

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 16 avril 2013 à Poitiers
par

Monsieur Cyrille Wakieu Kamdje

**PRIMO-INFECTION TOXOPLASMIQUE ET GROSSESSE:
Étude rétrospective de l'activité du Centre Pluridisciplinaire de
Diagnostic Prénatal (CPDPN) du CHU de Bordeaux entre 2004 et
2011, à propos de 227 cas.**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Fabrice Pierre

Membres :

Monsieur le Professeur Denis Oriot
Madame le Professeur France Cazenave-Roblot
Madame le Docteur Martine Dugue-Marechaud

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Robert Saura



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2012 - 2013

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- | | |
|--|--|
| 1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie | 50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation |
| 2. ALLAL Joseph, thérapeutique | 51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie |
| 3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie | 52. NEAU Jean-Philippe, neurologie |
| 4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie | 53. ORIOU Denis, pédiatrie |
| 5. BRIDOUX Frank, néphrologie | 54. PACCALIN Marc, gériatrie |
| 6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie | 55. PAQUEREAU Joël, physiologie |
| 7. CARRETIER Michel, chirurgie générale | 56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique |
| 8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire | 57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire |
| 9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie | 58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique |
| 10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire | 59. POURRAT Olivier, médecine interne |
| 11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice | 60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique |
| 12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation | 61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire |
| 13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie | 62. RICHER Jean-Pierre, anatomie |
| 14. DORE Bertrand, urologie | 63. ROBERT René, réanimation |
| 15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie | 64. ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales |
| 16. EUGENE Michel, physiologie | 65. ROBLLOT Pascal, médecine interne |
| 17. FAURE Jean-Pierre, anatomie | 66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie |
| 18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique | 67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes |
| 19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques | 68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie |
| 20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique | 69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie |
| 21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie | 70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale |
| 22. GILBERT Brigitte, génétique | 71. TOUCHARD Guy, néphrologie |
| 23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie | 72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie |
| 24. GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques | 73. WAGER Michel, neurochirurgie |
| 25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion | |
| 26. GUILLET Gérard, dermatologie | |
| 27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale | |
| 28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques | |
| 29. HANKARD Régis, pédiatrie | |
| 30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire | |
| 31. HERPIN Daniel, cardiologie | |
| 32. HOUE TO Jean-Luc, neurologie | |
| 33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale | |
| 34. IRANI Jacques, urologie | |
| 35. JABER Mohamed, cytologie et histologie | |
| 36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie | |
| 37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (détachement) | |
| 38. KITZIS Alain, biologie cellulaire | |
| 39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie | |
| 40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale | |
| 41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire | |
| 42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile | |
| 43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques | |
| 44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (surnombre) | |
| 45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre) | |
| 46. MARECHAUD Richard, médecine interne | |
| 47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire | |
| 48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire | |
| 49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie | |

6 rue de la Milétrie - B.P. 199 - 86034 POITIERS CEDEX - France

☎ 05.49.45.43.43 - 📠 05.49.45.43.05

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNIER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

Maîtres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

Professeurs émérites

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONToux Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie – hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A notre Directeur de thèse...

Monsieur le Professeur Robert Saura,

Professeur des universités

Praticien Hospitalier

Génétique Chromosomique Médecine fœtale

Coordinateur du C.P.D.P.N. du CHU de Bordeaux.

Travailler sous votre direction a été pour nous un réel plaisir.

Vous êtes un modèle d'humilité et de disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Mmes

Josiane Bise et Evelyne Greau

Secrétaires du Service de Génétique Médicale du CHU de Bordeaux

Merci pour votre gentillesse et votre aide.

Aux Médecins ayant participé à ce travail à travers leurs réponses à mon questionnaire...

Veillez trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

À nos illustres maîtres et juges...

Monsieur le Professeur Fabrice Pierre,

Professeur des universités

Praticien Hospitalier

Chef du service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Poitiers

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Nous vous remercions sincèrement pour votre disponibilité.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Denis Oriot

Professeur des universités

Praticien Hospitalier

Service de Pédiatrie, CHU de Poitiers

Vous avez aimablement accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Soyez assuré de notre reconnaissance.

Madame le Professeur France Cazenave-Roblot

Professeur des universités

Praticien Hospitalier

Service de Médecine Interne et des Maladies infectieuses, CHU de Poitiers.

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Veuillez recevoir nos plus sincères remerciements.

Madame le Docteur Martine Dugue-Marechaud

Praticien Hospitalier

Coordinateur du C.P.D.P.N, CHU Poitiers.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre cordialité.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

À ma famille...

Mes parents,

Papa, tu m'as très tôt inculqué le sens du devoir et du travail bien fait.

Merci pour tes conseils éclairés, je suis fier de t'avoir comme père.

Maman chérie, tu as toujours été là quand j'avais besoin de toi.

Trouve ici l'aboutissement de tous tes sacrifices consentis.

Merci pour tout, je vous aime.

Mes frères et sœurs

Gilles, Diane, Magloir, Landry, Aurélie, Serge,

Merci pour vos soutiens respectifs.

Mon adorée Mireille et nos trésors Emma et Kylian,

Tu as toujours su m'apporter l'équilibre dont j'ai besoin.

Ton aide a été précieuse pour ma réussite académique.

Merci de m'avoir donné deux petits bouts et de rester une bonne mère pour eux
malgré les épreuves traversées.

Ce travail est aussi le tien, je t'aime.

À Ma Belle-famille...

Maman Marthe, Papa Elie, Patrick, Georges, Aline, Dany et Christelle,

Merci pour votre soutien.

À tous mes amis...

Omer et Julio,

Merci pour vos aides respectives dans la réalisation de ce travail.

Et tous les autres...

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

- ADN : Acide désoxyribonucleïque
- AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments
- CHU : centre hospitalier universitaire
- CNR : Centre national de référence (de la toxoplasmose)
- CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
- DAN : Diagnostic anténatal
- DNN : Diagnostic néo-natal
- DHFR : Dihydrofolate réductase
- DHFS : Dihydrofolate synthétase
- DPN : Diagnostic prénatal
- DGAL : Direction générale de l'alimentation
- ELIFA : Enzyme Linked Immuno Filtration Assay
- ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
- G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase
- HAS : Haute autorité de santé
- Ig : Immunoglobuline
- IMG : Interruption médicale de grossesse
- ISAGA : Immuno Sorbent Agglutination Assay
- IVG : Interruption volontaire de grossesse
- LA : Liquide amniotique
- LCR : Liquide céphalo-rachidien
- MFIU : MORT FŒTALE IN UTÉRO
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- PLA : ponction du liquide amniotique
- SA : semaine d'aménorrhée
- SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience humaine Acquis
- TC : Toxoplasmose Congénitale
- TMF : Transmission materno-fœtale
- UI : unité internationale

REMERCIEMENTS	4
LEXIQUE DES ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	15
1 GENERALITES.....	17
1.1 HISTORIQUE	17
1.2 LE PARASITE.....	18
1.2.1 FORMES ÉVOLUTIVES	18
1.2.2 GÉNOME DE <i>Toxoplasma gondii</i>	19
1.2.3 LE CYCLE EVOLUTIF	21
1.2.4 MODE DE CONTAMINATION HUMAINE	23
1.2.5 ÉPIDÉMIOLOGIE.....	27
1.2.6 RÉGLÉMENTATION.....	31
1.2.7 COÛT DU PROGRAMME DE PREVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE EN FRANCE.....	32
1.3 CLINIQUE DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE ET CONGENITALE.....	33
1.3.1 LA TOXOPLASMOSE ACQUISE.....	33
1.3.2 La toxoplasmose congénitale.....	35
1.4 DIAGNOSTICS DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE ET CONGENITALE.....	38
1.4.1 DIAGNOSTIC DE L'INFECTION MATERNELLE	38
1.4.2 DIAGNOSTIC ANTÉNATAL DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE	47
1.4.3 LES DIAGNOSTIC NÉO-NATAL (DNN) ET POST-NATAL DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE	51
1.5 LE PRONOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE.....	54
1.5.1 LE DEVENIR DE LA GROSSESSE	54
1.5.2 ETAT DES ENFANTS A LA NAISSANCE.....	55
1.5.3 LE PRONOSTIC VISUEL.....	55
1.5.4 LE PRONOSTIC NEUROLOGIQUE	58
1.6 LE TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE.....	59
1.6.1 LE MÉTABOLISME DU PARASITE ET LES CIBLES PHARMACOLOGIQUES.....	59
1.6.2 LES MOLÉCULES ACTIVES SUR <i>TOXOPLASMA GONDII</i>	60
1.6.3 LE TRAITEMENT PRÉVENTIF	61
1.6.4 LE TRAITEMENT CURATIF	63
1.6.5 PERSPECTIVES	67
2 MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	70

2.1	TYPE, CADRE ET PÉRIODE DE L'ÉTUDE.....	70
2.2	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	70
2.3	CRITÈRES DE SÉLECTION	70
2.4	PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTES DE L'ÉTUDE.....	71
2.4.1	LA PREMIÈRE CONSULTATION.....	71
2.4.2	LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL.....	71
2.4.3	APRÈS LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL.....	72
2.5	LE RECUEIL DES DONNÉES.....	73
2.5.1	LES DONNÉES CONCERNANT LES MÈRES	73
2.5.2	LES DONNÉES CONCERNANT LES ENFANTS	73
2.6	L'ANALYSE DES DONNÉES	73
3	RÉSULTATS.....	74
3.1	LA POPULATION ÉTUDIÉE	74
3.1.1	L'AGE	74
3.1.2	TERME DE SURVENUE DE L'INFECTION MATERNELLE.....	75
3.1.3	LA GESTITE.....	75
3.2	ACTIVITÉ DU SERVICE.....	76
3.2.1	PATIENTES NON INCLUSES DANS NOTRE ÉTUDE.....	76
3.2.2	RÉALISATION D'UN DPN	77
3.3	TAUX DE TRANSMISSION MATERNOFOETALE (TMF)	79
3.3.1	ÉCHANTILLON CONCERNÉ (GROUPE TMF)	79
3.3.2	TERME DES INFECTIONS MATERNELLES DANS LE GROUPE TMF.....	80
3.3.3	NOMBRE DE TOXOPLASMOSES CONGÉNITALES ET TAUX DE TMF.....	81
3.4	ISSUE DES GROSSESSES.....	83
3.4.1	PERTES FŒTALES LIÉES À LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE	83
3.4.2	LES AUTRES PERTES FŒTALES.....	85
3.4.3	LA MORBIMORTALITÉ LIÉE À LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE.....	86
3.5	LES PERFORMANCES DU DPN BIOLOGIQUE.....	90
4	DISCUSSION	91
4.1	METHODOLOGIE	91
4.2	CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON	92
4.3	L'ACTIVITÉ DU SERVICE.....	93
4.4	LES DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION DES SÉROLOGIES TOXOPLASMIQUES.....	94
4.5	TAUX DE TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE.....	95
4.5.1	TAUX DE TMF	95

4.5.2 CAS PARTICULIER : TC D'UN FŒTUS DONT LA MÈRE ÉTAIT IMMUNISÉE EN DÉBUT DE GROSSESSE.....	95
4.6 LES PERFORMANCES DU DIAGNOSTIC PRÉNATAL	96
4.6.1 L'AMNIOCENTÈSE	96
4.6.2 L'ÉCHOGRAPHIE.....	98
4.7 LA MORBIMORTALITÉ DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE.....	99
4.8 L'IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU DÉPISTAGE DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE	99
CONCLUSION.....	100
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	102
Annexe 1. Questionnaire de notre étude utilisé dans le service	119
Annexe 2. Questionnaire de notre étude envoyé aux médecins.....	120
Annexe 3. Courrier envoyé aux médecins correspondants pour notre étude.....	121

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Schéma d'un tachyzoïte	20
Figure 2. Cycle évolutif de <i>Toxoplasma gondii</i>	22
Figure 3. Sources et modes de l'infection humaine à toxoplasmes	26
Figure 4. Distribution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, par région, standardisée sur l'âge, France, 2003.....	29
Figure 5. Risque d'atteinte clinique (%), en fonction du terme de survenue de l'infection maternelle: en cas de contamination foetale certaine selon Dunn et al.	37
Figure 6. Cinétique des anticorps antitoxoplasmiques.....	40
Figure 7. Etapes du dépistage sérologique maternel de la toxoplasmose au cours de la grossesse.	42
Figure 8. Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et IgG négatives.....	43
Figure 9. Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives.....	44
Figure 10. Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et IgG positives.....	45
Figure 11. Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives.....	46

Figure 12. Dilatation des ventricules latéraux chez des foetus atteints de toxoplasmose congénitale.....	50
Figure 13. Production d'IgG spécifiques chez le foetus et le nouveau-né atteint de TC.	53
Figure 14. Répartition de l'âge au moment du diagnostic des enfants présentant une chorioretinite toxoplasmique d'après Berrebi et al. [72]	57
Figure 15. Voie unique du métabolisme des purines dans le parasite Toxoplasma gondii.	59
Figure 16. Synthèse des pratiques de prise en charge des séroconversions toxoplasmiques pergravidiques les plus courantes dans 25 centres de référence en 2001 en France d'après Binqet et al., 2004.	66
Figure 17. Répartition de l'échantillon par tranches d'âge.	74
Figure 18. Termes de survenue de l'infection maternelle dans notre étude.....	75
Figure 19. Gestité des patientes de l'étude.	75
Figure 20. Gestité par tranches d'âge chez les patientes de l'étude.....	76
Figure 21. DPN réalisés dans notre étude (153 au total).....	77
Figure 22. Résultats des DPN effectués dans notre échantillon	78
Figure 23. Réponses des médecins correspondants.....	79

Figure 24. Termes des infections maternelles dans le groupe TMF.	80
Figure 25. Toxoplasmoses congénitales dans notre étude de 2004 à 2011.	81
Figure 26. Taux de transmission materno-foetale dans notre étude.	82
Figure 27. Organigramme récapitulatif de l'issue des grossesses dans notre étude.....	88
Figure 28. Devenir des foetus atteints de toxoplasmose congénitale dans notre étude.	89
Figure 29. Répartition des réponses non exploitables pour l'estimation des performances du DPN.	91
Figure 30. Activité du CPDPN du CHU de Bordeaux de 2004 à 2011 dans notre étude (consultations et amniocentèse).	93

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Nombre de cas annuels de toxoplasmose congénitale et leur proportion, recensés par le CNR de 2007 à 2011.....	30
Tableau 2. Létalité liée à la TC de 2007 à 2011 (données CNR).....	54
Tableau 3. Morbidité liée à la TC de 2007 à 2011 (données du CNR).....	55
Tableau 4. Toxoplasmoses congénitales (TC) et taux de transmission materno-foetale dans notre étude.	82
Tableau 5. Résultats croisés de l'analyse du liquide amniotique par PCR et du statut des foetus vis à vis de la toxoplasmose.	90
Tableau 6. Résultats du diagnostic anténatal sur le liquide amniotique dans différentes études.....	97

INTRODUCTION

La toxoplasmose est une anthroponose due à un protozoaire ubiquitaire : *Toxoplasma gondii*. Cette parasitose cosmopolite fréquente est le plus souvent bénigne et asymptomatique. Elle peut être à l'origine de tableaux cliniques graves dans deux circonstances : en cas d'atteinte du sujet immunodéprimé et lors d'une toxoplasmose congénitale faisant suite à une primo-infection de la mère en cours de grossesse.

La toxoplasmose congénitale a été considérée en France comme un problème de santé publique important du fait des séquelles cliniques potentiellement sévères chez les enfants infectés. C'est ainsi qu'un programme national de prévention de la toxoplasmose congénitale existe en France depuis 1978, imposant une surveillance des femmes séronégatives pendant la grossesse.

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes est en constante diminution. Elle était de 82% dans les années 1960 ; entre 1995 et 2003 elle a baissé d'environ 20% pour atteindre 43,8% [1].

Depuis juin 2007, un système de surveillance de la toxoplasmose congénitale (« Toxosurv ») a été mis en place. Il a comme objectif d'estimer sa prévalence totale, de suivre la tendance de cette prévalence et dénombrer la proportion de cas sévères [2]. En 2011, le centre national de référence de la toxoplasmose a recensé 186 cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués dont 9 formes sévères à la naissance et 5 pertes fœtales [3].

En raison des doutes concernant l'efficacité du traitement prénatal sur le risque de transmission materno-fœtale et sur la sévérité de l'atteinte fœtale, la HAS a été saisie en 2009 pour évaluer l'intérêt et la nécessité d'une mise à jour de la surveillance sérologique obligatoire de la toxoplasmose en France. L'HAS a préconisé la réalisation d'un essai randomisé pour évaluer les traitements actuellement prescrits. Le programme hospitalier multicentrique de recherche clinique TOXOGEST en cours a pour but de répondre à ces interrogations.

Les recommandations de l'HAS d'octobre 2009 insistent sur la nécessité pour les laboratoires spécialisés et les centres cliniques de référence de mettre en place un recueil systématique d'information. [4]

C'est dans cette optique que l'objectif principal de notre travail s'inscrit modestement, en faisant le point sur l'activité « toxoplasmose » du centre pluridisciplinaire de

diagnostic prénatal du CHU de Bordeaux de 2004 à 2011. Notre étude porte sur 227 patientes adressées au service du Pr Saura pour une suspicion de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse. Nous analysons les données épidémiologiques de l'échantillon étudié, le nombre de diagnostics prénataux réalisés, leur performance globale, le taux de transmission materno-fœtale et le devenir des grossesses.

1 GENERALITES

1.1 HISTORIQUE

1908 : Découverte à Tunis de *Toxoplasma gondii* par NICOLE et MANCEAUX chez un rongeur sauvage : le *Ctenodactylus gondii* [5]

1923 : JANKU découvre le parasite dans des kystes rétiens d'un enfant hydrocéphale. [5]

1937 : WOLF et GOWEN rapportent le premier cas de toxoplasmose congénitale humaine. [5]

SABIN décrit la symptomatologie de la toxoplasmose humaine. [5]

1965 : DESMONTS démontre le rôle de la viande dans la transmission humaine. [5]

1970 : HUTCHISON et FRENKEL mettent en évidence le cycle sexué du parasite chez son hôte définitif : le chat. [5]

1972 : Premier isolement de toxoplasmes par cultures cellulaires à partir du sang d'un nouveau-né présentant une toxoplasmose congénitale grave. [6]

1989 : BURG et coll. [7] publient la première observation de détection d'ADN toxoplasmique par polymerase chain reaction (PCR).

1.2 LE PARASITE

Toxoplasma gondii est un protozoaire intracellulaire obligatoire appartenant au phylum des Apicomplexa, à la classe des Coccidiidae, à l'ordre des Eimeriidae et à la famille des Sarcocystidae.

1.2.1 FORMES ÉVOLUTIVES

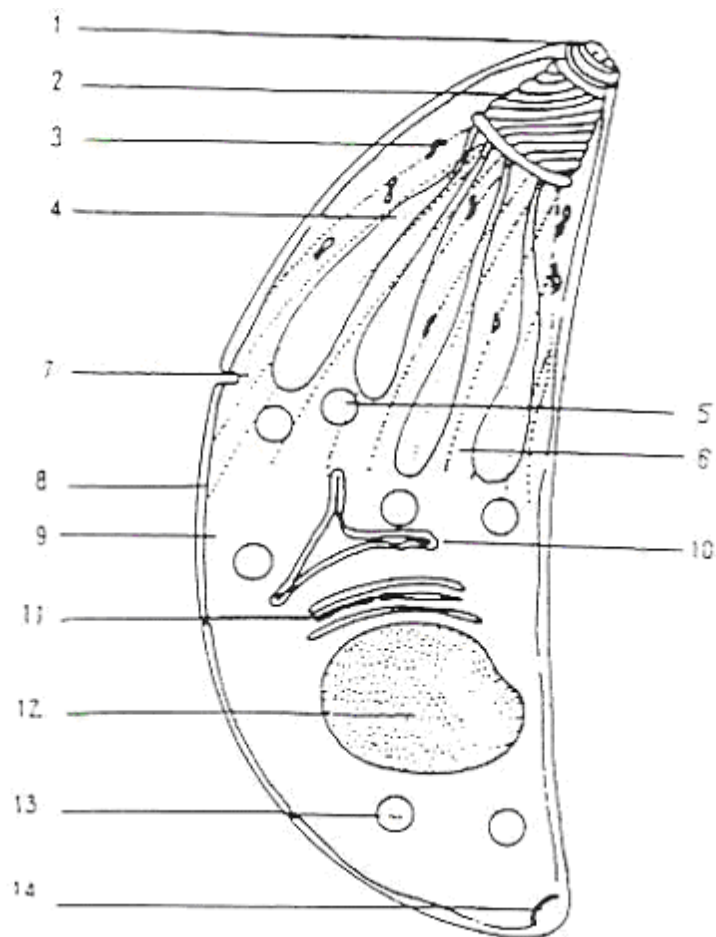
Les toxoplasmes existent sous trois formes évolutives :

- **Les tachyzoïtes (ou trophozoïtes)** (Figure 1) en croissant, mononucléés, mesurant 5 à 7 µm de long sur 2 à 4 µm de large , parasitant avec prédilection diverses cellules du système réticulo-endothélial à l'intérieur desquelles ils se multiplient activement sur un mode asexué par endodyogénie. Cette forme est détruite par l'acide chlorhydrique, la chaleur, la congélation.
- **Les bradyzoïtes**, semblables aux précédents mais plus petits, présentant un métabolisme ralenti et une grande longévité. A partir du cytoplasme de la cellule hôte, ils s'organisent en kystes qui représentent la forme de latence prédominant dans les tissus musculaire et nerveux. Un kyste peut renfermer une centaine de bradyzoïtes. Les bradyzoïtes produisent des antigènes qui traversent la paroi kystique et entretiennent une immunité totale et durable chez le sujet immunocompétent [8]. Les kystes sont détruits par la cuisson à 70°C, par la congélation à -20°C et par le micro-onde.
- **L'oocyste** est la forme de résistance dans le milieu extérieur. Il résulte d'une reproduction sexuée qui se déroule uniquement dans les cellules intestinales du chat. Il est éliminé dans les selles du chat et n'est infestant qu'après sporulation dans le milieu extérieur. L'excrétion fécale des oocystes dure 7 à 15 jours après la contamination, le temps que l'immunité soit mise en place [9]. La sporulation n'est possible qu'à des températures comprises entre 4 et 37°C. Elle nécessite un à trois jours si la température avoisine 24°C, trois semaines si la température est proche de 10°C. Elle aboutit, après trois divisions cellulaires, à la formation de deux sporocystes contenant chacun quatre sporozoïtes (structure proche du tachyzoïte). Les oocystes ont une résistance aux agents physico-chimiques importante : dessiccation, chaleur

(50°C pendant trente minutes), congélation (-21°C pendant 28 jours), formol, soude, acide sulfurique et alcool. [5]

1.2.2 GÉNOME DE *Toxoplasma gondii*

Trois principaux génotypes de *Toxoplasma gondii* sont identifiés (génotypes I, II et III), équivalents à des lignées clonales stables dans le temps et l'espace [10, 11]. Tous les génotypes peuvent infecter l'homme, mais une large prédominance du génotype II est observée en France métropolitaine [12]. Certains génotypes très virulents circulent en Amérique du sud, et notamment en Guyane, à l'origine de toxoplasmoses acquises sévères (à forme oculaire ou pulmonaire). [13]



COMPLEXE APICAL

- 1- microtubules antérieurs ;
anneaux polaires antérieurs ;
- 2- conoïde ;
- 3- micronèmes ;
- 4- rhoptries ;
- 5- granules denses ;

CYTOSQUELETTE

- 6- microtubules ;

PELLICULE

- 7- micropore ;
- 8- plasmalemme ;
- 9- complexe membranaire interne
- 10- mitochondrie ;
- 11- appareil de Golgi ;
- 12- noyau ;
- 13- grain d'amylopectine
- 14- anneau polaire postérieur.

Figure 1. Schéma d'un tachyzoïte. [5]

1.2.3 LE CYCLE EVOLUTIF

Le cycle évolutif de *Toxoplasma gondii* (Figure 2) comprend deux phases : une phase de prolifération asexuée et une phase de reproduction sexuée.

1.2.3.1 La prolifération asexuée

Le cycle asexué se déroule chez les hôtes intermédiaires et chez l'hôte définitif. Les kystes ou les oocystes mûrs sont ingérés. Après digestion, leur membrane est rompue, libérant les bradyzoïtes ou les sporozoïtes qui sont rapidement transformés en tachyzoïtes. La multiplication dans le système réticulohistiocytaire permet une diffusion du parasite dans l'ensemble de l'organisme. La transformation de tachyzoïtes en bradyzoïtes est favorisée par l'établissement de l'immunité antitoxoplasmique par l'intermédiaire de l'interféron gamma. La formation de kystes est rapidement observée (moins de dix jours) dans le cerveau, les muscles et l'oeil. On estime que la persistance des kystes permet le maintien d'une immunité durable, non stérilisante, mais protectrice contre toute nouvelle contamination chez le sujet immunocompétent.

Il s'établit ainsi un état d'équilibre entre l'hôte et le parasite, ce dernier étant généralement bien supporté chez l'homme adulte. Cependant, toute cause déprimant l'immunité est susceptible de provoquer une réactivation des bradyzoïtes en tachyzoïtes. [14]

1.2.3.2 La reproduction sexuée

Le cycle sexué ou gamogonie n'est décrit que chez le chat, hôte définitif, et se déroule dans les entérocytes.

Les formes végétatives libérées par les kystes pénètrent dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle du chat où elles prolifèrent par multiplication asexuée.

Apparaissent ensuite des éléments sexuels :

- les macrogamontes femelles, sphériques, volumineuses et immobiles,
- les gamontes mâles, ovoïdes qui libèrent des microgamètes mobiles et biflagellés.

La fécondation nécessite la pénétration du macrogamète contenu dans un entérocyte par un microgamète et, aboutit à la formation d'un œuf entouré d'une coque résistante : l'oocyste.

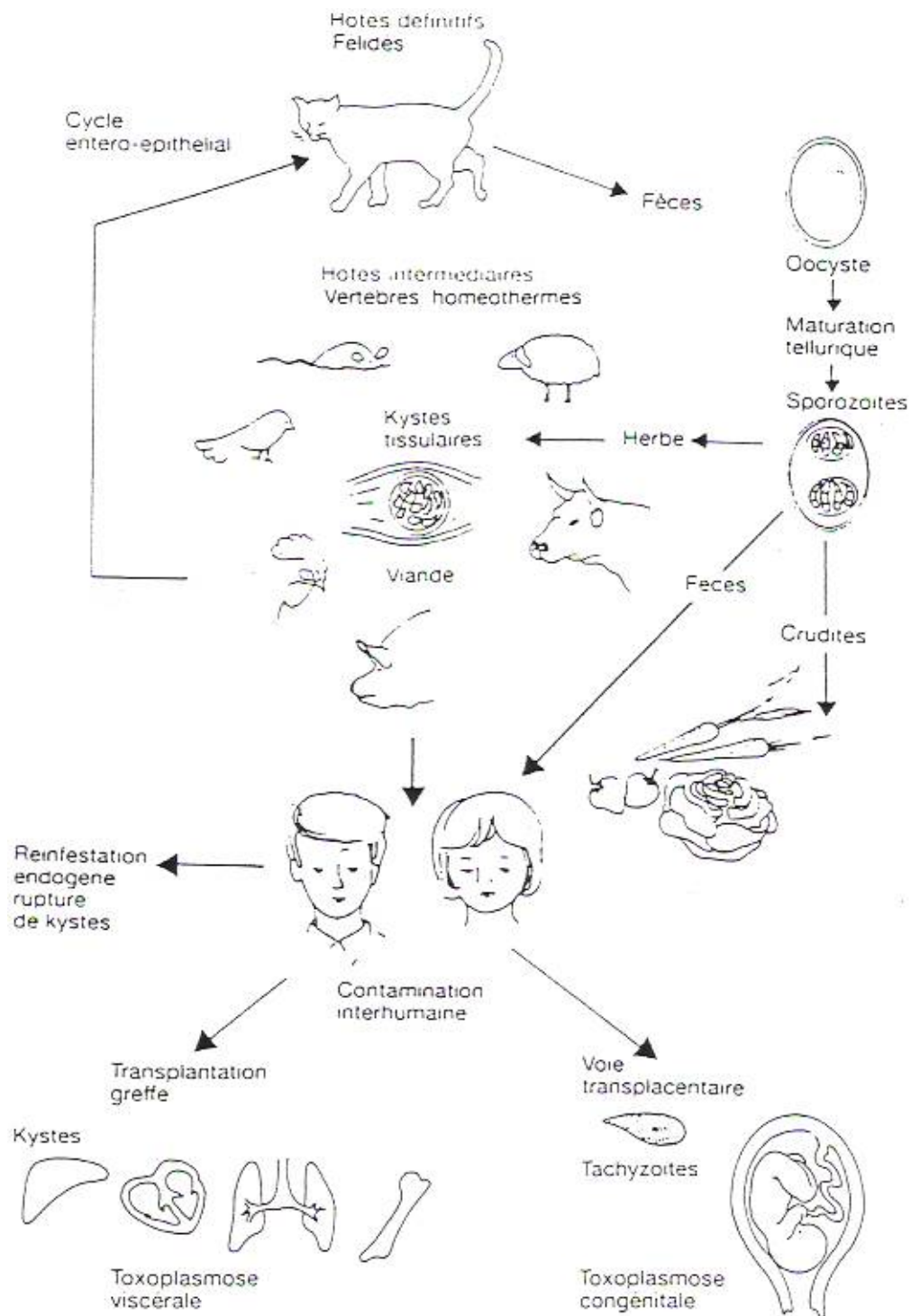


Figure 2. Cycle évolutif de *Toxoplasma gondii*. [5]

1.2.4 MODE DE CONTAMINATION HUMAINE

L'infestation humaine a plusieurs sources (**Figure 3**):

- l'infestation orodigestive,
- l'infestation par voie transplacentaire,
- l'infestation consécutive à une greffe d'organe et la réactivation endogène au cours d'une immunodépression,
- les contaminations accidentelles.

1.2.4.1 Les infestations orodigestives

- L'ingestion de toute viande crue, ou mal cuite expose à la contamination par les kystes.

Une toxi-infection alimentaire collective avec cinq cas de toxoplasmose évolutive a été récemment décrite, liée à la consommation de viande d'agneau [15]. Un problème de contamination humaine, consécutive à la consommation de viande de cheval importé d'Amérique latine, semble émerger en France par ingestion de souches particulièrement virulentes à l'origine de toxoplasmoses sévères voire mortelles [16]

- L'ingestion de légumes, de fruits ou de liquides souillés par les oocystes est aussi une source de contamination.

La présence d'oocystes dans les eaux a été décrite en France [17]

- La litière des chats peut pulluler d'oocystes et devenir une source de contamination.

1.2.4.2 L'infestation par voie transplacentaire

Cette contamination responsable de la toxoplasmose congénitale évolue en trois phases successives :

- **La phase de parasitémie maternelle** est précoce et transitoire (7 à 10 jours). Elle se termine lorsque apparaissent les anticorps maternels.
- **La contamination du placenta** se fait en principe pendant cette très courte période de parasitémie avant que les anticorps n'apparaissent. Le risque fœtal est très faible lorsque la séroconversion a lieu avant cinq semaines d'aménorrhée (date de la formation du placenta). Le placenta joue ensuite un rôle de barrière dont l'efficacité décroît avec le temps à cause de sa vascularisation qui augmente avec le terme de la grossesse.
- **L'atteinte fœtale** varie entre deux extrêmes selon la date du passage du parasite dans la circulation fœtale. Précoce, elle touche un fœtus immunitairement immature dont la maladie sera grave. Tardive, elle touche un fœtus déjà protégé partiellement par les anticorps maternels passifs. Ces anticorps limitent la survie extracellulaire du toxoplasme et freinent sa dissémination mais n'agissent pas au stade intracellulaire. Ainsi, l'infection sera ralentie voire atténuée, mais l'enfant sera porteur de nombreux kystes avec une localisation préférentielle dans le tissu cérébral et oculaire (les anticorps passent très peu les barrières hémato-encéphalique et hémato-rétinienne).

Au total, plus le terme de la grossesse est avancé, plus le risque de contamination fœtale est important et moindre est la sévérité de l'atteinte clinique.

1.2.4.3 L'infestation consécutive à une greffe d'organe et la réactivation endogène au cours d'une immunodépression.

- Les transplantés non immunisés vis-à-vis de *Toxoplasma gondii* et recevant le greffon parasité par des kystes d'un sujet immunisé sont exposés au risque de toxoplasmose grave. La législation française impose la détermination du statut immunologique chez le receveur et le donneur depuis 1997.
- Les greffés de moelle immunisés vis-à-vis de *Toxoplasma gondii* sont exposés , au décours de la transfusion de leucocytes provenant d'un donneur non immunisé, à la réactivation de leurs propres kystes tissulaires par suppression de leur réponse immune.
- La réactivation endogène s'observe généralement chez le sujet immunodéprimé (SIDA, traitement immunosuppresseur, greffe de moelle ou d'organe...). La baisse de l'immunité cellulaire favorise la reviviscence des kystes formés lors de la primo-infection, et permet aux bradyzoïtes contenus dans les kystes de se transformer en tachyzoïtes qui se multiplient localement et peuvent disséminer par voie sanguine.
- Les infections transmises par transfusion de produits sanguins qui contiendraient des tachyzoïtes sont très exceptionnelles.

1.2.4.4 Les contaminations accidentelles

La manipulation de souches vivantes du parasite dans les laboratoires expose le personnel au risque d'inoculation cutanéo-muqueuse. Cette contamination peut être à l'origine de parasitémies symptomatiques malgré une immunité antérieure. La virulence de la souche et l'importance de l'inoculum peuvent conditionner la traduction clinique. [18]

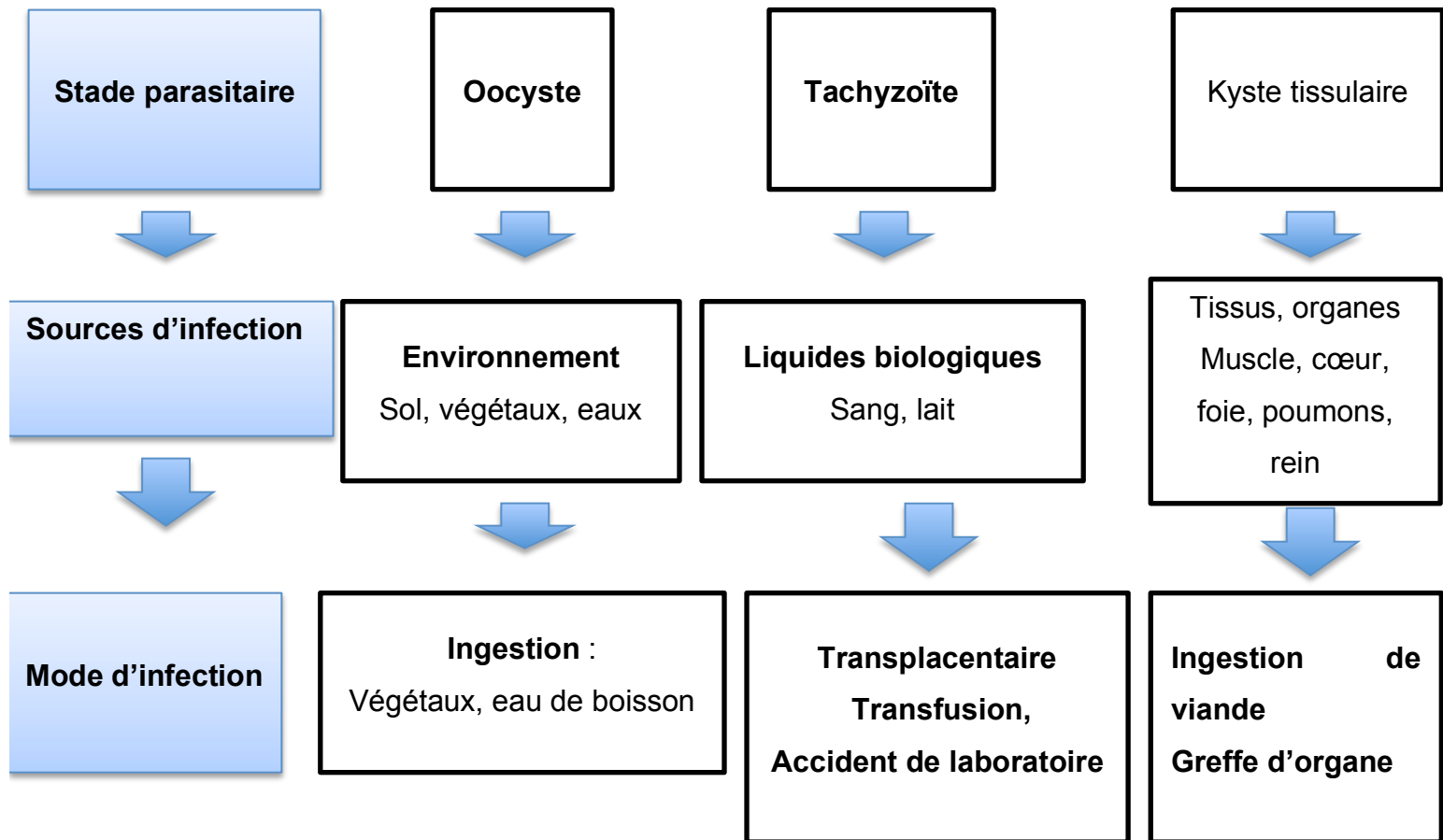


Figure 3. Sources et modes de l'infection humaine à toxoplasmes. [19]

1.2.5 ÉPIDÉMIOLOGIE

1.2.5.1 Prévalence sérologique de la toxoplasmose

On considère qu'un tiers de la population mondiale possède des anticorps antitoxoplasmiques. La prévalence de la toxoplasmose dépend essentiellement de deux facteurs qui sont le climat et l'alimentation :

- La proportion des individus séropositifs est généralement plus élevée dans les régions à climat chaud et humide que dans celles où le climat est froid et sec. Le taux d'infection est également différent en fonction de l'altitude, les taux les plus élevés étant observés à basse altitude. **[20]**
- Les personnes mangeant de la viande peu cuite sont plus immunisées. Par ailleurs, le taux d'infection varierait en fonction de l'espèce animale consommée. En effet, une étude menée en France sur la consommation de la viande ovine a montré que la séroprévalence globale estimée était de 17,7% pour les agneaux et 89% pour les animaux adultes **[21]**. Au contraire, la viande bovine paraît être une source moindre de contamination ; la prévalence chez les bovins en France a ainsi été estimée à 13,4% (enquête menée en 2009 pour la direction générale de l'alimentation (DGAL)).

1.2.5.1.1 Prévalence de la toxoplasmose dans le monde

- En Afrique, la prévalence est plus faible en zone de savane (18% au Sénégal et en Mauritanie, 22% au sud du Soudan et en Ouganda), qu'en zone de forêt (80% à Abidjan, 85% au sud- Nigéria, 68,8% à Kinshasa). En Afrique orientale et à Madagascar, on trouve des proportions intermédiaires (55% au Kenya, 54% à Madagascar).
- En Asie, la prévalence est très basse au Japon et en Asie du sud-est (5 à 15%). Elle semble plus élevée en Inde et au Moyen Orient (20 à 30%).
- En Amérique, on observe de fortes prévalences en Amérique du sud (30 à 80%) et des prévalences plus faibles en Amérique du nord.
- En Europe, la prévalence se répartit en trois zones. Elle est inférieure à 25% dans les pays scandinaves et anglo-saxons, elle varie de 40 à 70% dans la zone franco-allemande et se situe entre 20 et 50% dans les pays méditerranéens. [22]

1.2.5.1.2 Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer était de 82% en 1960, 54,3% en 1995, puis 43,8% en 2003. Cette prévalence augmente avec l'âge. En effet, en 2003, la séroprévalence est estimée à 31% chez les femmes de moins de 20 ans et 58,2% chez les plus de 39 ans. On observe une hétérogénéité dans la prévalence selon les régions : élevée dans les DOM (54,8%), en région parisienne (52,7%) et dans le Sud-Ouest (50%) et basse dans le Nord-Est (29,5%).[1, 23]

Cette diminution de près de 40% en 40 ans peut s'expliquer par de nombreux changements de modes de vie (hygiène, alimentation, surgélation) et de conditions d'élevage ayant permis de limiter l'exposition de la population.

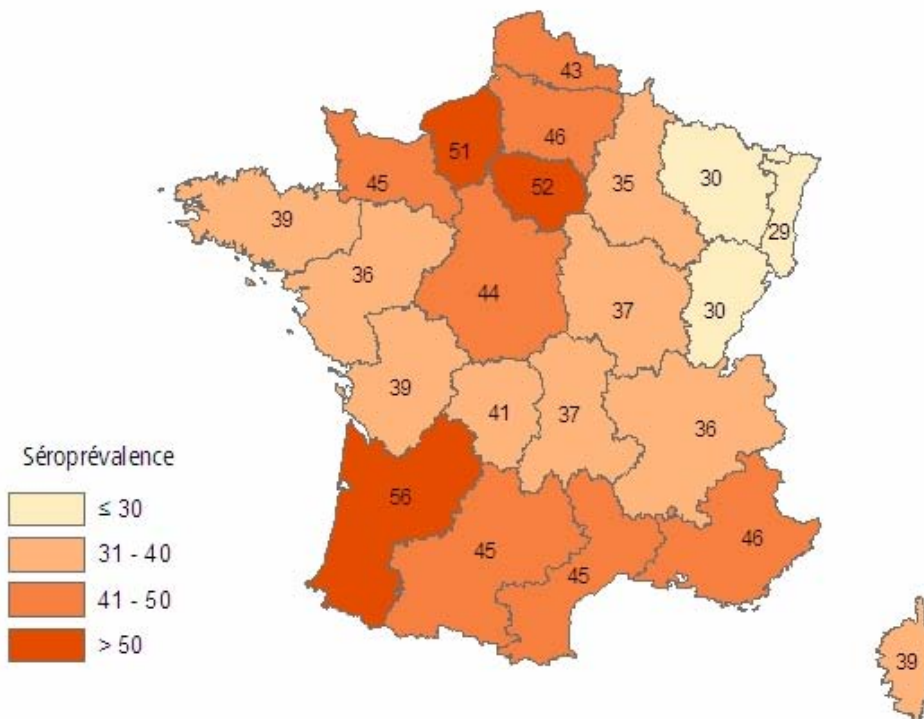


Figure 4. Distribution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, par région, standardisée sur l'âge, France, 2003. [24]

1.2.5.2 Incidence de la toxoplasmose au cours de la grossesse et incidence des toxoplasmoses congénitales en France

En France métropolitaine, en 1995, le risque moyen de séroconversion durant la grossesse était estimé à 14,8 pour 1000 femmes séronégatives. [23]

En 2003, le taux d'incidence de la toxoplasmose pour 1000 femmes enceintes a été estimé par un modèle mathématique entre 6 et 7 selon l'âge des femmes (7,2 pour les femmes âgées de 20 ans, 6,1 pour les 30 ans et 6,3 pour les 40 ans). Mais ce taux varie entre les régions : il est inférieur à 1/1000 en Alsace, Picardie et Corse ; entre 11 et 20/1000 en Aquitaine et entre 20 et 68 dans le Limousin. [1]

En 2005 selon le rapport de l'AFSSA, le nombre de séroconversions est de 2700 par an et le nombre de toxoplasmoses congénitales de 600 (1 cas pour 1000 naissances), 175 symptomatiques dont 42 avec séquelles sévères [25].

En 2006, le Centre National de Référence (CNR) de la toxoplasmose a été créé en relation avec l'Institut de Veille Sanitaire afin d'améliorer les connaissances épidémiologiques de la toxoplasmose en France et notamment la toxoplasmose congénitale. C'est ainsi qu'il a été créé un système national de notification des cas de toxoplasmose congénitale « Toxosurv » dont les objectifs sont :

- Constituer une base nationale de cas de toxoplasmose congénitale afin d'estimer la prévalence de la toxoplasmose congénitale en France
- Recenser au moins 80% des cas diagnostiqués en France
- Estimer le nombre de toxoplasmoses cliniques sévères à la naissance ou au moment du diagnostic (lésions neurologiques et oculaires)
- Suivre les tendances de cette prévalence en pérennisant la notification des cas au cours du temps.

En 2011, ce système a permis de recenser 186 cas de toxoplasmose congénitale (TC) soit 2,26 cas de TC pour 10000 naissances.

Tableau 1. Nombre de cas annuels de toxoplasmose congénitale et leur proportion, recensés par le CNR de 2007 à 2011. [26]

	Nombre de cas de TC par an	Proportion pour 10000 naissances
2007	272	3,1 p. 10000
2008	268	3,1 p.10000
2009	266	3,2 p.10000
2010	244	2,9 p.10000
2011	186	2,2 p.10000

1.2.6 RÉGLÉMENTATION

1.2.6.1 En France

Dans le cadre de la prévention de la toxoplasmose, les premiers textes en vigueur (décret du 17 mars 1978, arrêtés ministériels du 20 juin 1980 et du 17 décembre 1981) ont prévu la mise en place d'un dépistage sérologique systématique dans le cadre unique du certificat prénuptial.

La circulaire n° 605 du 27 septembre 1983 y adjoint la prescription de règles hygiéno-diététiques.

Dans un second temps, en 1985, le dépistage sérologique de la toxoplasmose est devenu obligatoire lors de l'examen prénatal, afin de pouvoir inclure, dans ce dépistage, les femmes enceintes non mariées. Plus récemment, en 2007, le bilan prénuptial a été supprimé.

Le décret d'application n° 92-143 du 14 février 1992 a rendu obligatoire le dépistage et la surveillance des femmes enceintes, avant la fin du premier trimestre et jusqu'à la fin de la grossesse, le tout codifié par l'article R2121-2 du Code de la Santé Publique relatif aux examens réalisés pendant la grossesse qui « rend obligatoire dans les mêmes termes (que l'article R2121-1), le dépistage de la toxoplasmose. Si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires. En outre, la sérologie toxoplasmique est répétée chaque mois à partir du deuxième examen prénatal si l'immunité n'est pas acquise.»

1.2.6.2 En Europe

Outre la France, quatre pays ont développé un système de dépistage obligatoire chez les patientes séronégatives, que ce soit au travers de tests mensuels (Italie), ou trimestriel (Autriche, Lituanie, Slovaquie).

Le National Institute for Clinical Excellence (NICE) recommande pour la Grande-Bretagne de ne pas procéder au dépistage de la toxoplasmose. [27]

Le Danemark a abandonné en 2007 un programme de dépistage néonatal introduit en 1999 ; car aucun effet du traitement n'a pu être démontré sur la fréquence des complications ultérieures d'une toxoplasmose oculaire chez les enfants présentant ou non ce type de lésion à la naissance.[28]

La Suisse a abandonné la surveillance des tests sérologiques avant et au cours de la grossesse mais préconise le traitement des enfants présentant une toxoplasmose symptomatique.

Dix-huit pays européens n'ont formulé aucune recommandation. Cependant, il existe des programmes locaux de dépistage dans certains de ces pays, comme le dépistage prénatal en Belgique, République tchèque, Chypre, Finlande, Allemagne, Grèce, Norvège, Portugal; et le dépistage néonatal en Pologne. [4]

1.2.7 COÛT DU PROGRAMME DE PREVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE EN FRANCE

Dans le scénario proposé par la HAS, basé sur le financeur du dépistage, l'Assurance maladie, le coût total du dépistage prénatal de la toxoplasmose s'élève à plus de 42 millions d'euros en 2007 avec un coût par femme infectée de 17555 euros [4].

D'après la HAS, même si ce programme de dépistage n'aura permis de diagnostiquer que 272 cas sur les 800000 naissances, «il aura également permis de rassurer plus de 790 000 femmes», avec un coût par femme séronégative de 93,71 euros. Par ailleurs, ces résultats sont à mettre en balance avec le coût de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale.

1.3 CLINIQUE DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE ET CONGENITALE

Chez le sujet immunocompétent, la toxoplasmose reste généralement latente, asymptomatique. Lorsque la maladie apparaît, elle se présente le plus souvent sous une forme bénigne. Mais il n'en est pas de même lorsque l'affection est congénitale.

1.3.1 LA TOXOPLASMOSE ACQUISE

L'affection se présente sous diverses formes cliniques suivant :

- la virulence de la souche parasitaire,
- l'âge du sujet parasité ; la maladie est d'autant plus grave et aiguë que l'enfant est plus jeune,
- la voie d'introduction du micro-organisme ; l'inoculation directe (contamination de laboratoire) provoquant des formes septicémiques gravissimes alors que l'ingestion de parasites enkystés engendre des formes plus localisées.

1.3.1.1 La toxoplasmose inapparente

Encore appelée latente, asymptomatique ou sérologique. C'est la forme la plus fréquente de la maladie, rencontrée dans plus de 80% des cas. [29]

Une étude rapporte 5% de formes cliniques chez les femmes enceintes.[30]

1.3.1.2 La forme lymphadénitique

D'évolution bénigne, elle est rencontrée chez les enfants, adolescents et adultes jeunes.

Elle est caractérisée par des adénopathies apparaissant le 6^e ou le 8^e jour. Les adénopathies qui peuvent localisées à tous les territoires ganglionnaires sont de petite taille, fermes, mobiles et peu sensibles à la palpation. Elles s'accompagnent souvent de signes pouvant associer :

- une fièvre à 38,5-39°C pendant 4 à 5 jours,
- une asthénie,
- une angine rouge avec coryza séreux ou purulent et stomatite,
- des signes digestifs avec anorexie, diarrhée, nausées, ictère ou subictère,
- des arthralgies,
- une exanthémie maculo-papulaire ou maculo-vésiculaire.

Fréquemment, il existe un syndrome mononucléosique sanguin.

1.3.1.3 La forme septicémique

Il s'agit d'une forme heureusement assez rare car elle est d'un pronostic très grave, souvent mortelle. Les premiers symptômes apparaissent 10 à 15 jours après l'infestation, avec :

- des signes généraux : température à 40°C, frissons, asthénie,
- des sueurs,
- des algies diverses avec céphalées,
- coryza, toux, angine,
- conjonctivite,
- éruption maculopapulaire rouge-brun ne s'effaçant pas à la pression, couvrant tout le corps sauf la face, la paume des mains et la plante des pieds. L'éruption évolue vers l'aspect maculovésiculaire, puis desquame.
- des adénopathies surtout cervicales accompagnées d'une splénomégalie inconstante.

On peut observer une anémie légère avec leucocytose modérée, mononucléose ou éosinophilie.

L'évolution se fait vers la mort ou, au contraire vers l'amélioration.

1.3.1.4 La forme oculaire

Il s'agit de chorioretinite. En général elle revêt quelques particularités :

- elle est souvent consécutive à une infection patente avec des signes cliniques assez marqués,
- elle intervient dans un intervalle libre de plusieurs mois voire deux années après l'infection aiguë,
- elle est unilatérale, ne comportant qu'un seul foyer et évolue par poussées.

1.3.2 La toxoplasmose congénitale

Les manifestations cliniques de la toxoplasmose congénitale sont essentiellement neurologiques et oculaires. Les tableaux cliniques sont variables.

1.3.2.1 Les manifestations neurologiques

Elles résultent de l'atteinte du système nerveux central, qui est le siège de granulomes miliaires et de lésions nécrotiques dont l'importance conditionne le tableau. Les signes fréquemment retrouvés sont :

- **l'hydrocéphalie** par sténose de l'aqueduc de Sylvius,
- **les calcifications intracrâniennes** sont nodulaires ou linéaires. Elles siègent principalement au niveau du cortex et des régions péri ventriculaires. Elles peuvent être responsables de crises convulsives.
- **l'hypotonie.**

1.3.2.2 Les manifestations oculaires

Il s'agit principalement de **foyers de chorioretinite**. Leur retentissement clinique va dépendre de leur localisation. En effet, la chorioretinite peut rester totalement silencieuse si le foyer est à distance de la région maculaire ; par contre les foyers maculaires ou papillaires sont à l'origine d'une baisse d'acuité visuelle. Les conséquences fonctionnelles sont importantes : 23% d'amblyopie sévère de l'œil atteint [31].

Le fond d'œil retrouve une plage blanche de nécrose non hémorragique, légèrement saillante. La cicatrisation du foyer évolue en un mois.

On peut également observer un strabisme, un nystagmus, une microphthalmie, une cataracte.

1.3.2.3 Les autres manifestations

- Les localisations hépatiques entraînent un ictère souvent associé à une hépatomégalie.
- La localisation cardiaque donne une myocardite.
- La localisation pulmonaire se traduit par une pneumopathie interstitielle.
- Une ascite est fréquente dans les formes généralisées.
- Les atteintes rénales s'observent sous forme de glomérulonéphrite et de syndrome néphrotique.

- L'atteinte du système immuno-hématologique peut entraîner un purpura et des ecchymoses traduisant une thrombocytopénie. Une éosinophilie, une anémie hémolytique, une coagulation intra vasculaire ont été signalées en plus des anomalies des immunoglobulines. [32]

1.3.2.4 Les tableaux cliniques

Malgré la diversité des atteintes cliniques dans la toxoplasmose congénitale, quatre formes principales ont été décrites [4]:

- **La toxoplasmose congénitale infra clinique** qui est la situation la plus fréquemment rencontrée, mais qui peut être associée à la survenue de lésions oculaires au cours des premières années de vie ou à leur récurrence plus tardive.
- **La toxoplasmose congénitale d'expression modérée** qui se traduit par une atteinte oculaire périphérique sans diminution de l'acuité visuelle avec association éventuelle de calcifications intracrâniennes sans expression clinique et dont le pronostic, bon, est dominé par le risque de survenue de récurrences oculaires.
- **La toxoplasmose congénitale sévère** associant une atteinte oculaire (rétinochoroïdite maculaire, microphthalmie, cataracte) avec baisse de l'acuité visuelle, une hydrocéphalie d'intensité variable et plus rarement une microcéphalie avec calcifications intracrâniennes, et une déficience intellectuelle plus ou moins sévère.
- **La toxoplasmose congénitale disséminée**, très rarement observée, se traduisant par une atteinte diffuse de l'organisme avec lésions cutanées (exanthème maculo papuleux ou purpura), un ictère avec hépatomégalie, une pneumopathie, des troubles endocriniens.

1.3.2.5 Risque de transmission materno fœtale et sévérité de l'atteinte en fonction de l'âge gestationnel

Si le risque de transmission materno-fœtale augmente avec l'âge gestationnel auquel survient l'infection maternelle, la gravité de l'atteinte fœtale décroît en fonction du terme de la grossesse, la sévérité de l'atteinte est essentiellement conditionnée par le terme de survenue de l'infection maternelle. Les formes les plus graves sont observées pour les infections maternelles survenues avant 16 semaines d'aménorrhée. [33, 34]

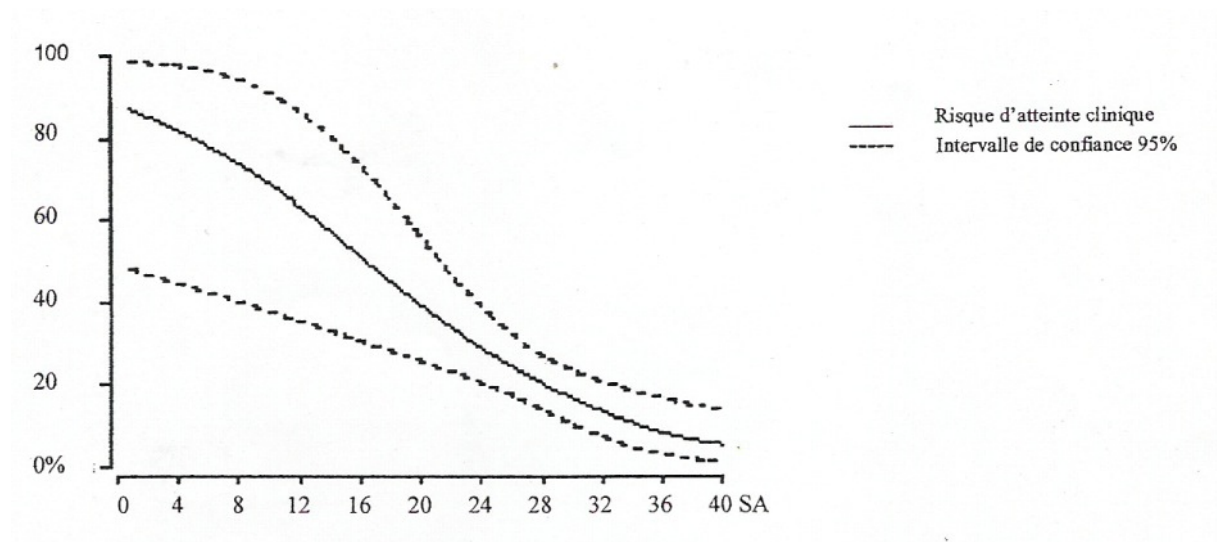


Figure 5. Risque d'atteinte clinique (%), en fonction du terme de survenue de l'infection maternelle: en cas de contamination fœtale certaine selon Dunn et al. [30]

1.3.2.6 Cas particulier des grossesses gémellaires

Dans les grossesses monochoriales, lorsque les deux fœtus sont atteints, le tableau clinique est similaire. Cependant, chez les dizygotes, l'atteinte peut être discordante car l'un des jumeaux peut avoir une infection infra clinique tandis que l'autre peut présenter une symptomatologie plus sévère. [35, 36]

1.4 DIAGNOSTICS DE LA TOXOPLASMOSE ACQUISE ET CONGENITALE

1.4.1 DIAGNOSTIC DE L'INFECTION MATERNELLE

Le diagnostic d'une infection toxoplasmique aiguë repose sur :

- l'apparition d'anticorps spécifiques IgM, IgA, IgE puis IgG correspondant à la séroconversion,
- ou sur l'ascension significative des IgG (avec ou sans IgM), sur deux prélèvements réalisés à trois semaines d'intervalle, dans le même laboratoire.

En France, selon la nomenclature des actes de biologie, la législation impose de réaliser le diagnostic sérologique de la toxoplasmose par au moins deux techniques différentes et de pratiquer un titrage en unités internationales pour les IgG (UI/ml). Si l'examen est prescrit pendant la grossesse, une de ces techniques doit obligatoirement permettre de détecter des anticorps IgM.

1.4.1.1 Cinétique des anticorps antitoxoplasmiques

Elle permet de préciser la date de l'infection et ainsi le stade évolutif, élément capital lorsqu'il s'agit d'une femme enceinte. Dans l'ordre, apparaissent **(Figures 4)**:

- **Les IgM** : Elles sont les premières synthétisées dès la première semaine de l'infection. Elles atteignent leur taux maximal entre deux semaines et deux mois puis régressent de façon variable en fonction des individus. Des IgM résiduelles peuvent être détectées jusqu'à 12 mois après l'infection, ce qui incite à la plus grande prudence quant à leur interprétation. Si la présence d'IgM doit faire suspecter une toxoplasmose acquise en début d'évolution, elle ne permet cependant pas d'affirmer le diagnostic. En effet, outre le fait qu'il peut s'agir d'IgM résiduelles, le facteur rhumatoïde ou les IgM naturelles peuvent interférer dans les réactions sérologiques. Inversement, l'absence d'IgM ne permet pas d'écarter une infection évolutive.
- **Les IgA et IgE** sont également des témoins de l'infection aiguë et apparaissent juste après les IgM.

Les IgE qui sont présentes dans 50 à 85% des séroconversions, atteignent leur maximum en 2 à 3 semaines, restent en plateau un mois puis régressent et ne sont plus détectables 4 à 5 mois après l'infection. [37]

Les IgA qui suivent la synthèse des IgE, seraient retrouvées dans 95% de séroconversions pour ne plus être détectées après le 7^{ème} mois de l'infection [38]. La présence d'IgA permettrait de différencier les infections aiguës des infections chroniques avec IgM résiduelles.

IgA et IgE persistent parfois longtemps, en particulier en présence d'adénopathies cervicales. [39]

- **Les IgG** sont synthétisées dès la deuxième semaine de l'infection, elles augmentent rapidement et atteignent leur taux maximal en deux mois. Ils persistent en plateau six à douze mois puis régressent. Leur présence à des taux résiduels tout au long de la vie de l'hôte est le témoin d'une toxoplasmose ancienne. Une augmentation significative (4 fois le taux initial) entre deux sérums prélevés à trois semaines d'intervalle traduit une toxoplasmose acquise évolutive.

Ceci constitue la cinétique des anticorps dans 90% des cas d'infection aiguë. Cependant quelques cas particuliers existent :

- Réactions majorées ou prolongées avec des titres élevés d'IgG pendant des années accompagnées ou non d'IgM, pouvant suggérer un dysfonctionnement immunitaire.
- Réactions minimales, observées le plus souvent lorsqu'un traitement par spiramycine a été débuté entre les deux prélèvements; IgM plus ou moins fortement positives et ascension lente et faible des IgG.
- Réactions sans IgM. L'apparition d'IgG, ascension et plateau à titre élevé, malgré l'absence d'IgM est à considérer comme une séroconversion. Le test d'avidité des IgG permet dans ce cas particulier de préciser le caractère récent ou non de l'infection. Un indice d'avidité élevé exclut une infection récente inférieure à quatre mois. C'est un test d'exclusion des séroconversions récentes. [34]

Au moindre doute, les sérums prélevés doivent être confiés à un laboratoire spécialisé pour confirmation diagnostique. La datation précise de la séroconversion est parfois délicate.

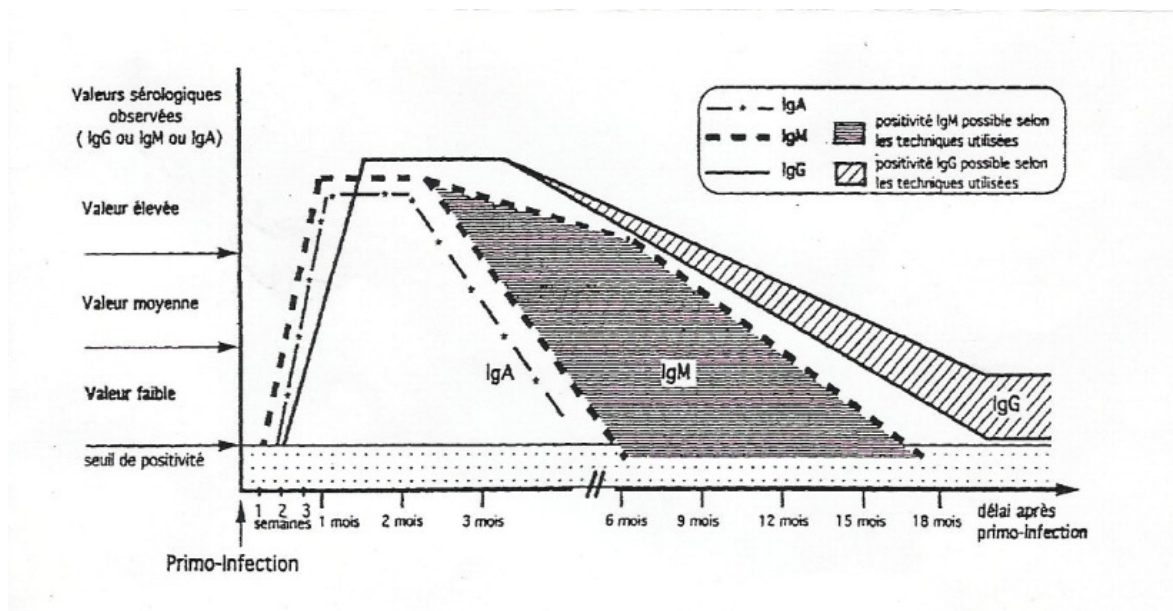


Figure 6. Cinétique des anticorps antitoxoplasmiques. [40]

1.4.1.2 Les techniques séroimmunologiques utilisées

Ces techniques permettent la recherche des isotypes spécifiques. On peut les répartir en deux groupes selon qu'elles utilisent des antigènes figurés ou solubles :

1.4.1.2.1 Techniques utilisant l'antigène figuré

- Le Dye test ou test de lyse de Sabin et Feldman, est l'examen de référence pour le dosage des IgG.
- L'immunofluorescence indirecte, permet de détecter les IgG et les IgM.
- Les techniques d'agglutination dont l'agglutination directe. Elles permettent de révéler les IgG et les IgM.
- La technique ISAGA (Immuno Sorbent Agglutination Assay), est la réaction de référence pour le dosage des IgM. Elle permet également de détecter les IgA et les IgE.

1.4.1.2.2 Techniques utilisant les antigènes solubles

- L'hémagglutination indirecte, permet de détecter IgG et IgM.
- Le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), qui est utilisé pour détecter les IgG (ELISA classique), les IgM et IgA (ELISA reverse).
- La technique **ELIFA** (Enzyme Linked Immuno Filtration Assay), permet de révéler différents systèmes précipitants (IgG, IgM, IgA, IgE). Il s'agit d'une

électrophorèse avec étude des arcs par révélation enzymatique colorée. Son intérêt réside dans l'étude des profils immunologiques comparés tels les couples mère-enfant dans les suspicions de toxoplasmose congénitale. L'enfant est atteint lorsqu'il présente plus d'arcs que sa mère dans son sérum.

- **Le Western Blot** est utilisé dans le diagnostic post-natal de la toxoplasmose congénitale pour la mise en évidence d'IgG et d'IgM néo synthétisées par le fœtus. Deux bandelettes présentant les différents antigènes de *Toxoplasma gondii*, après migration électrophorétique, sont mises en incubation l'une avec le sérum maternel l'autre avec le sang du cordon. En comparant les différentes bandes antigène-anticorps obtenues, on peut mettre en évidence les anticorps néo synthétisés par le fœtus uniquement présents sur la deuxième bandelette, confirmant ainsi le diagnostic de toxoplasmose congénitale.

1.4.1.2.3 Technique complémentaire : La mesure de l'avidité des IgG

C'est une technique qui utilise une méthode immunoenzymatique. Elle est d'une grande utilité pour la datation d'une infection toxoplasmique en début de grossesse. [4]

L'avidité correspond à l'intensité de la liaison entre antigènes et anticorps. Elle augmente au cours de la réponse immunitaire humorale. L'utilisation d'un agent perturbant la liaison antigène anticorps (comme l'urée) aura peu d'effet sur la liaison des anticorps de forte avidité alors qu'elle provoquera la dissociation des anticorps de faible avidité. La détermination de l'avidité des IgG est particulièrement utile en cas de détection d'IgG et d'IgM sur un premier prélèvement réalisé lors de la première consultation prénatale, avant la fin du 1^{er} trimestre de la grossesse. Elle permet en effet souvent de conclure au caractère pré conceptionnel ou non de l'infection. L'index d'avidité des IgG est bas dans les infections récentes (3 à 6 mois selon les techniques) et élevé dans les infections anciennes. Cependant, des index d'avidité bas pouvant être retrouvés chez certains individus en cas d'infection chronique, seule l'observation d'un index élevé permet d'exclure une infection récente.

1.4.1.2.4 Conduite à tenir et interprétation des résultats sérologiques

Selon les recommandations de l'HAS, en cas de séroconversion toxoplasmique, la femme enceinte devra être orientée, dans les plus brefs délais, vers un centre clinique de référence présentant une expertise reconnue dans le domaine de la toxoplasmose congénitale.

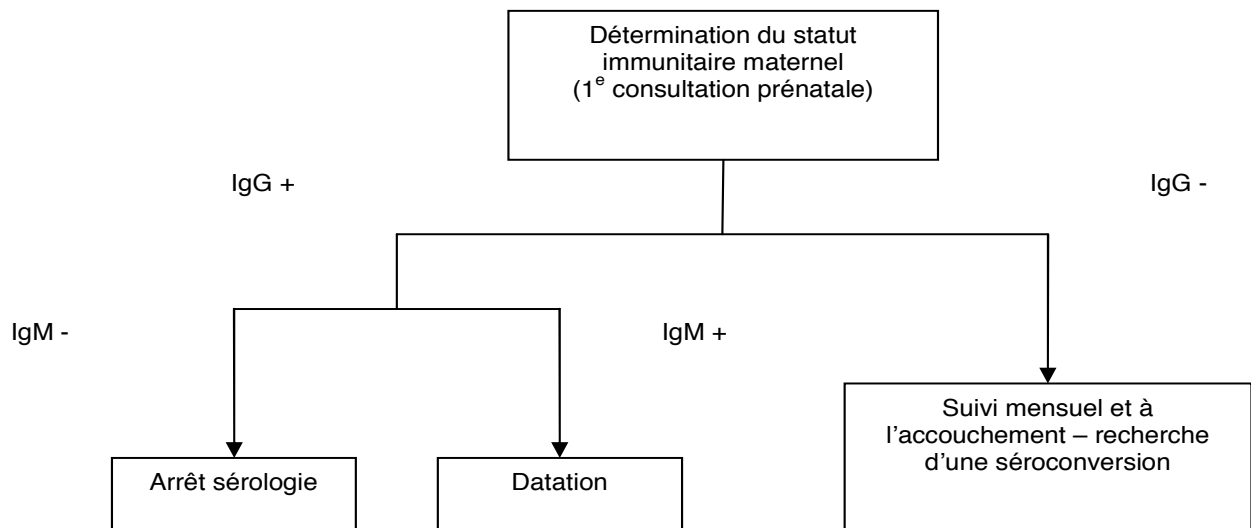


Figure 7. Etapes du dépistage sérologique maternel de la toxoplasmose au cours de la grossesse. [4]

Les figures 7, 8, 9, et 10 [41] résument les algorithmes décisionnels dans les situations suivantes :

- Absence de détection d'IgG et d'IgM
- Absence de détection d'IgG mais avec détection d'IgM
- Présence d'IgG et d'IgM
- Présence d'IgG positives et absence d'IgM

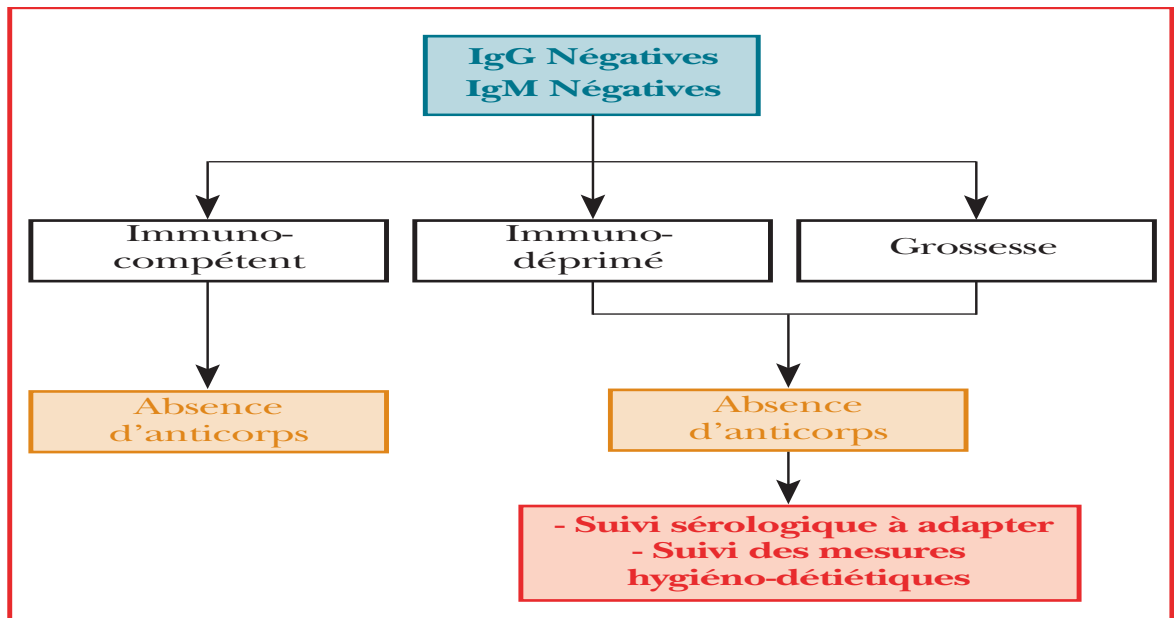


Figure 8. Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et IgG négatives. [41]

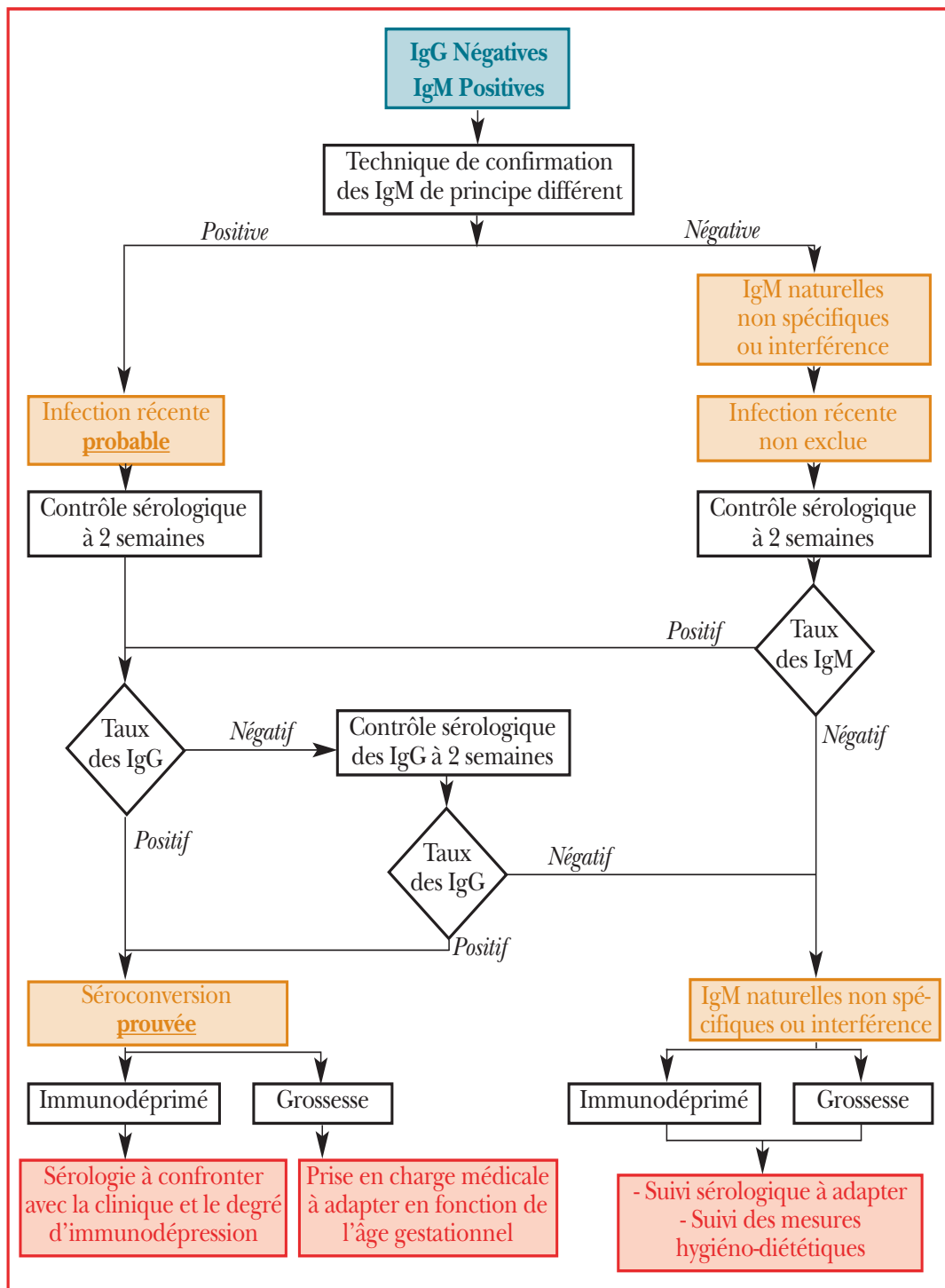


Figure 9. Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives. [41]

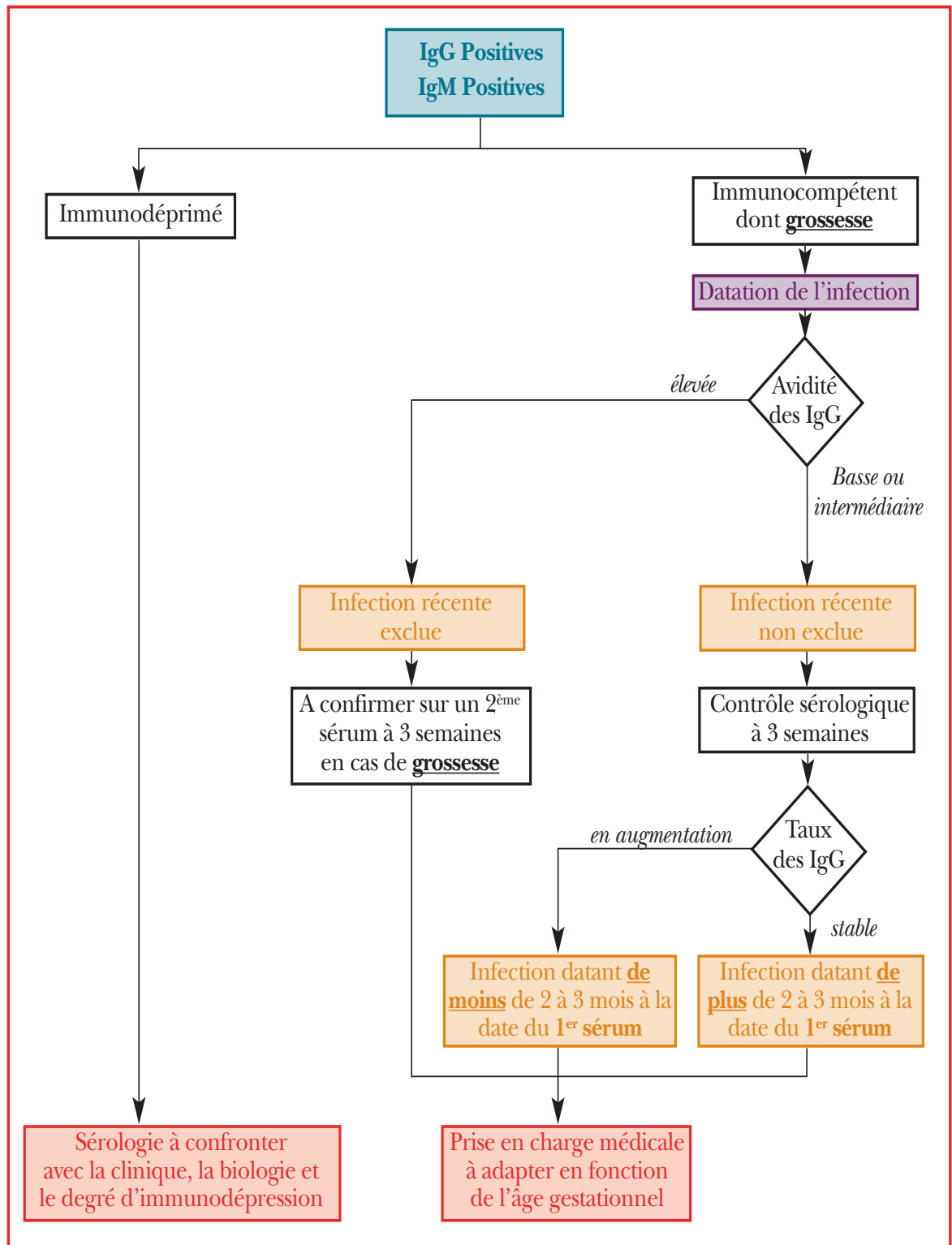


Figure 10. Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et IgG positives. [41]

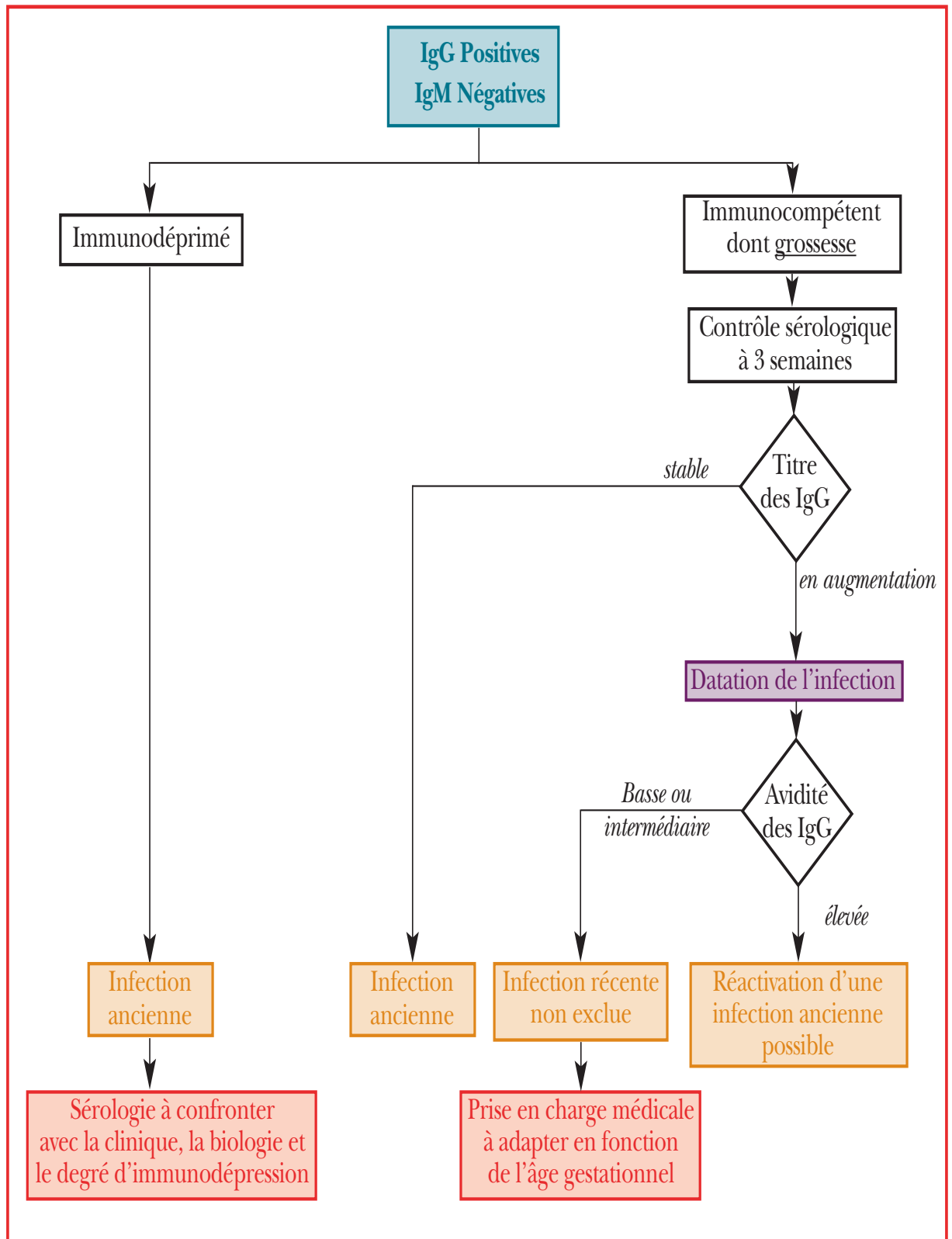


Figure 11. Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives. [41]

1.4.2 DIAGNOSTIC ANTÉNATAL DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

1.4.2.1 Le diagnostic anténatal (DAN) biologique

1.4.2.1.1 Indications du diagnostic anténatal

Le diagnostic de la toxoplasmose congénitale anténatal s'adresse aux grossesses définies comme à risque de transmission materno-fœtale du toxoplasme, c'est-à-dire en cas d'infection maternelle survenue :

- en cours de grossesse,
- en période périconceptionnelle (le mois précédant ou suivant la conception),
- en période antéconceptionnelle pour les formes ganglionnaires moins de six mois avant la conception [42, 43, 44, 45, 46, 47].

En cas d'infection toxoplasmique survenant chez une femme infectée par les VIH, VHB ou VHC, il paraît nécessaire d'informer les femmes que peu de données existent sur le risque de transmission virale au fœtus au cours de l'amniocentèse. Il convient donc de privilégier les méthodes non invasives de diagnostic prénatal (échographie morphologique)

1.4.2.1.2 Modalités du DAN biologique

Dans les années soixante, l'interruption médicale de grossesse était systématiquement recommandée en cas d'infection maternelle toxoplasmique pendant la grossesse [48]. Cette attitude a été fréquemment recommandée jusqu'à la mise en place du diagnostic prénatal biologique par ponction du sang fœtal par Daffos en 1983 [49].

Depuis le début des années 1990, la ponction du liquide amniotique (LA) a pris la place de la ponction du sang fœtal.

L'amniocentèse est réalisée à partir de 18 SA et au moins quatre semaines après l'infection maternelle.

Le prélèvement obtenu permet de mettre en évidence le parasite par deux méthodes :

- La biologie moléculaire est systématiquement utilisée (**PCR**). La PCR en temps réel permet de quantifier l'ADN amplifié et d'estimer la charge parasitaire du LA qui est variable. Une charge parasitaire élevée serait un signe d'infection sévère. [50]

Le gène B1 et la séquence Rep 529 sont généralement choisis comme cible de l'amplification génique.

- Un examen complémentaire consistant en une **inoculation du LA à la souris** peut être également réalisé. Cet examen a une spécificité absolue. Toutefois sa plus faible sensibilité diagnostique et le retard du résultat (4 à 6 semaines) rend cet examen peu utile pour certains. Toutefois, il reste le seul moyen d'isoler les souches de toxoplasmes, point extrêmement utile pour étudier la biodiversité du parasite [51]

-

1.4.2.1.3 Risques liés à l'amniocentèse

1.4.2.1.3.1 Risque de perte fœtale

Un seul essai contrôlé randomisé, publié en 1986 [52], a évalué les risques de perte fœtale associés à l'amniocentèse, dans une population de femmes enceintes à bas risque âgées de 25 à 34 ans. Le taux de perte fœtale a été estimé à 1,0% [IC 95%: 0,3-1,5] en comparaison avec le groupe contrôle.

Plus récemment, Seeds [53] a réalisé une méta analyse à partir des données d'environ 70 000 amniocentèses issues d'études contrôlées et non contrôlées. Étaient considérées toutes les pertes fœtales survenant entre le prélèvement amniotique et 28 SA. Le taux de perte fœtale était estimé à 0,6 % [IC 95 % : 0,31-0,90] lorsque n'étaient retenues que les études contrôlées avec guidage échographique de l'amniocentèse.

1.4.2.1.3.2 Risque infectieux

D'après la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), le risque infectieux au moment de l'amniocentèse (chorio amnionite voire septicémie) est estimé entre 1 et 2 pour 3 000 interventions [54].

Une infection peut être liée à une effraction accidentelle de l'intestin, à une contamination par des micro organismes présents sur la peau ou sur la sonde ou le gel d'échographie [4].

1.4.2.2 LE DIAGNOSTIC ANTÉNATAL ÉCHOGRAPHIQUE

Le diagnostic prénatal biologique est couplé au dépistage échographique de l'atteinte fœtale par le toxoplasme. Une échographie mensuelle est réalisée si l'infection fœtale est confirmée par la biologie.

Les anomalies échographiques retenues comme spécifiques chez les fœtus dont l'atteinte est prouvée biologiquement sont :

- l'hydrocéphalie,
- les calcifications cérébrales,
- l'hépatomégalie,
- l'ascite, l'épanchement pleural ou péricardique,
- les images placentaires de placentite : hyperéchogénicité et augmentation d'épaisseur.

L'hydrocéphalie est la plus fréquente de ces anomalies, représentant 78% sur l'ensemble des anomalies échographiques [55, 56]. L'hépatomégalie isolée est sans traduction clinique chez les enfants présentant cette anomalie prénatale, l'ascite peut être régressive sous traitement parasiticide. Seuls les signes échographiques cérébraux font discuter l'interruption médicale de grossesse.

L'échographie est un examen fiable et le seul à donner une notion de gravité de l'atteinte fœtale en prénatal. En revanche sa normalité ne signe pas l'intégrité fœtale, en particulier elle ne dépiste pas les atteintes oculaires qui sont les atteintes cliniques les plus fréquentes.

Berrebi *et al.* ont évalué le pronostic clinique postnatal en cas d'infection toxoplasmique fœtale au cours du premier trimestre de la grossesse et en l'absence de signe échographique au cours de la surveillance prénatale [57]. Parmi les 36 enfants infectés recrutés dans 12 centres français et suivis sur une durée moyenne de 50 mois, 8 présentaient des signes cliniques de toxoplasmose congénitale : 7 enfants avaient une chorioretinite et/ou une dilatation ventriculaire modérée avec développement psychomoteur normal; 1 seul présentait une toxoplasmose congénitale sévère (avec chorioretinite bilatérale, convulsions et retard psychomoteur).

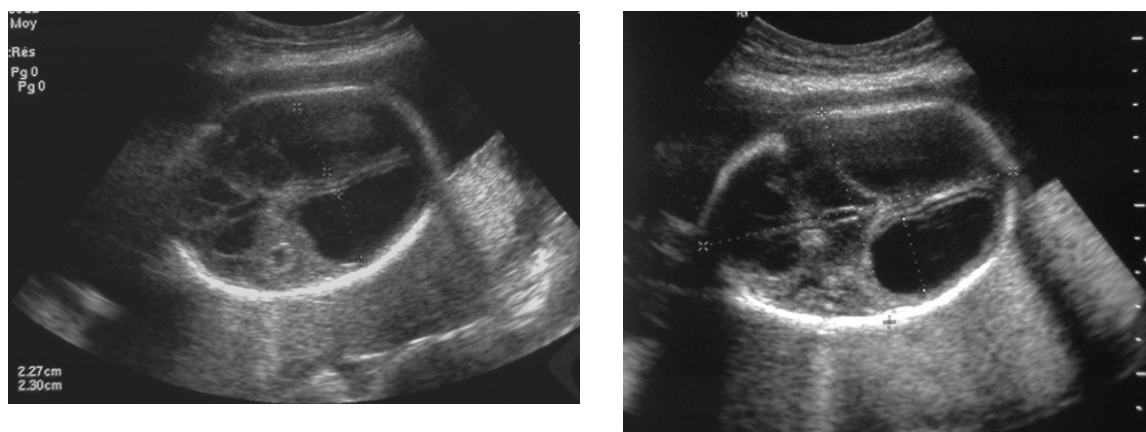


Figure 12. Dilatation des ventricules latéraux chez des foetus atteints de toxoplasmose congénitale. [58]

1.4.3 LES DIAGNOSTIC NÉO-NATAL (DNN) ET POST-NATAL DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

1.4.3.1 Le diagnostic clinique et radiologique

Le bilan radioclinique initial comportera :

- Un fond d'œil à la recherche de foyers de chorioretinite.
- Un examen clinique minutieux à la recherche d'une hépatosplénomégalie, de troubles neurologiques, d'une micro ou macrocéphalie. En pratique, l'examen clinique est le plus souvent normal [59]
- La ponction lombaire permettra éventuellement de mettre en évidence une hyperalbuminorachie.
- L'échographie transfontanellaire a l'intérêt d'avoir une excellente sensibilité, d'être facilement disponible et de ne pas nécessiter d'irradiation. Elle recherchera une hydrocéphalie, et des calcifications intracrâniennes. [59]

1.4.3.2 Le diagnostic parasitologique

1.4.3.2.1 Sur le liquide amniotique, le sang fœtal ou le LCR

La découverte du parasite dans le LA prélevé à l'accouchement et/ou le sang du cordon affirme la TC.

Le parasite peut également être détecté par PCR dans le LCR [60]. Mais ces méthodes ne sont pas utilisées en pratique courante.

1.4.3.2.2 Sur le placenta

L'examen du placenta par inoculation à la souris (IS) a une sensibilité de 42-67% et un délai de réponse de plusieurs semaines.

La PCR sur le placenta a une valeur prédictive positive de 45-93%.

Quelque soit la technique employée (PCR ou IS), la capacité à détecter le parasite au niveau placentaire peut être altérée par le traitement antiparasitaire.

D'après les recommandations techniques du pôle de Biologie Moléculaire du CNR, l'intérêt de l'analyse du placenta est particulièrement grand en cas de non réalisation du DAN. Cet examen a également un intérêt épidémiologique, en permettant l'isolement des souches du parasite. . Cependant, la découverte du Toxoplasme dans le placenta ne permet pas de conclure définitivement à une TC [61]

1.4.3.2.3 Le diagnostic sérologique

Chez les mères séronégatives, les dernières sérologies réalisées à l'accouchement ainsi que trois à quatre semaines après sont particulièrement importantes pour dépister les infections de fin de grossesse pour lesquelles le taux de transmission maternofoétale avoisine les 100%. [62]

Tout nouveau né dont la mère a été infectée pendant la grossesse ou en période périconceptionnelle doit bénéficier d'un DNN.

Le diagnostic post-natal repose principalement sur la détection d'anticorps spécifiques synthétisés par l'enfant. La surveillance sérologique post-natale est indispensable en cas de DAN négatif jusqu'à la disparition totale des anticorps anti-toxoplasmiques chez l'enfant (généralement observée entre 9 et 12 mois). **La persistance de ces anticorps à l'âge de 12 mois fait poser le diagnostic de TC, ainsi que toute augmentation avant cet âge.**

Les critères sérologiques suivants traduisent la néosynthèse d'anticorps spécifiques :

- **La présence d'IgM spécifiques dans le sang du cordon**, si elle persiste après quelques jours (car on peut trouver dans le sang du cordon d'enfants non infectés des IgM spécifiques d'origine maternelle qui ont franchi un placenta lésé), donne une certitude diagnostique.

Les IgM spécifiques dans le sang foetal sont un bon marqueur des infections tardives. Premiers éléments de la réponse immunitaire foétale, elles peuvent avoir disparu à la naissance en cas d'infection précoce, d'autant que le traitement prénatal par pyriméthamine + sulfadiazine diminue l'importance de la réponse immunitaire [63]. Les IgA apparaissent secondairement. Ainsi, les IgM sont plus volontiers présents à la naissance en cas d'infection du troisième trimestre et les IgA en cas d'infection du deuxième trimestre. Dans une étude portant sur des enfants atteints de toxoplasmose congénitale, Naessens [64] note une absence d'IgM chez tous les enfants dont les mères ont été infectées avant 20 SA ; contre 100% chez ceux dont les mères ont contracté l'infection après 34 SA.

- **La persistance des IgG à un an de vie (Figure 12).** En effet, chez l'enfant sain, les anticorps maternels transmis régressent de moitié environ chaque mois et disparaissent en 4 à 10 mois; entraînant une négativation sérologique.

- **Le rebond sérologique** : est défini comme l'augmentation de plus de 50% du titre des IgG spécifiques ou l'apparition d'IgM/IgA spécifiques sur deux prélèvements sanguins successifs. D'où l'importance de la surveillance jusqu'à la négativation sérologique des IgG chez les enfants n'ayant pas d'IgM/IgA spécifiques à la naissance car la néosynthèse d'anticorps peut se trouver freinée par les anticorps maternels transmis et par la thérapeutique.
- Les techniques de comparaison des profils immunitaires de la mère et de l'enfant basées sur une étude qualitative de la réponse immunitaire permettent de mettre en évidence les anticorps néosynthétisés par le fœtus, dès la naissance. Deux techniques sont ainsi proposées, l'ELIFA et le Western Blot. Les sensibilités de ces tests ont été évaluées à 90% pour l'ELIFA et 82 à 88% pour le Western Blot [65, 66, 67].

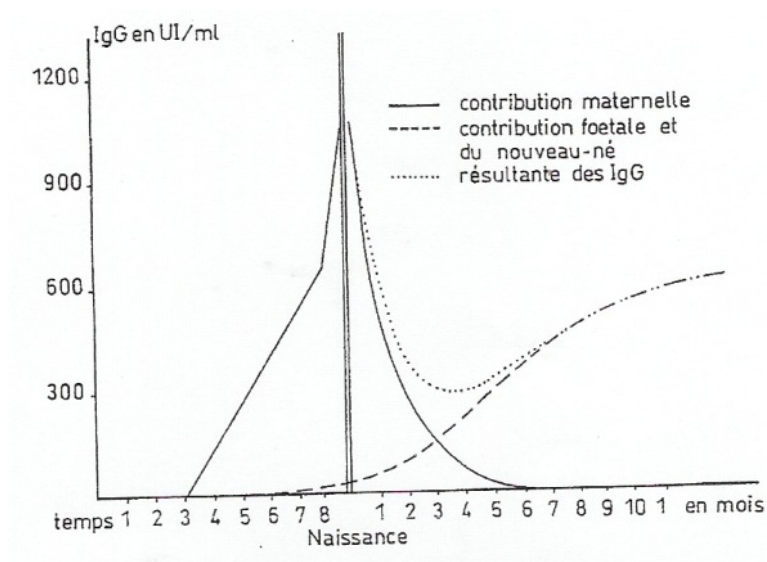


Figure 13. Production d'IgG spécifiques chez le fœtus et le nouveau-né atteint de TC. [68]

Tout cas de DAN ou DNN positif affirmant une TC doit faire l'objet d'une notification anonymisée au réseau de surveillance de la toxoplasmose congénitale en France sous la responsabilité du CNR de la toxoplasmose.

1.5 LE PRONOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

1.5.1 LE DEVENIR DE LA GROSSESSE

A l'heure actuelle, l'interruption médicale de grossesse n'est indiquée qu'en cas d'association de lésions échographiques majeures et de diagnostic prénatal biologique positif.

Dans le cas d'un diagnostic prénatal biologique positif sans signes échographiques d'atteinte fœtale, un traitement adapté est mis en place et une surveillance échographique mensuelle est instaurée.

Les données recensées de 2007 à 2011 par le système de surveillance de la TC en France (CNR de la toxoplasmose) révèlent 2,7 à 9,4% de pertes fœtales annuelles chez les fœtus atteints de TC de 2007 à 2011. Cette létalité regroupe les IMG/IVG, les MFIU et les décès post-nataux reliés à la TC. [26]

Tableau 2. Létalité liée à la TC de 2007 à 2011 (données CNR). [26]

	Nombre de TC	Létalité totale	Proportion pour 100 cas de TC
2007	272	11	4%
2008	268	16	5,9%
2009	266	25	9,4%
2010	244	12	4,9%
2011	186	5	2,7%

1.5.2 ETAT DES ENFANTS A LA NAISSANCE

Les données recensées de 2007 à 2011 par le système de surveillance de la TC en France (CNR de la toxoplasmose) révèlent 8,7 à 15% de TC symptomatiques à la naissance dont 2,4 à 5,2 % avec des formes sévères de 2007 à 2011. [26]

La majorité des TC est donc asymptomatique à la naissance [69, 70, 71].

Tableau 3. Morbidité liée à la TC de 2007 à 2011 (données du CNR). [26]

	Enfants nés avec la TC	Nombre de TC symptomatiques à la naissance (proportion pour 100 cas de TC à la naissance)	Nombre de TC symptomatiques avec formes sévères à la naissance (proportion pour 100 cas de TC à la naissance)
2007	234	27 (11,5%)	8 (3,4%)
2008	233	28 (11,6%)	8 (3,4%)
2009	228	25 (11%)	8 (3,5%)
2010	207	18 (8,7%)	5 (2,4%)
2011	173	26 (15%)	9 (5,2%)

1.5.3 LE PRONOSTIC VISUEL

Le risque évolutif essentiel des enfants infectés est la survenue d'une chorioretinite.

Le pronostic visuel est difficile à établir pendant la grossesse puisqu'il n'existe pas de technique d'imagerie fœtale permettant d'évaluer l'atteinte rétinienne.

Concernant le risque de chorioretinite, le pourcentage d'enfants qui présentant ce problème oculaire varie dans la littérature entre 9% et 31 %. Il est probable que cette différence soit en lien avec la durée de suivi des différentes études. [30, 72, 73, 74,75]

Les pics d'apparition des rétinoblastomes se situent d'une part entre la naissance et l'âge de 1 an et, d'autre part entre 7 et 8 ans. La quasi totalité de ces atteintes visuelles sont observées avant l'âge de 10 ans. [72]

Kodjikian et al [76] ont suivi pendant 14 ans (médiane 8 ans) 327 enfants atteints de TC, traités en majorité pendant la grossesse et durant la première année de vie pendant 14 ans.

- Ils ont noté une incidence de 24 % de rétinoblastomes. Au cours du suivi de cette cohorte, des récurrences sont apparues dans 29% des cas. Ils estiment à 7% le risque de développer une chorioretinite pour un enfant dont la mère fait une primo-infection toxoplasmique pendant la grossesse.
- Parmi les enfants atteints, 69 % présentent une acuité visuelle normale et aucun n'a une baisse bilatérale de l'acuité visuelle. Le pronostic visuel des chorioretinites est bon dans la plupart des études. [72, 73, 77]

Les facteurs de risque de développement d'une chorioretinite [78] sont la précocité de l'infection maternelle, les manifestations non oculaires présentes à la naissance, la précocité du diagnostic de TC et la prématurité < 32 semaines. En revanche, le traitement de la mère et/ou de l'enfant, ne semble avoir aucun impact sur le risque de développer une chorioretinite.

Si la chorioretinite est la manifestation la plus fréquente de la TC, d'autres manifestations ophtalmologiques existent (**lésions associées**) : le strabisme, la microphthalmie, la cataracte, le décollement de rétine, l'atrophie du nerf optique, le nystagmus, le glaucome, l'uvéite antérieure et la phthisie du globe oculaire. Les données de la cohorte de Kodjikian et al [76] montre que 19% (25 sur 130 enfants atteints de TC) des enfants ayant une TC ont présenté des lésions associées : 17 avec une seule lésion associée dont 14 avec strabisme. Les enfants ayant une chorioretinite et des lésions associées ont présenté plus de foyers maculaires et donc une atteinte visuelle plus grave que les patients sans lésions associées. Les lésions associées sont donc un marqueur indirect de la sévérité de la toxoplasmose oculaire congénitale.

Tous ces éléments soulignent l'importance d'observer un suivi ophtalmologique à long terme pour les enfants atteints de TC.

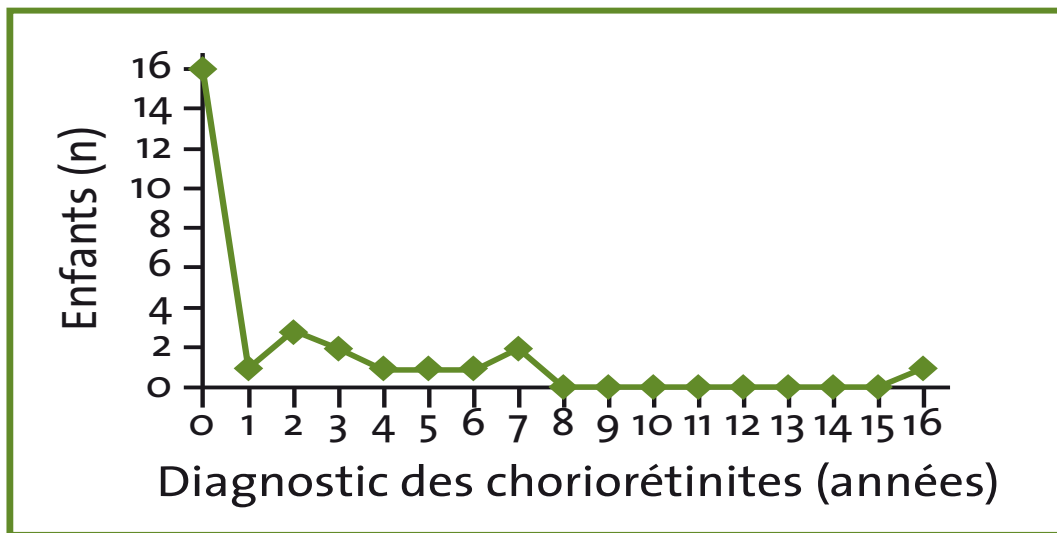


Figure 14. Répartition de l'âge au moment du diagnostic des enfants présentant une choriorétinite toxoplasmique d'après Berrebi et al. [72]

1.5.4 LE PRONOSTIC NEUROLOGIQUE

Concernant les atteintes neurologiques, l'évolution cognitive et le développement scolaire des enfants atteints de toxoplasmose congénitale traitée sont favorables pour la plupart des auteurs [72, 79, 80].

Les formes graves et les atteintes neurologiques sévères, observées essentiellement lors des atteintes du premier trimestre, sont heureusement devenues exceptionnelles grâce à la surveillance échographique des fœtus et les indications d'IMG motivées par la découverte de lésions intracrâniennes de mauvais pronostic [57].

En revanche, en l'absence d'anomalie échographique, même au premier trimestre, le pronostic à long terme est favorable [81].

Les facteurs de mauvais pronostic sont une atteinte maternelle précoce [78,80], l'absence de prise en charge anténatale [79], la présence d'une chorioretinite et l'existence de signes cliniques à la naissance. [82]

1.6 LE TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

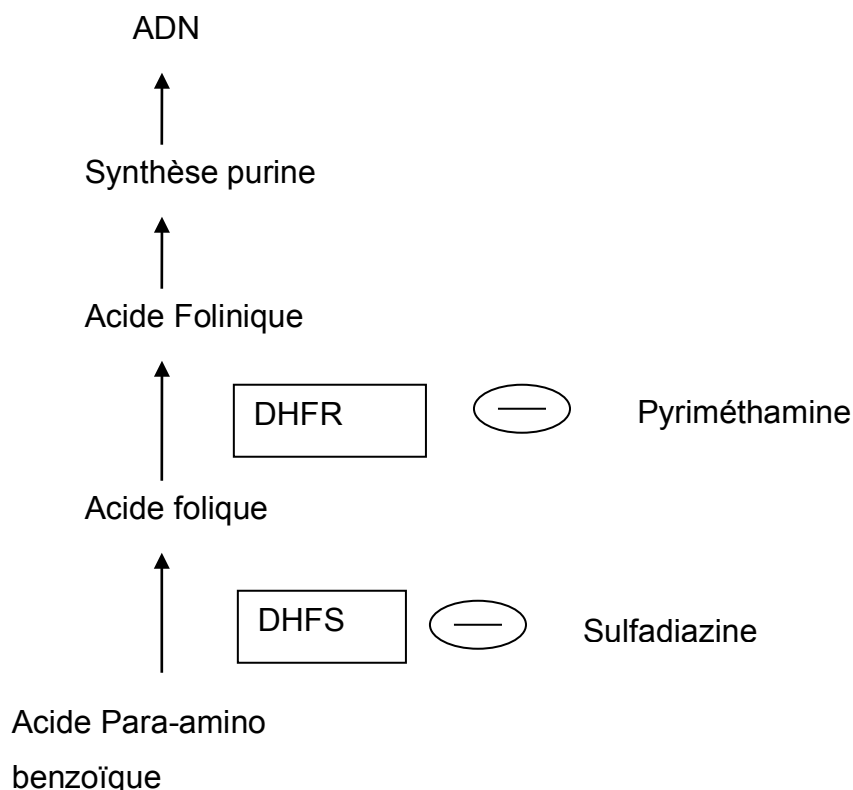
1.6.1 LE MÉTABOLISME DU PARASITE ET LES CIBLES PHARMACOLOGIQUES

Les voies métaboliques de *Toxoplasma gondii* sont assez mal connues mais certaines d'entre elles sont communes à plusieurs protozoaires ; c'est le cas de la voie de synthèse des folates faisant intervenir la dihydrofolate synthétase (DHFS) et la dihydrofolate réductase (DHFR).

L'inhibition de ces enzymes conduit à un blocage de la synthèse de l'acide folique chez le parasite qui cause une carence en folates responsable secondairement d'altérations de la synthèse des bases puriques et de troubles de division parasitaire.

[83]

L'évolution du parasite dans l'organisme et sa localisation tissulaire rendent compte de la nécessité de molécules se caractérisant par une diffusion tissulaire importante et une concentration cellulaire élective.



(DHFS : Dihydrofolate synthétase ; DHFR : Dihydrofolate réductase)

Figure 15. Voie unique du métabolisme des purines dans le parasite *Toxoplasma gondii*. [84]

1.6.2 LES MOLÉCULES ACTIVES SUR *TOXOPLASMA GONDII*

1.6.2.1 La pyriméthamine (MALOCIDE)

La pyriméthamine est un antimétabolite qui bloque la transformation de l'acide folique en acide folinique par inhibition de la DHFR (Figure 15). Son activité est limitée aux tachyzoïtes sans aucune action sur les kystes.

Aux doses utilisées pour le traitement de la toxoplasmose, la toxicité de la pyriméthamine est liée à son activité sur le métabolisme des lignées cellulaires hématopoïétiques de la moelle osseuse. On peut observer après sept à dix jours de traitement, l'apparition d'une thrombopénie, d'une anémie macrocytaire et d'une leuconeutropénie voire d'une agranulocytose. La prévention de ces désordres hématologiques repose sur l'administration d'acide folinique. Celui-ci n'étant pas absorbé par le parasite, il n'interfère pas sur l'activité antimitotique de la pyriméthamine sur le toxoplasme.

Il est donc nécessaire de contrôler l'hémogramme avant la mise en route et tout au long du traitement. Ce dernier doit être interrompu en cas de thrombopénie inférieure à $90000/\text{mm}^3$, de granulopénie inférieure à $1000/\text{mm}^3$ ou d'anémie sévère.

1.6.2.2 Les sulfamides

Les sulfamides sont des antifoliques qui inhibent de façon compétitive la DHFS. Cela explique la synergie remarquable de l'association sulfamide-pyriméthamine (qui elle inhibe la DHFR). En effet, l'adjonction des sulfamides à la pyriméthamine multiplie par six l'activité de cette dernière.

Parmi les sulfamides qui présentent une activité antitoxoplasmique, on utilise principalement :

- la sulfadiazine (ADIAZINE) qui est un sulfamide d'action rapide nécessitant plusieurs prises quotidiennes,
- les sulfamides semi-retard permettent l'espacement des prises. Le sulfaméthoxazole est associé au triméthoprime pour former le cotrimoxazole (BACTRIM),
- les sulfamides retard offrent un confort de prescription hebdomadaire ou bimensuelle intéressant pour les traitements prolongés. La sulfadoxine est synergique de la pyriméthamine et souligne l'intérêt du FANSIDAR.

En cas d'allergie aux sulfamides ou de déficit en G6PD, ce traitement est contre indiqué. La sulfadoxine est contre indiquée lorsque le système enzymatique est immature. En effet, chez les prématurés et dans les premiers mois de vie, cette molécule est susceptible de provoquer un ictère nucléaire.

Les sulfamides peuvent entraîner des leuco-neutropénies et des réactions cutanées sévères (des syndromes de Lyell ont été décrits).

1.6.2.3 Les macrolides

La spiramycine (ROVAMYCINE) est un macrolide ayant une action antitoxoplasmique prouvée *in vitro* et *in vivo*.

Son mécanisme d'action sur le parasite serait un effet inhibiteur et non lytique sur les ribosomes.

La tolérance est excellente, des nausées ou des éruptions cutanées sont retrouvées dans moins d'1% des cas.

Des résistances induites ou naturelles ont été décrites, sans que leurs mécanismes ne soient encore expliqués [85].

La tolérance de ces macrolides est satisfaisante même si l'intolérance cutanée et digestive est possible.

1.6.3 LE TRAITEMENT PRÉVENTIF

1.6.3.1 La prévention primaire maternelle

Elle vise à éviter la contamination maternelle.

L'étude de Baril et coll. réalisée en France en 1995 [86] retrouve trois principaux risques de transmission du toxoplasme chez la femme non immunisée :

- viande de mouton ou de bœuf consommée insuffisamment cuite,
- hygiène incorrecte pour le lavage des mains et des instruments de cuisine,
- consommation fréquente de crudités, lorsque les femmes ne les avaient pas préparées elles-mêmes.

Cette étude a montré que le risque de séroconversion était 9 fois plus élevé chez les femmes n'ayant pas bénéficié d'une information correcte. Cette étude montre également que l'utilisation d'un support écrit pour la diffusion des recommandations se révèle plus efficace.

Selon les recommandations de l'HAS [4], les mesures de prévention primaire identifiées par le groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa en 2005 doivent constituer le cœur des recommandations en direction des femmes enceintes. Elles devraient également être rappelées aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la périnatalité. En résumé, les recommandations sont les suivantes :

- ne manger que de la viande bien cuite et éviter la charcuterie à base de viande crue. À noter que la congélation pendant au moins 72 heures détruit les kystes parasites ;
- lors des manipulations de viande crue, de la terre ou des légumes souillés de terre, ne pas se toucher la bouche ou les yeux et se laver ensuite soigneusement les mains ;
- laver soigneusement fruits et légumes avant consommation ;
- porter des gants pour jardiner ;
- éviter tout contact avec du matériel ayant pu être contaminé par des matières fécales de chat ;
- si l'on possède un chat, il est préférable de ne pas le nourrir de viande crue (préférer les aliments en boîte) et de ne pas s'occuper de sa litière. Si cela est inévitable, porter des gants et les désinfecter à l'eau bouillante ;
- ne pas entreposer la litière du chat dans la cuisine.

1.6.3.2 La prévention primaire foétale

Elle est indiquée et doit être mise en route le plus précocement possible dès le diagnostic de séroconversion maternelle confirmé. Elle s'appuie sur la législation en vigueur (en France) et sur une thérapeutique médicamenteuse.

1.6.3.2.1 La législation

En France, une sérologie de dépistage mensuelle permettant le diagnostic précoce de l'infection maternelle est réalisée systématiquement, chez les femmes non immunes depuis le début de grossesse jusqu'à l'accouchement depuis 1992 (décret du 14/02/1992). Depuis 1978 (décret du 17/03/1978), un dépistage systématique était déjà réalisé lors de l'examen prénuptial.

1.6.3.2.2 La thérapeutique médicamenteuse

Elle consiste à administrer de la spiramycine (ROVAMYCINE) à la mère, à la dose de 3g/jour = 9MUI/j. Son but est de prévenir le passage du parasite dans la circulation fœtale. En l'absence d'argument biologique en faveur d'une atteinte fœtale, ce traitement est maintenu tout au long de la grossesse. [87]

1.6.4 LE TRAITEMENT CURATIF

1.6.4.1 Le traitement curatif anténatal in utéro

Il est indiqué en cas de diagnostic prénatal biologique positif sans anomalies échographiques majeures.

Ce traitement repose sur l'association pyriméthamine-sulfamides et acide folinique qui peut être administré en continu ou de façon séquentielle alternée avec la spiramycine.

Un contrôle de la numération formule sanguine et des plaquettes est nécessaire au début et une fois par semaine pendant les cures.

Certaines équipes administrent ce traitement sans avoir recours au diagnostic prénatal pour les infections maternelles survenant après 30 SA, en raison du taux important de transmission materno-fœtale combiné avec une faible valeur prédictive négative de la PCR. [88]

1.6.4.2 Le traitement curatif post natal

Il est destiné aux nouveaux nés dont le diagnostic prénatal biologique était positif, mais également à ceux dont le diagnostic de toxoplasmose congénitale a été posé lors du bilan néonatal ou pendant la surveillance post natale.

Il a pour but de réduire la fréquence et la sévérité des séquelles à long terme.

Le traitement repose sur l'association pyriméthamine-sulfamides à l'acide folinique. La posologie et la durée du traitement varie selon les équipes. Le traitement peut ensuite être réintroduit en cas de poussée clinique oculaire.

Le traitement est interrompu si l'hémoglobine est inférieure à 9g/dl, si les neutrophiles sont inférieurs à 1000/mm³ et si les plaquettes sont inférieures à 90000/mm³. [32]

1.6.4.3 En cas de diagnostic prénatal et de bilan bioclinique néonatal négatifs

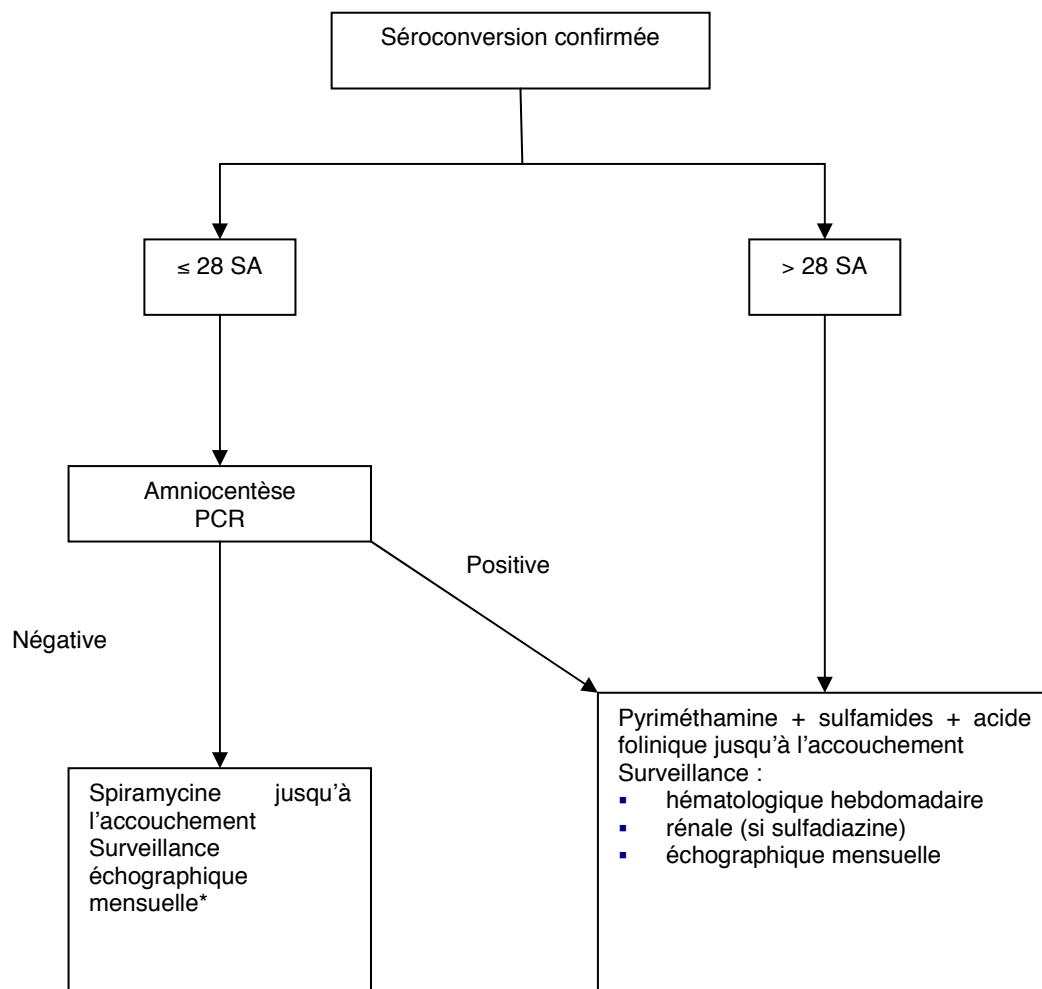
En cas de diagnostic prénatal et de bilan bioclinique néonatal négatifs, une abstention thérapeutique est indiquée. Cependant, une surveillance sérologique est recommandée à un mois de vie puis tous les deux à trois mois jusqu'à un an afin d'objectiver :

- un éventuel rebond sérologique signant l'infection du nouveau né,
- ou une négativation prolongée des anticorps maternels transmis permettant de déclarer l'enfant sain.

Les pratiques de prise en charge des séroconversions toxoplasmiques une fois dépistées sont caractérisées par une certaine **variabilité**, notamment en cas de contamination précoce au cours du 1er trimestre. Dans une enquête transversale réalisée en France, entre juillet et septembre **2001**, auprès de 30 services de parasitologie rattachés à des centres hospitaliers, effectuant la confirmation des séroconversions toxoplasmiques pergravidiques, Binquet *et al.*[89] ont cherché à décrire les pratiques en cas de séroconversion toxoplasmique chez la femme enceinte. Quatre attitudes faisaient l'objet d'une investigation: circonstances conduisant à conseiller une IMG, conduite préconisée en cas de séroconversion survenant dans les 10 premières SA, indications et modalités de surveillance des traitements, rythme de surveillance échographique. Les pratiques de DPN pouvaient varier parmi les 25 centres inclus dans l'analyse. Ainsi, en cas de séroconversion maternelle avant 6 ou 8 SA, 5 services ne recommandaient pas la réalisation d'une amniocentèse mais la prescription de spiramycine jusqu'à l'accouchement. Si la PCR était positive sans lésion à l'échographie, 16 équipes proposaient le renforcement du traitement et 3 une IMG. Enfin, 16 centres recommandaient la réalisation d'une échographie par mois et 6 tous les 15 jours. Dans les autres services, l'échographie était effectuée toutes les 3 à 5 semaines.

Sur le plan de la prise en charge thérapeutique, des divergences de pratiques étaient également retrouvées. Si une IMG était proposée par tous les centres en cas de lésions échographiques, 4 équipes recommandaient l'interruption de grossesse en cas de séroconversion au cours du 1er trimestre (n= 2), avant 26 SA (n=1) ou selon les souhaits des parents (n=1) si la PCR était positive, quel que soit le résultat du suivi échographique. Par ailleurs, la prescription d'un traitement renforcé

(pyriméthamine + sulfamides) variait selon les centres. Si elle était systématique en remplacement (n=24) ou en complément (n=1) de la spiramycine en cas d'atteinte fœtale confirmée, elle était également envisagée par 11 équipes en cas d'infection maternelle tardive (au-delà de 28 SA ou de 36 SA selon les centres), sans diagnostic prénatal préalable. De plus, le choix des molécules dans le cadre du traitement renforcé (pyriméthamine + sulfadiazine ou sulfadoxine) pouvait être laissé à l'appréciation du prescripteur (n=3), ou plus encadré (14 centres recommandant la prise de pyriméthamine + sulfadiazine et 8 celle de pyriméthamine + sulfadoxine). L'association pyriméthamine + sulfadiazine était prescrite sans interruption jusqu'à l'accouchement dans 9 centres et en cures de 3 à 4 semaines par les autres avec prescription de spiramycine dans l'intervalle pour 10 services. Le traitement par pyriméthamine + sulfadoxine était prescrit en continu à l'exception de 2 centres qui préconisaient une cure unique de 4 semaines. Enfin tous les protocoles recommandaient une supplémentation par acide folinique en cas de traitement par pyriméthamine + sulfamides ainsi qu'une surveillance systématique de l'hémogramme (selon un rythme variant de 1 fois par semaine à 1 fois par mois).



* En cas de lésion échographique, une interruption de grossesse peut être discutée.

Figure 16. Synthèse des pratiques de prise en charge des séroconversions toxoplasmiques pergravidiques les plus courantes dans 25 centres de référence en 2001 en France d'après Binquet et al., 2004. [89]

1.6.5 PERSPECTIVES

1.6.5.1 Concernant le traitement prénatal : Étude TOXOGEST

La diminution du risque de transmission maternofoetale par le parasite n'a pas été étayée par des études à la méthodologie rigoureuse et son intérêt est débattu.

Une synthèse des connaissances concernant l'efficacité du traitement prénatal de la toxoplasmose congénitale a été réalisée dans le cadre du projet Eurotox [90].

Le groupe Syrocot (*Systematic review on congenital toxoplasmosis*) a donc réalisé une méta-analyse sur données individuelles afin d'évaluer l'effet des modalités de mise en œuvre du traitement prénatal (moment d'instauration et type de traitement) sur le risque de toxoplasmose congénitale et ses manifestations cliniques chez l'enfant avant 1 an [90].

Au final, aucun essai contrôlé randomisé n'a été retrouvé.

Par rapport aux femmes traitées plus de 8 semaines après la séroconversion, celles ayant bénéficié d'un traitement plus précoce avaient un risque de transmission materno foetale plus faible, en particulier en cas d'initiation du traitement prénatal dans les 3 premières semaines. Le type de traitement n'avait en revanche pas d'effet sur le risque de transmission.

Les risques de manifestations cliniques chez l'enfant ne différaient pas de façon significative selon qu'un traitement prénatal avait été mis en place ou non. Aucune différence n'était retrouvée en fonction du type de traitement, sauf en ce qui concerne les enfants de mères traitées par spiramycine suivie de pyriméthamine-sulfonamides qui avaient un risque plus élevé de manifestations cliniques qu'en cas de traitement par pyriméthamine-sulfonamides seuls. Le délai d'initiation du traitement ne modifiait pas non plus le risque de manifestations cliniques.

Au final, si de nombreuses études de cohorte ont été publiées depuis 1985 dans ce domaine, elles sont confrontées à des biais importants qui limitent la portée de leurs résultats. La HAS a donc préconisé la réalisation d'un essai contrôlé randomisé qui selon elle permettra d'apporter une réponse définitive à la question de l'efficacité du traitement prénatal de la toxoplasmose congénitale. C'est ainsi que le programme hospitalier de recherche clinique **TOXOGEST** a vu le jour [91]. Il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé, sans insu, multicentrique. Il a pour objectif principal de comparer l'efficacité et la tolérance de pyriméthamine + sulfadiazine vs spiramycine après séroconversion maternelle pendant la grossesse pour réduire le taux de

transmissions à l'enfant de *Toxoplasma gondii*. Les objectifs secondaires consistent à décrire les effets indésirables, comparer leur fréquence dans les deux groupes et étudier l'effet de la précocité du traitement anténatal sur le risque de transmission. L'étude a débuté en 2010 et sa durée prévisionnelle est de 4ans ½.

1.6.5.2 Concernant le traitement post-natal : Étude TOSCANE

Le traitement post natal chez l'enfant vise à réduire les séquelles à long terme, essentiellement les chorioretinites. Il repose sur l'association pyriméthamine-sulfamides (Malocide-adiazine ou Fansidar).

Si certaines études confirment l'intérêt des traitements post-nataux pour diminuer l'incidence des chorioretinites [79, 92], d'autres sont moins affirmatives [78].

Il n'y a pas non plus de consensus sur la durée du traitement, qui varie, en France, de 12 à 24 mois selon les centres. Ces durées sont bien supérieures à celle de la parasitémie chez les enfants non traités qui pourrait persister jusqu'à 4 semaines. Elles sont également bien supérieures au traitement de 3 mois qui - selon les recommandations de l'OMS- est proposé au Danemark aux enfants identifiés comme infectés dans le cadre du dépistage néonatal. Un traitement d'un an a été développé aux Etats-Unis [93] mais il s'adresse à des enfants généralement plus sévèrement touchés, du fait de l'absence de généralisation du dépistage.

De plus, ces traitements non dénués de risques parfois sévères, notamment sur le plan hématologique et cutané, ils imposent une surveillance biologique qui augmente encore les contraintes pour les enfants et leurs parents et le coût pour la collectivité.

C'est ainsi que le **PHRC TOSCANE** a vu le jour. C'est une étude multicentrique, randomisée de non infériorité ouvert à deux groupes parallèles visant à comparer deux durées de traitement anti- parasitaire : 3 mois versus 12 mois. Un traitement par pyriméthamine-sulfamides de 3 mois est initié dès la naissance en cas de diagnostic anténatal ou dès la confirmation de l'infection en cas de diagnostic postnatal. Celui-ci est soit suivi pendant 9 mois d'un traitement par Fansidar®, soit suivi d'une abstention thérapeutique.

L'objectif principal de l'étude est de comparer deux stratégies thérapeutiques (3 mois versus 12 mois) chez des enfants atteints de toxoplasmose congénitale non sévère, sur la survenue de rétinobulbochoroïdite 2 ans après l'inclusion.

Les objectifs secondaires sont :

- évaluer cette efficacité chez les enfants présentant des lésions de rétinoblastome à l'inclusion ou des calcifications intracérébrales à la naissance,
- comparer l'impact sur le développement psychomoteur de l'enfant des deux traitements,
- comparer l'impact sur la qualité de vie de l'enfant des deux stratégies de traitement,
- comparer l'impact sur la qualité de vie des parents des deux stratégies de traitement,
- comparer l'impact sur l'anxiété des parents des deux stratégies de traitement.

L'étude a débuté en janvier 2010 et devrait durer 5 ans.

1.6.5.3 L'arbitrage de l'HAS

L'HAS sera amenée à revoir la position du programme de prévention de la toxoplasmose congénitale au vu des résultats de ces deux programmes et en considérant l'incidence des cas de cette maladie en France.

2 MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 TYPE, CADRE ET PÉRIODE DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une période de huit ans allant de 2004 à 2011 ; s'appuyant sur les dossiers des patientes adressées au centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal du CHU de Bordeaux dans le cadre d'une suspicion de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse. Cette étude a été réalisée en dix mois entre juin 2012 et mars 2013.

2.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif principal de notre étude est de réaliser une synthèse d'informations concernant l'activité d'un centre clinique de référence expert dans la prise en charge prénatale de la toxoplasmose congénitale.

Les objectifs secondaires sont :

- analyser le taux de transmission materno-foetale dans la population étudiée,
- évaluer les performances du diagnostic anténatal de ce centre,
- évaluer l'issue des grossesses dans la population étudiée.

2.3 CRITÈRES DE SÉLECTION

La population étudiée comprenait les patientes adressées dans le service du Professeur SAURA (Coordinateur du CPDPN, Maternité de l'hôpital Pellegrin du CHU de Bordeaux) pour suspicion de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse.

Chaque patiente était adressée par le médecin qui suivait sa grossesse (médecin généraliste, gynécologue, obstétricien). Ces praticiens étaient pour la plupart extérieurs au CHU de Bordeaux.

Ont été exclues de l'étude les patientes dont :

- l'analyse biologique avait objectivé une absence de séroconversion, la patiente étant alors considérée comme non immunisée (IgM naturelles),
- le dossier indiquait une prise en charge incomplète, la patiente ne s'étant pas présentée à un rendez-vous ultérieur pour la réalisation du prélèvement de liquide amniotique pour le diagnostic prénatal.

Nous avons ainsi retenu **227 patientes** remplissant les critères de sélection. Notre étude ne comporte pas de cas de grossesse gémellaire.

2.4 PRISE EN CHARGE GLOBALE DES PATIENTES DE L'ÉTUDE

2.4.1 LA PREMIÈRE CONSULTATION

Devant une suspicion de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse, la totalité des praticiens correspondants ont instauré un traitement par spiramycine avant d'adresser leur patiente en consultation dans le service.

Dans le service de génétique médicale, la première étape consistait à affirmer et dater l'infection. En cas de doute, un avis était demandé au laboratoire de parasitologie de l'hôpital Saint-André du CHU de Bordeaux qui est un laboratoire spécialisé faisant partie du réseau du CNR.

2.4.2 LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

La réalisation du diagnostic prénatal biologique était de façon globale fonction de la date de survenue de l'infection:

- Jugée antéconceptionnelle, le diagnostic prénatal biologique n'était pas réalisé. La spiramycine était arrêtée et une surveillance classique de grossesse recommandée.
- Jugée du premier, deuxième et troisième trimestre, un diagnostic prénatal biologique était réalisé. Il s'agissait d'une ponction du liquide amniotique (PLA), avec analyse par PCR. L'analyse par inoculation à la souris n'étant plus prescrite dans le service depuis 2004.

Les PLA étaient réalisées à partir de 18 SA et au moins 4 semaines après l'infection maternelle.

Les analyses de biologie moléculaire ont été réalisées selon la méthode PCR en temps réel :

- De 2004 à 2006 à l'Hôpital Américain de Paris,
- En 2007 au laboratoire Merieux de Lyon,
- De 2008 à 2011 au laboratoire Cerba Pasteur de Cergy Pontoise.

2.4.3 APRÈS LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

La prise en charge thérapeutique était ensuite déterminée par le résultat du DPN biologique:

- En cas de DPN négatif, la spiramycine était maintenue jusqu'à l'accouchement et une surveillance échographique classique recommandée.
- En cas de DPN positif, un traitement par pyriméthamine (50mg/j) et sulfadiazine (3g/j) associé à de l'acide folinique (50 mg/semaine) en alternance avec de la spiramycine toutes les trois semaines était instauré. Une surveillance échographique mensuelle était également prescrite. Devant l'apparition de signes échographiques majeurs d'atteinte fœtale, une interruption médicale de grossesse (IMG) était proposée.

Il faut préciser que le suivi des grossesses ne se faisait pas dans le service de génétique médicale mais par les praticiens correspondants.

2.5 LE RECUEIL DES DONNÉES

Le recueil des données s'est effectué en deux phases.

2.5.1 LES DONNÉES CONCERNANT LES MÈRES

Dans un premier temps, nous avons consulté les dossiers dans le service. Nous avons recensé les données à partir d'un questionnaire (Annexe 1) :

- L'âge au moment du diagnostic.
- La gestité. Nous avons distingué les primigestes des multigestes.
- La date présumée de la survenue de l'infection maternelle. Nous avons choisi d'exprimer cette donnée en trimestre (1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} trimestre) ou antéconceptionnelle car dans la plupart des dossiers, elle était exprimée ainsi plutôt qu'en semaines d'aménorrhée. Dans les cas d'incertitude, nous l'avons qualifiée d'indéterminée.
- La réalisation ou non d'un DPN et son résultat éventuel.
- La PCR a été réalisée chez 153 patientes.
- Les anomalies échographiques témoins d'une atteinte fœtale sévère.
- Les nom et adresse des médecins correspondants en vue de les contacter.

2.5.2 LES DONNÉES CONCERNANT LES ENFANTS

Nous avons envoyé un questionnaire aux médecins correspondants (Annexe 2).

Concernant l'issue des grossesses nous avons recueilli les données suivantes :

- Les pertes fœtales liées à la toxoplasmose congénitale incluant les interruptions médicales de grossesse et les morts fœtales in utéro.
- Le statut des fœtus/enfants vis à vis de la toxoplasmose. Ils étaient déclarés sains ou atteints de toxoplasmose congénitale.

Nous avons systématiquement rappelé les praticiens dont les réponses confirmaient une atteinte congénitale pour avoir des informations sur l'état clinique des enfants à la naissance.

2.6 L'ANALYSE DES DONNÉES

L'analyse des données a été effectuée grâce au logiciel Excel version 2010 de Microsoft.

3 RÉSULTATS

3.1 LA POPULATION ÉTUDIÉE

3.1.1 L'ÂGE

L'échantillon était composé de 227 patientes âgées de 17 à 44 ans.

L'âge moyen des patientes de l'étude est de $27,8 \pm 5,3$ ans.

18 (8%) patientes avaient moins de 20 ans, 140 (62%) avaient entre 20 et 30 ans, et 69 (30%) avaient plus de 30 ans.

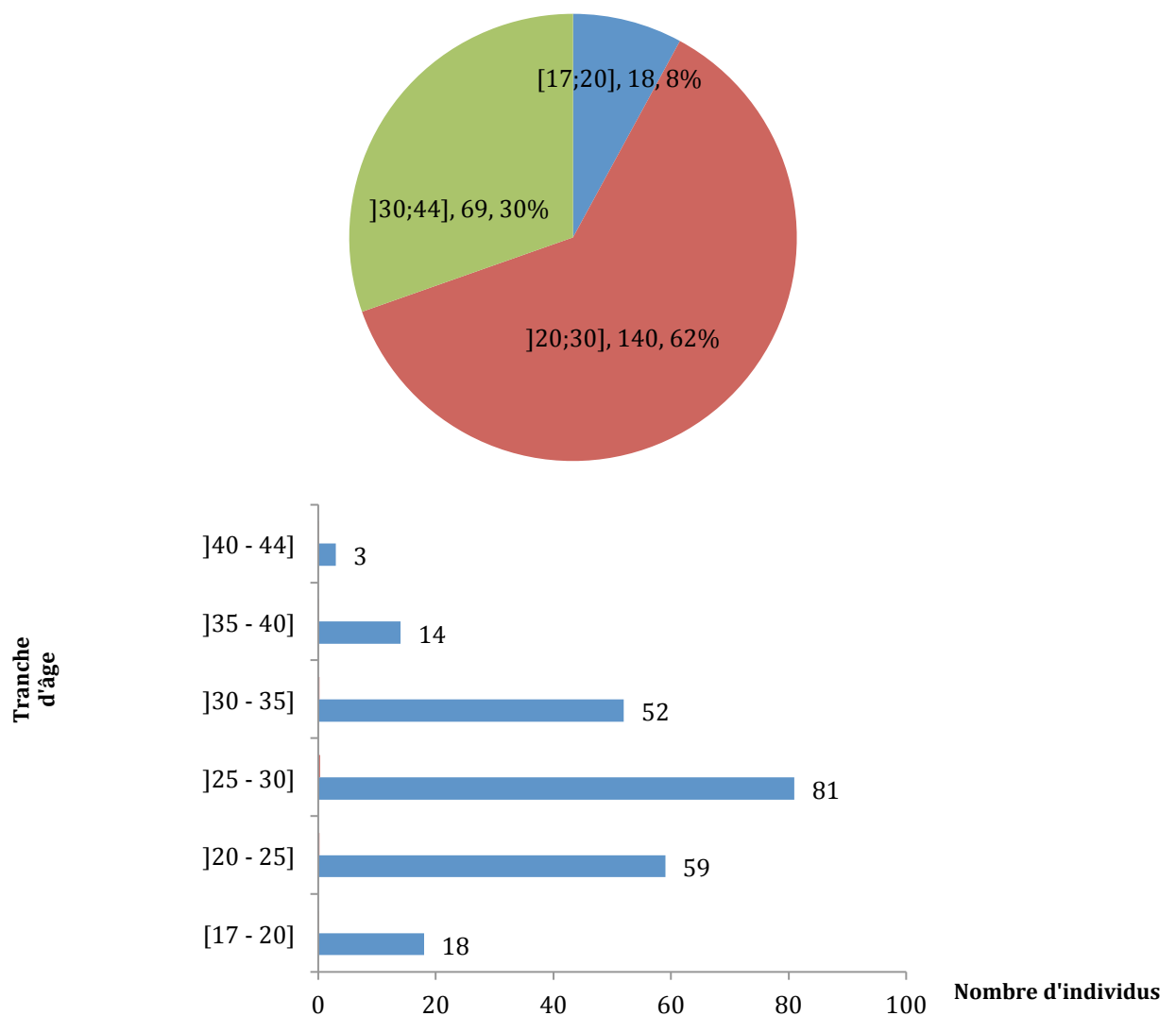


Figure 17. Répartition de l'échantillon par tranches d'âge.

3.1.2 TERME DE SURVENUE DE L'INFECTION MATERNELLE

Cette donnée n'était pas déterminée avec précision dans 25 dossiers (11%).

31% des infections maternelles étaient étiquetées antéconceptionnelles, 29% du premier trimestre, 22% du second trimestre et 7% du troisième trimestre.

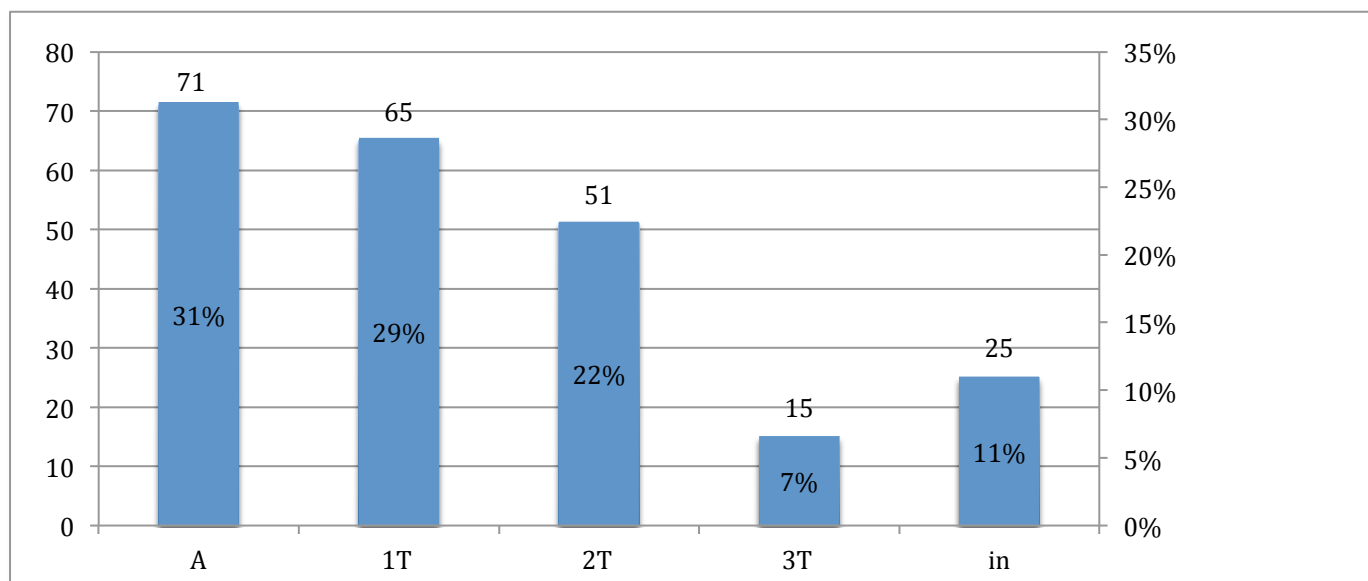


Figure 18. Termes de survenue de l'infection maternelle dans notre étude.

3.1.3 LA GESTITE

Cette donnée était absente dans 6 dossiers.

51% des patientes de l'étude étaient primigestes alors que 47% étaient multigestes

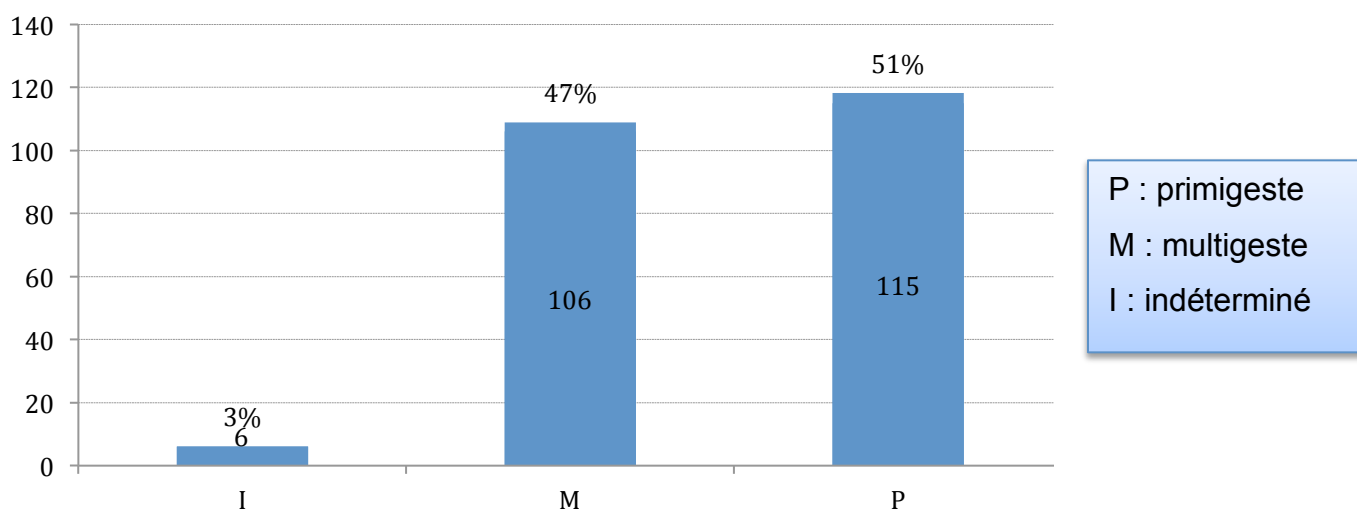


Figure 19. Gestité des patientes de l'étude.

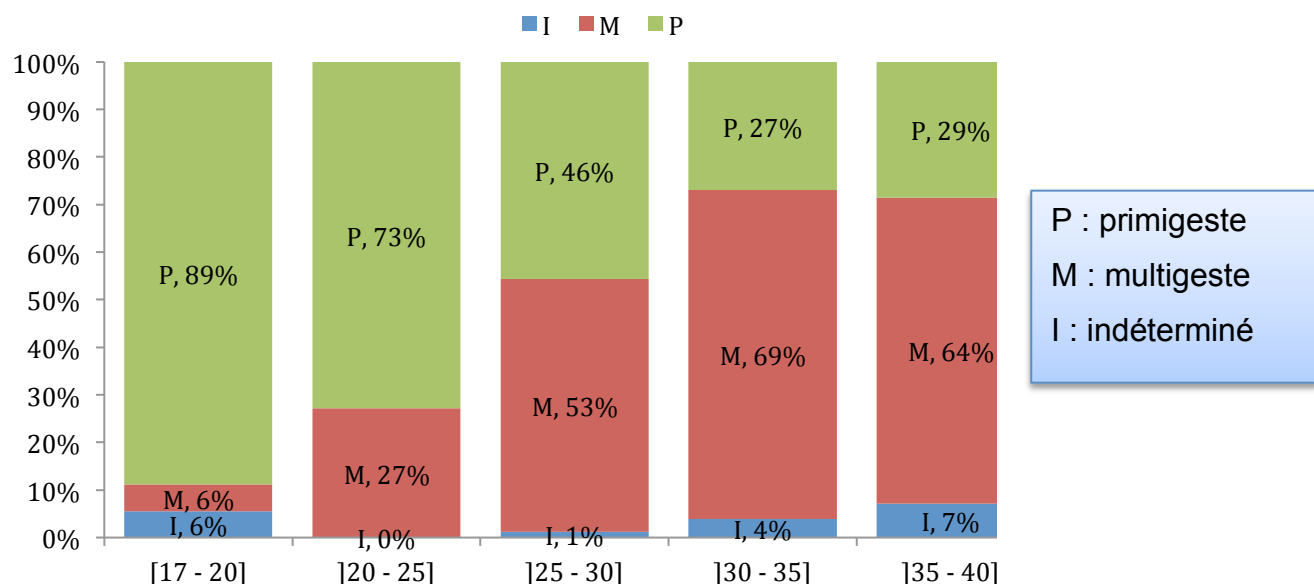


Figure 20. Gestité par tranches d'âge chez les patientes de l'étude.

3.2 ACTIVITÉ DU SERVICE

3.2.1 PATIENTES NON INCLUSES DANS NOTRE ÉTUDE

19 patientes dont les dossiers portaient la mention « toxoplasmose » n'ont pas été incluses dans notre étude.

Parmi elles :

- 6 ne s'étaient pas présentées au rendez-vous ultérieur fixé pour la réalisation de l'amniocentèse,
- pour 6 autres, l'analyse des sérologies avait conclu à une absence d'infection,
- 7 d'entre elles n'avaient pas été vues en consultation, il s'agissait d'avis demandés par courrier par des médecins correspondants

3.2.2 RÉALISATION D'UN DPN

3.2.2.1 Nombre de DPN effectués dans l'étude

Parmi les 227 patientes de l'étude, 153 ont bénéficié d'un DPN.

Le minimum de DPN annuel est de 11 (en 2006), et le maximum de 31 (en 2010)

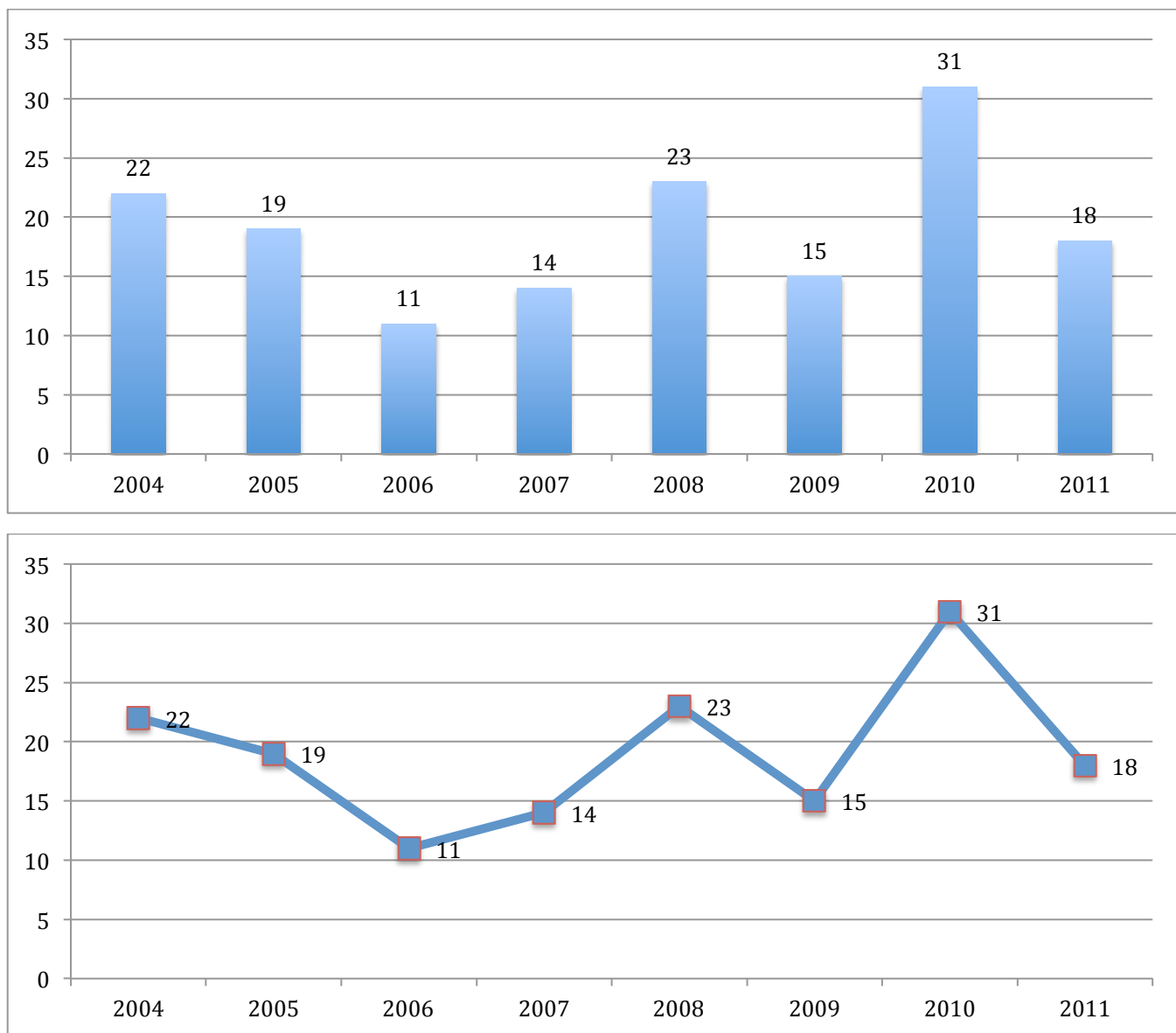


Figure 21. DPN réalisés dans notre étude (153 au total).

3.2.2.2 Résultats des DPN effectués

Parmi les DPN effectués, 17 étaient positifs soit 11,11%.

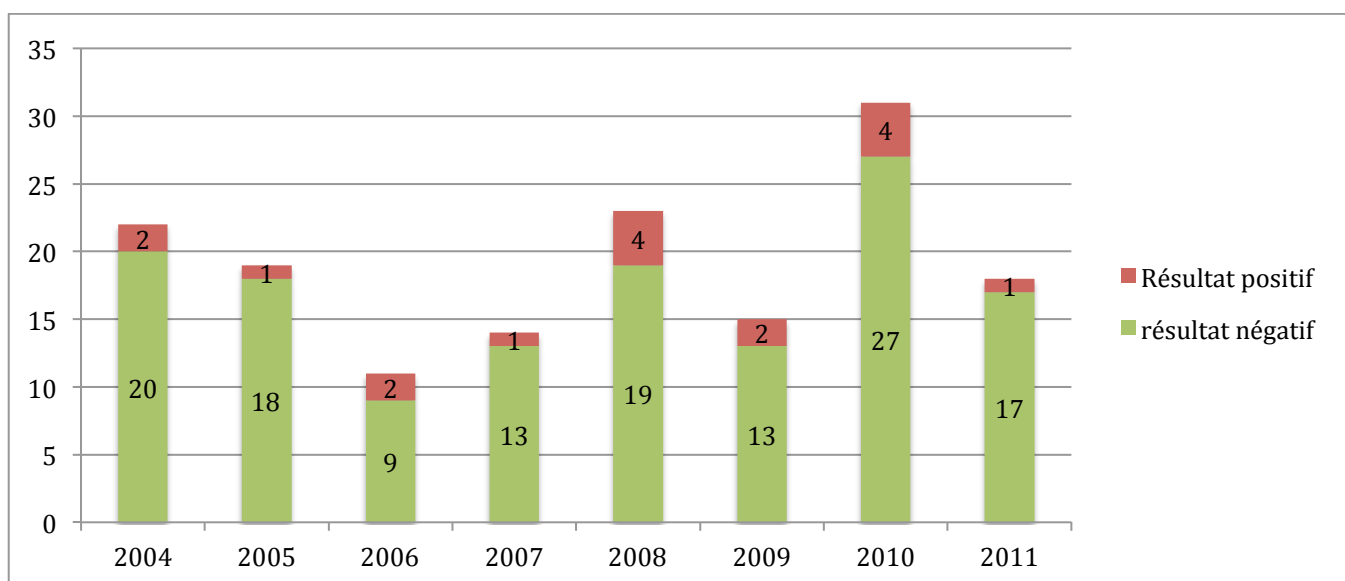
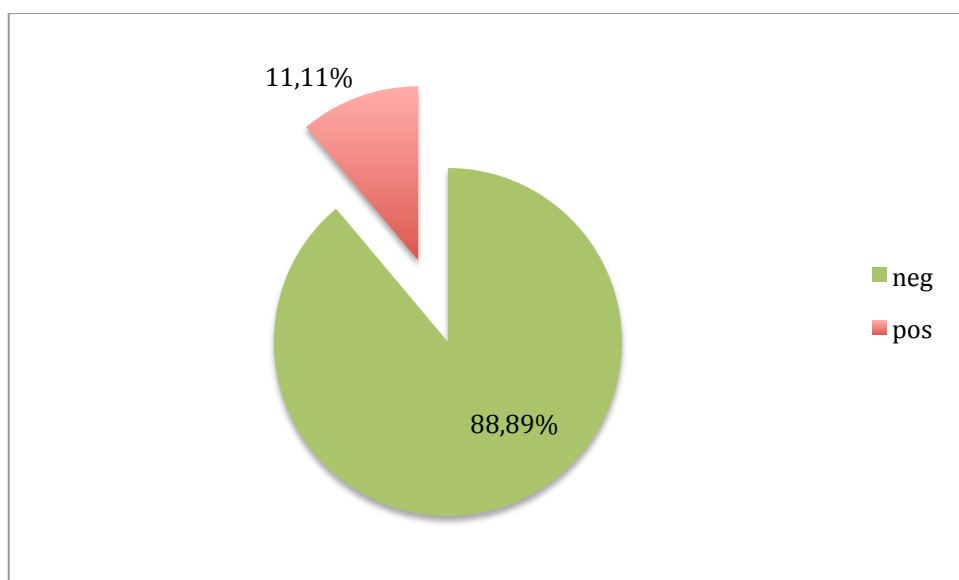


Figure 22. Résultats des DPN effectués dans notre échantillon

3.3 TAUX DE TRANSMISSION MATERNOFOETALE (TMF)

3.3.1 ÉCHANTILLON CONCERNÉ (GROUPE TMF)

Il a été calculé sur la base des **122 patientes** dont les réponses des médecins correspondants étaient exploitables c'est-à-dire celles pour qui à la question « toxoplasmose congénitale ? » on a obtenu les réponses oui ou non.

En effet, pour les 105 autres patientes, les réponses à cette question n'étaient pas concluantes : il s'agissait essentiellement de patientes perdues de vue, celles dont les éléments du suivi de l'enfant étaient incomplets ou non détenus par le médecin correspondant.

Nous avons appelé « groupe TMF » l'ensemble des 122 patientes retenues pour évaluer la transmission maternofoetale.

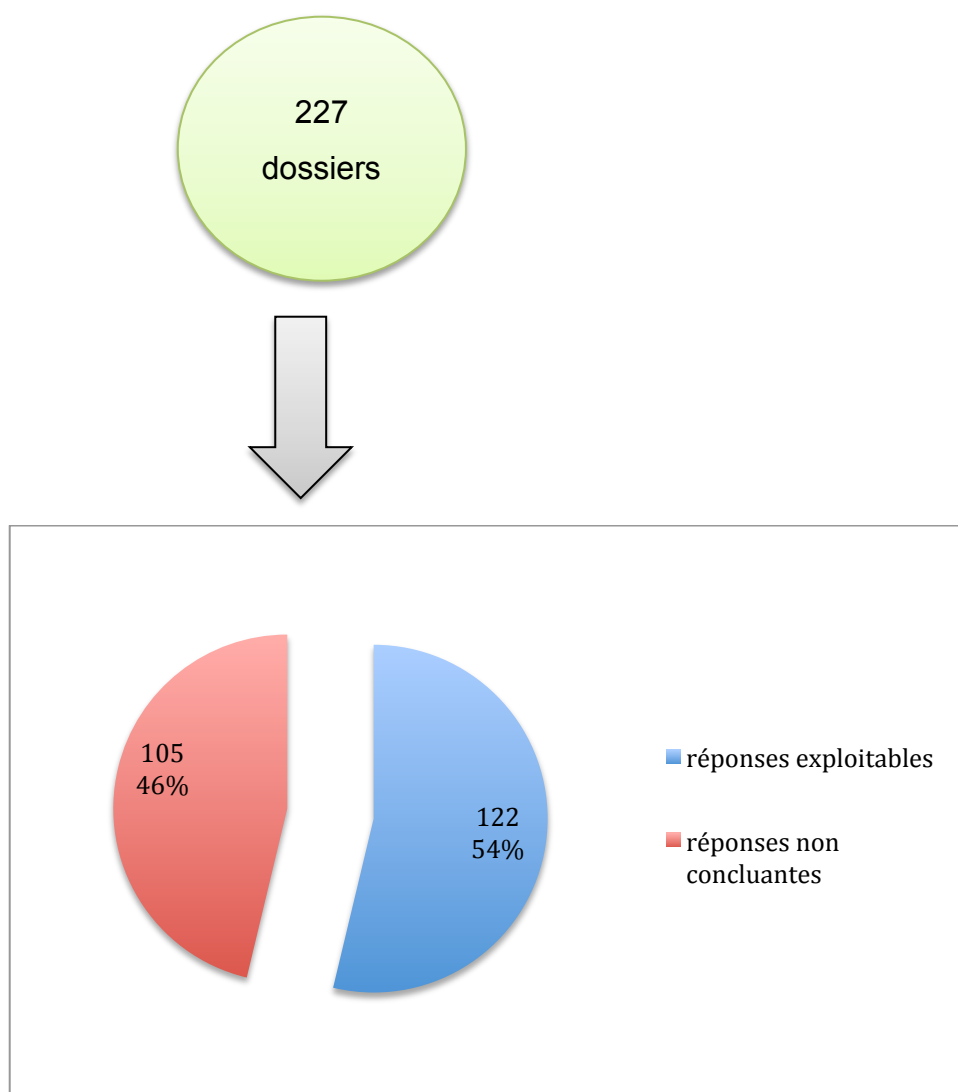


Figure 23. Réponses des médecins correspondants.

3.3.2 TERME DES INFECTIONS MATERNELLES DANS LE GROUPE TMF

Dans le « groupe TMF » :

- 42 patientes avaient été infectées avant la conception (34,4%),
- 32 au premier trimestre (26,2%),
- 25 au deuxième trimestre (20,4%),
- 12 au troisième trimestre (9,8%),
- ce paramètre n'ayant pas été déterminé pour 11 patientes (9%)

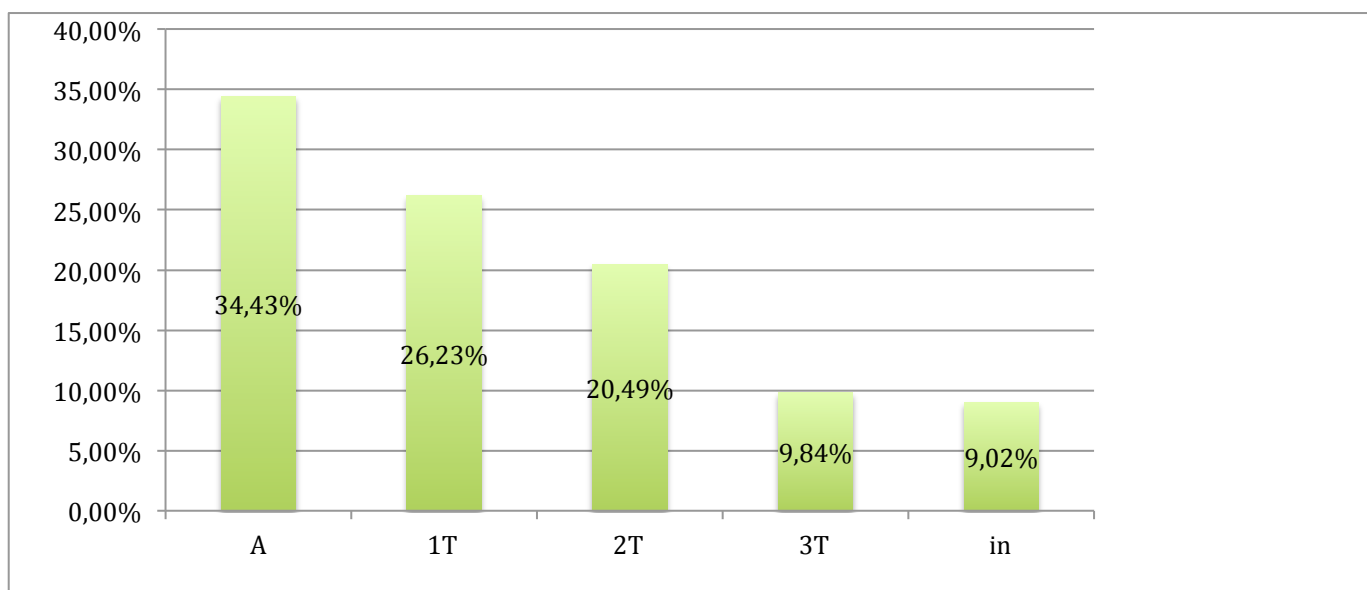


Figure 24. Termes des infections maternelles dans le groupe TMF.

3.3.3 NOMBRE DE TOXOPLASMOSES CONGÉNITALES ET TAUX DE TMF

Au total, nous avons recensé **15 cas de toxoplasmose congénitale (TC)** dans le groupe TMF, ce qui correspond à un **taux de transmission materno-foetale global de 12,3%** dans notre étude.

Parmi ces 15 toxoplasmoses congénitales, aucune mère n'avait été infectée en antéconceptionnel, 1 l'avait été au premier trimestre, 7 au second trimestre, 6 au troisième trimestre. Pour un des cas de TC, le terme de l'infection maternelle était indéterminé.

Ainsi, les taux de transmission materno-foetale en fonction des termes de survenue des infections maternelles étaient respectivement de 0%, 3,1%, 28%, 50% et 9% pour la période antéconceptionnelle, le 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, et la période indéterminée. (Tableau IV).

Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les moyennes d'âge des mères d'enfants infectés ou pas. Elles étaient respectivement de 27,4 et 27,7 ans.

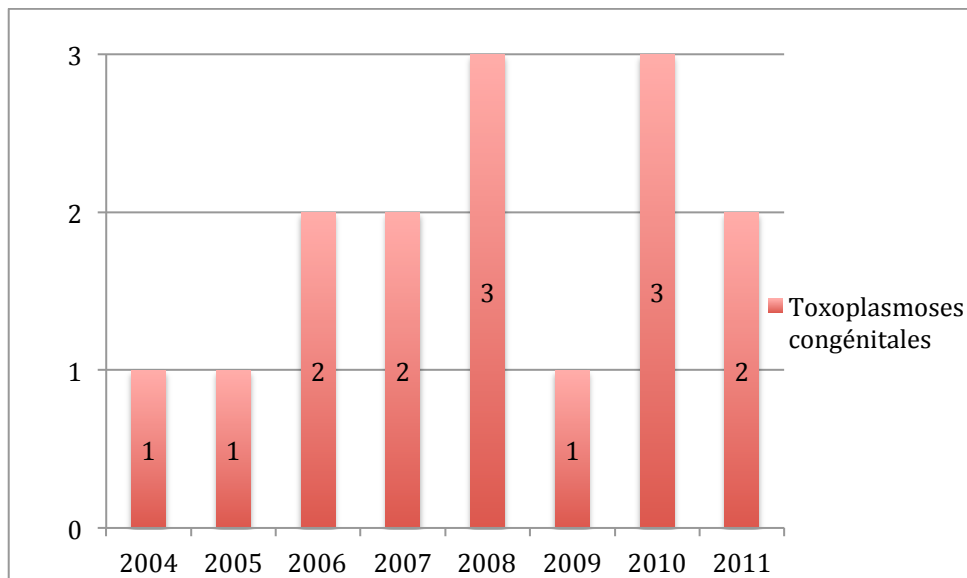


Figure 25. Toxoplasmoses congénitales dans notre étude de 2004 à 2011.

Tableau 4. Toxoplasmoses congénitales (TC) et taux de transmission materno-foetale dans notre étude.

Terme de l'infection maternelle (effectif)	Enfants sains	Enfants atteints de TC	Taux de TMF (TC/effectif)
Antéconceptionnel (n=42)	42	0	0%
1^{er} trimestre (n=32)	31	1	3,1%
2^e trimestre (n=25)	18	7	28%
3^e trimestre (n=12)	6	6	50%
Indéterminé (n=11)	10	1	9%
Total (n=122)	107	15	12,3%

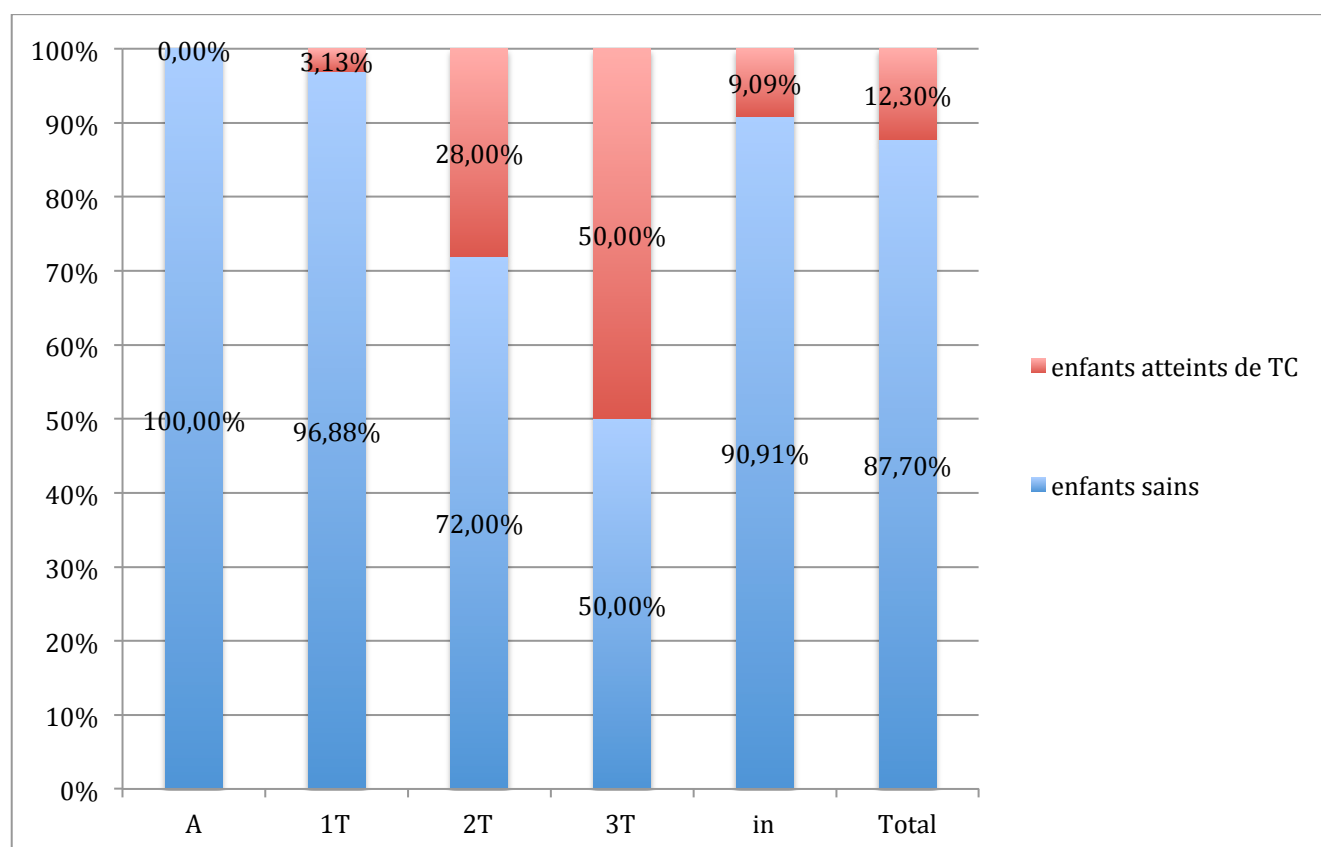


Figure 26. Taux de transmission materno-foetale dans notre étude.

3.4 ISSUE DES GROSSESSES

Parmi les foetus des 227 patientes de l'étude, on dénombre:

- 126 naissances dont 12 cas de TC,
- 5 pertes foetales (dont 3 cas de TC) soit 2,2% de l'échantillon initial,
- 96 issues indéterminées (patientes perdues de vue, pas de réponse exploitable des correspondants) soit 42,2% de l'échantillon initial.

3.4.1 PERTES FŒTALES LIÉES À LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

Nous avons répertorié 2 interruptions médicales de grossesse (IMG) et une mort foétale in-utéro (MFIU).

3.4.1.1 IMG n° 1

L'une des IMG est survenue en 2009 chez une patiente de 27 ans primigeste, qui avait la particularité d'être immunisée pour la toxoplasmose en début de grossesse. Sa grossesse s'était déroulée sans problème particulier (échographie du 2^e trimestre normale).

A l'échographie du troisième trimestre, on a découvert de façon fortuite une dilatation ventriculaire isolée.

Le bilan infectieux réalisé a retrouvé une ascension des taux d'IgG antitoxoplasme sans IgM associées.

L'IRM réalisée confirmait la ventriculomégalie bilatérale avec des images lacunaires péri ventriculaires temporales externes droites.

Un DPN a été réalisé, la recherche d'ADN de TG est revenue positive. A noter que le caryotype était normal (46 XX).

L'IMG a donc été réalisée devant l'association des anomalies cérébrales et le DPN positif pour la toxoplasmose.

3.4.1.2 IMG n° 2

Concernant la 2^{ème} IMG, elle a été réalisée en 2005 chez une patiente de 30 ans multigeste.

Elle a contracté la toxoplasmose au second trimestre de grossesse, et a aussitôt été mise sous Rovamycine par le médecin correspondant.

L'amniocentèse a été réalisée à 25 SA. Le résultat positif de la PCR a amené à la prescription de Malocide-adiazine-acide folique.

A 27 SA, l'échographie réalisée a mis en évidence des nodules cérébraux péri ventriculaires en rapport avec des micro abcès. Il existait également une hépatomégalie et des calcifications hépatiques.

L'IMG a été réalisée.

3.4.1.3 La MFIU

La MFIU est survenue en 2010 chez une patiente de 21 ans primigeste infectée à la fin du 1^{er} trimestre. Elle a été mise sous Rovamycine à partir de 18 SA.

L'amniocentèse a été réalisée à 18 SA + 6j, le résultat était positif. La patiente a été mise sous malocide-adiazine-acide folique.

L'échographie réalisée à 22 SA a décelé une MFIU remontant à 15 jours.

3.4.2 LES AUTRES PERTES FŒTALES

Il s'agit d'une IVG et d'une MFIU.

3.4.2.1 L'IVG

Elle a été réalisée en 2009 chez une patiente de 31 ans, multigeste.

Elle a consulté le CPDPN à 7SA. Son premier bilan biologique de grossesse révélait la présence d'IgM et d'IgG. L'analyse des sérums par le laboratoire spécialisé du CHU a conclu à une infection remontant au minimum 6 mois avant la conception. La patiente a donc été rassurée par le Pr Saura.

Elle a fait part de son désir d'IVG à sa gynécologue à 10 SA. Le motif évoqué par la patiente était une anxiété majeure générée par la crainte que le fœtus soit atteint malgré les résultats rassurants.

3.4.2.2 L'autre MFIU

Elle est survenue en 2004, chez une patiente primigeste de 34 ans.

La toxoplasmose avait été contractée au 2^e trimestre de grossesse.

L'amniocentèse a été réalisée à 20 SA et s'est avérée négative. La poursuite de la Rovamycine et la surveillance échographique ont été recommandées.

La MFIU serait survenue à 29 SA. La réponse du médecin correspondait stipulait une absence de toxoplasmose congénitale.

3.4.3 LA MORBIMORTALITÉ LIÉE À LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

Parmi les **15 cas de TC** recensés dans notre étude, on dénombre :

- **3 pertes fœtales** (2 IMG, 1 MFIU) soit **une létalité de 20% en prénatal**,
- **12 enfants nés vivants**.

Nous avons recontacté les médecins correspondants des mères. Tous les enfants avaient une **forme infraclinique à la naissance avec FO normal**.

3.4.3.1 Cas particulier : calcifications cérébrales en prénatal

Une enfant avait des lésions échographiques in-utéro à 32 SA (calcifications de la substance blanche pariéto-occipitale droite sans dilatation des ventricules et hépatomégalie modérée). Sa mère âgée de 26 ans avait contracté l'infection au 2^e trimestre de grossesse en 2006. Le DPN était positif et elle a été mise sous malocide-adiazine-acide folique. A la naissance, l'examen clinique et le fond d'œil de l'enfant étaient normaux. L'ETF retrouvait des calcifications de la substance hémisphérique droite et des kystes sous épendymaires bilatéraux. Nous n'avons pas eu plus de précisions sur le suivi ultérieur de cette enfant.

3.4.3.2 Cas particuliers : diagnostics de TC sans réalisation préalable de DPN.

Nous avons recensé 2 cas de TC pour lesquels le DPN n'avait pas été effectué.

- Le premier est celui d'une patiente de 31 ans multigeste, vue au CPDPN à 33 SA en 2007 en raison d'une présence d'IgM sans IgG sur le prélèvement de 29 SA. Le contrôle effectué à 33 SA confirmait la présence des IgM avec des IgA en Isaga mais toujours sans IgG. A 36 SA, les IgG n'étaient toujours pas présentes, les IgM restant positives. L'échographie réalisée ne révélait pas d'anomalie particulière. Les biologistes n'étaient pas formels sur le caractère évolutif ou non d'une infection toxoplasmique chez cette patiente. La grossesse a donc été menée à son terme sous spiramycine (qu'elle prenait depuis 29 SA), le DPN n'a pas été réalisé. A la naissance (40 SA), des IgM anti toxoplasme étaient présentes sur le sang du cordon et la PCR du placenta était positive. Le contrôle effectué 15 jours plus tard chez l'enfant retrouvait des IgG et des IgM. L'ETF et le fond d'œil étaient normaux. L'examen clinique de l'enfant était normal. Il s'agissait donc d'une toxoplasmose congénitale infraclinique.

- La deuxième patiente a été vue en 2011 à 35 SA pour une infection survenue à 32 SA. Elle avait 29 ans et était multigeste. Elle n'a pas souhaité qu'un DPN soit réalisé ; Elle a été mise sous malocide-adiazine jusqu'à l'accouchement. L'enfant née à 38 SA avait une TC infraclinique.

Tableau VI. Les pertes fœtales liées à la toxoplasmose dans notre étude.

	Année	Age de la mère	Infection maternelle	DPN	Résultat DPN	
IMG n°1 34SA	2009	27 ans	Indéterminé (Immunisée en début de grossesse)	oui	Positif	Dilatation ventriculaire isolée à 32 SA
IMG n° 2 28 SA	2005	30 ans	2 ^e trimestre	oui	positif	Nodules cérébraux périventriculaires (micro abcès) Hépatomégalie et calcifications hépatiques Placenta hétérogène grade 0 à 27SA
MFIU 22 SA	2010	21 ans	1 ^{er} trimestre	Oui	Positif	non

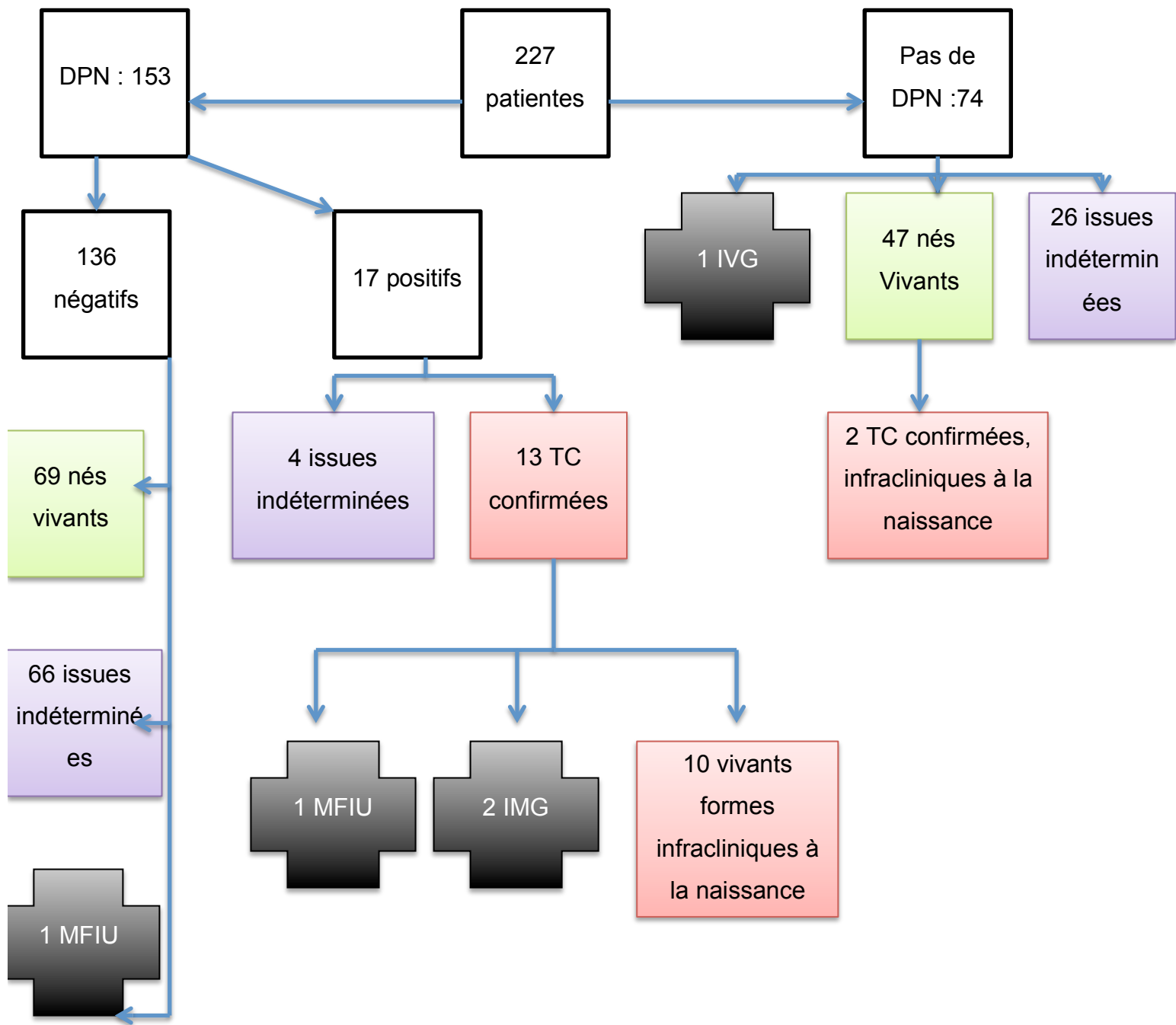


Figure 27. Organigramme récapitulatif de l'issue des grossesses dans notre étude.

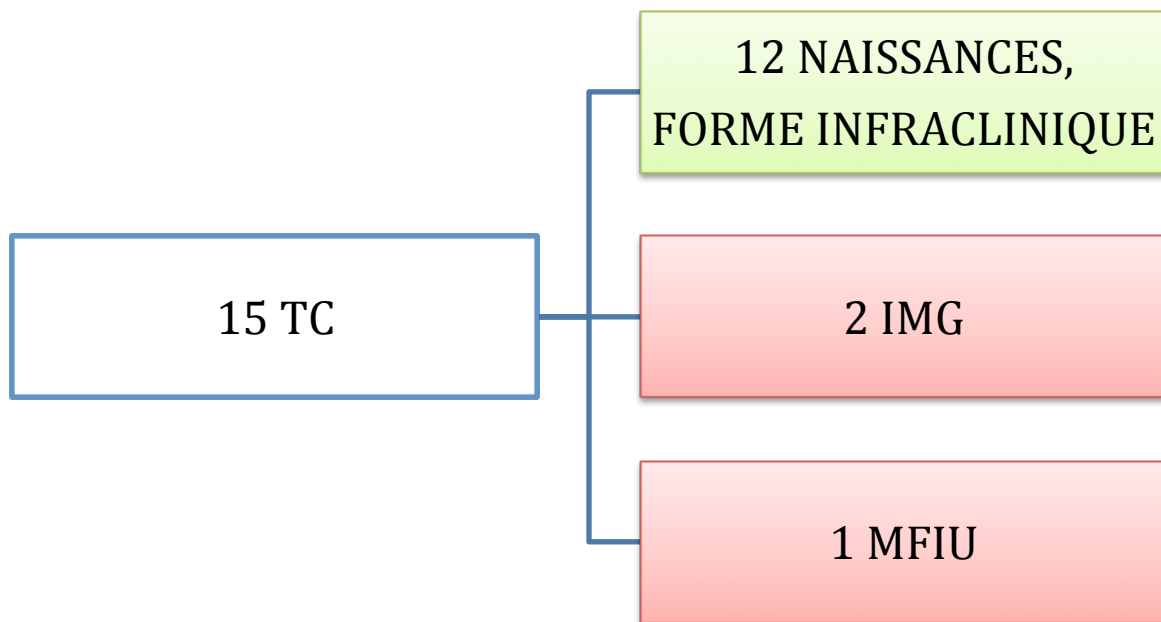
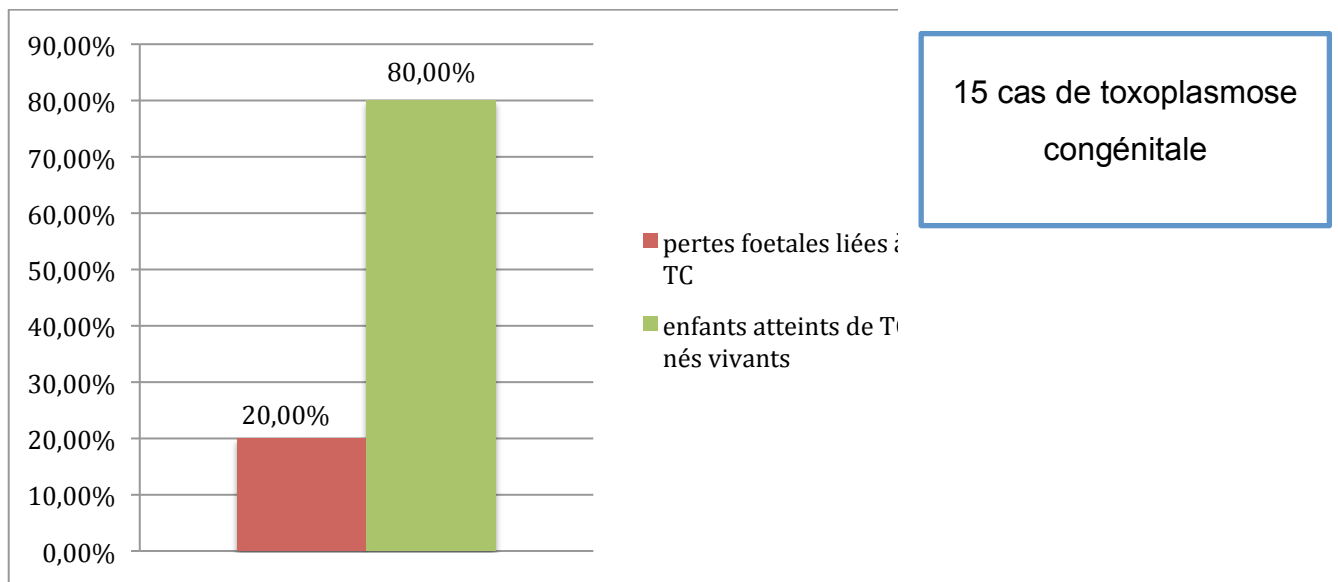


Figure 28. Devenir des foetus atteints de toxoplasmose congénitale dans notre étude.

3.5 LES PERFORMANCES DU DPN BIOLOGIQUE

Parmi les 153 DPN réalisés, nous avons obtenu 79 réponses de correspondants concluantes sur la présence ou non de toxoplasmose congénitale.

C'est sur la base de ces 79 cas que nous avons déterminé les performances du diagnostic prénatal effectué dans notre étude.

Tableau 5. Résultats croisés de l'analyse du liquide amniotique par PCR et du statut des foetus vis à vis de la toxoplasmose.

	Enfant sain	Toxoplasmose congénitale	Total
DPN positif	0	13	13
DPN négatif	66	0	66
Total	66	13	79

Ce tableau nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

- Sensibilité : 100%.
- Spécificité : 100%.
- Valeur prédictive positive : 100%.
- Valeur prédictive négative : 100%.

4 DISCUSSION

4.1 METHODOLOGIE

Concernant notre étude, nous pouvons relever un certain nombre de biais pouvant constituer un frein à l'extrapolation de nos résultats :

Biais d'attrition :

- Pour l'estimation des performances du DPN biologique, nous déplorons un taux de réponses exploitable à seulement 51,6% (Figure 29).
- Le suivi pédiatrique est parfois interrompu prématurément par les parents. Dans certains cas, une négativation complète des anticorps n'était pas atteinte.

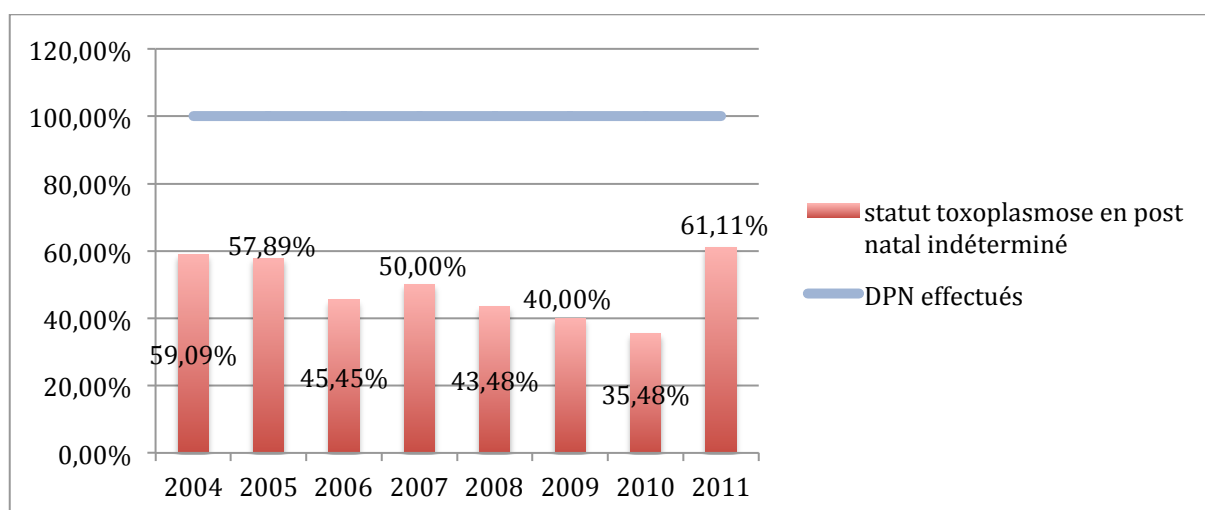


Figure 29. Répartition des réponses non exploitables pour l'estimation des performances du DPN.

Biais d'information :

- La réalisation du DPN dans un centre de référence multiplie les correspondants dans le suivi de la grossesse et ne facilite pas le retour d'informations. Il en est de même de la multiplication des intervenants dans le suivi de l'enfant.
- Ces difficultés de suivi sont décrites par certaines équipes [50].

Biais d'interprétation (erreur de classification) :

- La négativité des bilans prénataux est parfois interprétée à tort par certains médecins comme signifiant l'absence d'atteinte de l'enfant.
- Le questionnaire envoyé aux médecins correspondants pouvait être source d'erreur d'interprétation puisqu'il ne demandait pas de préciser les critères diagnostiques de toxoplasmose congénitale. Nous avons choisi de le simplifier afin qu'il ne soit pas chronophage et incite ainsi les destinataires à répondre.
- Dû à la détermination de l'âge gestationnel et/ou lié à l'âge gestationnel à la séroconversion.

4.2 CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON

L'âge moyen de notre échantillon ($27,8 \pm 5,3$ ans) est inférieur à celui des enquêtes nationale périnatales de 2003 et 2010 (respectivement $29,3 \pm 5,2$ et $29,7 \pm 5,3$ ans).

[1]

Cette différence s'explique probablement par le recrutement de notre échantillon qui est composé de femmes enceintes chez qui on suspecte une primo-infection toxoplasmique récente évolutive. En effet, la prévalence de la toxoplasmose augmente avec l'âge et son incidence décroît dans le même ordre.

Il n'est donc pas surprenant d'avoir dans notre échantillon de femmes enceintes des patientes relativement plus jeunes que la moyenne nationale des femmes en gestation.

La répartition de la gestité dans notre échantillon (47% Multigestes/ 51 % primigestes) s'explique par les mêmes arguments. En effet, d'après l'enquête périnatale de 2003, la prévalence de la toxoplasmose augmenterait également avec la gestité (OR 1,3). **[1]**

4.3 L'ACTIVITÉ DU SERVICE

Le nombre moyen de consultations annuelles en lien avec la toxoplasmose dans notre étude est de 28 sur la période 2004-2008. Cependant il est passé de 23 à 33 (+ 43 %) respectivement sur les périodes 2004-2007 et 2008-2011, avec des pics d'activité en 2010 (44 consultations).

La réalisation d'amniocentèse suit la même tendance. Dans notre étude, on dénombre en moyenne 19 DPN par an sur la période 2004-2011. Ce taux est passé de 16 à 21 (+ 28%) respectivement sur les périodes 2004-2007 et 2008-2011, avec également un pic de 31 DPN réalisés en 2010. (Figure 21).

Cette tendance à une hausse relative d'activité est prévisible du fait du recul progressif de la prévalence de la toxoplasmose, bien que l'incidence diminuerait quasiment dans les mêmes proportions. [1]. Elle peut aussi s'expliquer par les recommandations de l'HAS de 2009 qui incitent les professionnels de santé à adresser dans les plus brefs délais les patientes suspectes d'une séroconversion gravidique vers les centres experts de cette prise en charge. L'évolution de l'activité de ces centres sera probablement prise en compte lors de la prochaine évaluation sur le maintien du programme de prévention contre la toxoplasmose actuellement en vigueur en France.

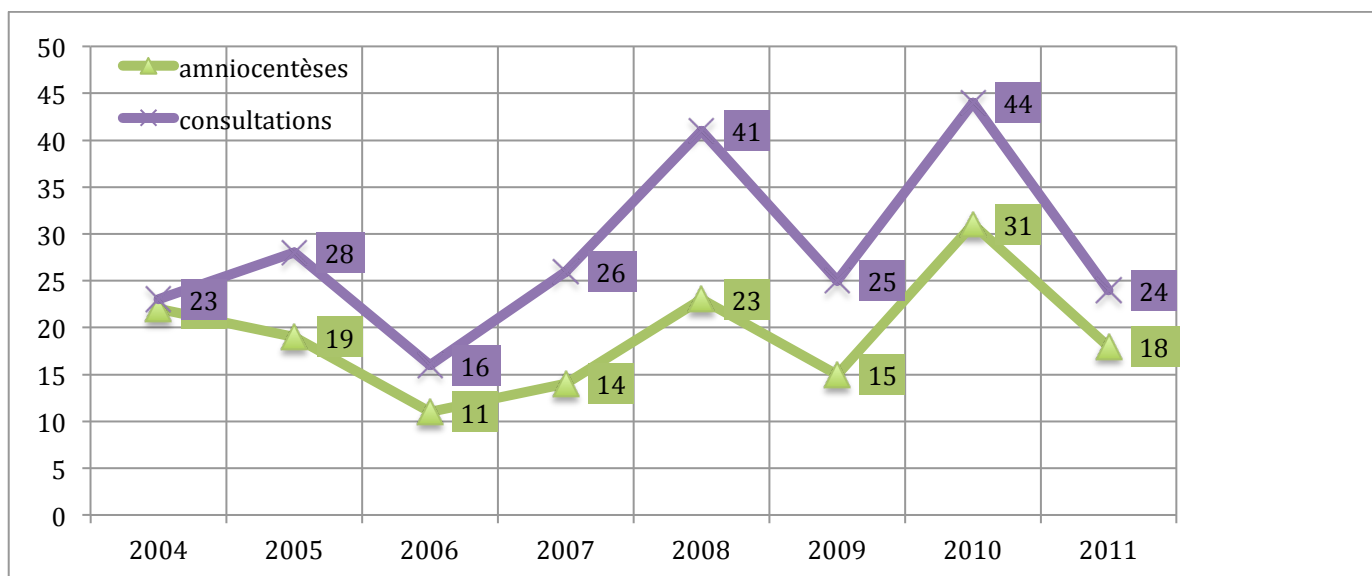


Figure 30. Activité du CPDPN du CHU de Bordeaux de 2004 à 2011 dans notre étude (consultations et amniocentèse).

4.4 LES DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION DES SÉROLOGIES TOXOPLASMIQUES

Parmi les 227 dossiers consultés, 71 (31 %) concernaient des patientes infectées avant la conception. Elles avaient pour la plupart été adressées en raison de difficultés d'interprétation (souvent présence simultanée d'IgM et IgG). On peut y ajouter les cas concernant les patientes non incluses dans l'étude car l'expertise du laboratoire avait conclu à une absence de preuve d'infection (IgM naturelles ou réaction croisée.)

Ceci témoigne des difficultés parfois rencontrées par les biologistes polyvalents de ville pour interpréter les résultats des sérologies de toxoplasmose alors que c'est une étape essentielle dans la prévention de la toxoplasmose congénitale. **[41]**

Les laboratoires spécialisés peuvent également être face à des difficultés d'interprétation comme en témoigne les 25 cas de notre échantillon (11%) pour lesquels la datation n'était pas formelle, ainsi que le cas de la patiente (décrit au chapitre 3.4.3.2) qui présentait une séroconversion avec IgM sans apparition d'IgG sur plusieurs prélèvements successifs. Dans ce cas, l'éventualité d'IgM naturelles non spécifiques ou d'une interférence était envisageable **[41]**.

Le mot d'ordre pour tous les professionnels de santé est d'avoir recours à des centres experts (clinique ou biologique) en cas de doute. **[4]**

4.5 TAUX DE TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE

4.5.1 TAUX DE TMF

Ce taux varie beaucoup dans la littérature : De 7% pour Hohlfeld *et al.* (60% d'infection maternelles de l'échantillon survenues avant 14SA) [94] jusqu'à 44% pour Foulon *et al.* [71] (66% d'infections maternelles après 16 SA).

Dunn *et al.* trouvaient un taux de 29% [30], Berrebi *et al.* 17% [72]

Il est de **12,3%** **dans notre étude**, probablement le reflet de la répartition des infections maternelles au sein de notre groupe TMF (60% avant le second trimestre dont 34,4% avant la conception). Il passerait à 23% si on ne prenait pas en compte les infections antéconceptionnelles pour lesquelles le taux de TMF est nul. Nous avons choisi d'inclure ces patientes car de très rares cas de toxoplasmose congénitale ont été décrits suite à une toxoplasmose maternelle survenue en période antéconceptionnelle. En effet, Chemla [46], ainsi que Villena [47] ont décrit chacun un cas de toxoplasmose congénitale survenu chez des fœtus dont les mères avaient présenté des formes ganglionnaires de toxoplasmose avant la conception.

Le risque de TMF augmente avec l'âge de la grossesse dans notre échantillon comme dans la littérature. [30]

4.5.2 CAS PARTICULIER : TC D'UN FŒTUS DONT LA MÈRE ÉTAIT IMMUNISÉE EN DÉBUT DE GROSSESSE

Ce cas a nécessité une IMG (décrit au chapitre 3.4.1.1)

S'agissait-il d'une réinfestation par une souche plus virulente ou d'une réactivation de kystes latents suite à une immunodépression ? (Nous n'avons pas obtenu de renseignements concernant le statut immunitaire de la patiente)

Toutefois, d'exceptionnels cas de transmission congénitale ont été rapportés chez des femmes immunocompétentes préalablement séropositives pour la toxoplasmose [95].

Ces cas bien qu'extrêmement rares pourraient remettre en cause le principe d'absence de risque de TMF pour les femmes antérieurement infectées et par conséquent l'absence de précautions alimentaires. D'autant plus que des cas d'infection sévères, causées par des souches plus virulentes que celles habituellement observées en France ont été récemment décrites en France. [16] Les autorités sanitaires suisses recommandent que soient diffusées à toutes les femmes

enceintes les mesures de prévention primaire pour éviter la toxoplasmose. Même s'il faut considérer que ces mesures s'inscrivent dans le cadre de l'arrêt de la politique suisse de prévention et dépistage de la TC (qui était basée sur la surveillance sérologique systématique des femmes enceintes).

4.6 LES PERFORMANCES DU DIAGNOSTIC PRÉNATAL

4.6.1 L'AMNIOCENTÈSE

La sensibilité, la spécificité, les Valeurs prédictives positives et négatives du diagnostic prénatal par PCR dans notre étude sont de **100%**.

En 2010, Wallon [96] retrouvait dans une série de 261 échantillons de liquides amniotiques analysés par PCR en temps réel (idem que la technique d'analyse utilisée pour nos échantillons):

- une sensibilité de 92,2%, une valeur prédictive négative de 98,1% (4 faux négatifs)
- une spécificité et une valeur prédictive positive de 100%
- il n'y avait pas de corrélation entre la performance des résultats et le terme de survenue des infections maternelles, contrairement à certaines études avec PCR qualitative [50, 97].

Certains auteurs ont également retrouvé des chiffres similaires ou proches de ceux de notre étude [94,98].

Les principales causes d'une éventuelle surestimation de la sensibilité de la PCR dans les études sont :

- Le grand nombre de perdus de vue dans le suivi des enfants [94,98]. En effet, dans notre étude, nous n'avons calculé les performances du DPN qu'à partir des données concernant 51% des enfants dont les mères avaient bénéficié de l'amniocentèse (79/153).
- Le faible volume de l'échantillon. [99, 100]

Tableau 6. Résultats du diagnostic anténatal sur le liquide amniotique dans différentes études.

Auteurs	Année de parution	Volume échantillon (nombre de cas de TC)	Sensibilité	Spécificité
Cazenave [98]	1992	80 (10)	100 %	100 %
Hohlfeld [94]	1994	339 (38)	97,4 %	100 %
Gratzl [100]	1998	49 (11)	100 %	100 %
Foulon [99]	1999	65 (16)	81 %	96 %
Romand [50]	2001	270 (75)	64 %	100 %
Thalib [97]	2005	593 (80)	71 %	98 %
Bessièrès [101]	2009	275 (66)	91 %	99 %

4.6.2 L'ÉCHOGRAPHIE

20% des fœtus atteints de **TC** dans notre étude (3/15), présentaient des **signes échographiques** :

- Les 3 fœtus avaient des **atteintes cérébrales** : 1 cas de dilatation ventriculaire bilatérale isolée (→IMG), un cas de calcification de la substance blanche pariétooccipitale (→né vivant, forme infra clinique), et un cas de nodules cérébraux péri ventriculaires (micro abcès →IMG).
- 2 fœtus avaient des **signes hépatiques** : hépatomégalie modérée (→né vivant, forme infra clinique), calcifications hépatiques (→IMG).

Chez un fœtus de l'étude, c'est l'anomalie cérébrale isolée dépistée par l'échographie qui a conduit au diagnostic de TC.

Certains auteurs décrivent des signes échographiques chez 28 à 36% des fœtus atteints de TC [55, 102].

Les lésions le plus fréquemment retrouvées à l'échographie dans notre étude sont les atteintes cérébrales, comme dans la littérature. [103]

Parmi les atteintes cérébrales, un fœtus de notre étude atteint de TC (chapitre 3.4.3.1) avec des calcifications cérébrales sans hydrocéphalie associée avait un examen clinique normal à la naissance. L'hydrocéphalie serait l'atteinte cérébrale échographique la plus péjorative sur le plan du pronostic (100% des IMG de notre étude concernaient des fœtus présentant un hydrocéphalie à l'échographie). Ainsi dans une étude prospective non contrôlée réalisée par Berrebi *et al.* [81] et portant sur 163 femmes enceintes ayant séroconverti entre 8 et 26 SA et ayant bénéficié d'un traitement prénatal, les 27 enfants infectés nés vivants et pour lesquels la surveillance échographique bihebdomadaire n'avait pas révélé d'hydrocéphalie étaient asymptomatiques et avaient un développement psychomoteur normal à la dernière consultation de suivi (entre 15 et 71 mois).

4.7 LA MORBIMORTALITÉ DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

Dans notre étude, la létalité est de 20% parmi les cas recensés de toxoplasmose congénitale. Ce taux est supérieur aux taux annuels indiqués par le CNR (de 2,7 à 8,6% de 2007 à 2011) [3].

Ceci peut s'expliquer par l'effectif réduit de notre échantillon. On note aussi dans notre étude 4 issues de grossesse indéterminées pour des fœtus dont les DPN étaient positifs ; 3 mères avaient été infectées au 2^{ème} trimestre et une au troisième trimestre. La possession des informations concernant le devenir de ces fœtus aurait probablement abaissé la létalité de l'étude, leurs échographies anténatales étant normales.

Daffos [104] dans son étude retrouvait un tiers de pertes chez les fœtus atteints de TC.

En revanche, tous les enfants nés vivants atteints de TC avaient une forme infra clinique à la naissance ce qui est en accord avec les données de la littérature [105]. Les indicateurs du CNR décrivent 85 à 90% de formes asymptomatiques à la naissance.

4.8 L'IMPACT PSYCHOLOGIQUE DU DÉPISTAGE DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

Dans le cas de la toxoplasmose congénitale, une anxiété importante et parfois non justifiée peut être générée par le processus de dépistage et de diagnostic prénatal comme en témoigne l'IVG réalisée par une patiente de notre étude alors que les résultats étaient rassurants (décrit au chapitre 3.4.2.1).

Il apparaît par ailleurs que l'anxiété des parents dont les enfants présentent une toxoplasmose congénitale est importante. [80]

Cependant d'après l'HAS, il convient de préciser qu'il existe aussi des conséquences positives du dépistage : la réassurance des femmes sur la santé de leur enfant lorsque le dépistage est négatif, la possibilité de prendre des décisions éclairées sur l'issue de la grossesse et la préparation à l'issue de la grossesse quelle qu'elle soit.

[4]

CONCLUSION

En Europe, on observe une diversité dans les recommandations des autorités sanitaires nationales en matière de prévention de la toxoplasmose congénitale.

En France, depuis 1978, un programme de prévention de la toxoplasmose congénitale existe ; cette affection étant considérée comme un problème de santé publique.

La prévalence et l'incidence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes diminuent progressivement en France.

L'incidence de la toxoplasmose congénitale est actuellement estimée à 0,3 cas pour mille naissances grâce au recueil systématique des cas mis en place par le centre national de référence de la toxoplasmose en partenariat avec l'institut national de veille sanitaire.

La HAS a été saisie en 2009 pour évaluer le programme de prévention en vigueur en France. Le rapport met en évidence des incertitudes concernant l'efficacité des thérapeutiques proposées pour diminuer la transmission materno-fœtale en cas de séroconversion et pour limiter les séquelles chez les fœtus atteints. Pour essayer de lever ces incertitudes, 2 programmes hospitaliers de recherche clinique sont en cours.

En raison de ces doutes et de l'absence de consensus, la HAS recommande aux professionnels de santé d'orienter les patientes présentant une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse vers des centres dont l'expertise est reconnue pour ce type de prise en charge.

Notre étude concernant le CPDPN du CHU de Bordeaux montre une augmentation des prises en charge en lien avec la toxoplasmose ces 4 dernières années. Elle confirme les difficultés d'interprétation des tests sérologiques utilisés pour dépister la toxoplasmose. Les performances du diagnostic prénatal biologique dans notre étude sont excellentes, avec cependant quelques biais. Toutefois, le nombre annuel de cas de toxoplasmoses congénitales est relativement stable (en moyenne 2 par an). Par ailleurs, on dénombre 20 % (3/15) de pertes parmi les fœtus atteints de toxoplasmose congénitale.

La réalisation d'études similaires à la notre au niveau national pourrait apporter des informations épidémiologiques supplémentaires, qui seraient probablement utiles pour la prochaine réévaluation du programme de dépistage actuellement en vigueur.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- BERGER F, GOULET V, LE STRAT Y, DESENCLOS J-C

Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France: évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003

BEH 2008 avril 8; 14-15:117-21.

2- KING L, VILLENA I, ANCELLE T, WALLON M, et al

La toxoplasmose congénitale: mise en place d'un dispositif de surveillance en France

BEH 2008 avril 8; 14-15:122-24.

3- Indicateurs remarquables des cas de toxoplasmose congénitale (TC) diagnostiqués en France du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2011 (n=186).

[consulté le 27/02/2013]

Disponible à partir de l'URL:

<http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2013/01/DIAG2011-indicateurs-remarquables.pdf>.

4- HAS 2009

Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Octobre 2009: 180p. [consulté le 27/02/2013].

Disponible à partir de l'URL:

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages_prenatals_obligatoires_argu_vf.pdf.

5- FORTIER B, AJANA F, DAO A

Toxoplasme et toxoplasmoses.

Encycl. Med. chir. 2000, pédiatrie- Maladies infectieuses 4:330-A-10.

[consulté le 27/02/2013].

Disponible sur l'URL:

www.em-consulte.com/article/3959/toxoplasme-et-toxoplasmoses.

6- CHANG C.H, STULBERG C, BOLLINGER R.O, et al

Isolation of *T. gondii* in tissue culture.

J. Pédiat 1972; 81:790-91.

7- BURG J.L, GROVER C, POULETTY P, BOOTHROYD J

Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *T. gondii* by polymerase chain reaction.

J Clin Microbiol 1989; 27:1787-92.

8- LEPORT C, REMINGTON J.S

Toxoplasmose au cours du SIDA

Presse Med 1992; 21: 1165-71.

9- LELU M, GILOT-FROMONT E, AUBERT D et al

Development of a sensitive method for *Toxoplasma gondii* oocyst extraction in soil.

Vet Parasitol 2011; 183:59-67.

10- HOWE DK, SIBLEY LD

Toxoplasma gondii comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease.

J Infect Dis 1995; 172:1561-66.

11- SIBLEY LD, BOOTHROYD J

Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonage lineage.

Nature 1992; 359:82-85.

12- AJZENBERG D, YERA H, MARTY P et al

Genotype of 88 *toxoplasma gondii* isolates associated with toxoplasmosis in immunocompromised patients and correlation with clinical findings.

J Infec Dis 2009; 199:1155-67.

- 13- CARME B, BISSUEL F, AJZENBERG D et al
Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana.
J Clin Microbiol 2002; 40:4037-44.
- 14- BOUREE P
Aide mémoire de parasitologie 1994
Paris, Ed Flammarion: 133-39.
- 15- GINSBOURGER M, GUINARD A, VILLENA I
Toxi-infection alimentaire à *Toxoplasma gondii* liée à la consommation d'agneau, Aveyron, novembre 2010, Saint-Maurice. Institut de veille sanitaire 2010. [consulté le 01/03/2013].
Disponible sur l'URL:
<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2011/Toxi-infection-alimentaire-collective-a-Toxoplasma-gondii-liee-a-la-consommation-d-agneau-Aveyron-novembre-2010>.
- 16- POMARES C, AJZENBERG D, BORNARD L et al
Toxoplasmosis and horse meat, France
Emerg Infect Dis 2011;17:1327-8.
- 17- AUBERT D, VILLENA I
Detection of *Toxoplasma gondii* oocysts in water: proposition of a strategy and evaluation in Champagne-Ardenne Region, France
Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104:290-5.
- 18- FORTIER B, PINTO-SOUSSA MI, AJANA F
Toxoplasma gondii: 2 cas de contamination sur terrain immun
Presse Med 1991; 20: 2109.

19- EVANS R.

Life cycle and animal infection

In: Human toxoplasmosis

Ed. Ho-Yen DO, Joss AWL

Oxford: oxford University Press 1992: 26-55.

20- ACHA P.N, SZYFRES B

Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux.

Paris: Office International des épizooties 1989: 678-91.

21- HALOS I, THEBAULT A, AUBERT D et al

An innovative survey underlining the significant level of contamination by *Toxoplasma gondii* of ovine meat consumed in France.

Int J Parasitol 2010; 40:193-200.

22- DUPOUY-CAMET J, GAVINET M.F, PAUGAM A et al

Mode de contamination, incidence et prévalence de la toxoplasmose

Méd Mal Infect 1993;23:139-47.

23- ANCELLE T, GOULET V, TIRARD-FLEURY V, DU MAZAUBRUN C et al

La toxoplasmose chez la femme enceinte en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale.

BEH 1996; 51:227-9.

24- BERGER F, GOULET V, LE STRAT Y et al

La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003: séroprévalence et facteurs associés. Institut de veille sanitaire 2007 [consulté le 01/03/2013]

Disponible sur l'URL:

<http://www.invs.sante.fr/publications/2007/toxoplasmose/toxoplasmose.pdf>.

25- AFSSA

Toxoplasmose: état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa 2005:328p [consulté le 01/03/2013]

Disponible à partir de l'URL:

<http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>.

26- CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DE LA TOXOPLASMOSE.

Surveillance de la toxoplasmose. [consulté le 01/03/2013]

Disponible sur l'URL:

http://cnrtoxoplasmose.chu-reims.fr/?page_id=246.

27- Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman.

NICE 2008 clinical guideline 62 [consulté le 01/03/2013]

Disponible sur l'URL:

<http://guidance.nice.org.uk/CG62/NiceGuidance/pdf/English>.

28- BENARD A, PETERSEN E, SALAMON R, CHENE G et al

Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis.

Euro Surveill 2008 10; 13 (15).

29- ASSOCIATION DES PROFESSEURS DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE ET TROPICALE (APPIT)

Toxoplasmose

In: APPIT, ed E.PILLY, Montmorency 2001:448-50.

30- DUNN D, WALLON M, PEYRON F, PETERSEN E et al

Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling

Lancet 1999; 353 (9167): 1829-33.

31- VAUDAUX B, RUDIN CH, KIND C et al

Toxoplasmose congénitale: prise en charge pédiatrique

Schweiz Med Wochenschr 1995;125 (suppl): 70S-81S.

32- COUVREUR J

Toxoplasmose congénitale, épidémiologie, physiopathologie, évolution, diagnostic, principe de traitement, prévention

Rev. prat 1992; 42: 243-46.

33- DAFFOS F

Toxoplasmose congénitale, nouveautés en diagnostic prénatal

Médecine foetale et échographie en gynécologie 1994;20: 6-7.

34- ZUFFEREY J, TOGNI G, HOHLFELD P

Diagnostic de la toxoplasmose materno-foetale

Rev med Suisse Romande. 2000; 120: 449-54.

35- PEYRON F, ATEBA AB, WALLON M, KODJIKIAN L, BINGUET C et al

Congenital toxoplasmosis in twins: a report of fourteen consecutive cases and a comparison with published data

Pediatr Infect Dis J. 2003; 22(8):695-701.

36- FALAVIGNA DL, RONCADA EV, NAKAZORA D, PELLOSO MC et al

Congenital toxoplasmosis in dizygotic twins, Parana, Brazil

Rev Inst Med Trop sao Paulo. 2007; 49 (2): 117-8.

37- CANDOLFI E, MOLET B, KIEN T

Elimination des réactions faussement positives ou négatives dans la détection des IgM antitoxoplasmiques par l'immunofluorescence indirecte

Rev Fr Lab. 1986; 151: 25-26.

- 38- PINON JM, THOANNES H, POULETTY P et al
Detection of IgA specific for toxoplasmosis in serum and cerebrospinal fluid
using a non-enzymatic IgA-capture assay
Diagn Immunol. 1986; 4:223-27.
- 39- VILLENA I, AUBERT D, BRODARD V et al
Detection of specific immunoglobulin E during maternal, fetal and congenital
toxoplasmosis
J Clin Microbiol. 1999; 37:3487-90.
- 40- JACQUIER P, ZUFFEREY J, WUNDERLI W
Diagnostic de la toxoplasmose au cours de la grossesse: méthodes,
interprétations et recommandations pratiques
Schweiss Med Wochenschr. 1995; 125 (suppl): 39S-51S.
- 41- VILLARD O, JUNG-ETIENNE J, CIMON B, FRANCK J et al
Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: conduite à tenir et interprétation
en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage
Feuillets de Biologie 2011; 298:43-49
- 42- DESMONTS G, COUVREUR J, THULLIEZ P.
Toxoplasmose congénitale: cinq cas de transmission à l'enfant d'une infection
maternelle antérieure à la grossesse.
Press Med. 1990 ; 19 : 1445-9.
- 43- MARTY P, LE FICHOUX Y, DEVILLE A. et al.
Toxoplasmose congénitale et toxoplasmose ganglionnaire maternelle
préconceptionnelle.
Press Med. 1991 ; 20 : 387.

- 44- PONS JC, SIGRAND C, GRANGEST-KEROS L. et al.
Toxoplasmose congénitale : Transmission au fœtus d'une infection maternelle anté conceptionnelle.
Press Med. 1995 ; 24 : 179-82.
- 45- VOGEL N, KIRISITS M, MICHAEL E. et al.
Congenital toxoplasmosis acquired from an immunologically competent mother infected before conception.
Clin. Infect. Dis. 1996; 23: 1055-60.
- 46- CHEMLA C et al
Preconception seroconversion and maternal seronegativity at delivery do not rule out the risk of congenital toxoplasmosis.
Clinical and Diagnostic laboratory Immunology, 2002. 9(2): 489-90.
- 47- VILLENA I., et al.
prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis transmitted by an immunocompetent woman infected before conception. Reims toxoplasmosis group.
Prenatal Diagnosis, 1998; 18(10):1079-81.
- 48- BERREBI A, KOBUCH WE, BESSIERES MH. et al.
Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis.
Lancet. 1994; 334: 36-9.
- 49- PRATLONG F, BOULOT P, ISSERT E. et al.
Fetal diagnosis of toxoplasmosis in 190 women infected during pregnancy.
Prenat. Diagn. 1994; 14: 191-8.
- 50- ROMAND S, WALLON M, FRANCK J et al
Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis
Obstet Gynecol 2001; 97(2): 296-300.

- 51- FILISETTI D, BRENIER-PINCHART MP, STERKERS Y et al
Recommandations destinées aux professionnels de santé concernant le diagnostic par biologie moléculaire de la toxoplasmose congénitale. Màj du 11/10/2011. [consulté le 02/03/2013]
Disponible sur l'URL:
<http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2012/06/Recommandations-Diagnostic-TC-biomol-janvier-2012.pdf>.
- 52- TABOR A, PHILIP J, MADSEN M, BANG J et al
Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women.
Lancet 1986;1(8493):1287-93.
- 53- SEEDS JW.
Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe?
Am J Obstet Gynecol 2004;191(2):608-16.
- 54- Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Lignes directrices canadiennes modifiées sur le diagnostic prénatal (2005)
Techniques de diagnostic prénatal.
J Obstet Gynecol Can 2005;27(11):1055-62.
- 55- ABBOUD P, HARIKA G, SANIEZ D et al.
Signes échographiques de la foetopathie toxoplasmique.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1995 ; 24 : 733-8.
- 56- VIRKOLA K, LAPPALAINEN M, VALANNE L et al.
Radiological signs in newborns exposed to primary toxoplasma infection in utero.
Pediatr. Radiol. 1997; 27: 133-8.

- 57- BERREBI A, BARDOU M, BESSIERES MH et al
Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;135(1):53-7.
- 58- ECHOGRAPHIES OBSTETRIQUES REALISEES PAR MAUGEY-LAULOM B.
Praticien hospitalier, service RADIOLOGIE A,
Hôpital PELLEGRIN 33073 BORDEAUX CEDEX France.
- 59- KIEFFER F, THULLIEZ P, YI-GALLIMARD E, TASSEAU A et al
Toxoplasmose congénitale
EMC (Elsevier SAS, Paris), traité de Médecine Akos, 2006;8-0370.
- 60- FUENTES I., RODRIGUEZ M., DOMINGO C. et al.
Urine sample used for congenital toxoplasmosis by PCR.
J. of Clin. Microbiol., 1996, 10: 2368-71.
- 61- DELHAES L, BRENIER-PINCHART MP, FILISETTI D, VILLENA I et al
Recherche de Toxoplasmes dans le placenta: Recommandations techniques.
Maj du 12/10/2011[consulté le 02/03/2013]
Disponible sur l'URL:
http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2012/06/Recommandations-placenta-def_13102011.pdf.
- 62- WIRDEN M, BOTTEREL F, ROMAND S et al.
Intérêt du dépistage en post-partum de la toxoplasmose congénitale après primo-infection maternelle en fin de grossesse.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1999 ; 28 : 566-7.

63- PINON JM, DUMON H, CHEMLA C et al.

Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis : evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M and A antibodies.

J. of Clin. Microbiol., 1996; 34: 579-83.

64- NAESSENS A., JENUM PA., POLLAK A. et al.

Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period : a multicenter evaluation.

J. Pediatr. 1999; 135: 714-9.

65- GROSS U, LUDER CG, HENDGEN V. et al.

Comparative immunoglobulin G antibody profiles between mother and child for early diagnosis of congenital toxoplasmosis .

J. Clin. Microbiol. 2000; 38: 3619-22.

66- ROBERT-GANGNEUX F, GAVINET MF, ANCELLE T et al.

Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases.

J. Clin. Microbiol. 1999; 37: 2893-8.

67- ROBERT-GANGNEUX F., COMMERE V., TOURTE-SCHAEFER C. et al.

Performance of a Western Blot assay to compare mother and newborn anti-toxoplasma antibodies for the early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis.

Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1999 ; 18 : 648-54.

68- RIPERT C.

Epidémiologie des maladies parasitaires .Tome 1 Protozoonoses. Ed. TEC & DOC EDITION ; Toxoplasmose. 1996: 384.

69- NAESSENS A., JENUM PA., POLLAK A. et al.

Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period : a multicenter evaluation.

J. Pediatr. 1999; 135: 714-9.

70- COUVREUR J.

Le problème de la toxoplasmose congénitale : l'évolution sur quatre décennies.

Press Med. 1999 ; 14 : 753-7.

71- FOULON W., VILLENA I., STRAY-PEDERSEN B. et al.

Treatment of toxoplasmosis during pregnancy : a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequele at age 1 year.

Am. J. Obstet. Gynecol.1999; 180: 410-5.

72- BERREBI A, ASSOULINE C, BESSIERES MH et al

Long term outcome of children with congenital toxoplasmosis.

Am J Obstet Gynecol 2010; 203 552e 1-6.

73- WALLON M, KODJIKIAN L, BINQUET C et al

Long term ocular prognostic in 327 children with congenital toxoplasmosis.

Pediatrics 2004; 113:1567-72.

74- PEYRON F, WALLON M, BERNADOUX C et al

Long term follow-up of patients with congenital ocular toxoplasmosis.

N Engl J Med, 1996; 334:993-94.

75- MEENKEN C, ASSIES J, VAN NIEUWENN-HUISSEN O et al

Long term ocular and and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis.

Br J Ophtalmol, 1995;79:581-84.

- 76- KODJIKIAN L, WALLON M, FLEURY J et al
Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis.
Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol 2006; 244:14-21.
- 77- BREZIN AP, THULLIEZ P, COUVREUR J et al
Ophtalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis
Am J Ophtalmol 2003;135:779-84.
- 78- BINGUET C, WALLON M, QUANTIN C et al
Prognostics factors for the long-term development of ocular lesions in 327 children with congenital toxoplasmosis.
Epidemiol Infect 2003; 131:1157-68.
- 79- VILLENA I, AUBERT D, LEROUX B et al
Pyrimetamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997.
Scand infect Dis 1998;30:295-300.
- 80- FREEMAN K, SALT A, PRUSA A et al
association between congenital toxoplasmosis and parent-reported development outcomes, concerns and impairments in 3 years old children
BMC Pediatrics 2005;5:23-25.
- 81- BERREBI A, KOBBUCH WE, BESSIERES MH et al
termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis.
Lancet 1994;344: 36-39.
- 82- GILBERT RE, GRAS L, WALLON M et al
Effect of prenatal treatment on mother-to-child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, france.
Int J Epidemiol 2001; 30: 1303-13.

83- DEROUIN F. et al.

Bases expérimentales du traitement de la toxoplasmose.

Med. Mal. Infect. 1993 ; 23 : 162-69.

84- VELEZ L.

Culture de *Toxoplasma gondii* sur la lignée cellulaire monocyttaire humaine THP1.

Thèse : Pharmacie, Bordeaux, 1993.

85- MENECEUR P, BOULDOUYRE MA, AUBERT D et al

In vitro susceptibility of various genotypic strains of *Toxoplasma gondii* to pyrimethamine, sulfadiazine and atovaquone.

Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1269-77.

86- BARIL L, ANCELLE T, THULLIEZ P. et al.

Facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en 1995.

Bull. Epidemiol. Hebdom. 1996 ; 16 : 73-5.

87- MIRLESSE V, JACQUEMARD F, DAFFOS F.

Toxoplasmose au cours de la grossesse. Diagnostic et nouvelles possibilités thérapeutiques.

Presse Méd. 1993 ; 22 : 258-262.

88- PELLOUX H, FRICKER-HIDALGO H, PONS JC et al

congenital toxoplasmosis: prevention in the pregnant woman and management of the neonate.

Arch pediatr 2002;9(2):206-12.

89- BINQUET C, WALLON M, METRAL P, GADREAU M et al

Séroconversion toxoplasmique chez la femme enceinte. Les différentes attitudes françaises.

Presse Med 2004;33(12 Pt 1):775-9.

90- SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007;369(9556):115-22.

91- MANDELBROT L, THUILLIER C
Prévenir la toxoplasmose congénitale?
La Rev Du Prat Méd Gén 2010 Décembre 13 au 17,Tome 24; 852.

92- SILVEIRA C, BELFORT RJR, MUCCIOLI C et al
The effect of long term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinopathy.
Am J Ophthalmol 2002; 134(1):41-46.

93- GARWEG JG, KODJIKIAN L, PEYRON F, BINGUET C et al
Congenital ocular toxoplasmosis-ocular manifestations and prognosis after early diagnosis of infection.
Klin Monatsbl Augenheilkd 2005; 222: 721-7

94- HOHLFELD P., DAFFOS F., COSTA JM., *et al.*
Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase chain reaction test on amniotic fluid.
New Engl. J. Med. 1994; 331: 695-9.

95- KODJIKIAN L, HOIGNE I, ADAM O, et al.
Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman.
Pediatr Infect Dis J 2004;23:272-4.

96- WALLON M, FRANCK J, THULLIEZ P, et al.
Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid.
Obstet Gynecol. 2010 Apr ;115(4) :727-33.

97- THALIB L, GRAS L, ROMAND S, PRUSA A, *et al.*

Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid.

BJOG 2005;112(5):567-74.

98- CAZENAVE J., FORESTIER F., BESSIERES MH. *et al.*

Contribution of a new PCR assay to the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis.

Prenat. Diagn. 1992; 12: 119-27.

99- FOULON W., PINON JM., STRAY-PEDERSEN B., *et al.*

Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis : a multicenter evaluation of different diagnostic parameters.

Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181: 843-7.

100- GRATZL R., HAYDE M., KOHLHAUSER C., *et al.*

Follow-up of infants with congenital toxoplasmosis detected by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid.

Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998 ; 17 : 853-8.

101- BESSIERES MH., BERREBIA., CASSAING S., FILLAUX J., *et al.*

Diagnosis of congenital toxoplasmosis : prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis.

Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 ; 104 (2) : 389-92.

102- HOHLFELD P., BIEDERMANN K., EXTERMANN P., *et al.*

Toxoplasmose en cours de grossesse: prevention, diagnostic antenatal et traitement.

Schweiz Med. Wochenschr. 1995 ; 125 (suppl) : 62S-69S.

103- JACQUEMARD F.

Signes échographiques de la toxoplasmose congénitale.

Arch Pediatr 2003;10(Suppl 1):35-8.

104- DAFFOS F., NOBRE R.

Toxoplasmose congénitale : conduite à tenir.

J. Pédiatr. Puériculture, 1997 ; 10 : 4-7.

105- RORMAN E., ZAMIR C., RILKIS I., BEN-DAVID H.

Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection.

Reprod Toxicol 2006 ;21(4) :458-72.

Annexe 1. Questionnaire de notre étude utilisé dans le service

IDENTIFICATION PATIENTE

- Nom :
- Prénom :
- Date de naissance :
- Consultation Pr SAURA en (Année) :
- Age au moment de la consultation :
- Gestité : ☐ Primigeste
☐ Multigeste
☐ Indéterminé
- Médecin correspondant :

INFECTION MATERNELLE

- ☐ Antéconceptionnelle
- ☐ 1^{er} Trimestre
- ☐ 2^e Trimestre
- ☐ 3^e Trimestre
- ☐ Indéterminé

REALISATION D'UN DPN ?

- ☐ Indéterminé
- ☐ Non
- ☐ Oui

Si oui, résultat PCR: Positif ☐

 Négatif ☐

 Non documenté ☐

SIGNES ECHOGRAPHIQUES MAJEURS ?

- ☐ Indéterminé
- ☐ Non
- ☐ Oui

Annexe 2. Questionnaire de notre étude envoyé aux médecins

IDENTIFICATION DE LA PATIENTE

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Adressée au CHU de Bordeaux en :

SUIVI DE LA GROSSESSE

- Enfant(s) né(s) vivant(s) ? ☐ Oui
☐ Non, Si non raison : ☐ IMG
☐ MFIU
☐ Autre, à préciser :

- Toxoplasmose congénitale ? ☐ Non
☐ Oui

- Si ces renseignements ne sont pas en votre possession, merci de nous en préciser la raison :
☐ Patiente perdue de vue.
☐ Autre, à préciser :

Annexe 3. Courrier envoyé aux médecins correspondants pour notre étude.



POLE BIOLOGIE-PATHOLOGIE - POLE PEDIATRIE
SERVICE DE GENETIQUE MEDICALE
(Professeur LACOMBE)
Unité de Cytogénétique
Maternité PELLEGRIN

Pr Robert SAURA
*Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Génétique Chromosomique
Médecine fœtale
Coordinateur du C.P.D.P.N.*

Dr Laurence TAINÉ
*Praticien Hospitalier
Génétique chromosomique
et moléculaire*

Dr Gwendoline SOLER
*Praticien Hospitalier
Cytogénétique Conventionnelle
et moléculaire*

Dr Jérôme TOUTAIN
*Praticien Hospitalier
Cytogénétique Conventionnelle
et moléculaire*

J.-Christophe GAROSTE
Cadre de Santé

Chère Consoeur,

Secrétariat : 05.56.79.55.58
Fax : 05.56.79.48.15

Je réalise un travail de thèse d'exercice portant sur la toxoplasmose congénitale sous la direction du Professeur SAURA.

prenom.nom@chu-bordeaux.fr

C'est dans ce cadre que je sollicite votre aide grâce à la fiche ci-jointe concernant une (des) patiente(s) que vous avez adressé au Pr SAURA pour avis suite à la découverte d'une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse.

L'intérêt principal de cette partie du travail est d'évaluer le devenir des fœtus concernés et analyser la méthode utilisée pour le diagnostic prénatal (PCR).

Je vous prie de renvoyer la (les) fiche(s) complétée(s) à mon attention dans le service du Professeur SAURA.

Je vous remercie par avance pour votre contribution à ce travail.

Bien confraternellement.

Professeur SAURA Robert

WAKIEU Cyrille

Groupe Hospitalier PELLEGRIN
Place Amélie Raba-Léon- 33076 BORDEAUX CEDEX
Tél : 05 56 79 56 79

CHU 0030

PRIMO-INFECTION TOXOPLASMIQUE ET GROSSESSE : Étude rétrospective de l'activité du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) du CHU de Bordeaux entre 2004 et 2011, à propos de 227 cas.

La toxoplasmose congénitale est une infection résultant de la transmission du parasite *Toxoplasma gondii* au fœtus durant la vie intra-utérine à la suite d'une toxoplasmose maternelle acquise pendant la grossesse.

La politique de prévention de cette affection en vigueur en France depuis 1978 a été évaluée pour la première fois en 2009 par la Haute Autorité de Santé (HAS). Dans son rapport, l'HAS met en évidence des incertitudes concernant l'efficacité du traitement prénatal sur le risque de transmission materno-fœtale et sur la sévérité de l'atteinte fœtale. En raison de doutes concernant l'efficacité du traitement prénatal et en l'absence de consensus, l'HAS recommande aux professionnels de santé d'orienter les patientes présentant une séroconversion toxoplasmique pergravidique vers des centres cliniques de référence présentant une expertise dans le domaine de la toxoplasmose congénitale.

Notre travail rétrospectif portant sur 227 cas, rapporte l'activité « toxoplasmose » du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) du CHU de Bordeaux de 2004 à 2011. Nous relevons une augmentation de cette activité de 43% de 2008-2011 par rapport à 2004-2007.

Nous rapportons 15 cas de Toxoplasmose congénitale (dont 20% de pertes fœtales), ce qui correspond à un taux de transmission materno-fœtale de 12,3%. La transmission maternofoetale augmente avec le terme de survenue de l'infection maternelle (0% avant la conception, 3,13% au premier trimestre, 28% au second trimestre et 50% au troisième trimestre). Les performances du diagnostic prénatal biologique sont excellentes dans notre étude avec une sensibilité, une spécificité et des valeurs prédictives négative et positive de 100% malgré quelques biais. Les enfants atteints de toxoplasmose congénitale avaient tous une forme infra clinique à la naissance.

MOTS-CLÉS : Toxoplasmose congénitale, diagnostic prénatal, séroconversion, grossesse, traitement prénatal.

Congenital Toxoplasmosis is an infection that occurs when the parasite *Toxoplasma gondii* is transmitted to the fetus following a maternal toxoplasmosis acquired during pregnancy.

The policy to prevent this affliction that is implemented in France since 1978 has been assessed for the first time in 2009 by the French National Authority for Health (HAS). In their report, the HAS points out some uncertainty regarding the efficiency of the prenatal treatment to prevent transmission from the mother to the child and the severity of fetal harm. Since there is some concern about the efficiency of the prenatal treatment and a lack of consensus, the HAS advises health professionals to direct patients with gestational toxoplasmosis towards clinical centers with an expertise in congenital toxoplasmosis.

Our retrospective work based on 227 cases reports the toxoplasmosis activity of the Multidisciplinary Center of Prenatal Diagnosis of the Bordeaux Teaching Hospital from 2004 to 2008. We observe that this activity has increased by 43% from 2008 to 2011 compared to 2004 to 2007.

We report 15 cases of congenital toxoplasmosis (including a fetal loss rate of 20%), which equates to a transmission rate of 12.3% from the mother to the child. The transmission from the mother to the fetus increases with the date of maternal infection (0% before conception, 3.13% in the first trimester, 28% in the second, and 50% in the third trimester). In our study, performances of the biological prenatal diagnosis are excellent with 100% sensitivity, specificity, negative and positive predictive values despite some bias. Children with congenital toxoplasmosis all had an infra-clinical form at birth.

Keywords: Congenital toxoplasmosis, prenatal diagnosis, seroconversion, pregnancy, prenatal treatment.



UNIVERSITÉ DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

