Bibliothèque de l'Université de Limoges
Sc de médecine et de Pharmacie

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV.LIMOGES
D 035 147103 8

ANNEE 1993

THESE N° 124 11

TOXOPLASMOSE MATERNELLE ANTECONCEPTIONNELLE ET CONTAMINATION FOETALE A PROPOS D'UN CAS

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 1993

PAR

Caroline LHERITIER épouse SIGRAND

Née le 27 juin 1964 à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jean-Louis TABASTE	*Président*
Monsieur le Professeur Jean BOULESTEIX	*Juge*
Monsieur le Professeur Jean-Philippe DUMAS	*Juge*
Madame le Professeur Madeleine PESTRE-ALEXANDRE	*Juge*
Monsieur le Docteur Jean-Claude PONS	*Membre invité*

THESE méd. LIMOGES 1993 n° 124

Bibliothèque de l'Université de Limoges
Section de Médecine et de Pharmacie

Ex : 2
Sibil :

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S
F A C U L T E D E M E D E C I N E

ANNEE 1993 THESE N°124

TOXOPLASMOSE MATERNELLE ANTECONCEPTIONNELLE ET CONTAMINATION FOETALE A PROPOS D'UN CAS

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 1993

PAR

Caroline LHERITIER épouse SIGRAND

Née le 27 juin 1964 à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jean-Louis TABASTE	*Président*
Monsieur le Professeur Jean BOULESTEIX	*Juge*
Monsieur le Professeur Jean-Philippe DUMAS	*Juge*
Madame le Professeur Madeleine PESTRE-ALEXANDRE	*Juge*
Monsieur le Docteur Jean-Claude PONS	*Membre invité*

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

****

DOYEN DE LA FACULTE	:	Monsieur le Professeur BONNAUD
ASSESSEURS	:	Monsieur le Professeur PIVA Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean- Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgical
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique

LABADIE Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et Transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépato-Gastro-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et tranfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépato-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et Traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur TABASTE,

Professeur des Universités de Gynécologie et d'Obstétrique,
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux,
Chef de Service,

Vous m'avez fait le grand honneur de

présider cette thèse,

Veuiller trouver ici l'expression de

toute ma gratitude

et de mon profond respect.

A MES JUGES,

A Madame le Professeur PESTRE-ALEXANDRE,

Professeur des Universités de Parasitologie,

Biologiste des Hôpitaux,

En remerciement de vos enseignements passionnants,

et de l'honneur que vous me faites

en siègeant parmi mes Juges.

A Monsieur le Professeur BOULESTEIX,

Professeur des Universités de Pédiatrie,

Médecin des Hôpitaux,

Chef de Service,

Veuillez trouver ici le temoignage

de l'honneur qui est le mien

de vous soumettre cette thèse,

et d'être jugée par vous.

A Monsieur le Professeur DUMAS,

Professeur des Universités d'Urologie,

Chirurgien des Hôpitaux,

En acceptant de juger mon travail,
vous me faites un honneur
dont je veux vous exprimer ici
toute la reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PONS,

Praticien Hospitalier,

Chef de Clinique,

Vous m'avez confié ce travail
et m'avez dirigée
et conseillée dans mes travaux,
avec une grande disponibilité.
Soyez remercié ici pour votre confiance
et pour vos conseils précieux.

A mon mari,

pour tout son amour,

son soutien de chaque jour.

Pour toujours.

A mes parents,

pour qu'ils soient remerciés

de m'avoir permis de suivre ces études

et pour leur temoigner toute ma tendresse

et ma reconnaissance.

A ma belle-famille,

qui est devenue la mienne.

A Karine,

en remerciement pour toute sa gentillesse,

et pour toute l'amitié qu'elle m'a offert

en réalisant le difficile travail de mise en forme

de cette thèse.

A tous mes amis.

J'adresse également mes sincères remerciements,

a

Monsieur le Docteur THULLIEZ,
du Laboratoire de la Toxoplasmose
de L'Institut de Puériculture de Paris

qui m'a fait le grand honneur de
s'interesser à mon travail
et de me prodiguer de précieux conseils.

PLAN

- INTRODUCTION PAGE 08

- PREMIERE PARTIE : ASPECTS THEORIQUES

1 - BIOLOGIE DU TOXOPLASME PAGE 10

1.1 LE TOXOPLASME

1.1.1. HISTORIQUE

1.1.2. MORPHOLOGIE

1.1.2.1. L'OOCYSTE

1.1.2.2. LE TROPHOZOITE

1.1.2.3. LE KYSTE

1.2 LE CYCLE PARASITAIRE

1.2.1. LE CYCLE DE REPRODUCTION SEXUE COCCIDIEN

1.2.1. LE CYCLE DE REPRODUCTION ASEXUE VEGETATIF

2 - PATHOGENIE DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE PAGE 16

3 - EPIDEMIOLOGIE DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE PAGE 18

3.1. EPIDEMIOLOGIE DE TOXOPLASMA GONDII

3.2. FREQUENCE DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE

3.3. PREVALENCE DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

3.4. RISQUE DE SEROCONVERSION TOXOPLASMIQUE PERGRAVIDIQUE

4 - LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE PAGE 22

4.1. LE RISQUE DE CONTAMINATION FOETALE

4.2. LA DATE DE L' INFECTION MATERNELLE

4.2.1. INFLUENCE DE LA DATE DE L' INFECTION MATERNELLE SUR LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE

4.2.2. INFLUENCE DE LA DATE MATERNELLE SUR LA GRAVITE DE L' ATTEINTE FOETALE

4.3. LE ROLE CLE DU PLACENTA

4.4. NOTION DE TOLERANCE SPECIFIQUE DU FOETUS

5 - CLINIQUE DE LA TOXOPLASMOSE PAGE 31

5.1. LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

5.1.1. FORMES INAPPARENTES

5.1.2. FORMES APPARENTES

5.2. LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

5.2.1. LES PRINCIPALES MANIFESTATIONS

5.2.1.1. LES ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

5.2.1.2. LES ATTEINTES OCULAIRES

5.2.1.3. LES AUTRES LOCALISATIONS

5.2.1.4. TOXOPLASMOSE CHRONIQUE ET AVORTEMENT

5.2.2. LES GROUPEMENTS SYMPTOMATIQUES

5.2.2.1. LA FORME GENERALISEE PARASITEMIQUE

5.2.2.2. LES FORMES AVEC SYNDROME NEUROLOGIQUE

5.2.2.3. LES FORMES MONO-SYMPTOMATIQUES

5.2.2.4. LES FORMES INFRACLINIQUES

5.2.3. L'EVOLUTION SPONTANEE

5.2.3.1. MECANISME DES POUSSEES TARDIVES

5.2.3.2. CLINIQUE DES POUSSEES TARDIVES

6 - SEROLOGIE ET REPONSE HUMORALE PAGE 42

6.1. IMMUNOLOGIE FOETALE ET TOXOPLASMOSE

6.2. SEROLOGIE DANS LA TOXOPLASMOSE MATERNO-FOETALE

6.2.1. LES TECHNIQUES SEROLOGIQUES

6.2.1.1. GENERALITES

6.2.1.2. DESCRIPTION DES TECHNIQUES

6.2.1.2.1. LE DYE-TEST

6.2.1.2.2. L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

6.2.1.2.3. L'AGGLUTINATION DIRECTE

6.2.1.2.4. L'AGGLUTINATION DIRECTE SENSIBILISEE

6.2.1.2.5. L'HEMAGGLUTINATION INDIRECTE

6.2.1.2.6. L'E.L.I.F.A.

6.2.1.2.7. LE TEST REMINGTON

6.2.1.2.8. L'E.L.I.S.A. - IGM

6.2.1.2.9. LES TESTS D'IMMUNOCAPTURE

6.2.2. LA CINETIQUE DES ANTICORPS

6.2.2.1. LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

6.2.2.2. LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

6.2.3. L'INTERPRETATION DE LA SEROLOGIE

6.2.4. LE DIAGNOSTIC DE SEROCONVERSION

7 - DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE DIRECT PAGE 60

7.1. L' ISOLEMENT DU PARASITE

7.1.1. L' INOCULATION A LA SOURIS

7.1.2. LA CULTURE CELLULAIRE IN VITRO

7.2. LA DETECTION DES ANTIGENES CIRCULANTS

7.3. LA P.C.R. (POLYMERASE CHAIN REACTION)

7.3.1. LA DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE

7.3.2. LES RESULTATS

7.3.3. L' APPLICATION

8 - DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE PAGE 69

8.1. LE DIAGNOSTIC ANTENATAL

8.1.1. L' AMNIOCENTESE

8.1.2. LA PONCTION DE SANG FOETAL

8.1.2.1. LA TECHNIQUE

8.1.2.2. LES RESULTATS

8.1.3. L' ECHOGRAPHIE

8.1.3.1. LA DILATATION DES VENTRICULES CEREBRAUX

8.1.3.2. LES CALCIFICATIONS INTRA-CRANIENNES

8.1.3.3. L'HEPATOMEGALIE FOETALE

8.1.3.4. L' ASCITE

8.1.3.5. LA PLACENTITE

8.2. LE DIAGNOSTIC NEONATAL

8.2.1. LA SEROLOGIE

8.2.2. LA MISE EN EVIDENCE DU PARASITE

8.2.3. LE BILAN DES LESIONS

8.2.3.1. LES RADIOGRAPHIES DU CRANE

8.2.3.2. LE FOND D' OEIL

8.2.3.3. L' ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE

8.2.3.4. LE SCANNER CEREBRAL

8.2.3.5. LA PONCTION LOMBAIRE

8.2.3.6. LE PLACENTA

9 - LE TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE PAGE 82

9.1. LES MEDICAMENTS UTILISES

9.1.1. LA PYRIMETHAMINE

9.1.2. LES SULFAMIDES

9.1.2.1. LA SULFADIAZINE

9.1.2.2. L'ASSOCIATION PYRIMETHAMINE-SULFADIAZINE

9.1.2.3. L'ASSOCIATION PYMIMETHAMINE-SULFADOXINE

9.1.3. LA SPIRAMYCINE

9.1.4. L'ASSOCIATION TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE

9.1.5. LES AUTRES MEDICAMENTS ANTIPARASITAIRES

9.1.6. LA CORTICOTHERAPIE

9.1.7. L' ACIDE FOLINIQUE

9.2. LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

9.2.1. AU COURS DE LA GROSSESSE

9.2.1.1. LES RESULTATS DU DIAGNOSTIC ANTENATAL

9.2.1.2. LA DECOUVERTE ECHOGRAPHIQUE D'UNE PATHOLOGIE FOETALE

9.2.2. A LA NAISSANCE

9.2.2.1. LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE PATENTE

9.2.2.2. LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE INFRACLINIQUE

9.2.2.3. ABSENCE DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE

9.2.3. AU COURS DE LA SURVEILLANCE PEDIATRIQUE

9.2.4. LE TRAITEMENT DES POUSSEES TARDIVES

10 - PREVENTION **PAGE 100**

10.1. PREVENTION HYGIENO-DIETETIQUE DE LA TOXOPLASMOSE MATERNELLE

10.2. PREVENTION PAR LE DEPISTAGE SEROLOGIQUE

- DEUXIEME PARTIE : LA TOXOPLASMOSE ANTECONCEPTIONNELLE

1 - LE CAS DE MADAME M. PAGE 103

1.1. DESCRIPTION

1.2. COMMENTAIRE

2 - REVUE DE LA LITTERATURE PAGE 113

2.1. LES AUTRES CAS DE TOXOPLASMOSE ANTECONCEPTIONNELLE AYANT ENTRAINE UNE TOXOPLASMOSE CONGENITALE CHEZ L'ENFANT

2.1.1. LES CAS SANS DEFICIT IMMUNITAIRE

2.1.2. LES CAS AVEC DEFICIT IMMUNITAIRE

2.2. RESPONSABILITE D' UNE TOXOPLASMOSE ANTECONCEPTIONNELLE DANS LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE

- CONCLUSION PAGE 119

INTRODUCTION

La toxoplasmose congénitale constitue actuellement en France l'une des principales affections susceptibles de compromettre le déroulement d'une grossesse.

Elle résulte de la transmission au foetus par voie placentaire de *Toxoplasma gondii* à la suite d'une toxoplasmose maternelle généralement acquise au cours de la grossesse.

Cette infection, contractée in utero, peut entraîner une maladie chez le foetus ou secondairement, chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant, l'adolescent, et même l'adulte.

Il existe cependant des cas, qui sont exceptionnels, où la toxoplasmose acquise antéconceptionnellement provoque une toxoplasmose congénitale chez le foetus.

Ainsi, nous présentons un cas, rencontré à l'Hôpital Antoine BECLERE de CLAMART, de contamination materno-foetale chez une femme ayant contracté la toxoplasmose avant la grossesse.

Son foetus développa une toxoplasmose congénitale patente.

PREMIERE PARTIE : ASPECTS THEORIQUES

La toxoplasmose est une anthropozoonose ubiquitaire due à un protozoaire, qui est un parasite intracellulaire obligatoire de diverses cellules : c'est *Toxoplasma gondii*.

Son existence est constatée dans le monde entier chez des espèces homéothermes très diverses, aussi bien sauvages que domestiques.

L'infection par *Toxoplasma gondii* est très fréquente et généralement asymptomatique.

La toxoplasmose induit des conséquences graves chez l'homme essentiellement dans les cas suivants :

- sujets immunodéficients (atteints de maladie de Hodgkin, SIDA, cancers...),

- femmes enceintes : le risque est l'atteinte foetale.

1 - BIOLOGIE DU TOXOPLASME

La Connaissance du cycle parasitaire est nécessaire à la compréhension du mode d'infestation et induit les mesures hygiéno-diététiques qu'il convient de prendre.

1.1. Le Toxoplasme

1.1.1. Historique

L'histoire de la toxoplasmose débute en 1908, année de l'identification de *Toxoplasma gondii* par Nicolle et Manceaux qui baptisent ce parasite du nom de *Toxoplasme* en raison de son aspect morphologique en arc (Toxon en grec) et *gondii* du nom du petit rongeur du Sud Tunisien chez lequel ils l'ont découvert.

C' est en 1939 que le pouvoir pathogène de *Toxoplasma gondii* est établi chez l' homme avec la première description d' une encéphalite nécrotique d' un nourrisson qui avait été contaminé par voie congénitale, la mère étant infectée par la toxoplasmose sans en souffrir.

En 1948, Sabin et Feldman inventent une méthode sérologique qui permet d'étudier l'épidémiologie et les différentes formes cliniques de la toxoplasmose : le Dye-test.

Il faudra attendre 1970 pour connaître le cycle de vie de ce parasite protozoaire et identifier son hôte définitif : le chat et l'ensemble de la famille des félidés et c'est dans les années 60/70 que le traitement par la spiramycine est utilisé pour les cas de séroconversion toxoplasmique maternelle.

Depuis 1978, la législation française prévoit un dépistage prénuptial obligatoire pour les femmes de moins de 50 ans et impose le suivi sérologique prénatal de toute femme enceinte non immunisée. Le diagnostic sérologique doit comprendre un titrage en unité internationale par millilitre (U.I./ml) :

- par une technique détectant et quantifiant les Ig.G,
- par une technique détectant les Ig.M.

Enfin, les sérums doivent être conservés pendant au moins 1 an par le laboratoire.

En 1982, la technique de diagnostic anténatal a été mise au point et a permis le traitement in utero.

1.1.2. Morphologie

Toxoplasma gondii se présente sous trois formes :

1.1.2.1. L' oocyste

Elément diploïde de forme circulaire dont le diamètre varie de 12 à 18 microns, l' oocyste résulte de la reproduction sexuée du Toxoplasme dans l' intestin de son hôte définitif qu'est le chat.

Après une période de maturation allant de 1 a 21 jours, l'oocyste entouré d'une coque résistante, contient huit sporozoïtes groupés quatre par quatre dans deux sporocystes accolés à l'intérieur de l'enveloppe oocystique.

A l'issue de cette phase, appelée la sporogonie, l'oocyste est infectant.

L' élimination des oocystes dans les selles du chat est transitoire (période de 15 jours) et permet la dissémination de millions d' oocystes dans la nature. Cet aboutissement du cycle sexué chez le chat est la forme de dissémination. (Figure 1 en page suivante)

1.1.2.2. Le Trophozoïte

Le Trophozoïte, qui est la forme végétative du *Toxoplasma gondii* se présente sous la forme d'un croissant hétéropolaire de cinq à huit microns de longueur et de deux à cinq microns de largeur. Le pôle postérieur du croissant est arrondi et contient le noyau alors que le pôle antérieur renferme les structures adaptées à la pénétration cellulaire.

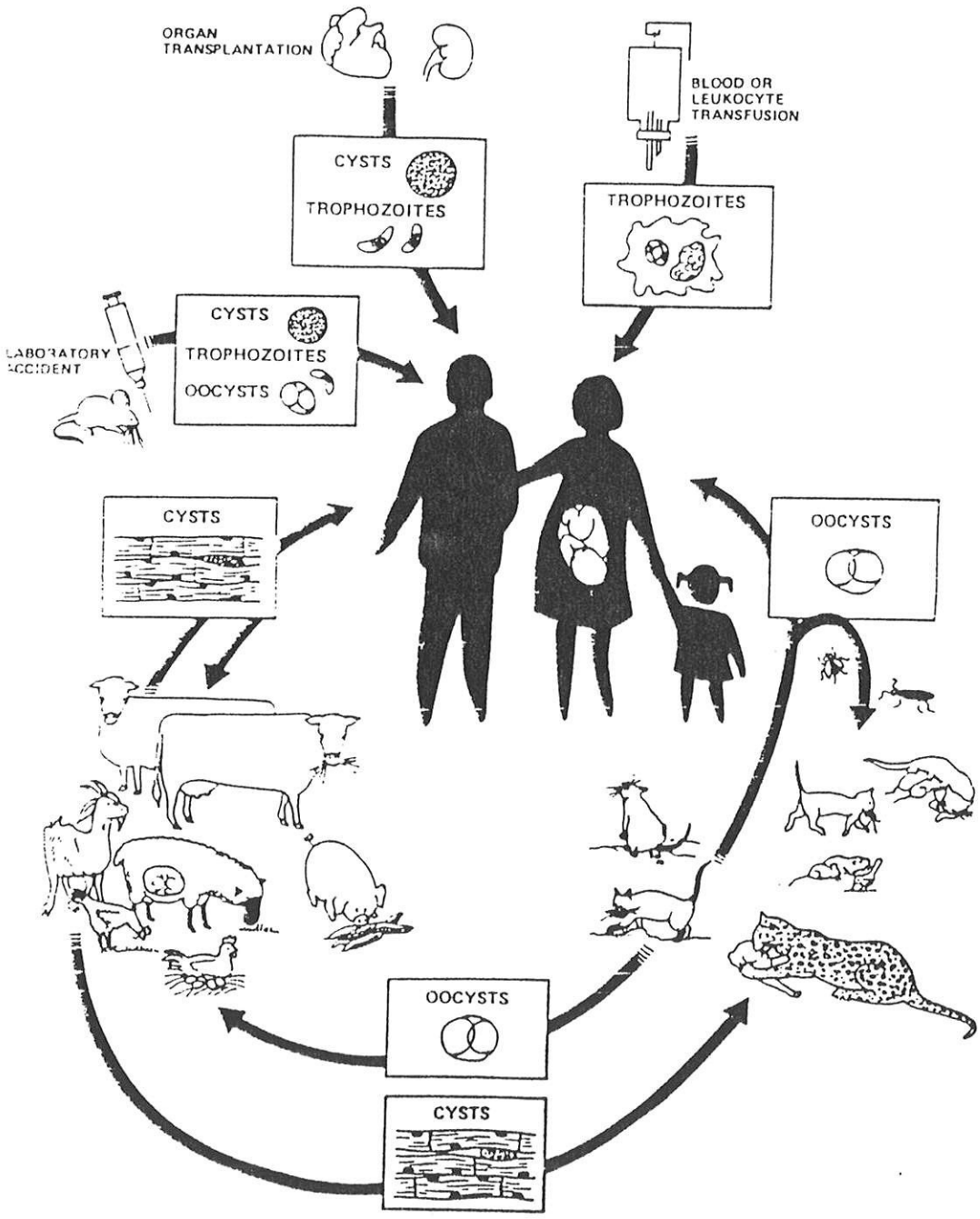
Cette forme végétative endocellulaire peut exister très temporairement dans l'espace intercellulaire.

Elle se développe chez tous les animaux à sang chaud. Elle présente une multiplication rapide et particulière que l'on nomme l'endodyogénie au cours de laquelle deux parasites-fils s'individualisent à l'intérieur de la membrane du parasite initial.

Ces trophozoïtes sont les seuls éléments rencontrés dans les viscères infectés et représentent la forme invasive responsable des manifestations de l'infection aiguë.

FIGURE 1 : LE CYCLE DE VIE DE TOXOPLALSMA Gondii

D'APRES REMINGTON



1.1.2.3. Le kyste

De forme sphéroïdale, de 60 à 100 microns de diamètre, le kyste résulte d'une série de multiplications asexuées du trophozoïte qui colonise progressivement l'intégralité d'une cellule hôte. A l'abri d'une paroi néoformée, épaisse et résistante, le kyste contient plusieurs centaines de bradyzoïtes de trois à quatre microns.

Le kyste représente la phase de quiescence parasitaire et par là responsable de la persistance de l'infection dans différents viscères. Il est la forme de résistance et de dissémination végétative.

A plus 4 °C, le kyste résiste durant plus d'une semaine. La congélation à moins 20 °C ou encore l'exposition à une température à 45 °C pendant plus de vingt minutes conduisent à sa destruction.
Sous cette forme, le toxoplasme peut survivre très longtemps éventuellement durant toute la vie de l'hôte.

C'est lorsqu'il se rompt qu'il entraîne une phase de parasitémie aiguë notamment à la faveur d'une baisse de l'immunité.
Par l'ingestion de viande contaminée et insuffisamment cuite, le kyste est le principal mode de transmission de la toxoplasmose.

Cette forme remplit trois rôles essentiels :

- un rôle épidémiologique qui est la contamination par ingestion de viande parasitée,

- un rôle pathologique de par la présence de kystes au niveau des tissus nerveux et oculaires (voir manifestations cliniques),

- un rôle immunologique : le kyste entretient le processus immunitaire.

1.2. Le cycle parasitaire

L'évolution biologique du toxoplasme présente un dualisme évolutif :
- le cycle coccidien de reproduction sexuée,
- le cycle végétatif de reproduction asexuée.

1.2.1. Le cycle coccidien de reproduction sexuée

Le cycle coccidien se déroule chez l'hôte définitif qui est le chat et l'ensemble de la famille des félidés qui doivent leur infestation à l'ingestion de kystes tissulaires contenus dans leurs proies (oiseaux, rongeurs, petits mammifères...).

Les bradyzoïtes libérés par les kystes pénètrent dans les cellules de l'intestin grèle du chat ou ils se reproduisent par schizogonie (multiplication asexuée). Puis ces schizozoïtes évoluent en cellules sexuées bien différenciées (les gamètes) pendant la phase de gamogonie qui dure entre trois et quinze jours.

Il y a alors fusion des gamètes dans les cellules de l'intestin grèle pour former un oocyste. Celui-ci est émis dans le milieu extérieur avec les selles du chat.

Le chat enterre habituellement ses selles, les oocystes sont remontés à la surface du sol par les vers de terre.

L'évolution du toxoplasme se poursuit par la phase dite de sporogonie qui a lieu dans le milieu extérieur, sur un sol humide et en présence d'air, durant un à vingt et un jours en fonction de la température ambiante.

C'est à l'issue de ce délai que les matières fécales du chat deviennent infectantes.

1.2.2. Le cycle végétatif de reproduction asexuée

Le cycle végétatif se déroule chez les hôtes intermédiaires que sont les mammifères terrestres et les oiseaux.

Le parasite ingéré par ces derniers se développe dans les phagocytes du système réticulo-histiocytaire et s'y multiplient par endodyogénèse, de façon indéfinie pour produire les tachyzoïtes.

Puis libérés par l'éclatement de la cellule, ils sont véhiculés par voie hemolymphatique jusqu'à une nouvelle cellule hôte. C'est la phase aiguë de multiplication endocellulaire et de diffusion septicémique.

Cette phase induit sous quelques jours une riposte immunologique qui détruit les toxoplasmes circulants et conduit à l'enkystement des formes intracellulaires, notamment dans les tissus immunologiquement pauvres (cerveau, oeil, tissus nerveux et musculaires).

2 - PATHOGENIE DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE

Après la traversée de l'épithélium intestinal, les toxoplasmes se multiplient dans les cellules du système réticulo-histiocytaire pendant une période de quelques jours qui correspond à la phase d'incubation ainsi que nous l'avons vu précédemment. A l'issue de cette phase, la toxoplasmose évolue en trois temps :

* Tout d'abord les trophozoïtes gagnent par voie hémolymphatique la plupart des viscères : c'est la phase de parasitémie qui dure de sept à dix jours.

* Dans un deuxième temps, on observe une réponse immunitaire de l'organisme provoquée par le parasite. Les anticorps circulants et l'immunité cellulaire entravent la réplication intracellulaire du parasite dans les tissus. En effet, les monocytes et neutrophiles tuent la grande majorité des tachyzoïtes et les Ac favorisent l'enkystement du parasite.

Le parasite ne persistera alors qu'au sein des tissus où cette réponse immunitaire humorale est faible (système nerveux central, oeil et muscles striés).

* La troisième étape est l'enkystement du parasite sous l'action de cette immunité. Ces kystes se forment à partir du huitième jours de l'infection aiguë et peuvent persister toute la vie de l'hôte dans certains organes sans aucun phénomène inflammatoire.

Ils peuvent également se rompre secondairement plus ou moins tardivement, entraîner un foyer de nécrose et se calcifier : ceci explique les poussées évolutives tardives de la toxoplasmose congénitale (16).

La parasitémie maternelle est le stade déterminant pour la transmission materno-foetale de la toxoplasmose, en effet c'est pendant cette phase que le tachyzoïtes parviennent au placenta.

La réinfection, pendant une toxoplasmose chronique, par une autre souche de *Toxoplasma gondii* semble possible d'après REMINGTON (69).
Des expériences montrant ce phénomène ont été réalisées chez la souris. Son importance est inconnue pour l'espèce humaine.

Lors d'un essai de caractérisation des différentes souches de toxoplasmes (28), 25 souches d'origine humaine ont été identifiées, au moyen de l'analyse iso-enzymatique.

Il n'est pas apparu de corrélation entre la nature de ces différentes souches et les symptômes cliniques de la toxoplasmose humaine.

3- EPIDEMIOLOGIE DE LA TOXOPLASMOSE HUMAINE

3.1. Epidémiologie de *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii est quasi omniprésent chez les hôtes intermédiaires.

Les deux principales causes de contamination naturelle sont l'émission des oocystes avec les selles des félidés qui souillent les végétaux et la présence de kystes tissulaires dans les muscles et les viscères des animaux.

Les herbivores se contaminent par l'ingestion de végétaux porteurs d'oocystes infestants. Les carnivores ingèrent les kystes tissulaires essentiellement. Ainsi carnivores et omnivores sont fréquemment infectés.

Parmi le bétail consommé par l'homme, on note que c'est la viande de mouton la plus parasitée, sans doute de par son mode d'alimentation qui le conduit à brouter l'herbe au ras du sol.

On peut récapituler les modes de contamination humaine suivants :

- la contamination par les viandes peu ou pas cuites, fumées ou salées est la plus fréquente.
- la contamination par ingestion directe d'oocystes sporulés. (il faut préciser qu'aucune étude n'en indique le risque).

Dans ce cas, l'homme est contaminé par l'ingestion d'oocystes présents sur des légumes frais ou des fruits ou encore sur ses doigts qu'il porte à la bouche.

- la contamination par le lait non pasteurisé.

Elle a été prouvée expérimentalement chez les souris : elle est donc possible mais rare.

- la contamination par les oeufs.

On a pu retrouver le toxoplasme dans des oeufs pondus par des poules que l'on avait infectées en laboratoire. Mais ce mode de contamination semble exceptionnel.

- la contamination interhumaine.

Elle peut intervenir :

* par transfusion de sang total
* par transplantation d'organes
* par piqure accidentelle du personnel de laboratoire lors des manipulations
* par transmission materno-foetale

3.2. Fréquence de la toxoplasmose humaine dans la population générale

En fonction des habitudes alimentaires et des conditions climatiques, la prévalence de la toxoplasmose varie beaucoup d'un pays à un autre, voire d'une région à une autre. Nous citerons pour quelques pays le pourcentage d'adultes présentant une séropositivité vis à vis de la toxoplamose (4) (35) :

- pays arctiques : 0 %
- Australie : 4 % (69)
- Japon : 6 % (69)
- Finlande : 20 %
- Grande-Bretagne : 25 %
- Suisse : 48 %
- U.S.A. : 15 à 68 %
- Togo : 62 à 88 % (31)

En France, la prévalence de séropositivité est variable d'une région à l'autre de 20 à 65 % (4).

Elle est d'ailleurs en diminution :

- en 1960, elle était de 80 % chez les sujets de vingt ans,
- aujourd'hui, elle se situe aux alentours de 50 %.

3.3. La prévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte

En France, on estime que 30 à 40 % des femmes en age de procréer ne sont pas immunisées pour la toxoplasmose (11).

La prévalence de séropositivite chez la femme enceinte présente une grande variabilité régionale comme l'atteste l'enquete nationale de 1983 du laboratoire national de la santé :

- les régions de l'ouest ont les taux les plus faibles
  Saint-Nazaire : 20 %

- les régions du Sud-Ouest ont des taux plus élevés
  Pau : 65 %

- en région parisienne, 72 % des femmes en age de procréer sont séropositives pour la toxoplasmose.

C'est donc en moyenne une femme enceinte sur deux qui doit être informée des précautions à prendre et qui benificiera d'une surveillance serologique pendant sa grossesse.

3.4. Risque de seroconversion pergravidique

Pour COUVREUR, le risque d'une femme séronégative de contracter la toxoplasmose pendant la grossesse est de 1,15 % (14).

DESMONTS estime que la fréquence des seroconversion toxoplasmique en cours de grossesse est en régression grace à l'information medicale et à l'évolution de l'industrie alimentaire. Le taux de séroconversion chez la femme enceinte serait donc passé de 6 % en 1960 à 2 % en 1990.

4 - LA TRANSMISSION MATERNO-FOETALE

Elle s'effectue selon le schéma suivant :

Toxoplasmose acquise chez la mère - parasitémie - infection placentaire - parasitémie foetale. (16)

4.1. Le risque de contamination foetale

Pour COUVREUR, la toxoplasmose acquise pendant la grossesse comporte un risque de contamination foetale de 40 % en l'absence de traitement maternel (14), ce qui représente une prévalence de la toxoplasmose congénitale de 1 pour 1 000 naissances.

Ce risque global varie en fonction de la date de l'infection maternelle comme nous le verrons au chapitre suivant.

En 1986, DESMONTS et COUVREUR ont fait une étude prospective dans une population de 542 nouveaux-nés de mère ayant contracté une toxoplasmose au cours de leur grossesse et trouvent les résultats suivants :

- 2 % de morts foetales,
- 32 % d'enfants vivants porteurs d'une toxoplasmose congénitale,
- 66 % d'enfants sains.

Aux U.S.A., le risque de contamination foetale est de 40 % et FRED estime à 0.125/1000 le risque de contamination foetale pour les femmes ayant contracté la toxoplasmose au cours de leur grossesse.

Pour résumer, on peut donc rappeler que :

* 30 à 50 % des femmes environ sont séronégatives en début de grossesse,
* une femme séronégative a un risque d'environ 1 % de se contaminer pendant la grossesse.

4.2. La date de l'infection maternelle

Son importance est déterminante :

- pour le risque de transmission foetale,
- pour le tableau clinique (16),

4.2.1. Influence de la date de l'infection maternelle sur la transmission materno-foetale

Plus l'infection maternelle est acquise tardivement durant la grossesse plus souvent le parasite sera transmis au foetus (16).

Les résultats de l'étude de DESMONTS et COUVREUR en 1984 sur 500 patientes ayant présentées une séroconversion au cours de la grossesse ont montré les chiffres récapitulés dans le Tableau I en page suivante.

La fréquence de l'atteinte foetale est d'autant plus grande que la séroconversion survient plus tardivement avec 59 % de contamination foetale pour les séroconversion du 3ème trimestre.

Dans son étude (36), FORESTIER nous donne les chiffres repris par le Tableau II en page suivante.

TABLEAU I : D'APRES UNE ETUDE DE 500 PATIENTES AYANT PRESENTEES UNE SEROCONVERSION AU COURS DE LA GROSSESSE

DESMONTS et COUVREUR 1984

	PERIODE DE SEROCONVERSION MATERNELLE		
	PREMIER TRIMESTRE	DEUXIEME TRIMESTRE	TROISIEME TRIMESTRE
PAS DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE	86 %	71%	41 %
TOXOPLASMOSE CONGENITALE	14 %	29 %	59 %

TABLEAU II : POURCENTAGE D'INFECTION FOETALE TOXOPLASMIQUE EN FONCTION DU TERME DE LA GROSSESSE

D'APRES FORESTIER

	POURCENTAGE D'INFECTION FOETALE PAR LA TOXOPLASMOSE
CONTAMINATION MATERNELLE PERI - CONCEPTIONNELLE	1,2 %
CONTAMINATION MATERNELLE ENTRE 6 ET 16 SEMAINES	4,5 %
CONTAMINATION MATERNELLE ENTRE 17 ET 20 SEMAINES	17,3 %
CONTAMINATION MATERNELLE ENTRE 21 ET 35 SEMAINES	28,9 %

TABLEAU III : ETUDE DE DESMONTS ET COUVREUR SUR 500 PATIENTES EN 1984

	PERIODE DE SEROCONVERSION MATERNELLE		
	PREMIER TRIMESTRE	DEUXIEME TRIMESTRE	TROISIEME TRIMESTRE
PAS DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE	86 %	71%	41 %
TOXOPLASMOSE CONGENITALE INFRACLINIQUE	2 %	20 %	53 %
TOXOPLASMOSE CONGENITALE BENIGNE	1 %	5 %	6 %
TOXOPLASMOSE CONGENITALE SEVERE	6 %	2 %	0 %
MORT FOETALE OU PRENATALE	5 %	2 %	0 %

La transmission est rare, environ 1 % quand l'infection maternelle survient dans les quatre premières semaines, elle atteint 90 % si l'infection a été acquise durant les dernières semaines de la grossesse (16).

4.2.2. Influence de la date de l'infection maternelle sur la gravité de l'atteinte foetale

L'atteinte foetale est d'autant plus grave qu'elle est survenue tôt dans la grossesse.

Au premier trimestre, le tableau clinique est donc souvent plus grave avec 12 % de déces ou de toxoplasmose patente.

A l'opposé, l'infection néonatale infraclinique domine dans les infections maternelles du dernier trimestre : on trouve 53 % de formes infracliniques et 6 % de formes bénignes.

Les chiffres du 2ème trimestre sont intermédiaires.

(Le Tableau III en page précédente reprend ces chiffres)

Il ne faudrait pas conclure que les contaminations du 3ème trimestre n'entrainent jamais de formes sévères ; Il existe des cas de toxoplasmoses sévères consécutives à une contamination au 3ème trimestre de la grossesse.

COUVREUR (16) rapporte le cas d'une femme, séronégative jusqu'à 37 semaines d'aménorrhée, qui développe une semaine avant l'accouchement un état subfébrile avec adénopathies. Le premier jour de vie, l'enfant développe une forme clinique sévère avec ictère, hépatosplénomégalie et hypoprothronbinémie.

Vers le 30ème jour, une choriorétinite apparait, unilatérale puis bilatérale, qui se stabilise sous traitement par pyriméthamine - sulfadiazine et prednisone.

La sérologie chez la mère et chez l'enfant le lendemain de l'accouchement était positive pour la toxoplasmose.

Une étude sur la détermination rétrospective de la date de l'infection maternelle à partir d'une série de toxoplasmose congénitale grave, faite par REMINGTON et DESMONTS, a montré que les mères avaient été infectées dans la majorité des cas entre la dixième et la vingt-quatrième semaines de gestation.

D'après COUVREUR (16), la vingt-sixième semaine marque un tournant dans le risque foetal.

En conclusion :

- on peut dire que la fréquence de transmission de la toxoplasmose est d'autant plus grande que la contamination se fait tardivement dans la grossesse ;

- l'atteinte foetale risque d'être plus grave si la contamination a été précoce ;

- la période de risque maximal pour une femme enceinte séronégative, qui se contamine, de donner naissance à un enfant atteint d'une toxoplasmose congénitale patente, se situe entre la 10ème et la 24ème semaine de gestation.

En France, les mesures préventives sont basées sur la notion que la toxoplasmose chronique ou la toxoplasmose contractée avant la grossesse ne présente aucun risque de transmission de l'infection au foetus. Pourtant, cette règle présente des exceptions que nous nous proposons de présenter dans la deuxième partie de cet exposé.

4.3. Le rôle clé du placenta

L'infection placentaire est une étape nécessaire entre l'infection maternelle et l'infection foetale : la foetopathie est la conséquence obligatoire de la placentite toxoplasmique (14).
La corrélation entre infection placentaire et foetopathie est étroite : chaque fois que l'inoculation du placenta à la souris est positive, l'enfant est infecté ; Cette inoculation peut donc être un moyen diagnostic.

Selon COUVREUR, la gravité de la foetopathie est probablement liée à l'importance de l'infection du placenta.
Il réalise une étude du placenta sur 321 femmes ayant eu une séroconversion toxoplasmique pendant leur grossesse. L'inoculation à la souris était positive :

* chez 10 % des femmes infectées au 1er trimestre,

* chez 22 % des femmes infectées au 2ème trimestre,

* chez 58 % des femmes infectées au 3ème trimestre.

DESMONTS a pratiqué en 1978 un dépistage systématique la toxoplasmose au cours de la grossesse en France et étudié 9 000 placentas :

- le placenta est infecté chez 1 % des femmes ayant eu une séroconversion durant les premières semaines de gestation ;
- il est infecté dans 90 % des cas quand l'infection est survenue au 9ème mois ;

La maturité du placenta est un facteur déterminant :
le volume accru de l'organe et l'augmentation de sa circulation sanguine favorise la localisation placentaire de la toxoplasmose.

On observe d'autre part, qu'il existe un délai entre l'infection placentaire et la contamination foetale. On remarque un contraste entre une parasitémie brève et une infection placentaire persistante.

Selon DESMONTS, l'infection placentaire est une source potentielle d'infection pour le foetus même longtemps après la disparition de la parasitémie maternelle. Des faits montrent ce décalage entre l'infection maternelle et la transmission souvent retardée au foetus.

Les observations de toxoplasmose gémellaire présentées par COUVREUR (22), donnent des information dans ce sens :

Lorsque la grossesse est monochoriale, on observe un tableau clinique identique chez les jumeaux alors qu'en cas de grossesse bichoriale, le tableau clinique est différent. Dans ce second cas, il arrive même qu'un seul des jumeaux soit contaminé et l'autre indemne.
On peut donc en déduire que la transmission du parasite n'est pas intervenue au même moment dans les deux placentas. (Tableau IV).

Dans le tableau en page précédente, on note que le cas n° 2 illustre parfaitement le rôle clé du placenta : en effet, l'inoculation à la souris du sang foetal du premier jumeau a été positive à 22 et à 32 semaines d'aménorrhée alors que l'inoculation à la souris du sang foetal du deuxième jumeau est toujours restée négative.

Dans les grossesses bichoriales, la placentite n'est pas concomitante et donc la toxoplasmose n'est pas transmise au même moment aux deux foetus.

En conclusion, le placenta joue un rôle déterminant dans la transmission de la toxoplasmose au foetus. L'infection du placenta est toujours la première étape de la transmission materno-foetale.

(Tableau IV)

TABLEAU IV : A PROPOS DE 6 OBSERVATIONS DE TOXOPLASMOSES GEMELLAIRES

D'APRES COUVREUR

	I	II	III	IV	V	VI
TYPE DE GEMELLITE	NON DETERMINE	BICHORIAL	BICHORIAL	NON DETERMINE	MONOCHORIAL	BICHORIAL
PERIODE DE SEROCONVERSION	ENTRE 13° ET 22° S. A.	ENTRE 12° ET 15° S. A.	ENTRE 7° ET 29° S. A.	TOXOPLASMOSE ANCIENNE	ENTRE 32° ET 38° S. A.	ENTRE 28° ET 34 ° S. A.
TRAITEMENT PENDANT LA GROSSESSE	SPIRAMYCINE	SPIRAMYSINE / PYRIMETHAMINE -SULFADIAZINE	SPIRAMICYNE	NON TRAITEE	NON TRAITEE	SPIRAMYCINE
TABLEAU CLINIQUE DU PREMIER JUMEAU	DILATATION VENTRICULAIRE + CALCIFICATIONS CRANIENNES	DECES TOXOPLASMOSE GRAVE	INFRACLINIQUE	DECES TOXOPLASMOSE GENERALISEE	INFRACLINIQUE	INFRACLINIQUE
TABLEAU CLINIQUE DU SECOND JUMEAU	DILATATION VENTRICULAIRE IMPORTANTE + CALCIFICATIONS CRANIENNES	INFRACLINIQUE	INFRACLINIQUE	INFRACLINIQUE	PAS D'INFECTION TOXOPLASMIQUE	HYPER-ALBUMINORACHIE ISOLEE

M
E
R
E

4.4. Notion de tolérance spécifique du foetus

Lorsqu'il existe un délai entre l'infection maternelle et l'infection foetale, on note que le foetus reçoit des Ig.G spécifiques antitoxoplasmes maternelles avant le parasite lui-même. Cela est dû à l'étape placentaire de la transmission du parasite.

Le foetus est alors protégé par les Ig.G maternelles transmises et sera donc dans un état de tolérance imunitaire. De ce fait, la foetopathie sera infraclinique.

Ces anticorps Ig.G ont un effet protecteur limité car les mécanismes immunitaires contre le toxoplasme sont surtout cellulaires.

Démontrés par expérimentation, les anticorps favorisent l'enkystement et la multiplication intracellulaire du toxoplasme : il provoque donc chez le foetus un état de tolérance spécifique.

Cette tolérance est transitoire. Elle ne se maintient que lorque le titre des Ig.G maternelles est assez élevé dans le sang foetal. Elle s'étend après la naissance de l'enfant pendant une période de six à douze mois environ et disparaît lorsque le taux des Ig.G maternelles décroit ; l'enfant reconnaît alors comme étrangers les parasites et on assiste à une réascension des anticorps.

La tolérance spécifique cesse avec la disparition des anticorps maternels transmis.

Les lésions responsables des signes cliniques sont davantage dues au conflit immunitaire qu'à la virulence du parasite.

Cette tolérance spécifique peut être absente dans deux circonstances :

- l'infection de la mère a été très tardive,
- le passage du parasite au foetus s'est fait rapidement avant la transmission des Ig.G maternelles.

Dans ces deux cas, apparaît une stimulation antigénique chez le nouveau-né dirigée contre le parasite et entrainant la disparition de cette phase de tolérance. La foetopathie sera donc plus volontier patente.

(Figure 2 en page suivante)

En conclusion, la transmission materno-foetale dépend de trois facteurs concurrents :

- la parasitémie maternelle,
- la maturité du placenta,
- la réponse immunitaire de la mère contre le parasite (16).

(Voir Figure 3 en page suivante)

FIGURE 2 : LA DATE DU PASSAGE TRANSPLACENTAIRE DU TOXOPLASME PAR RAPPORT A CELLE DE L'INFECTION MATERNELLE

D'APRES COUVREUR

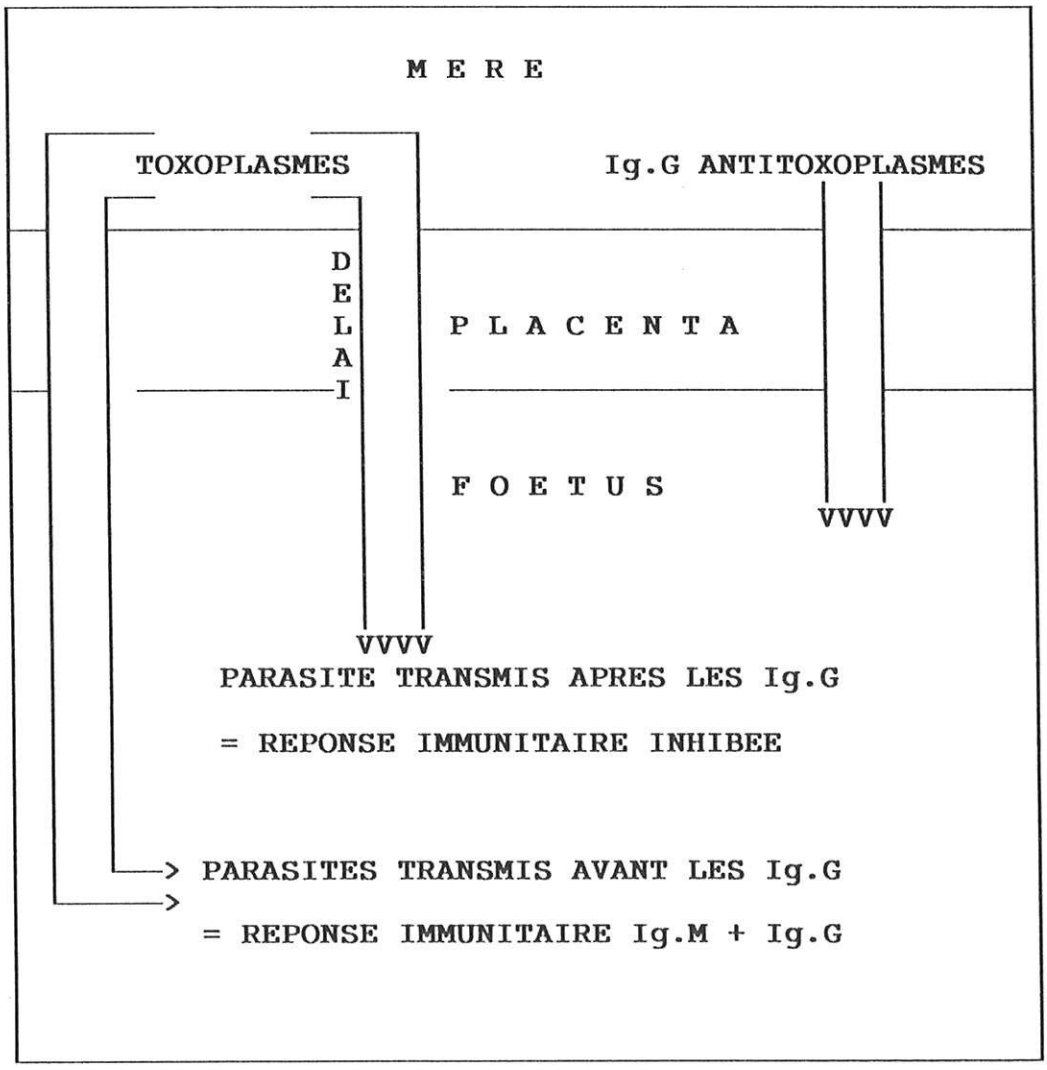
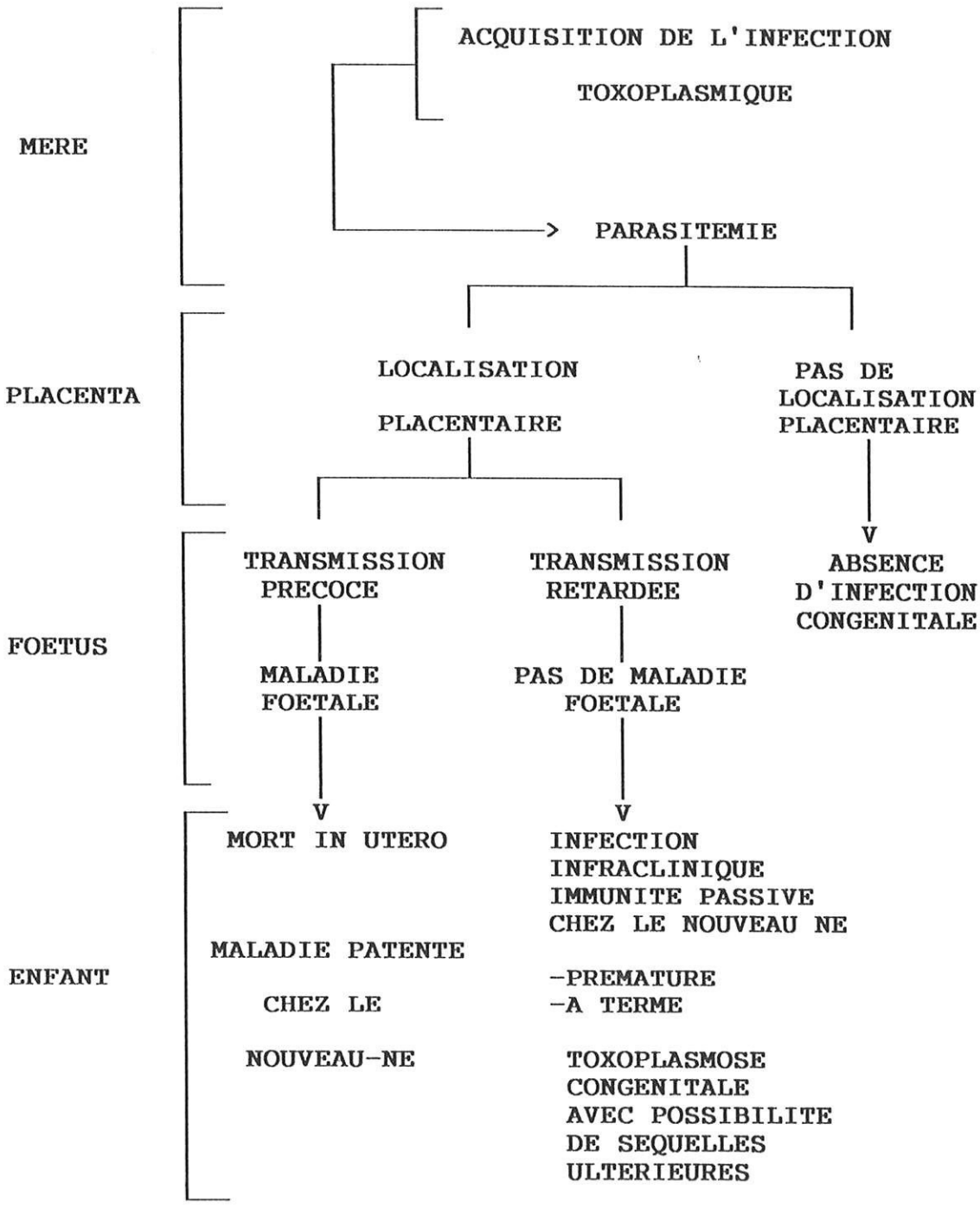


FIGURE 3 : HISTOIRE NATURELLE DE LA FOETOPATHIE TOXOPLASMIQUE

D'APRES DESMONTS ET COUVREUR

1984 Annales Pédiatriques



5 - CLINIQUE DE LA TOXOPLASMOSE

5.1. La toxoplasmose acquise

5.1.1. Formes inapparentes

Dans 90 % des cas environ, la toxoplasmose acquise reste infraclinique et ne se révèle que par une sérologie positive ou par une complication, d'où l'intérêt du dépistage de la toxoplasmose par le sérodiagnostic chez les femmes enceintes.

5.1.2. Formes apparentes

Les formes apparentes sont bénignes dans la majorité des cas. L'incubation et l'invasion sont de durée variable.

90 % des formes apparentes se traduisent par une maladie ganglionnaire bénigne chronique à savoir des adénopathies cervicales (chaine moyenne et/ou posterieure) ou encore axillaires, inguinales, mésentériques, rétropéritonéales et médiastinales. Ces adénopathies sont peu volumineuses, froides, indolores ou légèrement sensibles, mobiles et peuvent persister de quelques semaines à quelques mois.

Elles sont la traduction clinique du conflit immunitaire. Leur présence chez la femme enceinte présentant une séroconversion toxoplasmique permet de dater la période de l'infection.

Les autres manifestations de la toxoplasmose sont retrouvées dans envirion 40 % des cas :

- asthénie, parfois intense et durable,
- fièvre

Des signes cliniques plus rares peuvent apparaîtrent : exanthèmes, myalgies, arthralgies, atteinte cardiaque, signes neurologiques, pneumopathies, atteintes hépatiques.

Certains cas, rares et gravisimes, doivent être signalés : ce sont des cas de toxoplasmoses exanthématiques faisant suite à une contamination par piqûre accidentelle des personnels travaillant en laboratoire.

Ces cas réalisent une forme septicémique avec hyperthermie, atteintes viscérales, éruption maculopapuleuse non prurigineuse respectant la face, la paume et la plante des pieds. En l'absence de traitement rapide, l'évolution est souvent fatale du fait des complications cardiaques ou méningoencéphaliques.

Chez les immunodéprimés, la gravité de la toxoplasmose est la règle qu'il s'agisse d'une primoinfection galopante ou d'une réactivation de kystes latents (51).

5.2. La toxoplasmose congénitale

Par ses conséquences souvent redoutables, la toxoplasmose congénitale fait toute la gravité de cette parasitose.

5.2.1. Les principales manifestations

5.2.1.1. Les atteintes du système nerveux central

Les troubles résultent d'une méningo-encéphalomyélite, caractérisée par des granulomes miliaires disseminés dans tout le névraxe et des lésions nécrotiques dont l'importance conditionne le tableau clinique.

* les modifications du volume du crâne : une microcéphalie traduit une atrophie cérébrale étendue. On observe le plus souvent une hydrocéphalie, toujours liée à une obstruction de l'aqueduc de Sylvius, détectée in utéro à l'échographie, à la naissance où d'apparition retardée plusieurs mois après la naissance.

* les signes neurologiques : on peut observer une somnolence, une hypotonie dans les formes évoluées ou encore des convulsions, des manifestations à type de tremblements, secousses musculaires avec électroencéphalogramme perturbé. Des cas de méningites peuvent également survenir.

* les calcifications intracraniennes : isolées ou multiples, nodulaires ou linéaires, souvent périventriculaires (zone de conflit immunitaire). Elles peuvent être dépistées par l'échographie et la tomodensitométrie.

Tous ces troubles neurologiques penvent aboutir à un retard psychomoteur plus ou moins profond, pouvant s'aggraver au fil des mois. (14).

5.2.1.2. Les atteintes oculaires

La choriorétinite, maître-symptôme de la toxoplasmose congénitale, est un signe spécifique et fréquent de la maladie (20).

A l'état aigu, on observe un foyer oedémateux, nécrotique, blanc jaunâtre. Ces foyers guérissent spontanément et laissent une cicatrice atrophique qui se pigmentera secondairement.

On note des réactions vasculaires caractéristiques en périphérie.
Des lésions d'âges différents peuvent cohexister.
Dans 2/3 des cas, les lésions sont maculaires ou proches de la macula entraînant des conséquences sur la vision : un scotome, une amblyopie ou une cécité.

Elles peuvent être périphérique et sont alors plus difficiles à mettre en évidence mais sans conséquence sur la vision.

Microphtalmie, nystagmus, strabisme peuvent être des signes d'appel et doivent faire rechercher avec insistance une lésion au fond d'oeil.
Ces atteintes oculaires sont unilatérales dans 50 % des cas.

Selon une étude de LA HEY, l'iridocyclite hétérochromique de Fuchs n'est pas associée à la toxoplasmose oculaire (52).

COUVREUR (20) a dégagé des facteurs de risque évolutif des lésions oculaires et conseille de soumettre ces sujets à une surveillance toute particulière.

Ces facteurs de risque sont :

- une séroconversion en début de grossesse
- des calcifications intracrâniennes (durant la premiere année de vie)
- des signes neurologiques (durant la premiere année de vie)
- une choriorétinite bilatérale (durant la premiere année de vie)
- un coefficient de la charge immunitaire LCR/Serum > 2
- un titre très élevé d'Anticorps en période néonatale

5.2.1.3. Les autres localisations

* localisation hépatique : elle se traduit par un ictère avec hépatosplénomégalie. Il peut exister des lésions dégénératives ou nécrotiques au niveau du foie pouvant évoluer vers la cirrhose.
Souvent, une ascite est retrouvée dans les formes généralisées, elle peut être diagnostiquée in utéro.

* localisation pulmonaire : on peut observer une bronchopneumopathie interstitielle diffuse, sans grande traduction clinique.

* localisation cardiaque : le muscle cardiaque est une localisation habituelle des kystes toxoplasmiques, mais la myocardite n'a pas souvent d'expression clinique.

* localisation rénale : l'atteinte rénale se traduit par un syndrôme néphrotique et une glomérulonéphrite. (22)

* localisation musculaire : les lésions des muscles squelettiques sont asymptômatiques.

* localisation hématologique : purpura et écchymoses peuvent traduire une trombopénie. On peut retrouver également une éosinophilie, une anémie hémolytique.

* Localisation au niveau de l'oreille : la présence du parasite dans la mastoïde et dans l'oreille moyenne a été décrite (69), mais les résultats de l'étude de Mac-GEE ont démontrés qu'il n'y a pas de perte sensorielle auditive chez les enfants atteints de toxoplasmose congénitale (56).

5.2.1.3. Toxoplasmose chronique et avortement

Le fait que la toxoplasmose chronique acquise puisse ou non être une cause d'avortement a donné lieu à d'âpres discussions (16).
Il est vrai que le parasite a été isolé au niveau du muscle utérin après hystérectomie et au niveau de l'endomètre ou du tissu décidual chez quelque femmes ayant subi un avortement.

Des études menées à Prague par CECH et en Israël par SHARF, montre une diminution des avortements spontanés et des morts foetales chez les femmes traitées par pyriméthamine et sulfamides pendant toute la grossesse.(69)

Ces travaux n'était pas documentés correctement et ininterpretables sur le plan statistique.

De vastes enquêtes n'ont pas permis d'étayer le rôle de l'infection toxoplasmique dans les avortements habituels.

Selon COUVREUR (16), on peut conclure que l'infection toxoplasmique est potentiellement susceptible de provoquer des avortement et des pertes foetales.

Il semblerait, cependant, que ce phénomène demeure extrèmement rare.

5.2.2. les groupements symptômatiques

On peut regrouper les manifestations de la toxoplasmose congénitale en quatre tableaux.

5.2.2.1. La forme généralisée parasitémique

Elle associe un ictère fébrile, un purpura, une hépatosplémomégalie, une bronchopneumopathie interstitielle diffuse, auxquels sont éventuellement joints des signes neuro-oculaires. Elle correspond en général à une infection aiguë, déterminée par une séroconversion du 3ème trimestre.

5.2.2.2. Les formes avec syndrome neurologique

Elles sont plus ou moins sévères : formes patentes avec micro ou hydrocéphalie, convulsions, retard psychomoteur. Ces formes graves sont plurisymptomatiques et associent un syndrome neurologique plus ou moins sévère avec atteintes oculaires.

5.2.2.3. Les formes monosymptomatiques

Les formes monosymptomatiques présentées sont la choriorétinite isolée, les formes méningées isolées, voire les hyperalbuminorachies isolées ou encore les calcifications intra-craniennes isolées.

5.2.2.4. Les formes infracliniques

Ce sont des formes sérologiques pures qui représentent environ 75 % des toxoplasmoses congénitales et qui sont par là les formes les plus fréquentes. Le diagnostic de forme infraclinique ne pourra être établi qu'après un bilan complet, y compris avec une étude du liquide céphalorachidien.

Dans ces cas, la sérologie seule est perturbée et traduit la persistance des anticorps antitoxoplasmes chez l'enfant au-delà du 10ème mois de vie.

En raison du risque de choriorétinite secondaire, il convient de diagnostiquer ces formes infracliniques chez l'enfant.

5.2.3. L'évolution spontanée

5.2.3.1. Mécanisme des poussées tardives

La toxoplasmose congénitale est caractérisée par des rechutes à moyen et à long terme. Le malade atteint de toxoplasmose congénitale reste toute sa vie sous une stimulation antigénique constante démontrée par la sérologie. La longue persistance des kystes toxoplasmiques toute la vie de l'hôte est un fait établi (20).

Les poussées tardives sont liées à une réinfestation par des toxoplasmes restés quiescents, sans signe inflammatoire périphérique, sous forme de bradyzoïtes enkystés dans les tissus d'élection : tissus nerveux, rétine, muscles striés.

Elles correspondent à la rupture secondaire des kystes qui peuvent éventuellement se produire à la faveur d'une modification immunitaire de l'hôte (20).

Lors de la rupture des kystes quiescents, apparaissent des kystes filles. Au voisinage des kystes, on peut mettre en évidence au moyen de l'immunofluorescence, des antigènes qui pourraient être à l'origine d'un processus inflammatoire avec recrutement de lymphocytes et de neutrophiles qui libèrerait des enzymes et des médiateurs chimiques en entrainant l'altération puis la rupture de la paroi kystique (16). On notera le rôle essentiel de l'immunité cellulaire.

Les kystes filles peuvent être à l'origine de la formation de trophozoïtes, colonisateurs de nouvelles cellules, où ils provoquent une nécrose.

5.2.3.2. Clinique des poussées tardives

* La choriorétinite est sur le plan clinique la manifestation la plus fréquente. Elle est très souvent le mode de révélation de la toxoplasmose chez les adolescents et les enfants en période prépubertaire.

Selon COUVREUR (14), le risque de choriorétinite s'élève de 35 à 85 % (taux maximum chez l'adolescent) dans les cas de toxoplasmose congénitale non traitée.

Lors de l'installation de ces lésions, on observe une réascension des anticorps sériques qui est très souvent limité à la production locale et accrue de ces anticorps au sein des milieux oculaires. DESMONTS a prouvé cette localisation en pratiquant des ponctions de chambre antèrieure de l'oeil en 1960.

Le rapport des charges immunitaires (humeur acqueuse/sérum) témoigne d'une choriotétinite évolutive lorsqu'il est supèrieur ou égal à deux (20).

* Il existe également des manifestations neurologiques tardives qui induisent des poussées qui sont le plus souvent infracliniques car le tissu nerveux est moins différencié que celui de la rétine.

On peut retrouver des calcifications intra-craniennes, des convulsions, des modifications du liquide céphalo-rachidien, un retard psychomoteur, une hydrocéphalie.

Dans une étude de COUVREUR, sur 35 cas d'hydrocéphalie due à la toxoplasmose congénitale, cette complication est apparue dans trois cas, respectivement à 13 mois, 14 ans et 17 ans, par sténose de l'aqueduc de Sylvius secondairement complétée.

La confirmation de l'évolutivité tardive de la toxoplasmose congénitale dans le névraxe est prouvée par l'existence d'une production locale accrue d'anticorps Ig.G dans le liquide céphalorachidien.

On l'a recherchée et mesurée in situ, non seulement pour le diagnostic mais également pour le pronostic et la surveillance de l'évolution de l'infection (20).

Un rapport supérieur ou égal à quatre de la charge immunitaire du LCR/sérum est considéré comme anormal.

Sont considérés comme pathologiques :

- des taux d'albuminorachie supérieur ou égal à 1 g/l. au cours du premier mois de vie et supérieur ou égal à 0,4 g/l. par la suite.

- une pleiocytose supérieure à 100 éléments au cours du premier mois de vie et supérieure à 10 éléments à partir du deuxième mois.

En conclusion, on notera l'importance de réaliser une surveillance clinique et biologique régulière chez les enfants atteints d'une toxoplasmose congénitale infraclinique.

6 - SEROLOGIE ET REPONSE HUMORALE

6.1. Immunologie foetale et toxoplasmose

L'étude de la sérologie foetale a été longtemps une des bases du diagnostic de la toxoplasmose congénitale in utero.
Comprendre l'immunité foetale est donc indispensable.

L'immunité cellulaire est un moyen de défense essentiel de l'organisme contre la toxoplasmose. Elle apparaît chez le foetus entre la 9ème et la 15ème semaine d'aménorrhée. Incomplète chez le nouveau-né, elle atteint la normalité un an après la naissance.

Le foetus est capable de produire des anticorps dès la 10ème ou 12ème semaine grâce à des cellules lymphoplasmocytaires ou aux plasmocytes monospécifiques spléniques.

* les Ig.G sériques : leur synthèse est possible dès la 11ème semaine. La différenciation avec les Ig.G maternelles qui ont franchi la barrière placentaire ne sera pas possible avant la naissance de l'enfant.

* les Ig.M sériques : leur synthèse est possible dès la 10ème ou la 12ème semaines. Les Ig.M maternelles ne franchissent pas la barrière placentaire. Leur mise en évidence témoigne d'une atteinte foetale.

* les Ig.A sériques : elles sont présentes chez le foetus dès la 14ème semaine. On les retrouve également dans le liquide amniotique.

* les Ig.D sériques : présentes dans le sérum foetal, leur rôle reste à préciser.

* les Ig.E sériques : elles marquent les états d'hypersensibilité immédiate.

De nombreux auteurs ont démontré la capacité du foetus à réagir contre les infections intra-utérines. Les trois principaux types d'immunoglobulines qui s'expriment en cas d'infection intra-utérine sont

- les Ig.G
- les Ig.M
- les Ig.A

Elles seront recherchées dans le sang foetal et le liquide amniotique pour porter un diagnostic sérologique d'infection foetale.

6.2. Sérologie dans la toxoplasmose materno-foetale

Jusqu'à présent, les techniques d'isolement du parasite permettant d'affirmer avec certitude l'infection toxoplasmique étaient difficiles et le diagnostic était surtout basé sur les méthodes sérologiques.

Nous possédons actuellement une technique permettant la mise en évidence directe du parasite, technique de biologie moléculaire que nous étudierons par la suite, qui est devenue un argument décisionnel majeur mais non exclusif.

Les méthodes sérologiques restent encore un moyen diagnostique et surtout un moyen de surveillance.

Ces méthodes servent :

1) à préciser si une femme enceinte ou non a acquis une immunité protectrice définitive ou si elle présente un risque de toxoplamose materno-foetale.
2) à surveiller la grossesse et à dépister les séroconversions en cas d'absence d'immunité.
3) en cas de séroconverion à rechercher une contamination foetale.
4) en cas de toxoplasmose congénitale à surveiller sous traitement.

6.2.1. Les techniques sérologiques

6.2.1.1. Généralités

On peut classer ces techniques sérologiques en deux groupes :

- les techniques capables de détecter d'autres classes d'immunoglobulines que les Ig.M :

selon l'antigène utilisé, elles peuvent être regroupées ainsi

1) Antigène figuré : dans ces réactions, des toxoplasmes entiers sont utilisés comme antigène, seuls les antigènes de surface sont interrogés :

- Le Dye-test,
- L'immunofluorescence indirecte,
- L'agglutination directe,
- L'agglutination directe sensibilisée.

2) Antigène non figuré : dans ces réactions, les antigènes toxoplasmiques sont solubles et toutes les molécules parasitaires peuvent participer à l'étude de la réponse sérologique :

- L'hémagglutination indirecte,
- L'agglutination de particules de latex sensibilisées,
- L'E.L.I.S.A. (Enzyme Linked Immunosorbent Assay),
- L'E.L.I.F.A. (Enzyme Linked Immunofiltration Assay).

- les techniques sérologiques détectant spécifiquement les Ig.M :

  - les techniques physicochimiques séparant les Ig.G des Ig.M,
  - le test de Remington.

- les techniques sérologiques détectant spécifiquement les Ig.M et les Ig.A :

  - les méthodes par immunocapture

6.2.1.2. Description des techniques

6.2.1.2.1. Le Dye-test ou test de lyse ou test de Sabin et Feldman

C'est la réaction "historique" considérée comme la technique de référence. Elle reproduit in vitro le phénomène de lyse des trophozoïtes par les anticorps dits protecteurs.

Son principe consiste à mettre en présence des toxoplasmes vivants, le sérum à analyser et des fractions du complément humain (facteur accessoire).
Si le sérum contient des anticorps, le complément activé compléxé à la surface du parasite lyse la membrane cellulaire et tue le parasite.
Cette lyse peut être mise en évidence par une perte d'affinité pour le colorant en présence (bleu de méthylène) : c'est le Dye-test ; ou par une observation directe au microscope à contraste de phase (modification introduite par DESMONTS) : c'est le test de lyse.

Le résultat est donné par la plus grande dilution provoquant la lyse de plus de 50 % des toxoplasmes. Il est exprimé en Unité Internationale d'Ig.G spécifiques par millilitre (U.I./ml) par comparaison avec le sérum étalon de l'O.M.S.

Il détecte les Ig.G si le complément est correctement ajusté. Son seuil de spécificité admis est de 2 à 5 U.I./ml. C'est la technique de référence de par sa remarquable spécificité et sa sensibilité élevée.

Cette réaction n'est employée en France que dans quelques centres spécialisés car la méthode est fastidieuse, délicate et astreignante (obtention de facteur accessoire, entretien régulier d'une souche de toxoplasme par injection intrapéritonéale à des souris blanches).

6.2.1.2.2. L'immunofluorescence indirecte

C'est de loin la technique la plus simple et elle est largement utilisée par tous les laboratoires français.

Son principe repose sur la recherche des anticorps antitoxoplasmes dans le sérum du patient, à différentes dilutions (1/20, 1/40...), que l'on met en présence du parasite. L'antigène réactif est obtenu par l'étalement sur lames d'une suspension de toxoplasmes.
les anticorps sont révèlés par une antiglobine conjuguée à de la fluoresceïne. La réaction résultante est lue grâce à un microscope à fluorescence.

Les résulttats sont alors exprimés en U.I ./ ml. La sensibilité est inférieure à celle du test de lyse, et se trouve comprise entre 5 et 8 U.I./ml.

6.2.1.2.3. L'agglutination directe

La simplicité d'exécution du test d'agglutination directe du toxoplasme représente son principal intérêt.
La réaction consiste à mettre le sérum à différentes dilutions en présence d'une suspension très riche en trophozoïtes dans des plaques de microtitration.

Les trophozoïtes sont traités par du formol.

L'agglutination des toxoplasmes, sous forme d'un voile couvrant plus de la moitié du fond de la cupule indique une réaction positive.

Au dessus de 20 U.I. qui est le seuil de sensibilité habituelle de la réaction, le titre du sérum correspond à la plus forte dilution encore susceptible d'induire une réaction positive.

6.2.1.2.4. L'agglutination directe sensibilisée

Pour pallier les limites de la méthode précédente (existence de faux positifs dus aux anticorps naturels, manque de sensibilité) DESMONTS et REMINGTON établirent un autre protocole : utilisation du 2-mercaptoéthanol (au lieu du formol) qui détruit les Ig.M non spécifiques responsables de réactions faussement positives et utilisation de toxoplasmes sensibilisés, ce qui accroît très notablement la sensibilité de la méthode.

En 1986, THULLIEZ publie une variante de cette réaction qui met en oeuvre des suspensions de toxoplasmes préalablement traités par l'acétone. L'étude comparative de ces différentes méthodes permettrait de distinguer une infection au stade aigu d'une infection plus ancienne.

6.2.1.2.5. L'hémagglutination indirecte

Cette réaction consiste à mettre en présence le sérum dilué à tester avec des molécules de toxoplasmes (extraits solubles) fixées sur des globules rouges de mouton ou sur des particules de latex.

Les anticorps antitoxoplasmes, en se fixant sur les antigènes toxoplasmiques, agglutinent les globules rouges ou les particules de latex.

Dans les conditions habituelles, le seuil de sensibilité et de 1/32 ou 1/64. Cette réaction est bien standardisée.

6.2.1.2.6. L'E.L.I.F.A. (Enzyme Linked Immunofiltration Assay)

Cette technique différencie les Ig.G, les Ig.M, les Ig.A et les Ig.E. Elle permet une étude des anticorps par immunoprécipitation et caractérise les différents anticorps par immunofiltration avec un anticorps marqué par une enzyme (69).

6.2.1.2.7. Le test de Remington

Cette réaction se base sur le même principe que celui de de l'immunofluorescence indirecte, mais utilise un conjugué fluorescent anti-Ig.M .

On étudie habituellement 2 ou 3 dilutions de chaque sérum à tester (par exemple 1/40, 1/80 et 1/160). Les résultats sont exprimés en titre final et non pas en U.I., faute de pouvoir disposer d'un sérum étalon contenant des titres suffisants d'anticorps Ig.M anti-toxoplasmes.

Ce test a été très utilisé mais présente de nombreuses sources d'erreur :

- fausses possitivités liées à la présence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-nucléaires.
- fausses négativités par phénomène de compétition entre les Ig.G et les Ig.M .

Lorsque les Ig.G spécifiques sont très abondantes, elles saturent les sites antigéniques et empêchent la fixation des Ig.M, d'où un taux de résultat positif limité à 10% dans les cas de toxoplasmose congénitale à la naissance.

Ce test est donc aujourd'hui abandonné au profit de techniques plus performantes.

6.2.1.2.8. L'E.L.I.S.A. Ig.M.

Ce test immuno enzymatique consiste à mettre en présence le sérum dilué avec un antigène soluble toxoplasmique fixé sur un support solide, (micro plaques, tubes, grilles).

Le support immobilse les anticorps spécifiques.

On introduit une enzyme lors du dosage qui révèle l'association

antigène-anticorps par une réaction chimique.

On étudie l'importance de la réaction enzymatique par colorimétrie.

Comme pour le test de Remington, il existe de nombreuses sources d'erreur.

6.2.1.2.9. les tests d'immuno-capture.

Ces tests présentent les avantages suivants :

- ils sont très spécifiques, simples et reproductibles.
- ils permettent d'éviter les réactions faussement négatives. Les Ig.G éliminées dès la première étape n'entrent pas en compétition avec les Ig.M.
- ils permettent également d'éviter les réactions faussement positives, la fixation du facteur rhumatoïde étant impossible.

Ils ont pour principe une capture d'Ig.M totales, (spécifiques et non spécifiques) au moyen d'anticorps anti-Ig.M fixés sur des cupules de plaques de microtitration. (Figure 4-1-)

Différentes méthodes se distinguent entre elles par l'étape de mise en évidence des anticorps anti-toxoplasmes fixés :

- E.L.I.S.A. Double Sandwich

La révèlation de l'activité anticorps anti toxoplasmique du sérum testé se fait grâce à l'addition d'antigènes solubles anti-*Toxoplasma gondii* puis d'anticorps anti-toxoplasme marqués par une enzyme. (Figure 4 -2-)

- Reverse E.L.I.S.A.

La mise en évidence de l'activité anticorps anti-toxoplasmique se fait grâce à un antigène toxoplasmique soluble marqué directement par une enzyme. (Figure 4 -3-)

- I.S.Ag.A. Ig.M

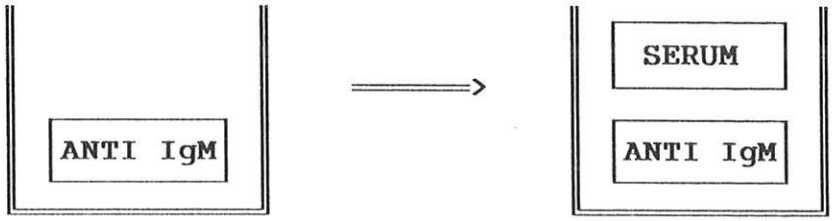
(Immuno Sorbent Agglutination Assay)

La technique consite à ajouter un antigène figuré sous forme de toxoplasmes fixés au formol qui s'agglutinent dans les puits contenant des Ig.M spécifiques.

Une notion quantitative est apportée par le nombre de toxoplasmes agglutinés et notée de 0 à +12.

FIGURE 4

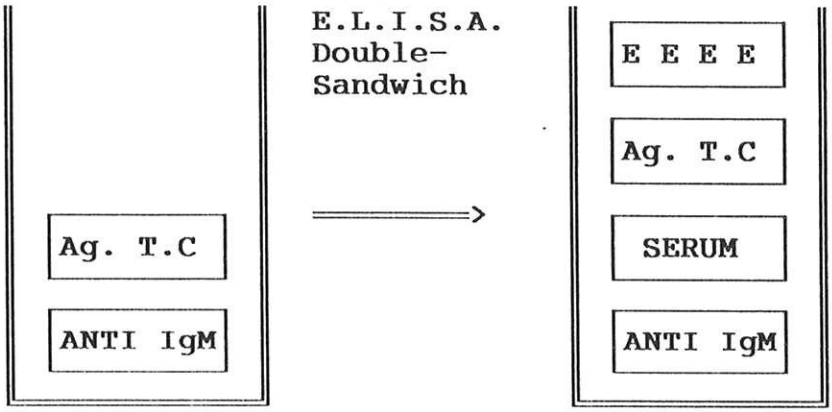
4 -1- Capture d'Ig.M totale



Fixation d'anti-Ig.M humaines sur les puits de la plaque de micro-titration.
Lavage.

Contact avec le sérum étudié
Fixation des Ig.M
Lavage

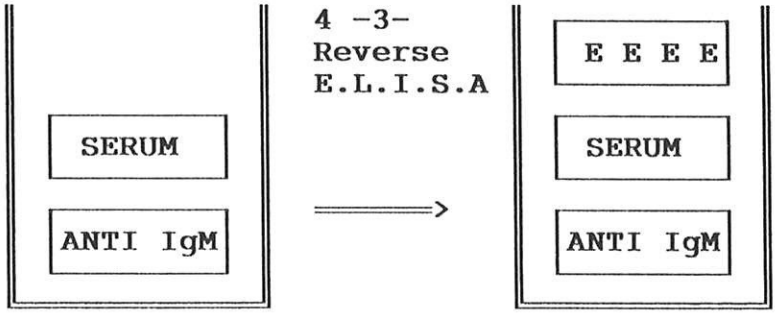
4 -2-
E.L.I.S.A.
Double-
Sandwich



Addition d'antigènes *Toxoplasma gondii*.
Fixation uniquement sur les Ig.M anti-toxoplasmes
Lavage.

Fixation sur l'antigène d'un conjugé anti-toxoplasme marqué par une enzyme.
Lavage.

4 -3-
Reverse
E.L.I.S.A



Contact avec le sérum étudié. Fixation des Ig.M présentes.
Lavage.

Addition d'antigènes *Toxoplasma gondii* marqués par une enzyme.
Fixation uniquement par les Ig.M anti-toxoplasme.
Lavage.

Les résutlats obtenus avec ces différentes techniques d'immuno-capture sont supérieurs à ceux des autres méthodes.

Selon DESMONTS, les Ig.M sont retrouvées :

- dans 95 à 100 % des toxoplasmoses acquises récentes et persistent :

dans 75 % des cas pendant 7 mois,

dans 65 % des cas pendant 9 mois,

dans 25 % des cas pendant 12 mois,

dans 5 % des cas pendant 24 mois.

Ceci nous montre que la découverte d'Ig.M spécifiques par ces méthodes n'est pas synonyme de contamination récente et ne peut être interprètée seule, c'est à dire sans une cinétique des Ig.G.

- entre 60 et 70 % des cas dans les toxoplasmoses congénitales.

6.2.2. La cinétique des anticorps
(hors traitement anti-parasitaire)

6.2.2.1. La toxoplasmose acquise

Les Immunoglobulines G

Leur apparition est progressive. Leur ascension dure environ 6 à 8 semaines. Elles se maintiennent en plateau quelques mois puis diminuent progressivement. Elle persisteront à un faible taux durant toute la vie de l'hôte.

Les Imunnoglobulines M

Elles apparaîssent dès la première semaine d'infestation. Elles atteignent un maximum aux environs de la 4ème semaine. Leur persistance varie d'un patient à l'autre, de quelques semaines à quelques mois (voir plusieures années).

On a longtemps affirmé que la présence d'Ig.M prouvait l'évolutivité de la toxoplasmose acquise. On doit maintenant modérer ces affirmations du fait de la grande sensibilité des méthodes d'immunocapture telles que nous les avons décrites au chapître précédent.(Figure 4 en page suivante)

Les Immunoglobulines A

Elles apparaîssent peu de temps après les Ig.M. Le pic de concentration est atteint après 2 à 3 mois. Leur persistance se révèle plus transitoire que celles des Ig.M : elles disparaîssent au bout 4 à 7 mois.

La présence des Ig.A indique donc la phase aiguë de l'infection. Par contre, leur absence ne peut exclure une infection récente : d'après BESSIERES, elles ne sont jamais détectées dans 5 % des cas. (6)

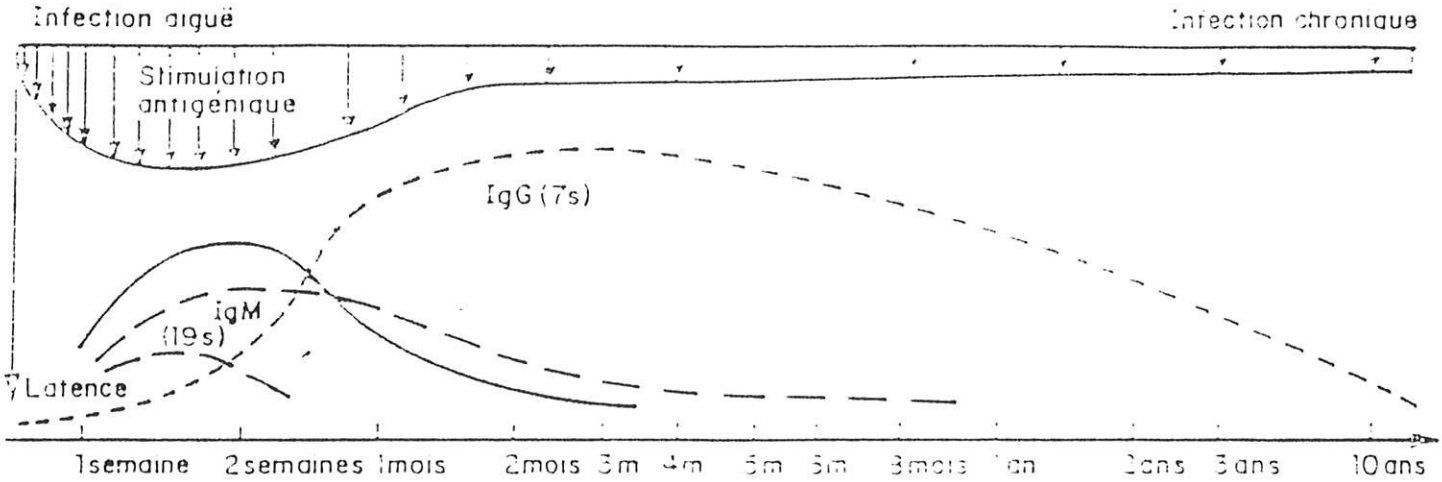
De plus, les Ig.A, sont plus fréquement décelées que les Ig.M (75% des cas contre 61 %) selon une étude de BESSIERES portant sur 260 patientes présentant une toxoplasmose acquise récente.

Une étude de DECOSTER (24) confirme l'intérêt de la détection des Ig.A dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale.

FIGURE 5 : PRODUCTION D'ANTICORPS

DANS UNE TOXOPLASMOSE

D'APRES G. DESMONTS



Enfin, grâce aux méthodes d'immuno-capture, le risque de faux positifs dus aux Ig.M non spécfiques et au facteur rhumatoïde n'existe plus.

La recherche et le dosage quantitatif des Ig.A permettent donc une meilleure appréciation de la date de primo-infection de la toxoplasmose. La cinetique des anticorps est modifiée par un traitement anti-parasitaire.

6.2.2.2. La toxoplasmose congenitale

Le diagnostic sérologique peut être établi chez le foetus pendant la vie intra-uterine grâce au diagnostic anté-natal, comme nous le verrons par la suite, à la naissance ou pendant les premiers mois de vie.

L'evolution sérologique de la toxoplasmose congénitale se déroule en 3 périodes:

* Durant les premiers mois de vie, les réponses sont très variables d'un patient à l'autre, certains présentent une synthèse active d'anticorps, d'autres non. L'élimination des anticorps maternels transmis passivement se fait dans des délais très variables.

On retrouve différente causes à ces variations de réponses immunitaires :

- le rôle dépresseur des Ig.G maternelles transmises sur la réponse immunitaire foetale.
- un traitement anti-parasitaire instauré précocément chez la femme pendant sa grossesse, limitant la prolifération du parasite.

- la date de la transmission materno-foetale qui conditionne un passage transplacentaire du parasite plus ou moins important.

- un traitement anti-parasitaire de la toxoplasmose congénitale.

Dans son étude du traitement par association de Pyriméthamine - Sulfadiazine de 52 cas de foetopathies toxoplasmiques et de 51 autres cas traités seulement par Spiramycine, COUVREUR trouve des Ig.M spécfifiques dans :

17 % des cas chez les 52 foetus traités par Pyriméthamine-Sulfadiazine

69,2 % des cas chez les 51 foetus traités par Spiramycine seule.

Une réduction significative du titre moyen des Ig.G spécifiques a été observée chez les enfnants du premier groupe, à la naissance et à l'âge de 4 à 6 mois (21)

PUJOL nous rappelle l'importance du suivi sérologique des enfants chez lesquels on suspecte une toxoplasmose congénitale.
En effet, le bilan, sur 5 ans des examens toxoplasmiques dans la région de Basse Normandie, montre l'utilité de cette surveillance car un tiers (11/33) des atteintes congénitales est dépisté seulement par l'évolution du taux des anticorps au cours de la première année de vie. (67)

* La deuxième période pouvant s'étaler entre 10 et 24 mois environ est marquée par une synthèse active d'anticorps Ig.G. Cette réascension des anticorps correspond à la maturation des capacités immunitaires et à la disparition de la tolérence spécifique du foetus

* Au cours de la troisième période, à partir de la troisième année de vie, les titres d'anticorps vont baisser progressivement, la sérologie restera indéfiniment positive à des taux faibles.

On peut observer par la suite des rebonds sérologiques, c'est à dire de nouvelles réascensions des anticorps, notemment lors de la puberté et au cours de l'adolescence, avec ou sans traduction clinique.
Dans les cas de manifestations cliniques tardives, on met en évidence une synthèse locale des anticorps au niveau de l'humeur acqueuse et/ou du liquide céphalo-rachidien.
(Figure 5 en page suivante)

6.2.3. L'interprétation de la sérologie

Le même laboratoire doit étudier tous les sérums en parallèle et si possible à l'aide de méthodes sensibles.

Trois situations peuvent se rencontrer :

1) il existe une sérologie positive antérieure à la conception, on retrouve alors en général une présence d'Ig.G et une absence d'Ig.M dans deux prélèvements espacés de trois semaines (73).

La patiente est immunisée et il n'y aura pas de contrôle sérologique à effectuer pendant la grossesse.

Cependant, ainsi que nous le verrons dans la seconde partie de cet exposé, il existe de rares cas de toxoplasmose antéconceptionnelle, ayant entrainé une toxoplasmose congénitale, notemment en cas d'immunodepression maternelle. Il conviendra sans doute de proposer une surveillance sérologique chez ces patientes.(73)

2) la première sérologie effectuée au début de la grossesse s'avère négative (absence d'Ig.GI et d'Ig.M).

On conseille alors à la mère de prendre des précautions hygièno-diététiques et on effectue un contrôle sérologique tous les mois, ainsi qu'à l'accouchement ou dans les jours qui suivent pour ne pas méconnaitre une infection tardive. (73)

3) la sérologie témoigne d'une séroconversion

6.2.4. Le diagnostic de séroconversion

Il est basé sur la présence des anticorps Ig.G, Ig.M et Ig.A éventuellement. Le diagnostic devra toujours reposer sur au moins deux dosages effectués à trois semaines d'intervalle, durant lequel tout traitement est à proscrire au risque de compromettre la fiabilité du diagnostic.

Le diagnostic est posé sur :

- la présence d'Ig.M spécifiques qui du fait du progrès et de la haute sensibilité des techniques d'immuno-capture, n'est pas toujours la preuve d'une infection récente. En effet , ces techniques peuvent détecter les Ig.M anti-toxoplasmiques pendant plus d'un an après le stade aigu de l'infection.

Donc s'il n'existe pas de sérologie négative antérieure, leur présence ne sera pas suffisante pour affirmer le caractère récent de l'infection.(73)

- la présence d'Ig.A spécifiques qui est un critère supplémentaire d'évolutivité récente.

- l'étude de la cinétique des Ig.G. On peut observer, soit l'apparition d'Ig.G spécifiques chez une patiente précédemment négative, soit l'augmentation des titres des Ig.G spécifique dans deux sérums étudiés en parallèle et prélevés à trois semaines d'intervalle.

Il est important ensuite d'essayer de préciser la date de la contamination par rapport à la date de la conception pour évaluer les risques d'atteinte foetale.

7 - DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE DIRECT

Seul l'isolement du parasite dans les tissus ou les milieux biologiques prouve avec certitude l'infection topxoplasmique.
Ce diagnostic est rendu aléatoire par la localisation intra tissulaire du parasite.

7.1 L'isolement du parasite

Le toxoplasme est recherché sur :

- le sang foetal
- le liquide amniotique
- le placenta
- les fragments d'autopsie
- les produits d'avortement
- le liquide céphalo-rachidien

7.1.1. L'inoculation à la souris

L'animal de choix est la souris blanche ; les animaux sont régulièrement contrôlés comme indemnes de toxoplasmose spontannée, ce qui du reste est exceptionnel chez cette espèce.

L'inoculation aux souris se fait par voie intra- péritonéale. Ces souris sont examinées sérologiquement par un test de lyse après trois puis six semaines.

Si le test reste négatif, l'inoculation peut être considèrée comme négative.

S'il est positif, on sacrifie une des souris, on prélève son cerveau que l'on écrase entre lame et lamelle : l'observation de kyste de toxoplasme confirme le résultat positif de l'inoculation.

On peut inoculer à la souris du placenta, du liquide amniotique et du sang foetal.

Comme nous l'avons exposé précèdemment, l'isolement du parasite dans le placenta a pour corollaire l'infection du foetus, alors qu'une inoculation négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'infection foetal. En effet, il existe de nombreuses causes d'echec de cette inoculation à la souris :

- des volumes de prélèvement insuffisants
- des délais trop importants entre les prélèvements et l'inoculation
- le traitement maternel pendant la grossesse entre également en jeu

Une étude de COUVREUR (21) illustre ce dernier point : ses travaux comparatifs sur le traitement in utéro par l'association Pyriméthamine-Sulfamides chez 52 patientes et par Spiramycine seule pour 51 autres cas, démontre une réduction du taux d'inoculation positive à la souris pour son premier groupe d'étude.

L'inoculation du placenta est positive chez :

- 90 % des enfants de mères non traitées
- 77 % des les enfants de mères traitées par Spiramycine seule

- 42 % des enfants de mères traitées par l'association Pyriméthamine-Sulfamides

Une inoculation négative à la souris ne saurait écarter le diagnostic de toxoplasmose congénitale.

De plus la méthode demande un délai de 3 semaines pour le premier résultat et de 6 semaines pour le second.

Elle est actuellement utilisée, couplée à la PCR pour l'établissement du diagnostic anténatal sur liquide amniotique.(73)

Cette méthode présente une sensibilité approchant les 90 % et une spécificité de 100 %.

7.1.2. La culture cellulaire in vitro

Les cellules les plus utilisées pour cette technique sont des cellules diploïdes humaines, à savoir les fibroblastes MRC5.

Le principe repose sur le fait que le toxoplasme est un parasite intra-cellulaire : les parasites se multiplient en quelques jours dans les cellules ce qui entraine la formation de foyer ou la production de tachyzoïtes dans le surnageant des cultures.

On le détecte par immuno-fluorescence sur les lamelles de culture à partir du 4ème jour à l'aide d'anticorps polyclônaux murins dirigés contre les antigènes de surface du parasite.

La sensibilité de cette méthode est inférieure à celle de l'inoculation à la souris (55% contre 90%), mais le délai de réponse est moindre (1 semaine contre 3 semaines). La spécificité est excellente puisqu'elle atteind 100 %.

Cette technique est surtout appliquée au liquide amniotique. Elle est mal adaptée à l'étude du sang foetal car elle impose de pratiquer une séparation préalable des leucocytes, et ne présente pas un taux de positivité supérieure à 15 % en cas d'infection.(11)

7.2. La détection des antigènes circulants

La technique immuno-enzymatique E.L.I.S.A. a été utilisée pour rechercher la présence d'antigènes parasitaires chez l'homme et chez l'animal pendant la toxoplasmose récente acquise.
L'antigène a été retrouvé dans le liquide amniotique, le liquide céphalo-rachidien et dans les urines de nouveaux-nés atteints de toxoplasmose congénitale mais les résultats que l'on obtient en quelques heures ont été inconstants.

REMINGTON signale qu'il a pu détecter l'antigène dans 65 % des cas grâce à cette méthode (69). ARAUJO, quant à lui, a eu recours à un anticorps monoclônal pour détecter l'antigène.

7.3 LA PCR ou Polymérase Chain Reaction.

Cette technique de biologie moléculaire appliquée au diagnostic parasitaire permet la détection directe du toxoplasme dans les liquides biologiques par la mise en évidence de son génome. Elle est sensible, rapide et automatisée.

La taille du génome nucléaire haploïde de *Toxoplasma gondii* est estimée à 8.10^7 paires de bases et 8 chromosomes au moins ont été identifiés par électrophorèse en champs pulsé.

Parmi les gènes clonés, plusieurs ont été utilisés :

- Le gène B1, répété 35 fois dans le génome, spécifique de *Toxoplasma gondii*, utilisé par THULLIEZ et DAFFOS au laboratoire de la toxoplasmose à l'Institut de Puériculture de Paris. L'utilisation du gène B1, permet de détecter un toxoplasme préalablement isolé par FACS puis lysé.

- Le gène codant pour la protéine P30 (antigène majeur de surface) répété une seule fois, utilisé par DUPOUY-CAMET qui détecte une quatité d'ADN équivalente à 0,03 toxoplasme et utilisé par SAVVA qui détecte 0,5 pg d'ADN génomique parasitaire (soit environ 5 toxoplasmes).

- La séquence codant pour un fragment de gène d'ARN ribosomal (18 S), répétée 100 fois par génome, non spécifique de *Toxoplasma gondii*, utilisée par CAZENAVE à Bordeaux et détecte l'équivalent de 50 fg d'ADN (soit 0,5 toxoplasme).(8)

7.3.1. Description de la technique :

La Polymerase Chain Reaction ou PCR, amplification enzymatique de gène, est basée sur l'utilisation cyclique d'une ADN polymérase thermostable, extraite de Thermus aquaticus, la Taq polymérase.

Elle permet de réaliser 40 cycles d'amplifications consécutifs environ. Cet ADN polymérase est capable de répliquer un fragment d'ADN cible, utilisé comme matrice, par élongation à partir de l'extrémité 3 libre d'une amorce oligo-nucléotidique synthétique complémentaire.
A chaque cycle, il y a amplification de la séquence double brin encadrée par deux amorces. La quantité d'ADN double brin est donc augmentée exponentiellement à chaque cycle.

Un cycle comporte trois phases :

dénaturation de l'ADN (on obtient de simples brins par action thermique),

hybridation des amorces (fixation de chaque brin sur la séquence complémentaire),

synthèse en présence de nucléotides.

Le produit de la réaction, amplifiat d'ADN, après électrophorèse en gel d'acrylamide et coloration au bromure d'éthidium, est détecté par fluorescence.

Une fois les cycles terminés, l'identité du fragment amplifié est affirmée par sa longueur, par la reconnaissance d'un site de restriction NsiI et par l'hybridation avec une sonde radiomarquée (Southern-Blot).

Les résultats ne sont validés qu'après un second contrôle ; en effet les difficultés de la PCR sont essentiellement liées aux risques de contamination.

Deux phénomènes sont à prendre en considération :

- la contamination croisée par des produits d'amplification à l'origine de résultats faussement (69). On utilise donc un procédé de décontamination spécifique : le dUTP est substitué au dTTP pour réaliser les amplifications (11).

- la présence dans l'échantillon d'inhibiteurs de la réaction d'amplification à l'origine de résultats faussement négatifs : on incorpore à la réaction un témoin interne compétitif, il permet également de contrôler le niveau de sensibilité de la réaction d'amplification pour chaque échantillon.

Cette technique est rapide puisqu'elle est réalisée en 6 heures.

7.3.2. Résultats :

La PCR permet d'obtenir la sensibilité idéale : un signal pour un seul parasite présent.

CAZENAVE a confronté les résultat de la PCR avec ceux de la culture cellulaire. La détection apparaît plus sensible et plus rapide avec la PCR. La culture cellulaire ne permet que 50 % de détection pour des dilutions de moins de 5 parasites. Son étude sur 88 prélèvements de sang foetal (8), montre une sensibilité de la technique égale à 100%, l'absence d'interférence avec l'ADN humain, murin, l'absence de réaction croisée avec d'autres microorganismes, et une valeur prédictive négative de 100 %.

L'étude la plus récente est celle réalisée par COSTA, VIDAUD et THULLIEZ sur 432 diagnostics prénatals, au cours des 9 premiers mois de 1992 à l'Institut de Puériculture de Paris. Sans montrer de faux positif elle a permis de determiner 7 % de réactions positives par la seule PCR.

Une estimation semi quantitative du nombre de parasites présents dans les échantillons a été réalisée et quatre classes ont été individualisées et répertoriées de A a D dans l'ordre décroissant du nombre de parasites présents.

Les trois cas uniquement positifs en PCR appartiennent à la classe D. Ceci indique le manque de sensibilité des autres méthodes de diagnostic (inoculation à la souris, culture cellulaire).

La PCR améliore donc le diagnostic anténatal de la toxoplasmose congénitale et grâce à elle une décision thérapeutique pourra être prise rapidement. On peut donc actuellement faire un diagnostic anténatal sur simple amniocentèse.

7.3.3. Applications :

La toxoplasmose acquise est généralement diagnostiquée par les méthodes sérologiques. Il existe des difficultés d'interprétation de la sérologie dans deux cas :

- toxoplasmose congénitale chez le foetus,
- en cas de toxoplasmose acquise chez le sujet immunodéficient compte-tenu de la faiblesse de la réponse immunitaire. Dans ce cas également, la rapidité du diagnostic est importante pour la mise en route d'un traitement efficace.

Dans certains hôpitaux, le diagnostic anténatal est actuellement basé sur la PCR couplée à l'inoculation à la souris. La méthode de PCR est donc un apport primordial pour le diagnostic de toxoplasmose de par sa sensibilité et sa rapidité.

8 - LE DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

8.1 Le diagnostic anténatal de la toxoplasmose congénitale

Dans un contexte de séroconversion pergravidique, il est possible d'effectuer un diagnostic prénatal.

On peut alors en cas d'infection foetale instaurer un traitement spécifique, plus efficace s'il a été instauré précocément, les méthodes utiles au diagnostic anténatal ont considérablement évoluées ces dernières années.

Le diagnostic anténatal repose sur :

- des examens echographiques, qui seuls permettent d'objectiver une éventuelle atteinte foetale.
- des examens biologiques effectués sur le liquide amniotique et sur le sang foetal. Il est classique de distinguer deux types d'examens biologiques : d'une part les examens qui recherchent une éventuelle réponse de l'organisme foetal à l'infection, d'autre part les examens qui visent à mettre en évidence le parasite, soit directement (inoculation à la souris, cultures cellulaires), soit par son génome (PCR). (11)

8.1.1. L'amniocentèse

Elle est actuellement l'examen de choix du diagnostic anténatal.
Elle se pratique à partir de la 18ème semaine d'aménorrhée. (67)

Cette technique consiste à prélever 15 à 30 ml de liquide amniotique, sous contrôle échographique, par une ponction trans-abdominale (2)

Une asepsie rigoureuse doit être respectée au cours cet acte.

L' inoculation à la souris et la PCR sont pratiquées à partir de ce prélèvement .

La méthode de PCR donnant des résultats en quelques heures, permettra de prendre des decisions thérapeutiques rapides.

Il faut noter que le risque d'avortement associé à cet acte de prélèvement est compris entre 0.5 % et 1 % (40).

8.1.2. La ponction de sang foetal

8.1.2.1. La technique

Elle est réalisée dès que possible à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée.

Le prélèvement de sang foetal est elffectuée par ponction du cordon ombilical sous contrôle échographique selon la méthode de DAFFOS.

Un aiguille à ponction lombaire est introduite dans la cavité amniotique, le trajet de l'aiguille est suivi grâce au contrôle échographique effectué au même moment par un deuxième opérateur. La veine ombilicale est ponctionnée près de son insertion placentaire.
3 à 4 ml de sang foetal sont prélevés.
Un prélèvement de liquide amniotique est toujours effectué durant cette opération.

Il faut noter que cette technique comporte un risque d'avortement compris entre 2 et 3% (40).

8.1.2.2. les résultats

Les contrôles de qualité du prélèvement sont une étape préalable indispensable avant d'envisager un diagnostic prénatal.
En effet, la moindre trace de contamination par du sang maternel ou par du liquide amniotique risquerait d'induire un faux résultat.

En salle de prélèvements, le sang prélevé est immédiatement analysé par un Coulter Conter qui donne automatiquement le volume globulaire moyen et l'hématocrite.

Au laboratoire de l'hôpital, une étude cellulaire sur lame après coloration de PAPANICOLAOU, un test de KLEIHAUER, une éléctrophorèse de l'hémoglobine, et une étude des antigènes globulaires sont ensuite systématiquement réalisés sur tous les prélèvements. On dosera quelques un des facteurs de la coagulation pour détecter une éventuelle contamination du sang par du liquide amniotique .

C'est à l'issue de ces contrôles que l'échantillon de sang foetal pourra être utilisé pour l'établissement du diagnostic anténatal.
On recherche ensuite des signes biologiques d'infection foetale :

1) recherche d'une synthèse d'anticorps d'origine foetale

* la présence d'Ig.M. spécifiques prouve que le foetus a été en conctact avec le parasite (38). Elle n'est retrouvée que dans 20 à 25 % des cas selon les auteurs.

Les Ig.M spécifiques sont retrouvés dans le sang foetal avec une fréquence qui varie en fonction de la date du développement du foetus. COSTA (11) nous donne les chiffres suivants :

10% entre 20 et 24 semaines d'aménorrhée
30% entre 25 et 29 semaines d'aménorrhée
60% au delà de 30 semaines d'aménorrhée

* la présence d'Ig.A spécifiques : elle n'apporte pas de renseignements supplémentaires pour COSTA et THULLIEZ (11). En revanche pour d'autres auteurs, comme BESSIERES (6), DECOSTER (29), la recherche d'Ig.A spécifiques, couplée à celle des Ig.M spécifiques dans le sang foetal pourrait apporter un diagnostic plus fiable de l'infection toxoplasmique aiguë.

Selon BESSIERES (6), dans une étude faite sur 260 sérums d'adultes ayant contracté une toxoplasmose, les Ig.A sont plus fréquement décelées que les Ig.M (75% contre 61%).

2) Recherche d'une réponse non spécifique de l'organisme foetal à l'infection

Ces signes biologiques non spécifiques d'infection foetale, ne prennent leur valeur que dans un contexte de toxoplasmose maternelle.

Il s'agit : - de signes hématologiques (hyperleucocytose avec hyperéosinophilie, trombopénie).
- de signes de souffrance hépatique (élévation de la LDH et des gamma GT, élévation des transaminases.)
- de signes d'hyperactivité du système immunitaire (augmentation des Ig.M totales)

(Tableau V en page suivante)

TABLEAU V : SIGNES BIOLOGIQUES NON SPECIFIQUES D'INFECTION FOETALE ENTRE 20 ET 24 SEMAINES D'AMENORHEE

D'APRES FORESTIER

BIOLOGIE DU SANG FOETAL 1988

	FOETUS SAIN	FOETUS CONTAMINE
EOSINOPHILIE %	2	9 +/- 5
NUMERATION PLAQUETTAIRE X 10 / l	265 +/- 55	168 +/- 39
Ig.M TOXOPLASMIQUE Mg /100ml	3 +/- 1.5	8.5 +/- 4
GAMMA G.T. U. I.	30 +/- 10	180 +/-90
L. D. H. U. I.	270 +/- 50	480 +/-110

COHEN-KHALLAS et BESSIERES proposent un nouveau marqueur indirect pour le diagnostic anténatal de la toxoplasmose : la fraction C4 du complément.

Dans leur étude, ils ont établi les valeurs de références du C4 sur une population de 30 foetus non porteurs de maladie infectieuse.

(Tableau VI en page suivante)

Les valeurs du C4 chez foetus atteint de toxoplasmose ont été étudiées.
(Tableau VII en page suivante)

On note que le C4 est statistiquement plus élevé chez le foetus atteint d'une toxoplasmose congénitale.

L'âge gestationnel doit être pris en compte.
Ce test présente des valeurs de spécificité, de sensibilité qui avoisinent les 80 % .

En conclusion, le prélèvement de sang foetal apporte un faisceau d'argument en faveur de l'infection toxoplamique ; toutefois, devant la fiabilité des analyses pratiquées sur le liquide amniotique (PCR et inoculation à la souris), certaines équipes ne pratiquent plus le prélèvement de sang foetal.

TABLEAU VI : VALEURS DE REFERENCE DE LA FRACTION C4 DU COMPLEMENT

AGE GESTATIONNEL EN S. A.	22 à 35 (1)	26 à 29 (2)	30 à 31 (3)	STATISTIQUES
C.4.	2.6 +/-1	5.5 +/-2.9	9.2 +/-3.5	1 ET 2 : P<0.001 1 et 3 : P<0.001 3 ET 3 : P<0.001

TABLEAU VII : DOSAGE DE LA FRACTION C4 DU COMPLEMEMENT

CHEZ LES FOETUS SAINS ET LES FOETUS INFECTES

POPULATION	FOETUS SAINS N° 29	FOETUS INFECTES N° 16	STATISTIQUES
C4 mg/ml	3.8 +/- 1.5	9.6 +/- 5.6	P < 0.001

8.1.3. L'échographie

Elle permet de surveiller la croissance foetale, et de rechercher les signes évocateurs de toxoplasmose congénitale.

Elle doit être réalisée par un échographiste expérimenté, tous les quinze jours à partir du diagnostic de séroconversion maternelle et ce dans le but de dépister les éventuelles atteintes foetales.

Ce n'est qu'en fonction de la gravité des signes pathologiques constatés à l'échographie qu'une interruption thérapeutique de grossesse sera éventuellement envisagée.

8.2.3.1. La dilatation des ventricules cérébraux

Elle est toujours en rapport avec une obstruction de l'aqueduc de Sylvius (14), et débute au niveau des cornes postérieures pour s'étendre à l'ensemble des ventricules latéraux .

Ces dilatations ventriculaires peuvent être mineures et ceci impose la recherche :

- d'un rétrécissement des plexus choroïdes
- d'un déplacement de la paroie interne du ventricule latéral vers la ligne médiane,
- d'une dilatation des cornes

On procède également à la mesure du rapport de la largeur du ventricule latéral sur la largeur de l'hémisphère cérébral.

Ce rapport doit être inférieur à 0.45 à 18 semaines et inférieur à 0.33 au delà de 20 semaines.

La dilatation des ventricules latéraux se fait le plus souvent de façon bilatérale et symétrique mais elle peut être unilatérale et avec un diamètre bipariétal normal.

Ce phénomène est d'apparition rapide et de pronostic sévère.
La dilatation entraine des destructions cérébrales par compression et signe la présence de lésions toxoplasmiques intra-cérébrales habituellement multiples.

8.1.3.2. Les calcifications intra -crâniennes

Leur localisation in utero est difficile. Seul le scanner et les radiographies standard permettent de les localiser.

Leur localisation à une valeur de pronostic :

- en périphérie, elles correspondent à une contamination tardive et à des complications limitées.

- au centre à une contamination précoce.

8.1.3.3. L'hépatomégalie foetale

Pratiquement constante, elle correspond à une hépatite toxoplasmique dont les stigmates biologiques sont une autre preuve.

On observe une augmentation du diamètre abdominal transverse et du périmètre abdominal.

Les rares cas d'hépatomégalie du lobe droit du foie entrainent une déviation de la veine ombilicale vers la gauche.

8.1.3.4. L'ascite

Conséquence d'une polysérite toxoplasmique, elle est généralement régressive et de volume modéré.

8.1.3.5. La placentite

Fréquente, elle se caractérise par un épaississement important du placenta qui conserve sa densité.

8.2. Le diagnostic néonatal

IL est pratiqué chez tous les enfants chez qui l'on suspecte une toxoplasmose congénitale ayant été ou non traitée in utero (38).

8.2.1. La sérologie toxoplasmique

Elle est effectuée sur le sang prélevé au cordon le jour de la naissance et sur le sang du nourrisson au 5ème jour de vie.

On conseille, en complément d'une sérologie classique, une recherche des Ig.M voire des Ig.A, en IsagA.

L' IsagA semble être actuellement la technique la plus sensible et la plus spécifique chez le nourrison, de part l'absence d'anticorps résiduels ou naturels chez l'enfant de moins de deux mois.

8.2.2 La mise en evidence de parasite

On réalise une inoculation à la souris et une culture cellulaire in vitro.
La recherche du parasite doit être effectuée à partir du sang du cordon, ou du sang du nouveau-né, du liquide amniotique, du placenta, du liquide céphalo-rachidien.

L'isolement du parasite dans ces prélèvements donne la certitude du diagnostic de toxopolasmose congénitale.

8.2.3. Le bilan des lésions

8.2.3.1. Les radiogaphies du crâne

Les clichés simples, de face et de profils, peuvent mettre en évidence des calcifications intra-crâniennes :

- intra- cérébrales, nodulaires, isolées, ou groupées en amas
- peri-ventriculaires, curvilignes en coquille d'oeuf .

8.2.3.2. Le fond d'oeil

Il pourra mettre en évidence des lésions d'âge différent de choriorétinite.

* au début un foyer oedemateux blanc, jaunâtre, homogène, à bords estompés, avec présence ou non d'hémorragies, associé ou non à un trouble vitréen plus ou moins diffus

* au stade cicatriciel , un foyer arrondi, à limites nettes, plus ou moins pigmenté, avec un vitré clair et une rétine intacte. La cicatrice peut prendre l'aspect dit en "rosace", pathognomique d'une toxoplasmose congénitale.

8.2.3.3. L'échographie trans-fontanellaire

Cette technique permet le dépistage précoce, simple et fiable de la dilatation ventriculaire (63) mais doit être réalisée durant la première année de vie de l'enfant.

Elle essaie de situer le niveau de l'obstacle qui siège le plus souvent sur l'aqueduc de sylvius.
On vérifie l'épaisseur de la paroi ventriculaire, et on recherche un cloisonnement traduisant une ventriculite.

Si les calcifications intra-crânniennes sont difficiles à repérer en échographie, leur association à une dilatation ventriculaire permet de les visualiser avec plus de succès.

Elles se traduisent par des images hyper-échogènes suivies d'un cône d'ombre postérieur, parenchymateuses ou périventriculaires.

8.2.3.4. le scanner cérébral

Il complète le bilan en cas d'anomalie clinique, biologique ou échographique.

Il précise la topographie et l'extension des lésions encéphaliques.

En cas de microcéphalie, il met en évidence une atrophie cérébrale avec dilatation ventriculaire et sillons anormalement larges.

Il peut également permettre de révéler une hydranencéphalie à périmètre crânien normal.

8.2.3.5. La ponction lombaire

Pour COUVREUR (20), elle doit faire partie du bilan de façon systématique chez tout enfant dont la mère a présenté une séroconversion pergravidique. Son étude révèle une hyperalbuminorachie pathologique dans 34 % des toxoplasmoses congénitales dont 1/4 ne présente aucun signe clinique.

Les examens à pratiquer sur le liquide céphalo-rachidien sont :

- la cytochimie : elle est pathologique en cas de :
  * pleiocytose > 100 élément /mm^3 avant 1 mois
  * pleiocytose > 10 éléments /mm^3 après 1 mois

- la sérologie toxoplasmique :
  * titrage des immunoglobulines spécifiques (dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien)
  * détermination de la charge immunitaire en UI/gramme des Ig.G totales (18)
  * calcul du rapport charge immunitaire du liquide céphalo-rachidien/charge immunitaire du sérum

Un rapport < à 2 est considéré comme normal

Un rapport > à 4 est considéré comme pathologique.

Il traduit la production locale d'anticorps antitoxoplasmiques.

- la mise en évidence du parasite par inoculation du liquide céphalo-rachidien à la souris.

8.2.3.6. Le placenta

L'examen anatomopathologique du placenta permet peu souvent de retrouver le parasite.

9 - TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE

Le médicament antitoxoplasmique idéal, actif sur les formes végétatives et les formes kystiques, susceptible de se diffuser dans les tissus riches en parasites (placenta, cerveau, oeil) capable de franchir la barrière placentaire, toxoplasmocide, ni toxique in tératogène, n'existe pas.

9.1. Les médicaments utilisés

9.1.1. La pyriméthamine (MALOCIDE *)

* Mode d'action :

C'est un antipaludéen de synthèse, qui constitue actuellement l'agent le plus actif contre le toxoplasme.

Cette drogue se comporte comme un antagoniste de l'acide folique : elle agit comme antimétabolite sur la conversion endogène acide folique/acide folinique par inhibition de la dihydrofolate réductase.

Elle empêche la formation des kystes, mais n'a aucune action sur les kystes constitués. Son activité est donc limitée à la forme de réplication du parasite le tachyzoïte.

* Métabolisme :

La pyriméthamine s'élimine lentement.

Sa demi-vie est de 4 à 5 jours, mais il existe des variations individuelles. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (87 %). Elle est métabolisée à 80 % dans le foie et 20 % sont éliminés dans les urines.

Cette élimination est très prolongée, de l'ordre de plusieures semaines après une prise unique. La pyriméthamine traverse la barrière hématoméningée et est retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien.

* Toxicité :

L'action antifolique se manifeste sur tous les tissus à activité métabolique intense :

- sur les muqueuses digestives, entraînant des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales.

- sur les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse, avec risque d'aplasie. A la dose quotidienne de 25 à 100 mg, les effets secondaires se manifestent souvent par l'apparition après 7 à 10 jours de traitement d'une thrombocytémie , puis d'une anémie et d'une leucopénie.

Le retour à la normale est observé après l'arrêt du traitement en 1 à 2 semaines.

On administre donc de façon concomitante de l'acide folique pour prévenir ces désordres hématologiques. L'acide folique exogène n'entrave pas l'action antimitotique de la pyriméthamine sur le toxoplasme.

On pratique une surveillance hématologique avec numération des plaquettes au 7ème et 14ème jour du traitement.
Celui-ci doit être interrompu lorsque l'on note :

- une thrombocytémie < 90 000,
- une leucopénie < 1 000,
- une anémie.

On peut noter que des cas d'intoxication aiguë chez l'enfant ont été rapportés comme ayant entraîné des convulsions et un coma.

* Posologie :
  - chez l'enfant, la dose généralement utilisée est de 1 mg/kg/j.
  - chez l'adulte, elle est de 50 mg/j.

La durée de vie de ce médicament permet de l'administrer en dose de charge tous les 2 à 3 jours.

On réalise des cures de 21 jours ou plus si elles sont bien tolérées.

9.1.2. Les sulfamides

Parmi eux, seules les sulfapyrimidines peuvent être utilisées à dose non toxique.

Les sulfamides sont des antibiotiques qui agissent sur le métabolisme parasitaire de l'acide folique, par compétition avec son précurseur, l'acide para-aminobenzoïque et inhibent la dihydrofolate synthétase .

9.1.2.1. La sulfadiazine (ADIAZINE *)

Elle est le sulfamide le plus fréquemment utilisé, toujours en association avec la pyriméthamine.

Métabolisme

La sulfadiazine a une durée d'action courte (demi-vie plasmatique de 10 à 12 heures). Elle est largement distribuée après administration orale, et pénètre dans le liquide céphalo-rachidien.

Toxicité

Les accidents les plus fréquents, qui justifient l'arrêt du traitement, sont :

- des accidents hématologiques (leuconeutropénie, thrombopénie, anémie hémolytique)
- des manifestations cutanées

La sulfadiazine est contre-indiquée en cas d'allergie aux sulfamides, de déficit en G6PD, de leucopénie et d'érythèmes exsudatifs.
Le risque tératogène de la sulfadiazine n'a jamais été prouvé.

Posologie

Chez le nourrisson et l'enfant : 50 à 80 mg/kg/jour

Chez l'adulte : 3 g/jour en 2 à 3 prises quotidiennes.

9.1.2.2. L'association pyriméthamine-sulfadiazine

C'est l'association la plus souvent utilisée dans le traitement de la toxoplasmose. C'est en effet l'arme la plus efficace, car il existe une véritable potentialisation des effets des deux drogues. Elles ont une action synergique remarquable en deux points différents du métabolisme de l'acide folique.

L'activité de la pyriméthamine est multipliée par 6 du fait de l'adjonction des sulfamides : ce qui permet son utilisation à des doses non toxiques pour l'espèce humaine.

La principale toxicité de cette association est celle de la pyriméthamine.

Des travaux de COUVREUR (21) nous montre que cette association est active sur la foetopathie évolutive. Le nombre accru de formes infracliniques, la moindre fréquence de l'hyperalbuminorachie, l'action significative sur l'infestation parasitaire du placenta et sur la synthèse des anticorps suggèrent une meilleure activité de cette association que celle de la spiramycine.

Le risque tératogène de cette association n'a jamais été vérifié dans l'espèce humaine. On sait par contre que l'administration de spiramycine pendant la grossesse est sans risque pour le foetus.

Ces données nous incitent donc à la prudence et il semble raisonnable de prescrire l'association pyriméthamine-sulfadiazine seulement dans les cas où l'infection foetale est prouvée.

9.1.2.3. L'association pyriméthamine-sulfadoxine (FANSIDAR*)

Cette association synergique, antipaludéenne, présente une action certaine sur le toxoplasme.

Métabolisme

La sulfadoxine est un sulfamide retard, dont la durée d'action est de 8 à 10 jours (demi-vie moyenne de 123 heures) ce qui permet son administration tous les 8 jours. Son pic plasmatique est atteint en 3 à 6 heures.

Elle est liée aux protéines à 85-90 %. Son excrétion urinaire se fait lentement.

Toxicité

Elle associe celle de pyriméthamine et de la sulfadoxine.
Les sulfamides retard sont contre-indiqués lorsque le système enzymatique est immature ; chez les prématurés et pendant la première année de vie, ils peuvent provoqués un ictère nucléaire. Il est donc préférable d'éviter la prescription de FANSIDAR * chez le nourrisson et chez la femme enceinte.

La sulfadoxine peut provoquer des réactions cutanées sévères et être responsable de syndrome de Lyell.

Son administration doit être immédiatement et définitivement suspendue en cas de réaction cutanéo-muqueuse.

Posologie

On utilise des comprimés associant :

- 25 mg. de pyriméthamine,
- 500 mg. de sulfadoxine.

La posologie est de 1/2 comprimé pour 10 kg. de poids tous les 8-10 jours.

Bien supporté et sous surveillance clinique et hématologique, ce traitement peut être poursuivi plusieurs mois.

En pratique, cette association peut être utile après l'âge de 12 mois pour un traitement de consolidation ou pour un traitement prolongé en cas de rechute oculaires.

La surveillance hématologique est mensuelle au début de la cure et l'administration de 500 mg. d'acide folinique per os tous les 20 jours est recommandée.

9.1.3. La spiramycine (ROVAMYCINE*)

La spiramycine est un antibiotique de la classe des macrolides, caractérisée par une excellente et persistante concentration intracellulaire et par une activité antiparasitaire : action sur le toxoplasme.

Mode d'action

La cible de la spiramycine est la sous-unité 50s du ribosome bactérien, siège des synthèses protéiques. Son mode d'action est encore mal connu, la spiramycine entraverait la lecture de l'information apportée par l'ARN messager (51).

Métabolisme

Le temps de demi-absorption est de 20 minutes avec un délai d'obtention du pic sérique de 2 heures. L'élimination urinaire est inférieure à 10 % de la dose ingérée alors que l'élimination biliaire est très importante. La spiramycine est faiblement liée aux protéines et la majorité ingérée est inactivée (51).

Efficacité

Elle a été largement démontrée par de nombreux travaux (54). Elle réduit de 50 à 60 % le risque de contamination foetale quand elle est administrée à la femme enceinte et elle limite l'ascension des anticorps.

Sa concentration tissulaire est remarquable dans le placenta. Elle est sans pouvoir curatif sur le foetus en raison d'un mauvais passage trans-placentaire. La spiramycine a été dosée dans le sang foetal, prélevé in utero chez les femmes traitées.

Les concentrations sériques de spiramycine chez le foetus entre 20 et 24 semaines de gestation sont environ égales à 47 % des concentrations sériques maternelles.

Elle ne semble pas trés efficace dans les poussées évolutives et dans leur prévention.

Toxicité

Elle est quasi nulle aux doses habituelles. La tolérance de la spiramycine est remarquable. La spiramycine respecte la flore saprophyte de l'hôte et peut être prescrite sans risque sur tous les terrains (nouveau-né, femme enceinte, insuffisant rénal ou hépatique).

Les rares effets secondaires observés sont surtout digestifs et cutanés :

- nausées, vomissements, diarrhées
- allergie cutanée régressive à l'arrêt du traitement (41)
- rares paresthésies

Posologie

chez l'enfant : 150 à 300 000 UI/kg/Jour
soit 50 à 100 mg/kg/jour

chez l'adulte : 9 millions d'UI/Jour
soit 3 g/jour
en 2 ou 3 prises orales quotidiennes.

Ce traitement peut être poursuivi pendant plusieurs mois sans inconvénient.

9.1.4. L'association triméthoprime-sulfamethoxazole (BACTRIM*)

L'efficacité de cette association prouvée sur le plan expérimental n'atteint pas celle des associations précédentes. Elle n'est pas utilisée en clinique dans la toxoplasmose humaine (39).

9.1.5. Les autres médicaments antiparasitaires

- le chlorhydrate de clindamycine a une action sur le toxoplasme, mais ses effets secondaires digestifs limitent son utilisation en thérapeutique humaine.

- la déméthylchlortétracycline présente également une action antitoxoplasmique certaine mais inférieure à celle de la spiramycine. Son utilisation est difficile car elle présente des inconvénients des tétracyclines.

9.1.6. La corticothérapie

C'est un traitement non spécifique qui doit toujours être instauré sous couvert d'un traitement antiparasitaire et qui est justifié pour limiter les phénomènes inflammatoires ou d'hypersensibilité.

Les poussées de choriorétinite (surtout si elles menacent la macula) doivents être entravées le plus rapidement possible.

On peut utiliser :

- la prednisone et la méthylprednisone à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour par voie orale.

- le β 1-24 tétracoside (SYNACTHENE*) est une forme retard utilisée en traitement d'attaque à la dose de :

. 0,25 à 0,50 mg/jour avant l'âge de 6 ans,

. 0,50 mg/jour après 6 ans,

pendant 4 à 6 jours, en assurant ensuite le relai avec la prednisone par voie orale.

On utilise surtout cette forme retard dans les choriorétinites tardives de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte.

9.1.7. L'acide folinique

L'acide folinique est utilisé comme adjuvant du traitement par pyriméthamine-sulfamides. Elle permet de prévenir ou de corriger les accidents hématologiques dus à la pyriméthamine. Cet acide folinique ne peut pas pénétrer dans le parasite (le toxoplasme ne peut pas utiliser l'acide folinique exogène).

9.2. Les indications thérapeutiques

9.2.1. Au cours de la grossesse

Toute toxoplasmose évolutive au cours de la grossesse expose au risque de transmission foetale. L'intérêt majeur de la précocité d'un traitement réside dans la diffusion de la concentration placentaire suffisante pour inhiber le passage postparasitémique.

Quelle que soit la date de la séroconversion toxoplasmique, le traitement maternel est indispensable et doit être immédiat : on prescrit la spiramycine à la dose de 3 g/jour.

Puis les indications thérapeutiques peuvent dépendre de plusieurs éléments :

- des résultats du diagnostic anténatal,
- de la découverte échographique d'une pathologie foetale.

9.2.1.1. Les résultats du diagnostic anténatal

Si le diagnostic anténatal affirme l'atteinte foetale, on prescrit alors à la mère l'association pyriméthamine-sulfadiazine aux posologies décrites par cures de 4 semaines en alternance avec des cures de 2 semaines de spiramycine, jusqu'au terme de la grossesse.

Si le diagnostic anténatal est négatif, on continue la prescription de spiramycine jusqu'au terme, accompagnée d'une surveillance échographique et clinique du foetus tous les 15 jours afin de déceler des signes de foetopathie évolutive.

La découverte d'une anomalie à l'échographie peut motiver un deuxième diagnostic anténatal.

9.2.1.2. La découverte échographique d'une pathologie foetale

Il pourra s'agir de la découverte :

- d'une dilatation des ventricules cérébraux,
- d'un anasarque,
- d'une mort foetale in utero,

L'ensemble de ces constatations oriente vers une pathologie foetale grave. On accepte, après accord d'un expert, l'interruption médicale de grossesse pour motif thérapeutique si celle ci est demandée par le couple, après information. Actuellement, on ne pratique plus d'interruption thérapeutique de grossesse (I.T.G.) pour la toxoplasmose.

9.2.2. A la naissance

9.2.2.1. La toxoplasmose congénitale patente

Il existe des signes cliniques et biologiques d'infection.

Le schéma thérapeutique proposé par COUVREUR (14) comporte l'association pyriméthamine-sulfadiazine par cure de 3 à 4 semaines débuté dès la naissance.

On adjoint à ce traitement de l'acide folinique par voie intramusculaire à la dose de 5 mg. tous les 3-4 jours.

Une numération formule sanguine avec numération des plaquettes est réalisée au 7ème et au 14ème jour de la cure.

On prescrit de la spiramycine à la dose de 100 mg./kg. en deux prises quotidiennes pendant 2 semaines entre deux cures de pyriméthamine-sulfadiazine.

On réalise ainsi 4 cures pendant la 1ère année de vie.

Le schéma thérapeutique proposé par GARIN utilise la spiramycine per os à la dose de 100 mg./kg./jour combinée à l'association pyriméthamine-sulfadoxine (FANSIDAR*) à la dose de 1/4comprimé/5kg/7jours les 3 premiers mois puis pyriméthamine-sulfadoxine 1/4comprimé/kg/10jours.

On pourra associer à ce traitement une corticothérapie en cas de réaction inflammatoire. Le traitement est prévu durant 24 mois.

Un nouveau protocole a été mis en place par NARBOUTON et THULLIEZ à l'Institut de Puériculture de Paris. Ils ont classé l'atteinte clinique en 3 groupes :

* groupe A : forme infraclinique
* groupe B : forme patente modérée
    - 1 foyer oculaire
    - et/ou calcification cérébrale < = 3
    - pas de signes neurologiques
* groupe C : forme patente sévère
    - foyer oculaire > 1
    - et/ou calcification cérébrale > 3
    - +/- signes neurologiques

Le protocole de traitement au cours de la 1ère année est fonction de l'atteinte néonatale :

- groupe A ou B : Pyriméthamine 1 mg./kg./jour pendant 2 mois puis 3 fois par semaine, le reste de la 1ère année

- groupe C : Pyriméthamine 1 mg./kg./jour pendant 6 mois puis 3 fois par semaine, le reste de la 1ère année.

  Associé à sulfadiazine 100 mg./kg./jour et acide folinique 50 mg. par semaine pendant les 12 mois.

Ce protocole a été appliqué à 17 enfants. Il est actuellement toujours en cours. La surveillance clinique, sérologique et ophtalmique a été réalisée au 2ème mois puis tous les 3 mois. Deux foyers oculaires sont apparus chez 2 enfants porteurs de toxoplasmose congénitale patente. 5 enfants après un arrêt thérapeutique de 2 mois ont été mis sous FANSIDAR*, aucune lésion oculaire n'a accompagné les rebonds sérologiques.

9.2.2.2. La toxoplasmose congénitale infraclinique

Le bilan biologique anténatal ou postnatal confirme l'atteinte congénitale, alors que les examens cliniques et échographiques sont normaux. Le traitement doit débuter le plus précocément possible.

Selon le schéma thérapeutique de COUVREUR, une cure par trimestre de 3 semaines de pyriméthamine-sulfadiazine suivie de 6 semaines de spiramycine doit être prescrite. Puis COUVREUR tient compte de l'évolution pour la poursuite du traitement.

Le schéma thérapeutique de GARIN préconise la prescription de spiramycine les 2 premiers mois puis pyriméthamine-sulfadoxine à la dose de 1/4comprimé/5kg./10jours pendant 18 mois.

Selon FORTIER (38), le traitement de la toxoplasmose congénitale infraclinique devra être poursuivi pendant 2 ans.

En effet, ce délai de 2 ans est préconisé en raison d'éventuelles atteintes infracliniques insuffisamment traitées au cours de la grossesse, d'un bilan parasitologique néonatal négatif faussement sécurisant en raison d'un traitement synergique anténatal.

La guérison pourra être déclarée et le traitement interrompu si l'on constate l'absence de tout syndrome lésionnel et de toute anomalie biologique à l'âge de 2 ans.

En l'absence de traitement actif sur les kystes toxoplasmiques, l'association pyriméthamine-sulfamide reste la plus efficace.

9.2.2.3. Absence de toxoplasmose congénitale

Si le diagnostic anténatal biologique et échographique est normal, on poursuivra la thérapeutique par spiramycine chez la mère jusqu'à la naissance.

Malgré un bilan néonatal normal, la suspicion de toxoplasmose congénitale devra être maintenue et devra motiver le traitement pédiatrique par spiramycine seule jusqu'à la disparition confirmée des anticorps transmis (vérifiée par 2 prélèvements successifs à un mois d'intervalle).

Ce n'est qu'au bout d'un an de surveillance que l'on concluera à l'absence de toxoplasmose congénitale.

9.2.3. Au cours de la surveillance pédiatrique

A la fin de la 1ère année de vie ou au cours de la 2ème année, une importante réascension du taux des anticorps (taux des anticorps x 6 et charge immunitaire x 3) permet d'envisager un traitement de consolidation par le FANSIDAR* à la dose de 1/2comprimé pour 10 kg de poids tous les 10 jours associé à 500 mg. d'acide folinique pendant 4 mois (58).

En cas d'apparition de lésions cliniques, le traitement sera identique à celui de la toxoplasmose congénitale patente.

9.2.4. Le traitement des poussées tardives

Le traitement d'une poussée de choriorétinite secondaire doit être immédiat et constitue une urgence.

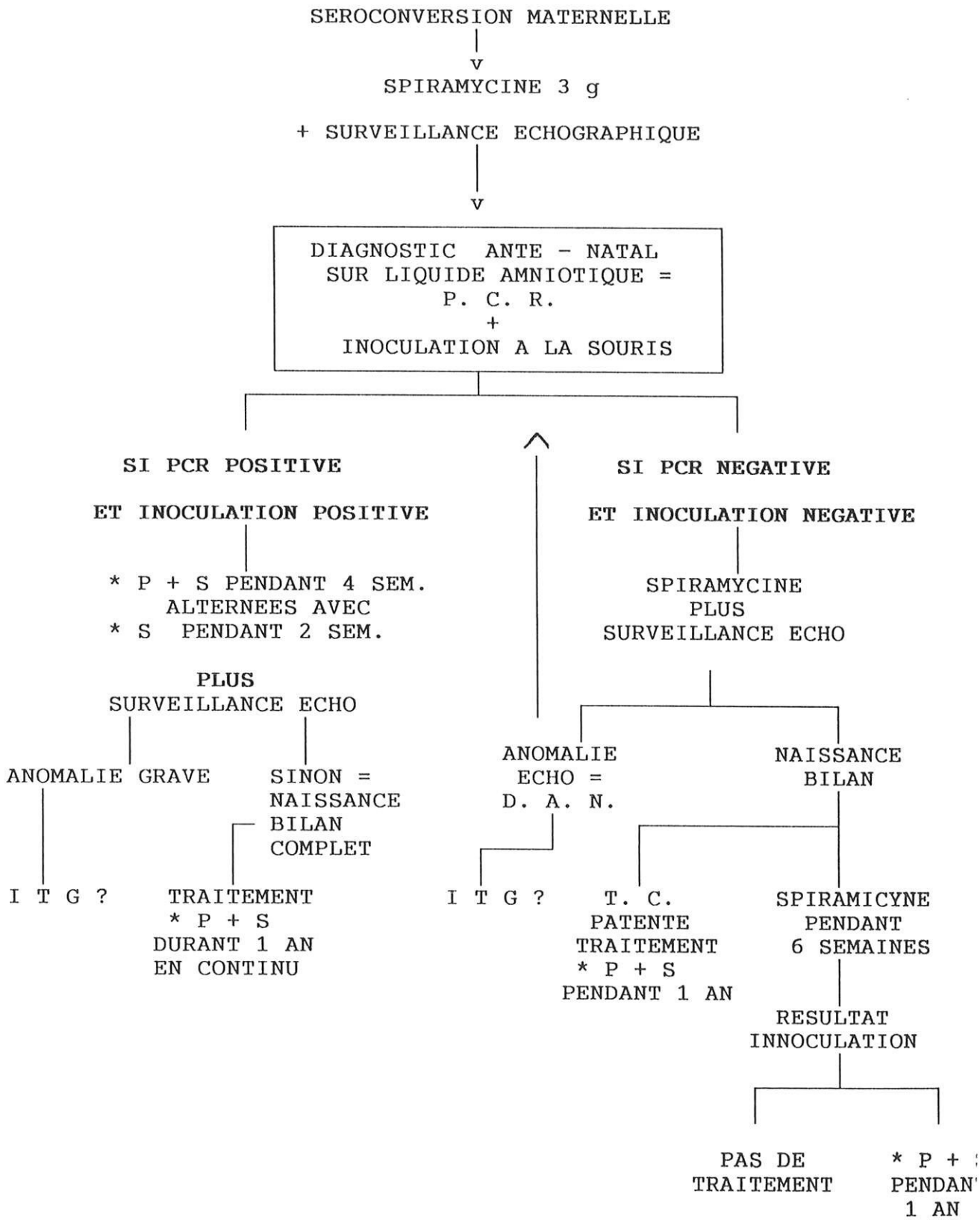
Ce traitement doit comporter une cure de pyriméthamine-sulfadiazine pendant au moins 1 mois suivie d'une cure de consolidation par FANSIDAR* pendant 4 à 6 mois. Des corticoïdes peuvent être associées pour diminuer les réactions inflammatoires, prescrits à la dose initiale jusqu'à disparition de ces signes inflammatoires, et on réduit progressivement les doses pour éviter un phénomène de rebond.

(voir Figure 6 en page suivante)

Selon COUVREUR le risque de choriorétinite qui s'élève de 35 à 85 % chez les enfants non traités, est réduit à 8 % chez les enfants traités par l'association pyriméthamine-sulfadiazine, dont 26 % après une seule cure, et 5 à 8 % après 2,3 ou 4 cures avant l'âge de 1 an.

Ces résultats nous montre l'efficacité de cette association dans la prévention des récidives de choriorétinite.

FIGURE 6 : ARBRE DECISIONNEL



* P + S = Pyriméthamine + Sulfamides
S = Spiramycine

10 - PREVENTION

10.1 Prévention hygiéno-diététique de la toxoplasmose maternelle

Ces conseils sont recommandés par la circulaire ministérielle n°605 et doivent être donnés à toute femme enceinte non immunisée :

- ne consommer la viande que congelée ou bien cuite (+ de 60 °C)
- laver soigneusement ses mains, le plan de cuisine et les ustensiles après la manipulation de viande crue ou de terre
- éviter de porter ses mains à la bouche après la manipulation de viande crue
- laver les fruits et les légumes crus à grande eau. L'épluchage et la cuisson des crudités sont recommandés.
- protéger les aliments des insectes
- boire du lait pasteurisé
- porter des gants pour jardiner ou changer la litière du chat
- désinfecter la litière du chat à l'eau bouillante ou à l'eau de javel
- éviter tout contact avec des animaux pouvant être souillés par des déjections de chats

10.2. Prévention par le dépistage sérologique

Le contrôle sérologique de toute femme enceinte non immunisée doit être mensuel, maintenu jusqu'à la fin de la grossesse et pratiqué si possible dans le même laboratoire.

DEUXIEME PARTIE : LA TOXOPLASMOSE ANTECONCEPTIONNELLE

DEUXIEME PARTIE

Il est classique d'affirmer que la toxoplasmose chronique, contractée avant la conception n'est pas transmise au foetus pendant la grossesse et que seule la toxoplasmose acquise pendant la grossesse risque d'entraîner une toxoplasmose congénitale.

Nous proposons ici l'étude d'un cas de contamination materno-foetale qui s'est produite à la suite d'une Toxoplasmose antéconceptionnelle, cas de Madame M., suivie à l'Hôpital Antoine BECLERE de CLAMART.

1 - LE CAS DE MADAME M.

1.1 Description

Madame M., née en 1962, présente des antécédents familiaux de malformation cardiaque mais aucun antécédent personnel notable.

Elle accouche d'un premier enfant à 39 semaines d'aménorrhée en 1986. Celui-ci décède d'une maladie de Fallot à son 13ème jour de vie.

Un deuxième enfant nait en 1987, sans problème particulier.

Pendant ses deux grossesses, une sérologie mensuelle de la toxoplasmose avait été pratiquée et déclarée négative.

En octobre 87 la sérologie de la Toxoplasmose au moyen de la méthode E.L.I.S.A. était négative (Ig.G et Ig.M négatifs), ainsi que par la méthode d'Immunofluorescence (Ig.G = 10 U.I./ml et Ig.M = 1/100).

Les faits s'exposent chronologiquement comme suit :

- 28 avril 1990 : la sérologie de la Toxoplasmose est négative

  En Immunofluorescence :

  Ig.G entre O et 10 U.I. /ml

  Ig.M négatif

  En E.L.I.S.A. :

  Ig.G négatif

  Ig.M négatif

  Dye-test :

  Ig.G < 2 U.I./l

Agglutination HS : Ig.G < 1 U.I./l

Agglutination AC : Ig.G < 50 U.I./l

IsagA : Ig.M négatif

- octobre 1990 : Madame M. présente un syndrome pseudogrippal, qu'elle signalera par la suite à l'équipe médicale

- décembre 1990 : elle débute une 3ème grossesse

Ses dernières règles remontent au 12 décembre 1990, on situe donc la conception aux environs du 30 décembre 1990.

- le 15 janvier 1991 :

(Terme de la grossesse : 4 Semaines d'Aménorrhée et 2 jours)

le diagnostic sérologique de la toxoplasmose révèle un taux d'Ig.G spécifiques élevés et la présence d'Ig.M spécifiques :

Par la méthode E.L.I.S.A. :

Ig.G = 450 U.I./ml.

Ig.M = + 25,4

Par le Dye-test : Ig.G = 1 600 U.I./ml.

Par l'agglutination HS : Ig.G = 400 U.I./ml.

Par l'agglutination AC : Ig.G = 1 600 U.I./ml.

Par l'I.S.Ag.A. : Ig.M = 12

- le 30 janvier 1991 : (terme : 6 S.A. et 3 jours)

un contrôle sérologique est effectué et confirme l'ascension des Ig.G et la présence d'Ig.M spécifiques antitoxoplasmes :

En E.L.I.S.A. :

Ig.G = 815 U.I./ml.

Ig.M = + 26,6

Dye-test : Ig.G = 1 600 U.I./ml.

Agglutination HS : Ig.G = 400 U.I./ml.

Agglutiantion AC : Ig.G = 1 600 U.I./ml.

Ig.M - Isaga = 12

- le 15 février 1991 : (terme : 9 S.A.)

on pratique un autre contrôle sérologique :

En E.L.I.S.A. : Ig.G = 1 150 U.I./ml.

Ig.M = + 23,7

Dye-test : Ig.G = 1 600 U.I./ml

Agglutination HS : Ig.G = 400 U.I/ml.

Agglutination AC : Ig.G = 1 600 U.I./ml

Ig.M - Isaga = 12

Ces résultas sont consignés dans le tableau IX en page suivante

On établit alors un diagnostic de séroconversion toxoplasmique.

La stabilité du taux élevé des anticorps spécifiques entre le 15 janvier et le 15 février 1991 nous démontre que l'infection aiguë s'est produite au moins 2 mois avant le 1er prélèvement c'est à dire 2 mois avant le 15 janvier.

- le 12 mars 1991 : (terme : 12 S.A. et 4 jours)
  une première échographie montre une grossesse monofoetale normalement évolutive pour le terme.

- le 4 juin 1991 : (terme : 24 S.A. et 5 jours)
  une échographie cardiaque est réalisée par FERMONT pour antécédent cardiaque lors d'une précédente grossesse.

Il conclut à l'absence d'anomalie du coeur foetal mais trouve un doppler ombilical limite avec un indice de Pourcelot de 0,83 à 0,93.

- le 6 juin 1991 : (terme : 25 S.A.)
  l'échographie morphologique révèle des ventricules cérébraux latéraux dont le volume est à la limite supérieure de la normale pour le terme, un oligoamnios modéré, et une biométrie fémorale au 10ème percentile (42 mm).

- le 12 juin 1991 : (terme : 25 S.A. et six jours)
on procède à un contrôle échographique
qui retrouve des ventricules dilatés :

* ventricule latéral droit mesurant 17 mm dans sa partie la plus large

* ventricule latéral gauche mesurant 13 mm

Le fémur est toujours au 10ème percentile (43 mm).

- le 2 juillet 1991 : (terme : 28 S.A. et 6 jours)
après avis du Staff anténatal, un
prélèvement de sang foetal est réalisé.

Le bilan des examens donne les résultats suivants :

chez la mère :

Dye-test : Ig.G = 3 200 U.I./ml

Agglutination HS : Ig.G = 3 200 U.I./ml

Agglutination AC : Ig.G = 1 600 U.I./ml

Ig.M - Isaga = 12

chez le foetus :

Dye-test : Ig.G = 800 U.I./ml

Agglutination HS : Ig.G = 800 U.I./ml

Ig.M - Isaga = 11

L'inoculation à la souris du sang foetal et du liquide amniotique a été positive, ainsi que les cultures cellulaires.

La recherche du Cyto-Mégalo-Virus (CMV) s'est avérée négative dans le sang foetal ainsi que dans le liquide amniotique.

Dosage des immunoglobulines en immunodiffusion radiale : Ig.M = 0,83 mg/ml

Ig.A = 0,15 mg/ml

Le diagnostic de toxoplasmose congénitale patente est porté et une ITG, en accord avec le couple, est décidée.

- le 13 juillet 1991 : l'ITG est pratiquée par RU486 et NALADOR* au terme de 30 semaines d'aménorrhée.

L'autopsie du foetus confirmera le diagnostic de toxoplasmose congénitale patente :

l'étude anatomopathologique du cerveau révèle une toxoplasmose cérébrale évolutive multifocale périventriculaire et corticale, s'accompagnant d'une dilatation ventriculaire bilatérale et de zones de ramollissement de la substance blanche.

L'étude histologique du cerveau montre d'intenses lésions nécrotiques de type ischémique ou inflammatoire avec présence de kystes de toxoplasme.

l'étude anatomopathologique du coeur montre une myocardite intense dont l'aspect est compatible avec une infection toxoplasmique.

l'étude des poumons montre une bronchiolite aiguë associée à une pneumopathie interstitielle compatible avec une infection toxoplasmique.

On ne retrouve pas de kyste parasitaire ni au niveau du coeur et des poumons, ni au niveau des autres organes.

L'inoculation du placenta à la souris est également positive.

Une sérologie de la toxoplasmose a été effectuée sur les tissus foetaux :

Dye-test : Ig.G = 3 200 U.I/ml

Agglutination HS : Ig.G = 3 200 U.I./ml

Ig.M - Isaga = 12

- 3 octobre 1991 : la sérologie de la toxoplasmose donne les résultats suivants :

en E.L.I.S.A : Ig.G > 240 U.I./ml

Ig.M = + 5,0

Dye-test : Ig.G = 3 200 U.I./ml

Agglutination HS : Ig.G = 6 400 U.I./ ml

Agglutination HC : Ig.G = 1 600 U.I./ ml

Ig.M - Isaga = 12

Un bilan de l'immunité maternelle est effectué.

Il ne montre pas de déficit de l'immunité cellulaire ni de déficit de l'immunité humorale, pas plus qu'une maladie auto-immune.

* leucocytes = 6 100 / mm^3
* lymphocytes = 2 600 / mm^3
* lymphocytes T 4 = 988 / mm^3
* lymphocytes T 8 = 1 092 / mm^3

Le rapport T 4 / T 8 est donc < à 1.

Dosage du complément : fraction C 4 = 0,21 mg./ml

fraction C 3 C = 0,80 mg./ml

Ces taux sont à la limite inférieure du taux normal.

Dosage des immunoglobulines :

Ig.G = 13,9 mg./ml
(taux normal)

Ig.A = 2,98 mg./ml
(taux normal)

Ig.M = 3,01 mg./ml
(taux élevé)

La sérologie HIV 1 et HIV 2 par E.L.I.S.A. sera négative ainsi que la sérologie de la rougeole.

(voir Tableau VIII)

TABLEAU VIII : SEROLOGIE DE LA TOXOPLASMOSE DE MADAME M.

		28 AVRIL 90	15 JANV. 91	30 JANV. 91	15 FEV. 91	2 JUIL. 91	13 JUIL. 91	03 OCT. 91
E.L.I.S.A.	Ig.G	NEGATIF	450	815	1150			> 240
	Ig.M	NEGATIF	+ 25.4	+ 26.6	+ 23.7			+ 3.0
Ig.G EN DYE TEST		< 2	1600	1600	1600	3200	3200	3200
Ig.G EN AGGLUTINATION HS		< 1	400	400	400	3200	3200	6400
Ig.G EN AGGLUTINATION AC		< 50	1600	1600	1600	1600	1600	1600
Ig.M EN IsagA		NEGATIF	+ 12	+ 12	+ 12	+ 12	+ 12	+ 12

- rétrospectivement, on a pratiqué le dosage des anticorps anti-CMV au niveau des différents prélèvements effectués pendant la grossesse (les chiffres sont récapitulés dans le Tableau IX).

On constate une apparition des Ig.M anti-CMV et une élévation des Ig.G anti-CMV au mois de juillet 1991.

1.2 Commentaire

Comme nous l'avons expliqué précédemment, l'infection aiguë toxoplasmique s'est produite au moins 1 mois et demi avant la conception.

En effet, la stabilité du taux élevé des anticorps spécifiques aux dates des 15 janvier et 15 février 1991 atteste que l'infection aiguë s'est produite au moins 2 mois avant le 1er prélèvement éffectué le 15 janvier, c'est à dire, pour le moins, avant le 15 novembre 90.

L'infection aiguë se situe donc entre le mois d'avril 90, date de la dernière sérologie négative, et le 15 novembre 90, sans que l'on puisse préciser d'avantage.

Nous avons donc affaire à une séroconversion toxoplasmique antéconceptionnelle.

TABLEAU IX : EXAMEN SEROLOGIQUE DU C.M.V.

DE MADAME M.

DATE DU PRELEVEMENT	Ig.M	Ig.G
28.04.90	- 0.262/0.530	+ 1.799/1
15.01.91	+ 0.564/0.530	+ 1.811/1
30.01.91	- 0.436/0.530	+ 1.670/1
15.02.91	- 0.457/0.530	+ 1.7/1
02.07.91	+ 1.426/0.530	+ 2.39/1
13.07.91	- 0.469/0.530	+ 1.9/1
03.10.91	- 0.374/0.530	+ 2.5/1
06.11.91	- 0.273/0.530	+ 2.5/1

On note une réascension des anticorps le 2 juillet 1991, et on découvre à cette période une hydrocéphalie à l'échographie.

Le diagnostic anténatal confirme l'infection toxoplasmique par la mise en évidence d'Ig.M spécifiques anti-toxoplasmes.

L'inoculation à la souris et la culture cellulaire à partir du sang foetal et du liquide amniotique seront toutes deux positives.

L'autopsie du foetus confirmera le diagnostic de toxoplasmose cérébrale évolutive.

le bilan chez la mère ne permettra pas de retrouver de déficit immunitaire pouvant expliquer une parasitémie récurrente.

On a noté une réascension des immunoglobulines spécifiques antitoxoplasmiques le 2 juillet 1991.

Au même moment, on constate l'apparition d'Ig.M anti-CMV et l'élévation d'Ig.G anti-CMV.

Peut-on expliquer la parasitémie récurrente du toxoplasme par une altération de l'immunité due à une infestation par le CMV ?

Il est difficile de conclure sur la cause de ce passage tardif transplacentaire du toxoplasme.

Mais cette observation nous montre que la toxoplasmose contractée avant le début d'une grossesse peut entraîner chez le foetus une toxoplasmose congénitale grave.

2 - REVUE DE LA LITTERATURE

2.1. Les autres cas de toxoplasmose antéconceptionnelle ayant entraîné une toxoplasmose congénitale chez l'enfant

2.1.1. Les cas sans déficit immunitaire

DESMONTS, en septembre 1990, nous rapporte un cas de transmission à l'enfant d'une infection maternelle antérieure à la grossesse (59).

En octobre 1979, une adénopathie occipitale est découverte chez cette patiente. La sérologie de la toxoplasmose et la biopsie ganglionnaire apporte le diagnostic de toxoplamose, ce qui situe la date de l'infection aiguë.

La patiente débute une grossesse 2 mois plus tard au mois de décembre 1979. Les sérologies de la toxoplasmose à 6 et 12 semaines d'aménorrhée montrent des taux stables d'anticorps. Elle accouche à terme.

A l'âge de 3 mois, l'enfant présente un strabisme. Le fond d'oeil pratiqué révèle une choriorétinite bilatérale. A 4 mois, devant une somnolence et l'augmentation du périmètre cranien, on découvre une hydrocéphalie évolutive. L'enfant est traitée par pyriméthamine-sulfadiazine.

A 7 ans, son développement psychomoteur est normal.

MARTY, en mars 1991, nous rapporte un autre cas de toxoplasmose ganglionnaire maternelle préconceptionnelle ayant entraîné une toxoplasmose congénitale chez le foetus. Dans ce cas, l'infection aiguë se produit 3 mois avant la conception.

La patiente présente en juillet 1988 des adénites maxillo-cervicales dont le diagnostic étiologique est porté par l'étude histologique d'une ponction-biopsie. La patiente est traitée par spiramycine pendant 6 semaines.

Elle débute une grossesse le 15 octobre 1988.
Aucune surveillance sérologique ne sera pratiquée pendant la grossesse.

Elle accouche à terme en juillet 1989.

A l'âge de 8 mois, les Ig.G spécifiques antitoxoplasmiques chez l'enfant sont très élevées (1 830 U.I./ ml en E.L.I.S.A.). Le bilan clinique est normal, l'enfant est mis sous pyriméthamine-sulfadiazine jusqu'au mois de novembre 1990.

A posteriori, le bilan immunitaire pratiqué chez la mère est normal.

FORTIER, en 1991, nous rapporte un cas d'avortement spontané après une réinfection par *Toxoplasma gondii*. La patiente immunisée pour la toxoplasmose depuis 3 ans avait débuté sa grossesse en janvier 1991.

A 12 semaines d'aménorrhée, elle présente un avortement spontané. Les taux d'Ig.G et d'Ig.A spécifiques sont retrouvés très élevés en Isaga. Au niveau des produits d'avortement, on retrouve des kystes toxoplasmiques.

Voici quatre observations qui confirment bien la possibilité d'une contamination foetale par des toxoplasmes acquis par la mère avant la conception. On ne retrouve aucune explication du mécanisme de ces récurrences parasitémiques.

Insistons sur le fait qu'aucune des patientes présentées dans ces cas n'a reçu de traitement antiparasitaire pendant la grossesse.

2.1.2. Cas avec déficit immunitaire

- DESMONTS nous rapporte 4 cas de transmission d'une toxoplasmose chronique chez des patientes qui présentaient des déficits immunitaires (cas repris par le Tableau X en page suivante).

Ces 4 dossiers nous prouvent également qu'une toxoplasmose acquise avant la grossesse peut être transmise au foetus.

TABLEAU X : CARACTERES ESSENTIELS DE 4 CAS DE TOXOPLASMOSE MATERNELLE CHRONIQUE ANTERIEURE A LA CONCEPTION AVEC CONTAMINATION FOETALE

D'APRES DESMONTS

OBSERVATIONS	I	II	III	IV
ANTERIORITE DU DIAGNOSTIC DE T. AVANT LA GROSSESSE	5 ANS	3 ANS	11 ANS	?
MALADIE ASSOCIEE	LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE	MALADIE DE HODGKIN	PANCYTOPENE	LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE
FACTEURS D'ENTRAVE A L'IMMUNITE	CORTICOTHERAP.	SPELECTOMIE CORTICOTHERAP. CHIMIOTHERAPIE	SPLENECTOMIE CORTICOTHERAP.	CHORIORETINITE
ANOMALIE DES SOUS POPULATIONS LYMPHOCITAIRES		POSITIF	POSITIF	
TABLEAU CLINIQUE DE LA FOETOPATHIE	SECONDAIRE SYSTEMIQUE DECES	INFRACLINIQUE	CHORIORETINITE ISOLEE	JUMEAU 1 : DECEDE TOXO. GENERAL. JUMEAU 2 : INFRACLINIQUE

L'infection peut même être très ancienne : 3 ans, 5 ans, 10 ans avant la grossesse.

La transmission à l'enfant a été favorisée par un déficit immunitaire maternel :

* 1 cas de maladie de Hodgkin guérie
* 3 cas de maladie auto-immune traités par corticoïdes pendant la grossesse.

Parmi les 5 enfants nés :

* 1 seul avait une foetopathie sévère dès la naissance
* 1 autre a présenté une toxoplasmose systémique
* 1 autre, une forme monosymptomatique
* les 2 restants, des formes infracliniques

On peut donc en déduire que, pour ces 4 derniers enfants, la transmission du parasite s'est faite tardivement après la 20ème semaine (59).

- VELIN (75), nous rapporte une observation de double contamination materno-foetale par le virus VIH 1 et le toxoplasme. La toxoplasmose congénitale est affirmée par l'isolement du parasite, par culture cellulaire du liquide céphalo-rachidien.

Les nouveaux-nés de mère infectée par le virus du SIDA ont donc un risque de toxoplasmose congénitale plus important.

L'immunodépression maternelle rend possible les récurrences parasitémiques d'infection ancienne. La production des anticorps chez la mère immunodéficiente étant anormalement faible, le diagnostic de la toxoplasmose repose sur l'isolement du parasite.

2.2. Responsabilité d'une toxoplasmose antéconceptionnelle dans la transmission materno-foetale

La toxoplasmose congénitale consécutive à une infection maternelle chronique semble très rare, inférieure à 1 % selon COUVREUR (16) au regard de son expérience au Laboratoire de la Toxoplasmose. Ce risque est donc infime et n'a pas de retentissement social.

Il a été rapporté des cas où l'on constate une persistance de la parasitémie, plusieurs mois à plusieurs années après une toxoplasmose aiguë, voire même après un traitement par pyriméthamine-sulfamide (69).

On peut rappeler qu'une étude parasitologique du placenta et des tissus foetaux a été réalisée chez 62 femmes ayant subi une ITG pour toxoplasmose périconceptionnelle, de date précise indéterminée. La recherche du parasite a été négative dans tous les cas (69).

DAFFOS, quant à lui, dans son étude de 746 femmes enceintes, dont 159 ayant eu une infection périconceptionnelle montre que le diagnostic prénatal réalisé à la 20ème semaine n'a été positif que dans 1,8 % des cas.

On peut donc conclure :

que l'infection toxoplasmique survenue quelques semaines avant la conception peut, dans certains cas exceptionnels, être transmise au foetus.

que la toxoplasmose maternelle chronique peut également entraîner une toxoplasmose congénitale. Ce risque de contamintation foetale va certainement augmenter dans les années à venir ; en effet, de plus en plus de femmes seront immunodéficientes :

* du fait des progrés thérapeutiques permettant à des sujets cliniquement guéris de maladies "malignes", de mener à terme des grossesses.

* du fait de la progression du SIDA.

Selon COUVREUR (59), chez ces patientes ayant une anomalie dans les subpopulations de cellules T, chez celles qui ont subi une splénectomie, chez celles qui doivent être traitées par corticoïdes pendant la grossesse, le risque particulier de toxoplasmose congénitale justifie une surveillance sérologique pendant toute la grossesse.

Des titres d'anticorps Ig.G ascendants, ou stables mais trés élevés, pourront susciter un diagnostic anténatal et un traitement antiparasitaire. La surveillance devra être poursuivie chez l'enfant.

CONCLUSION

Au vu des cas qui ont motivé notre étude, il convient peut-être de s'interroger sur l'ampleur réelle des risques courus par les femmes enceintes qui ont contracté la toxoplasmose antérieurement à leur grossesse.

Il est classique d'affirmer que ces femmes sont immunisées contre *Toxoplasma gondii* et par là, ne risquent plus de transmettre le parasite à leur enfant.

Hors, il existe des cas, qui bien qu'exceptionnels, témoignent à l'encontre de ce principe acquis.

Le cas de Madame M. atteste de la possibilité pour une femme ayant contracté la toxoplasmose pendant la période antéconceptionnelle de transmettre à son enfant une toxoplasmose sévère.

Face à de tels cas, il semble important d'élaborer et de suivre une conduite à tenir.

A l'exemple de DESMONTS et de MARTY qui eurent à connaitre des cas de toxoplasmose maternelle ganglionnaire contractée respectivement 2 mois et 3 mois avant la date de conception, il semble nécessaire de traiter les patientes par spiramycine et de pratiquer une surveillance echographique très attentive.

Le cas de Madame M., en tant que toxoplasmose antéconceptionelle, illustre l'intérêt de réaliser un suivi échographique plus attentif, adapté au risque de contamination materno-foetale possible en l'espèce.

Les infections datant de moins d'un mois avant la date de conception devrons être considérées comme des toxoplasmoses pergravidiques et la conduite à tenir sera celle régulièrement préconisée dans ces cas.

BIBILIOGRAPHIE

1- ADES A.E.
Evaluating the sensitivity and predictive value of tests of recent infection : toxoplasmosis in pregnancy.
Epidemiol. Infect, 1991, 527-35

2- AUFRANT C.
Diagnostic prénatal et traitement in utero de la toxoplasmose congénitale.
Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 1988,1,17-22

3- BADOUAL J.
Les embryofoetopathies en zone tropicale
Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales, 1991,84,429-35

4- BAKHT F.R., GENTRY L.O.
Toxoplasmosis in pregnancy : an emerging concern for family physicians.
Am. Fam. Physisian, 1992, 45, 1683-90

5- BEAUVAIS B.
Le point rapide aujourd'hui sur la toxoplasmose acquise.
Presse Médicale, 1985,14, 1773-1774

6- BESSIERES M.H., ROQUES C., BERREBI A., BARRE V., CAZAUX M., SEGUELA J.P.
Ig.A antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis.
J. Clin. Pathol. 1992,45,605-8

7- BORNAND J.E., PIGUET J.D.
Infestation toxoplasmique : prévalence, risque d'infection congénitale et évolution à Genève de 1973 à 1987.
Schweiz. Med. Wocheschr. 1991, 121, 21-29

8- CAZENAVE J., BROUSSIN B., CAMBEILH C., DISCAMPS G.
Détection rapide de Toxoplasma par la "Polymerase Chain Reaction". Un apport au diagnostic anténatal.
Presse. Med., 1992, 21-221

9- CAZENAVE J., FORESTIER F., BESSIERES M.H., BROUSSIN B., BEGUERET J.,
Contribution of a new PCR assay to the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis.
Prenat. Diagn., 1992, 12, 119-27

10 - COHEN-KHALLAS Y., BESSIERES M.H., BERREBI A., ESTEVE T., SEGUELA J.P.,
La Fraction C4 du complément : un nouveau marqueur indirect pour le diagnostic anténatal de la toxoplasmose.
Presse. Med., 1992, 21, 908

11- COSTA T.M., SOLE Y., FORESTIER F., THULLIEZ P., DAFFOS F., VIDAUD M.,
Les examens biologiques utiles au diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale : apports de la biologie moléculaire.
J. Pop. 93. Première Journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique , Les cahiers de l'H.P.H.P., Doin 1993, 104-108

12- COUVREUR J.
Le traitement in utero de la toxoplasmose congénitale par l'association pyriméthamine-sulfadiazyne.
Presse. Med., 1991, 20, 1136

13- COUVREUR J.
Que reste-t-il de la Toxoplasmose congénitale ?
J. Pop. 93. Première Journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique , Les cahiers de l'H.P.H.P., Doin 1993, 117-122

14- COUVREUR J.
Toxoplasmose congénitale. Epidémiologie, physiologie, évolution, diagnostic, pronostic, principes du traitement, prévention.
Rev. Prat. 1992, 42, 243 - 6

15- COUVREUR J., ALISON F., BOCCON-GIBOD L., DESMONTS G., TOURNIER G.
Rein et toxoplasmose
Ann. Pédiat., 1984, 31, 847 - 852

16- COUVREUR J., DESMONTS G.
Toxoplasmose. Physiopathologie de la Contamination Foetale.
Gynécologie Internationale, 1993, 201 - 209

17- COUVREUR J., DESMONTS G., ARON-ROSA D.
Le pronostic oculaire de la toxoplasmose congénitale : rôle du traitement.
Ann. Pédiat., 1984, 3, 855 - 858

18- COUVREUR J., DESMONTS G., TOURNIER G., COLLIN F.
La production locale accrue d'immunoglobulines spécifiques G dans le liquide céphalo-rachidien au cours de la toxoplasmose congénitale.
Ann. Pédiat., 1984, 31, 829 - 835

19- COUVREUR J., DESMONTS G., TOURNIER G., SZUSTERKAC M.
Etude d'une série homogène de 210 cas de toxoplasmose congénitale chez des nourrissons âgés de 0 à 11 mois et dépistés de façon prospective.
Ann. Pédiat., 1984, 31, 815 - 819

20- COUVREUR J., THULLIEZ P.
Devenir des toxoplasmoses congénitale.
Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 1989, 2, 80 - 88

21- COUVREUR J., THULLIEZ P., DAFFOS F., AUFRANT C., BOMPARD Y., GESQUIERE A., DESMONTS G.
Foetopathie toxoplasmique. Traitement in utero par l'association pyriméthamine-sulfamides.
Arch. Fr. Pédiatr., 1991, 48, 397 -403

22- COUVREUR J., THULLIEZ P., DAFFOS F., AUFFRANT C., BOMPARD Y., GOUMY P., TOURNIER T.
A propos de six observations de toxoplasmose gémellaire
Ann. Pédiatr. Paris, 1991, 38, 63 - 8

23- CRISTINA N., DEROUIN F., PELLOUX H., PIERCE R., CESBROU-DELAUWN M.F., AMBROISE-THOMAS P.
Détection de Toxoplasma gondii chez des patients sidéens par la technique de PCR à l'aide de la séquence répétée TGR1E
Pathol. Biol. Paris, 1992, 40, 52 - 5

24- CUBITT W.D., ADES A.E., PECKHAM C.S.
Evaluation of five commercial assays for screening antenatal sera for antibodies to Toxoplasma gondii.
J. Clin. Pathol, 1992, 45, 435 - 8

25- DAFFOS F., FORESTIER F.
Biologie du sang foetal
In. Medecine et biologie du Foetus humain
Ed. Maloine, Paris, 1988, 79 - 124

26- DAFFOS F., FORESTIER F., CAPELLA-PAVLOVSKY M., THULLIEZ P., AUFRANT C., VALENTI D.
Prenatal Management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis.
The New England journal of Medicine, 1998, 318, 271 - 275

27- DAFFOS F., MARCON P., THULLIEZ P., COUVREUR J.
Le traitement materno-foetal anténatal de la toxoplasmose
J. Pop. 93. Première Journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique , Les cahiers de l'H.P.H.P., Doin 1993, 109- 112

28- DARDE M.L., BOUTEILLE B., PESTRE-ALEXANDRE M.
Isoenzyme analysis of 35 Toxoplasma gondii isolates and the biological and epidemiological implications.
J. Parasitol., 1992, 78, 786 - 794

29- DECOSTER A., DARCY F., CARON A., VINATIER D., HOUZE-DE-L'AULNOIT D., VITTU G., NIEL G., HEYER F., LECOLIER B., DELCROIX M.
Anti-P 30 Ig.A antibodies as prenatal markers of congenital toxoplasma infection.
Clin. Exp. Immunol, 1992, 87, 310 - 5

30- DECOSTER A., SLIZEWICZ B., SIMON J., BAZIN C., DARCY F., VITTU G., BOULANGER C., CHAMPEAU Y., DEMORY J.L., DUHAMEL M.
Platelia-Toxo Ig.A, a new kit for early diagnosis of congenital Toxoplasmosis
J. Clin. Microbiol, 1991, 29, 2 291 - 5

31- DENIAU M., TOURTE-SCHAEFER C., AGBO K., DUPOUY -CAMET J., HEYER C., LAPIERRE J.
Evaluation des risques de toxoplasmose congénitale au Togo.
Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales, 1991, 84, 664 - 72

32- DESMONTS G., COUVREUR J.
Histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale
Ann. Pédiat, 1984, 31, 799 - 802

33- DESMONTS G., COUVREUR J.
Toxoplasmose congénitale. Etude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation.
Ann. Pédiat., 1984, 31, 805 - 809

34- EL-AWAD M.E.
Infantile hydrocephalus in the south-western région of Saudi Arabia
Ann. Trop. Perdiatr., 1992, 12, 335 - 8

35- FERRET N., MARTY P., TORDJMAN C., DEVILLE A., TOMMASI C., VELIN P., MARIANI R., LE-FICHOUX Y.,
La toxoplasmose congénitale dans les Alpes Maritimes. A propos de 26 cas observé entre 1984 et 1990
Pédiatrie, 1992, 47, 467 - 71

36- FORESTIER F., DAFFOS F., HAHFELD P., LYNCH L.
Les Foetopathies infectieuses . Prévention, diagnostic prénatal, attitude pratique
Presse. Med., 1991, 20, 1448 - 54

37- FORTIER B., AISSI E., AJANA F., DIEUSART P., DENIS P., MARTIN DE LASSALLE E., LECOMTE-HOUCKE M., VINATIER D.
Spontaneous abortion an reinfection by Toxoplasma gondii
Lancet, 1991, 338, 444

38- FORTIER B., AJANA F., PINTO-DE-SOUSA M.I., AISSI E., CAMUS D.
Prévention et traitement de la Toxoplasmose materno-foetale
Presse. Med, 1991, 1374 - 83

39- GARIN J.P., PAILLARD B.
Toxoplasmose expérimentale de la souris. Activité comparée de : clindamycine, midécamycine, josamycine, spiramicine, pyriméthamine-sulfadoxine, et triméthoprime-sulfaméthoxazole.
Ann. Pédiat., 1984, 31, 841 - 845

40- GHIDINI A., SIRTORI M., SPELTA A., VERGANI P.
Results of a preventive program for congenital toxoplasmosis
J. Reprod. Med., 1991, 36 , 270 - 3

41- GOLVAN J.Y., AMBROISE-THOMAS P.
Toxoplasmose
Les nouvelles techniques en Parasitologie, 1984, 6, 201 - 217

42- GROSS U., MULLER J., ROOS T., SCHROD L., HEESEMANN J.
Possible reasons for failure of conventional tests for diagnosis of fatal congenital Toxoplasmosis : report of a case diagnosed by PCR and immunoblot
Infection, 1992, 20, 149 - 52

43- HALL S.M.
Congenital Toxoplasmosis
BMJ, 1992, 305, 291 - 7

44- HALL S.M.
Diagnosing maternofetal toxoplasmosis
BMJ, 1991,302, 1208

45- HANNA S.M.
La méthode ELISA dans le diagnostic sérologique de la toxoplasmose humaine
Path. Biol., 1982, 97 - 101

46- HARTUP C., JOHNSON J.D., HOLLIMAN R.E.
Toxoplasma and pregnancy
Lancet, 1991, 338, 317 - 8

47- HENRION R., DUMEZ Y., AUBRY J.P., AUBRY M.C.
Amniocentèse. Prélèvement de liquide Amniotique
2, 29 - 57
Diagnostic Prénatal et Médecine Foetale 1987

48- HOLLIMAN R.E., JOHNSON J.D., CONSTANTINE G., BISSENDEN J.G., NICOLAIDES K., SAVVA D.
Difficulties in the diagnosis of congenital Toxoplasmosis by cordocentesis. Case report
Br. J. Obstet. Gynaecol., 1991, 98, 832 - 4

49- HO-YEN-DO, JOSS A.W., CHATTERTON J.M.
Congénital Toxoplasmosis
BMJ, 1992, 305, 651 - 2

50- HUGHES P., WEINBERGER E., SHAW D.W.
Linear areas of echogenicity in the thalami and basal ganglia of neonates: an expanded association. Work in progress.
Radiology, 1991, 179, 103 - 5

51- KERNBAUM S.
Toxoplasmose
Eléments de pathologie infectieuse, 3e édition, 1985, 69 - 75

52- LA-HEY E., ROTHOVA A.
Fuchs's heterochromic cyclitis in congenital ocular toxoplasmosis
Br. J. Ophtalmol, 1991, 75, 372 - 3

53- LA-HEY E., ROTHOVA A., BAARSMA G.S., DE-VRIES J., VAN-KNAPEU F., KIJLSTRA A.
Fuchs's heterochromic iridocyclitis is not associated with ocular toxoplasmosis
Arch. Ophtalmol, 1992, 110, 806 - 11

54- LAPPALAIMEN M., KOSKELA P., HEDMAN K., TERAMO K., AMMALA P., HIILESMAA V., KOSKINIEMI M.
Incidence of primary toxoplasma infections during pregnancy in southern Finland : a prospective cohort study
Scand. J. Infect. Dis, 1992, 24, 97 - 104

55- LOGAN S., TOOKEY P.
Controversy breeds ignorance
BMJ, 1991, 302, 1272

56- MAC-GEE T., WOLTERS C., STEIN L., KRAUS N., JOHNSON D., BOYER K., METS M., ROIZEN N., BECKMAN J., MEIER P.
Absence of sensorineural hearing loss in treated infants and children with congenital toxoplasmosis.
Otolaryngol. Head. Neck. Surg, 1992,106, 75 - 80

57- MAC-LEOD H., MACK D., FOSS R., BOYER K., WITHERS S., LEVIN S., HUBBELL J.
Levels of pyrimethamine in sera and cerebrospinal and ventricular fluids from infants treated for congenital toxoplasmosis. Toxoplasmosis Study Group.
Antimicrob. Agents. Chemother, 1992, 36, 1040 - 8

58- MARCON P., THULLIEZ P.
Traitement de la toxoplasmose congénitale
Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 1988, 4, 210 - 214

59- MARTY P., LE-FICHOUX Y., DEVILLE A., FOREST H.
Toxoplasmose congénitale et toxoplasmose ganglionnaire maternelle préconceptionnelle
Presse. Med, 1991, 20, 387

60- MEENKEN C., ROTHOVA A., KIJLSTRA A., OOSTING J.
Seasonal variation in congenital toxoplasmosis
Br. J. Ophthalmo, 1991, 75, 639

61- NAOT Y., DESMONTS G., REMINGTON J.S.
Ig.M enzyme linked immunosorbent assay for the diagnosis of congenital toxoplasma infection
J. Pédiat., 1981, 93, 32 - 36

62- NARBOUTON R.
Toxoplasmose congénitale : le point sur le traitement post-natal
J. Pop. 93. Première Journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique , Les cahiers de l'H.P.H.P., Doin 1993, 113 - 116

63- NEUEUSCHWAUDER S., CORDIER M.D., COUVREUR J.
Toxoplasmose congénitale : apport de l'échotomographie trans-fontanellaire et de la tomo-densitométrie
Ann. Pédiat., 1984, 31, 837 - 839

64- O'DONOHOE J.M., BRUETON M.J., HOLLIMAN R.E.
Concurrent congenital human immunodeficiency virus infection and Toxoplasmosis
Pédiatr. Infect. Dis. J, 1991, 10, 627 - 8

65- OSTLERE L.S., LAUGTRY J.A., STANGHTON R.C.
Allergy to spiramycin during prophylactic treatment of fetal toxoplasmosis
BMJ, 1991, 302, 970

66- PITTROF R., SHAHIB G.
Difficulties in the diagnosis of congenital Toxoplasmosis by cordocentesis
Br. J. Obstet. Gynaecol, 1991, 98, 1311 - 2

67- PUJOL M., MALBRUNY B., MOREL C., EXMELIN L.
Rappel de l'importance du suivi sérologique des enfants suspects de toxoplasmose congénitale
Patho. Bio. Paris, 1992, 40, 238 - 41

68- RAJANTIE J., SIIMES M.A., TASKINEN E., LAPPALAINEN M., KOSKINIEMI M.
White blood cells in infants with congenital toxoplasmosis : transient appearance of call antigen or ractive marrow lymohocytes
Scand. J. Infect. Dis, 1992, 24, 227 - 32

69- REMINGTON J.S., DESMONTS G.
Toxoplasmosis
Infections diseases of the fetus and newborn infant
Th. WB Saunders. Philadelphia, 3e édition, 1990, 89 - 195

70- SINGH S.
Ig.M ELISA follow-up of spiramycin treatment for toxoplasmosis : should the drug be prescribed in India ?
J. Assoc. Physicians. India, 1992, 40, 140

71- SINIBALDI J., DE-RAMIREZ I.
Incidence of congenital toxoplasmosis in live Guatemalan newboins
Eur. J. Epidémio, 1992, 8, 516 - 20

72- TACCONE A., FONDELLI M.P., FERREA G., MARZOLI A.
An unusual CT presentation on congenital cerebral toxoplasmosis in an 8 month-old with AIDS
Pédiatr. Radio, 1992, 22, 68 - 9

73- THULLIEZ P.
Toxoplasmose congénitale : difficultés et pièges de la sérologie maternelle
J. Pop. 93, 1ere journée parisienne obstétricopédiatrique, Les cahiers de l'H.P.H.P. Doin, 1993, 101 - 103

74- VAN-DE-VEN E., MELCHERS W., GALAMA J., CAMPS W., MEURVISSEN J.
Identification of Toxoplasma gondii infections by B 1 gene amplification.
J. Clin. Microbiol., 1991, 29, 2120 - 4

75- VELIN P., DUPONT D., BARBOT D., BAECHLER-SADOUL E., MARTY P., GILLET J.Y.
Double contamination maternofoetale par le VIH et le toxoplasme
Presse. Med, 1991, 20, 960

76- VIALARD J., LEMAREC B., GIRAUD J.R.
Amniocentèse. Technique. Indications. Incidents. Accidents
Enc. Médico. Chir., 1985 - 5012, 1 - 10

77- WALPOLE I.R., HODGEN N., BOWER C.
Congenital Toxoplasmosis : a large survey in western Australia
Med. J. Aust., 1991, 154, 720 - 4

78- WILSON M., MC AULEY J.B.
Laboratory diagnosis of toxoplasmosis
Clin. Lab. Med., 1991, 11, 923 - 39

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissante envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honorée a jamais parmi les hommes;

Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 24

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Lorsqu'elle est contractée par la femme enceinte, la Toxoplasmose est redoutée en raison des risques d'atteinte foetale qu'elle présente.

La contamination materno-foetale par voie transplacentaire peut être grave de conséquence.

Il est classique d'affirmer que ces risques concernent les femmes qui contractent la Toxoplasmose en cours de grossesse, en considérant que celles qui ont présenté une séroconversion toxoplasmique avant la conception sont immunisées et ne risquent pas de transmettre le parasite a leur foetus.

IL existe cependant des cas où la contamination materno-foetale peut intervenir alors que la mère a contracté la Toxoplasmose avant la grossesse.

Cette étude, en exposant un cas particulier, traite de la Toxoplasmose maternelle antéconceptionelle et de la contamination foetale qu'elle peut entraîner .

MOTS CLES :

- TOXOPLASMOSE CONGENITALE -
- GROSSESSE -
- FOETUS -
- DIAGNOSTIC ANTENATAL -
- CONTAMINATION ANTECONCEPTIONNELLE -