

REPUBLIQUE ALGERIENNE POPULAIRE DEMOCRATIQUE

UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID TLEMCEM

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



La toxoplasmose

Préparé par :

BOUANANE MOSTAFA KAMEL

HAMMADI NADIR BOUMEDIENE

Encadré par :

DR. SEBBAGH

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2014-2015

REMERCIEMENTS :

La finalisation de ce mémoire n'a été rendue possible que grâce à la collaboration et au soutien de plusieurs personnes à qui je tiens à exprimer mes sincères remerciements.

Je voudrais tout d'abord remercier mon encadreur, le Docteur SEBBAGH d'avoir fait preuve de compréhension, de patience et d'une attention particulière à mon égard et avoir spontanément accepté de codiriger ce mémoire et pour sa disponibilité, ses conseils et sa précieuse contribution dans la vérifications des données, la fusion des fichiers contenant des données nominatives ainsi que la revue des dossiers des patients suspectés d'avoir contracté la toxoplasmose durant la période de l'étude.

Je remercie pour Docteur BENYAHIA pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce projet.

J'exprime toute ma gratitude à l'endroit de mes chers parents pour leur tendre affection, leurs encouragements et leur soutien permanent durant la rédaction du présent mémoire, pour leur amour et leurs bénédictions.

Table des matières :

Liste des figures et tableaux	4
CHAPITRE I : REVUE DE LITTÉRATURE	5
I-Introduction	6
II-Epidémiologie	6
1. Classification TAXONOMIE.....	6
2. Morphologie	6
2.1. Tachyzoïte	6
2.2. Kyste et bradyzoïte.....	7
2.3. Oocyste et sporozoïte.....	8
2.4. Structure biochimique du tachyzoïte.....	8
3. Modes de contamination:.....	9
3.1. INFESTATION PAR « TOXOPLASMA GONDII ».....	9
3.1.1. Contaminations animales par « Toxoplasma gondii ».....	10
3.1.2. Contaminations humaines.....	10
3.2. MULTIPLICATION DU TACHYZOÏTE.....	11
4. Cycle évolutif	12
III-Clinique.....	13
1. Toxoplasmose acquise.....	14
1.1. Toxoplasmose acquise du patient immunocompétent.....	14
1.2. Forme asymptomatique.....	14
2. Toxoplasmoses de l'immunodéprimé.....	14
2.1. Au cours des transplantations d'organe.....	14
2.2. Au cours des greffes de moelle.....	15
2.3. Au cours de l'infection par le VIH.....	15
3. Toxoplasmose congénitale.....	15
4. Toxoplasmose oculaire.....	16
IV-Moyens du diagnostic de la toxoplasmose.....	16
1. Moyens du diagnostic direct (identification de l'agent pathogène).....	16
1.1. Isolement.....	16
1.2. Coupes histologiques.....	17

1.3. Explorations Complémentaires.....	17
1.3.1. Primo-infection toxoplasmique du patient immunocompétent....	17
1.3.2. Toxoplasmose de l'immunodéprimé.....	17
1.3.3. Atteinte congénitale.....	18
2. Moyens du diagnostic biologique.....	18
2.1. Exploration de la réponse humorale.....	18
2.2. Exploration de la réponse immune cellulaire in vivo et in vitro.....	20
2.3. Mise en évidence du parasite ou de ses molécules.....	20
2.4. Diagnostic par inoculation à l'animal (souris).....	20
2.5. Détection d'antigènes circulants.....	20
2.6. Amplification enzymatique de l'information génétique (« polymerase chain reaction » ou PCR).....	21
3. Arguments biologiques d'orientation.....	21
3.1. Explorations Complémentaires.....	21
3.1.1. Toxoplasmose de l'immunocompétent.....	21
3.1.2. Toxoplasmose maternofoetale.....	21
a) Primo-infection maternelle.....	21
b) Toxoplasmose congénitale.....	22
3.1.3. Toxoplasmose de l'immunodéprimé.....	23
V-Traitement.....	24
1.Molécules actives sur « Toxoplasma gondii ».....	24
1.1. Macrolides, vrais et apparentés.....	24
1.2. Antifoliques.....	24
1.3. Antifoliniques.....	25
1.4. Autres molécules.....	25
2. Indication des molécules actives sur « Toxoplasma gondii ».....	25
2.1. Traitement de la toxoplasmose acquise.....	25
2.2. Traitement de la toxoplasmose maternofoetale.....	25
2.3. Traitements des toxoplasmoses de l'immunodéprimé.....	27

VI- Prévention	28
1. Prévention de la toxoplasmose maternofoetale	28
2. Prévention de la toxoplasmose de l'immunodéprimé.....	28
3- Prévention de la toxoplasmose d'inoculation.....	29
CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE.....	30
I-BUT.....	31
II-Matériel et méthodes.....	31
1. Lieu de l'étude.....	31
2. Population de l'étude.....	31
3. Collecte des données.....	31
4. Variables à l'étude.....	31
5. Méthode utilisée	31
III-Résultats.....	32
1. Prévalence du toxoplasmose chez les patients dans notre étude.....	32
2. Répartition en fonction	33
2.1. Du sexe	33
2.2. D'âge	34
2.2.1. Homme.....	34
2.2.2. Femme.....	35
2.3. De l'âge de la grossesse	36
2.4. D'hospitalisation	37
IV-Analyse statistique.....	38
V-Conclusion	39
Références bibliographiques.....	40

Liste des figures et tableaux :

Fig.1- Schéma d'un tachyzoïte de « <i>Toxoplasma gondii</i> ».....	7
Fig. 2- A. Kyste cérébral récemment formé (microscopie électronique). B. Abscès cérébral toxoplasmique au cours du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida).....	9
C. Toxoplasmose congénitale : dilatation ventriculaire chez un nouveau-né.....	9
D. Toxoplasmose congénitale: chorioretinite évolutive chez un adulte jeune.....	9
Fig.3- Cycle évolutif de « <i>Toxoplasma gondii</i> ».....	12
Fig.4- Prévalence de la toxoplasmose dans la population des patients au CHU Tlemcen.....	32
Fig.5- Pourcentage de la toxoplasmose en fonction du sexe.....	33
Fig.6- Pourcentage des hommes en fonction de l'âge.....	34
Fig.7- Pourcentage des femmes en fonction de l'âge.....	35
Fig.8- Pourcentage des femmes en fonction de l'âge de grossesse.....	36
Fig.9- Pourcentage de la toxoplasmose en fonction de l'hospitalisation.....	37
Tableau I – Thérapeutique des toxoplasmoses maternelles et congénitales.....	26
Tableau II. – Thérapeutique de la toxoplasmose de l'immunodéprimé.....	27
Tableau III – Prévalence de la toxoplasmose dans la population des patients au CHU Tlemcen.....	32
Tableau IV – Pourcentage de la toxoplasmose en fonction du sexe.....	33
Tableau V – Pourcentage des hommes en fonction de l'âge.....	34
Tableau VI – Pourcentage des femmes en fonction de l'âge.....	35
Tableau VII – Pourcentage des femmes en fonction de l'âge de grossesse.....	36
Tableau VIII– Pourcentage de la toxoplasmose en fonction de l'hospitalisation...37	

CHAPITRE I
REVUE DE LITTÉRATURE

I-Introduction :

Découvert simultanément en 1908 chez *Ctenodactylus gondii* à Tunis par Nicolle et Manceaux et chez le lapin au Brésil par Splendore, *Toxoplasma gondii* a été retrouvé, en 1923, par Janku dans des kystes rétiniens d'un enfant hydrocéphale. C'est en 1937 que le premier cas de toxoplasmose congénitale humaine fut rapporté par Wolf et Gowen, puis les signes de la primo-infection humaine furent décrits par Sabin. Les premières études épidémiologiques commencèrent avec le test de lyse de Sabin et Feldman. La mise au point de l'immunofluorescence indirecte en 1957 par Goldman et Kelen a facilité la quantification des anticorps spécifiques. Desmonts confirmait, en 1965, le rôle de la viande dans la transmission humaine. En 1970, Hutchison prouvait l'importance épidémiologique du chat et la reproduction sexuée de *T. gondii* dans l'intestin grêle de cet animal. 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 maternofoetale. La fréquence des immunodépressions a par ailleurs imposé l'amélioration du diagnostic précoce, du traitement curatif et des préventions primaires et secondaires de la toxoplasmose de réactivation.

II-Epidémiologie:

1-Classification: (TAXONOMIE)

T. gondii est un protozoaire intracellulaire obligatoire dont la position systématique la plus admise a été précisée en 1980 par Levine :

- **embranchement** : *Protozoa* (Goldfuss, 1918) ;
- **phylum** : *Apicomplexa* (Levine, 1970) ;
- **classe** : *Sporozoea* (Leuckart, 1879) ;
- **sous-classe** : *Coccidia* (Leuckart, 1879) ;
- **ordre** : *Eucoccidiida* (Léger et Duboscq, 1910) ;
- **sous-ordre** : *Eimeriina* (Léger, 1911) ;
- **famille** : *Sarcocystidae* (Poche, 1913) ;
- **sous-famille** : *Toxoplasmatinae* (Biocca, 1957) ;
- **genre** : *Toxoplasma* (Nicolle et Manceau, 1909) ;
- **espèce** : *gondii*.

Le genre *Toxoplasma* ne contiendrait qu'une seule espèce.

2-Morphologie:

Le cycle évolutif de *T. gondii* permet la description de trois stades infectieux (*fig 3*).

2.1.Tachyzoïte :

Le tachyzoïte de *T. gondii*, appelé autrefois « trophozoïte », a la forme d'un croissant ou d'un arc (*toxon* en grec) mesurant de 6 à 8 μm de long par 3 à 4 μm de large. C'est une forme proliférative qui se développe rapidement, en particulier dans les cellules du système réticulohistiocytaire. L'extrémité antérieure est effilée et l'extrémité postérieure arrondie (*fig 1*).

Le parasite est délimité par une pellicule trimembranaire originale, constituée par un plasmalemme doublé intérieurement par un complexe membranaire interne. La paroi de la partie médiane du parasite est interrompue par un micropore. L'extrémité antérieure du complexe membranaire interne entoure le conoïde. L'anneau polaire, situé à la base du conoïde, sert d'insertion à 22 microtubules. Le complexe apical est une structure caractéristique des

Apicomplexa. Il est situé dans la partie antérieure du tachyzoïte et comprend un conoïde, des rhoptries, des micronèmes et des granules denses. Le conoïde, en forme de tronc de cône, est constitué de structures fibrillaires enroulées en spirale. Les rhoptries, au nombre d'une dizaine, ont une forme de massue de 1 à 4 µm de long et se situent dans le tiers antérieur du parasite. Leur extrémité antérieure se regroupe en deux ductules pour rejoindre une vésicule apicale.

Les granules denses sont des organites cytoplasmiques de 200 nm de diamètre, situés de part et d'autre du noyau. Ils sont limités par une membrane et constitués d'un contenu homogène, très dense aux électrons. Les micronèmes sont des organites plus petits que les granules denses. Ils sont denses aux électrons et ont une forme de petits bâtonnets ; ils sont localisés dans la moitié antérieure des tachyzoïtes et limités par une membrane. Une nouvelle organelle de type plastide entourée par quatre membranes a été décrite en 1997 en avant du noyau de *T. gondii*. Cet apicoplaste qui a été retrouvé chez de nombreux *Apicomplexa*, dériverait d'un chloroplaste ancestral, acquis après endosymbiose d'une algue capable de photosynthèse. Il constitue une cible intéressante pour les antibiotiques [40] L'intérieur du tachyzoïte comprend également des organites classiques dont une mitochondrie unique et ramifiée, un réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi, des grains d'amylopectine dans la partie postérieure et un noyau sphérique de 1 à 2 µm de diamètre à la moitié postérieure du parasite.

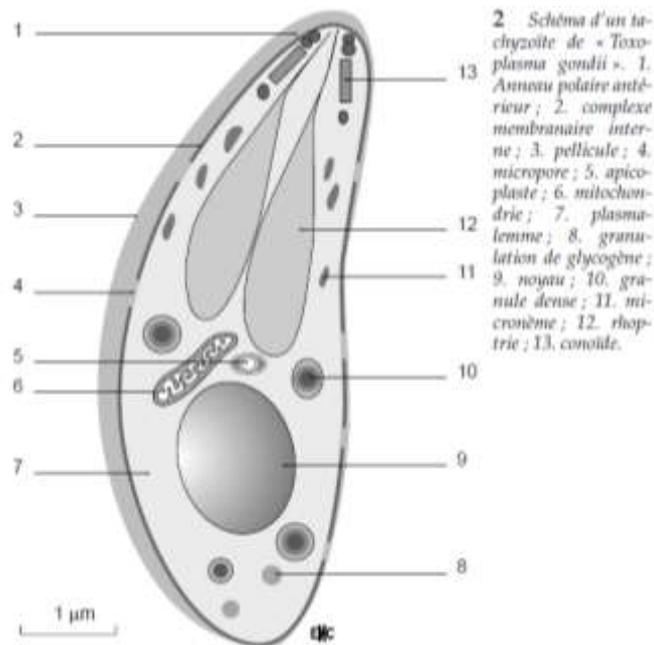


Fig. 1 Schéma d'un tachyzoïte de « *Toxoplasma gondii* ». 1.

2.2. Kyste et bradyzoïte :

Le kyste est une forme de latence dans l'organisme durant toute la vie de l'hôte. Il est habituellement sphérique et mesure de 5 à 100 µm de diamètre (*fig 2A*). Il persiste dans tout l'organisme, mais prédomine dans les tissus musculaire et nerveux. Il se développe progressivement à partir du cytoplasme de la cellule hôte et peut renfermer des centaines de bradyzoïtes dont le métabolisme est très ralenti. Sa paroi est formée d'une membrane intérieurement doublée d'un matériel granulaire condensé, en couches homogènes. Le bradyzoïte a une structure proche de celle du tachyzoïte, mais s'en distingue par une dimension légèrement plus petite, un noyau plus postérieur, des micronèmes abondants et de nombreux granules cytoplasmiques de glycogène [23, 26].

2.3. Oocyste et sporozoïte :

L'infestation des félidés aboutit à l'invasion des cellules épithéliales jéjunales par des bradyzoïtes, puis à la naissance de plusieurs stades asexués de schizontes se divisant par endopolygénie [23]. Quelques jours après l'infestation, les gamontes, formés dans les entérocytes, donnent naissance à deux types de gamètes : des macrogamontes femelles, sphériques, immobiles, volumineux et des gamontes mâles ovoïdes qui libèrent des microgamètes mobiles, biflagellés, et possédant une volumineuse mitochondrie. La fécondation nécessite la pénétration du macrogamète contenu dans un entérocyte de l'iléon par un microgamète, et aboutit à la formation de la paroi de l'oocyste. L'oocyste est émis dans les fèces sous forme diploïde et non sporulée. Sa paroi à double couche délimite un volume, sphérique de 10 à 12 µm de diamètre. La sporulation nécessite de 1 à 5 jours selon l'environnement et aboutit, après trois divisions cellulaires, à la formation de deux sporocystes ellipsoïdes de 6 à 8 µm de diamètre, contenant chacun quatre sporozoïtes haploïdes. Le sporozoïte a une structure comparable à celle du tachyzoïte, mais s'en caractérise par des micronèmes et des rhoptries abondants [23].

2.4. Structure biochimique du tachyzoïte :

La structure biochimique de *T. gondii* est complexe, mais on peut retenir que cinq protéines représentent les constituants majeurs des molécules de surface du parasite [11]. La protéine de 30 kDa (P30), la plus abondante, constitue 5 % des protéines totales de *T. gondii* et joue un rôle important dans la réponse immunitaire. Elle pourrait être à l'origine d'une certaine protection chez la souris. Les cinq molécules majeures de surface possèdent un même ancrage glycosylphosphatidylinositol. Le complexe membranaire se caractérise par un très faible rapport cholestérol/phospholipides, la présence de glycophospholipides représentant un intérêt diagnostique. Une vingtaine de molécules ont été caractérisées dans les organites du complexe apical. Elles jouent un rôle dans la pénétration, la formation de la vacuole parasitophore, mais aussi la régulation ionique et l'exocytose parasitaire. Certaines ont été identifiées après sécrétion en milieu acellulaire ou après culture in vitro (antigènes excrétés-sécrétés). Seule la GP28 (granules denses) serait glycosylée. Le taux de cholestérol des rhoptries est particulièrement élevé.

Quelques molécules du complexe apical présentent un intérêt diagnostique, voire vaccinal, avec apparition en début de séroconversion des anticorps spécifiques de la P108 et, plus tardivement, des anticorps spécifiques des molécules P24, P28, P39 et P108, et prolifération lymphocytaire importante induite par la P55 de rhoptrie. Une nucléoside triphosphatase, présente en très grande quantité dans le cytosol (5 % des protéines totales), est retrouvée dans le sérum des souris infectées expérimentalement. La description d'autres molécules parasitaires internes (actine, myosine, tubulines, calmoduline...) et de protéines de stress (*heat shock protein* de 70 kDa) peut expliquer certaines réactions sérologiques croisées non spécifiques.

L'acide désoxyribonucléique (ADN) nucléaire du tachyzoïte est formé d'environ 8×10^4 kb, réparties en une douzaine de chromosomes. Le rapport GC est de 55 %. De nombreux gènes ont été séquencés. Seul le gène *BI* est répété (35 fois). La structure des acides ribonucléiques messagers (ARNm) et ribosomiaux est classique. Deux ADN circulaires extranucléaires sont retrouvés chez *T. gondii*. L'un est mitochondrial et contient 36 kb. L'autre, situé dans l'apicoplaste, comporte 35 kb. Sa structure, très particulière, est très proche de celle des ADN des chloroplastes. Les rapports entre la cellule hôte et le parasite sont mal connus. La synthèse par la cellule hôte des bases puriques est indispensable à la multiplication parasitaire, alors que celle des bases pyrimidiques, des acides nucléiques et des protéines n'est pas nécessaire. Certaines molécules ne sont exprimées qu'à certains stades du cycle parasitaire. C'est ainsi que sont décrites des molécules spécifiques du stade sporozoïte (P25 et P67), du stade bradyzoïte (P18, P21, P34 et P36) et du stade tachyzoïte (P22, P30, P35) [11, 26, 42]. Des variations entre les souches de *T. gondii* ont été décrites à partir du pouvoir pathogène expérimental et du pouvoir kystogène, et confirmées par électrofocalisation,

immunologie et biologie moléculaire. Les isolats décrits pourraient être regroupés en trois types de souches, selon leur structure génétique et leur comportement en fonction de l'hôte [39].

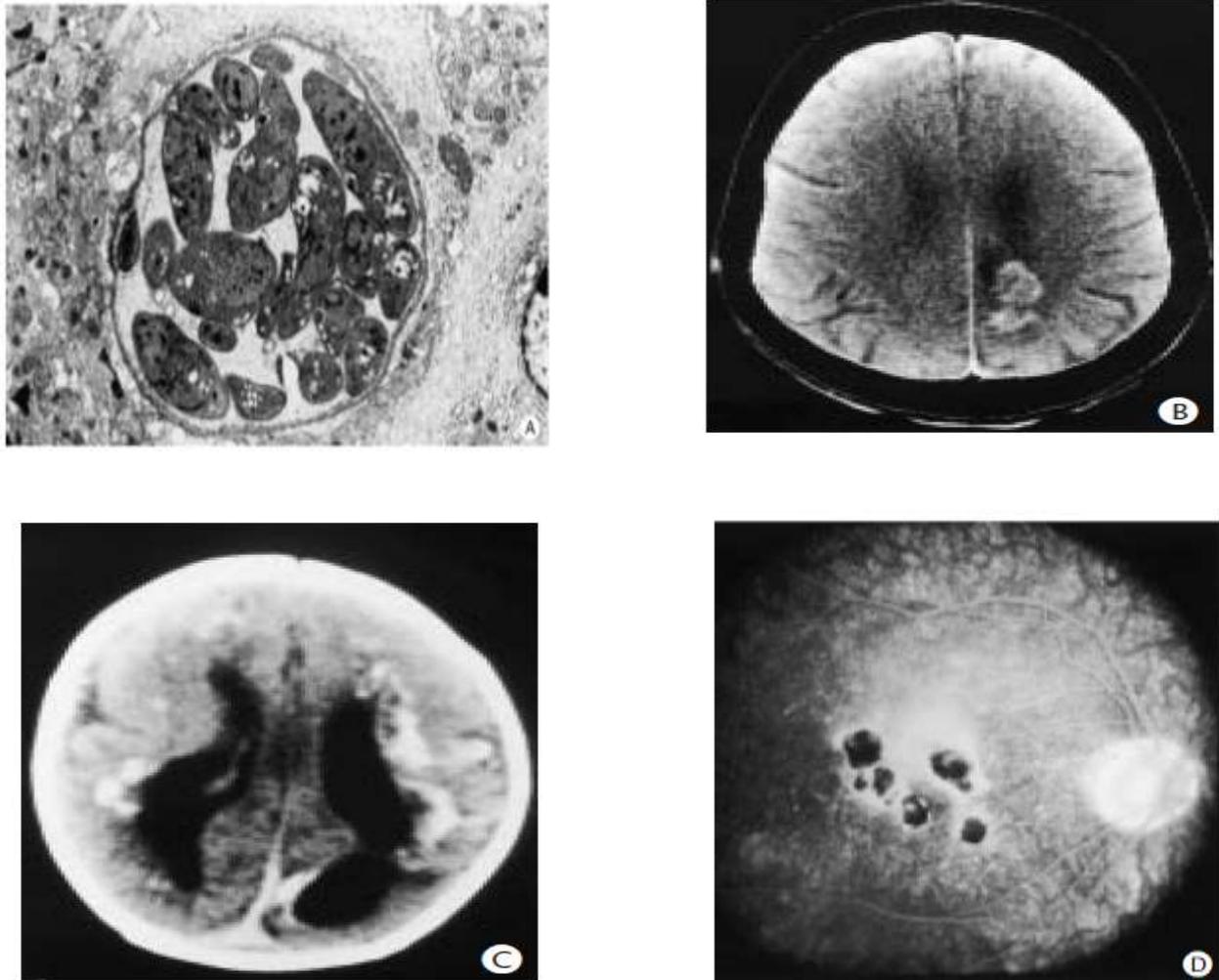


Fig .2 - A. Kyste cérébral récemment formé (microscopie électronique).
B. Abscès cérébral toxoplasmique au cours du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida).
C. Toxoplasmose congénitale : dilatation ventriculaire chez un nouveau-né.
D. Toxoplasmose congénitale : chorioretinite évolutive chez un adulte jeune

3. Modes de contamination:

3.1. Infestation par « *Toxoplasma gondii* » :

L'infestation animale ou humaine par *T. gondii* est essentiellement orale. Le réservoir est constitué par les animaux à sang chaud. Le chat, hôte définitif, excrète dans les fèces des oocystes qui deviennent infestants après maturation en 1 à 3 jours.

Les oocystes peuvent, en effet, survivre plus de 1 an dans le milieu extérieur humide et assurent l'infestation d'autres animaux et de l'homme. Leur résistance aux agents physicochimiques est importante : dessiccation, chaleur (50 °C pendant 30 minutes), congélation (- 21 °C), formol (10 % pendant 24 heures), soude (6 %), acide sulfurique (0,5 N) et alcool (95 °C pendant 1 heure)

Les kystes persistent dans les viscères et les muscles. Chez l'animal vivant, leur infectiosité s'atténue progressivement : les viandes d'animaux jeunes seraient ainsi plus contaminantes que celles d'animaux plus âgés. Les kystes demeurent infectieux durant de nombreux jours dans les cadavres et pendant plusieurs mois à + 4 °C. Ils sont détruits par la cuisson ou la congélation à - 20 °C. Ils sont également très sensibles à la cuisson par micro-ondes et à l'irradiation gamma.

3.1.1. Contaminations animales par « *Toxoplasma gondii* » :

T. gondii peut infester les animaux à sang chaud : les mammifères terrestres et marins, les oiseaux [22].

Le chat, principal hôte définitif, s'infeste très jeune, dès qu'il commence à chasser. La parasitose est rarement symptomatique et aboutit à une émission transitoire d'oocystes. Le chat est ainsi potentiellement infectant pour l'homme pendant quelques jours. Chez les hôtes intermédiaires, le parasite ne subit pas de maturation et aboutit à une impasse parasitaire avec enkystement tissulaire asymptomatique. L'infestation animale se produit à partir des oocystes de l'hôte définitif ou l'ingestion de viandes enkystées de divers animaux.

3.1.2. Contaminations humaines

a) Infestations orodigestives

L'ingestion de kystes ou d'oocystes est à l'origine de la principale contamination humaine [22].

L'ingestion de toute viande crue ou mal cuite (porc, boeuf, mouton, volaille...) expose à la contamination par les kystes. D'autres formes de viandes dites « sécurisantes » (fumées ou salées) peuvent également être à l'origine de l'infestation. Le simple contact des mains et des ustensiles de cuisine avec la viande crue peut également assurer une transmission orale des kystes. Certaines professions peuvent ainsi exposer au risque de contamination (abattoir, boucherie, charcuterie, cuisine...). L'ingestion de légumes, de fruits et d'autres crudités souillées par des oocystes est une source de contamination certaine dont l'appréciation du risque n'a jamais été évaluée.

L'ingestion de liquides souillés d'oocystes (eau de boisson) a été à l'origine d'épidémies en zone tropicale [3]. Le lait frais, susceptible de contenir des tachyzoïtes, soulève le rare problème de contamination de nouveau-nés et de toxoplasmose néonatale acquise. La contamination orale par des tachyzoïtes a été décrite, elle demeure néanmoins controversée en raison de la grande sensibilité des tachyzoïtes aux enzymes digestives [23]. Le chat n'est contaminant que pendant la brève période d'émission des oocystes lors de la primo-infection. De ce fait, la litière des chats devient un véritable réservoir pullulant d'oocystes à l'origine de contaminations orales humaines.

b) Réinfestations endogènes

Les kystes viscéraux, séquelles d'une primo-infection antérieure, peuvent être à l'origine de réinfestations internes et de réactivations endogènes chez l'immunodéprimé.

c) Contamination foetale

La contamination du fœtus est secondaire à une parasitémie, le plus souvent concomitante d'une primo-infection toxoplasmique, plus rarement en relation avec une immunodépression iatrogène ou acquise. Des facteurs génétiques parasitaires interviendraient dans la transmission de *T. gondii* de la mère au fœtus.

d) Contaminations accidentelles :

L'inoculation accidentelle de *T. gondii* après greffe de moelle, transfusion de leucocytes et transplantation d'organe, expose à une toxoplasmose grave chez un receveur non immunisé.

Le personnel de laboratoire est exposé au risque d'inoculation cutanéomuqueuse lors de la manipulation de souches vivantes de *T. gondii*. Cette inoculation peut induire rapidement des parasitémies symptomatiques, malgré une immunité antérieure, du fait de la virulence de la souche et de l'importance de l'inoculum.

3.1.3. Pérennisation des réservoirs :

Le réservoir de *T. gondii* est animal et tellurique. Les hôtes définitifs sont à l'origine de l'élimination des oocystes. Le milieu extérieur permet la persistance d'oocystes suffisamment résistants pour assurer l'infestation humaine et animale. Les hôtes intermédiaires sont à l'origine de la contamination par les kystes. La chaîne épidémiologique, bien que simplement exprimée, semble complexe puisque l'hôte définitif.

3.2. Multiplication du tachyzoïte :

La survie du tachyzoïte de *T. gondii* nécessite la pénétration, puis la sortie de la cellule hôte. La rencontre avec la cellule hôte est favorisée par les mouvements et les changements de forme du parasite qui est capable d'envahir la plupart des cellules animales, voire des hématies. *T. gondii* entre en contact par une partie quelconque de sa surface avec la cellule hôte, se redresse et présente alors son extrémité apicale devant le point de pénétration. L'invasion de la cellule hôte est un phénomène actif très rapide (quelques secondes) différent de la phagocytose et aboutissant à la formation d'une vacuole particulière. Elle induit des déformations au contact de la cellule hôte avec protrusion du conoïde et invagination, en avant du parasite, de la membrane plasmique. La vacuole parasitophore possède une paroi initialement en continuité avec la membrane plasmique, qui s'en détache en isolant le parasite du cytoplasme de la cellule hôte. L'excrétion intravacuolaire précoce du contenu des rhoptries, des granules denses et des micronèmes modifie la paroi de la vacuole parasitophore et serait à l'origine des structures membranaires intravacuolaires, le *network*. La paroi de la vacuole parasitophore empêcherait la fusion de celle-ci avec les lysosomes, ainsi que l'acidification de son contenu, et jouerait un rôle fondamental dans les échanges métaboliques entre la cellule hôte et *T. gondii*. La présence d'ions Ca^{++} paraît indispensable à la stabilité de l'ensemble vacuolaire.

Les tachyzoïtes se multiplient par endodyogénie, deux cellules filles se forment à l'intérieur de chaque parasite. Au cours des cycles de multiplication, le noyau demeure différencié, les chromosomes ne se condensent pas à la métaphase. Ces cycles sont synchrones pour chaque vacuole parasitophore et durent de 5 à 10 heures selon la souche parasitaire. La sortie de la cellule hôte est précédée par une reprise des mouvements du parasite qui traverse successivement la membrane de la vacuole parasitophore, le cytoplasme et le plasmalemma, en créant des lésions irrémédiables sans éclatement de la cellule hôte. Cette dernière peut produire, en 2 jours, de 64 à 256 tachyzoïtes, immédiatement capables d'infester de nouvelles cellules.

4-Cycle évolutif :

Le cycle naturel de *T. gondii* est caractérisé par deux phases de reproduction sexuée et de prolifération asexuée (fig 3).

La reproduction sexuée, chez les hôtes définitifs, n'est décrite que chez les félinés et se déroule dans les entérocytes. Ces carnivores se contaminent en dévorant des animaux porteurs de kystes ou en ingérant des végétaux souillés d'oocystes. L'infestation est plus facilement acquise après ingestion de kystes, elle est alors suivie d'une excrétion plus précoce des oocystes (3 à 5 jours). L'ingestion de tachyzoïtes peut contaminer ces animaux. L'élimination importante (quelques millions) d'oocystes est transitoire et ne dure que quelques jours. Elle se produit au décours de la primo-infection et des réinfestations chez le féliné immunodéprimé. L'infestation orale est par ailleurs à l'origine d'un cycle asexué, extra-intestinal, avec circulation de tachyzoïtes et formation secondaire de kystes.

L'infestation des hôtes intermédiaires est essentiellement déterminée par l'ingestion de kystes ou d'oocystes matures. Elle aboutit à la libération digestive de bradyzoïtes ou de sporozoïtes, qui sont rapidement transformés en tachyzoïtes. La multiplication dans le système réticuloendothélial permet une diffusion parasitaire dans l'ensemble de l'organisme. La formation des kystes est rapide, pouvant être observée en moins de 10 jours. La transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes serait sous contrôle immunitaire par l'intermédiaire de l'interféron gamma (IFN γ). La réactivation de bradyzoïtes en tachyzoïtes, bien décrite chez l'animal, permet une approche physiopathologique de la toxoplasmose de l'immunodéprimé dont les mécanismes exacts demeurent inexpliqués [17, 26, 39].

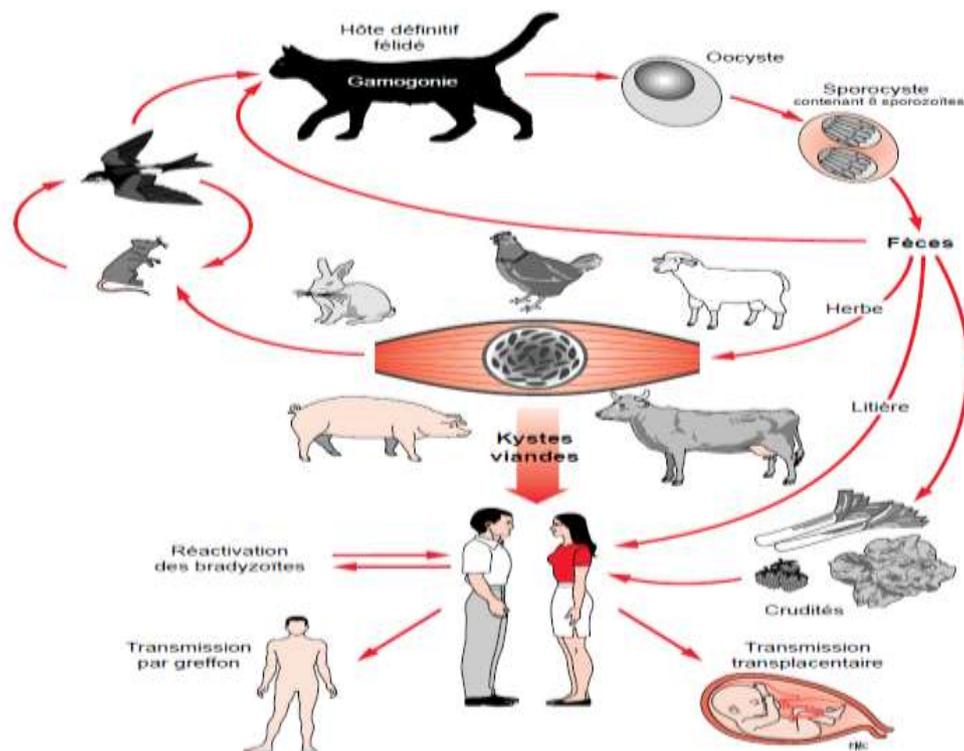


Figure.3 : Cycle de transmission de la toxoplasmose

III-Clinique:

La primo-infestation après ingestion se traduit par la migration de la forme infestante du tube digestif vers l'ensemble de l'organisme. Après ingestion de kystes ou d'oocystes, les bradyzoïtes ou les sporozoïtes sont libérés par digestion et pénètrent dans les cellules intestinales, s'y transformant rapidement en tachyzoïtes pour envahir la lamina propria [23]. Les tachyzoïtes disséminent par voie hémotogène et lymphatique, ensemencent le foie, les poumons, les autres viscères, ainsi que le squelette et les muscles. La multiplication du parasite dans les tissus lymphoïdes s'accompagne de petits foyers de nécrose avec réaction inflammatoire congestive et hémorragique. La réponse immune contrôle progressivement la multiplication du parasite et aboutit à l'arrêt de sa dissémination. Elle favorise, par ailleurs, la transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes et l'apparition de kystes.

Sur le plan humoral, différents isotypes spécifiques de *T. gondii* apparaissent successivement (immunoglobulines M [IgM], IgE, IgA, puis IgG). Bien que de nombreuses molécules parasitaires soient détectées par ces différents isotypes, la protéine de surface P30 est particulièrement intéressante, car précocement et constamment reconnue. La coexistence d'anticorps sériques et d'antigènes circulants correspondants favorise la formation d'immunocomplexes.

La destruction des parasites extracellulaires par les anticorps est cependant négligeable, l'activation des macrophages par certains anticorps contribue à la maîtrise de l'infection.

Sur le plan cellulaire, la coopération lymphocytaire de type T avec les macrophages et les cytokines (INFc) joue un rôle décisif dans le contrôle de l'infection [17]. La protection contre le parasite disparaît complètement avec l'abolition des lymphocytes CD4. Malgré ces mécanismes de protection, le parasite n'est jamais éliminé. Il persiste sous forme de bradyzoïte intrakystique et expose à la réactivation à la moindre défaillance des défenses immunitaires. Le mécanisme physiopathologique de la libération des bradyzoïtes intrakystiques et de leur transformation en tachyzoïtes n'est pas encore élucidé, mais coïncide avec un effondrement des lymphocytes CD4, notamment au cours de l'infection par le VIH. La rupture des kystes tissulaires est alors à l'origine d'une réaction inflammatoire avec nécrose hémorragique.

La transmission maternofoetale est déterminée par le passage transplacentaire du parasite [22]. Elle se produit au décours d'une parasitémie maternelle, aussi courte soit-elle. La fréquence de transmission maternofoetale dépend de la maturité placentaire et du terme de la grossesse [29]. Cette transmission parasitaire peut survenir à distance de la séroconversion maternelle [48]. Ce retard expliquerait l'observation, à la naissance, d'infections congénitales, malgré la négativité d'un diagnostic intra-utérin bien conduit [21]. La thérapeutique précoce idéalement concomitante de la parasitémie est également une barrière renforçant la protection immune [12]. En cas de passage de tachyzoïtes, l'enkystement chez le fœtus est rapide et souvent ophtalmoneurologique. La latence des kystes est le point de départ de réactivations endogènes avec des formes cliniques, parfois tardives.

L'anatomopathologie des atteintes neuro-ophtalmologiques congénitales, secondaires à la réplication du parasite dans les cellules épendymaires, est objectivée par une obstruction de l'aqueduc de Sylvius et une dilatation des ventricules cérébraux avec hydrocéphalie.

L'aspect lésionnel est une inflammation périvasculaire autour des ventricules avec formation de foyers de nécrose et de calcification secondaires. Les granulomes oculaires correspondent à d'importants phénomènes inflammatoires choroïdiens entretenus par la sensibilisation à certains constituants antigéniques rétiniens (antigène S) [38]. La réponse humorale locale explique la destruction de cellules parasitées, mais aussi de cellules saines voisines, et la formation de thromboses vasculaires rendant compte d'une évolutivité importante.

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

La primo-infection maternelle expose à l'atteinte congénitale.

1. Toxoplasmose acquise :

1.1. Forme asymptomatique :

Elle est très fréquente (> 80 %), y compris chez la femme enceinte non immunisée pour laquelle le suivi sérologique systématique permet le plus souvent de détecter la primo-infection sans aucun argument clinique d'orientation.

1.2. Toxoplasmose acquise du patient immunocompétent :

Elle se déclare après une incubation de quelques jours sous forme d'un syndrome mononucléosique associant des adénopathies préférentiellement cervicales postérieures, un discret énanthème, un *rash* cutané, une fébricule, une asthénie traînante et une élévation des monocytes avec des lymphocytes hyperbasophiles. Cette mononucléose sanguine, plus modérée que celle de la mononucléose infectieuse, peut s'accompagner d'une discrète éosinophilie. Il n'y a ni angine, ni pétéchies du voile du palais, ni splénomégalie.

L'évolution clinique est variable et ne semble pas influencée par la prescription d'antibiotiques antitoxoplasmiques. Elle est spontanément résolutive. Les toxoplasmoses disséminées sur terrain immunocompétent sont rares. L'atteinte des tuniques cardiaques est la plus décrite, la myocardopéricardite impose l'hospitalisation pour enquête étiologique. L'anamnèse, la cinétique des anticorps, et parfois l'isolement du parasite, confirment le diagnostic. Des formes myalgiques avec élévation des enzymes musculaires et des perturbations électromyographiques peuvent également poser le problème du diagnostic différentiel de myosite. Des manifestations oculaires (choriorétinite, uvéite...) peuvent être observées au décours des toxoplasmoses acquises chez des patients immunocompétents [8]. Cependant, la plupart des manifestations oculaires d'origine toxoplasmique correspondent, chez l'adulte, à des atteintes congénitales de révélation tardive [12].

La réinfestation endogène ou orale par *T. gondii* est habituellement asymptomatique en l'absence d'immunodépression. De rares formes symptomatiques ont été décrites et expliquées par la virulence de la souche et la forte charge parasitaire de réinfestation, induisant une phase parasitémique brève, mais mal jugulée malgré une réponse immune préexistante [25,48].

2. Toxoplasmoses de l'immunodéprimé :

Les toxoplasmoses des patients immunodéprimés, antérieurement observées chez les cancéreux et les sujets atteints de maladie de Hodgkin, ont acquis un regain d'intérêt durant les années 1980, en raison de la fréquence croissante des transplantations, des greffes et de l'explosion du sida.

2.1. Au cours des transplantations d'organe :

Les patients non immunisés vis-à-vis de *T. gondii* et recevant le greffon d'un sujet immunisé sont exposés au risque de toxoplasmose grave. L'ensemencement parasitaire à partir des kystes du greffon est à l'origine de formes polyviscérales pouvant survenir rapidement après la transplantation et la mise en route de la thérapeutique antirejet. Le risque de transmission est particulièrement élevé au cours des greffes cardiaques (57 %), moins fréquent lors des greffes hépatiques (20 %), et faible lors des greffes rénales (< 1 %) [41].

2.2. Au cours des greffes de moelle :

Les patients immunisés vis-à-vis de *T. gondii* sont exposés, lors de la transfusion de leucocytes provenant d'un donneur non immunisé, à la réactivation de leurs propres kystes tissulaires par suppression de la réponse immune du receveur. Les manifestations sont alors graves, disséminées et difficilement jugulables par les thérapeutiques antitoxoplasmiques. Le patient greffé non immunisé vis-à-vis du parasite est moins exposé au risque de toxoplasmose grave après transfusion des leucocytes d'un donneur immunisé. Ceci s'expliquerait par la faible charge parasitaire et le bon état fonctionnel des leucocytes perfusés.

2.3. Au cours de l'infection par le VIH :

Les patients sans immunité antérieure vis-à-vis de *T. gondii* peuvent présenter une primo-infection symptomatique, parfois grave. Les toxoplasmoses de réactivation inaugurant ou compliquant une infection par le VIH étaient fréquentes (30 à 60 %) jusqu'à 1996. La disponibilité des thérapeutiques antirétrovirales hautement actives a permis une restauration immune prolongée qui, aidée par l'administration systématique de cotrimoxazole, a contribué à une diminution très sensible de la complication par neurotoxoplasmose [16]. Les neurotoxoplasmoses, qui représentaient la moitié de la pathologie neurologique du sida, laissent place à d'autres pathologies de type lymphome ou leucoencéphalite multifocale, chez des patients multitraités. Il est cependant important de rappeler que les cas de neurotoxoplasmose actuellement enregistrés sont essentiellement inauguraux chez des patients très évolués. La forme clinique la plus classique peut s'annoncer par des céphalées, des convulsions, des troubles du comportement et de la conscience, une méningoencéphalite, une myélite ou une polyradiculonévrite, le tout souvent associé à une fièvre. De discrets troubles des fonctions supérieures peuvent cependant être la seule manifestation subaiguë motivant les explorations nécessaires pour le diagnostic et la mise en route précoce d'un traitement curatif souvent salvateur. D'autres manifestations viscérales sont de plus en plus décrites. La pneumopathie interstitielle peut être isolée et rappelle la forme respiratoire grave de certains animaux sensibles à *T. gondii*.

Les chorioretinites peuvent être associées aux manifestations neurologiques. Les rechutes toxoplasmiques, moins fréquentes qu'auparavant, s'expliquent par la pérennisation de l'immunodépression et la mauvaise compliance à une prophylaxie secondaire. Les traitements curatifs, rapidement associés aux multithérapies antirétrovirales, mettent à l'abri de ces rechutes.

3. Toxoplasmose congénitale :

Des atteintes cliniques sont observées dans moins d'un tiers des cas de toxoplasmoses congénitales. Lorsqu'elles existent, ces manifestations cliniques sont d'autant plus graves que la contamination foetale a été précoce. Le diagnostic peut être confirmé in utero par échographie. L'atteinte en début de grossesse est gravissime et constitue une indication médicale d'interruption de grossesse. La contamination foetale précoce peut aboutir à la mort in utero, à l'accouchement prématuré ou, à terme, d'un enfant présentant un tableau de toxoplasmose polyviscérale nécrotico-hémorragique mortelle. La contamination foetale de la deuxième moitié de la grossesse peut être à l'origine d'atteintes néonatales neuro-oculaires, avec comitativité, méningoencéphalite, hydrocéphalie ou plus rarement microcéphalie, troubles du tonus et chorioretinite, pouvant être associées à une microphthalmie et, plus rarement, à une cataracte. L'évolution de ces formes est souvent péjorative avec un retard psychomoteur et des séquelles graves. Les formes monosymptomatiques néonatales sont moins graves, traduisant une atteinte neuro-ophtalmologique cicatricielle sous forme de calcifications intracrâniennes ou de chorioretinite. Les formes infracliniques latentes sont en revanche les plus fréquentes et s'observent chez plus de la moitié des patients. Elles correspondent à d'authentiques toxoplasmoses congénitales dont la révélation peut être très tardive, vers l'adolescence ou l'âge adulte.

4. Toxoplasmose oculaire :

Généralement tout les cas de la toxoplasmose oculaire diagnostiqués chez le sujet immunocompétent étaient considérés comme la manifestation tardive d'une toxoplasmose congénitale méconnue. Actuellement on sait que la toxoplasmose acquise est elle aussi responsable de localisation oculaire chez le sujet immunocompétent.

IV) Moyens du diagnostic des toxoplasmoses :

1. Moyens du diagnostic direct (identification de l'agent pathogène) :

Il est possible par les techniques de coloration (Giemsa, hémaluméosine...) et d'immunomarquage (immunofluorescence directe et immunoperoxydase) sur différents prélèvements (fragments biopsiques, pièces d'exérèse, cyto centrifugation de tous les liquides biologiques sanguins, céphalorachidiens, bronchoalvéolaires, épanchements divers). L'apport diagnostique de ces techniques dépend de l'échantillon, de la qualité de son traitement et de son observation microscopique. L'immunofluorescence directe offre la meilleure sensibilité. Ces techniques peuvent visualiser des toxoplasmes libres ou des kystes dont la signification pathologique ne peut être dissociée de la réaction cellulaire locale et des éléments de l'anamnèse clinique.

1.1. Isolement :

Le mieux pour l'isolement du toxoplasme à partir de foetus issus d'avortements ovins et caprins et de membranes foetales est l'inoculation à la souris de laboratoire. Les meilleurs tissus pour l'inoculation sont l'encéphale foetal et les cotylédons placentaires, et les résultats optimaux sont obtenus avec des échantillons frais et exempts de toute contamination. À aucun moment, les échantillons ne doivent être refroidis car cela tue le parasite.

i) Récolter aseptiquement 2 à 5 g de cotylédons placentaires ou de tissu cérébral provenant du foetus avorté ;

ii) Homogénéiser le tissu en volumes égaux de 0,3 M de solution physiologique tamponnée au phosphate (PBS), pH 7,4, additionné d'antibiotiques (100 UI/ml de pénicilline et 745 UI/ml de streptomycine) dans un « stomacher » (Seward Laboratory, Londres) ou tout équipement fiable d'homogénéisation. Le tissu cérébral peut être effectivement homogénéisé en le passant à l'aide d'une seringue 10 fois dans une aiguille de calibre 16 G ;

iii) Inoculer 0,5 ml du mélange homogène par voie intrapéritonéale à 3 souris indemnes de toxoplasme ;

iv) Tuer les souris 6 à 8 semaines après l'inoculation et recueillir les encéphales. Le sang doit également être recueilli à ce stade et le sérum préparé et conservé à -20°C . Les encéphales des souris qui meurent avant les 6 à 8 semaines doivent aussi être prélevés ;

v) Homogénéiser chaque encéphale de souris dans un volume équivalent de PBS stérile en le passant 10 fois dans une aiguille de 16 G à l'aide d'une seringue ;

vi) Déposer une goutte (5 μl) de la suspension donnée sur 5 lames ;

vii) Sécher et colorer avec le Giemsa, sécher et mettre une lamelle ;

viii) Examiner les lames au microscope. Les kystes tissulaires apparaissent comme des structures circulaires mesurant 5 à 50 μm colorés en bleu, avec des bradyzoïtes en croissant.

Une autre méthode pour l'examen de l'encéphale de souris est de prendre une petite portion du prosencéphale (approximativement de la dimension d'une tête d'allumette) écrasée avec la lamelle. Les kystes tissulaires peuvent aisément être observés.

Si les tissus inoculés sont fortement infectés par *T. gondii*, les souris meurent en 1 à 2 semaines.

Un échec lors d'une tentative pour mettre en évidence des kystes tissulaires ne doit pas faire exclure un diagnostic positif. Le sérum des souris doit être analysé pour la recherche d'anticorps à *T. gondii* (par exemple par l'IFI) et si l'analyse est également négative, l'infection toxoplasmique est peu vraisemblable.

1.2. Coupes histologiques :

Dans les cotylédons placentaires affectés de brebis et de chèvre, existent de grands foyers typiques de nécrose qui peuvent se calcifier au cours du temps. L'inflammation associée est classiquement modérée et non suppurée. Les échantillons bien conservés de cotylédons du placenta peuvent montrer un œdème modéré du mésenchyme des villosités foetales, avec une hypercellularité diffuse due à la présence de cellules mononucléées. Parfois, de petites quantités de toxoplasmes intra- et extracellulaires sont visibles, habituellement en périphérie de zones nécrosées ou dans une villosité ce qui constitue les stades précoces de l'infection. Les tachyzoïtes de toxoplasme apparaissent ovoïdes, de 2 à 6 µm de longueur, avec des noyaux modérément basophiles, centraux ou à proximité de l'extrémité postérieure.

Dans l'encéphale du fœtus, des lésions primaires et secondaires peuvent se développer. Des foyers de microglie, typiquement avec un centre nécrosé et parfois calcifié et souvent associé à une méningite lymphoïde modérée représente une réponse immunitaire foetale postérieure aux lésions provoquées par la multiplication du parasite. Les toxoplasmes ne sont que rarement observés, habituellement en périphérie des lésions. Une leucomalacie focale est aussi fréquente et est considérée comme la conséquence d'une anoxie foetale causée par des lésions évoluées du placenta interdisant le transfert de l'oxygène de la mère au fœtus. Ces foyers sont observés le plus souvent dans les cornes de matière blanche cérébrale, mais quelquefois dans la substance grise cérébelleuse. Ces modifications neuropathologiques, vues ensemble, sont caractéristiques de l'infection toxoplasmique. Néanmoins, la confirmation de l'identité de structures ressemblant au toxoplasme dans des coupes histologiques, par exemple de l'encéphale ou du placenta, peut être réalisée par immunohistochimie qui marque le toxoplasme intact ou des traces antigéniques. La technique est à la fois commode et sensible ; elle est utilisée sur des tissus fixés (y compris des tissus anciens) qui peuvent présenter un haut degré de décomposition où l'isolement n'est ni approprié ni possible.

La méthode d'immunoperoxydase indirecte à ABC et la technique peroxydase-antiperoxydase (5PAP) [49] sont de qualité égale.

1.3. Explorations Complémentaires :

1.3.1. Primo-infection toxoplasmique du patient immunocompétent :

Elle peut être évoquée sur des arguments épidémiocliniques et confirmée par la sérologie. Aucune autre exploration ne s'impose.

1.3.2. Toxoplasmose de l'immunodéprimé :

Elle est diagnostiquée sur des arguments cliniques et radiologiques.

Les recommandations officielles s'appuient sur la réalisation d'une imagerie cérébrale avec et sans injection (scanner et résonance magnétique nucléaire, plus sensible) devant toute symptomatologie neurologique, afin de favoriser un traitement précoce. Les lésions focalisées

sustentorieles sont les plus fréquentes et ont un aspect scanographique très évocateur d'abcès uniques ou multiples entourés d'un halo inflammatoire, dont l'importance, avec parfois effet de masse, traduit l'œdème cérébral associé (*fig 3B*).

L'encéphalite toxoplasmique peut néanmoins se rencontrer et poser le problème du diagnostic différentiel d'une atteinte par le VIH, par le virus de l'herpès ou par papovavirus.

Le principal diagnostic différentiel demeure celui du lymphome cérébral devant un aspect monolésionnel. À la différence de la sérologie, la biopsie cérébrale peut alors apporter des arguments diagnostiques importants.

Les localisations pulmonaires sont objectivées à la radiographie de thorax par un aspect de pneumopathie interstitielle plus ou moins diffuse, posant des problèmes de diagnostic différentiel avec la pneumocystose [31].

Les atteintes oculaires doivent systématiquement être recherchées par une exploration ophtalmologique approfondie (fond d'oeil [FO], examen à la lampe à fente). Les arguments radiocliniques sont suffisants pour la mise en route d'une thérapeutique spécifique dont l'efficacité est matérialisée par la régression dès la deuxième semaine des symptômes, suivie de l'amélioration radiologique.

1.3.3. Atteinte congénitale :

Une atteinte congénitale doit être dépistée devant toute séroconversion maternelle. L'imagerie doit être associée au diagnostic biologique intra-utérin. L'échographie est d'un apport diagnostique essentiel et fiable lors des contaminations précoces. Elle peut visualiser la dilatation des ventricules cérébraux, l'hépatosplénomégalie, voire l'ascite, qui signent l'atteinte viscérale d'évolution gravissime. Les contaminations plus tardives peuvent être suspectées par la mise en évidence échographique de dilatations mineures et, plus rarement, de calcifications intracrâniennes. À la naissance, la radiographie de crâne, l'échographie transfontanellaire et la tomодensitométrie recherchent une microcéphalie, une hydrocéphalie, des dilatations ventriculaires et des calcifications intracrâniennes centrales (contamination précoce) ou périventriculaires (contamination plus tardive) (*fig 2C*).

L'examen ophtalmologique systématique recherche des foyers de chorioretinite cicatricielle maculaire ou périphérique pouvant être associés à des lésions inflammatoires nécrotico-hémorragiques évolutives.

Le bilan ophtalmologique néonatal peut être négatif et impose son renouvellement, de l'enfance à l'âge adulte, pour dépistage et traitement de foyers lésionnels tardifs (*fig 2D*).

2. Moyens du diagnostic biologique :

2.1. Exploration de la réponse humorale :

La complexité de la structure antigénique de *T. gondii* explique le nombre des techniques sérologiques et la variabilité de leur apport diagnostique. Les techniques peuvent interroger des antigènes de surface dont certains sont connus ou des antigènes solubilisés moins bien définis. Le traitement du même prélèvement par différentes techniques aboutit à des résultats non comparables. Les taux d'anticorps détectés varient, en effet, selon les antigènes et les isotypes interrogés, diminuant l'intérêt d'une quantification en unités internationales (UI) calculée par référence à un étalon. Le *dye-test* (DT), l'immunofluorescence indirecte (IFI), l'agglutination directe (AD), l'agglutination directe sensibilisée (ADS) et l'*immunosorbent agglutination assay* (ISAgA) utilisent des parasites entiers et n'explorent que les réponses spécifiques des antigènes de surface.

– L’emploi d’anticorps monoclonaux permet de détecter par technique immunoenzymatique (EIA) des anticorps spécifiques (IgM, IgA, IgE) de la molécule de surface P30.

– Les antigènes solubilisés permettent la recherche d’anticorps spécifiques des molécules de surface, mais aussi de molécules plus internes. La connaissance partielle de ces molécules, leurs concentrations, variables selon les préparations et les lots, expliquent les difficultés de standardisation et le danger de conclure sur des résultats incomparables. Les molécules solubilisées peuvent être fixées sur un support particulière (hématies, latex) ou sur des parois (certaines EIA). Elles peuvent, par ailleurs, être séparées par électrophorèse, puis caractérisées par western blot ou par immunofiltration (ELIFA).

Le *DT* est une réaction de neutralisation en présence de complément de tachyzoïtes vivants. Il met en évidence des IgG et des IgM spécifiques de la surface de *T. gondii*. Le titre est la dilution qui lyse 50 % des tachyzoïtes. Le DT est onéreux, nécessite un personnel qualifié mais conserve une place de choix en raison de sa spécificité, de sa sensibilité (2 UI/mL) et de la précocité de la réponse détectée au cours de la séroconversion.

L’*IFI* détecte, après révélation par des antiglobulines conjuguées à des marqueurs fluorescents, des IgG et des IgM de surface. Ses caractéristiques dépendent de la qualité de préparation de l’antigène qui peut offrir une bonne spécificité et une sensibilité de 7 UI/mL. Elle se heurte à l’interférence du facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps antinucléaires (ANA) qui limite l’apport diagnostique de la détection des IgM par le test de Remington. Par ailleurs, la compétition avec les IgG diminue la sensibilité de ce test qui est de moins en moins retenu pour la détection des IgM. L’*AD*, décrite dès 1959, demeurait peu spécifique et peu sensible. La modification du mode de préparation et des concentrations en parasites a néanmoins amélioré sa sensibilité. L’*ADS* comporte un traitement par le 2-mercaptoéthanol qui supprime l’interférence avec des IgM non spécifiques et assure une bonne sensibilité (2 UI/mL) permettant la détection précoce des IgG lors d’une séroconversion.

La technique de fixation (formol, alcool éthylique, acétone) modifie la sensibilité et permet une meilleure détection du début de la séroconversion. Les *tests d’agglutination passive* (hématies et latex), d’exécution simple et rapide, se heurtent à des difficultés de standardisation et au risque de faux négatifs par phénomène de zone. De nombreuses EIA ont été proposées pour la détection et la quantification des anticorps spécifiques de *T. gondii*. La détection des IgG (EIA-G) utilise systématiquement des antigènes plus ou moins purifiés, fixés à un support (plaque, bille, tube ou cône).

L’amélioration des antigènes a permis d’accroître la sensibilité avec une détection inférieure à 4 UI/mL. L’EIA-G est sensible à l’affinité des anticorps. L’augmentation progressive de l’avidité des IgG au cours de la séroconversion peut désormais être utilisée pour établir la cinétique d’une séroconversion [34]. Comme le test de Remington, l’EIA-G adaptée à la détection des IgM ou des IgA se heurte à l’interférence du FR, des ANA et à la compétition avec les IgG. Les progrès de purification des antigènes et l’absorption systématique du FR ont, néanmoins, permis la commercialisation de tests plus performants. Les techniques inverses peuvent détecter des IgM, IgA et IgE spécifiques grâce à l’immunocapture par les anticorps correspondants. Elles nécessitent l’utilisation d’un immunosérum, d’un anticorps monoclonal ou d’antigènes marqués. La connaissance de la P30 a permis l’application de l’immunocapture inverse et la mise au point de techniques de compétition, avec un anticorps monoclonal autorisant ainsi une exploration humorale sensible et spécifique de la toxoplasmose.

Les *ISAgA* sont des techniques inverses utilisant une suspension parasitaire pour la détection d’IgM, d’IgA ou d’IgE. Elles ne sont pas influencées par le FR ou les ANA, et offrent une grande sensibilité, une haute spécificité et une détection aussi précoce que l’EIA (essentiellement EIA-M).

L'IgM érythroabsorption, révélée par l'absorption d'hématies sensibilisées par antigènes solubilisés, est une variante moins spécifique de l'immunocapture. L'*ELIFA* est une contre-immunoélectrodifffusion sur gel d'acétate de cellulose mettant en présence antigènes solubilisés et sérums. L'utilisation d'antiglobulines conjuguées permet la visualisation et la caractérisation d'arcs de précipitation de classe IgG, IgA, IgM ou IgE, et, après migration parallèle, la comparaison des systèmes précipitants de différents sérums.

2.2. Exploration de la réponse immune cellulaire in vivo et in vitro :

L'exploration de l'immunité cellulaire au cours des toxoplasmoses est de plus en plus étudiée. Elle nécessite l'utilisation de techniques sophistiquées et pose le problème du choix et de la qualité de l'antigène. L'hypersensibilité retardée, après injection intradermique d'antigènes excrétés-sécrétés de *T. gondii*, a été proposée pour le diagnostic des toxoplasmoses maternelles, mais n'a pu répondre à la confirmation de l'évolutivité en raison de son acquisition tardive. L'exploration in vitro de l'immunité cellulaire est plus intéressante. Les tests de transformation lymphoblastique réalisés avec des antigènes excrétés-sécrétés ont été appliqués au diagnostic de toxoplasmose congénitale, et pourraient constituer une voie complémentaire à l'exploration de l'immunité humorale et à la recherche du parasite.

2.3. Mise en évidence du parasite ou de ses molécules :

T. gondii a été, pendant longtemps, mis en évidence par inoculation murine avec une réponse tardive. Le développement de l'immunologie et de la biologie moléculaire permettent depuis un diagnostic rapide et fiable.

2.4. Diagnostic par inoculation à l'animal (souris) :

Il a été très utilisé pour le diagnostic chez l'homme et pour l'étude de l'épidémiologie animale (recherche d'oocystes ou de kystes).

L'inoculation murine peut être réalisée par injection intrapéritonéale d'un liquide centrifugé ou d'un tissu traité par digestion trypsique.

L'observation de l'animal pendant 6 semaines et les prélèvements sériques répétés à partir du dixième jour permettent la détection précoce d'anticorps spécifiques, puis la confirmation de la contamination par recherche de kystes sur l'animal. Certains auteurs ont proposé une détection directe et précoce (3 jours après l'inoculation) sur liquide de lavage péritonéal. La culture cellulaire a remplacé l'inoculation à l'animal en raison de la rapidité de sa réponse (de 3 à 6 jours) [19]. Elle nécessite un personnel technique spécialisé et demeurerait d'une sensibilité comparable à celle de l'inoculation à l'animal. Ces techniques imposent un acheminement et un traitement rapides de l'échantillon prélevé. La congélation détruisant le parasite ne peut en aucun cas être un moyen de conservation.

2.5. Détection d'antigènes circulants :

Elle a fait l'objet de nombreuses études, ne confirmant pas un apport diagnostique constant, quelle que soit la technique utilisée (contre-immunoélectrophorèse, techniques immunoenzymatiques, coagglutination...). Des antigènes peuvent être recherchés sur les prélèvements sériques, urinaires, céphalorachidiens, bronchoalvéolaires, et dans certains tissus après digestion enzymatique. La détection de l'antigène circulant, bien que très prometteuse sur le plan expérimental, n'a pu confirmer son intérêt chez l'homme [9].

2.6. Amplification enzymatique de l'information génétique (« polymerase chain reaction » ou PCR) :

C'est possible grâce au séquençage de certains gènes. La spécificité, la conservation et la répétition (35 fois) du gène B1 en font une cible privilégiée pour le diagnostic de la toxoplasmose par PCR [7].

D'autres cibles ont été proposées (gène de la P30, ADN codant pour les ARN ribosomiaux). La quantité de l'ADN amplifié rend cette technique très délicate à utiliser et à interpréter. Le développement de sondes froides, l'automatisation de la détection des molécules amplifiées ont favorisé l'extension de cette technique désormais fiable et rapide (quelques heures).

3. Arguments biologiques d'orientation :

Certaines anomalies biologiques peuvent être mises en évidence à partir du sang foetal lors des atteintes congénitales et orienter le diagnostic [14]. La thrombopénie, l'augmentation des éosinophiles sanguins, des IgM sériques et de certaines enzymes hépatiques (gammaglutamyl-transférase, lactico-déshydrogénase) ainsi que la détection de taux élevés de l'INFc et du *tumor necrosis factor* (TNF) ont été rapportées. Ces modifications inconstantes étaient recherchées lors de l'exploration prénatale des toxoplasmoses congénitales.

3.1. Explorations Complémentaires :

3.1.1. Toxoplasmose de l'immunocompétent :

La toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent peut être suspectée par certains signes cliniques. Sa confirmation est essentiellement biologique. Les méthodes actuelles permettent la détection et le suivi de la cinétique des différents isotypes. L'isolement du parasite est inutile. L'exérèse ou la ponction d'une adénopathie permet rarement la mise en évidence directe de tachyzoïtes, et offre une interprétation histologique non spécifique d'hyperplasie folliculaire. Les réinfestations endogènes sont objectivées par une augmentation isolée et brutale des IgG, habituellement non accompagnée d'IgM, IgE ou IgA. Cependant, certaines réinfestations digestives massives peuvent s'accompagner de la présence transitoire d'IgA [25]. La recherche d'une synthèse locale d'anticorps spécifiques ou de l'information génétique du parasite peut être proposée pour diagnostiquer une complication oculaire d'une toxoplasmose acquise méconnue [8].

3.1.2. Toxoplasmose maternofoetale :

a) Primo-infection maternelle :

Au cours de la grossesse, le suivi systématique des femmes séronégatives permet de dépister une séroconversion. La primo-infection maternelle se confirme par l'apparition initiale et concomitante des IgM et des IgE, rapidement suivie des IgA, et plus tardivement des IgG. Le pic maximal des IgM et des IgE est atteint en quelques heures, suivi de celui des IgA. Les IgG apparaissent quelques heures à quelques jours plus tard. L'affinité des anticorps augmente progressivement au cours de l'infection et explique la variabilité de la cinétique des IgG selon les techniques utilisées. Ainsi, l'IF et l'ADS permettent une détection des IgG plus précoce que l'EIA. Par ailleurs, le pic des IgG est plus rapidement détecté par IF (1 mois) que par ADS (2 mois) ou par EIA (3 mois). L'évolution ultérieure est marquée par une décroissance progressive et successive des IgA, IgE et IgM. Habituellement, les IgA ne sont plus détectables 3 à 6 mois après la séroconversion.

Les IgM peuvent persister à des taux significatifs beaucoup plus longtemps. Les techniques inverses sont suffisamment sensibles pour détecter ces isotypes plusieurs années après leur apparition.

La cinétique des IgG est classiquement marquée par le maintien d'un taux significatif d'une infestation antérieure et ancienne.

L'influence de la thérapeutique sur la cinétique des anticorps est bien connue et peut poser des problèmes d'interprétation. Le traitement précoce des femmes enceintes dès le début de la séroconversion modifie la progression des différents isotypes. Les IgA et les IgM peuvent disparaître en quelques semaines, les IgG se maintiennent à des taux modérés, voire faibles, ou même non détectables.

Le suivi sérologique doit être impératif après la mise en route de la thérapeutique, pour confirmer la cinétique de la séroconversion et prévenir une toxoplasmose congénitale. L'interprétation des résultats biologiques se fait donc en fonction de l'anamnèse clinique et thérapeutique. La datation d'une présumée séroconversion s'impose chez toute femme enceinte présentant un taux d'IgG significatif, associé à la présence simultanée d'IgM et d'IgA. L'établissement d'une cinétique de l'évolution des anticorps permet selon les techniques et la thérapeutique de dater la présumée primo-infection par rapport à la conception. Une telle cinétique nécessite plusieurs techniques quantitatives ou semi-quantitatives interrogeant séparément IgG, IgM et IgA spécifiques (EIA, ISAgA...).

b) Toxoplasmose congénitale :

La toxoplasmose maternelle expose au risque de transmission foetale.

Le dépistage prénatal de l'atteinte congénitale doit être systématique, par la réalisation d'explorations échographiques et biologiques [12, 14]. La détection d'une synthèse foetale d'anticorps spécifiques s'est heurtée au problème du degré de maturité immunitaire foetale et au risque de la ponction funiculaire.

La ponction amniotique est habituellement réalisée à partir de la 18^e semaine d'aménorrhée. Sa facilité d'exécution et son faible risque permettent de répéter ce prélèvement, diminuant ainsi le risque de méconnaître une transmission tardive du parasite de la mère au fœtus. Les techniques d'isolement du parasite sur souris ou sur culture cellulaire se sont avérées moins rentables (manque de sensibilité) et plus longues que les techniques de biologie moléculaire [19, 28]. Leur intérêt réside dans la possibilité d'isoler la souche.

La PCR est désormais le moyen diagnostique de la toxoplasmose congénitale sur le liquide de ponction amniotique. Malgré sa sensibilité, cette technique ne permet pas d'éliminer formellement une toxoplasmose congénitale. En effet, l'existence d'un délai entre l'infection maternelle et la contamination foetale, la présence de rares toxoplasmes chez le fœtus, expliquent l'existence de ponctions négatives non confirmées par le bilan néonatal.

À la naissance, le diagnostic de toxoplasmose congénitale associe les arguments cliniques, neuroradiologiques, ophtalmologiques et la recherche du parasite, avec la détection d'une synthèse d'anticorps dans différents prélèvements sériques (cordon), locaux (liquides amniotique et rachidien) et tissulaire (placenta). La présence néonatale d'IgM, d'IgE et d'IgA impose une confirmation à partir du cinquième jour. Dans certains cas, le diagnostic est posé par la comparaison des systèmes précipitants de l'enfant et de la mère (ELIFA) [37]. L'hyperéosinophilie sanguine et l'hyperprotéïnorachie peuvent être des signes d'orientation.

L'évolution de la charge immunitaire constitue un argument diagnostique plus tardif et étudie le rapport des IgG spécifiques à la masse totale des IgG. Le suivi sérologique pédiatrique apprécie simultanément la disparition des IgG maternelles, passivement transmises au fœtus, et la synthèse d'IgG spécifiques en cas de toxoplasmose congénitale. En l'absence de contamination foetale, le taux des IgG spécifiques mesuré chez l'enfant dépend du taux des IgG maternelles au moment de la naissance et diminue environ de moitié chaque mois.

La thérapeutique prénatale et néonatale peut limiter ou inhiber la synthèse des anticorps. Le risque d'élimination abusive de toxoplasmose congénitale impose un suivi bioclinique prolongé, afin de détecter une réponse tardive avec un rebond sérologique ultérieur.

Le suivi pédiatrique d'une toxoplasmose congénitale doit comprendre des bilans neuro-ophtalmologiques à la recherche d'une chorioretinite tardive. Le prélèvement de l'humeur aqueuse peut permettre la détection d'une synthèse locale d'anticorps (IgG, IgM, IgA, IgE) ou la mise en évidence moléculaire du parasite [35].

Cependant, un tel prélèvement doit être essentiellement réservé aux patients pour lesquels le diagnostic de toxoplasmose congénitale est méconnu.

3.1.3. Toxoplasmose de l'immunodéprimé :

Les connaissances épidémiologiques et cliniques actuelles privilégient la prévention de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé par un dépistage sérologique initial et une prophylaxie primaire, dès l'infléchissement de l'immunité cellulaire chez tout patient connu pour une infection toxoplasmique sérologique ancienne. Les explorations neuroradiologiques sont recommandées, au moindre symptôme d'alerte. Le traitement antitoxoplasmique précoce est retenu, sans tenir compte des résultats biologiques et de la négativité de la sérologie toxoplasmique (disparition des anticorps) [10]. La place de la PCR sur matériel de ponction cérébrale, après échec ou réponse partielle du traitement d'épreuve, est retenue pour confirmer le diagnostic de neurotoxoplasmose ou d'une autre infection (*JC virus* [JCV], *Epstein-Barr virus* [EBV]...) [2]. La sensibilité de la PCR pour la détection de *T. gondii* dans le liquide céphalorachidien est faible (29 à 76 %) et dépend du choix de la séquence génomique utilisée [24]. La mise en évidence directe du parasite est aisée dans le lavage bronchoalvéolaire habituellement réalisé pour l'exploration des pneumopathies interstitielles.

V- Le traitement :

1. Molécules actives sur « *Toxoplasma gondii* » :

T. gondii est un parasite intracellulaire à tropisme réticulohistiocytaire, avec risque de réactivation endogène viscérale et neurologique imposant une thérapeutique diffusible, et dotée d'une concentration intravacuolaire élective. Une meilleure connaissance de la pharmacocinétique des molécules anciennes et récentes, la mise au point de nouveaux produits, incitent à résumer leurs principales caractéristiques.

1.1. Macrolides, vrais et apparentés :

La spiramycine (Rovamycine), utilisée depuis plus de 30 ans, relève d'un mode d'action imprécis, évoquant toutefois une action sur les ribosomes, inhibitrice non lytique, retrouvée avec d'autres macrolides [12, 45]. Les nouveaux macrolides (roxithromycine, azithromycine, clarithromycine) se caractérisent par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) très basses, une demi-vie longue, une certaine diffusion méningée et des concentrations sériques, tissulaires et macrophagiques nettement plus élevées que la spiramycine [5, 18].

Les lincosamides, connues pour leur diffusion et leur très bonne concentration intracellulaire, ont prouvé un effet inhibiteur puissant pouvant annuler la parasitémie [45]. La clindamycine (Dalacinet) offre une synergie d'action avec la pyriméthamine (Malocidet). L'apicoplaste serait son site d'action [40]. La lincomycine n'aurait pas prouvé d'activité intéressante.

La tolérance de ces macrolides est satisfaisante, mais l'intolérance digestive et cutanée est possible ; la colite pseudomembraneuse est réversible après arrêt de la clindamycine et traitement par vancomycine (Vancocinet).

Les kétolides sont une nouvelle classe de macrolides très actifs sur *T. gondii* [4]. Ils ont une excellente pénétration intracellulaire et un très large spectre d'action.

1.2. Antifoliques :

Ils agissent en inhibant la synthèse d'acide folique par compétition de la déhydroptéroate synthétase [45] Leur demi-vie est brève, semilongue ou tardive, selon la molécule. Leur diffusion est totale, tissulaire, placentaire et méningée.

Les sulfamides d'action rapide (sulfadiazine ou Adiazinet) sont les plus rapidement actifs et les plus utilisés, malgré la nécessité de plusieurs prises quotidiennes (demi-vie brève).

Les sulfamides semi-retard permettent l'espacement des prises, le cotrimoxazole est une association du sulfaméthoxazole avec le triméthoprime (Bactrimt) dont l'activité est réelle, mais discutée.

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

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

Les sulfones ont prouvé une activité *in vitro* sur *T. gondii* et un effet synergique avec la pyriméthamine. La dapsone (Disulonet) est la seule molécule commercialisée, son emploi se heurte aux limites de sa tolérance (hématologique et neurologique). Elle est actuellement très peu utilisée.

1.3. Antifoliniques :

Ils agissent par inhibition de la déhydrofolate réductase. La pyriméthamine (Malocidet) est caractérisée par une diffusion tissulaire, placentaire et méningée, une bonne concentration cellulaire et une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides [45]. Sa demi-vie longue permet son association aux sulfamides retard et offre, par ailleurs, un confort de prescription intéressant pour les prophylaxies. Ses effets secondaires, hématologiques, sont réversibles et relèvent d'une surveillance régulière. L'intolérance cutanée, moins fréquente que celle des sulfamides, impose l'arrêt de sa prescription. L'administration d'acide folinique pour prévenir ces effets secondaires, bien que parfois controversée, est systématiquement coprescrite.

Le triméthoprime doit être associé au sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) pour avoir une activité antitoxoplasmique *in vitro*. Les analogues du méthotrexate (triméthrexate) auraient une activité intéressante et ont fait l'objet de plusieurs études chez l'immunodéprimé.

1.4. Autres molécules :

Les cyclines antibiotiques à diffusion tissulaire et intracellulaire ont prouvé une activité certaine sur *T. gondii*. Leurs indications restent limitées aux cas d'intolérances multiples aux antitoxoplasmiques majeurs. Les quinolones n'auraient pas d'intérêt thérapeutique. La récente connaissance de leur site d'action (l'apicoplaste) laisse envisager des développements ultérieurs intéressants.

L'hydroxynaphtoquinone ou atovaquone (Wellvonet) a confirmé une activité expérimentale prometteuse, appuyée par les résultats encourageants des essais cliniques. Elle agit sur *P. carinii* et sur *T. gondii* et constitue désormais une molécule intéressante, efficace et bien tolérée, dans le traitement curatif et les prophylaxies de ces infections opportunistes [33, 44].

Les immunomodulateurs ou cytokines ont été largement étudiés, ont prouvé leur efficacité dans la toxoplasmose expérimentale et potentialiseraient l'activité des macrolides par l'INFc. Leur emploi en thérapeutique humaine, très intéressant chez l'immunodéprimé, n'est toutefois pas codifié.

2. Indication des molécules actives sur « Toxoplasma gondii » :

2.1. Traitement de la toxoplasmose acquise :

La spiramycine est classiquement prescrite, mais ne semble pas écourter ni modifier l'évolution de l'asthénie et des adénopathies. La prescription prolongée de la spiramycine n'est donc pas justifiée. Les formes viscérales bénignes relèvent d'un traitement par pyriméthamine, habituellement associé aux sulfamides pendant une durée de 3 semaines.

2.2. Traitement de la toxoplasmose maternofoetale :

La spiramycine doit être prescrite à doses suffisantes dès la suspicion de la séroconversion pour prévenir le passage placentaire du parasite [12]. Elle est habituellement maintenue jusqu'à l'accouchement en l'absence de signe d'atteinte foetale.

De rares cas d'intolérance digestive ou cutanée peuvent relever de la prescription de la roxithromycine. La moindre suspicion d'atteinte foetale lors des explorations prénatales doit imposer l'abandon de la spiramycine au profit de molécules pouvant traiter la foetopathie, et donc passant à des concentrations suffisantes chez le foetus. La pyriméthamine, associée à la sulfadiazine ou à la sulfadoxine, peut être prescrite sous forme de cure de 3 semaines par trimestre, en alternance avec la spiramycine.

À la naissance, le traitement prénatal doit être poursuivi et maintenu suffisamment longtemps pour éliminer une toxoplasmose congénitale, limiter l'atteinte patente ou prévenir les lésions.

Chez le nouveau-né, le maintien du traitement par spiramycine jusqu'à la disparition confirmée des anticorps maternels est controversé.

Chez l'enfant contaminé, les arguments physiopathologiques ne confortent pas le maintien de la prescription de la spiramycine [46] dont l'action ne peut prévenir des localisations tissulaires. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale, anté- ou périnatal, justifie un traitement associatif prolongé (pyriméthamine-sulfamide) pour diminuer le risque des complications tardives [12, 13, 32, 47]. L'intérêt d'un traitement continu pendant les 6 premiers mois de la vie a été montré et justifie le choix de tels protocoles à la place des classiques cures discontinues [32]. Les reprises évolutives de chorioretinite peuvent, en effet, être tardives (âge adulte) et imposent la reprise d'une thérapeutique efficace par pyriméthamine-sulfamide, par clindamycine ou par atovaquone [30,33]. L'indication d'une corticothérapie ne s'impose qu'en cas de phénomènes inflammatoires locaux et doit toujours être associée au traitement antiparasitaire. Le tableau I résume les indications, les posologies et la durée du traitement maternel et pédiatrique.

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique en matière de toxoplasmose congénitale est très discutée et ne peut aboutir à des conclusions, avec des conduites à tenir standards, qu'en disposant de groupes d'études homogènes avec un suivi prolongé et une garantie d'observance thérapeutique.

Tableau I. – Thérapeutique des toxoplasmoses maternelles et congénitales.

	Molécules	Posologie	Durée du traitement	Remarques
Mère : Séroconversion	Spiramycine	3 MU/8 heures	Dès l'apparition des anticorps, arrêt à l'accouchement	Si intolérance : Roxithromycine (?) 1 cp/12 heures
Mère : Toxoplasmose évolutive sans notion de séroconversion	Spiramycine	3 MU/8 heures	Datation par cinétique des anticorps Arrêt si toxoplasmose antéconceptionnelle	Idem
Mère : Si foetopathie	Pyriméthamine + Sulfadiazine	0,5-1 mg/kg/j + 100 mg/kg/j	Cures de 3 semaines par trimestre Dès le diagnostic, arrêt transitoire en per partum.	En alternance avec spiramycine Surveillance cutanée et hématologique
Enfant : Suspicion de toxoplasmose congénitale	Spiramycine	50 000 U/kg/8 heures	De la naissance à la disparition des anticorps	
Enfant : Toxoplasmose congénitale confirmée	Pyriméthamine + Sulfadiazine ou Pyriméthamine + Sulfadoxine	0,75-1 mg/kg/j + 100 mg/kg/j 1/2-1 cp/10 kg/10 j	Traitement continu Dès la naissance, arrêt si arguments de guérison	Supplémentation en folates Surveillance clinique et hématologique

2.3. Traitements des toxoplasmoses de l'immunodéprimé :

Les recommandations américaines, européennes et nationales, sont homogènes et bien codifiées. Les neurotoxoplasmoses, les toxoplasmoses pulmonaires, oculaires ou polyviscérales, imposent un traitement dès la suspicion clinique orientée par les examens complémentaires. Le traitement curatif de choix associe la pyriméthamine à la sulfadiazine pendant une durée de 6 semaines.

L'efficacité thérapeutique est remarquablement constatée à partir du dixième jour, avec l'amélioration des signes cliniques et la régression des anomalies radiologiques. Cette rapide efficacité privilégie le traitement d'épreuve, même en cas de tableau atypique [2,16].

L'absence de la réponse thérapeutique au-delà de 2 semaines motive la réalisation d'explorations invasives (biopsie stéréotaxique et viscérale). La neurotoxoplasmose impose par ailleurs un traitement symptomatique antioedémateux. L'alcalinisation doit être retenue devant toute cristallurie. Le traitement curatif de la neurotoxoplasmose par l'association triméthoprimesulfaméthoxazole semble aussi efficace que l'association classique pyriméthamine-sulfadiazine [43]. La survenue de phénomènes allergiques cutanés impose l'arrêt des sulfamides au profit de la clindamycine ou de l'atovaquone. Les nouveaux macrolides demeurent néanmoins une alternative en cas d'intolérance cutanée ou hématologique des molécules classiques. Les succès thérapeutiques dépendent de l'importance du syndrome lésionnel et de la possibilité d'associer rapidement une multithérapie antirétrovirale pour contrôler l'immunodépression par le VIH. Les rétinites toxoplasmiques isolées peuvent relever d'un traitement par la clindamycine ou l'atovaquone. Certains auteurs rapportent l'efficacité de l'injection intravitréenne de la clindamycine [30]. La prophylaxie secondaire, après guérison clinique et radiologique, doit être maintenue à vie en raison du risque de rechute très important lié à la pérennisation de l'immunodépression. Elle consiste en la prescription de la moitié ou du tiers de la dose du traitement curatif.

Le tableau II résume les indications et les posologies des différentes molécules antitoxoplasmiques.

Tableau II. – Thérapeutique de la toxoplasmose de l'immunodéprimé.

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

IV- Prévention :

Comme pour toutes les parasitoses, la prévention vaccinale de la toxoplasmose humaine reste hypothétique. Différents objectifs vaccinaux sont à l'étude chez l'animal. Ainsi, l'infestation par la souche T263 du chat permet une immunité digestive locale, sans la production d'oocystes. Des souches n'induisant pas d'infection chronique (S48) sont utilisées pour la vaccination d'animaux d'élevage. Des mutants thermosensibles ont également été proposés comme agents vaccinaux. Le développement des techniques de génie génétique laisse espérer la mise au point d'un vaccin de synthèse. La prévention actuelle de la toxoplasmose demeure donc basée sur les mesures hygiénodietétiques, le dépistage et le traitement précoce.

1. Prévention de la toxoplasmose maternofoetale :

Elle repose sur la prévention de toute infection évolutive maternelle.

Le dépistage mensuel chez la femme non immunisée est une obligation légale dans certains pays (France, Autriche). Il n'existe actuellement aucune législation européenne. En France, les textes prévoient un dépistage prénuptial et/ou en début de grossesse, dans le but de connaître le statut sérologique vis-à-vis de *T. gondii* (décret du 17 mars 1978, arrêté du 18 avril 1985, décret du 14 février 1992).

Une immunité confirmée avant la conception élimine tout risque de contamination foetale et donc toute surveillance ultérieure. L'absence d'immunité impose un suivi régulier jusqu'à l'accouchement, dans le but de diagnostiquer le début de l'infection et de traiter précocement. Le biologiste est légalement tenu de quantifier les IgG en UI/mL, de détecter les IgM et de conserver le sérum congelé (- 30 °C) pendant 1 an (décret du 14 février 1992). L'arrêté du 25 avril 1995 précise les conditions de travail du biologiste, l'oblige à apporter une conclusion au médecin prescripteur sur la présence ou l'absence d'anticorps antitoxoplasmes, et sur l'ancienneté de l'infection en cas de positivité. Cet arrêté oblige également le biologiste à proposer les modalités du suivi sérologique éventuel et à utiliser une troisième technique sérologique si nécessaire.

Chez la femme enceinte non immunisée, les mesures hygiénodietétiques doivent être immédiates et maintenues avec le dépistage sérologique jusqu'à la naissance. L'hygiène individuelle comprend le lavage des mains et des crudités, l'ingestion de viande bien cuite et l'éviction des contacts avec de jeunes chats et leur litière. Ces mesures préventives maternelles constituent une première étape rationnelle de la prévention de l'atteinte foetale. La séroconversion chez la femme enceinte doit faire suspecter une atteinte congénitale et motiver une conduite à tenir immédiate pour sa prévention. Le traitement par la spiramycine doit être précoce pour limiter le passage placentaire, les explorations complémentaires doivent dépister, durant la grossesse et après la naissance, une atteinte congénitale afin de traiter efficacement le fœtus puis l'enfant.

2- Prévention de la toxoplasmose de l'immunodéprimé :

La conduite à tenir chez l'immunodéprimé dépend de son statut sérologique vis-à-vis du parasite. Chez le sujet transplanté (cœur, poumon) non immunisé, l'organe doit provenir d'un donneur indemne de toxoplasmose antérieure. Au cours de la greffe de moelle, la prudence s'impose chez le patient immunisé qui ne peut recevoir que le matériel leucocytaire d'un donneur immunisé.

Chez le sujet immunodéprimé par le VIH, le risque de toxoplasmose évolutive se pose habituellement après une infection antérieure. La prévention de la primo-infection par le dépistage sérologique régulier et les mesures hygiénodietétiques s'applique au patient non immunisé. La prévention de la réactivation endogène chez le patient évolué impose la mise en route d'une prophylaxie primaire en fonction du degré de l'immunodépression. Les recommandations officielles

prévoient une prophylaxie mixte de la pneumocystose et de la toxoplasmose par le cotrimoxazole, à partir d'un taux de CD4 inférieur à 200 éléments par millimètre cube. Récemment, la restauration immune sous multithérapie antirétrovirale s'est avérée suffisamment solide et persistante pour arrêter une prophylaxie primaire antérieurement prescrite.

3- Prévention de la toxoplasmose d'inoculation :

Les toxoplasmoses accidentelles sont rares mais relèvent de précautions universelles, malheureusement inconstamment adoptées par le personnel.

Quel que soit le statut sérologique vis-à-vis de *T. gondii*, le port de gants, de lunettes et la manipulation sous hotte doivent être systématiques pour toute personne travaillant sur les souches de laboratoire.

CHAPITRE II :
PARTIE PRATIQUE

I-But :

Objectif :

Evaluer la prévalence de la toxoplasmose chez des patients adressés au laboratoire de Microbiologie, unité de Parasitologie du C.H.U de Tlemcen.

Objectifs secondaires :

- 1- Evaluer la séroprévalence des anticorps contre la toxoplasmose en fonction des différents paramètres
- 2- Évaluer l'incidence des infections de la toxoplasmose.

II-Matériel et méthodes :

1. Lieu et période d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive réalisée au niveau du service de Parasitologie et Mycologie Médicales du C.H.U. de Tlemcen de janvier 2013 à avril 2015

2. Population d'étude :

Notre enquête concerne deux catégories de malades :

Les malades non hospitalisés consultant en externe et les hospitalisés (dans les services de gastro-entérologie, du service de médecine infectieuse, d'hématologie clinique, de dermatologie, de médecine interne, des urgences médicochirurgicales, de psychiatrie, de médecine légale, d'urologie) du C.H.U. Tlemcen.

Dans notre étude 3775 malades sont retenus.

3. La collecte des données :

Un test a servi à la détection des Immunoglobulines (IgG/IgM) spécifiques anti-toxoplasmiques chez les patients Il s'agit des tests ELISA

a. Variables de l'étude :

La prévalence du portage parasitaire chez les patients inclus, était étudiée en fonction du sexe, l'âge, l'âge de la grossesse, l'hospitalisation ou non.

4. Méthode utilisée :

On utilise le test statistique X^2 (khi-deux) pour analysé nos résultats avec une probabilité de 0.001

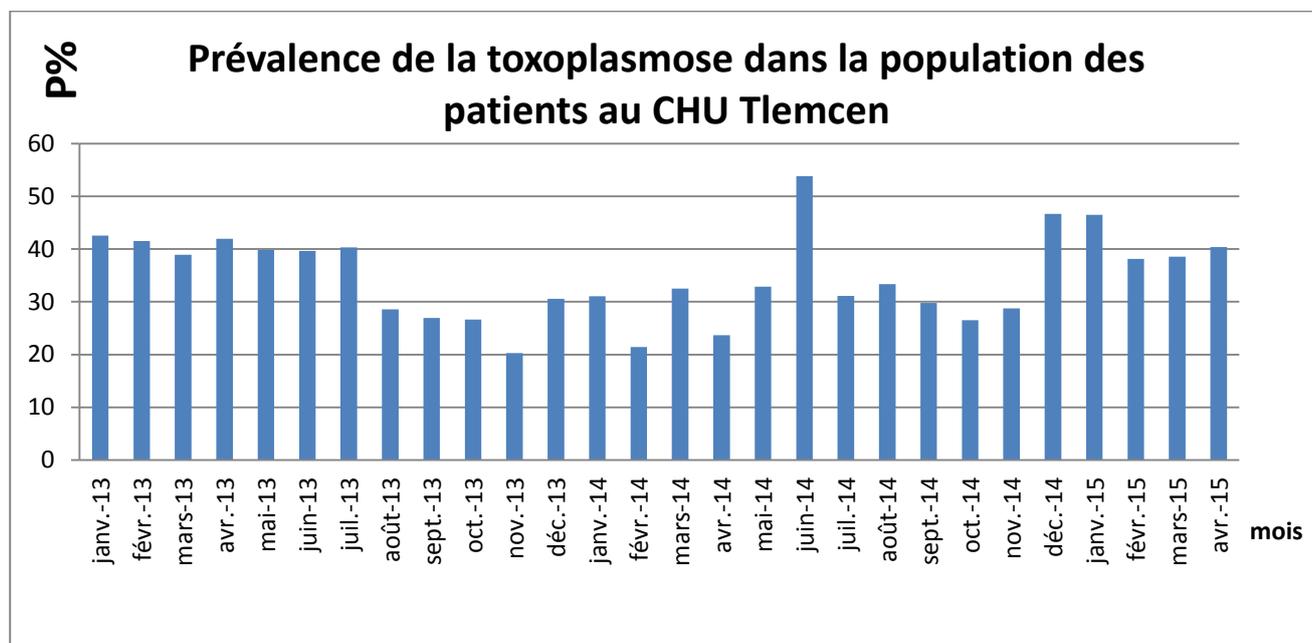
III-Résultats :

1. Prévalence de la toxoplasmose chez les patients dans notre étude:

Tableau III : Prévalence de la toxoplasmose dans les populations des patients de janvier 2013- avril 2015 au CHU Tlemcen

Mois	P%	mois	P%	mois	P%
janv-13	42,55	janv-14	31,08	janv-15	46,52
févr-13	41,55	févr-14	21,42	févr-15	38,14
mars-13	38,91	mars-14	32,5	mars-15	38,54
avr-13	41,97	avr-14	23,68	avr-15	40,39
mai-13	39,83	mai-14	32,89		
juin-13	39,68	juin-14	53,84		
juil-13	40,33	juil-14	31,14		
août-13	28,57	août-14	33,33		
sept-13	26,93	sept-14	29,81		
oct-13	26,66	oct-14	26,54		
nov-13	20,28	nov-14	28,73		
déc-13	30,55	déc-14	46,67		

Fig. 4 : Prévalence de la toxoplasmose dans la population des patients au CHU Tlemcen



On observe dans notre étude que le mois avec le nombre le plus élevé de toxoplasmose est le mois de juin 14 avec 53,84% de patients.

Le mois avec le plus faible pourcentage de toxoplasmose par rapport au nombre de patients examinés, est le mois de novembre avec 20.28%.

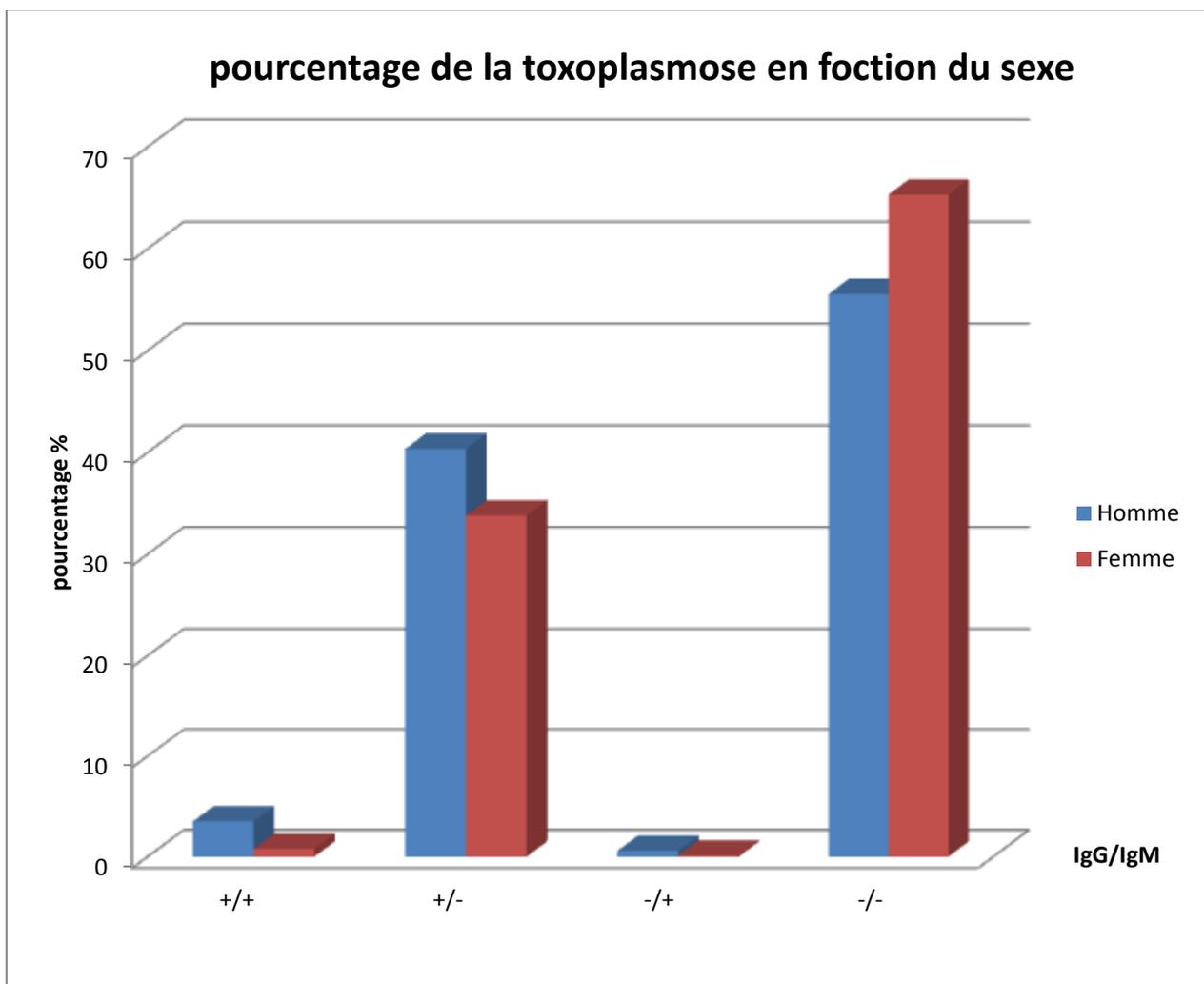
2. Répartition en fonction :

2.1. du sexe :

Tableau IV :

IgG/IgM	+/+	+/-	-/+	-/-	Total
Homme	6	69	1	95	171
Femme	28	1218	4	2354	3604
Total	34	1287	5	2449	3775

Fig. 5 :



Dans notre étude, les femmes étaient plus nombreuses que les hommes: 3 604 / 171, avec un ratio F/H de 21,08.

Parmi les 3 604 femmes, 1 250 étaient parasitées, donnant ainsi une prévalence de 34,68%. Et parmi les 171 hommes prélevés, 75 sont parasitées ce qui correspond à une prévalence de 44,44%.

Ces résultats sont représentés dans le tableau II.

2.2. D'âge :

2.2.1. Homme :

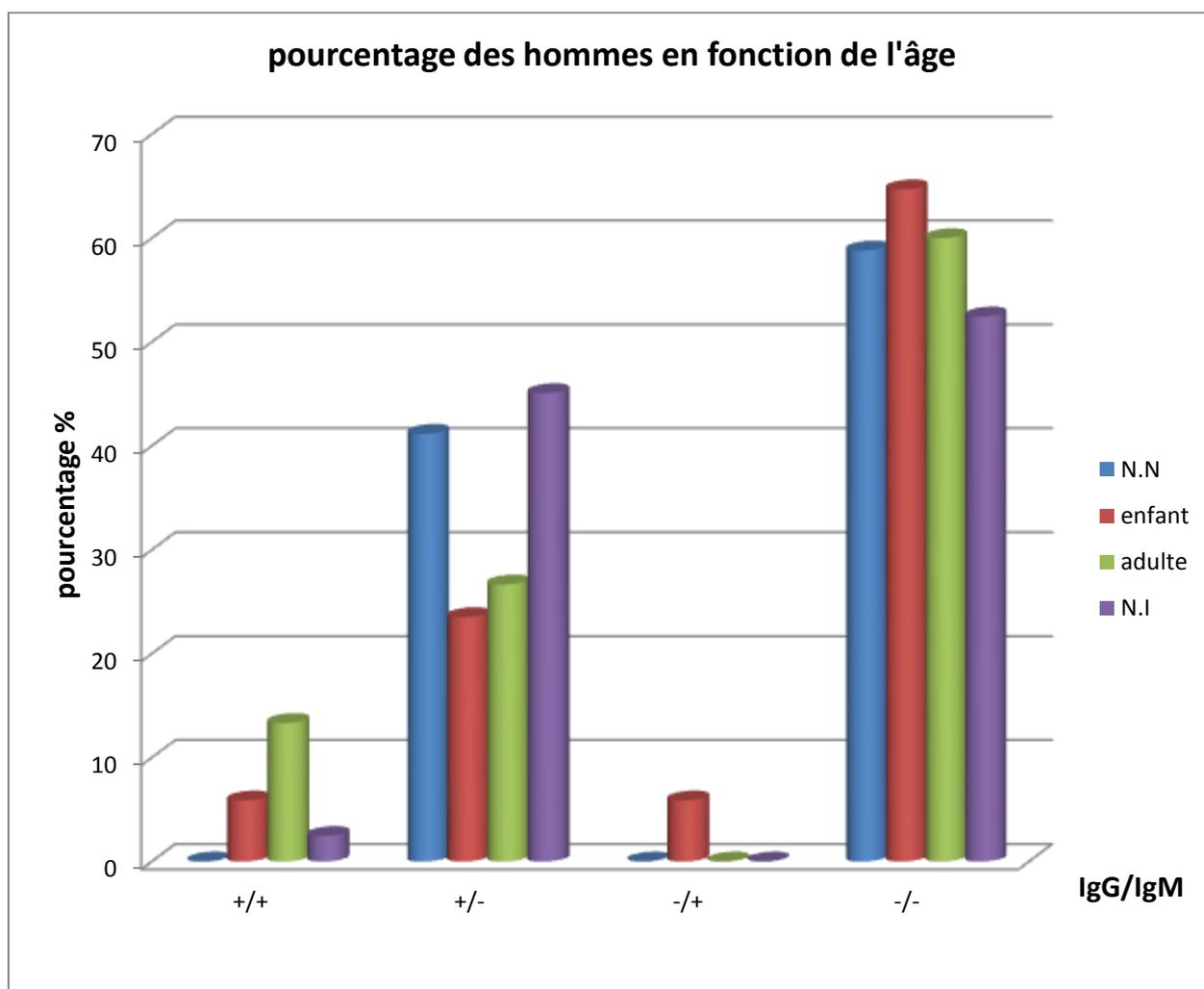
Tableau V :

IgG/IgM	+/+	+/-	-/+	-/-	Total
N.N	0	7	0	10	17
enfant	1	4	1	11	17
adulte	2	4	0	9	15
N.I	3	55	0	64	122
Total	6	70	1	94	171

N.N : nouveau-né

N.I : non indiqué

Fig. 6 :



2.2.2. Femme :

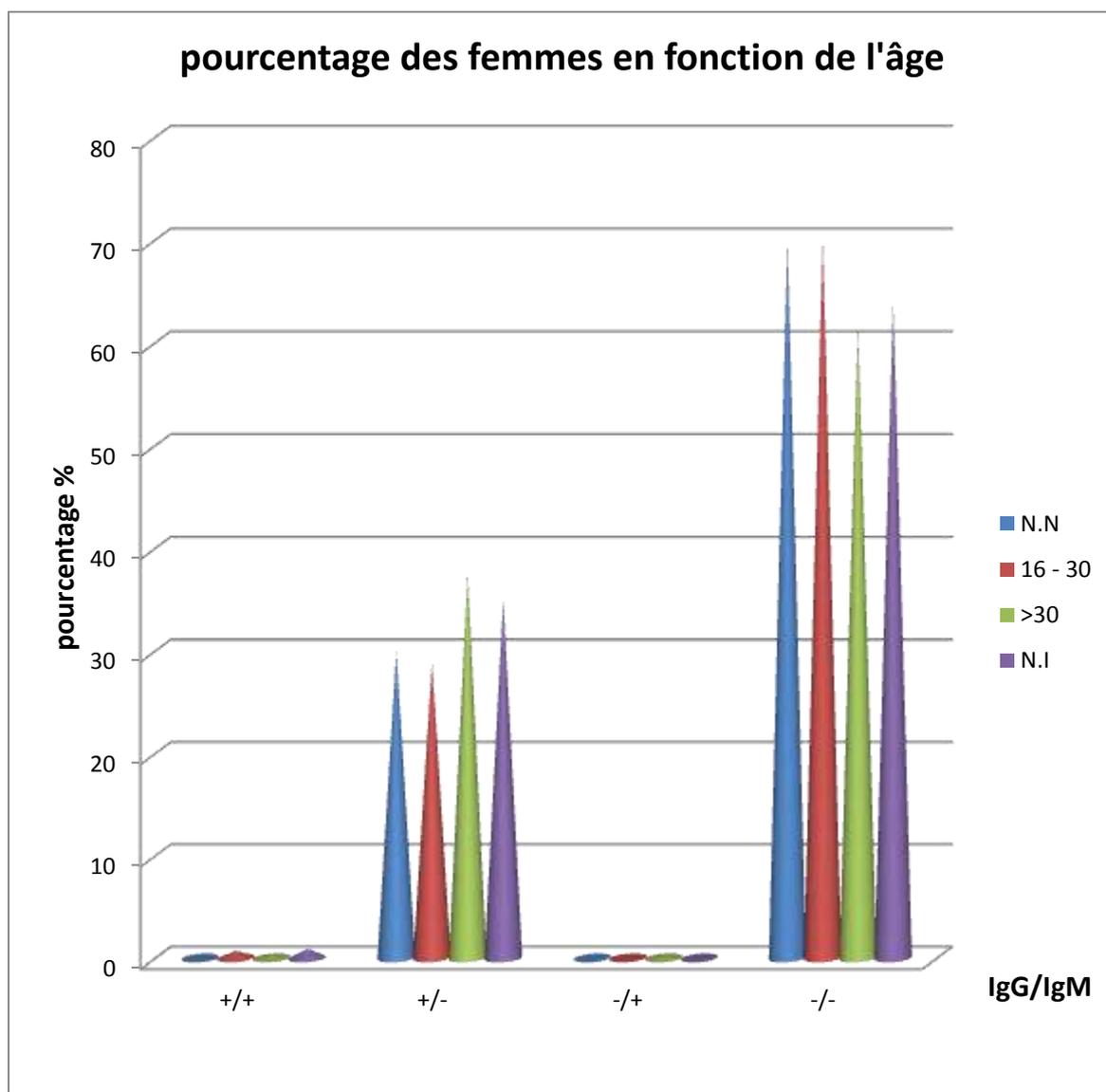
Tableau VI :

IgG/IgM	+/+	+/-	-/+	-/-	Total
N.N	0	9	0	21	30
16 - 30	6	251	1	610	868
>30	1	139	1	229	370
N.I	21	819	2	1494	2336
Total	28	1218	4	2354	3604

N.N : nouveau-né

N.I : non indiqué

Fig. 7 :

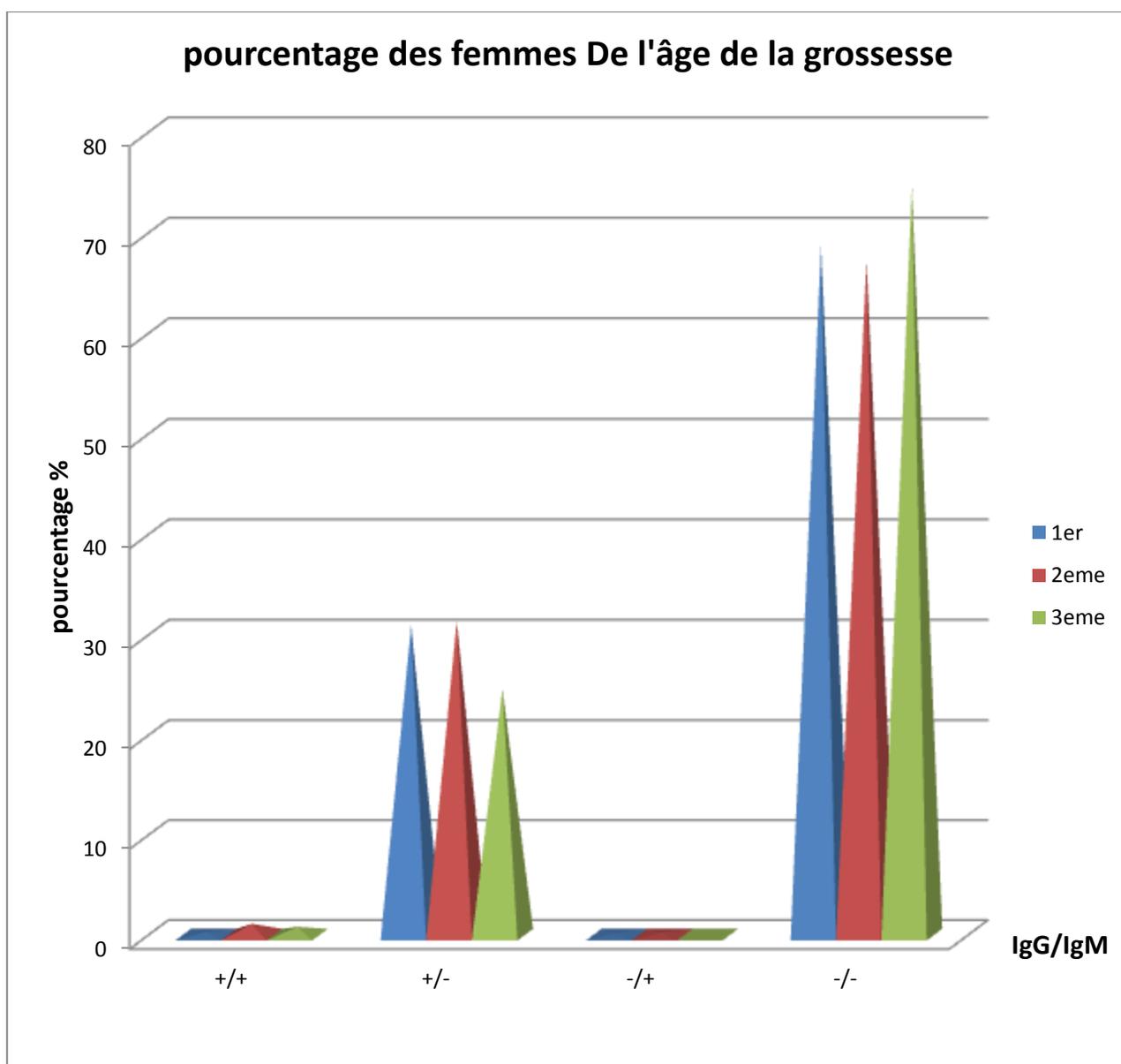


2.3. De l'âge de la grossesse (trimestres) :

Tableau VII :

IgG/IgM	+/+	+/-	-/+	-/-	Total
1 ^{er}	2	197	1	437	637
2 ^{eme}	5	146	1	313	465
3 ^{eme}	1	31	0	94	126
Total	8	374	2	844	1228

Fig. 8 :



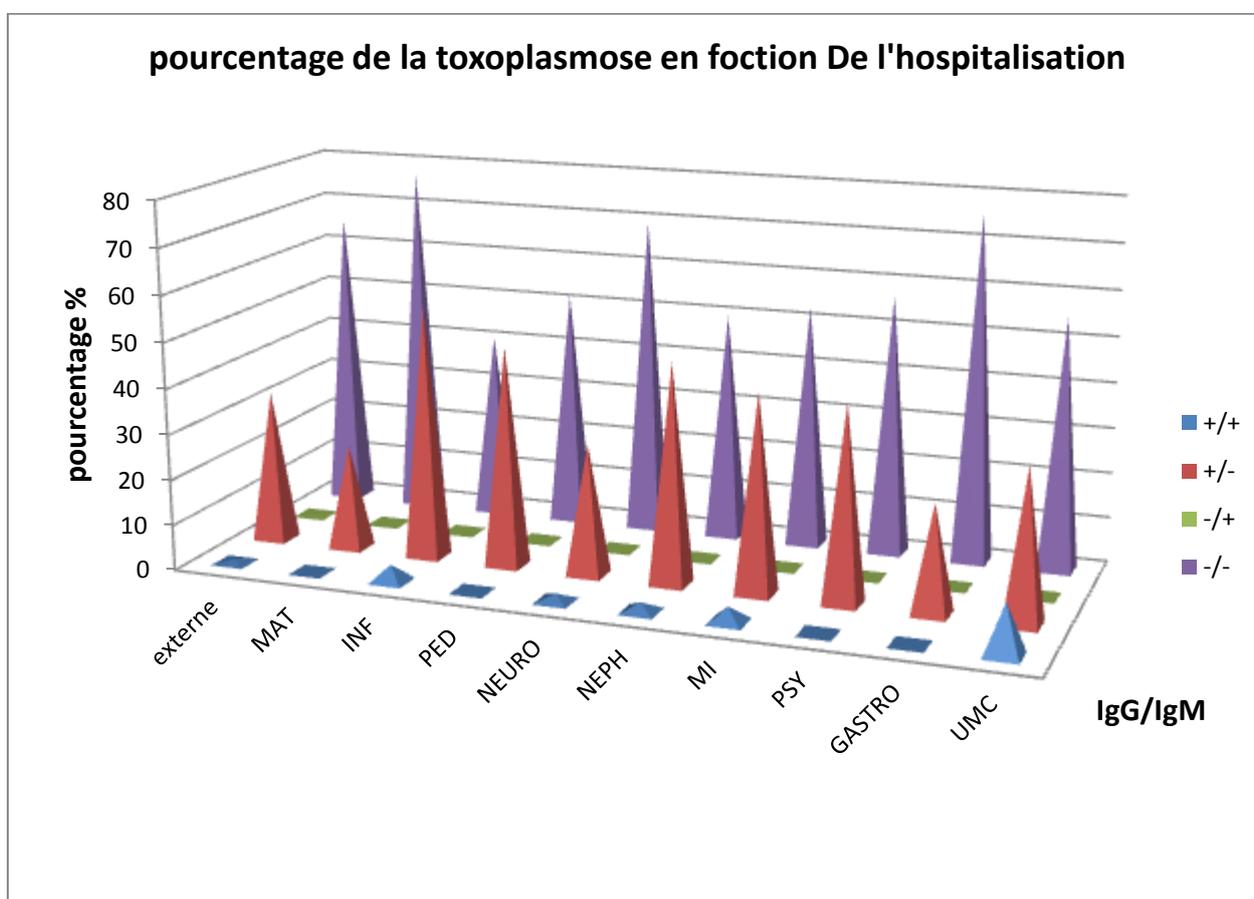
2.4. De l'hospitalisation ou non :

Tableau V III :

IgG/IgM	+/+	+/-	-/+	-/-	Total
externe	30	1180	5	2317	3532
MAT	0	3	0	10	13
INF	1	15	0	11	27
PED	0	13	0	14	27
NEURO	1	17	0	41	59
NEPH	1	24	0	25	50
MI	1	13	0	16	30
PSY	0	3	0	4	7
GASTRO	0	5	0	16	21
UMC	1	3	0	5	9
TOTAL	35	1276	5	2459	3775

MAT: la maternité
INF: l'infectieux
PED: pédiatrie
NEURO: neurologie
NEPH: néphrologie
MI: médecine interne
PSY: psychiatrie
GASTRO: gastrologie
UMC: les urgences

Fig. 9:



IV-Analyse statistique :

1. le sexe :

On souhaite tester l'hypothèse selon laquelle le sexe est un paramètre qui n'influence pas sur la déclaration d'une toxoplasmose chez les patients.

$$X_c^2 = 20.75$$

Au risque $\alpha = 0.1\% \Rightarrow X_{\alpha}^2 = 16,266$

$X_c^2 \geq X_{\alpha}^2 \Rightarrow$ on rejette l'hypothèse et on conclut que la différence entre les 2 sexes est significative.

2. l'âge :

a) Homme :

On souhaite tester l'hypothèse selon laquelle l'âge est un paramètre qui n'influence pas sur la déclaration d'une toxoplasmose chez les hommes.

$$X_c^2 = 5.228$$

Au risque $\alpha = 0.1\% \Rightarrow X_{\alpha}^2 = 22,457$

$X_c^2 < X_{\alpha}^2 \Rightarrow$ on ne rejette pas l'hypothèse et on conclut que la différence entre l'âge chez l'homme n'est pas significative.

b) Femme :

On souhaite tester l'hypothèse selon laquelle l'âge est un paramètre qui n'influence pas sur la déclaration d'une toxoplasmose chez les femmes.

$$X_c^2 = 10.346$$

Au risque $\alpha = 0.1\% \Rightarrow X_{\alpha}^2 = 22,457$

$X_c^2 < X_{\alpha}^2 \Rightarrow$ on ne rejette pas l'hypothèse et on conclut que la différence entre l'âge chez la femme n'est pas significative.

3. Grossesse :

On souhaite tester l'hypothèse selon laquelle l'âge de la grossesse est un paramètre qui n'influence pas sur la déclaration d'une toxoplasmose chez les femmes.

$$X_c^2 = 5.245$$

Au risque $\alpha = 0.1\% \Rightarrow X_{\alpha}^2 = 22,457$

$X_c^2 < X_{\alpha}^2 \Rightarrow$ on ne rejette pas l'hypothèse et on conclut que la différence entre l'âge du grossesse n'est pas significative.

4. l'hospitalisation :

On souhaite tester l'hypothèse selon laquelle l'hospitalisation est un paramètre qui n'influence pas sur la déclaration d'une toxoplasmose chez les patients.

$$X_c^2 = 34.253$$

Au risque $\alpha = 0.1\% \Rightarrow X_{\alpha}^2 = 55.475$

$X_c^2 < X_{\alpha}^2 \Rightarrow$ on ne rejette pas l'hypothèse et on conclut que la différence entre les services n'est pas significative.

V-Conclusion :

Cette étude menée confirme la présence et l'activité du *Toxoplasma gondii* dans cette région. Les résultats de notre étude indiquent une forte séroprévalence dans cette région.

Les résultats pour le sexe indiquent une augmentation de la survenue de la toxoplasmose chez les hommes (44.44%) que chez les femmes (34.68%) malgré que le nombre examiné des femmes soient plus grand que celui des hommes.

Les analyses pour l'âge que se soit pour les hommes ou pour les femmes montre qu'il n'y a pas de différence et semblent stables durant la période de l'étude.

L'âge du grossesse ne semble pas montrer aucune différence pour la prévalence du toxoplasmose.

La presque totalité des cas examinés sont des externes et les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence entre les différents services de l'hôpital.

Les résultats obtenus au cours de cette enquête ont permis d'actualiser et de préciser certains aspects épidémiologiques de la toxoplasmose mais ne peuvent être généralisés à un niveau national. Cette étude a été entreprise avec l'espoir d'intéresser les organismes chargés de l'évaluation des problèmes de Santé publique et de favoriser ainsi la mise en place d'une enquête plus large. Cela devrait se concrétiser du fait de la programmation d'une étude nationale devant se dérouler au niveau des hôpitaux et être coordonnée par la Direction générale de la Santé et le Réseau national de Santé publique.

Le choix d'un protocole impliquant le recueil des données auprès des femmes en issue de grossesse présente plusieurs avantages en facilitant :

- la standardisation des protocoles et donc la comparaison des résultats dans l'espace et dans le temps ;
- l'évaluation des cas de contamination en cours de grossesse, en évitant les doublons, par accès direct au dossier médical ;
- la réalisation d'études cas-témoin.

De plus, il permet d'intégrer les femmes non ou mal suivies sérologiquement. Par contre, l'exclusion des femmes n'ayant pas poursuivi leur grossesse jusqu'à son terme est un facteur de sous-estimation des contaminations. Celles-ci pourront être évaluées par des études complémentaires au sein des mêmes services hospitaliers.

Références bibliographiques:

- [1] Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale. *Bull Épidémiol Hebd* 1996 ; 51 : 227-229
- [2] Antinori A, Ammassari A, De Luca A, Cingolani A, Murri R, Scoppettuolo G et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neurologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997;48:687-694
- [3] Aramini JJ, Stephen C, Dubey JP et al. Potential contamination of drinking water with *Toxoplasma gondii* oocysts. *Epidemiol Infect* 1999 ; 122 : 305-315
- [4] Araujo FG, Khan AA, Slifer TL, Bryskier A, Remington JS. The ketolide antibiotics HMR 3647 and HMR 3004 are active against *Toxoplasma gondii* in vitro and in murine models of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41 : 2137-2140
- [5] Araujo FG, Shepard RM, Remington JS. In vivo activity of the macrolide antibiotics azithromycin, roxythromycin and spiramycin against *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991 ; 10 : 516-524
- [6] Bougnoux ME, Hubert B. Toxoplasmose congénitale en France : bilan de la prévention primaire en France. *Bull Épidémiol Hebd* 1990 : 13-14
- [7] Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC. Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989; 27 : 1787-1792
- [8] Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J et al. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 1032-1037
- [9] Candolfi E, Derouin F, Kien T. Detection of circulating antigens in immunocompromised patients during reactivation of chronic toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol* 1987 ; 6 : 44-48
- [10] Chene G, Morlat P, Leport C et al. Intention-to-treat vs on-treatment analyses of clinical trial data: experience from a study of pyrimethamine in the primary prophylaxis of toxoplasmosis in HIV-infected patients ANRS 005/ACTG 154 trial group. *Control Clin Trials* 1998 ; 19 : 233-248
- [11] Couvreur G, Sadak A, Fortier B, Dubremetz JF. Surface antigens of *Toxoplasma gondii*. *Parasitology* 1988 ; 97 : 1-10
- [12] Couvreur J. Le problème de la toxoplasmose congénitale. L'évolution sur quatre décennies. *Presse Méd* 1999 : 28 : 753-757
- [13] Couvreur J, Thulliez P, Daffos F, Aufrant C, Bompard Y, Gesquière A et al. Foetopathie toxoplasmique. Traitement in utero par l'association pyriméthamine-sulfamides. *Arch Fr Pédiatr* 1991 ; 48 : 397-403
- [14] Daffos F, Forestier F, Capella Pavlosky M et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 271-275
- [15] Decoster A, Darcy F, Caron A, Capron A. IgA antibodies against P30 as markers of congenital and acute toxoplasmosis. *Lancet* 1988 ; 2 : 1104-1107
- [16] Delfraissy JF. Prise en charge de la thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations d'un groupe d'experts. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1999
- [17] Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 569-588
- [18] Derouin F, Chastang C. Activity in vitro against *Toxoplasma gondii* of azithromycin and clarithromycin alone and with pyrimethamine. *J Antimicrob Chemother* 1990 ; 25 : 708-711
- [19] Derouin F, Mazon MC, Garin JF. Toxoplasmose congénitale. Diagnostic rapide par mise en évidence de toxoplasmes dans le placenta par culture cellulaire. *Presse Méd* 1986 ; 15 : 1684

- [20] Desmonts G. *Toxoplasmose acquise de la femme enceinte. Estimation du risque de transmission du parasite et de toxoplasmose congénitale.* Lyon Méd 1982 ; 248 : 115-123
- [21] Desmonts G, Couvreur J. *Histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale.* Ann Pédiatr 1984 ; 31 : 562-568
- [22] Dubey JP, Beattie CP. *Toxoplasmosis of animals and man.* Boca Raton : CRC press, 1988 : 1220
- [23] Dubey JP, Lindsay DS, Sper CA. *Structures of Toxoplasma gondii tachyzoites, bradyzoites and sporozoites and biology and development of tissue cysts.* Clin Microbiol Rev 1998 ; 11 : 267-299
- [24] Dupon M, Cazenave J, Pellegrin JL, Ragnaud JM, Cheyrou A, Fischer I et al. *Detection of Toxoplasma gondii by PCR and tissue culture in cerebrospinal fluid and blood of human immunodeficiency virus-seropositive patients.* J Clin Microbiol 1995 ; 33 : 2421-2426
- [25] Fortier B, Aissi E, Ajana F, Dieusart P, Denis P, Martin de Lassalle E et al. *Spontaneous abortion and reinfection by Toxoplasma gondii.* Lancet 1991 ; 338 : 444
- [26] Fortier B, Coignard-Chatain C, Soete M, Dubremetz JF. *Structure et biologie des bradyzoïtes de Toxoplasma gondii* CR Soc Biol 1996 ; 190 : 385-394
- [27] Franzen C, Altfeld M, Hegener P, Hartmann P, Arendt G, Jablonowski H et al. *Limited value of PCR for detection of Toxoplasma gondii in blood from human immunodeficiency virus-infected patients.* J Clin Microbiol 1997 ; 35 : 2639-2641
- [28] Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, Racinet C et al. *Detection of Toxoplasma gondii in 94 placentas from infected women by polymerase chain reaction, in vivo, and in vitro cultures.* Placenta 1998 ; 19 : 545-549
- [29] Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM et al. *Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain reaction test on amniotic fluid.* N Engl J Med 1994 ; 331 : 695-699
- [30] Lakhanpal V, Schocket SS, Nirankari VS. *Clindamycin in the treatment of toxoplasmic retinochoroiditis.* Am J Ophthalmol 1983 ; 95 : 605-613
- [31] Mariuz P, Bosler EM, Luft BJ. *Toxoplasma pneumonia.* Semin Respir Infect 1997 ; 12 : 40-43
- [32] McAuley J, Boyer KM, Patel D et al. *Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial.* Clin Infect Dis 1994 ; 18 : 38-72
- [33] Pearson PA, Piracha AR, Sen HA, Jaffe GJ. *Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients.* Ophthalmology 1999 ; 106 : 148-153
- [34] Pelloux H, Brun E, Vernet G et al. *Determination of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin G avidity: adaptation of the Vidas system (bioMérieux).* Diagn Microbiol Infect Dis 1998 ; 32 : 69-73
- [35] Pelloux H, Mouillon M, Romanet JP, Reynier P, Ligeon P, Goullier-Fleuret A et al. *Toxoplasmose oculaire. Comparaison de deux méthodes biologiques pour l'étude de l'humeur aqueuse.* Presse Méd 1991 ; 20 : 1655-1658
- [36] Pinon JM, Foudrinier F, Mougeot G et al. *Pic-ELIFA et isotypes spécifiques IgA ou IgE dans l'évaluation des risques toxoplasmiques chez les sujets immunodéprimés.* Rev Fr Lab 1991 ; 223 : 103-107
- [37] Pinon JM, Poirriez J, Leroux B, Dupouy D, Quereux C, Garin JP. *Diagnostic précoce et surveillance de la toxoplasmose congénitale. Méthode des profils immunologiques comparés.* Presse Méd 1987 ; 16 : 471-474
- [38] Roberts F, McLeod R. *Pathogenesis of toxoplasmic retinochoroiditis.* Parasitol Today 1999 ; 15 : 51-57
- [39] Sibley LD, Howe DK. *Genetic basis of pathogenicity in toxoplasmosis.* Curr Top Microbiol Immunol 1996 ; 219 : 1-15
- [40] Soldati D. *The apicoplast as a potential therapeutic target in Toxoplasma and other apicomplexan parasites.* Parasitol Today 1999 ; 15 : 5-7

- [41] Speirs GE, Hakim M, Wreghitt TG. Relative risk of donor-transmitted *Toxoplasma gondii* infection in heart, liver and kidney transplantation recipients. *Clin Transplant* 1988 ; 2 : 257-269
- [42] Tomavo S, Fortier B, Soete M, Ansel C, Camus D, Dubremetz JF. Characterization of bradyzoite-specific antigens of *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun* 1991 ; 59 : 3750-3753
- [43] Torre D, Speranza F, Martegani R et al. A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect* 1998 ; 37 : 15-18
- [44] Torres RA, Weinberg W, Stansell J, Leoung G, Kovacs J, Rogers M et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/toxoplasmic encephalitis study group. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 422-429
- [45] Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. *Drugs* 1990 ; 40 : 176-202
- [46] Vergani P, Ghidini A, Ceruti P, Strobel N, Spelta A, Zapparoli B et al. Congenital toxoplasmosis: efficacy of maternal treatment with spiramycin alone. *Am J Reprod Immunol* 1998 ; 39 : 335-340
- [47] Villena I, Aubert D, Leroux B et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. *Scand J Infect Dis* 1998 ; 30 : 295-300
- [48] Villena I, Chemla C, Quereux C et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis transmitted by an immunocompetent woman infected before conception. *Prenat Diagn* 1998 ; 18 : 1079-1081
- [49] Wastling J.M., Nicoll S. & Buxton D. (1993). Comparison of two gene amplification methods for the detection of *Toxoplasma gondii* in experimentally infected sheep. *J. Med. Microbiol.*, 38, 360–365.