

Toxoplasmose et grossesse

Lamya El Bouhali

▶ **To cite this version:**

Lamya El Bouhali. Toxoplasmose et grossesse. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733739

HAL Id: hal-01733739
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733739

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le vendredi 30 mars 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Lamya El Bouhali**
née le 28 mai 1983 à Lons-Le-Saunier (39)

Membres du Jury

Président :	Pr Chantal FINANCE,	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Dr. Sandrine BANAS	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
	Dr. Pascale MONFORT	Praticien Hospitalier- Hôpital Maternité de Metz
	Dr. Anne DEBOURGOGNE	Assistant Hospitalier Universitaire, CHU, de Nancy

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ [3]	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN [3]	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je tiens à saluer ici les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la concrétisation de ce travail de thèse de doctorat. Ces remerciements sont rédigés dans un moment de doux relâchement intellectuel, sans véritable rigueur ni souci taxinomique. J'ai laissé au hasard de ma mémoire, plus impressionnée par les événements récents, répétés, ou chargés d'émotions, le soin de retrouver ces personnes.

A notre Président de thèse,

Madame le Professeur Chantal FINANCE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Hommages respectueux.

A notre Directeur de thèse,

Madame le Docteur Sandrine BANAS

Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy.

Qui nous a encadrés et conseillés tout au long de ce travail.
Qu'elle trouve ici l'assurance de notre vive reconnaissance.
Sincères remerciements.

A notre juge,

Madame le Docteur Pascale MONFORT

Docteur en Pharmacie – Praticien Hospitalier.

Qui a aimablement accepté de faire partie de notre jury de thèse.
Qu'elle trouve ici l'expression de ma gratitude.

A notre juge,

Madame le Docteur Anne DEBOURGOGNE

Docteur en Pharmacie – Assistant Hospitalier Universitaire.

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse
Soyer assurée de notre profonde reconnaissance

A ma famille et mes amis

A mon papa Mohamed, qui m'a inculquée le sens du travail, du mérite et de l'effort. Puisse cette thèse lui apporter le couronnement des sacrifices consentis, mais aussi le témoignage de mon immense gratitude et de tout mon amour.

A ma Maman Hadhoum, qui a supporté mes écarts sonores pendant les durs et longs moments de révisions, à qui j'ai récité l'intégralité des cours à l'endroit à l'envers. Ce travail lui est dédié.

A Ghizlane ma grande sœur pour m'avoir écoutée, soutenue et pour l'impression en volume de ce que peut représenter six années de pharmacie.

A Bouabid mon grand frère adoré qui jusqu'à l'heure d'aujourd'hui se demande encore quel est mon chemin professionnel. A la fin de la thèse, c'est moi qui fais démarrer la chenille.

Aucun mot n'est assez fort pour témoigner mon attachement à Ouadir mon petit frère. Merci pour tous les fous rires que tu me donnes et à ta phrase culte ''si tu n y arrives pas arrêtes''eh ben voila j'ai été jusqu'au bout.

A M'hamed qui partage désormais ma vie. Puisse-t-elle être aussi heureuse que jusqu'à présent.

A Celine et Luchano une belle histoire d'intégration.

A la nouvelle génération, Sofia et Assia qui illuminent la famille.

A mes grands parents partis trop vite, je vous dédicace ce travail.

A toute ma belle famille El Houcine, Aicha, Malika, Youssef, Omar, Abdoullah et Amina merci pour votre accueil chaleureux.

A Ilham ma cousine préférée qui a réellement débarqué dans ma vie depuis 2 ans. Fous rires assurés, soirées inoubliables. Vive les sms illimités.

A Atika reine de la pâtisserie orientale.

A toute la famille Sayour qui m'a fait retrouver ici à Nancy une famille sur qui je peux compter. Trouver ici mon affection et mon amitié la plus sincère.

A Myriam, pour ta présence fidèle et ton écoute.

A Sonia, tous les souvenirs passés et à venir sont chers à mon cœur.

A Loria qui est venu à son tour se perdre à Nancy.

A toutes mes collègues de boulot Mme Picaut, Bernadette ‘’terre de feu’’, Elisabeth, Marie-Christine, Michèle ‘’top chef ‘’, Sebastien allias bryan pour votre sympathie et votre bonne humeur.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

CIC : Calcifications Intracrâniennes

DO : Densité Optique

ELFA : Enzyme Linked Fluorescent Assay

ELIFA : Enzyme Linked Immuno Filtration Assay

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

ETF : Echographie Transfontanellaire

FO : Fond d'Oeil

HAP : Hémagglutination Passive

IFI : Immuno Fluorescence Indirecte

Ig A, E, G, M : Immunoglobuline A, E, G, M

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISAGA : Immuno Sorbent Agglutination Assay

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LA : Liquide Amniotique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MEIA : Microparticular Enzyme Immuno Assay

MO : Moelle Osseuse

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P30 : Protéine 30

PCR : Polymerase Chain Reaction

TC : Toxoplasmose Congénitale

T.gondii : *Toxoplasma gondii*

UI : Unité Internationale

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES 4
TABLE DES TABLEAUX 5
INTRODUCTION 6
PREMIERE PARTIE : Toxoplasmose et grossesse 8
1. Historique 9
2. Agent pathogène : *Toxoplasma gondii* 9
2.1 Taxonomie 9
2.2 Morphologie 10
2.2.1 Les oocystes 10
2.2.2 Les tachyzoïtes = les trophozoïtes 11
2.2.3 Les bradyzoïtes et les kystes 13
2.3 Le cycle du parasite 14
2.3.1 Généralités 14
2.3.2 Cycle entéroépithélial chez le chat 15
2.3.3 Cycle extra intestinal chez l'hôte intermédiaire 16
2.4 Résistance des différentes formes de Toxoplasma gondii 17
2.5 Principaux génotypes de Toxoplasma gondii 20
2.6 Mode de contamination de l'homme 22
2.6.1 A partir des kystes 22
2.6.2 A partir d'oocystes 23
2.6.3 A partir de tachyzoïtes 23
3. Aspects cliniques de la toxoplasmose 23
3.1 La toxoplasmose acquise post-natale du sujet immunocompétent 23
3.2 La toxoplasmose de l'immunodéprimé 24
3.2.1 La toxoplasmose cérébrale 24
3.2.2 La toxoplasmose extra –cérébrale 25
3.2.2.1 Localisation oculaire 25
3.2.2.2 Localisation pulmonaire 25
3.3 La toxoplasmose congénitale 25
3.3.1 Contamination précoce (1er trimestre de grossesse) 26
3.3.2 Contamination intermédiaire 28
3.3.3 Les formes inapparentes ou infra cliniques à la naissance 29
DEUXIEME PARTIE : Toxoplasmose congénitale 30
1. L'épidémiologie 31
1.1 Répartition géographique mondiale 31
1.2 Le cas de la France 32
1.3 Incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse 34
2. Transmission et infections fœtales 35
2.1. Transmission materno-fœtale 35
2.2 Risque d'infection fœtale 37
3. Immunité anti-toxoplasme 38
3.1 Mécanismes immunitaires 39
3.1.1 Immunité cellulaire 39
3.1.2 Immunité humorale 39
4 Diagnostic 39
4.1 Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise 39
4.1.1 La sérologie 39
4.1.1.1 Généralités 39

4.1.1.2 Techniques : mise en évidence des anticorps 40
4.1.1.2.a Techniques utilisant des antigènes figurés (tableau 5) 40
a.1 Sabin Felman Dye Test 40
a.2 L'agglutination 41
a.2.1 L'agglutination directe classique 41
a.2.2 L'agglutination directe sensibilisée IgG 42
a.3 Réaction ISAGA (Immuno-Sorbent Agglutination Assay) 42
a.4 L'ImmunoFluorescence Indirecte = IFI 43
4.1.1.2.b Réactions utilisant un antigène soluble 46
b.1 L'hémagglutination passive = indirecte 46
b.2 Agglutination de particules de latex sensibilisées 46
b.3 Elisa (Enzyme Linkeg Immuno Sorbent Assay) 47
4.1.2 La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion 51
4.1.2.1 Les IgM 51
4.1.2.2 Les IgG 51
4.1.2.3 Les autres isotypes IgA et IgE 52
4.1.3 Interprétation de la sérologie 53
4.1.3.1 situations principales 54
4.1.3.2 Datation de la contamination maternelle 56
4.1.3.2.a Test d'avidité des IgG 57
4.1.3.2.b Agglutination différentielle 57
4.1.3.2.c Dosage des IgA 58
4.2 Diagnostic de la toxoplasmose congénitale 58
4.2.1 Le diagnostic anténatal 58
4.2.1.1 Le suivi échographique 59
4.2.1.2 Le diagnostic biologique 59
4.2.1.2.a Prélèvement de liquide amniotique 60
a.1 L'inoculation à l'animal 61
a.2 La culture cellulaire 61
a.3 La PCR 62
4.2.1.2.b Le suivi de la grossesse 63
b.1 Absence d'infection fœtale lors de l'amniocentèse 63
b.2 Présence d'une infection fœtale. 63
4.2.2 Le diagnostic néonatal 64
4.2.2.1 L'examen clinique 64
4.2.2.2 L'imagerie cérébrale 64
4.2.2.3 Le diagnostic biologique post natal 65
4.2.2.3. a Diagnostic parasitologique post natal 65
4.2.2.3.b Le diagnostic sérologique 66
b.1 La technique ELIFA 66
b.2 Le western blot 67
4.2.2.3. c Bilan biologique non spécifique post natal 65
4.2.2.3.d Les signes spécifiques indirects 67
5. Le traitement 68
5.1 Les molécules 68
5.1.1 Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique 69
5.1.1.1 Les inhibiteurs de la déhydrofolate réductase 69
5.1.1.2 Les sulfamides 69
5.1.1.3 Les associations 70
5.1.2 Les macrolides et les molécules apparentées 70

5.2 Protocole ... 72
5.2.1 Traitement in utero ... 72
5.2.1.1 Conduite à tenir lors d'une séroconversion toxoplasmique chez une femme enceinte ... 72
5.2.1.1.a Contamination avant la 30ième semaine d'aménorrhée soit 28 semaines de grossesse ... 72
5.2.1.1.b Contamination après la 30ième semaine d'aménorrhée ... 74
5.2.2 Traitement post natal ... 74
5.2.2.1 Conduite à tenir chez un nourrisson issu d'une mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse ... 74
5.2.2.1.a Bilan systématique à la naissance ... 74
5.2.2.1.b Toxoplasmose congénitale non prouvée à la naissance ... 75
5.2.2.1.c Toxoplasmose congénitale confirmée ... 75
5.3 Sur le plan psychologique ... 79
6 . Prévention ... 79
6.1 La prévention primaire ... 80
6.2 La prévention secondaire ... 81
6.3 La prévention tertiaire ... 82
6.4 Perspectives vaccinales ... 82
6.5 Professions à risque ... 83
CONCLUSION ... 86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ... 87

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Oocyste sporulé de toxoplasme observé en microscopie électronique.
Figure 2 : Pénétration du parasite dans une cellule.
Figure 3 : Ultrastructure de toxoplasma gondii (bradyzoïte).
Figure 4 : Rupture de la paroi d'un kyste et libération de centaines de bradyzoïtes sous l'action des sucs digestifs.
Figure 5 : Cycle de toxoplasma gondii.
Figure 6 : Lésion toxoplasmique récente jaunâtre (Photo Pr André Mathis CHU Toulouse-Rangueil France).
Figure 7 : Lésion toxoplasmique cicatricielle périphérique (Photo Pr André Mathis CHU Toulouse-Rangueil France).
Figure 8 : Atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale (tétrade de Sabin).
Figure 9 : Prévalence de la toxoplasmose chez les femmes en issue de grossesse (RNSP, 1995).
Figure 10 : Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes selon le département d'habitation.
Figure 11 : Cinétique des immunoglobulines.

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Survie des oocystes sporulés de toxoplasme dans l'eau et les matrices solides.

Tableau 2 : Principales caractéristiques biologiques et épidémiologiques des génotypes de *Toxoplasma gondii* (d'après Dardé, 2004).

Tableau 3 : Risque d'infection congénitale selon l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle.

Tableau 4 : Pronostic fœtal toxoplasmique en fonction de la date de contamination maternelle.

Tableau 5 : Les techniques utilisants les antigènes figurés.

Tableau 6 : Les techniques utilisants les antigènes solubles.

Tableau 7 : Récapitulatifs des différentes techniques sérologiques.

Tableau 8 : activités et indications de la spiramycine après primo-infection maternelle par *Toxoplasma gondii*.

Tableau 9 : Prise en charge d'une séroconversion au cours de la grossesse.

Tableau 10 : Prise en charge du nouveau né.

INTRODUCTION

La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite, dont l'agent pathogène, *Toxoplasma gondii* est un protozoaire qui appartient au phylum des apicomplexa. Ce phylum, regroupe d'autres pathogènes d'incidence majeure sur le plan médical et vétérinaire (*Plasmodium* responsable du paludisme, *Eimeria* responsable des coccidioses aviaires…).

Infection habituellement sans gravité pour l'adulte immunocompétent, elle peut se montrer redoutable chez l'immunodéprimé ou en cas d'atteinte fœtale lors de la séroconversion chez une femme enceinte. Le risque de contamination fœtale est globalement de 30 % mais il varie avec la date de l'infection maternelle ; en effet il croît régulièrement du début à la fin de grossesse. Elle peut alors être responsable de sévères complications cérébrales (calcifications intracrâniennes, hydrocéphalie), oculaires (chorio-rétinite, atrophie optique) et viscérales (atteintes fœtales, ictère).

On estime que la toxoplasmose congénitale concerne aujourd'hui environ 300 à 400 enfants par an en France. Le systéme de prévention français, s'appuie sur des dispositions légales (décret 92-114 du 14 février 1992) qui imposent une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes non immunisées vis-à-vis de *Toxoplasma gondii* jusqu'au terme de leur grossesse, associée aux conseils hygiéno-diététiques.

Si une séroconversion toxoplasmique pergravidique est objectivée, la prise en charge du couple mère-enfant est aujourd'hui bien codifiée en France et correspond, outre l'instauration d'une chimioprophylaxie secondaire (Rovamycine®), à la recherche d'une atteinte fœtale par l'imagerie obstétricale, couplée au diagnostic anténatal biologique. Le diagnostic biologique d'infection fœtale n'est possible, qu'après la 15^{e} semaine d'aménorrhée (en France, il est pratiqué le plus souvent à partir de la 18^{e} semaine d'aménorrhée), au moment où l'on peut ponctionner du liquide amniotique, pour y rechercher soit le toxoplasme par inoculation à la souris ou à des cultures cellulaires, soit son ADN par PCR ; un délai d'au moins 4 semaines entre l'amniocentèse et la date présumée de séroconversion étant indispensable et recommandé. Si celui-ci est positif un traitement par l'association sulfadoxine-pyriméthamine, beaucoup plus active mais non exempte d'effets secondaires, devient nécessaire, associé à une surveillance échographique rapprochée (bimensuelle). Hormis dans les cas de malformations décelées à l'échographie, pour lesquelles une interruption médicale de grossesse peut être discutée.

Enfin, une prise en charge clinico-biologique, de tout enfant né d'une mère ayant contractée une toxoplasmose en cours de grossesse, est réalisée. Elle permet de dépister les formes infra-cliniques et les enfants pour lesquels le diagnostic anténatal est négatif.

Réelle problématique de santé publique, le défi posé par la prise en charge de cette infection est de plusieurs ordres. La première difficulté est d'en établir le diagnostic, suffisamment tôt chez le fœtus ou le nouveau-né, afin de pouvoir traiter l'infection le plus précocement possible et prévenir les séquelles, pouvant apparaître tardivement. Une autre difficulté est d'ordre thérapeutique. Un traitement curatif anténatal peut être proposé, mais son indication doit être bien définie. Par ailleurs, malgré une relative standardisation des traitements proposés, l'arsenal médicamenteux a peu évolué et aucun traitement ne peut, actuellement, offrir une efficacité préventive ou curative absolue. Il s'avère opportun de réaliser un état des lieux académique de la toxoplasmose congénitale. Ainsi, nous exposerons dans un premier temps la complexité de l'agent pathogène, avant d'analyser plus précisément la pathologie chez la femme enceinte non immune.

PREMIERE PARTIE
TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE

1. Historique

Toxoplasma gondii a été isolé pour la première fois en 1908, simultanément par Nicolle et Manceaux, à l'institut Pasteur de Tunis, chez un rongeur nord africain, le *gondii* (*Ctenodactylus gondii*) (Nicolle et manceaux, 1909) et par Splendore, au Brésil, chez un lapin (Splendore, 1909). Les noms de genre et d'espèce du parasite, proviennent de sa morphologie (toxon = arc et plasma = forme) et du rongeur chez lequel il a été découvert. Par la suite, *Toxoplasma gondii* a été observé chez de nombreuses espèces de mammifères et d'oiseaux mais ce n'est que dans les années 1920, que les premiers cas de toxoplasmose humaine ont été décrits. Les données sur la toxoplasmose et son épidémiologie, ont été acquises très progressivement. La mise au point des premiers tests sérologiques (Dye Test par Sabin et Feldmann) dans les années 1940 a révélé la forte prévalence de la toxoplasmose humaine. Le cycle biologique de ce parasite et la compréhension de son mode de transmission n'ont été établis que dans les années 1960 par Hutchison, d'une part (Hutchison, 1965) et par Frenkel et Dubey, d'autre part (Frenkel, 1973).

Depuis, d'énormes progrès dans le diagnostic immunologique et parasitologique ont permis de préciser l'épidémiologie et l'évolution clinique selon le terrain. Les deux dernières décennies, ont été marquées par le souci de maîtriser la transmission materno-foetale.

2. Agent pathogène : *Toxoplasma gondii*

2.1 Taxonomie

Toxoplasma gondii est un protozoaire des animaux à sang chaud à développement endocellulaire obligatoire. Il est à l'origine de la toxoplasmose parasitose, qui revêt un caractère sévère au cours de toxoplasmose cérébrale ou congénitale.

Rattaché au phylum des Apicomplexa (présence « d'un complexe apical », caractéristique permettant l'entrée dans les cellules hôtes) et à la classe des coccidies; on doit sa classification actuelle à Barta en 2001 (Levine, 1988).

Règne : Protista

Phylum : Apicomplexa

Classe : Coccidia

Famille : Sarcocystidae

Sous-famille : Toxoplasmatinae

Genre : Toxoplasma

Espèce : Gondii

2.2 Morphologie

Le toxoplasme présente au cours de son cycle 3 stades infectieux (Dubey, 1998).

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

2.2.1 Les oocystes

Forme de résistance dans le milieu extérieur, l'oocyste résulte de la reproduction sexuée ou gamogonie qui se déroule dans les cellules intestinales du chat.
Ovoïde, il mesure de 9 à 11 µm de large sur 11 à 14 µm de long.
Après élimination dans les fèces du chat, ils doivent subir une sporulation dans le milieu extérieur pour devenir infestant, sporulation qui dure de 1 à 5 jours en fonction
de la température, du degré d'oxygénation et de l'humidité. A l'intérieur de l'oocyste s'individualisent deux sporocystes renfermant chacun quatre sporozoïtes haploïdes (figure 1) (Birch Andersen *et al.,* 1978; Ferguson *et al*., 1978). La structure de ce dernier est proche de celle du tachyzoïte mais s'en distingue par des micronémes et des rhoptries plus abondants (Dubey *et al*., 1998).

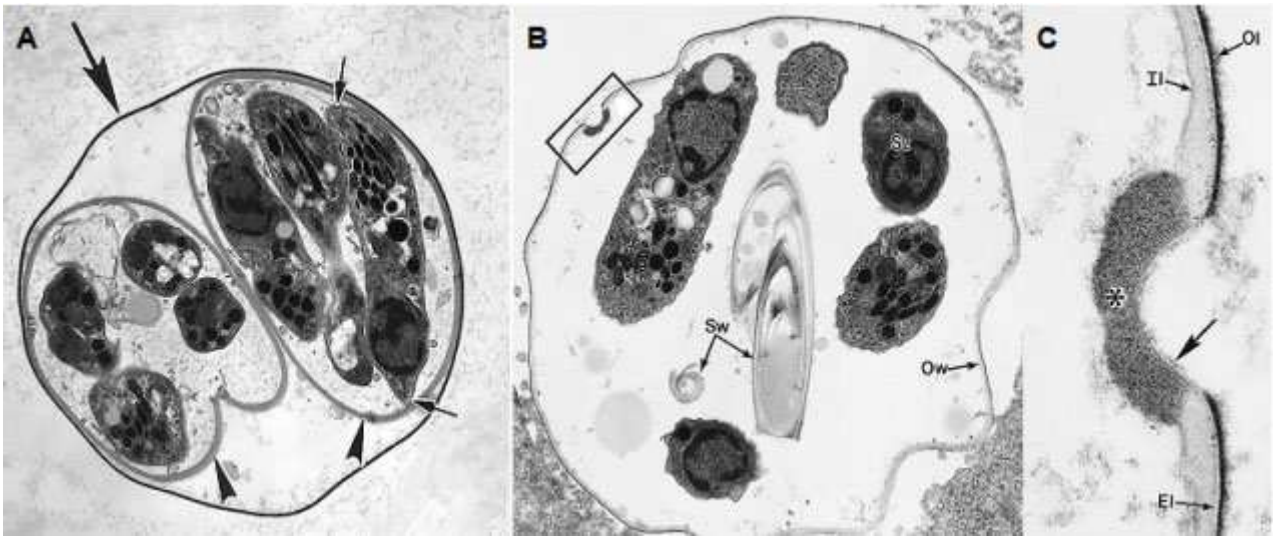


Figure 1 : Oocyste sporulé de toxoplasme observé en microscopie électronique.
(Dubey, 1998). (A) Oocyste sporulé protégé par sa paroi (grande flèche) contenant deux sporocystes (têtes de flèches) renfermant chacun quatre sporozoïtes (petites flèches).

2.2.2 Les tachyzoïtes = les trophozoïtes

Du grec tachus, pour évoquer la rapidité de division dans les cellules qui l'hébergent. Il s'agit de la forme libre proliférative, infectieuse chez l'hôte intermédiaire (Frenkel, 1973) et de la seule forme capable de traverser la barrière placentaire. Il se reproduit rapidement par un processus de multiplication asexuée (endodyogénie) chez l'hôte intermédiaire.

Le tachyzoïte a la forme d'un croissant de 6 à 8 µm de long et de 3 à 4 µm de large.

Son extrémité antérieure est effilée tandis que l'extrémité postérieure est arrondie.

Il est délimité par une structure membranaire tri laminaire (Sheffield *et al.*, 1968).

- le plasmalemme à l'extérieur
- deux membranes formant le complexe membranaire interne composé d'un ensemble de vésicules aplaties (Morisette *et al.,* 1997).

Caractéristique inhérente au phylum des apicomplexes, la partie antérieure présente un complexe apical comprenant un conoïde, des rhoptries, des micronèmes, et des granules denses (Fortier, 2000).

- le conoïde consiste en 6 à 8 microtubules en forme de ressort.
- les rhoptries au nombre d'une dizaine ont une forme de massue de 1 à 4 µm de long.
- les micronémes sont en forme de bâtonnets.
- les granules denses sont des inclusions cytoplasmiques de formes arrondies.

Le complexe apical joue un rôle dans la pénétration du parasite à l'intérieur de la cellule hôte (figure2). En effet, le conoïde peut pivoter, s'incliner, s'étendre, se rétracter au contact de la cellule, jouant le rôle d'organe de reconnaissance (Chiappino *et al*., 1984). Les rhoptries secrètent des substances lysant la membrane de la cellule hôte, en particulier le PEP (Penetration Enhancing Factor).

Le tachyzoïte pénètre dans la cellule hôte (en 15 secondes environ) de façon active ou par phagocytose (Bonhomme et *al.,* 1992). La cellule peut contenir de 8 à 32 tachyzoïtes, elle devient globuleuse et est dénommée pseudo-kyste. Une fois dans la cellule, le parasite devient ovoïde et s'entoure d'une vacuole parasitophore, dérivée du plasmalemme et de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. A l'intérieur de la vacuole, un important réseau tubulo

vésiculaire se développe à la partie postérieure du tachyzoïte (Sheffield *et al*.,1968), structure déjà observée par Nichols sur des cultures de toxoplasmes (Nichols *et al*.,1983).

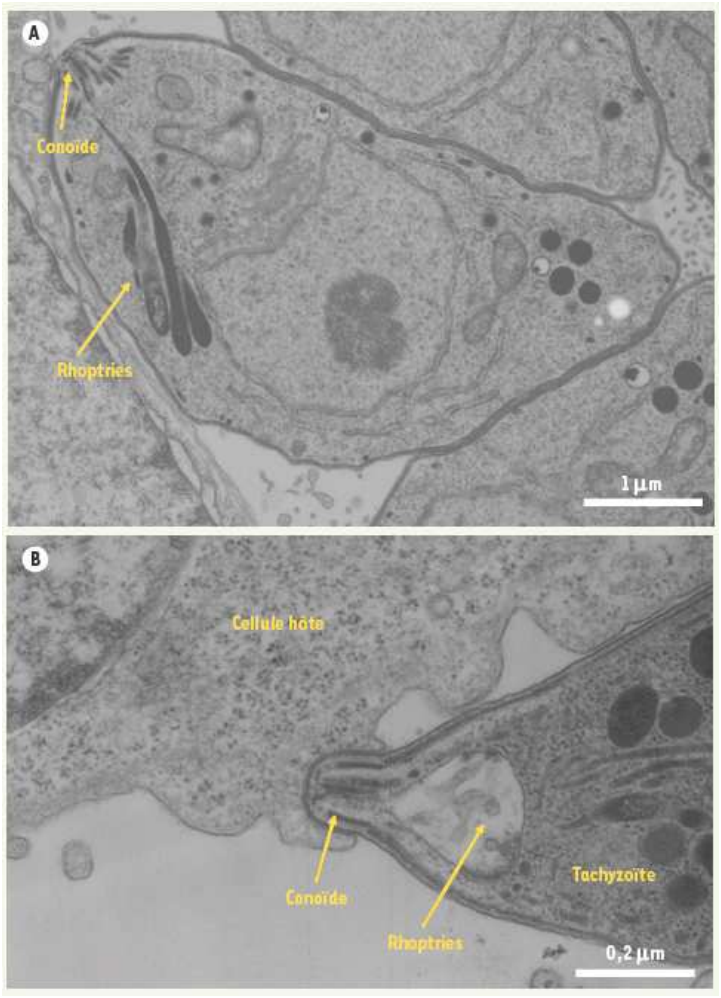


Figure 2 : Pénétration du parasite dans une cellule (d'après Anofel)

On retrouve également des organites classiques comme un noyau, une mitochondrie, un appareil de Golgi, un réticulum endoplasmique, de nombreux ribosomes, et des grains d'amylopectine (Klainer *et al.,* 1973; Fortier, 2000).

Par ailleurs, une organelle type plasmide (ADN circulaire) est également présente dans l'apicomplaste. Son rôle est inconnu mais sa structure est proche de celle de l'ADN des chloroplastes.

Le tachyzoïte est présent au stade aigu de l'infection. Il se multiplie par endodyogénèse (deux cellules filles se forment à l'intérieur de chaque parasite) dans les cellules du système

phagocytaire mononuclée ; il provoque des lésions nécrotiques dans les tissus où il se développe. Très fragile dans le milieu extérieur, sa diffusion dans l'organisme se fait par voie sanguine et lymphatique. Chez la femme enceinte, il peut atteindre le fœtus après une étape de multiplication au niveau du placenta.

2.2.3 Les bradyzoïtes et les kystes

Le bradyzoïte résulte de la transformation du stade précédent lors de l'évolution de l'infection dans l'organisme (figure 3).

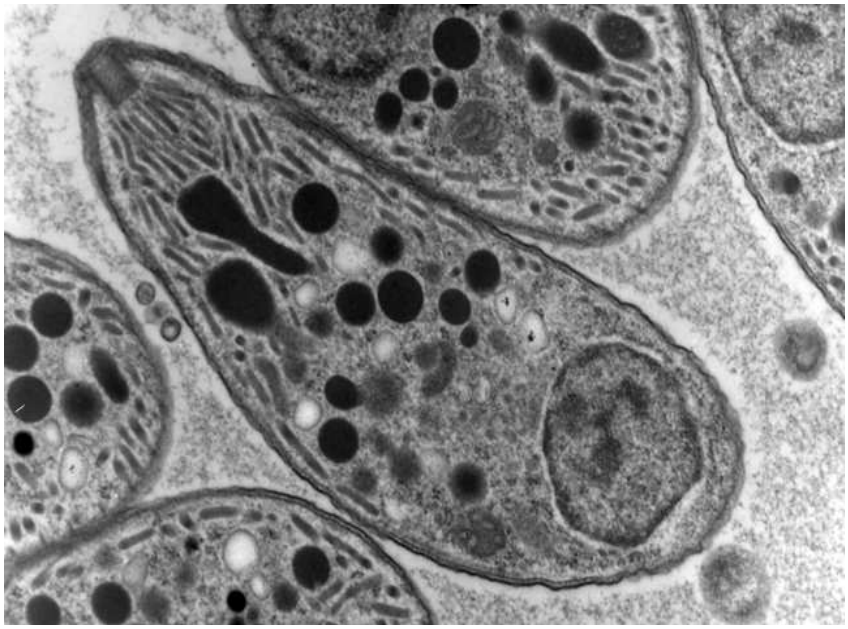


Figure 3 : Ultrastructure de Toxoplasma gondii (bradyzoïte) (d'après Anofel)

Semblables aux tachyzoïtes, il se distingue par quelques détails ultra structuraux (plus petit, noyau plus postérieur, richesse en grains d'amylopectines et en micronémes (Frenkel, 1973; Dubey *et al.*, 1998) ainsi que par un métabolisme ralenti (bradus signifiant lent en grec) (Fortier *et al.,* 2000).

Les bradyzoïtes sont regroupés au sein de kystes sphériques ou ovoïdes de 5 à 100 µm (Fortier, 1993). Ces kystes peuvent renfermer jusqu'à 100 bradyzoïtes (figure 4). Ils constituent la forme de résistance et de latence du parasite. Ils siègent principalement dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et les cellules rétiniennes (Dubey, 1997). En effet, la barrière hémato-encéphalique et hémato-oculaire limitent le flux des anticorps, des

cellules immunocompétentes (lymphocytes T et macrophages) et des médiateurs types lymphokines et interférons. Ils se développent à partir du cytoplasme, de la cellule hôte et sont entourés d'une membrane d'origine parasitaire et cellulaire imperméables aux anticorps et aux médicaments. Ils persistent tout au long de la vie, sans causer de désordres cellulaires ou de réponse inflammatoire. Ils produisent des antigènes entretenant ainsi l'immunité. En l'absence d'immunodépression, les anticorps sont protecteurs, limitant l'infection, mais ne sont pas capable d'éradiquer le parasite.



Figure 4 : Rupture de la paroi d'un kyste et libération de centaines de bradyzoïtes sous l'action des sucs digestifs (d'après Anofel).

2.3 Le cycle du parasite

2.3.1 Généralités

Alors que la plupart des Apicomplexa ont une gamme restreinte d'hôtes, *Toxoplasma gondii* se singularise par sa capacité à infecter tous les mammifères à sang chaud, les oiseaux ainsi que l'homme, qui constituent ses hôtes intermédiaires. *Toxoplasma gondii* y développe un cycle évolutif incomplet, composé uniquement d'une phase asexuée. Chez l'hôte définitif, le chat et les félidés, *Toxoplasma gondii* peut par contre, développer un cycle évolutif complet comprenant une phase sexuée et une phase asexuée (figure 5).

Life Cycle:

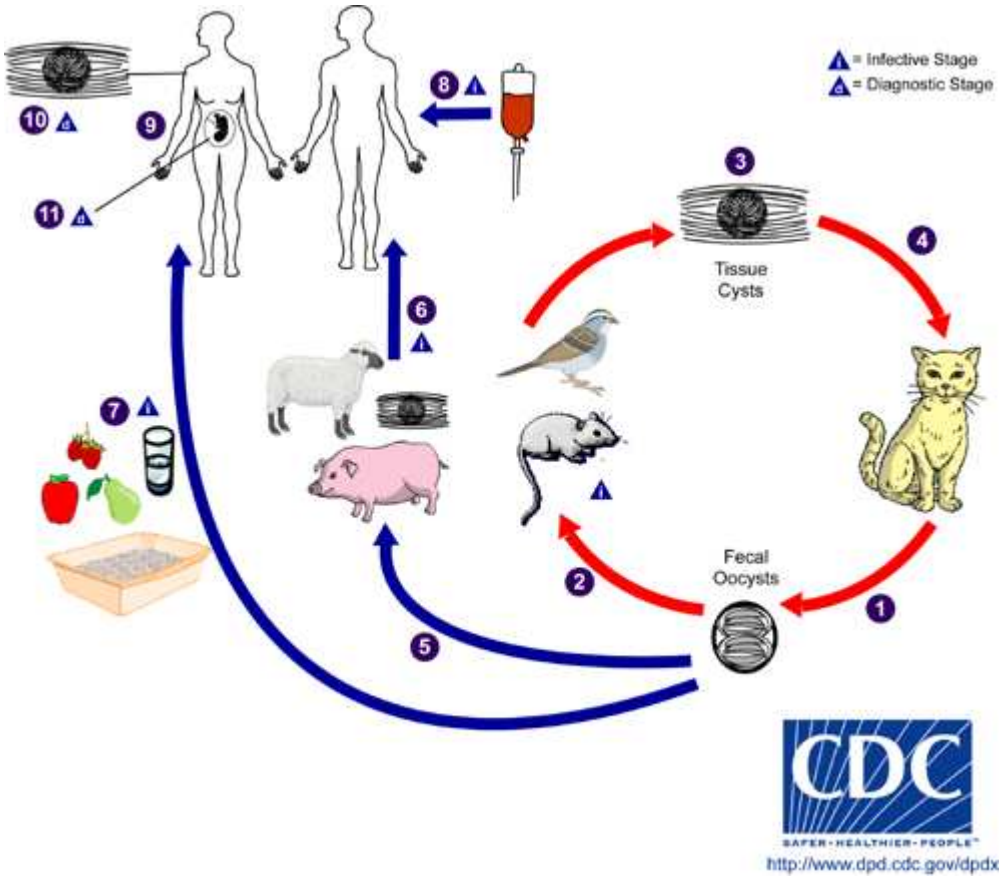


Figure 5 : Cycle de Toxoplasma gondii (d'après CDC)

2.3.2 Cycle entéroépithélial chez le chat

L'hôte définitif (le chat ou plus généralement, les félidés) s'infecte après ingestion d'oocystes matures souillant la terre, les végétaux ou l'eau douce. Il peut s'infecter également par carnivorisme, en dévorant de petits rongeurs ou des oiseaux contenant des kystes. Les oocystes et les kystes correspondent à des formes de résistance et de dissémination du parasite car ils protègent les parasites qu'ils contiennent, du milieu extérieur. Les sporozoïtes (contenus dans les oocystes) ou les bradyzoïtes (contenus dans les kystes) évoluent rapidement en tachyzoïtes (stade parasitaire caractérisé par une prolifération et une dissémination rapides). Ceux-ci se différencient ensuite en mérozoïtes dans l'épithélium de l'iléon de l'hôte définitif.

Les mérozoïtes se multiplient par schizogonie, processus au cours duquel les noyaux parasitaires se divisent dans un même cytoplasme avant une fragmentation tardive du cytoplasme. La schizogonie aboutit à la libération, d'autant de parasites qu'il y a de noyaux

fils formés. Après leur libération, les mérozoïtes se différencient en gamontes (microgamètes mâles et macrogamètes femelles) et initient le cycle sexué.

Les gamontes sont localisés dans les cellules épithéliales de l'iléon, contre les villosités intestinales. Le macrogamète femelle est sphérique et contient un noyau au centre. Le microgamonte mâle est ovoïde ou en forme d'ellipse. Lors de la microgamétogénèse, le noyau du microgamonte mâle se divise et produit 10 à 21 noyaux. Les microgamontes peuvent ainsi produire jusqu'à 21 microgamètes, qui utilisent leurs flagelles pour aller à la rencontre des macrogamètes matures. La fécondation des macrogamètes femelles par les microgamètes mâles donne naissance à des oocystes immatures qui sont libérés dans la lumière intestinale, puis éliminés dans l'environnement par millions, avec les fèces du chat. Les oocystes rejetés, immatures car non sporulés, ont une forme sphérique de 12 µm de diamètre. Ils subissent une maturation (sporulation) après leur excrétion dans le milieu extérieur. La sporulation aboutit à la formation de huit sporozoïtes infectieux. Les oocystes sont très résistants en milieu humide, tant aux agents physiques ou chimiques qu'aux bactéries et aux champignons (Dubey et *al.,* 1970).

2.3.3 Cycle extra intestinal chez l'hôte intermédiaire

Chez les hôtes intermédiaires, l'infection se fait essentiellement par voie orale, après l'ingestion soit d'oocystes matures provenant d'aliments souillés, soit de kystes contenus dans des viandes infectées peu ou pas cuites. Après digestion de la paroi des oocystes ou des kystes dans l'estomac et le duodénum, les formes parasitaires infectantes, sporozoïtes ou bradyzoïtes, sont libérées et se différencient rapidement en tachyzoïtes. Ceux-ci se disséminent dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique, ce qui correspond à la phase aigüe de la maladie. Capables d'infecter tous les types cellulaires, les tachyzoïtes gagnent les différents tissus tels que les muscles et le système nerveux central. A l'intérieur des cellules, le parasite se multiplie par endodyogénie, processus au cours duquel deux cellules filles se forment à l'intérieur de la cellule mère. La cellule hôte est ensuite lysée, libérant les tachyzoïtes. Cette forme est également capable d'infecter le fœtus, en cas de contamination primaire d'une femme au cours de sa grossesse. Cette courte phase proliférative est rapidement contrôlée par le système immunitaire de l'hôte, et aboutit à la formation de kystes localisés dans les organes les moins accessibles par le système immunitaire (les muscles, le système nerveux central, les yeux, les testicules). Le bradyzoïte est le stade à multiplication

ralentie du parasite. Il est globalement semblable en morphologie au tachyzoïte mais s'en distingue par quelques détails ultra structuraux. L'élément majeur déclenchant la kystogénèse est une inhibition de l'activité mitochondriale des parasites, sous l'influence de protéines de stress parasitaire induites par différents stimuli tels que l'interféron gamma (IFN-γ), le monoxyde d'azote (NO) et le facteur de tumeur nécrosante alpha (TNF-a).

Observée dès 10 à 15 jours après l'ingestion d'oocystes ou de kystes tissulaires, la formation de kystes contenant les bradyzoïtes marque le début de la phase chronique de la maladie. Ces kystes vont persister pendant le reste de la vie de l'hôte. La transformation du tachyzoïte en bradyzoïte s'accompagne par la modification de la membrane de la vacuole parasitophore. Celle-ci s'épaissit par le dépôt d'un matériel granuleux, retrouvé également dans la matrice du kyste, entre les bradyzoïtes. Cette paroi forme une barrière physique, protégeant les bradyzoïtes des défenses immunitaires de l'hôte.

Le kyste toxoplasmique demeure donc intracellulaire. Ces particularités structurales et métaboliques rendent les kystes et donc les bradyzoïtes qu'ils contiennent, inaccessibles aux traitements anti-toxoplasmiques actuels (Dubey, 1998). Les kystes peuvent survivre plusieurs jours à température ambiante et plusieurs mois à 4°C mais ils sont détruits lorsque la température de cuisson d'une viande atteint des températures supérieures à 67°C (Dubey et *al.,* 1990).

Les kystes peuvent se former dans tous les types de cellules mais ils persistent de préférence dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et les cellules rétiniennes pendant toute la durée de vie de l'hôte. La paroi du kyste peut se rompre à la mort d'une cellule hôte et les bradyzoïtes se retrouvent alors libres dans le milieu extracellulaire. Selon le statut immunitaire de l'hôte, ils seront détruits par le système immunitaire ou réinfecteront des cellules voisines. La persistance des kystes dans l'organisme entretient la réponse immunitaire, notamment cellulaire, qui prévient une réinfection (Dubey, 1997).

2.4 Résistance des différentes formes de *Toxoplasma gondii*

- Les pseudokystes et les tachyzoïtes qui les constituent sont des formes de multiplication du parasite, fragiles, à durée de vie courte et présentes pendant la phase aiguë de l'infection seulement. Leur ingestion est rarement contaminante car ceux-ci sont sensibles aux sucs gastriques (Euzeby, 1998). Ils peuvent par contre survivre à

4°C dans du lait pendant au moins une semaine (Zardi *et al*., 1979) et sont dans ces conditions parfois source d'infection.

- Les kystes constituent une forme de résistance du parasite dans l'organisme hôte, leur durée de vie est longue et on les observe lors de la phase chronique de l'infection. Ils assurent la dissémination du parasite car leur ingestion permet l'infection de nouveaux hôtes. Ils peuvent survivre plusieurs jours à température ambiante et plusieurs mois à 4°C mais sont thermosensibles Dubey *et al*., (1990) estiment qu'il faut atteindre une température de 67°C au cœur de la viande pour obtenir une inactivation totale des kystes.
- Enfin, les oocystes représentent une forme de résistance et de dissémination du parasite dans le milieu extérieur, dans lequel ils peuvent rester infectieux pendant 18 mois à l'abri du soleil et pour des températures moyennes d'environ 20°C (Dubey, 1998). La résistance à la température a été testée pour différentes matrices, en conditions naturelles ou expérimentales : fèces, sol, baies, eau (potable ou non), eau de mer. Dans l'eau, l'infectiosité est maintenue pendant 54 mois à 4°C (Dubey, 1998b) ou 548 jours à 20-22°C (Hutchison, 1965). Les oocystes, sensibles à la chaleur, sont rapidement inactivés à partir de 55°C. Au contraire, une exposition constante à -21°C pendant 28 jours n'empêche pas l'infection (Frenkel et Dubey, 1973). Les oocystes restent infectants après 180 jours à 4 et à 24°C dans l'eau de mer à 15 ppt (Collins *et al*., 2003). La résistance dans les matrices solides (sol et aliments) est moins importante : les oocystes restent tout de même infectant pendant 30 à 410 jours selon la température et les conditions d'exposition des suspensions (tableau 1). Ils sont sensibles à la putréfaction et aux conditions anaérobies, de ce fait, les antiseptiques utilisés pour assainir le milieu augmenteraient paradoxalement, le pouvoir infectant des oocystes toxoplasmiques en détruisant les germes de putréfaction et de fermentation (Euzeby, 1998).

Les trois formes parasitaires sont sensibles à la chaleur, et donc à la cuisson. Cette information est primordiale dans les mesures de prévention à appliquer contre l'infection toxoplasmique. Parmi les autres conditions pouvant être utilisées dans le traitement des aliments, seule l'ionisation à une dose minimale de 0,5 kGy a été recommandée. Les autres modes de traitement (micro-onde, salaison, fumaison) n'ont pas une efficacité certaine (AFSSA, 2005).

Tableau 1 : Survie des oocystes sporulés de toxoplasme dans l'eau et les matrices solides (*en italique*).

Température (°C)	Conditions	Durée de survie [a]	Références
	En laboratoire		
-20	Eau	28 j	Frenkel et Dubey, 1973
-10/-5	Eau	106 j	Dubey, 1998b
0	Eau	13 mois	Dubey, 1998b
+4	Eau	54 mois	Dubey, 1998b
	Baies	*56 j*	Kniel et al., 2002
	Fèces	*214–410 j*[b]	Yilmaz et Hopkins, 1972
+4/+24	Eau de mer à 15 ppt	180 j	Lindsay, Collins et al., 2003
+20/+22	Eau	548 j	Hutchison, 1967
+22,5	Eau	306–410 j[b]	Yilmaz et Hopkins, 1972
	Fèces	*107–306 j*[b]	
+23→+29	*Sols humides*	*117 j*	Dubey, Miller et al., 1970a
+30	Eau	107 j	Dubey, 1998b
+35	Eau	32 j	Dubey, 1998b
+37	Eau	91–306 jb	Yilmaz et Hopkins, 1972
	Fèces	*30–153 jb*	
+40	Eau	9 j	Dubey, 1998b
+45	Eau	1 j	Dubey, 1998b
+50	Eau	30–60 min	Dubey, Miller et al., 1970a ; Dubey, 1998b
+55/+58	Eau	< 15 min	Kutičič et Wikerhauser, 1996; Dubey, 1998b
+60/+70	Eau	< 1 min	Dubey, 1998b
	En conditions naturelles		
-20→+35	*Fèces dans le sol*	*18 mois*	Frenkel et al., 1975
-6→+39	Eau	122–306 j / 153–410 j[c]	Yilmaz et Hopkins, 1972
	Fèces	*46–183 j / 76–334 j*[c]	
+15→+30	Fèces dans le sol	*56–357 j*	Frenkel et al., 1975
+20→+27	*Sol humide*	*106 j*	Ruiz et al., 1973

[a] Durée de l'infectiosité globale de la suspension d'oocystes évaluée par inoculation à la souris. [b] Durée de l'infectiosité globale d'une suspension découverte (sujette à la dessication) – durée de l'infectiosité globale d'une suspension couverte. [c] Durée de l'infectiosité globale d'une suspension découverte – d'une suspension couverte, exposées au soleil / ou placées à l'ombre.

2.5 Principaux génotypes de *Toxoplasma gondii*

Le genre toxoplasma ne contient qu'une seule espèce, *T.gondii*, mais plus de 200 isolats (ou souches) ont bénéficié d'analyses génotypiques. On étudie la virulence des souches chez la souris pour définir leur pathogénicité : détermination des DL50 (Dose Létale) et DL100, doses minimales de parasites entraînant la mort de 50% ou de 100% des souris infectées. La capacité à former des kystes est différente suivant les souches et il existe une relation entre la pathogénicité d'une souche et son aptitude à la kystogénèse :

-les souches rapidement kystogènes sont moins pathogènes car les parasites sont contenus dans la paroi kystique (ce qui évite leur dissémination), et se multiplient lentement (bradyschizogonie).

-les souches virulentes sont peu kystogènes, leur multiplication est rapide (tachyschizogonie) et elles détruisent leurs cellules hôtes. Ces souches sont létales pour la souris en moins de 10 jours (4 à 5 jours en moyenne) après inoculation par voie intra péritonéale, avec production d'ascite contenant de nombreux tachyzoïtes. C'est le cas de la souche RH (isolée en 1941 par Sabin à partir d'un cas d'encéphalite humaine aiguë), une des plus utilisées dans les programmes de recherche sur le toxoplasme (Sabin, 1941).

La majorité (95%) des isolats analysés, est regroupée en trois génotypes principaux équivalents à des lignées clonales, stables dans le temps et l'espace (type I, II, III) (tableau 2). Les différences entre les principaux génotypes d'isolats concernent :

-la virulence pour la souris (une souche est considérée comme virulente pour la souris, lorsque la dose létale DL 100 est de 1 tachyzoïte inoculé par voie intra péritonéale, entraînant la mort de la souris en moins de 10 jours) (Howe *et al.,* 1995),

-La vitesse de multiplication en culture cellulaire est la possibilité de transformation in vitro des tachyzoïtes en bradyzoïtes aboutissant à la formation de kystes,

-les capacités de migration et de transmigration à travers les barrières biologiques.

Les génotypes recombinants (combinaison des allèles classiques : I/II, I/III, II/III, I/II/III) et les génotypes atypiques (combinaison partielle ou totale d'allèles non I, II ou III) représentent les 5% restants (Ajzenberg *et al*., 2004).

Tableau 2 : Principales caractéristiques biologiques et épidémiologiques des génotypes de *T. gondii* (Dardé, 2004).

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<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 (association avec 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

2.6 Mode de contamination de l'homme

L'homme s'infecte essentiellement en ingérant les kystes tissulaires, présents dans les produits carnés de mammifères et d'oiseaux infectés, ou des oocystes provenant des matières fécales d'un chat infecté et souillant les légumes, les fruits, l'eau, les mains (Baril *et al*., 1996). A ces circonstances habituelles, l'homme peut être contaminé par passage transplacentaire des formes végétatives libres. On parle alors de toxoplasmose congénitale. Les autres modes d'infection, greffe d'organes, transfusion sanguine et accidents de laboratoire sont rares et n'ont pas d'incidence épidémiologique notable.

2.6.1 A partir des kystes

- La contamination humaine est essentiellement due à l'ingestion de kystes présents dans la viande d'animaux cru ou insuffisamment cuite. Ce risque varie selon la nature du réservoir animal. (Nicolas *et al.,* 1993).
- Mouton : 22 à 72 %
- Chèvre : 50 %
- Porc : 10 à 38 %
- Cheval : 10 à 29 %
- Bœuf : très faible
- Volaille : 20 %

Les kystes sont très résistants; ils résistent à l'acidité gastrique, restent viables après deux mois à 4 °C. En revanche, ils sont détruits par la chaleur et par la congélation à -20 °C pendant 18 à 24h. Une étude réalisée en 1990 par Dubey a permis d'établir une courbe de destruction thermique. Il faut atteindre une température de 67 °C au cœur de la viande pour avoir une inactivation totale des kystes (Dubey *et al*., 1990).

- Les kystes sont également responsables de rares cas de contamination lors de greffes. Il s'agit le plus souvent d'une réactivation de kystes contenus dans les greffons. Les conséquences sont à la fois locales (rejet) puis générales par dissémination parasitaire (Giordano 2002; Lasmar *et al*., 2002).

Ces contaminations restent exceptionnelles du fait de la brièveté de la parasitémie chez un sujet récemment infecté (Nelson 1995; Kauffman *et al*., 1995).

2.6.2 A partir d'oocystes

L'homme s'infecte également par ingestion d'aliments (crudité, fruit, salade) ou de boissons souillés par des oocystes sporulés, provenant des déjections du chat ou par une hygiène insuffisante des mains après un contact avec le sol (jardinage) ou la litière souillée des chats (AFSSA). Ce sont avant tout les jeunes chatons qui sont excréteurs d'oocystes (Ouvina *et al*., 1995).

2.6.3 A partir de tachyzoïtes

-Il s'agit de la seule forme parasitaire capable de passer la barrière placentaire (Mc Leod *et al.,* 1999).

Après contamination de la mère, il s'ensuit une diffusion hématogène du parasite qui peut contaminer le fœtus après colonisation placentaire par les tachyzoïtes. Ce mode particulier de contamination conduit à une dissémination parasitaire chez le fœtus et à une atteinte multi-viscérale possible (cerveau, œil, foie, poumon).

Ce passage n'a lieu qu'au cours de la phase parasitémique de la toxoplasmose maternelle, période très brève (8 à 10 jours) qui cesse dès l'apparition d'anticorps spécifiques (Ferro *et al.*, 2002).

-Les tachyzoïtes peuvent être contaminants au cours de transfusion sanguine ou d'accidents de manipulation au laboratoire. Ces contaminations accidentelles sont exceptionnelles.

3. Aspects cliniques de la toxoplasmose

3.1 La toxoplasmose acquise post-natale du sujet immunocompétent

Elle est asymptomatique dans plus de 80% des cas.

Les formes symptomatiques associent fièvres, adénopathies et asthénie. Le patient présente une fébricule pendant quelques jours ou quelques semaines, qui disparaît spontanément. Les adénopathies sont plus volontiers cervicales, peu volumineuses, mais les autres territoires ganglionnaires peuvent être atteints. L'asthénie peut être profonde et persister plusieurs mois.

L'évolution est habituellement bénigne et la guérison spontanée. Un syndrome mononucléosique et une accélération de la vitesse de sédimentation sont habituels mais non spécifiques. Le diagnostic de certitude est basé sur la sérologie.

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

3.2 La toxoplasmose de l'immunodéprimé

Chez les patients immunodéprimés, l'infection faisant suite à une contamination par voie orale est le plus souvent asymptomatique. Chez des 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 (Pomeroy *et al.,* 1992). Chez les transplantés d'organe contaminés par un greffon contenant des kystes de *T.gondii*, on observe un rejet fébrile, se compliquant rapidement d'une dissémination ou d'une focalisation cérébrale (Speirs, 1988; Wreghitt, 1989; Israelski *et al.,* 1993).

Dans la grande majorité des cas, les formes graves de toxoplasmose sont consécutives à la réactivation d'une infection acquise antérieurement. Les formes cliniques sont comparables, quelque soit le type d'immunodépression sous-jacente, et l'atteinte cérébrale est de loin la plus fréquente ; on peut cependant souligner la plus grande fréquence des formes pulmonaires et disséminées chez les patients ayant un déficit très profond de l'immunité, notamment chez les greffés de moelle allogénique (Mele *et al.,* 2002).

3.2.1 La toxoplasmose cérébrale

L'encéphalite toxoplasmique focalisée est la manifestation clinique la plus fréquente chez les malades immunodéprimés (Luft *et al.,* 1993; Leport *et al.,* 2001). Elle associe de la fièvre et

une symptomatologie neurologique très diverse : céphalées, déficits moteurs ou sensitifs, comitialité, troubles psychiatriques (Luft *et al.,* 1993). L'imagerie par scanner ou IRM montre habituellement un ou plusieurs abcès dont la périphérie prend fortement le produit de contraste. On peut également observer des encéphalites diffuses, sans image radiologique.

3.2.2 La toxoplasmose extra-cérébrale

3.2.2.1 Localisation oculaire

Chez les patients immunodéprimés (par le VIH principalement), la localisation oculaire est la deuxième, par sa fréquence, après la toxoplasmose cérébrale, à laquelle elle est associée dans 10 à 20 % des cas (Holland *et al.,* 1988; Cochereau-Massin *et al.,* 1991). On observe une grande variété de lésions cliniques de type rétinochoroidites, uni ou multifocales ou diffuses parfois bilatérales. Elles sont souvent plus étendues et hémorragiques que chez les patients immunocompétents mais avec une réaction inflammatoire moins intense. Une uvéite antérieure est fréquemment associée (Kuo *et al.,* 1999).

3.2.2.2 Localisation pulmonaire

C'est une localisation peu fréquente, mais d'une extrême gravité. Elle est observée chez les patients profondément immunodéprimés et se caractérise par une pneumopathie hypoxémiante, avec un aspect radiologique de pneumopathie interstitielle (Pomeroy *et al.,* 1992).

3.3 La toxoplasmose congénitale

La contamination placentaire n'est possible que pendant la phase parasitémique de la mère. Si le placenta est intact, la transmission ne peut théoriquement pas avoir lieu. Néanmoins, au fil de la grossesse la barrière placentaire devient moins efficace et le risque de transmission augmente comme le montre les deux enquêtes simultanées de Pratlong et Hohfeld en 1994 (tableau 3). Selon Pratlong le risque passe de 4% au 1er trimestre à 17 % au 2^{ième} trimestre

atteignant 53% au 3ième trimestre. En revanche la gravité des lésions chez le fœtus infecté évolue de façon inverse : plus la contamination a lieu tôt plus les lésions seront graves.
Le potentiel des lésions évolutives tardives dépendra de l'intensité de la contamination et surtout du nombre de kystes résiduels présents chez le fœtus.

Tableau 3. Risque d'infection congénitale selon l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle.

	Pratlong et al (1994)			Hohfeld et al (1994)		
Gestation (semaines)	7-15	16-28	>28	3-14	15-26	27-34
Infection maternelle	102	70	15	1398	745	38
Infection congénitale	4	12	8	52	123	11
Taux de transmission (%)	3,8	17,1	53,1	3,7	16,5	28,9

3.3.1 Contamination précoce (1er trimestre de grossesse)

Elle est responsable de la toxoplasmose congénitale majeure.
Cette forme grave est actuellement rarement observée en France, compte tenu des modalités modernes de prise en charge de la séroconversion chez les femmes enceintes.
Elle entraine :

- ✓ soit la mort *in utero* (Ambroise-Thomas, 1998),
- ✓ soit une encéphalomyélite toxoplasmique au pronostic péjoratif chez l'enfant à naître.

On décrit classiquement 4 groupes de signes cliniques :

- Aspect et volume du crâne : macrocéphalie avec hydrocéphalie externe due à l'obstruction de l'aqueduc de Sylvius par les granulomes toxoplasmiques, bombement des fontanelles, augmentation du périmètre crânien qui dès la naissance est supérieur à la normale mais surtout augmente ultérieurement plus vite que la normale.

- Signes neurologiques variés avec :

    - ✓ des convulsions généralisées.
    - ✓ des troubles du tonus avec soit hypertonie ou hypotonie.
    - ✓ une modification des réflexes.
    - ✓ des troubles végétatifs (déglutition altérée, irrégularité respiratoire, déséquilibre thermique).

- Des calcifications intracrâniennes presque pathognomoniques.

- Des signes oculaires :

    - ✓ Microphtalmie, strabisme, nystagmus décelés à l'inspection du visage
    - ✓ Choriorétinite pigmentaire maculaire unie ou bilatérale. Son pronostic dépend de l'atteinte de la macula et de la bilatéralité des lésions (Brezin *et al.,* 2003). Classiquement, on découvre une lésion jaunâtre (cliché de gauche) (figure 6) qui peut être paramaculaire ou parapapillaire et cette anomalie va évoluer vers une cicatrisation pigmentée comme sur le cliché de droite (figure 7). Ici la lésion est loin de la macula et n'obère pas le pronostic visuel.

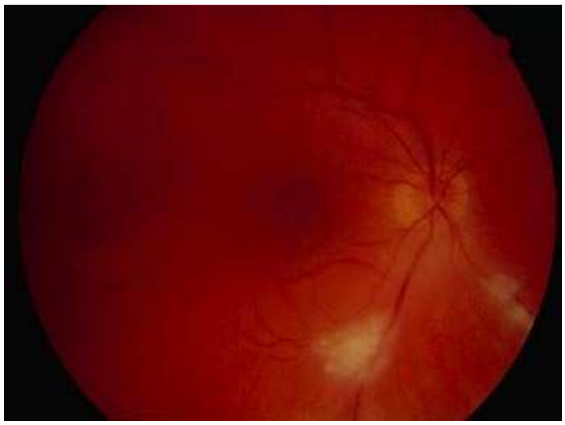


Figure 6. Lésion toxoplasmique récente jaunâtre

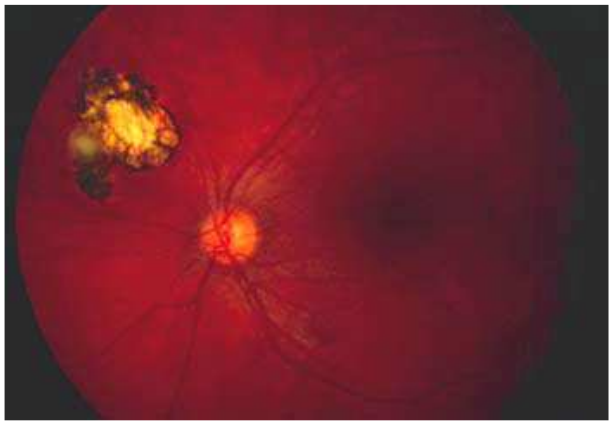


Figure 7. Lésion toxoplasmique cicatricielle périphérique

Photo Professeur Mathis CHU Toulouse

Devant un tel tableau clinique, la mort du nouveau né se fait dans les premiers mois de vie.
En cas de survie, l'enfant est atteint de retard psychomoteur considérable.
La figure 8 regroupe l'ensemble des signes cliniques liés à une toxoplasmose chez un nouveau-né.

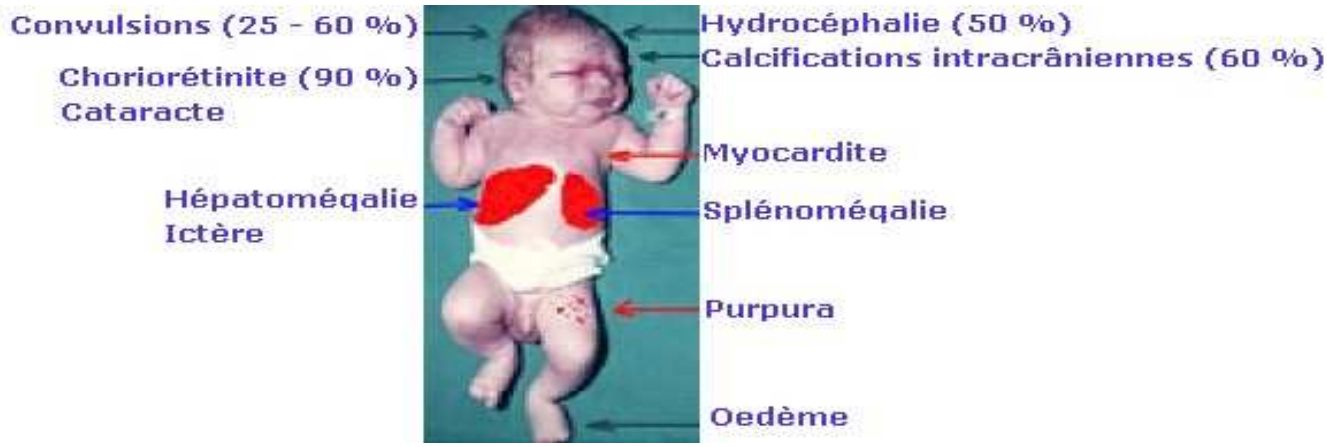


Figure 8 : atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale (tétrade de Sabin)

3.3.2 Contamination intermédiaire

2 formes cliniques sont possibles :

- **<u>Les formes viscérales :</u>**

Elles se caractérisent soit :

-par un ictère néonatal avec hépato splénomégalie et hémorragies muqueuses.

-par une atteinte digestive aigüe à type d'œsophagite ou de colite ulcéro hémorragique.

Ces formes sont à la limite des possibilités thérapeutiques.

- **<u>Les formes dégradées ou retardées :</u>**

Elles sont reconnues dés la naissance ou ne sont dépistées quelque fois qu'après plusieurs années.

Elles comportent les signes suivants (un ou plusieurs) :

- retard psychomoteur
- périmètre crânien augmentant plus rapidement que la normale
- crises convulsives
- apparition souvent tardive d'un foyer de choriorétinite pigmentaire.

3.3.3 Les formes inapparentes ou infra cliniques à la naissance

On ne dénote aucun signe clinique d'infection chez 80% des enfants atteints à la naissance. Le diagnostic est purement biologique. En effet porteur d'anticorps spécifiques, les IgM néosynthétisées par l'enfant sont le seul témoin de l'infection. Cependant le potentiel évolutif de cette maladie est incertain avec risque de lésion oculaire survenant ou récidivant pendant l'enfance, l'adolescence voir l'âge adulte. En effet, plus de 40 % des enfants non traités présenteront des atteintes oculaires type choriorétinite avec diminution permanente de l'acuité visuelle (Couvreur *et al*., 1993). C'est pourquoi une surveillance au long cours est indispensable.

DEUXIEME PARTIE
LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

1. L'épidémiologie

1.1 Répartition géographique mondiale

La toxoplasmose touche un tiers de la population mondiale. Selon les continents, 20 à 80% des individus sont infectés (Dubey, 1998). On observe également une différence de répartition d'un pays à un autre sur un même continent.

L'estimation de la séroprévalence envers le *Toxoplasma gondii* chez l'humain est très hétérogène et varie énormément d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à l'autre dans le même pays et entre différents groupes ethniques vivants dans une même région (AFSSA, 2005).

Ces variations sont essentiellement fonction :

- des conditions d'hygiène, des habitudes alimentaires (consommation de viande crue)
- des conditions climatiques (les pays chauds et humides sont propices aux infections alors que la prévalence est faible voir quasi nulle dans les pays froids et secs)
- de l'importance de la population féline
- des méthodes d'élevage des animaux domestiques (Dupouy, 1993 ; Camet *et al.,* 1993).

La prévalence est élevée en Europe (et particulièrement en France) aux alentours de 58 %, en Amérique du Sud (51 à 72 % selon les pays) et dans certains pays d'Afrique (54 à 77 %). En revanche, elle est faible dans les pays anglo-saxons (15 % aux Etats-Unis) et en Asie (4 à 39 %) (Rorman, Zamir *et al*., 2006).

1.2 Le cas de la France

La toxoplasmose est l'une des infections les plus prévalentes en France avec des valeurs de séroprévalence chez l'adulte comprise entre 30 et 60% :
Elle varie :

- Selon l'âge

La séroprévalence passe de 43 % chez les jeunes de 14-19 ans à 66 % chez les femmes enceintes âgées de plus de 40 ans (figure 9). Elle augmente donc avec l'âge.

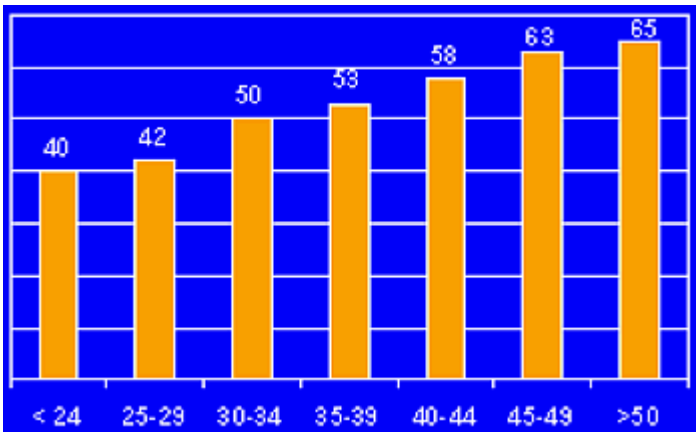


Figure 9 : Prévalence de la toxoplasmose chez les femmes en issue de grossesse (Réseau National de Santé Publique, 1995).

- Selon la catégorie socio-professionnelle

La séroprévalence augmente chez les femmes ayant un niveau d'études supérieures ou une catégorie socioprofessionnelle élevée, ou dont le conjoint à une catégorie socioprofessionnelle élevée.

- Selon la nationalité

La séroprévalence est plus élevée chez les femmes françaises par rapport aux autres pays européens, et aux pays d'Afrique du Nord et Sub saharienne.

- Selon les régions françaises

La distribution de la séroprévalence par région d'habitation et par départements permet de distinguer quatre grandes zones de prévalence, basse dans l'Est et le Centre-Est (< à 45%), faible ou moyenne dans tout le Centre-Ouest (45 à 55 %), élevée dans le quart Nord-Ouest (Bassin parisien inclus) et le Sud selon l'enquête nationale périnatale réalisée en France en 1995. Des facteurs géo climatiques (température, hygrométrie, altitude) seraient à l'origine de ces différences, ainsi que des comportements alimentaires différents. En France, une corrélation positive entre la prévalence et les zones géographiques où prédomine la consommation de viande de mouton à été mise en évidence.

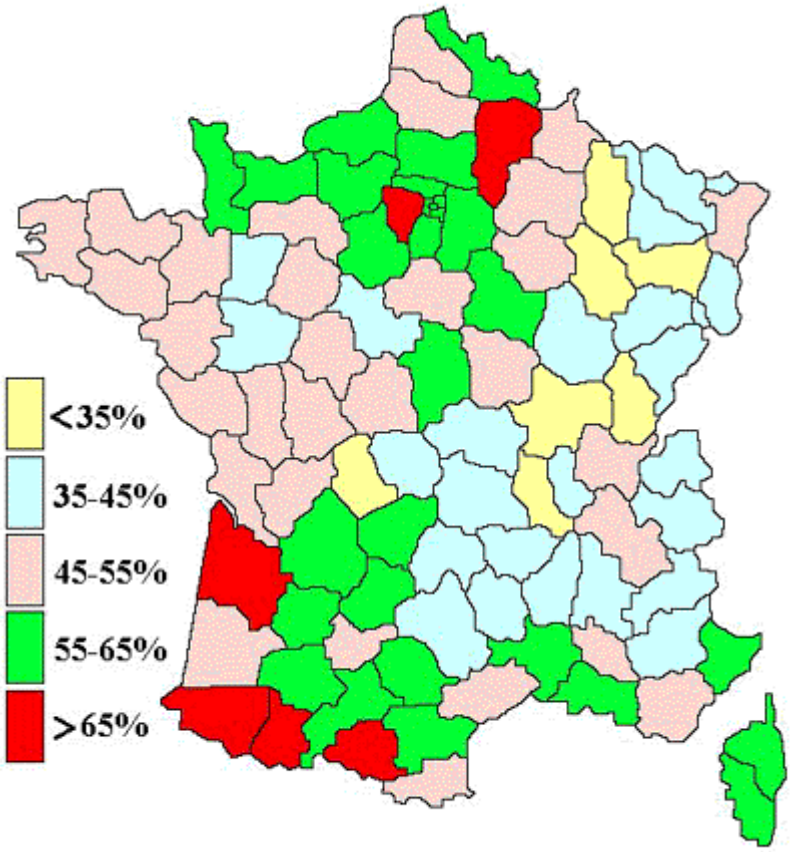


Figure 10. Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes selon le département d'habitation. Enquête nationale périnatale, France, 1995. (Ancelle et *al* ., 1996)

La séroprévalence observée chez les femmes enceintes a diminué de manière importante en France depuis 1960 ; elle était alors estimée à 84 % en 1960 (études réalisées par Desmonts en région parisienne).
Puis lors d'une étude nationale réalisée en 1982, la séroprévalence était de 66 %, elle a ensuite continué à baisser de façon régulière passant de 54.3 % dans l'enquête nationale périnatale 1995 à 43.8 % en 2003.

Ces taux de prévalence sont parmi les plus importants au niveau européen, l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Pologne et la Suisse se situant dans les mêmes niveaux de prévalence bien supérieurs à ceux observés en Europe du Nord (séroprévalence inférieure à 30%) (Dupouy-Camet *et al.,* 1993).

Différents facteurs peuvent intervenir dans cette baisse de la séroprévalence. Des facteurs techniques peuvent intervenir comme le changement de méthode utilisée (le Dye Test utilisé par Desmonts en 1960 est un test très sensible) ou une modification dans l'interprétation des résultats (le titre d'anticorps considéré comme seuil de spécificité varie selon les techniques et les réactifs). L'influence de ces facteurs techniques est toutefois limitée, et ne peut expliquer à elle seule, cette baisse importante et continue de la séroprévalence qui correspond à un réel changement de l'épidémiologie de la toxoplasmose humaine en France. Les modifications épidémiologiques évoquées, pour expliquer alors cette baisse de la séroprévalence, sont le changement de l'alimentation des chats surtout en milieu urbain et les modifications des habitudes alimentaires chez l'homme.

1.3 Incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse

Il faut noter qu'en France plus d'une femme sur deux est susceptible d'être contaminée lors de sa grossesse, soit 2500 séroconversions par an chez les femmes enceintes (Ancelle *et al.,* 1996, Couvreur, 1999).

Les facteurs de risques les plus significatifs sont la consommation de viande saignante d'ovins et de bovins, l'ingestion de fruits et légumes mal lavés.

L'association entre la fréquence de la transmission materno-fœtale et la sévérité de l'atteinte fœtale d'une part et le terme de la grossesse d'autre part, a été établie. Si le risque de transmission materno-fœtale augmente avec l'âge gestationnel auquel survient l'infection maternelle, la gravité de l'atteinte fœtale décroît en fonction du terme de la grossesse.

Ainsi, à 13 semaines d'aménorrhées, l'infection fœtale survient dans 6% des cas mais se traduit dans la majorité des cas par une forme sévère ou une perte fœtale. A l'inverse à 36 semaines d'aménorrhées, le passage transplacentaire se produit dans plus de 70% des cas mais n'est à l'origine le plus souvent, que de forme infra clinique (Haute Autorité de Santé, surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose).

Suite à une infection en cours de grossesse, environ un tiers des fœtus est infecté. Ainsi, de 1 à 3 cas pour 1000 naissances sont dénombrés soit 700 à 2100 cas par an. Une forme grave de toxoplasmose congénitale surviendrait chez 150 d'entre eux. (Dupouy, 1993 ; Camet *et al.,* 1993; Schweitzer et Thiebaugeorges, 2001).

2. Transmission et infections fœtales

2.1. Transmission materno-fœtale

L'infection du fœtus est la conséquence de plusieurs évènements : la primo-infection maternelle au cours de la grossesse avec une phase de parasitémie maternelle (précoce, transitoire, d'environ 10 à 15 jours) et le passage de tachyzoïte dans le placenta puis vers la circulation fœtale (foetopathie) (Thiebaut , 2007; Leproust *et al*., 2007).

Le caractère transitoire de la parasitémie, explique la rareté des toxoplasmoses congénitales consécutives à une infection périconceptionnelle de la mère.

Il faut *savoir* que des récurrences parasitémiques au cours de toxoplasmoses chroniques, ont été observées de façon inexpliquée chez des femmes immunocompétentes. Certaines mères immunodéprimées, (VIH, maladie de Hodgkin, traitement corticoïde) ont présenté des réactivations de kystes quiescents également responsables de toxoplasmose congénitale.

Deux recommandations sont préconisées à la suite de telles observations (Romand et al., 1998; Couvreur, 1999) :

- *Respecter un délai de 3 à 6 mois avant toute grossesse en cas de séroconversion récente, voire jusqu'à 6 à 9 mois selon certains auteurs (Villena, 1998 ; Chemla et al., 2003).*
- *Assurer une surveillance échographique accrue chez les femmes ayant fait une séroconversion périconceptionnelle.*

La contamination materno-fœtale est déterminée par le passage transplacentaire du parasite. La placentopathie précède toujours la foetopathie. Le placenta reste une barrière au franchissement des tachyzoïtes et l'infection du fœtus n'est pas obligatoire en cas d'infection de la mère, ni obligatoire en cas de placentite.

Le placenta retarde l'invasion fœtale par le parasite : cela correspond à la notion de « délai placentaire », qui est fonction de la vascularisation du placenta augmentant au cours de la grossesse. Ce délai est long au début de grossesse et est de plus en plus court lorsque l'on avance dans la grossesse.

De ce fait, dans le cas d'une infection maternelle proche de la conception, la transmission au fœtus est faible, < 2% (Couvreur, 1984; Chemla, 2003; Villena *et al*., 2003). La gravité de l'atteinte est le plus souvent très importante (avortement spontané, mort fœtale *in utero*) : l'embryon à ce terme n'est pas encore capable de synthétiser des anticorps protecteurs (pas avant la 10ème semaine d'aménorrhée) et les anticorps maternels (IgG) n'ont pas eu le temps d'être transmis au fœtus. La gravité de l'atteinte, tient à ce qu'elle se produise chez un organisme en phase de développement embryonnaire.

Pour une infection acquise en cours de grossesse, la fréquence de transmission augmente avec l'âge gestationnel :

-Pour Pelloux la fréquence est de 5 à 15% au cours du 1er trimestre, 30 à 40 % lors du 2^{ième} trimestre, et de 45 à 80% pour les infections du 3ème trimestre.

-Pour Dunn on passe de 6% au 1er trimestre à 40% au 2^{ième} trimestre et 72% au 3^{ième} trimestre.

A l'approche du terme, le placenta est plus volumineux et très vascularisé. Il est facilement colonisé par les parasites et n'est alors qu'une barrière facile à traverser. A ce stade, la contamination fœtale est en général contemporaine de la contamination maternelle mais

l'atteinte du fœtus est moindre et le plus souvent infra clinique. En effet, son système immunitaire est en place et sera secondairement renforcé par l'immunité passive de la mère : les IgG transmises sont des anticorps protecteurs, lytiques pour le parasite extracellulaire, limitant ainsi sa dissémination. En revanche, ils n'agissent pas sur les formes intracellulaires. L'infection est alors ralentie, atténuée, mais elle sera prolongée et laissera l'enfant porteur d'un grand nombre de kystes (Desmonts *et al.,* 1984).

2.2 Risque d'infection fœtale

La fréquence et la gravité de l'atteinte fœtale dépendant de différents facteurs :

- La date de contamination maternelle (tableau 4)

Tableau 4 : Pronostic fœtal toxoplasmique en fonction de la date de contamination maternelle (Thuilliez, 1993).

Epoque de l'infection maternelle	Risque De transmission fœtale	Risque fœtal de gravité si transmission
Antérieure à la conception	Nul (sauf si déficit immunitaire)	
Péri-conceptionnelle	Faible (environ 1%)	Risque maximal
Avant 16 semaines d'aménorrhée	Important -mère traitée : 5% -mère non traitée : 15%	Risque maximal
Après 16 semaines d'aménorrhée	16 à 25 : 20% après 30 : > 50% fin de grossesse : > 80%	D'autant moindre que l'infection est plus proche du terme (mais enfant à traiter)

Le tableau 4 illustre parfaitement le fait que le taux de transmission materno-foetale augmente avec l'âge gestationnel.

La gravité des risques encourus par le fœtus étant maximale en début de grossesse et diminuant avec l'âge gestationnel, il en découle la notion de période dangereuse qui se situe entre la 10^{ième} et la 24ième semaine d'aménorrhée. En effet, c'est la période où se cumule taux de transmission élevé-risque clinique fœtal élevé.

- La barrière placentaire dont l'efficacité dépend du terme, sa perméabilité augmentant avec l'avancement de la grossesse.
- La résistance du fœtus à l'infection et son aptitude à synthétiser des anticorps (possible qu'à partir de la 10ème semaine d'aménorrhées).
- Le passage transplacentaire d'anticorps maternels qui ont une double action :
    - ils limitent l'infection en lysant les parasites extra-cellulaires et en freinant leur dissémination, mais ils favorisent l'enkystement.
    - d'autre part, ils inhibent l'immunisation cellulaire et humorale du fœtus car les complexes immuns formés entre les antigènes toxoplasmiques et les IgG maternelles empêchant la bonne reconnaissance de ces antigènes par le fœtus.
- L'importance de la parasitémie maternelle et la capacité de réponse immunitaire humorale et cellulaire de la mère.
- La virulence de la souche de toxoplasme.
- Le type et la précocité du traitement mis en œuvre.

3. Immunité anti-toxoplasme

Chez un sujet immunocompétent, la première phase de dissémination et de multiplication du parasite dans l'organisme dure environ deux semaines. Ce sont donc deux semaines qui s'écoulent avant que les réponses immunitaires de l'hôte se mettent en place et deviennent effectives, et au cours desquelles le fœtus peut être infecté.

Dans la deuxième phase de l'infection, les anticorps spécifiques produits permettent la lyse du parasite lorsqu'il est extracellulaire. Le nombre de tachyzoïtes libres diminue, mais la multiplication intracellulaire continue.

Enfin, dans la dernière phase de l'infection, ou phase chronique, le parasite s'enkyste dans les tissus, préférentiellement dans les tissus pauvres en anticorps (système nerveux central, rétine, muscle), ayant toléré plus longuement la présence du parasite et sa multiplication. Les bradyzoïtes se multiplient lentement à l'intérieur des kystes, et y persistent indéfiniment.

3.1 Mécanismes immunitaires

3.1.1 Immunité cellulaire

Toxoplasma gondi utilise les macrophages comme cellule hôte pour se multiplier, et le parasite résiste à leur lyse, et donc à la sienne en empêchant la fusion phagosome-lysosome. La réponse immunitaire innée par interaction entre macrophages et cellules Natural Killer (cellule NK) joue un rôle essentiel dans la lutte contre la dissémination du parasite, avec le développement de cellules T et la production de cytokines associées. Pour autant, elle ne permettra pas d'éradiquer le parasite.

3.1.2 Immunité humorale

L'immunité humorale devient effective à la deuxième phase de l'infection toxoplasmique. L'organisme synthétise des anticorps des différents isotypes (IgM, IgG, IgA) spécifiques dirigés contre les antigènes du parasite.

4 Diagnostic

4.1 Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise

4.1.1 La sérologie

4.1.1.1 Généralités

La toxoplasmose est bénigne voir asymptomatique dans 95 % des cas. Elle est néanmoins responsable dans sa forme congénitale d'atteintes fœtales et néonatales parfois sévères justifiant ainsi l'intérêt, d'un diagnostic précoce.

La France est d'ailleurs l'un des rares pays au monde, à recommander le dépistage systématique lors de l'examen prénuptial. Si la sérologie est positive et signe une immunité ancienne, le risque de toxoplasmose acquise pendant la grossesse est nul et un suivi inutile. En revanche en cas de négativité sérologique lors de la déclaration de grossesse, des sérologies

mensuelles (IgG et IgM spécifiques) doivent être pratiquées jusqu'à l'accouchement afin de détecter une éventuelle séroconversion.
Les techniques les plus utilisées pour déterminer le statut sérologique d'une femme enceinte sont les techniques immunoenzymatiques, d'immunocapture et l'immunofluorescence.

Les isotypes d'immunoglobulines recherchés sont les IgG et les IgM, parfois les IgA.

En cas de séroconversion (apparition d'IgM et d'IgG), il faudra dater avec le plus de précision possible l'infection maternelle en utilisant les courbes d'apparition des anticorps *anti-T gondii*). La conduite à tenir diagnostique et thérapeutique dépend de la date de l'infection maternelle par rapport à la grossesse.

4.1.1.2 Techniques : mise en évidence des anticorps

Les techniques sérologiques font appel à :

- des antigènes entiers vivants ou fixés appelés antigènes figurés, ils sont obtenus à partir d'ascites de souris inoculées avec la souche RH ou à partir de culture cellulaire sur les fibroblastes. Les anticorps détectés par ces techniques sont dirigés contre les antigènes membranaires en particuliers la P30 (protéine majeure de la membrane du toxoplasme),
- des extraits antigéniques plus ou moins purifiés appelés antigènes solubles obtenus par des traitements physico-chimiques des parasites (broyage, congélation, décongélation, ultrasonication et lyse osmotique des parasites).

4.1.1.2.a Techniques utilisant des antigènes figurés (tableau 5)

a.1 Sabin Feldman Dye Test

Le Dye Test est un test de lyse des parasites reposant sur le principe de la cytotoxicité mediée par des anticorps et le complément.
Mis au point en 1948 par Sabin et Feldman, il n'est disponible que dans les centres spécialisés, vu la nécessité de disposer d'organismes vivants.
Le test révèle principalement les IgG dirigés contre les antigènes de membrane.

Le principe

La technique utilise des tachyzoïtes de toxoplasmose virulents, un facteur complémentaire provenant de sérums de donneurs sains et le sérum à tester.
Lorsque les anticorps antitoxoplasmiques se fixent à la surface des *T gondii*, ils sensibilisent la paroi cellulaire à l'action du complément et entraînent alors, une fuite du contenu du toxoplasme.

La lecture de cette lyse se fait :

- soit au microscope classique (photonique) après addition de bleu de méthylène, les toxoplasmes altérés ne prennent plus le colorant,
- soit au microscope à contraste de phase, une sérologie négative se traduit par des toxoplasmes réfringents alors que la présence d'anticorps lysant les toxoplasmes les fait apparaître noirâtres.

La réaction est positive quand 50% des toxoplasmes sont lysés. Le titre est exprimé en UI/ml toujours en parallèle avec un sérum étalon de l'OMS. Le seuil de positivité est à 2 UI/ml.
Le Dye Test est onéreux, délicat et non automatisable mais il reste une référence en raison de sa sensibilité, de sa spécificité et de la précocité de la réponse détectée (10 à 15 jours après contamination).

a.2 L'agglutination

Le principe des réactions d'agglutination est de co-incuber des dilutions de sérums avec des suspensions de toxoplasmes fixés.

a.2.1 L'agglutination directe classique

Décrite initialement par Fulton et Turk en 1959, elle fut mise au point par Couzineau et Beaufine Ducroq et introduite en France par Peloux en 1973.
Cette technique montre qu'une suspension pure de *T gondii,* peut être agglutinée directement par les anticorps antitoxoplasmes (Peloux *et al*., 1973).

Le principe

Des dilutions du sérum du patient sont incubées avec des suspensions de toxoplasme. La présence d'anticorps spécifiques entraine l'agglutination des toxoplasmes. Cette dernière visible à l'œil nu, se matérialise par un voile. En revanche, une réaction négative se caractérise par une sédimentation en bouton au fond de la cupule.
A noter, la réaction se fait sur un sérum traité au 2 mercaptoethanol afin de dénaturer les IgM et d'apprécier uniquement le titre des IgG, et sur un sérum non traité afin de détecter IgG et IgM.
Il s'en suit la détermination d'un titre en fonction de la dernière dilution positive.
La différence permet d'avoir une estimation de la présence d'IgM. Il faut être très prudent car la présence d'IgM naturelles peut entraîner une modification importante du titre sans qu'il s'agisse d'IgM immunes. Pour suspecter la présence d'IgM immunes, il faut exiger une différence d'au moins 3 titres entre l'agglutination sur sérum non traité et sur sérum traité au 2 mercaptoethanol.
D'une grande simplicité d'exécution, cette technique manque de sensibilité et des faux positifs peuvent apparaître.

a.2.2 L'agglutination directe sensibilisée IgG

Proche de la précédente, elle gagne en sensibilité (2 à 4 UI/ml) (Desmont, 1981).
En effet, cette technique utilise des toxoplasmes traités par la trypsine (enzyme qui augmente le nombre de site antigénique), ce qui amplifie donc la réaction antigènes/anticorps.
Méthode de base pour la détection des IgG, elle en demeure pas moins très coûteuse et non automatisable.

a.3 Réaction ISAGA (Immuno-Sorbent Agglutination Assay)

Initialement proposée par Desmont en 1981, cette réaction qui utilise des toxoplasmes formolés repose sur le principe d'immunocapture des anticorps.
Elle est appliquée pour la mise en évidence des anticorps IgM, IgA, IgE (Desmonts, 1982).

Principe

La recherche des IgM spécifiques comporte deux étapes.
La première correspond à l'immunocapture des IgM du sérum par une antiglobuline antichaine μ humaine fixée sur un support.
Les IgM capturés sont ainsi séparés des autres composants du sérum donc des IgG.
Dans la 2^{ième} étape, l'antigène toxoplasmique est rajouté. Une réaction antigénes/anticorps se produit. Une réaction positive se traduit par une agglutination des toxoplasmes qui forment un voile le long de la paroi des cupules.
De réalisation simple, l'ISAGA est actuellement la méthode la plus sensible pour détecter les anticorps IgM.
C'est une méthode qui évite les phénomènes de compétition entre les IgG et les IgM spécifiques, ainsi que les interférences dues au facteur rhumatoïde et au anticorps anti-nucléaires (Naot *et al*.,1981).

a.4 L'ImmunoFluorescence Indirecte = IFI

Découvert par Goldman en 1957 puis introduit en France par l'école lyonnaise de Garin et Ambroise Thomas en1963.
Cette technique dose les mêmes anticorps que le Dye Test mais présente sur lui quelques avantages techniques puisqu'elle utilise un antigène lyophilisé. Sa spécificité et sa sensibilité sont comparables à celles du Dye Test.

Principe

La technique utilise des tachyzoïtes formolés et fixés sur une lame à puits auxquels on ajoute le sérum à tester à différentes dilutions.
On révèle ensuite les anticorps fixés sur cet antigène grâce à l'ajout d'antiglobuline anti IgG ou anti IgM (dans ce cas on parle alors de test de Remington) marqué à l'isothiocyanate de fluoresceine.
La lecture au microscope à fluorescence permet d'établir un titre correspondant à la dernière dilution pour laquelle, l'intégralité de la membrane des parasites apparaît bien fluorescente.

Cette technique a bénéficié de l'étalonnage par le même sérum OMS que le Dye Test et ses titres s'expriment en UI. Le seuil de positivité des IgG est à 8 UI/ml.

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

Le tableau 5 regroupe l'ensemble des techniques présentées précedemment, ainsi que les avantages et les inconvénients.

Tableau 5 : les techniques utilisants les antigènes figurés

Techniques	Immuno-globulines	Principe	Avantages et inconvénients
Dye Test	IgG	Lyse des trophozoïtes vivants par des anticorps spécifiques en présence du complément	Méthode de référence, très sensible (seuil = 2UI/L), très spécifique, positivation précoce 8 à 15 jours après la primo-infection, mais délicate à mettre en œuvre donc réservée aux laboratoires spécialisés

Immunofluorescence indirecte (IFI)	IgG, IgM	Trophozoïtes fixés sur une lame de verre en présence de dilutions du sérum, révélation par une anti-globuline marquée par un fluorophore	Moins sensible (faux négatifs), moins spécifique (interférence du facteur rhumatoïde, des anticorps antinucléaires), lecture délicate
Agglutination directe	IgG	Suspension de trophozoïtes en présence du sérum, agglutination par les anticorps	Très sensible et très spécifique, lecture facile, méthode simple mais non automatisable
Agglutination différentielle	IgG précoce	Agglutination de deux suspensions de toxoplasmes traités différemment par des anticorps	Détection précoce des IgG, datation de la séroconversion, laboratoires spécialisés
ISAGA	IgM, IgA	Immunocapture des IgM ou IgA par des immunoglobulines anti-chaîne μ ou alpha adsorbées sur des cupiles, détection de l'agglutination par des toxoplasmes formolés et trypsinés	Se positive très rapidement, mais reste positif pendant plusieurs mois, très sensible, très spécifique : pas d'interférence du facteur rhumatoïde, résultats semi-quantitatifs, lecture parfois délicate

Les techniques utilisant les antigènes membranaires permettent la mise en évidence d'anticorps produits précocement, au cours de l'infection toxoplasmique.

4.1.1.2.b Réactions utilisant un antigène soluble

b.1 L'hémagglutination passive = indirecte

Ce test a été utilisé pour la première fois en 1957 par Jacob et Lunde.
Basée sur l'agglutination d'hématies de mouton sensibilisés par l'antigène toxoplasmique, cette technique à l'avantage de ne pas faire intervenir d'antigènes vivants.

Principe

L'antigène issu de *T gondi* est fixé sur des globules rouges de moutons traités par l'aldéhyde pyruvique.
Ces hématies sont mises en présence de dilution sérique et incubées pendant 2 à 8h.
La présence d'anticorps spécifiques se traduit par la formation d'un voile.
Cette technique permet de détecter les immuno-globulines totales ou de différencier les IgG et les IgM en utilisant du 2 mercaptoethanol.
En effet, soit le sérum est traité au 2 mercaptoethanol dans ce cas, on inactive les IgM et on obtient un titre correspondant au IgG, soit le sérum n'est pas traité et dans ce cas c'est le titre en IgM et en IgG qui est obtenu.
Le seuil de positivité correspond à une dilution du sérum au 1/40.
Cette technique peu spécifique tombe en désuétude et se voit supplantée par des techniques plus modernes et performantes.

b.2 Agglutination de particules de latex sensibilisées

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

b.3 Elisa (Enzyme Linkeg Immuno Sorbent Assay)

Appliquée par Voller en 1976, cette technique est aujourd'hui très répandue du fait de sa simplicité de mise en place.
Elle permet la recherche des IgG et des IgM (en première intention) et des IgA (en deuxième intention).

Pour la recherche et le titrage des IgG, Elisa indirecte classique est utilisée.

Le test comprend 4 étapes :

- 1ière étape : ''coating de l'antigène''
- 2ième étape : fixer l'IgG à doser
- 3ième étape : fixer l'anticorps de détection soit antiglobuline anti IgG
- 4ième étape : révéler les anticorps fixés

La première étape est appelée « coating » de l'antigène. Elle consiste à incuber dans des puits, la solution d'antigène spécifique de l'anticorps recherché. La fixation de l'antigène sur le fond des puits se fait électrostatiquement. Les plaques sont incubées à 4°C pendant une nuit. Les puits sont ensuite lavés, pour éliminer les antigènes en excès avec du tampon de lavage.

La deuxième étape consiste à fixer l'anticorps à doser. Incuber à 37°C dans les puits, la solution d'anticorps à doser pendant 30 minutes à 2 heures. Les anticorps se fixent spécifiquement sur l'antigène. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer les anticorps à doser en excès avec du tampon de lavage.

La troisième étape consiste à fixer l'anticorps de détection. Incuber à 37°C dans les puits, la solution d'anticorps de détection pendant 30 minutes à 2 heures. Les anticorps de détection se fixent spécifiquement sur les anticorps à doser. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer les anticorps de détection en excès avec du tampon de lavage. Notons que les anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui, en présence de son substrat, le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration.
La quatrième étape consiste à révéler les anticorps fixés. Incuber à température ambiante et à l'obscurité pendant 10 minutes, une solution révélatrice contenant le substrat pour l'enzyme.

L'apparition d'une coloration dans le substrat indique la présence de l'anticorps à doser. L'intensité de celle-ci, est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'anticorps recherché.

Cette technique est aussi sensible et satisfaisante que les autres épreuves sérologiques et assure l'avantage d'être standardisée et automatisée. Une des limites de la technique est l'obligation de diluer les sérums en cas de titres élevés.

Pour les IgM et les IgA, on utilise la technique d'Elisa inverse ou immunocapture.

Dans ces réactions, la première étape est une immunocapture comme pour l'ISAGA.
Le support est sensibilisé avec un anticorps anti-IgM ou anti IgA (mono ou ploYclonal).
Le sérum est ensuite ajouté et les anticorps des isotypes correspondants sont captés sur le support. Après lavage, un antigène est ajouté, celui-ci peut être soit directement marqué par une enzyme soit couplé avec un anticorps marqué avec une enzyme.
Après incubation et lavage, le substrat est ajouté. Il n'existe pas comme pour les ELISA indirects de réaction linéaire entre les densités optiques et la quantité d'anticorps présents dans le sérum. On obtient un index de fixation permettant d'avoir une évaluation semi-quantitative de la présence des anticorps. L'avantage de cette technique est qu'il n'y a pas de compétition avec les IgG et pas d'interférences avec le facteur rhumatoïde.
Le tableau 6 est un récapitulatif des différentes techniques.

Tableau 6: les techniques utilisant les antigènes solubles

Techniques	Immunoglobulines	Principe	Avantages et inconvénients
Agglutination passive	IgG, IgM	Des hématies de moutons stabilisées et sensibilisées avec des antigènes toxoplasmiques sont mises en contact avec des échantillons sériques dilués	Sensibilité variable en fonction de l'antigène, peu spécifique (anticorps naturels), peu reproductible
Latex	Ig totales	Les antigènes sont fixés sur des hématies agglutinées en présence d'anticorps	Sensibilité variable en fonction de l'antigène, faux négatifs par phénomène de zone, technique de dépistage
ELISA	IgG, IgM, IgA	La révélation des anticorps sérum se fait par une antiglobuline humaine marquée par un enzyme, méthode sandwich ou immunocapture	Technique sensible, spécifique, reproductible et automatisable, sensibilité variable en début d'infection, absence de standardisation des réactifs
ELISA/avidité	Sérum traité par un agent dissociant (l'urée)	Détection précoce des IgG, intérêt pour la datation de la séroconversion	

Les techniques utilisant les antigènes solubles détectent des immunoglobulines G de spécificité différente et elles apparaissent plus tardivement que les anticorps détectés, avec les techniques utilisant les antigènes figurés.

Tableau 7 : récapitulatifs

Techniques	Antigène toxoplasmique	Immunoglobulines détectées	Immunoglobulines après traitement au 2ME
Dye Test	Vivant	IgG + (IgM)	-
I.F.I	Figuré (formol)	IgG, Ig totales, IgM	-
Agglutination directe	Figuré (formol)	IgG + IgM	IgG
Agglutination IgG	Figuré (formol)	IgG	IgG
Agglutination AC	Figuré (méthanol)	IgG	IgG
ISAGA	Figuré (formol)	IgM, IgA, IgE	-
Fixation du complément	Cytoplasmique	IgG + IgM	-
Latex	Cytoplasmique	Ig totales	_
Hémagglutination	Cytoplasmique + membranaire	IgG + IgM	IgG
ELISA indirect classique	Cytoplasmique + membranaire	IgG	-
ELISA inverse (immunocapture)	Cytoplasmique + membranaire	IgM, IgA	-
ELIFA	Cytoplasmique + membranaire + exoantigène	IgG, IgM, IgA, IgE	-

4.1.2 La cinétique des anticorps au cours d'une séroconversion

Les anticorps antitoxoplasmiques sont des marqueurs de l'infection et constituent la base du dépistage et de la surveillance de la toxoplasmose chez la femme enceinte.
La cinétique des anticorps varient en fonction des isotypes étudiés (l'organisme élabore en premier lieu, les Ig spécifiques dirigés contre la membrane puis dans un second temps des Ig dirigés contre les constituants cytoplasmiques du parasite) et de la technique utilisée.
La maitrise de cette cinétique permet ainsi d'interpréter au mieux les résultats des sérologies. (figure 11).

4.1.2.1 Les IgM

Les IgM antitoxoplasmiques sont les premières à apparaître dans les jours qui suivent l'infection (8 à 10 jours après contamination). Elles sont au maximum dans les premières semaines, puis régressent classiquement en moins de 4 mois. Elles peuvent cependant rester présentes plusieurs mois, voire années. Cette situation est fréquente car plus d'un quart des individus garderaient des IgM antitoxoplasmiques plus de 2 ans.
Cette situation rend l'analyse des sérologies difficile en l'absence d'antériorité.
De même les nouvelles techniques d'immunocapture (ISAGA ou ELISA de deuxième génération) détectent des IgM 6 mois, voire 1 an et plus après l'épisode infectieux initial. Contrairement à l'IFI, où les IgM persistaient rarement au-delà de 3 mois (Duffy *et al.,* 1989).
Le résultat de l'ISAGA est rendu en indice (de 0 à 12). La présence possible d'IgM naturelle a nécessité la fixation d'un seuil de spécificité à 9. Quelque soit le test utilisé et en l'absence d'un sérum de référence, les résultats ne donnent qu'une évaluation semi quantitative des IgM sériques.

4.1.2.2 Les IgG

Les IgG apparaissent dans les 2 ou 3 semaines qui suivent l'infection.
Leur taux va rapidement s'élever, atteindre un maximum en 2 à 3 mois et rester positif à vie. Ils donnent une immunité permanente en dehors des causes d'immunodépression que celles-ci soient innées, iatrogènes (corticoïdes) ou infectieuses (Derouin *et al.,* 1993).

Leur cinétique est variable selon l'âge et donc selon les techniques utilisées pour leur titrage. Ainsi les techniques qui utilisent le toxoplasme entier (Dye Test, IFI) dépistent plus précocement les anticorps que les tests qui utilisent un antigène soluble, extrait après lyse du parasite (ELISA, hémagglutination). En effet, lors d'une primo infection, la réponse humorale est d'abord dirigée contre les antigènes membranaires puis ensuite, contre les antigènes cytoplasmiques. Les résultats peuvent être exprimés en différentes unités (UI, indice, titre).
Seul le Dye Test et l'IFI bénéficient d'un sérum de référence et autorisent l'utilisation d'unités internationales. La standardisation des unités de toutes les techniques à l'aide de ce sérum de référence, se heurte à la difficulté de conversions des titres en UI, conversion plus ou moins fiable selon la nature de l'antigène.

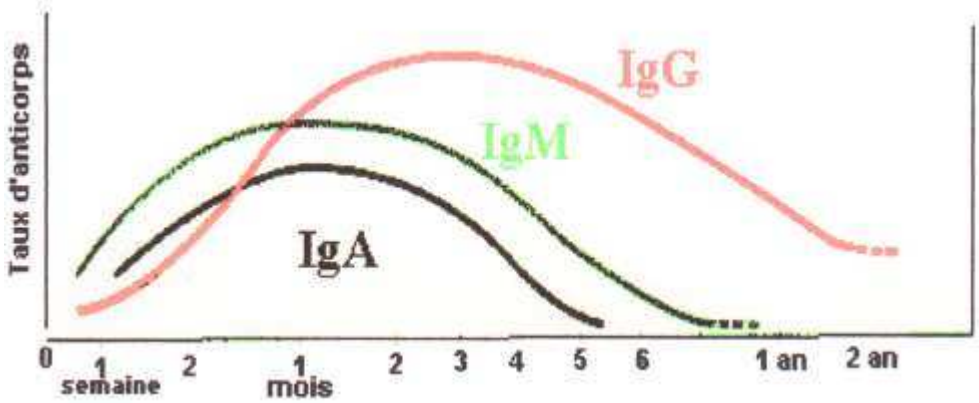
4.1.2.3 Les autres isotypes IgA et IgE

- **Les IgA**

Les IgA ont une cinétique proche de celle des IgM (figure 12). Elles apparaissent une quinzaine de jours après la contamination, atteignent leur maximum en 2 et 4 mois puis disparaissent rapidement. Elles constituent un bon marqueur d'infection récente. On sait qu'un taux élevé en IgA est en faveur d'une infection récente. Toutefois leur recherche n'est pas systématique en matière de diagnostic du fait de leur présence inconstante. En effet, la production d'IgA est variable d'un individu à l'autre et chez environ 5% des séroconversions, il n'y a pas de synthèse d'IgA (Bessieres, Roques et *al*., 1992).

- **Les IgE**

Ils ont une cinétique proche de celle des IgM mais disparaissent quatre mois après le début de l'infection (Pinon *et al.,* 1990). Leur présence est contemporaine de l'infection. Cependant les variations individuelles de cinétique peuvent rendre leur interprétation délicate (Wong *et al.,* 1993). L'absence d'IgA et d'IgE naturelles, et d'interférence classique avec le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-nucléaires expliquent l'intérêt du dosage de ces isotypes qui constitue un plus pour le diagnostic d'une infection toxoplasmique.



***Fi*gure 11. Cinétique des immunoglobulines (Besssières, 2006)**

4.1.3 Interprétation de la sérologie

Elle tient compte :

-de la présence ou de l'absence d'IgG spécifique,

-de la présence ou de l'absence d'IgM spécifique,

-de la présence ou de l'absence d'IgA spécifique,

-de la cinétique d'évolution des anticorps spécifiques,

-des techniques utilisées pour le dépistage.

Afin de déterminer un statut sérologique, il faut globalement respecter les règles suivantes :

- Il faut connaître les caractéristiques de fiabilité de sa ou de ses techniques. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives correspondent aux critères de fiabilité les plus importants. Ils sont malheureusement non récemment évalués ou souvent évalués par rapport à un autre test automatisé. Dans ce cas, on parlera de sensibilité et spécificité relatives : ces caractéristiques sont alors dépendantes de la qualité du test de référence choisi ;

- L'interprétation d'un suivi sérologique doit être effectuée en utilisant la même technique dans le même laboratoire et dans la même série. En 2008, un titre en UI/ml n'est toujours pas reproductible d'une technique à l'autre. En cas de discordance (1er résultat inférieur au seuil, 2^{ième} résultat supérieur au seuil), une vérification des sérums repassés en parallèle dans la même série est indispensable. Dans un deuxième temps, un test de

confirmation peut être effectué. Dans le cas contraire, il faut rester prudent, dans nos commentaires : proposer par exemple « titre insuffisant pour affirmer l'immunisation » plutôt que non immunisée ». Car en cas de changement de technique ou de laboratoire, un changement de statut pourrait affoler inutilement la patiente et décrédibiliserait le ou les laboratoires impliqués ;

- Dernier point, il ne faut surtout pas modifier le seuil proposé par le fabricant à la hausse. Cette habitude mise en place dans certains laboratoires n'a aucune raison d'être, à part d'induire des suivis inutiles ;

4.1.3.1 situations principales

- absence d'IgG et d'IgM
- présence d'IgM sans IgG
- présence d'IgG sans IgM
- présence d'IgG et d'IgM

Absence d'IgG et d'IgM

Il s'agit du profil sérologique d'une femme non immunisée.
Dans le cas d'un bilan préconceptionnel ou pergravidique, une telle sérologie impose une surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après pour ne pas méconnaître une infection de toute fin de grossesse, ainsi que le respect de règles hygiéno-diététiques afin d'éviter tout risque de contamination (Wirden, 1999; Botterel et *al.,* 1999).

Présence d'IgM sans IgG

Ce profil renvoie à deux situations possibles avec des vraies ou des fausses IgM

Il s'agit soit :

- d'une séroconversion récente ;
- d'une réaction non spécifique des IgM, le pourcentage d'IgM non spécifique est variable d'une technique à l'autre et dépend de la préparation antigénique utilisée et du seuil de positivité retenu (Liesenfeld et *al.,*1997).

Dans un premier temps, un tel profil doit être systématiquement confirmé par une technique plus spécifique. En France, l'ISAGA (Biomérieux) est considérée comme technique de référence, elle se positive habituellement très tôt en début d'infection et grâce à son principe de dosage par immunocapture, elle présente une bonne spécificité.
Cette confirmation par ISAGA est indispensable avant d'alerter le médecin et la patiente d'une suspicion de séroconversion.
En revanche l'absence d'IgM retrouvé en ISAGA traduit une fausse réaction positive.
Dans tous les cas, un contrôle à 15 jours permettra de confirmer la cinétique des titres IgG et d'IgM. L'ascension d'IgG sur le prélèvement suivant confirme l'infection récente en revanche, sa négativité exclut tout risque de séroconversion (Naot, 1980; Remington , 1985).

Présence d'IgG sans IgM

Le plus souvent, cette situation correspond au profil sérologique d'une femme immunisée ayant contractée une toxoplasmose ancienne, ne nécessitant pas de contrôle régulier. Ce résultat doit être confirmé sur un deuxième sérum, prélevé à un mois d'intervalle, qui doit montrer la stabilité du titre des IgG. En cas d'ascension du titre, il peut s'agir d'une réactivation toxoplasmique (les IgG sont d'emblée très élevées), ou d'une réinfestation (rebond sérologique) sans risque pour le fœtus. Toutefois, des cas de toxoplasmoses congénitales, suite à une réinfestation durant la grossesse chez des femmes apparemment immunocompétentes, ont été rapportés (Gavinet et *al.,* 1997). Le mécanisme physiopathologique n'est certes pas complètement connu, mais plusieurs hypothèses subsistent :

* il peut s'agir d'une nouvelle contamination par une souche différente de la première,

* l'ingestion de kystes toxoplasmiques contenus dans les aliments ne protégerait pas la mère d'une nouvelle réinfestation par des oocystes. Ceci pourrait s'expliquer par les différences antigéniques entre les sporozoïtes et les bradyzoïtes décrites par Kasper et al., (1984).

La réinfestation se traduit sérologiquement par des ré-ascensions IgA, accompagnées d'un titre élevé d'IgG sans IgM.
De même, dans les cas de toxoplasmose chronique chez les femmes enceintes immunodéprimées, une surveillance étroite doit être assurée du fait d'une possible réactivation toxoplasmique à l'origine d'une transmission fœtale secondaire (Marty *et al*.,

1994). Le contrôle immunitaire est principalement de nature cellulaire et chez ces femmes, l'état de prémunition lié à la persistance des kystes n'est plus assuré.

* Plus rarement, une ascension significative du titre des IgG peut correspondre à une séroconversion toxoplasmique sans d'IgM. Il a été montré que dans ce cas une étude de l'avidité des IgG permettrait de différencier une réelle séroconversion d'une réactivation toxoplasmique (Cimon *et al*., 2002).

Présence d'IgG et d'IgM

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

Elle implique la nécessité de rechercher un sérum antérieur. S'il était négatif, la séroconversion semble évidente et doit être confirmée sur un deuxième prélèvement.
En revanche, en l'absence de sérologie antérieure, un prélèvement de contrôle à 3 semaines doit être effectué. La prescription précoce de *spiramycine* n'est pas souhaitable avant le 2^{ième} prélèvement car elle réduit la stimulation antigénique et retarde ou bloque l'apparition des IgG. Le risque de différer le traitement de trois semaines est minime compte tenu de la durée de '' l'étape '' placentaire.
L'augmentation significative du titre des IgG sur le deuxième prélèvement, authentifie le caractère évolutif de la toxoplasmose alors qu'un taux stable d'IgG, permet d'affirmer que la contamination a eu lieu, au moins deux mois avant le premier prélèvement (Holliman, 1995).
A la vue de ce profil, il convient de dater le plus précisément possible l'infection via des techniques complémentaires : mesure de l'avidité des IgG, dosage des IgA, agglutination différentielle.

4.1.3.2 Datation de la contamination maternelle

Dans tous les cas, il faut dater le plus précisément possible la contamination par rapport à la conception afin d'évaluer le risque de transmission et la gravité potentielle de l'atteinte fœtale. Pour cela il existe différents procédés, comme le test d'avidité, l'agglutination différentielle et le dosage des IgA.

4.1.3.2.a Test d'avidité des IgG

Test complémentaire, qui permet de dater de façon plus précise la contamination. Le test d'avidité s'avère d'une grande utilité, lorsqu'il est prescrit avec une bonne indication. L'avidité exprime l'affinité des anticorps pour les antigènes. L'avidité des IgG augmente au fur et à mesure de la maturation de la réponse immunitaire humorale.

On admet donc qu'un indice élevé d'avidité des IgG réalisé au cours du 1er trimestre permet d'écarter une infection récente et donc d'éliminer une contamination maternelle pergravidique. Par contre, un faible indice d'avidité n'est pas un critère absolu d'infection récente, car chez certains sujets l'augmentation de l'avidité reste lente (Remington et *al*., 2004; Hidalgo et *al*., 2006).

C'est une technique simple, reproductible et transférable mais relativement coûteuse (Lappalainen,Hedman, 2004; Tanyuksel,guney *et al* .,2004).

4.1.3.2.b Agglutination différentielle

Mise au point par Thulliez en 1986, cette technique permet de dater les séroconversions par titrage comparatif des IgG agglutinant les toxoplasmes formolés et/ou les toxoplasmes traités à l'acétone.

Principe

Les sérums humains sont traités par le 2 mercaptoethanol afin de supprimer l'interférence avec les IgM non spécifiques, puis ils sont testés successivement avec deux types de suspensions antigéniques.

- l'une contenant des toxoplasmes formolés ;
- l'autre contenant des toxoplasmes traités par l'acétone.

Dans une infection aiguë, les sérums agglutinent de la même façon les deux types de suspensions antigéniques alors que dans une infection ancienne, ils agglutinent surtout les antigènes formolés (Danneman et *al*., 1990).

4.1.3.2.c Dosage des IgA

La présence d'IgA peut affiner la datation d'une séroconversion, puisqu'un taux élevé est lié à une infection récente. Toutefois, il faut nuancer cette corrélation. En effet la cinétique des IgA est variable d'un individu à l'autre.

4.2 Diagnostic de la toxoplasmose congénitale

4.2.1 Le diagnostic anténatal

L'infection maternelle à *Toxoplasma gondii* durant la grossesse, fait peser le risque d'une infection fœtale de gravité et d'incidence variable selon la date de contamination.
Une séroconversion de début de grossesse, donne une faible proportion de transmission fœtale mais une forte probabilité de forme grave. Au contraire en fin de grossesse, elle donne une forte probabilité de contamination fœtale mais avec des formes cliniquement modérées.

Le diagnostic anténatal, associé aux mesures d'éducation sanitaire reste le seul moyen de diminuer le risque fœtal et l'angoisse parentale. Il repose jusqu'ici, sur le suivi échographique et sur le diagnostic biologique de l'infection.
Ce diagnostic est proposé à la mère dans la majorité des cas sauf :

- pour les séroconversions survenant en période périconceptionnelle c'est-à-dire allant de un mois avant la conception jusqu'à 15 jours après.
- pour les séroconversions tardives de fin de grossesse (après 26 semaines d'aménorrhées).

Ce diagnostic a comme intérêt majeur, de ne proposer des interruptions de grossesse que sur des éléments objectifs, d'éliminer les avortements injustifiés et de mettre en œuvre un traitement des fœtus infectés avant la naissance, par l'association *pyriméthamine* / sulfamide dont l'efficacité thérapeutique a été prouvée par les travaux de Couvreur et *al.* (1988).

4.2.1.1 Le suivi échographique

Il doit être détaillé et pratiqué par un praticien entraîné. Lorsque l'infection fœtale est démontrée, la surveillance échographique doit être bimensuelle. Dans le cas contraire, une surveillance mensuelle suffit.

- Les anomalies les plus fréquemment rencontrées :
  - ✓ les dilatations ventriculaires généralement bilatérales et symétriques. Elles débutent habituellement par les cornes postérieures, pour s'étendre à la totalité des ventricules latéraux. Il s'agit de l'atteinte cérébrale la plus fréquente, avec un impact pronostique important quant à la poursuite ou non de la grossesse (Hohlfed et *al*., 1991).
  - ✓ la présence de zones hyperéchogènes dans le parenchyme cérébral.
  - ✓ des malformations cérébrales à type d'hydrocéphalie, de microcéphalie, et des calcifications intracrâniennes.
  - ✓ d'autres signes moins fréquents peuvent être observés :
    - hépatomégalie
    - splénomégalie
    - placentite
    - ascite
    - épanchement pleural ou péricardique

Par contre, les foyers de nécrose faiblement calcifiés et des choriorétinites sont souvent inaccessibles à l'examen échographique. Le pronostic visuel des enfants est à l'heure actuelle difficile à établir (Daffos et *al*., 1988).

4.2.1.2 Le diagnostic biologique

Pour ce faire, deux types de prélèvements existent : la ponction du liquide amniotique et la ponction de sang fœtal. Ce dernier a été abandonné car peu fiable et plus risqué pour le fœtus (avec des accouchements prématurés…).

4.2.1.2.a Prélèvement de liquide amniotique = amniocentèse

Il s'agit d'un prélèvement d'une petite quantité du liquide qui entoure le fœtus dans l'utérus (le liquide amniotique) par ponction à l'aide d'une aiguille introduite dans la poche des eaux à travers la paroi abdominale sous contrôle échographique. La ponction elle-même n'est pas plus douloureuse qu'une prise de sang.

La réalisation de cet examen régie par des dispositions légales (décret n 95-559 du 6 mai 1995) préconisent qu'une information soit apportée afin :

- d'évaluer le risque pour l'enfant à naître d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, compte tenu des antécédents familiaux ou des constatations médicales effectuées au cours de la grossesse.
- d'informer la femme enceinte sur les caractéristiques de cette maladie, les moyens de la détecter, les possibilités thérapeutiques et sur les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse.
- d'informer la patiente sur les risques inhérents aux prélèvements, sur leurs éventuelles conséquences.

Il est demandé à la femme enceinte de signer une fiche de consentement indispensable pour l'analyse des prélèvements au laboratoire (article R162-16 du 1er au 6^{ième} du code de la santé publique). Cet examen, même conduit dans des conditions de compétence et de sécurité maximale, comporte un risque de fausse couche de 0.5% à 1%. Ce risque est maximum dans les 8 à 10 jours suivant l'amniocentèse. Elle peut se manifester par des douleurs, des saignements ou un écoulement de liquide. L'amniocentèse n'est réalisée qu'à partir de la 18^{ième} semaine d'aménorrhée et après un délai de trois semaines à un mois après la séroconversion maternelle.

En effet, la transmission de la mère au placenta se fait au moment de la parasitémie soit au tout début de l'infection. Le passage du parasite du placenta au fœtus peut être plus long et aléatoire, le placenta jouant le rôle de filtre en retardant ce passage. C'est pourquoi l'amniocentèse ne doit pas être trop précoce au risque de passer à côté d'une transmission materno-foetale.

Pour ce faire le prélèvement de 20 à 30 ml de liquide amniotique est nécessaire. La recherche du parasite sur ce dernier peut se faire par inoculation à la souris, par culture cellulaire et enfin par PCR.

a.1 L'inoculation à l'animal

Plusieurs souris séronégatives pour la toxoplasmose (environ 10) sont inoculées en intra péritonéal avec un échantillon de liquide amniotique. Une surveillance sérologique antitoxoplasmique est effectuée après trois à six semaines. Le sang est prélevé au niveau du cœur. La recherche d'anticorps spécifiques antitoxoplasmiques est généralement effectuée par des techniques d'agglutination utilisant des conjugués antiIg de souris. Les souris, qui présentent un test positif, sont sacrifiés et l'infection est confirmée par la mise en évidence de kystes intracérébraux à l'examen microscopique (Desmonts et *al* ., 1974). L'existence de faux négatifs est tout de même possible. Plusieurs circonstances l'expliquent :

- une faible charge parasitaire dans le liquide amniotique.
- un nombre trop important de parasite peut inhiber la réponse immunitaire chez la souris (Derouin *et al*., 1987).
- des toxoplasmes altérés lors de la préparation des échantillons (Jenum *et al*., 1998).

L'inoculation à la souris reste la méthode de référence. Elle présente des avantages majeurs comme une sensibilité, une spécificité de 100%, une confirmation objective des résultats de la biologie moléculaire voire une complémentarité des résultats de la PCR (Grover et *al*., 1990; Daskalakis et *al*., 2002). En effet l'association des deux techniques permet d'obtenir une sensibilité de l'ordre de 80% , d'isoler la souche de toxoplasme et de les conserver pour des études épidémiologiques (Romand, 2001).

a.2 La culture cellulaire

La recherche du toxoplasme se pratique également sur culture cellulaire, technique permettant la détection rapide du parasite après trois ou cinq jours de culture sur des cellules fibroblastiques type MRC5 ainsi que sur d'autre types cellulaire type hela THP1, TG180 (Hoffin, 1985; Shepp et *al*., 1985). La croissance du parasite est visualisée par révélation immunoenzymatique ou immunofluorescence. Cette technique est assez difficile à réaliser du fait des contraintes imposées : entretien des lignées cellulaires au laboratoire, obtention d'un tapis cellulaire de bonne qualité. Sa sensibilité est inférieure à celle de l'inoculation à la souris et de la PCR (Derouin, 1987; Hitt, 1992; Gangneux et *al*., 1999). Cette technique est actuellement abandonnée au profit des techniques de biologie moléculaire.

a.3 La PCR

Des progrès considérables en matière de diagnostic de la toxoplasmose ont été faits avec la PCR (Polymerase Chain Reaction) et elle est applicable sur tous types de prélèvements (sang, liquide amniotique, LCR, LBA, etc.). Plusieurs gènes cibles ont été utilisés pour la détection d'ADN de *T. gondii.* Les principales régions cibles sont la séquence B1 (gène répété 35 fois dans le génome de T. gondii) ou le gène codant pour la sous-unité 18S de l'ADN ribosomal (gène répété 110 fois), et plus récemment la séquence REP529, répétée 200 à 300 fois dans le génome, ce qui augmente largement sa sensibilité (Cazenave *et al.,* 1992).

La mise au point de la technique de PCR doit être effectuée dans chaque laboratoire, en l'absence de kit spécialisé pour ce diagnostic. La contamination par des produits d'amplification antérieurs est maintenant un écueil bien maîtrisé par les laboratoires de référence qui utilisent une décontamination préalable par l'uracyl-DNA-glycosylase. La présence d'inhibiteurs de la Taq polymérase, à l'origine de faux négatifs, est plus difficile à circonvenir. Une nouvelle approche, la PCR en temps réel, permet de suivre instantanément la quantité d'amplicons générés au cours du temps sans manipulation post-amplification, ce qui réduit la contamination décrite précédemment et réduit le délai de réponse.

Comparée aux techniques conventionnelles, cette technique moléculaire est la seule où la présence d'un seul parasite dans le liquide biologique soit théoriquement suffisante pour "positiver" directement la réaction, après un temps d'analyse de six heures.

La sensibilité de la PCR en temps réel est nettement supérieure à l'inoculation à la souris et permet la quantification de l'ADN présent dans les échantillons par comparaison avec une gamme étalon. Les résultats posent malheureusement des problèmes de reproductibilité pour les valeurs faibles.

Les applications de la PCR pour le diagnostic d'une infection toxoplasmique concernent le diagnostic anténatal et le diagnostic de toxoplasmose chez les patients immunodéprimés. En revanche, elle n'a pas d'indication dans le cadre de la toxoplasmose chez le patient immunocompétent.

4.2.1.2.b Le suivi de la grossesse

A l'issue de l'amniocentèse deux situations sont possibles :

b.1 Absence d'infection fœtale lors de l'amniocentèse

Le traitement par Rovamycine® (purement parasitostatique) est institué chez la mére pour diminuer le risque de transmission transplacentaire du parasite jusqu'à la naissance, associé à une surveillance échographique mensuelle spécialisée qui ne doit en aucun cas être interrompue.

b.2 Présence d'une infection fœtale.

L'attitude actuelle en cas d'infection fœtale, diagnostiquée par une PCR positive sur le liquide amniotique, dépend d'une évaluation pronostique qui tient compte de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle, de l'apparition de signes échographiques, de la charge parasitaire dans le liquide amniotique pour les infections avant 20 semaines, et éventuellement d'une IRM. Lorsque le pronostic est très péjoratif, une interruption médicale de grossesse est envisagée. La plupart des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal accepte les demandes d'interruption médicale de grossesse en cas d'infection avérée (PCR positive dans le liquide amniotique) avec signes échographiques évocateurs tels que calcifications intracérébrales ou surtout dilatation des ventricules cérébraux.

Lorsque la grossesse est poursuivie, le traitement par *spiramycine* est substitué par un traitement associant la *pyriméthamine* avec un sulfamide (*sulfadiazine ou sulfadoxine*). Il s'agit d'un traitement parasiticide visant à limiter les signes d'infection et leurs séquelles futures chez le nouveau-né. En cas d'intolérance, des fenêtres thérapeutiques peuvent être effectuées tous les mois avec un relais de 15 jours par *spiramycine*. Ce traitement est associé à une supplémentation en *acide folique* pour limiter les effets toxiques hématologiques de la *pyriméthamine,* et une numération de la formule sanguine doit être effectuée très régulièrement.

Tout retard doit être évité car il semble que le traitement diminue le taux de séquelles chez les nouveau-nés. Il existe en effet une relation entre la précocité du traitement *in utero* par *pyriméthamine*/sulfamide et la diminution du risque de séquelles, en particulier sévères, pendant la première année de vie.

Comme pour le traitement préventif, la mise en route de ce traitement s'accompagne d'une surveillance. Celle-ci repose en général sur une échographie bimensuelle jusqu'à l'accouchement, avec la recherche des signes évocateurs d'atteinte fœtale.

4.2.2 Le diagnostic néonatal

L'observation d'environ 20% de faux négatifs lors du diagnostic anténatal justifie un suivi post natal rigoureux des enfants à risques.
Ce suivi est bien sûr d'autant plus important lorsque l'amniocentèse n'a pas pu être effectuée. Là encore, un dépistage précoce permettant l'instauration rapide d'un traitement est fondamental pour diminuer le taux de séquelles à long terme.
Ainsi l'examen clinique, l'imagerie cérébrale et les analyses biologiques sont fondamentaux pour le diagnostic, le traitement et le suivi de l'enfant.

4.2.2.1 L'examen clinique

Il vise à rechercher des signes non spécifiques d'embryofoetopathie au stade évolutif (hépatomégalie, splénomégalie, ictère, purpura thrombopénie, anémie…) ou séquellaire (microcéphalie, hydrocéphalie, convulsions…). En pratique l'examen clinique est le plus souvent normal, les formes graves étant actuellement exceptionnelles en France grâce aux mesures de dépistage et de surveillance mises en place. L'examen ophtalmologique à la recherche de lésions de choriorétinite est systématique à la naissance ($2^{ième}$ ou $3^{ième}$ jour de vie) qu'il s'agisse d'une toxoplasmose congénitale certaine ou d'une séroconversion maternelle en cours de grossesse sans preuve de l'infection de l'enfant (Ferret et *al* , 2003). De plus les atteintes visuelles étant de révélation tardive, cela impose un suivi ophtalmique au minimum jusqu'à la puberté. Un examen neurologique complet est également réalisé.

4.2.2.2 L'imagerie cérébrale

-Elle met en évidence les anomalies cérébrales méconnues pendant la grossesse, et repose actuellement sur l'échographie transfontanellaire (ETF). Elle a l'avantage d'avoir une excellente sensibilité, d'être facilement disponible et de ne pas nécessiter d'irradiation.

Elle recherche des calcifications cérébrales nodulaires de quelques millimètres de diamètre ou curvilignes et une hydrocéphalie.
-Le scanner permet de visualiser des calcifications corticales proches de la voûte crânienne qui échappe à l'ETF. Néanmoins les calcifications sont exceptionnellement isolées en cortical.
-L'IRM cérébrale n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport à l'échographie (Lebech et *al.,* 1999).

4.2.2.3 Le diagnostic biologique post natal

Il repose sur deux stratégies :

- mise en évidence du parasite dans le placenta
- recherche chez l'enfant d'anticorps susceptibles de traduire une atteinte congénitale.

Pour ce faire différents prélèvements sont utilisés : le placenta, le sang du cordon, le sang du bébé et le sang maternel.
Le bilan néonatal est considéré comme positif lorsque :

- ✓ l'inoculation à la souris du placenta et / ou sang du cordon est positive.
- ✓ et / ou détection d'IgM et ou IgA spécifique dans le sang du cordon vérifié à J8-J10.
- ✓ profils comparés (mére /enfant) IgG et/ou IgM positifs.
- ✓ lors de la persistance d'IgG spécifique à l'âge de 1 an.

(Bessieres, 2001; Berrebi *et al*., 2001).

4.2.2.3. a. Diagnostic parasitologique post natal

Examen du placenta

La recherche du toxoplasme peut se faire à l'aide des 3 techniques citées pour le diagnostic anténatal (l'inoculation à la souris du placenta ou du caillot du sang du cordon, la culture cellulaire et la PCR). En pratique l'inoculation à la souris et la PCR sont les plus utilisées.

La sensibilité de cette recherche est de l'ordre de 50% par l'inoculation à l'animal et de 50 à 61% par PCR. Malgré son manque de sensibilité, cet examen mérite quand même d'être maintenu (Robert Gangneux F, Gavinet, MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaefer C, Dupouy, Camet J, 1999).

4.2.2.3.b Le diagnostic sérologique

Il repose classiquement sur la mise en évidence d'IgM , IgG et ou IgA dans le sang du cordon ou le sérum du nouveau né par une technique d'immunocapture (ELISA ou ISAGA). Toutefois 30 à 50 % des bébés ne présentent pas d'IgM antitoxoplasmique à la naissance en particulier lors de séroconversions maternelles tardives. De plus, la spécificité des IgA est contestée (Fricker-Hidalgo, 1999; Pelloux, 1999). Certains nouveaux- nés synthétisent déjà des IgG spécifiques dès la naissance. Cependant cette néosynthèse d'IgG par l'enfant congénitalement infecté se superpose aux IgG maternelles transmises in utero, et est donc indiscernable par les techniques sérologiques habituelles. Il faut souvent attendre plusieurs mois avant de déceler une ascension du titre des IgG.

b.1 La technique ELIFA

La technique d'electroimmunofiltration sur gel (Pinon JM, Chemla C, Villina I *et al*., 1996) permet également de comparer les anticorps antitoxoplamsmique de la mère et ceux de son bébé, par observation de profils d'arcs de précipitation des différents isotypes (IgG, IgA, IgE, IgM). Elle nécessite un équipement spécialisé et n'est pas adaptée au diagnostic de masse.
Sa sensibilité semble légèrement inférieure à celle de Western blot (Pinon *et al*., 1996).
Ces techniques sont particulièrement intéressantes puisqu'elles permettent de porter le diagnostic plus tôt en particulier chez les enfants asymptomatiques avec une sérologie dépourvue d'IgM et d'IgA à la naissance.

b.2 Le western blot

L'immunoblot a été évalué comme méthode diagnostique de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né. Cette technique peut être en effet utilisée pour comparer le profil des anticorps du sérum de la mère à l'accouchement avec celui de son enfant. Cette comparaison permet ainsi de distinguer les anticorps maternels, transmis des néo-anticorps synthétisés par l'enfant et de poser le diagnostic de toxoplasmose congénitale le plus précocement possible après l'accouchement, sans attendre le résultat des autres techniques mises en œuvre.

4.2.2.3.c Bilan biologique non spécifique post natal

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

- un syndrome hématologique, associant une hyperleucocytose avec éosinophilie, et une thrombopénie. La thrombopénie, même modérée, est de mauvais pronostic. Il convient à cet égard de s'assurer très particulièrement de la pureté du prélèvement de sang fœtal, car la présence d'une quantité minime de liquide amniotique dans le prélèvement peut entraîner une fausse thrombopénie par agrégation;
- des signes de souffrance hépatique : élévation des gamma GT, de la lactico-déshydrogénase (LDH) et de la 50 nucléotidase, sont également élevés en cas d'infection fœtale.

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

4.2.2.3.d Les signes spécifiques indirects

Ce sont des signes sérologiques. On recherche plus particulièrement la présence d'lgM fœtales qui signe le contact avec le parasite. Les techniques ultrasensibles

par immunocapture (ISAGA ou ELISA) trouvent ici une excellente application. Mais la synthèse d'IgM par le fœtus est lente et faible, et les études prospectives ont montré qu'elles n'étaient retrouvées que chez 25% des fœtus infectés.
Même si tous les examens néonataux sont normaux, la sérologie devra être renouvelée tous les mois au début, puis tous les deux mois à trois mois pendant un an, jusqu'à la négativation sérologique confirmée sur au moins deux prélèvements à plusieurs mois d'intervalle.
Tout rebond sérologique avant l'âge de neuf mois, même après une disparition transitoire des IgG transmises, doit être interprété comme une infection congénitale dépistée tardivement en raison d'une synthèse différée des IgG spécifiques de l'enfant. Il est en effet exceptionnel, qu'un bébé soit placé dans des conditions environnementales favorisant l'acquisition d'une toxoplasmose.

5. Le traitement

5.1 Les molécules

La toxoplasmose n'est potentiellement grave que dans deux circonstances la grossesse et les déficits profonds de l'immunité cellulaire.
Si la primo infection survient pendant la grossesse, l'étape de dissémination peut aboutir à l'infection du fœtus par voie transplacentaire. La fréquence et la gravité des atteintes fœtales varient inversement en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle. Plus l'infection maternelle est précoce plus les atteintes fœtales sont rares mais graves : plus elle est tardive plus elles sont fréquentes mais peu sévères.

Les médicaments reconnus actifs contre la toxoplasmose sont en nombre limité. Ces molécules se regroupent en deux familles les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique qui regroupe les inhibiteurs de la déshydrofolate réductase et les sulfamides (Derouins et *al.,* 1999).

Ces médicaments sont actifs sur les tachyzoïtes mais sans effet sur les kystes (AFSSA, 2005).

Le traitement de la toxoplasmose a plusieurs objectifs :

- prévenir ou éviter la transmission materno-fœtale ;

- diminuer les séquelles cérébrales et oculaires ;
- justifier la politique de dépistage systématique.

5.1.1 Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

5.1.1.1 Les inhibiteurs de la déhydrofolate réductase

La pyriméthamine (Malocide®)

Cet antipaludéen de synthèse agit comme anti métabolite, sur la conversion endogène de l'acide folique en acide folinique par inhibition de la déhydrofolate réductase. Elle est utilisée en traitement curatif et prophylactique. Elle est caractérisée par une bonne diffusion tissulaire placentaire et méningée, ainsi qu'une bonne concentration cellulaire. Toutefois, elle peut provoquer des incidents hématologiques du fait de son action sur la myélogénèse avec anémie, agranulocytose, thrombopénie ce qui nécessite une surveillance hebdomadaire de la NFS ainsi que la supplémentation systématique en *acide folinique* (Lederfoline®).

On a signalé d'autre part la possibilité d'une myocardite ou d'une pigmentation cutanée.

Ces signes sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement.

Enfin, la possibilité d'un risque tératogène en interdit l'utilisation chez la femme enceinte avant la 7^{ième} semaine.

Moins utilisée *la triméthoprime* composant du *cotrimoxazole* est également actif sur *Toxoplasma gondii* mais à des concentrations 100 fois plus élevées que *la pyriméthamine.*

Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs, des réactions cutanées allergiques. Son utilisation est proscrite chez la femme enceinte du fait de son effet tératogène prouvé chez l'animal.

5.1.1.2 Les sulfamides

Parasitostatique, ils inhibent la déhydrofolate synthétase et le déhydroptérase synthétase, deux enzymes intervenant dans la synthèse d'acide folique (Van Voorhis, 1990). De nombreux sulfamides sont actifs sur *Toxoplasma gondii*, leur choix est surtout orienté par leur pharmacocinétique. *La sulfadiazine* et le *sulfamethoxazole* ont des demi-vies courtes de 10-12h ce qui explique que l'administration doit être quotidienne. Par contre la *sulfadoxine* est un sulfamide retard, certes moins actif que les précédents, elle offre un confort de prescription hebdomadaire ou bi mensuelle intéressant dans le cadre d'une prophylaxie.

Les sulfamides ont une excellente diffusion tissulaire placentaire et méningée. En revanche leurs effets indésirables ne sont pas négligeables. Ils sont d'ordres hématologiques (neutropénie, thrombopénie), cutanés (syndrome de lyell, épidermolyse) et rénaux, ce qui impose une surveillance clinique et l'administration systématique d'acide folique.
Ils sont fréquemment associés à un inhibiteur de la DHF réductase multipliant ainsi l'activité par 6. Cet effet synergique s'explique du fait du fait que les deux molécules agissent en deux points différents du métabolisme de l'acide folique.

5.1.1.3 Les associations

Parmi les associations les plus actives figurent :

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

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

5.1.2 Les macrolides et les molécules apparentées

Les macrolides (tableau 8) sont des antibiotiques avec un effet parasitostatique. *La spiramycine* utilisée depuis plus de 30 ans relève d'un mode d'action imprécis évoquant toutefois une action sur les ribosomes (Van Voorhis, 1990; Couvreur, 1999). C'est le principal macrolide, utilisé dans le traitement de la toxoplasmose acquise et en cours de grossesse. Son effet parasitostatique, ne s'observe qu'à concentration élevée, or ces concentrations ne sont atteintes que dans certains tissus de l'organisme (foie ou le poumon) excluant ainsi le cerveau et l'œil ce qui limite leur intérêt dans les formes graves. Bien toléré avec peu d'effets indésirables, elle n'est ni embryotoxique, ni tératogène, ni mutagène.

Tableau 8 : Activités et indications de la *spiramycine (* Rovamycine®) après primo-infection maternelle par *Toxoplasma gondii* .

FAMILLE	Macrolide
POSOLOGIE	3 M UI x 3/jour (1g x 3/j)
DUREE	Jusqu'à l'accouchement
EFFETS SECONDAIRES	Bonne tolérance Effets secondaires gastro-intestinaux Quelques cas de rash cutané
INDICATION	Primo-infection par *Toxoplasma gondii* prouvée ou probable en cours de grossesse
PHARMACOCINETIQUE	Concentration élevée dans le placenta et le cordon
ACTIVITE	Diminution de plus de 50 % de la transmission materno-fœtale Ne diminue pas la gravité de l'infection fœtale en cas de transmission

Les nouveaux macrolides tels que *roxithromycine, azithromycine et clarithromycine* se caractérisent par des demi-vies longues, une certaine diffusion méningée, des concentrations sériques intratissulaires et macrophagiques nettement plus élevées que *la spriramycine* (Derouin et Chastang *et al.,* 1989; Araujo et *al.,* 1988).

Apparentés aux macrolides, les lincosamides, et en particulier *la clindamycine* (Dalacine®), ont un effet inhibiteur puissant sur *Toxoplasma gondii.* Elle se caractérise par une bonne diffusion et une bonne concentration intracellulaire. Essentiellement utilisé dans les cas de toxoplasmose oculaire à révélation tardive, la clindamycine a une bonne synergie d'action avec la *pyriméthamine* (Bloch, 1989; Soldati, 1999; Camps et *al*., 1994). Sa principale complication est la colite pseudomembraneuse réversible à l'arrêt du traitement.

Autres molécules

- *L'atovaquone* est une hydroxy naphtoquinone qui a la particularité d'être active sur les tachyzoïtes et les kystes. Malgré cette caractéristique prometteuse, l'utilisation de ce médicament reste limitée du fait de sa mauvaise biodisponibilité. De nombreuses recherches s'orientent vers cette molécule seule ou en association à l'*azithromycine*.
- Les cyclines antibiotiques à diffusion tissulaire et intracellulaire, ont une activité certaine sur *Toxplasma gondii.* Leur indication reste limitée au cas d'intolérances multiples, aux antitoxoplasmiques majeurs.
- La découverte du site d'action des quinolones laissent envisager des développements ultérieurs intéressants (Soldati, 1999).

5.2 Protocole

Le programme français de prévention de la toxoplasmose congénitale, repose sur le diagnostic et le traitement précoce des infections toxoplasmiques maternelles en cours de grossesse.

5.2.1 Traitement in utero

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

5.2.1.1.a Contamination avant la 30^{ième} semaine d'aménorrhée soit 28 semaines de grossesses

- En cas de séroconversion toxoplasmique chez la femme enceinte, un traitement par *spiramycine* (Rovamycine® 9 M UI ou 3g/j en 3 prises en per os) est instauré et maintenu jusqu'à l'accouchement.

  En effet, il s'agit d'une molécule qui se concentre 4 à 6 fois plus dans le placenta que dans le sérum. Elle réduirait de plus de 50 % le risque de transmission materno-fœtale. Le traitement doit être établi sans délai, du fait de la physiopathologie de l'infection. En effet, il existe un temps de latence plus ou moins long entre la

contamination maternelle et celle du placenta et ensuite l'éventuel passage du parasite chez le fœtus.

- L'échographie de morphologie fœtale doit être réalisée rapidement puis une fois par mois jusqu'à l'accouchement.
- L'amniocentèse doit être réalisée à partir de 18^{ième} semaine d'aménorrhée et au moins 4 semaines après la date de contamination maternelle. Il faut adresser au laboratoire deux flacons de 10 ml de liquide amniotique pour rechercher d'éventuels toxoplasmes par PCR ou inoculation en culture cellulaire ou à la souris. Le risque de perte fœtale est de 1%.
- La cordocentèse (prélèvement de sang fœtal) n'est plus indiquée dans le diagnostic d'une toxoplasmose congénitale. Le risque de perte fœtale était de 1à 2 % même avec un opérateur expérimenté.

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

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

Ou

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

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

- contrôle de la NFS avant la première prise puis tous les 15 jours (risque d'agranulocytose).
- surveillance échographique jusqu'à l'accouchement.
- sous Malocide® et Adiazine® le risque de microcalcifications rénales impose de provoquer une diurèse alcaline abondante
- faire un contrôle de la protéinurie tous les 15 jours.

L'interruption médicale de grossesse sera discutée, surtout en cas de séroconversion précoce (premier trimestre).

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

5.2.1.1.b Contamination après la 30ième semaine d'aménorrhée

Il faut sans délai :

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

Pendant le traitement : faire la même surveillance biologique que précédemment.

5.2.2 Traitement post natal

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

5.2.2.1.a Bilan systématique à la naissance

- Examen clinique avec, en particulier examen neurologique et mesure du périmètre crânien.

- Examens paracliniques :
  - radiographie du crâne à la recherche de calcifications intracrâniennes
  - échographie transfontanellaire à la recherche d'anomalies cérébrales,
  - tomodensitométrie cérébrale (si anomalie à l'échographie transfontanellaire)
  - fond d'œil à la recherche d'une choriorétinite, qui est un élément capital du diagnostic et du pronostic de la toxoplasmose.

NB : la ponction lombaire n'a pas d'intérêt diagnostique prouvé

- Examen parasitologique du placenta + inoculation du sang du cordon en culture cellulaire ou à la souris.
- Sérologie toxoplasmique mère et enfant à J3 (IgG, IgM, IgA).

5.2.2.1.b Toxoplasmose congénitale non prouvée à la naissance

Dans 75% des cas le bilan anténatal et néonatal est négatif, l'enfant ne reçoit alors aucun traitement.

Toutefois la sensibilité du diagnostic n'étant pas de 100%, une surveillance clinique et sérologique durant la première année de vie est préconisée afin de s'assurer de la disparition des anticorps maternels transmis et de récuser le diagnostic de la toxoplasmose congénitale.

En effet les IgG antitoxoplasmiques synthétisées par la mère sont transmises passivement au fœtus. Les IgG maternelles persistent chez l'enfant pendant les 6 à 9 premiers mois de vie.

Donc seule la négativité des IgG à un an permet d'écarter définitivement l'infection toxoplasmique. Au contraire, la persistance des IgG à 1 an, signe l'atteint fœtale. Ces IgG sont celles synthétisées par l'enfant et non celles de la mère. De la même façon, tout rebond sérologique avant l'âge de 9 mois doit être considéré comme une infection congénitale tardive. Ces toxoplasmoses seront traitées comme des formes patentes.

5.2.2.1 .c Toxoplasmose congénitale confirmée

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

Il faut donc :

- **Traiter sans délai**, en continu, pendant un an au moins selon l'un des deux protocoles suivants associant *pyriméthamine* et sulfamide :

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

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

Pour des problèmes de tolérance, on peut conseiller : Malocide® + Adiazine® pendant les deux premiers mois puis **Fansidar**® pendant au moins 10 mois.

- **Surveillance pendant le traitement**

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

- **Après l'arrêt du traitement**

Il convient de poursuivre la surveillance clinique, ophtalmologique et sérologique tous les 3 mois pendant la deuxième année, tous les 6 mois pendant la troisième année puis tous les ans, à vie. En cas de « rebond » sérologique, un rythme de surveillance trimestrielle de la sérologie et du fond d'œil est repris. Un traitement de trois mois est alors proposé en cas de mise en évidence de lésions actives ou de récidives à l'examen du fond d'œil.

Tableau 9 : Prise en charge d'une séroconversion au cours de la grossesse

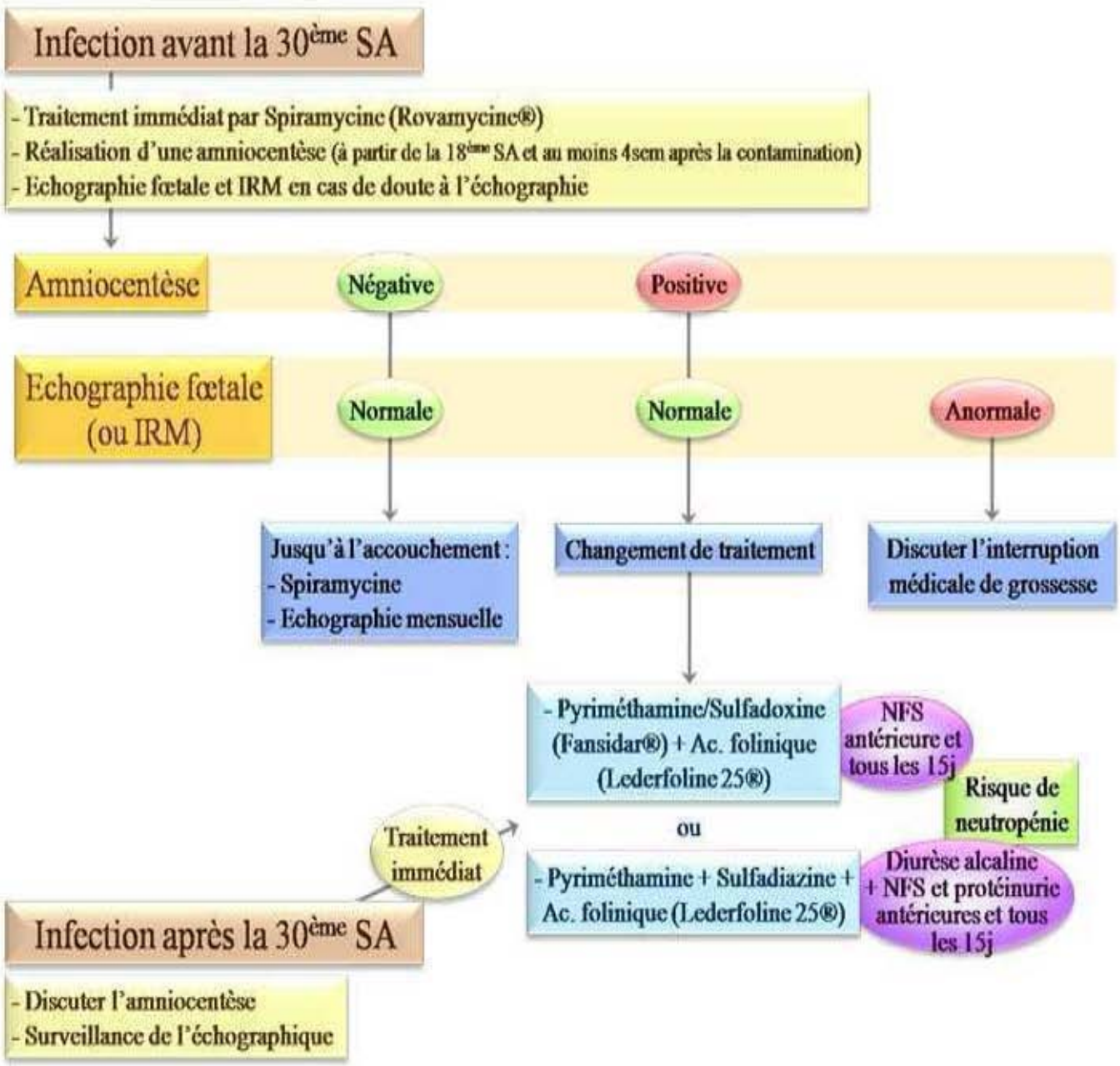
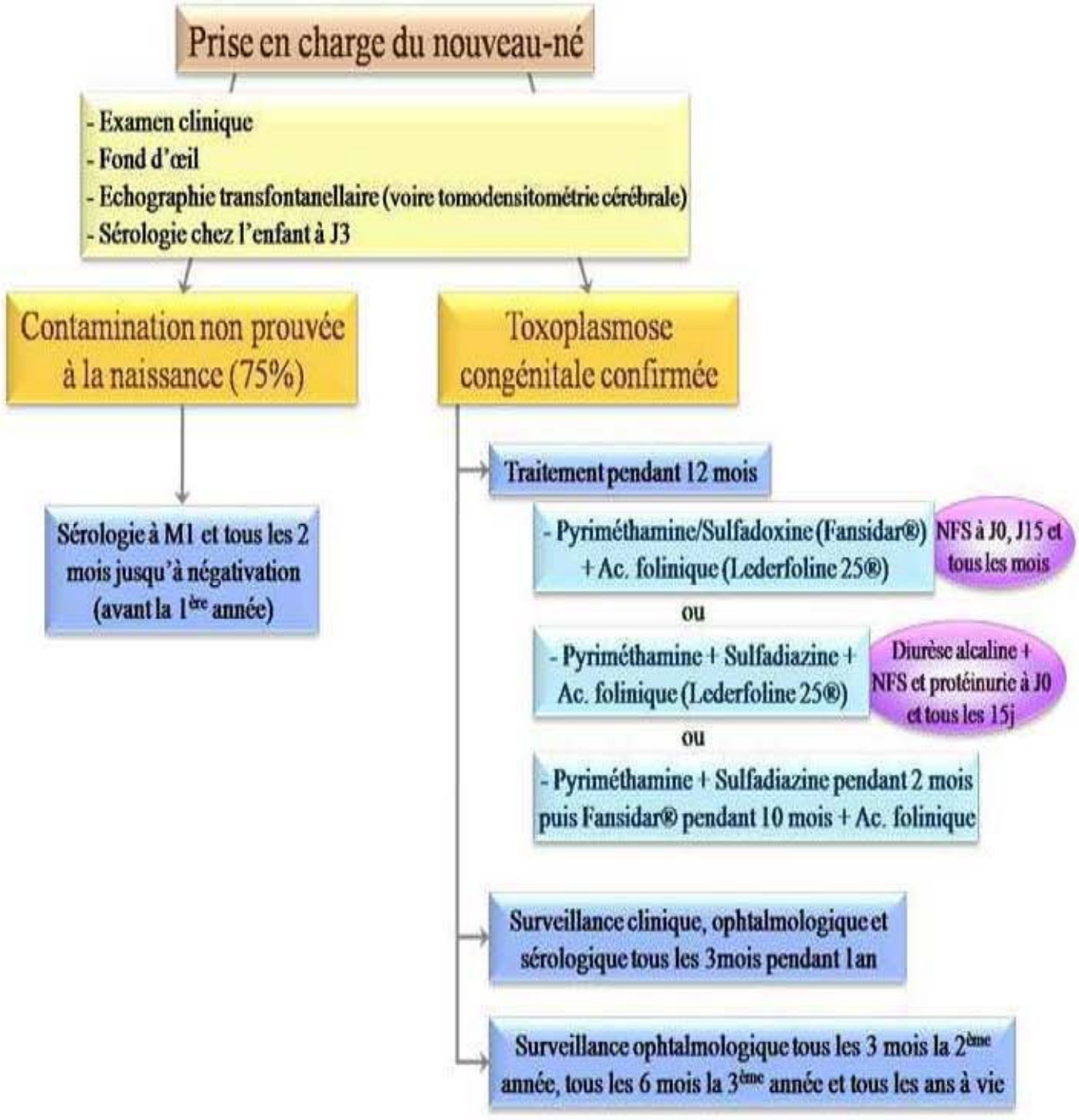


Tableau 10 : prise en charge du nouveau né



5.3 Sur le plan psychologique

La multiplicité des contrôles durant la grossesse, à la naissance ou pendant la première année de vie, peut être source d'angoisse.

1. Durant la grossesse, l'annonce du diagnostic et des éventuelles complications pour le fœtus polarise l'angoisse sur deux fantasmes : celui de la cécité et celui de l'arriération mentale. L'attente des résultats des examens (échographies de morphologie fœtale mensuelles et amniocentèse) est particulièrement angoissante.

2. A la naissance, l'angoisse est partiellement levée lorsque les parents constatent que «l'enfant est normal». La multiplication des examens dans les jours qui suivent la naissance, ravive cette angoisse jusqu'au moment des résultats.

3. Chaque contrôle sérologique durant la première année, jusqu'à négativation de la sérologie, est à nouveau une occasion d'inquiétude.

Lorsque l'enfant a une toxoplasmose congénitale, même sérologique (asymptomatique), la possibilité d'apparition tardive de lésions de chorio-rétinite peut entretenir, au moins au moment des contrôles sérologiques et ophtalmologiques, l'inquiétude des parents - aggravée par les réactions éventuelles de l'enfant lors des prises de sang.

Tout cela demande au médecin qui suit l'enfant une bonne information sur cette pathologie, mais aussi disponibilité, écoute, bon sens.

6. Prévention

La toxoplasmose congénitale fait l'objet, en France, d'un programme national de prévention basé sur des séro-dépistages pré et/ou per gravidiques (éventuellement complété par des examens échographiques et biomoléculaires), et sur la surveillance clinique, biologique et radiologique des nouveau-nés. On cherche ainsi à identifier les jeunes femmes non immunes et, par des conseils hygiéno-diététiques, à limiter leur risque de contamination en cours de grossesse, à dépister et à traiter le plus précocement possible les toxoplasmoses

pergravidiques, de façon à éviter ou à limiter la transmission materno-fœtale et surtout ses conséquences ; à diagnostiquer *in utero* (à partir du liquide amniotique) les contaminations fœtales et à les traiter ; à diagnostiquer et à traiter à la naissance les toxoplasmoses congénitales, parfois inapparentes pour prévenir le risque de réactivations et de complications tardives, en particulier oculaires.

Il est cependant très difficile d'évaluer statistiquement l'efficacité exacte de cette prévention, mais tout indique qu'elle permet pratiquement d'éliminer les toxoplasmoses majeures, sources de handicaps invalidants dès la naissance, et de limiter la fréquence des complications tardives (rétino-choroïdiennes en particulier) des infections inapparentes du nouveau-né.

Face au risque de toxoplasmose congénitale, l'attitude n'est pas univoque en Europe. Certains pays voisins ont des programmes préventifs très proches du programme français, alors que d'autres ne recourent qu'à des mesures plus limitées ou refusent même toute prévention systématique. Ces différences peuvent se justifier par l'inégale fréquence du risque toxoplasmique. Pour une maladie ayant de telles conséquences non seulement médicales mais aussi sociales et humaines, il est en effet indispensable d'exclure tout dogmatisme et de ne pas s'en tenir à une approche purement statistique.

En France, elle s’articule en trois axes selon le stade de grossesse.

6.1 La prévention primaire

La prévention primaire consiste à protéger les femmes séronégatives des sources de contamination. Cette prévention repose sur le sérodépistage qui est réalisé selon un schéma bien précis (décret 78-396 du 17 mars 1978 et 92-143 du 14 février 1992). Ce schéma sérologique reposait sur le bilan prénuptial et si nécessaire sur un suivi mensuel de la femme enceinte. Secondairement (décret 07-1787), le bilan prénuptial a été supprimé en 2007 car celui-ci ne concernait plus qu’un couple sur 2 environ. Par contre le dépistage obligatoire et le suivi de la toxoplasmose au cours de la grossesse restent toujours d’actualité. Les textes stipulent la vérification du statut sérologique de la toxoplasmose systématiquement lors de la première visite anténatale en l’absence de documents écrits permettant de considérer l’immunité acquise.

- Une sérologie positive (IgG supérieure au seuil proposé) (confirmée sur un second prélèvement) permet l'obtention d'un certificat d'immunisation excluant tout risque de transmission materno-foetale pour l'ensemble des grossesses à venir et donc l'absence d'utilité de suivi sérologique obstétrical.
- En revanche une sérologie négative, impose un suivi mensuel ainsi que le respect de mesures hygiéno-diététique.

Les précautions de bases consistent à :

- bien se laver les mains avant et après la préparation des aliments,
- porter des gants lorsqu'on fait du jardinage ou lorsque l'on nettoie la caisse du chat,
- éviter la viande crue ou peu cuite, le lait non pasteurisé, les œufs crus,
- ne manger que la viande bien cuite, fumée ou salée,
- préférer des aliments soumis à une congélation de -18 °C pendant plus de 24h,
- laver les fruits et les légumes avec de l'eau vinaigrée avant de les consommer,
- ne donner aux chats que des aliments cuits, en conserve ou secs (croquette),
- essayer de garder les chats à l'intérieur, pour les empêcher de se nourrir de leur chasse ou de charognes.

Il est nécessaire de rappeler aux femmes enceintes que le chat n'est que très rarement responsable de la transmission de la toxoplasmose. Le risque est quasi-nul si le chat n'a pas accès à l'extérieur et qu'il ne mange pas de viande crue (AFSSA, 2005). Il n'est donc absolument pas nécessaire de se séparer de son animal durant cette période, comme beaucoup de personne semblent encore penser. Il convient simplement de nettoyer les bacs à litière tous les jours (en effet, étant donné que les oocystes sporulent en 48h, le changement de la litière toutes les 24h permet une protection optimale) et de se protéger avec des gants, lors du nettoyage ou encore mieux de confier ce nettoyage à quelqu'un d'autre. Il faut aussi éviter d'entrer en contact avec des chats dont les habitudes alimentaires ne sont pas connues.

6.2 La prévention secondaire

Celle-ci a pour objectif, de traiter précocement les femmes infectées et de les surveiller tout au long de la grossesse (diagnostic anténatal et post-natal afin d'évaluer l'atteinte fœtale).

Elle constitue tout de même une source d'angoisse, d'examens multiples et de traitements pour une femme enceinte.

6.3 La prévention tertiaire

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

6.4 Perspectives vaccinales

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

Vaccins vivants atténués : Toxo KO

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

Toxoplasmose congénitale murine

Une infection d'épreuve par des kystes d'une souche de type II, chez la souris, a provoqué une protection vis-à-vis de la toxoplasmose aussi bien chronique que congénitale. Toutes les souris immunisées montrent une très forte réduction de la charge parasitaire dans le cerveau. Il y a une augmentation très significative de la survie des nouveau-nés (100 % contre 60 % chez les témoins non vaccinés) et une forte réduction de la transmission materno-fœtale, puisque le taux de souriceaux infectés est de 33 % chez les témoins contre 4 % chez les souriceaux de mères vaccinées.

Toxoplasmose congénitale ovine

Des expériences sur les brebis montrent également une protection contre la toxoplasmose abortive. Les brebis vaccinées à l'aide de cette souche, sont totalement protégées contre les avortements dits « précoces » (c'est-à-dire dans les 15 jours après l'infection) et la protection globale contre les avortements, entraînant une bonne protection de 60 à 90 % selon les expériences après une infection d'épreuve par des oocystes.
Le vaccin Toxo KO a plusieurs avantages ; il est très efficace et est génétiquement défini. Cependant il présente certains inconvénients ; il possède une stabilité de durée limitée et il est à utiliser chez les sujets à système immunitaire fonctionnel. C'est un « vaccin d'étape ».

Vaccins moléculaires

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

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

6.5 Professions à risque

Les professionnels en contact avec de la viande crue, les animaux ou les selles de félins contaminés, voire des objets portant le germe sont les plus exposés. Le risque est donc présent pour :

- les vétérinaires, éleveurs, gardiens d'animaux (félins) et assistants,

- les employés d'abattoirs, de boucherie, de cuisine, les personnes préparant ou inspectant de la viande,
- les agriculteurs,
- les paysagistes, les jardiniers
- les laborantins,
- les professionnels de santé en général,
- les archéologues.

En fonction de la profession il faut respecter certaines précautions :

Gardiens, éleveurs d'animaux

Il convient d'éliminer systématiquement les excréments des félins, de jeter la litière sèche sans la secouer. La destruction peut se faire par dépôt en décharge, incinération, ou en les enterrant à une bonne profondeur. Les bacs ou plateaux de litière doivent être désinfectés (par étuvage à 70 °C pendant 10 minutes au moins) chaque jour, de même que les pelles, balais et autre articles de nettoyage. Les accessoires de nettoyage doivent être conservés dans la même zone que les animaux. Le port de gants de protection jetables est recommandé pour manier la litière et pour travailler dans un sol où il peut y avoir des excréments de félins. Les mains doivent être lavées après avoir enlevé les gants.

Personnes en contact avec de la viande crue

Les mains doivent être abondamment lavées avec de l'eau et du savon, en utilisant des lavabos ou des éviers à commande fémorale. Il ne faut pas se toucher la bouche ou les yeux après avoir manipulé de la viande crue. Les surfaces et les outils utilisés (comptoirs, couteaux, machines...) doivent être nettoyées à l'eau savonneuse.

Agriculteurs, paysagistes, jardiniers

La terre peut être une source de contamination, en particulier aux endroits fréquentés par les chats (les excréments de chat sont fréquemment présents dans les sols). Il convient donc de bien se laver les mains après avoir travaillé la terre ou touché des animaux, le port de gants étant recommandé. Le port de gants ne doit pas dispenser de se laver les mains ensuite. En cas

d'avortement d'une femelle, il ne faut pas toucher l'embryon à mains nues. Il doit être confié à un laboratoire avec des spécimens de sang et de placenta pour connaître son statut vis-à-vis du parasite. Ce qui subsiste doit être enterré à bonne profondeur ou être brûlé, en prenant soin de ne pas laisser d'animaux (chats, chiens, rongeurs) y accéder. Les chats doivent être tenus à l'écart du fourrage, leurs excréments doivent en être éliminés. Les chats adultes ont plus de chances d'avoir déjà développé une résistance à la toxoplasmose ; on peut les laisser pénétrer dans les granges. Pour réduire le risque de propagation, il vaut mieux éviter les contacts avec les chats errants.

Personnels de laboratoire

Il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas travailler sur des échantillons soumis pour analyse de *Toxoplasma gondii*. L'exposition à des substances contaminées nécessite le port de vêtements de protection adaptés. Un vêtement souillé doit être identifié par un logo de risque biologique ; il doit être lavé selon les méthodes de désinfection requises. La production et l'exposition à des aérosols de tissus animaux sont fortement déconseillées.

CONCLUSION

Généralisée à toutes les femmes, ce dépistage unique au monde a pour avantage d'éviter une « médecine à deux vitesse », faisant fi de l'état des connaissances et de la situation économique individuelle.

Devenu un examen de routine chez la femme enceinte, on peut légitimement s'interroger quant à la pérennisation de ce dispositif. En effet, ce premier est régulièrement discuté en raison de son coût, dû à l'évolution du contexte épidémiologique, ainsi que de son efficacité. La séroprévalence diminuant d'années en années a pour conséquence d'augmenter le coût de la prise en charge, du fait du nombre croissant de tests mensuels pour des cas de toxoplasmose congénitale relativement stables.

Il y a un débat international sur la politique de Santé publique à mener pour la prévention de la toxoplasmose congénitale. L'élément crucial est la possibilité de diminuer l'incidence et la gravité de la maladie par des traitements antiparasitaires. Plusieurs pays ont renoncé à tout programme de dépistage anténatal, la Suisse venant tout récemment de le supprimer. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a été saisie pour faire de nouvelles recommandations sur le dépistage prénatal de la toxoplasmose congénitale. Ainsi, un programme hospitalier de recherches cliniques a débuté en 2010 (« plan Toscane »). Cette étude multicentrique sur l'évaluation d'un traitement chez les enfants infectés, vise à comparer deux durées de traitement antiparasitaires, soit trois mois versus douze mois. Un traitement par *pyriméthamine*-sulfamide de trois mois est initié dès la naissance en cas de diagnostic anténatal positif ou dès la confirmation de l'infection en cas de diagnostic post natal. Celui-ci est suivi soit d'un traitement par Fansidar® pendant neuf mois, soit d'une abstention thérapeutique. Toscane va permettre aussi d'évaluer cette efficacité chez les enfants présentant des lésions de rétinochoroïdite à l'inclusion ou des calcifications intracérébrales à la naissance, et de comparer l'impact des deux traitements sur le développement psychomoteur de l'enfant.

Au terme de l'étude Toscane, nous pourrons bénéficier de données scientifiques précises concernant les choix de traitements les plus pertinents et les mieux appropriés, afin que la poursuite ou non du dépistage préventif ne soit pas remis en cause.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFSSA. *Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation* Rapport du groupe de travail *Toxoplasma Gondii* de l'AFSSA., 2005; 318 pages.

Ajzenberg D., Balnus L., Dumetre A., Demar M., Carme B., Darde M.L. *Genetic diversity, clonality and sexuality in Toxoplasma gondii.* Int J Parasitol., 2004; *34(10): 1185-96*

Ambroise Thomas. Parasitologie Mycologie., 1998; P : 141, 142,145, 146, 147, 148, 149

Ancelle T., Goulet V., Tirard-Fleury V., Baril L., Mazaubrun C., Thulliez P., Wisclo M., Carme B. *La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995*. BEH., 1996; 51

Antsaklis A., Daskalakis D. *Prénatal diagnosis of congénital toxoplasmosis. 2002;* **22**(12): 1107-11

Araujo F.G. *Azithromycin, a macrolide antibiotic with potent activity against Toxoplasma gondii*. Antimicrob Agents Chemother., 1988; 32(5): 755-757

Baril L., Ancelle T., Thulliez P., Tirard-Fleury V., Carme B. *Facteurs de risque d'acquisition de l'homme*. Med Mal Infect 23 spécial, 129-138

Bessières M.H., Roques C., Berrebi A., Barre V., Cazaux M., Seguela J.P. *IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis.* J Clin Pathol., 1992; 45(7), 605-8

Bessières M.H., Berrebi A., Rolland M., Bloom M.C., Roques C., Cassaing S. *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; 94: 37-45. 60

Bessières M.H., Chemla C., Cimon B., Marty P., Gay-Andrieu F., Pelloux H., Rabodonoriva M. *Les difficultés d'interprétations de la sérologie de la toxoplasmose.* Revue Francophone des Laboratoires n° 383. 2006.

Black M.W., Boothroyd J.C. *Lytic cycle of toxoplasma gondii.* Microbiol Mol Biol Rev., 2000; 64(3): 607-23

Bloch M. *La toxoplasmose oculaire en 1989.* Bull Soc Belge ophtalmol., 1989; 230: 53-58

Bonhomme A., Pingret L., Pinon J.M. *Toxoplasma gondii cellular invasion.* Parasitologia., 1992; 54, 31-43

Brezin A.P., Thulliez P. *Ophtalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis.* Am J Ophthalmol., 2003; **135**(6): 779-84

Camps W., Schoodermark-Van de Ven E., Melchers W., Eskes T., Meuwissen J., Galama J. *Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital Toxoplasma gondii infection in rhesus monkeys.* Antimicrob Agents Chemother., 1994; 38: 1930-1936

Cazenave J., Forestier F., Bessieres M.H., Broussin B., Begueret J. *Contribution of a new PCR assay to the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis.* Prenat Diagn., 1992; 12(2), 119-27

Chiappino M.L., Nichols B.A., O'Connor G.R. *Scanning electron microscopy of Toxoplasma gondii : parasite torsion and host-cell responses during invasion.* Journal of Parasitology., 1984; 31(2): p. 288-292

Cimon B., Penn P., Brun S., Chabasse D. *Comment résoudre les difficultés du sérodiagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte ?* Immuno-analyse et Biologie spécialisée., 2002 ; 17, 143-147

Cochereau-Massin I., Lehoang P., Lauthier-Frau M., Zazoun L., Marcel P., Robinet M. *Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome*. Ophtalmology., 1991; 98: 1348-1355

Couvreur J., Desmonts G. *A homogeneous series of 210 cases of congénital toxoplasmosis in 0 to 11 month-old infants detected prospectively*. Ann Pediatr., 1984; 31(10): 815-9

Couvreur J., Desmonts G., Thulliez P. *Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection.* J Antimicrob Chemother 22(Suppl B)., 1988; 193-200

Couvreur J. *Toxoplasmose congénital. Prise en charge et devenir.* Med Mal Infect., 1993; 23: 176-182

Couvreur J. *Le problème de la toxoplasmose congénitale : l'évolution sur quatre décennies*. La presse Médicale., 1999; 28, 753-757

Daffos F., Forestier F., Capella-Pavlovsky M., Thulliez P., Aufrant C., Valenti D., Cox W.L. *Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis.* N Engl J Med., 1988; 318(5), 271-5

Dannemann B.R., Vaughan W.C., Thulliez P., Remington J.S. *Differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with Toxoplasma gondii.* J Clin Microbiol., 1990; 28(9), 1928-33

Derouin F., Mazeron M.C., Garin J.P. *Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of Toxoplasma gondii.* J. Clin Microbiol., 1987; 25, 1597-600

Derouin F., Chastang C. *In vitro effects of folate inhibitors on Toxoplasma gondii.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 1989; 33 (10), 1753-1759

Derouin F., Thulliez P. *Diagnostic biologique de la toxoplasmose*. Laborama., 1993; 33,5-17

Derouin F. *Drug effective against Toxoplasma gondii .Present statue and future. In congenital toxoplasmosis*. Antimicrob Agents Chemother., 1999; p95-110

Derouin F. *La toxoplasmose chez l'homme: diagnostic, prévention et traitement.* Supplément au Laborama., 2002; n°35

Desmonts G., Couvreur J., Alison F., Baudelot J., Gerbeau J., Lelong M. *Etude épidémiologique sur la toxoplasmose : de l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine*. Rev. Fr. Etud. Clin. Biol., 1965; 10, 952-958

Desmonts G., Naot Y. *Immunoglobulin M-immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired Toxoplasma infections.* J Clin Microbiol., 1981; 14(5): 486-91

Desmonts G., Couvreur J. *Histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale*. Ann Pediatr., 1984; 31, 799-802

Dubey J.P., Frenkel J.K. *Cyst-induced toxoplasmosis in cats.* J Protozool., 1972; 19 155-177

Dubey J.P., Kotula A.W., Sharar A., Andrews C.D., Lindsay D.S. *Effect of high temperature on infectivity of Toxoplasma gondii tissue cysts in pork. J. Parasitol.,* 1990; 76 (2), 201-204

Dubey J.P. *Infectivity and pathogenicity of Toxoplasma gondii oocysts for cats.* J Parasitol., 1996; 82, 957-960

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

Dubey J.P., Lindsay D.S., Speer C.A. *Structures of Toxoplasma gondii tachyzoïtes, bradyzoïtes, and sporozoïtes and biology and development of tissue cysts.* Clin Microbiol Reviews., 1998; 11 (2), 267-299

Dubey J.P. *Toxoplasma gondii oocysts survival under defined temperatures.* J. Parasitol., 1998; 84, 862-865

Duffy K.T., Wharton P.J., Johnson J.D., New L., Holliman R.E. *Assessment of immunoglobulin-M immunosorbent agglutination assay (ISAGA) for detecting Toxoplasma specific IgM.* J Clin Pathol., 1989; 42(12), 1291-5

Dunn D., Wallon M. *Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling.* Lancet., 1999; 353**(**9167): 1829-33

Dupouy-Camet J., Gavinet M.F., Paugam A., Tourte-Schaefer C. *Mode de contamination, incidence et prévalence de la toxoplasmose.* Med Mal Infect., 1993; 23 spécial, 139-147

Euzeby J. *Toxoplasmose. Les parasites des viandes. Epidémiologie, physiopathologie, incidences zoonosiques.* Editions Lavoisier, Paris., 1998; 45-90

Fergusson D.J.P., Dunachie W.M., Siim J.C. *Ultrastructural study of early stages of asexual multiplication and microgametogony of Toxoplasma gondii in the small intestine of the cat.* Acta Pathol Microbiol., 1974; Scand Sect B82, 167-181

Ferguson D.J.P., Birch-Anderson., Siim J.C., Hutchinson W.M. *Observations on the ultrastructure of the sporocyst and the initial of sporozoïte formation in Toxoplasma gondii.* Acta Pathol Microbiol., 1978; Scand Sect B 86, 165-167

Fernandez F., Ouvina G. *Prevalence of toxoplasma gondii antibodies in cat in the western part of Great Buenos Aires, Argentina*. Vet Parasitol., 1995; 59(1): 75-9

Ferro E. A., Silva D. A., Bevilacqua E., Mineo J. R. *Effect of Toxoplasma gondii infection kinetics on trophoblast cell population in Calomys callosus, a modelof congenital toxoplasmosis.* Infection and Immunity., 2002; **70**: 7089-7094

Fortier B., Dubremetz J.F. *Structure et biologie de T. gondii.* Méd. Mal. Inf., 1993; 23, 148-153

Fortier B., Dao A., Ajana F. *Toxoplasme et toxoplasmose.* Encycl Méd Chir, maladies infectieuses 8-509-A, Pédiatrie., 2000; 4-330-A-10

Frenkel J.K. *Toxoplasma in and around us*. BioScience., 1973; 23, 343-352

Fricker-Hidalgo H., Saddoux C., Suchel-Jambon A.S., Romand S., Foussadier A., Pelloux H. *New Vidas assay for Toxoplasma-specific IgG avidity : evaluation on 603 cases*. Diagn Microbiol Infect Dis., 2006; 56 : 167-72

Gavinet M.F., Robert F., Firtion G., Delouvrier E., Hennequin C., Maurin J.R., Tourte-Schaefer C., Dupouy-Camet J. *Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy.* J Clin Microbiol., 1997; 35 (5), 1276-7

Giordano L.F., Lasmar E.P. *Toxoplasmosis transmitted via kidney allograft: case report and review.* Transplant Proc., 2002; 34(2): 498-9

Goubet S., Pelloux H., Fricker-Hidalgo H., Goullier-Fleuret A., Ambroise-Thomas P. *Sérodiagnostic de la toxoplasmose : comparaison de la trousse Elisa Axsym® (Abbott) avec la trousse Vidas® (bioMérieux), l'immunofluorescence indirecte et l'Isaga.* Ann Biol Clin., 1999; 57 : 481-4

Grover C.M., Thulliez P., Remington J.S., Boothroyd J.C. *Rapid prenatal diagnosis of congenital Toxoplasma infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid.* J Clin Microbiol., 1990; 28(10), 2297-301

Hitt J.A., Filice G.A. *Detection of Toxoplasma gondii parasitemia by gene amplification, cell culture, and mouse inoculation.* J Clin Microbiol., 1992; Dec;30(12):3181–3184

Hohlfeld P., MacAleese J. *Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs.* Ultrasound Obstet Gynecol., 1991; 1(4): 241_4

Holland G.N., Engstrom R.E., Glasgow B.J. *Ocular Toxoplasmosis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome.* Am J Ophthalmol., 1988; 106:653-67

Holliman R. *Maternal infections. Part 1: Toxoplasmosis.* Mod Midwife., 1995; **5**(12): 22-6

Howe D., Sibley L.D. *Toxoplasma gondii comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease*. J. Infect Dis., 1995; 172,(6), 1561-6

Hutchison W.M. *Experimental transmission of toxoplasma gondii.* Nature., 1965; 206, (987), 961-2

Israelski D.M., Remington J.S. *Toxoplasmosis in the non-AIDS immunocompromised host.* Curr Clin Top Infect Dis., 1993; 13:322-56

Jenum P.A., Holberg-Petersen M., Melby K.K., Stracy-Pedersen B. *Diagnosis of congenital Toxoplasma gondii infection by polymerase chain reaction (PCR) on amniotic fluid samples. The Norwegian experience.* Apmis., 1998; 106(7), 680-6

Kasper L.H., Bradley M.S., Pfefferkorn E.R. *Identification of stage-specific sporozïte antigens of toxoplasma gondii by monoclonal antibodies*. J Immunol., 1984; 132(1), 443-9

Kasper L.H. *Identification of stage-specific antigens of toxoplasma gondii.* Infect Ummun., 1989; 57(3), 668-72

Kieffer F., Thulliez P. *Treatment of subclinical congenital toxoplasmosis by sulfadiazine and pyrimethamine continuously during 1 year: a propos of 46 cases.* Arch Pediatr., 2002; 9(1): 7-13

Klainer A.S., Krahenbuhl J.L., Remington J.S. *Scanning electron microscopy of Toxoplasma gondii.* In Journal of General Microbiology., 1973.

Kuo I, Rao N.A. *Ocular disease in AIDS.* Springer Semin Immunopathol.,1999; 21:161-77

Lappalainen M., Hedman K. *Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity.* Ann Ist Super Sanita., 2004; 40(1): 81-8

Lebech M., Andersen O., Christensen N.C., Hertel J., Nielsen H.E., Peitersen B., Rechnitzer C., Larsen S.O., Norgaard-Pedersen B., Petersen E. *Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment.* Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. Lancet., 1999; 353(9167), 1834-7

Leport C., Franck J., Chêne G., Derouin F., Ecobichon J.L., Pueyo S., Miro J.M., Luft B.J., Morlat P., Dumon H. *Immunoblot profile as predictor of toxoplasmic encephalitis in patients infected with human immunodeficiency virus.* Clin Diagn Lab Immunol., 2001; 8:579-84

Levine N.V. *The protozoan phylum Apicomplexa.* UCRL Press. Inc Boca Raton, Florida., 1988.

Liesenfeld O., Press C., Montoya J.G., Gill R., Isaac-Renton J.L., Hedman K., Remington J.S. *False-positive results in immunoglobutin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test.* J Clin Microbiol., 1997; 35(1), 174-8

Luft B.J., Hafner R., Korzun A.H., Leport C., Antoniskis D., Bosler E.M., Bourland D.D., Uttamchandani R., Fuhrer J., Jacobson J., Morlat P., Vilde J.L., Remington J.S. *Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.* N Engl J Med., 1993; 329:995-1000

Marty P. *Prenatal diagnosis of severe fetal toxoplasmosis as a result of toxoplasmic reactivation in an HIV-1 seropositive woman*. *Prenat Diagn., 1994;* 14 : 414-415

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 Transplant., 2002; 29:691-8

Morrissette N. S., Murray J.M., Roos D. S. *Subpellicular microtubules associate with an intramembranous particle lattice in the protozoan parasite Toxoplasma gondii.* J Cell Sci., 1997; 110 (Pt 1), 35-42

Naot Y., Remington J.S. *An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to Toxoplasma gondii : use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis.* J Infect Dis., 1980; 142 : 757-66

Naot Y., Desmonts G., Remington J.S. *IgM-Enzyme-Linked Immunosorbent assay for the diagnosis of congenital Toxoplasma infection*. J.Pédiat., 1981; 98, 32-36

Nicolas J.A., Pestre-Alexandre M. *Toxoplasmose : une zoonose transmissible à l'homme.* Med Mal Infect 23 spécial., 1993; 129-138

Nicolle C., Manceaux L. *Sur un protozoaire nouveau du gondii : toxoplasme.* Arch Inst Pasteur Tunis., 1909; 2, 97-103

Nichols B.A., Chiappino M.L., O'Connor G.R. *Secretion from the rhoptries of toxoplasma gondii during host-cell invasion.* J Ultrastruct Res., 1983; 83, 85-98

Pinon J.M., Toubas D., Marx C., Mougeot G., Bonnin A., Bonhommes A., Villaume M., Foudrinier F., Lepan H. *Detection of specific immunoglobulin E in patients with toxoplasmosis*. J Clin Microbiol., 1990; 28(8), 1739-43

Pinon J.M., chemla C., villena I. *Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis value of comparative enzyme linked immunofiltration assay immunological profiles and anti toxoplasma gondii immunoglobulin m or Iga immunocapture and implications for postnatal the therapeutic strategies.* J Clin Microbial., 1996; 34, 579 83

Pomeroy C., Filice G.A., Hitt J.A., Jordan M.C. *Cytomegalovirus-induced reactivation of Toxoplasma gondii pneumonia in mice: lung lymphocyte phenotypes and suppressor function.* J Infect Dis., 1992; 166:677-81

Raffi F., Tiab M. *Cerebral toxoplasmosis concomitant with primary toxoplasma infection in AIDS.* Presse Med., 1992; 21(12): 584-5

Remington J.S., Cavanaugh E.N. *Isolation of the encysted form of toxoplasma gondii from human skeletal muscle and brain.* N Engl J Med., 1965; 273(24): 1308-10

Remington J.S., Thulliez P. *Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis.* J Clin Microbiol., 2004; 42(3): 941-5

Robert-Gangneux F., Gavinet M.F., Ancelle T., Raymond J., Tourte-schaefer C., Dupouy-Camet J. *Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis retrospective study of 110 cases.* J Clin Microbiol., 1999; 37(9), 2893-8

Roberts F., Mc Leod R. *Pathogenesis of toxoplasmic retinochoroiditis.* Parasitol today., 1999; 15(2): 51-7

Romand S.J.F., Nobre R., Thulliez P. *Toxoplasmose et grossesse.* Médecine thérapeutique/Pédiatrie., 1998; 1(numéro 6): 481-8

Romand S., Wallon M., Franck J., Thulliez P., Peyron F., Dumon H. *Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis.* Obstet Gynecol., 2001; 97(2), 296-300

Rorman E., Zamir C.S. *Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of Toxoplasma gondii infection.* Reprod Toxicol., 2006; 21(4): 458-72

Sabin A.B. *Toxoplasmosis a recently recognized disease of human beings.* Adv Pediat., 1942; 1,1

Sabin A.B., Feldman H.A. *Dyes as microchemical indicators of a new Science.* 1948; 108, 660-663

Sheffield H.G., Melton M.L. *The fine structure and reproduction of Toxoplasma gondii.* J Parasitol., 1968 ; Apr; 54(2):209-226

Schweitzer M., Thiebaugeorges O. *La prévention de la toxoplasmose congénitale en France. Evaluation des risques. Résultats et perspectives du dépistage anténatal et du suivi du nouveau-né.* Bull Acad Natl Med., 2001; 185 : 665-88

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

Speirs G.E., Hakim M., Calne R.Y., Wreghitt T.G. *Relative risk of donor acquired* Toxoplasma gondii in heart, liver and kidney transplantrecipients. Clin transpl., 1988 ;2:257-260

Splendor A. *Un nuovo protozoa parasite deconigli d'une malattia che ricorda in molti punti il bala-azar dell' uoma.* Nota preliminale. Rev.Soc.Sci.Sâo Paulo 3., 1908; 109-112

Tanyuksel M., Guney C., Araz E., Saracli M.A., Doganci L. *Performance of the immunoglobulin G avidity and enzyme immunoassay IgG/IgM screening tests for differentiation of the clinical spectrum of toxoplasmosis.* J Microbiol., 2004; 42 : 211-5

Thiebaut R., Leproust S. *Effectiveness of prénatal treatment for congénital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data.* Lancet., 2007; 369(9556): 115-22

Thulliez P. *Toxoplasmose et grossesse.* Med Mal Infect 23 spécial., 1993; 170-175

Van Voorhis B.A. *Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections, Drugs 40.* 1990.

Villena I., Chemla C., Aubert D., Foudrinier F., Pinon J.M., et le groupe toxoplasmose de Reims. *Toxoplasmose congénitale : diagnostic biologique néonatal et surveillance.* Arch Pediatr., 2003; (Suppl. 1) : 39-41

Wirden M., Botterel F., Romand S. *Intérêt du dépistage en post partum de la toxoplasmose congénital après primo-infection en fin de grossesse.* J Gynecol Obstet Biol Reprod., 1999; 28 : 566-567

Wong S.Y., Hadju M.P., Ramirez R., Thulliez P., Mc Leod R., Remington J.S. *Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute Toxoplasma infection and toxoplasmosis*. J Clin Microbiol., 1993; 31(11), 2958-9

Zardi O., Soubotian B. *Biology of Toxoplasma gondii, its survival in body tissues and liquids, risks for the pregnant woman.* Biochem. Exp. Biol., 1979; 15 (4), 355-360

N° d'identification :

TITRE

TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE

Thèse soutenue le 30 mars 2012

Par EL BOUHALI Lamya

RESUME :

Toxoplasma gondii est l'agent responsable de la toxoplasmose, c'est un protozoaire intracellulaire qui présente trois stades infectieux : les tachyzoïtes, les bradyzoïtes et les sporozoïtes. Le cycle parasitaire comporte un cycle sexué chez l'hôte définitif (chats et autres félidés) et un cycle asexué chez l'hôte intermédiaire (homéothermes).
L'homme peut se contaminer en consommant des produits souillés par des oocystes, comme des végétaux (légumes, fruits) ou en mangeant de la viande insuffisamment cuite contenant des kystes.
Chez le sujet immunocompétent, l'infection est le plus souvent asymptomatique. Après un délai d'incubation de quelques jours, les formes apparentes associent une fièvre modérée, une polyadénopathie le plus souvent cervicale et une asthénie. Chez le sujet immunodéprimé, les signes cliniques sont principalement neurologiques et surviennent après réactivation de kystes cérébraux consécutifs à une toxoplasmose acquise antérieurement.
Chez la femme enceinte, une primo-infection peut être à l'origine d'une toxoplasmose congénitale. Le risque de transmission materno-foetale, estimé à 29 %, augmente avec l'âge de la grossesse (autour de 6 % à 13 semaines de grossesse passe à environ 72 % à 36 semaines). On estime qu'en France, environ 1 femme sur 2 en âge de procréer n'est pas immunisée. Entre 0.4 à 1.6 % d'entre elles feront une séroconversion pergravidique.
Depuis 1978, les autorités sanitaires françaises ont instauré un programme de prévention de la toxoplasmose congénitale. Le décret n° 92-144 du 14 février 1992 impose une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives, depuis la déclaration de la grossesse jusqu'à l'accouchement.
En cas de risque de toxoplasmose congénitale, un diagnostic anténatal est proposé à la mère, sauf si la séroconversion est diagnostiquée en fin de grossesse. Il repose sur une amniocentèse qui peut être réalisée entre 18 et 32 semaines d'aménorrhée. Le prélèvement de liquide amniotique servira à la recherche d'ADN parasitaire (Polymerase Chain Reaction - PCR) et à l'inoculation à la souris (anticorps et kystes cérébraux seront recherchés), qui est l'examen de référence pour faire le diagnostic de contamination. La surveillance échographique mensuelle du fœtus et, le cas échéant, une IRM, permettent de surveiller l'apparition d'une atteinte fœtale.
Un diagnostic anténatal positif permet d'affirmer la fœtopathie et d'entreprendre un traitement parasiticide par l'association pyriméthamine-sulfamide, hormis dans le cas de malformations décelées à l'échographie pour lesquelles une interruption thérapeutique de grossesse peut être proposée.

MOTS CLES : *Toxoplama gondii*, toxoplasmose congénitale, épidémiologie, prévalence, diagnostic, traitement.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Sandrine BANAS	**Laboratoire de parasitologie**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** X **Thème** 1

Thèmes **1 – Sciences fondamentales**

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 30 MARS 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par EL BOUHALI LAMYA

Sujet : TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE

Jury :

Président : Pr Chantal FINANCE Professeur des Universités
Directeur :Dr Sandrine BANAS Maître de conférences

Juges : Dr Pascale MONTFORT Praticien Hospitalier
Dr Anne DEBOURGOGNE Assistant Hospitalier Universitaire

Vu,
Nancy, le 1er Mars 2012

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

Mme FINANCE
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

MmeBANAS
Maître de conférences

Vu et approuvé,

Nancy, le 02 MARS 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine KEDZIEREWICZ
Vice doyen

Francine PAULUS

Vu,
Nancy, le 15.03.2012

L'Administrateur Provisoire de l'UDL,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3922