espacement des prises quotidiennes, alors que les sulfamides retard, essentiellement la Sulfadoxine synergique avec la pyriméthamine (Fansidar®) assure une demi-vie assez lente et une prescription hebdomadaire à bimensuelle [24].

1.2.1.2. Les sulfones

Ils ont une activité in vitro sur *Toxoplasma gondii* et un effet synergique avec la pyriméthamine. La dapsonne (DISULONE®), est la seule molécule commercialisée, son emploi est limité par ses effets indésirables hématologiques et neurologiques [204].

1.2.2. Les Antifoliniques

Ils agissent par inhibition de la dihydrofolate réductase. La pyriméthamine est caractérisée par une bonne diffusion tissulaire, placentaire et méningée. Elle a un effet parasiticide sur les tachyzoïtes de *Toxoplasma gondii* à de très faibles concentrations et une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides [205]. Pour limiter les effets secondaires hématologiques, la pyriméthamine doit impérativement être administrée avec de l'acide folinique [206].

La triméthoprime, moins efficace que la pyriméthamine est souvent associée à la sulfaméthoxazole [207, 208].

1.3. Autres médicaments

1.3.1. L'atovaquone (Wellvone®)

Elle a montré une activité expérimentale prometteuse, elle est la seule molécule active sur les tachyzoïtes et les kystes. Les conclusions des études in vitro (activité à faible dose, y compris sur les formes kystiques) ne sont cependant pas valables in vivo et par conséquent cette molécule est non utilisée, vue sa mauvaise biodisponibilité et la rechute à l'arrêt du traitement [209].

I.3.2. Les cyclines et les quinolones

Ces molécules ont une place mal définie dans le traitement de la toxoplasmose humaine, malgré leur action in vitro et in vivo [210].

La découverte de l'apicoplaste chez le toxoplasme et ses voies métaboliques à susciter de nouvelles approches pharmacologiques mais aucune molécule n'est encore disponible [211].

1.4. Conduite thérapeutique

Les différents schémas thérapeutiques de la toxoplasmose maternelle, congénitale et de l'immunodéprimé sont illustrés dans les tableaux VI et VII.

1.4.1. Traitement de la toxoplasmose maternelle et congénitale

1.4.1.1. Traitement anténatal

Il est débuté dès la confirmation d'une toxoplasmose évolutive ou d'une séroconversion maternelle au cours de la grossesse [212]. L'administration de la spiramycine à la dose de 9 millions d'unités /jour en 3 prises est instaurée sans interruption jusqu'à la fin de la grossesse, [213,214]. Si le diagnostic anténatal est positif, la spiramycine est remplacée par l'association pyriméthamine -sulfamide. Le traitement par la spiramycine ou la pyriméthamine-sulfamide, dans les 4 semaines suivant la contamination réduit le risque de lésions intracrâniennes [215]. Ces molécules franchissent la barrière placentaire et ont une action synergique parasiticide mais ne sont pas efficaces sur les formes déjà enkystées [216].

1.4.1.2. Traitement post-natal

Le traitement post-natal est instauré dès la certitude diagnostique, il fait appel à l'association pyriméthamine- sulfamide. Les protocoles utilisés sont basés sur des molécules n'agissant que sur les tachyzoïtes.

Le traitement fait appel soit à l'association pyriméthamine-sulfadiazine fortement dosée et donnée quotidiennement soit l'association pyriméthamine - sulfadoxine moins dosée et donnée tous les 10 jours [217] et prescrit en continu pendant 2ans en moyenne [216].

TableauN° 6 : Thérapeutique des toxoplasmoses maternelle et congénitale [24].

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

1.4.2. Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé

1.4.2.1. Traitement curatif et d'entretien

Le traitement curatif de première intention des formes graves chez l'immunodéprimé, repose sur l'association pyriméthamine + sulfadiazine ou pyriméthamine + clindamycine avec le complément systématique de l'acide folinique pour prévenir la myélotoxicité de la pyriméthamine et ce quel que soit la forme clinique observée (toxoplasmose cérébrale, extracérébrale, oculaire). Chez les patients dont le déficit immunitaire persiste, le traitement d'attaque est suivi par un traitement d'entretien [135,218]. Les formes kystiques ne sont pas éliminées par le traitement curatif, par conséquent le risque de réactivation d'un kyste latent persiste tant que l'immunodépression est présente [219]. En cas d'intolérance à la pyriméthamine et/ou aux sulfamides, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses : cotrimoxazole par voie intraveineuse et à forte dose [220,221], pyriméthamine + macrolide [222], ou atovaquone [223,224]. Ces molécules ou associations de molécules sont moins efficaces ou moins bien tolérées que les traitements de référence, aussi bien en traitement d'attaque que d'entretien [219].

1.5. Traitement prophylactique

Ce traitement est recommandé chez tous les patients à risque :

- Chez les patients infectés par le VIH ayant une sérologie de toxoplasmose positive (titre d'anticorps IgG > 150 UI/ml) et un taux de CD4 < 100/mm³, le cotrimoxazole est recommandé de façon quotidienne ou bihebdomadaire [193, 225].
- Chez les greffes de moelle allogénique avec une sérologie positive avant greffe, le cotrimoxazole ou l'association sulfadoxine- pyriméthamine peuvent être utilisés. Cependant, ils ne peuvent être administrés qu'un mois après la greffe afin d'éviter de retarder la reconstitution hématologique des patients. Cette prophylaxie est maintenue pendant 6 mois, même plus longtemps en cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) [226].
- Chez les transplantés d'organe (coeur principalement), la chimioprophylaxie est faite quand le receveur est séronégatif et le donneur est positif. Les schémas prophylactiques ne sont pas bien standardisés. Une étude récente montre l'efficacité du cotrimoxazole chez les greffés et les VIH [227]. Chez les patients immunodéprimés, la chimioprophylaxie est maintenue tant que le risque de réactivation d'une toxoplasmose latente existe. Cette période est de quelques mois pour les transplantés et greffés de

moelle alors qu'elle peut être de plusieurs années, voire à vie, chez les patients infectés par le VIH et dont le taux de CD₄ reste <100/mm³. L'interruption de la chimioprophylaxie primaire, chez les patients infectés par le VIH et dont le taux de CD₄>200/mm³ est sans risque [225], en raison de la reconstitution fonctionnelle de la réponse immunitaire spécifique vis à vis de *T. gondii* [228].

Tableau N°7: Thérapeutique de la toxoplasmose de l'immunodéprimé [24].

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

1.6. La prophylaxie

Les mesures de prévention de la toxoplasmose congénitale demeurent basées aussi bien sur les mesures hygiéno- diététiques que le dépistage et le traitement précoce.

1.6.1. La prévention primaire

Elle est essentielle pour les femmes enceintes non immunes et aux sujets immunodéprimés, elle repose sur des règles hygiéno-diététiques à fin d'éviter le risque de séroconversion [229].

Les principales recommandations sont les suivantes :

- Lavage soigneux des crudités et les salades,
- Cuisson suffisantes des viandes (plus de 65°C),
- Lavage des mains avant et après toute manipulation des aliments,
- Nettoyage des ustensiles et surface ayant servi à la préparation des aliments,
- Ports des gants pour le nettoyage de la litière du chat, ainsi que pour les travaux de jardinage,
- Sérologie mensuelle pour les gestantes séronégatives.

1.6.2. La prévention secondaire

Un dépistage sérologique systématique des femmes enceintes est instauré lors de l'examen prénatal pour limiter les répercussions en cas de non respect des règles d'hygiène et une surveillance sérologique mensuelle des femmes non immunisées est obligatoire jusqu'à l'accouchement et une semaine après, afin de dépister une éventuelle séroconversion tardive et d'instaurer le plus rapidement possible un traitement à fin de réduire la transmission materno-fœtale et un diagnostic anténatal pour pallier aux conséquences d'un passage transplacentaire en instituant un traitement adapté [230]. Cette prévention s'applique également aux immunodéprimés VIH positifs, elle repose sur une chimio- prophylaxie qui permet de neutraliser toute reprise évolutive et est illustrée dans le tableau suivant :

Tableau N°8: Recommandation de prévention de la toxoplasmose chez les patients infectés par le VIH, les greffés de moelle allogénique et les transplantés cardiaques [231].

	Prévention de la contamination	Prévention des réactivations (chimio prophylaxie)	Références
Patients infectés par le VIH			
Sérologie de toxoplasmose négative	OUI	NON	Delfraissy, 2004 ; Kaplan, 2002 ; Moulinier, 2004.
Sérologie de toxoplasmose positive	NON	OUI si CD4<100/mm ³ . Médicament recommandé : cotrimoxazole*. Veiller à la bonne compliance si titre d'anticorps >150/mm ³ . Possibilité de suspension si reconstitution immunitaire durable (>200 CD4/mm ³ pendant plus de 3 mois.	
Grefe de moelle allogénique			
Sérologie de toxoplasmose négative	OUI	NON, sauf cas exceptionnel de risque de transmission par la moelle.	Anonyme, 2000 ; Foot, 1994.
Sérologie de toxoplasmose positive	NON	OUI. Médicament proposé : cotrimoxazole. Durée proposée: 6 mois post greffe. Prolongation ou reprise si immunodépression et/ou réaction de greffon contre hôte (GVH).	
Transplantation d'organe (cœur)			
Sérologie de toxoplasmose négative	OUI	OUI si donneur séropositif pour la toxoplasmose. Médicament : cotrimoxazole. Durée non définie.	Baden, 2003 ; Wreghitt, 1992.
Sérologie de toxoplasmose positive	NON	OUI	

Chez les femmes enceintes infectées par le VIH et séropositives pour la toxoplasmose, cette prophylaxie peut être administrée [232]. Aux États-Unis, compte tenu de la faible incidence des cas de réactivation de toxoplasmose chez ces patients, il est recommandé que toute prophylaxie contenant de la pyriméthamine soit différée jusqu'à l'accouchement [233].

PARTIE PRATIQUE

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Matériel biologique

Les prélèvements concernent des patients qui se sont présentés au CHU d'Annaba (service de Parasitologie- Mycologie, service de gynécologie, service d'infectieux et service ophtalmologie), et aux laboratoires et gynécologues privés. Nous avons reçu 1111 patients adressés pour une sérologie toxoplasmique et représentés par des gestantes, des patients suspects de toxoplasmose oculaire et des patients immunodéprimés (sérologie VIH positive) suspects de toxoplasmose cérébrale. Les prélèvements ont été réalisés sur une période de 04 ans allant de Janvier 2006 à Décembre 2009 et traités entre le laboratoire de Parasitologie-Mycologie de la faculté de médecine d'Annaba et le service de biologie parasitaire de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA). Les différents prélèvements sont représentés par les échantillons suivants :

1.1.1 Sang veineux sur tubes sec :

- 2254 prélèvements concernent 1028 gestantes;
- 53 prélèvements ont été réalisés chez 42 patients suspects de toxoplasmose oculaire dont 11 couples sérum/ humeur aqueuse (HA) ;
- 43 prélèvements ont été réalisés dont 02 couples sérum/ liquide céphalorachidien (LCR) chez 41 patients immunodéprimés (sérologie VIH positive);

L'ensemble de ces prélèvements sont soumis à une recherche d'IgG et d'IgM anti toxoplasmiques.

1.1.2 Sang du cordon ombilical :

07 prélèvements de sang de cordon sur tube sec et sur anticoagulant concernent les gestantes suivies pour suspicion de toxoplasmose évolutive sur grossesse et reçus à l'accouchement.

Les prélèvements réalisés sur tube sec servent à une sérologie et ceux sur anticoagulant à une inoculation à la souris blanche BalbC.

1.1.3. Placenta entier :

A l'accouchement, les 07 placentas, des gestantes suivies sont récupérés dans une boîte en plastique propre sans fixateur avec une ampoule de Pénicilline, pour éviter les contaminations et adressés au service de biologie parasitaire (IPA). Les placentas font l'objet d'une inoculation à la souris BalbC.

1.1.4. Humeur aqueuse (HA) :

10 prélèvements sont obtenus par ponction de la chambre antérieure, réalisée par l'ophtalmologiste sous anesthésie locale au bloc opératoire.

1.1.5. Liquide céphalorachidien (LCR) :

02 prélèvements sont obtenus par ponction lombaire, réalisée par l'infectiologue sous anesthésie locale. Ils sont destinés à une sérologie comparativement aux sérums.

1.2. Matériel de laboratoire

1.2.1. Appareillage

- AXSYM ABBOTT Diagnostic ;
- Centrifugeuse ;
- Etuve ;
- Microscope à ultra- violet ;
- Lecteur de microplaque ELISA avec filtre de mesure à 450 nm et filtre de référence à 620 nm ;
- Agitateur oscillant pour immunoblots ;
- Agitateur type vortex ;
- Congélateur à -20°C ;
- Réfrigérateur.

1.2.2. Verrerie

- Lames siliconées à spots ;
- Epprouvettes graduées 25, 50, 100 et 1000 ml ;
- Ballons jaugés ;
- Chambres humides ;
- Pissettes ;
- Tubes à usage unique ; tube de khan.

1.2.3. Réactifs (voir annexe)

Pour l'ELISA :

- Les plaques de microtitration sensibilisées pour le dosage des IgG et IgM.

Pour l'AXSYM :

- Microparticules recouvertes de *Toxoplasma gondii* pour le dosage des IgG et IgM.

Pour le test d'avidité :

- Microplaque sensibilisés avec l'antigène de *Toxoplasma gondii*.

Pour le Western blot :

- Les bandes sensibilisées avec l'antigène soluble de *Toxoplasma gondii*.

1.2.4. Autres produits et consommables

- Papier absorbant de type Whatman ;
- Embouts bleus et jaunes ;
- Cuves d'incubation multicanaux en polypropylène adaptées aux miniblots (Réf. LDBIO : # WBPP-08 ou équivalent);
- Cutter ou scalpel.

1.2.5. Petits matériels

- Pinces ;
- Tubes eppendorf ;
- Portoirs pour tubes ;
- Pipettes et Micropipettes, réglables ou fixes de 10 à 1000 μ l et 1.2 et 10 ml ;
- Chronomètre.

1.3. METHODES

1.3.1. Recrutement de nos patients et démarche diagnostic

Les patients concernés par notre étude sont représentés par les gestantes qui se sont présentées pour une sérologie toxoplasmique dans le cadre d'un bilan prénatal, l'échantillonnage le plus important, des patients suspects cliniquement de toxoplasmose oculaire et des patients VIH positif avec une atteinte cérébrale.

Afin d'être en mesure de comprendre l'épidémiologie de cette parasitose à l'Est Algérien et de prévenir une éventuelle toxoplasmose congénitale, l'étude a été réalisée sur un échantillon représentatif de la population des femmes enceintes de la wilaya d'Annaba et les autres wilayates de l'est. Le nombre de sujets nécessaire a été calculé sur la base d'une estimation nationale de la séroprévalence de la toxoplasmose par l'IPA et qui serait de l'ordre de 50 % chez les femmes enceintes ainsi que sur le nombre total d'accouchements survenus pendant la période d'étude chez les femmes habitant dans cette wilaya et les autres wilayates de l'est et qui était de l'ordre de 40 000 accouchements (Rapports annuels de la direction de la santé de la wilaya d'Annaba 2006–2009).

Mille vingt-huit gestantes ont été retenues, ce qui correspond à une précision de l'ordre de 4 %. L'inclusion des femmes a été faite sur la base d'un échantillonnage par grappes à un degré. La base de sondage utilisée était la liste exhaustive des cabinets privés des gynécologues et des structures publiques qui assurent la surveillance des grossesses dans le cadre du Programme national de la santé reproductive. Le nombre de grappes tirées au sort était proportionnel au taux de captation des femmes enceintes selon le secteur d'activité et qui était de 60% dans le secteur privé et de 40% dans le secteur public (Rapport annuel 2005 du Programme national de la santé reproductive et Planification familiale – Direction de la santé de la Wilaya d'Annaba). Les femmes incluses dans l'étude ont été celles qui habitaient sur le territoire de la wilaya d'Annaba et les wilayates de L'est. Elles ont été informées sur la gratuité des examens sérologiques.

Une fiche de renseignements (Annexe N°I) a été remplie pour chaque patient et comportait :

- **Pour les gestantes :**

Une partie relative à l'identité ;

Des renseignements sur la grossesse (âge de la grossesse en mois et trimestre, nombre de grossesse);

Une partie relative aux facteurs de risque connus dans la survenue de la toxoplasmose tels que la consommation de viande bien ou mal cuite, la notion de présence ou pas de chat dans l'entourage et les travaux de jardinage (oui/non).

Ces deux derniers facteurs ont été supposés comme des indicateurs indirects d'exposition aux végétaux et à l'eau souillés.

Les gestantes ayant eu une sérologie positive en IgG avec ou sans IgM ont bénéficié d'un test d'avidité afin de dater la contamination toxoplasmique par rapport à l'âge de la grossesse. Toutes les séroconversions documentées ainsi que toutes les sérologies positives avec un indice d'avidité faible, témoin d'une contamination toxoplasmique périconceptionnelle ou conceptionnelle, ont fait l'objet d'un suivi durant toute la grossesse. A l'accouchement, les placentas et les sangs du cordon des gestantes suivies ont été inoculés à la souris blanche BalbC, leurs profils sérologiques comparés mère –enfant, ont été fait par Western Blot, IgG et IgM et le dosage des IgM chez les nouveaux a été fait par la technique immunofluorescence indirect (IFI).

- **Pour les patients suspects de toxoplasmose oculaire :**

Une partie relative à l'identité et une partie aux signes cliniques.

Les patients ayant eu une sérologie positive ont fait l'objet d'une ponction de la chambre antérieure (HA). Le titrage des anticorps dans l' HA été effectué parallèlement au titrage dans le sérum, leurs profils sérologiques comparés sérum/humeur aqueuse ont été fait par western Blot IgG.

- **Pour les patients immunodéprimés (sérologie VIH positive) suspects de toxoplasmose cérébrale :**

Une partie relative à l'identité et une partie les signes cliniques.

Les patients ayant eu une sérologie positive dont 2 seulement ont fait l'objet d'une ponction lombaire (LCR) ou le titrage des anticorps dans le LCR a été effectué parallèlement au titrage dans le sérum, leurs profils sérologiques comparés sérum –LCR ont été fait par western blot, IgG.

- **Techniques utilisées**

L'examen sérologique a été réalisé par les méthodes de Microparticule Enzym ImmunoAssay (MEIA, ABBOTT DIAGNOSTIC) et ELISA (Platelia Toxo IgG, Bio-Rad) avec des seuils de positivité différents et a comporté le dosage des IgG et la recherche des IgM. La mesure de

l'avidité a été réalisée par ELISA (RADIM, Réf KITGA. Toxoplasmose .EIA.WELL) et les profils comparé mère –enfant, sérum –HA et sérum- LCR ont été fait par Western Blot IgG et IgM (WB) (LD BIO diagnostic western Blot IgG, IgM Réf TOP-WB 96 GM).

- **Méthodes statistiques :**

La saisie et l'exploitation des données a été faite avec le logiciel Epi Info (3.3.2), avec conception d'un masque de saisie (Annexe N° II).

Pour les analyses descriptives, les résultats ont été exprimés en pourcentages calculés par rapport au total de l'échantillon, avec un risque d'erreur de 5 % pour les paramètres qualitatifs, et en moyenne avec écart-type pour les paramètres quantitatifs. La recherche des facteurs de risque a été faite par une analyse multivariée sur 490 gestantes chez qui l'information a été précisée. Les Odds-Ratio (OR) ont été calculés par la régression logistique avec les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %).

1.3.2. Traitement des prélèvements

Tous les prélèvements de sang veineux sur tube sec sont centrifugés et les sérums récupérés pour un dosage des anticorps anti- *Toxoplasma* de la classe des IgG et une recherche des IgM.

Les prélèvements de l'HA et du LCR sont centrifugés et ce sont les surnageants qui sont utilisés pour le dosage des anticorps anti-toxoplasmique (IgG –IgM).

Les placentas ainsi que les sangs du cordon foetal sur tube avec anticoagulant sont traités au service de biologie parasitaire (IPA).

1.3.3. Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte

1.3.3.1. Diagnostic sérologique :

1.3.3.1.1. ELISA manuelle (chaîne ELISA) :

Nous avons utilisé l'ELISA manuelle avec ces deux variantes. Le dosage des IgG a été réalisé par une ELISA indirecte alors que la recherche des IgM a été faite par une ELISA double sandwich.

ELISA indirecte

Principe

Le test est un dosage immuno-enzymatique au cours duquel le sérum à étudier est incubé directement avec l'Ag soluble de *T. gondii* fixé sur un support solide en polystyrène. La formation d'un complexe Antigène- Anticorps, est révélée par une anti-globuline marquée par la peroxydase. L'ajout du substrat de l'enzyme donne une coloration bleue qui vire au jaune après ajout d'une solution d'arrêt et dont la densité optique est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre.

Composition du coffret :

- Une microplaque de 96 puits sécables sensibilisés avec l'antigène soluble de *T. gondii*;
- Solution de lavage concentrée ;
- Etalon 0 ;
- Etalon de positivité (au seuil) 6 UI/ml ;
- Etalon 60 UI/ml ;
- Etalon 240 UI/ml ;
- Conjugué ;
- Diluant ;
- Tampon pour substrat de la peroxydase ;
- Chromogène ;
- solution d'arrêt ;
- Films adhésifs.

NB : la composition du coffret dans le détail est en annexe N°III

Mode opératoire

- Régler l'étuve à la température de $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ puis ramener tous les réactifs à la température ambiante, environ une heure avant leurs utilisations en maintenant la microplaque dans son emballage,
- Bien agiter tous les réactifs,
- Sortir la microplaque de son emballage, déterminer le nombre de puits à utiliser en prévoyant quatre puits pour les contrôles, un puit pour sérum humain négatif, un puit pour sérum étalon positif 1 (valeur seuil) titre de 6UI/ml , un puit pour sérum étalon positif 2 titre 60 UI/ml et un puit pour sérum étalon positif 3 titre 240 UI/ml,
- Les puits non utilisés doivent être remis dans leur emballage,

- Diluer les échantillons à tester et les étalons au 1/101 dans les mêmes conditions : 10 µl de l'échantillon et des étalons sont dilués dans 1 ml de diluant, bien homogénéisé au vortex,
- Déposer 200 µl d'étalons comme suit : 200 µl d'étalon 0 UI/ml, 200 µl d'étalon 6 UI/ml, 200 µl d'étalon 60 UI/ml, 200 µl d'étalon 240 UI/ml dans les cupules 1-2-3 et 4 respectivement, ensuite 200 µl des échantillons dilués dans le reste des cupules,
- Couvrir la microplaque avec un film et incuber à $37 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 1 heure ± 5 minutes,
- Enlever le film, éliminer le contenu de tous les puits et laver 3 fois avec la solution de lavage puis éliminer tout le liquide de lavage résiduel,
- Distribuer 200µl de conjugué dans tous les puits,
- Couvrir la microplaque avec un nouveau film et incuber à $37 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 1 heure ± 5 minutes,
- Enlever le film, éliminer le contenu de tous les puits et laver 4 fois avec la solution de lavage, éliminer tout le liquide de lavage résiduel,
- Distribuer 200µl de solution de révélation dans tous les puits,
- Incuber à la température ambiante pendant 30 minutes à l'abri de la lumière,
- Distribuer 100 µl de solution d'arrêt dans tous les puits,
- Effectuer la lecture avec le lecteur de microplaque à 450/620 nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.
- Le rendu des résultats ne peut être fait qu'après la procédure de validation de notre manipulation.

Les contrôles positifs et négatifs seuils doivent être utilisés dans chaque série pour valider le test.

Si les valeurs de densité optique (D.O) ne sont pas dans la gamme de valeurs attendues, le test doit être répété.

Contrôles	D.O
Contrôle négatif	$\leq 0,200$
Contrôle positif	$\geq 1,000$
Sérum seuil	D.O contrôle positif / D.O contrôle négatif ≥ 2

Interprétation des résultats

titre	Interprétation
<6UI/ml	Négatif
6-9UI/ml	Douteux
>9 UI/ml	Positif

- Les échantillons douteux doivent être retestés ou un nouveau prélèvement doit être demandé.
- Les échantillons ayant un titre d'IgG inférieur à 6UI/ml sont considérés négatifs.
- Les échantillons ayant un titre d'IgG supérieur à 9UI/ml sont considérés positifs.

ELISA Double sandwich

Principe

Le test est également un dosage immuno enzymatique au cours duquel le sérum à étudier est incubé directement avec l'Ag soluble de *T.gondii* fixé sur un support solide en polystyrène .Au complexe Ag-Ac formé on rajoute l'Ag toxoplasmique et le tout sera révélé par un conjugué anti-toxoplasmique marqué à la peroxydase. Le résultat est semi quantitatif.

Composition du coffret :

- Une microplaque de 96 puits sécables sensibilisés avec l'antigène soluble de *T. gondii*;
- Solution de lavage concentrée ;
- Etalon ;
- Etalon au seuil ;
- Contrôle positif ;
- Antigène ;
- Conjugué (antigène +conjugué) ;
- Diluant ;

- Tampon pour substrat de la peroxydase ;
- Chromogène ;
- solution d'arrêt ;
- Films adhésifs.

La composition du coffret ELISA double sandwich est la même que celui destiné au dosage des IgG (ELISA direct), avec en plus l'antigène lyophilisé de *T. gondii*.

NB : la composition du coffret dans le détail est en annexe N°III

Mode opératoire

- Régler l'étuve à la température de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ puis ramener tous les réactifs à la température ambiante, environ une heure avant leurs utilisations en maintenant la microplaque dans son emballage,
- Bien agiter tous les réactifs,
- Sortir la microplaque de son emballage, déterminer le nombre de puits à utiliser en prévoyant quatre puits pour les contrôles, un puit pour sérum humain négatif, deux puits pour sérum étalon positif (valeur seuil) et un puit pour sérum étalon positif,
- Les puits non utilisés doivent être remis dans leur emballage,
- Diluer les échantillons à tester et les étalons au 1/101 dans les mêmes conditions : 10 μl de l'échantillon et des étalons sont dilués dans 1 ml de diluant, bien homogénéiser au vortex,
- Déposer 200 μl d'étalons comme suit : 200 μl de contrôle non réactif, 200 μl de contrôle valeur seuil, 200 μl de contrôle positif dans les cupules 1-2-3 et 4 respectivement ensuite 200 μl des échantillons dilués dans le reste des cupules,
- Couvrir la microplaque avec un film et incuber à $37 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 1 heure ± 5 minutes,
- Enlever le film, éliminer le contenu de tous les puits et laver 3 fois avec la solution de lavage puis éliminer tout le liquide de lavage résiduel,
- Distribuer 200 μl de conjugué (antigène dilué +conjugué dilué) dans tous les puits,
- Couvrir la microplaque avec un nouveau film et incuber à $37 \pm 1^\circ\text{C}$ pendant 1 heure ± 5 minutes,
- Enlever le film, éliminer le contenu de tous les puits et laver 4 fois avec la solution de lavage, éliminer tout le liquide de lavage résiduel,

- Distribuer 200µl de solution de révélation dans tous les puits,
- Incuber à la température ambiante pendant 30 minutes à l'abri de la lumière,
- Distribuer 100 µl de solution d'arrêt dans tous les puits,
- Effectuer la lecture avec le lecteur de microplaque à 450/620 nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.
- Le rendu des résultats ne peut être fait qu'après la procédure de validation de notre manipulation.

Procédure de validation

Les contrôles positifs, négatifs et seuils doivent être utilisés dans chaque série pour valider le test.

Si les valeurs de densité optique (D.O) ne sont pas dans la gamme de valeurs attendues, le test doit être répété.

Contrôles	D.O
Contrôle négatif	$\leq 0,100$
Contrôle positif	$\geq 1,000$
Sérums seuils	D.O contrôle valeur seuil/ D.O contrôle négatif ≥ 3 D.O Contrôle positif/ contrôle valeur seuil ≥ 1.8

Interprétation des résultats

Index	Interprétation
<0,8	Négatif
0,8-1	Douteux
≥ 1	Positif

- Les échantillons douteux doivent être retestés ou un nouveau prélèvement doit être demandé.
- Les échantillons ayant un index inférieur à 0.8 sont considérés négatifs.
- Les échantillons ayant un index supérieur à 1 sont considérés positifs.

1.3.3.1..2. MEIA(AxSYM) ABBOTT Diagnostic

Principe

La MEIA AxSYM Toxo IgG et IgM est une technique de dosage immuno-enzymatique, comme la technique ELISA avec l'avantage sur cette dernière d'être automatisée, utilisée pour la mesure quantitative des IgG et la recherche des anticorps IgM anti-Toxoplasmique dans le sérum ou le plasma humain. Le sérum à étudier est incubé directement avec les microparticules recouvertes de l'Ag soluble *T.gondii* dans les puits de la cartouche de la réaction. L'anticorps anti-toxoplasmique se lie aux microparticules pour former un complexe Ag-Ac.

Composition des coffrets AxSYM Toxo IgG et IgM

Le coffret contient 100 tests et est composé de :

- Microparticules recouvertes de l'Ag de *T.gondii* ;
- Conjugué d'anticorps anti-IgG / anti-IgM;
Diluant tampon citrate de neutralisation du facteur rhumatoïde, (Ce réactif est utilisé uniquement pour dosage des IgM).

NB : la composition du coffret dans le détail est en annexe N°IV

Calibrateurs

AxSYM Toxo IgG calibrators : Les calibrateurs sont fabriqués par dilution et correspondent au 2^e Standard international de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) relatif à l'immunoglobuline anti- *T. gondii* à chaque niveau de concentration.

- AxSYM Toxo IgG calibrator (négatif).
- AxSYM Toxo IgG calibrator (seuil).

Calibrateur indice AxSYM Toxo IgM

Index cal

- calibrateur indice AxSYM Toxo IgM (seuil).

Les contrôles

- Le contrôle négatif AxSYM Toxo IgG.
- Le contrôle positif AxSYM Toxo IgG.
- Le contrôle négatif AxSYM Toxo IgM.
- Le contrôle positif AxSYM Toxo IgM.

Mode opératoire

Les échantillons et tous les réactifs AxSYM Toxo IgG et IgM nécessaires pour un dosage sont pipetés par l'aiguille d'échantillonnage dans les différents puits de la cartouche de réaction se trouvant dans l'unité de traitement. La cartouche de réaction est immédiatement transférée dans l'unité de traitement ou le pipetage continue à l'aide d'une aiguille de traitement.

Les réactions ont lieu dans l'ordre suivant :

Unité d'échantillonnage

L'aiguille d'échantillonnage dilue l'échantillon dans le diluant et transfère une partie aliquote de l'échantillon dilué et des microparticules recouvertes de l'Ag soluble *T. gondii* dans un puit d'incubation de la cartouche de réaction.

L'anticorps anti- *T. gondii* se lie aux microparticules recouvertes de l'antigène soluble de *T. gondii* pour former un complexe Ag-Ac.

Unité de traitement

Le diluant de dosage est ajouté au mélange réactionnel et une partie aliquote du complexe antigène –anticorps est transférée sur la matrice. Les microparticules se lient irréversiblement à la matrice en fibre de vert.

La matrice est lavée avec le tampon de neutralisation du facteur rhumatoïde pour éliminer les anticorps interférents du facteur rhumatoïde (si présent) du complexe Ag-Ac

NB : cette étape est réalisée uniquement pour le dosage des IgM.

La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié.

Le conjugué d'anticorps anti-IgG / anti-IgM humaines : phosphatase alcaline est distribué sur la matrice et se lie au complexe antigène – anticorps.

La matrice est lavée afin d'éliminer le matériel non lié.

Le substrat, phosphate de méthyl-4-ombelliféryl, est ajouté sur la matrice et le produit fluorescent est mesuré par le système optique MEIA.

Procédure de validation du titre des IgG

Flacon	Concentration en anticorps IgG anti-Toxo	Limites (UI/ml)
Contrôle négatif	0	0 à 1,5
Contrôle positif	20	10 à 30

Interprétation des résultats

Titre	Interprétation
<2UI/ml	Négatif
2-3UI/ml	Douteux
≥3UI/ml	Positif

Procédure de validation de la valeur de l'indice IgM

Flacon	Valeur indice IgM anti -toxos	Limites (indice)
Contrôle négatif	0	0 à 0,499
Contrôle positif	1,5	1.000 à 2,000

Interprétation des résultats

Valeur indice	Interprétation
<0,499	Négatif
0,500-0,599	Douteux
≥0,600	Positif

1.3.3.1.3. Mesure de l'avidité

Principe

L'indice d'avidité est mesuré par un test immunoenzymatique sur phase solide (ELISA). Il consiste à comparer la force de liaison de l'antigène à l'anticorps avec et sans l'utilisation d'un agent dissociant, l'urée.

Un sérum de forte avidité n'est pas facilement dissociable, à l'inverse d'un sérum de faible avidité. En situation obstétricale, lorsqu'il faut poser l'indication du diagnostic prénatal, l'étude de l'avidité des IgG permet d'affiner la datation de l'infection toxoplasmique.

Composition du coffret

- Microplaque de 96 puits sécables sensibilisés avec l'antigène soluble de *Toxoplasma*. Les puits non utilisés doivent être remis dans leur emballage;
 - Contrôle de faible avidité: sérum humain lyophilisé avec des anticorps anti-*Toxoplasma* IgG de faible avidité ;
 - Contrôle de forte avidité: sérum humain lyophilisé avec des anticorps anti-*Toxoplasma* IgG de forte avidité ;
 - Le réactif de dissociation : urée ;
 - Conjugué enzymatique ;
 - Tampon de lavage ;
 - Diluant de l'échantillon ;
 - Chromogène ;
 - Solution d'arrêt ;
- Films adhésifs.

NB : la composition du coffret dans le détail est en annexe N°V

Mode opératoire

- Régler l'étuve à la température de $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$,
- Ramener les réactifs et échantillons à température ambiante environ une heure avant utilisation en maintenant la microplaque dans son enveloppe,
- Bien agiter tous les réactifs,
- Sortir la microplaque de son emballage, déterminer le nombre de puits à utiliser en prévoyant quatre puits pour les contrôles, deux puits pour contrôle de faible avidité et deux puits pour le contrôle de forte avidité,

- Les puits non utilisés doivent être remis dans leur emballage,
- Diluer les échantillons à tester au 1/300: 10 µl de l'échantillon additionner à 2990 µl de diluant, bien homogénéiser au vortex,
- Distribuer 100 µl du contrôle de faible avidité, 100 µl de contrôle de forte avidité dans les puits respectifs ensuite 100 µl des échantillons dilués dans le reste des puits,
- Couvrir la microplaque avec un film et incuber à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ pendant 1 heure ± 5 minutes,
- Enlever le film, éliminer le contenu de tous les puits et laver 4 fois avec 350 µl (par puits) de la solution de lavage puis éliminer tout le liquide de lavage résiduel,
- Distribuer 100 µl des échantillons dilués dans tous les puits et rajouter 100 µl du réactif de dissociation dans les puits pairs,
- Enlever le film, éliminer le contenu de tous les puits et laver 4 fois avec 350 µl (par puits) de la solution de lavage puis éliminer tout le liquide de lavage résiduel,
- Distribuer 100 µl de conjugué enzymatique dans chaque puits,
- Couvrir la microplaque avec un film et incuber à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ pendant 30 ± 5 minutes,
- Enlever le film, éliminer le contenu de tous les puits et laver 4 fois avec 350 µl (par puits) de la solution de lavage puis éliminer tout le liquide de lavage résiduel,
- Distribuer 100 µl de chromogène dans tous les puits,
- Incuber pendant 10 minutes à $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ à l'abri de la lumière,
- Distribuer 100 µl de la solution d'arrêt dans tous les puits,
- Effectuer la lecture avec un spectrophotomètre à la longueur de 450/620 nm dans les quinze minutes qui suivent l'arrêt de la réaction.

Procédure de validation

Contrôles	D.O
Contrôle négatif	< 0,500
Contrôle positif	> 0,500

Interprétation des résultats

L'indice d'avidité est fourni par le rapport entre les densités optiques du sérum traité à l'urée et le sérum non traité. Le calcul de l'indice d'avidité utilise l'équation suivante :

$$\text{Indice d'avidité} = \frac{\text{DO IgG avec urée}}{\text{DO IgG sans urée}} \times 100$$

DO = densité optique

Indice d'Avidité(IA)	Interprétation
> 0,30	Haute avidité
0,2<IA<0,30	Intermédiaire
< 0,2	Basse avidité

Un indice d'avidité élevé permet d'exclure une infection récente et à l'inverse un indice d'avidité faible évoque une infection récente

Cependant la valeur de l'IA doit être corrélée à l'âge de la grossesse pour évaluer le risque de contamination fœtale.

1.3.3. 1.4. Immunofluorescence indirecte (IFI) pour la recherche d'IgM

Source d'antigène : Entretien de la souche

Il est basé sur l'injection intra-péritonéale de la souche RH de Sabin et Feldman de *Toxoplasma gondii* à des souris blanches saines (Balb/C, Swiss) de 20 à 25g. L'ascite obtenue suite à cette infestation servira au repiquage de la même souche sur d'autres souris nous permettant ainsi le maintien de la source d'antigène et d'ADN toxoplasmique.

Une suspension de toxoplasme dans l'eau physiologique à 9‰ est standardisée à 20-25 parasites par champ microscopique. Par la suite 0.2 ml de cette suspension est inoculé par voie intra-péritonéale à des souris blanches, dont l'observation pendant 3 à 4 jours après leur inoculation montre qu'elles ont des difficultés à se déplacer et leurs poils sont hérissés à cause de la présence d'ascite.

Les souris malades sont sacrifiées par asphyxie à l'éther ou par égorgement puis placées sur une plaque de dissection près d'un bec bunsen. La peau de l'abdomen est préalablement désinfectée à l'alcool et décollée à l'aide d'un bistouri ou ciseaux.

On injecte 3 à 4 ml d'eau physiologique à 9‰ additionnée d'antibiotiques (pénicilline 1000UI/ml) dans la cavité péritonéale tout en évitant de percer un organe, le péritoine est légèrement massé afin de remettre en suspension les tachyzoites.

L'ascite ainsi formée est aspirée à l'aide d'une seringue stérile puis la qualité et la richesse en toxoplasme sont appréciées par observation au microscope G x40.

Cette ascite est soumise à plusieurs lavages avec l'eau physiologique à 9‰ et centrifugée pendant 10mn à 2500 t/mn jusqu'à l'obtention d'un culot propre. Les ascites hémorragiques sont soumises à un lavage avec de l'eau physiologique à 3‰ jusqu'à élimination totale des globules rouges, d'autre part une incubation dans une étuve à 37°C pendant 30mn suivi d'un lavage a été nécessaire à l'éclatement des cellules et la libération des tachyzoites.

Préparation de l'antigène :

L'antigène utilisé en IFI est un antigène figuré obtenu par entretien de la souche de *T. gondii* sur souris blanche. Il ne doit pas contenir de bactéries et doit être surtout lavé afin d'éliminer les protéines de l'ascite et les débris cellulaires. Le protocole de préparation est le suivant :

- Laisser reposer l'ascite 30 mn à 37°C ;
- Centrifuger 10 mn à 2000tours/mn ;
- Jeter le surnageant et garder le culot ;
- Faire 3 lavages à l'eau physiologique à 9‰ ;
- Diluer le culot dans de l'eau physiologique à 9‰ jusqu'à obtention d'une suspension à 10 toxoplasmes par champ ;
- Déposer 30 microlitres de la suspension par spots de la lame siliconée ;
- Sécher à l'étuve ou à température ambiante ;
- Fixer les lames dans un bain d'acétone à -20°C pendant 10 mn ;
- Conserver à -20°C.

Mode opératoire

C'est une technique qualitative qui consiste à rechercher la présence ou l'absence des IgM.

Cette recherche se fait sur une dilution du sérum au 1/50 de même que pour le témoin positif et négatif.

Une goutte de chaque dilution (sérum, témoin positif et témoin négatif) est déposée sur le spot d'antigène toxoplasmique et on incube pendant 30 mn à 37°C et en chambre humide.

Le complexe antigène – anticorps formé, on fait 3 lavages de sorte à débarrasser l'excès d'anticorps non fixé.

Le complexe antigène – anticorps sera révélé par l'adjonction de l'anti IgM marqué à la fluorescéine à la dilution de 1/100 (0.8ml PBS-Tween + 200µl Bleu d'Evans + Anti-IgM).

Après 30 mn d'incubation à 37°C en chambre humide et 3 lavages dans des bains de PBS, un montage est réalisé avec une goutte de glycérine pour une lecture au microscope à UV au GX40.

Une réaction positive s'exprime par une fluorescence autour du toxoplasme alors qu'une réaction négative montre le parasite en rouge sur un fond noir.

1.3.3. 1.5. Western blot

Comparée à l'inoculation du placenta à la souris, qui peut être négative en raison du traitement maternel, et au titrage des IgG qui n'apporte pas d'argument décisif, vu que les IgG maternelles passent massivement la barrière placentaire, le Western blot représente une toute autre approche analytique basée sur l'étude qualitative de la réponse immunitaire. Les fractions antigéniques de *T. gondii* spécifiquement reconnues par les anticorps présents dans le sérum sont révélées par l'immunoblot, définissant son profil immunologique.

Principe

Les antigènes de *Toxoplasma gondii* après séparation électrophorétique sur gel de polyacrylamide sont fixés par électro-transfert sur les bandelettes de nitrocellulose. Le test consiste à incuber les bandelettes avec les sérums. Les anticorps anti-toxoplasme, éventuellement présents dans les sérums, se fixent sélectivement sur les antigènes toxoplasmiques présents sur les bandelettes et sont révélés par l'adjonction d'anti-immunoglobuline marquée à la phosphatase alcaline.

Cet immun-complexe réagit avec le substrat spécifique de l'enzyme et la révélation mettra en évidence les bandes antigéniques reconnues par les anticorps anti toxoplasme.

Composition du coffret :

- Une pochette de 24, (12 ou 96) bandelettes sensibilisées;
- Diluant échantillons;
- Tampon de lavage ;
- Conjugue anti -IgG;
- Conjugue anti-IgM ;
- Substrat;
- Marqueur de poids moléculaire.

NB : la composition du coffret dans le détail est en annexe N°VI

Mode opératoire

- Utiliser une cuve d'incubation multicanaux différente pour les IgG et les IgM,
- Distribuer 1.2ml de tampon échantillon dans chacun des puits,
- Mettre des gants et utiliser une pincette pour manipuler les bandelettes de nitrocelluloses. A l'aide d'un cutter (ou scalpel) et d'une règle plate transparente propre et sèche, découper le nombre de bandelettes nécessaire en prenant garde de conserver sur la bandelette le trait de positionnement et le numéro. Distribuer les bandelettes dans l'ordre des numéros croissants à l'aide des pincettes en s'aidant du plan établi,
- Laisser les bandelettes se réhydrater dans le tampon pendant environ 5mn, face vers le haut (N° visible) et totalement recouvertes par le tampon,
- Distribuer les sérums des patients à raison de 10µl pour les IgG et 25µl pour les IgM dans leurs puits respectifs,
- Agiter doucement la cuve après chaque dépôt,
- Incuber sur un agitateur oscillant pendant 90mn ± 5mn à la température ambiante,
- Aspirer le contenu des puits et répartir environ 2 à 3ml de tampon de lavage dilué dans chacun d'eux en évitant de retourner les bandelettes. Agiter doucement la cuve manuellement puis réaspirer le contenu des puits,
- Répartir à nouveau environ 2 à 3ml de tampon de lavage dilué en évitant de retourner les bandelettes. Incuber 3 à 5mn sur l'agitateur. Aspirer le liquide. Répéter cette dernière opération 2 fois,
- Distribuer 1,2ml de conjugué anti-IgG dans chacun des puits de la cuve IgG,

- Distribuer 1,2ml de conjugué anti-IgM dans chacun des puits de la cuve IgM. Les bandelettes doivent être totalement recouvertes et face vers le haut (numéros visibles),
- Incuber $60\text{mn} \pm 5\text{mn}$ à température ambiante sur un agitateur oscillant,
- Procéder au lavage comme pour l'étape précédente,
- Distribuer 1,2ml de substrat dans chacun des puits. Les bandelettes doivent être face vers le haut (N° visible) et totalement recouvertes par le substrat. Incuber sur un agitateur oscillant à température ambiante et à l'abri de la lumière (recouvrir les cuves d'un papier aluminium),
- Observer périodiquement le développement de la coloration. Il dure généralement entre 20 et 60 minutes mais il n'y a pas de règle absolue,
- L'arrêt est décidé lorsque les bandes éventuellement présentes sont bien contrastées par rapport à la couleur que prend la bandelette (gris - rosé),
- L'arrêt se fait par l'aspiration du substrat avec la pompe et la distribution de 2ml d'eau distillée ou désionisée dans les puits. Laisser incuber 3 à 5mn et répéter une fois ce dernier lavage,

Précautions :

- Il est indispensable d'arrêter en même temps la révélation des 2 bandelettes d'un même couple mais on peut arrêter indépendamment celle des IgG et des IgM (les IgM se révèlent habituellement plus lentement que les IgG).
- Le sérum de l'enfant est généralement moins chargé en IgM que celui de la mère. Il faut laisser le temps à la réaction de se révéler correctement et ne pas craindre de voir la bandelette IgM maternelle s'assombrir un peu plus.
- Déposer, les bandelettes numéro visible, sur un papier absorbant de type Whatman.
- Laisser les bandelettes sécher à l'air (éventuellement à proximité d'une lampe à incandescence pour diminuer le temps de séchage). La couleur des bandelettes s'éclaircit naturellement en séchant.

Interprétation

- Lors du diagnostic néonatal, la comparaison des profils mère /enfant à j_{10} se fait en comparant les bandelettes d'IgG et d'IgM à la recherche de bande antigénique présente dans le sérum du nouveau né et absente chez la maman. Ce qui témoigne d'une neosynthese d'Ac par le nouveau né et par conséquent d'une toxoplasmose congénitale.

1.3.3.2. Diagnostic parasitologique

1.3.3.2.1. Inoculation du placenta à la souris :

Le placenta doit être prélevé stérilement et conservé à 4°C avec 1ml de gentamycine si la recherche ne se fait pas immédiatement.

Matériel et autres produits nécessaires :

- Bain-marie à agitation;
- Broyeur;
- Ciseau et pince stériles;
- Flacon stérile à 250 ml;
- Seringues à 2,5ml et aiguilles stériles;
- Cônes stériles;
- Passoire;
- Gaze;
- Pots stériles;
- Souris blanche BalbC femelle de 20 à 25 g;
- Flacons de 250 ml d'eau physiologique stérile;
- Trypsine 250 ;
- Gentamycine 10mg/ml.

Mode opératoire :

- Peser 40 g de placenta dans un pot. Le prélèvement est fait au niveau des lésions blanchâtres à sa surface (placentite) ;
- Découper le placenta en morceaux à l'aide de ciseau stérile ;
- Transférer stérilement les morceaux de placenta dans le broyeur et ajouter :
 - ✓ 250ml de trypsine à 0,4% en eau physiologique stérile ;
 - ✓ 1ml de gentamycine ;
- Broyer 2 à 3minutes à grande vitesse ;
- Transvaser le broyat dans un flacon stérile et le placer dans un bain-marie à agitation préchauffé à 37°C pendant 3 heures ;
- Filtrer à travers une gaze montée sur une passoire (stérilisée à la flamme) ;
- Répartir dans des tubes coniques à centrifuger ;

- Laver 3 fois à 1500 tours/min pendant 10 minutes en jetant le surnageant à chaque fois et en remettant le culot en suspension dans 2ml d'eau physiologique stérile ;
- Ajouter 10 gouttes de gentamycine au dernier culot qui sera inoculé à 6 souris à raison de 0,5 à 1ml par souris en intra-péritonéal.

Surveillance des souris inoculées :

Au cours de la première semaine suivant l'inoculation l'état clinique des souris est surveillé quotidiennement. Après 4 semaines d'inoculation, on effectue un prélèvement sanguin au niveau des sinus rétro-orbitaire pour une sérologie toxoplasmique. Un résultat négatif est en faveur de l'absence de toxoplasmose congénitale alors qu'un résultat positif est à l'inverse en faveur d'une toxoplasmose congénitale mais doit être confirmé par un deuxième prélèvement à quelques jours d'intervalle. On sacrifie alors la souris et on prélève son cerveau pour une recherche de kyste de *Toxoplasma gondii* au microscope entre lame et lamelle.

1.3.3.2.2. Inoculation du sang du cordon ombilical à la souris :

Le sang du cordon ombilical ou le sang fœtal est inoculé directement par voie intra-péritonéale à raison de 0,5 à 1ml après ajout de pénicilline-streptomycine à 06 souris blanches. La surveillance des souris se fait de la même façon que pour l'inoculation à la souris.

1.3.4. Sérodiagnostic de la toxoplasmose oculaire

1.3.4.1. ELISA manuelle (chaîne ELISA)

Le dosage des IgG et la recherche des IgM au niveau du sérum sont identiques à ceux du dosage des IgG et de la recherche des IgM lors du diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte, sauf que pour le dosage au niveau de l'humeur aqueuse, la dilution est au 1/20 (15 µl d'HA+ 285 µl de diluant).

1.3.4.2. MEIA(AXSYM)

Le dosage des IgG et la recherche des IgM au niveau du sérum et de l'humeur aqueuse sont identiques à ceux du dosage des IgG et de la recherche des IgM lors du diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte.

1.3.4.3. Western Blot

Il est identique à celui utilisé lors du diagnostic de la toxoplasmose congénitale, sauf que la comparaison du profil immunologique se fait entre le sérum et l'humeur aqueuse.

1.3.5. Sérodiagnostic de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé

1.3.5.1. ELISA manuelle (chaîne ELISA)

Elle est identique à celle du dosage des IgG et des IgM, sauf que pour le dosage au niveau du liquide céphalorachidien, la dilution est au 1/20 (15 µl de LCR + 285 µl de diluant).

1.3.5.2. MEIA (AXSYM)

Le dosage des IgG et des IgM au niveau du sérum et du liquide céphalorachidien est identique à celle du dosage des IgG et des IgM lors du diagnostic de la toxoplasmose congénitale.

1.3.5.3. Western Blot

Il est identique à celui utilisé lors du diagnostic de la toxoplasmose congénitale, sauf que la comparaison du profil immunologique se fait entre le sérum et le liquide céphalorachidien.

2. RESULTATS ET INTERPRETATIONS

La situation épidémiologique de la toxoplasmose en Algérie est méconnue et encore plus à l'Est Algérien. Afin d'apporter un petit éclairage sur cette situation, nous avons réalisé une enquête qui a vu le jour grâce d'une part aux entretiens répétés avec les gynécologues du CHU et du privé, les ophtalmologues et infectieux du CHU et qui c'est traduit par un bon recrutement et donc un échantillonnage représentatif de la population d'étude et d'autre part grâce à la gratuité de l'examen sérologique .

L'exploitation de nos résultats a concerné en premier les résultats de nos gestantes, puis ceux des suspicions de chorioritine d'origine toxoplasmique pour finir par les suspicions des encéphalites toxoplasmiques.

2.1. Toxoplasmose chez les femmes enceintes

Durant notre période d'étude de 04 ans allant de Janvier 2006 à Décembre 2009, nous avons reçus 1028 gestantes dans le cadre d'un bilan prénatal. Deux milles deux cent cinquante quatre (2254) sérologies ont été effectuées. L'âge moyen de nos gestantes est de 28,5 ans \pm 5,3 avec des extrêmes de 18 ans et 56 ans, la médiane étant de 29 ans et le mode de 28 ans.

Nous avons réparti nos résultats comme suit :

Tableau N°9 : Répartition des gestantes de notre étude par rapport à l'ensemble des accouchements durant la période d'étude

Année	2006	2007	2008	2009	Total
Total des accouchements	18 243	19783	22165	23359	83550
Gestantes avec sérologie	242	387	321	78	1028
Pourcentage	13.3	19.6	14.5	3.3	12.3

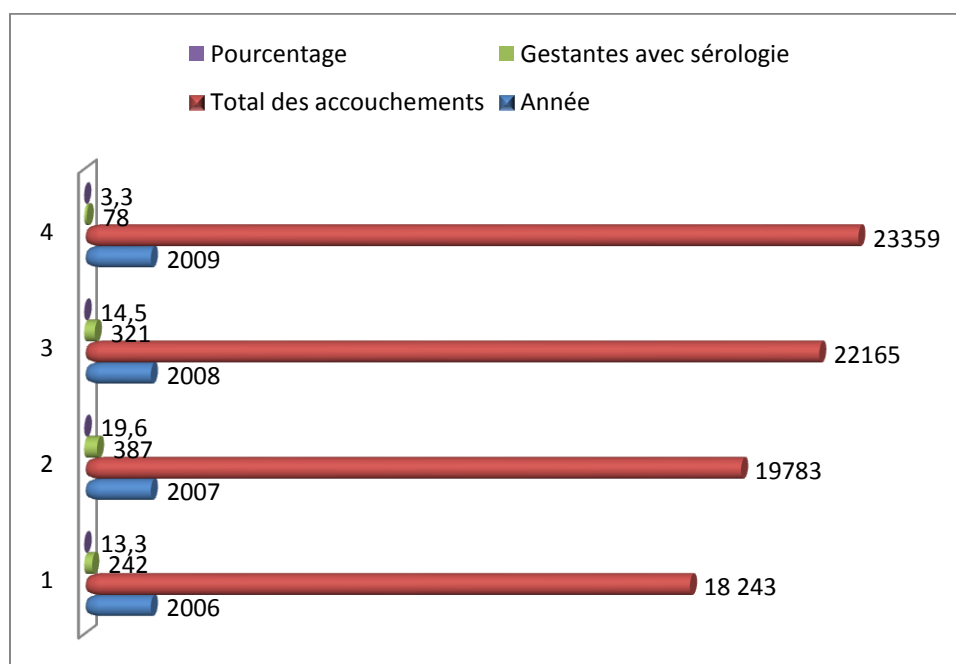
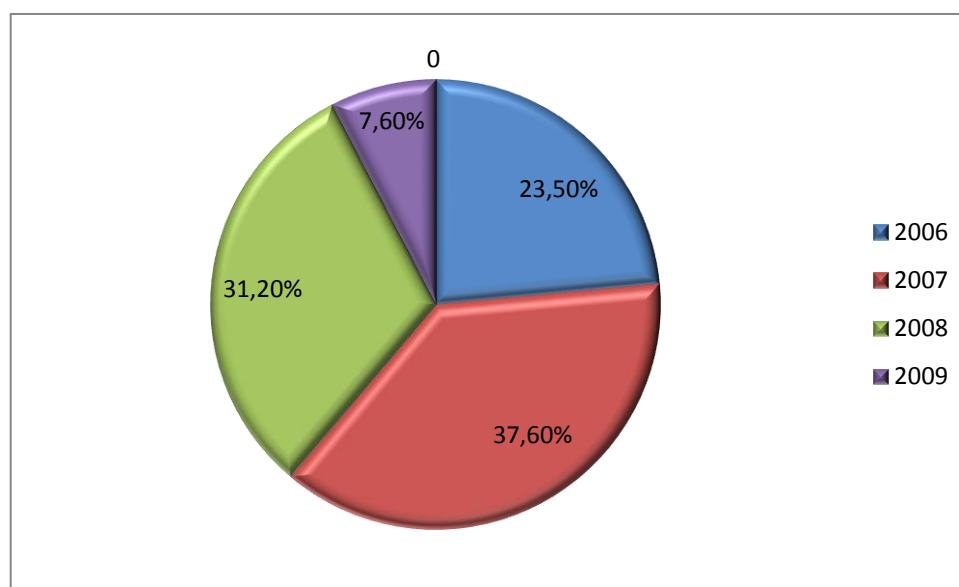


Figure N° 5 : Répartition des gestantes de notre étude par rapport à l'ensemble des accouchements durant la période d'étude

Sur le nombre total d'accouchements enregistré durant notre période d'étude qui est de 83550, seulement 1028 ont fait l'objet d'une sérologie toxoplasmique, ce qui montre l'absence de la sérologie toxoplasmique dans la prise en charge de la grossesse et cela malgré un travail de sensibilisation antérieure à l'étude et la centralisation de la prise en charge

Tableau N°10 : Répartition des gestantes selon l'année de recrutement

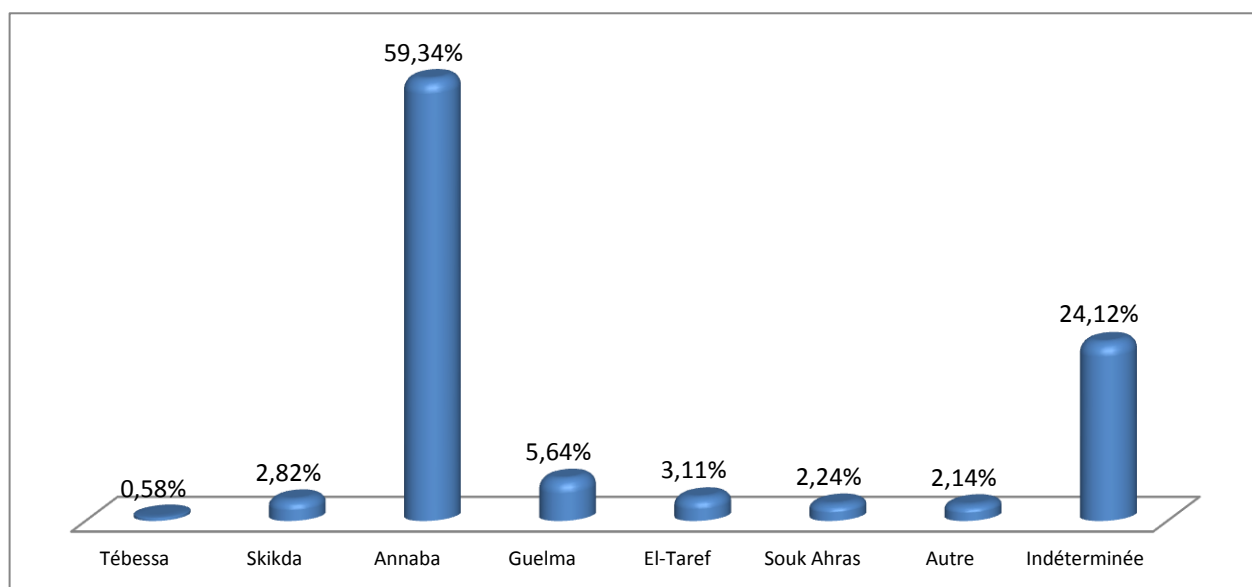
Année	Fréquence	Pourcent
2006	242	23.5%
2007	387	37.6%
2008	321	31.2%
2009	78	7.6%
Total	1028	100.0%

**Figure N° 6** : Répartition des gestantes selon l'année de recrutement

Nous notons, que le nombre des gestantes sur les quatre années est hétérogène et que le plus grand recrutement s'est fait en 2007 et 2008 avec 37,60% et 31,20% respectivement. Il est important de signaler qu'au cours des 3 premières années de l'étude le test était gratuit. En 2009, nos gestantes devaient payer leurs analyses et on a remarqué que le pourcentage a chuté à 7.60%. Ceci témoigne du niveau socioéconomique de nos gestantes.

Tableau N°11 : Répartition de nos gestantes selon leurs provenances.

Provenance	Fréquence	Pourcent
Tébessa	6	0.58%
Skikda	29	2.82%
Annaba	610	59.34%
Guelma	58	5.64%
El-Taref	32	3.11%
Souk Ahras	23	2.24%
Autre	22	2.14%
Indéterminée	248	24.12%
Total	1028	100,0%

**Figure N° 7** : Répartition des gestantes selon leurs provenances.

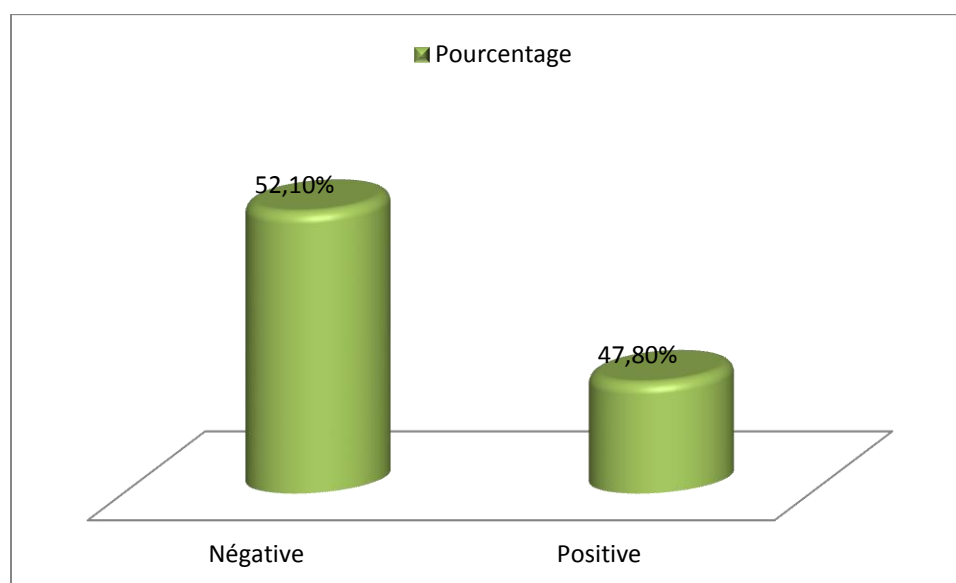
Nous notons que le recrutement le plus important des gestantes s'est fait au niveau de la wilaya Annaba avec un pourcentage de 59.34% suivi de Guelma, d'El-taref, Skikda, Souk Ahras et Tébessa avec respectivement 5.64% , 3.11%, 2.82% , 2.24% et 0.58 % . On note également que 2.14% de nos gestantes avaient comme origine des villes autres que celles de l'Est et que pour 24.12 % cette origine n'était pas précisée.

Tableau N°12 : Répartition des résultats globaux des sérologies.

Sérologie	Fréquence	Pourcentage
Négative	536	52.10%
Positive	492	47.80%
Total	1028	100.0%

IC 95 % :49,1-55,3

IC 95% :44,7-50,9

**Figure N° 8** : Répartition des résultats globaux des sérologies

Notre étude montre que la séroprévalence de la toxoplasmose est de 47,8% à l'Est Algérien, et que 52,10 % de nos gestantes, soit un peu plus de la moitié, sont séronégatives donc à risque pouvant contracter la toxoplasmose et nécessitent un suivi sérologique pendant la toute grossesse.

Tableau N°13 : Répartition de nos gestantes en fonction du statut sérologique et de la tranche d'âge

Sérologie	0-20ans	20-30ans	30-40ans	≥40ans	Total
Positive	3 (0,7%)	235(53%)	183(41,12%)	24(5,4%)	445
Négative	5	250	232	16	503
Total	8	485	415	40	948

NB : Nombre de gestantes dont l'âge est inconnu est de 80 soit 7%

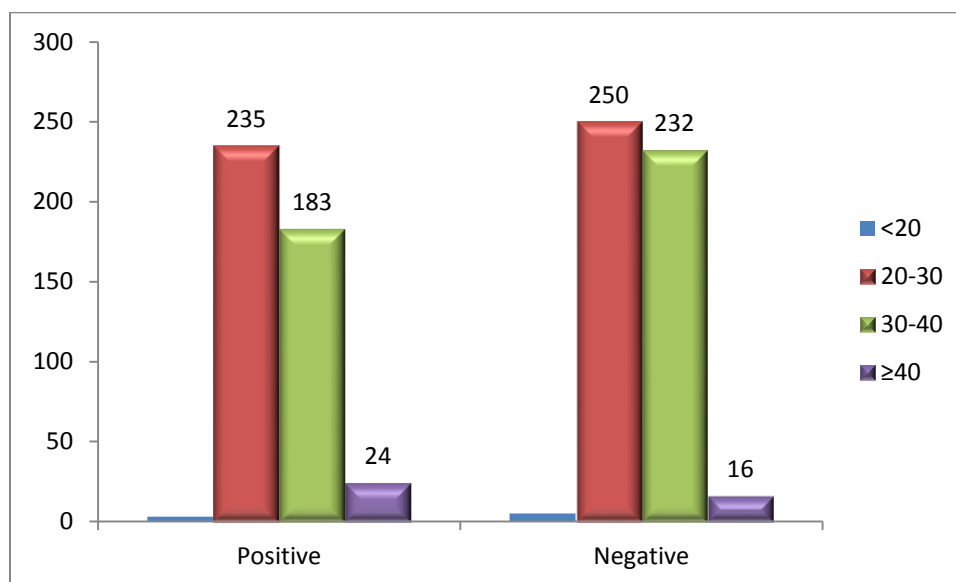


Figure N°9 : Répartition de nos gestantes en fonction du statut sérologique et de la tranche d'âge

Nous notons que la tranche d'âge pour laquelle le plus grand nombre de gestantes sont immunisées se situe entre 20 -30 et 30-40 ans.

Tableau N°14 : Profil sérologique des femmes enceintes selon l'âge de la grossesse.

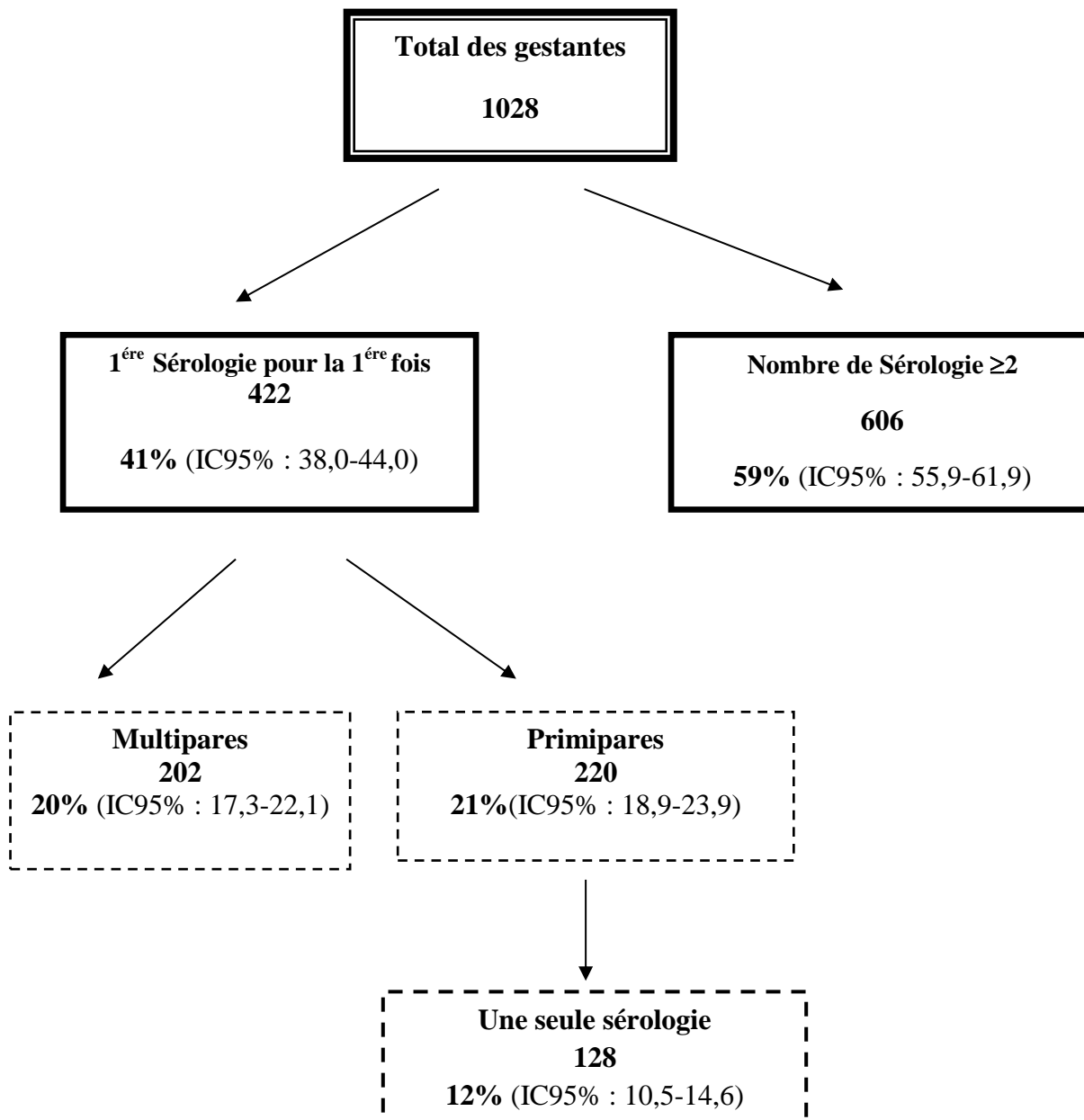
Sérologies/ Trimestre	1 ^{er} Trimestre			2 ^{ème} Trimestre			3 ^{ème} Trimestre			Trimestre indéterminé			TOTAL Nbre
	Nbre	%	(IC 95%)	Nbre	%	(IC 95%)	Nbre	%	(IC 95%)	Nbre	%	(IC 95%)	
Négatives	210	48,5	(43,8-53,2)	260	59,1	(54,4-63,6)	28	58,3	(44,1-71,6)	38	35,5	(26,9-44,9)	536
Immunisées	214	49,4	(44,7-54,1)	178	40,5	(35,9-45,1)	20	41,6	(28,4-55,9)	69	64,5	(55,1-73,1)	481
Évolutives	9	2,1	(1,1-3,8)	2	0,5	(0,07-1,5)	0	0,0	(0,0-6,05)	0	0,0	(0,0-2,7)	11
TOTAL	433	100,0	-	440	100,0	-	48	100,0	-	107	100,0	-	1028

Nous notons que parmi les 1028 gestantes, 492 avaient une sérologie positive soit une séroprévalence de la toxoplasmose de 47,8% (IC95% : 44,8- 51,0), et 536 avaient une sérologie négative.

Concernant les gestantes séropositives, 23 avaient soit une sérologie positive en IgG avec présence d'IgM ou des IgG à un taux élevé sans IgM. Devant ce profil un IA a été réalisé pour les 23 gestantes. Sur l'ensemble, 12 avaient un IA, corrélé à l'âge de la grossesse, en faveur d'une toxoplasmose ancienne

Les 11 restantes présentaient une toxoplasmose évolutive soit une prévalence de 1,1% (IC 95% : 0,6 – 1,8). Cette prévalence de toxoplasmose évolutive dans notre travail était variable selon l'âge gestationnel. En effet, elle est de 2,1 %, de 0,5% et nulle du premier au troisième trimestre respectivement.

Algorithme N° 3 : Répartition de nos gestantes selon leurs parités et leurs connaissances de leur statut immunitaire



Parmi les 1028 gestantes, 202 multipares, faisaient leurs sérologies pour la première fois et ignoraient leurs statuts immunitaires, ce qui montre l'absence de la sérologie toxoplasmique dans la prise en charge de la grossesse. Pour les primipares, 128 parmi elles n'ont fait qu'une seule sérologie au cours de toute leur grossesse, ce qui témoigne encore une fois, de l'absence du suivi sérologique.

Tableau N°15 : Répartition des gestantes séronégatives en fonction du nombre de sérologies faites durant leur suivi

Nombre de gestantes	Nombre de sérologies	Pourcentage	post accouchement
168	1	31.34%	1
118	2	22.01%	0
87	3	16.23%	2
63	4	11.75%	4
48	5	8.95%	9
32	6	5.97%	5
14	7	2.61%	7
6	8	1.11%	5

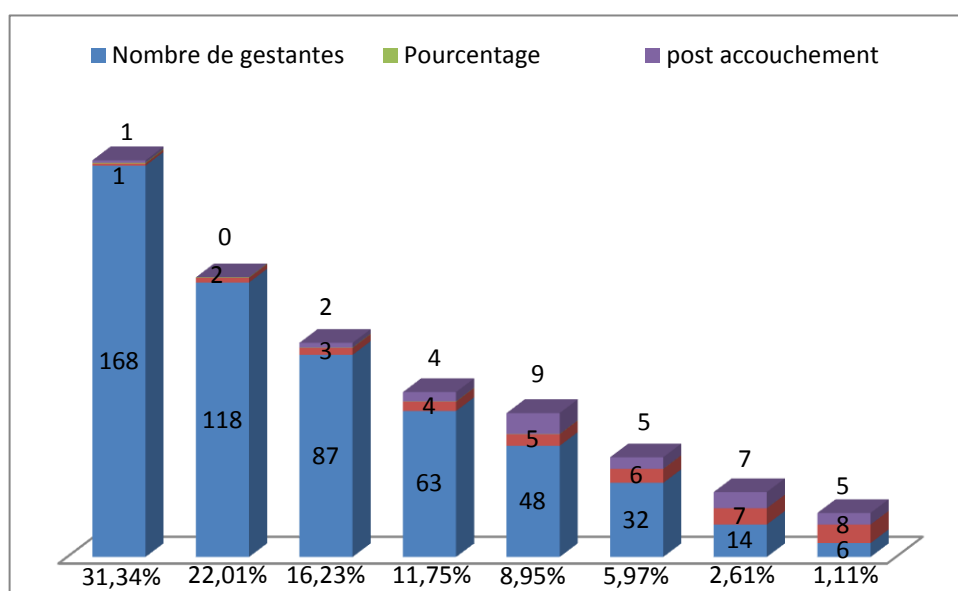


Figure N° 11 : Répartition des gestantes séronégatives en fonction du nombre de sérologies faites durant leur suivi

Nous notons que parmi les 536 gestantes séronégatives, 168 avaient fait une seule sérologie seulement durant toutes leurs grossesses, alors que les contrôles sérologiques de certaines de ces gestantes non immunisées nous ont permis de diagnostiquer un cas de séroconversion .

Nous notons également que le nombre de gestantes ayant fait correctement le contrôle durant leurs grossesses est faible.

Concernant le contrôle post accouchement sur le total de 536, seulement 33 d'entre elles l'ont fait.

Afin de montrer encore une fois l'intérêt du suivi sérologique des séronégatives nous présentons le cas de la séroconversion.

Madame B.R, âgée de 30 ans originaire d'Annaba, fonctionnaire, s'est présentée à 2 mois de grossesse pour une sérologie toxoplasmique dans le cadre d'un bilan prénatal.

Les résultats sérologiques du 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} prélèvements étaient négatifs (absence d'IgG et d'IgM) en ELISA et MEIA AXSYM ABBOTT Diagnostic.

Le résultat sérologique du 6^{ème} mois de grossesse était positif, en ELISA avec un taux d'IgG à 18 UI/ml avec des IgM positives et en MEIA AXSYM ABBOTT Diagnostic le taux d'IgG était de 2UI/ml avec des IgM positives. Le diagnostic de séroconversion toxoplasmique est posé, après confirmation par traitement des sérums antérieurs parallèlement au dernier sérum, et le traitement à base de Rovamycine à raison de 9 UI/j a été recommandé et prescrit par le gynécologue.

Bien que la séroconversion ait été confirmée, par le passage du négatif au positif, nous avons tenu à faire un IA qui est revenu très faible à 0.06 témoin d'une contamination récente.

La gestante ne s'est pas présentée à 7 mois de grossesse. A 8 mois, son taux d'IgG est passé à 300UI/ml en ELISA et à 1243 UI/ml en MEIA AXSYM ABBOTT Diagnostic avec des IgM toujours positives par les deux techniques.

Cette gestante a fait sa séroconversion au 6^{ème} mois de grossesse, fin du 2^{ème} trimestre, mais a été, malheureusement, perdue de vue à l'accouchement.

Tableau N°16 : Cas de toxoplasmose évolutive sur grossesse de nos patientes

Gtes	Age Gsse/1 ^{ère} S Mois	IgG/IgM ELISA/Axym	2 ^{ème} S	3 ^{ème} S	4 ^{ème} S	5 ^{ème} S	6 ^{ème} S	7 ^{ème} S	8 ^{ème} S	IA et Interprétation	CAT	Particularités
1	3 mois	IgG : 300/644	200/178	180/295	221/897	202/515	212/261	200/209		0.39 : Toxoplasmose évolutive péri conceptionnelle	Rova 9UI/J pd tte Gsse	Fenêtre thérapeutique/rebond sérologique à 6 mois
		IgM : POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS				
2	5 mois	IgG : 380/178	237/208	188/212	200/199	207/189				0.29 : Toxoplasmose évolutive du 1 ^{er} trimestre	Rova 9 UI/J pd tte Gsse	
		IgM : POS	POS	POS	POS	POS						
3	3 mois	IgG : 205	100/10	125/09	106/44	QI/49	QI/47			0.32 : Toxoplasmose évolutive péri conceptionnelle	Rova 9UI/J pd tte Gsse	
		IgM : POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG					
4	3 mois	IgG : 266	300/227	289/158	204/133	169/113	156/63	218/142		0.32 Toxoplasmose évolutive péri conceptionnelle	Rova 9UI/J pd tte Gsse	Taux d'IgG très élevés pd 5 mois et décès du Nne à 2 mois
		IgM : POS	POS	POS	POS	POS	POS	NEG				
5	2 mois	IgG : 288/16	214/86	188/235	380/300	990/758	332/467	244/357		0.20 : Toxoplasmose évolutive péri conceptionnelle	Rova 9 UI/J pd tte Gsse	Maturation rapide IA : 020 après 1 mois est de 0.80
		IgM : POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	NEG				
6	2 mois	IgG : 55/12	65/15	45/11	55/11					0.28 : Toxoplasmose évolutive péri conceptionnelle	Rova 9 UI/Jtte Gsse	Perdue de vue à 5 mois de grossesse
		IgM : POS	POS	POS	NEG							

7	4 mois	IgG : 42/146	229/100	249/92	277/22	250				0.54 Toxoplasmose évolutive péri conceptionnelle	Rova 9 UI/J /tte Gsse	
		IgM : POS	POS	POS	POS	POS						
8	3 mois	IgG : 72	200	189/29	173/27	134/36				0.40 : Toxoplasmose évolutive péri conceptionnelle	Pas de TRT	Perdue de vue
		IgM : POS	POS	POS	POS	POS						
9	4 mois	IgG : 310/42	320/32	240/36						0.40 : Toxoplasmose évolutive péri conceptionnelle	pas de TRT	
		IgM : POS	POS	POS								
10	2 mois	IgG : 300								0.22 : Toxoplasmose évolutive du 1 ^{er} trimestre		Perdue de vue
		IgM : POS										
11	2 mois	IgG : NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	18/2	NF	300/ 1243	Séroconversion	Rova 9 UI/J tte Gsse	perdue de vue du N né
		IgM : NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NF	POS			

Au cours de notre étude 11 gestantes ont présentés une toxoplasmose évolutive au cours de leurs grossesses, résumées dans le tableau ci-dessus

A travers ce tableau nous notons que la sérologie toxoplasmique est demandée tardivement, au cours du 1 trimestre de grossesse, alors qu'il est plus judicieux de demander la sérologie toxoplasmique dès la conception pour une meilleure prévention de la toxoplasmose congénitale. Au cours de notre étude la plus précoce des demandes a été faite à 2 mois de grossesse et la plus tardive à 5 mois de gestation.

Nous notons à travers les valeurs obtenues de l'IA, que 8 contaminations sur 11 sont des contaminations periconceptionnelles. Une sérologie faite avant la conception aurait permis de différer la grossesse et éviter un traitement long, pendant toute la grossesse, et le stress d'une contamination fœtale. Cependant, cet indice d'avidité qui nous permet de distinguer entre une contamination récente et une contamination ancienne n'est pas toujours concluant. Certaines gestantes mûrent rapidement la force de liaison Ag-AC et d'autres pas. C'est le cas de la gestante N°5 qui avait un IA à 0,20 à 2 mois de grossesse, lors de sa première sérologie, et qui est passé à 0,80 après un mois (3 mois de grossesse).

Les gestantes N°2 et N°10 ont un IA en faveur d'une contamination du premier trimestre de la grossesse. Concernant le traitement, 8 gestantes sur 11 ont bénéficiés d'un traitement aux doses préconisées suite à nos recommandations. Cependant, pour les 3 autres gestantes, et bien que pour 2 d'entre elles (gestantes N°8 et 9) le suivi a été fait jusqu'à 7 mois et 6 mois de grossesse respectivement le traitement n'a pas été instauré malgré notre insistance. Quant à la 3^{ème} gestante, nous l'avons perdu de vue dès la 1^{ère} sérologie malgré le diagnostic d'une toxoplasmose évolutive.

Le suivi sérologique a été régulier pour 7 gestantes sur 11, bien que sur chaque résultat sérologique le contrôle mensuel est mentionné. Ce contrôle nous permet de surveiller l'observance médicale de nos gestantes. En effet, le taux d'Ac anti *Toxoplasma* doit régresser mensuellement sous traitement, et toute fenêtre thérapeutique engendrera un rebond sérologique ce qui est objectivé par le cas de la gestante N°1. Cette gestante n'ayant pas pris son traitement entre le 4^{ème} et le 5^{ème} mois de grossesse a présenté au 6^{ème} un taux d'Ac qui est passé de 178 UI/ml (à 4 mois de grossesse) à 897 UI/ml.

Concernant les 11 gestantes ayant présenté une toxoplasmose évolutive, 9 ont été suivies jusqu'à l'accouchement et 7 d'entre elles seulement avaient bénéficié d'un diagnostic néo-natal

et d'un suivi post-natal. A l'accouchement les 7 placentas et les 7 sangs du cordon ont été inoculés à des souris blanche et à dix jours de vie, une sérologie toxoplasmique par IFI (recherche d'IgM chez le nouveau né), MEIA/ ELISA et WB chez la mère et le nouveau né ont été réalisés. Les nouveaux nés à la naissance étaient cliniquement indemnes.

Les résultats des examens biologiques sont représentés dans le tableau ci-dessous

Tableau N°17 : Diagnostic néo-natal et suivi post-natal des nouveaux nés

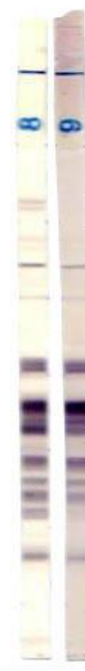


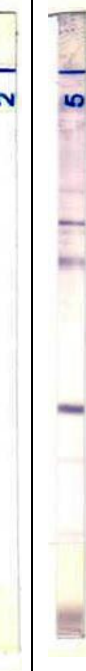















Nné	IgG/IgM ELISA/AXYM Maman Post accht (j ₁₀)	IgG/IgM ELISA/AXYM N.né (j ₁₀)	IFI IgM N.né	WB. Mère/Enfant	IS	IgG/IgM ELISA/AXYM N.né (1mois)	IgG/IgM ELISA/AXYM N.né (2mois)	IgG/IgM ELISA/AXYM N.né (3mois)	CAT	Particularités
1	IgG : 350/209	IgG : 380/253		Transfert passif d'IgG sans IgM	NEG	IgG : 152/97	IgG : 40/49	IgG : 51/23	Pas de TRT	Arrêt du suivi à 3 mois de vie
	IgM : NEG	IgM : NEG	NEG			IgM : NEG	IgM : NEG	IgM : NEG		
2	IgG : 350/209	IgG : 90/181		Transfert passif d'IgG sans IgM	NEG	IgG : 74/67	IgG : NF	IgG NF	Pas de TRT	Arrêt du suivi à 1 mois de vie
	IgM : NEG	IgM : NEG	NEG			IgM : NEG	IgM : NF	IgM : NF		
3	IgG : 181/40	IgG : 51/15		Transfert passif d'IgG sans IgM	NEG	IgG : NF	IgG : 22/09	IgG : 15/07	Pas de TRT	Arrêt du suivi à 3 mois de vie
	IgM : NEG	IgM : NEG	NEG			IgM : NF	IgM : NEG	IgM : NEG		
4	IgG : 200/300	IgG : 217/292		Transfert passif d'IgG sans IgM	NEG	IgG : 174/188	IgG : NF	IgG : NF	Pas de TRT	Arrêt du suivi à 1 mois de vie Décès du nouveau né à 2 mois

	IgM : NEG	IgM : NEG	NEG			IgM : NEG	IgM : NF	IgM : NF		
5	IgG : 181/40	IgG : 107/336		Transfert passif d'IgG sans IgM	NEG	IgG : NF	IgG : 193/380	IgG : NF	Pas de TRT	Arrêt du suivi à 2 mois de vie
	IgM : NEG	IgM : NEG	NEG			IgM : NF	IgM : NEG	IgM : NF		
6	IgG : 320/82	IgG : 231/88		Transfert passif d'IgG sans IgM	NEG	IgG : 52/42	IgG : 20/06	IgG : NF	Pas de TRT	Arrêt du suivi à 1 mois de vie
	IgM : NEG	IgM : NEG	NEG			IgM : NEG	IgM : NEG	IgM : NF		
7	IgG : 320/40	IgG : 172/47	NEG	Transfert passif d'IgG sans IgM	NEG	IgG : 52/18	IgG : NF	IgG : NF	Pas de TRT	Arrêt du suivi à 1 mois de vie
	IgM : NEG	IgM : NEG				IgM :	IgM : NF	IgM : NF		

Nous notons à travers ce tableau, que tous les nouveaux nés issus de mères ayant contracté la toxoplasmose au cours de leurs grossesses (contamination conceptionnelle ou peri conceptionnelle) ont tous présenté à J₁₀ une sérologie toxoplasmique positive avec des taux variables d'IgG entre 50 UI/ml et 380 UI/ml sans IgM en ELISA et entre 15 UI/ml et 336UI/ml sans IgM en MEIA. L'absence d'IgM a été confirmée en IFI chez l'ensemble des nouveaux nés.

Tous les WB avaient montré des profils de nouveaux nés identiques à ceux des mamans, témoin d'un transfert passif d'IgG et absence de néo synthèse d'IgM (tableau N°18).

Tableau N°18 : Résultats des profils immunologiques comparés Mères/Enfants

1		2		3		4		5		6		7											
IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgG	IgM	IgG	IgM	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM										
																							

Toutes les inoculations des placentas et des sangs de cordons étaient revenues négatives.

Le suivi sérologique pour ces nouveaux nés, non traités, n'a été réalisé que pendant 1, 2 et 3 mois pour 2, 3 et 2 nouveaux nés respectivement dont l'un est décédé à 2 mois de vie. Ce suivi sérologique a montré une régression des taux des IgG.

Malheureusement, pour ces nouveaux nés, aucun examen complémentaire à savoir radiologie du crâne, échographie transfontanellaire (ETF) et fond d'œil (F.O) n'a été réalisé.

L'exploitation des résultats concernant les gestantes nous a permis de calculer le risque de contamination pour les femmes en âge de procréer et pour toutes les séronégatives. Ce risque était respectivement de 1,16% (12/1028) et 18‰ (1/532). Le risque d'atteinte fœtal chez les femmes enceintes et la fréquence de la toxoplasmose congénitale sur la période d'étude étaient nulles.

Le risque de contamination par *Toxoplasma gondii* est lié à un certain nombre de facteurs que nous avons tenté d'identifier à travers un questionnaire : il s'agit du type de cuisson de la viande, la présence ou l'absence du chat et la notion de jardinage.

L'exploitation du questionnaire nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

Tableau N°19 : Type de cuisson de la viande

Type de viande	Sérologie Positive		Sérologie Négative		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Viande mal cuite	21	61,8	13	38,2	34	100
Viande bien cuite	188	41,2	268	58,8	456	100
Total	209	42,7	281	57,3	490	100

Chi2 (p=5%) = 5,45 ; p = 0,01 ; différence statistiquement significative RR = 1,5

IC_{95%} = 1,12-1,99

De notre étude il ressort que parmi l'ensemble des gestantes séropositives, seulement 209 ont mentionnés le type de cuisson de la viande consommée.

Les femmes qui consommaient de la viande mal cuite, soit 61,8 %, avaient un risque 1,5 fois plus élevé d'être contaminées (différence statistiquement significative), comparé aux femmes qui consommaient de la viande bien cuite. Le type de cuisson constitue donc un facteur de risque de contamination par le toxoplasme (par rapport la valeur du Ki²).

Tableau N°20 : La présence de chat

Présence de chat	Sérologie Positive		Sérologie Négative		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Oui	62	57,9	45	42,1	107	100
Non	430	46,7	491	53,3	921	100
Total	492	47,9	536	52,1	1028	100

Chi2 (p=5%) = 4,86 ; p = 0,02 ; différence statistiquement significative RR = 1,24

IC_{95%} = 1,04 -1,47

Nous notons que parmi l'ensemble des gestantes séropositives, seulement 62 soit 57,9% ont mentionné la présence de chat dans leurs entourages et avaient un risque de 1,24 fois plus élevé d'être contaminées que le reste des gestantes (différence statistiquement significative).

Tableau N°21 : Notion de jardinage

Jardinage	Sérologie Positive		Sérologie Négative		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Oui	23	39,7	35	60,3	58	100
Non	469	48,4	501	51,6	970	100
Total	492	47,9	536	52,1	1028	100

Chi2 ($\alpha=5\%$) = 1,65 ; p = 0,19 ; différence statistiquement non significative RR = 0,82

IC_{95%} = 0,59 -1,13

Parmi l'ensemble des gestantes séropositives seulement 23 ont ressorti la notion de jardinage sur 469 gestantes. Le Risque Relatif était de 0,82 avec une différence statistiquement non significative.

2.2. Toxoplasmose oculaire

Au cours de notre étude nous avons traité 53 prélèvements dont 42 sérums et 11 HA. Sur l'ensemble des sérums traités 12 étaient complètement négatifs, les sérums positifs présentaient un titre variable en IgG (Tableau N° 22)

Tableau N°22 : Cas de suspicion de toxoplasmose oculaire de nos patients

Numéro	Age (ans)	Sexe	IgG/IgM ELISA	IgG/ IgM AXSYM	IgG / HA	Résultat WB IgG Interprétation
02	34	F	42/NEG	QI	NF	Pas en faveur de TO
02			156/NEG	QI	3.4	
03	42	M	18/NEG	5/NEG	QI	
04	31	F	140/NEG	37/NEG	6	Pas en faveur de TO
05	28	F	98/NEG	20/NEG	NF	
06	20	F	>300/NEG	65/NEG	QI	En faveur de TO
07	31	M	50/NEG	56/ZONE GRISE	NEG/NEG	
08	31	F	238/POS	20/POS	5.6	En faveur de TO
09	20	M	38/NEG	22/NEG	NF	
10	22	M	108/NEG	12/NEG		En faveur de TO
10				31/NEG	1,1	
11	60	M	47/NEG	40/NEG	NF	
12	34	M	>240/NEG	42/NEG	NF	
13	44	M	10/NEG	5/NEG	NF	
16	35	M	29/NEG	14/NEG	NF	
18	33	M	44/NEG	15/NEG	NF	
21	45	F	55/NEG	15/NEG	NF	
23	20	M	26/NEG	6/NEG	NF	
24		F	30/NEG	7/NEG	NF	
25	39	M	178/NEG	33/NEG	NF	
26	42	M	60/NEG	21/NEG	NF	
27	15	F	109/NEG	26/NEG	NF	
28	31	F	20/NEG	11/NEG	QI	Pas en faveur de TO
29	19	F	199/NEG	18/NEG	NF	
30	23	F	110/NEG	13/NEG	NF	
31	15	M	1340/NEG	513/NEG		En faveur de TO
31			1270/NEG	427/NEG	45	
32	5	M	NF	134/NEG	NEG/NEG	
34	57	M	33/NEG	24/NEG	NF	
38	61	M	4/NEG	9/NEG	NF	
39	20	M	29/NEG	10/NEG	NF	
40	24	M	>300/POS	1739/POS	NF	
41		M	193/NEG	QI	NEG/NEG	Pas en faveur de TO

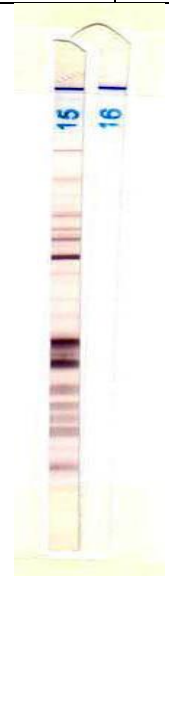
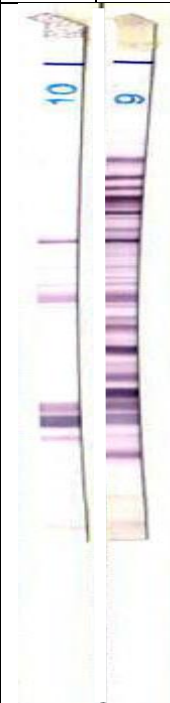
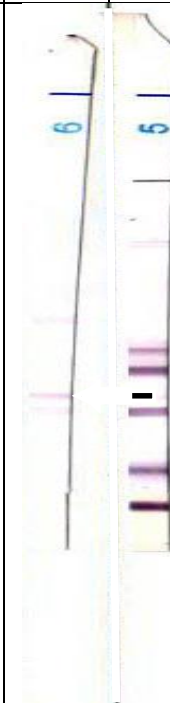
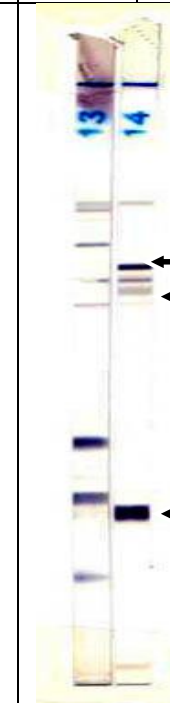

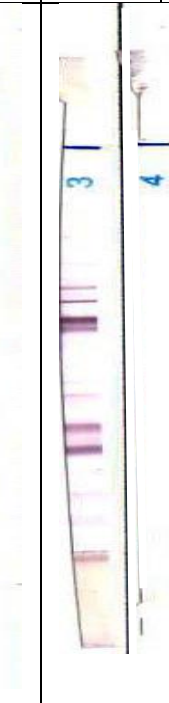
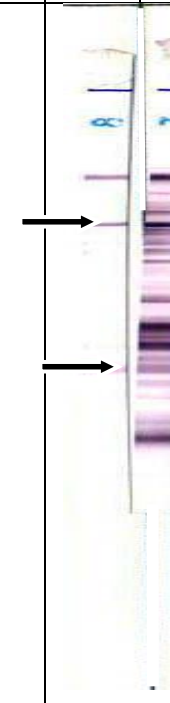
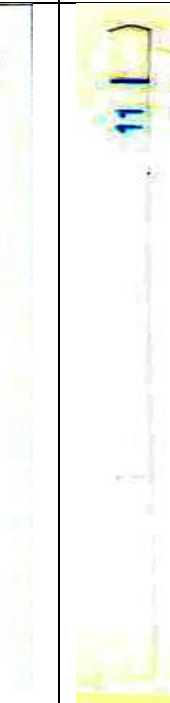
Nos 42 patients sont représentés par 16 femmes et 26 hommes dont l'âge se situe entre 3 et 61 ans et qui se sont présentés pour une sérologie toxoplasmique dans le cadre d'un bilan étiologique d'une uvéite et / ou une chorioretinite.

Parmi les 42 sérums traités, 12 étaient négatifs et ne nécessitaient pas par conséquent un prélèvement de l'humeur aqueuse alors que 30 étaient positifs avec des taux variables en IgG entre 4 UI/ml et 1739 UI/ml dont 02 présentaient des IgM. Cependant, sur les 30 patients, 11 seulement avaient bénéficié d'une ponction de la chambre antérieure alors qu'elle était indiquée dans 19 autres cas mais non pratiquée.

Parmi les 11 prélèvements d'humeur aqueuse, 8 d'entre eux avaient fait l'objet d'une sérologie toxoplasmique dont les taux en IgG étaient compris entre 1,1 UI/ml et 45 UI/ml (3 humeurs aqueuses étaient en quantité insuffisante).

Le WB avait été fait pour 8 couples sérum/ HA, dont 4 étaient en faveur d'une toxoplasmose oculaire (Tableau N°23).

Tableau N°23 : Résultats des profils immunologiques comparés Sérum/ Humeur Aqueuse

M2		M4		M6		M8		M10		M28		M31		M41	
IgG		IgG		IgG		IgG		IgG		IgG		IgG		IgG	
Sérum	HA	HA	Sérum	HA	Sérum	Sérum	HA	HA	Sérum	Sérum	HA	HA	Sérum	Sérum	HA
															

Afin de mettre l'accent sur l'intérêt du suivi sérologique chez la femme enceinte, la prise en charge du nouveau-né et son suivi jusqu'à l'adolescence, nous avons jugé utile de présenter ces cas de toxoplasmose oculaire dans le tableau ci-dessous:

Tableau N°24 : Cas de toxoplasmose oculaire d'origine acquise et/ ou congénitale de nos patients

Numéro	Age	Sexe	IgG/IgM ELISA	IgG/ IgM AXSYM	IgG/ HA	Interprétation
06	20	F	>300/NEG	65/NEG	QI	En faveur de TO
08	31	F	238/POS	20/POS	5.6	En faveur de TO
10	22	M		31/NEG	1.1	En faveur de TO
31	15	M	1270/NEG	427/NEG	45	En faveur de TO
40	24	M	>300/POS	1739/POS	NF	

A travers nos résultats on note que sur les 4 cas de toxoplasmose oculaire confirmés, 3 étaient d'origine congénitale. Il s'agit des patients N°6, N°10 et N°31. Ce qui plaide en faveur de l'origine congénitale sont l'âge (l'adolescent et le jeune adulte) et les résultats des sérologies qui ont montré un taux élevé d'IgG sans IgM témoin d'une réactivation. Ces patients ignoraient l'origine congénitale de leur atteinte oculaire vue l'absence de la notion de suivi ophtalmologique durant leur enfance.

Le 4^{ème} cas de toxoplasmose oculaire est d'origine acquise probable. Il s'agit de la patiente N°8 dont les résultats sérologiques étaient positifs en IgG et en IgM, avec une synthèse importante d'IgG au niveau de l'humeur aqueuse (5,6 UI/ml). La présence d'IgM était en faveur d'une primo-infection.

Un 5^{ème} cas nous a semblé intéressant de le présenter : il s'agit du patient N°40, adulte jeune dont la sérologie toxoplasmique en IgG était revenue fortement positive (1739 UI/ml) avec présence d'IgM ce qui est en faveur d'une toxoplasmose oculaire acquise probable, malheureusement non confirmée, la ponction de la chambre antérieure n'ayant pas été pratiquée malgré notre demande.

L'humeur aqueuse reste le prélèvement de choix pour confirmer l'étiologie toxoplasmique de l'atteinte oculaire et le WB la meilleure méthode.

2.3 .Toxoplasmose chez l'immunodéprimé

Quarante trois prélèvements ont été traités dont 02 couples sérums/ liquide céphalorachidien (LCR) chez 41 patients immunodéprimés (sérologie VIH positive) et qui sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau N°25 : Cas de suspicion de toxoplasmoses cérébrales chez nos patients immunodéprimés

Numéro	Age	Sexe	Résultats ELISA	Résultats MEIA	Résultats LCR	Résultats WB	Interprétation
01		F	155/NEG	25/NEG	NF		Non interprétable
03		F	132/NEG	42/NEG	NF		Non interprétable
04		M	32/NEG	14/NEG	NF		Non interprétable
05		M	16/NEG	3/NEG	NF		Non interprétable
06			12/NEG	3/NEG	NF		Non interprétable
07		M	>300/NEG	100/NEG		Transfert passif des IgG	Non interprétable
			>300/NEG	225/NEG	44/NEG		
08		M	32/NEG	14/NEG	NF		Non interprétable
09			150/NEG	QI			Non interprétable
10			224/NEG	QI			Non interprétable
11	40		28/NEG	35/NEG	NF		Non interprétable
12		M	>300/POS	>300/POS	NF	Transfert passif des IgG	Primo infection
			24000/POS	QI	125/NEG		
13		F	60/NEG	27/NEG	NF		
14	39	F	148/POS	QI	NF		Primo infection
16		M	215/NEG	5/NEG	NF		Non interprétable
18		M	55/NEG	92/NEG	NF		Non interprétable
19			20/NEG	10/NEG	NF		Non interprétable
20	26	F	QI	>300/POS	NF		Primo infection
21		M	>300/NEG	QI	NF		réactivation
22	49	M	960/NEG	>300/NEG	NF		réactivation
24	31		36/NEG	5/NEG	NF		Non interprétable
26		M	N/F	>300/POS	NF		Primo infection
27			N/F	>300/NEG	NF		réactivation
33			27/NEG	QI	NF		Non interprétable
34	25	M	16/NEG	10/NEG	NF		Non interprétable
41			20/NEG	35/NEG	NF		Non interprétable

Il convient de signaler avant l'interprétation des résultats que les prélèvements des patients ont été adressé avec une fiche de renseignements portant le plus souvent un code sans le nom ni l'âge du patient. Quand aux renseignements cliniques, ils se résument en une fièvre élevée pour la majorité des patients mais aucune donnée concernant leur taux de CD₄ et leur chimioprophylaxie n'est mentionnée

Au cours de notre étude nous avons traité 43 prélèvements dont 02 couples sérums/LCR.

Parmi les 41 sérums traités, 16 étaient négatifs et ne nécessitaient pas par conséquent un prélèvement du LCR, alors que 25 étaient positifs avec des taux variables en IgG entre 12 et 24000 UI/ml, dont 04 présentaient des IgM. Cependant, sur les 25 patients, 02 seulement avaient bénéficié d'une ponction lombaire.

A travers ces résultats, il en ressort que 04 patients (N°12, n°14, n°20 et n°26) avaient présentés une primo-infection toxoplasmique avec des taux d'IgG variables entre 148 et 24000UI/ml, ce qui témoigne de l'absence des mesures hygiéno-diététiques chez ces patients.

Nos résultats nous ont permis également de faire ressortir 3 cas de réactivation probable (N°21, N°22 et N°27) avec des taux d'IgG >300UI/ml (960 UI/ml). L'absence de renseignement sur le statut immunitaire de ces patients vis à vis du toxoplasme ainsi que le taux de CD₄ ne nous permet pas de confirmer le diagnostic de réactivation toxoplasmique.

Cependant la littérature précise bien qu'un taux de 150 UI/ml d'AC antitoxoplasme et un taux de CD₄ autour de 200 éléments / mm³, multiplie par 5 le risque d'une toxoplasmose cérébrale.

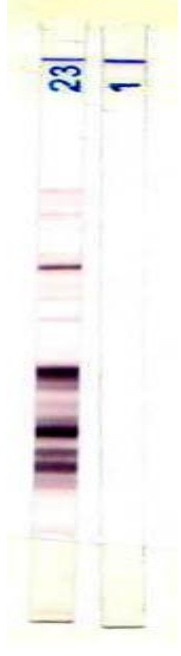

Dix huit de nos patients ont eu un contact avec le toxoplasme traduit par la présence d'IgG a des taux variables entre 3 et 100UI/ml sans IgM (N°1 , N°3 ; N° 4, N° 5,N° 6 N°7 ,N°8, N°9 ,N°10, N°11 , N° 13 ,N°16 N°18, N° 19 N° 24, N° 33 , N° 34 et N °41) .

Les résultats serologiques de ces patients seraient interprétés différemment sur la base d'une fiche de renseignements bien documentée sur le tableau clinique, le taux de CD₄, le statut immunitaire antérieur vis-à-vis de la toxoplasmose et la chimio prophylaxie éventuellement.

En fonction de toutes ces données, nos patients pourraient présenter un statut soit en faveur d'une immunité ancienne ou d'une réactivation soit sérologique, sérologique et clinique ou clinique.

Pour les 2 patients ayant bénéficié d'une ponction lombaire et dont la sérologie classique était en faveur d'une primo infection pour le cas N°12 et d'un taux élevé en IgG sans IgM pour le cas N°7, le WB a révélé un profil de transfert passif. Ce qui exclu le diagnostic de toxoplasmose cérébrale (Tableau N° 26).

Tableau N°26 : Résultats des profils immunologiques comparés Sérums/ LCR

M7		M12	
IgG		IgG	
Sérum	LCR	Sérum	LCR
			

DISCUSSION

Discussion

La toxoplasmose est une affection cosmopolite très répandue, généralement bénigne chez les sujets immunocompétents, mais pouvant être responsable de formes cliniques sévères en fonction du statut immunitaire de l'hôte et des souches impliquées. Des formes graves peuvent être observées chez le fœtus et chez les immunodéprimés. La séoprévalence de cette affection est corrélée aux habitudes culinaires et à l'hygiène de vie de la population [1].

Durant notre période d'étude nous avons reçu 1111 patients adressés pour une sérologie toxoplasmique et représentés par des gestantes, des patients suspects de toxoplasmose oculaire et des patients immunodéprimés (sérologie VIH positive) suspects de toxoplasmose cérébrale.

Afin d'exploiter correctement nos résultats du point de vue épidémiologique et biologique nous les aborderons en fonction de leur contexte. Nous commencerons par discuter les résultats chez les femmes enceintes, suivis des résultats de suspicion de toxoplasmose oculaire et enfin par les suspicions de toxoplasmose chez l'immunodéprimé.

La situation de la toxoplasmose en Algérie est méconnue. En effet, nous ne disposons pas de données provenant ni d'enquêtes ni de publications nous permettant d'avoir une idée sur cette affection. Jusqu'à l'heure actuelle très peu de travaux ont été réalisés et ce dans le cadre des mémoires de fin d'étude (Résidanat) et de doctorat d'état en sciences médicales qui ont permis d'avoir des chiffres mais qui ne sont pas représentatifs d'une situation nationale. De part cette réalité la toxoplasmose n'est pas une priorité ou un problème de santé publique en Algérie.

À l'opposé en Europe et plus particulièrement en France, cette pathologie constitue un problème de santé publique régie par une législation qui a instaurée des dispositions légales dans le cadre du bilan prénuptial TORCH (TORCH : Toxoplasmose, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpes) (décret du 17 mars 1978) pour la prévention de la toxoplasmose congénitale.

En 1978, le décret du 17 mars 1978 rend la sérologie de la toxoplasmose obligatoire pour la délivrance du certificat prénuptial.

Le 27 décembre 1983 par le biais de la circulaire n° 605, il ya eu la diffusion à tous les praticiens d'une note d'information sur les risques et les moyens de préventions (règles hygiéno-diététiques) de la toxoplasmose congénitale.

En 1985, la sérologie est devenue obligatoire lors du premier examen prénatal, avant la fin du troisième mois de grossesse.

En 1992, la surveillance sérologique mensuelle pendant toute la grossesse et une semaine après l'accouchement pour les femmes séronégatives et l'application des règles hygiéno diététiques sont rendues obligatoires.

Suite à ces dispositions légales une réglementation sur la pratique de la sérologie toxoplasmique a été appliquée (dernière version en date du 28/04/1995) et se résume comme suit :

- Tous les examens devront préciser le seuil de positivité du réactif et éventuellement du lot utilisé ;
- L'examen initial ou l'examen de suivi comporte l'utilisation d'au moins 2 techniques différentes décelant des Ac d'isotypes différents ;
- Un examen de contrôle est prévu en cas de taux limite ou de suspicion d'infection récente;
- A l'issue de chaque examen, le biologiste doit apporter une conclusion au médecin prescripteur sur la présence ou l'absence d'Ac anti- toxoplasmique et sur l'ancienneté en cas de séropositivité ; le biologiste propose les modalités du suivi sérologique éventuel ;
- En pratique, les deux isotypes qui doivent être étudiés systématiquement sont les IgG et les IgM. En cas de taux limite (proche du seuil) des IgG, un prélèvement de contrôle est recommandé ; il doit être étudié par des techniques complémentaires de titrage de façon à permettre une conclusion définitive ;
- En cas de suspicion d'infection récente (présence d'IgM), un suivi sérologique est recommandé et l'utilisation de techniques complémentaires permettant de dater l'infection est souvent nécessaire. Interpréter les résultats et dicter la conduite à tenir au gynécologue et pédiatre

En Janvier 2008, les législateurs prennent conscience que cette politique de dépistage ne prenait pas en considération, le nombre croissant de maternité hors mariage et donc un nombre important de femmes non dépistées.

Dés lors, il a fallu prendre en compte l'évolution de ces comportements sociaux et la législation décide l'abondan du certificat prénuptial et inclut désormais le dépistage systématique en début de grossesse.

Dans le reste du monde des attitudes différentes sont instaurées ainsi en Belgique et Autriche le dépistage est trimestriel [3, 4] alors que en Scandinavie il est néonatal [8].

En 2008, le groupe suisse qui travaille sur la toxoplasmose congénitale décide de l'abandon du dépistage de la toxoplasmose durant la grossesse mais maintient la surveillance épidémiologique pendant quelques années à l'aide de programmes mis en place à Bâle et en Lausanne. Enfin, ils estiment qu'étant donné la qualité de leur système de santé, ils peuvent détecter la toxoplasmose congénitale symptomatique chez les enfants touchés sans imposer un dépistage systématique. Ils sont conscients qu'un tel changement de paradigme nécessite un bon accompagnement s'ils veulent éviter de plonger les femmes enceintes dans l'insécurité.

L'important est que les médecins expliquent clairement à leurs patientes les raisons motivant l'abandon du dépistage de la toxoplasmose [234].

Cette législation en Europe bien que différente d'un pays à un autre a permis de connaître la situation épidémiologique de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer ce qui n'est pas le cas au Maghreb.

En effet, la législation au Maghreb et plus précisément au Maroc, en Tunisie et en Algérie est similaire. Ainsi selon la loi du 3 novembre 1964 au Maroc et la loi du 3 novembre 1964 et l'arrêté du 28 juillet 1985 en Tunisie la sérologie toxoplasmique n'est pas demandée pour la délivrance du certificat prénuptial. De même en Algérie l'Article 7 bis de la loi N°84-11 du 9 juin 1984 portant code de la famille, n'accorde pas de la place à la sérologie toxoplasmose dans le certificat prénuptial (annexe N°).

De plus la sérologie toxoplasmique lors du premier examen prénatal n'est pas systématique dans ces trois pays et par conséquent les données de séroprévalence disponibles viennent généralement de certaines enquêtes épidémiologiques et du centre national de référence de la toxoplasmose de l'IPA pour l'Algérie.

Sur le nombre total d'accouchements enregistré durant notre période d'étude et qui est de 83550 (Rapports annuels de la direction de la santé de la wilaya d'Annaba 2006–2009), seulement 1028 gestantes ont fait l'objet d'une sérologie toxoplasmique. Du fait de l'absence de législation et de recommandation, en matière de toxoplasmose, peu de gestantes bénéficient d'une prise en charge correcte de leurs grossesses, ce qui est retrouvé lors de notre étude malgré un travail de sensibilisation antérieur à l'étude et à la centralisation de la prise en charge.

En effet, parmi nos 1028 gestantes, 202 multipares, faisaient leurs sérologies pour la première fois et ignoraient leurs statuts immunitaires et pour les primipares, 128 parmi elles n'ont fait qu'une seule sérologie au cours de toute leur grossesse, ce qui témoigne encore une fois, de l'absence de la sérologie toxoplasmique dans la prise en charge de la grossesse.

Notre étude a concernée 1028 gestantes dont l'âge moyen est de 28.5 ans \pm 5.3 avec des extrêmes de 18 ans et 56 ans, ce qui rejoint l'étude réalisée par Fakhfakh et al en 2013 en Tunisie ou l'âge moyen était de 29.4 ans avec des extrêmes de 16 et 48 ans [235].

La prise en charge des 1028 gestantes lors de notre étude nous a permis de trouver les données épidémiologiques suivantes. Ainsi sur les 1028 gestantes, 492 se sont révélées séropositives, 536 séronégatives et 11 gestantes en faveur d'une toxoplasmose évolutive.

La séroprévalence de la toxoplasmose dans la wilaya d'Annaba est de 47.8 % (IC 95 % : 44.8–51.0) durant notre période d'étude (2006 à 2009). Cette séroprévalence est comparable à celle trouvée par Fendri à Constantine (Nord-est Algérien) entre 1995 et 1996 [236] et celle trouvée par chouchane à Sétif en 2013[237] soit une séroprévalence de 50.1 et 47.9% respectivement. Au centre du pays, elle était de 57.7% en 1981 [238] et de 46.6 % en 2001 (données fournies par le centre de référence de la toxoplasmose, service de biologie parasitaire de l'Institut Pasteur d'Algérie). À travers ces chiffres et ceux du centre national de référence de la toxoplasmose de l'IPA, la séroprévalence de la toxoplasmose en Algérie serait autour de 50 %, ce qui diffère légèrement de celles trouvées au niveau d'autres pays du Maghreb.

En effet, en 2001 cette séroprévalence, au Nord de la Tunisie, était de 58.4 % [239]. A Sfax Sellami et al en 2010, trouvent une séroprévalence de 39.3 % [240], alors que Ben abdallah et al en 2013, dans une étude rétrospective qui a concerné 2070 gestantes entre 2007 et 2010 trouvent une séroprévalence de 46.60% [241].

Au Maroc et précisément dans la ville de Rabat en 2007, cette séroprévalence était de 50.6 % [239].

Cette légère différence entre les trois pays du Maghreb est probablement due à la taille de l'échantillonnage et aux techniques séro-immunologiques utilisées, étant donné que nous partageons avec la Tunisie et le Maroc les mêmes habitudes culinaires, culturelles et religieuses.

En Afrique, Bamba et al en 2012 à Bobo Dioulasso au Burkina Faso, retrouvaient une séroprévalence de 31% [242], alors que Pangui et al en 2013 à Dakar lors d'une étude sur la toxoplasmose en Afrique de l'Ouest et du Centre ont trouvé une séroprévalence variant entre 18

et 78%, avec des prévalences plus élevées en régions humides ce qui s'explique par la conservation de la viabilité des oocystes de *Toxoplasma gondii* plus longtemps dans ces conditions[243].

En Europe, la séroprévalence est variable, faible en Suède (25,7 %) et en Grèce (29,5 %) [244, 245] mais plus élevée en France (43,8 %) en 2003[18–20].

La séroprévalence de la toxoplasmose varie dans le temps également.

En effet, en France elle est passée de 54.3% en 1995 à 43.8 % en 2003 d'où une baisse de près de 20 % en huit ans. Ceci confirme l'intérêt d'une législation qui impose un programme de dépistage de la toxoplasmose qui est un réel problème de santé publique [18].

La séroprévalence de la toxoplasmose varie de façon croissante avec un autre facteur épidémiologique à savoir l'âge. Cependant au cours de notre étude, elle passe de 53% à 41% dans les tranches d'âge 20 – 30 ans et 30 – 40 ans respectivement. Cette variation est due à certains biais de représentativité du fait que la demande de l'examen sérologique n'est pas systématique et pourraient également être liées au mode d'échantillonnage (en grappe) tels que le manque de diversité des femmes dans les grappes selon l'âge et le niveau socio-économique.

La variation de notre séropositivité en fonction de l'âge ne semble pas comparable à celle d'El Mansouri et al, en 2007 au Maroc. En effet, elle est de 32,4% chez les gestantes de moins de 20ans et autour de 52% chez celles ayant des âges compris entre 20 et 39 ans [239]. Cette différence semble plutôt liée aux tranches d'âge dont l'intervalle varie entre 20 et 30 ans pour notre étude et entre 20 et 39 ans pour l'étude marocaine. Cependant, chez les femmes dont l'âge est supérieur à 40 ans, nos résultats se rejoignent avec un taux de positivité de 60% pour Annaba et de 63,8 % pour le Maroc [239].

De même, en France la prévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes de nationalité française augmentait avec l'âge [18], comme cela avait été observé en 1995 par Ancelle et al. en 1996 [88].

Notre étude a permis de révéler également le nombre de gestantes séronégatives qui courent le risque de contamination au cours de leurs grossesses et par conséquent le risque de contamination fœtale .Chez ces gestantes les mesures prophylactiques s'imposent (Annexe N° VIII)

En effet, sur les 1028 gestantes, 52.10% étaient non immunisées et 1,1 % présentaient une toxoplasmose évolutive.

Sellami et al. en 2010 ont rapporté 59.4% de séronégatives et 1,3% de toxoplasmose évolutive. Cependant, le suivi sérologique n'a concerné que 31% des séronégatives ce qui incite à être prudent quant au calcul du risque de toxoplasmose congénitale [240].

L'étude de Ben abdallah et al en 2013 a montré que sur les 2070 gestantes, 49, 60% avaient une sérologie négative et 79 parturientes, soit un taux de 3,8%, ont eu une primo-infection toxoplasmique au cours de la grossesse [241].

Concernant nos 536 gestantes séronégatives, qui courent un risque de contamination, seulement 52 parmi elles, soit 10%, ont fait l'objet d'un suivi mensuel correct et seulement 17 d'entre elles ont fait un contrôle post accouchement comme il est recommandé. Ce dernier s'est révélé négatif pour l'ensemble des gestantes.

La surveillance sérologique de la femme enceinte séronégative pour la toxoplasmose ne doit pas s'arrêter à l'accouchement, elle doit au contraire se poursuivre jusqu'au post-partum, 2 à 3 semaines après l'accouchement en raison de la phase de latence entre l'infection et la réponse humorale spécifique, afin de déceler les séroconversions tardives et d'engager précocement les mesures diagnostiques et thérapeutiques adaptées en cas d'infection congénitale.

L'importance du suivi sérologique durant les 9 mois de grossesse et le dépistage en post-partum, est démontrée par Marx-chemla et al en 1990 qui rapportent deux cas de toxoplasmose congénitale fortuitement diagnostiqués chez deux nouveau-nés âgés de 12 et 35 jours dont les mères ne possédaient pas d'anticorps anti-toxoplasme décelables à leur naissance. Ces observations initiales ont conduit à pratiquer à titre systématique, sur une période de 18 mois, un contrôle immunologique supplémentaire 30 à 40 jours après l'accouchement de toute femme restée séronégative. Ce contrôle a permis de diagnostiquer 4 infections maternelles périnatales avec contamination toxoplasmique démontrée chez 2 nouveau-nés [246].

Ben abdallah et al, en 2011 rapportent également une observation de toxoplasmose congénitale diagnostiquée chez un nouveau né asymptomatique, dont la mère connue séronégative avait été contaminée lors du 9^{ème} mois de grossesse. Cette observation incite à respecter la pratique, après l'accouchement, du dernier contrôle de sérologie toxoplasmique, chez les femmes non immunisées. Il semble légitime d'adopter ce protocole afin de dépister des toxoplasmoses congénitales secondaires à des infestations maternelles survenant en toute fin de grossesse [247].

Le suivi sérologique des gestantes séronégatives nous a permis de diagnostiquer un cas de séroconversion qui s'est produit au 6^{ème} mois de la grossesse. Ceci témoigne encore une fois de l'intérêt du suivi sérologique des gestantes séronégatives.

Devant ces résultats, le risque de contamination pour nos gestantes séronégatives, a été calculé. Ce risque est de 18 %° (1/532).

Lors de notre étude, sur l'ensemble des gestantes séropositives, 23 ont nécessité une datation de la contamination par *T. gondii* par rapport à l'âge de la grossesse afin d'évaluer le risque de toxoplasmose congénitale. En effet, ces 23 gestantes avaient soit une sérologie positive en IgG avec présence d'IgM ou des IgG à un taux élevé sans IgM faisant évoquer une toxoplasmose évolutive. Devant ces résultats, un IA a été fait pour l'ensemble de ces patientes ce qui a permis de les classer en 12 gestantes immunisées et 11 en faveur d'une toxoplasmose évolutive dont 8 périconceptionnelle.

Une sérologie faite avant la conception aurait permis de différer la grossesse et éviter un traitement long, pendant toute la grossesse, et le stress d'une contamination fœtale bien que le risque soit très faible en début de grossesse mais non nul. Cependant, cet indice d'avidité qui nous permet de distinguer entre une contamination récente et une contamination ancienne n'est pas toujours concluant. En effet, des auteurs ont signalé des gestantes qui mûrent rapidement la force de liaison Ag-Ac et sont ainsi considérées comme immunisées avec risque de contamination fœtale et inversement, d'autres ne mûrent que lentement cette force de liaison et sont par conséquent considérées comme présentant une toxoplasmose évolutive faisant l'objet d'un suivi et d'un traitement inutile.

Lors de notre étude l'une de nos gestantes a mûré rapidement son IA qui est passé de 0.20 à 2 mois de grossesse, lors de sa première sérologie, à 0.80 un mois après (3 mois de grossesse).

Il est important également de souligner qu'une infection maternelle acquise avant la grossesse peut être à l'origine de la survenue d'une toxoplasmose congénitale. Desmonts et al en 1990 décrivent cinq cas de toxoplasmose congénitale survenue à la suite d'une infection maternelle antérieure à la conception [248]. Ceci peut s'expliquer par la possibilité de recontamination par une nouvelle souche ou par la réactivation des kystes acquis antérieurement, la grossesse étant considérée comme un état d'immunodépression relatif [121]. En effet, des cas expérimentaux de réinfection par une nouvelle souche de toxoplasme ont été décrits chez des souris immunisées contre une autre souche [249, 250]. De même, Fortier et al,

en 1997 rapportent 04 cas de toxoplasmose congénitale sévères survenues chez des nouveau-nés de mères immunisées vis-à-vis du toxoplasme avant la grossesse [251].

Concernant le traitement, 8 gestantes sur 11 ont bénéficié d'un traitement correcte (Spiramycine 3 millions 3Cp x 3). Cependant, pour les 3 autres gestantes, et bien que pour 2 d'entre elles le suivi a été fait jusqu'à 6 mois et 7 mois de grossesse respectivement, le traitement n'a pas été instauré malgré notre insistance. Quant à la 3^{ème} gestante, nous l'avons perdue de vue dès la 1^{ère} sérologie malgré le diagnostic d'une toxoplasmose évolutive.

Le suivi sérologique a été régulier pour 7 gestantes sur 11, bien que sur chaque résultat sérologique le contrôle mensuel est mentionné. Ce contrôle nous permet de surveiller l'observance médicale de nos gestantes. En effet, le taux d'Ac anti *Toxoplasma* doit régresser mensuellement sous traitement, et toute fenêtre thérapeutique engendrera un rebond sérologique ce qui est objectivé par le cas d'une de nos gestante. Cette gestante n'ayant pas pris son traitement entre le 4^{ème} et le 5^{ème} mois de grossesse a présenté au 6^{ème} mois un taux d'Ac qui est passé de 178 UI/ml (à 4 mois de grossesse) à 897 UI/ml. Les fenêtres thérapeutiques sont contre indiquées afin d'éviter l'enkystement de *T. gondii* au niveau du placenta.

Concernant les 11 gestantes ayant présenté une toxoplasmose évolutive, 9 ont été suivies jusqu'à l'accouchement et 7 d'entre elles seulement avaient bénéficié d'un diagnostic néo-natal et d'un suivi post-natal. A l'accouchement, les 7 placentas et les 7 sangs du cordon ont été inoculés à la souris blanche et à dix jours de vie, une sérologie toxoplasmique par IFI (recherche d'IgM chez le nouveau né), MEIA/ ELISA et WB chez la mère et le nouveau né ont été réalisés. Les nouveaux nés à la naissance étaient cliniquement indemnes, par ailleurs tous les nouveaux nés issus de mère ayant contracté la toxoplasmose (contamination conceptionnelle ou peri conceptionnelle) ont présenté à J₁₀ une sérologie toxoplasmique positive avec des taux variables d'IgG entre 50 UI/ml et 380 UI/ml sans IgM. L'absence d'IgM a été confirmée en IFI chez l'ensemble des nouveaux nés. Tous les WB avaient un profil identique à la maman, témoin d'un transfert passif d'IgG et absence de néo synthèse d'IgM. Par conséquent, aucun cas de toxoplasmose congénitale lors de notre étude.

A côté de l'évaluation de la séoprévalence toxoplasmique chez nos gestantes, nous nous sommes intéressées aux facteurs de risque de leur contamination.

Le risque de contamination par *Toxoplasma gondii* est lié à un certain nombre de facteurs que nous avons tenté d'identifier et dont l'analyse statistique a montré que la consommation de

viande mal cuite et la présence de chat dans l'entourage constituent les facteurs de risque majeurs.

Le risque de contamination par la consommation de viande mal cuite existe donc malgré le fait que dans nos habitudes culinaires nous consommons de la viande bien mijotée. Cependant, beaucoup de femmes algériennes sont actives et déjeunent en dehors de leur foyer et par conséquent risquent de se contaminer par ingestion d'autres denrées alimentaires (sandwichs, charcuterie, pâté et cachir).

Il faut souligner également le fait qu'il existe un autre facteur de risque qui pourrait être à l'origine de la contamination à savoir la manipulation d'ustensiles utilisés dans la préparation de repas à partir d'aliments contaminés (viande crue).

Concernant la présence de chat retrouvée comme facteur de risque, il faut préciser que c'est en fait le chaton non immunisé contre cette coccidiose qui est à l'origine de la dissémination des oocystes et par conséquent de la contamination des végétaux comestibles (crudités, salades) et des fruits, principalement la fraise difficile à laver.

À l'opposé, cette même analyse pour la notion de jardinage n'a pas fait ressortir de différence statistiquement significative ($p = 0,19$). La non-signification du test dans nos résultats, n'élimine pas une association entre le jardinage et la survenue de toxoplasmose.

Il a été constaté par El Mansouri et al, en 2007, que seulement 54 % des femmes ayant des anticorps anti-toxoplasmiques ont un contact permanent avec la terre (jardinage, activités agricoles), alors que 44,6 % de cette même catégorie de femmes n'ont pas ce contact. Cette différence reste statistiquement significative ($p < 0,01$), ce qui pourrait faire du contact avec la terre un facteur de risque dans l'acquisition de la toxoplasmose.

Ancelle et al, en 1996, lors d'une étude cas-témoins réalisée au cours du premier trimestre de 1995 retiennent 3 facteurs de risque à savoir la viande de mouton ou de bœuf consommée mal cuite, l'hygiène incorrecte pour le lavage des mains et les instruments de cuisine et la consommation fréquente de crudités en dehors du domicile[88].

La toxoplasmose oculaire est l'une des causes la plus fréquente d'inflammation du segment postérieur d'origine infectieuse bactérienne, fongique et parasitaire. L'œil constitue le principal organe cible des manifestations symptomatiques de l'infection, dont l'origine peut être congénitale ou acquise [253].

Les moyens diagnostics mis à disposition du clinicien ont beaucoup progressé au cours des 20 dernières années permettant de confirmer le diagnostic de toxoplasmose dans l'immense majorité des cas suspectés. Quel que soit le mode de contamination, la confirmation biologique du diagnostic de toxoplasmose oculaire joue un rôle important dans la prise en charge du patient, notamment en cas de présentation atypique [254].

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose oculaire repose sur la mise en évidence du parasite et la détection d'une production intra oculaire d'AC anti *T.gondii* sur le prélèvement d'humeur aqueuse. Les techniques immunologiques mises en œuvre imposent de comparer le profil immunologique du sérum et de l'humeur aqueuse du patient afin de démontrer l'intégrité de la barrière hémato-rétinienne. En cas de lésions de cette dernière les Ac présents dans l'humeur aqueuse peuvent être d'origine sérique, dans ce cas seule la comparaison des profils immunologiques entre le sérum et l'humeur aqueuse peut permettre une interprétation.

Par ailleurs, une sérologie sanguine négative exclut le diagnostic de la toxoplasmose oculaire [255–257].

La situation de la toxoplasmose oculaire en Algérie est également méconnue vu le manque de donnée pour estimer sa fréquence et de faire ressortir son implication dans les uvéites. Dans le monde, elle constitue l'étiologie la plus fréquente des uvéites postérieures [258].

En Tunisie, la toxoplasmose oculaire représente la troisième cause d'uvéite après la maladie de Behçet et l'uvéite herpétique [259].

Au cours de notre étude nous avons traité 53 prélèvements dont 11 couples sérums/HA appartenant à 42 patients, 16 femmes et 26 hommes, adressés pour une sérologie toxoplasmique dans le cadre d'un bilan étiologique et dont l'âge se situe entre 3 et 61 ans. Nous remarquons que toutes les tranches d'âges peuvent être touchées, ce qui rejoint l'étude de cheikh -Rouhou et al, en 2001 portant sur 21 patients (11 femmes et 10 hommes) dont les âges varient de 14 à 55 ans[260] et les résultats de Ben Yahia et al, en 2007 lors d'une étude rétrospective de 60 patients (60 yeux) présentant une toxoplasmose oculaire active, 29 patients étaient de sexe masculin et 31 de sexe féminin avec un âge moyen de 25 ans et des extrêmes de 12 – 48 ans[259].

Lors de notre étude, parmi les 42 sérums traités, 12 étaient négatifs et ne nécessitaient pas par conséquent un prélèvement de l'humeur aqueuse alors que 30 étaient positifs avec des taux variables en IgG entre 4 UI/ml et 1739 UI/ml et dont 02 présentaient des IgM, nécessitant une ponction de la chambre antérieure pour confirmer ou infirmer l'étiologie toxoplasmique.

Chikh –Rouhou et al, en 2001 sur la base d'une sérologie (ELISA - IFI) réalisée sur 21 sérums ont conclu à une immunité ancienne sans aucune étude sur l'humeur aqueuse [260].

L'étude de Benaissa en 2011, portant sur le diagnostic de la toxoplasmose oculaire et sa place parmi les parasitoses et mycoses oculaire au CHU d'Annaba, sur 106 malades suspects de toxoplasmose oculaire, 75% ont été retenus sur la base d'une sérologie positive au niveau du sérum et / ou l'humeur aqueuse et seulement 17 malades sur 75 (22,7%) ont bénéficiés d'une étude complète du couple sérum / humeur aqueuse, ce qui a permis de confirmer l'étiologie toxoplasmique pour 9 d'entre eux[261].

Parmi les 30 patients dont la sérologie était positive dans notre étude, 11 seulement avaient bénéficié d'une ponction de la chambre antérieure alors qu'elle était indiquée dans 19 autres cas mais non pratiquée. Parmi les 11 HA reçues, 8 seulement avaient fait l'objet d'une sérologie toxoplasmique, les 3 autres étaient en quantité insuffisante. Les HA traitées ont montré des taux d'IgG variables compris entre 1,1 UI/ml et 45 UI/ml. En plus de cette sérologie classique, les 8 HA ont été traitées par un western blot parallèlement aux sérums respectivement.

Le WB IgG a montré pour 4 HA, soit un profil identique au sérum, en faveur d'un passage passif des anticorps sériques au niveau de la chambre antérieure soit l'absence de bande au niveau de l'humeur aqueuse éliminant ainsi une toxoplasmose oculaire. Pour les 4 HA restantes le WB IgG a montré un profil différent témoignant d'une synthèse locale d'anticorps soit par la présence d'une bande unique au niveau de l'humeur aqueuse ou par l'intensification de la couleur d'au moins 3 bandes au niveau de cette dernière déjà retrouvé au niveau du sérum ce qui confirmait une toxoplasmose oculaire par une néosynthèse locale d'IgG.

Ainsi, suite à notre démarche diagnostic et sur la base des résultats de la sérologie (sérum / humeur aqueuse) et du Western Blot, on note que sur les 4 cas de toxoplasmoses oculaires confirmées, 3 étaient d'origine congénitale. Il s'agit des patients n°6, n°10 et n°31. Ce qui plaide en faveur de l'origine congénitale dont l'âge (l'adolescent et le jeune adulte), les résultats des sérologies qui ont montré un taux élevé d'IgG en absence d'IgM témoin d'une réactivation et un IA élevé en faveur d'une contamination ancienne. Ces patients ignoraient l'origine congénitale de leur atteinte oculaire vue l'absence de la notion de suivi ophtalmologique durant leur enfance.

Le 4^{ème} cas de toxoplasmose oculaire est d'origine acquise. Il s'agit de la patiente n°8 âgée de 31 ans et dont les résultats sérologiques étaient positifs en IgG et en IgM, avec une synthèse

importante d'IgG au niveau de l'humeur aqueuse (5.6 UI/ml). La présence d'IgM était en faveur d'une primo-infection ou d'une infection avec une autre souche.

Le 5^{ème} cas de toxoplasmose oculaire (Patient n° 40), est un adulte jeune âgé de 24 ans dont la sérologie toxoplasmique en IgG était revenue fortement positive, 1739 UI/ml avec présence d'IgM, en faveur d'une toxoplasmose oculaire acquise probable. Cependant, non confirmée, la ponction de la chambre antérieure n'ayant pas été pratiquée.

Dans une série de 62 cas de toxoplasmoses oculaires, Brézin et al, en 2003 estime à 35% le nombre de cas d'origine acquise [262].

Delair et al, en 2008 lors d'une étude rétrospective de 425 cas de toxoplasmose oculaire ont montré que 100 cas, soit 23,5%, étaient d'origine acquises alors que 62, soit 14,6%, étaient d'origine congénitale et 263 cas (61,9%) étaient d'origine inconnue [263].

L'humeur aqueuse reste le prélèvement de choix pour confirmer l'étiologie toxoplasmique de l'atteinte oculaire et le WB la meilleure méthode. En effet, l'étude de Garweg et al, en 2004 ont confirmé sur 46 cas de toxoplasmose oculaire diagnostiqués sur la base des données cliniques, 98 % des cas par la détection d'IgG par Western Blot [264].

Nos résultats montrent que le diagnostic biologique est nécessaire dans la confirmation d'une toxoplasmose oculaire et que la combinaison de techniques complémentaires s'impose.

En effet, les lésions chorioretiniennes observées au fond d'œil ne sont pas typiques et peuvent être confondues avec des lésions dues à d'autres microorganismes [257, 265, 266].

Dans beaucoup de cas, les lésions rétiniennes peuvent être absentes et l'inflammation peut siéger uniquement dans la chambre antérieure (uvéite antérieure) dans ce cas ni la clinique, ni l'examen de fond d'œil ne permettent de poser un diagnostic formel et l'apport de la biologie devient alors indispensable [267, 268, 256].

Le diagnostic biologique, doit associer une recherche du parasite dans l'humeur aqueuse par PCR et une détermination d'anticorps locaux par des techniques qui comparent les profils immunologiques entre le sérum et l'humeur aqueuse [269]. L'utilisation simultanée des techniques ELISA, immunoblot et PCR permet d'atteindre une sensibilité du diagnostic de chorioretinite toxoplasmique de 83% [269, 270, 256].

Concernant les sujets séropositifs pour le VIH et suspects de toxoplasmose cérébrale, nous avons traité 43 prélèvements dont 02 couples sérums/LCR.

Parmi les 41 sérums traités, 16 étaient négatifs et ne nécessitaient pas par conséquent un prélèvement du LCR. Cependant, ces patients sont sujets à risque d'une primo-infection grave et nécessitent le respect des mesures hygiéno-diététiques, l'eau reste un élément dominant, et des contrôles sérologiques réguliers (Tous les 3 mois).

Le reste de l'échantillonnage, au nombre de 25, était positif avec des taux variables en IgG. Cependant sur les 25 patients, 02 seulement ont fait l'objet d'un prélèvement de LCR lesquels ont été traités en parallèle à leurs sérums respectivement en WB qui a montré un transfert passif des Anticorps ce qui exclu une toxoplasmose cérébrale. Parmi les patients séropositifs vis-à-vis du toxoplasme 04 présentaient des IgM.

A travers ces résultats, il en ressort que ces 04 patients avaient présentés une primo- infection toxoplasmique ce qui témoigne de l'absence des mesures hygiéno-diététiques chez ces patients. Nos résultats nous ont permis également de faire ressortir 3 cas de réactivation (N°21, N°22 et N°27) avec des taux variables d'IgG compris entre 300 et 960 UI/ml. Néanmoins une interprétation correcte de nos résultats s'avère impossible. En effet, pour une interprétation correcte, il est indispensable d'avoir une fiche de renseignement bien documentée sur le tableau clinique, le taux de CD₄, le statut immunitaire antérieur vis-à-vis de la toxoplasmose et la chimioprophylaxie éventuellement.

En effet, la notion d'une sérologie toxoplasmique positive et l'absence de prophylaxie primaire (le cotrimoxazole), sont deux éléments complémentaires utiles au diagnostic.

Aucun de nos patients ne présentaient une fiche de renseignement complète, et ce malgré notre insistance au près des cliniciens, et encore moins le taux de CD₄ dans les dossiers de tous nos malades ce qui rend également impossible la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature.

Beaucoup de travaux à travers le monde situent la séoprévalence de la toxoplasmose chez le sujet VIH, de par sa variabilité selon les aires géographiques [271-275]. De même que la prévalence de la forme méningo-encephalitique, ce qui est démontré par l'étude réalisée par Millogo et al en 1999, sur 1828 patients infectés par le VIH admis dans le service de médecine interne du centre hospitalier de Bobo-Dioulasso pour une période de 48 mois, 268 présentaient des manifestations neurologiques parmi lesquels 25,4 % avaient une sérologie toxoplasmique positive. Parmi eux, 12,5 % présentaient un tableau d'encéphalite et 47,5 %, un syndrome d'hypertension intracrânienne avec des signes neurologiques de localisation. Le traitement

d'épreuve anti-toxoplasmique a permis une nette amélioration de la symptomatologie dans 60 % des cas [276].

Dans une autre étude au Burkina Faso, la séroprévalence est estimée à 50% chez des patients tuberculeux séropositifs au VIH en milieu urbain [276] alors qu'elle est estimée à 65,3 % au Congo chez cette catégorie de patients [278].

La toxoplasmose cérébrale est une cause fréquente de déficits neurologiques focaux VIH /AIDS [279-281].

Des études épidémiologiques ont montré que la toxoplasmose cérébrale est l'une des affections opportunistes , la plus courante chez les patients sidéens, rapportée sur les 5 continents: l'Asie (Inde, Malaisie et Thaïlande), en Europe (France, Royaume-Uni et Allemagne), Amérique du Nord (USA), Amérique du Sud (Brésil et Mexique) et, récemment en Afrique du Sud [282,283]. Ainsi sa séroprévalence a été retrouvée variant entre 16 à 40% aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, 60% en Espagne, 50 à 80% au Brésil, de 75 à 90% en France [284], et inférieure à 20% dans les pays asiatiques, dont l'Inde [285] et la Thaïlande [286,287].

CONCLUSION

Conclusion

La toxoplasmose est une parasitose majeure de par sa fréquence et la diversité des atteintes cliniques et des populations touchées. Elle représente une zoonose cosmopolite, avec une séroprévalence variable d'un pays à l'autre (de 7 à 80 %) et parfois à l'intérieur d'un même pays.

La gravité de cette infection est liée au risque de transmission fœtale du parasite en cas de contamination en cours de grossesse, donnant naissance à des cas de toxoplasmose congénitale avec des séquelles graves qui peuvent aller de la forme grave neurologique irréversible, voir mortelle à la forme infra clinique susceptible de donner à distance des lésions oculaires pouvant conduire à la cécité. Chez l'immunodéprimé l'infection résulte soit d'une primo-infection, soit d'une réactivation des parasites contenus dans les kystes chez un sujet antérieurement infecté.

Cette gravité est aussi liée au risque différé de réactivation d'une infection antérieurement acquise, sous l'effet d'une immunodépression. La France a pris dès 1978 un certain nombre de dispositions réglementaires ayant pour objectif de dépister, par la sérologie, les femmes exposées au risque d'infection par *T. gondii* et d'effectuer un suivi sérologique des femmes séronégatives pendant toute la grossesse.

Ces femmes reçoivent par ailleurs une information sur les mesures hygiéno-diététiques à respecter pour réduire le risque de contamination.

La toxoplasmose oculaire est une étiologie fréquente de chorioretinite infectieuse et la première cause d'uvéite postérieure en cas de toxoplasmose congénitale ou acquise.

Chez les patients immunodéprimés, un dépistage sérologique de la toxoplasmose est recommandé et l'administration d'une chimioprophylaxie est préconisée chez les sujets séropositifs pour la toxoplasmose en cas de déficit immunitaire très prononcé.

Malgré ces mesures, les formes graves de toxoplasmose (infection congénitale, toxoplasmose cérébrale des immunodéprimés et toxoplasmose oculaire) restent fréquentes et justifient la bonne application des mesures de prévention de la contamination.

Plusieurs études épidémiologiques ont permis d'identifier les principaux facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose. Elles concordent sur l'existence d'un risque lié au manque d'hygiène des mains, la consommation de viande mal cuite et la consommation de crudités mal lavées. En revanche, bien que le risque lié à la manipulation de la litière soit bien identifié, la possession d'un chat n'a pas été considérée comme un facteur de risque dans plusieurs études.

Compte tenu de l'absence de séroprévalence estimée dans une wilaya donnée en Algérie, la situation épidémiologique de la toxoplasmose est méconnue.

Notre étude s'avère la première à déterminer cette prévalence plus particulièrement chez les femmes enceintes de la wilaya d'Annaba.

Au terme de notre étude, les données obtenues nous ont permis d'avoir une meilleure connaissance de la toxoplasmose dans la région d'Annaba. En effet, le nombre de cas diagnostiqués dont les majoritaires sont au sein de la population des femmes enceintes suivi des cas de toxoplasmose oculaire et chez les sujets immunodéprimés. De plus, l'utilisation de méthodes diagnostiques spécifiques (ELISA) et complémentaires (IFI, IA, le WB et l'inoculation à la souris) nous a permis d'une part d'estimer la séroprévalence de la toxoplasmose chez les différentes populations à risques, plus particulièrement chez la femme enceinte et qui est de 47,8 % (IC 95 % : 44,8–51,0), de définir les cas de toxoplasmoses évolutives et de séroconversion et de faire ressortir l'importance de la datation de la contamination par la pratique de l'indice d'avidité et du suivi sérologique chez les séronégatives dans la conduite à suivre dans la prise en charge sérologique, parasitologique et thérapeutique au cours de la grossesse et d'autre part de pouvoir dépister les enfants à risque qui doivent être pris en charge. De plus nos résultats nous ont permis également d'identifier les facteurs de risque lié à la contamination chez cette même population de femme enceinte.

A travers nos résultats nous avons également fait ressortir sur des cas de toxoplasmoses oculaires confirmées, des toxoplasmoses d'origine congénitale (L'adolescent et le jeune adulte), un cas de toxoplasmose acquise et des cas témoins d'une réactivation.

De plus à travers nos résultats et chez les patients immunodéprimés nous avons fait ressortir des cas de réactivation, des cas où le taux d'IgG était faible en faveur d'une immunité antérieure et qui seraient interprétés différemment selon une fiche de renseignement bien documentée.

Notre étude nous a permis de noter les difficultés sur le plan pratique (sensibilisations des cliniciens concernés, informations des populations à risques et leurs prise en charge).

La toxoplasmose reste une affection particulièrement grave lorsqu'elle survient au cours de la grossesse ou lors d'une immunodépression(VIH).

De ce fait pour une réelle connaissance de cette pathologie tant sur le plan épidémiologique à savoir séroprévalence chez divers population, femme enceinte et immunodéprimé

particulièrement, que sur le plan clinique , une prévention est essentielle pour les femmes enceintes non immunes et aux sujets immunodéprimés, elle repose sur des règles hygiéno-diététiques à fin d'éviter le risque de séroconversion.

Une surveillance sérologique des femmes enceintes (dépistage et suivi sérologique) permettrait de dépister le plus précocement possible les séroconversions et les toxoplasmoses évolutives afin de prendre en charge les enfants contaminés. Cette prévention s'applique également aux immunodéprimés VIH positif, elle repose sur une chimio- prophylaxie qui permet de neutraliser toute reprise évolutive. Un réel programme de prévention s'impose et pour cela il faudra la mise en place d'un consensus national axé sur le sérodiagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte et chez l'immunodéprimé ou chez cette dernière le sérodiagnostic de la toxoplasmose doit figurer dans le certificat prénuptial , avant la fin du premier trimestre de la grossesse et la conduite à tenir sera dictée par le biologiste au clinicien prescripteur, pour une meilleure prise en charge de la toxoplasmose au cours de la grossesse.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. Montoya JG, Remington, JS .Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47: 554-66.
2. Villard O, Jung-Etienne, J, Cimon B, et al. Le Réseau du Centre National de Référence de la Toxoplasmose Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage. *Feuillets Biol*. 2011; 52 :1-7
3. Naessens A. Screening for toxoplasmosis during pregnancy: the situation in Belgium. *Arch Pediatr* 2003; 10 :(Suppl. 1)-18.
4. Aspöck H, Pollak A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992 ; 84:32–7.
5. Tenter AM , Heckerroth AR, Weiss LM .*Toxoplasma gondii* from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000 ; 30 : 1217-58.
6. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M .*Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001; 154 : 357–65.
7. Allain JP , Palmer CR , Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by *Toxoplasma gondii* in pregnant women from a regional population in the U.K. *J Infect* 1998 ; 36 : 189-96.
8. Petersson K, Stray-Pedersen B, Malm G, Forsgren M., Evengard B. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79 : 824-9.

9. Nissapatorn V, NoorAzmi MA , Cho SM., et al .Toxoplasmosis: prevalence and risk factors. *J Obstet Gynaecol* 2003 ; 23 : 618-24.
10. Guebre-Xabier M, Nurilign A, Gebre-Hiwot A, et al. Seroepidemiologica lsurvey of Toxoplasma gondii infection in Ethiopia. *Ethiop. Med J* 1993; 31: 201-8.
11. El Nawawy A, Soliman AT, El Azzouni O, et al. Maternal and neonatal prevalence of toxoplasma and cytomegalovirus (CMV) antibodies and hepatitis-B antigens in an Egyptian rural area. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 154-7.
12. Faye O, Leye A, Dieng Y, Richard-Lenoble D, Diallo S. La toxoplasmose à Dakar. Sondage séroépidémiologique chez 353 femmes en âge de procréer. *Bull Soc Pathol Exot* 1998; 91 : 249-50.
13. Bouratbine A, Siala E, Chahed MK, Aoun K , Ben Ismail R. Sero-epidemiologic profile of toxoplasmosis in NorthernTunisia. *Parasite* 2001; 8 : 61-6.
14. Dubey, JP. Toxoplasmosis of Animals and Humans. Second edition. *CRC Press*; 2010 ; pp313.
15. Diaz-Suarez O, Estevez J, Garcia M, et al. Seroepidemiology of toxoplasmosis in a Yucpa Amerindian community of Sierra de Perija, Zulia State, Venezuela. *Rev Med Chil* 2003; 131 : 1003–10.
16. Fuente, M, Bovone N S , Cabral G E .Prophylaxis of prenatal toxoplasmosis. *Medicina B Aires* 1997 ; 57 :155–60.
17. Desmonts G, Couvreur J, Ben Rachid M.S .Le toxoplasme, la mère et l'enfant. *Arch Fr Pediatr* 1965; 22 : 1183.

18. Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos JC. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France. Evolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, (1995–2003). *Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 14-15,117-21.
19. Villena I. Épidémiologie de la l'infection congénitale à *Toxoplasma gondii* en France en. CNR Toxoplasmose – Rapport d'Activités 2008. Saint- Maurice: *Institut de veille sanitaire* 2009.
20. Haute Autorité de santé (HAS) .Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. *Bull Epidemiol Hebd* 2009.
21. Raymond J. Toxoplasme et toxoplasmose .*AAEIP.97* 1989 ; 6-18.
22. Dubey J P. Advances in the life cycle of *toxoplasma gondii* .*Int J Parasitol* 1998a ; 28 : 1019-24.
23. Dupouy –Camet J, Gavinet M F, Paugam A. Tourte Schaefer.CL.Mode de contamination, incidence et prévalence de la toxoplasmose .*Med Mal Infect* 1993; 23 : n°spécial ,139-147.
24. Fortier B, Dao A, Ajana F. Toxoplasme et toxoplasmose. *Encycl Med Chir Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Maladies Infectieuses* 2000; 8-509-A-10, *Pédiatrie* .4-330-A10, 13.
25. Fortier B, Dubremetz J F. Structure et biologie de *Toxoplasma gondii*. *Med Mal Infect* 1993 ; 23 : 148-153.
26. Dardé M L. Apport des typages de souches de toxoplasmes dans l'épidémiologie de la toxoplasmose. *Rev Fran Lab RFL* 1997; 144-148.

27. Ajzenberg D, Bañuls, A L, Tibayrene M, Dardé M L .Microsatellite analysis of *Toxoplasma gondii* shows considerable polymorphism structured into two main clonal groups. *Int J Parasitol* 2002; 32 : 27-38.
28. Sibley L D, Pfefferkorn E R, Boothroyd J C .Development of genetic systems for *Toxoplasma gondii* .*Parasitology Today* 1992 ; 9 : 392-395.
29. Howe D K, Sibley, LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J. Infect. Dis* 1995 ; 172 : 1561-1566.
30. Ajzenberg D, Bañuls A L, Su C, et al .Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Parasitol* 2004; 34, 1185-1196.
31. Lehmann T, Graham D H, Dahl E R, et al .Variation in the structure of *Toxoplasma gondii* and the roles of selfing, drift, and epistatic selection in maintaining linkage disequilibria. *Infect Genet Evol.* 2004 ; 4:107-114.
32. Sibley, L D, Boothroyd JC. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. *Nature.*;359:82-85. Speer CA, Clark S, Dubey JP. Ultrastructure of the oocysts, sporocysts, and sporozoites of *Toxoplasma gondii*. *J Parasitol* 1992; 84 :505-12.
33. Dardé M L, Pelloux H. Caractéristiques biologiques de *Toxoplasma gondii*, in Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail .*Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp.40-48.
34. Boothroyd, J C. Population biology of *Toxoplasma*: clonality, virulence, and speciation (or not).*Infect Agents Dis* 1993; 2 :100-2.
35. Khan A , Fux B , Su C , et al.Recent transcontinental sweep of *Toxoplasma gondii* driven by a single monomorphic chromosome.*Proc Natl Acad Sci U S A*2007 ; 11 : 14872-7.

36. Ferreira Ade M, Vitor R W, Gazzinelli RT, Melo M N . Genetic analysis of naturalrecombinant Brazilian *Toxoplasma gondii* strains by multilocus PCR-RFLP. *Infect Genet Evol* 2006; 6 : 22-31.
37. Dardé M L. Genetic analysis of the diversity in *Toxoplasma gondii*. *Ann. Ist. Super Sanita* 2004; 40 : 57-63.
38. Saeij J P,Boyle J P , Boothroyd J C. Differences among the three major strains of *Toxoplasma gondii* and their specific interactions with the infected host. *Trends Parasitol* 2005 ; 21 : 476-81.
39. Boothroyd J C, Grigg M E. Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: do different strains cause different disease. *Curr Opin Microbiol* 2002 ; 5: 438-42.
40. Saeij J P , Boyle J P , Coller S , et al. Polymorphic secreted kinases are key virulence factors in toxoplasmosis. *Science* 2006; 314: 1780-3.
41. Taylor S, Barragan A,Su C , et al. A secreted serine-threonine kinase determines virulence in the eukaryotic pathogen *Toxoplasma gondii*. *Science* 2006 ; 314 : 1776-80.
42. Saeij J P, Coller S, Boyle J P. *Toxoplasma* co-opts host gene expression by injection of a polymorphic kinase homologue. *Nature* 2007; 0 445 : 324-7.
43. Honoré S, Couvelard A, Garin YJ, et al. Genotyping of *Toxoplasma gondii* strains from immunocompromised patients.*Pathol Biol* 2000 ; 48 :541-7.
44. Fuentes I, Rubio J M, Ramírez C, Alvar J. Genotypic characterization of *Toxoplasma gondii* strains associated with human toxoplasmosis in Spain: direct analysis from clinical samples. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1566-70.

45. Ferreira D M, Miyaji E N, Oliveira M L ,et al. DNA vaccines expressing pneumococcal surface protein A (PspA) elicit protection levels comparable to recombinant protein. *J Med Microbiol* 2006; 5: 375-8.
46. Gallego C, Saavedra-Matiz C , Gómez-Marín J E. Direct genotyping of animal and human isolates of *Toxoplasma gondii* from Colombia (South America). *Acta Trop* 2006 ; 97(2) : 161-7.
47. Dubey J P, J L Jones. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol* 2008; 38 :1257-78.
48. Dumètre A, Ajzenberg D. , Rozette L , Mercier A , Dardé M L. *Toxoplasma gondii* infection in sheep from Haute-Vienne, France: seroprevalence and isolate genotyping by microsatellite analysis. *Vet Parasitol* 2006; 142 :376-9.
49. Dubey J P, Graham D H, Blackston C R , et al . Biological and genetic characterisation of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens (*Gallus domesticus*) from Sao Paulo, Brazil: unexpected findings. *Int J Parasitol* 2002; 32 : 99-105.
50. Dumètre A, Dardé M L. Immunomagnetic separation of *Toxoplasma gondii* oocysts by using a monoclonal antibody directed against the oocyst wall. *J. Microbiol. Methods* 2005 : 61 :209-217.
51. Carruthers, V B , Sibley L D . Sequential protein secretion from three distinct organelles of *Toxoplasma gondii* accompanies invasion of human fibroblasts. *Eur J Cell Biol* 1997 ; 73 : 114-23.
52. Black M W, Boothroyd J C. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64:607-23.

53. Dubey J P, Lindsay D S, Speer C A .Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites and sporozoites and biology and development of tissue cysts . *Clin Microbiol Rev*1998b ; 11 : 67-99.
54. McFadden G I, Roos D. Apicomplexan plastids as drug targets .*Trend Microbiol* 1999; 7: 328-333.
55. Tomavo S. The differential expresssion of multiple isoenzyme forms during stage conversion of *Toxoplasma gondii*: an adaptive developmental strategy. *Int J Parasitol.* 2001;31:1023-31.
56. Nicolas JA, Pestre-Alexandre M. Toxoplasmose : une zoonose transmissible à l’homme. *Med Mal Infect.* 1993;23:129-138.
57. Finlay B B, Cossart P. Exploitation of mammalian host cell functions by bacterial pathogens. *Science* 1997 ; 276, 718-725.
58. Antoine J C, Prina E Lang T, Courret N .The biogenesis and properties of the parasitophorous vacuoles that harbour *Leishmania* in murine macrophages. *Trends Microbiol* 1998; 6 : 392-401.
59. Sibley et Andrews, 2000Sibley, L D, Andrews N W. Cell invasion by un-palatable parasites. *Traffic* 2000 ; 1 : 100-106.
60. Dobrowolski J M, Sibley, L D. *Toxoplasma* invasion of mammalian cells is powered by the actin cytoskeleton of the parasite. *Cell* 1996 ; 84 : 933-939.
61. Hakansson S, Morisaki JH, Heuser JE, SibleyL D. Time-lapse video microscopy of gliding motility in *Toxoplasma gondii* reveals a novel, biphasic mechanism of cell locomotion. *Mol Biol Cell* 1999; 10 : 3539-3547.

62. Schwartzman JD, Saffer LD. How *Toxoplasma gondii* gets in and out of host cells. *Subcell Biochem* 1992; 18:333-64.
63. Morisaki J H, Heuser J E, Sibley L D. Invasion of *Toxoplasma gondii* occurs by active penetration of the host cell. *J. Cell. Sci* 1995; 108 :2457-2464.
64. Lebrun M A, Michelin H, El Hajj J, et al. The rhoptry neck protein RON4 re-localizes at the moving junction during *Toxoplasma gondii* invasion. *Cell Microbiol* 2005; 7:1823-33.
65. Leriche M A, Dubremetz J F. Exocytosis of *Toxoplasma gondii* dense granules into the parasitophorous vacuole after host cell invasion. *Parasitol Res* 1990; 76:559-62.
66. Dubremetz J F, Achbarou A, Bermudes D, Joiner K A. Kinetics and pattern of organelle exocytosis during *Toxoplasma gondii*/host-cell interaction. *Parasitol Res* 1993; 79:402-8.
67. Hakansson S, Charron A J, Sibley L D. *Toxoplasma* evacuoles: a two-step process of secretion and fusion forms the parasitophorous vacuole. *Embo J* 2001; 20:3132-44.
68. Alexander D L, Mital J, Ward G E, Bradley P, Boothroyd J C. Identification of the moving junction complex of *Toxoplasma gondii*: collaboration between distinct secretory organelles. *PLoS Pathog* 2005; 1: 17.
69. Martin AM, Liu T, Lynn BC, Sinai AP. The *Toxoplasma gondii* parasitophorous vacuole membrane: transactions across the border. *J Eukaryot Microbiol* 2007; 54 :25-8.
70. Dubremetz J F. Biologie du toxoplasme et toxoplasmose. *Ann Inst Past* 1999; 107-112.
71. Frenkel J K, Dubey J P. Effects of freezing on the variability of *Toxoplasma* oocysts. *J Parasitol* 1973; 53 :587-8.

72. Ambroise Thomas P, Pelloux H. le toxoplasme et sa pathologie .*Med Mal Infect* 1993; 23 :121-128: 61-3.
73. Moulinier C. Parasitologie et mycologie medicales : elements de morphologie et de biologie. Ed. Med. Inter. Lavoisier, 2003, pp.796.
74. Lynfield R, Guerina NG. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev* 1997;18 :75-83.
75. Effrey Jones M D, M P H, Adriana Lopez, M H S, Marianna Wilson, M S. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.*Am Fam Physician*. 2003 ; 67 :2131-2138.
76. Dubremetz JF. Rhoptries are major players in *Toxoplasma gondii* invasion and host cell interaction.*Cell Microbiol*2007;9 :841-8.
77. Desmonts G.Immunity and toxoplasmosis in pregnant women in France.*Arch Fr Pediatr* 1986;43:367.
78. Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353 :1829-1833.
79. Martin S .Congenital toxoplasmosis. *Neonatal Netw* 2001;20 :23-30.
80. De Medeiros B C, De Medeiros C R, Werner B, et al .Disseminated toxoplasmosis after bone marrow transplantation : report of 9 cases .*Transpl Infect Dis* 2001; 3 : 24-8.
81. Aliberti J.Host persistence: exploitation of anti-inflammatory pathways by *Toxoplasma gondii*. *Nat Rev Immunol* 2005;5 :162-170.
82. Bessieres M H, Cassaing S, Fillaux J, Berrebib A.Toxoplasmose et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008;402 : 39-50.

83. Skinner LJ, Timperley AC, Wightman D, Chatterton JM, Ho-Yen DO. Simultaneous diagnosis of toxoplasmosis in goats and goatowner's family. *Scand J Infect Dis* 1990;22 :359-61.
84. Walsh C P, Hammond S E, Zajac A M, Lindsay D S. Survival of *Toxoplasma gondii* tachyzoites in goat milk: potential source of human toxoplasmosis. *J. Eukaryot Microbiol* 1999; 46 :73S-74S.
85. Euzeby J. Toxoplasmose. In : Les parasites des viandes. Epidémiologie, physiopathologie, incidences zoonosiques. *Editions Lavoisier, Paris* 1998; 45-90.
86. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. eds .Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant. *Philadelphia : Elsevier Saunders* 2006 ; 6 : 948-1091.
87. Boubaker K, Hohlfeld P, Vaudaux B, et al. Abandon du dépistage de la toxoplasmose durant la grossesse Une brève explication Groupe suisse de travail sur la toxoplasmose congénitale. Recommandations : *Forum Med Suisse* 2009 ; 9 : 105-106.
88. Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, et al. La Toxoplasmose Chez La Femme Enceinte En France En 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1996; 51: 227-9.
89. Roberts T, Murrell K D, Marks S .Economie losses caused by foodborne parasitic diseases. *Parasitol Today* 1994 ; 10 :419-23.
90. Thulliez PH, Ancelle T. Séroprévalence de la toxoplasmose dans le monde (hors France) : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail .*Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp .112-116.
91. Denkers EY, Gazzinelli RT .Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 :569-88.

92. Kang H, Remington JS, Suzuki Y. Decreased resistance of B cell-deficient mice to infection with *Toxoplasma gondii* despite unimpaired expression of IFN-gamma, TNF-alpha, and inducible nitric oxide synthase. *J Immunol.* 2000 ; 164 : 2629-34.
93. Sayles PC, Gibson GW, Johnson LL. B cells are essential for vaccination-induced resistance to virulent *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun.* 2000;68 :1026-33.
94. Suzuki Y, Remington JS. Dual regulation of resistance against *Toxoplasma gondii* infection by Lyt-2+ and Lyt-1+, L3T4+ T cells in mice. *J Immunol.* 1988 ; 140:3943-6.
95. Gazzinelli RT , Hakim FT, Hieny S, Shearer GM, Sher A. Synergistic role of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in IFN-gamma production and protective immunity induced by an attenuated *Toxoplasma gondii* vaccine. *J Immunol.* 1991;146 :286-92.
96. Gazzinelli R, Xu Y, Hieny S, Cheever A, Sher A. Simultaneous depletion of CD4+ and CD8+ T lymphocytes is required to reactivate chronic infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol.* 1992;149 :175-80.
97. Sher A, Oswald I. P, Hieny S, Gazzinelli R T. *Toxoplasma gondii* induces a T-independent IFN-gamma response in natural killer cells that requires both adherent accessory cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol* 1993 ; 150 : 3982-3989.
98. Gazzinelli R T, Hieny S, Wynn TA, Wolf S, Sher A. Interleukin 12 is required for the T lymphocyte-independent induction of interferon gamma by an intracellular parasite and induces resistance in T-cell-deficient hosts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90 : 6115-9.
99. Gazzinelli RT, Wysocka M, Hayashi S, et al. Parasite-induced IL-12 stimulates early IFN-gamma synthesis and resistance during acute infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* 1994 ; 153 :2533-43.

100. Reis e Sousa C, Hieny S, Scharon-Kersten T, et al. In vivo microbial stimulation induces rapid CD40 ligand-independent production of interleukin 12 by dendritic cells and their redistribution to T cell areas. *J Exp Med* 1997;186 11: 1819-29.
101. Bliss S K, Zhang Y, Denkers E Y. Murine neutrophil stimulation by *Toxoplasma gondii* antigen drives high level production of IFN-gamma-independent IL-12. *Journal of Immunology* 1999 ; 163: 2081-2088.
102. Capron A, Dessaint JP. Vaccination against parasitic diseases: some alternative concepts for the definition of protective antigens. *Ann Inst Pasteur Immunol.* 1988;139:109-17.
103. Denkers E Y, Butcher BA, Del Rio L, Bennouna S. Neutrophils, dendritic cells and *Toxoplasma*. *Int J Parasitol* 2004 ; 34 : 411-421.
104. Aliberti J, Serhan C, Sher A. Parasite-induced lipoxin A4 is an endogenous regulator of IL-12 production and immunopathology in *Toxoplasma gondii* infection. *J Exp Med* 2002;196 :1253.
105. Denkers, E. Y. From cells to signalling cascades : manipulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii*. *FEMS Immunol. Med. Microb* 2003; 39 : 193-203.
106. Yarovinsky F, Zhang D, Andersen JF, et al. TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein. *Science* 2005; 308 : 1626-9.
107. Yarovinsky F, Kanzler H, Hieny S, Coffman RL, Sher A., Toll-like receptor recognition regulates immunodominance in an antimicrobial CD4+ T cell response. *Immunity* 2006; 25 : 655-6.
108. Debierre-Grockiego F, Campos MA, Azzouz N, et al. Activation of TLR2 and TLR4 by glycosylphosphatidylinositols derived from *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* 2007a ; 179:1129-1137.

109. Aderem A , Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol* 1999;17:593-623.
110. Denkers E Y, Butcher B. A. Sabotage and exploitation in macrophages parasitized by intracellular protozoans. *Trends Parasitol.* 2005 ; 21 : 35-41.
111. Lambert H , Hitziger N , Dellacasa I, Svensson M , Barragan A . Induction of dendritic cell migration upon *Toxoplasma gondii* infection potentiates parasite dissemination. *Cell. Microb* 2006; 8 : 1611-1623.
112. Rizvi F, Autheman J, Frachette M, Caillet C. Mécanismes de l'immunité dans la toxoplasmose humaine. *Med Mal Infect.* 1993; 23: 154-161.
113. Martens S, Parvanova I, Zerrahn J , et al . Disruption Of *Toxoplasma Gondii* Parasitophorous Vacuoles By The Mouse P47-Resistance Gtpases. *Plos Pathog.*, 2005 ; 1 : E24.
114. Ling, Y M, Shaw M H, Ayala C. Vacuolar ans plasma membrane stripping and autophagic elimination of *Toxoplasma gondii* in primed effector macrophages. *J.Exp. Med* 2006; 203 : 2063-2071.
115. Yamamoto JH, Vallochi AL, Silveira C. Discrimination between patients with acquired and congenital toxoplasmosis on the basis of immune response to parasite antigens. *J Infect Dis* 2000;181:2018-22.
116. Abou-Bacar, A. *Identification de mécanismes immunologiques impliqués dans la transmission materno-foetale de Toxoplasma gondii dans un modèle murin* : Thèse de l'Université Louis Pasteur ; 2004.

- 117.Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:410-5.
- 118.Flori P, Hafid J, Bourlet T, et al. Experimental model of congenital toxoplasmosis in guinea-pigs: use of quantitative and qualitative PCR for the study of maternofetal transmission. *J Med Microbiol* 2002;51:871-8.
- 119.Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé ML, et al. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis* 2009;199 :280-5.
- 120.Valdès V, Legagneur H, Watrin V, Paris L, Hascoët JM. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *Arch Pediatr* 2011;18 :761-3.
- 121.Gavinet MF, Robert F, Firtion G, et al .Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol* 1997;35 :1276-7.
- 122.Morlat P, Chene G, Leport C, et al. Primary prevention of cerebral toxoplasmosis in patients with HIV infection: results of a double-blind randomized trial, pyrimethamine versus placebo. *Rev Med Interne*.1993;14 :1002.
- 123.Marty P, Bongain A, Loiseau S, et al. Lethal congenital toxoplasmosis resulting from reactivation of toxoplasmosis in a pregnant HIV-positive patient. *Presse Med* 2002 ; 31:1558.
- 124.Leport C, Remington JS. Toxoplasmosis in AIDS. *Presse Med* 1992 ; 21 :1165-71.
- 125.Falangola MF, Reichler BS, Petito CK. Histopathology of cerebral toxoplasmosis in human immunodeficiency virus infection: a comparison between patients with early-onset and late-onset acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1994 ; 25 : 1091-7.

126. Derouin F, Eliaszewicz M, Peyron F, Bessières M H .Quelles sont les manifestations cliniques de la toxoplasmose chez l'homme : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp.50-59.
127. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis* 1987;9:754-774.
128. Couvreur J, Thulliez P. Toxoplasmose acquise à localisation oculaire ou neurologique. *Presse Med* 1996;25:438-42.
129. Chandenier J, Jarry G, Nassif D, et al .Congestive heart failure and myocarditis after seroconversion for toxoplasmosis in two immunocompetent patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:375-9.
130. Raffi F, Aboulker JP, Michelet C, A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. *The BIOTOXO Study Group. AIDS* 1997;11:177- 84.
131. Mele A, Paterson P J, Prentice H G, Leoni P, Kibbler C C. Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplantation* 2002 29: 691-698.
132. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH . Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 995-1000.
133. Pomeroy C, Filice GA. Pulmonary toxoplasmosis: a review. *Clin Infect Dis*.1992;14 :863-70.

134. Rabaud C, May T, Lucet JC, et al . Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a French National Survey. *Clin Infect Dis.* 1996 ; 23 : 1249-54.
135. Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M , et al. Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol* 1992 ; 114 : 130-5.
136. Holland, G. N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 136 : 973-88.
137. Holland, G. N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137: 1-17.
138. Kuo I, Rao N A. Ocular disease in AIDS. *Springer Semin Immunopathol* 1999; 21: 161-77.
139. Ganji M, Tan A, Maitar MI, et al .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.
140. Montoya JG , Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004 ; 363 :1965-76.
141. Nozais JP. *traité de parasitologie médicale*. edition paradel : 1996 ; 818p.
142. Rorman E, Zamir CS, Rilgis I, Ben-David H. Congenital toxoplasmosis--prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reprod Toxicol* 2006; 21 :458-72.
143. Hermanns B, Brunn A, Schwarz E, et al. Fulminant Toxoplasmosis in a heart transplant recipient . *Pathology –Research and Practice* 2001; 197 : 211-215.
144. Demedeiros BC, Demedeiros CR, Werner B, et al .Disseminated toxoplasmosis after bone marrow transplantation: report of 9 cases. *Transpl Infect Dis* 2001; 3 :24-8.

145. Rousseau F, Leport C, Vilde JL. Prévention de la toxoplasmose chez les immunodéprimés. *Méd. Mal Infect* 1993; 23 : 201-210.
146. Villena I, Dardé ML, Derouin F, Bessières MH. Quelles sont les méthodes de diagnostic de la toxoplasmose humaine : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp.60-68.
147. Dupouy-Camet J, Bougnoux ME, Lavareda de Souza S, et al. Comparative value of polymerase chain reaction and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Ann Biol Clin* 1992;50: 315-9.
148. Dupouy-Camet J, de Souza SL, Maslo C, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in venous blood from AIDS patients by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31:1866-9.
149. Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, Racinet C, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in 94 placentae from infected women by polymerase chain reaction, in vivo, and in vitro cultures. *Placenta*. 1998;19 : 545-9.
150. Derouin F, Mazon MC, Garin YJ. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol*. 1987;25 :1597-600.
151. Hitt JA, Filice GA. Detection of parasitemia by gene amplification, cell culture and mouse inoculation. *J Clin Microbiol*. 1992;30: 3181-84.
152. Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC. Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1989;27 :1787-92.

153. Homan WL, Vercammen M, De Braekeleer J, Verschueren H. Identification of a 200- to 300-fold repetitive 529 bp DNA fragment in *Toxoplasma gondii*, and its use for diagnostic and quantitative PCR. *Int J Parasitol* 2000;30:69-75.
154. Lin MH., Chen TC, Kuo TT, Tseng CC, Tseng CP. Real-time PCR for quantitative detection of *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 2000;38:4121-4125.
155. Costa JM, Ernault P, Gautier E, Bretagne S. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *Prenat Diagnosis* 2001;21:85-88.
156. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994;331:695-699.
157. Romand, S., Wallon, M., Franck, J., Thulliez, P., Peyron, F., et Dumon, H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis, *Obstet Gynecol* 2001;97:296-300.
158. Bretagne S, Costa JM, Vidaud M, Tran J, Nhieu V, Fleury-Feith J. Detection of *Toxoplasma gondii* by competitive DNA amplification of bronchoalveolar lavage samples. *J Infect Dis* 1993;168:1585-1588.
159. Foudrinier F, Aubert D, Puygauthier-Toubas D, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in immunodeficient subjects by gene amplification : influence of therapeutics. *Scand J Infect Dis* 1996;28:383-386.
160. Costa JM, Pautas C, Ernault P, et al. Real-time PCR for diagnosis and follow-up of *Toxoplasma* reactivation after allogeneic Stem-cell transplantation using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *J Clin Microbiol* 2000;38:2929-2932.

161. Menotti J, Vilela G, Romand S, et al. Comparison of PCR-enzyme-linked immunosorbent assay and real-time PCR assay for diagnosis of an unusual case of cerebral toxoplasmosis in a stem cell transplant recipient. *J Clin Microbiol* 2003;41:5313-6.
162. Janitschke K, Held T, Kruiger D, et al. Diagnostic value of tests for *Toxoplasma gondii*-specific antibodies in patients undergoing bone marrow transplantation. *Clin Lab* 2003;49:239-42.
163. Bessières M H, Seguela J P, Roque C. *État actuel de techniques de diagnostic de la toxoplasmose acquise*. *L'eurobiologiste* 1989 ; p 6.
164. Sabin AB, Feldman HA. Microchemical indicators immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (toxoplasme). *Science*. 1948, pp .660-663.
165. Desmont G: Sur la technique de l'épreuve de l'équipe de lyse des toxoplasmes. *Arch .Bio. Med*, 1955, pp. 193-198.
166. Fulton JD, Turk JL .Direct agglutination test for *Toxoplasma gondii*. *Lancet* 1959, pp .1068.
167. Desmonts G, Remington J S. Direct agglutination test for diagnosis of *Toxoplasma* infection: method for increasing sensitivity and specificity. *J Clin Microbiol*. Jun 1980; 11 : 562-568.
168. Pouletty P, Kadouche J, Garcia-Gonzalez M. An anti-human mu chain monoclonal antibody: use for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii* by reverse immunosorbent assay. *J Immunol Methods* 1985;76 : 289-98.
169. Jacobs L, Lunde MN. A hemagglutination test for toxoplasmosis. *J Parasitol* 1957;43 : 308-14.

170. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay, Elisa. 3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol.* 1972 ; 109 :129-35.
171. Schaefer L E, Dyke J W, Meglio F D, et al. Evaluation of Microparticle Enzyme Immunoassays for Immunoglobulins G and M to Rubella Virus and *Toxoplasma gondii* on the Abbott IMx Automated Analyzer. *Journal Of Clinical Microbiology*, 1989, 11 :2410-2413.
172. Thulliez P, Remington J, Santoro F, et al. Une nouvelle réaction d'agglutination pour le diagnostic du stade évolutif de la toxoplasmose acquise. *Path. Biol* 1986, Sa: 173-177.
173. Lecolier B, Pucheu B. Value of the study of IgG avidity for the diagnosis of toxoplasmosis. *Pathol Biol.* 1993 ; 41 :155-8.
174. Pinon JM, Thoannes H, Gruson N. An enzyme-linked immuno-filtration assay used to compare infant and maternal antibody profiles in toxoplasmosis. *J Immunol Methods.* 1985 ,28; 77 :15-23.
175. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76 :4350-4.
176. Franck J, Mary C, Laugier M, Dumon H., Quilici M. Apport du Western blot au diagnostic de la toxoplasmose congénitale. *Bull Soc Fse Parasitol* 1992;10:3-11.
177. Robert-Gangneux F, Commerce V, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet, J. Performance of a Western blot assay to compare mother and newborn anti-*Toxoplasma* antibodies for the early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999a;18:648-654.

178. Pralong F. Toxoplasmose et grossesse : le point sur le suivi sérologique. *Gynécol Obstét Fertil* 2002; 30: 236-242.
179. Decoster A, Gontier P, Dehecq E, Demory JL, Duhamel M. Detection of anti-*Toxoplasma* immunoglobulin A antibodies by Platelia-Toxo IgA directed against P30 and by IMx Toxo IgA for diagnosis of acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1995;33:2206-8.
180. Cazanave JBroussin BCambeilh C. Discamps G. Détection rapide de toxoplasmes par PCR: un apport au diagnostic anténatal. *Presse Méd* 1992, 5: 221.
181. Ashburn D, Joss A W, Pennington T H, Ho-Ye , D O. Do IgA, IgE, and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of toxoplasma infection in pregnancy? . *J Clin Pathol* 1998; 51 : 312–315.
182. Cozon GJ, Ferrandiz J, Nebhi H, Wallon M, Peyron F. Estimation of the avidity of immunoglobulin G for routine diagnosis of chronic *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:32-36.
183. Gratzl R, Hayde M, Kohlhauser C. Follow-up of infants with congenital toxoplasmosis detected by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998,17:853-858.
184. Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet J. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases. *J Clin Microbiol* 1999b;37:2893-2898.
185. Gay-Andrieu F, Marty P, et al .Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn*. 2003;23:558-560.

186. Villena I, Bory JP, Chemla C, Hornoy P, Pinon JM. Congenital toxoplasmosis: necessity of clinical and ultrasound follow-up despite negative amniocentesis. *Prenat Diagn.* 2003;23:1098- 1099.
187. Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, Muet F, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: comparative value of fetal blood and amniotic fluid using serological techniques and cultures. *Prenat Diagn* 1997; 17:831-5.
188. Pinon J M, Dumon H, Chemla C et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M and A antibodies. *J Clin Microbiol.* 2001;39:2267-7.
189. Villard O, Filisetti D, Roch-Deries F, et al. All Rights Reserved. Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Immunoblotting, and PCR for Diagnosis of Toxoplasmic Chorioretinitis. *Journal Of Clinical Microbiology* 2003; 8 :3537–3541.
190. Simon A, Labalette P, Ordinaire I et al .Use of fluorescence resonance energy transfer hybridization probes to evaluate quantitative real-time PCR for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004;42:3681-3685.
191. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. AIDS* 1996;10:1521-7.
192. Bélanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, et al. Incidence and risks factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1998-1995. *Clin Infect Dis.* 1999;28:575-581.

193. Leport C, Franck J, Chêne G, et al. Immunoblot profile as predictor of toxoplasmic encephalitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:579-84.
194. Raffi F, Franck J, Pelloux H, Derouin F, et al. Specific anti-toxoplasmic IgG antibody immunoblot profiles in patients with AIDS-associated *Toxoplasma* encephalitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:51-56.
195. Schoondermark-Van de Ven E, Melchers W, Camps W, et al. Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection in rhesus monkeys *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38 : 1930-6.
196. Derouin F, Santillana-Hayat M. Anti-toxoplasma activities of antiretroviral drugs and interactions with pyrimethamine and sulfadiazine in vitro *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44 :2575-7.
197. Derouin F, Mazon MC, Garin Y. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol.* 1988;25:1597-1600.
198. Chamberland S, Kirst HA, Current WL. Comparative activity of macrolides against *Toxoplasma gondii* demonstrating utility of an in vitro microassay *Antimicrob Agents Chemother* 1991 ; 35 : 903-9.
199. Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. *Drugs* ; 1990 ; 40:176-202.
200. Forestier F, Daffos F, Galactéros F, et al. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res.* 1986;20 :342-6.

- 201.Chang H R, Pechtre JC. In Vitro Effects of Four Macrolides (Roxithromycin, Spiramycin, Azithromycin [CP-62,993], and A-56268) on *Toxoplasma gondii* .*Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 1988, 4 : 524-529.
- 202.Desmonts G, Daffos F, Forestier F, et al. Prénatal diagnosis of congénital toxoplasmosis. *Lancet* 1985 ; 1 :500-4.
- 203.Beckers CJ, Roos DS, Donald RG,Inhibition of cytoplasmic and organellar protein synthesis in *Toxoplasma gondii*. Implications for the target of macrolide antibiotics. *J Clin Invest.*1995;95 : 367-76.
- 204.Derouin F, Piketty C, Chastang C, Anti-*Toxoplasma* effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother*1991;35:252-5.
- 205.Couvreur J, Thulliez P, Daffos F, et al. In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamine-sulfadiazine. *Fetal Diagn Ther*1993;8 : 45-50.
- 206.Marx-Chemla C, Villena I, Trenque T, Pinon JM ; Groupe Toxoplasmose de Reims.Prenatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Presse Med.*2005 ; 22 :1719.
- 207.Nguyen BT, Stadtsbaeder S.Therapeutic future of trimethoprim-sulfamethoxazole in toxoplasmosis. *Presse Med*1983;12 :331-3.
- 208.Nguyen BT, Stadtsbaeder S.Comparative effects of cotrimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole), pyrimethamine-sulphadiazine and spiramycin during avirulent infection with *Toxoplasma gondii* (Beverley strain) in mice. *Br J Pharmacol*1983 ; 79 :923-8.
- 209.Romand S, Pudney M, Derouin1 F. In Vitro and In Vivo Activities of the Hydroxynaphthoquinone Atovaquone Alone or Combined with Pyrimethamine, Sulfadiazine, Clarithromycin, or Minocycline against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 1993 ; 11 : 2371-2378.

210. Gozalbes R, Brun-Pascaud M, Garcia-Domenech R, et al. Anti-toxoplasma activities of 24 quinolones and fluoroquinolones in vitro: prediction of activity by molecular topology and virtual computational techniques. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 :2771-6.
211. Soldati, 1999 Soldati D. The apicoplast as a potential therapeutic target in and other apicomplexan parasites. *Parasitol Today* 1999 ; 15 : 5-7.
212. Nizard J. Toxoplasmose et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37 :F4–F9.
213. Bessières MH, Berrebi A, Rolland M et al. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 Jan ; 94 : 37-45.
214. Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. Management of congenital toxoplasmosis in France: current data. *Presse Med* 2010;39 :530-8.
215. Gras L, Wallon M, Pollak A, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005 ; 94 :1721-31.
216. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al. Toxoplasmosis Study Group. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192 : 564–71.
217. Petersen E, Schmidt DR. Sulfadiazine and pyrimethamine in the postnatal treatment of congenital toxoplasmosis: what are the options. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2003;1:175-82.

218. Couvreur J, Leport C. *Toxoplasma gondii* in : Antimicrobial Therapy and vaccines, Yu V.L., Merignac T.C., Barriere S.L. (ed) Williams Wilkins. 1998;600-612.
219. Derouin M, Bessières MH. Quels sont les principaux schémas thérapeutiques de la toxoplasmose humaine : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp .70-74.
220. Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, Ranieri S, Orani A, Angarano G, Chiodo F, Fiori G. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998a; 42:1346-1349.
221. Torre D, Speranza F, Martegani R, Zeroli C, Banfi M, Airoidi M. A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim-sulphamethoxazole. *J Infect.* 1998b ; 37:15-18.
222. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, van Ruyven RL, Klok AM, Hoyng CB, Rothova A. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002;134:34-40.
223. Torres RA, Weinberg W, Stansell J, et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1997;24: 422- 429.
224. Katlama C, Mouthon B, Gourdon D, Lapierre D, Rousseau F. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. *AIDS* 1996;10:1107-12.
225. Delfraissy JF (coordinateur). Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2004 Ed. Médecine Flammarion, Paris. 164. pp.

226. Foot AB, Garin YJ, Ribaud P, et al. Prophylaxis of toxoplasmosis infection with pyrimethamine/sulfadoxine (Fansidar) in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:241-5.
227. Baden LR, Katz JT, Franck L, et al. Successful toxoplasmosis prophylaxis after orthotopic cardiac transplantation with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Transplantation* 2003;75:339-43.
228. Fournier S, Rabian C, Alberti C, et al. Immune recovery under highly active antiretroviral therapy is associated with restoration of lymphocyte proliferation and interferon-gamma production in the presence of *Toxoplasma gondii* antigens. *J Infect Dis* 2001;183: 1586-9.
229. Kravetz JD, Federman DG. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13:161-5.
230. Hohlfeld P. Toxoplasmosis. *Arch Pediatr* 1999; 2: 238s-240s.
231. Derouin M, Eliaszewicz M. Quelles sont les mesures de prévention de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés: état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp.266-269.
232. Dormont J (coordinateur). Prophylaxie des infections opportunistes chez la femme enceinte infectée par le VIH. In *Prise en charge des personnes infectées par le VIH*. Rapport 1996, pp.176-180.
233. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK; USPHS; Infectious Disease Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-52.

234. Rudin C, Boubaker K, Raeber P A, et al. Toxoplasmosis during pregnancy and infancy. Swiss .A new approach for Switzerland Working Group on congenital Toxoplasmosis. *SWISS Med Wkly* 2008 ; 138 (Suppl 1 6 8) : 1-8.
235. Fakhfakh N, Kallel K, Ennigro S, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* and immune status of pregnant women: Cause and effect. *La tunisie Medicale* 2013 ; 03 : 188-190 .
236. Fendri A H. Seroprévalance de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la Wilaya de Constantine .Thèse de doctorat en science médicale 1999.
237. Chouchane M .la toxoplasmose chez la femme enceinte .Etude sero-epidemiologique au niveau du secteur sanitaire de setif. Thèse de doctorat en science médicale 2013.
238. Bouchene –Bouabid Z : la toxoplasmose à la maternité de Hussein Dey Alger etude seroepidemiologique. Thèse de doctorat en science médicale 1981.
239. El Mansouri BM, Rhajaoui M, Sebti F, et al. Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte dans la ville de Rabat au Maroc. *Bull Soc Pathol Exot* 2007; 4 :289–90.
240. Sellami H, Amri H, Cheikhrouhou F, et al. État actuel de la toxoplasmose dans la région de Sfax. Tunisie *Bull Soc Pathol Exot* 2010;103:37–40.
241. Ben Abdallah R, Siala E, Bouafsoun A, et al .Dépistage de la toxoplasmose materno-foetale : étude des cas suivis à l’Institut Pasteur de Tunis (2007–2010). *Bulletin de la Société de pathologie exotique* 2013;2 : 108-112 .
242. Bamba S, Some DA, Chemla C, et al. Serological analysis of toxoplasmosis during pregnancy: risk assessment and perspectives of prenatal screening at the University Hospital of Bobo Dioulasso in Burkina Faso. *Pan Afr Med J* 2012; 12:43.

243. Pangui L J, Gbati O B, Kamga Waladjo A R, Bakou S N. Point sur la toxoplasmose en Afrique de l'ouest et du centre. *Revue Africaine de Santé et de Productions Animales* 2013 ; 11 : 29-40.
244. Evengård B, Petersson K, Engman ML, et al. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* 2001;127:121-7.
245. Antoniou M, Tzouvali H, Sifakis S, et al. Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 ; 117 :138-43.
246. Marx-Chemla C, Puygauthier-Toubas D, Foudrinier F, et al. Should immunologic monitoring of toxoplasmosis seronegative pregnant women stop at delivery. *Presse Med* 1990 ; 19 : 367-8.
247. Ben Abdallah R, Siala E, Maatoug R, Souissi O, Aoun K, Bouratbine A. Congenital toxoplasmosis following infection occurring late in pregnancy. *Arch Pediatr* 2011; 7:758-60. 31.
248. Desmots G, Couvreur J, Thulliez P. Congenital toxoplasmosis. 5 cases of mother-to-child transmission of pre-pregnancy infection. *Presse Med* 1990 ; 19:1445-9.
249. Dao A, Fortier B, Soete M, Plenat F, Dubremetz JF. Successful reinfection of chronically infected mice by a different *Toxoplasma gondii* genotype. *Int J Parasitol* 2001;31:63-5.
250. Araujo F, Slifer T, Kim S. Chronic infection with *Toxoplasma gondii* does not prevent acute disease or colonization of the brain with tissue cysts following reinfection with different strains of the parasite. *J Parasitol* 1997;83:521-2.
251. Fortier B, Aïssi E, Ajana F, et al. Spontaneous abortion and reinfection by *Toxoplasma gondii*. *Lancet* 1991;338:444 .

252. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1276–7.
253. Delair E, Brézin A P. Toxoplasmose oculaire, *Rapport SFO* 2010, 201–219.
254. Sauer A, Villard O, Bourcier T, Speeg-Schatz C, Candolfi E. Toxoplasmose oculaire : de la physiopathologie au diagnostic microbiologique. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2013, 76–81.
255. Rothova A, De Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2008 115: 306-311.
256. Garweg JG, Tappeiner C. Differential diagnosis in infectious posterior uveitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011; 228 :268-72.
257. Bodaghi B, Touitou V, Fardeau C, Paris L, LeHoang P. Toxoplasmosis: new challenges for an old disease. *Eye Lond* 2012 ; 26 :241-4.
258. Kodjikian, L. Toxoplasmose et grossesse. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2010 ; 362–367.
259. Ben Yahia , S. Khochtali S. Bettaieb, A et al. La toxoplasmose oculaire : caractéristiques épidémiologiques et cliniques dans un service hospitalo-universitaire en Tunisie. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2007; 2S290.
260. Cheikh-Rouhou F1, Makni F, Ayadi A, Ghorbel R, Ben Zina Z. Ocular parasitoses and mycoses: cases diagnosed in the Central University Hospital of Sfax between 1996 and 1999. *Bull Soc Pathol Exot* 2001 ; 94 11-3.
261. Benaïssa S. Diagnostic de la toxoplasmose oculaire et sa place parmi les parasitoses et mycoses oculaires au CHU d' Annaba .Thèse de doctorat en science médicale 2011.

- 262.Brézin AP, Delair-Briffod E. Toxoplasmose oculaire. *Encycl Méd Chir, Ophtalmologie*. 2003a, 21-230-B-15,14 pp.
- 263.Delair E, Monnet D, Grabar S, et al. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2008;146 :851-5.
- 264.Garweg JG , Garweg SD, Flueckiger F, Jacquier P, Boehnke M. Aqueous humor and serum immunoblotting for immunoglobulin types G, A, M, and E in cases of human ocular toxoplasmosis.*J Clin Microbiol* 2004 ; 42 :4593-8.
- 265.Holland GN, Lewis KG, O'Connor GR.Ocular toxoplasmosis: a 50th anniversary tribute to the contributions of Helenor Campbell Wilder Foerster.*Arch Ophthalmol* 2002;120 :1081-4.
- 266.Holland GN, Lewis KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002;134 :102-14.
- 267.Commodaro AG, Belfort RN, Rizzo LV, et al. Ocular toxoplasmosis: an update and review of the literature. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104:345-50.
- 268.Delair E, Latkany P, Noble AG, et al. Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis.*Ocul Immunol Inflamm*.2011 ; 19 :91-102.
- 269.Errera MH, Goldschmidt P, Batellier L, et al .Real-time polymerase chain reaction and intraocular antibody production for the diagnosis of viral versus toxoplasmic infectious posterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 ; 249 :1837-46.
- 270.Villard O, Filisetti D, Roch-Deries F et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis. *J Clin Microbiol*.2003; 41 :3537-41.
- 271.Dunlop O, Rootwelt V, Sannes M, et al. Risk of toxoplasmic encephalitis in AIDS patients: indications for prophylaxis.*Scand J Infect Dis* 1996;28 :71-3.

272. Israelski DM, Chmiel JS, Poggensee L, Phair JP, Remington JS. Prevalence of *Toxoplasma* infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993 ; 6 : 414-418.
273. Oksenhendler E, Charreau I, Tournerie C, et al. *Toxoplasma gondii* infection in advanced HIV infection. *AIDS* 1994 ; 8 : 483-487.
274. Zumla A, Savva D, Wheeler Rb, et al. *Toxoplasma* serology in Zambian and Ugandan patients infected with the human immunodeficiency virus. *R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85: 227-229.
275. Khan A Su C, German M, Storch GA, Clifford DB, Sibley LD. Genotyping of *Toxoplasma gondii* strains from immunocompromised patients reveals high prevalence of type I strains. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 5881-7 .
276. Millogo A, Ki-Zerbo GA, Traoré W, et al. *Toxoplasma* serology in HIV infected patients and suspected cerebral toxoplasmosis at the Central Hospital of Bobo-Dioulasso Burkina Faso. *Bull Soc Pathol Exot* 2000 ; 93 : 17-9.
277. Ledru E, Diagbouga S, Ledru S, et al.- A study of *Toxoplasma* and *Cytomegalovirus* serology in tuberculosis and in HIV-infected patients in Burkina Faso. *Acta Trop*, 1995, 59, 149-154.
278. Makuwa M, Loemba H, Ngouonimba J, et al. Sérologie de la toxoplasmose et du *cytomégalo*virus des malades infectés par le VIH au Congo. *Cahiers Santé* 1994;4 : 15-19.
279. Bouree P, Dumazedier D, Magdeleine C, Sobesky G. Toxoplasmose cérébrale et sida à la Martinique. *Méd Trop* 1997 ; 57 : 259-261.
280. Grant Ih, Gold Jwm, Rosenblum M, Niedzwiecki D, Armstrong D. *Toxoplasma gondii* serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *AIDS*, 1990 ; 4 : 519-521.

- 281.SIDA Oshinaike OO , Okubadejo NU, Ojini FI, Danesi MA. A preliminary study of the frequency of focal neurological deficits in HIV/AIDS patients seropositive for Toxoplasma gondii IgG in Lagos, Nigeria. *Nig Q J Hosp Med.* 2010;20 :104-7.
- 282.Amogne W, Teshager G, Zenebe G. Central nervous system toxoplasmosis in adult Ethiopians. *Ethiop Med J* 2006 aA; 44 :113-20.
- 283.Oshinaike OO , Okubadejo NU, Ojini FI, Danesi MA. A preliminary study of the frequency of focal neurological deficits in HIV/AIDS patients seropositive for Toxoplasma gondii IgG in Lagos, Nigeria. *Nig Q J Hosp Med* 2010;20 :104-7.
- 284.Pereira-Chioccola VL, Vidal JE, Su C. Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiol* 2009 ; 4 :1363-79.
- 285.Sharma SK, Kadiravan T, Banga A, et al. Spectrum of clinical disease in a series of 135 hospitalised HIV-infected patients from north India. *BMC Infect Dis* 2004;4:52.
- 286.Anekthananon T, Ratanasuwan W, Techasathit W, Rongrungruang Y , Suwanagool S. HIV infection/acquired immunodeficiency syndrome at Siriraj Hospital, 2002: time for secondary prevention. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2004 ; 2 :173-179.
- 287.Subsai K , Kanoksri S , Siwaporn C , Helen L. Neurological complications in AIDS patients: the 1-year retrospective study in Chiang Mai University, Thailand. *European Journal of Neurology* 2004 ; 11 : 755-759.

ANNEXE

Annexe : I



Institut Pasteur d'Algérie
Laboratoire de biologie parasitaire
Centre National de Référence Toxoplasmose

Fiche de renseignements

N° d'enregistrement :	Date :	Résultat :
Nom :	Epouse :	
Prénoms :	Age :	
Profession :	N° Tél :	
Adresse :	Demandeur :	



1) Élément motivant la demande d'analyse :

➤ Mère TORSE

➤ Mère postnatal

➤ Mère périnatale Age de la grossesse : Nombre de grossesses :

➤ Mère de pré-greffe Réinfecté Mère de greffe Autres :

Donneur Receveur

2) Données épidémiologiques :

➤ Présence de chat Oui Non

➤ Conservation de viande Bien cuite Peu cuite

➤ Travail de jardinage Oui Non

➤ Niveau d'étude Primaire Moyen Secondaire Universitaire

3) Signes cliniques évoquant la toxoplasmose :

➤ Mère de grossesse 1^{re} sérologie Sérologie de contrôle

➤ Ganglions :

➤ Signes oculaires :

➤ Suspicion de toxoplasmose congénitale :

➤ Immunodépression :

➤ Autres :

4) Traitement éventuel :

➤ Prise de traitement : Oui légal : pasolgue :

Non

5) Sérologies antérieures :

Date :	N° :	Résultat :
Date :	N° :	Résultat :
Date :	N° :	Résultat :

6) Conclusion :

--

Annexe N° II

Masque de saisie

Enreg. 4 Nouveau Ouvrir Enregistrer Imprimer Chercher Effacer Options Aide Quitter

<< < Nouveau > >> Page 1 2 3 4 5 6 7

LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

IDENTIFICATION

N° NOM EPOUSE PRENOM AGE
WILAYA Année SI AUTRE PRECISER PROFESSION

BILAN

TYPE DE BILAN
SI PRENATAL QUEL EST ? AGE GSSESSE (mois) AGE GSSESSE (trimestre) NBRE GSSESSE

SIGNES CLINIQUES

GGS FIEVRE HYDROCEPHALIE S OCCULAIRES RETARD PSYCHO-MOT
 AUTRES PRECISER DUREE D'EVOLUTION (MOIS)
TRT EVENTUEL EX SEROLOGIQUE ANT SI OUI DATE RESULTAT

CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

PRESENCE CHAT CONSOMMATION VIANDE VIANDE JARDINAGE

NOMBRE TOTAL DE SEROLOGIES

RESULTATS DE LA PREMIERE SEROLOGIE

ELISA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	ELISA IgG (P/N)	<input type="text"/>	ELISA IgM (indice)	<input type="text"/>	ELISA IgM (P/N)	<input type="text"/>
MEIA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	MEIA IgG (P/N)	<input type="text"/>	MEIA IgM (indice)	<input type="text"/>	MEIA IgM (P/N)	<input type="text"/>
TEST D'AVIDITE	<input type="text"/>	SI TEST FAIT RESULTAT	<input type="text"/>	TOXOPLASMOSE	<input type="text"/>		

SUM SEROLOGIQUE 1

ELISA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	ELISA IgG (P/N)	<input type="text"/>	ELISA IgM (indice)	<input type="text"/>	ELISA IgM (P/N)	<input type="text"/>
MEIA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	MEIA IgG (P/N)	<input type="text"/>	MEIA IgM (indice)	<input type="text"/>	MEIA IgM (P/N)	<input type="text"/>
ELISA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	ELISA IgG (P/N)	<input type="text"/>	ELISA IgM (indice)	<input type="text"/>	ELISA IgM (P/N)	<input type="text"/>
MEIA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	MEIA IgG (P/N)	<input type="text"/>	MEIA IgM (indice)	<input type="text"/>	MEIA IgM (P/N)	<input type="text"/>
ELISA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	ELISA IgG (P/N)	<input type="text"/>	ELISA IgM (indice)	<input type="text"/>	ELISA IgM (P/N)	<input type="text"/>
MEIA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	MEIA IgG (P/N)	<input type="text"/>	MEIA IgM (indice)	<input type="text"/>	MEIA IgM (P/N)	<input type="text"/>
ELISA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	ELISA IgG (P/N)	<input type="text"/>	ELISA IgM (indice)	<input type="text"/>	ELISA IgM (P/N)	<input type="text"/>
MEIA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	MEIA IgG (P/N)	<input type="text"/>	MEIA IgM (indice)	<input type="text"/>	MEIA IgM (P/N)	<input type="text"/>
ELISA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	ELISA IgG (P/N)	<input type="text"/>	ELISA IgM (indice)	<input type="text"/>	ELISA IgM (P/N)	<input type="text"/>
MEIA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	MEIA IgG (P/N)	<input type="text"/>	MEIA IgM (indice)	<input type="text"/>	MEIA IgM (P/N)	<input type="text"/>

SUM SEROLOGIQUE 2

ELISA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	ELISA IgG (P/N)	<input type="text"/>	ELISA IgM (indice)	<input type="text"/>	ELISA IgM (P/N)	<input type="text"/>
MEIA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	MEIA IgG (P/N)	<input type="text"/>	MEIA IgM (indice)	<input type="text"/>	MEIA IgM (P/N)	<input type="text"/>
ELISA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	ELISA IgG (P/N)	<input type="text"/>	ELISA IgM (indice)	<input type="text"/>	ELISA IgM (P/N)	<input type="text"/>
MEIA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	MEIA IgG (P/N)	<input type="text"/>	MEIA IgM (indice)	<input type="text"/>	MEIA IgM (P/N)	<input type="text"/>
ELISA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	ELISA IgG (P/N)	<input type="text"/>	ELISA IgM (indice)	<input type="text"/>	ELISA IgM (P/N)	<input type="text"/>
MEIA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	MEIA IgG (P/N)	<input type="text"/>	MEIA IgM (indice)	<input type="text"/>	MEIA IgM (P/N)	<input type="text"/>

TOXOPLASMOSE ABSENTE SUIVI 1 SEMAINE APRES L'ACCOUCHEMENT

ELISA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	ELISA IgG (P/N)	<input type="text"/>	ELISA IgM (indice)	<input type="text"/>	ELISA IgM (P/N)	<input type="text"/>
MEIA IgG (UI/ml)	<input type="text"/>	MEIA IgG (P/N)	<input type="text"/>	MEIA IgM (indice)	<input type="text"/>	MEIA IgM (P/N)	<input type="text"/>

Enreg. Nouveau Ouvrir Enregistrer Imprimer Chercher Effacer Options Aide Quitter

<< < Nouveau > >> Page 1 2 3 4 5 6 7

TOXOPLASMOSE EVOLUTIVE INOCULATION A LA SOURIS

INOCULATION DU PLACENTA A LA SOURIS (Resultat) INOCULATION DU SG CORDON A LA SOURIS (Resultat)

RESULTAT SEROLOGIQUE A LA NAISSANCE

RESULTAT DE LA SEROLOGIE DU BEBE

ELISA IgG (Nce) ELISA IgG Nce (P/N) ELISA IgM (Nce) ELISA IgM Nce (P/N)

MEIA IgG (Nce) MEIA IgG Nce (P/N) MEIA IgM (Nce) MEIA IgM Nce (P/N)

RESULTAT SEROLOGIQUE DE LA MAMAN

ELISA IgG (Maman) ELISA IgG (Maman P/N) ELISA IgM (Maman) ELISA IgM (Maman P/N)

MEIA IgG (Maman) MEIA IgG (Maman P/N) MEIA IgM (Maman) MEIA IgM (Maman P/N)

RESULTAT SEROLOGIQUE A J10 APRES L'ACCOUCHEMENT

RESULTAT DE LA SEROLOGIE DU BEBE

ELISA IgG (Nce) ELISA IgG Nce (P/N) ELISA IgM (Nce) ELISA IgM Nce (P/N)

MEIA IgG (Nce) MEIA IgG Nce (P/N) MEIA IgM (Nce) MEIA IgM Nce (P/N)

RESULTAT SEROLOGIQUE DE LA MAMAN

ELISA IgG (Maman) ELISA IgG (Maman P/N) ELISA IgM (Maman) ELISA IgM (Maman P/N)

MEIA IgG (Maman) MEIA IgG (Maman P/N) MEIA IgM (Maman) MEIA IgM (Maman P/N)

1 analesvales
22 Transmissional mod... PARASITID

Enreg. Nouveau Ouvrir Enregistrer Imprimer Chercher Effacer Options Aide Quitter

<< < Nouveau > >> Page 1 2 3 4 5 6 7

RESULTAT SEROLOGIQUE A 1 MOIS

RESULTAT DE LA SEROLOGIE DU BEBE

ELISA IgG (Nce) ELISA IgG Nce (P/N) ELISA IgM (Nce) ELISA IgM Nce (P/N)

MEIA IgG (Nce) MEIA IgG Nce (P/N) MEIA IgM (Nce) MEIA IgM Nce (P/N)

RESULTAT SEROLOGIQUE DE LA MAMAN

ELISA IgG (Maman) ELISA IgG (Maman P/N) ELISA IgM (Maman) ELISA IgM (Maman P/N)

MEIA IgG (Maman) MEIA IgG (Maman P/N) MEIA IgM (Maman) MEIA IgM (Maman P/N)

RESULTAT SEROLOGIQUE A 2 MOIS APRES L'ACCOUCHEMENT

RESULTAT DE LA SEROLOGIE DU BEBE

ELISA IgG (Nce) ELISA IgG Nce (P/N) ELISA IgM (Nce) ELISA IgM Nce (P/N)

MEIA IgG (Nce) MEIA IgG Nce (P/N) MEIA IgM (Nce) MEIA IgM Nce (P/N)

RESULTAT SEROLOGIQUE DE LA MAMAN

ELISA IgG (Maman) ELISA IgG (Maman P/N) ELISA IgM (Maman) ELISA IgM (Maman P/N)

MEIA IgG (Maman) MEIA IgG (Maman P/N) MEIA IgM (Maman) MEIA IgM (Maman P/N)

Enreg. Nouveau [Ouvrir] [Enregistrer] [Imprimer] [Chercher] [Effacer] [Options] [Aide] [Quitter]

<< < [Nouveau] > >> Page 1 2 3 4 5 6 7

RESULTAT SEROLOGIQUE A 3 MOIS APRES L'ACCOUCHEMENT

RESULTAT DE LA SEROLOGIE DU BEBE

ELISA IgG (Nce) ELISA IgG Nce (P/N) ELISA IgM (Nce) ELISA IgM Nce (P/N)

MEIA IgG (Nce) MEIA IgG Nce (P/N) MEIA IgM (Nce) MEIA IgM Nce (P/N)

RESULTAT SEROLOGIQUE DE LA MAMAN

ELISA IgG (Maman) ELISA IgG (Maman P/N) ELISA IgM (Maman) ELISA IgM (Maman P/N)

MEIA IgG (Maman) MEIA IgG (Maman P/N) MEIA IgM (Maman) MEIA IgM (Maman P/N)

WB A LA NAISSANCE

WB IgG Nce WB IgG Maman Interpretation

WB IgM Nce WB IgM Maman

WB A J10

WB IgG Nce WB IgG Maman Interpretation

WB IgM Nce WB IgM Maman

Enreg. Nouveau [Ouvrir] [Enregistrer] [Imprimer] [Chercher] [Effacer] [Options] [Aide] [Quitter]

<< < [Nouveau] > >> Page 1 2 3 4 5 6 7

WB A 1 MOIS

WB IgG Nce 3 WB IgG Mere Interpretation

WB IgM Nce 3 WB IgM Mere

WB A 2 MOIS

WB IgG Nce 3 WB IgG Mere Interpretation

WB IgM Nce 3 WB IgM Mere

WB A 3 MOIS

WB IgG Nce 3 WB IgG Mere Interpretation

WB IgM Nce 3 WB IgM Mere

Annexe N° III

Composition du coffret *Platelia Toxo IgG*, Bio-Rad pour ELISA indirecte

- Une microplaque de 96 puits sécables sensibilisés avec l'antigène soluble de *Toxoplasma gondii*.
- Solution de lavage concentrée 10 fois ,100ml. (Tampon tris NaCl pH = 7.4, 1% Tween. Conservateur : <0.01%Thimerosal.
- Etalon 0 : sérum humain non réactif pour les IgG *anti-T.gondii* et négatif en Ag HBs et en AC anti-HIV1et anti -HIV2et anti-HCV. Conservateur : <0.01%Thimerosal.
- Etalon 6 UI/ml : Tampon TRIS-NaCl(pH 8 ± 0.2), sérum humain réactif pour les IgG anti-T.gondii négatif en Ag HBs et en AC anti- HIV1et anti -HIV2et anti-HCV, albumine bovine , glycérol, E102 et E 122 .conservateur : <0.01%Thimerosal et < 0.5 % proclin.
- Etalon 60 UI/ml : Tampon TRIS-NaCl(pH 8 ± 0.2), sérum humain réactif pour les IgG anti-T.gondii négatif en Ag HBs et en AC anti- HIV1et anti -HIV2et anti-HCV, albumine bovine , glycérol, E102 et E 122 .conservateur : <0.01%Thimerosal et < 0.5 % proclin.
- Etalon 240 UI/ml Tampon TRIS-NaCl(pH 8 ± 0.2), sérum humain réactif pour les IgG anti-T.gondii négatif en Ag HBs et en AC anti- HIV1et anti -HIV2et anti-HCV, albumine bovine , glycérol, E102 et E 122 .conservateur : <0.01%Thimerosal et < 0.5 % proclin.
- Conjugué Ac monoclonal d'origine murine anti-chaînes gamma humaines couplé à la peroxydase présenté sous une forme liquide concentré 50 fois.
- Diluant prêt à l'emploi pour le sérum et le conjugué.
- Tampon pour substrat de la peroxydase (solution prête à l'emploi d'acide cl de citrate de sodium 0.05 MpA 5.6 contenant 0.03 % d'eau oxygénée et 0.01 % de merthiolate de sodium.
- chromogène : solution contenant de la tetramethyl benzidine (TMB).
- solution d'arrêt d'acide sulfurique 1N.
- Films adhésifs

Composition du coffret Platelia Toxo IgM, Bio-Rad pour ELISA.

- Une microplaque de 96 puits sécables sensibilisés avec l'antigène soluble de *Toxoplasma gondii*.
- Solution de lavage concentrée 10 fois, 100ml. (Tampon tris NaCl pH = 7,4, 1% Tween. Conservateur : <0.01%Thimerosal.
- Etalon 0 : sérum humain non réactif pour les IgG *anti-T.gondii* et négatif en Ag HBs et en AC anti- HIV1 et anti -HIV2 et anti-HCV. Conservateur : <0.01%Thimerosal.
- Contrôle non réactif : Tampon TRIS-NaCl (pH 8 ± 0,2, 1 flacon Control glycérol, albumine bovine, E 102 et E 122 1ml Conservateur : < 0,5% Proclin®.
- Contrôle Valeur-Seuil : Control Sérum humain faiblement IgM réactif vis-à-vis des Ag 1 ml de *T. gondii* et négatif en Ag HBs et en anticorps anti-HIV 1, anti-HIV 2 et anti-HCV Conservateur : < 0,01% Thimerosal.
- Contrôle positif : Tampon TRIS-NaCl (pH 8 ± 0,2), 1 sérum humain IgM réactif vis-à-vis 1 ml des Ag de *T. gondii* et négatif en antigène HBs et en anticorps anti-HIV1, anti-HIV2 et anti-HCV, albumine bovine, glycérol, E102 et E122 Conservateur : < 0,01% Thimerosal et < 0,5% Proclin®.
- Antigène *T. gondii* : Antigène *T. gondii* sous forme lyophilisée. qs 7 ml Conjugué : Anticorps monoclonal d'origine murine 1 flacon (50x) anti-*T. gondii* (P30) couplé à la peroxydase ; 0,4 ml présenté sous une forme liquide concentrée 50 fois.
- Diluant pour échantillon et conjugué prêt à l'emploi : TRIS-NaCl (pH 7,7 ± 0,15), albumine bovine, 80 ml 0,1% de Tween® 20 et rouge de phénol Conservateur : < 0,01% Thimerosal.
- Tampon substrat : Solution d'acide citrique et 1 flacon Substrate d'acétate de sodium pH 4,0, 60 ml Buffer contenant 0,015% d'H₂O₂ et 4% de DMSO.
- Chromogène : Solution contenant de la tetramethyl benzidine (TMB) 5 ml
- Solution d'arrêt : Solution d'acide sulfurique 1N 28 ml
- Films adhésifs

Annexe N° IV

Composition des coffrets AxSYM Toxo IgG et IgM (9K09-40) par MEIA

Le coffret contient 100 tests.

Un flacon (7.8 ml) de microparticules recouvertes de T.gondii dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines .Conservateurs : agents antimicrobiens.

Un flacon (9.6 ml/ 9.5ml) de conjugué d'anticorps anti-IgG / anti-IgM humaines (chèvre) : phosphatase alcaline dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines. Concentration minimale : 0.2µg / ml/0.3µg/ml .Conservateur : azide de sodium.

Un flacon (25.8 ml/25.7 ml) de diluant de dosage dans du tampon TRIS contenant des stabilisants de protéines .Conservateurs : agents antimicrobiens.

Un flacon (26.0ml) de tampon Citrate de neutralisation du facteur rhumatoïde. Conservateurs : agents antimicrobiens .**Ce réactif est utilisé uniquement pour dosage des IgM.**

Calibrateurs

AxSYM Toxo IgG calibrators (9k08-01)

Les calibrateurs sont fabriqués par dilution et correspondent au 2^e Standard international de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) relatif à l'immunoglobuline anti- T. gondii à chaque niveau de concentration.

Un flacon (3ml) AxSYM Toxo IgG calibrator (A) préparé dans du plasma humain recalcifié, non réactif pour l'AgHBs , l'ARN VIH-1 ou l'Ag VIH-1 et pour les anticorps anti-VHC , anti -VIH-1/VIH-2 et les anticorps IgG anti-T.gondii.

Cinq flacon (3ml chacun) AxSYM Toxo IgG calibrator (B-F) préparés dans du plasma humain recalcifié, réactif pour l'anticorps IgG anti-T.gondii et non réactif pour l'AgHBs , l'ARN VIH-1 ou l'Ag VIH-1 et pour les anticorps anti-VHC , anti -VIH-1/VIH-2.

Calibrateur indice AxSYM Toxo IgM (9k09-40)

Index cal

un flacon (3ml) de calibrateur indice AxSYM Toxo IgM préparé dans du plasma humain recalcifié, réactif pour l'anticorps IgM anti-T.gondii et non réactif pour l'AgHBs, l'Ag VIH-1 ou l'ARN VIH-1 et pour les anticorps anti-VHC, anti -VIH-1/VIH-2.Conservateur ;:azide de sodium.

Les contrôles

Le contrôle négatif AxSYM Toxo IgG préparé dans du plasma humain recalcifié, non réactif pour l'AgHBs, l'ARN VIH-1 ou l'Ag VIH-1 et pour les anticorps anti-VHC, anti –VIH-1/VIH-2 et les anticorps IgG anti-T.gondii.

Le contrôle positif AxSYM Toxo IgM préparé dans du plasma humain recalcifié, réactif pour l'anticorps IgG anti-T.gondii et non réactif pour l'AgHBs , l'ARN VIH-1 ou l'Ag VIH-1 et pour les anticorps anti-VHC, anti –VIH-1/VIH-2.

Le contrôle négatif AxSYM Toxo IgM préparé dans du plasma humain recalcifié, non réactif pour l'AgHBs , l'Ag VIH-1 ou l'ARN VIH-1 et pour les anticorps anti-VHC , anti –VIH-1/VIH-2 et les anticorps IgM anti-T.gondii.

Le contrôle positif AxSYM Toxo IgM préparé dans du plasma humain recalcifié, réactif pour l'anticorps IgM anti-T.gondii et non réactif pour l'AgHBs, l'Ag VIH-1 ou l'ARN VIH-1 et pour les anticorps anti-VHC, anti –VIH-1/VIH-2. Conservateur ; azide de sodium.

Autres réactifs

Solution 1(MUP) 4 flacons (230ml chacun) de solution (MUP) contenant du phosphate de méthyl-4-ombelliféryl à 1.2mmol/l dans du tampon AMP .Conservateur :azide de sodium.

Solution 3 matrix cell wash (solution de lavage pour matrices) 4 bidons (1000 ml chacun) de solution 3 contenant du chlorure de sodium à 0.3mol/l dans du tampon TRIS à 0.05 mol/l .Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.

Solution 4 line diluent 1 bidon (10l) de solution 4 (diluant) contenant du tmpon phosphate à 0.1 mol/l. Conservateurs : azide de sodium et agents antimicrobiens.

Probe cleaning solution 2 flacons (220 ml chacun) de solution de lavage des aiguilles AxSYM contenant de l'hydroxyde d'ammonium tétra-éthylique (TEAH) 0 2ù%.

Annexe N° V

Mesure de l'avidité PAR ELISA (RADIM, Réf KITGA. Toxoplasmose .EIA.WELL)

Composition du coffret

- Microplaque de 96 puits sécables sensibilisés avec l'antigène Toxoplasma. Les puits non utilisés doivent être remis dans leur emballage
- Contrôle de faible avidité: sérum humain avec des anticorps anti-Toxoplasma IgG de faible avidité. Poudre et de couleur rouge. Conservateur: NaN₃ (<0,1%). Au moment de l'utilisation, reconstituer le contenu du flacon avec 2 ml d'eau distillée H₂O. Après reconstitution, conserver pendant 2 mois à -28°C
- Contrôle de forte avidité: sérum humain avec des anticorps anti-Toxoplasma IgG de forte avidité. Poudre et de couleur bleue. Conservateur: NaN₃ (<0,1%). Au moment de l'utilisation, reconstituer le contenu du flacon avec 2 ml d'eau distillée H₂O. Après reconstitution, conserver pendant 2 mois à -28°C
- Le réactif de dissociation : 10 ml d'urée dans un tampon. Prêt à l'emploi.
- Conjugué enzymatique: 14 ml d'anticorps monoclonal (souris) anti-IgG humaine conjugué à la peroxydase de raifort (HRPO). Prêt à l'emploi et de couleur rose.
- Tampon de lavage (concentré): 50 ml de PBS-Tween 20.
- Diluant de l'échantillon (concentré): 20 ml de diluant.
- Chromogène: 15 ml de tétraméthylbenzidine (TMB) dans tampon citrate-phosphate, le DMSO et H₂O₂. Prêt à l'emploi.
- Solution d'arrêt : 14 ml de 1N H₂SO₄. Prêt à l'emploi.
- Films adhésifs

Annexe N° VI

Composition du coffret Western Blot IgG et IgM (WB) (LD BIO diagnostic western Blot IgG, IgM Réf TOP-WB 96 GM).

- Une pochette de 24, (12 ou 4x24) bandelettes sensibilisées (Bandelettes de nitrocellulose avec trait de positionnement, numérotées et prédécoupées mais attachées par leur extrémité supérieure à la souche. Les bandelettes ont été sensibilisées par électrotransfert d'antigènes (lysats de tachyzoïtes de *Toxoplasma gondii* souche RH Sabin, cultivés sur la souris) séparés par électrophorèse sur gel de polyacrylamide.
- Un flacon contenant 30 (16, 120) ml de diluant échantillons (Prêt à l'emploi) Solution tampon + surfactant + NaN₃ (inf. 0.1%).
- Un flacon contenant 60 (30, 240) ml de tampon de lavage concentré 10 fois (A diluer 10 fois dans de l'eau distillée) .Solution tampon + surfactant + NaN₃ (inf. 0.1%).
- Un flacon contenant 30 (16, 60) ml de conjugué anti-IgG (Prêt à l'emploi).Solution tampon + sérum polyclonal de chèvre anti-IgG humaines conjugué à la phosphatase alcaline + NaN₃ (inf. 0.1%) + stabilisants.
- Un flacon contenant 16 (8, 60) ml de conjugué anti-IgM (Prêt à l'emploi).Solution tampon + sérum polyclonal de chèvre anti-IgM humaines conjugué à la phosphatase alcaline + NaN₃ (inf. 0.1%) + stabilisants.
- Un flacon contenant 30 (16, 120) ml de substrat (Prêt à l'emploi).Solution tampon + NBT + BCIP + stabilisants.
- Standards colorés (protéines recombinantes) situés dans la pochette à droite des bandelettes permettant d'estimer de haut en bas la distance de migration et correspondant aux Poids Moléculaires suivants(kDa) : Bleu : 250, Bleu : 150, Bleu : 100, Rose : 75, Bleu : 50, Vert : 37, Rose : 25, bleu : 20 , bleu : 15.
- Le coffret contient également, à titre d'exemple, la reproduction scanner de profils comparés mère-enfant

ANNEXE N° VII

CERTIFICAT MEDICAL PRENUPTIAL

(Etabli en application des dispositions de l'article 7 bis de la loi n°84-11 du 9 juin 1984 portant code de la famille)

Je soussigné, Docteur

.....

Nom et prénom

.....

Docteur en médecine

.....

Exerçant à

.....

...

Adresse

.....

...

Certifie avoir examiné en vue du mariage

.....

Né(e) le

.....

...

Demeurant à

.....

....

C.I.N n° délivrée à : le

.....

Établis le présent certificat après avoir procédé à un examen clinique complet et pris connaissance des résultats des examens suivants :

-Groupe sanguin ABO +

Rhésus.....

Déclare en outre, avoir :

- informé l'intéressé(e) des résultats des examens cliniques et des actions de nature à prévenir ou à réduire le risque pour lui (elle), son conjoint ou sa descendance;

- attiré l'attention de la future épouse des risques d'une éventuelle rubéole qui peut être contractée au cours de la grossesse ;

- insisté sur les facteurs de risques pour certaines maladies.

Ce certificat est délivré à l'intéressé(e), en mains propres, pour servir et valoir ce que de droit.

Fait à : le :



Institut Pasteur d'Algérie
Service de biologie parasitaire
Centre national de référence toxoplasmose

Madame,

Le résultat de votre analyse montre que vous n'êtes pas protégée contre la toxoplasmose, et pour cela, il faut éviter de contracter cette affection en cours de grossesse car elle peut présenter :

Un danger pour votre bébé

Recommandation à suivre :

- ✓ Ne pas consommer de la charcuterie (merguez...)
- ✓ Bien cuire la viande,
- ✓ Laver soigneusement les fruits et légumes avant consommation,
- ✓ Se laver les mains après contact avec les chats,
- ✓ Eviter le contact avec la terre (jardinage).

سيدتي،

نتائج التحليلات المجراة لك
تعني أنك لست محمية ضد هذا المرض
ولهذا يجب أن تتجنبه خلال الحمل لأنه :

قد يشكل خطراً على طفلك

نصائح وإرشادات:

- ✓ تجنب الكاشير والمرقاز،
- ✓ الطهي الجيد والتام للحم،
- ✓ تنظيف الخضروات قبل استهلاكها،
- ✓ نظافة اليدين في حالة لمس القطط،
- ✓ تجنب خدمة الأرض.

ملخص

موقف المشكلة - الغرض من هذه الدراسة هو تقدير مدى انتشار التوكسوبلازما (toxoplasmosis) في النساء الحوامل، وتحديد عوامل الخطر ذات الصلة بالتلوث، لتقدير مدى انتشار هذا في المناعة (HIV +) و تحديد المسببات بين التهاب المشيمية و الشبكية التوكسوبلازما في ولاية عنابة.

الأساليب - وهذا هو دراسة تحليلية مستعرضة التصويب. وقد أجريت الدراسة بين مختبر علم الفطريات علم الطفيليات من كلية الطب في عنابة و الطفيليات مختبر البيولوجيا من معهد باسستور في الجزائر، على مدى أربع سنوات خلال الفترة من يناير 2006 إلى ديسمبر 2009. ونحن وقد تلقى 1111 مريض تمت إحالتهم لداء التوكسوبلازما وممثلة من قبل الحامل، يشتبه في مرضى داء انتشار التوكسوبلازما العين و مرضى نقص المناعة (حالة بفيروس نقص المناعة البشرية) للاشتباه داء التوكسوبلازما الدماغية. يتم تمثيل عينات مختلفة من العينات التالية:

1- الدم الوريدي على أنابيب الجافة:

2254 ممتلئون 1028 الحوامل.

14 عينة من 07 الأطفال حديثي الولادة

تم أخذ عينات 53 في 42 المرضى المشتبه بإصابتهم التوكسوبلازما العين منها 11 أزواج مصلى الدم / مائي النكتة (HA). تم جمع 43 عينة بما في ذلك 02 أزواج المصل / السائل النخاعي (LCR) في 41 مرضى نقص المناعة (حالة بفيروس نقص المناعة البشرية)؛-

2 - دم الحبل السري 07 Sang du cordon.

3 - المشيمة كاملة 07 placentas

4- مائي النكتة 10 HA

5- السائل النخاعي 02 LCR :

وقد تم قياس الأمصال لجميع العينات من خلال البحث عن الغلوبولين المناعي G و M، بواسطة ELISA وطريقة microparticle-انزيم المناعي الفحص (MEIA). تم إجراء التعارف عن طريق التلوث التوكسوبلازما فوق سن الحمل عن طريق اختبار الجشع (AI) وقد جعل البحث عن الطفيلي عن طريق التلقيح من المشيمة ودم الحبل السري للفأر أبيض. وقارنت الدراسة لمحات المصلية الأم والطفل، HA-المصل و LCR - المصل، أدلى (WB) مفتش والغلوبولين المناعي وقد تم في البحث عن عوامل الخطر لدى النساء الحوامل المرتبطة بالتلوث من خلال تحليل المؤشرات المباشرة (للحوم غير المطبوخة جيدا (و) وجود القط في الدائرة، ومفهوم البستنة (غير المباشر من التعرض للطفيلي.

النتائج - سمحت الاختبارات المصلية للعثور على الانتشار المصلي من 47.8% (95% CI 44، 51-8، 0تحصين الحوامل، 52.10% كانت سلبين وغير المحصنين، و 1.1% (95% CI: 0، 1-6، 8) كان داء التوكسوبلازما النشط.

و بالتالي استغلال نتائج دراستنا المتعلقة الحوامل وبالإضافة إلى احتساب الانتشار المصلي، سمح لنا لحساب من خطر العدوى للنساء في سن الإنجاب وجميع سلبين. هذا الخطر هو 1.16% (12/1028) و 18 (1/532) % على التوالي. من خطر تلف الجنين عند النساء الحوامل وحدث داء التوكسوبلازما الخلقى في فترة الدراسة هي صفر.

وقد أوندركوكيد عوامل الخطر التلوث حددت استهلاك اللحوم وجود القط في الوفد المرافق.

أظهر الفحص المصلي من 42 الأمصال ينتمون إلى 42 مريضا يشتبه في التوكسوبلازما التهاب المشيمية و الشبكية أن 30 كانت ايجابية مع مستويات مختلفة من مفتش بين 4 وحدة دولية / مل و 1739 وحدة دولية / مل منها 02 كان الغلوبولين المناعي. ومع ذلك، من 30 مريضا، تلقت فقط 11 ثقب الغرفة الأمامية وكان فقط 8 فقط HA كانت الأمصال داء المقوسات الذي مفتش المستويات كانت بين 1.1 وحدة دولية / مل إلى 45 وحدة دولية / مل. ان WB تم القيام به ل 8 أزواج المصل HA /، 4 منها لصالح داء المقوسات العين. أظهرت دراستنا أيضا أن الحالات الأربع مؤكدة داء المقوسات العين، كانت 3 الخلقى و الأصلي حالة من أصل المكتسبة.

وكان هؤلاء المرضى يجهل المقلدة لهم الخلقية عرض غياب رصد العيون المدى خلال مرحلة الطفولة.

وأظهرت معالجة عينات من 43 مريضا بفيروس نقص المناعة البشرية يشتبه داء التوكسوبلازما الدماغية أن 25 كانت ايجابية مع مستويات مختلفة من مفتش بين 12 وحدة دولية / مل إلى 24000 وحدة دولية / مل وأن 04 كان الغلوبولين المناعي. إلا أن 25 مريضا، 02 تلقى فقط البزل القطني.

من خلال هذه النتائج، يبدو أن 04 مريضا زيارتها داء التوكسوبلازما العدوى الأولية المقدمة مما يدل على عدم وجود تغييرات نمط الحياة في هذه الأخيرة.

يسمح دراستنا أيضا لنا لإخراج 3 حالات تنشيط.

Résumé

Position du problème. – Le but de l'étude est d'estimer la séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte, d'identifier les facteurs de risque liés à la contamination, d'estimer la prévalence de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé (HIV+) et de situer l'étiologie toxoplasmique parmi les chorioretinités dans la wilaya d'Annaba.

Méthodes. – Il s'agit d'une étude transversale à visée analytique. L'étude a été réalisée entre le laboratoire de Parasitologie Mycologie de la faculté de médecine d'Annaba et le Laboratoire de Biologie Parasitaire de l'institut Pasteur d'Algérie, sur une période de quatre ans allant de Janvier 2006 à Décembre 2009. Nous avons reçu 1111 patients adressés pour une sérologie toxoplasmique et représentés par des gestantes, des patients suspects de toxoplasmose oculaire et des patients immunodéprimés (sérologie VIH positive) suspects de toxoplasmose cérébrale. Les différents prélèvements sont représentés par les échantillons suivant :

1- Sang veineux sur tubes sec :

- 2254 prélèvements concernent 1028 gestantes;
- 14 prélèvements chez 07 nouveaux nés;
- 53 prélèvements ont été réalisés chez 42 patients suspects de toxoplasmose oculaire dont 11 couples sérum/ humeur aqueuse (HA) ;
- 43 prélèvements ont été réalisés dont 02 couples sérum/ liquide céphalorachidien (LCR) chez 41 patients immunodéprimés (sérologie VIH positive);

2 - Sang du cordon ombilical : 07

3 - Placenta entier : 07

4 -Humeur aqueuse (HA) :10

5- Liquide céphalorachidien (LCR) : 02

La sérologie pour tous les prélèvements a été mesurée par la recherche d'immunoglobulines G et M, par la méthode ELISA et la méthode de Microparticule-Enzym-Immuno-Assay (MEIA). La datation de la contamination toxoplasmique par rapport à l'âge de la grossesse a été réalisée par le test d'avidité (IA). La recherche du parasite a été faite par inoculation du placenta et le sang du cordon à la souris blanche.

L'étude des profils sérologiques comparés Mère-Enfant, HA-Sérum et LCR –Sérum a été faite par Western Blot (WB) IgG et IgM.

La recherche de facteurs de risque chez la femme enceinte liés à la contamination a été faite par l'analyse des indicateurs directs (viande mal cuite) et indirects (présence de chat dans l'entourage, notion de jardinage) d'exposition au parasite.

Résultats. – Les examens sérologiques ont permis de trouver une séroprévalence de 47.8 % (IC 95 % : 44,8–51,0) de gestantes immunisées, 52.10 % étaient séronégatives, non immunisées, et 1,1 % (IC 95 % : 0,6–1,8) présentaient une toxoplasmose évolutive.

Ainsi l'exploitation des résultats de notre étude, concernant les gestantes et en plus du calcul de la séroprévalence, nous a permis de calculer le risque de contamination pour les femmes en âge de procréer et pour toutes les séronégatives. Ce risque est de 1,16% (12/1028) et 18‰ (1/532) respectivement. Le risque d'atteinte fœtale chez les femmes enceintes et la fréquence de la toxoplasmose congénitale sur la période d'étude sont nulles.

Les facteurs de risque de contamination identifiés étaient la consommation de viande mal cuite et la présence de chat dans l'entourage.

L'examen sérologique des 42 sérums appartenant aux 42 patients suspects de chorioretinites toxoplasmiques a montré que 30 étaient positifs avec des taux variables en IgG entre 4 UI/ml et 1739 UI/ml dont 02 présentaient des IgM. Cependant, sur les 30 patients, 11 seulement avaient bénéficié d'une ponction de la chambre antérieure et seulement 8 HA avaient fait l'objet d'une sérologie toxoplasmique dont les taux en IgG étaient compris entre 1,1 UI/ml et 45 UI/ml. Le WB avait été fait pour les 8 couples sérum/ HA, dont 4 étaient en faveur d'une toxoplasmose oculaire. Notre étude a montré également que sur les 4 cas de toxoplasmose oculaire confirmés, 3 étaient d'origine congénitale et un cas d'origine acquise. Ces patients ignoraient l'origine congénitale de leur atteinte oculaire vue l'absence de la notion de suivi ophtalmologique durant leur enfance.

Le traitement de 43 prélèvements de patients VIH positifs suspects de toxoplasmose cérébrale a montré que 25 étaient positifs avec des taux variables en IgG entre 12 UI/ml et 24000 UI/ml et dont 04 présentaient des IgM. Cependant sur les 25 patients, 02 seulement avaient bénéficié d'une ponction lombaire.

A travers ces résultats, il en ressort que 04 patients avaient présentés une primo-infection toxoplasmique ce qui témoigne de l'absence des mesures hygiéno-diététiques chez ces derniers.

Notre étude nous a permis également de faire ressortir 3 cas de réactivation.