



République Algérienne Démocratique et Populaire.
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de Recherche
scientifique



Université Larbi Tébessi-Tébessa-

Faculté des sciences de le Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre

Département de la Biologie appliquée

Mémoire de fin d'études : En vue de l'obtention d'un diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème:

**Contribution à l'étude de toxoplasmose
congénitale**

Présenté par :

KHALFI Aziza

TOUITA Roumaissa

Devant le jury:

Dr.FARHI Salma	MCB	Université de Tébessa	Président
Mm.HAMIRI M	MAA	Université de Tébessa	Examineur
Dr. GOUDJIL Tahar	MCA	Université de Tébessa	Promoteur

Année Universitaire : 2021/2022

Remerciements

Nous remercions ALLAH tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la volonté, la patience et le courage de réaliser ce travail.

Nous tenons à exprimer nos profonds respects et nos sincères remerciements à tous ceux qui ont attribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail, en particulier

Notre promoteur : Goudjil Tahar

Pour avoir accepté de nous confier ce travail riche d'intérêt

Et nous guider à chaque étape de son réalisation.

Vous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré

Vos obligations professionnelles

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre

Profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect

Madame:FARHI SALMA

Nous avons toujours été inspirés de votre sagesse, votre rigueur scientifique et

L'extrême sérieux qui vous caractérisent.

Nous vous exprimons nos profond respect et remerciements

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant

de présider le jury de ce mémoire.

Mm:HAMIRI MANEL

Le grand honneur que vous nous faites en acceptant de

siéger dans ce jury est pour nous l'occasion de vous assurer notre admiration et

notre profond respect.

Et enfin à tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce mémoire

Je dédie ce mémoire à...

A mes chers parents: MOUHAMMED et HOUTTA

Tous les mots ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous avez consentis

pour mon instruction et mon bien-être

Merci de m'avoir tant donnée sans attendre à recevoir Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné

A mes très chères sœurs :NAWAL , TAKWA

Je vous dédie ce mémoire en témoignage de mon amour éternel et ma gratitude infinie.
Que Dieu vous prête une bonne santé et une longue vie

A mes Frères : ADEL ,HICHEM,ALI ,AIMENE

A mon fiancé : TOUFIK

Je vous dédie ce mémoire en témoignage de mon amour éternel et ma gratitude infinie.
Que Dieu vous prête une bonne santé et une longue vie

Je le dédie également à mon camarade: **Khalfi Aziza**

A Mes ami(e)s et aux étudiants de ma promotion

Sans oublier tout les professeurs qui soit de primaire, du moyen, du secondaire ou de
L'enseignement supérieur.

TOUITA ROUMAISSA.

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tous simplement que : Je dédie cette mémoire de master

***A la lumière de ma vie ma mère "ROUKAIA",** Tu représente pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

***Amon très cher Père "SALAH",** Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être*

A mes frères : HANI et SADENE

A mes sœurs : NADIA , RAHMA , IKHLAS , FARAH , OLA

A mon chère Mari : BILLEL KHALFI

Pour leurs encouragements et je leurs souhaite tout le bonheur et la réussite

A tous ceux qui ma sont chers et proches et tous ma famille

A mon collègue: Touita Roumaïssa

A tous mes très chers amis

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer

A toutes mes chers amis intimes et mes collègues de l'université de- LARBI TEBESSI TEBESSA.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études dans université.

Que ce travail soit l'expression de ma grande affection et un témoignage de

Mon attachement et de mon grand profond amour.

KHALFI AZIZA.

RESUME

La Toxoplasmose est l'une des affections parasitaires les plus fréquentes chez la femme due à un protozoaire ubiquitaire intracellulaire obligatoire: *Toxoplasma gondii* qui présente trois stades infectieux : les tachyzoïtes, les bradyzoïtes et les sporozoïtes, leur cycle parasitaire comporte un cycle asexué chez l'hôte intermédiaire (homéothermes) et un cycle sexué chez l'hôte définitif (chats et autres félinés)

La Toxoplasmose est une maladie généralement bénigne pour toute personne immunocompétente et passe le plus souvent inaperçue, mais pouvant être redoutable chez les femmes immunodéprimées cours de grossesse, la contamination se fait grâce à la consommation des produits souillés par des oocystes, comme des végétaux (légumes, fruits) ou en mangeant de la viande insuffisamment cuite contenant des kystes.

Chez la femme enceinte, une primo-infection peut être à l'origine d'une toxoplasmose congénitale qui résulte de la transmission au fœtus par voie placentaire du *Toxoplasma gondii*, la transmission materno-fœtale augmente avec l'âge gestationnel et le mode de contamination est influencé par le mode de vie, et la présence de félinés dans l'environnement.

Cette affection peut entraîner des séquelles cliniques sévères chez le fœtus, quel que soit des complications cérébrales (hydrocéphalie; calcifications intracrâniennes) Oculaires (atrophie optique; chorioretinite) ou viscérales (hépatomégalie ; Ictère). d'où vient l'importance de la prévention et de la surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives depuis la déclaration de la grossesse jusqu'à l'accouchement.

Un dépistage systématique et un traitement précoce des enfants infectés, peut être diminuée l'incidence de la toxoplasmose congénitale .

Mots clé : La Toxoplasmose, la femme enceinte, l'infection parasitaire

ABSTRACT

Toxoplasmosis is one of the most frequent parasitic affections in women due to an obligate intracellular ubiquitous protozoan: *Toxoplasma gondii* which presents three infectious stages: tachyzoites, bradyzoites and sporozoites, their parasitic cycle includes an asexual cycle in the intermediate host (homeotherms) and a sexual cycle in the definitive host (cats and other felids)

Toxoplasmosis is a generally benign disease for any immunocompetent person and usually goes unnoticed, but can be formidable in women immunocompromised during pregnancy, contamination occurs through the consumption of products soiled by oocysts, such as plants (vegetables, fruits) or by eating undercooked meat containing cysts.

In pregnant women, a primary infection can be the cause of congenital toxoplasmosis which results from the transmission to the fetus by the placental route of *Toxoplasma gondii*, materno-fetal transmission increases with gestational age and the mode of contamination. is influenced by lifestyle, and the presence of felines in the environment.

This condition can cause severe clinical sequelae in the fetus, regardless of cerebral complications (hydrocephalus; intracranial calcifications), ocular (optic atrophy; chorioretinitis) or visceral (hepatomegaly; jaundice). hence the importance of prevention and monthly serological monitoring of HIV-negative pregnant women from the declaration of pregnancy until childbirth.

Systematic screening and early treatment of infected children may decrease the incidence of congenital toxoplasmosis.

Key words: Toxoplasmosis, pregnant woman, parasitic infection

المخلص

داء المقوسات هو أحد أكثر أنواع العواطف الطفيلية شيوعاً عند النساء بسبب وجود بروتوزوان ملزم داخل الخلايا : التوكسوبلازما جوندي الذي يعرض ثلاث مراحل معدية تتضمن دورة الطفيليات ،دورة اللاجنسي مضيف وسيط (حرارة منزلية) و دورة جنسية في العائل النهائي (القطط وغيرها من السلالات).

داء المقوسات هو مرض حميد بشكل عام لا يشخص مؤهلمناعيا وعادة ما يمر دون أن يلاحظه أحد ، و لكن يمكن أن يكون هائل عند النساء اللواتي يعانين من نقص المناعة أثناء الحمل ، يحدث التلوث من خلال استهلاك المنتجات الملوثة بالبويضات (الخضار والفواكه) او عن طريق تناول اللحوم غير المطبوخة جيدا المحتوية على أكياس.

في النساء الحوامل ، يمكن أن تكون العدوى الأولية هي سبب داء المقوسات الخلقي الذي ينتج عن انتقال التوكسوبلازما جوندي إلى الجنين عن طريق المشيمة ، ويزداد انتقال المرض من الأم إلى الجنين مع تقدم العمر الحلمي وطريقة التلوث ، يتأثر بنمط الحياة ووجود الماكر في البيئة .

يمكن أن تسبب هذه الحالة عقابيل سريرية خطيرة فيالجنين،بغض النظر عن المضاعفات الدماغية (استسقاء الرأس ، التكلسات داخل الجمجمة) ، أو ضمور العين (ضمور العصب البصري ،التهاب المشيمة و والشبكية) او الحشوية (تضخم الكبد ، اليرقان) . ومن هنا تأتي أهمية الوقاية والرصد المصلي الشهري للحوامل المصابات بفيروس نقص المناعة البشرية منذ الإعلان عن الحمل وحتى الولادة .

قد يقلل الفحص المنهجي والعلاج المبكر للأطفال المصابين من حدوث داء المقوسات الخلق .

الكلمات المفتاحية : داء المقوسات ؛ المرأة الحامل ؛ العدوى الطفيلية .

Liste des tableaux

Tableau N°1	Principaux gènes de <i>T. gondii</i> utilisés dans l'étude du polymorphisme Génétique	08
Tableau N°2	Principales caractéristiques biologiques des différents types de <i>T. gondii</i>	09
Tableau N°3	séroprévalence de la toxoplasmose en Europe	30
Tableau N°4	séroprévalence de la toxoplasmose en Amérique	30
Tableau N°5	séroprévalence de la toxoplasmose en Afrique	31
Tableau N°6	séroprévalence de la toxoplasmose en Asie –Océanie	31
Tableau N°7	séroprévalence de la toxoplasmose en Algérie	32
Tableau N°8	Interprétation et conduite à tenir en fonction de profil sérologique	39
Tableau N°9	Divers antigènes de <i>T. gondii</i> utilisés dans les études vaccinales et spécificités de stades	44

Liste des figures

Figure N° 1	Tachyzoite en croissant de <i>Toxoplasma gondii</i>	06
Figure N° 2	Oocyste non sporulé, non infectant à l'émission dans les fèces de chat. B Oocyste sporulé après quelque jour dans le milieu extérieur	07
Figure N° 3	Kyste cérébral de <i>T. gondii</i> récemment formé B et C . Kyste de <i>T. gondii</i> , contenant plusieurs des centaines de bradyzoïtes, dans le cerveau d'une souris infestée à partir d'une souche d'origine humaine	08
Figure N° 4	Cycle de vie de <i>Toxoplasma gondii</i>	11
Figure N° 5	Attachement à la cellule-hôte et invasion	13
Figure N° 6	Représentation schématique de la division des tachyzoïtes par Endodyogénie	15
Figure N° 7	Répartition des 4 groupes de protéines impliquées dans la virulence	18
Figure N° 8	Activation des Toll-like Receptor par <i>T. gondii</i>	22
Figure N° 9	Répartition mondiale de la prévalence de la toxoplasmose	29
Figure N° 10	Coupe longitudinale schématique du fœtus et du placenta (A) et d'une villosité placentaire	34
Figure N° 11	Signes cliniques et transmission du parasite en fonction de l'âge Gestationnel	35

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN :Acide désoxyribonucléique

ARN :Acide ribonucléique

CCL3 : Chemokine (C-C motif ligand 3)

DC : cellules dendritique

GAG : glycosaminoglycanes

GD : granules denses

GM-CSF : Granulocyte-Macrophages Colony Stimulating Factor

IEC : cellules épithéliales intestinales

IFN γ : IFN- γ : Interféron gamma

IgA : Immunoglobuline A

IgG :Immunoglobuline G

IgM :Immunoglobuline M

IL : Interleukine

IMC : complexe membranaire interne

LBA :Liquide de Lavage Broncho Alvéolaire

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases

MCP : Monocyte Chemotactic Protein

MIP : Macrophage Inflammatory Protein

MJ : jonction mobile

NFKB : Nuclear Factor-Kappa B

NK: Natural killer.

NKT : Natural Killer T cell

NO : monoxyde d'azote

PAMP : Pathogen-Associated Molecular Patterns

PCR : Polymerase Chain Reaction

PVE : Les extensions extra-vacuolaires de la membrane parasitophore

PVM : la membrane de vacuole parasitophore

RANTES : (Regulated on Activation and Normally T-cell Expressed and Secreted

RE : réticulum endoplasmique

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise

T. gondii : *Toxoplasma gondii*.

TAK ; Activated Kinase

TGF ; Transforming Growth Factor

TLRs : Toll-Like Receptors

VP : Vacuole Parasitophore

TC : Toxoplasmose congénitale

Sommaire

Introduction.....	01
Chapitre I.: Le parasite (<i>Toxoplasma gondii</i>)	04
1. Historique.....	05
2. Agent pathogène	05
2.1. Taxonomie.....	06
2. 2. Morphologie :.....	06
2. 2. 1. Tachyzoite.....	06
2. 2. 2. Bradyzoite.....	07
2. 2. 3. Oocyste.....	07
3. Diversité génétique	08
4. Cycle évolutif.....	09
5. Physiopathologie.....	11
5. 1. L'invasion et la formation de la vacuole parasitophore.....	11
5. 2. Maturation de la vacuole parasitophore.....	13
5. 3. Multiplication des parasites par endodyogénie à l'intérieur de la VP	14
6. Mode de contamination	15
6.1. À partir de kystes.....	15
6. 2. À partir d'oocyste.....	15
6. 3. À partir de la tachyzoites.....	16
7. Réceptivités et sensibilité.....	16
7.1. L'espèce.....	16
7. 2. L'âge.....	16

7. 3. Sexe.....	17
7. 4. Le statut immunitaire.....	17
7. 5. Le mode de vie	17
7. 6. L'alimentation	17
7. 7 Fluctuation climatique.....	18
7. 8. Facteur lié au parasite.....	18
8. La virulence de <i>Toxoplasma gondii</i>	18
9. Réponse immunitaire.....	21

Chapitre II : La toxoplasmose

1. Définition.....	24
2. Aspecte clinique de la toxoplasmose.....	24
2.1. La toxoplasmose acquise Chez immunocompétent.....	24
2. 2. La toxoplasmose acquise Chez immunodéprimé	25
2. 3. La toxoplasmose congénitale.....	26

Chapitre III : La toxoplasmose chez la femme enceinte

1. La toxoplasmose congénitale.....	28
2. prévalence.....	28
2. 1. Prévalence dans le monde.....	28
2. 2. En Algérie.....	31
3. Evolution de risque fœtal	32
3. 1. Transmission materno-fœtale.....	32
3. 2. Infection placentaire	33
3. 3. Les conséquences de toxoplasmose sur le fœtus.....	34
4. Diagnostic.....	35

4.1. Diagnostic directe : parasitologie.....	36
4. 1. 1. Examen direct.....	36
4. 1. 2. Inoculation à l'animale.....	36
4. 1. 3. Technique de biologie moléculaire.....	36
4. 2. Diagnostic indirect : sérologie.....	36
4. 2. 1. Le Dye test (test de sabine et feldman).....	37
4. 2. 2. L'immunofluorescence indirect (IFI).....	37
4. 2. 3. Les réactions d'agglutination indirect.....	37
4. 2. 4 Enzymes Linked Immunossorbant Assay (ELIZA).....	38
4. 2. 5. La technique de western blot.....	38
5. Interprétation des résultats.....	38
6. Traitement	39
6. 1. Les molécules thérapeutiques.....	39
6. 2. Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique.....	40
6. 3. Autre médicaments	41
6. 4 Traitement maternel et congénital.....	41
6. 4. 1. Traitement anténatal.....	41
6. 4. 2. Traitement post natal.....	41
6. 5. Traitement Chez l'immunodéprimée.....	42
6. 6. Traitement prophylactique.....	42
7. Prophylaxie.....	43
7. 1. La Prévention.....	43

7. 1. 1. Prévention primaire.....	43
7. 1. 2. Prévention secondaire.....	43
7. 1. 3. Prévention tertiaire.....	44
7. 2. Stratégie vaccinal.....	44
7. 2. 1. Vaccin vivant	45
7. 2. 2. Toxoplasmose congénitale murine.....	45
7. 2. 3. Vaccin moléculaire.....	45
Conclusion :.....	47

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite causée par parasite intracellulaire obligatoire, *Toxoplasma gondii*. Il s'agit certainement de l'infection parasitaire la plus répandue au monde, répandue sous toutes les latitudes et capable d'infecter toutes les espèces d'animaux. Des études épidémiologiques chez l'homme sont apparues sa large dispersion géographique et sa grande prédominance. . infections La prévalence de la toxoplasmose dans la population générale est difficile à déterminer car l'infection est le plus souvent asymptomatique, mais elle peut être grave et congénitale chez le sujet immunodéprimé (**Montaya et al., 2008**).

Avec la possibilité de malformations tronconiques, neurologiques et oculaires et, dans certains cas, de mort in utero, les parasites traversent le placenta et infestent le fœtus. Pour le nourrisson, la période la plus risquée se situe entre la 10^e et la 24^e semaine de grossesse. On estime cependant que les fœtus évitent l'infection dans la moitié des .80% des personnes touchées naîtraient normalement. Ils doivent ensuite être soumis à un contrôle sérologique, basé sur la détermination des IgG et IgM, avant leur premier anniversaire. L'infection toxoplasmique est donc très normale et confère une immunité protectrice (**Derouinet et al., 2002**)

La prévention de la toxoplasmose congénitale nécessite donc un suivi sérologique des femmes enceintes pour évaluer le statut immunologique, pour reconnaître les femmes enceintes non immunisées pour limiter le risque d'infection (par des mesures d'hygiène alimentaire) et pour diagnostiquer au plus tôt la séroconversion maternelle afin de fournir un traitement adéquat. (**Villard et al., 2010**).

Ce travail consiste à effectuer un suivi sérologique de la toxoplasmose chez la femme enceinte.. Nous avons traité ce thème à travers un plan de travail qui comporte un aperçu théorique qui comprend des généralités sur la toxoplasmose et le parasite responsable de cette infection, la toxoplasmose en cas de grossesse, le diagnostic biologique ainsi que la prévention et traitement.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :LE PARASITE
LA TOXOPLASMA GONDII.

1. Historique :

Toxoplasma gondii a été isolé pour la première fois en 1908, simultanément par **Nicolle et Manceaux** à l'institut Pasteur de Tunis chez un rongeur sauvage appelé *ctenodactylus gondii*, la même année chez le lapin au Brésil par l'italien **Alfonso splendore**, par la suite, en 1909 le parasite est nommé *Toxoplasma gondii* à partir du mot grec toxon qui signifie croissance ou arc. (**Stéphanie, 2010**).

Toxoplasma gondii a été retrouvé en 1923 par l'ophtalmologiste tchécoslovaque sous forme kystique dans la lésion rétinienne d'un enfant hydrocéphale atteint de Toxoplasmose congénitale et qui présentait une chorioretinite, et reconnue comme une maladie congénitale en **1939** par **Wolf (Mozzotto et Procianoy, 2003)**.

La première étude épidémiologique commença en 1948 avec le test de lyse (Dey test) de **Sabin et Feldman**, En 1954 Weinman et Chandler émettent l'hypothèse de contamination par consommation des viandes mal cuites (**Sabin et Feldman, 1948**)

La mise au point de l'immunofluorescence indirecte en 1958 par Goldman et Kelen a simplifié la quantification des anticorps spécifiques antitoxoplasmiques (**Akakpo, 1987**).

Le rôle de consommation de viande dans la transmission humaine a été confirmé en 1965 par Desmonts et al. découvert le pouvoir infestant des fèces du chat en 1967 par **Hutchison** et en 1970, **Hutchison et Frenkel** prouvaient l'importance du chat avec la multiplication sexuée de *Toxoplasma gondii* dans l'intestin grêle de cet animal hôte définitif (**Fattouma 2012**).

En 1972 confirmé définitivement par Miller, Jewell, Janitschke *et al* et mettent en évidence le rôle possible d'autres félinés dans la transmission de toxoplasme.

En 1989 **Burg** publie la première application de la PCR pour la détection du toxoplasme, en prenant comme matrice le gène B1, et depuis la PCR est proposée dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale (**Messerer Leyla, 2014**).

2. Agent pathogène :

Toxoplasma gondii est un protozoaire intracellulaire obligatoire dont la position systématique plus admise a été précisée en 1980. (**Fortier B et al., 2000**)

2.1. Taxonomie :

Règne : Animal

Embranchement : Protozoa (**Goldfuss, 1918**)

Phylum : Apicomplexa (Levine, 1970)

Classe : Sporozoea (Leuckart, 1979)

Sous-classe : Coccidia (Leuckart, 1979)

Ordre : Eucoccidiida (Leger et Duboscq, 1910)

Sous-ordre : Eimeridea (Leger, 1911)

Famille : Sarcocystidae (Poche, 1913)

Sous-famille : *Toxoplasmatinae* (Biocca, 1957)

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

Espèce : *gondii*.

Le genre *Toxoplasma* ne comporte qu'une seule espèce (Fortier et Dubremetz, 1993).

2.2.Morphologie :

T. gondii peut se présenter sous 3 formes évolutives au cours de son cycle : tachyzoites, kystes, et oocystes (Dubey, 1998).

2.2.1. Forme végétative :

Tachyzoite : forme végétative appelé aussi trophozoite, parasite intracellulaire obligatoire de 5 à 8 μm de long sur 2 à 4 μm de large en forme d'arc qui peut parasiter toutes les cellules de l'organisme (Carruthers et Sibley, 1997) Figure 1

Les tachyzoite ayant une forme de croissant avec une extrémité antérieure effilée et extrémité postérieure arrondie (Black et Boothroyd, 2000).

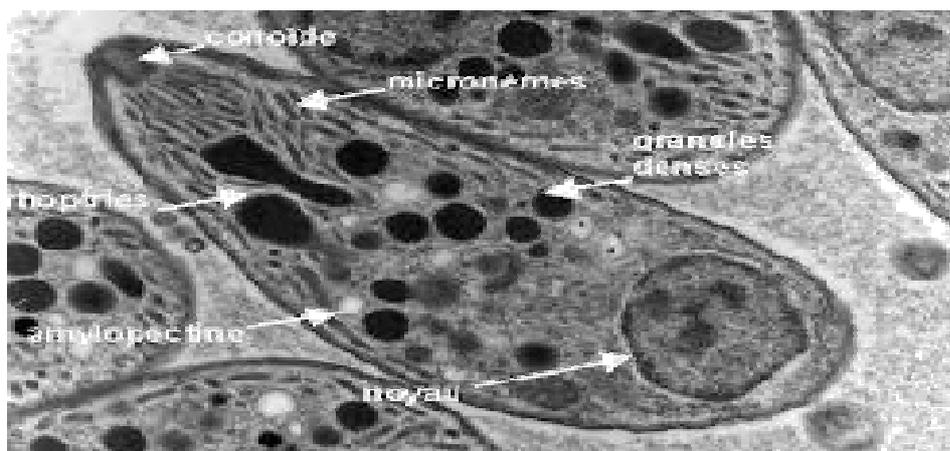


Figure1 : Tachyzoite en croissant de *Toxoplasma gondii* (Derouin et al., 2005)

2.2.2. Forme oocyste:

C'est la forme de résistance dans le milieu extérieur, il issu de la reproduction sexuée qui déroule dans l'intestin grêle de hôte définitif infecté (le chat) et éliminé dans les fèces (**Mercieret al.,2010**). L'oocyste est ovoïde mesure de 9 à 11 micromètre de large sur 11 à 14 micromètre de long et ne contient qu'une masse granuleuse, c'est la forme non infectant. Après ils doivent subir une sporulation dans le milieu extérieure entre 1 et 21 jour selon des facteurs qui influence : température de 25C° avec une bon oxygénation et humidité suffisante il sporule en 48 h, Chaque oocyste sporulé porté deux sporocyste contenant chacun quatre sporozoïte, c'est la forme infectant. (**Fortier et Dubremetz, 1993**)

Les oocyste résistent dans le milieu extérieur à la température, agent désinfection et détergent et n'est pas détruit par acidité gastrique (**Dardé et Pelloux, 2005**)

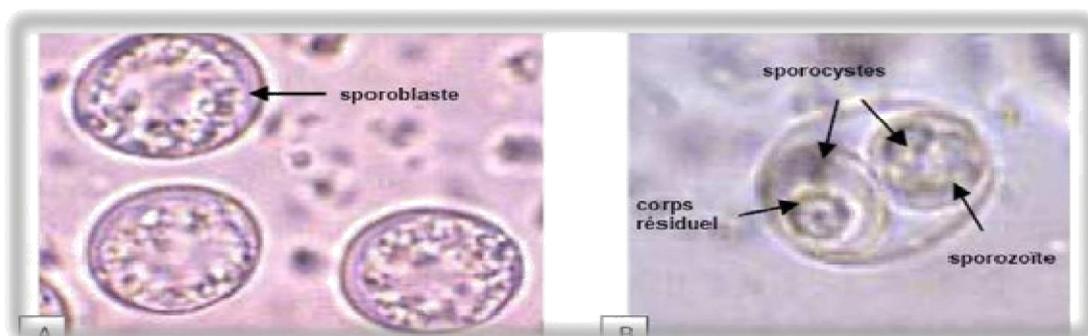


Figure 2 : A. Oocyste non sporulé, non infectant à l'émission dans les fèces de chat. B Oocyste sporulé après quelques jours dans le milieu extérieur. (Microscope contraste de phase x1000) (**Ajioka et Soldati, 2007**).

2.2.3. Les kystes :

Les kystes toxoplasmiques sont une structure intracellulaire sphérique capable de mesurer de 5 à 100 µm et contiennent jusqu'à 1000 Bradyzoïtes avec un métabolisme adapté à une vie saine et peuvent se développer dans n'importe quel type de tissu mais persisteront dans les neurones, les cellules musculaires et les cellules rétiniques, les ruptures des parois des kystes et les Bradyzoïtes sont libérés dans le milieu extérieur (**Tomavo, 2001**).

Le bradyzoïte semble du stade tachyzoïtes au cours de son évolution chez l'hôte intermédiaire, morphologiquement très proche il s'en distingue par un métabolisme ralenti conduisant à un état de latence, ils sont regroupés au sein de tachyzoïtes où ils sont inaccessibles aux défenses immunitaires et aux traitements actuels, (**Anofel, 2014**).

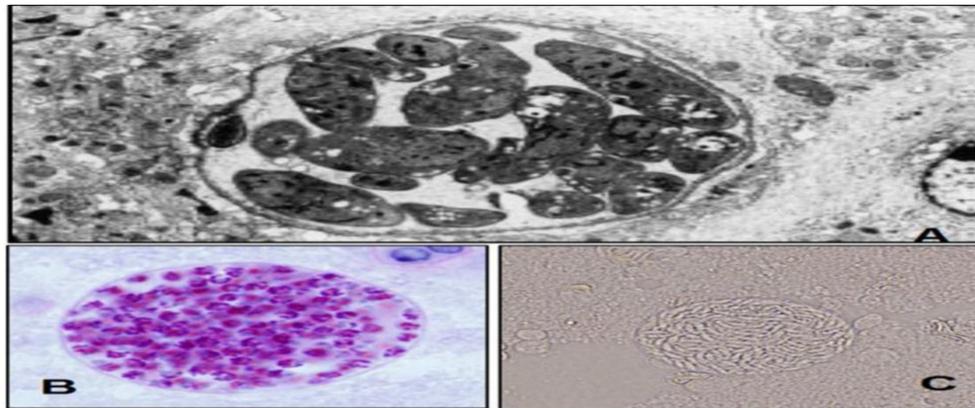


Figure 3 :A.Kyste cérébral de *T. gondii* récemment formé (microscopie électronique)(**Ajana et al.,2000**).**B**et **C.** Kyste de *T. gondii*, contenant plusieurs des centaines de bradyzoïtes, dans le cerveau d'une souris infestée à partir d'une souche d'origine humaine (**Costache, 2013**).

3. La diversité génétique:

Le génome de la toxoplasmose repartie en 12 chromosomes, une taille de 65 mb. Depuis une quinzaine d'année les chercheurs faits des études pour analyser la diversité génétique de l'espèce *Toxoplasma gondii*, les méthodes de la détermination de typage sont des techniques isoenzymatique et des techniques de biologie moléculaire (PCR RFLP) (**Sibley et Howe, 1995**).

Les gènes codant les antigènes majeurs de *T. gondii* les plus utilisés sont résumés dans le tableau suivant :

Localisation	Protéines	Gènes utilisés
Membrane plasmique	SAG, SRS, BAG, BSR	<i>sag1, sag2, sag3, sag4, srs1, srs2, srs3, bsr4</i>
Granules denses	GRA, NTPase	<i>gra1, gra2, gra3, gra4, gra5, gra6, gra7, ntp</i>
Rhoptries	ROP	<i>rop1</i>
Micronèmes	MIC	<i>mic1 à mic10</i>
Matrice du kyste	MAG	<i>mag1</i>
Cytosquelette	Actine-tubuline -tubuline	<i>act1, tub1, tub2</i>

Tableau1 : Principaux gènes de *T. gondii* utilisés dans l'étude du polymorphisme génétique.

(**Sibley et Howe, 1995**).

La majorité des souches analysées de *T. gondii* a été regroupé en 3 génotypes : types I, II et III (**Tableau2**), mais il existe certaines souches atypiques qui ne sont pas retrouvés dans les 3 types principaux caractérisées par la présence d'un seul allèle (**Suet al., 2003**).

	Type I	Type II	Type III
Répartition chez l'homme	De 0 à 40 % des souches isolées	De 40 à 100 % des souches isolées	< 20 % des souches Isolées
Toxoplasmose acquise expérimentale	Souris : très virulent (toxoplasmose aiguë létale) Rat : non virulent	Souris : non virulent Rat : non virulent	Souris : souvent létal Virulence Intermédiaire entre type I et type II
Toxoplasmose congénitale expérimentale	Souris : transmission et gravité importante Cobaye et rat : transmission materno-fœtale moyenne	Souris : transmission importante Cobaye et rat : transmission materno-fœtale importante	N.D.
Multiplication	Multiplication rapide des tachyzoïtes Peu ou pas de conversion en bradyzoïtes et de formation de kystes <i>in vivo</i>	Multiplication lente Conversion en Bradyzoïte et formation de kystes <i>in vivo</i>	Multiplication Intermédiaire Formation de kystes <i>in vivo</i>

Tableau2. Principales caractéristiques biologiques des différents types de *T. gondii*. (Ajzenberg *et al.*, 2002; Darde *et al.*, 1992; Howe et Sibley, 1995).

Il existe une corrélation entre le pouvoir pathogène et le type génétique. Chez la souris le type I est très virulent, le type II provoque la toxoplasmose chronique, le type III et les souches atypiques ont un pouvoir pathogène très élevée que le type II.

Néanmoins, le type II représente plus de 80% des souches isolées de pathologie humaine, le type I est rare et leur comportement chez l'homme est encore incertain, les souches atypiques parfois existent dans les biotopes sauvage et plus fréquent dans des formes rares de toxoplasmoses sévères du patient immunocompétent (toxoplasmoses oculaires acquises, pneumopathies, atteintes neurologique. (Ajzenberg *etal*, 2004).

4. Cycle évolutive :

Le cycle parasitaire comporte une multiplication asexuée qui s'effectue dans différents tissus chez les homéothermes (mammifères -dont le chat, oiseaux) appelé hôte intermédiaire, et une reproduction sexuée, gamogonie qui s'effectue dans l'épithélium digestif de l'hôte définitif (félidés). (Nozais *etal.*,1996 ; Dubey, 1998).

4.1. La phase coccidienne :

Lorsque la primo infection chez l'hôte définitif le chat et les félinés sauvage, le cycle coccidienne se déroule dans épithélium intestinale et comprendre deux phase de multiplication (**Marie *et al.*, 2008**).

4.1.1. La phase asexuée : phase schizogonique :

Le chat s'infeste par l'ingestion des bradyzoites intra kystique à partir de viande parasité (souris ou oiseaux) ou à partir d'oocyste sporulé trouvé dans les végétaux ou l'eau souillée

(**Moncada et Montoya 2012**).

La membrane des oocyste et des kystes est dégradée par les enzymes protéolytique de l'estomac, les bradyzoites et sporozoites devient libre et vont se transformer en tachyzoïtes, Par un processus de multiplication asexuée, un schizonte qui grandit et son noyau est divise, pour donner la naissance de plusieurs mérozoites qui sont libérés pour parasiter des nouvelles cellules épithéliales(**Fortier etDubremetz,1993**).

4.1. 2.La phase sexuée : phase gamogonique :

Après plusieurs schizogonies certains mérozoites se transforment en gamètes mâles et femelles, la fécondation donne naissance à des oocystes immatures qui sont libères dans la lumière intestinale, puis éliminés dans l'environnement par millions, avec les fèces du chat, l'élimination des oocystes s'effectue cinq jours après ingestion des kystes et vingt jours après ingestion d'oocyste sporulés (**Dardé et Pelloux,2005**).

4.2. La phase libre : phase de sporulation

Les oocyste deviennent infectieux en 1à 5 jours par un processus appelé sporogonie, qui permet la formation des sporozoites (la maturationà la sporulation des oocystes dans le milieu extérieur), les oocyste sporules peuvent à leur tour à conserver leur pouvoir infectant dans le sol plusieurs mois avant d'infecter un nouvel hôte intermédiaire.(**Ambroise -Thomas et Pelloux,1993; Fortier *et al.*, 2000**)

4.3. La phase proliférative et formation de kyste :

L'ingestion des oocyste sporulé aboutit à la dékystement des sporozoites etpénètrent dans les cellules de la muqueuse intestinale se transforment en tachyzoite (phase aigué) qui diffusent rapidement dans la circulation sanguine par les macrophages (**Moulinier, 2003**).

La phase chronique, être en forme des kystes, ces dernières contenant des centaines de Bradyzoïte et enkystent dans les tissus en particulière les tissus nerveux et musculaire (**Raymond, 1989**).

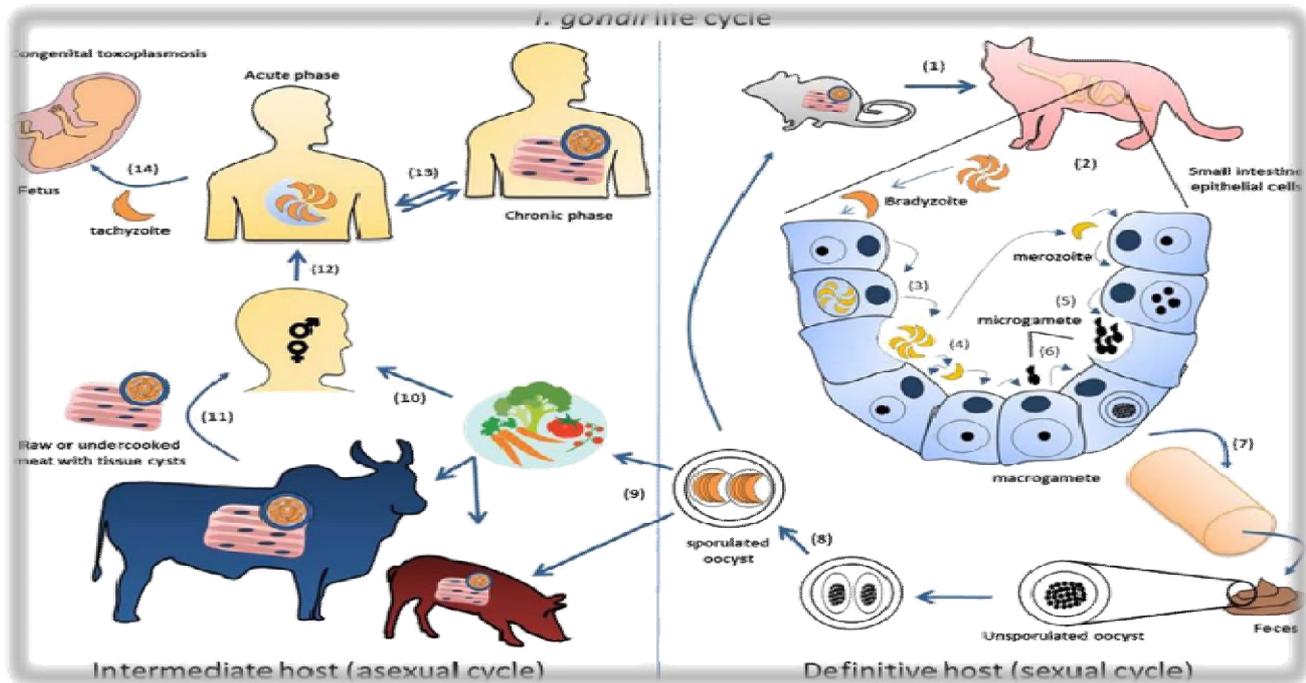


Figure4 : Cycle de vie de *Toxoplasma gondii* (**Duque et al., 2013**)

5. Physiopathologie:

5.1. L'invasion et la formation de la vacuole parasitophore :

La dissémination des Tachyzoïtes vers les différents organes se fait par voie hématogène via les cellules mononucléées, en tant que parasite intracellulaire obligatoire le processus de l'invasion d'une cellule-hôte par *T. gondii* est différent fondamentalement de l'endocytose ou de la phagocytose induite par des pathogènes intracellulaires comme le parasite *Trypanosoma cruzi*, les virus, ou certaines bactéries (**Finlay et Cossart, 1997 ; Sibley et Andrews, 2000**).

L'invasion est un phénomène actif nécessite moins de 30 secondes qui aboutit à la création d'une vacuole parasitophore dans laquelle le parasite va pouvoir se multiplier. (**Black et Boothroyd, 2000 ; Lebrun et al., 2007**).

5.1.1. Attachement à la surface de la cellule-hôte :

L'invasion initie par l'attachement du parasite à la surface d'une cellule-hôte, le contact avec la cellule-hôte est établi de manière transitoire par des antigènes de surface du parasite (les protéines SAG) (**He et al., 2002**).

Ces protéines reconnaissent les glycosaminoglycanes (GAG) présents à la surface de la cellule hôte, les différentes protéines SAG impliquées sont capables de reconnaître différents types de GAG, ce qui pourrait expliquer le fait que le parasite soit capable d'envahir les différents types cellulaires. (**Carruthers et Boothroyd, 2007**).

Le contacte déclenche la sécrétion des micronèmes (protéines MIC) à la surface du parasite, par le biais du cou des rhoptries avec lequel elles fusionnent (**Carruthers *et al.*, 1999, Alexander *et al.*, 2005**).

Les protéines sécrétées servent de ligands d'une part qui reconnaissent la machinerie de motilité du parasite, et d'autre part qui reconnaissent la surface de la cellule-hôte, L'attachement par les protéines MIC permet au parasite d'initier un mouvement et une réorientation qui résulte la juxtaposition du conoïde du parasite et de la membrane de la cellule-hôte. (**Dubremetz *et al.*, 1993, Carruthers et Sibley, 1997**).

5.1.2. Formation de la vacuole parasitophore :

Après l'attachement apical et avant la pénétration du parasite, les rhoptries déversent le contenu de leur partie bulbe composé : de lipides et de protéines (protéines ROP) organisés en vésicules multi lamellaires, ces dernières fusionnent avec la membrane plasmique et sont retrouvées en partie dans le cytoplasme de la cellule hôte , aucune preuve formelle du rôle des rhoptries dans la formation de la VP , leur sécrétion être le facteur qui déclenche la déformation de la membrane plasmique (**Håkansson *et al.*, 2001**).

Sous l'action du parasite la membrane plasmique s'invagine, formant petit à petit la VP, lorsque l'entré complètement dans la cellule le parasite s'immobilise et la vacuole se ferme à son extrémité postérieure (**Suss-Toby *et al.*, 1996**).

La membrane délimitant de la VP est donc initialement formée à partir de la membrane de la cellule-hôte, modifiée par la sécrétion du contenu lipidique et protéique des rhoptries (**Saffer *et al.*, 1992**).

5.1.3. Sélection des protéines de la cellule-hôte au cours de l'invasion

La sécrétion de la protéine de rhoptries et de micronèmes formés des complexes macromoléculaires, forment un anneau de jonction entre le parasite et la cellule-hôte, appelé jonction mobile (MJ) (**Alexander *et al.*, 2005**).

Au niveau de cette jonction déroule un mécanisme de tri moléculaire qui permet de sélectionner les molécules d'origine cellulaire qui vont passer dans la membrane de la VP, ce système lui permet d'éviter la dégradation par l'appareil endolysosomal de la cellule hôte. la membrane vacuolaire exclue les

protéines membranaires de la cellule hôte qui sont impliquées dans ces processus (pompes à protons, protéines de fusion vésiculaire) ainsi que les protéines MIC présentes à la surface du parasite (La VP formée est un compartiment d'origine mixte : cellulaire et parasitaire). (Mordue *et al.*, 1999, Charron & Sibley, 2004).

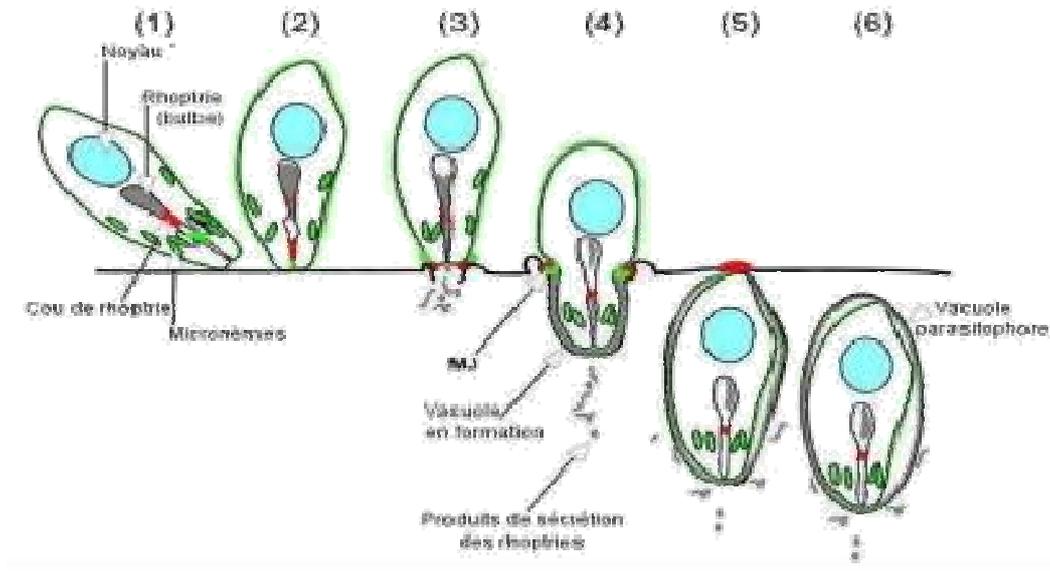


Figure 5: Attachement à la cellule-hôte et invasion, D'après (Alexander *et al.*, 2005) :

(1) Les protéines des micronèmes (en vert) et du cou des rhoptries (en rouge) sont sécrétées à la surface du parasite lorsque le contact (parasite- cellule hôte), permettant (2) l'association serrée et la réorientation du parasite (3) le bulbe des rhoptries (en gris) est alors sécrété et libéré dans le cytoplasme de la cellule-hôte, préluant à la formation de la vacuole. Dans la zone de contact entre le parasite et la cellule-hôte se forme la jonction mobile (MJ) qui empêche le passage de la plupart des protéines intégrales de membrane de la cellule-hôte dans la membrane de la VP naissante. (4) La propulsion du parasite dans la cellule-hôte, par invagination de la membrane plasmique, la VP se forme. (5) Le parasite est complètement rentré dans la vacuole. (6) celle-ci se referme en relâchant le complexe de jonction mobile.

5.2. Maturation de la VP : sécrétion des granules denses.

Par un mécanisme inconnu, la VP nouvellement formée migre vers le noyau, les granules denses libèrent leur contenu dans la zone subapicale en fusionnant avec la membrane plasmique du parasite, ainsi que les protéines sécrétées (protéines GRA et les protéines des rhoptries (protéines ROP), impliquées dans les événements de maturation de la vacuole. (Dubremetz *et al.*, 1993),

5.2.1 Association de la VP au cytosquelette de la cellule-hôte

La VP s'associe rapidement au microtubules et filaments intermédiaires du cytosquelette de l'hôte (Meloet *al.*, 2001, Halonen et Weidner, 1994).

Les microtubules de l'hôte semblent se réorganiser autour de la VP et le cytosquelette de la cellule hôte est fortement remodelé lors de l'invasion, et le centrosome y être recruté (Coppens *etal.*, 2006).

Les extensions extra-vacuolaires de la membrane(PVE) a été observées lorsque les premières études des protéines de GD par immunofluorescence, mais la fonction et la nature exacte de ces extensions membranaires restent à déterminer (Dubremetz *et al.*, 1993 ; Coppens *et al.*, 2006).

Plus que des extensions typologiquement inverses, a été observées l'invagination de la PVM sous tendues par des microtubules de la cellule-hôte ainsi la formation des structures tubulaires membranaires, appelées HOSTs (pour Host Organelles Sequestering Tubules) a une fonction de transport de type endocytique (Coppens *et al.*, 2006).

5.2.2. Association de la VP à des organites de la cellule-hôte :

Après l'invasion, la VP recrute des portions du réticulum endoplasmique lisse(RE) et des mitochondries de la cellule hôte, l'association PVM-organite est établie rapidement et n'augmente pas avec le temps de résidence intracellulaire (Magno *etal.*, 2005 ;Sinai *et al.*, 1997).

l'association de la PVM et RE semble essentielle pour le développement intracellulaire du parasite et pourrait permettre le détournement d'acides gras et /ou de lipides (cholestérol et choline) de la cellule infectée pour lesquels le parasite est auxotrophe (Nakaar *et al.*, 2003 ; Coppens *et al.*, 2000) .

5.3 Multiplication des parasites par endodyogénie à l'intérieur de la VP:

Une fois le parasite installe ayant établi des connections métaboliques avec la cellule hôte,le tachyzoïte (forme proliférative principale de *T. gondii*) entame des cycles de réplication par un processus appelé endodyogénie,et se multiplie 3 à 4 fois par 24 h qui permet la formation, à l'intérieur de chaque parasite, de deux cellules filles, grâce à la réplication des chromosomes suivie d'une mitose et d'une duplication des organites parasitaires (Pelletier *et al.*, 2002).

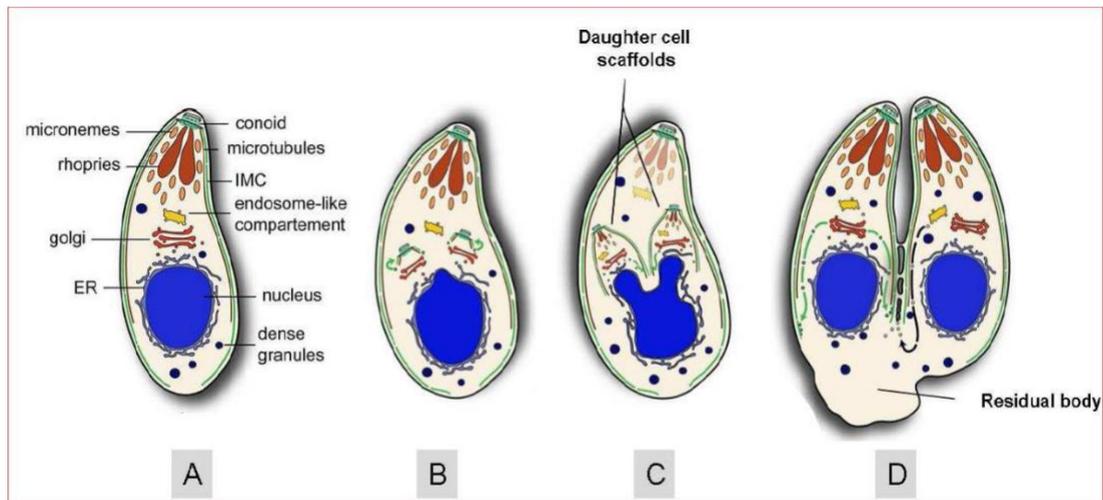


Figure 6 : Représentation schématique de la division des tachyzoïtes par endodyogénie, (A) Après environ 4 heures à l'intérieur de la cellule, le parasite commence à se diviser. Le volume de la cellule mère augmente et les organites sécrétoires apicaux commencent à se décomposer. (B) Les deux IMC fils contiennent déjà l'appareil de Golgi et l'apicoplaste divisés, ainsi que les rhoptries et les micronèmes immatures. (C) Le noyau de la cellule mère avec le RE qui l'entoure, commence à s'étendre et à envahir l'échafaudage des deux cellules filles. La mitochondrie de la cellule mère qui entoure presque complètement les deux cellules filles, est un des organites qui se divisent en dernier. (D) A la fin du processus d'endodyogénie, les deux cellules filles restent attachées par ce qu'on appelle le corps résiduel de division (résiduel body) qui contient les restes de la mitochondrie, du RE, des micronèmes et des rhoptries de la cellule mère,Adapte de(Agop-Nersesian *et al.*,2010).

6. Mode de contamination:

6.1. À partir de kyste :

La contamination implique la consommation des viandes fumées, saumurées ou insuffisamment cuites ou non surtout le mouton, les kystes sont éliminés par une cuisson de la viande à 65 C° ou une congélation inférieure à 12 C° pendant 3 jours au moins, ainsi que les kystes qui sont impliqués dans la transmission par greffe d'organe d'un donneur séronégatif à un receveur négatif pour la toxoplasmose (Tenter *et al.*,2000).

6.2. À partir d'oocystes :

La contamination se fait par l'intermédiaire des aliments (crudités, fruits) ou des boissons souillées par les oocystes sporulés provenant des déjections de chats, la présence d'un chat dans le foyer augmente le risque de contamination en particulier la contamination de sa litière dans laquelle des oocystes ont pu sporuler. Il est à noter le caractère extrêmement transitoire excrétoire d'oocystes, en outre l'acquisition de l'immunité à la suite de première infection (Fernandez *et al.*, 1995).

La manipulation des viandes ou des végétaux par des ustensiles des cuisines infecte également augmente la contamination. (AFSSA 2005).

6.3. À partir de tachyzoite:

Les tachyzoites sont responsable de la contamination du fœtus via le placenta, après la contamination de la mère, une diffusion hématogène du parasite après la colonisation placentaire par les tachyzoites. La diffusion du parasite au fœtus entraîne des dommages multi viscérale (cerveau, œil, poumon) (**Roberts et McLeod, 1999**).

D'un point de vue expérimental, la transmission du parasite de la mère au fœtus est retardée par le placenta ce qui confirme la nécessité de retarder de plusieurs semaines après la séroconversion maternel afin de détecter le parasite dans le liquide amniotique, lors du diagnostic prénatale (**Ferro et al., 2002**).

L'ors de transfusion sanguin ou de greffes de moelle, le tachyzoites sont responsable de rares des cas de contamination, ces dernières restent exceptionnelles du fait de la parasitémie chez un sujet récemment infecté (**Remington et al., 2001**).

7. La réceptivité et la sensibilité:

La réceptivité de *T. gondii* est la capacité à héberger et multiplier dans la cellule hôte, et sa sensibilité se traduit par le fait que l'infection a une traduction clinique (**Dubey, 1995 ; Boisson, 2002**).

7.1. L'espèce :

Les différentes études de séroprévalence, démontré que différentes espèces-cibles de *T. gondii* et aussi que ne sont pas toutes réceptives, la prévalence est plus élevée chez le mouton (> 80 %), la chèvre (> 60 %) et le porc par rapport aux autres animaux domestiques : bovins, volailles et chevaux, qui sont donc moins réceptifs. (**Tenter, 2000 ; AFSSA, 2005**)

De même, il existe aussi une différence de sensibilité selon les espèces considérées : le rat adulte est moins sensible que la souris adulte (**AFSSA, 2005**).

Les ovins, caprins et l'homme sont plus sensibles que les équins et bovins (**Loriaux, 2008**)

7.2 L'âge:

L'âge semble influencer la sensibilité des hôtes à la toxoplasmose, les adultes animaux sont les moins sensibles que les jeunes et bien connus chez le raton nouveau-né, le chiot, l'agneau et le porcelet (**Tenteret *al.*, 2000**).

Chez l'homme la toxoplasmose post natale, spontanément acquise est le plus souvent observée à l'âge de 20 ans. (**AFSSA, 2005**).

Chez le chat, l'infestation ne se fait pas la prédation et au carnivorisme pendant l'âge de 3 – 4 mois les chatons deviennent de réservoir de parasite (**Boisson, 2002**).

7.3 Le sexe:

IL ne semble pas jouer de rôle majeur direct, aucune différence significative n'ayant été démontrée dans les études de prévalence (**Liesenfeldet *al.*, 2001**).

7.4. Le statut immunitaire :

Différents facteurs endogènes ou exogènes peuvent déprimer le système immunitaire qui joue un rôle primordial dans la lutte contre la multiplication des tachyzoïtes et empêcher le passage de la phase aiguë de l'infection à la phase latente chronique ou phase kystique (**Lappin, 1992**).

Une étude expérimentale a montré que les signes cliniques de la toxoplasmose étaient plus sévères chez le chat immunodéprimé, co-infecté par le virus de la leucose féline (FeLV) ou de l'immunodéficience féline (FIV), cependant une infection par des rétrovirus n'entraîne pas une réactivation d'une infection antérieure (**Davidson, 1993**).

L'administration de médicaments possédant des propriétés immunosuppressives comme les corticoïdes à des doses importantes (supérieures à 10 mg/kg/jour), qui joue un rôle dans la réactivation de kystes et l'apparition de toxoplasmose clinique (**Davidson, 1993**).

En parc zoologique, des situations de stress (captures, soins répétés, introduction de nouveaux individus ,transferts...) chez les animaux captifs particulièrement sensibles pourraient également jouer un rôle dans le déclenchement d'une toxoplasmose aiguë (**Loriaux, 2008**).

7. 5.Mode de vie :

Les chats qui reste à l'intérieur ou ceux qui peuvent sortir mais n'ont pas la possibilité de chasser (oiseaux, rongeurs) sont moins exposés au parasite que les chats sauvages et ceux qui vivent dehors ou qui ont la possibilité de sortir et de chasser (**Boisson, 2002**).

7. 6.L'alimentation :

Parmi les facteurs de risque le plus important c'est la consommation de viandes mal cuites ou crues surtout la viande de mouton, viennent ensuite la consommation de crudités mal lavées et une mauvaise hygiène des mains (Dubey, 2002).

7.7. Fluctuations climatiques :

Des études chez l'homme ont montré que les séroprévalences étaient moins élevées dans les régions à climat froid et sec que dans les régions à climat chaud et humide, ceci s'explique en partie par la résistance des oocystes dans ces conditions (AFSSA, 2005).

7.8. Facteur lié au parasite :

La quantité de parasites infectants, la nature de la souche, le stade parasitaire infectant et le mode de contamination jouent probablement un rôle important dans la sensibilité des chats à l'infection toxoplasmique (AFSSA, 2005).

8. La virulence de *Toxoplasma gondii* :

Chez l'homme

Chez l'homme, l'expression de la virulence est un phénomène complexe, autres facteurs pouvant affecter la pathogénicité de *T. gondii*. L'expression pathogène est le résultat de l'interaction entre des facteurs parasites (Stade infectieux, inoculum, patrimoine génétique de la souche) et déterminants de l'hôte (Fonction immunitaire, déterminants génétiques) (Maubon et al., 2010).

8.1. Facteurs de virulence dans la cellule hôte :

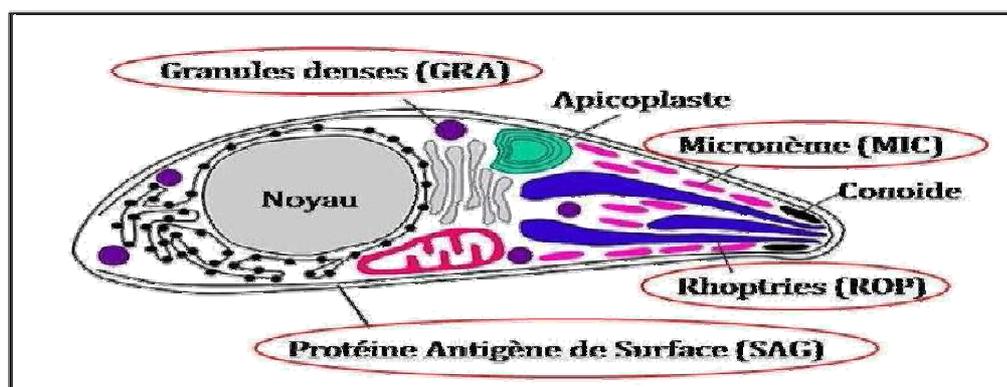


Figure 7 : Répartition des 4 groupes de protéines impliquées dans la virulence. (Ajika et al., 2001)

8.1.1. Les protéines des granules denses :

Les granules protéiques denses (GRA) de *T. gondii*, Protéines sécrétées exprimé par les tachyzoïtes, mais aussi par les bradyzoïtes, suite à la formation de parasitophore vacuole (Nam , 2009).

C'est une famille avec 25 protéines : GRA1 à GRA25 (Mercier et Cesbron-Delauw, 2015).

GRA1 est une protéine de 24 kDa, sécrétée dans la vacuole parasitophore comme les protéines solubles lors de l'invasion des cellules hôtes, favorisent la croissance des parasites, elle possède également des propriétés de fixation du Ca²⁺, ce qui permet la libération de calcium intracellulaire dans les macrophages, ce qui indique une réponse réduite système immunitaire chez l'hôte (Lin *et al.*, 2010).

GRA3 pourrait être une protéine transmembranaire de la vacuole parasitophore de 30 kDa, il est lié à une protéine membranaire qui module le calcium (CAMLG: Calcium modulating ligand) trouvée sur le réticulum endoplasmique de la cellule hôte (Bram et Crabtree, 1994).

Cela se produit par une modification de la concentration de calcium intracellulaire, ce qui entraîne la limitation de l'apoptose cellulaire et la survie à long terme des parasites à l'intérieur de cette cellule (Fenget *al.*, 2002).

8.1.2. Les protéines des rhoptries :

Les protéines rhoptries sont nommées différemment selon leur localisation au sein des rhoptries: soit au niveau du bulbe postérieur (ROP), soit au niveau du canal antérieur (RON), ces protéines sont principalement excrétées pendant la pénétration des parasites dans la cellule hôte. (ROP) de la famille *T. Gondii* comprend un ensemble de 34 gènes activés par kinase et 10 gènes " Pseudokinase " dépourvus de domaine d'activité kinase après insertions ou des suppressions (Peixoto *et al.*, 2010).

ROP18 est une sérine / thréonine kinase qui est émise dans la cellule et reste attachée à la membrane vacuole parasitophore, l'activité kinase inactive directement Phosphorylation des triphosphatases guanine (GTPases) pour l'immunité de l'hôte également liées à l'immunité protégeant la membrane de la vacuole parasitophore. (Fentress *et al.*, 2010)

ROP18 empêche également la signalisation du facteur de transcription NF- κ B de hôte par association de sa sous-unité p65, De plus, présente une interférence avec la présentation de l'antigène suite une association de ROP18 avec le récepteur stress ATF6 β du réticulum endoplasmique de la cellule hôte (Duet *al.*, 2014).

ROP16 est une tyrosine kinase, libérée dans le cytoplasme de la cellule hôte, son activité dans la kinase permet la phosphorylation directe du transducteur et de l'activateur de signal pour la transcription (Signal

Transducer and Activator of Transcription) STAT3 et STAT6, cela a contribué à augmenter la production de certaines cytokines (telles que l'interleukine-6 ou -4) limitant la signalisation de l'interleukine-12 (IL-12) (Saeij et al. 2007; Yamamoto *et al.*, 2009).

ROP38 est une pseudokinase qui interfère dans la programmation de la modulation transcription des cellules hôtes et profils d'expression des gènes (Peixoto *et al.*, 2010).

Et bien que cette protéine a un rôle limité dans la virulence des souches, elle est essentielle indiquant une infection latente (Fox et al. 2016).

8.1.3. Les protéines du micronèmes :

Les protéines micronèmes (MICs) sont sécrétées lors du contact avec le parasite et cellule hôte et favoriser l'adhésion en identifiant les récepteurs membranaires de la cellule hôte. (Carruthers et Boothroyd, 2007; Jewett et Sibley, 2003).

Ils ont une fonction essentielle lors de l'invasion cellulaire précoce, cette famille, pour le moment rassemble 19 PRI connues (Wang et Yin, 2015).

MIC1 est un adhésif soluble qui joue un rôle important dans la fixation cellulaire pendant l'infection précoce, il se lie à un autre adhésif soluble (MIC4) formant un complexe reprenant la protéine transmembranaire MIC6-MIC6, ce complexe permet l'attachement du parasite à la surface de la cellule hôte (Cerede et al., 2005).

8.1.4. Les protéines antigéniques de surface :

Les protéines de surface antigéniques (SAGs) font partie de la "super famille" des antigènes de surface parasitaires, fixés à la membrane par groupes Glycosyl fosphatidyl inositol (GPI), leur rôle est la stabilisation de l'ancrage du Parasite sur les cellules hôtes (Dzierszinski *et al.*, 2000).

SAG1 est un antigène de surface majeur de 30 kDa impliqué dans la reconnaissance ainsi que la réponse immunitaire chez l'hôte, et une principale cible, car la majorité des anticorps pendant l'infection est réactive contre SAG1 (Wang et Yin, 2014).

SAG3 est une protéine de 43 kDa et a une structure identique à SAG1. Néanmoins, SAG3 participe à la reconnaissance et à l'attachement des parasites aux cellules hôtes au moyen de la fixation des protéoglycanes aux d'héparane sulfates (HSPG) (Jacquet *et al.*, 2001).

9. La réponse immunitaire :

9.1. Immunité innée :

Elle dite non spécifique car elle fait appel aux cellules et aux mécanismes de défense de l'organisme de façon immédiate dès la présentation du parasite dans l'organisme (**kasper *et al.*, 2004**).

Lors de l'ingestion, les tachyzoites pénètrent dans les cellules épithéliales intestinales conduire à la production de monoxyde d'azote (NO) pour limiter la réplication du parasite également de détruire les enterocytes infectées et en recrutant les lymphocytes intra épithéliaux (**Buzoni-Gatel *et al.*, 2008**).

La production des cytokines (Interleukine-15 (IL-15), IL-1, IL-6, GM-CSF (Granulocyte-Macrophages Colony Stimulating Factor)). des chimiokines (MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein 1) MIP-1 α (Macrophage Inflammatory Protein α) ou CCL3 (Chemokine (C-C motif ligand 3), MIP- β ou CCL4, et RANTES (Regulated on Activation and Normally T-cell Expressed and Secreted) par les cellules épithéliales intestinales (IEC) pour recrutement des cellules immunitaire (Neutrophiles macrophage et les cellules dendritique vers le site d'infection(**Miller *et al.*, 2009**).

La recrutement et l'activation des lymphocytes NKT (Natural Killer T cell) par L'IL15 conduisant à la production d'interféron- γ (IFN- γ) aux niveau de lamina propria (espace sous la muqueuse digestif (**sturgeet *et al.*, 2013**).

Les neutrophiles vont phagocyter les tachyzoites ce qui conduit à la libération des facteurs semblable aux chimokines en particulier la cyclophiline -18 et la profiline l'un des Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMP) de *T. gondii*. La cyclophiline -18 va stimuler la production L'IL12 via la reconnaissance par le récepteur à C-C chimokines de type 5(CCR-5) à la surface des macrophages et des cellules dendritique (DC), La profiline va activer la formation d'homo- ou d'hétéro-dimères de récepteurs de l'immunité innée appelés Toll-Like Receptors (TLRs) présents à la surface des neutrophiles et des macrophages. (**Aliberti *et al.* , 2003**).

La voie de signalisation commence après la fixation de protéine MYD88 sur la TLRs formes ce qui conduit à l'activation de Transforming Growth Factor (TGF)- β Activated Kinase 1 (TAK1), ce dernier initie alors les voies Nuclear Factor-Kappa B (NF κ B) et Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) (**Yarovinsky, 2014**).

Cependant, d'autre (PAMPs) de *T. gondii* peuvent activer des TLRs déférents, au niveau d'endosome la reconnaissance du TLR7 et TLR 9 sur l'ARN et l'ADN de *T. gondii* respectivement permettant l'activation de la voie de signalisation. (**sasai *et al.*, 2018**).

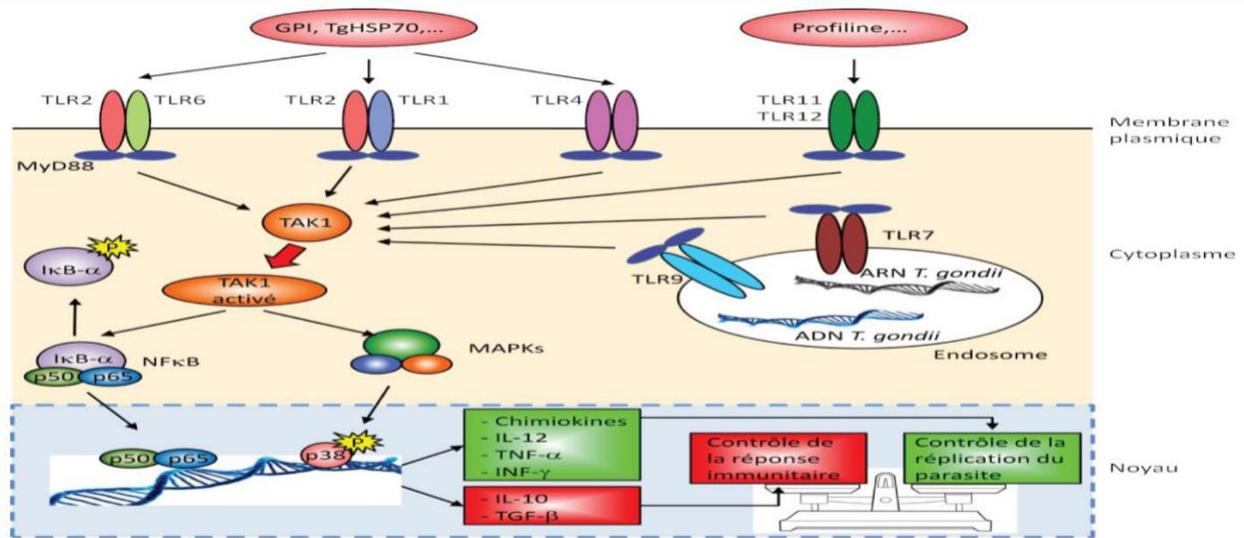


Figure8. : Activation des Toller-like Receptor par *T. gondii*
(Gazzinelli et Denkers 2006 ; Yarovinsky, 2014).

9.2. Réponse immunitaire adaptative :

9.2.1. Immunité humorale :

Après la contamination, les premiers anticorps synthétisés sont les IgM IgA IgE, la détection de ces dernières suggère d'une toxoplasmose à son début (Guiton *et al.*, 2009).

Une semaine après la contamination les IgM apparaît et leur taux augment pendant environ 1 à 2 mois, il peut être découvert pour une période maximal d'un an (Zuffrey, 2004).

L'évolution de IgA est parallèle aux IgM mais sont détectable aux maximum pendant 6 mois (Bassière *et al.*, 2000) .

Pendant la phase évolutive de la maladie, l'évolution d'IgE est parallèle aux IgA et leur cinétique très rapide, on ne le détecte jamais dans les immunités anciennes (Kasper *et al.*, 2004).

Pour les IgG la cinétique est déférent selon les anticorps anti-antigènes membranaire apparaissent une à deux semaine après la contamination environ trois mois puis décroître lentement et les anticorps anti-antigènes solubles (cytoplasmique) apparaissent vers 3 à 4 semaines après la contamination, lors de persistance des kystes les IgG subsisteront seuls, en faible quantité (Zuffrey, 2004).

CHAPITRE II : TOXOPLASMOSE

1. Définition de la toxoplasmose :

La toxoplasmose peut être une zoonose fondamentalement transmissible causée par *Toxoplasma gondii*, un protozoaire intracellulaire obligatoire fiable pour l'une des maladies inhérentes les plus courantes dans le monde (**Dubey, 2016 ; Paquet et Yudin, 2018**).

Il constitue un risque notable, en particulier en début de grossesse, pour fœtus en raison de la gravité des signes in utero et des conséquences dévastatrices, diverses réflexions sont apparues selon lesquelles il peut exister une dissemblance extraordinaire au sein de la prédominance de la maladie selon les quartiers, les grappes socio-ethnique et les habitudes d'une même population (**Montoya et Liesenfeld, 2004 ; Peyron et al., 2017**).

Chez les femmes enceintes, qui sont contaminées par l'ingestion d'oocystes sporulant souillant des légumes bruts ou par la consommation des viandes insuffisamment cuites contenant des kystes tissulaires de *T. gondii*, les niveaux de maladie passant de 4 à 100% ont été détaillés dans le monde entier. (**Tonouhewaetal., 2019**).

2. Aspect clinique de la toxoplasmose :

2. 1. Toxoplasmose acquise chez immunocompétent :

La toxoplasmose est cliniquement inapparente dans environ de 80% des cas, découverte fortuitement lors d'examen prénataux, car elle peut survenir sous différentes formes clinique en fonction de la virulence de la souche parasitaire et de l'état immunitaire du sujet parasité (**Tenter et al., 2000; Derouin et al., 2005**).

2.1.1. Formes ganglionnaire :

C'est les formes cliniques la plus fréquente, elle représente 5% à 20% des cas et se caractérise par la présence de lymphadenopathie, le plus souvent localisées dans la région cervicale ou occipitale, les ganglions peuvent être grands, élastique mais restent indolores et ne progressent jamais vers la suppuration, elle est associée à une asthénie, souvent intense et prolongée, une fièvre modérée et parfois des myalgies, ces symptômes peuvent persister plusieurs mois avant de disparaître spontanément sans traitement (**Ambroise, 1998**).

2.1.2. Forme oculaire :

Les infections oculaires ont longtemps été considérées comme exceptionnelles chez les sujets immunocompétents, ils peuvent être contemporains ou correspondre à une réactivation locale de kystes résiduels de l'infection primaire (**Couvreuret Thulliez, 1996**).

Les implications de ce type de toxoplasmose sont reconnues depuis longtemps cause principale de toxoplasmose congénitale, cependant, les recherches récentes semblent prouver les manifestations oculaires dans de nombreux cas chez les sujets immunocompétence associée à l'infection acquise (**Ozgonul et Besirli, 2016 ; player et al, 2014**).

Toutefois, il faut tenir compte de certains facteurs, comme la diversité génétique des parasites (**Fernandez et al, 2016**)

2.1.3. Forme sévère :

Elle est souvent associée à une toxoplasmose du ganglion lymphatique, des lésions cutanées peuvent être observées, telles que l'exanthème et des lésions gastro-intestinal, hépatique, myocardique, pulmonaire ou neurologique (**Chandenier et al.,2000**)

2.2. Toxoplasmose acquise chez immunodéprimé :

Chez les patients présentant une immunodéficiences très sévère, dans certains cas de toxoplasmose cérébrales ou de toxoplasmose pulmonaire, le risque de propagation hématogène immédiatement après l'infection a été suggéré (**Raffi et al, 1997**)

Chez les immunodéprimés, les types de toxoplasmose les plus graves font suite à une réactivation d'une infection qui s'est développée avant immunodépression, les dommages au cerveau sont de loin plus fréquente, la chorioretinite peut également être observée chez les patients atteints du SIDA et est fréquemment associée à la localisation cérébrale (**Dupouy–Camet et al., 1993**).

2.2. 1. Localisation cérébrale :

L'encéphalite toxoplasmique focalisée est la manifestation clinique la plus courante chez les patients immunodéprimés (**Faye et al., 1998 ; Luft et al.,1993**)

Elle associe la fièvre à divers symptômes telle que fatigue, troubles moteurs ou sensorielles et trouble psychiatrique imagerie montre un ou plusieurs abcès dans le cerveau (**Morlat et al., 1993**).

2.2.2. La localisation pulmonaire :

C'est rare mais extrêmement grave, elle est observée chez les patients souffrant d'immunodépression profonde et se présente comme une pneumonie, l'évolution est mortelle en quelque jour (**Pomeroy et Filice., 1992 ; Rabaud et al., 1996**).

2.2.3. Localisation oculaire :

La deuxième position oculaire chez les patients immunodéprimés est après la toxoplasmose cérébrale, à laquelle elle est associée dans 10 à 20% des cas(**Cochereau-Massin et al.,1992 ; Holland,2004**)

La chorioretinite est plus importante et plus hémorragique que chez les patients immunocompétents. (**Kuo et Rao., 1999**).

2.3. Toxoplasmose congénitale :

La toxoplasmose congénitale pourrait être une véritable fœtopathie auxiliaire de la contamination maternelle essentielle par *Toxoplasma gondii* en période de grossesse, en effet, la contamination primaire toxoplasmique chez les femmes enceintes pourrait être un hasard, peut franchir la frontière placentaire et contaminer le fœtus (**Bachi et al2019**).

Le risque et la gravité des lésions fœtales varie en fonction de la date de contamination maternelle (**Daffos et al., 1988 ; Garcia-Méric et al., 2010**).

CHAPITRE III

LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME
ENCEINTE

Toxoplasmose chez la femme enceinte :

1. Toxoplasmose congénitale :

La toxoplasmose congénitale (TC) prend généralement après une contamination essentielle chez les femmes au cours de grossesse après l'ingestion d'oocystes principalement ,exceptionnellement, les femmes séropositives peuvent en outre être le siège d'une contamination congénitale soit au milieu d'une réactivation des parasites dans le cas où la femmes est fortement immunodéprimée, soit lors d'une réinfection par une autre souche toxoplasmique.(**Calamyet al., 2015 ; Elbez-Rubinstein et al., 2009 ;Robert-Gangneux et Darde, 2012**).

2. Prévalence

2.1. Dans le monde

Toxoplasma gondii est un parasite cosmopolite, des études épidémiologiques montrent sa large distribution géographique et sa forte prévalence chez l'homme et les animaux. Ainsi, environ 30 à 50% de la population mondiale sont affectés par la toxoplasmose mais le pourcentage l'infection toxoplasmique varie d'un pays à l'autre (entre 7 et 80%) (**Bessieres et al.,2008**).

Selon les groupes ethniques, des habitudes alimentaires, notamment du degré de cuisson des viandes et des conditions d'hygiène (**Alexander et al., 2005 ;Tenter et al., 2000**).

Il est difficile à évaluer l'incidence de la toxoplasmose dans la population générale car l'infection est le plus souvent asymptomatique. Les données disponibles sont généralement des diagnostiques prénataux. qui ne sont systématiques qu'en France, en Autriche, en Belgique (**Naessens,2003 ; Aspöck et Pollak,1992**)et en suisse ne sont plus systématiques (**Alexander et al.,2005**).Moins de 30% de la Grande-Bretagne (**Allain et al.,1998**), en Scandinavie (**Petersson , 2000**) et en Asie du Sud-est (**Nissapatorn,2003**), alors que la séroprévalence est supérieure à 60 % en Afrique (**Guebre-Xabier et al.,1993 ; Bouratbine et al.,2001**)et en Amérique Latine (**Dubey, 2010 ; Diaz-Suarez et al.,2003**)(figure3). Mais elle a diminué régulièrement depuis 40 ans pour population semble infectée En Amérique du Nord (Jones JL et al 2001), en atteindre 54% en 1995(**Dubremetz et al., 1993**) et 44% en 2003 (**Desmonts et al.,1965 ;Villena, 2008 19**).

La prévalence de l'infection antérieure et l'incidence chez les femmes enceintes non immunes susceptibles au *T. gondii* augmente le risque de transmission au fœtus (Alexander *et al.*, 2005).

La connaissance sur la prévalence chez ce groupe de femmes est d'une grande importance en regard de sa pertinence dans les décisions de mise en place de stratégie de prévention. Les Tableaux (I, II, III) présentent quelques données sur la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et en âge de procréer à travers certaines régions du globe. Une grande partie de cette information provient de l'Europe et d'Amérique, particulièrement de la France, et des États-Unis. Par contre il y a très peu d'études de population réalisées au Canada pour se prononcer clairement sur la prévalence de cette infection.

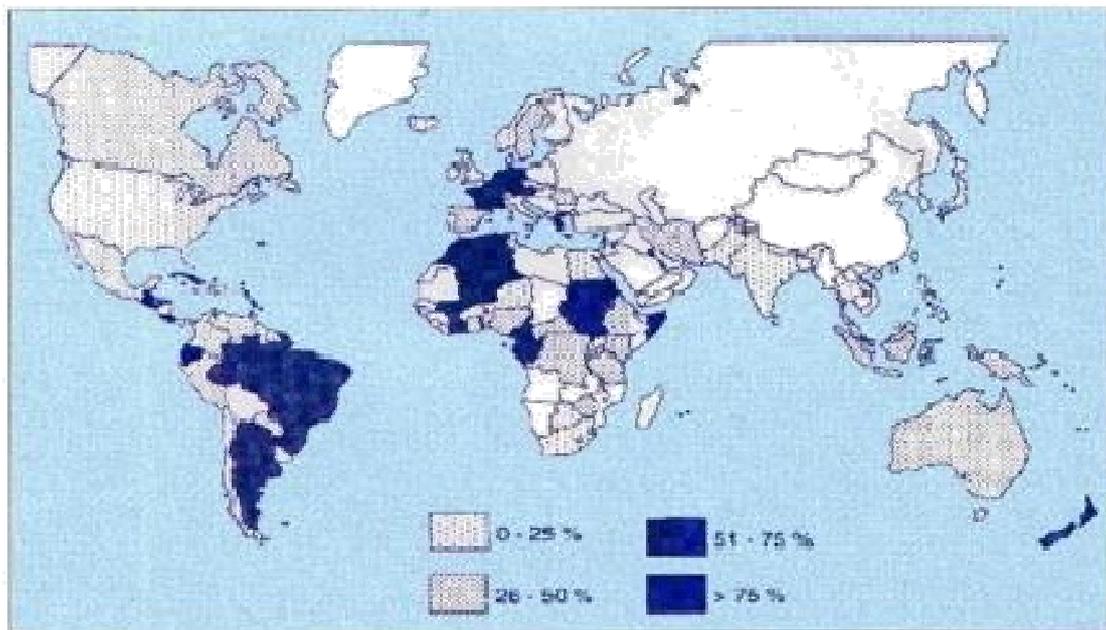


Figure9: Répartition mondiale de la prévalence de la toxoplasmose (Dupouy-Camet *et al.*, 1993).

Tableau N° 3: séroprévalence de la toxoplasmose en Europe (Nissapatorn V *et al.*, 2003)

Tableau N°4: séroprévalence de la toxoplasmose en Amérique (Nissapatorn *et al.*, 2003)

pays	Population étudiée	Années d'étude	Taille de la population	Méthode	Séroprévalance (%)	référence
Amerique						
USA	Général >=12 ans	88-94	17658	ELISA	22.5	Jones 2001
- ouest			4034		17.5	
- sud			7831		22.9	
- midwest			3527		20.5	
- nord est			2266		29.2	
Chili	Générale	82-94	76317	IHA	36.9	Contreras,1996
Jamaïque	Femmes enceintes	86	1604	ELISA	57	Prabhakar 1991
Argentine	Femmes enceintes	92-94	3049	IFA	58.9	Fuente 1997
Bresile	Femmes enceintes	2000	1261	ELISA	59.8	Varella 2003
Venezuela	Générale	<03	94	IHA	63	Diaz- suarez 2003
Colombie	Femmes enceintes	91-92	937	IFA	67	Gomez martin 1997
Mexique	Générale	<98	100	ELISA	69	Gongora biachi1996
Cuba	Femmes enceintes	90-91	5537	ELISA	70.9	Gonzalez moralez 1995
costarica	Générale	<96	1234	IFA	76	Anas 1996

Tableau N°5 : séroprévalence de la toxoplasmose en Afrique(Thulliez et Ancelle, 2005)

pays	Population étudiée	Années d'étude	Taille de la population	Méthode sérologique	Séroprévalence (%)	Référence
Afrique						
Niger	Générale	92	371	IFA	18	Julver 1996
Afrique du sud	Générale	<97	10228	ND	21	Jobert 1997
Tanzanie	Femmes enceintes	89-91		DT	35	Doehnnig 1995
Senegal	Femmes enceintes	93	849	ELISA	40.2	Faye 1998
Egypt	Femmes enceintes	<96	353	IHA	43	El nawawy 1995
Libye	Femmes enceintes	<91	150	IHA	47.4	Bouratbine 2001
Rep centrafricain	Générale	96-98	369	ELISA	50.6	Nabas 1996
Benin	Générale	93	1953	ELISA	54	Quebaxaber 1993
Tunisie	Femmes enceintes	<01	211	IFA ELISA	58.4	Denieu 1991
Gabon	Générale	95-97	1421	LAT	71.2	Onadekou 1996
Ethiopia	Femmes enceintes	<93	767	ELISA	74.4	Guebra xabier 1993
Togo	Femmes enceintes	<91	1016	ELISA	75	Denau 1991
Nigeria	Femmes enceintes	<96	618	DT	75.4	Omadekou 1996
Cameroun	Femmes enceintes	89-90	352	ELISA	77.1	Ndumbe 1992
Madagaskar	Femmes enceintes	92	192	ELISA	83.5	Lelong 1995

Tableau N°6 : séroprévalence de la toxoplasmose en Asie -Océanie (Thulliez et Ancelle, 2005)

pays	Population étudié	Année d'études	Taille de population	Méthode sérologique	Séroprévalence (%)	Référence
Asie -oceanice						
Carée	Générale	2000	1109	ELISA	6,9	Lee ,2000
Chine-lanzou	Femmes enceintes	<97	1250	IHA	7,3	Zhang ,1997
Chine-chengdu	Femmes enc	<95	1211	ELISA	39,1	Sun ,1995
Inde- delhi	Femmes enc	86,91	2075	IFA	7,7	Mattal ,1995
Inde nord	Femmes enc	96,97	503	ELISA	41,5	Akoijam2002
Thailand	Femmes enc	96	1200	DT	13,2	Chintana ,1998
Pakistan	Femmes enc	<96	240	IFA	17	Pal ,1996
Emirats arabes unis	Femmes enc	97	1503	ELISA	22,9	Dar ,1997
Nouvelle zelande	Femmes enc	<04	500	ELISA	33	Morris ,2004
Australie	Femmes enc	86,89	10207	DAT	35	Walpole,19915
Bengladesh	Femmes enc	<98	266	ELISA	38,5	Ashratunnessa 1996
Tirque -malatia	Femmes 17-45ans	92-95	996	ELISA	39,9	Dumaz ,1995
iran	Générale	<97	13018	IFA	51,6	Assmar ,1997
népal	Femmes 16-36ans	95,96	345	ELISA	55,4	Rai ,1996

IFA:immunofluorescence indirecte ;LAT :agglutination au latex ;DT :dye test ;IHA :hémagglutination ind

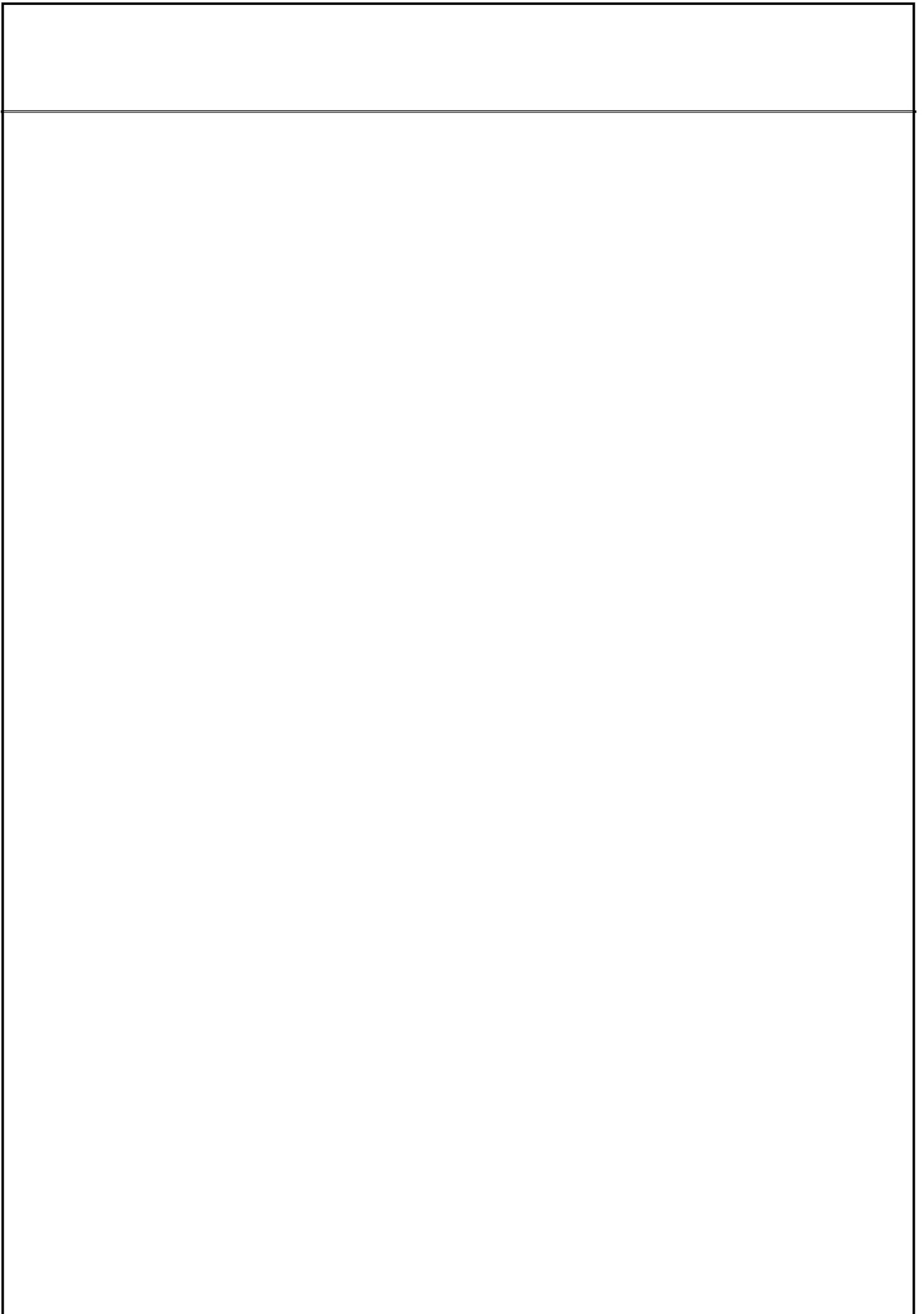
La situation en Algérie est méconnue. En effet, aucune étude, à l'échelle nationale, n'a été entreprise afin de l'évaluer et encore moins pour l'évaluation des facteurs de risque mais la séroprévalence serait autour de 50%. Néanmoins, quelques études épidémiologiques dans le cadre de mémoires de fin d'étude (Résidanat) et de doctorat d'état en sciences médicales donner une idée sur cette séroprévalence. La comparaison de ces études entre elles sont difficile car (**Ouyahyia, 2014**).

- L'échantillonnage des études différent ;
- La variété des tests sérologiques utilisés ;
- Le titre d'anticorps considéré comme seuil de spécificité varie selon les techniques et les réactifs

D'une façon générale, les séroprévalences observées sont inférieures à la prévalence réelle de la toxoplasmose à cause de nombreux réactifs manquant de sensibilité pour détecter des taux faibles d'anticorps qui témoignent pourtant d'une infection préalable et dans la plupart des cas cette prévalence concerne une population et une région limitée ; elle n'est donc pas représentative d'une situation nationale. Le tableau 5 résume les différentes études.

Tableau N° 7 : séroprévalence de la toxoplasmose en Algérie

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



La limite placentaire est plus convaincante en début de grossesse, ne permettant pas la transmission du parasite 10% des cas au cours du 1^{er} trimestre, elle devient plus poreuse au fur et à mesure que la grossesse se crée, avec une probabilité de transmission d'environ 30% au deuxième trimestre, de 60 à 70% au troisième trimestre, pour atteindre 80% dans les dernières semaines de grossesse (**Dunn et al., 1999**).

3. 2. L'infection du placenta :

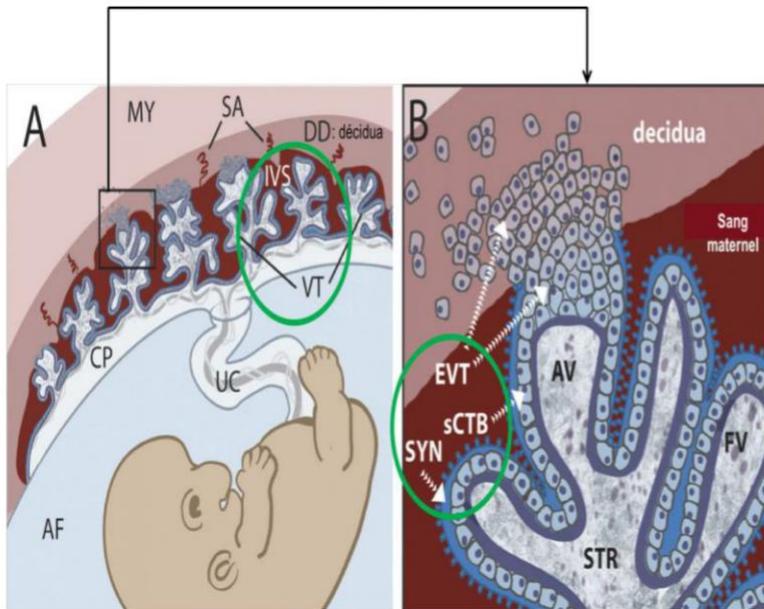
En expansion vers la pile parasitaire, le placenta joue un rôle dans la transmission de l'infection, il peut s'agir d'un organe chimérique ou les échanges organiques se mettent en place entre la mère et le fœtus. Elle constitue en outre une frontière défensive contre les agressions extérieures, même si la voie prise par *T.gondii* pour attaquer le placenta n'est cependant pas complètement élucidée. (**Darde et Peyron, 2014**)

Il semble que des tachyzoites toxoplasmiques colonisent les cellules trophoblastes comprenant des cytotrophoblastes-trophoblastes extra-villeux et cytotrophoblastes sous-syncytiaux- et le syncytiotrophoblaste, au sein de l'inter-villeux espace. Ils attaquent préférentiellement le trophoblaste extra-villeux quelque temps récemment venant au syncytiotrophoblaste (**Abbasi et al., 2003 ; Robbins et al., 2012**).

En expansion, à la fin de grossesse, la méthode d'avancement du placenta entraîne une amélioration de la couche de syncytiotrophoblaste, en fait se fusionne avec les cytotrophoblastes, ce qui rend ce compartiment plus ouvert aux invasions parasitaires (**Robbins et al., 2012**).

Ce phénomène peut expliquer l'augmentation du taux d'infection a été observée au cours de troisième trimestre (**Dunn et al., 1999**).

Cependant, d'autres facteurs peuvent favoriser le passage du parasite à travers un ou plusieurs petits trous environnement tissulaire ou inflammatoire causé par une co-infection (**Abbasi et al., 2003 ; Robbins et al., 2012**).



Structures maternelles en rose/Bordeu
et structures Fœtales en bleu/violet.

Seuls les noms en lien avec le chapitre
est mentionnes ici (cercle vert) :

IVS : espace inter-villeux

VT : villosité placentaire tertiaire

EVT : trophoblaste extra villeux

sCTB : cytotrophoblastesubsyncytiaux

SYN : syncytiotrophoblaste

Figure10 : Coupe longitudinale schématique du fœtus et du placenta (A) et d'une villosité placentaire (B)(Robbins *et al.*, 2012).

3. 3. Les conséquences de toxoplasmose congénitale sur le fœtus :

La toxoplasmose est exceptionnellement régulièrement authentique, en particulier au première trimestre de la grossesse, par contre plus la grossesse en propulse, plus la transmission est fréquemment, mais moins grave (Bourée, 2001). Essentiellement, le risque peut évoluer comme suite :

3.3.1. La toxoplasmose tertiaire du premier trimestre de grossesse :

IL s'agit d'une toxoplasmose congénitale grave, liée à une transmission précoce de la grossesse, il en résulte un nouveau-né contamine à un stade précoce, porteur de séquelles du système nerveux centrale telle que l'hydrocéphalie et la calcification intracrâniennes et la chorioretinite.

(Raymond, 1989 ;Nozais, 1996).

En revanche, la transmission en début de grossesse peut être responsable soit d'un avortement spontané, d'un mort néonatale ou, de manières inhabituelle, de la naissance d'un nouveau-né en parfaite santé dont les dommages seront exposés dans les semaines à venir (Bessieres *et al.*, 2008).

3.3.2. La toxoplasmose secondaire du deuxième trimestre de grossesse :

Lorsque la transmission materno-fœtale du parasite se produit dans le deuxième trimestre, le tableau à la naissance est celui d'une encéphalite évolutive, les symptômes clinique sont neurologique, si l'évolution n'est pas fatale, le nouveau-né est exposé à des lésions nerveuses irréductible et les types infra-cliniques ou bénins sont courants (Bessieres *et al.*, 2008).

3.3.3. La toxoplasmose primaire du troisième trimestre de grossesse :

Au cours du troisième trimestre de grossesse, elle est due à une transmission materno-fœtale, les effets sur fœtus sont alors moins sévères, Cependant, elle peut présenter une symptomatologie extra neural multi viscérale, une jaunisse néonatale généralement réversible accompagnée de splénomégalie et de symptômes oculaire (**Rorman *et al.*,2006 ; Bessieres *et al.*,2008**).

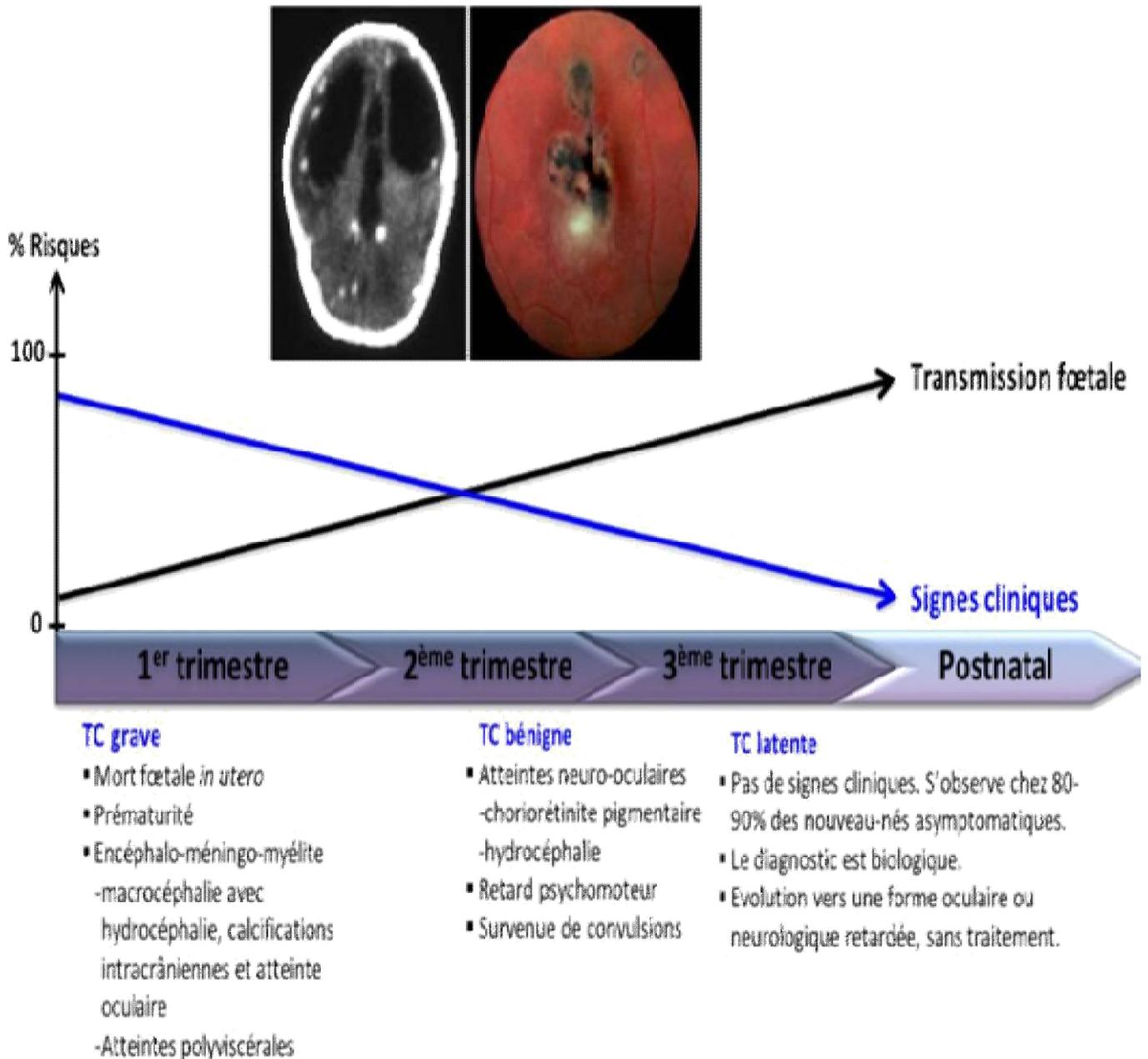


Figure11 : Signes cliniques et transmission du parasite en fonction de l'âge gestationnel.

(Dunn et al., 1999 ; Denis, 2002 ; Chabas, ANOFEL, 2010)

4. Diagnostic :

Le diagnostic de toxoplasmose repose sur les examens sérologiques dont la détection des anticorps IgM et IgG et / ou sur l'isolement du parasite ou de l'ADN du parasite (**Bessièresetal., 2008**)

4.1.1.Diagnostique direct : Parasitologie

4.1.1.Examen direct :

Le diagnostic de la toxoplasmose parasitaire est basé sur les différentes méthodes utilisées pour détecter la *Toxoplasma* sur différentes échantillon, chez les sujets immunodéprimés, elle est réalisée sur le liquide amniotique, du sang de cordon et du placenta, dans le cadre du diagnostic du sang périphérique, de la moelle osseuse et de la biopsie cerebrale (**Villena etal.,2005**)

4.1. 2.Inoculation à l'animal:

Aujourd'hui, cette technique reste standard pour l'isolement de la *Toxoplasma* viable, il se concentre sur l'identification des anticorps dans le sang de l'animal (souris blanche) 3 à 4 Semaines après l'inoculation des produit pathologique et toutes les sérologiques positives sont vérifiées par la recherche de kystes dans le cerveau (**Camet Dupouy etal., 2992**).

4.1. 3.Technique de biologie moléculaire :

L'utilisation de la polymerase chain reaction(PCR)dans divers fluides biologique tels que le liquide amniotique, le sang, le liquide céphalorachidien (LCR), le lavage alvéolaire (LBA) et humeur aqueuse, est devenue la technique la plus utilisée pour rechercher les parasite (**Murat etal., 2013**).

Cela permet de produit des milliers de copies identique de ce fragment à partir d'un échantillon d'ADN (**Costa etal., 2001**).

La technique de PCR pour l'identification de *Toxoplasma gondii* est basée sur l'amplification d'une séquence répétitive du gène B1, une séquence répétitive du gène codant pour la petite sous-unité de L'ARN ribosomal, ou une partie du gène qui code pour la protéine de surface primaire de *Toxoplasma gondii*, la protéine P30(**Diaby, 2007**).

Afin de comparer la charge parasitaire dans le liquide amniotique et la fréquence de TC, la PCR quantitative est évaluée comme diagnostique prédictif (**CNR toxoplasmosis, 2017**).

4..2.Diagnostic indirect : Sérologique

La sérologie est la base sur laquelle tester et diagnostiquer la toxoplasmose, l'identification des anticorps IgG, IgM, IgA spécifique permet de dater l'infection, de cibler le traitement ou les étapes prophylactique recommandées (**Bessieres et al, 1999**).

4.2.1.Le DYE test (test de Sabine et Feldman) :

Il s'agit d'une technique de lecture complexe et très sensible avec un seuil de positivité de 2 UI / ml qui détecte les anticorps tôt (huit jours après le début de l'infection). (**Sabin et Feldman, 1948**).

Ceci est basé sur la lyse de *Toxoplasma* vivants collectés en présence de supplément humain frais à partir du liquide péritonéal de souris infectées par des anticorps, la lecture est effectuée sous un microscope de processus de contraste. Cette étude, longtemps considérée comme une référence, est fastidieuse et coûteuse et n'est réalisée que par des laboratoires très avancés (**Dubey et Chapter, 2014**).

4.2.2.L'immunofluorescence indirect(IFI):

L'immunofluorescence permet d'utiliser un conjugué fluorescent anti-IgM particulier (test de Remington) pour montrer les IgM anti-toxoplasmique qui ont subi une attaque récente (**Salle, 2010**).

Ceci est créé à partir d'un frottis sur lequel un colorant est appliqué : à diverses dilutions, l'iso-cyanate de fluorescéine est recouvert de sérum, les frottis rincés sont ensuite enduits de sérum antiglobuline fluorescent après une période de contact appropriée. Si la réaction réussit sous UV (la fluorescence est concentrée sur la membrane parasitaire), le *Toxoplasma* présente une forte fluorescence. (**Fentress et al.,2010**)

La coloration Evans bleue est utilisée en raison du problème de fluorescence non spécifique. Malheureusement, l'interprétation reste toujours délicate et entachée d'erreurs. (**Dubey et Jones, 2008**)

4. 2.3.Réactiond'agglutination indirect:

Cette technique incorpore une suspension de toxoplasmes de formol et Sérum chez le patient et Quand les anticorps anti-toxoplasme viennent dans un voile L'agglutination consiste, le 2-mercaptoéthanol contribue à la réaction pour La détection d'IgG spécifique (**Fulton et Turk, 1959**).

Il existe deux possibilités pour cet examen, préparation aux toxoplasmes pour les sérums à taux d'IgG réduits il montrera une utilisation plus répandue de la trypsine traitée grand nombre d'antigènes; meilleure

sensibilité pour ce processus. La technique sera appliquée pour déterminer le stade de l'infection toxoplasmique un antigène traité à l'acétone (HAS, 2005).

4.2.4. Enzyme Linked-Immunoassorbant Assay (ELISA):

Le principe de cette technique immunoenzymatique est l'interaction entre le sérum ou le plasma maternel avec le réactif des antigènes toxoplasmique, les anticorps sont alors mis en évidence par l'expansion d'un conjugué anti-anticorps marqué par une enzyme.

Le complexe antigène-anticorps sera découvert par l'expansion du substrat de l'enzyme, provoquant une réponse colorée ou fluorescente, c'est cette réponse qui sera mesurée pour évaluer les anticorps dans le sang maternel (Remington *et al.*, 2001).

Les réactifs sont des antigènes cytoplasmiques solubles, qui peuvent être améliorés par des antigènes membranaires (toxoplasmes entiers) pour accélérer leur affectibilité au début de la séroconversion (les premiers anticorps synthétisés visent en fait essentiellement contre La membrane parasitaire) (Bessièreset *al.*, 2008).

Ainsi, ces techniques permettent de détecter à la fois anticorps dirigés contre la membrane parasitaire et ceux dirigés contre ses antigènes solubles, il s'agit d'une technique standard pour quantifier les anticorps IgM, IgG ou IgA (Bessières *et al.*, 2006).

4.2.5. Western blot :

La comparative mère /enfant de Western blot est basé sur preuve de néo synthèse infantile des anticorps de classe G et de classe M.

Les sérums mère et enfant sont déposés en parallèle sur deux paires de nitrocellulose avec des antigènes parasites sont regroupés par leur poids moléculaire, après révélation, la présence de bande IgG chez les enfants uniquement, mais les bandes de résistance supérieure sont idéales pour la maladie, pour les IgM des bandes spécifiées sont présentes chez les enfants est suffisantes (Dardé et Peyron, 2012).

Ces tests sont sensibles mais parfois difficiles à lire, la combinaison de Western blot avec détection d'IgM

augmente la Sensibilité diagnostique périnatale (Tissot Dupont *et al.*, 2000)

5. Interprétation des résultats :

Dans 80 % des cas, la primo-infection est bénigne ou cliniquement inapparente, c'est pourquoi la sérologie est à la base du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose, le biologiste rencontre souvent des

difficultés dans l'interprétation des résultats, notamment dans le suivi de la femme enceinte. Néanmoins, il s'agit d'une étape importante dans la prévention de la TC car toutes les étapes ultérieures à prendre, tant prénatales que postnatales, découlent des résultats de l'étude sérologique. (Villard *et al.*, 2011).

Il existe quatre cas sérologiques possibles :

IgM	IgG	Commentaires
Négative	Positive	Infection ancienne
Négative	Négative	Pas d'infection
Positive	Négative	Infection récente ; chez le nouveau-né cela indique une infection congénitale
Positive	Positive	Infection chronique ; parfois les IgM peuvent être positifs plusieurs mois après la fin de l'infection

Tableau 8: interprétation et conduite à tenir en fonction de profil sérologique (Villard *et al.*, 2011)

6. Traitement

La paroi kystique est épaisse, représente une barrière infranchissable pour les molécules, de plus, le métabolisme lent des bradyzoïtes limite l'effet des médicaments actifs sur la division parasitaire, ainsi les composés utilisés ont généralement une action anti parasitaire sur les tachyzoïtes et non sur les kystes (Schoondermark-Van de Ven *et al.*, 1994)

Les médicaments utilisés dans le traitement de la toxoplasmose se regroupent en deux grandes familles : Les molécules thérapeutiques et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique :

6.1. Molécules thérapeutiques

Les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique, qui sont actifs sur les tachyzoïtes mais sont sans effet sur les kystes (Derouin *et al.*, 2000).

6.1.1 Les macrolides

Ce sont des molécules parasitostatiques qui inhibent la croissance des tachyzoïtes ayant une bonne pénétration intra cellulaire (**Derouin et al., 1988**).

Leur effet est parasitostatiques à de fortes doses aussi bien chez le fœtus que chez l'adulte (**Chamberlandet al.,1991**).

6.1.1.1. La spiramycine (Rovamycine®)

La spiramycine est la molécule principales qui utilisé dans le traitement de la toxoplasmose acquise au cours de grossesse. Leur action est inhibitrice et non lytique, comme les autres macrolides, Elle ne présente pas d'effet tératogène et peut être employée ou cour de grossesse sans aucun risque, Son principal métabolite est la néo spiramycine (**Van Voorhis, 1990**).

6.1.1.2. Les macrolides de dernière génération

Ils ont une bonne activité sur les poumons et le foie comparativement au cerveau. Cependant, elles sont contre indiquées chez la femme enceinte et elles ne sont jamais utilisés en monothérapie dans les toxoplasmoses graves (**Chang et Pechtre, 1988 ; Van Voorhis, 1990**).

6.2. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

6 .2 .1. Les sulfamides :

Les sulfamides à action rapide sont représentés par la Sulfadiazine (Adiazine®) la molécule la plus active sur le toxoplasme et la plus utilisée nécessitée plusieurs prises quotidiennes, Les sulfamides semi-retard c'est leCotrimoxazol (Bactrim®) qui associe le Triméthoprime et le Sulfaméthoxazole, permet l'espacement des prises quotidiennes, alors que les sulfamides retard la Sulfadoxine synergique avec la pyriméthamine (Fansidar®) assurent une demi-vie lente (**Fortier et al., 2000**).

6.2.2. Les sulfones

Ils ont une activité in vitro et un effet synergique avec la pyriméthamine. La dapsone est la molécule commercialisée, son emploi est limité par ses effets indésirables hématologiques et neurologiques (**Derouin et al., 1991**).

6.2.3. Les Anti foliniques

La pyriméthamine est la molécule qui caractérise par une bonne diffusion tissulaire, placentaire et méningée, Elle a un effet parasiticide sur les tachyzoites à de très faibles doses et une synergie d'action avec les sulfamides et certains macrolides (**Couvreur *et al.*, 1993**).

Pour éviter les effets secondaires hématologiques, il faut administrer la pyriméthamine avec de l'acide folinique (**Marx-Chemla *et al.*, 2005**).

6.3. Autres médicaments

6.3.1. L'atovaquone :

Elle est la seule molécule qui a une activité sur les tachyzoites et les kystes, les conclusions des études montre que cette molécule est non utilisée, vue sa mauvaise biodisponibilité et la rechute à l'arrêt du traitement (**Romand *et al.*, 1993**).

6.3.2. Les cyclines et les quinolones

Malgré leur action in vitro et in vivo ces molécules sont mal définies dans le traitement de la toxoplasmose humaine (**Gozalbes *et al.*, 2000**)

6.4. Traitement de la toxoplasmose maternelle et congénitale

6.4.1. Traitement anténatal

Il est débuté dès la confirmation d'une toxoplasmose évolutive ou d'une séroconversion maternelle au cours de la grossesse (**Nizard, 2008**).

L'administration de la dose de 9 millions d'unités /jour de la spiramycine en 3 prises est instaurée sans interruption jusqu'à la fin de la grossesse, (**Bessières *et al.*, 2001 ; Garcia-Méric *et al.*, 2010**).

Si le diagnostic anténatal est positif, la spiramycine doit être remplacée par l'association pyriméthamine-sulfamide, dans les 4 semaines suivant la contamination, le traitement par la spiramycine ou la pyriméthamine-sulfamide réduit le risque de lésions intracrâniennes (**Gras *et al.*, 2005**).

Ces molécules ne sont pas efficaces sur les formes déjà enkystées mais ils franchissent la barrière placentaire et ont une action synergique parasiticide (**Boyer *et al.*, 2005**).

6.4.2. Traitement post-natal

Le traitement post-natal est basé sur l'association pyriméthamine- sulfamide qu'agissant sur les tachyzoïtes, soit à l'association pyriméthamine-sulfadiazine fortement dosée et donnée quotidiennement soit l'association pyriméthamine - sulfadoxine moins dosée et donnée tous les 10 jours (**Petersen et Schmidt, 2003**).

6. 5. Traitement de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé

6. 5. .1. Traitement curatif et d'entretien

Le traitement d'attaque chez les patients qui atteint le déficit immunitaire persiste est suivi par un traitement d'entretien (**Cochereau-Massin et al., 1992 ; Couvreur et Leport , 1998**).

Les formes kystiques ne sont pas éliminées par le traitement curatif, donc le risque de réactivation d'un kyste latent persiste chez l'immunodépression est présente (**Derouin et Bessières, 2019**).

Lors d'intolérance à la Pyriméthamine et/ou aux sulfamides, les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses :

- Cotrimoxazole par voie intraveineuse et à forte dose (**Torre et al., 1998 ; Torre et al., 1998**).
- Pyriméthamine + macrolide (**Bosch-Driessen et al., 2002**).
- Ou atovaquone (**Torres et al., 1997 ;Katlama et al., 1996**).

Ces molécules ou leurs associations sont moins efficaces ou moins bien tolérées que les traitements de référence, aussi bien en traitement d'attaque que d'entretien (**Derouin et Bessières, 2005**).

6. 6 .Traitement prophylactique

Ce traitement est recommandé chez tous les patients à risque :

- Le Cotrimoxazol est recommandé de façon quotidienne ou bihebdomadaire
- Chez les patients infectés par le VIH ayant une sérologie de toxoplasmose positive (titre d'anticorps IgG>150 UI/ml) et un taux de CD4<100/mm³, (**Leport et al., 2001 ; Delfraissy, 2004**) .
- le cotrimoxazole ou l'association sulfadoxine- pyriméthamine peuvent être utilisés

Chez les greffes de moelle allogénique avec une sérologie positive avant greffe, ils ne peuvent être administrés qu'un mois après la greffe pour éviter et retarder la reconstitution hématologique des patients, en cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) cette prophylaxie est maintenue pendant 6 mois, même plus longtemps (**Foot et al., 1994**).

Chez les transplantés d'organe (cœur principalement), la chimioprophylaxie est faite quand le donneur est positif et le receveur est séronégatif. Une étude montre l'efficacité du cotrimoxazole chez les greffés et les VIH (**Baden et al., 2003**).

Chez les patients immunodéprimés, la chimioprophylaxie est maintenue lorsqu'il y a un risque de réactivation d'une toxoplasmose latente, cette période est de quelques mois pour les transplantés et plusieurs années pour les greffés de moelle, chez les patients infectés par le VIH et dont le taux de CD4 reste $<100/\text{mm}^3$. L'interruption de la chimioprophylaxie primaire, chez les patients infectés par le VIH et dont le taux de CD4 $>200/\text{mm}^3$ est sans risque (**Delfraissy, 2004**).

En raison de la reconstitution fonctionnelle de la réponse immunitaire spécifique vis à vis de *T. Gondii* (**Rabian et al., 2001**).

7. La prophylaxie :

7.1. La prévention :

7.1.1. La prévention primaire :

Elle est essentielle pour les femmes enceintes non immunisés et aux sujets immunodéprimés, à fin d'éviter le risque de séroconversion (**Kravetz et al., 2005**).

Parmi les mesures préconisées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et reprises dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) publié en octobre 2009 on distingue : (**AFSSA., 2005 ; HAS., 2009**)

- Cuisson suffisantes des viandes (plus de 65°C) et éviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée
- Lavage des mains avant et après toute manipulation des aliments
- Lavage soigneux des crudités et les salades
- Ports des gants pour éviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par les excréments de chats (comme les bacs des litières, la terre)

- Désinfecter les bacs des litières de chat avec de l'eau de javel.
- Sérologie mensuelle pour les gestantes séronégatives

7.1.2 La prévention secondaire :

Un dépistage sérologique systématique des femmes enceintes est instauré lors de l'examen prénatal en cas de non-respect des règles d'hygiène prénatal pour limiter les répercussions. Une surveillance sérologique mensuelle des femmes non immunisées est obligatoire jusqu'à l'accouchement et une semaine après, afin de dépister une éventuelle séroconversion tardive et d'instaurer le plus rapidement possible un traitement,

à fin de réduire la transmission materno-foetale et un diagnostic anténatal pour pallier aux conséquences d'un passage transplacentaire en instituant un traitement adapté (**Hohlfeld, 1999**).

7. 1.3 La Prévention tertiaire :

Un programme de surveillance clinique et thérapeutique approprié consiste à limiter au maximum les complications plus ou moins tardives chez le nouveau-né, elle est adaptée en fonction de la présentation clinique et du résultat des examens complémentaires, effectués à la naissance. (**Bessieres et al., 2008**)

7.2. Stratégie vaccinale :

Repose sur le fait qu'une primo-infection, pour l'induction d'une immunité protectrice à vie (**Moiré et al., 2009**).

La vaccination contre *Toxoplasma gondii* vise trois populations, les femmes enceintes séronégatives, les animaux de rente et les chats, dans le but de diminuer considérablement le risque de contamination de l'environnement et de la nourriture destinée aux hommes et aux autres animaux (**Dion, 2010**).

Pour mettre au point un vaccin contre *Toxoplasma gondii* est très difficile car celui-ci entraîne la stimulation de plusieurs types de réponses immunes (cellulaires et humorales) en vers différents antigènes et toutes ne permettent pas l'acquisition d'une immunité protectrice, plus que nombreux épitopes antigéniques sont exprimés, le vaccin devra donc être multiantigénique pour une meilleure efficacité (**Dion, 2010**).

	Stade tachyzoïte	Stade bradyzoïtes
Antigènes spécifiques de stades	<ul style="list-style-type: none"> • P30 (SAG1) antigène membranaire • HSP70 Protéine de choc thermique 	<ul style="list-style-type: none"> • MAG1 antigène spécifique des kystes a bradyzoïtes • HSP30 (BAG)
Antigène communs à Plusieurs stades	<ul style="list-style-type: none"> • SAG3 antigène membranaire • GRA1, 2, 4, 5, 6 antigènes cytoplasmique 	
	<ul style="list-style-type: none"> • ROP2 antigène membranaire • MIC2, 3, 4 antigènes micronème 	

Tableau 9 : Divers antigènes de *T. gondii* utilisés dans les études vaccinales et spécificités de stades (Dion, 2010).

La majeure partie des essais de vaccination a été réalisée chez la souris soit avec des parasites vivants atténués, des extraits parasitaires, différentes protéines du parasite ou de protéines recombinantes, soit par injection des protéines purifiées, ou de l'ADN complémentaire correspondant (Moiré *et al.*, 2009).

Grâce à ses essais, et permet les mécanismes responsables de la résistance à *T. gondii*, on a remarqué que la réponse cellulaire jouait un rôle très important néanmoins que les immunoglobulines A avaient aussi un rôle primordial dans la limitation de l'invasion des cellules épithéliales par le parasite (Moiré *et al.*, 2009).

7.2.1 Vaccins vivants atténués :

Ont permis les techniques de biologie moléculaire de en supprimant des gènes ciblés des souches de virulence et d'obtenir des souches atténuée, qui ne sont pas susceptibles de retrouver leur virulence d'origine (Stéphanie *et al.*, 2009 ; Moiré *et al.*, 2009)

Une de ces souches a été obtenue par délétion des gènes codent pour des protéines de micronèmes (gènes MIC1 et MIC3 de la souche virulente RH), qui sont impliquées dans l'adhésion des parasites à la cellule hôte. (Stéphanie *et al.*, 2009 ; Moiré *et al.*, 2009)

7.2.2 Toxoplasmose congénitale muriné :

Chez la souris, une infection d'épreuve par des kystes d'une souche de type II, provoqué une protection vis à vis de la toxoplasmose aussi bien chronique que congénitale, les souris immunisées montrent une réduction de la charge parasitaire dans le cerveau, et une forte réduction de la transmission materno-fœtale, avec une augmentation très significative de la survie des nouveau-nés. (**Stéphanie et al., 2009 ;Moiré et al., 2009**).

7.2.3 Vaccins moléculaires :

Sont les « vaccins de demain », ils ne présentent pas les inconvénients des vaccins vivants, ils sont inertes (non vivants, non réplicatifs)(**Stéphanie et al., 2009 ; Moiré et al., 2009**).

Plusieurs vaccins a été identifiés, Il s'agit des protéines des organites du complexe apical comme les molécules de granule dense GRA 4, ainsi que antigènes majeurs de surface du tachyzoite comme SAG1, ces vaccins montrent des protections partielles (**Moiré et al., 2009**).

Le vaccin ADN a été testé dans le cadre de la toxoplasmose congénitale, leur principe consiste à injecter non pas la protéine vaccinale mais l'ADN correspondant, l'injection de l'ADN se fait dans le muscle strié aboutit à l'expression de la protéine correspondant dans les myocytes du lieu d'injection de l'ADN (**Moiré et al., 2009**).

Des protéines purifiées, associées à un adjuvant, ont été administrées à des chats par voie nasale, entraînant une bonne protection contre l'excrétion d'oocystes, car deux chats sur trois testés n'en sécrétaient pas, mais ces études restent à confirmer malgré ces bons résultats, puisque les effectifs par lot sont très faibles (trois chats/lot) (**Moiré et al., 2009**)

L'inconvénient des vaccins à ADN c'est qu'impossible à administré par voie orale, il faut qu'une injection intramusculaire ou plus rarement par voie intra-nasale, néanmoins ces vaccins sont sécuritaires, il n'y a pas de réversion de la virulence par rapport aux vaccins vivants atténués (**Dion,2010**).

Conclusion

Conclusion

La toxoplasmose est une parasitose endémique . Sa prévalence a nettement augmenté ces dernières années, mais elle reste proche de 40%.

La toxoplasmose reste une affection particulièrement grave lorsqu'elle survient au cours de la grossesse.

Le chat, en tant qu'hôte définitif, joue un rôle majeur dans la dissémination du parasite dans l'environnement. Son rôle direct dans la contamination humaine reste cependant très limité dans la mesure où la période pendant laquelle le chat excrète des oocystes est très transitoire (1-3 semaines) et ne concerne, en principe, que les très jeunes animaux. Des mesures d'hygiène bien appliquées permettraient de réduire encore le faible risque potentiel que représente la possession d'un chat à son domicile

Une surveillance sérologique des femmes enceintes (dépistage et suivi sérologique) permettrait de dépister le plus précocement possible les séroconversions et les toxoplasmoses évolutives afin de prendre en charge les enfants contaminés. Un réel programme de prévention s'impose et pour cela il faudra la mise en place d'un consensus national axé sur le sérodiagnostic de la toxoplasmose dans le certificat prénuptial, le sérodiagnostic de la toxoplasmose avant la fin du premier trimestre de la grossesse et la conduite à tenir sera dictée par le biologiste au clinicien prescripteur, pour une meilleure prise en charge de la toxoplasmose au cours de la grossesse

perspective

La toxoplasmose due au parasite *Toxoplasma gondii* est une maladie très répandue dans le monde

D'après notre étude, la plupart des femmes enceintes ne sont pas immunisées contre la toxoplasmose (séronégatives). Mais malgré cela, la séroconversion reste un cas très rares

Il n'y a pas de vaccin contre la toxoplasmose. C'est donc à la prévention de cette infection que les responsables de la santé doivent concentrer leurs efforts en matière de recommandation et d'éducation sanitaire des femmes enceintes. Cependant, il est conseillé de suivre les précautions suivantes: ne pas manger de viande crue ,marinée ou fumée, congélation ménagère prolongée, lavage abondant des fruits et légumes, très bonne hygiène des mains et ustensiles de cuisine, éviter tout contact avec les chats (litière, jardinage), éviter les repas pris en extérieur et enfin continuer de surveiller régulièrement les réactions sérologiques de la toxoplasmose (toutes les 4 semaines).

Malgré cette prévention mise en place, la toxoplasmose congénitale pose toujours un problème de santé publique. De ce fait, le dépistage doit être poursuivi, notamment la détermination du test d'avidité qui apparait comme un moyen efficace pour exclure un grand nombre de toxoplasmoses. En cas de toxoplasmose survenant en cours de grossesse, un traitement maternel doit être institué le plus rapidement possible et le diagnostic prénatal de l'infection focale est à préconiser.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Abbasi M, Kowalewska-Grochowska K, Bahar MA, Kilani RT, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. Infection of placental trophoblasts by *Toxoplasma gondii*. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;188(4):608-16.
- Achbarou, A., Bermudes, D., & Joiner, K. A. (1993). Kinetics and pattern of organelle exocytosis during *T. gondii*/host-cell interaction. *Parasitol Res*, 79(5), 402–408. 28: 660-1.
- AFSSA (Derouin F, Bultel C, Roze S). Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'AFSSA. Déc. 2005, 316p.
- Afssa. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa décembre 2005.
- Agop-Nersesian, C.; Egarter, S.; Langsley, G.; Foth, B. J.; Ferguson, D. J.; Meissner, M., Biogenesis of the inner membrane complex is dependent on vesicular transport by the alveolate specific GTPase Rab11B. *PLoS Pathog* 2010, 6, (7), e1001029.
- AJANA F, DAO A, FORTIER B. Toxoplasme et toxoplasmoses. Encyclopédie Médico-
- Ajioka J. W., Fitzpatrick J. M., Reitter C. P. 2001. *Toxoplasma gondii* genomics: shedding light on pathogenesis and chemotherapy. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2001: 1-19.
- Alexander, D. L., Mital, J., Ward, G. E., Bradley, P., & Boothroyd, J. C. (2005). Identification of the moving junction complex of *T. gondii* : a collaboration between distinct secretory organelles. *PLoS Pathog*, 1(2), e17.
- Aliberti J., Valenzuela J. G., Carruthers V. B., Hieny S., Andersen J., Charest H., Reis e Sousa C., Fairlamb A., Ribeiro J. M. and Sher A. 2003. Molecular mimicry of a CCR5 binding-domain in the microbial activation of dendritic cells. *Nature immunology* 4: 485-490.
- Anofel 2014. Toxoplasmose Campus de parasitologie-Mycologie-Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL). Polycope national.
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/poly-parasitologie.pdf>.

-AFSSA, Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « Toxoplasma gondii » de l'Afssa. Maisons-Alfort, France: Afssa; 2005. 318pp
after a preconceptional or periconceptional maternal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;

-AJIOKA J.W., SOLDATI D., (2007). **Toxoplasma molecular and cellular biology**. Horizon bioscience. Norfolk UK. Great Britain. p 04-05.

-Ajzenberg D., Banuls A. L., Su C., Dumetre A., Demar M., Carme B. and Darde M. L. 2004. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. *International journal for parasitology* 34: 1185-1196.

-Ajzenberg D., Banuls A. L., Tibayrenc M. and Darde M. L. 2002. Microsatellite analysis of *Toxoplasma gondii* shows considerable polymorphism structured into two main clonal groups. *International journal for parasitology* 32: 27-38.

-Akakpo AJ. Brucelloses animales en Afrique tropicale. Particularités épidémiologique, clinique et bactériologique. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*. 1987;40(4): 307-20.

-Allain JP , Palmer CR , Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by *Toxoplasma gondii* in pregnant women from a regional population in the U.K. *J Infect* 1998 ; 36 : 189-96.

-Ambroise Thomas P, Pelloux H. le toxoplasme et sa pathologie .*Med Mal Infect* 1993; 23 :121-128: 61-3.

-AMBROISE.T. 1998. Parasitologie et mycologie médicale, Paris, Médecine Sciences P : 141-152

-Aspöck H, Pollak A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992 ; 84:32-7.

B

- Bessières M-H, Cossaing S, Fillaux J, Berebi A. Toxoplasmose et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires n°402 (mai 2008)* 39-50.

- Baden LR, Katz JT, Franck L, et al. Successful toxoplasmosis prophylaxis after orthotopic cardiac Transplantation with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Transplantation* 2003;75:339-43.

- Beckers CJ, Roos DS, Donald RG, Inhibition of cytoplasmic and organellar protein synthesis in *Toxoplasma gondii*. Implications for the target of macrolide antibiotics. *J Clin Invest*.1995;95 : 367-76.

- Bessières MH, Berrebi A, Rolland M et al. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 Jan ; 94 : 37-45.
- Bessières M-H, Chemla C, Cimon B, Marty P, Gay-Andrieu F, Pelloux H, Rabodonoriva M. Les difficultés d'interprétations de la sérologie de la toxoplasmose. *Revue Francophone des Laboratoires n°383 (juin 2006)* 43-49.
- Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, van Ruyven RL, Klok AM, Hoyng CB, Rothova A. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002;134:34-40.
- Bouratbine A, Siala E, Chahed MK, Aoun K , Ben Ismail R. Sero-epidemiologic profile of toxoplasmosis in Northern Tunisia. *Parasite* 2001; 8 : 61-6.
- Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al. Toxoplasmosis Study Group. Risk factors for *Toxoplasma Gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192 : 564– 71.
- Bram R. J. and Crabtree G. R. 1994. Calcium signalling in T cells stimulated by a cyclophilin B-binding protein. *Nature* 371: 355-358.
- Buzoni-Gatel D., Dubremetz J. F. and Werts C. 2008. Molecular cross talk between *Toxoplasma gondii* and the host immune system. *Medecine sciences : M/S* 24: 191-196.
- Bachi, F., Gourbdji, E., Bensaid, S. Y., Taourirt, L., Ouchait, A., Lazizi, L., & Boudhane, M. (2019). Toxoplasmose congénitale: bilan du CNR Toxoplasmose, de l'institut Pasteur d'Algérie. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 32(1), 20-31.
- Bessières MH, Seguela JP , Roque C. etat actuel de techniques de diagnostique de la toxoplasmose acquise . *Leurobiologiste* 1989 ;p 6
- BOISSON D. Etude bibliographique de la toxoplasmose féline : aspects cliniques et conduite du vétérinaire en clientèle, lors d'une suspicion de toxoplasmose féline. Thèse Méd. Vét., Lyon, 2002, 214 p.

C

- CalamyL, Goudjil F, Godineau N, Bolot P. Severe congenital toxoplasmosis secondary to toxoplasma reactivation in an HIV-infected mother. *Arch Pediatr.* 2015;22(2):181-4.

- Carruthers V. and Boothroyd J. C. 2007. Pulling together: an integrated model of *Toxoplasma* cell invasion. *Current opinion in microbiology* 10: 83-89.
- Carruthers, V B , Sibley L D . Sequential protein secretion from three distinct organelles of *Toxoplasma gondii* accompanies invasion of human fibroblasts. *Eur J Cell Biol* 1997 ; 73 : 114-23.
- Cerede O., Dubremetz J. F., Soete M., Deslee D., Vial H., Bout D. and Lebrun M. 2005. Synergistic role of micronemal proteins in *Toxoplasma gondii* virulence. *The Journal of experimental medicine* 201: 453-463
- Chang H R, Pechtre JC. In Vitro Effects of Four Macrolides (Roxithromycin, Spiramycin, Azithromycin [CP-62,993], and A-56268) on *Toxoplasma gondii* .*Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 1988, 4 : 524-529.
- Charron, A. J. & Sibley, L. D. (2004). Molecular partitioning during host cell penetration by *toxoplasma gondii*. *Traffic*, 5(11), 855–867.
- **CNR Toxoplasmose** - Centre National de **R**eference **T**oxoplasmose -Rapport annuel d'activites **2017**, annee d'exercice 2016. <http://cnrtoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2018/03/Rapport-Act-CNR-Toxoplasmose-2016-DEF.pdf>. (consulte en aout 2018).
- Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M , et al. Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol*1992 ; 114 : 130-5.
- Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M , et al. Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol*1992 ; 114 : 130-5.
- Coppens, I., Dunn, J. D., Romano, J. D., Pypaert, M., Zhang, H., Boothroyd, J. C., & Joiner, K. A. (2006). *T. gondii* sequesters lysosomes from mammalian hosts in the vacuolar space. *Cell*, 125(2), 261–274.
- Coppens, I., Sinai, A. P., & Joiner, K. A. (2000). *T. gondii* exploits host low-density lipoprotein receptor-mediated endocytosis for cholesterol acquisition. *J Cell Biol*, 149(1), 167–180.
- COSTA JM , ERNAULT P , GAUTIER E , BRETAGNE S.Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes . *renat Diagnosis* 2001 ; 21 :85-88

- Couvreur J, Thulliez P. Toxoplasmose acquise à localisation oculaire ou neurologique. *Presse Med* 1996;25:438-42.
- Carruthers, V. B. & Sibley, L. D. (1997). Sequential protein secretion from three distinct organelles of toxoplasma gondii accompanies invasion of human fibroblasts. *Eur J Cell Biol*, 73(2), 114–123.
- Carruthers, V. B., Giddings, O. K., & Sibley, L. D. (1999). Secretion of micronemal proteins is associated with toxoplasma invasion of host cells. *Cell Microbiol*, 1(3), 225–235.
- Carruthers, V.; Boothroyd, J. C., Pulling together: an integrated model of Toxoplasma cell invasion. *Curr Opin Microbiol* 2007, 10, (1), 83-9.
- Chamberland, 1991Chamberland S, Kirst HA, Current WL. Comparative activity of macrolides against Toxoplasma gondii demonstrating utility of an in vitro microassay *Antimicrob Agents Chemother*1991 ; 35 : 903-9.
- COSTACHE C, COLOSI H, BLAGA L, GYÖRKE A, PASTIU A, COLOSI IA ET AJZNBE
- COSTACHE C, COLOSI H, BLAGA L, GYÖRKE A, PASTIU A, COLOSI IA ET AJZNBE RG D. « premier isolement avec caractérisation génétique d'une souche de *T. gondii* en Roumanie, à partir d'un cas humain symptomatique de toxoplasmose congénitale. *Parasite*. 2013.
- Couvreur J, Leport C. Toxoplasma gondii in : *Antimicrobial Therapy and vaccines*, Yu V.L., Merignac T.C., Barriere S.L. (ed) Williams Wilkins. 1998;600-612.

D

- Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271-5.
- Dardé M L, Pelloux H. Caractéristiques biologiques de *Toxoplasma gondii*, in Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp.40-48.
- DAVIDSON MG, ROTTMAN JB, ENGLISH RV *et al.* Feline immunodeficiency virus predisposes cats to acute generalized toxoplasmosis. *Am.J.Pathol.*1993, **143**:1486-1497
- Delfraissy JF (coordinateur). *Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2004* Ed. Médecine Flammarion, Paris. 164. pp.

- Derouin F, Eliaszewicz M, Peyron F, Bessières M H .Quelles sont les manifestations cliniques de la toxoplasmose chez l'homme : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail .*Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp.5 0-59.
- Derouin F, Piketty C, Chastang C, Anti-Toxoplasma effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother*1991;35:252-5.
- DEROUIN F,THULLIEZ P, ROMAND S, LECOLIER B.2002. La toxoplasmose chez l'homme diagnostic, prévention et traitement. Supplément au laborama N° 35 Bio-rad,1-28
- DEROUIN F., BULET C., SERVANE R., 2005 toxoplasmose : état des connaissances et évaluations du risque lié à l'alimentation .Rapport du groupe de travail<< *Toxoplasma gondii*>> de l'AFSSA.27-31.avenue du général Leclerc, 9701 MAISON –ALFORT cedex. France. P 108-109.
- Diaby S. Aspects clinique, thérapeutiques et pronostique de la toxoplasmose cérébrale au cours du VIH/SIDA dans le service des maladies infectieuses du centre hospitalier universitaire du Point G. Thèse de médecine. Université de Bamako. Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie, 2007; N°139.
- Dubey J, Jones J. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *International Journal for Parasitology*. 2008; 38(11): 1257-78.
- DUBEY J.P, 1998 Advances in the life cycle of *toxoplasma gondii* *Int parasitol.*; 28 : p 1019-1024
- DUBEY J.P, 1998 Advances in the life cycle of *toxoplasma gondii* *Int parasitol.*; 28 : p 1019-1024
- DUBEY JP. Duration of immunity to shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts by cats. *J. Parasitol.*, 1995, **81**(3), 410-415.
- Dubey, J. P. (1996). *Medical Microbiology*, chapter *T. gondii*. Univ of Texas Medical Branch, 4th ed edition. images.
- Dubey, JP. *Toxoplasmosis of Animals and Humans*. Second edition. *CRC Press*; 2010 ; pp313.
- Dubremetz, J. F., Achbarou, A., Bermudes, D., & Joiner, K. A. (1993). Kinetics and pattern of organelle exocytosis during *T. gondii*/host-cell interaction. *Parasitol Res*, 79(5), 402–408.
- Duque T., Souto X., Viana de Andrade-Neto V., Ennes-Vidal V. and Menna-Barreto R. 2013. Chapter14 : Autophagic Balance Between Mammals and Protozoa: A Molecular, Biochemical and

Morphological Review of Apicomplexa and Trypanosomatidae Infections. In *Autophagy - A Double-Edged Sword - Cell Survival or Death?*, Yannick Bailly (ed.).

- Dzierszinski F., Mortuaire M., Cesbron-Delauw M. F. and Tomavo S. 2000. Targeted disruption of the glycosylphosphatidylinositol-anchored surface antigen SAG3 gene in *Toxoplasma gondii* decreases host cell adhesion and drastically reduces virulence in mice. *Molecular microbiology* 37: 574-582.

-Darde M. L., Bouteille B. and Pestre-Alexandre M. 1992. Isoenzyme analysis of 35 *Toxoplasma gondii* isolates and the biological and epidemiological implications. *The Journal of parasitology* 78: 786-794.

-DARDEM, PEYRONF. *Toxoplasme et toxoplasmose*. Article EMC. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2014 ; 27,294-308.

-Derouin F, Mazon MC, Garin Y. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation Methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol*. 1988;25:1597-1600.

-Derouin F, Santillana-Hayat M. Anti-toxoplasma activities of antiretroviral drugs and interactions with pyrimethamine and sulfadiazine in vitro *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44 :2575-7.

-Derouin M, Bessières MH .Quels sont les principaux schémas thérapeutiques de la toxoplasmose humaine : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : *Rapport du groupe de travail .Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp .70-74.

-Desmonts G, Couvreur J, Ben Rachid M.S .Le toxoplasme, la mère et l'enfant. *Arch Fr Pediatr* 1965; 22 : 1183.

-Diaz-Suarez O, Estevez J, Garcia M, et al. Seroepidemiology of toxoplasmosis in a Yucpa Amerindian community of Sierra de Perija, Zulia State, Venezuela. *Rev Med Chil* 2003; 131 : 1003–10.

-Dion, S. (2010). *Place du Chat dans la circulation de la Toxoplasmose: Objectifs, Intérêt et Etat des lieux de la Vaccination* (Doctoral dissertation).

-Du J., An R., Chen L., Shen Y., Chen Y., Cheng L., Jiang Z., Zhang A., Yu L., Chu D., Shen Y., Luo Q., Chen H., Wan L., Li M., Xu X. and Shen J. 2014. *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18 inhibits the host NF-kappaB pathway by promoting p65 degradation. *The Journal of biological chemistry* 289: 12578-12592.

-Dubey JP (2016) *Toxoplasmosis of animals and humans*. Second Edition, CRC Press, 336 p

-Dubey JP. Chapter 1 - The History and Life Cycle of *Toxoplasma gondii*. In: Weiss LM, Kim K, éditeurs. *Toxoplasma Gondii* (Second Edition). Boston: Academic Press, 2014; 1-17.

-Dubremetz J F, Achbarou A, Bermudes D, Joiner K A. Kinetics and pattern of organelle exocytosis during *Toxoplasma gondii*/host-cell interaction. *Parasitol Res* 1993; 79:402-8.

-Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999;353(9167):1829-33.

-Dupouy-Camet J, Bougnoux ME, Lavareda De Souza S et al. Comparative value of polymerase chain reaction and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Ann Biol Clin* 1992 ;50 :315-9.

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

E

-El Nawawy A, Soliman AT, El Azzouni O, et al. Maternal and neonatal prevalence of toxoplasma and cytomegalovirus (CMV) antibodies and hepatitis-B antigens in an Egyptian rural area. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 154-7.

-Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Darde ML, Cohen R, Dumetre A, Yera H, Gondon E, Janaud JC, Thulliez P. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis*. 2009;199(2):280-5.

F

- Feng P., Park J., Lee B. S., Lee S. H., Bram R. J. and Jung J. U. 2002. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus mitochondrial K7 protein targets a cellular calcium modulating cyclophilin ligand to modulate intracellular calcium concentration and inhibit apoptosis. *Journal of virology* 76: 11491-11504.

- Fentress S. J., Behnke M. S., Dunay I. R., Mashayekhi M., Rommereim L. M., Fox B. A., Bzik D. J., Taylor G. A., Turk B. E., Lichti C. F., Townsend R. R., Qiu W., Hui R., Beatty W. L. and Sibley L. D. 2010. Phosphorylation of immunity-related GTPases by a *Toxoplasma gondii*-secreted kinase promotes macrophage survival and virulence. *Cell host & microbe* 8: 484-495

- Ferro EA, Silva DA, Bevilacqua E, Mineo JR. Effect of *Toxoplasma gondii* infection kinetics on trophoblast cell population in *Calomys callosus*, a model of congenital toxoplasmosis. *Infect Immun.* 2002;70:7089-94.
- Foot AB, Garin YJ, Ribaud P, et al. Prophylaxis of toxoplasmosis infection with pyrimethamine/sulfadoxine (Fansidar) in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:241-5.
- Fortier B, Dubremetz J F. Structure et biologie de *Toxoplasma gondii*. *Med Mal Infect* 1993 ; 23 : 148-153
- Fox B. A., Rommereim L. M., Guevara R. B., Falla A., Hortua Triana M. A., Sun Y. and Bzik D. J. 2016. The *Toxoplasma gondii* Rhoptry Kinome Is Essential for Chronic Infection. *mBio* 7: 10.1128/mBio.00193-16.
- Fatoumata C. Séroprévalence et facteurs de risque associés de la toxoplasmose et de la néosporose chez la femme en consultation prénatale et chez les carnivores domestiques dans la région de Dakar (Sénégal).Mémoire de Master. Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar. Université Cheick Anta Diop. 2012; (15): 42.
- Faye O, Leye A, Dieng Y, Richard-Lenoble D, Diallo S. La toxoplasmose à Dakar. Sondage séroépidémiologique chez 353 femmes en âge de procréer. *Bull Soc Pathol Exot* 1998; 91 : 249-50.
- Fernandez C., Jaimes J., Ortiz M. C. and Ramirez J. D. 2016. Host and *Toxoplasma gondii* genetic and non-genetic factors influencing the development of ocular toxoplasmosis: A systematic review. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* 44: 199-209.
- Fernandez F, Ouvina G, Clot E, Fernandes Guido R, Codoni C. Prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in cats in the western part of Great Buenos Aires, Argentina, 1993. *Vet Parasitol.* 1995;59:75-79.
- Finlay B B, Cossart P. Exploitation of mammalian host cell functions by bacterial pathogens. *Science* 1997 ; 276, 718-725.
- Fortier B, Dao A, Ajana F. Toxoplasme et toxoplasmose. *Encycl Med Chir Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Maladies Infectieuses* 2000; 8-509-A-10, *Pédiatrie* .4-330-A10, 13.

-Fuente, M, Bovone N S , Cabral G E .Prophylaxis of prenatal toxoplasmosis. *Medicina B Aires* 1997 ; 57 :155–60.

-FultonJD, Turk JL. Direct agglutination test for *Toxoplasma gondii*. *Lancet* 1959, pp. 1068.

G

- Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. Management of congenital toxoplasmosis in France: current data. *Presse Med*2010;39 :530-8.

- Gozalbes R, Brun-Pascaud M, Garcia-Domenech R, et al. Anti-toxoplasma activities of 24 quinolones and fluoroquinolones in vitro: prediction of activity by molecular topology and virtual computational techniques. *Antimicrob Agents Chemother*2000 ; 44 :2771-6.

- Gras L, Wallon M, Pollak A, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr*2005 ; 94 :1721-31.

- Guebre-Xabier M, Nurilign A, Gebre-Hiwot A, et al. Seroepidemiologica lsurvey of *Toxoplasma gondii* infection in Ethiopia. *Ethiop. Med J* 1993; 31: 201-8.

-Gazzinelli R. T. and Denkers E. Y. 2006. Protozoan encounters with Toll-like receptor signalling pathways: implications for host parasitism. *Nature reviews.Immunology* 6: 895-906.

H

- Håkansson, S., Charron, A. J., & Sibley, L. D. (2001). *Toxoplasma* vacuoles : a two-step process of secretion and fusion forms the parasitophorous vacuole. *EMBO J*, 20(12), 3132–3144.

- Halonen, S. K. & Weidner, E. (1994). Overcoating of toxoplasma parasitophorous vacuoles with host cell vimentin type intermediate filaments. *J Eukaryot Microbiol*, 41(1), 65–71.

- HAS. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Octobre 2005.

- He, X., Grigg, M. E., Boothroyd, J. C., & Garcia, K. C. (2002). Structure of the immunodominant surface antigen from the *Toxoplasma gondii* srs superfamily. *Nat Struct Biol*, 9(8), 606–611. Helfrich, W. (1973). Elastic properties of lipid bilayers : theory and possible experiments. *Z Naturforsch [C]*, 28(11), 693–703.

- Hohlfeld P. Toxoplasmosis. *Arch Pediatr* 1999; 2: 238s-240s.

- Holland, G. N. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137: 1-17.

- Howe D. K. and Sibley L. D. 1995. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *The Journal of infectious diseases* 172: 1561-1566.

- Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001; 154 : 357-65.

J

- Jacquet A., Coulon L., De Neve J., Daminet V., Haumont M., Garcia L., Bollen A., Jurado M. and Biemans R. 2001. The surface antigen SAG3 mediates the attachment of *Toxoplasma gondii* to cell-surface proteoglycans. *Molecular and biochemical parasitology* 116: 35-44.

- Jewett T. J. and Sibley L. D. 2003. Aldolase forms a bridge between cell surface adhesins and the actin cytoskeleton in apicomplexan parasites. *Molecular cell* 11: 885-894.

K

- Katlama C, Mouthon B, Gourdon D, Lapierre D, Rousseau F. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. *AIDS* 1996;10:1107-12.

- Kravetz JD, Federman DG. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13:161-5.

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

- Kasper L., Courret N., Darche S., Luangsay S., Mennechet F., Minns L., Rachinel N., Ronet C. and Buzoni-Gatel D. 2004. *Toxoplasma gondii* and mucosal immunity. *International journal for parasitology* 34: 401-409.

L

- LAPPIN MR, GASPER PW, ROSE BJ, POWELL CC. Effect of primary phase immunodeficiency virus infection on cats with chronic toxoplasmosis. *Vet Immunol. Immunopathol.*, 1992, **35**, 121-131.

- LIESENFELD O, NGUYEN TA, PHARKE C, SUZUKI Y. Importance of gender and sex hormones in regulation of susceptibility of the small intestine to peroral infection with *Toxoplasma gondii* tissue cysts. *J. Parasitol*, 2001,**87**, 1491-1493.
- Lin J., Lin X., Yang G. H., Wang Y., Peng B. W. and Lin J. Y. 2010. *Toxoplasma gondii*: expression of GRA1 gene in endoplasmic reticulum promotes both growth and adherence and modulates intracellular calcium release in macrophages. *Experimental parasitology* 125: 165-171.
- LORIAUX M. La toxoplasmose féline : enquête épidémiologique en région toulousaine. Thèse méd. Vét., Toulouse, 2008.
- Luft BJ, Hafner R, Korzun AH . Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 995-1000.
- Lebrun, M., Carruthers, V.,& Cesbron-Delauw, M. (2007). *T. gondii : The Model Apicomplexan— Perspectives and Methods*, chapter *Toxoplasma* secretory proteins and their roles in cell invasion and intracellular survival. Elsevier Publishing, Inc, Oxford, UK.
- Leport C, Franck J, Chêne G, et al. Immunoblot profile as predictor of toxoplasmic encephalitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8:579-84.

M

- Marie-Hélène Bessières, Sophie Cassaing, Judith Fillaux, Alain Berrebi.
- Marx-Chemla C, Villena I, Trenque T, Pinon JM ; Groupe Toxoplasmose de Reims. Prenatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Presse Med*. 2005 ; 22 :1719.
- Maubon D., Bougdour A., Wong Y. S., Brenier-Pinchart M. P., Curt A., Hakimi M. A. and Pelloux H. 2010. Activity of the histone deacetylase inhibitor FR235222 on *Toxoplasma gondii*: inhibition of stage conversion of the parasite cyst form and study of new derivative compounds. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54: 4843-4850.
- Melo, E. J., Carvalho, T. M., & Souza, W. D. (2001). Behaviour of microtubules in cells infected
- Mercier C., Cesbron-Delauw M. F. *Toxoplasma* secretory granules: one population or more? *Trends Parasitology*. 2015 Feb;31(2):60-71.

- Mercier, C.; Travier, L.; Bittame, A.; Gendrin, C.; Cesbron-Delauw, M. F., The dense granule proteins of *Toxoplasma gondii*. In *Parasitology Research Trends*, De Bruyn, O.; Peeters, S., Eds. Nova Science Publishers, Inc.: 2010, pp 1-31.
- Montoya JG, Liesenfeld O (2004) Toxoplasmosis. *Lancet* 363:1965–76
- Mordue, D. G., Desai, N., Dustin, M., & Sibley, L. D. (1999). Invasion by *T. gondii* establishes a moving junction that selectively excludes host cell plasma membrane proteins on the basis of their membrane anchoring. *J Exp Med*, 190(12), 1783–1792.
- Morlat P, Chene G, Leport C, et al. Primary prevention of cerebral toxoplasmosis in patients with HIV infection: results of a double-blind randomized trial, pyrimethamine versus placebo. *Rev MedInterne*.1993;14 :1002.
- Moulinier C. Parasitologie et mycologie medicale : elements de morphologie et de biologie. Ed. Med. Inter. Lavoisier, 2003, pp.796.
- Magno, R. C., Straker, L. C., de Souza, W., & Attias, M. (2005b). Interrelations between the parasitophorous vacuole of *Toxoplasma gondii* and host cell organelles. *Microsc Microanal*, 11(2), 166–174.
- Marie-Hélène Bessières, Sophie Cassaing, Judith Fillaux, Alain Berrebi. *Microbiol Rev*. 2012;25(2):264-96. Erratum in: *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3):583.
- Miller C. M., Boulter N. R., Ikin R. J. and Smith N. C. 2009. The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. *International journal for parasitology* 39: 23-39.
- Moiré N, Ménélec MN, Ducourneau C, Dimier-Poisson I. Vaccination contre la toxoplasmose chez les animaux de rente. *Bull AcadVét France* 2009 ; 162 : 51-4.
- Moiré, N., Mevelec, M. N., Ducournau, C., & Dimier-Poisson, I. (2008). Toxo KO: un vaccin recombinant vivant pour la prévention de la toxoplasmose congénitale de la brebis. In *Journée de l'Académie Vétérinaire* (p. Inconnu).
- Moncada P. A. and Montoya J. G. 2012. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert review of anti-infective therapy* 10: 815-828.
- MONTROYA JG, REMINGTON, JS .Management of *Toxoplasma gondii* Infection during

-Mozzatto L, Procianoy RS. Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2003; 45(3): 147-51.

-MuratJB, Hidalgo HF, Brenier-Pinchart MP, Pelloux H. Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(9):943-56.

N

- Nakaar, V., Ngô, H. M., Aaronson, E. P., Coppens, I., Stedman, T. T., & Joiner, K. A. (2003) Pleiotropic effect due to targeted depletion of secretory rhoptry protein rop2 in *T. gondii*. *J Cell Sci*, 116(Pt 11), 2311–2320.

- Nozais JP. *traité de parasitologie médicale*. edition paradel : 1996 ; 818p.

-Naessens A. Screening for toxoplasmosis during pregnancy: the situation in Belgium. *Arch Pediatr* 2003; 10 :(Suppl. 1)-18.

-Nam H. W. 2009. GRA proteins of *Toxoplasma gondii*: maintenance of host-parasite interactions across the parasitophorous vacuolar membrane. *The Korean journal of parasitology* 47 Suppl: S29-37.

-Nissapatorn V, NoorAzmi MA , Cho SM., et al .Toxoplasmosis: prevalence and risk factors. *J Obstet Gynaecol* 2003 ; 23 : 618-24.

-NOZAIIS J-P., DATRYA., DANISM., 1996. *Traité de parasitologie medicale et Edition pradel*, 4, passage de main d'or 75011 paris. p 147-148.

of a *Toxoplasma gondii* rhoptry protein by immunoelectron microscopy during and after host cell penetration. *J Protozool*, 39(4), 526–530.

O

-OUYAHIA.A. 2014. *La toxoplasmose en Algérie*. Presses académiques francophones, 84 pages.

-Ozgonul C. and Besirli C. G. 2016. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmic research* .

P

- Paquet C, Yudin MH (2018) N 285-Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 40: e687–e693. doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.036
- Peixoto L., Chen F., Harb O. S., Davis P. H., Beiting D. P., Brownback C. S., Ouloguem D. and Roos D. S. 2010. Integrative genomic approaches highlight a family of parasite-specific kinases that regulate host responses. *Cell host & microbe* 8: 208-218.
- Peyron F, Ateba AB, Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Fleury J. Congenital toxoplasmosis in twins: a report of fourteen consecutive cases and a comparison with published data. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:695—701.
- Peyron F, McLeod R, Ajzenberg D, et al (2017) Congenital toxoplasmosis in France and the United States: one parasite, two diverging approaches. *PLoS Negl Trop Dis* 11:e0005222. doi:10.1371/journal.pntd.0005222. eCollection 2017 Feb
- Pomeroy C, Filice GA. Pulmonary toxoplasmosis: a review. *Clin Infect Dis*.1992;14 :863-70.
- Petersen E, Schmidt DR. Sulfadiazine and pyrimethamine in the postnatal treatment of congenital toxoplasmosis: what are the options. *Expert Rev Anti Infect Ther*.2003;1:175-82.
- Petersson K, Stray-Pedersen B, Malm G, Forsgren M., Evengard B. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79 : 824-9.
- Pleyer U., Schluter D. and Manz M. 2014. Ocular toxoplasmosis: recent aspects of pathophysiology and clinical implications. *Ophthalmic research* 52: 116-123.

R

- Rabian C, Alberti C, et al. Immune recovery under highly active antiretroviral therapy is associated with restoration of lymphocyte proliferation and interferon-gamma production in the presence of *Toxoplasma gondii* antigens. *J Infect Dis* 2001;183: 1586-9.
- Raffi F, Aboulker JP, Michelet C, A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. *The BIOTOXO Study Group. AIDS* 1997;11:177- 84.
- Raymond J. Toxoplasme et toxoplasmose. *AAEIP.97* 1989 ; 6-18.
- Raymond J. Toxoplasme et toxoplasmose. *AAEIP.97* 1989 ; 6-18.

- Remington J-S, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis in: Remington JS Klein JO, Eds. Infectious diseases of the foetus and 68 newborn 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders; 2001, p. 205-346.
- RobbinsJR, Zeldovich VB, Poukchanski A, Boothroyd JC, Bakardjiev AI. Tissue barriers of the human - RobbinsJR, Zeldovich VB, Poukchanski A, Boothroyd JC, Bakardjiev AI. Tissue barriers of the human
- Robert-Gangneux F, DardéML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin*
- Robert-Gangneux F, Year H, D’Herve D, Guiguen C. Congenital toxoplasmosis
- Roberts F, McLeod R. Pathogenesis of toxoplasmic retinochoroiditis. *Parasitol Today*. 1999;15:51-7
- Romand S, Pudney M, Derouin F. In Vitro and In Vivo Activities of the Hydroxynaphthoquinone Combined with Pyrimethamine, Sulfadiazine, Clarithromycin, or Minocycline against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 1993 ; 11 : 2371-2378.
- Rorman E, Zamir CS, Rilkis I, Ben-David H. Congenital toxoplasmosis--prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reprod Toxicol* 2006; 21 :458-72.
- Rabaud C, May T, Lucet JC, et al . Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a French National Survey. *Clin Infect Dis*. 1996 ; 23 : 1249-54.
- Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia, WB Saunders, 2001:205-346. RG D. « premier isolement avec caractérisation génétique d’une souche de *T. gondii* en
- Robert-Gangneux F, DardéML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264-96. Erratum in: *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3):583

S

- Sabin AB, Feldman HA. Microchemical indicators immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (toxoplasme). *Science*. 1948, pp .660-663
- Saeij J. P., Collier S., Boyle J. P., Jerome M. E., White M. W. and Boothroyd J. C. 2007. *Toxoplasma* co-opts host gene expression by injection of a polymorphic kinase homologue. *Nature* 445: 324-327.

- Salle IM. Etude sur la prevalence de la toxoplasmose sur les chats et les femmes enceintes dans cinq quartiers de Dakar. L'Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar (Sénégal) .Faculté des sciences et techniques; 2010; N°6.
- Sasai M., Pradipta A. and Yamamoto M. 2018. Host immune responses to *Toxoplasma gondii*. *International immunology* 30: 113-119.
- Schoondermark-Van de Ven E, Melchers W, Camps W, et al. Effectiveness of spiramycin for treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection in rhesus monkeys *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38 : 1930-6.
- Sibley et Andrews, 2000 Sibley, L D, Andrews N W. Cell invasion by un-palatable parasites. *Traffic* 2000 ; 1 : 100-106.
- Sabin AB, Feldman HA. Dyes as Microchemical Indicators of a New Immunity Phenomenon Affecting a Protozoan Parasite (*Toxoplasma*). *Science*. 1948; 108(2815): 660-3.
- Saffer, L. D., Mercereau-Puijalon, O., Dubremetz, J. F., & Schwartzman, J. D. (1992). Localization
- Sinai et al., 1997] Sinai, A. P., Webster, P., & Joiner, K. A. (1997). Association of host cell endoplasmic reticulum and mitochondria with the *T. gondii* parasitophorous vacuole membrane : a high affinity interaction. *J Cell Sci*, 110 (Pt 17), 2117–2128.
- Stéphanie Davenel, Jeanne Galaine, Béatrice Guelet, Sabine Marteil, Florence Robert-Gangneux. La toxoplasmose congénitale en France en 2009. *Journal de Pharmacie clinique*, Vol-29, N°1, janvier-février-mars 2010.
- Stéphanie Davenel¹, Jeanne Galaine¹, Béatrice Guelet¹, Sabine Marteil¹, Florence Robert-Gangneux² La toxoplasmose congénitale en France en 2009 ; *JOURNAL DE PHARMACIE CLINIQUE* Volume 29, numéro 1, janvierfévrier- mars 2010
- Sturge CR, Benson A, Raetz M, Wilhelm CL, Mirpuri J, Vitetta ES, Yarovinsky F. 2013. TLR-independent neutrophil-derived IFN- γ is important for host resistance to intracellular pathogens. *Proc Natl Acad* ; 110(26):1017-6.
- Su C., Evans D., Cole R. H., Kissinger J. C., Ajioka J. W. and Sibley L. D. 2003. Recent expansion of *Toxoplasma* through enhanced oral transmission. *Science (New York, N.Y.)* 299: 414-416.

-Su C., Evans D., Cole R. H., Kissinger J. C., Ajioka J. W. and Sibley L. D. 2003. Recent expansion of *Toxoplasma* through enhanced oral transmission. *Science* (New York, N.Y.) 299: 414-416.

-Suss-Toby, E., Zimmerberg, J., & Ward, G. E. (1996). *Toxoplasma* invasion : the parasitophorous vacuole is formed from host cell plasma membrane and pinches off via a fission pore. *Proc Natl Acad Sci U SA*, 93(16), 8413–8418.

T

- Tenter AM , Heckerth AR, Weiss LM .*Toxoplasma gondii* from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000 ; 30 : 1217-58.

- TENTER AM, HECKEROTH AR, WEISS LM. *Toxoplasma gondii* : from animals to humans. *Int. J. for Parasitol*, 2000,**30**, 1217-1258.

- Tissot Dupont D, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Bost-Bru C, Ambroise-Thomas P, Pelloux H. Usefulness of Western blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;**22**:122–5.

- Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, Ranieri S, Orani A, Angarano G, Chiodo F, Fiori G. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998a; 42:1346-1349.

- Torre D, Speranza F, Martegani R, Zeroli C, Banfi M, Airoidi M. A retrospective study of treatment of Cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim- sulphamethoxazole. *J Infect*. 1998b ; 37:15-18.

- Torres RA, Weinberg W, Stansell J, et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1997;24: 422- 429.

-Tenter AM , Heckerth AR, Weiss LM .*Toxoplasma gondii* from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000 ; 30 : 1217-58.

-Tenter AM, Heckerth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii* : from animals to humans, *Int J Parasitol*. 2000;30:1217-1258

-Thulliez PH, Ancelle T. Séroprévalence de la toxoplasmose dans le monde (hors France) : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp .112-116.

-Tomavo S. The differential expression of multiple iso enzyme forms during stage conversion of *Toxoplasma gondii*: an adaptive developmental strategy. *Int J Parasitol*. 2001;31:1023-31

-Tonouhewa, A. B. N., Amagbégnon, R., Atchadé, S. P., Hamidović, A., Mercier, A., Dambrun, M., ... & Sahidou, S. (2019). Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes au Bénin: méta-analyse et régression. *Bull. Soc. Pathol. Exot*, 112, 79-89.

V

- Villard O, Jung-Etienne, J, Cimon B, et al. Le Réseau du Centre National de Référence de la Toxoplasmose Sérodiagnostique de la toxoplasmose en 2010: conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage. *Feuillets Biol*. 2011; 52 :1-7.

-Villard, O., Jung-Etienne, J., Cimon B., Frank, J., Frincker-Hidalgo, H., Godinea, N., Houze, S., Paris, L., Pelloux, Villena, I., Candofi, E., et réseau du centre national de référence de la toxoplasmose 2011. Sérodiagnostique de la toxoplasmose en 2010 : conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage, 298 : 44-48.

-Villena I, Darde ML, Derouin F, Bessières Mh. Quelles sont les méthodes de diagnostic de la toxoplasmose humaine : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. In : Rapport du groupe de travail. *Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp.60-68

-Villena I. Épidémiologie de la l'infection congénitale à *Toxoplasma gondii* en France en. CNR Toxoplasmose – Rapport d'Activités 2008. Saint- Maurice: *Institut de veille sanitaire* 2009.

W

- Wang Y. and Yin H. 2015. Research advances in microneme protein 3 of *Toxoplasma gondii*. *Parasites & vectors* 8: 384-015-1001-4.

-Wang Y. and Yin H. 2014. Research progress on surface antigen 1 (SAG1) of *Toxoplasma gondii*. *Parasites & vectors* 7: 180-3305-7-180.with *T. gondii*. *Biocell*, 25(1), 53–59.

Y

- Yarovinsky F. 2014. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. *Nature reviews.Immunology* 14: 109-121.
- Yarovinsky F. 2014. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. *Nature reviews.Immunology* 14: 109-121.
- Van Voorhis WC. Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. *Drugs* ; 1990 ; 40:176-202.
- Villard, O., Jung–Etinne, J., Cimon B., Frank, J., Frinker-Hidalgo, H., Godinea, N., Houze, S., Paris, L., Pelloux, Villena, I., Candofi, E., et reseau du centre national de reference de la toxoplasmose 2011. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010 : conduite à tenir et interpretation en fonction des profils sérologique obtenus par les méthodes de dépistage, 298 : 44-48.
- Villena I, Darde ML, Derouin F, Bessieresmh. Quelles sont les méthodes de diagnostic de latoxoplasmose humaine : état des connaissances et évaluation du risque lie à l'alimentation. In : Rapport du group de travail. *Toxoplasma gondii*. AFSSA, 2005, pp.60-68
- Villena I. Épidémiologie de la l' infection congénitale à *Toxoplasma gondii* en France en. CNR Toxoplasmose – Rapport d' Activités 2008. Saint- Maurice: *Institut de veille sanitaire 2009*.
- Yamamoto M., Ma J. S., Mueller C., Kamiyama N., Saiga H., Kubo E., Kimura T., Okamoto T., Okuyama M., Kayama H., Nagamune K., Takashima S., Matsuura Y., Soldati- Favre D. and Takeda K. 2011. ATF6beta is a host cellular target of the *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18. *The Journal of experimental medicine*