

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N°59

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

GARNIER Julie née le 6 avril 1996 à Romorantin- Lanthenay

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 SEPTEMBRE 2022

**LA TOXOPLASMOSE : SEROCONVERSION DE LA FEMME ENCEINTE ET
TRANSMISSION CONGÉNITALE. ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS AU
CHRU DE TOURS DE 2010 à 2019.**

JURY

Président : **Madame DIMIER-POISSON Isabelle**

Professeur au laboratoire d'Immunologie Parasitaire et
Vaccinologie, Biothérapie anti-infectieuses, UFR des Sciences
Pharmaceutiques, TOURS

Membres : **Madame VAN LANGENDONCK Nathalie – Directrice de thèse**

Praticien attaché, service de parasitologie, CHRU TOURS

Madame GERMON Stéphanie

Maitre de conférence à l'université de Tours

Madame MERIOT Cécile

Pharmacien à Levroux

Madame HOOLOOMANN Shirley

Pharmacien à Tours

ANNEE : 2022 – 2023

Directrice : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITE

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELA YE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITE ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE-BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE-BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTE PUBLIQUE – EPIDEMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS EMERITES

THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE

36 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELA YE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

3 MAITRES DE CONFERENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE-HYDROLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE

3 ATER (Attaché temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Suzanne	ANGLAIS
-----------------	---------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGES DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 8 septembre 2022

L'étudiant

GARNIER Julie

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier Mme VAN LANGENDONCK Nathalie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir proposé ce sujet. Grâce à sa disponibilité et ses nombreuses corrections j'ai pu accomplir un travail dont je suis fière. Elle m'a appris à prendre le temps de faire les choses correctement afin d'obtenir un travail de qualité.

Je remercie Mme DIMIER POISSON d'avoir accepté d'être ma présidente de jury ainsi que Mme GERMON de faire partie de mon jury. Je garde un agréable souvenir des cours de parasitologie dispensés par ces deux professeures.

Je souhaiterais aussi remercier ma famille, mon papa, mes sœurs et tout particulièrement ma maman qui m'a soutenue durant toutes mes années d'études et notamment pendant ma première année de médecine où j'ai baissé les bras plus d'une fois. Je la remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir apporté son aide dans les moments de découragements.

J'aimerais aussi adresser un mot à mes amies de la fac : Mélinda, Victoire, Manon et Mélanie. Je les remercie pour ces sept années de souvenirs, de rire, de voyage mais aussi de travail et d'entraide à la faculté de pharmacie. Je remercie Shirley de m'avoir soutenue, aidée et hébergée.

Je remercie le service de parasitologie du CHRU de Tours pour m'avoir guidée et permis d'acquérir de nombreuses connaissances en parasitologie durant mon stage hospitalo-universitaire.

Enfin j'adresse mes remerciements à la pharmacie levrousaine pour leur patience et leur soutien pendant la réalisation de cette thèse ainsi que pendant ma première année de travail. Un grand merci à ma collègue Cécile pour les nombreuses heures de relecture, elle a été d'un grand soutien.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	10
INTRODUCTION	13
I. LA TOXOPLASMOSE	14
a. L'agent infectieux	14
1. <i>Les différentes formes du parasite</i>	14
i. Tachyzoïte	14
ii. Bradyzoïte	15
iii. Sporozoïte	16
2. <i>Le cycle parasitaire et les sources de contamination</i>	16
i. Le cycle sexué	17
ii. Le cycle asexué	17
iii. Les principales voies de contamination	17
b. Séroprévalence de la toxoplasmose	19
c. Les manifestations cliniques	22
1. <i>La toxoplasmose chez l'immunocompétent</i>	22
i. La toxoplasmose ganglionnaire	23
ii. La toxoplasmose oculaire	23
iii. Les formes sévères	23
2. <i>La toxoplasmose chez l'immunodéprimé</i>	23
3. <i>La toxoplasmose congénitale</i>	24
i. Programme national de prévention de la toxoplasmose congénitale	24
ii. Prévention de la toxoplasmose congénitale et règles hygiéno-diététiques	26
iii. Degré d'atteinte fœtale	31
iv. Physiopathologie	33
v. Les manifestations cliniques de la toxoplasmose congénitale suivant le stade de la grossesse	35
II. PRIMO-INFECTION DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE	37
a. Diagnostic sérologique de la séroconversion	37
1. <i>Méthodes de détection</i>	37
2. <i>Interprétation des résultats sérologiques</i>	39
i. Absence de détection d'IgG et d'IgM	40
ii. Absence de détection d'IgG avec détection d'IgM	41
iii. Détection d'IgG et d'IgM	42
iv. Détection d'IgG et absence de détection d'IgM	45
v. Détection d'IgG équivoques et absence de détection d'IgM	46
b. Suivi et traitement maternel	48
1. <i>Traitement maternel prophylactique de la toxoplasmose congénitale</i>	49
2. <i>Traitement maternel prénatal de la toxoplasmose congénitale</i>	51

III. TRANSMISSION FOETO-PLACENTAIRE DE LA TOXOPLASMOSE	58
a. Diagnostic de la toxoplasmose congénitale	58
1. <i>Le diagnostic prénatal</i>	58
i. La surveillance échographique mensuelle	58
ii. Recherche du parasite dans le liquide amniotique prélevé lors de l'amniocentèse	59
2. <i>Le diagnostic néonatal</i>	64
3. <i>Le diagnostic et suivi postnatal</i>	68
b. Suivi et traitement pédiatrique	69
c. Dossier patient du laboratoire de parasitologie du CHRU de Tours	72
1. <i>Dossier numéro 1 : Diagnostic anténatal positif</i>	72
2. <i>Dossier numéro 2 : Diagnostic anténatal négatif</i>	76
IV. TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE : ETUDE DES CAS AU CHRU DE TOURS ET EN FRANCE DE 2010 A 2020	81
a. Recueil des données du CNR	81
b. Vue d'ensemble de la toxoplasmose congénitale entre 2010 et 2019	83
1. <i>Nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France et à Tours du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019</i>	83
2. <i>Nombre de cas de toxoplasmose diagnostiqués en France et à Tours du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019 selon l'âge de la mère</i>	85
3. <i>Nombre de cas de toxoplasmose diagnostiqués en France et à Tours du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019 selon le terme de la grossesse</i>	87
4. <i>Nombre de diagnostics de toxoplasmose congénitale anténatals et postnatals en France et à Tours du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019</i>	88
5. <i>Etude de la sévérité de la maladie en France et à Tours du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019</i>	91
c. Problématique des perdus de vues	94
d. Problématique des faux négatifs du diagnostic anténatal	96
CONCLUSION	101
BIBLIOGRAPHIE	103
ANNEXES	107

Liste des abréviations

AC : Anticorps

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Anté c : Anté conceptionnelle

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CIC : Calcifications intracrâniennes

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMIA : Chemiluminescent Microparticle Immunoassay

CNR : Centre National de Référence

DAN : Diagnostic anténatal

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DHPS : Dihydroptéroate synthase

DPP : Dossier Patient Partagé

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

HAS : Haute Autorité de Santé

IFN-γ : InterFéroN-Gamma

IgA : ImmunoGlobuline d'isotype A

IgG : ImmunoGlobuline d'isotype G

IgM : ImmunoGlobuline d'isotype M

IFI : ImmunoFluorescence Indirecte

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

ISAGA : ImmunoSorbent Agglutination Assay

LA : Liquide Amniotique

MFIU : Mort Fœtale In Utero

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NET : Nécrolyse Epidermique Toxique

PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PN : Polynucléaires Neutrophiles

SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson

TC : Toxoplasmose Congénitale

T.gondii : *Toxoplasma gondii*

VHB + : Porteur du Virus de l'Hépatite B

VHC + : Porteur du Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience humaine

WB : Western Blot

Table des illustrations

Figure 1 – Représentation schématique d'un tachyzoïte (à gauche) et d'un bradyzoïte (à droite) de <i>Toxoplasma gondii</i> (7).	15
Figure 2 - Kyste de <i>Toxoplasma gondii</i> dans la viande (3).	15
Figure 3 - Oocystes de <i>Toxoplasma gondii</i> (3).	16
Figure 4 – Schéma du cycle de <i>Toxoplasma gondii</i> (8).	16
Figure 5 – Les différentes sources de contamination de l'homme par <i>T.gondii</i> (10).	18
Figure 6– Tableau représentant les données de séroprévalence dans 4 villes d'Europe en 1985 (4).	19
Figure 7– Tableau des données de séroprévalence dans les différentes régions du monde (4).	20
Figure 8 - Prévalence de la toxoplasmose en France selon les départements (12).	21
Figure 9 – Graphique représentant l'évolution de la séroprévalence chez les femmes en âge de procréer en France depuis les années 60 (d'après 4,5,11).	21
Figure 10 – Tableau des manifestations cliniques chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé (3).	24
Figure 11 – Tableau regroupant les différentes mesures de prévention de la toxoplasmose (5).	25
Figure 12 - Tableau résumant les mesures hygiéno-diététiques dans le cadre de la prévention de la toxoplasmose congénitale (5).	27
Figure 13 – Tableau résumant les règles hygiéno-diététiques (20).	29
Figure 14 - Exemple de fiche explicative pouvant être distribuée dans les officines	31
Figure 15 - Fréquence de transmission de <i>T.gondii</i> au fœtus (vert) et gravité de l'infection congénitale (rouge) en fonction de l'âge gestationnel (5).	32
Figure 16 - Risque d'infection fœtale en fonction de l'âge gestationnel au moment de la contamination maternelle (8).	33
Figure 17 – Transmission materno-fœtale du toxoplasme (27).	34
Figure 18 – Foyer actif de chorioretinite toxoplasmique présumée situé en temporal inférieur d'un foyer cicatriciel maculaire (29).	36
Figure 19 – Manifestations cliniques de la toxoplasmose congénitale d'après le document (5).	36
Figure 20 - Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG négatives (32).	40
Figure 21 - Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives (32).	41
Figure 22 - Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives (32).	42
Figure 23 – Courbe représentant la cinétique d'apparition des anticorps (27).	43
Figure 24 - Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives (32).	45
Figure 25 - Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG équivoques (32).	46
Figure 26 - Tableau récapitulatif de la conduite à tenir face aux résultats sérologiques de la toxoplasmose (20).	47
Figure 27 – Arbre décisionnel de la conduite à tenir suite à une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse (20).	49

Figure 28 - Structure chimique de la spiramycine (39).	50
Figure 29 – Structure chimique de la pyriméthamine (39).	51
Figure 30 - Les différentes formes galéniques de l'acide folinique (22).	52
Figure 31 – Structure chimique de la sulfadiazine (39).	53
Figure 32- Administration et surveillance des principaux traitements utilisés dans la toxoplasmose pendant la grossesse, d'après (24).	57
Figure 33 - Enfant avec hydrocéphalie et microphthalmie (8).	59
Figure 34 – Schéma simplifié d'une amniocentèse (45).	60
Figure 35 - Conduite à tenir devant une séroconversion chez une femme enceinte (47).	62
Figure 36 - Logigramme concernant le diagnostic de la toxoplasmose congénitale (47).	62
Figure 37– Propositions de la conduite à tenir en cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse (24).	64
Figure 38 - Echographie transfontanellaire montrant une lésion hyperéchogène unique (8).	65
Figure 39 – Comparaison des profils immunologiques révélés par immunoblot pour le diagnostic de toxoplasmose congénitale (49).	67
Figure 40 - Protocoles proposés pour le traitement de la toxoplasmose congénitale avec les posologies, d'après (39).	70
Figure 41– Résultat du suivi biologique toxoplasmique mensuel du dossier numéro 1.	72
Figure 42 - Dépistage sérologique chez la femme enceinte (27).	73
Figure 43 – Résultats du suivi biologique de l'enfant.	75
Figure 44 - Résultats du suivi biologique toxoplasmique mensuel du dossier numéro 2.	76
Figure 45 - Dépistage sérologique chez la femme enceinte (27).	77
Figure 46 – Résultats du suivi biologique de l'enfant.	79
Figure 47 – Répartition du réseau CNR (51).	81
Figure 48 – Graphique représentant le nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France et à Tours entre 2010 et 2019.	83
Figure 49 – Tableau indiquant le nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France ainsi que le nombre total de naissances en France entre 2010 et 2019.	84
Figure 50 – Nombre de diagnostic de toxoplasmose congénitale en France selon l'âge de la mère.	85
Figure 51 – Nombre de diagnostic de toxoplasmose congénitale au CHRU de Tours selon l'âge de la mère.	85
Figure 52 – Tableau représentant l'incidence de la toxoplasmose congénitale selon l'âge des mères en France en 2019	86
Figure 53 – Nombre de cas de toxoplasmose en France selon le terme de la grossesse.	87
Figure 54 – Nombre de cas de toxoplasmose congénitale au CHRU de Tours selon le terme de la grossesse.	87
Figure 55- Graphique représentant le nombre de diagnostic anténatal et postnatal entre 2010 et 2019 en France.	88
Figure 56 – Graphique représentant le nombre de diagnostic anténatal et postnatal entre 2010 et 2019 au CHRU de Tours.	89
Figure 57 – Tableau représentant le nombre de diagnostic postnatales de la toxoplasmose congénitales avant et après 2 mois au CHRU de Tours entre 2010 et 2019.	89
Figure 58 – Caractéristiques des diagnostics postnatal tardifs	90
Figure 59 – Tableau représentant le nombre total de cas de toxoplasmose congénitale de 2010 à 2019 et parmi ces cas : le nombre de naissances, le nombre d'interruptions de grossesses (données CNR).	91
Figure 60 – Graphique représentant le pourcentage d'interruptions de grossesse par rapport au pourcentage de naissances entre 2007 et 2019 en France.	92

Figure 61 – Tableau des formes modérées et des formes sévères de la toxoplasmose congénitale de 2010 à 2019 en France.....	92
Figure 62 – Tableau regroupant les données diagnostiques de la toxoplasmose congénitale du CHRU de Tours.....	95
Figure 63 – Origine géographique des cas de toxoplasmoses congénitales diagnostiqués au CHRU de Tours.....	96
Figure 64 – Tableau résumant les informations du dossier numéro 1.....	97
Figure 65 - Tableau résumant les informations du dossier numéro 2.	97
Figure 66 – Tableau résumant les informations du dossier numéro 3.....	98
Figure 67 – Tableau résumant les informations du dossier numéro 4.....	99
Figure 68 – Tableau résumant les informations du dossier numéro 5.....	99

Introduction

La toxoplasmose est une maladie parasitaire due à *Toxoplasma gondii*. La plupart du temps bénigne chez l'adulte immunocompétent, elle peut avoir de graves conséquences, notamment chez l'immunodéprimé ou au cours de la grossesse si elle est transmise au fœtus. Le risque de contamination fœtale varie au cours de la grossesse. En effet, il va augmenter au cours de la grossesse tandis que la gravité de l'atteinte du fœtus va diminuer. On considère que le taux global de transmission est de l'ordre de 29 %. Une séroconversion pendant le premier trimestre de la grossesse peut être responsable de complications sévères tandis qu'une séroconversion en fin de grossesse sera plutôt responsable de formes infra cliniques (1,2).

La toxoplasmose est une parasitose présente partout dans le monde avec une séroprévalence qui varie d'un pays à un autre, selon le niveau socioéconomique et les habitudes alimentaires. On observera une prévalence plus élevée dans les pays où l'on consomme de la viande saignante ou fumée comme la France ou l'Allemagne par exemple. Au contraire, dans les pays où l'on ne consomme que peu de viande comme le Japon, la prévalence est beaucoup plus faible. On estime cependant, qu'un tiers de la population mondiale est infectée par *Toxoplasma gondii* (1). En France, selon une enquête de l'institut de veille sanitaire, la séroprévalence était de 43% en 2003, avec de grandes disparités régionales (3).

Le dépistage sérologique de la toxoplasmose pour les femmes enceintes est obligatoire en France depuis 1978. Ce programme de prévention a pour objectif de déterminer le statut immunologique des femmes enceintes et d'identifier les patientes non immunes afin d'instaurer des mesures de prévention, notamment alimentaire, afin de limiter le risque de contamination. Il existe en France depuis 2007 un système de surveillance de la toxoplasmose congénitale, le Centre National de Référence (CNR) qui permet de recenser tous les cas de toxoplasmose congénitale. En 2019, 129 cas de toxoplasmose congénitale ont été diagnostiqués, ce qui permet de déterminer une prévalence de toxoplasmose congénitale d'environ 0,2 pour 1000 naissances (1,2,3).

La toxoplasmose congénitale bénéficie de traitements préventifs et curatifs, cependant ces traitements sont régulièrement remis en cause. Qu'en est-il aujourd'hui ?

La lutte contre la toxoplasmose congénitale passe par le dépistage mais aussi, en cas de séroconversion par un double suivi, de la maman et de l'enfant. En effet, une séroconversion lors d'une grossesse nécessite un suivi rapproché afin de mettre en avant ou non une toxoplasmose congénitale chez l'enfant. Aujourd'hui, plusieurs problèmes se posent :

- Certaines femmes enceintes ayant fait une séroconversion lors de leur grossesse sont perdues de vue, le diagnostic anténatal est effectué mais les enfants ne sont pas suivis. Quelle sont les causes et les conséquences de cette situation ?
- De plus, des cas de toxoplasmose congénitale ont été rapportés alors que le diagnostic anténatal s'était avéré négatif. Quelle est l'attitude à adopter en cas de diagnostic anténatal négatif ?

I. LA TOXOPLASMOSE

a. L'agent infectieux

1. Les différentes formes du parasite

La toxoplasmose est une parasitose cosmopolite causée par le protozoaire *Toxoplasma gondii*. C'est un parasite intra cellulaire obligatoire qui appartient au phylum des Apicomplexa et qui infecte les homéothermes (oiseaux, mammifères) (3). Il a été découvert en 1908 en Tunisie, par Charles Nicolle et Louis Hebert Marceaux, mais à cette époque seule la forme tachyzoïte chez le rongeur était connue. C'est dans les années 1920-1930 que les premiers cas de toxoplasmose humaine sont décrits et c'est la mise au point des tests sérologiques qui a permis de montrer l'importance de la prévalence de la toxoplasmose en France. Puis dans les années 1960, le rôle de la viande mal cuite ainsi que le rôle du chat via les oocystes contenus dans ses excréments, sont démontrés, ce qui a permis de décrire le cycle de ce parasite (4).

Il existe trois principaux génotypes de *T. gondii* : I, II, III. Ces derniers sont considérés comme des lignées clonales stables dans le temps et l'espace. D'autres génotypes, dit atypiques, résultant de transferts génétiques, sont connus et se caractérisent par la présence d'allèles uniques non retrouvés parmi les allèles classiques des trois génotypes majeurs. Tous les génotypes peuvent infecter l'homme mais la virulence et la forme de la maladie varient selon le génotype. Le génotype II est le plus fréquent en Europe, et donc en France, ainsi qu'en Amérique du Nord. En revanche, certains génotypes atypiques circulant en Amérique du Sud et en Guyane sont plus virulents provoquant des toxoplasmoses acquises sévères à forme oculaire ou pulmonaire (1,5).

Toxoplasma gondii peut se présenter sous trois formes morphologiques différentes en fonction du stade infectieux dans lequel il se trouve :

i. Tachyzoïte

Le tachyzoïte (représenté sur la figure 1) est issu de la reproduction asexuée et correspond à la forme invasive libre qui circule dans le flux sanguin. Il a une forme caractéristique de croissant et mesure 2 x 6 micromètres (6). C'est cette forme qui est responsable de la transmission materno-fœtale de la toxoplasmose car c'est la seule forme capable de traverser la barrière placentaire. Le trophozoïte est capable de se multiplier rapidement dans toutes les cellules nucléées de l'hôte. En pénétrant dans la cellule, il va s'enfermer dans une vacuole parasitophore pour ensuite s'y multiplier par division binaire jusqu'à provoquer l'éclatement de la cellule. Lors de cet éclatement cellulaire de nombreux tachyzoïtes vont être libérés et vont pouvoir attaquer de nouvelles cellules. C'est cette destruction cellulaire qui sera à l'origine des manifestations cliniques. L'hôte va alors mettre en place une réponse immunitaire qui va freiner la dissémination des tachyzoïtes et entraîner la transformation de ces derniers en bradyzoïtes (2,3,5).

ii. Bradyzoïte

Les bradyzoïtes (représenté sur la figure 1) mesurent 7 x 15 micromètres (6). Ils sont issus de la reproduction asexuée et contenus dans un kyste (représenté figure 2). Ces derniers sont sphériques et ont un diamètre de 5-70 micromètres (6). Un kyste contient quelques centaines à quelques milliers de bradyzoïtes accolés. Ils représentent la forme latente du parasite et sont logés notamment dans les yeux, les muscles, le cerveau. Ces derniers vont persister pendant toute la vie de l'individu et être responsables d'une immunité protectrice. Cependant, en cas de réactivation et donc de libération de bradyzoïtes, les cellules hôtes vont de nouveau être infectées ce qui peut avoir de lourdes conséquences chez le sujet immunodéprimé (2,3,5). Il est intéressant de souligner que ces kystes sont logés dans des zones peu accessibles aux substances actives contre le toxoplasme. En effet, les traitements utilisés pour traiter la toxoplasmose ne sont pas actifs sur les formes kystiques.

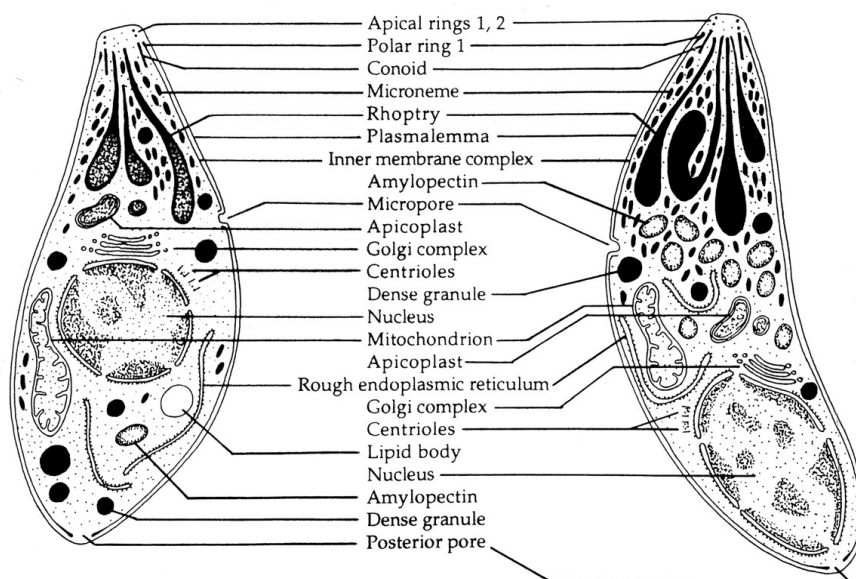


Figure 1 – Représentation schématisée d'un tachyzoïte (à gauche) et d'un bradyzoïte (à droite) de *Toxoplasma gondii* (7).

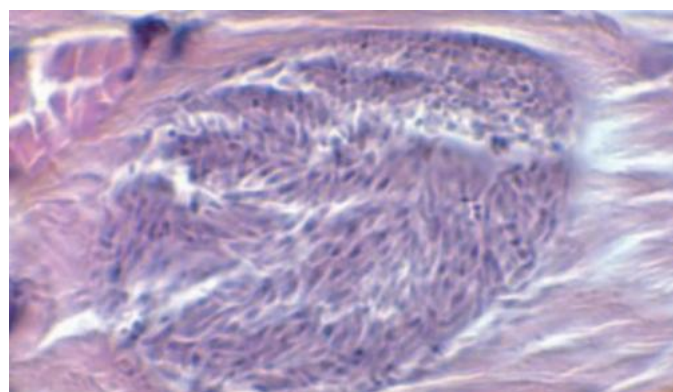


Figure 2 - Kyste de *Toxoplasma gondii* dans la viande (3).

iii. Sporozoïte

Les sporozoïtes mesurent 2 x 6 micromètres (6). Cette forme résulte de la reproduction sexuée de *T. gondii* chez son hôte définitif (chat et autres félinés). Ils se développent à l'intérieur d'un oocyste (représenté figure 3) qui va pouvoir résister dans le milieu extérieur après excrétion dans les fèces du chat. Ces oocystes ont une forme sphérique et mesurent 10 x 12 micromètres (6). Les oocystes émis sont tout d'abord non sporulés et contiennent une masse unique : le sporoblaste. Après sporogonie¹, 2 sporocystes contenant chacun 4 sporozoïtes sont présents dans les oocystes dits sporulés (4).

Ce stade est donc à l'origine de la plupart des contaminations des ovins et peut aussi contaminer l'homme en cas d'ingestion des oocystes (2,3,5).



Figure 3 - Oocystes de *Toxoplasma gondii* (3).

2. Le cycle parasitaire et les sources de contamination

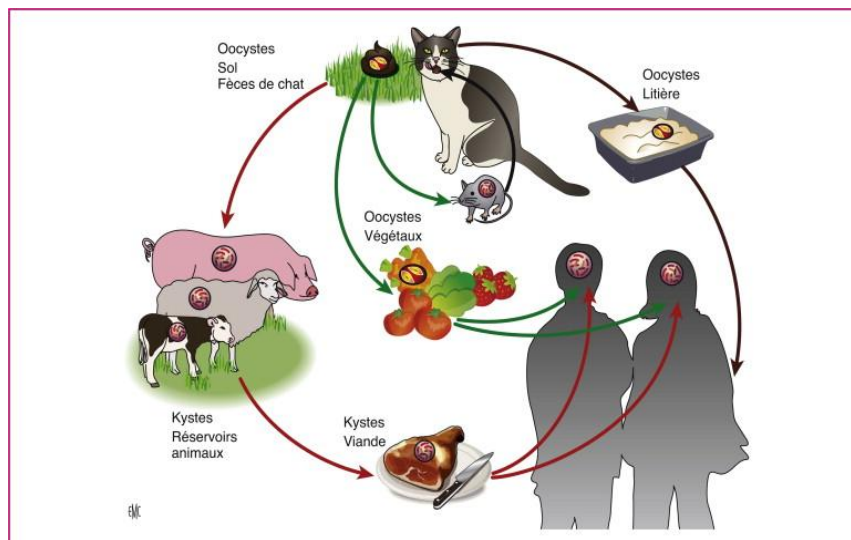


Figure 4 – Schéma du cycle de *Toxoplasma gondii* (8).

¹ Sporogonie : Chez certains protozoaires, consiste en la formation des sporozoïtes par méiose du zygote, le sporogone. Elle est un type de reproduction sexuée et asexuée.

Le cycle parasitaire de *Toxoplasma gondii*, représenté sur la figure 4, comprend deux phases, une phase de multiplication sexuée chez les hôtes définitifs (chat et autres félinés) et une phase de multiplication asexuée chez les hôtes intermédiaires (mammifères, dont homme, oiseaux). C'est donc un cycle hétéroxène puisqu'on retrouve une infection successive de plusieurs hôtes différents (2,5,9).

i. Le cycle sexué

Le chat, hôte définitif, va s'infecter via l'ingestion de kystes contenant des bradyzoïtes présents chez des hôtes intermédiaires comme des rongeurs ou des oiseaux qui ont eux-mêmes ingéré de l'eau ou des végétaux contaminés. Les bradyzoïtes vont ensuite être disséminés dans la lumière intestinale où ils vont se transformer en tachyzoïtes. Ces derniers vont se multiplier et évoluer pour donner des gamètes mâles et des gamètes femelles. Intervient ensuite l'étape de fécondation de ces gamètes pour obtenir des oocystes. Les oocystes, au départ non sporulés, sont répandus dans les excréments du chat. Le jeune chat peut excréter pendant une période de 1 à 3 semaines, dix millions d'oocystes par jour. Si la température, l'hygrométrie et l'oxygénation sont favorables alors les oocystes vont mettre 1 à 5 jours pour sporuler dans l'environnement et devenir infectieux. Ils pourront ensuite rester infectieux pendant 1 an (2,5,9).

ii. Le cycle asexué

L'homme, hôte intermédiaire, va se contaminer principalement selon deux voies, soit par ingestion de kystes via de la viande infectée crue ou peu cuite soit par l'ingestion d'oocystes sporulés via la consommation de végétaux souillés ou d'eau contaminée. S'en suit alors la libération de bradyzoïtes ou de sporozoïtes (suivant le mode de contamination) dans la lumière intestinale. Ces derniers vont ensuite se transformer en tachyzoïtes. Ils peuvent alors induire une infection aiguë ou persister sous forme de bradyzoïtes dans des kystes dans certains organes (les muscles, les yeux, le cerveau) (2,5,9).

Il est intéressant d'ajouter que dans le cycle sexué la reproduction de *T. gondii* est entéroépithéliale tandis que dans le cycle asexué la reproduction est extra-intestinale (6).

Le réservoir parasitaire est donc à la fois animal (chat et autres félinés comme hôte définitifs et animaux homéothermes comme hôtes intermédiaires), tellurique mais aussi hydrique en raison de l'excrétion d'oocystes dans l'environnement. Les niveaux de séroprévalence chez les chats sont variables selon leur mode de vie et leur alimentation mais on estime qu'environ 1% des chats sont excréteurs d'oocystes à un moment donné de leur vie (3,5,9).

iii. Les principales voies de contamination

Concernant les hôtes intermédiaires et plus particulièrement l'homme, les principales voies de contamination (représentées figure 5) sont :

- La voie orale via l'ingestion de bradyzoïtes contenus dans des kystes présents dans de la viande animale parasitée crue ou peu cuite ou via l'ingestion d'oocystes contaminants présents sur les légumes, les fruits, dans l'eau ou encore la litière du chat.
- La voie transplacentaire ou transmission *in utero* via le passage transplacentaire de tachyzoïtes de la mère au fœtus, lors de la primo infection d'une femme enceinte.
- La greffe d'organe d'un donneur séropositif (qui possède des kystes) à un donneur séronégatif. Le receveur va donc faire une primo infection. C'est pour éviter ce mode de transmission que depuis 1997 la législation française impose la détermination du statut immunologique chez le donneur et le receveur.
- La transfusion sanguine contenant des tachyzoïtes.
- L'ingestion de tachyzoïtes circulants via le lait cru (mode de transmission connu mais exceptionnel).
- La contamination de personnels de laboratoire suite à la manipulation de souches de *T. gondii* (mode de transmission connue mais exceptionnel) (5,9).

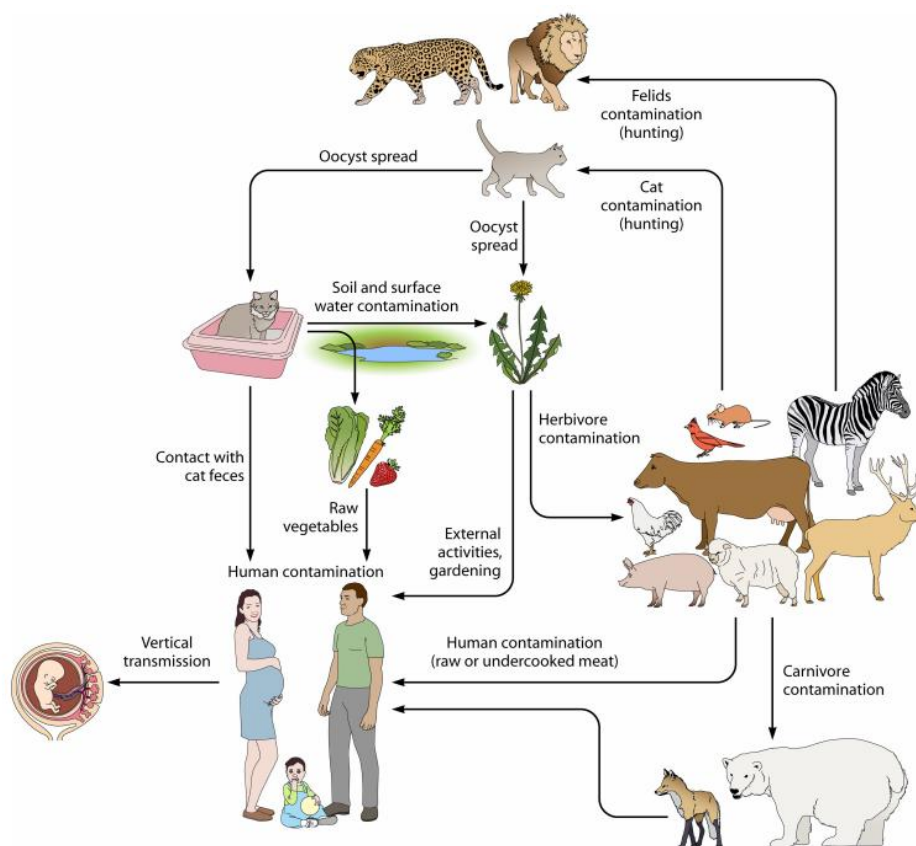


Figure 5 – Les différentes sources de contamination de l'homme par *T. gondii* (10).

La transmission interhumaine est donc impossible sauf par voie transplacentaire, on parle dans ce cas de transmission verticale (6).

La part respective de la contamination par les kystes via l'ingestion de viande ou par les oocystes via l'ingestion de végétaux et/ou d'eau souillée n'est pas connue. En excluant la consommation de végétaux, une enquête européenne a montré qu'environ 30 à 63% des contaminations pourraient être imputées à la consommation de viande (1,3).

b. Séroprévalence de la toxoplasmose

Pourquoi parler de séroprévalence et non pas de prévalence de la toxoplasmose ? La toxoplasmose étant une maladie le plus souvent asymptomatique, la seule manière de prouver une infection par *Toxoplasma gondii* est de rechercher la présence d'anticorps spécifiques anti *T.gondii*. La plupart des données de prévalence sont donc des données de séroprévalence (5).

La toxoplasmose est une parasitose de distribution mondiale mais les données de séroprévalence varient entre 7 et 80% selon les régions du monde. De plus, il peut y avoir des épidémies mais peu sont rapportées et concernent peu de personnes (entre 2 et 37). L'origine de ces épidémies est notamment alimentaire ou due à l'eau (3).

Dans cette thèse, on va surtout s'intéresser aux données de séroprévalence concernant les femmes en âge de procréer.

➤ Séroprévalence de la toxoplasmose dans le monde

Une seule étude a permis de comparer les différentes séroprévalences dans les différents pays : l'étude de Jack S. Remington de 1995 citée dans le document 4. Elle prenait en compte deux cents femmes en âge de procréer qui ont été prélevées dans 4 villes européennes, à savoir, Londres, Stuttgart, Padoue et Paris. Ce qui rend l'étude intéressante c'est le fait que les 800 sérums ont été étudiés avec la même technique sérologique dans le même laboratoire (4).

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau (figure 6) suivant :

Ville	Séroprévalence %
Londres (Grande-Bretagne)	21%
Stuttgart (Allemagne)	36%
Padoue (Italie)	56%
Paris (France)	72%

Figure 6 – Tableau représentant les données de séroprévalence dans 4 villes d'Europe en 1985 (4).

Plusieurs études ont permis d'établir un tableau (publié dans le rapport de l'Afssa en 2005) regroupant les données concernant la séroprévalence dans différents pays du monde. Mais il est important de noter que ces données sont plus ou moins récentes car le tableau prend en compte des études publiées au cours des 10 années précédentes. De plus, pour certains pays, les données concernent non pas le pays entier mais une région limitée ce qui est moins représentatif. Et d'une façon générale, on peut dire que les séroprévalences indiquées sont inférieures aux données réelles notamment à cause du manque de sensibilité des réactifs utilisés (4).

Les résultats du tableau publié dans le rapport de l'Afssa sont les suivants :

Régions du monde	Séroprévalence %
Europe centrale et de l'ouest	30 à 50%
Europe du Nord et Grande Bretagne	< 30%
Amérique du Nord, Asie du sud-est, quelques pays africains (Niger, Afrique du Sud)	< 30%
Pays bordant le golfe de Guinée et Amérique latine	> 60%

Figure 7 – Tableau des données de séroprévalence dans les différentes régions du monde (4).

Si on recoupe ces données avec les données publiées dans le rapport de la HAS de 2009 (11), on constate qu'en Europe la séroprévalence est plus élevée en France que dans les pays scandinaves et en Grande Bretagne.

On peut conclure que la prévalence en Europe est d'environ 30% et que les disparités selon les pays sont notamment dues aux habitudes alimentaires, en Europe centrale et de l'ouest la consommation de viande crue ou saignante est plus élevée qu'en Grande-Bretagne ou en Scandinavie (5).

➤ Séroprévalence de la toxoplasmose en France

La séroprévalence en France est en diminution constante depuis les années soixante (12). D'après un article publié en 2015 (13), la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a évolué au cours du temps. En effet, en se basant sur des enquêtes périnatales les auteurs se sont aperçus qu'entre 1995 et 2010 elle avait considérablement diminué. De plus, ils ont pu mettre en avant des disparités régionales.

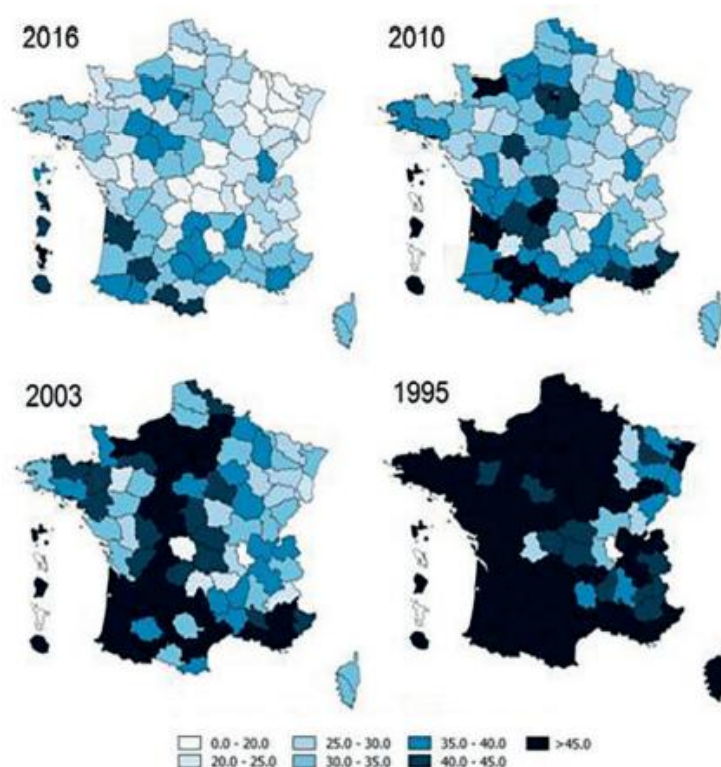


Figure 8 - Prévalence de la toxoplasmose en France selon les départements (12).

Les valeurs indiquées en pourcentage sur la figure 8 montrent qu'entre 1995 et 2003, la séroprévalence suivait un gradient est ouest qui a aujourd'hui tendance à s'effacer avec la baisse considérable de la séroprévalence sur tout le territoire national.

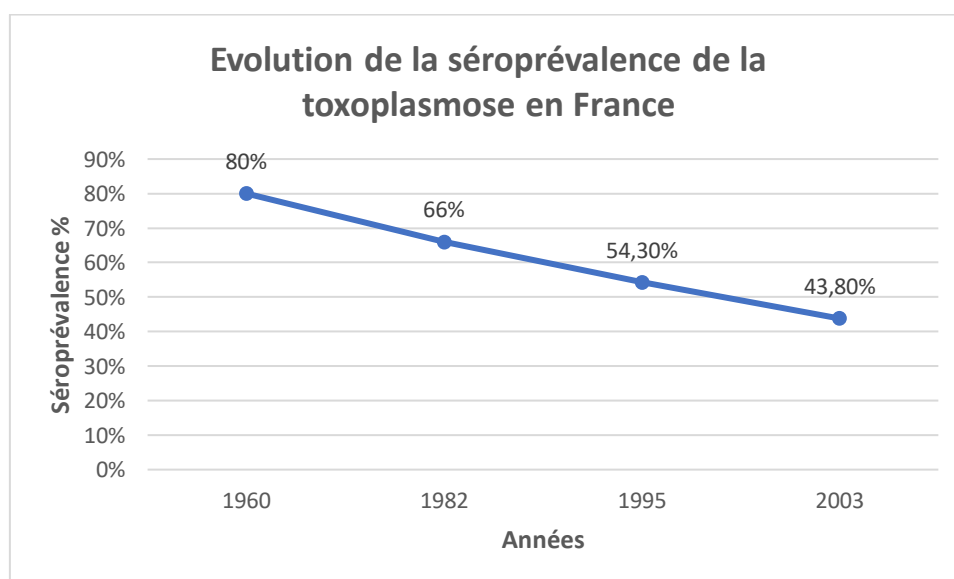


Figure 9 – Graphique représentant l'évolution de la séroprévalence chez les femmes en âge de procréer en France depuis les années 60 (d'après 4,5,11).

Comme on peut le voir sur le graphique de la figure 9, dans les années soixante, la séroprévalence était de l'ordre de 80%. La grande majorité de la population était immunisée. Puis la diminution s'est amorcée pour arriver à une séroprévalence de 66% en 1982, de 54,30% en 1995 et de 43,80% en 2003.

Cette diminution s'explique par :

- L'évolution des habitudes alimentaires (moins de consommation de viande rouge, plus de consommation de plats cuisinés congelés à base de viande).
- La réduction du risque de contamination via les chats. Moins de risque d'élimination d'oocystes car ils sont nourris avec des croquettes ou des conserves.
- Baisse de l'approvisionnement de viande bovine en France et une augmentation de l'approvisionnement dans d'autres pays européens, là où l'incidence est plus faible (Grande-Bretagne).
- Mise en place de mesures de contrôles de la toxoplasmose animale (5). Il existe un vaccin chez les ovins pour limiter les avortements de brebis contaminées par *Toxoplasma gondii* (14).

Cette diminution de la séroprévalence en France se poursuit, puisqu'entre 2003 et 2016 la séroprévalence est passée de 43,8% à 31,3% en 2016 (15).

D'autre part, la mise en place du programme national de prévention de la toxoplasmose en 1978 ainsi que les actions de prévention auprès des femmes enceintes et notamment les conseils concernant les règles hygiéno-diététiques ont permis de diminuer le nombre de cas de toxoplasmose congénitale.

c. Les manifestations cliniques

1. La toxoplasmose chez l'immunocompétent ²

Cette infection par *Toxoplasma gondii* est asymptomatique dans environ 80% des cas chez l'immunocompétent, y compris chez la femme enceinte non immunisée vis-à-vis de *T. gondii* (4). En effet, chez les individus immunocompétents, la réponse immunitaire se met en place, ce qui réduit la dissémination des parasites, qui peuvent cependant s'enkyster dans le cerveau et les muscles.

² L'immunocompétence se traduit par la capacité du corps à produire une réponse immunitaire face à un agent pathogène.

i. La toxoplasmose ganglionnaire

Lorsque des symptômes apparaissent, la forme clinique la plus souvent observée est la forme dite ganglionnaire avec des symptômes pseudo-grippaux. On retrouve donc des adénopathies cervicales ou occipitales indolores et souples ainsi qu'une fièvre, une asthénie, des douleurs musculaires qui peuvent durer de plusieurs semaines à plusieurs mois. Ces formes bénignes sont notamment retrouvées chez les adolescents et les jeunes adultes en bonne santé et régressent spontanément sans traitement (1,4).

ii. La toxoplasmose oculaire

Chez l'immunocompétent, ou lors d'une infection congénitale, les patients peuvent développer une forme oculaire de la toxoplasmose appelée chorioretinite active.

Cette forme clinique de la toxoplasmose est rare chez les sujets immunocompétents, moins de 50 cas ont été rapportés dans la littérature. Ces chorioretinites peuvent survenir entre deux mois et cinq années après la contamination et sont diagnostiquées grâce à un tableau clinique typique qui associe des lésions chorioretiniennes évocatrices au fond d'œil (16).

iii. Les formes sévères

Toutefois, des formes sévères de la maladie peuvent aussi être observées, notamment en Amérique du Sud. C'est le cas d'un homme de 60 ans qui a contracté une toxoplasmose disséminée sévère avec chorioretinite après avoir voyagé en Amérique du Sud. Le génotype mis en évidence était de type I, génotype responsable des cas les plus sévères et porteur de mutations récemment décrites (17). Dans cette région, les souches virulentes de génotypes atypiques peuvent aussi provoquer des formes viscérales sévères. Enfin, des formes pulmonaires potentiellement graves sans traitement ont aussi été repérées en Guyane, soulevant l'hypothèse d'une contamination par des souches d'une virulence particulière (4).

Le principal facteur pathogène de la toxoplasmose est la prolifération des tachyzoïtes ; la vitesse de destruction des cellules hôtes étant plus grande que leur vitesse de régénération (6).

2. La toxoplasmose chez l'immunodéprimé

L'immunodépression se traduit par la diminution, voir la suppression des réactions immunitaires. C'est en cas d'immunodéficience (virus de l'immunodéficience humaine, greffe, traitement par chimiothérapie ou immunosuppresseurs) que l'on retrouve les formes les plus graves de toxoplasmose. Dans ce cas, la maladie est le plus souvent causée par une réactivation d'une infection ancienne par *Toxoplasma gondii*. Différentes formes sont retrouvées mais la plus fréquente est l'atteinte cérébrale qui se caractérise par des signes cliniques associant des céphalées persistantes, une fièvre élevée, des crises d'épilepsie, des difficultés à réaliser certains

gestes, ou encore des troubles de la conscience. Les patients qui contractent le VIH sont alors susceptibles de faire une primo infection grave à *Toxoplasma gondii* ; dans ce contexte, une localisation oculaire est associée dans 10 à 20% des cas. Cette atteinte oculaire se caractérise par une baisse d'acuité visuelle, une impression de « mouches » volant devant les yeux et d'une rougeur oculaire. Enfin, chez cette catégorie de patients, les complications à type de toxoplasmose disséminée peuvent être létales (1,9,18,19). Aujourd'hui, le nombre de cas annuels chez les patients VIH + est relativement stable (150 à 200 cas de toxoplasmose cérébrale par an) (20).

Le tableau ci-dessous (figure 10) résume les différentes manifestations cliniques chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé.

Durée moyenne d'incubation	Population cible	Principaux symptômes	Durée des symptômes	Durée de la période contagieuse (excrétion)	Complications (dont létalité)	Formes asymptomatiques
Deux à trois semaines en moyenne	Cosmopolite Toutes classes d'âge	Atteinte bénigne (15-20 % des cas) : adénopathies cervicales ou occipitales, fièvre, myalgies, asthénie. Atteintes sévères : pulmonaires, neurologiques ou disséminées secondaires à une contamination par des génotypes virulents (Guyane française). Cas des atteintes oculaires (fréquence mal estimée) : chorioretinite de localisation variable évoluant vers la cicatrisation spontanée.	Variable (quelques semaines à plusieurs mois)	Pas de transmission interhumaine hormis la transmission materno-foetale (secondaire à la phase de parasitémie qui dure environ deux semaines)	Létalité : variable selon le génotype des souches et la prise en charge. Peut être de 100 % avec des souches très virulentes	Oui : fréquence estimée à 80 % des infections toxoplasmiques
	Immunodéprimés	Toxoplasmose de réactivation avec localisation cérébrale (la plus fréquente), oculaire (associée à lésion cérébrale dans 10-20 % des cas) et pulmonaire			Toxoplasmose disséminée avec risque de décès	

Figure 10 – Tableau des manifestations cliniques chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé (3).

3. La toxoplasmose congénitale

i. Programme national de prévention de la toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale en France est considérée comme un problème de santé publique majeur, c'est pourquoi dès 1978, un plan national de prévention de la toxoplasmose est mis en place (5). Le décret du 17 mars 1978 imposait la présentation d'une sérologie toxoplasmique pour la délivrance du certificat prénuptial. Ce certificat était un certificat médical pour le mariage civil qui comprenait un bilan médical, la prévention obstétricale et l'information des futurs époux sur différentes questions comme la contraception, les maladies sexuellement transmissibles, l'hygiène de vie. Parmi les examens biologiques prescrits, on retrouvait notamment la sérologie de la toxoplasmose, mais aussi la sérologie de la rubéole, les groupes sanguins, les rhésus. Ce certificat pré nuptial a été supprimé en 2008 (21).

De 1978 à aujourd'hui, différentes mesures ont été mises en place et sont regroupées dans le tableau de la figure 11.

DATES	EVENEMENTS
<i>Circulaire du 27 septembre 1983</i>	Information des femmes enceintes sur les différentes mesures de prévention de la toxoplasmose.
<i>Arrêté du 19 avril 1985</i>	Le premier examen prénatal impose une sérologie de la toxoplasmose.
<i>Arrêté du 3 avril 1986</i>	Le diagnostic sérologique doit se baser sur deux techniques différentes, si la sérologie est faite au cours de la grossesse une de ces techniques doit permettre de mettre en avant les IgM.
<i>Décret du 14 février 1992</i>	Pour les femmes enceintes séronégatives, une surveillance sérologique mensuelle est obligatoire pendant toute la grossesse.

Figure 11 – Tableau regroupant les différentes mesures de prévention de la toxoplasmose (5).

Puis en 2006, un Centre National de Référence de la toxoplasmose est créé, pour donner suite en 2007 à la mise en place d'un système de surveillance nationale de la toxoplasmose congénitale, qui se base sur la notification en continu des cas de toxoplasmose congénitale (5).

Le rôle de ce système de surveillance est d'estimer l'incidence de la toxoplasmose congénitale en France et de suivre la maladie en s'intéressant aux différentes caractéristiques des cas. Plus concrètement, il permet d'identifier et traiter les cas de séroconversions toxoplasmiques chez les femmes enceintes, le plus tôt possible, pour limiter le risque de transmission (5).

La prévention de la toxoplasmose congénitale comprend trois niveaux :

- La **prévention primaire** qui correspond à l'application des mesures hygiéno-diététiques afin d'éviter une contamination chez la femme enceinte séronégative.
- La **prévention secondaire** qui correspond au suivi sérologique mensuel durant la grossesse pour toutes les femmes séronégatives.
- La **prévention tertiaire** qui correspond au dépistage de la toxoplasmose congénitale et qui repose sur le diagnostic prénatal, néonatal et postnatal (5).

En Europe ce principe de surveillance mensuelle ne fait pas l'unanimité, seule la France applique ce principe, et cela a un coût. On sait qu'en 2001, la sécurité sociale a remboursé un montant de 15 134 922 euros pour les sérologies toxoplasmiques. Certains pays ont donc décidé de ne pratiquer aucun examen de dépistage. C'est le cas de l'Angleterre, de l'Ecosse, du Pays de Galle et des Pays-Bas tandis que d'autres pays comme l'Autriche ou encore la Lituanie et la

Slovénie réalisent un dépistage trimestriel (22). Les USA ont eux aussi fait le choix de n'appliquer aucune mesure de suivi sérologique : ils estiment que le coût du suivi des femmes séronégatives est supérieur au coût de la prise en charge des enfants nés avec une toxoplasmose congénitale suite à une contamination de la mère pendant la grossesse (5).

Une étude française a cherché à évaluer un système de dépistage anténatal trimestriel de la toxoplasmose congénitale en termes de coût, de retard diagnostic et de risque. L'étude a regroupé 225 cas de toxoplasmose congénitale répartis dans deux hôpitaux français.

Le dépistage trimestriel proposé se découpait en trois étapes :

- Une sérologie à 12 semaines d'aménorrhée (avec une mise en place des mesures de prévention hygiéno-diététique si la sérologie montrait que la femme était non immunisée)
- Une sérologie à 22 semaines d'aménorrhée
- Une sérologie à 32 semaines d'aménorrhée

En complément, des signes échographiques étaient recherchés comme pour un suivi classique.

Il a été démontré que ce système de dépistage avait un réel avantage économique en réduisant les coûts de 46% par rapport à un suivi mensuel, mais du point de vue médical le résultat est moins encourageant. En effet, cette étude a révélé un retard de prise en charge en cas de diagnostic prénatal positif (23).

Au vu des doutes concernant le bénéfice de ce dépistage, le Collège national des Gynécologues-Obstétriciens Français a effectué une évaluation pour conclure qu'un dépistage prénatal efficace accompagné des mesures prophylactiques est pertinent, autant sur le plan médical que sur le plan économique (24,15). Toutefois, l'étude sur le dépistage trimestriel est intéressante et pourrait devenir une option possible dans le cadre de la réflexion sur le maintien ou non de ce dépistage mensuel de la toxoplasmose (23).

ii. Prévention de la toxoplasmose congénitale et règles hygiéno-diététiques

Les recommandations officielles concernant la prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte sont détaillées dans le document de l'Afssa. Elles sont regroupées dans plusieurs catégories et représentées dans le tableau de la figure 12 (mesures indispensables, mesures d'efficacité probable, mesures à confirmer, mesures relevant de la précaution, mesures inefficaces et idées fausses) (4).

Mesures indispensables

Cuisson de la viande (prévention vis-à-vis des kystes)

- Ne pas consommer de la viande crue ou saignante mais de la viande bien cuite (à 67°C au cœur) ; ou congeler la viande à – 18°C pendant au moins deux jours.

En pratique, une viande bien cuite a un aspect extérieur doré voire marron, avec un centre rose très clair, presque beige et ne laisse échapper aucun jus rosé.

- Ne pas goûter la viande en cours de cuisson.
- Éviter la cuisson des viandes au four à micro-ondes.

Lavage (prévention vis-à-vis des oocystes)

- Lavage des mains avant chaque repas, après manipulation d'aliments souillés par la terre ou de viande crue ; après avoir manipulé de la terre, fait du jardinage (porter des gants) ; après avoir touché un chat.
- Laver les légumes, fruits, plantes aromatiques à l'eau claire et insister sur ceux souillés par la terre (salade, radis, fraises, champignons, ...).

Précautions vis-à-vis des chats

- Faire nettoyer tous les jours, par une autre personne, le bac à litière du chat à l'eau bouillante.
- Mettre une clochette autour du cou du chat pour faire fuir oiseaux, souris, ...
- Ne pas donner de la viande crue ou insuffisamment cuite au chat.

Mesures d'efficacité probable

- Congélation de la viande (à -12° au cœur).

Mesures à confirmer car insuffisamment étayées par des preuves

- Consommation de viande marinée, salée ou fumée.
- Consommation de volaille.

Mesures relevant de la précaution mais dont l'efficacité formelle n'a pas été démontrée

- Consommation de crudités en dehors du domicile.
- Consommation de fruits de mer.
- Consommation de lait de chèvre cru.
- Lutte contre les insectes (blattes, ...).

Mesures inefficaces et idées fausses

- Ne sont pas à risque :
 - consommation de poisson,
 - griffures de chat,
 - consommation de lait de vache UHT et fromage cuit.
- N'apporte pas de garantie supplémentaire :
 - l'utilisation d'eau vinaigrée pour le lavage des végétaux,
 - l'utilisation d'eau de Javel pour nettoyer la litière du chat,
 - l'analyse des selles du chat ou de sa sérologie.

Figure 12 - Tableau résumant les mesures hygiéno-diététiques dans le cadre de la prévention de la toxoplasmose congénitale (5).

Pour résumer les **principaux conseils hygiéno-diététiques** à suivre sont les suivants :

- Se laver les mains correctement : avec du savon pendant au moins 30 secondes ; avant chaque repas, avant de manipuler des aliments, après avoir manipulé de la terre, après avoir touché un chat.
- Rincer abondamment les légumes, les fruits, les herbes aromatiques afin de leur ôter tout résidu de terre.
- Ne pas consommer de viande crue ou saignante et préférer de la viande bien cuite (67°C à cœur).
- Congeler la viande à -18°C pendant au moins deux jours.
- Ne pas goûter la viande pendant la cuisson.
- Eviter la cuisson des viandes au four à micro-ondes en raison de son manque d'homogénéité.
- Concernant le chat, la litière doit être nettoyée tous les jours à l'eau bouillante par une autre personne. Il peut être utile de mettre une clochette autour du cou du chat pour faire fuir les oiseaux, les souris et enfin il est préférable de lui donner à manger des croquettes plutôt que de la viande crue (5,18,25).

Toutes ces recommandations sont les mesures indispensables, il est donc important qu'elles soient relayées par les professionnels de santé et surtout comprises par les femmes enceintes. La notion de viande bien cuite, à 67°C au cœur doit être correctement expliquée, sous peine d'être complètement inefficace. On peut donc leur expliquer que la viande après cuisson est dorée, marron, le centre ne doit pas être rouge mais plutôt beige et aucun jus rosé ne doit s'en échapper (5). Les autres recommandations considérées comme non indispensables peuvent être utiles, mais un trop grand nombre d'informations peut diminuer la compréhension et donc rendre les mesures de prévention inefficaces. Il est peut-être préférable de donner un nombre restreint d'informations afin d'améliorer la prévention contre la toxoplasmose.

De nombreuses mesures inefficaces et idées fausses circulent sur le sujet comme le fait d'être contaminé via une griffure de chat. Dans une étude réalisée en Indre et Loire (26), les femmes avaient bien intégré que le chat était un facteur de risque de transmission de la toxoplasmose et qu'il fallait entretenir la litière, mais pour 30% d'entre elles, il était nécessaire de se séparer de son chat et de ne plus le caresser. De plus, certaines femmes pensaient que le lavage de la litière était plus efficace en utilisant de l'eau de javel. En ce qui concerne les végétaux, certaines femmes enceintes pensaient qu'un lavage à l'eau vinaigrée était plus efficace, alors que cette mesure n'apporte pas de garanties supplémentaires (5). Cette étude souligne aussi le fait que

les femmes séronégatives primipares sont plus informées que les femmes séronégatives multipares. Cette information pourrait paraître contradictoire, mais en réalité lors d'une première grossesse les femmes auront tendance à s'informer d'avantage, par elles-mêmes ou auprès des professionnels de santé, tandis que pour une seconde grossesse, les femmes pensent être déjà suffisamment informées sur le sujet (5).

Il est demandé aux femmes enceintes de respecter scrupuleusement différentes règles hygiéno-diététiques mais il serait peut-être intéressant de savoir si elles connaissent les conséquences d'une infestation par *Toxoplasma gondii* en cours de grossesse. En effet, elles seraient peut-être plus observantes de toutes ces règles si elles connaissaient les risques encourus pour elle-même et surtout pour leur futur enfant.

Le plus dommageable est le fait que les professionnels de santé dispensent ces informations erronées. En effet, 74% des praticiens interrogés lors d'une étude auprès des médecins généralistes de Bourgogne estiment qu'une griffure de chat peut être un facteur de risque, ou encore, 23% incriminent la consommation de fromage et 52% la pratique du jardinage (5).

Le manque de connaissance s'illustre aussi par le manque de précisions des documents publiés par les professionnels eux-mêmes (5), par exemple ce tableau (figure 13) :

Risque	À faire	À ne pas faire
Viande	Bien cuire (pas de jus rosé à la coupe) ou Congeler au moins 15 jours avant consommation saignante	Cuire au micro-onde Manger saignante ou crue Consommer charcuterie artisanale séchée ou fumée
Légumes, aromates et fruits récoltés à même le sol	Bien laver avant consommation crue À manger cuits	Congeler (inefficace en prévention) Manger des fruits ou des légumes crus non lavés
Boissons	Boire de l'eau minérale ou filtrée	Boire de l'eau de puits Boire du lait de chèvre non pasteurisé
Coquillages Chat	Consommer cuits Nourrir aux croquettes Changer la litière tous les 2 ou 3 jours, avec gants et port de masque	Manger crus Nourrir avec des restes de viande mal cuite Contacts rapprochés avec chatons, les chats errants ou autres félinés
Milieu extérieur	Porter des gants pour jardiner	Avaler de l'eau au cours d'activités aquatiques en plein air
Hygiène générale	Brosser les ongles après contact avec la terre Lavage soigneux des mains après manipulation de viande crue ou contact avec les animaux (chats+++) ou activités extérieures, et avant la préparation des repas	Porter les mains à la bouche

Figure 13 – Tableau résumant les règles hygiéno-diététiques (20).

On peut relever plusieurs imprécisions :

- Il n'est pas nécessaire de congeler la viande 15 jours avant de la consommer, une congélation à -18°C pendant au moins deux jours est suffisante (5).

- Ne pas boire de l'eau de puits ne semble pas être une information pertinente, d'autant plus qu'il n'existe pas de recommandations officielles concernant l'eau de boisson. Il est vrai que l'eau est une potentielle source de contamination mais aucune épidémie n'a été décrite en France, cette information est en accord avec le rapport de l'Afssa qui a conclu qu'aucune mesure concernant l'eau de boisson n'apparaît comme justifiée (4,5,20).
- Ne pas avaler d'eau au cours des activités en plein air ne semble pas non plus être une information pertinente.

Ce tableau qui d'apparence résume bien ce qu'il faut faire ou ne pas faire n'est finalement pas très adapté car il contient des informations imprécises et non pertinentes selon les recommandations de l'Afssa (4).

Un autre exemple de dysfonctionnement au sein de la prise en charge médicale : en cas de sérologie négative, les femmes ne se rendent pas directement chez le médecin traitant donc elles n'obtiennent pas directement les différentes informations concernant la prévention de la toxoplasmose. Pour pallier ce problème, les laboratoires d'analyses médicales ont mis en place un nouveau système de communication concernant les différentes recommandations. Ils ont proposé de distribuer à chaque femme ayant un suivi séronégatif une fiche explicative concernant les mesures de prévention de la toxoplasmose.

Les pharmaciens peuvent aussi jouer un rôle important dans la prévention de la toxoplasmose congénitale. En effet, au comptoir, ils peuvent facilement poser des questions comme :

- Avez-vous effectué votre première sérologie de toxoplasmose ?
- Effectuez-vous une prise de sang tous les mois ?
- Si vous n'êtes pas immunisés, connaissez-vous les principaux aliments à éviter et les recommandations à suivre ?

Suivant les réponses aux questions, le pharmacien peut les orienter vers un médecin traitant, tout en leur rappelant l'utilité de ce dépistage mensuel. De plus, il peut aussi leur fournir une fiche explicative (figure 14) concernant les mesures hygiéno-diététiques à respecter ou les orienter vers le site ameli.fr qui propose des explications claires sur la toxoplasmose et les différents moyens de prévention (25).



Figure 14 - Exemple de fiche explicative pouvant être distribuée dans les officines.

iii. Degré d'atteinte fœtale

La toxoplasmose congénitale est due au passage transplacentaire de *T. gondii* lorsqu'une femme enceinte non immunisée se contamine au cours de la grossesse. Cette séroconversion³ lors d'une grossesse ne conduit pas forcément à une transmission fœtale grâce à l'action du système immunitaire (IgG maternelle anti *T. gondii*) et au rôle de barrière du placenta (5). De façon générale, l'infection du fœtus est d'autant plus grave lorsque la femme se contamine au début de la grossesse, mais dans ce cas le risque de passage transplacentaire est faible. Au contraire, lorsque la femme se contamine plus tard dans la grossesse le risque de passage transplacentaire est plus important mais les conséquences sont moins importantes (5). L'infection

³ Apparition dans le sérum d'un malade, d'un anticorps spécifique, ce qui se traduit par le passage de la négativité à la positivité du test, permettant de mettre en évidence des anticorps spécifiques.

placentaire est plus fréquente en fin de grossesse car le placenta est parcouru par un flux sanguin maximum (27).

La fréquence et la gravité de l'atteinte fœtale sont fonction de la date de la contamination, du délai entre l'infection placentaire et la contamination fœtale, de l'état immunitaire du fœtus, du passage transplacentaire d'anticorps maternels et du traitement antiparasitaire maternel mis en œuvre (27).

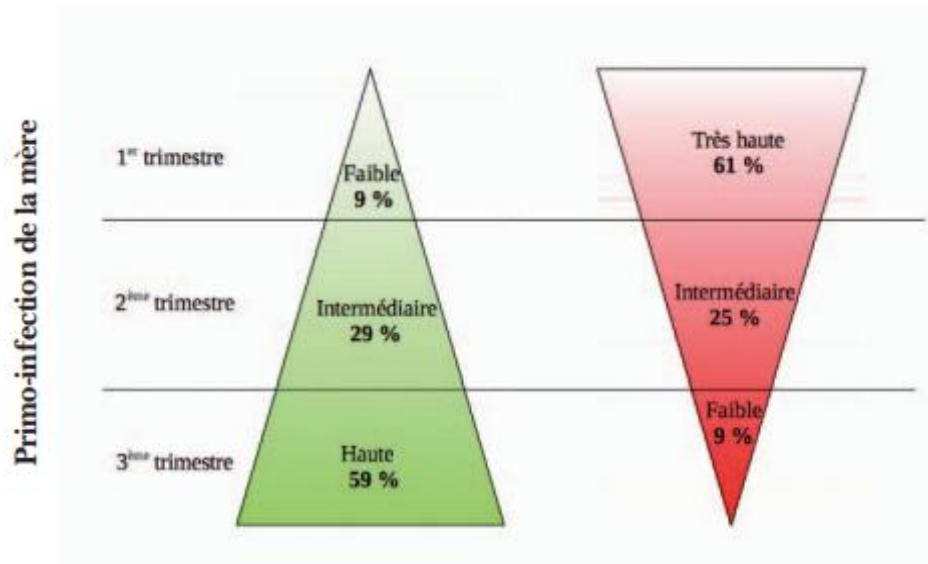


Figure 15 - Fréquence de transmission de *T. gondii* au fœtus (vert) et gravité de l'infection congénitale (rouge) en fonction de l'âge gestationnel (5).

Comme on peut le voir sur la figure 15 et la figure 16, pendant le 1^{er} trimestre, le passage transplacentaire est de l'ordre de 9% avec la plupart du temps une forme sévère voire une perte fœtale. Au cours de 3^{ème} trimestre dans plus de 50% des cas il y a un passage transplacentaire mais les conséquences seront moindres : formes infracliniques (11).

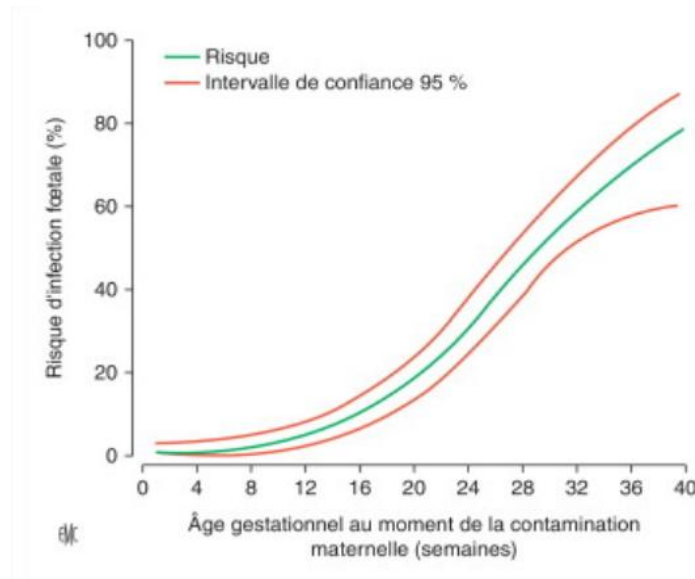


Figure 16 - Risque d'infection fœtale en fonction de l'âge gestationnel au moment de la contamination maternelle (8).

En considérant que la femme enceinte est un sujet immunocompétent alors la primo infection toxoplasmique chez ces dernières sera inapparente dans 80% des cas. Des formes cliniques de type pseudo grippal peuvent cependant survenir avec le développement d'adénopathies. Mais la gravité de l'infection est liée aux conséquences sur le fœtus (11).

Plus rarement, le fœtus peut être contaminé via la réinfection d'une mère immunocompétente (5,28).

iv. Physiopathologie

Que l'on parle de toxoplasmose acquise ou congénitale lorsque *Toxoplasma gondii* contamine un organisme, la première phase est une phase de dissémination qui dure 1 à 3 semaines. Le parasite va pénétrer dans les cellules du système immunitaire pour s'y multiplier puis va être libéré pour contaminer les cellules adjacentes. Le premier organe atteint est le foie, avec une multiplication des toxoplasmes dans les hépatocytes puis les tissus lymphoïdes, les poumons, le cerveau, le tissu musculaire et la rétine. C'est lors de cette phase de dissémination que le parasite va pouvoir contaminer le placenta.

Cette première phase se poursuit par la mise en place des défenses immunitaires de l'hôte. Les tachyzoïtes libres vont devenir plus rares car ils sont lysés par les cellules immunitaires. Cependant, dans les organes pauvres en cellules immunitaires, comme les yeux et le cerveau la colonisation des cellules se poursuit.

Durant la troisième phase, les bradyzoïtes restent à l'intérieur des kystes et s'y multiplient puis restent dans un état de quiescence pendant plusieurs années. Les kystes sont plus nombreux au niveau de l'œil et du système nerveux central car c'est dans ces organes que la multiplication du parasite a été le mieux tolérée. C'est pourquoi dans l'infection congénitale, les lésions observées touchent principalement ces tissus (27).

Dans la toxoplasmose congénitale, la première phase de dissémination dure plus longtemps car le système immunitaire est immature (27).

Dans un premier temps, le parasite va coloniser le placenta, induisant la formation de micro-abcès. Puis aura lieu la transmission au fœtus via le passage du parasite dans la circulation fœtale (illustré sur la figure 17).

Le mécanisme de transmission materno-fœtale est encore mal connu mais il semblerait qu'il y ait tout d'abord une invasion du trophoblaste avec l'apparition de zones de nécrose ou l'apparition d'un œdème des villosités, ainsi qu'une infiltration de cellules inflammatoires, lymphocytes et monocytes (11).

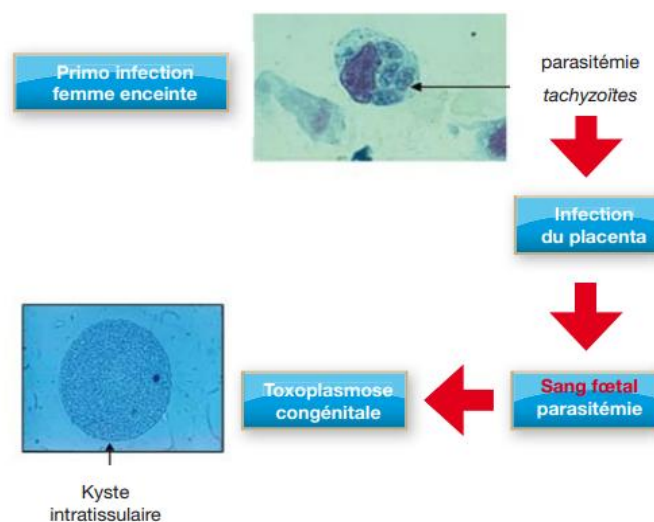


Figure 17 – Transmission materno-fœtale du toxoplasme (27).

L'infection du fœtus est une infection disséminée qui va associer une parasitémie et une atteinte multiviscérale (qui touche le foie, le cerveau, l'œil, le poumon, la rate et le cœur). Ces lésions sont dues à la prolifération des tachyzoïtes qui comme expliqué ci-dessus va provoquer l'apparition de foyers de nécrose ainsi que de foyers inflammatoires. De plus, des kystes peuvent être retrouvés dans le cerveau, la rétine et les muscles striés (11).

Le degré d'atteinte fœtale dépend de la durée du délai placentaire et du délai de transmission du parasite au fœtus. En effet, si ce délai est long le fœtus va bénéficier des anticorps de sa mère avant d'être contaminé. Ces anticorps maternels vont limiter l'infection fœtale en freinant la dissémination du parasite, c'est pourquoi une transmission tardive du parasite va le plus souvent

se traduire à la naissance par des atteintes cliniques minimales ou inexistantes. Cependant l'infection peut évoluer après la naissance. Si au contraire, le délai est nul ou rapide entre l'infection placentaire et l'infection fœtale, l'infection du fœtus se fera en même temps que l'infection du placenta. Le fœtus ne pourra alors pas bénéficier des anticorps maternels. De plus, le fœtus ne profitera pas d'un système immunitaire mature ce qui peut conduire à des fœtopathies plus ou moins graves selon le stade de la grossesse (27).

v. Les manifestations cliniques de la toxoplasmose congénitale suivant le stade de la grossesse

➤ Toxoplasmose contractée en début de grossesse :

Toxoplasmose abortive : Il y a une interruption de la grossesse, le fœtus meurt *in utero* (5). Il semblerait que les modifications hormonales au cours de la grossesse engendrent la production de cytokines pro inflammatoires qui pourraient être à l'origine de ces fausses couches spontanées (11).

Toxoplasmose encéphalitique: Cette atteinte cérébrale provoque une nécrose qui entoure l'aqueduc de Sylvius pouvant conduire à une hydrocéphalie (11). Cet aspect clinique est très rarement observé en France (< 1%) (27). Dans ce cas, le fœtus va donc contracter la forme aiguë *in utero* et naître avec des lésions irréversibles. Ces lésions de type hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes associées à des signes oculaires (microphthalmie, chorioretinite, strabisme) conduisent le plus souvent à la mort du fœtus dans les premières semaines ou mois de vie (5).

Toxoplasmose pluriviscérale : Elle se caractérise par des atteintes thrombotiques provoquant un ictère, des hémorragies des muqueuses et une hypersplénomégalie. Ces atteintes gravissimes sont le plus souvent mortelles pour le fœtus (5).

➤ Toxoplasmose contractée au cours du 2ème ou 3ème trimestre de la grossesse :

Toxoplasmose dégradée ou retardée : Des signes de type retard psychomoteur, augmentation anormale du périmètre crânien, crises convulsives, hypotonie, chorioretinites récidivantes surviennent à la naissance ou bien plusieurs années après (5).

Toxoplasmose infra clinique : C'est la forme la plus fréquente et elle est asymptomatique. Elle ne peut être diagnostiquée que par la sérologie. Si elle n'est pas diagnostiquée et/ou non traitée alors elle peut mener à une forme dégradée qui se manifestera le plus souvent par une chorioretinite à l'adolescence ou à l'âge adulte. Cette atteinte oculaire provoque une baisse plus ou moins importante de l'acuité visuelle voir une cécité. Son origine peut être néonatale ou due à la réactivation des kystes intra rétiens (5).

D'un point de vue clinique, cette chorioretinite est diagnostiquée par l'ophtalmologue grâce à un examen du fond d'œil. La lésion la plus typique (représentée figure 18) se caractérise par un foyer actif de chorioretinite, blanchâtre, profond, à bords flous le plus souvent accompagnée d'une lésion ancienne cicatricielle atrophique (29).



Figure 18 – Foyer actif de choriorétinite toxoplasmique présumée situé en temporal inférieur d'un foyer cicatriciel maculaire (29).

La toxoplasmose congénitale est donc une maladie aux conséquences très hétérogènes mais aujourd'hui la conséquence clinique la plus souvent retrouvée est la choriorétinite qui peut survenir des mois ou des années après la naissance, d'où l'importance de suivre les enfants ayant eu un diagnostic de toxoplasmose congénitale.

Le tableau ci-dessous (figure 19), résume les différentes manifestations cliniques de la manifestations congénitales :

Manifestations neurologiques	Signes oculaires	Autres
Calcifications intracrâniennes	Choriorétinite unie ou	Prématurité
Hydrocéphalie	bilatérale	Retard de croissance intra
Macrocéphalie	Uvéite	utérin
Hypotonie	Baisse de la vision	Atteinte hépatique avec
Convulsions	Microphtalmie	ictère
Atteintes motrices	Strabisme	Hépto- splénomégalie
Retard psychomoteur	Nystagmus	Ascite
	Iridocyclite	Atteinte rénale, pulmonaire
	Cataracte	ou cardiaque
	Glaucome	

Figure 19 – Manifestations cliniques de la toxoplasmose congénitale d'après le document (5).

II. PRIMO-INFECTION DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Dans le cadre de la prévention de la toxoplasmose congénitale, un suivi sérologique mensuel est instauré depuis 1992 chez les femmes non immunisées vis-à-vis de *Toxoplasma gondii* afin de dépister les séroconversions en cours de grossesse (5).

a. Diagnostic sérologique de la séroconversion

1. Méthodes de détection

Dans le cadre du diagnostic de la toxoplasmose, la NABM impose la détection des IgG et des IgM anti toxoplasmique (10). Ces examens sérologiques vont permettre de détecter dans le sérum de la mère des IgG et des IgM dirigés contre des antigènes de membrane du parasite (notamment la protéine P30) et contre des antigènes solubles cytoplasmiques (5,27).

- **Pour les IgM** la méthode de référence est le test de Remington (IFI), mais en pratique les techniques utilisées sont les techniques immunoenzymatiques (ELISA inverse) ou l'immunocapture-agglutination (ISAGA) (30).
- **Pour les IgG** la méthode de référence est le Dye-test ou l'IFI mais en pratique les techniques utilisées sont les techniques immunoenzymatiques (ELISA) ou d'immunochimiluminescence (CMIA) (30).

Pour effectuer les tests de dépistage reposant sur des techniques d'immunoanalyse, les laboratoires utilisent de multiples trousse sérodiagnostic qui utilisent des réactifs différents. Les résultats sont exprimés en UI, ce qui pourrait faire penser à une standardisation des résultats. Ce n'est pourtant pas le cas : il n'y a pas de correspondance stricte entre les résultats obtenus par les différentes trousse. Autrement dit les taux d'anticorps obtenus à partir de différentes trousse ne sont pas comparables entre eux (2,31,32).

Parmi les techniques utilisées dans le dépistage et le diagnostic de la toxoplasmose, on peut distinguer les **techniques de premières intentions** et les **techniques complémentaires**. Ces dernières sont utilisées lorsque les résultats obtenus par des techniques de premières intentions ne sont pas concluants ou doivent être confirmés (32).

Les **techniques de premières lignes** utilisées sont des techniques immunoenzymatiques de type ELISA ou utilisant la chimioluminescence. La technique ELISA est une technique d'immunoanalyse sur support solide qui va permettre de détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un échantillon. La technique ELISA indirecte est utilisée pour la détection des IgG tandis que pour la détection des IgM c'est la technique d'immunocapture (ELISA inverse) qui est utilisée. Les anticorps du patient vont venir se fixer sur une phase solide, soit

via des antigènes liés (méthode indirecte), soit via des anticorps isotypes spécifiques (ELISA inverse). Autrement dit, pour la technique ELISA indirecte, le sérum est incubé directement avec l'antigène immobilisé tandis que pour l'ELISA inverse, on incube le sérum avec l'antigène, après avoir réalisé une immunocapture de l'isotype que l'on veut étudier. L'utilisation d'un anticorps avec un signal enzymatique va permettre de générer une réaction colorée fluorescente qui va être analysée et comparée à des valeurs étalons pour être convertis en unités internationales. Cette technique est le plus souvent automatisée (2,33).

Si les résultats obtenus demandent une confirmation, alors les laboratoires utilisent des techniques secondaires/complémentaires (2) :

- Le dye-test : Cette technique est utilisée pour confirmer la présence d'IgG spécifiques. Qualifiée d'historique par le CNR, elle est la seule à pouvoir évaluer la fonctionnalité des anticorps présents. Elle n'est réalisée que par quelques laboratoires experts. Ce test consiste à incuber des toxoplasmes vivants avec des dilutions du sérum à tester. On va ensuite observer au microscope à contraste de phase la lyse du parasite par les anticorps anti-Toxoplasma. Les toxoplasmes morts apparaissent grisâtres tandis que les parasites vivants sont brillants (2).
- Les techniques d'immunofluorescence indirecte (IFI) : Ces techniques sont elles aussi qualifiées d'historiques par le CNR et réalisées uniquement par quelques laboratoires experts. Ce test repose sur l'utilisation de tachyzoïtes entiers fixés au formol et déposés sur des lames de verres incubées avec des dilutions du sérum à tester. La lecture se fait au microscope à fluorescence. Si le sérum contient des anticorps anti-Toxoplasma alors ils sont révélés par un anticorps anti-IgG ou IgM marqués à la fluorescéine (2).
- L'immunoblot (ou Western Blot) : Il existe un test commercial avec des bandelettes de nitrocellulose sur la surface desquelles des antigènes de *T. gondii* ont été fixés, qui sont prêtent à l'emploi. Les bandelettes sont incubées avec le sérum à tester puis avec un anti-isotype, (anticorps conjugué à une enzyme) et enfin un substrat qui précipite sous la forme d'une bande colorée. Comme certaines bandes sont spécifiques de l'infestation toxoplasmiques alors leur présence permet de dire s'il y a bien des IgG anti-Toxoplasma dans l'échantillon ou non. Ce test remplace de plus en plus le dye-test car il est moins contraignant du fait de l'existence du test commercial et plus reproductible (2).
- L'ISAGA : Cette technique est utilisée pour confirmer la présence des IgM ou des IgA, ainsi que pour les doser. Le principe repose sur une technique d'immunocapture. Les anticorps du patient sont déposés dans les puits d'une plaque de microtitration sensibilisés par des anticorps recombinants dirigés contre les anticorps humains. Tous les anticorps du patient (qu'ils soient spécifiques ou non de *Toxoplasma gondii*) vont donc se fixer sur les anticorps recombinants. Une suspension de toxoplasmes formolés est ensuite ajoutée dans les cupules. Si la réaction est positive, un voile se forme au fond de la cupule et si elle est

négative, on obtient un bouton de sédimentation. La lecture se fait visuellement et permet d'obtenir un score de 0 (sérum négatif) à 12 (seuil de positivité à 9). Cette technique n'est pas automatisée mais il existe un test commercial qui rend la réalisation plus facile. Le problème repose sur la lecture qui demande une expertise poussée de la part du biologiste (2,33). De plus, cette technique a été validée pour la recherche des IgM chez les enfants de moins de 6 mois.

D'après l'argumentaire de la HAS concernant le diagnostic biologique de la toxoplasmose du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), le CNR a conclu que les techniques de dépistage de première intention (ou de première ligne) peuvent être réalisées par n'importe quel laboratoire, tandis que les techniques de confirmation (techniques complémentaires) sont plutôt réservées aux laboratoires experts (2). Selon la HAS, un laboratoire expert sera plus compétent pour traiter des dossiers plus rares et complexes. En effet, ces dossiers vont nécessiter la mise œuvre de tests diagnostiques moins souvent réalisés et plus délicats à pratiquer et à interpréter. Les laboratoires dits de premières lignes sont capables quant à eux d'assurer le suivi de tous les dossiers simples en faisant des tests diagnostiques utilisés fréquemment en routine et le plus souvent automatisés. Pour être considéré comme laboratoire expert plusieurs critères sont requis :

- Capacité à réaliser des techniques manuelles avec du matériel adapté et une équipe formée.
- Savoir interpréter les résultats et juger si d'autres tests diagnostiques sont nécessaires.
- Etre au centre d'un réseau médical d'experts (biologistes, cliniciens) notamment afin d'assurer un meilleur suivi de la mère et de l'enfant dans le cadre de la toxoplasmose congénitale.
- Participer à des programmes de contrôle qualité.
- Etre favorable à une homogénéisation des pratiques en s'appuyant sur des stratégies diagnostics préétablies. Dans ce but le CNR propose des arbres décisionnels (2).

Les laboratoires ont l'obligation de conserver à -30°C tous les sérums analysés pendant au moins un an. De plus, ils doivent indiquer les techniques utilisées avec leur valeur seuil (32).

2. Interprétation des résultats sérologiques

Parmi les difficultés rencontrées dans l'interprétation des profils sérologiques, on retrouve 73% du temps une sérologie montrant des IgG et des IgM positifs. Cette situation pose problème car on ne peut pas dater l'infection toxoplasmique par rapport au début de grossesse. Dans 14% des cas, les taux d'IgG obtenus sont limites ou faibles et dans 5% des cas la sérologie met en avant des IgM isolés ce qui ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit d'une toxoplasmose

débutante. En effet il peut aussi s'agir d'une réponse IgM faussement positive (31). Ces différents problèmes d'interprétations sont détaillés dans les paragraphes suivants.

i. Absence de détection d'IgG et d'IgM

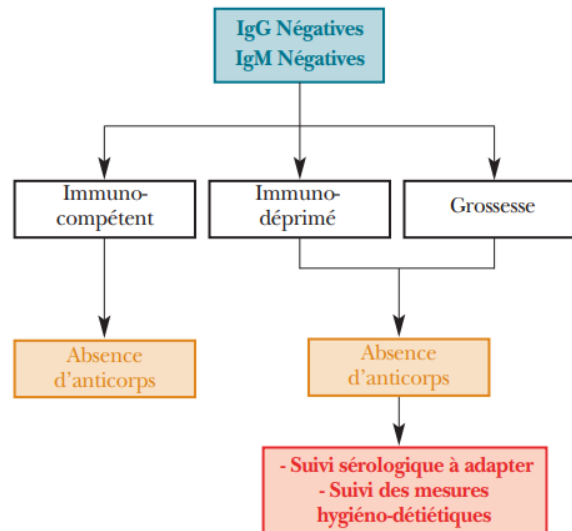


Figure 20 - Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG négatives (32).

Dans ce cas, la femme enceinte est non immunisée puisqu'il n'y a pas eu de détection d'anticorps spécifiques. Comme l'indique l'arbre décisionnel de la figure 20, elle est donc tenue d'effectuer une surveillance sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement, ainsi qu'un mois après, pour écarter une éventuelle infection de fin de grossesse. Dans ce cas précis, le rôle du professionnel de santé est de prodiguer des conseils hygiéno-diététiques précis afin d'éviter une contamination au cours de la grossesse (12,32).

Dans ce cas il n'est pas recommandé de faire une sérologie au cordon mais la sérologie maternelle à l'accouchement est préconisée car on sait que les séroconversions en fin de grossesse sont fortement à risque de transmissions (24).

ii. Absence de détection d'IgG avec détection d'IgM

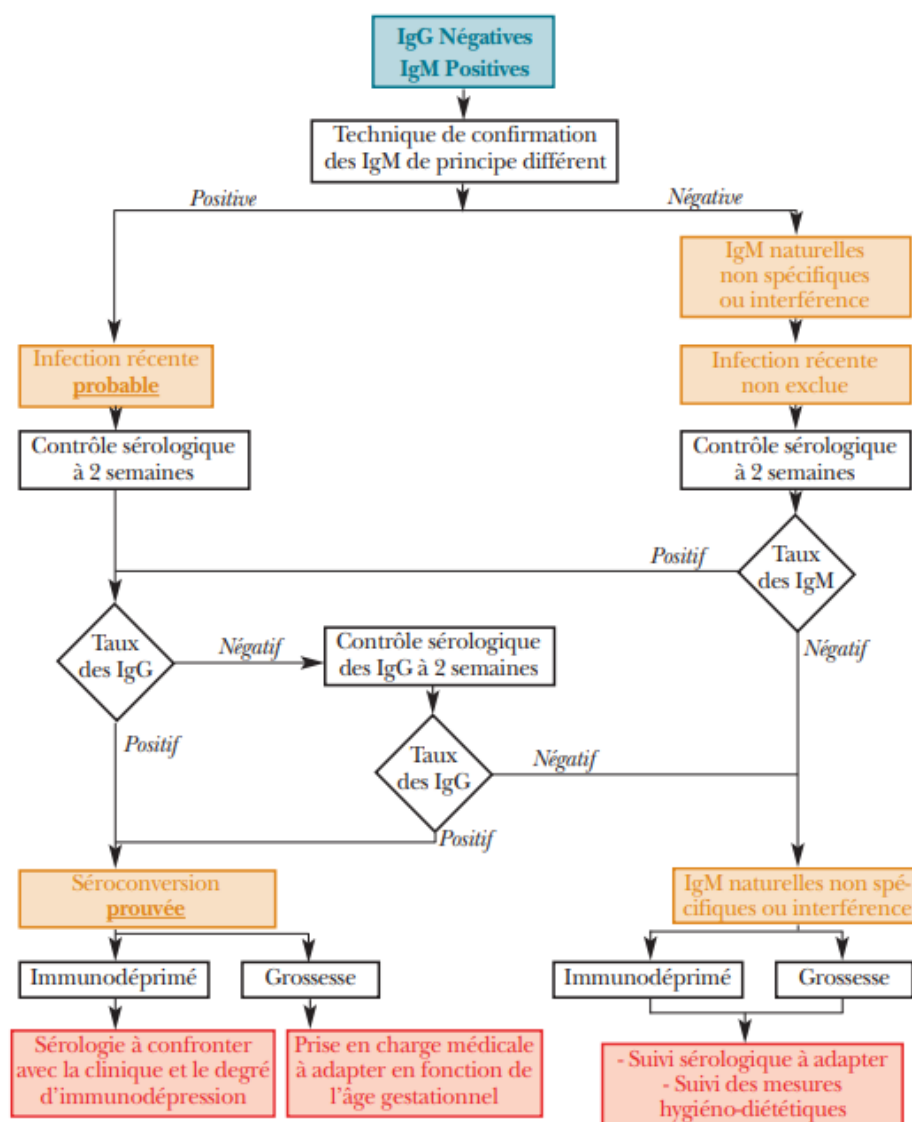


Figure 21 - Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives (32).

Toute détection d'IgM doit être confirmée par une autre technique de principe différent. La technique complémentaire la plus souvent utilisée est la technique ISAGA.

Deux situations sont ensuite envisageables et sont décrites dans l'organigramme de la figure 21 :

- **IgM négatifs** : Il peut s'agir d'IgM naturels non spécifiques ou d'une interférence, mais l'infection récente n'est pas exclue. C'est pour cela qu'il faut refaire un contrôle sérologique des IgM deux semaines plus tard. Si les IgG sont négatives alors la théorie d'IgM naturelles non spécifiques ou d'interférences se confirment (32).

- **IgM positifs** : Si les IgM sont positives lors de la technique de confirmation alors une infection récente est possible. Cependant même en ayant deux résultats positifs avec deux techniques différentes, on ne peut pas conclure à une séroconversion toxoplasmique, car on ne peut pas exclure la présence d'IgM non spécifiques ou naturels. En effet, aucun test de détection des IgM n'a de spécificité de 100%, même la technique d'ISAGA qui est utilisée comme technique de confirmation a une spécificité de 61% (27).

Pour pouvoir conclure à une séroconversion toxoplasmique, il faut une apparition des IgG sur le sérum ultérieur (dans un délai inférieur à un mois dans la majorité des cas). Si le diagnostic est confirmé alors il faut que l'équipe médicale mette en place une prise en charge adaptée (32).

iii. Détection d'IgG et d'IgM

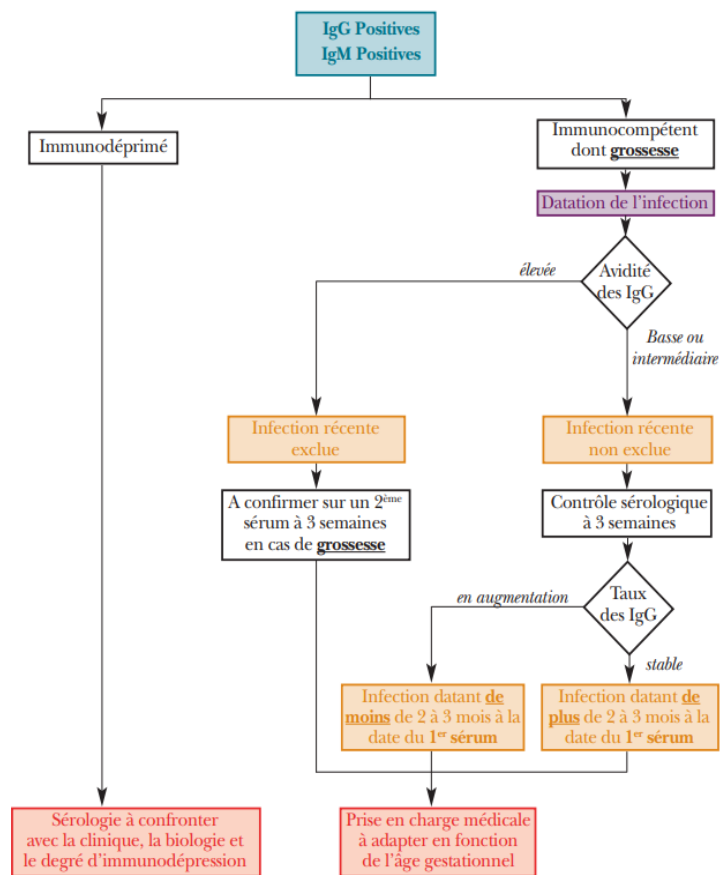


Figure 22 - Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives (32).

Nous sommes dans la situation où l'on retrouve des IgG et des IgM. Ce n'est pas indiqué sur la figure 22, mais aujourd'hui toute détection d'IgM doit être dans un premier temps confirmée par une technique de principe différent comme l'ISAGA.

Ce cas de figure avec présence d'IgG et d'IgM peut poser un problème, car les IgG et les IgM confirment l'infection par *Toxoplasma gondii* mais ne permettent pas d'affirmer si la contamination est récente ou non. Pourtant, il est essentiel de savoir si la contamination a eu lieu avant ou pendant la grossesse. En effet, le risque de toxoplasmose congénitale n'existe que si la contamination est pergravidique (31). D'après l'article (22), il faut dans un premier temps rechercher une sérologie antérieure à la grossesse ou un sérum antérieur conservé. De plus, le praticien peut aussi se fier à l'interrogatoire du patient en retrouvant un éventuel contact (voyage, séjour à l'étranger ou à la campagne), ou se fier à des signes cliniques comme de la fièvre ou des adénopathies cervicales postérieurs, tout en gardant en tête que la plupart des séroconversions pendant la grossesse sont asymptomatiques (24).

Si on se base sur la cinétique d'apparition des anticorps anti toxoplasmiques (représentée figure 23), on peut dire que les IgM sont les premiers anticorps synthétisés, ils apparaissent environ 8 à 10 jours après l'infection pour atteindre leur maximum en 4 à 8 semaines et régresser ensuite en 4 mois. Cependant, les IgM peuvent persister pendant plus d'un an. Les IgM peuvent être détectés par la méthode ISAGA deux ans après la contamination chez 27% des patientes (27). Autrement dit, les IgM ne peuvent pas permettre de conclure à une infection toxoplasmique récente. Les IgG sont synthétisés environ 1 semaine après l'apparition des IgM (les premiers à être synthétisés sont les anticorps dirigés contre la protéine P30), puis ils augmentent pendant 2 mois pour atteindre leur maximum et persister sous forme de plateau pendant plusieurs mois. Ils vont ensuite diminuer lentement et persister à des taux résiduels pendant toute la vie (34).

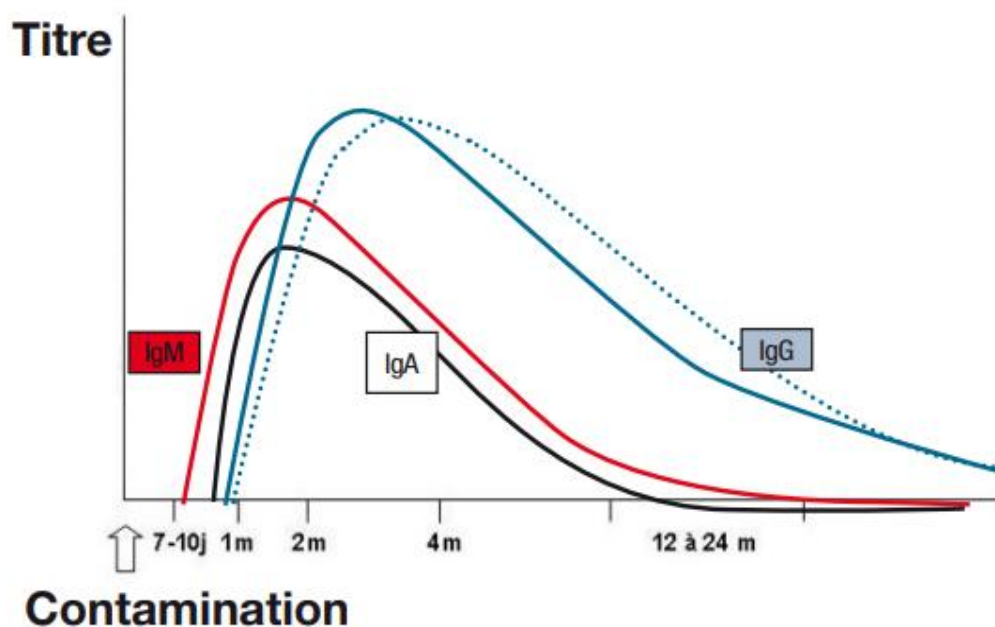


Figure 23 – Courbe représentant la cinétique d'apparition des anticorps (27).

Il est capital de pouvoir dater l'infection par rapport au terme de la grossesse au vu des risques encourus par le fœtus. Pour se faire, il est recommandé de mesurer l'avidité des IgG. Cette notion d'avidité est connue depuis longtemps mais n'est utilisée dans la pratique courante que depuis les années quatre-vingt (34).

L'avidité représente la force de liaison des anticorps à l'antigène et elle est exprimée en index ou en pourcentage. De manière générale, en début d'infection, l'avidité est faible puis augmente progressivement (12,31,32).

Le principe de cette mesure d'avidité repose sur l'introduction d'un agent dénaturant (l'urée 6 M) qui va venir perturber la liaison antigène anticorps. Ainsi les liaisons antigènes anticorps peu stables seront dissociées. On obtiendra dans ce cas un indice d'avidité faible, ce qui orientera le biologiste vers une infection récente. A contrario, les liaisons antigènes anticorps très fortes ne seront pas dissociées, on obtiendra donc un indice d'avidité fort, ce qui orientera vers une infection ancienne (34).

Il est important de comprendre que le **test d'avidité** correspond à un **test d'exclusion**. En effet, avec un indice d'avidité élevé on peut exclure une infection récente tandis qu'avec un indice d'avidité faible on peut simplement dire qu'une infection récente est non exclue (35).

Selon l'avidité mesurée, deux situations sont envisageables :

- **Avidité élevée** : Infection récente exclue (sachant que la période d'exclusion est fonction de la trousse utilisée). On peut donc conclure à une infection toxoplasmique datant de plus de 3 à 4 mois ; infection qui sera donc antérieure à la grossesse (si le premier prélèvement a eu lieu en début de grossesse).
- **Avidité intermédiaire ou basse** : On ne peut pas conclure à une infection récente car il est fréquent d'avoir un indice d'avidité faible lors d'une contamination ancienne. On peut simplement dire qu'une infection récente est non exclue. Il faut ensuite étudier la cinétique des anticorps en faisant un contrôle sérologique à 3 semaines. Sur ce deuxième prélèvement à 3 semaines si les IgG sont stables alors on considère que l'infection date de plus de 2 à 3 mois (à la date du premier sérum) ; si au contraire les IgG augmentent alors on considère que l'infection date de moins de 2 à 3 mois (par rapport à la date du premier sérum).

iv. Détection d'IgG et absence de détection d'IgM

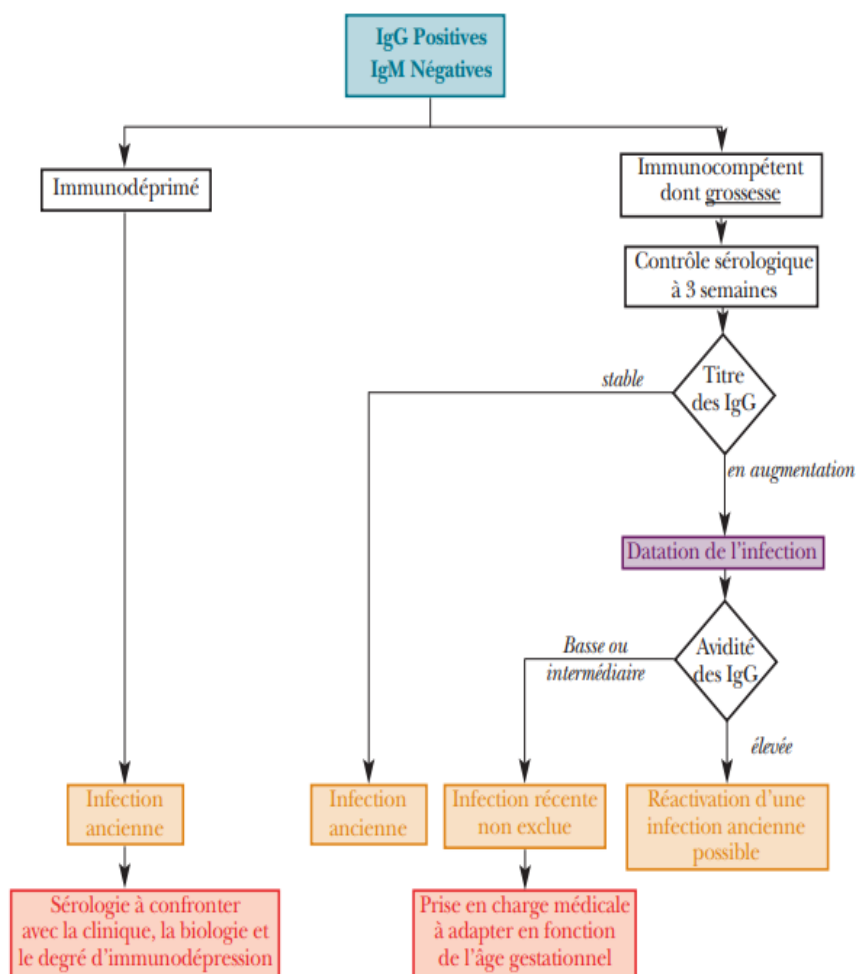


Figure 24 - Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives (32).

Dans un premier temps, il est recommandé de contrôler la sérologie à 3 semaines d'intervalle du premier prélèvement. Puis deux situations sont envisageables, elles sont représentées sur la figure 24 :

- **Taux d'IgG stable** : Dans ce cas, on peut conclure à une infection ancienne. Cette conclusion est valable sous réserve que le premier prélèvement soit effectué avant 3 mois de grossesse (20).
- **Taux d'IgG en augmentation** : Dans ce cas, il est recommandé de déterminer l'avidité des IgG afin d'exclure définitivement ou non une infection récente. Une avidité élevée nous orientera vers une réactivation sérologique tandis qu'une avidité faible ne permettra pas

d'exclure une infection récente. En effet des IgG positifs sans IgM peuvent être expliqués par une infection très récente sans IgM ou par des IgM fugaces (32,36).

Il a été démontré que chez des patientes ayant fait une séroconversion toxoplasmique sans IgM, l'indice d'avidité était inférieur à 0,30 (méthode de mesure automatisée sur le VIDAS) donc faible. Tandis que pour les patientes ayant présentées un rebond sérologique, l'indice d'avidité était supérieur à 0,5 (technique immunoenzymatique en microplaque Platelia Toxo IgG®) donc fort. C'est pourquoi quand l'avidité est élevée, on peut émettre l'hypothèse de la réactivation d'une infection ancienne (31).

v. Détection d'IgG équivoques et absence de détection d'IgM

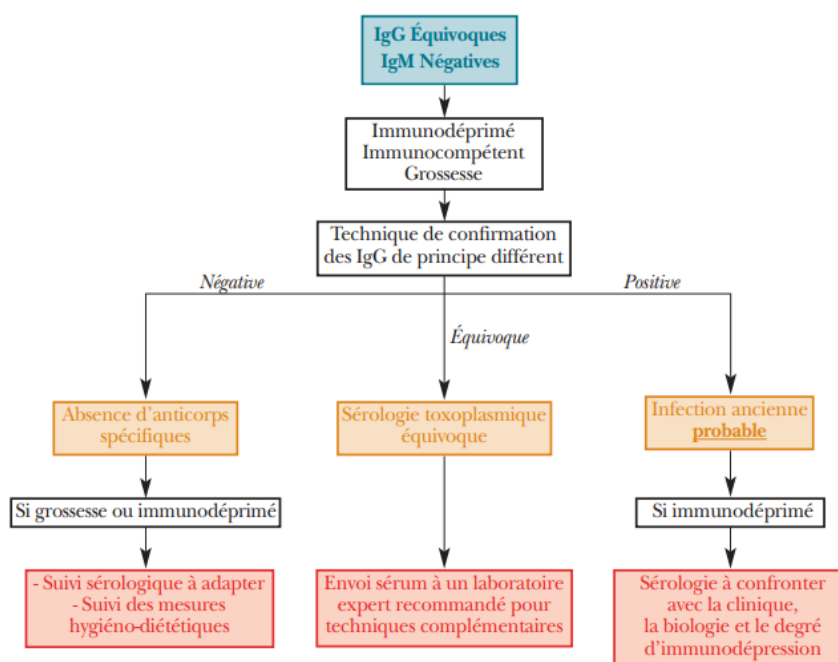


Figure 25 - Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG équivoques (32).

Un autre cas de figure, décrit sur la figure 25, peut se présenter. La détection de taux limite ou faible d'IgG. En effet, deux questions se posent : Est-ce que la valeur faible obtenue peut être considérée comme significative ? Est-ce que cette valeur peut être considérée comme assurant une protection suffisante pour la femme enceinte ? Comme déjà mentionné auparavant, le problème réside notamment dans le nombre de trousse de sérodiagnostics existantes et l'absence d'uniformisation des seuils. Dans ce cas, la conduite à tenir est de réaliser le dosage des anticorps avec une technique de confirmation. La technique utilisée est la technique du Western Blot. Puis deux situations sont envisageables :

- Les **IgG sont positives** : Il faut confirmer ce résultat sur un second prélèvement 3 semaines plus tard. Si les taux d'IgG sont stables alors on peut conclure à une infection ancienne. Il

n'est donc pas nécessaire de faire une surveillance mensuelle, on estime définitivement que la patiente est immunisée.

- Les **IgG sont négatives** : La patiente est exposée à un risque, on ne peut pas confirmer son immunité donc il est plus raisonnable de faire un suivi mensuel (31,32).

Le tableau ci-dessous (figure 26), résume les différentes interprétations et la conduite à tenir suivant les résultats sérologiques obtenus :

Résultat sérologique	Que faire ?	Interprétation selon les examens complémentaires
IgM+ IgG—	Contrôler les IgM par une deuxième technique	IgM— : probablement non spécifiques, continuer le suivi sérologique mensuel IgM+ : faire d'autres prélèvements (j7/j15) pour voir l'apparition des IgG IgG+ : séroconversion avérée IgG— : continuer le suivi (j30, j45, j60) : toujours IgG— : probables IgM non spécifiques
IgM+ IgG+	Contrôler les IgM par une deuxième technique Test d'avidité des IgG pour dater l'infection	IgM— : possibles IgM persistantes (infection ancienne) ou non spécifiques, à évaluer en fonction de la date de grossesse IgM+ : possible infection récente, à dater avec l'avidité des IgG Avidité forte : infection ancienne > 4 mois (à rapporter à la date de grossesse) Avidité faible ou intermédiaire : Infection récente possible, pas d'indication sur l'évolutivité de l'infection
IgM— IgG+	Contrôle à 2–3 semaines d'intervalle Prélèvement à 2–3 semaines d'intervalle pour confirmer stabilité du titre en IgG	Si titre IgG doublé : infection récente < 2 mois Si titre en IgG identique : infection ancienne > 2 mois avant le 1 ^{er} sérum IgG+ à titre stable/IgM— : infection ancienne, suivi ultérieur inutile IgG+ titre doublé/IgM— : réactivation sérologique ou exceptionnelle primo-infection récente sans IgM : faire une avidité des IgG et/ou doser les IgA Avidité forte : réactivation sérologique sans conséquence en l'absence d'immunodépression Avidité faible ou intermédiaire : possible infection récente (confirmée par IgA+ le cas échéant)
IgM— IgG—	Faire un suivi sérologique mensuel	Absence d'immunité Infection très récente (non détectable au moment du prélèvement) : justifie un dernier prélèvement 2 à 3 semaines après l'accouchement

Figure 26 - Tableau récapitulatif de la conduite à tenir face aux résultats sérologiques de la toxoplasmose (20).

Le respect des règles hygiéno-diététiques est donc primordial pour les femmes enceintes non immunisées. Mais qu'en est-il des femmes immunocompétentes immunisées ? D'après les recommandations, elles ne doivent pas suivre de règles particulières pendant leur grossesse. Pourtant, des études montrent que des cas de réinfection par *Toxoplasma gondii* sur un terrain immunocompétent sont possibles et peuvent provoquer une toxoplasmose congénitale quand elles surviennent chez une femme enceinte. Cela montre que la présence d'IgG spécifiques anti-*Toxoplasma gondii* n'est pas toujours garante d'une protection efficace. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer cela et notamment une ré-infestation par une souche très virulente ou une souche parasitaire différente. En effets, les quelques cas décrits concernaient des femmes ayant vécu à l'étranger dans des pays où les souches majoritaires ne sont pas les mêmes que celles qu'on retrouve en France métropolitaine. On peut donc émettre l'hypothèse que des femmes ayant vécu dans ces pays soient immunisées vis-à-vis d'une souche « exotique » et,

une fois en France métropolitaine, puissent être réinfectées. C'est pourquoi certains professionnels de santé recommandent même aux femmes immunisées d'être prudentes, notamment de limiter leur consommation de viande crue. Ces recommandations s'adressent plus particulièrement aux femmes qui sont amenées à voyager car elles peuvent se retrouver en contact avec une souche autre que la souche II majoritairement présente en France (37).

b. Suivi et traitement maternel

Si au cours de la grossesse des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* apparaissent alors la femme enceinte est adressée vers un service hospitalier et un laboratoire expert pour confirmer le diagnostic et mettre en place un suivi et un traitement adapté (2).

Selon la HAS, lorsque qu'une femme enceinte fait une séroconversion en cours de grossesse, il y a 4 grandes étapes à suivre :

- Il faut tout d'abord dater l'infection pour savoir si elle a eu lieu en début de grossesse, ou plutôt en fin de grossesse, car les conséquences seront différentes pour l'enfant à naître.
- Les parents doivent être orientés vers un centre expert qui sera en mesure de leur expliquer la prise en charge médicale pour la mère ainsi que pour l'enfant.
- Un diagnostic prénatal doit être effectué. Une recherche du parasite dans le liquide amniotique prélevé par amniocentèse lorsque celle-ci est réalisable, ainsi qu'un suivi échographique mensuel.
- Un traitement doit être mis en place selon différentes modalités détaillées ci-dessous (2).

Lorsqu'il est prouvé qu'une patiente fait une séroconversion au cours de la grossesse, alors un suivi échographique rapproché est mis en place tous les mois jusqu'à l'accouchement. La mise en place d'échographies de manières rapprochées est vraiment essentielle et montre un réel intérêt, ce qui n'est pas le cas de l'IRM, non pratiqué en routine (38). Le but est de détecter des anomalies de développement du fœtus (12).

A partir de 18 semaines de grossesse et au moins 4 semaines après l'infection, une amniocentèse est proposée à la mère afin de rechercher une éventuelle toxoplasmose congénitale. Si la séroconversion a lieu en fin de grossesse alors l'amniocentèse ne sera pas réalisée car le délai des 4 semaines post infection ne sera pas respecté (27).

Si le diagnostic prénatal n'est pas effectué, ou s'il est négatif, alors la spiramycine est prescrite pour toute la durée de la grossesse, par contre, si le diagnostic prénatal est positif alors une autre stratégie médicamenteuse est mise en place (27).

La figure 27 résume la conduite à tenir face à une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse.

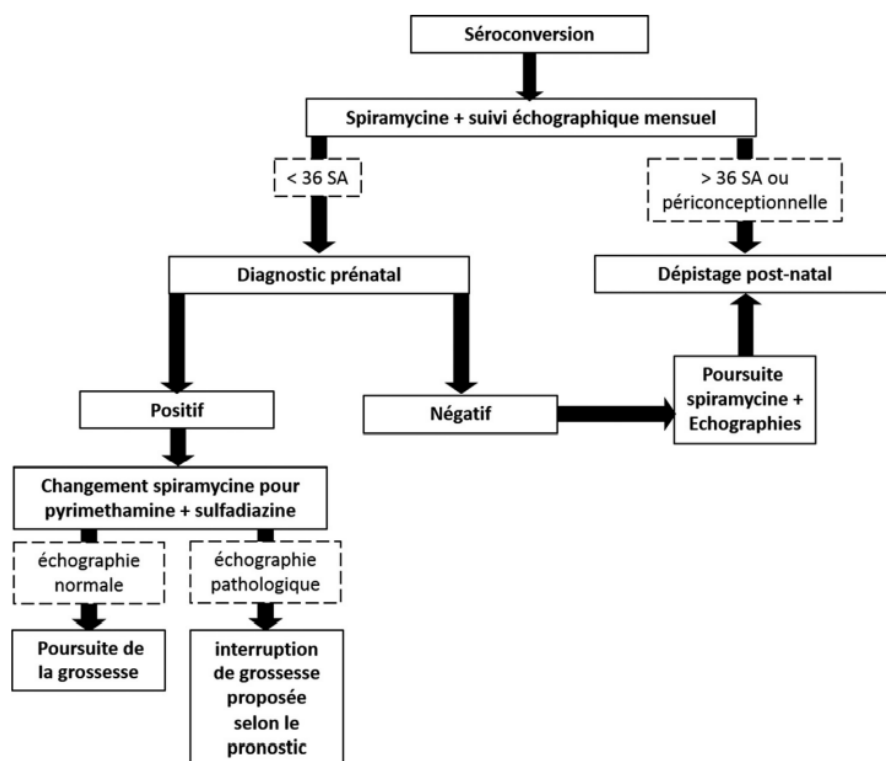


Figure 27 – Arbre décisionnel de la conduite à tenir suite à une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse (20).

1. Traitement maternel prophylactique de la toxoplasmose congénitale

Le traitement le plus fréquemment utilisé comme prophylaxie en France depuis 40 ans est la spiramycine, commercialisée sous le nom de Rovamycine® (24). Cette molécule, représentée sur la figure 28, est non tératogène. Elle s'accumule dans le placenta mais ne passe pas la barrière foetoplacentaire : elle ne permet donc pas de traiter le fœtus s'il est déjà infecté (18).

Il est important de noter que tous les traitements mis à disposition pour traiter une séroconversion toxoplasmique, y compris la spiramycine, ne sont actifs que sur la forme tachyzoïte du parasite ; ils n'ont pas d'action sur les kystes (5).

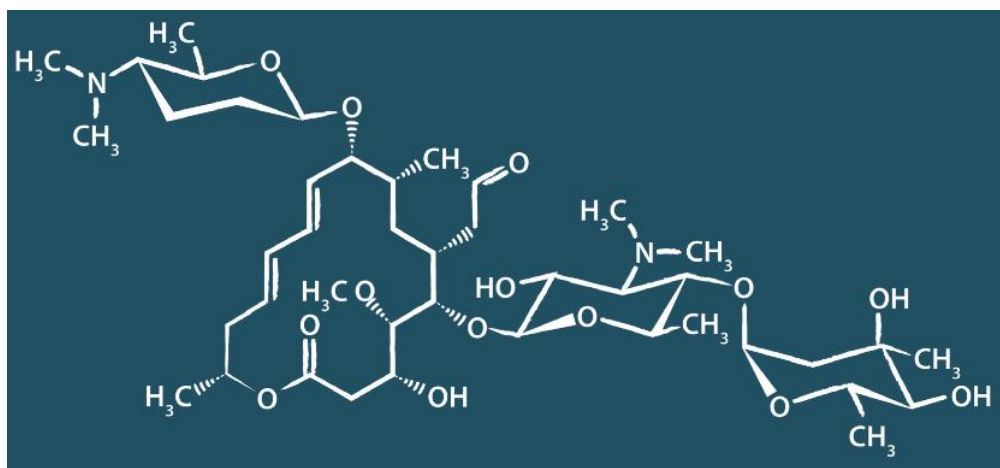


Figure 28 - Structure chimique de la spiramycine (39).

La posologie de la spiramycine est de 3MUI, 3 fois par jour, per os, dès que la séroconversion est prouvée et ce jusqu'à l'accouchement (20). La mise en place de ce traitement va permettre de réduire de 50 à 60% le risque de transmission au fœtus (18). Il va aussi permettre de limiter l'apparition d'une toxoplasmose congénitale grave chez le fœtus, mais le délai d'instauration du traitement est important. En effet, plus il sera précoce (idéalement un délai de 3 semaines entre la séroconversion et la mise sous traitement) plus la prévention contre les formes graves de toxoplasmose sera efficace (38).

La spiramycine est un antibiotique de la famille des macrolides, utilisé dans le traitement de diverses infections bactériennes et dans le traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte. Comme indiqué précédemment, ce traitement n'est pas tératogène mais quelques effets indésirables sont possibles comme une éruption cutanée avec apparition de cloques sur la peau ou de lésions au niveau des muqueuses. Dans ce cas, il faut un avis médical d'urgence. En effet, cet érythème généralisé associé à des pustules peut évoquer une pustulose exanthématique aigue généralisée qui imposera l'arrêt immédiat du traitement et conduira à une contre-indication pour toute administration future. On peut noter quelques effets indésirables concernant le système gastro-intestinal comme des nausées, des vomissements, des diarrhées ou encore des paresthésies occasionnelles et transitoires (40). Un effet indésirable commun chez les antibiotiques de cette classe est le risque d'allongement de l'intervalle QT. Il faut donc être prudent chez les patients ayant des facteurs de risque comme l'hypokaliémie, une hypomagnésémie, un QT long congénital, une insuffisance cardiaque, un antécédent d'infarctus du myocarde, une bradycardie ou encore les associations avec les médicaments connus pour allonger l'espace QT. Il existe aussi un risque d'anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD⁴ (39).

⁴ Glucose-6-deshydrogénase

2. Traitement maternel prénatal de la toxoplasmose congénitale

Suite à une amniocentèse positive, le traitement sera modifié. La spiramycine est remplacée par une association parasiticide à diffusion transplacentaire. D'après les recommandations du CNR, cette association peut aussi être donnée d'emblée lorsque l'infection survient au 3^{ème} trimestre de la grossesse et que l'amniocentèse ne peut pas être pratiquée, tout en sachant que le gain thérapeutique n'est pas prouvé (20). D'après des publications plus récentes, l'utilisation d'association parasiticide peuvent être proposées dès le deuxième trimestre de la grossesse, avant même que le diagnostic anténatal soit réalisé (24).

Parmi les associations parasiticides prescrites on retrouve :

➤ **Pyriméthamine** (Malocide®) + **sulfadiazine** (Adiazine®)

Cette association est la plus utilisée car très efficace dans tous les organes notamment le cerveau. De plus, son activité anti-parasitaire est rapide (24). Ces deux molécules font partie de la famille des antifolates, ce sont des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique. Ils possèdent une activité synergique car ils agissent sur deux enzymes consécutives de la chaîne des folates. D'autres associations similaires existent comme la pyriméthamine associée à un sulfamide retard : la sulfadoxine commercialisée sous le nom de Fansidar® qui n'est pas disponible actuellement sur le marché. Elle est en arrêt de commercialisation (24,39). Cependant, cette association peut être produite sur demande.

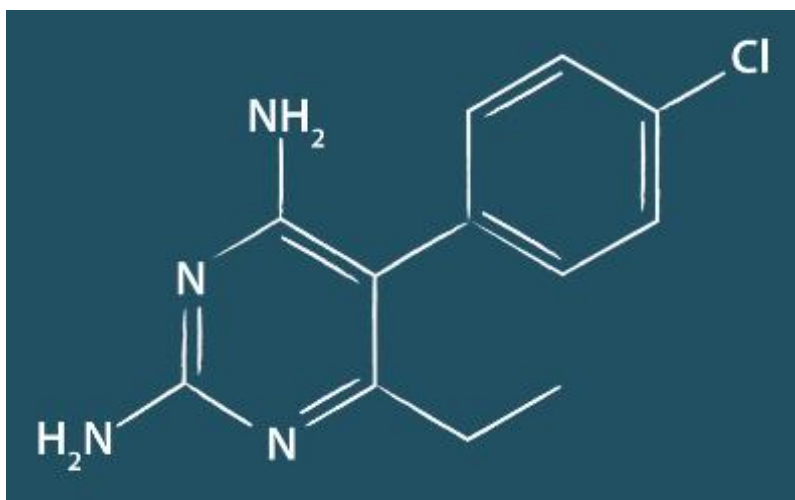


Figure 29 – Structure chimique de la pyriméthamine (39).

La pyriméthamine (représentée sur la figure 29), détruit les tachyzoïtes en agissant sur la DHFR (dihydrofolate réductase). Elle possède une forte activité parasiticide et passe la barrière transplacentaire (24). La spécialité Malocide® existe sous forme de comprimés de 50mg et peut être donnée à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée chez la femme enceinte. En effet, la pyriméthamine étant anti folique elle peut augmenter le risque de défaut de fermeture du tube

neural. C'est pourquoi il faut une supplémentation en acide folinique afin de prévenir ce risque (24).

Dans le cadre de la toxoplasmose congénitale, la posologie chez une femme enceinte pour qui l'infection fœtale a été démontrée est de 50 mg par jour, soit un comprimé par jour.

En cas d'hypersensibilité à l'un des constituants, le médicament est formellement contre indiqué. Il en est de même en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère et en cas d'allergie au blé (autre que la maladie coeliaque). De plus, il existe quelques interactions médicamenteuses de l'ordre de la précaution d'emploi en associations avec la didanosine, la zidovudine et le triméthoprime. De manière générale, il faut éviter d'associer ce médicament avec d'autres médicaments agissant sur le métabolisme de l'acide folique (en dehors de la sulfadiazine) (39).

Comme évoqué précédemment, en raison de son action inhibitrice de la synthèse de l'acide folique, il faut une administration concomitante d'acide folinique à raison de deux gélules de 25mg par semaine (22,24). Les différentes formes galéniques de l'acide folinique sont décrites ci-dessous (figure 30). Il est important de noter que l'acide folique (Spéciafoldine®) est inefficace (24).

Différentes formes galéniques de l'acide folinique.

Forme lévogyre (seule forme active)	Association forme dextrogyre et lévogyre
Posologie : 25 mg/semaine	Posologie : 50 mg/semaine
Présentations	Présentations
<ul style="list-style-type: none"> • Lévofofolinate de calcium 25 mg injectable administré per os • Elvorine 25 mg® injectable administré per os 	<ul style="list-style-type: none"> • Lederfoline® 5, 15 et 25 mg en comprimés • Osfolate® 5 mg en gélules • Folinoral® 5 ou 25 mg en gélules

Figure 30 - Les différentes formes galéniques de l'acide folinique (22).

Plusieurs effets indésirables sont décrits comme une anorexie, des crampes abdominales, des vomissements, des tremblements et des crises convulsives. A forte dose des modifications de la numération formule sanguine peuvent survenir, comme une thrombopénie, une granulopénie ou une anémie mégaloblastique, provoquées par le déficit en acide folinique. C'est pourquoi il est important de faire une numération formule sanguine avant le traitement puis deux fois par semaine pendant toute la durée du traitement. En cas de neutropénie (PN < 1500/mm³) le traitement doit être suspendu tout en continuant l'acide folinique. Lorsque les PN sont remontés au-dessus de 1500 alors le traitement peut être repris (24).

De plus, la survenue de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales sont les premiers signes d'un surdosage ; ils sont donc à surveiller (39).

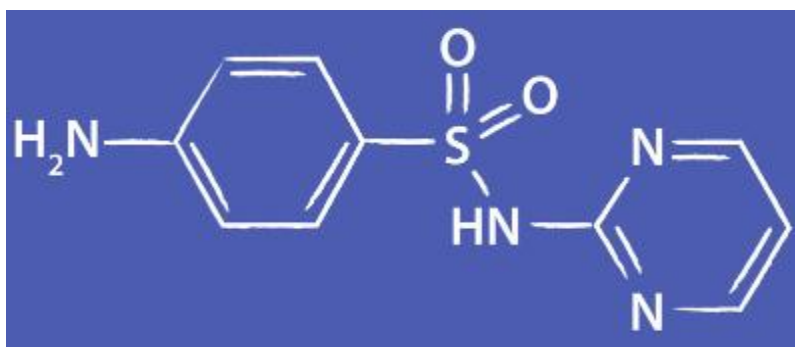


Figure 31 – Structure chimique de la sulfadiazine (39).

La sulfadiazine, représentée sur la figure 31, est un antibiotique de la classe des sulfamides qui agit sur la DHPS (dihydroptéroate synthétase), de cette manière elle est active sur les toxoplasmes. Son nom de spécialité est Adiazine® et se présente sous forme de comprimés à 500mg. La posologie dans le cadre d'une toxoplasmose congénitale, chez la femme enceinte pour qui l'infection fœtale est prouvée, est de 3g par jour en 2 prises, ce qui correspond à 6 comprimés par jour (39).

Il existe de nombreuses contre-indications comme l'hypersensibilité à l'un des constituants du médicament, un déficit en G6PD (à cause du risque d'hémolyse) ou une insuffisance hépatique/rénale sévère (39).

Parmi les effets indésirables, on retrouve des effets digestifs comme des nausées, des douleurs abdominales, un risque de survenue de rash, d'urticaire, une augmentation des transaminases, une thrombopénie, une anémie hémolytique immuno-allergique. Mais des effets indésirables plus graves peuvent survenir à savoir des réactions cutanées sévères et parfois mortelles telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une nécrolyse épidermique toxique (NET) ou un syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (39).

Au vu des nombreux effets indésirables décrits, certains étant extrêmement graves, il est important de respecter certaines recommandations :

- Informer le patient du risque de photosensibilisation. Il revient aux professionnels de santé, médecin lors de la prescription et pharmacien lors de la délivrance, de lui donner tous les conseils nécessaires (protection solaire notamment).
- Effectuer un contrôle hématologique en cas de traitement prolongé. Si des troubles hématologiques surviennent, le traitement sera arrêté et contre indiqué à vie chez ce patient.
- Surveiller l'apparition des troubles cutanés graves cités précédemment, sachant qu'ils surviennent la plupart du temps en début de traitement. Si un de ces effets indésirables cutanés survient alors le traitement est arrêté et contre indiqué à vie.

Le patient doit être informé de la potentielle survenue de ces effets secondaires, le praticien doit donc lui apporter une explication claire en lui décrivant les signes et symptômes de ces réactions cutanées. Le SSJ ou le NET provoquent une éruption cutanée progressive souvent associée à des cloques ou à des lésions au niveau des muqueuses. Le DRESS va aussi provoquer une éruption cutanée associée à de la fièvre, des adénopathies et autres atteintes systémiques.

- En raison d'un risque de lithiase urinaire, en cas de douleurs lombaires avec ou sans hématuries, le patient devra respecter une diurèse alcaline à raison de 2L par jour pendant toute la durée du traitement.
- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique une surveillance biologique doit être effectuée. De plus en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (DFG compris entre 30 et 89 ml/min/1,73m²) la posologie doit être réduite (39).

Dans l'ensemble, cette association pyriméthamine + sulfadiazine est plutôt bien tolérée chez la femme enceinte. Dans l'étude TOXOGEST, il n'y a eu que 3% d'allergies cutanées réversibles et il n'y a pas eu de cas d'hématotoxicité (41). D'autres études vont aussi dans ce sens : dans une étude allemande il n'y a eu qu'un seul cas d'hypersensibilité et dans une étude européenne, l'étude de cohorte EMSCOT le traitement a dû être arrêté ou suspendu chez 3,4% des femmes traitées par cette association (24,42).

L'autre association prescrite en cas d'intolérance à l'association précédente est (20) :

➤ **Pyriméthamine** (Malocide®) + **atovaquone** (Wellvone®) (20)

L'atovaquone a l'avantage de présenter une concentration minimale inhibitrice (CMI) basse *in vitro*. La CMI est un élément très utile qui se définit comme la plus petite concentration d'un antibiotique, ou ici antiparasitaire, permettant d'inhiber une bactérie ou parasite. Elle permet donc de mesurer la sensibilité du pathogène à un antibiotique/antiparasitaire. Une CMI faible montre une plus grande sensibilité à l'antibiotique/antiparasitaire tandis qu'une CMI élevée indique une sensibilité plus faible et un risque de résistance. La CMI va donc aider le clinicien dans sa prescription notamment au niveau du choix de l'antibiotique/antiparasitaire mais aussi au niveau de la posologie. La CMI de l'atovaquone montre donc que *in vitro* le pathogène est sensible. Cependant, elle n'est pas utilisée en première intention car elle n'est commercialisée que sous forme orale avec l'inconvénient d'avoir une biodisponibilité variable ce qui rend son utilisation plus compliquée en routine. C'est pourquoi, si elle est utilisée comme alternative thérapeutique en cas d'intolérance à la sulfadiazine, il faut surveiller régulièrement les concentrations sériques. Cependant, l'utilisation de l'atovaquone n'a pas été étudiée dans cette indication chez la femme enceinte et il n'y a pas données de tolérance (24). Cette association est aussi prescrite dans le cadre de la toxoplasmose cérébrale (39).

Enfin, une autre association peut être prescrite en cas d'intolérance à l'association pyriméthamine + sulfadiazine :

- **Pyriméthamine** (Malocide®) + **clindamycine** (Dalacine®) (20)

La clindamycine n'est pas utilisée en première intention car elle présente d'important effets indésirables cutanés, digestifs (colite pseudomembraneuse) ou hépatiques. Si ces effets secondaires surviennent, ils imposent l'arrêt du traitement. De plus, comme pour l'atovaquone, il n'existe pas d'étude dans cette indication chez la femme enceinte. Cependant concernant la tolérance foeto-maternelle on peut se baser sur l'utilisation de cette classe d'antibiotique pour d'autres indications pendant la grossesse (24).

En résumé, lorsqu'une toxoplasmose congénitale est diagnostiquée, le traitement de référence mis en place (sauf intolérance) est la combinaison de la pyriméthamine et de sulfamide.

En raison des ruptures de stock ou d'augmentation des prix des médicaments, il existe d'autres alternatives au traitement par pyriméthamine + sulfadiazine qui sont :

- Cotrimoxazole (Bactrim Forte R) à raison d'un comprimé matin et soir associé à de l'acide folinique 25mg deux fois par semaine.
- Pyriméthamine 50mg, une fois par jour associé à de l'azithromycine 250mg deux fois par jour et de l'acide folinique 25mg 2 fois par semaine (24).

L'efficacité du traitement périnatal est régulièrement remise en question par différentes études. Une étude de 1999 avait permis de mettre en avant que le taux de transmission de la mère au fœtus n'était pas diminué par la prise d'un traitement ; des études de 2001 et de 2003 (étude de cohorte européenne) arrivaient aussi à cette conclusion. L'hypothèse pouvant expliquer cette absence d'efficacité du traitement sur la transmission maternofoetale serait une mise sous traitement trop tardive. En effet, selon cette étude, pour arriver à une efficacité, il faudrait débiter le traitement dans les deux semaines suivant l'infestation maternelle. Or même avec un dépistage régulier mensuel, il est très difficile de respecter ce délai (22).

Suite à cette remise en question, une étude de cohorte (SYROCOT) a été réalisée. Cette étude publiée en 2007 et relayée par la HAS a permis d'étudier l'efficacité du traitement anti-parasitaire périnatal. Cette étude est une méta analyse de 26 études de cohortes. Elle met en avant le fait que nous ne savons toujours pas si le traitement prénatal mis en place chez les femmes faisant une séroconversion en cours de grossesse, réduit la transmission congénitale du parasite ou non, et si ce traitement permet de réduire le risque de manifestations cliniques chez le fœtus infecté. Cette étude a quand même permis de montrer qu'instaurer un traitement prénatal dans les trois semaines suivant la séroconversion, pouvait permettre de diminuer la

transmission au fœtus. Ce qui n'est plus le cas si le traitement est initié huit semaines après la séroconversion. Cependant, il est difficile de se fier à ces données car elles sont biaisées par un suivi post natal court et un nombre de femmes trop faibles pour chaque catégorie de traitement. De plus, dans cette étude, aucune différence n'a été retrouvée quant à l'apparition de signes cliniques à l'âge d'un an suivant s'il y a eu un traitement anténatal ou non. La conclusion de l'étude oriente vers la réalisation d'un grand essai clinique contrôlé randomisé pour obtenir des résultats fiables et exploitables par les cliniciens (24,43).

Une autre étude à chercher à analyser l'efficacité du traitement anténatal, l'étude EMSCOT. Cette étude mise en place sur 239 enfants souffrant de toxoplasmose congénitale a montré que le traitement anténatal permettait de réduire la survenue des anomalies cérébrales ou neurologiques grave pouvant aboutir à des interruptions médicales de grossesse et les décès. Cependant, cette étude possède des limites notamment la faible proportion d'enfants symptomatiques et une définition assez large des signes cliniques et des symptômes. Cette étude n'a pas montré de différence significative entre un traitement anténatal par spiramycine ou par pyriméthamine-sulfamide (44).

Suite aux recommandations de la HAS, un programme hospitalier de recherche clinique nationale (PHRC Toxogest) a cherché à évaluer cette stratégie de traitement prénatal (39). Pour se faire, il a comparé l'efficacité du traitement par spiramycine à l'association pyriméthamine + sulfadiazine dans le cadre de la prophylaxie de la toxoplasmose congénitale : 143 patientes à partir de 14 semaines d'aménorrhée ont été incluses. Le critère d'inclusion principal était une séroconversion avec des IgG positifs en l'absence de traitement antiparasitaire de plus de 10 jours antérieurement. Les résultats sont les suivants : le taux de transmission chez les patientes mise sous spiramycine était de 30% tandis que le taux de transmission chez les patientes mise sous pyriméthamine - sulfadiazine était de 18,5% (24). La conclusion de l'étude indique qu'il y avait une tendance à une transmission plus faible avec la pyriméthamine - sulfadiazine. Cependant, le résultat est non significatif par manque de puissance statistique car le recrutement a été interrompu (41).

Aujourd'hui, deux nouvelles études sont en cours afin de rechercher d'autres perspectives médicamenteuses. Un PHRC national cherche à analyser la base de données de systèmes de santé français pour tenter de confirmer les données observées par l'étude Toxogest. Cette étude serait plus significative car elle concernerait une plus large population. De plus, des études sont attendues dans des régions du monde où l'incidence de la toxoplasmose est plus élevée et où les souches sont plus virulentes, comme en Amérique du Sud et centrale ou dans les Caraïbes (24).

Les deux principaux protocoles médicamenteux mis en place pour la toxoplasmose pendant la grossesse sont résumés dans le tableau de la figure 32.

	Protocole 1 :		Protocole 2 :
Médicament	Spiramycine Rovamycine®	Pyriméthamine Malocide®	Sulfadiazine Adiazine ®
Mécanisme d'action	Macrolide Inhibiteur de la translation des protéines Passage placentaire faible, accumulation dans le placenta	Inhibition de la synthèse d'acide folique Bon passage placentaire	Inhibition de la synthèse d'acide folique Bon passage placentaire
Posologie	1 comprimé à 3 millions d'unités matin, midi et soir	1 comprimé à 50mg par jour	6 comprimés à 500mg en 2 prises par jour
Effets secondaires	Plutôt bien toléré Risque de troubles gastro-intestinaux Eruptions cutanées Rarement allongement de l'espace QT + arythmie	Toxicité médullaire : leucopénie, thrombopénie, anémie macrocytaire Risque malformatif au cours du 1 ^{er} trimestre	Eruptions cutanées. Rares cas de syndrome de Lyell et Stenvens-Johnson
Précautions	Rares contre-indications : allergie, syndrome du QT long, éviter en cas de déficit en G6PD	En association avec de l'acide folinique NFS avant la première prise puis tous les 15 jours, si rash ou réaction allergique : arrêt du traitement Eviter au premier trimestre	En association avec de l'acide folinique Eviter en cas de déficit en G6PD En cas de rash ou de réaction allergique : arrêt du traitement

Figure 32 - Administration et surveillance des principaux traitements utilisés dans la toxoplasmose pendant la grossesse, d'après (24).

III. TRANSMISSION FOETO-PLACENTAIRE DE LA TOXOPLASMOSE

a. Diagnostic de la toxoplasmose congénitale

En cas de séroconversion toxoplasmique au cours de la grossesse, il faut que le diagnostic de toxoplasmose congénitale soit évoqué. Il va reposer sur le diagnostic **prénatal**, **néonatal** et **postnatal**. En effet, d'après le document (12), sur environ 100 femmes ayant fait une séroconversion pendant la grossesse, 29 enfants auront une toxoplasmose congénitale dont 27 avec une forme infraclinique à la naissance.

1. *Le diagnostic prénatal*

Déjà évoqué précédemment, le diagnostic prénatal repose sur une surveillance échographique mensuelle et la recherche du parasite dans le liquide amniotique prélevé lors d'une amniocentèse.

i. La surveillance échographique mensuelle

Cette surveillance du fœtus doit être réalisée afin de rechercher des signes évocateurs de toxoplasmose congénitale comme la dilatation des ventricules cérébraux, une hépatomégalie fœtale, une ascite fœtale ou des calcifications intracrâniennes. En cas d'amniocentèse positive (détection de *Toxoplasma gondii* dans le liquide amniotique) alors la surveillance échographique sera plus rapprochée, tous les 15 jours afin de détecter des signes graves de fœtopathies. Il n'est pas possible de détecter une éventuelle chorioretinite lors du diagnostic prénatal mais en cas de lésions cérébrales le risque d'atteinte oculaire est plus élevé (22). L'interruption médicale de grossesse ne sera proposée qu'en cas d'anomalies échographiques graves (5,12).

Les formes sévères détectées par échographie fœtale sont très rarement observées car elles conduisent le plus souvent à une interruption médicale de grossesse. D'après les chiffres du CNR, entre 2007 et 2019 en France, il y a eu 87 IMG et 36 MFIU. Les quelques cas de formes graves rapportés sont : une triade hydrocéphalie-calcifications intracrâniennes-rétinochoroïdite, des formes généralisées (signes digestifs, des signes hématologiques, des signes cutanées, des pneumonies, des myocardites), des encéphalites avec des troubles déficitaires ou des lésions cérébrales (8). Un enfant souffrant d'une forme grave de la toxoplasmose congénitale est représenté sur la figure 33.



Figure 33 - Enfant avec hydrocéphalie et microphthalmie (8).

ii. Recherche du parasite dans le liquide amniotique prélevé lors de l'amniocentèse

Une amniocentèse, peut-être réalisée à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée et au moins 4 semaines après la date probable de l'infection maternelle afin de rechercher l'ADN du toxoplasme dans le liquide amniotique. Il faut respecter ce délai car il correspond au délai maximum théorique de la transmission du parasite de la mère au fœtus. En cas d'amniocentèse trop précoce, on peut se retrouver confronté à des faux négatifs (5,12).

Dans l'utérus, le fœtus se trouve dans une poche qui est remplie de liquide amniotique. C'est ce liquide qui va être prélevé lors d'une amniocentèse (représenté figure 34). Pour se faire le médecin utilise une aiguille qui va venir traverser la paroi de l'abdomen de la mère ; l'acte est effectué durant une échographie pour visualiser l'aiguille et ainsi la positionner au bon endroit. Cet acte n'étant pas douloureux, il n'est pas systématiquement effectué à l'aide d'une anesthésie locale. Une fois le liquide amniotique prélevé, il va pouvoir être analysé dans différents buts : réaliser un caryotype, recherche des anomalies génétiques ou biochimiques ou encore rechercher la présence de *Toxoplasma gondii* dans le cadre d'une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse. Cet acte médical peut présenter des risques pour le fœtus notamment une éventuelle fausse couche dans les 8 à 10 jours suivant l'examen (les fausses couches surviennent dans moins de 0,5% des cas), ou encore plus rarement des infections du liquide amniotique (45).

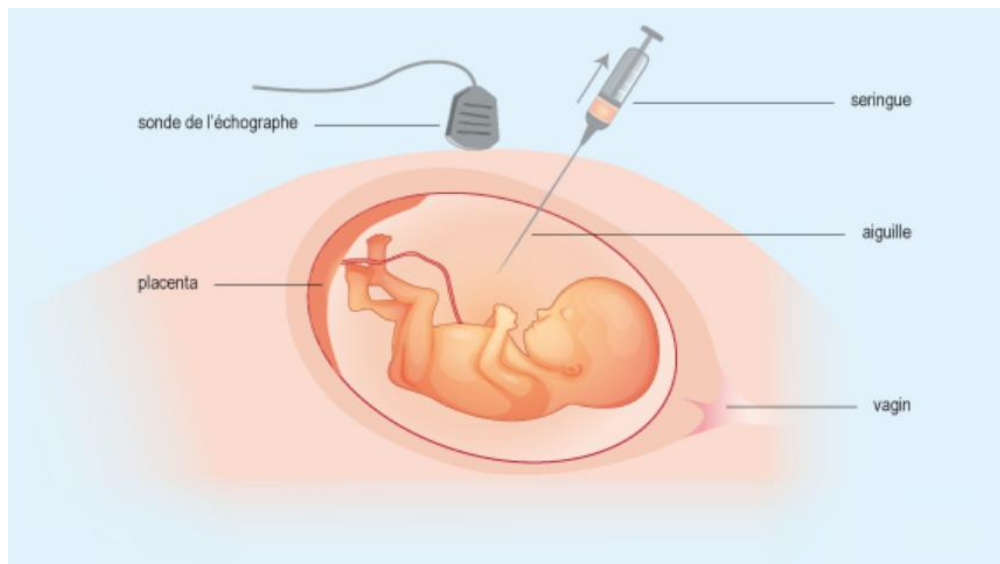


Figure 34 – Schéma simplifié d'une amniocentèse (45).

Suite au prélèvement, le liquide amniotique va être analysé par un laboratoire autorisé. Une autorisation ministérielle est nécessaire pour que le laboratoire et le praticien puissent réaliser un diagnostic prénatal *in utero*, c'est le décret numéro 95-559 du 6 mai 1995 qui en précise les dispositions légales. De plus, un consentement écrit des patientes est nécessaire (27, 12).

La présence de *Toxoplasma gondii* dans le liquide amniotique est détectée par PCR. Cette technique de biologie moléculaire utilisée depuis plus de 10 ans dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale va permettre de détecter l'ADN de *Toxoplasma gondii* au sein du liquide amniotique. Le CNR recommande d'effectuer la recherche sur 10 à 20 mL de liquide amniotique (figure 35). En cas de difficulté de prélèvement, un volume de 4 mL minimum est nécessaire car avec un volume inférieur la sensibilité de l'examen sera moindre.

C'est une méthode rapide et reproductible, donc très utilisée mais non standardisée. En effet, le choix de la technique d'extraction, le choix du gène cible à amplifier, les séquences d'amorces et les sondes ne sont pas les mêmes d'un laboratoire à un autre. C'est ce qui pourrait expliquer les différentes sensibilités retrouvées pour une même technique dans des laboratoires différents (27). La séquence rep-529 est la cible la plus utilisée par les laboratoires car elle est la plus sensible (17). Afin d'homogénéiser les pratiques, le CNR a évalué différents kits de PCR toxoplasmiques commercialisés. De plus, le CNR estime que la sensibilité du diagnostic prénatal par PCR en temps réel est de l'ordre de 90% et que la spécificité et la valeur prédictive positive sont estimées à 100%. Autrement dit, on retrouve parfois des faux négatifs, mais pas de faux positifs. Ces résultats faussement négatifs peuvent être retrouvés si la charge parasitaire est très faible (<20 parasites/mL), notamment en cas de traitement par P-S (24), ou si la transmission du parasite s'est faite plus tardivement (après l'amniocentèse) (20).

Afin de réduire le risque de faux négatif, il est recommandé de réaliser l'amniocentèse qu'après un intervalle minimal de 4 semaines par rapport à la date estimée de la séroconversion maternelle (24).

En ce qui concerne la corrélation entre la charge parasitaire retrouvée dans le liquide amniotique et la gravité de l'infection il semblerait qu'il n'y ait pas de lien même si des études antérieures avaient cherchés à montrer l'inverse (12, 46).

La technique de l'isolement par inoculation à la souris mentionnée sur la figure 35 n'est aujourd'hui plus réalisée.

Pour résumer, l'amniocentèse va donc permettre d'effectuer une analyse du liquide amniotique par PCR à la recherche de *Toxoplasma gondii*. Deux résultats sont alors possibles (décrit sur la figure 35) :

- **Positif** : présence du parasite dans le liquide amniotique. Dans ce cas, le diagnostic de toxoplasmose congénitale est posé.
- **Négatif** : absence du parasite dans le liquide amniotique. Dans ce cas de figure, le diagnostic de toxoplasmose congénitale n'est pas exclu. Certes la probabilité qu'il n'y ait pas d'infection fœtale au moment du prélèvement est largement supérieure à la probabilité qu'il y ait une infection fœtale mais cette dernière n'est pas nulle. C'est pourquoi il faut poursuivre le suivi échographique ainsi que le traitement par spiramycine. De plus, la mise en place du diagnostic néonatal et postnatal est essentielle. L'enfant sera suivi tout au long de sa première année de vie (bilan biologique et clinique) jusqu'à être absolument certain qu'il ne soit pas infecté (27).

Le CNR recommande aux laboratoires de mentionner dans leur compte rendu : *le résultat négatif du diagnostic prénatal n'exclut pas une transmission au fœtus et donc une possible toxoplasmose congénitale*. Ce qui permet d'encourager les cliniciens à poursuivre la surveillance.

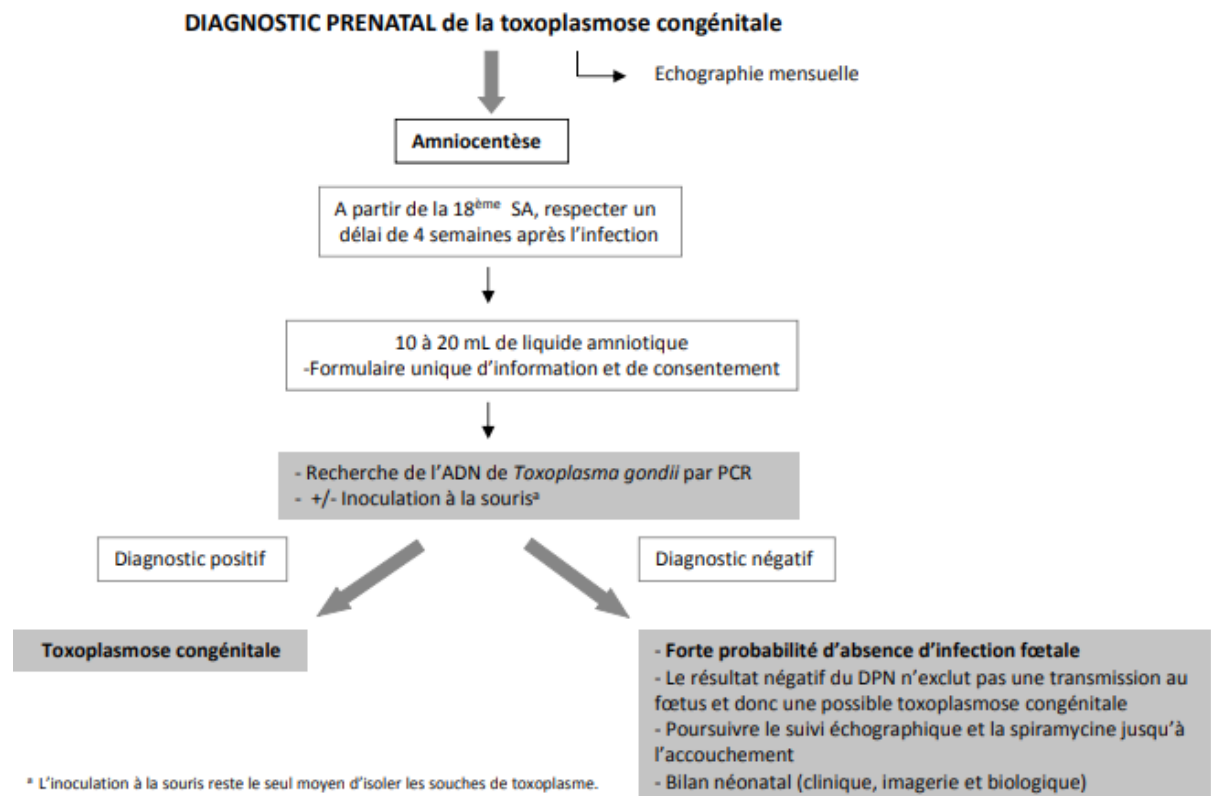
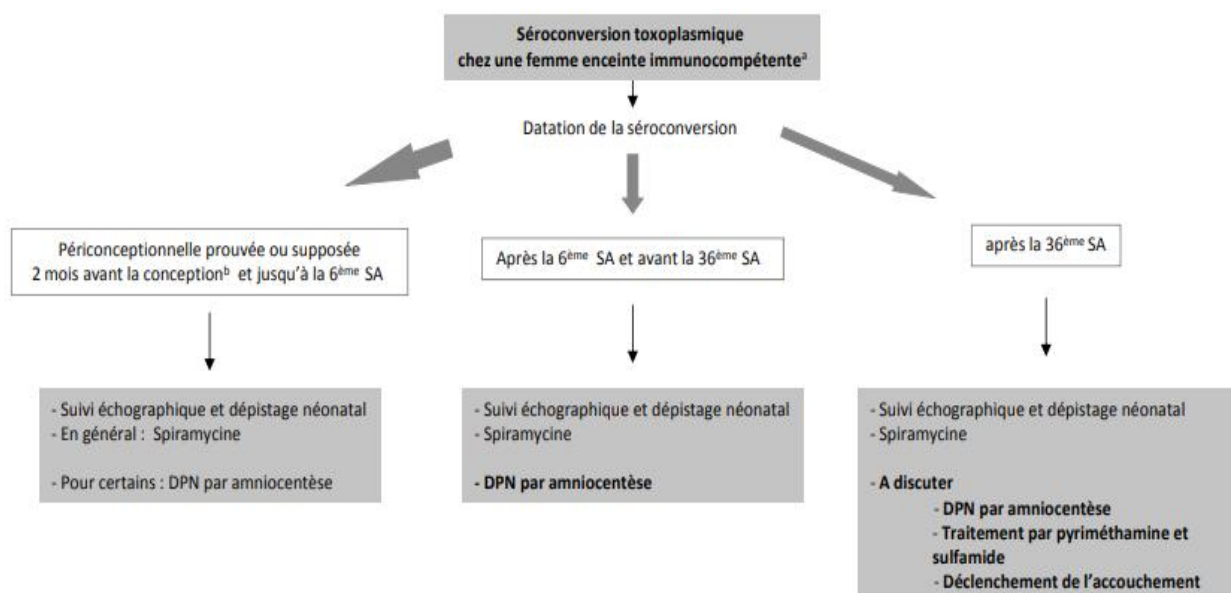


Figure 35 - Conduite à tenir devant une séroconversion chez une femme enceinte (47).

D'après les recommandations du CNR, le diagnostic prénatal réalisé par amniocentèse est réalisé lors des 3 indications décrites sur la figure 36 ci-dessous :



^a En cas d'infection par le VIH, VHB ou VHC, il existe peu de données concernant le risque de transmission virale, les méthodes non invasives de dépistage prénatal sont à privilégier.

^b NB: Il existe des cas exceptionnels de toxoplasmose congénitale décrits lors d'infections maternelles symptomatiques survenues 6 mois avant la grossesse.

Figure 36 - Logigramme concernant le diagnostic de la toxoplasmose congénitale (47).

Cependant, ces indications ont évolué, notamment en cas de séroconversion antéconceptionnelle. L'article (24) décrit la conduite à tenir selon le terme de la grossesse :

- En cas de **séroconversion antéconceptionnelle** (dans le mois avant la conception) : s'il n'y a pas d'immunodépression ou d'infection symptomatique (adénopathies multiples, syndrome grippal sévère) il n'y a pas lieu de modifier le suivi habituel de la grossesse. Il est donc inutile de faire une amniocentèse. De plus, il est inutile de traiter car le risque de transmission materno-fœtale est pratiquement nul (24).
- En cas de **séroconversion post-conceptionnelle précoce**, certaine ou suspectée, (contamination entre la conception et jusqu'à 6 SA) : dans ce cas, la conduite à tenir est la même qu'en cas de séroconversion du premier trimestre (détaillée ci-dessous) (24).
- En cas de **séroconversion entre la 6^{ème} semaine d'aménorrhée et jusqu'à la 14^{ème} semaine d'aménorrhée** : dans ce cas il faut débiter le plus rapidement possible le traitement par spiramycine. L'amniocentèse n'est pas réalisée d'emblée ; elle sera réalisée qu'à partir de 18 SA, à la suite d'une échographie diagnostique (24). Si la PCR sur liquide amniotique est négative alors la spiramycine est poursuivie jusqu'à l'accouchement. Il est possible d'arrêter la spiramycine après plus de 4 semaines de traitement prophylactique tout en poursuivant le suivi échographique trimestriel voir mensuel. Si la PCR est positive alors il faut remplacer la spiramycine par l'association pyriméthamine + sulfadiazine et faire des échographies diagnostiques toutes les 2 à 4 semaines (24).
- En cas de **séroconversion entre la 14^{ème} et la 32^{ème} semaine d'aménorrhée** : il faut mettre en place sans délai un traitement curatif, l'association pyriméthamine + sulfadiazine le plus souvent. En cas d'IgM positives sans IgG alors le parasitologue peut décider de mettre la patiente sous spiramycine dans l'attente de la confirmation de la séroconversion (par l'apparition des IgG). En ce qui concerne l'amniocentèse : elle est recommandée et réalisée à partir de 18SA (24). Si la PCR sur liquide amniotique est négative alors il vaut mieux reprendre le traitement par spiramycine jusqu'à l'accouchement. Si la PCR est positive alors on continue l'association pyriméthamine + sulfadiazine jusqu'à l'accouchement ainsi que la mise en place d'échographies toutes les 2 semaines.
- En cas de **séroconversion tardive, après 33 SA** : Le traitement est là encore à débiter sans délai. Comme expliqué ci-dessus, s'il y a des IgM isolés sans IgG alors il est préférable de prescrire de la spiramycine dans l'attente de la confirmation, sinon l'association pyriméthamine + sulfadiazine est prescrite d'emblée. L'amniocentèse est quant à elle recommandée, elle sera notamment utile pour déterminer la prise en charge du nouveau-né. Mais, elle peut être non réalisable car le délai des 4 semaines entre la date présumée de l'infection et l'amniocentèse n'est pas respecté. Dans ce cas, le couple doit être informé du suivi post natal de leur enfant (jusqu'à disparition des anticorps maternels transmis). Si l'amniocentèse peut être réalisée dans les temps et qu'elle est positive alors les parents sont

pris en charge par le pédiatre afin de prévoir le lieu de l'accouchement ainsi que la prise en charge de l'enfant à la naissance. Si l'amniocentèse est négative alors il faudra aussi informer le couple que le résultat n'exclut pas une toxoplasmose congénitale et que l'enfant sera suivi dès sa naissance jusqu'à disparition des anticorps maternels (24). Il sera aussi recommandé de faire des échographiques mensuelles. En ce qui concerne le déclenchement prématuré de l'accouchement, il n'y a pas de bénéfices démontrés (24).

Ces nouvelles indications sont décrites sur la figure 37 ci-dessous :

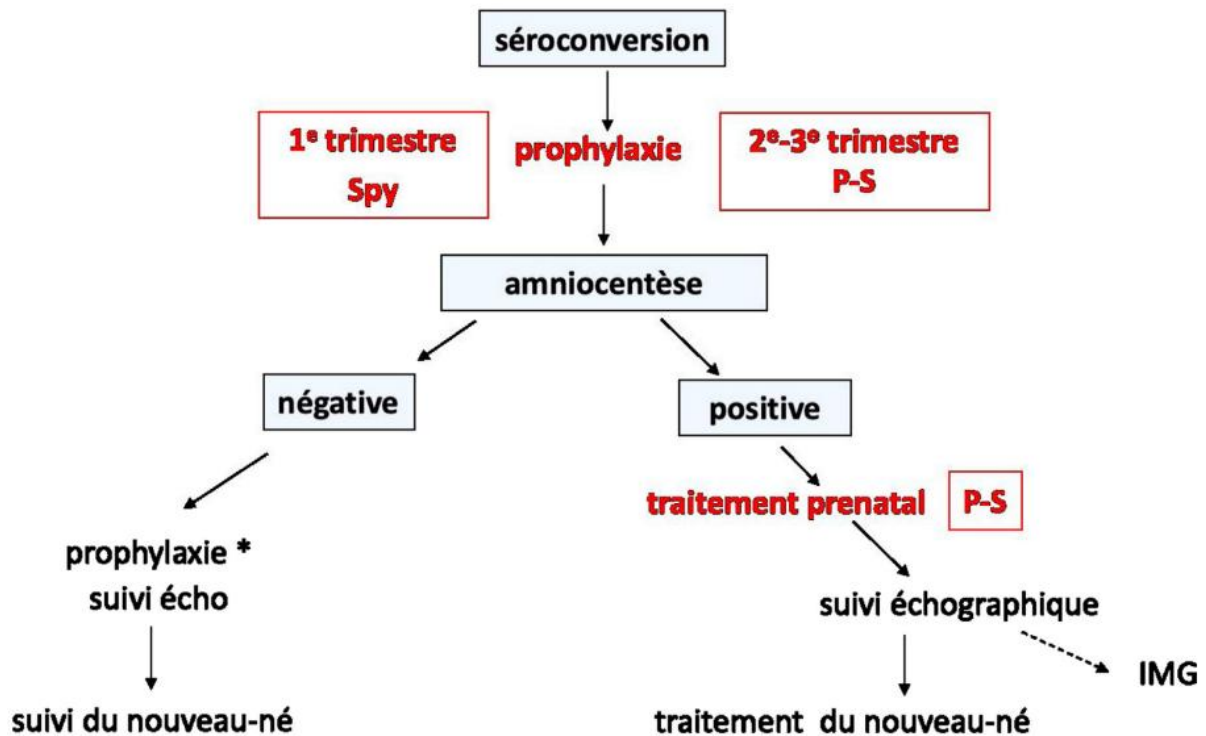


Figure 37 – Propositions de la conduite à tenir en cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse (24).⁵

Dans certains cas de contamination toxoplasmique chez une femme VIH+, VHB+ ou VHC+, il serait préférable de privilégier une méthode non invasive de diagnostic prénatal comme une échographie morphologique, plutôt que de faire une amniocentèse. Il existe peu de données concernant le risque de transmission virale de la mère au fœtus lors d'une amniocentèse (48).

2. Le diagnostic néonatal

Ce diagnostic est effectué après la naissance du nourrisson et repose sur un **bilan clinique** (neurologique et oculaire) et **biologique**. Il doit être réalisé en complément du diagnostic anténatal, qu'il soit positif ou négatif.

⁵ Spy = Spiramycine ; P-S = Pyriméthamine - Sulfadiazine

➤ **Le bilan clinique :**

Un examen du fond d'œil (FO) pour rechercher une éventuelle chorioretinite et une échographie transfontanellaire (ETF) sont effectués. L'échographie peut être complétée par une IRM en cas de doute. Des calcifications intracrâniennes peuvent apparaître mais elles n'engendreront pas de troubles neurologiques la plupart du temps (20).

L'échographie transfontanellaire remplace la radiographie du crâne ; elle permet de détecter une hydrocéphalie ou des calcifications intracérébrales. Ces dernières sont visibles sur l'échographie ci-dessous (figure 38) sous forme de lésions hyperéchogènes denses ⁶ (8).

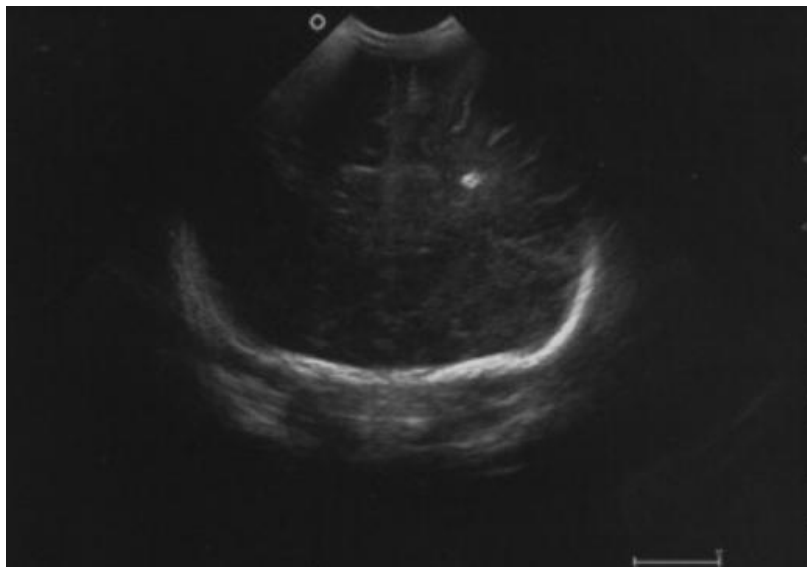


Figure 38 - Echographie transfontanellaire montrant une lésion hyperéchogène unique (8).

Le fond d'œil permet de rechercher des lésions de rétinohoroïdite. Suivant la localisation, l'acuité visuelle va être plus ou moins impactée. Une localisation maculaire ou péripapillaire est plutôt de mauvais pronostic même si en pratique l'acuité visuelle mesurée ultérieurement n'est souvent pas si mauvaise. Le suivi ophtalmologique chez un enfant souffrant de toxoplasmose congénitale est essentiel car une absence de lésions ophtalmique à la naissance ne permet pas d'écarter une toxoplasmose oculaire. En effet, des lésions peuvent apparaître tout au long de la vie (8).

➤ **Le bilan biologique :**

⁶ On parle de structure hyperéchogène lorsqu'elle apparaît particulièrement pâle sur une échographie. Cette tonalité est due à une plus grande réflexion des ultrasons. L'interprétation peut être différente suivant les organes.

Il associe une méthode de diagnostic parasitologique et une méthode de diagnostic sérologique. Les deux méthodes doivent être associées et vont permettre de mettre évidence une toxoplasmose congénitale chez l'enfant. Selon le CNR, l'indication de ce diagnostic est : tout nouveau-né dont la mère a été infectée pendant la grossesse ou en période péri-conceptionnelle par *Toxoplasma gondii* (ou si elle a été infectée avant mais présente des comorbidités qui favorisent la transmission transplacentaire du parasite).

Ce diagnostic s'inscrit dans la démarche diagnostique car il permet de détecter les faux négatifs du diagnostic prénatal mais aussi de détecter les transmissions tardives du parasite au fœtus lorsque la mère s'est contaminée en fin de grossesse (dans ce cas l'amniocentèse n'est pas réalisée) (20).

Le but de la méthode de diagnostic parasitologique est de détecter le parasite dans le placenta et dans le sang du cordon ou du nouveau-né. Comme pour le diagnostic prénatal, les techniques de PCR peuvent être utilisées (20).

L'examen du placenta a une sensibilité de 25 à 79% et une spécificité de 90 à 100% (20). Cet examen permet un diagnostic précoce mais ne permet pas à lui seul de poser un diagnostic de toxoplasmose congénitale. Il encourage cependant à effectuer une surveillance rapprochée (12,20,27). En effet, le fait de mettre en évidence *Toxoplasma gondii* dans le placenta ne veut pas forcément dire que le parasite a été transmis au fœtus. Il existe des cas de placentites isolés où le placenta est contaminé mais pas le fœtus. De plus, la réalisation de cet examen est compliquée, le procédé de traitement pré-analytique du placenta est fastidieux donc certains laboratoires ont décidé de le remplacer par un examen par PCR sur le liquide amniotique, à l'accouchement ou au moment de la rupture de la poche des eaux. La sensibilité obtenue est de 70%, similaire à la sensibilité de la PCR sur placenta mais plus facile à réaliser. Elle pourrait peut-être à terme remplacer la PCR sur placenta (20).

Le but de la méthode de diagnostic sérologique est de détecter les anticorps dans le sang du cordon et/ou le sang périphérique de l'enfant afin de montrer une néosynthèse spécifique d'anticorps. Les isotypes de type IgG, IgM et IgA doivent être recherchés (12,27). Le sang périphérique de l'enfant est prélevé à J2 ou J3 puis à J10. La confirmation à J10 est effectuée pour éliminer les faux positifs dus à une contamination maternelle. Il est intéressant de noter que la présence de tel ou tel isotype dépend du moment de la contamination maternelle pendant la grossesse. Si la séroconversion a eu lieu pendant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse alors ce sont les IgA qui sont le plus souvent retrouvés, alors que si la séroconversion a eu lieu pendant le dernier trimestre de grossesse alors ce sont plutôt les IgM qui sont retrouvés (12,27).

D'autres méthodes diagnostiques complémentaires sont utilisées comment notamment la comparaison des profils immunologiques révélés par immunoblot. Le western blot permet de détecter des anticorps spécifiques dirigés contre des protéines immunogènes de *T.gondii*. Cette

méthode a pour but de rechercher une néosynthèse d'anticorps de type IgG et IgM par l'enfant et donc d'écarter une contamination maternelle. En effet, les IgG maternelles peuvent être transférées de manière passive au fœtus (12,27). Le Western blot est effectué de la naissance à 3 mois, avec respectivement une sensibilité d'environ 50 et 80%. La sensibilité est augmentée si on l'associe à la détection des IgM (20). Selon la notice du test LDBIO TOXOPLASMA WB IgG-IgM, l'utilisation du Western blot IgM est limitée à 1 mois et l'utilisation du Western Blot IgG est limitée à 3 mois.

Afin de comparer les profils immunologiques, il faut regarder la position et l'intensité des bandes IgG et IgM, pour la mère et pour l'enfant. S'il y a des bandes supplémentaires ou avec une intensité plus forte sur les bandes correspondant à l'enfant alors on peut dire qu'il y a une néosynthèse d'IgG et d'IgM par l'enfant. Si le profil immunologique est identique alors on peut conclure à une transmission des anticorps maternels à l'enfant (12,27). Trois bandes spécifiques ont démontré leur intérêt dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale : 90,95 et 100 kDa qui correspondent à la triplète IgM (49).

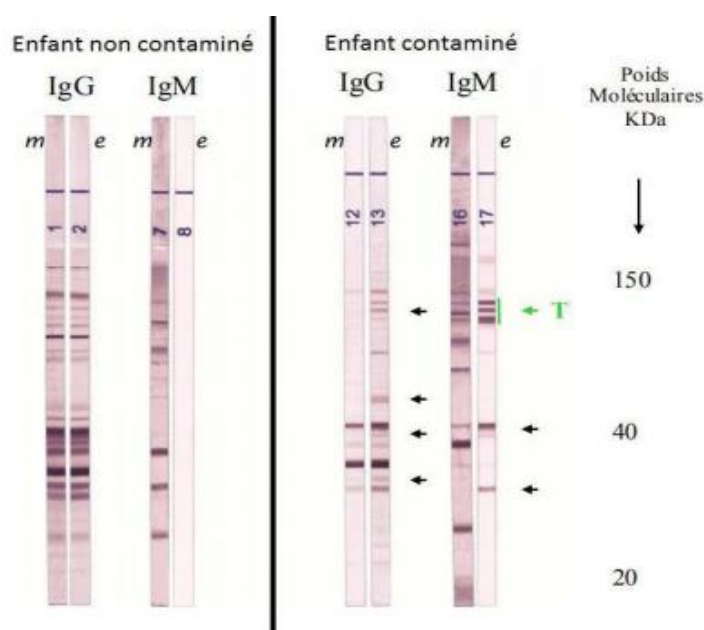


Figure 39 – Comparaison des profils immunologiques révélés par immunoblot pour le diagnostic de toxoplasmose congénitale (49).⁷

Sur la figure 39 ci-dessus, deux profils immunologiques sont représentés, l'un correspondant à un enfant contaminé et l'autre à un enfant non contaminé.

- Enfant non contaminé (figure 39 à gauche) : Les profils IgG de la mère et de l'enfant sont identiques, il n'y a pas de bande supplémentaire pour l'enfant. Les IgG correspondent à ceux

⁷ La bande *m* correspond au profil immunologique de la mère, la bande *e* correspond au profil immunologique de l'enfant.

transmis par la mère (49). L'enfant n'a pas synthétisé d'IgM : aucune bande n'est visible sur le Western blot.

- Enfant contaminé (figure 39 à droite) : On peut voir les anticorps transmis de la mère à l'enfant (bandes identiques sur les deux profils) ainsi que les bandes supplémentaires (indiquées par les flèches figure 39) en IgG et en IgM qui correspondent à la néosynthèse d'anticorps par l'enfant. De plus, on remarque la présence de la tripléte IgM (indiquée par la flèche verte figure 39) (49).

La toxoplasmose congénitale est donc confirmée lors du diagnostic néonatal soit par :

- Une anomalie lors du bilan clinique et paraclinique,
- La présence d'IgM ou d'IgA sur sang du cordon,
- La présence d'IgM ou d'IgA sur sang périphérique,
- Une néosynthèse d'Ig (visible grâce au WB ou par sérologie),
- Une augmentation du taux d'anticorps entre deux prélèvements.

Si le diagnostic est négatif alors le diagnostic de toxoplasmose congénitale n'est pas posé mais il n'est pas non plus exclu. Que le diagnostic soit positif ou négatif il faudra ensuite réaliser le diagnostic postnatal.

3. Le diagnostic et suivi postnatal

Le diagnostic postnatal se base sur un suivi sérologique mensuel du nourrisson pendant sa première année de vie. Les IgG et les IgM vont être recherchés.

Dans le cas où le diagnostic anténatal et néonatal sont négatifs, le but va être de contrôler la diminution des IgG anti toxoplasmiques maternelles transmises au fœtus, qui disparaissent habituellement en 6 à 8 mois. Si les anticorps disparaissent avant douze mois alors on peut considérer que l'enfant n'est pas atteint. Plus précisément, il faut deux sérologies négatives en l'absence de traitement anti toxoplasmique pour affirmer que l'enfant ne souffre pas de toxoplasmose congénitale. Dans ce cas, on arrête le suivi et il n'y a pas de traitement mis en place (20).

Si on observe avant l'âge de 12 mois : une synthèse d'IgM, une néosynthèse d'Ig, une augmentation des IgG ou une persistance des IgG à l'âge de 1 an alors le diagnostic de toxoplasmose congénitale est posé. En effet, ceci est une preuve que l'enfant fabrique ses propres anticorps (5). Si le diagnostic est posé après 2 mois de vie de l'enfant alors on parle de diagnostic tardif : ils représentent 10% des cas diagnostiqués en France (20).

Il existe aussi une autre méthode diagnostic, beaucoup moins utilisée : le test de libération d'IFN- γ . Il n'est pas utilisé en routine et non préconisé par le CNR. Habituellement il est utilisé pour le diagnostic de la tuberculose mais il a été adapté pour le diagnostic de la toxoplasmose

congénitale. Les lymphocytes sanguins sont stimulés *in vitro* avec des antigènes bruts de *Toxoplasma gondii* ce qui va conduire à une libération d'IFN- γ . Cette libération d'IFN- γ est ensuite mesurée grâce à la technique ELISA. D'après une étude sur 97 nourrissons dont 17 infectés congénitalement, la sensibilité était de 94% et la spécificité de 99%. Ce test pourrait être utilisé systématiquement dans le cadre du diagnostic de la toxoplasmose congénitale mais aucun test commercial n'est disponible ce qui rend son utilisation en routine compliquée (20).

Comme pour le suivi d'une femme ayant fait une séroconversion pendant sa grossesse, la HAS recommande que le diagnostic postnatal de la toxoplasmose congénitale soit effectué par un laboratoire expert. Ces laboratoires réalisent les techniques de diagnostic préconisées par le CNR et sont plus à même de travailler en concertation avec les cliniciens (12).

En plus du suivi biologique, un fond d'œil doit être effectué 2 à 3 fois la première année de vie puis 2 fois par an pendant la petite enfance et une fois par an jusqu'à l'adolescence (20). Au CHRU de Tours, il est proposé un suivi plus rapproché, à savoir, un fond d'œil tous les 3 mois jusqu'à deux ans, tous les 6 mois jusqu'à 3 ans et ensuite tous les ans. Pour rappel, même si le diagnostic anténatal ou néonatal est positif, il faut quand même faire le diagnostic postnatal donc faire une sérologie tous les mois et faire la surveillance ophtalmique.

Ce suivi est essentiel car environ $\frac{1}{4}$ des enfants atteints de toxoplasmose congénitale développent une atteinte oculaire (20). Certains éléments comme, un retard de traitement maternel de plus de 8 semaines, une infection maternelle ayant lieu tôt pendant la grossesse sont des facteurs de risque de développement de lésions oculaires. Les premières lésions apparaissent le plus souvent vers l'âge de 3 ans et sont le plus souvent unilatérales (dans 70% des cas). Dans 30% des cas, d'autres lésions apparaissent au cours du suivi ophtalmologique (20). La grossesse ainsi que la puberté sembleraient être des facteurs de risque de récurrence de la toxoplasmose oculaire (8).

b. Suivi et traitement pédiatrique

En cas de diagnostic de toxoplasmose congénitale, qu'il soit anténatal, neonatal ou postnatal un traitement est mis en place pendant un an (20).

Le traitement de référence de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né est, comme chez la femme enceinte, l'association du pyriméthamine et de la sulfadiazine (24). Il n'existe pas de recommandations officielles ; actuellement la prescription est faite pour 1 an (8).

Un groupe de travail français cité dans l'article 8 propose 3 protocoles pour le traitement de la toxoplasmose congénitale :

- Protocole 1 : **Pyriméthamine** (Malocide®) et **sulfadiazine** (Adiazine®) en prise journalière associés à de l'acide folinique.

- Protocole 2 : **Pyriméthamine** et **sulfadoxine** (Fansidar®) à prendre tous les 10 jours. Pour rappel, la sulfadoxine pouvant aussi être utilisée chez la femme enceinte, est un sulfamide retard, sa demi-vie est plus longue, ce qui permet une prise tous les 10 jours. Cette association est aussi à prendre en concomitance avec de l'acide folinique. Aujourd'hui, le Fansidar® n'est commercialisé que sur demande.
- Protocole 3 : **Pyriméthamine** (Malocide®) et **sulfadiazine** (Adiazine®) pendant 2 mois puis **pyriméthamine** et **sulfadoxine** (Fansidar®) pendant 10 mois, toujours associé à de l'acide folinique. Ce protocole est proposé au vu des effets indésirables graves qui peuvent survenir lors du traitement par Fansidar®. Le fait de traiter pendant les deux premiers mois par Malocide® et Adiazine® permet de tester la susceptibilité au traitement. Si la tolérance est bonne alors le Fansidar® peut être introduit. L'intérêt de ce protocole est d'éviter l'apparition brutale d'effets indésirables graves tout en favorisant l'observance grâce à une prise tous les 10 jours de Fansidar® (8).

L'ensemble des protocoles médicamenteux sont synthétisés dans le tableau (figure 40) :

Protocole	DCI	Posologie
Protocole 1	Pyriméthamine	1mg/kg/jour puis 0,5mg/kg/j en une prise
	Sulfadiazine	100mg/kg/jour en deux prises
	Acide folinique	25mg deux fois par semaine en débutant le jour du traitement
Protocole 2	Pyriméthamine	1,5 mg/kg tous les 10 jours
	Sulfadoxine	25mg/kg tous les 10 jours
	Acide folinique	2 gélules à 25 mg tous les 7 jours
Protocole 3	Pyriméthamine + Sulfadiazine	Pendant deux mois et arrêt (posologies, voir ci-dessus)
	Pyriméthamine + Sulfadoxine	Puis pendant 10 mois (posologies, voir ci-dessus)
	Acide folinique	Au rythme d'administration adapté au traitement (voir ci-dessus)

Figure 40 - Protocoles proposés pour le traitement de la toxoplasmose congénitale avec les posologies, d'après (39).

Il n'existe pas de conditionnement pédiatrique pour les gélules de Malocide®, Adiazine® et de Fansidar® c'est pourquoi elles sont préparées en pharmacie hospitalière. Les posologies doivent être adaptées au poids de l'enfant et donc recalculées tous les deux mois (39).

Le fait qu'il n'existe pas de forme galénique pédiatrique pour ce traitement peut poser problème. En effet, des cas de surdosage en pyriméthamine ont été rapportés, dont ce cas chez un nouveau-né alors âgé de 7 jours. Il est sorti de la maternité avec cette prescription : sulfadiazine 100mg/kg/j en 3 prises, pyriméthamines 100mg/kg/j en 3 prises et de l'acide folinique 50mg/semaine en 2 prises. La préparation a été effectuée par une pharmacie de ville qui a respecté à la lettre le dosage prescrit. Or, le dosage était 100 fois supérieure à celui recommandé, soit 1mg/kg/j. Au départ, le bilan clinique et biologique était normal puis au bout de 48h, des effets indésirables sont apparus (convulsions associées à des épisodes de désaturation de l'hémoglobine, inappétence, vomissements, cholestase). Après une semaine d'hospitalisation le bilan clinique et biologique était normal et le traitement a été repris 20 jours plus tard. Pour éviter ce type d'erreur dommageable, il est recommandé de privilégier une pharmacie hospitalière pour la préparation afin d'éviter les erreurs de préparations et assurer un bon contrôle de la prescription. Les pédiatres doivent redoubler de vigilance lors de la prescription (50).

Selon une étude, le traitement semble plutôt bien toléré (8). Sur 68 enfants traités et suivis pendant un an, il y a eu divers effets indésirables rapportés, sachant que la plupart du temps ils n'ont pas pu être rattachés directement au traitement. En somme, les effets indésirables rapportés pouvant être rattachés au traitement étaient : 1 cas d'anémie microcytaire, 3 cas de neutropénie, 3 cas d'hyperéosinophilie. De plus, 9 patients ont présenté des effets indésirables digestifs (diarrhées, prurit, vomissements) mais ils n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (8). A l'arrêt du traitement, il est fréquent de retrouver un rebond sérologique, parfois important. En l'absence de signes cliniques ce rebond ne doit pas faire reprendre le traitement, il n'est pas de mauvais pronostic. Pour l'instant on ne connaît pas la cause de ce phénomène.

Comme pour le traitement prénatal, aucune preuve formelle d'efficacité du traitement pour le nouveau-né n'a pu être apportée. On peut donc se demander s'il est vraiment nécessaire de traiter l'enfant ? En effet, c'est un traitement contraignant avec de potentiels effets indésirables. Cependant, si l'efficacité du traitement n'est aujourd'hui pas démontrée, les résultats orientent vers le fait que les enfants non traités ont plus de risque de développer des formes graves. C'est pourquoi, en l'absence de recommandations officielles, les cliniciens prennent la décision de traiter l'enfant à la naissance (8).

Une deuxième question se pose : combien de temps faut-il traiter l'enfant ? La plupart du temps le traitement est prescrit pendant toute la première année de vie, ce qui peut paraître long. De plus, on peut considérer qu'au bout de quelques mois le parasite s'est enkysté ce qui rendrait les traitements inefficaces. L'étude nationale (TOSCANE) permettait de comparer les traitements de 3 mois avec les traitements de 1 an. Cette étude a été arrêtée après 2/3 des inclusions prévues devant l'arrêt de commercialisation du Fansidar®, ce qui n'a pas permis d'établir une hypothèse de non-infériorité de 3 mois de traitement versus 12 mois de traitement (51).

c. Dossier patient du laboratoire de parasitologie du CHRU de Tours

Pour illustrer mes propos, je me suis intéressée à différents dossiers provenant du service de parasitologie du CHRU du Tours. J'ai choisi deux cas de séroconversions découverts chez des patientes enceintes lors de leurs suivis mensuels effectués par le service de parasitologie. Pour réaliser le sérodiagnostic de la toxoplasmose, le laboratoire de parasitologie du CHRU de Tours dispose d'automates VIDAS®. Les réactifs utilisés sont VIDAS® Toxo IgGII bioMérieux pour le dosage des IgG, VIDAS® Toxo IgM bioMérieux pour le dosage des IgM et VIDAS® Toxo IgGII Avidity bioMérieux pour mesurer l'avidité des IgG. Pour confirmer la présence d'IgG, un Western Blot est réalisé avec le coffret LDBIO Toxo II IgG confirmation. Pour la comparaison des anticorps mère enfant on utilise le coffret LDBIO Toxoplasma Western Blot IgG IgM. Enfin, pour confirmer la présence des IgM c'est la trousse ISAGA IgM bioMérieux qui est utilisée.

1. Dossier numéro 1 : Diagnostic anténatal positif

Chronologie	IgG	IgM	Conclusions
Blois le 12/01/2015 24SA	< 3 UA/mL <i>Immunoluminométrie (CLIA)</i>	<3 UA/mL <i>Immunoluminométrie (CLIA)</i>	Sérologie négative
Blois le 25/02/2015 30SA	23,6 UI/mL <i>Immunoluminométrie (CLIA)</i>	107.00 UA/mL <i>Immunoluminométrie (CLIA)</i>	Séroconversion
Tours le 26/02/2015 30SA	28 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	3,78 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i>	Sérologie compatible avec une infestation toxoplasmique récente
Tours le 17/03/2015 33SA	93 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i> Avidité 0,006 COEF <i>VIDAS avidité bioMérieux : avidité faible <0,2 avidité forte > 0,3</i>	4,43 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i>	Confirmation de la primo infection toxoplasmique. Infestation environ 1 mois avant le 25/02 donc environ à 26SA

Figure 41 – Résultat du suivi biologique toxoplasmique mensuel du dossier numéro 1.

Le premier dossier illustré par le tableau ci-dessus (figure 41), concerne une patiente de 32 ans dont le suivi de la grossesse est effectué à Blois. Le 25 février 2015, dans le cadre de son suivi sérologique mensuelle, le laboratoire de Blois détecte une séroconversion, puisque des IgM et des IgG anti toxoplasmiques sont détectés alors que pour le prélèvement précédent la sérologie était négative. Le laboratoire de Blois décide alors d'orienter la patiente vers le CHRU de Tours afin que les prélèvements soient analysés par un laboratoire expert. Le laboratoire de Tours procède donc à l'analyse du sérum et conclut lui aussi à une séroconversion, la patiente est alors à 30 semaines d'aménorrhées. Pour rappel, les résultats obtenus dans les deux laboratoires ne sont pas comparables malgré le fait qu'ils soient exprimés en unités internationales. En effet les trousses diagnostics utilisées ne sont pas les mêmes. L'équipe médicale décide de mettre la patiente sous spiramycine afin de diminuer le risque de transmission au fœtus.

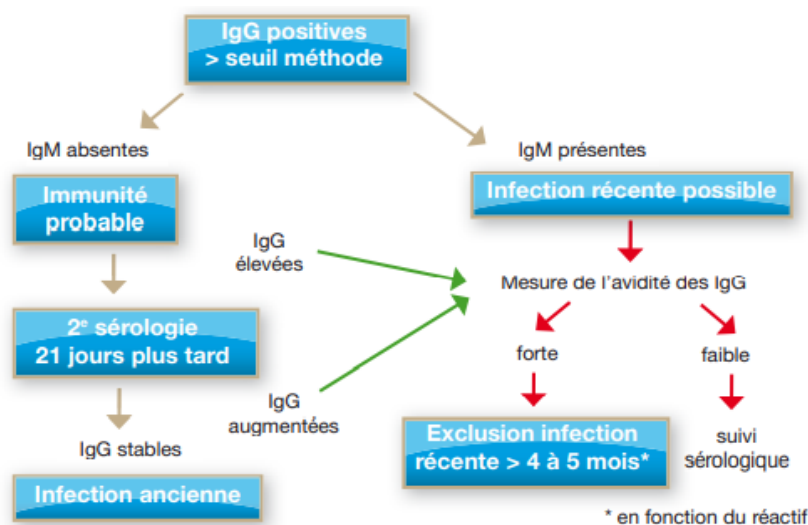


Figure 42 - Dépistage sérologique chez la femme enceinte (27).

Nous sommes donc dans la situation où il y a détection d'IgG et d'IgM, la séroconversion est prouvée puisque la sérologie précédente montrait une absence d'anticorps. Il s'agit maintenant de dater l'infection par rapport au début de grossesse, afin de savoir s'il s'agit d'une infection récente ou non. Comme résumé sur la figure 42, il faut déterminer l'avidité des IgG et effectuer un contrôle sérologique trois semaines après la date du premier prélèvement afin d'étudier la cinétique des anticorps. Le 17 mars, un second prélèvement est effectué, l'avidité obtenue est faible, l'infection récente ne peut donc pas être exclue et le taux d'IgG est en augmentation ce qui oriente vers une infection datant de moins de 2 à 3 mois à la date du premier sérum. Le premier sérum datant du 25 février, le biologiste conclut à une **séroconversion** ayant eu lieu 1 mois avant, soit à environ **26 semaines d'aménorrhées**. Par conséquent, l'équipe médical décide de poursuivre le traitement de la patiente afin de diminuer le risque de transmission au fœtus. Pour rappel, puisque la toxoplasmose a été contractée par la mère au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse, le risque de transmission au fœtus est de l'ordre de 29% avec un risque modéré de développer des formes graves de toxoplasmose congénitale.

D'après les recommandations actuelles, puisque la séroconversion a eu lieu entre 14 et 32 SA, l'équipe médical aurait pu décider de mettre la patiente sous pyriméthamine + sulfadiazine d'emblée, sans attendre le résultat positif du diagnostic prénatal.

La patiente étant à plus de 18 semaines d'aménorrhées une amniocentèse est alors effectuée le 17 mars, à 33SA, afin d'effectuer un **diagnostic prénatal** qui se révélera être **positif**.

Si l'on reprend les recommandations de la HAS, les 4 grandes étapes à suivre sont respectées :

- L'infection a été datée,
- Il s'agit d'une infection toxoplasmique récente,
- La mère a été orientée vers un centre expert, en l'occurrence celui du CHRU de Tours,
- Le diagnostic pré natal a été proposé et effectué,
- Le traitement a été mis en place.

La prévention secondaire et tertiaire ont été correctement mise en œuvre mais qu'en est-il de la prévention primaire ? Il serait intéressant de savoir si la mère a été informée des mesures hygiéno-diététiques et par qui. De plus, même si les informations ont été transmises elles n'ont peut-être pas été comprises.

Le diagnostic prénatal étant positif la stratégie thérapeutique change pour passer à une bithérapie : Adiazine® (6 comprimés de 500mg réparti en 2 prises journalière) associé à Malocide® (un comprimé de 50mg par jour) + acide folinique. A cela s'ajoute une surveillance échographique mensuelle, sans problème à signaler.

L'enfant né le 11 mai 2015 est alors mis sous traitement par Adiazine® (100mg/kg/jour en deux prises) et Malocide® (1mg/kg/jour puis 0,5mg/kg/j en une prise) + acide folinique. Un bilan clinique est réalisé, qui est normal : pas de calcifications intracrâniennes ni d'hydrocéphalie/microcéphalie/encéphalite. Un fond d'œil est aussi réalisé ne montrant pas de chorioretinite.

Un suivi biologique est ensuite mis en place, il est décrit dans le tableau ci-dessous (figure 43) :

Age	IgG	IgM	Résultats
4 jours	107 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i> WB : Absence de synthèse d'IgG <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	0 <i>ISAGA IgM bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i> WB : Absence de synthèse d'IgM <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	Sérologie compatible avec une toxoplasmose congénitale diagnostiquée en anténatal et le traitement <i>in utero</i> de l'enfant
35j	40 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i> WB : Absence de synthèse d'IgG <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	0 <i>ISAGA bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i> WB : Absence de synthèse d'IgM <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	Diminution du taux des anticorps. Sérologie compatible avec le traitement pour toxoplasmose congénitale de l'enfant diagnostiquée en anténatal
2 mois	28UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i> WB : absence de synthèse d'IgG <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	0 <i>ISAGA bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i> WB : absence de synthèse d'IgM <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	Diminution des anticorps. Sérologie compatible avec une infection toxoplasmique congénitale en cours de traitement
6 mois	6UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	0 <i>ISAGA bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i>	Diminution des anticorps

Figure 43 – Résultats du suivi biologique de l'enfant.

On observe facilement la diminution des IgG anti toxoplasmiques sous traitement.

Le bilan biologique à savoir, l'examen du liquide amniotique à la naissance ainsi que la PCR sur sang du cordon/périphérique n'ont pas été effectué. Par contre, la PCR sur placenta a été effectuée pour ressortir négative. De plus, la recherche d'IgM sur sang périphérique était négative. Enfin, le Western Blot a révélé un profil mère-enfant identique, il n'y avait donc pas de néosynthèse d'anticorps. Ce qui peut s'expliquer par le traitement de l'enfant *in utero* et post natal.

La prise en charge est conforme aux recommandations. Chez l'enfant, le traitement a été mis en place. Le diagnostic néonatal a été réalisé, aussi bien au niveau clinique que biologique. Concernant le diagnostic postnatal, il semble s'arrêter à 6 mois alors qu'il est censé être réalisé pendant toute la première année de vie. De plus, nous n'avons pas de données concernant les

fonds d'œil à réaliser régulièrement jusqu'à l'adolescence. Nous ne savons pas si le suivi a été réalisé ailleurs ou s'il n'a pas été fait du tout. Or, il est montré que des lésions notamment oculaires peuvent apparaître, notamment à l'adolescence.

2. Dossier numéro 2 : Diagnostic anténatal négatif

Chronologie	IgG	IgM	Conclusions
Le 14/04/2014	< 0,1 UI/mL	0,18	Sérologie négative
Le 13/05/2014 24SA	0 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	1,40 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i> ISAGA : 11 <i>ISAGA bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i>	Suspicion d'une infestation toxoplasmique récente, sérologie à contrôler impérativement dans deux semaines pour confirmer la séroconversion
Le 05/06/2014 27SA	33 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i> Avidité 0,027 COEF <i>VIDAS Avidité bioMérieux : avidité faible < 0,2, avidité forte > 0,3</i>	2,25 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i>	Infestation toxoplasmique récente confirmée. Infestation probable 10j avant la date du 1 ^{er} prélèvement

Figure 44 - Résultats du suivi biologique toxoplasmique mensuel du dossier numéro 2.

Le dossier numéro 2 illustré par le tableau ci-dessus (figure 44), concerne une patiente de 36 ans suivie au CHRU de Tours dans le cadre du dépistage mensuel de la toxoplasmose. Le 13 mai 2015, à 24 semaines d'aménorrhées, la présence d'IgM anti toxoplasmique est révélée, tandis que les IgG anti toxoplasmique sont négatifs. La figure 45 résume la conduite à tenir.

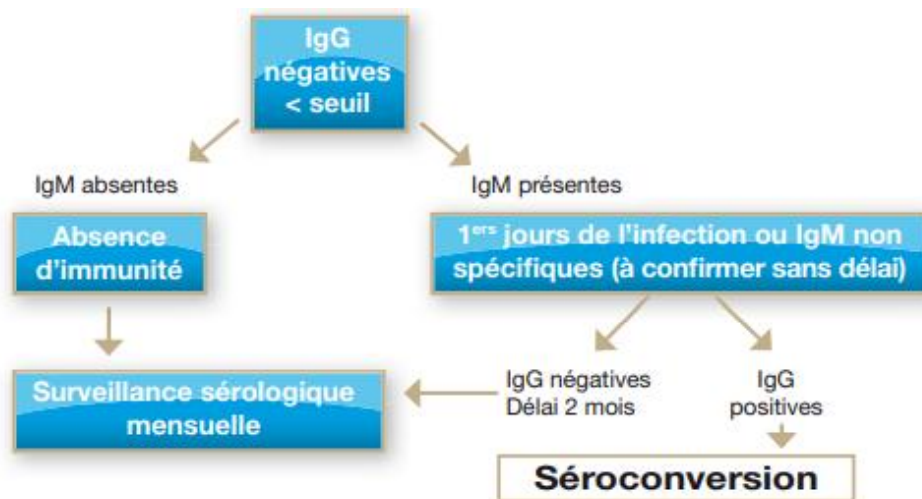


Figure 45 - Dépistage sérologique chez la femme enceinte (27).

Les IgM sont positives il faut donc confirmer par une seconde technique, le but étant d'écarter la présence d'IgM naturelles non spécifiques ou d'interférences. La présence d'IgM sera confirmée par la technique ISAGA : une infection récente est donc suspectée. Le 5 juin, à 27 semaines d'aménorrhée, un contrôle sérologique va être effectué et mettre en avant l'apparition d'IgG spécifiques, ce qui va confirmer le diagnostic d'une séroconversion. De plus, l'avidité est effectuée et nous indique que l'infection récente est non exclue. Le biologiste conclura à une **infestation toxoplasmique récente** datant d'environ 10 jours avant la date du premier prélèvement, soit le 3 mai, la patiente était alors à **22 semaines d'aménorrhées**.

Suite à la confirmation, le 5 juin, la patiente débute le traitement par spiramycine. Là encore, l'équipe médicale aurait pu décider de mettre la patiente sous pyriméthamine + sulfadiazine d'emblée car la séroconversion a eu lieu après 14SA, s'ils avaient appliqué le protocole de 2021.

Une **amniocentèse** est réalisée environ 4 semaines après la date de la séroconversion, soit le 11 juin, à 28 SA. La recherche d'ADN de toxoplasme par PCR s'avérera **négative**. Ce résultat fera l'objet d'une confirmation par le CHU de Montpellier. La stratégie thérapeutique restera donc la même jusqu'à l'accouchement. Le diagnostic prénatal est bien négatif mais une toxoplasmose congénitale ne peut pas être exclue, c'est pourquoi le biologiste précise qu'il faut poursuivre les mesures de surveillance de la grossesse.

Là encore la toxoplasmose a été contractée par la mère au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse. Le risque de transmission au fœtus est donc de l'ordre de 29%.

En résumé, si l'on reprend les recommandations de la HAS, les 4 grandes étapes à suivre ont là aussi été respecté :

- L'infection a été datée,
- Il s'agit d'une infection toxoplasmique récente,
- La mère a été orientée vers un centre expert, en l'occurrence celui du CHRU de Tours,
- Le diagnostic pré natal a été proposé et effectué,
- Le traitement a été mis en place.

Dans ce cas la même question se pose : la prévention primaire a-t-elle été correctement mise en œuvre ?

Le jour de l'accouchement, le 21 août 2014, une PCR sur placenta est réalisée et elle ressort positive. Mais, ce résultat ne permettait pas à lui seul d'affirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Un suivi biologique est ensuite mis en place, un examen clinique est réalisé environ 1 mois après l'accouchement, au mois de septembre et s'avère normal. Le fond d'œil ainsi que l'échographie transfontanellaire sont aussi normaux.

Les résultats du suivi biologique sont représentés dans le tableau (figure 46) :

Age	IgG	IgM	Résultats
3j	274 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i> WB : négatif <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	0 <i>ISAGA bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i> WB : bandes douteuses <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	Absence d'arguments sérologiques en faveur d'une toxoplasmose congénitale (suivi jusqu'à disparition des anticorps)
35j	215 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i> WB : négatif <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	7 <i>ISAGA bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i> WB : bandes douteuses <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	Diminution du taux d'IgG. IgM à la limite du seuil de positivité de la technique ISAGA
2 mois	204 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i> WB : négatif <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	3 <i>ISAGA bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i> WB : négatif <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	Faible diminution des anticorps, absence d'IgM ; absence d'arguments sérologique en faveur d'une toxoplasmose congénitale

3 mois	221 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i> WB : bandes douteuses <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	10 <i>ISAGA bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i> WB : bandes douteuses <i>LDBIO TOXOPLASMA WB IgG IgM</i>	Taux stable des IgG, IgM à la limite du seuil de positivité de la technique ISAGA. Sérologie faisant suspecter une toxoplasmose congénitale.
4 mois	199 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	12 <i>ISAGA bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i>	Taux stable des IgG, présence d'IgM Confirmation d'une toxoplasmose congénitale
5 mois	519 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	9 <i>ISAGA bioMérieux : taux limite 6, seuil de positivité 9</i>	Très forte augmentation des taux d'IgG, diminution du taux d'IgM. Confirmation de la toxoplasmose congénitale chez l'enfant.
6 mois	267 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	0,17 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i>	Diminution des taux d'IgG, disparition des IgM
7 mois	199 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	0,17 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i>	Taux stable des AC anti toxoplasmiques
9 mois	122 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	0,14 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i>	Diminution du taux des AC
11 mois	81 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	0,10 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i>	Le taux d'AC semble diminuer mais la reprise en parallèle du sérum précédent montre une stabilité du taux d'AC
13 mois	59 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	0,11 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i>	Le taux d'AC semble diminuer mais la reprise en parallèle du sérum précédent montre une stabilité du taux d'AC
14 mois	49 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	0,08 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i>	Le taux d'AC semble diminuer mais la reprise en parallèle du sérum précédent montre une stabilité du taux d'AC
16 mois	22 UI/mL <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 4 UI/mL, seuil de positivité 8 UI/mL</i>	0,09 <i>VIDAS bioMérieux : taux limite 0,55, seuil de positivité 0,65</i>	Diminution du taux d'AC

Figure 46 – Résultats du suivi biologique de l'enfant.

La recherche d'IgM ou IgG sur sang périphérique 3 jours après la naissance s'avère négative. Au cours des deux premiers mois de vie, le taux d'IgG diminue légèrement et malgré la présence de bandes douteuses sur le WB, le diagnostic de toxoplasmose congénitale semble écarté. En effet, une diminution du taux d'IgG (sur deux sérums espacés de 3 mois) permettrait de conclure que l'enfant n'est pas infecté.

Pour conclure, à la naissance aucun argument n'était en faveur d'une toxoplasmose congénitale :

- PCR sur liquide amniotique : négative,
- Bébé asymptomatique à la naissance,
- Sérologie IgM : négative,
- WB : négatif, pas de néosynthèse d'anticorps.

Mais, à 3 mois les IgG ainsi que les IgM augmentent et il y a toujours la présence de bandes douteuses sur le WB (pour rappel, l'utilisation du WB IgM n'est pas recommandée après 1 mois). Puis, à 4 mois de vie, les IgM deviennent positives, c'est ce qui va conduire au diagnostic de toxoplasmose congénitale. Les mois suivants, les arguments en faveur d'une toxoplasmose congénitale s'accumulent avec notamment à 5 mois une très forte augmentation du taux d'IgG.

Suite à ce diagnostic l'enfant est mis sous traitement pendant 1 an : Adiazine® (100mg/kg/jour en deux prises) et Malocide® (1mg/kg/jour puis 0,5mg/kg/j en une prise) + acide folinique. L'observance ainsi que la tolérance sont bonnes, il n'y a pas de neutropénie.

La suite du suivi notamment oculaire est d'abord effectuée au CHRU de Tours : aucunes anomalies au fond d'œil sont détectées et l'enfant se développe normalement. Il est alors adressé à son médecin traitant et à un ophtalmologue de ville afin de continuer le suivi, à savoir : un fond d'œil tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans et enfin une fois par an. Le suivi a donc été programmé mais nous ne savons pas s'il a bien été effectué et quelles sont les éventuelles évolutions à ce jour.

Ce cas met en avant l'existence de faux négatif pour le diagnostic prénatal. C'est pourquoi il est recommandé en cas de séroconversion toxoplasmique ou en cas de doutes face à un résultat de sérologie douteux, d'adresser les patientes à des laboratoires expert, comme le laboratoire de parasitologie du CHRU de Tours, afin que la prise en charge soit optimale et conforme aux recommandations, à savoir : un suivi biologique mensuel afin de suivre l'évolution des IgG. Le risque étant de passer à côté d'un diagnostic tardif, que l'enfant ne soit pas traité, ni suivi, avec des conséquences importantes sur la santé de l'enfant.

IV. TOXOPLASMOSE CONGENITALE : ETUDE DES CAS AU CHRU DE TOURS ET EN FRANCE DE 2010 à 2020

a. Recueil des données du CNR

Dans cette partie je vais utiliser les données du CNR ainsi que les données du CHRU de Tours entre 2010 et 2019. Comme indiqué précédemment, la surveillance de la toxoplasmose congénitale a été mise en place en 2007 par le CNR en collaboration avec l'Institut de veille sanitaire. Ce réseau nommé TOXOSURV (représenté sur la figure 47), composé de 37 laboratoires experts, a pour but de notifier les cas de toxoplasmose congénitale. Le CNR est composé de quatre pôles ayant chacun des missions spécifiques :

- CHU de Reims : pôle épidémiologie
- CHU de Montpellier : pôle biologie moléculaire
- CHU de Strasbourg : pôle sérologie
- CHU de Limoges : pôle souches



Figure 47 – Répartition du réseau CNR (52)⁸.

⁸ Les losanges représentent les laboratoires membres du réseau TOXOSURV ; les cercles représentent les 4 pôles du CNR ayant des missions spécifiques

Les laboratoires sont donc tenus de déclarer tous les cas de toxoplasmose congénitale en remplissant directement une fiche sur le site internet du CNR. Il existe deux fiches :

- Une fiche pour les déclarations de cas de diagnostics anténatales (annexe 1)
- Une fiche pour les déclarations de cas de diagnostics en postnatal (annexe 2). Cette dernière doit être aussi remplie en cas de diagnostic anténatal positif lors du suivi de l'enfant.

Quels sont les cas faisant l'objet du système de surveillance ? : Il s'agit des cas de toxoplasmose congénitale prouvés soit par **diagnostic anténatal** soit par **diagnostic postnatal**. Ces cas concerneront donc des fœtus vivants, des produits d'avortement (fausse couche ou IMG/IVG), des nouveau-nés ou des nourrissons jusqu'à 12 mois.

En ce qui concernant le diagnostic anténatal, il faut que l'infection toxoplasmique soit confirmée par l'un de ses critères :

- La détection de *Toxoplasma gondii* dans le liquide amniotique,
- Une échographie fœtale pathologique et/ou une IRM fœtale pathologique,
- Un examen de produits d'avortements (PCR, examen anatomo-pathologique).

ET pour le diagnostic postnatal, il faut soit :

- La présence d'anticorps spécifiques IgM ou IgA dans le sang périphérique de l'enfant,
- La néosynthèse d'anticorps Ig,
- Ou l'augmentation des anticorps IgG spécifiques sur des prélèvements successifs
- Ou la persistance des anticorps IgG spécifiques à l'âge de 12 mois.

Grâce à ces données, le CNR publie un document complet qui est transmis aux laboratoires experts ainsi qu'une synthèse qui est accessible au grand public sur le site du CNR. Cette synthèse comprend :

- Le nombre de cas de TC diagnostiqués en France du 1er janvier au 31 décembre de l'année étudiée selon l'âge de la mère.
- Le nombre de cas de TC diagnostiqués en France du 1er janvier au 31 décembre de l'année étudiée selon l'âge des femmes qui accouchent en France pour 1000 naissances.

- Le nombre de cas de TC diagnostiqués en France du 1er janvier au 31 décembre de l'année étudiée selon le terme de la grossesse lors de l'infection maternelle en SA.
- La distribution régionale du nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France du 1er janvier au 31 décembre de l'année étudiée pour 1000 naissances.
- Le récapitulatif des cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France du 1er janvier au 31 décembre de l'année étudiée.
- Les indicateurs remarquables des cas de toxoplasmose congénitale (TC) diagnostiqués en France du 1er janvier au 31 décembre de l'année étudiée.

Grâce à ces données j'ai pu étudier différents éléments concernant la toxoplasmose congénitale entre 2010 et 2019 (53).

b. Vue d'ensemble de la toxoplasmose congénitale entre 2010 et 2019

1. Nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France et à Tours du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019

Au CHRU de Tours entre 2010 et 2019, 263 dossiers de séroconversion chez des femmes enceintes ont été suivis et parmi eux 42 cas de toxoplasmose congénitale ont été diagnostiqués. Ce chiffre indique donc qu'il y a eu 16% de toxoplasmose congénitale parmi tous les cas diagnostiqués. Pour rappel, le risque de contamination fœtale dépend de l'âge gestationnel, plus il est élevé plus le risque de contamination est important.

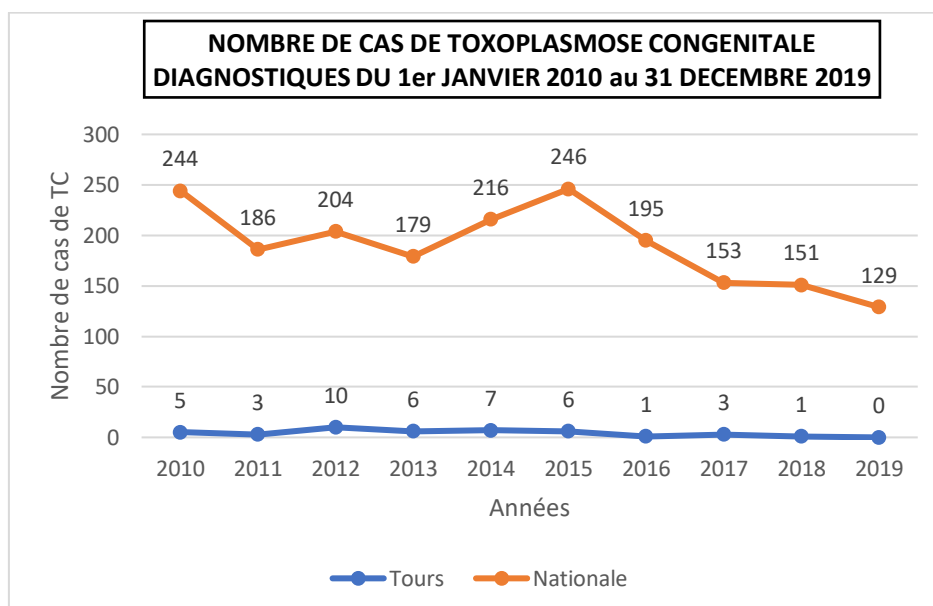


Figure 48 – Graphique représentant le nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France et à Tours entre 2010 et 2019.

A l'aide de ce graphique (figure 48), il est facile de constater une baisse du nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués depuis 2010, à Tours et en France.

Années	Nombre de cas de TC	Nombre de naissances	Taux d'incidence pour 1000 naissances
2010	244	802 224	0,3
2011	186	792 996	0,23
2012	204	790 290	0,26
2013	179	781 621	0,23
2014	216	781 167	0,28
2015	246	760 421	0,32
2016	195	744 697	0,26
2017	153	730 242	0,21
2018	151	719 737	0,21
2019	129	714 029	0,18

Figure 49 – Tableau indiquant le nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France ainsi que le nombre total de naissances en France entre 2010 et 2019.

Cependant, il est plus pertinent de s'intéresser au nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués pour 1000 naissances. En effet, comme le montre le tableau de la figure 49, depuis 2010, le nombre de naissances en France n'a cessé de chuter. On remarque donc qu'au niveau national le taux d'incidence de la toxoplasmose congénitale est passé de 0,3 pour 1000 naissances en 2010 à 0,18 pour 1000 naissances en 2019. On peut donc dire que le taux d'incidence de la toxoplasmose congénitale est en baisse.

Cette baisse confirme que le programme national de prévention de la toxoplasmose a une incidence positive. La diminution du nombre de séroconversion en cours de grossesse engendre indirectement une diminution du nombre de toxoplasmose congénitale. De plus, le traitement anténatal des femmes lors d'une séroconversion en cours de grossesse pourrait aussi expliquer cette baisse. Aujourd'hui rien n'est prouvé, même s'il semblerait que la mise en place précoce du traitement anténatal soit à l'origine d'une diminution du taux de transmission de la mère au fœtus, et donc d'une diminution du taux de toxoplasmose congénitale.

2. *Nombre de cas de toxoplasmose diagnostiqués en France et à Tours du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019 selon l'âge de la mère*

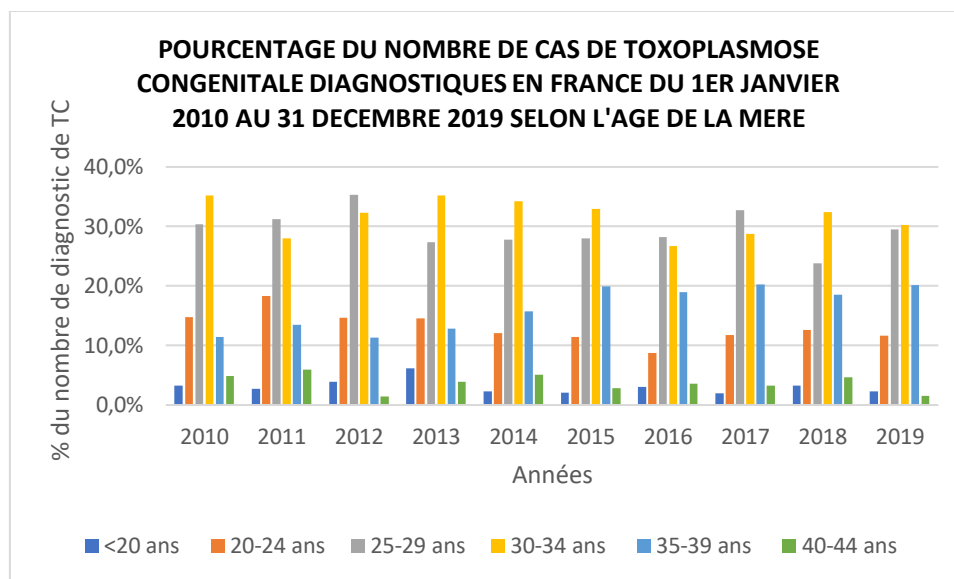


Figure 50 – Nombre de diagnostic de toxoplasmose congénitale en France selon l'âge de la mère.

Grâce au graphique de la figure 50, on remarque qu'au niveau national toutes années confondues, les diagnostics de toxoplasmose congénitale sont plus fréquents chez les femmes âgées de 25 à 34 ans. En effet, les tranches d'âges 25-29 ans et 30-34 représentent toutes les deux environ 30% des diagnostics de toxoplasmose congénitale. Les diagnostics entre 35 et 39 ans représentent entre 10 et 20% tandis que les diagnostics chez les moins de 20 ans et les 40-44 ans représentent moins de 10% des diagnostics.

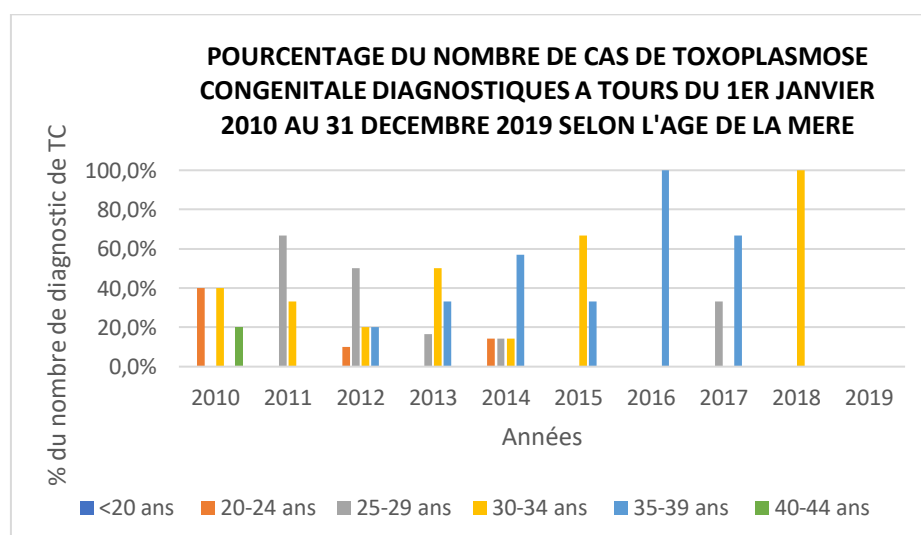


Figure 51 – Nombre de diagnostic de toxoplasmose congénitale au CHRU de Tours selon l'âge de la mère.

Si l'on regarde les diagnostics concernant le CHRU de Tours, sur le graphique de la figure 51, les valeurs varient d'une année à l'autre sans mettre en avant une tendance particulière. Il est cependant intéressant de noter qu'aucun diagnostic n'a été effectué chez des mères de moins de 20 ans.

Mais pour connaître l'incidence la plus forte selon la classe d'âge, il faut prendre en compte l'âge des mères en France, comme représenté sur le tableau de la figure 52 :

Classe d'âge	Nombre de naissance	Toxoplasmose congénitale	Taux pour 1000 naissances
< 20 ans	8781	3	0.34
20-24 ans	71 640	15	0.21
25-29 ans	194 337	38	0.20
30-34 ans	253 806	39	0.15
35-39 ans	144 632	26	0.18
>40-44 ans	40 883	2	0.05

Figure 52 – Tableau représentant l'incidence de la toxoplasmose congénitale selon l'âge des mères en France en 2019

En s'intéressant à l'âge des mères en France on s'aperçoit alors que l'incidence de la toxoplasmose la plus forte en 2019 concerne les moins de 20 ans. Selon les données du CNR, depuis 2010 l'incidence la plus forte concerne les femmes de moins de 20 ans. Plusieurs hypothèses sont possibles pour expliquer cette forte incidence, un manque d'informations, une moins bonne compréhension des mesures de prévention, un manque de suivi.

3. *Nombre de cas de toxoplasmose diagnostiqués en France et à Tours du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019 selon le terme de la grossesse*

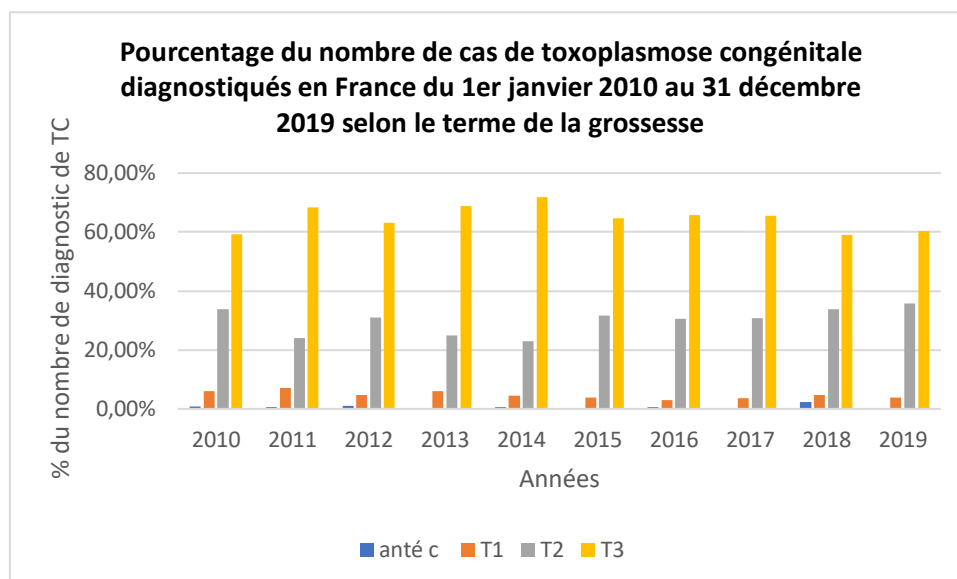


Figure 53 – Nombre de cas de toxoplasmose en France selon le terme de la grossesse.

Sur le graphique figure 53, on observe facilement que le nombre de diagnostics de toxoplasmose congénitale est plus important au cours du troisième trimestre de la grossesse. Depuis 2010, plus de 50% des diagnostics se font lors du troisième trimestre de la grossesse.

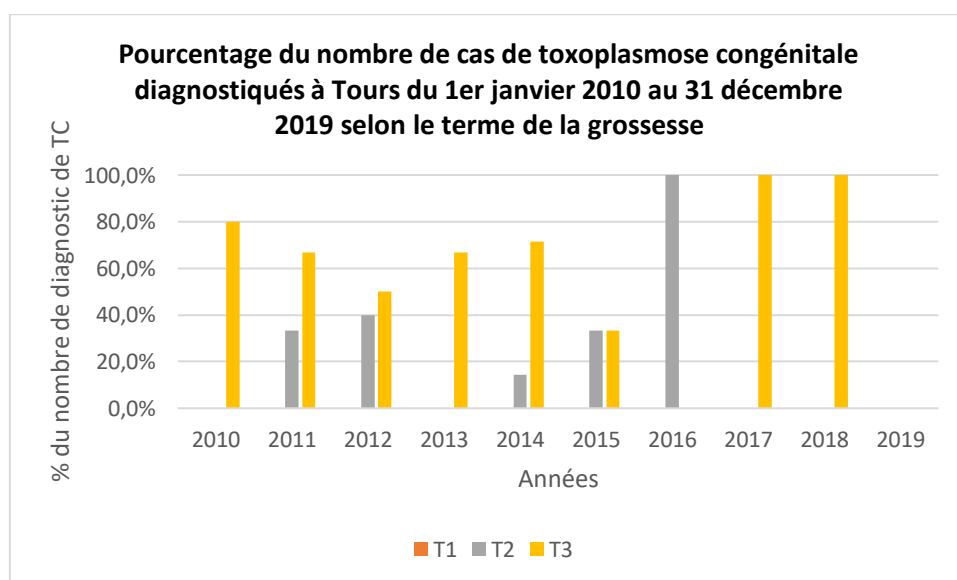


Figure 54 – Nombre de cas de toxoplasmose congénitale au CHRU de Tours selon le terme de la grossesse.

Grâce au graphique de la figure 54, on observe qu'au CHRU de Tours, le nombre de diagnostics de toxoplasmose congénitale est plus important lors du troisième trimestre de grossesse (sauf

en 2012 et en 2016), ce qui est adéquation avec les données nationales. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les femmes se contamineraient tardivement pendant leur grossesse, peut-être parce que plus elles avancent dans leur grossesse moins elles sont vigilantes quant aux règles hygiéno-diététiques.

Ce nombre de diagnostic de toxoplasmose congénitale plus important lors du troisième trimestre de la grossesse pourrait aussi être expliqué par le fait qu'un passage transplacentaire du parasite est beaucoup plus fréquent lors du 3^{ème} trimestre de la grossesse. Pour rappel, pendant cette période, le passage transplacentaire de *Toxoplasma gondii* est de l'ordre de 50% (5).

4. *Nombre de diagnostics de toxoplasmose congénitale anténatals et postnatals en France et à Tours du 1^{er} janvier 2010 eu 31 décembre 2019*

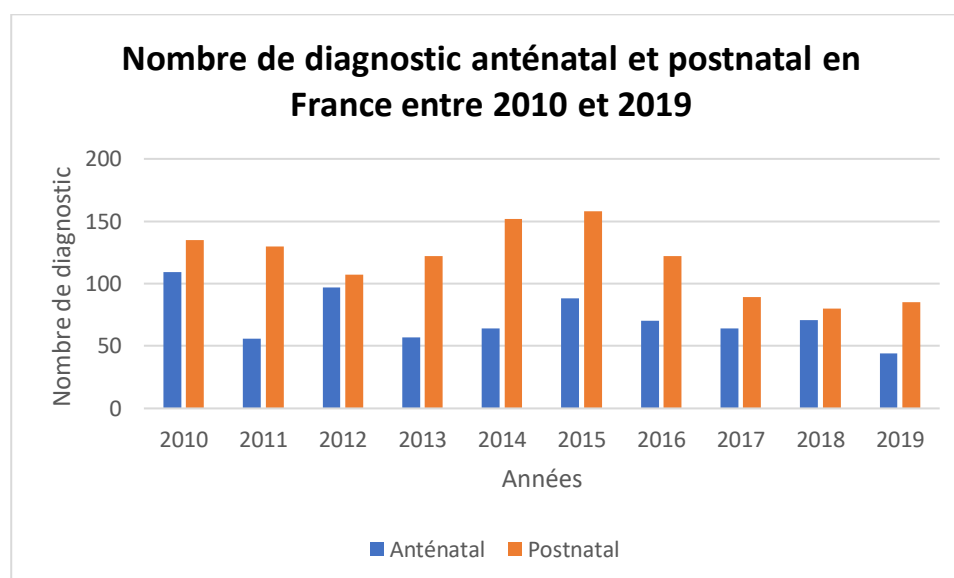


Figure 55- Graphique représentant le nombre de diagnostic anténatal et postnatal entre 2010 et 2019 en France.

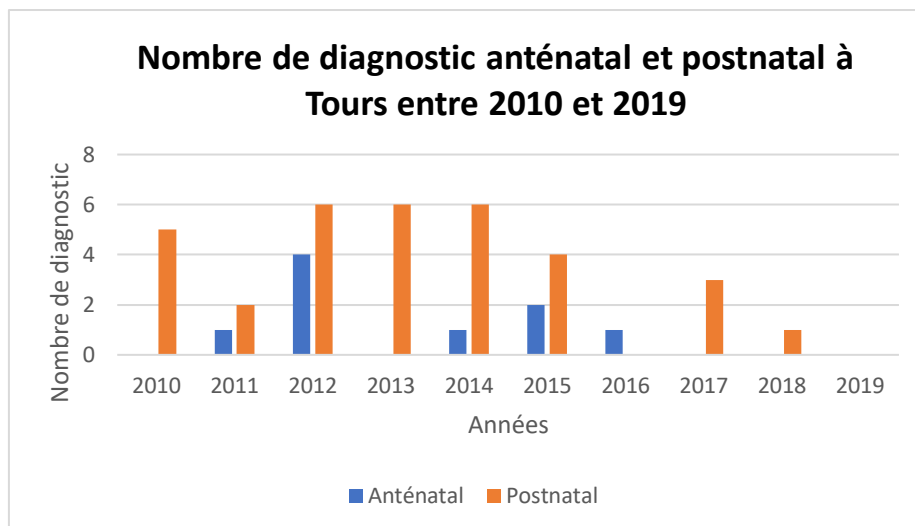


Figure 56 – Graphique représentant le nombre de diagnostic anténatal et postnatal entre 2010 et 2019 au CHRU de Tours.

A l'aide de ces 2 graphiques (figure 55 et 56) on remarque aisément que les diagnostics de toxoplasmose congénitales se font le plus souvent en période postnatal. Ces données viennent confirmer les recommandations de diagnostic de la toxoplasmose congénitale. En effet, le suivi postnatal est essentiel, et doit être pratiqué jusqu'à 1 an même si le diagnostic anténatal est négatif.

Pour compléter ces données il est intéressant de regarder parmi ces diagnostics postnatals, la proportion de diagnostic tardif. On considère qu'un diagnostic est tardif quand il est effectué après l'âge de 2 mois.

Années	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Naissance – 2 mois	4	2	5	5	4	4	0	2	1	0
2 mois - 1an	1	0	1	1	2	0	0	1	0	0

Figure 57 – Tableau représentant le nombre de diagnostic postnatales de la toxoplasmose congénitales avant et après 2 mois au CHRU de Tours entre 2010 et 2019.

Ce tableau (figure 57) nous permet de voir que les diagnostics postnatals tardifs sont plus rares. En ce qui concerne les données nationales, selon les données du CNR publiées dans le rapport de 2019, les diagnostics tardifs représentent environ 10% des cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en période postnatale.

C'est pourquoi il est essentiel de suivre les recommandations et maintenir un suivi pendant toute la première année de vie, au risque de passer à côté d'un diagnostic de toxoplasmose congénitale.

Le tableau de la figure 58 décrit les 6 cas de diagnostics tardifs du service de parasitologie du CHRU de Tours.

Diagnostic tardif	Date de la séroconversion	Suivi et traitement de la mère	Diagnostic anténatal	Suivi de l'enfant
Cas numéro 1	Inconnue	Non suivie initialement à Tours Traitée dès la séroconversion	Effectué au CHRU de Tours => négatif	Suivi dès la naissance Développement normal
Cas numéro 2	28 SA	Non suivie à Tours Pas de notion de traitement	Effectué mais pas au CHRU de Tours => négatif	Suivi dès la naissance Développement normal
Cas numéro 3	32 SA	Non suivie à Tours Traitée dès la date de la séroconversion	Notion de culture cellulaire négative mais pas de PCR sur liquide amniotique	Suivi dès la naissance Développement normal
Cas numéro 4	32 SA	Non suivie à Tours Pas de notion de traitement	Non effectué	Suivi dès la naissance Développement normal
Cas numéro 5	28 SA	Suivie à Tours Traitée dès la date de la séroconversion	Effectué au CHRU de Tours => négatif	Suivi dès la naissance Développement normal
Cas numéro 6	35 SA	Suivie à Tours Traitée dès la date de la séroconversion	Non effectué	Suivi dès la naissance Développement normal

Figure 58 – Caractéristiques des diagnostics postnatal tardifs

Le tableau de la figure 58 nous indique que tous les diagnostics tardifs concernent des cas de toxoplasmose congénitale dont la séroconversion a eu lieu au troisième trimestre de la grossesse. Sur les six cas, quatre femmes n'étaient pas suivies initialement à Tours donc on ne peut pas vraiment savoir si elles ont été correctement suivies. Les deux femmes suivies à Tours ont bénéficié d'un suivi régulier et conforme aux recommandations. En ce qui concerne le diagnostic néonatal, il n'a pas pu être effectué pour deux des femmes et pour les quatre autres le diagnostic anténatal s'est avéré négatif, il s'agissait donc de faux négatifs. Enfin, les enfants ont bien bénéficié d'un suivi postnatal dès la naissance qui a permis de diagnostiquer la toxoplasmose congénitale. Ce diagnostic tardif n'a pas eu d'impact clinique sur le développement de l'enfant.

5. *Etude de la sévérité de la maladie en France et à Tours du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019*

<u>Année</u>	<u>Nombre de cas de TC</u>	<u>Nombre de naissances</u>	<u>Nombres d'interruptions de grossesse</u>	
			IMG	MFIU
2010	244	207 (dont 189 asymptomatiques)	11	1
2011	186	173 (dont 147 asymptomatiques)	4	1
2012	204	177 (dont 161 asymptomatiques)	6	6
2013	179	165 (dont 148 asymptomatiques)	8	1
2014	216	205 (dont 191 asymptomatiques)	5	2
2015	246	231 (dont 211 asymptomatiques)	4	1
2016	195	172 (dont 157 asymptomatiques)	3	2
2017	153	128 (dont 117 asymptomatiques)	2	2
2018	151	120 (dont 108 asymptomatiques)	6	3
2019	129	115 (dont 108 asymptomatiques)	2	3
TOTAL	1903	1693		

Figure 59 – Tableau représentant le nombre total de cas de toxoplasmose congénitale de 2010 à 2019 et parmi ces cas : le nombre de naissances, le nombre d'interruptions de grossesses (données CNR).⁹

La toxoplasmose congénitale suite à une séroconversion chez une femme enceinte peut conduire à différentes issues représentées dans le tableau de la figure 59. La conséquence la plus grave est l'interruption de grossesse, qui peut être une IMG ou une MFIU. Parmi les nombres de cas de toxoplasmoses congénitales il y a aussi des perdus de vue, on ne connaît pas l'issue de la grossesse.

Au CHRU de Tours, une séroconversion en cours de grossesse a conduit à une IMG. Elle concerne un dossier datant de 2010. La mère a fait une séroconversion en cours de grossesse à

⁹ Le nombre de perdus de vue ne figure pas dans le tableau

21 SA. Elle a donc été mise sous spiramycine. Le diagnostic anténatal a ensuite été effectué à 27 SA. La PCR sur liquide amniotique est ressortie positive. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale a donc été posé et le traitement de la mère a été modifié par l'association de pyriméthamine et sulfadiazine. La surveillance échographique à 30 SA s'est avérée être pathologique ainsi que l'IRM fœtale. En effet, des images échogènes intra-parenchymateuses cérébrales et latéro-ventriculaires ont été mises en avant, ce qui pouvait correspondre à des images de localisations toxoplasmiques récentes. Ces éléments ont donc conduit à une IMG à 33 SA. Les parents ont refusé l'autopsie sur l'enfant de sexe féminin sans anomalie apparente.

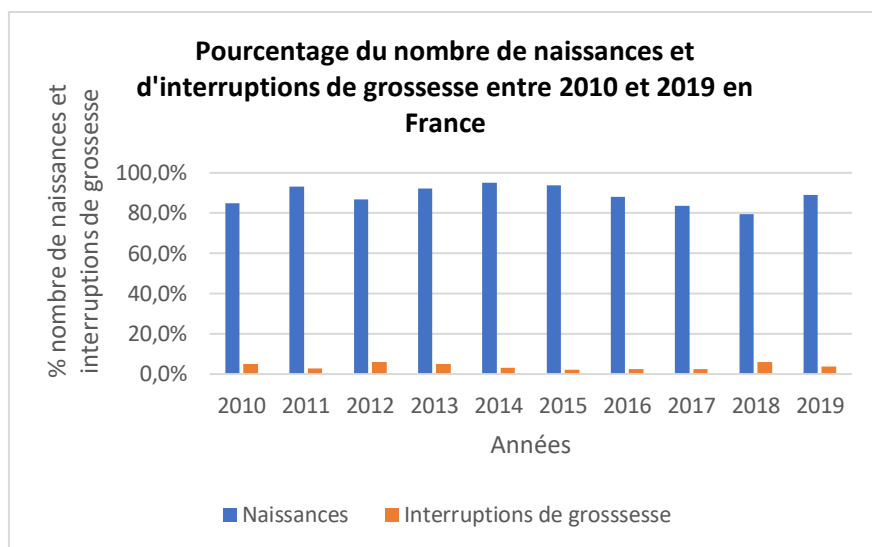


Figure 60 – Graphique représentant le pourcentage d'interruptions de grossesse par rapport au pourcentage de naissances entre 2007 et 2019 en France.

La figure 60 montre clairement qu'il y a peu d'interruptions de grossesse comparées au nombre de naissances. En effet, toutes les années confondues, il y a moins de 20% d'interruptions de grossesse parmi les cas de toxoplasmose congénitale. Quand la grossesse arrive à terme et qu'il y a bien une naissance alors, le nouveau-né peut être symptomatique ou asymptomatique, il y a peu de formes symptomatiques.

	<u>Formes modérées de TC</u>	<u>Formes sévères de TC</u>
2010	13	5
2011	16	9
2012	8	7
2013	12	5
2014	10	4
2015	15	5
2016	13	2
2017	6	5
2018	9	3
2019	6	1

Figure 61 – Tableau des formes modérées et des formes sévères de la toxoplasmose congénitale de 2010 à 2019 en France.

Parmi les cas de toxoplasmose congénitale symptomatiques on peut distinguer les formes sévères et les formes modérées. D'après les données de la figure 61, on observe qu'il y a moins de formes sévères que de formes modérées, toutes années confondues. Les formes sévères représentent 30% des cas de toxoplasmose congénitale symptomatique.

Parmi les formes symptomatiques modérées, on distingue environ :

- 74% de cas de CIC : forme la plus retrouvée
- 20% de cas de chorioretinites
- 4% de cas de formes cliniques

Parmi les formes symptomatiques sévères, on distingue environ :

- 4% de cas de formes disséminées
- 30% de cas d'hydrocéphalie
- 61% de cas de chorioretinites maculaires¹⁰ : forme la plus retrouvée
- 1% de cas de forme clinique

A Tours, sur les 42 dossiers de toxoplasmose congénitale seulement 2 cas symptomatiques à la naissance ont été identifiés : une forme clinique et une chorioretinite, tous les autres cas étaient asymptomatiques.

Le premier cas concerne un enfant né en 2012, la mère a fait une séroconversion à 35 SA et a été traité par spiramycine jusqu'à l'accouchement. La toxoplasmose congénitale a été diagnostiquée en période postnatale suite à l'apparition d'IgM dans le sang périphérique et une néosynthèse d'Ig mise en avant par le WB. Les examens paracliniques n'ont pas relevé de calcifications intracrâniennes, d'hydrocéphalie ni de chorioretinite. Mais, 5 jours après la naissance le nourrisson est hospitalisé en urgence devant une fièvre élevée ; l'échographie transfontanellaire révélera alors une hémorragie ventriculaire droite et gauche. Aucune séquelle grave n'est mise en avant. La suite de la prise en charge est simple et l'enfant est mis sous traitement Malocide® et Adiazine®.

Le suivi de l'enfant sera fait au CHRU de Tours, sa croissance staturo pondérale est normale. Cependant, il développera quelques difficultés au niveau de la motricité et du langage, ce qui nécessitera des séances d'orthophonie. De plus, en 2015 des céphalées vont nécessiter une consultation en neuropédiatrie, le lien avec la toxoplasmose congénitale n'est pas établi.

Le deuxième cas concerne un enfant né en mars 2017, la mère a fait une séroconversion à 38 SA et a été traité par spiramycine. La toxoplasmose congénitale a été diagnostiquée en période postnatale devant l'apparition d'IgM dans le sang périphérique et une néosynthèse d'Ig. L'enfant a donc été mis sous traitement Malocide® et Adiazine®. Les examens paracliniques n'ont pas relevé de calcifications intracrâniennes ou d'hydrocéphalie mais le fond d'œil réalisé à la naissance va mettre en avant deux lésions atrophiques maculaires de l'œil droit. Le fond

¹⁰ Chorioretinite avec foyer maculaire qui peut être à l'origine d'une baisse d'acuité visuelle majeure parfois irréversible

d'œil réalisé 6 mois plus tard viendra confirmer ce diagnostic. L'enfant n'est ensuite plus suivi à Tours mais à Reims. Selon le CHU de Reims, l'évolution est bonne puisque que sur le fond d'œil suivant la lésion à droite se stabilise et le fond d'œil gauche est normal.

Il faut cependant garder en tête qu'une forme asymptomatique à la naissance ne veut pas dire que le nourrisson ne développera pas de troubles, notamment oculaire plus tard, dans son enfance ou son adolescence. C'est pourquoi, j'ai cherché à savoir si parmi les cas de toxoplasmose congénitale infraclinique à la naissance diagnostiquée à Tours, il y avait des cas de toxoplasmose congénitale retardée. J'ai notamment cherché la survenue de chorioretinite plus d'un an après la naissance, à l'aide du DPP interne au CHU et accessible qu'aux praticiens du CHRU. Afin d'affiner ma recherche je me suis concentrée sur le département du 37 et j'ai élargi au département du 36 et du 41. Je n'ai trouvé aucun cas de toxoplasmose congénitale retardée. Mais cette information est biaisée. En effet, le suivi clinique, et notamment les fonds d'œil ne sont pas tous réalisés au CHRU de Tours. Après un an et si le développement de l'enfant est normal, l'enfant est souvent réorienté vers son médecin traitant et un ophtalmologiste de ville afin de continuer le suivi. Mais dans ce cas les informations ne sont pas ajoutées dans le DPP. Un courrier est envoyé au médecin traitant en indiquant les surveillances ophtalmiques prévues, à savoir :

- Un fond d'œil tous les 3 mois jusqu'à deux ans
- Un fond d'œil tous les 6 mois jusqu'à 3 ans
- Puis un fond d'œil tous les ans

Les enfants ne continuent pas forcément leur suivi à Tours car certains n'habitent pas dans le département d'Indre et Loire, et il est en effet difficile de conserver un suivi régulier loin du domicile. Il est donc compliqué de connaître l'évolution de la maladie sur le long terme, or on sait que la puberté pourrait être un facteur de risque de récurrence de la toxoplasmose oculaire (24).

A l'aide de ces données on peut dire qu'aujourd'hui en France, grâce au dépistage sérologique les cas de toxoplasmose congénitale sont détectés le plus tôt possible afin d'envisager une interruption de grossesse si l'infection fœtale est trop sévère. La majorité des cas de toxoplasmose à la naissance sont asymptomatiques et parmi les cas symptomatiques il y a très peu de cas sévères. Ceci pourrait s'expliquer d'une part par les traitements maternels mais aussi par les traitements pédiatriques mis en place pendant un an chez l'enfant.

c. Problématique des perdus de vues

La prise en charge de la toxoplasmose congénitale comprend le suivi de la mère, le diagnostic anténatal et le suivi de l'enfant. Mais sur le terrain, il est parfois difficile pour le

biologiste de regrouper toutes ces informations. En effet, comme le montre le tableau de la figure 61, le biologiste ne fait pas toujours le diagnostic anténatal et le suivi de l'enfant. La mère peut être suivie à un endroit et l'enfant à un autre endroit. Dans le cas où le biologiste n'a pas fait le diagnostic anténatal (*catégorie suivi de l'enfant uniquement dans le tableau de la figure 62*) et qu'il possède seulement les sérologies de l'enfant, il faut alors essayer de récupérer les informations du laboratoire ayant fait le diagnostic anténatal, ce qui est compliqué et chronophage.

Dans certains cas plus problématiques, qui concernent 22 dossiers sur 263 dossiers au CHRU de Tours (*catégorie pas de suivi de l'enfant dans le tableau de la figure 62*), le biologiste fait le diagnostic anténatal mais il ne connaît pas l'issue de la grossesse et par conséquent ne fait pas le suivi de l'enfant. On parle alors de perdus de vue. L'enfant ne bénéficiera pas d'un suivi sérologique mensuel et il ne sera pas traité, ce qui le rend plus à risque de développer des formes graves. D'autant plus que nous savons qu'un quart des enfants atteints de la toxoplasmose congénitale développent à court ou moyen terme une atteinte oculaire, notamment une chorioretinite qui peut provoquer une baisse plus ou moins importante de l'acuité visuelle voir une cécité (20).

Années	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Diagnostic anténatal + suivi de l'enfant fait à Tours	20	14	21	18	8	17	3	7	9	6
Suivi de l'enfant uniquement	0	11	19	16	20	11	11	7	13	12
Pas de suivi de l'enfant	4	2	0	0	2	6	3	2	1	2
Nombre de dossier suivi	24	27	40	34	30	34	17	15*	22*	20

* car une grossesse gémellaire

Figure 62 – Tableau regroupant les données diagnostiques de la toxoplasmose congénitale du CHRU de Tours.

Ce problème s'illustre aussi au niveau national, selon les données du CNR entre 2010 et 2019 il y a eu 137 issues inconnues sur 1903 cas de toxoplasmose congénitale.

Ce nombre de perdus de vue s'explique en partie par une prise en charge complexe qui nécessite un grand nombre d'acteurs répartis dans diverses zones géographiques. Cela complique le suivi, autant pour le patient que pour les professionnels de santé. Le suivi biologique et clinique de la

femme enceinte avant la séroconversion, et après la séroconversion, n'est pas effectué au même endroit. En effet, une femme séronégative peut effectuer son suivi dans n'importe quel laboratoire de ville, le plus souvent proche de chez elle. Mais lorsqu'il y a suspicion de séroconversion, elle est orientée vers un centre expert qui va prendre le relai du suivi. Mais ce centre est parfois éloigné de chez elle.

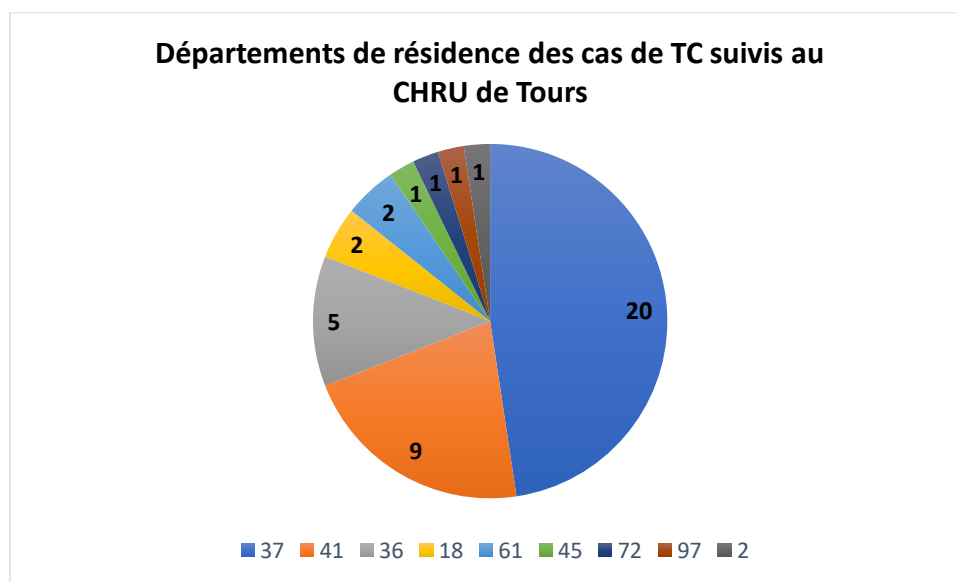


Figure 63 – Origine géographique des cas de toxoplasmoses congénitales diagnostiqués au CHRU de Tours.

En effet, comme représenté sur la figure 63, parmi les 42 cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués au CHRU de Tours seulement 48% des mères sont originaires du département Indre et Loire. On constate également que 38% des mères sont originaires des départements limitrophes. Après l'accouchement, la mère retourne chez elle et l'enfant n'est plus forcément suivi par le laboratoire expert ce qui engendre aussi des perdus de vues et un risque d'absence ou d'arrêt précoce du suivi post natal pour l'enfant.

d. Problématique des faux négatifs du diagnostic anténatal

Sur une période de 2007 à 2019, le CNR a montré que la sensibilité cumulée de la PCR sur liquide amniotique était de 90,1% soit 9,9% de faux négatifs. Autrement dit, un diagnostic anténatal négatif n'exclut pas un passage transplacentaire de *Toxoplasma gondii* et donc une toxoplasmose congénitale. Pour rappel, ce manque de sensibilité pourrait être dû à une charge parasitaire trop faible pour être détectée ou à une transmission du parasite après l'amniocentèse.

A Tours, entre 2010 et 2019, 5 diagnostics anténatals se sont avérés négatifs tandis que le diagnostic postnatal était quant à lui positif. Autrement dit, sur les 42 dossiers de toxoplasmose congénitale du CHRU de Tours, il y a eu 5 faux négatifs, individuellement détaillés ci-dessous. Nous allons chercher à savoir si les recommandations sont bien suivies concernant le délai entre

la séroconversion et l'amniocentèse, la confirmation par un autre laboratoire expert et le diagnostic postnatal de l'enfant. De plus, nous allons chercher à savoir, s'il y a eu des conséquences chez l'enfant à court et long terme.

Description des cas de diagnostic anténatals faux négatifs au CHRU de Tours :

Cas numéro 1 :

Séroconversion	DAN	Traitement de la mère	Envoi au CNR pour analyse	Suivi postnatal
22 SA	PCR sur LA à 28 SA	Spiramycine	Oui	Oui

Figure 64 – Tableau résumant les informations du dossier numéro 1.

Ce cas (explicité figure 64) a été détaillé dans le dossier numéro 2 de la thèse. Pour rappel, il mettait en avant un diagnostic anténatal négatif confirmé par le CHU de Montpellier. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale a été posé chez le nourrisson de 3 mois. L'enfant a donc bien bénéficié du suivi post natal, il a été traité et suivi au départ à Tours sans mettre avant de problèmes particuliers puis son médecin traitant et un ophtalmologue de ville ont pris le relai du suivi.

Cas numéro 2 :

Séroconversion	DAN	Traitement de la mère	Envoi au CNR pour analyse	Suivi postnatal
30 SA	PCR sur LA à 34SA	Pyriméthamine + Sulfadiazine	Oui	Oui

Figure 65 - Tableau résumant les informations du dossier numéro 2.

Pour ce deuxième cas de figure (explicité figure 65), le diagnostic anténatal a été effectué au CHRU de Tours et le délai de 4 semaines entre la date suspectée de séroconversion et l'amniocentèse a bien été respecté. La chose intéressante à noter et qui pourrait expliquer en partie ce faux négatif est le traitement de la mère. En effet, elle n'a pas été traitée par spiramycine mais par pyriméthamine et sulfadiazine, or on sait que ce traitement peut diminuer la charge parasitaire fœtale et donc peut fausser le résultat de la PCR. Afin de confirmer ce résultat un échantillon a été envoyé au CHU de Montpellier (centre référent de la toxoplasmose) qui a trouvé un résultat difficilement exploitable. En effet, sur les 9 réactions PCR réalisées, 1 seule était positive, il aurait donc été difficile d'affirmer la spécificité.

Suite à ce résultat, l'erreur aurait été d'affirmer que le fœtus n'était pas contaminé par *Toxoplasma gondii* et d'arrêter le suivi. Ça n'a pas été le cas, le suivi postnatal a été effectué,

ainsi qu'un diagnostic clinique et paraclinique à la naissance. Ce dernier était normal, pas de signe d'hydrocéphalie, de chorioretinite ou de calcifications intracrâniennes. Trois jours après la naissance, le biologiste a mis en avant la présence d'IgM sur le sang périphérique ainsi qu'une néosynthèse d'Ig. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale a donc été posé et le nourrisson a été mis sous traitement pendant un an par Malocide® et Adiazine®. Le suivi postnatal a été effectué à Tours. L'enfant a un développement normal. En ce qui concerne le suivi oculaire, les fonds d'œil ont été réalisés régulièrement et aucun signe de chorioretinite a été mis en évidence. Au vu de ces éléments, l'enfant a été réorienté vers son médecin traitant et un ophtalmologue de ville afin de continuer le suivi. Nous n'avons donc pas de données concernant son suivi au long terme.

Cas numéro 3 :

Séroconversion	PCR sur LA	Traitement de la mère	Envoi au CNR pour analyse	Suivi postnatal
<i>Donnée manquante</i>	PCR sur LA à 19 SA	Spiramycine	Confirmation	Oui

Figure 66 – Tableau résumant les informations du dossier numéro 3.

Ce dossier (explicité figure 66), concerne une mère non suivie à Tours, orientée au CHRU suite à une séroconversion en cours de grossesse. On ne connaît pas la date de la séroconversion, car une sérologie a été faite dans un laboratoire de ville à 6SA puis à 17SA. N'ayant pas de suivi régulier il était impossible de dater l'infection. La PCR sur liquide amniotique a été faite à Tours. Elle est ressortie négative. Le résultat a été confirmé par le CHU de Montpellier. Ne connaissant pas la date de séroconversion, on ne peut pas savoir si le délai de 4 semaines a été respecté, ce qui pourrait expliquer le résultat négatif de la PCR. En effet, la transmission du parasite s'est peut-être faite après l'amniocentèse.

Concernant le suivi postnatal de l'enfant, il a bien été effectué, à Tours, à raison d'une sérologie mensuelle dès la naissance. Le diagnostic de la toxoplasmose congénitale a été effectué plus de 2 mois après la naissance devant la présence d'IgM, une augmentation des IgG et une néosynthèse d'Ig. Il a alors été mis sous traitement Malocide® et Adiazine®, traitement qui a été interrompu pendant 3 semaines pour cause d'effets indésirables puis repris pendant 1 an. Le diagnostic clinique à la naissance était normal et l'enfant n'a développé aucun signe clinique de toxoplasmose congénitale en grandissant. En ce qui concerne le suivi oculaire, il a bien été effectué sans détecter d'anomalies au fond d'œil.

Cas numéro 4 :

Séroconversion	DAN	Traitement	Envoi au CNR pour analyse	Suivi postnatal
32 SA	Notion de culture cellulaire à 33 SA non réalisée à Tours	Spiramycine	Non, pas de LA reçu au CHRU de Tours	Oui

Figure 67 – Tableau résumant les informations du dossier numéro 4.

Ce cas (explicité figure 67), concerne une mère qui n'a pas été suivie à Tours pendant sa grossesse. Le diagnostic de séroconversion toxoplasmique a été fait à 32 SA dans un laboratoire de ville. Le diagnostic anténatal aurait été effectué par la technique de l'isolement sur culture cellulaire, qui s'est avérée négative : le but de cette technique est de mettre en évidence les toxoplasmes par inoculation de cellules fibroblastiques embryonnaires humaines. Cette technique ne fait pas partie des recommandations et aucun diagnostic de contrôle n'a été effectué par un autre laboratoire. Il est donc difficile d'affirmer la spécificité de ce résultat. De plus, le délai de 4 semaines n'était pas respecté donc le parasite n'avait peut-être pas encore contaminé le fœtus.

Le CHRU de Tours a effectué une PCR sur placenta qui s'est avérée positive. De plus, une sérologie post accouchement a été effectuée ; les résultats étaient compatibles avec une primo infection récente mais il était impossible de dater la séroconversion sans avoir les prélèvements de la mère avant l'accouchement. L'enfant a ensuite bénéficié du diagnostic postnatal : des sérologies mensuelles ont été effectuées tous les mois. En ce qui concerne le traitement, l'enfant a été traité par Malocide® et Adiazine® (cette instauration par le CHRU de Tours avant le diagnostic ne répond à aucune recommandation), mais devant une intolérance et une absence d'arguments en faveur d'une toxoplasmose congénitale le traitement a été arrêté. En effet, les IgG étaient en baisse et il n'y avait pas d'IgM sur les sérologies. Mais à 5 mois, des IgM sont apparus, le diagnostic de toxoplasmose congénitale a donc été posé. Le traitement a été repris. L'enfant n'a présenté aucun trouble clinique à la naissance et le suivi oculaire a bien été effectué à Tours, sans révéler d'anomalies au fond d'œil.

Cas numéro 5 :

Séroconversion	DAN	Traitement	Envoi au CNR pour analyse	Suivi postnatal
28 SA	33 SA	Donnée manquante	Non	Oui, jusqu'à 7 mois seulement

Figure 68 – Tableau résumant les informations du dossier numéro 5.

Ce cas (explicité figure 68), concerne une mère non suivie à Tours pendant sa grossesse. Le diagnostic anténatal réalisé par un service de parasitologie de la région parisienne s'est avéré négatif. Celui-ci n'a pas été confirmé par le CNR. Le délai des 4 semaines a bien été respecté. Le CHRU de Tours a fait une PCR sur placenta négative et la sérologie de la mère post accouchement était compatible avec une primo infection toxoplasmique récente. En effet, l'avidité des IgG était faible.

L'enfant a ensuite était suivi au CHRU de Tours et le diagnostic de la toxoplasmose congénitale a été posé à 4 mois devant une augmentation des IgG. Le suivi biologique postnatal a été effectué uniquement jusqu'à l'âge de 7 mois. A la naissance le nourrisson ne présentait aucun trouble clinique. Mais nous ne savons pas si le suivi a été arrêté ou s'il a été effectué ailleurs. Ceci est un exemple typique d'une maman non suivie à Tours mais qui accouche à Tours pour ensuite repartir sans qu'on puisse avoir de notion du suivi ou non de l'enfant.

Ces 5 dossiers révèlent l'importance de respecter le délai des 4 semaines entre la date présumée de primo infection et l'amniocentèse. Ils mettent aussi en avant l'importance de respecter les recommandations, à savoir la réalisation d'une PCR sur liquide amniotique pour effectuer le diagnostic anténatal, et non pas la réalisation d'une culture cellulaire qui a une sensibilité moindre. De plus, elle révèle aussi la problématique de la mise sous traitement précoce par pyriméthamine sulfadiazine. En effet, même si les recommandations vont dans ce sens dans un but de limiter le risque de transmission fœtale et de formes graves chez l'enfant, le risque est de retarder le passage du parasite dans le liquide amniotique et donc d'augmenter le risque de faux négatif lors du diagnostic anténatal. Enfin, ces dossiers confirment la nécessité d'effectuer le diagnostic postnatal chez l'enfant quel que soit le résultat du diagnostic anténatal.

Ces différents cas reflètent aussi, comme évoqué précédemment, la difficulté pour le biologiste de récupérer toutes les informations concernant la séroconversion, le diagnostic anténatal et le suivi de l'enfant. On peut facilement se rendre compte que l'ensemble du suivi n'est pas réalisé au même endroit. Cela complique le suivi et ne permet pas une prise en charge optimale de l'enfant souffrant de toxoplasmose congénitale alors que la France a développé toutes les techniques et protocoles pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale et le suivi des enfants atteints.

Conclusion

En 2019, selon le rapport du CNR, 129 cas de toxoplasmose congénitale ont été recensés. Le programme national de prévention de la toxoplasmose congénitale a pour objectif de faire diminuer le nombre de séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse et donc le nombre de toxoplasmose congénitale. D'après les données recensées par le CNR ce programme semble avoir un impact positif puisque la séroprévalence de la toxoplasmose congénitale est passée de 0,3 pour 1000 naissances en 2010 à 0,18 pour 1000 naissances en 2019. Ce programme de prévention est d'une importance capitale. Il concerne tous les professionnels de santé qui se doivent d'apporter des informations pertinentes et explicites à toutes femmes enceintes séronégative afin d'éviter qu'elle se contamine pendant leur grossesse. Des progrès sont encore à effectuer car des informations non pertinentes sont relayées par les professionnels de santé circulent et viennent entacher l'efficacité de cette prévention.

En cas de suspicion de séroconversion en cours de grossesse, l'interprétation des sérologies est parfois délicate et nécessite une prise en charge par un laboratoire expert, comme le service de parasitologie, mycologie, médecine tropicale du CHRU de Tours, afin que des techniques de confirmation non réalisées par les laboratoires de première ligne soient mises en œuvre. Une fois la séroconversion prouvée un diagnostic prénatal est proposé, il s'agit d'une PCR sur liquide amniotique dont la sensibilité n'est pas de 100%. En cas de charge parasitaire trop faible ou de transmission tardive du parasite le diagnostic anténatal peut être négatif. Mais lors du suivi de l'enfant le diagnostic postnatal s'avérera positif. Les dossiers de diagnostic anténatal négatif du CHRU de Tours m'ont permis d'établir l'attitude à adopter face à cette situation et comment essayer de l'éviter. Devant un résultat négatif de PCR sur liquide amniotique, le diagnostic de toxoplasmose congénitale ne doit pas être écarté. Au contraire, le suivi biologique mensuel de l'enfant doit être respecté scrupuleusement afin d'éviter un retard de diagnostic. De plus, en cas de diagnostic postnatal positif avec un diagnostic anténatal négatif, le résultat de la PCR doit être confirmé par un autre laboratoire spécialisé. Enfin, afin d'éviter les faux négatifs, il est recommandé de respecter un délai de 4 semaines entre le diagnostic prénatal et la réalisation de l'amniocentèse.

Les recommandations en termes de traitement maternel sont en pleine évolution. Pourtant, l'efficacité de ces différents traitements n'est toujours pas prouvée. En effet, il est aujourd'hui recommandé d'instaurer un traitement par pyriméthamine - sulfadiazine en cas de séroconversion toxoplasmique dès le deuxième trimestre de la grossesse avant même d'avoir réalisé l'amniocentèse. Le résultat de la PCR sur liquide amniotique oriente ensuite la prise en charge. Ce changement de stratégie thérapeutique pourrait avoir un impact bénéfique sur la transmission du parasite au fœtus et ces conséquences cliniques. Cependant, il pourrait aussi conduire à une augmentation du nombre de faux négatifs lors du diagnostic prénatal en diminuant la charge parasitaire chez le fœtus.

La prise en charge de la toxoplasmose congénitale comprend le suivi mensuel de la femme enceinte, le diagnostic anténatal ainsi que le diagnostic et suivi postnatal de l'enfant. Cependant, chaque étape de ce système peut être effectuée dans centres de soins différents. C'est pourquoi, il est souvent compliqué et chronophage pour le biologiste de réussir à regrouper toutes ses informations afin d'assurer la meilleure prise en charge possible. Une meilleure centralisation des informations de façon nationale pourrait résoudre en partie ce problème. Par exemple, le

DPP qui est interne au CHRU permet de regrouper toutes les informations concernant un même patient, mais il n'est accessible qu'aux praticiens extérieurs à la structure. En effet, si en grandissant l'enfant ne présente aucun signe clinique de toxoplasmose congénitale alors il est orienté vers son médecin traitant et un ophtalmologue de ville. Dans ce cas, les informations ne sont pas ajoutées sur le DPP et ils sont perdus de vue. Le plus problématique reste les femmes enceintes dont le diagnostic anténatal a été effectué mais dont l'issue de la grossesse est inconnue. Ceci peut être expliqué par l'éloignement géographique entre le centre expert chargé de la prise en charge et le domicile de la patiente.

BIBLIOGRAPHIE

1. CNR Toxoplasmose [Internet]. *Toxoplasma gondii*. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur : [CNR Toxoplasmose - Centre National de Référence sur la Toxoplasmose – CHU de Reims \(chu-reims.fr\)](http://www.cnr-toxoplasmose.fr)
2. Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal) et la toxoplasmose oculaire. [Internet]. Haute autorité de santé ; 2017. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-02/argumentaire_toxoplasmose_me_to.pdf
3. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments / *Toxoplasma gondii*. [Internet]. Anses ; 2011. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur : [CNR Toxoplasmose - Centre National de Référence sur la Toxoplasmose – CHU de Reims \(chu-reims.fr\)](http://www.cnr-toxoplasmose.fr)
4. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation, rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa. [Internet]. Rapport de l'Afssa ; 2005. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>
5. Richard E. Prévention de la toxoplasmose congénitale. Feuillet de biologie. 2011 Jan;298(52):33-41.
6. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Toxoplasma gondii* - Canada.ca [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur : [Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Toxoplasma gondii - Canada.ca](http://www.canada.ca/fr/santecanada/services/santepublique/fiches/toxoplasma_gondii.html)
7. Dubey J.P, Lindsay D.S, Speer C.A. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Microbiology reviews. 1998 Apr;11(2):267-299.
8. Dardé M-L, Peyron F. Toxoplasme et Toxoplasmose. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2014 Dec;27(6):294-308.
9. CDC - Toxoplasmosis - Biology [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur : [CDC - Toxoplasmosis - Biology](http://www.cdc.gov/media/releases/2012/s091212-toxo-bio.html)
10. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. 2012 Apr;25(2):264-296.
11. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse [Internet]. Haute autorité de santé ; 2009. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages_prenataux_obligatoires_synthese_vf.pdf
12. Villena I, Lachaud L. Toxoplasmose et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires. 2019 Fév;509:52-59.
13. Tourdjman M, Tchéandjieu C, De Valk H, Goulet V, Le Strat Y. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des Enquêtes nationales périnatales. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(15-16):264-72.

14. Le Moine C. Vaccins et vaccination chez les ovins. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Créteil : 2009, 141p.
15. Picone O, Fuchs F, Benoist G, Binquet C, Kieffer F, Wallon M et al. Toxoplasmosis screening during pregnancy in France : Opinion of an expert panel for the CNGOF. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2020 Sep;(49)7.
16. Rachdi I, Hajjam N, Aydi Z, Daoud F, Ben Dhaou B, Boussema F. Toxoplasmose oculaire chez un immunocompétent. La Presse Médicale. 2018 Mai;47(5):480-2.
17. Errera MH, Chahed S, Man H, Garin YJF, Bergmann JF, Gaudric A, et al. Toxoplasmose disséminée sévère avec chorioretinite atypique : à propos d'un cas de primo-infection. Journal français d'ophtalmologie. 2009 Mai;32(5):348.e1-348.e5.
18. Berthélémy S. Toxoplasmose et grossesse. Actualités pharmaceutiques. 2014 Dec;53(541):43-5.
19. Villena I. LA TOXOPLASMOSE - état de la situation en 2012 [Internet]. Disponible sur : [CNR Toxoplasmose - Centre National de Référence sur la Toxoplasmose – CHU de Reims \(chu-reims.fr\)](http://CNR-Toxoplasmose - Centre National de Référence sur la Toxoplasmose – CHU de Reims (chu-reims.fr))
20. Robert-Gangneux F, Dion S. Toxoplasmose de la femme enceinte. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2020 Oct;33(5):209-220.
21. Xae A. Vous envisagez la venue d'un bébé ? Pensez auparavant à la consultation préconceptionnelle. Mémoire pour le diplôme de sages-femmes. Metz : 2013, 73p.
22. Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France : données actuelles. La presse Médicale. 2010;39(5)530-538.
23. Alvarez E, Ancelle T, Yera H. Evaluation de l'impact d'un suivi trimestriel dans le dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale en France. La Revue Sage-Femme. 2011;10:53-58.
24. Mandelbrot L, Kieffer F, Wallon M, Winer N, Massardier J, Picone O, et al. Toxoplasmose pendant la grossesse : propositions actuelles de prise en charge pratique. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2021;49:782-791.
25. Prévenir la toxoplasmose [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/toxoplasmose/diagnostic-traitement>
26. Poutier L. La toxoplasmose congénitale et les conseils à l'officine. Thèse d'exercice de pharmacie. Tours : 2007, 141p.
27. Bessièrès MH, Cassaing S, Fillaux J, Berrebi A. Toxoplasmose et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires. 2008 Mai;402:39-50.
28. Lebas F, Ducrocq S, Mucignat V, Paris L, Megier P, Baudon JJ, et al. Congenital toxoplasmosis: a new case of infection during pregnancy in an previously immunized and immunocompetent woman. Arch Pediatr. 2004;11(8):926-928.
29. Delair E. Toxoplasmose oculaire : les bons réflexes. Les cahiers d'ophtalmologie. 2013;168:42-46.

30. Valeix N. Parasitologie mycologie. 3e éd. Deboeck;2022.
31. Cimon B, Penn P, Brun S, Chabasse D. Comment résoudre les difficultés du sérodiagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte ? Immuno-analyse et Biologie spécialisée. 2002;17:143-147.
32. Villard O, Jung-Étienne J, Cimon B, Franck J, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, et al. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010 : conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage. Feuilles de biologie. 2011 Janv;298(52):43-49.
33. Toxoplasmose [Internet]. Biomnis - Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées ; 2013. [cité le 11 avril 2021]. Disponible sur : <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TOXOPLASMOSE.pdf>
34. Zakariya I, Aboulmakarim S, Tligui H, Agoumi A. Sérodiagnostic de la toxoplasmose : Place de l'avidité des IgG ? Journal Marocain des Sciences Médicales. 2010;2(17):10-13.
35. Randriamahazo RT, Ranaivo Rabetokototany F, Ravaoarisaina Z, Andrianampanalinarivo RH, Razanakolona LR, Rasamindrakotroka A. Sérodiagnostic de la toxoplasmose après le premier trimestre de grossesse : intérêt de l'avidité IgG. Journal de Biologie Médicale. 2017 Jui;22(6):130-135.
36. Fricker-Hidalgo H, Cimon B, Chemla C, Darde ML, Delhaes L, L'ollivier C, et al. Toxoplasma seroconversion with negative or Transient Immunoglobulin M in Pregnant Women: Myth or Reality ? A French Multicenter Retrospective Study. Journal of Clinical Microbiology. 2013 Juil;51(7):2103-2111.
37. Valdes V, Legagneur H, Watrin V, Paris L, Hascoet J-M. Toxoplasmose congénitale secondaire à une réinfection maternelle pendant la grossesse. Archives de Pédiatrie. 2011 Juil;18(7):761-763.
38. Emile C. Toxoplasmose et grossesse : évolutions. Option/Bio. 2018 Jan;29(573):19-21.
39. Dardé M-L, Fougere E, Buxeraud J. Les médicaments de la toxoplasmose. Actualités pharmaceutiques. 2018;581:22-26.
40. Résumé des Caractéristiques du Produit SPIRAMYCINE [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur : [Résumé des Caractéristiques du Produit \(sante.fr\)](#)
41. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placenta transmission of toxoplasmosis : a multicenter, randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2018 Oct;219(4):386.e1386.e9.
42. Gilbert R, Gras L. European Multicentre Study on congenital T. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of Toxoplasma gondi. BJOG. 2003;10(2):112-20.
43. Thiebaut R, Leroy V, Alioum A, Binquet C, Poizat G, Salmi LR, et al. Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2006 Jan;124(1):3-9.

44. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS medicine*. 2010 Oct;7(10):e1000351.
45. Comment se déroule une amniocentèse ? [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/gynecologie/deroulement-amniocentese>
46. Costa J-M, Ernault P, Gautier E, Bretagne S. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *Prenatal diagnostic*. 2001;21(2):85-8.
47. Filisetti D, Brenier-Pinchart M-P, Sterkers Y, Villena I, Bastien P. Logigramme associé aux « Recommandations destinées aux professionnels de santé concernant le diagnostic par biologie moléculaire de la toxoplasmose congénitale » [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur : [CNR Toxoplasmose - Centre National de Référence sur la Toxoplasmose – CHU de Reims \(chu-reims.fr\)](http://www.cnr-toxoplasmose.fr)
48. Filisetti D, Brenier-Pinchart M-P, Sterkers Y, Villena I, Bastien P. Recommandations destinées aux professionnels de santé concernant le diagnostic par biologie moléculaire de la toxoplasmose congénitale [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur : [CNR Toxoplasmose - Centre National de Référence sur la Toxoplasmose – CHU de Reims \(chu-reims.fr\)](http://www.cnr-toxoplasmose.fr)
49. Meftah M. L'intérêt de la triplette IgM dans le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale. Thèse de médecine. Marseille : 2018, 82p.
50. Genuini M, Freihuber C, Girard I, de Montgolfier I, Kieffer F, Mitanchez D. Intoxication néonatale à la pyriméthamine : un risque lié à l'absence de forme galénique pédiatrique ? *Archives de Pédiatrie*. 2011 Oct ;18(10):1084-1086.
51. Kieffer F, Wallon M, Bourredjem A, Garcia-Méric P, Dureau P, Assouline C, et al. Comparaison de 3 mois versus 12 mois de traitement postnatal de la toxoplasmose congénitale : résultats à 2 ans d'une étude prospective randomisée. Congrès SFP Lyon. 29 octobre 2021.
52. CNR Toxoplasmose [Internet]. Réseau CNR. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur : [CNR Toxoplasmose - Centre National de Référence sur la Toxoplasmose – CHU de Reims \(chu-reims.fr\)](http://www.cnr-toxoplasmose.fr)
53. CNR Toxoplasmose [Internet]. Notifications de cas - surveillance de la toxoplasmose. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur : [CNR Toxoplasmose - Centre National de Référence sur la Toxoplasmose – CHU de Reims \(chu-reims.fr\)](http://www.cnr-toxoplasmose.fr)

ANNEXES

Annexe 1 :



Fiche de notification d'un cas de toxoplasmose congénitale : EN PERIODE ANTENATALE

Détails identifiant du cas

Date de la notification L L / L L / L L

Identification de la mère

Nom de naissance (premier lettre) L

Prénom _____

Date de naissance L L / L L / L L

Département de résidence L L L

Datation de l'infection maternelle

Infection maternelle datée ? ☐ oui ☐ non ☐ NSP

Si oui, estimation de date de l'infection maternelle en SA* _____

Si non, pourquoi _____ (Veuillez noter le chiffre correspondant à la réponse pertinente)

1. Ecart trop grand (supérieur à deux mois) entre les examens sérologiques 2. Première sérologie tardive

3. Datation trop approximative par les techniques disponibles

4. Indisponibilité des dates des examens

5. Réactivation

6. Autre. Préciser _____

Détails de la notification anténatale

Date de diagnostic anténatal: L L / L L / L L

☐ non fait ☐ NSP

Prélèvement de liquide amniotique

Prélèvement amniotique 1

☐ non fait

☐ fait

Date en SA* _____

☐ NSP

PCR 1

☐ négatif

☐ positif

☐ non fait

☐ NSP

Inoculation souris 1

☐ négatif

☐ positif

☐ non fait

☐ NSP

Prélèvement amniotique 2 éventuel

☐ non fait

☐ fait

Date en SA* _____

☐ NSP

PCR 2

☐ négatif

☐ positif

☐ non fait

☐ NSP

Inoculation souris 2

☐ négatif

☐ positif

☐ non fait

☐ NSP

Echographie fœtale pathologique

Si oui :

Date en SA* _____

Nature des anomalies:

- Dilatation ventriculaire

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Microcéphalie

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Hydramnios

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Calcifications intracrâniennes parenchymateuses

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Hépatosplénomégalie

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Autres

☐ oui

☐ non

☐ NSP

IRM fœtale pathologique

☐ oui ☐ non

☐ non fait ☐ NSP

Si oui :

Date en SA* _____

Nature des anomalies:

- Dilatation ventriculaire

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Microcéphalie

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Calcifications intracrâniennes parenchymateuses

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Hépatosplénomégalie

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Autres anomalies crâniennes

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Autres

☐ oui

☐ non

☐ NSP

- Examen de produits d'avortement :

☐ sans objet

☐ oui

☐ non

☐ NSP

Si oui :

- PCR

☐ négatif

☐ positif

☐ non fait

☐ NSP

- Inoculation souris

☐ négatif

☐ positif

☐ non fait

☐ NSP

- Examen anatomo-pathologique

☐ négatif

☐ positif

☐ non fait

☐ NSP

(ou immunocytochimie)

Evolution de la grossesse en cas de diagnostic positif

☐ Grossesse poursuivie

☐

☐ Mort in utero

Si oui, date en SA* : _____

☐ IMG/IVG L

Si oui, date en SA* : _____

☐ NSP

* SA : Semaines d'Aménorrhée

Page 10 sur 11

Annexe 2 :



Fiche de notification d'un cas de toxoplasmose congénitale : EN PERIODE NEONATALE/POSTNATALE



Code laboratoire :

Identification de la mère

Date de naissance : L L / L L / L L

Département de résidence L L L

Code d'anonymat : _____

(À établir par le laboratoire avec la calculette de la
Déclaration Obligatoire de l'InVS*)

Détails identifiant du cas

Date de la notification L L / L L / L L

Date de prélèvement avec un résultat positif (Enfant) L L / L L / L L

Identification de l'enfant

Date de naissance L L / L L / L L

Sexe F ☐ M ☐

Département de résidence L L L

Datation de l'infection maternelle

Infection maternelle datée ☐ oui ☐ non ☐ NSP Si oui, estimation de date de l'infection maternelle en SA* _____

Si non, pourquoi _____ (Veuillez noter le chiffre correspondant à la réponse pertinente)

1. Ecart trop grand (supérieur à deux mois) entre les examens sérologiques
2. Première sérologie tardive
3. Datation trop approximative par les techniques disponibles
4. Indisponibilité des dates des examens
5. Réactivation
6. Autre. Préciser _____

Diagnostic anténatal

☐ non fait ☐ fait ☐ NSP

Date de prélèvement en SA* : _____

Prélèvement de liquide amniotique ☐ négatif ☐ positif ☐ non fait ☐ NSP

Détails de la notification néonatale/postnatale

Diagnostic biologique entre la naissance et 2 mois (< 2 mois)

Présence d'IgM ou IgA sur sang du cordon ☐ négatif ☐ positif ☐ non fait ☐ NSP
 Présence d'IgM ou IgA sur sang périphérique ☐ négatif ☐ positif ☐ non fait ☐ NSP
 Western Blot ou ELIFA ☐ profil identique mère-enfant ☐ néosynthèse d'Ig ☐ non fait ☐ NSP
 Augmentation des IgG ☐ oui ☐ non ☐ non fait ☐ NSP

Diagnostic biologique entre 2 mois et 1 an (≥ 2 mois)

Age au moment du diagnostic (en mois) _____

Présence d'IgM ou IgA : ☐ oui ☐ non ☐ non fait ☐ NSP
 Western Blot ou ELIFA ☐ profil identique mère-enfant ☐ néosynthèse d'Ig ☐ non fait ☐ NSP
 Augmentation des IgG ☐ oui ☐ non ☐ non fait ☐ NSP
 Persistance des IgG à l'âge de 1 an ☐ oui ☐ non ☐ non fait ☐ NSP

Examens cliniques et paracliniques au moment de la déclaration

Calcifications Intracrâniennes ☐ oui ☐ non ☐ NSP

Hydrocéphalie/microcéphalie/ encéphalite ☐ oui ☐ non ☐ NSP

Choriorétinite ☐ oui ☐ non ☐ NSP

Si oui, type de choriorétinite (Plusieurs réponses possibles)

☐ périphérique droite ☐ périphérique gauche ☐ périphérique unilatérale sans précision
☐ maculaire droite ☐ maculaire gauche ☐ maculaire unilatérale sans précision
☐ localisation NSP

Examen clinique

☐ normal ☐ pathologique ☐ NSP

Si pathologique, préciser

* Si vous n'avez pas le CD-Rom d'installation de cette calculette dans votre laboratoire, nous vous l'enverrons sur simple demande à l.king@invs.sante.fr ou v.goulet@invs.sante.fr.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **GARNIER Julie**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21404103

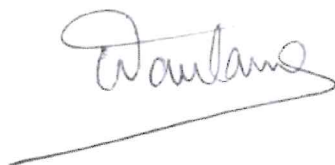
N° Thèse : 59

Nom et Prénom : GARNIER Julie

Sujet : La toxoplasmose : Séroconversion de la femme
enceinte et transmission congénitale. Etude
retrospective des cas au CHRU de Tours de 2010 à 2019.

Tours, le : 10/10/2022

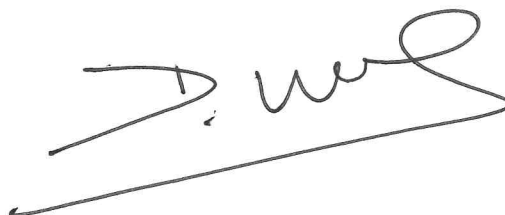
Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



GARNIER JULIE

N 59

TITRE DE LA THÈSE

LA TOXOPLASMOSE : SEROCONVERSION DE LA FEMME ENCEINTE ET TRANSMISSION CONGENITALE.
ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS AU CHRU DE TOURS DE 2010   2019.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'infection par *toxoplasma gondii* en cours de grossesse peut conduire à une toxoplasmose congénitale avec des consequences plus ou moins graves pour le f etus. Les biologistes, notamment ceux exerant dans un laboratoire expert, jouent un role majeur dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale. En effet, c'est un diagnostic complexe. A l'aide du service de parasitologie de Tours et des données du CNR cette thèse étudie différentes données nationales et locales de la toxoplasmose congénitale en 2010 et 2019.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBU S PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA
BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Séroconversion, toxoplasmose congénitale, *toxoplasma gondii*, CNR

JURY

PRÉSIDENT : Mme DIMIER POISSON Isabelle

MEMBRES :

Mme VAN LANGENDONCK Nathalie – Directrice de thèse – Praticien attaché, service de parasitologie, CHRU
TOURS

Mme GERMON Stéphanie – Maitre de conference à l'université de Tours

Mme MERIOT Cécile – Pharmacien   Levroux

Mme HOOLOOMANN Shirley – Pharmacien   Levroux

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE...TOURS le 8 SEPTEMBRE 2022