

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28/06/2016
Par Melle JUTARD ASTRID**

**LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE EN FRANCE :
PRISE EN CHARGE ACTUELLE ET PERSPECTIVES**

Membres du jury :

**Président : HERMANN Emmanuel Maître de conférence en Immunologie
Université Lille 2 Droit et Santé**

**Assesseur(s) : ALIOUAT El Moukhtar Professeur en Parasitologie
Université Lille 2 Droit et Santé**

**Membre(s) extérieur(s) : GRZESKIEWICZ Benoît Pharmacien d'officine
Pharmacie Babylone Villeneuve d'Ascq**



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques

M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens à remercier dans un premier temps l'ensemble des membres du jury.

A Monsieur le Professeur ALIOUAT,

Je vous remercie pour les nombreux conseils apportés durant la réalisation de ma thèse, merci pour votre disponibilité. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur HERMANN,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur GRZESKIEWICZ,

Je vous remercie de m'avoir transmis vos connaissances durant tous les stages effectués dans votre officine et principalement mon stage de 6^{ème} année, ainsi que pour vos nombreux conseils. Merci de me faire l'honneur de faire partie des membres du jury. Un grand merci à toute l'équipe de la pharmacie Babylone, pour leur gentillesse, leurs conseils et leur écoute.

A mes parents, à Martin, mon frère, ma sœur, ma famille, ma belle-famille, mes amis,

Un grand merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mon parcours universitaire.

A la pharmacie de l'Océan,

Je remercie toute l'équipe, pour leur bonne humeur, leurs conseils et les bons moments passés durant mes stages.

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	11

INTRODUCTION.....	14
--------------------------	-----------

PREMIÈRE PARTIE : Généralités

1 Le parasite : <i>Toxoplasma gondii</i>.....	15
1.1 Historique	15
1.2 Taxonomie.....	16
1.3 Les différentes formes du parasite	16
1.3.1 Le tachyzoïte	16
1.3.2 Le bradyzoïte	19
1.3.3 Le sporozoïte	20
1.4 Cycle de vie du parasite	21
1.5 Les modes de contamination.....	24
1.5.1 Transmission par ingestion d'oocystes	24
1.5.2 Transmission via les bradyzoïtes contenus dans les kystes viscéraux.....	25
1.5.3 Transmission par les tachyzoïtes	26
1.5.4 Sensibilité aux micro-ondes.....	26
1.5.5 Sensibilité à la dessiccation.....	26
2 La toxoplasmose congénitale	27
2.1 Définition	27
2.2 Physiopathologie et réaction immunitaire	27
2.3 Clinique	32
2.4 Place de l'interruption médicale de grossesse	34
2.5 Diagnostic.....	34
2.5.1 Diagnostic d'une séroconversion.....	34
2.5.2 Diagnostic anténatal	44
2.5.3 Diagnostic néonatal	47
2.6 Prévention	51
2.6.1 Prévention primaire de la toxoplasmose recommandée par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), 2005.....	51
2.6.2 Prévention secondaire de la toxoplasmose.....	54
2.6.3 Prévention tertiaire.....	54
2.6.4 Risque pour certaines professions	54
2.6.5 Prévalence de la toxoplasmose dans les viandes ovines, bovines, porcines et chevalines destinées à la consommation humaine en France.....	55
2.7 Traitement	60
2.7.1 Traitement prénatal de l'infection foetale	60

2.7.2	Infection maternelle supérieure à trente semaines d'aménorrhées	62
2.7.3	Toxoplasmose oculaire maternelle au cours de la grossesse	63
2.7.4	Traitement post natal	63
2.7.5	Le suivi ophtalmologique	65
2.7.6	Description des différentes molécules utilisées dans la toxoplasmose congénitale	68
2.7.7	Homéopathie	73
2.8	Vaccination	74
2.8.1	Les différentes souches de Toxoplasme	74
2.8.2	Stratégie vaccinale	75
2.8.3	Vaccination par des parasites vivants	77
2.8.4	Les vaccins moléculaires.....	77
2.8.5	VitamFero la technologie « TOXO KO »	79

DEUXIÈME PARTIE : Quelles sont les perspectives de prise en charge ?

1	Remise en cause du dépistage prénatal en France.....	81
1.1	Données actuelles sur les traitements.....	82
1.2	Evolution du contexte épidémiologique	87
1.3	Diminution des cas de toxoplasmose congénitale	91
1.4	Coût du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose congénitale pour l'Assurance maladie	94
2	Solutions éventuelles de prise en charge.....	100
2.1	Un suivi trimestriel dans le dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale en France.....	100
2.1.1	Délai de prise en charge.....	101
2.1.2	Le coût	103
2.1.3	Limites de l'étude.....	104
2.2	Remplacement du dosage systématique des isotypes IgG et IgM par un simple dosage des Ig anti-toxoplasmiques totales.	105
2.2.1	Trois procédures envisagées	107
3	Prise en charge de la toxoplasmose congénitale dans d'autres pays	109
3.1	En suisse.....	111
	CONCLUSION.....	114
	BIBLIOGRAPHIE.....	115

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (aujourd'hui

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CNR : Centre National de Référence

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

DGAL : Direction générale de l'alimentation

DOM : Départements d'outre-mer

ELIFA : Enzyme linked immuno filtration assay

ELISA : Enzyme linked immuno sorbent assay

ENP : Enquête nationale périnatale

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

GMP : Bonnes pratiques de fabrication

HAS : Haute Autorité de Santé

IFN- γ : Interféron gamma

IgA : Immunoglobulines A

IgE : Immunoglobulines E

IgG : Immunoglobulines G

IgM : Immunoglobulines M

IL : Interleukine

IMG : Interruption médicale de grossesse

INRA : Institut national de la recherche agronomique

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISAGA : Immunosorbent Agglutination Assay

IVG : Interruption volontaire de grossesse

KDa : Kilodalton

MAT : Technique Microagglutination

MU : Millions d'unités

NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale

Nm : nanomètre

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique

SA : Semaine d'aménorrhée

TIAC : Toxi-infections alimentaires collectives

TNF- α : Facteur de nécrose tumoral

UI : Unités internationales

Table des illustrations

Les Figures :

Figure 1 : <i>Ctenodactylus gondii</i>	p.15
Figure 2 : Structure d'un tachyzoïte de <i>T. gondii</i>	p.18
Figure 3 : A : Kyste cérébral de <i>T. gondii</i> récemment formé (microscopie électronique). B et C : Kyste de <i>T. gondii</i> , contenant plusieurs centaines de bradyzoïtes, dans le cerveau d'une souris infestée à partir d'une souche d'origine humaine.....	p.20
Figure 4 : Schéma des oocystes immatures (A) et oocystes sporulés (B) de <i>T. gondii</i>	p.21
Figure 5 : Cycle de vie du parasite <i>T. gondii</i>	p.22
Figure 6 : Rupture de la paroi d'un kyste et libération de centaines de bradyzoïtes sous l'action des sucs digestifs.....	p.26
Figure 7 : Schéma de la composition du placenta chez la femme enceinte...	p.28
Figure 8 : Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose.....	p.31
Figure 9 : Atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale.....	p.33
Figure 10 : Cinétique des anticorps au cours d'une toxoplasmose évolutive.	p.36
Figure 11 : Test ELISA.....	p.37
Figure 12 : Toxoplasmose congénitale : - Macrocéphalie avec Hydrocéphalie –Calcifications intracrâniennes.....	p.45
Figure 13 : Western blot comparatif mère/enfant. Diagnostic de la toxoplasmose congénitale.....	p.49
Figure 14 : Prévalence sérologique de la toxoplasmose chez les agneaux en France en 2007.....	p.57
Figure 15 : Prévalence sérologique de la toxoplasmose chez les bovins en France en 2009 (tous âges confondus).....	p.57
Figure 16 : Prévalence sérologique de la toxoplasmose chez les porcs charcutiers hors-sol (A) et plein air (B) en France en 2013.....	p.58

Figure 17 : Toxoplasmose pendant la grossesse : prise en charge classique en France.....	p.62
Figure 18 : Molécule Spiramycine.....	p.68
Figure 19 : Molécule Pyriméthamine.....	p.69
Figure 20 : Molécule Sulfadiazine.....	p.70
Figure 21 : Molécule Sulfadoxine.....	p.72
Figure 22 : Molécule de Folinoral.....	p.72
Figure 23 : Schéma général de l'étude TOXOGEST.....	p.85
Figure 24 : Caractéristiques des femmes enceintes et séroprévalence de la toxoplasmose selon les caractéristiques étudiées, France, Enquête nationale périnatale 2010.....	p.88
Figure 25 : Séroprévalence de la toxoplasmose selon l'âge chez les femmes de nationalité française, ajusté sur le niveau d'études et la région en France selon les Enquêtes Nationales périnatales entre 1995 et 2010.....	p.89
Figure 26 : Evolution de la séroprévalence régionale de la toxoplasmose (en %) chez les femmes enceintes entre 1995 et 2010 en France, Enquêtes Nationales Périnatales (ENP).....	p.90
Figure 27 : Distribution régionale du nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France du 1er Janvier au 31 décembre 2013 pour 1000 naissances (Année 2013).....	p.93
Figure 28 : Évolution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes suivies à l'hôpital Cochin, Paris, 1987-2008. Comparaison avec les enquêtes nationales périnatales (ENP) en 1995 et 2003.....	p.98
Figure 29 : Nombre de tests à réaliser et coût du dépistage sérologique de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France. Comparaison entre les situations de 2003 et 2008.....	p.100
Figure 30 : « Délai D1 » ou retard de prise en charge existant dans le dépistage mensuel actuel par rapport à une prise en charge optimale, exprimé en semaines (S).....	p.102

Figure 31 : « Délai D2 » ou retard de prise en charge réel existant entre le dépistage trimestriel et un dépistage mensuel actuel.....	p.102
Figure 32 : Effet de l'application de trois scénarios de dépistage de la toxoplasmose des femmes enceintes en France. Estimation des gains en nombre d'actes par rapport à la situation de référence de 2008.....	p.108

Les tableaux :

Tableau 1 : Divers antigènes de <i>T. gondii</i> utilisés dans les études vaccinales et spécificités de stades.....	p.76
Tableau 2 : Coût du dépistage de la toxoplasmose congénitale pour l'Assurance maladie en 2009.....	p.95
Tableau 3 : Coût du diagnostic prénatal de la toxoplasmose pour l'Assurance maladie en 2009.....	p.96
Tableau 4 : Estimation et comparaison du coût des dépistages pour l'Assurance Maladie.....	p.104

Introduction

La toxoplasmose est une parasitose cosmopolite due à *Toxoplasma gondii*, protiste intracellulaire obligatoire [61]. Il existe trois formes cliniques, la toxoplasmose acquise, la toxoplasmose congénitale et la toxoplasmose de l'immunodéprimé [6]. Mon travail va se centrer sur la toxoplasmose congénitale et plus précisément sur l'épidémiologie et l'évolution concernant sa prise en charge. La toxoplasmose congénitale est associée à une contamination ou à une réactivation maternelle pendant la grossesse, au passage du placenta par le parasite et par la suite au passage de celui-ci dans la circulation sanguine du fœtus. L'atteinte du fœtus par *T. gondii* peut entraîner un tableau clinique très variable, selon le stade de la grossesse au moment de la contamination par le parasite [20].

La France est l'un des rares pays européens qui propose un programme de dépistage prénatal obligatoire pour la toxoplasmose [43]. Aujourd'hui, ce dépistage prénatal est sujet à nombreux débats et se trouve remis en question de par l'évolution du contexte épidémiologique, en particulier l'augmentation du nombre de femmes en âge de procréer séronégatives, la diminution du risque de contamination pendant la grossesse, et l'évolution des techniques de dépistages [20]. La question du rapport coût/efficacité trouve sa place aujourd'hui. Nous verrons ensemble quelles sont les solutions qui pourraient être envisagées avant d'arriver à un abandon du dépistage.

Dans un premier temps, nous ferons un point sur les généralités du parasite et la prise en charge actuelle. Puis dans un second temps nous verrons les doutes concernant le traitement de la toxoplasmose congénitale, l'évolution du contexte épidémiologique, les solutions que nous pourrions envisager pour le dépistage de la toxoplasmose congénitale et pour finir nous verrons les politiques nationales et pratiques locales de prévention de la toxoplasmose congénitale en Europe.

Première partie : Généralités

1 Le parasite : *Toxoplasma gondii*

1.1 Historique

Le parasite est découvert simultanément en 1908 chez *Ctenodactylus gondii* (Figure 1) à Tunis par deux médecins français Charles Nicolle et Louis Herbert Manceaux (ils isolent un protiste sous sa forme tachyzoïte dans les tissus du rongeur) et chez le lapin au Brésil par l'italien Alfonso Splendore [1] [2]. Nicolle et Manceaux exposent ainsi le genre *Toxoplasma* et *Toxoplasma gondii* devient l'espèce type du genre [1]. Par la suite ce protiste sera isolé chez de nombreuses autres espèces animales et à chaque fois une nouvelle espèce est proposée et nommée selon l'espèce hôte chez qui elle avait été découverte [1]. *Toxoplasma gondii* a été retrouvé, en 1923, par Josef Jankù dans des kystes rétiens d'un enfant hydrocéphale [2]. En 1939, Sabin apporte la preuve que ces différentes espèces ne sont en fait qu'une seule, *Toxoplasma gondii* mais constituée de plusieurs souches différentes [1]. De plus cette même année, la toxoplasmose est reconnue comme une maladie congénitale par Wolf [1], face à un cas d'encéphalite chez un enfant. Les premières études épidémiologiques commencèrent en 1948 avec le test de lyse (« Dye Test ») de Sabin et Feldman [1] [2]. La mise au point de l'immunofluorescence indirecte en 1957 par Goldman et Kelen a simplifié la quantification des anticorps spécifiques [2]. Le rôle de la consommation de viande dans la transmission humaine a été confirmée en 1965 par Desmots [2] et en 1970, Hutchison prouvait l'importance épidémiologique du chat et la reproduction sexuée de *T. gondii* dans l'intestin grêle de celui-ci [2].



Figure 1 : *Ctenodactylus gondii* [3]

1.2 Taxonomie

Toxoplasma gondii est un protiste parasite intracellulaire obligatoire dont la position systématique ci-dessous a été précisée en 1980 par Levine [2] :

- Embranchement : Protozoa (Goldfuss, 1918)
- Phylum : Apicomplexa (Levine, 1970)
- Classe : Sporozoea (Leuckart, 1879)
- Sous-classe : Coccidia (Leuckart, 1879)
- Ordre : Eucoccidiida (Léger et Duboscq, 1910)
- Sous-ordre : Eimeriina (Léger, 1911)
- Famille : Sarcocystidae (Poche, 1913)
- Sous-famille : Toxoplasmatinae (Biocca, 1957)
- Genre : *Toxoplasma* (Nicolle et Manceau, 1908)
- Espèce : *gondii*

Comme cité précédemment, le genre *Toxoplasma* ne contiendrait qu'une seule espèce [2].

1.3 Les différentes formes du parasite

Toxoplasma gondii va se présenter au cours de son cycle biologique sous trois formes évolutives :

1.3.1 Le tachyzoïte

La première forme végétative, le **tachyzoïte**, autrefois appelé « trophozoïte » [2] est la forme asexuée à multiplication rapide, mesurant 6 à 8 micromètres de long et 2 à 4 micromètres de large, qui a une forme de croissant avec une extrémité antérieure effilée et l'extrémité postérieure arrondie [4]. Il s'agit de la seule forme capable de passer la barrière placentaire [5]. Le parasite est délimité par une pellicule trimembranaire, constituée par une membrane plasmique doublée intérieurement par un complexe membranaire [2]. La paroi de la partie médiane du parasite est interrompue par un micropore [2]. Le complexe apical (appareil de pénétration dans la cellule) est une structure caractéristique des Apicomplexa [2].

Ce complexe est situé dans la partie antérieure du tachyzoïte et comprend un conoïde, des rhoptries, des granules denses et des micronèmes [2] (Figure 2).

- Le conoïde, en forme de tronc de cône, se constitue de fibrilles enroulées en spirale. L'anneau polaire, situé à la base du conoïde, sert d'insertion à 22 microtubules [2].
- Les rhoptries, au nombre d'une dizaine, ont une forme de massue de 1 à 4 micromètres de long. Leur extrémité antérieure se regroupe en deux ductules pour rejoindre une vésicule apicale [2].
- Les granules denses sont réparties dans le cytoplasme. Ces organites mesurent 200 nm de diamètre et sont situés de part et d'autre du noyau. Ces granules denses sont limitées par une membrane et constituées d'un contenu homogène, très dense aux électrons [2].
- Les micronèmes sont des organites plus petits que les granules denses. Ils sont denses aux électrons et ont une forme de petits bâtonnets. On les retrouve dans la moitié antérieure des tachyzoïtes et ils sont limités par une membrane [2] (Figure 2).

L'apicoplaste décrit en 1997 qui a été retrouvé chez de nombreux Apicomplexa, dériverait d'un chloroplaste ancestral, acquis après endosymbiose d'une algue capable de photosynthèse [2]. Il est situé en avant du noyau, est entouré de quatre membranes et constitue une cible intéressante pour les recherches thérapeutiques (antibiotique) [2]. On retrouve aussi chez le tachyzoïte des organites classiques dont une mitochondrie unique et ramifiée, un réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi, des grains d'amylopectine dans la partie postérieure et un noyau sphérique de 1 à 2 micromètres de diamètre à la moitié postérieure du tachyzoïte [2] (Figure 2). Le tachyzoïte se multiplie dans les cellules de l'hôte (principalement dans la lignée macrophagique) [6]. Il pénètre en quinze secondes dans le macrophage par un phénomène actif [4].

En effet, le complexe apical joue un rôle dans la pénétration du parasite à l'intérieur de la cellule hôte. Le conoïde, joue le rôle d'organe de reconnaissance, en effet celui-ci peut pivoter, s'incliner, s'étendre, se rétracter au contact de la cellule [5]. Le tachyzoïte s'attache dans un premier temps à la membrane de la cellule hôte [7].

Les sécrétions qui semblent jouer un rôle important dans cet attachement proviennent des micronèmes et sont des molécules thrombospondine-like [7]. Les rhoptries secrètent également des substances qui vont lyser la membrane de la cellule hôte, en particulier le PEP (*Penetration Enhancing Factor*) [5]. Après pénétration, le parasite se retrouve dans une vacuole parasitophore dont la membrane limitante est pratiquement dépourvue de protéines de membrane de la cellule hôte [7]. Les sécrétions des granules denses permettent la formation et l'accroissement progressif de la membrane de la vacuole parasitophore [7] mais interviennent aussi pour former un réseau tubulaire intravacuolaire qui assure les échanges entre les parasites et le cytoplasme de la cellule hôte [7]. La nature biochimique particulière de la membrane de la vacuole empêche la fusion avec les lysosomes et permet au parasite de survivre dans les cellules de type macrophagique [7]. Les tachyzoïtes intravacuolaires se multiplient toutes les 5 à 10 heures en fonction des souches [7]. La cellule peut contenir de huit à trente-deux tachyzoïtes, elle devient globuleuse et est dénommée pseudo-kyste [5], la sortie de la vacuole parasitophore et de la cellule hôte s'effectue par un phénomène actif [7].

Le tachyzoïte est présent au stade aigu de l'infection [5]. Il se multiplie par endodyogénèse (deux cellules filles se forment à l'intérieur de chaque tachyzoïte) dans les cellules du système phagocytaire mononucléé et ceci engendre des lésions nécrotiques dans les tissus où il s'accroît [5].

Les tachyzoïtes sont fragiles et détruits par l'acidité gastrique [4].

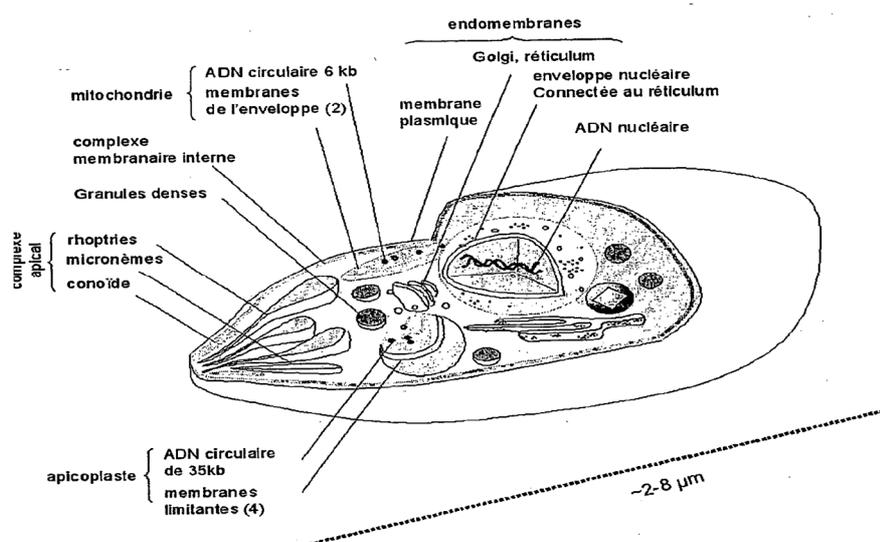


Figure 2 : Structure d'un tachyzoïte de *T. gondii* [8]

1.3.2 Le bradyzoïte

Le **bradyzoïte** est une forme également présente dans le cycle asexué de *T. gondii*, de structure très proche de la forme tachyzoïte mais de plus petite taille. Cependant des différences antigéniques et biologiques existent entre les deux formes [4]. Le bradyzoïte est une forme végétative à bas niveau métabolique, évolution du tachyzoïte [1]. Des dizaines à des centaines de bradyzoïtes sont enfermés à l'intérieur d'une structure kystique (« kystes viscéraux ») (Figure3) [4]. La paroi de ces kystes viscéraux est épaisse et résistante [1]. Le kyste permet au parasite de résister aux mécanismes immunitaires de l'hôte. Des études *in vitro* ont exposé que ces kystes peuvent être détectés une semaine après l'infestation [4]. Les bradyzoïtes peuvent se transformer à nouveau en tachyzoïtes en cas de défaillance du système immunitaire [4]. Les kystes viscéraux mesurent de 15 à 100 micromètres de diamètre et persistent à l'état latent dans les tissus de l'hôte toute la vie, principalement dans les tissus nerveux et musculaires qui sont pauvres en anticorps [4] [1]. De plus, ces kystes viscéraux produisent des antigènes qui traversent la membrane kystique et entretiennent l'immunité [1]. Cette immunité est de type cellulaire impliquant des lymphocytes T, notamment CD8+ et des cytokines, telles que l'interféron γ [1]. Chez le sujet immunocompétent, l'immunité est protectrice et prévient en principe toute réinfection [1]. Ces kystes jouent aussi un rôle dans la « réactivation » de la toxoplasmose lors d'une immunodépression [29].

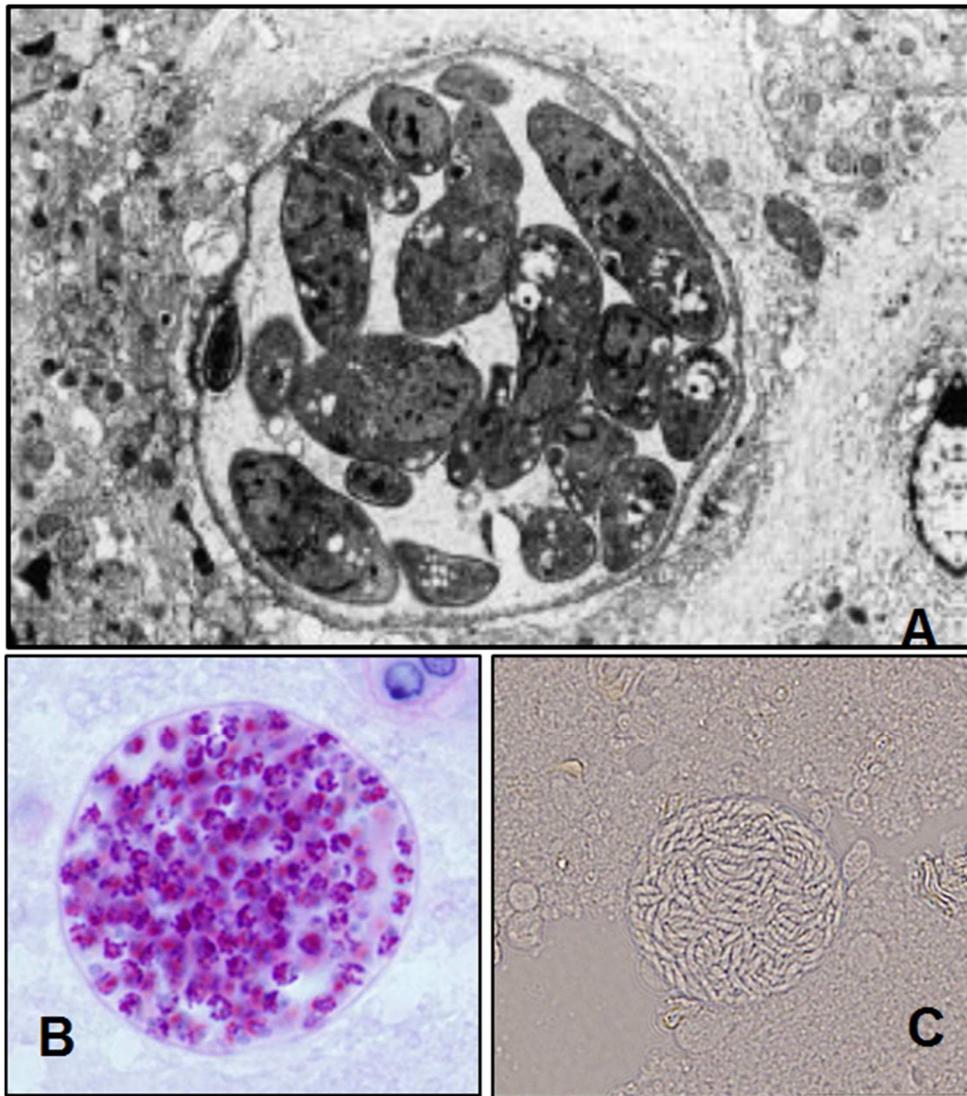


Figure 3 : **A.** Kyste cérébral de *T. gondii* récemment formé (microscopie électronique) [2]. **B.** et **C.** Kyste de *T. gondii*, contenant plusieurs centaines de bradyzoïtes, dans le cerveau d'une souris infestée à partir d'une souche d'origine humaine [9] [10].

1.3.3 Le sporozoïte

Le **sporozoïte** est un des stades infectants de *T. gondii* provenant de la sporulation dans l'oocyste, il est issu de la reproduction sexuée chez l'hôte définitif, le chat. Lorsqu'il est éliminé avec les fèces des chats, l'oocyste est ovoïde et ne contient qu'une masse granuleuse [4]. L'oocyste mesure de 9 à 11 micromètres de large sur 11 à 14 micromètres de long et est délimité par une membrane externe résistante [4].

Après sporulation dans le milieu extérieur, deux sporoblastes se différencient. Ils s'allongent et forment deux sporocystes ovoïdes (6 à 8 micromètres) à l'intérieur desquels se différencient quatre sporozoïtes qui mesurent 7 micromètres de long sur 1.5 micromètres de large [4] (Figure 4). Il faut noter que l'organisation interne est identique à celle des tachyzoïtes [4].

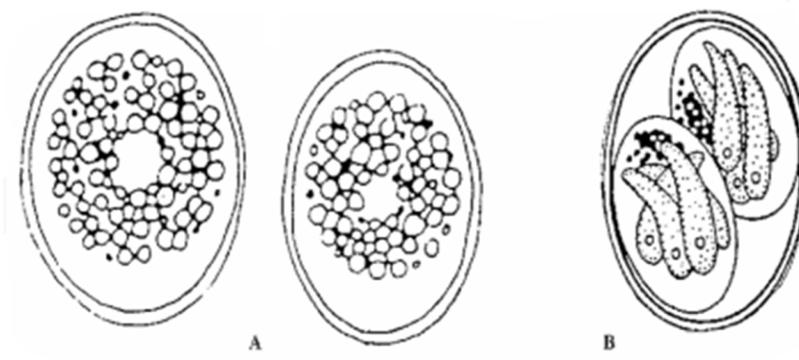


Figure 4 : Schéma des oocystes immatures (A) et oocystes sporulés (B) de *T. Gondii* [11]

1.4 Cycle de vie du parasite

Dans le cycle du parasite, le rôle du chat a été mis en évidence en 1967 par Frenkel, et le cycle complet de la toxoplasmose n'a été élucidé que quelques années plus tard par Hutchison [1].

Le cycle comprend deux phases, une de multiplication asexuée puis sexuée dans l'épithélium intestinal du chat, qui est l'hôte définitif et une phase de prolifération asexuée chez le chat et de nombreux hôtes intermédiaires oiseaux, rongeurs et mammifères (tous les animaux homéothermes ou à sang chaud) [4]. Le cycle est dit dixène dans le cas où l'hôte définitif le chat ou des félidés sauvages et des hôtes intermédiaires interviennent [4]. Le cycle est dit monoxène si le parasite est transmis d'hôte intermédiaire à hôte intermédiaire sans infester l'hôte définitif. Dans ce cas, le cycle se déroule sans reproduction sexuée [4].

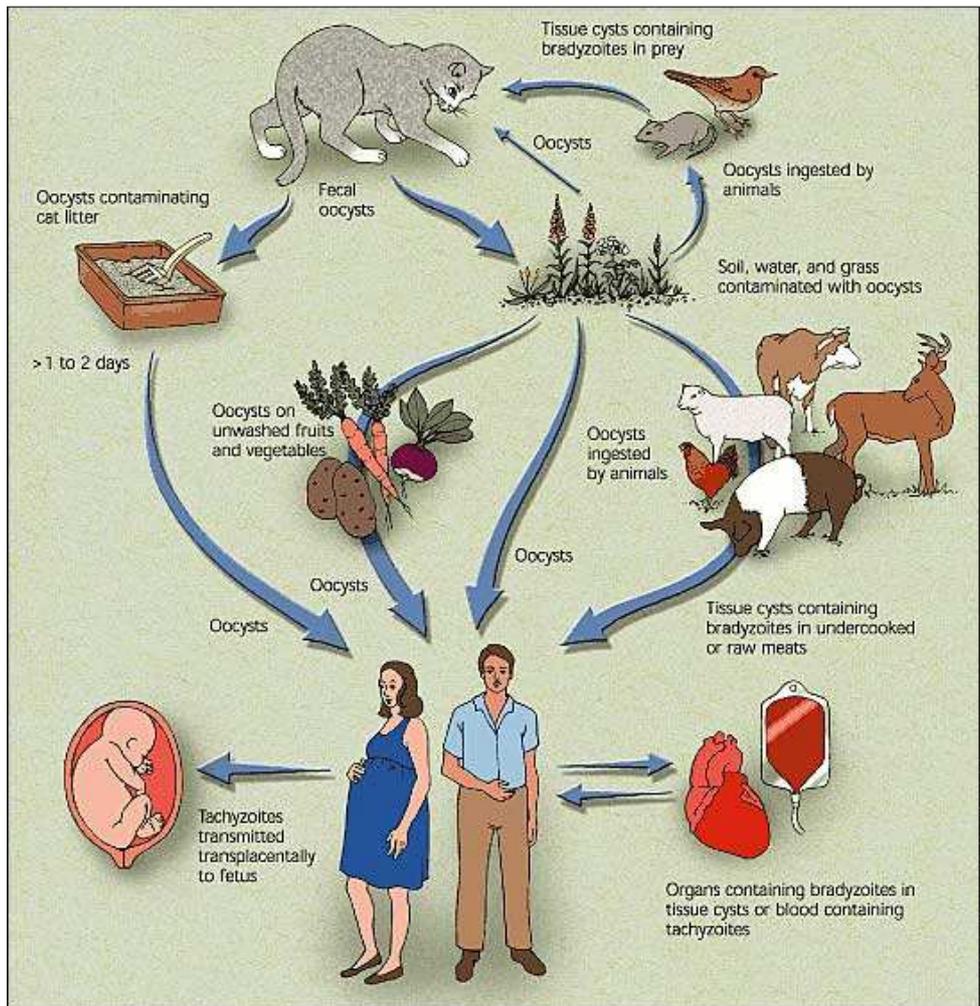


Figure 5 : Cycle de vie du parasite *T. gondii* [12]

Le chat s'infeste par l'ingestion d'oocystes sporulés à partir de végétaux ou d'eau souillés ou à partir de kystes viscéraux présents dans de la viande parasitée (oiseaux, rongeurs) [4]. La membrane des kystes et des oocystes est lysée par les enzymes présentes au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle [4]. Les bradyzoïtes ou sporozoïtes sont alors libérés dans la lumière intestinale, franchissent l'épithélium intestinal, vont se transformer en tachyzoïtes avant d'envahir les cellules de la *lamina propria* [4] [29]. Lors du cycle extra-intestinal les tachyzoïtes prolifèrent par une multiplication asexuée (endodyogénie). Ils sont disséminés dans l'organisme par la circulation sanguine et lymphatique par l'intermédiaire des monocytes/macrophages sanguins et lymphatiques et très rapidement peuvent pénétrer dans des cellules nucléées [4] [29]. Une vacuole parasitophore va se former et permettre la survie du parasite dans la cellule hôte [4]. Plusieurs organes sont envahis comme les reins, le foie, les poumons, les muscles striés, le système nerveux central [4].

Progressivement, les bradyzoïtes se différencient à l'intérieur de formations kystiques. Les premiers kystes viscéraux apparaissent dans les dix jours suivant l'infection et se maintiennent dans les tissus toute la vie de l'hôte [4].

Concernant le cycle intestinal, on assiste à un cycle coccidien à l'origine de la reproduction sexuée du parasite [4]. Ce cycle est tout d'abord asexué puis sexué aboutissant à l'excrétion d'oocystes. La première phase asexuée est un processus de multiplication par schizogonie, les cellules de l'iléon vont être parasitées. La phase de reproduction sexuée ou gamétogonie survient ensuite. Cette phase peut être observée 48 heures après l'ingestion de kystes viscéraux par le chat [4]. Dans les cellules intestinales on retrouve des éléments sexués mâles ou femelles, appelés gamétocytes [1]. La fécondation aboutit à la formation d'un oocyste non infectieux éliminé dans les fèces du félin [1]. Après un processus de maturation (sporogonie) les oocystes deviennent infectants [1]. Un seul et même chat répand dans son environnement des centaines de milliers voire des millions d'oocystes [4]. La période pendant laquelle le chat excrète des oocystes est brève (une à trois semaines) [4]. Ces oocystes sporulés sont résistants et peuvent être retrouvés sur le sol humide jusqu'à un an après l'émission par le félin [4]. La probabilité de rentrer en contact avec des oocystes à proximité des lieux d'habitation est très élevée. Le processus de maturation est plus ou moins rapide suivant les conditions climatiques. Il a lieu entre le premier et le cinquième jour après l'excrétion à des températures entre 15 et 25°C [4]. Dans le cas d'infection du chat par carnivorerisme (ingestion des kystes viscéraux contenant des bradyzoïtes), les oocystes sont éliminés par les fèces 5 à 6 jours après l'infestation. Lors d'infection par ingestion d'oocystes, la période est plus longue (20 à 40 jours post-infection) [4].

Au stade d'oocystes infectieux, soit un félin ingère les oocystes et le cycle sexué se renouvelle soit des hôtes intermédiaires les ingèrent et le cycle de multiplication asexuée a lieu [4].

Le cycle de multiplication asexuée peut se dérouler chez de nombreux animaux (oiseaux, mammifères y compris l'homme). L'infestation des hôtes intermédiaires se fait, chez les herbivores, par ingestion d'oocystes qui se trouvent sur les végétaux, dans la terre ou l'eau souillée et chez les carnassiers par des kystes viscéraux présents dans la viande parasitée [4]. Après l'ingestion, les sporozoïtes ou les bradyzoïtes traversent l'épithélium intestinal [4]. Dans un premier temps, on retrouve la phase aiguë puis la phase chronique de l'infection comme elle a lieu chez le chat.

Chez l'homme, la partie du cycle asexué se déroule de la même façon [4]. Il constitue un cul de sac évolutif ne permettant pas de continuer le cycle du parasite [4].

Chez la femme enceinte, l'infection en cours de grossesse peut atteindre le fœtus et entraîner une toxoplasmose congénitale [4].

1.5 Les modes de contamination

1.5.1 Transmission par ingestion d'oocystes

Les oocystes sont résistants dans le milieu extérieur, aux températures usuelles, dans les déjections, le sol et l'eau y compris l'eau de mer [4]. Ils ne sont pas détruits par l'acidité gastrique et sont responsables de la contamination des herbivores et de l'homme par voie orale (consommation de végétaux ou fruits souillés par la terre contenant des oocystes sporulés) [4]. Les acides, alcalis et détergents communs ne les détruisent pas et ils sont résistants à la congélation [4]. Ils sont peu résistants à la chaleur et sont détruits en une minute à 60°C [4], néanmoins les oocystes sporulés peuvent survivre plusieurs jours à 35°C [1]. A plus de 4°C, les oocystes restent viables pendant au moins 54 mois et restent infectieux pendant 18 mois [1]. Ce sont avant tout les chatons qui sont excréteurs d'oocystes. On estime qu'environ 1 % des chats sont excréteurs d'oocystes à un moment donné de leur vie [13]. Les niveaux de séroprévalence de la toxoplasmose chez les chats sont très variables en relation avec leur mode de vie et d'alimentation (les chats d'appartement qui ne chassent pas et qui sont nourris par des conserves ou des croquettes indemnes de parasite ne sont pas exposés) [13].

En 2002, une étude polonaise a montré que les chats de compagnie nourris de viande crue avaient une séroprévalence plus élevée que ceux recevant des aliments industriels (69% contre 19%) [14].

Mais cette observation ne fut pas confirmée par l'étude faite en 1995 en Argentine où les valeurs étaient respectivement de 19.3% et 20%. Néanmoins, dans cette dernière étude c'était les chats vivant seuls et les non-chasseurs qui étaient le moins infectés (13.8% et 14%) [14].

Un recensement de 1990 à 2000 concernant la séroprévalence de l'infection à *T. gondii* chez les chats dans le monde a été réalisé. On constate que la prévalence observée est très variable selon les pays [15].

Concernant la France on remarque que la séroprévalence obtenue dans deux études antérieures à 1998 était de 43% pour les chats de compagnie [15].

La proportion des chats errants par rapport aux chats domestiques, la prédominance de zones urbaines ou rurales, l'étendue de la population de rongeurs, les variations climatiques (qui vont influencer sur la maturation des oocystes et leur persistance dans l'environnement) mais aussi la saison à laquelle l'étude a été réalisée sont des éléments pouvant influencer la séroprévalence chez le chat [15].

Il faut noter que la transmission directe à partir d'un chat à son propriétaire est rare, les populations de chats sont plutôt à l'origine d'une contamination environnementale large et durable [29].

On remarque aussi une forte dissémination des oocystes, en effet la contamination n'est pas restreinte aux zones fréquentées par les chats [29]. Une étude sur un village des Ardennes a montré une proportion de prélèvements positifs (contenant des oocystes) de 38 % à l'intérieur du village, 30 % dans les 400 mètres autour des habitations et de 20 % dans les zones les plus éloignées, où les chats sont rarement vus [29].

1.5.2 Transmission via les bradyzoïtes contenus dans les kystes viscéraux

Ce sont des formes de résistance qui ne sont pas affectées par des températures inférieures à 45 °C, ni par l'acidité gastrique [4]. Elles peuvent survivre plus de 2 mois à 4°C mais sont détruites par une congélation de plusieurs jours à - 20°C, par la cuisson à 70°C, par la chaleur 30 minutes à 55°C et par la salaison dans des conditions bien définies [4]. C'est l'un des modes de contamination le plus courant de l'homme, par ingestion de viande parasitée contenant des kystes viscéraux [4].

Lors de greffe d'organe, la transplantation d'un organe provenant d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose peut transmettre des kystes à un receveur non immunisé contre la toxoplasmose [16]. Le risque ne sera pas le même en fonction de l'organe transplanté [16]. Le cœur étant un lieu privilégié de logement des kystes, les transplantés cardiaques sont plus à risque que les transplantés rénaux ou hépatiques [16].



Figure 6 : Rupture de la paroi d'un kyste et libération de centaines de bradyzoïtes sous l'action des sucs digestifs (d'après Anofel).

1.5.3 Transmission par les tachyzoïtes

Le tachyzoïte est une forme fragile, détruite dans le milieu extérieur et par les enzymes digestives [1]. Les tachyzoïtes ne sont donc pas infectants par voie orale mais le sont par voie sanguine, par passage du placenta, pour le fœtus dans le cadre de la toxoplasmose congénitale [4]. Ces formes végétatives survivent à 4°C dans le lait maternel au moins une semaine mais sont détruites par la pasteurisation [1]. On peut aussi citer les cas d'infection liés à des accidents de laboratoire, soit par inoculation accidentelle de tachyzoïtes ou pénétration des tachyzoïtes à travers la conjonctive [16] [29]. C'est également le tachyzoïte qui est responsable des très rares cas de transmission par transfusion, possibles si le donneur était en pleine phase de parasitémie [17].

1.5.4 Sensibilité aux micro-ondes

La cuisson de la viande contenant des kystes au four à micro-ondes ne permet pas d'éliminer totalement le parasite, sûrement en raison de l'inégalité de température atteinte au niveau de la pièce de viande parasitée [1]. Il n'existe pas de données sur les autres formes [1].

1.5.5 Sensibilité à la dessiccation

Les tachyzoïtes sont les plus sensibles à la dessiccation, mais les oocystes le sont aussi. Une suspension d'oocystes de *T. gondii* laissée à sécher complètement pendant 24 heures perd son pouvoir infectieux. Néanmoins, aucune expérience n'a été réalisée sur des denrées alimentaires [1].

2 La toxoplasmose congénitale

2.1 Définition

La toxoplasmose congénitale est due à la contamination transplacentaire du fœtus par *Toxoplasma gondii* à la suite d'une primo-infection maternelle, mais la transmission peut également se produire lors d'une récurrence parasitémique chez une femme enceinte immunodéprimée (toxoplasmose de réactivation) [18] [17]. En France elle est considérée comme un problème de santé publique en raison des séquelles cliniques potentiellement sévères chez les enfants infectés [18]. La femme enceinte séronégative pour *T. gondii* se contamine par consommation de légumes ou fruits crus mal lavés souillés par des oocystes sporulés (terre, déjections de chat), par une hygiène incorrecte des mains (jardinage, manipulation de viande crue...) ou par consommation de viande (bœuf, agneau, porc, volaille...) insuffisamment cuite contenant des kystes viscéraux [18].

2.2 Physiopathologie et réaction immunitaire

Quel que soit le mode de contamination, la première phase correspond à la phase de dissémination de *T. gondii* dans l'organisme. Les tachyzoïtes pénètrent dans les cellules du système histiomonocytaire et s'y multiplient [4]. Ils vont par la suite envahir les cellules adjacentes se propageant ainsi dans tout l'organisme. Le foie est le premier organe atteint avec une multiplication des tachyzoïtes dans les hépatocytes. Les tissus lymphoïdes, les poumons, le cerveau, le tissu musculaire, la rétine vont ensuite être le siège de la multiplication [4]. Cette phase de dissémination dure environ une à deux semaines chez un immunocompétent. C'est au cours de cette phase de parasitémie que les tachyzoïtes peuvent se localiser dans le placenta [4]. En effet, au cours de cette phase, les tachyzoïtes circulants atteignent le placenta. Le placenta constitue à la fois une barrière naturelle qui protège le fœtus et un tissu cible pour la multiplication parasitaire (Figure 7) [16]. L'infection du placenta par le toxoplasme peut se traduire par des zones de nécrose ou par un œdème marqué des villosités avec une infiltration focale ou diffuse de cellules inflammatoires, lymphocytes et monocytes, on parle de placentite [16].

Expérimentalement, l'infection placentaire se caractérise par une invasion du trophoblaste et une induction d'apoptose touchant essentiellement les cellules non infectées, les cellules infectées étant plutôt protégées de l'apoptose [14].

Histologiquement, les lésions dues à la prolifération des tachyzoïtes conduisent à la formation de foyers nécrotiques et inflammatoires amplifiés par des lésions thrombotiques [14]. Ces zones de nécrose permettent le passage de *T. gondii* dans la circulation fœtale et donc l'infection du fœtus [29]. Néanmoins, le mécanisme et la cinétique de la transmission materno-fœtale reste encore mal connus [14].

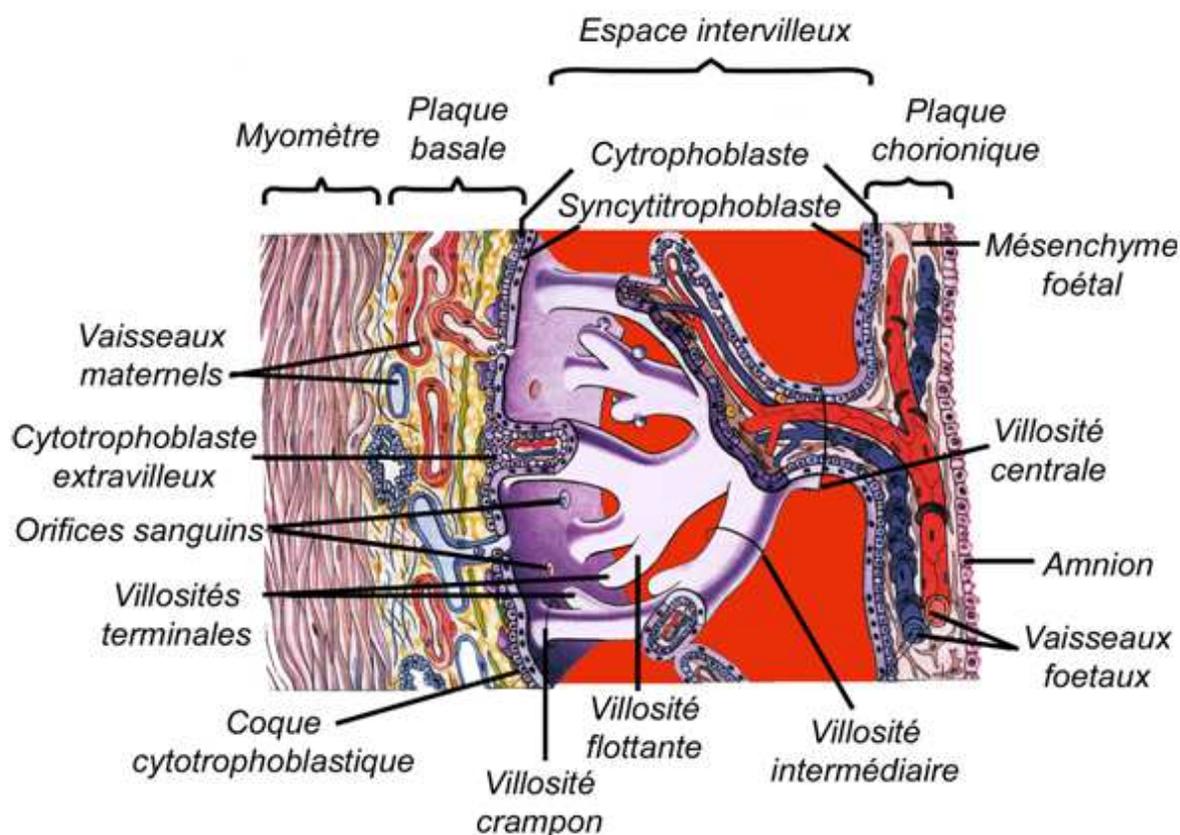


Figure 7 : Schéma de la composition du placenta chez la femme enceinte [19]

Au cours de la deuxième phase, les défenses immunitaires de l'hôte commencent à être efficace [4]. Les tachyzoïtes libres se raréfient car ils sont lysés dès qu'ils sont libérés de la cellule infectée. En revanche, dans les organes pauvres en anticorps, le passage de cellule à cellule se poursuit [4].

Dans la troisième phase ou phase chronique, les bradyzoïtes se trouvent à l'intérieur des kystes. Ils continuent à s'y multiplier, puis entrent dans un état de quiescence qui dure de nombreuses années [4]. Les kystes se forment dans tous les tissus mais ils sont toutefois plus nombreux là où la multiplication du parasite a été le plus longtemps tolérée [4]. Les kystes intacts sont observés dans le cerveau, la rétine, les muscles striés, mais sans lésion inflammatoire [14].

Des foyers inflammatoires et nécrotiques sont par contre nombreux autour des kystes rompus [14]. L'atteinte cérébrale peut comporter une nécrose périventriculaire ou entourant l'aqueduc de Sylvius, associant vascularite, thromboses et calcifications. Ces lésions sont secondairement responsables d'hydrocéphalie par obstruction de l'aqueduc de Sylvius [14]. Ce phénomène est à l'origine des lésions observées dans l'infection congénitale [4].

Dans la toxoplasmose congénitale, la première phase dure plus longtemps du fait du système immunitaire immature [4].

Concernant l'immunité cellulaire, l'infection par les toxoplasmes active les macrophages et cellules dendritiques qui libèrent du TNF- α et de l'IL-12. Ceux-ci stimulent la production d'IFN- γ par les cellules NK (« Natural Killer ») et à une différenciation lymphocytaire orientée vers une réponse de type **Th1** [1]. Cette production de cytokines contribue à réduire la multiplication des tachyzoïtes et conduit à l'enkystement du parasite. L'immunité à long terme est dépendante du maintien de l'immunité cellulaire T. De plus, l'infection génère une réponse humorale impliquant les IgG, IgA, IgM et IgE. Les IgG persistent durant toute la vie de l'hôte et sont témoins d'une immunité acquise, protectrice contre une réinfection [1].

Chez la femme enceinte, les modifications hormonales engendrées par la grossesse favorisent les réponses immunologiques de type Th2 ce qui pourrait augmenter la sensibilité à l'infection, par diminution de la production d'IFN- γ , d'IL-2 et de TNF- α et augmentation de la synthèse d'IL-10 [1]. À l'opposé l'importance de la réponse Th1 avec production de cytokines pro-inflammatoires (IL-2 et IFN- γ), contrebalançant les effets de la réponse Th2 liée à la grossesse, pourrait être à l'origine des avortements lors de toxoplasmose en début de grossesse. En effet, un excès de production d'IFN- γ et une augmentation d'activité par les cellules NK sont des facteurs associés à l'éclampsie et aux fausses couches [1].

Chez le fœtus, l'immaturation du système immunitaire favorise l'infection toxoplasmique [1]. Les cellules NK sont présentes à partir de la 6^{ème} semaine de gestation mais leur activité est diminuée de 50 % par rapport à celle des adultes, les macrophages sont quant à eux présents à partir de la 4^{ème} semaine de grossesse mais la production d'IL-12 à la naissance est plus faible que chez les adultes avec une diminution de production d'IFN- γ et de l'induction de la réponse Th1 [1].

Conjointement au transfert passif des immunoglobulines maternelles IgG, le fœtus peut synthétiser des immunoglobulines IgA, IgG et IgM dès la 20^{ème} semaine de grossesse [4]. Les IgG augmentent progressivement au cours de la gestation pour atteindre et parfois dépasser à la naissance les IgG de la mère [4]. Ces immunoglobulines reçues passivement ont à la fois une action sur les toxoplasmes et sur l'hôte [4]. Elles vont lyser les toxoplasmes extracellulaires, favorisant la multiplication dans la cellule et leur enkystement, mais surtout ils peuvent induire chez le fœtus une tolérance spécifique [4].

Au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, les cellules immunitaires ne reconnaissent pas les antigènes toxoplasmiques, ce qui induit une tolérance vis-à-vis de ces antigènes, et pourrait expliquer les réactivations périodiques à l'origine des épisodes de chorioretinites au cours de la vie [1].

La barrière placentaire est plus efficace en début de grossesse, ne permettant la transmission du parasite au fœtus que dans 10 % des cas au premier trimestre [16]. Elle devient de plus en plus perméable au fur et à mesure du développement de la grossesse, avec un risque de transmission de l'ordre de 30% au deuxième trimestre, de 60 à 70% au troisième trimestre, pour atteindre 80% dans les dernières semaines de grossesse [16] (Figure 8). A l'inverse, le risque que l'enfant présente une toxoplasmose symptomatique est beaucoup moins important en fin de grossesse [52]. Ce risque est de 61% lors de la séroconversion maternelle à la 13^{ème} semaine, il est de 25% à 26 semaines et à peine de 9% à la 36^{ème} semaine de grossesse [52]. C'est pour cela que la connaissance du moment exact de la séroconversion maternelle est importante, ainsi nous avons une relation avec les risques de transmission et de morbidité pour le fœtus [52].

Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale en fonction du terme de la grossesse

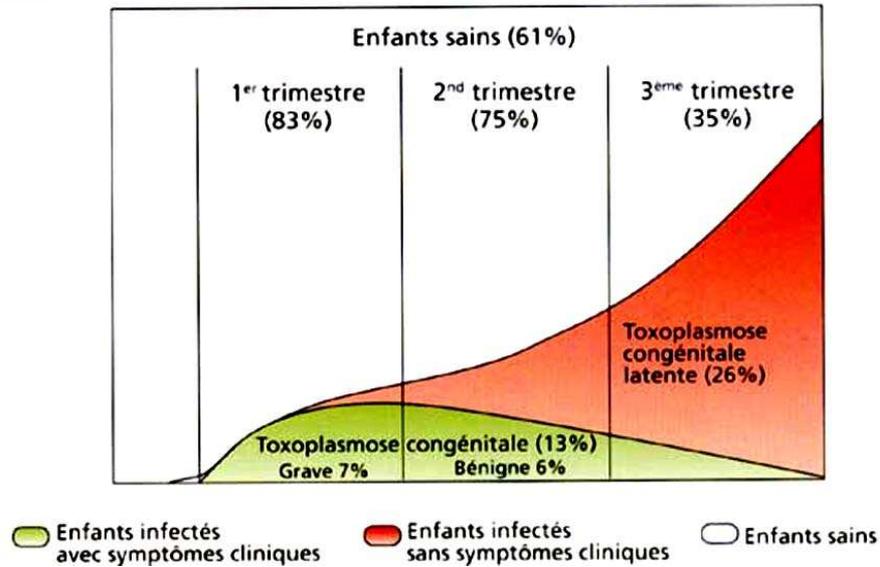


Figure 8 : Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose [17]

Le délai entre l'infection maternelle et la transmission au fœtus, lorsque celle-ci survient, est généralement court (moins de trois ou quatre semaines), comme en témoigne la positivité de la recherche de toxoplasmes dans le liquide amniotique prélevé quatre semaines après l'infection lors des diagnostics prénataux de toxoplasmose congénitale [16].

On a décrit cependant des transmissions retardées, notamment après infection précoce en cours de grossesse, qui pourraient témoigner d'une parasitémie maternelle récurrente ou prolongée, ou d'une persistance prolongée dans le placenta avant le passage vers le fœtus [16].

La transmission peut aussi se faire de façon exceptionnelle à la suite d'une toxoplasmose antéconceptionnelle. Cela se voit dans trois circonstances :

- Chez une patiente immunodéficiente réactivant une infection ancienne [16].
- A la suite d'une toxoplasmose, en général symptomatique survenue dans les semaines qui précèdent la grossesse [16].
- A la suite d'une réinfection par une souche différente de la souche infectante initiale, acquise lors d'un voyage ou de la consommation de viande parasitée importée notamment d'Amérique latine [16].

2.3 Clinique

La forme clinique majeure de la toxoplasmose congénitale, forme historique devenue très rare, associe rétinobulboïdite, hydrocéphalie et calcifications intracrâniennes [20]. Cependant, la maladie peut prendre des formes extrêmement variées et est caractérisée par son potentiel évolutif imprévisible [20]. Malgré la diversité des atteintes cliniques dans la toxoplasmose congénitale, quatre formes principales ont été décrites (Figure 9) [20] :

- La **toxoplasmose congénitale infraclinique** qui est la forme la plus fréquente, elle peut être associée à la survenue de lésions oculaires au cours des premières années de vie ou à leur récurrence plus tardive (due à la réactivation des kystes intra-rétiniens [4]) [20].
- 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 [20].
- La **toxoplasmose congénitale sévère** associant une atteinte oculaire (rétinobulboïdite maculaire, microphthalmie, cataracte, strabisme, nystagmus [20] [4]) 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 [20].
- La **toxoplasmose congénitale disséminée**, très rarement observée, se traduit par une atteinte diffuse de l'organisme avec lésions cutanées (exanthème maculopapuleux ou purpura), un ictère avec hépatomégalie, une pneumopathie, des troubles endocriniens. [20]

La toxoplasmose congénitale est une infection caractérisée par un très grand polymorphisme sur le plan clinique et une gravité très diverse (Figure 9) [20].

La toxoplasmose congénitale classique est caractérisée par la tétrade décrite par Sabin en 1942 : chorioretinite, hydrocéphalie, calcification intracrânienne et convulsion [21] (Figure 9).

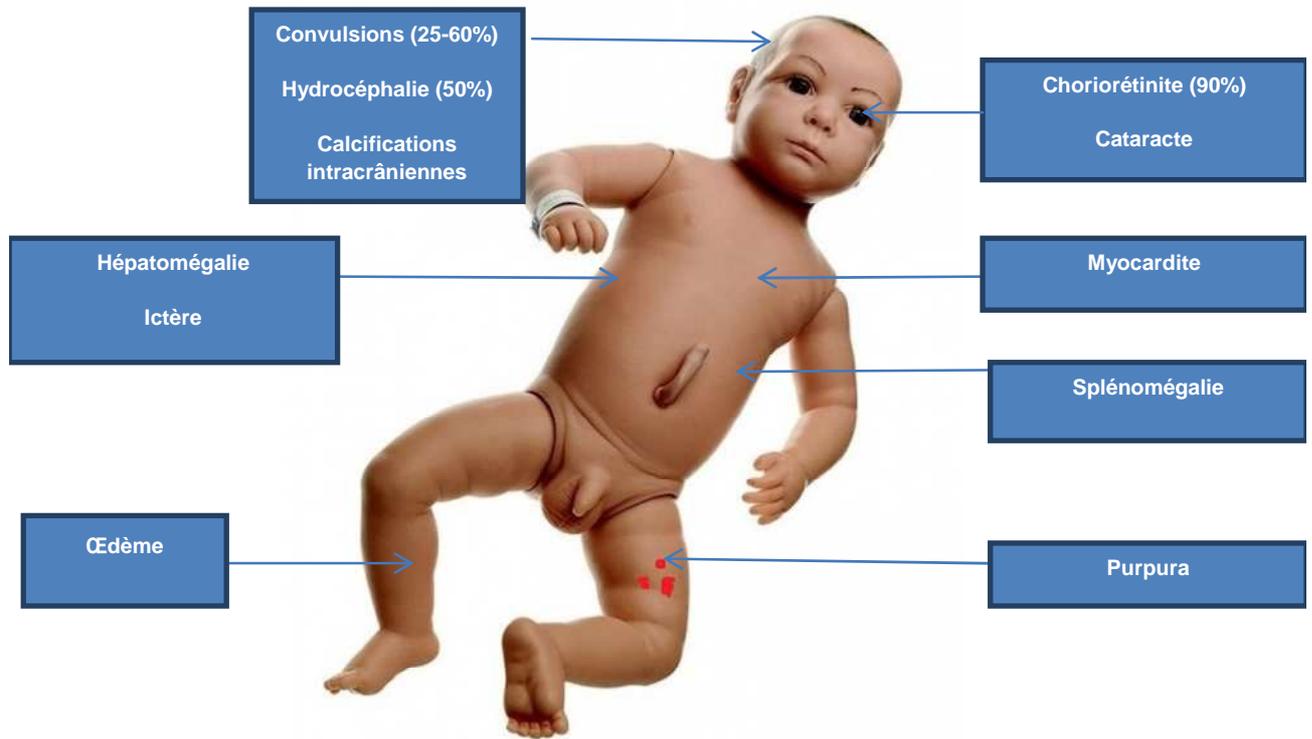


Figure 9 : Atteintes multiples de la toxoplasmose congénitale [5]

Depuis 2003, cinq études évaluant l'incidence des complications pédiatrique dans la toxoplasmose congénitale ont été publiées, deux de ces études ont été réalisées en France, les trois autres sont issues du projet européen *European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis* (EMSCOT). Il faut noter que ces études portent sur des populations dépistées et traitées [20].

L'analyse de la cohorte lyonnaise des enfants nés de mères infectées en cours de grossesse fournit des informations complémentaires concernant le pronostic de cette infection [20]. Cette étude a inclus 1506 femmes enceintes ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse et ayant bénéficié d'une prise en charge identique dans un même centre, sur la période 1988-2001 [20]. À la naissance, les enfants ont été examinés et traités de façon homogène. Ils ont été suivis sur une période médiane de 6 ans [20]. Au total, 53 grossesses (3.5%) ont eu comme issue, soit une fausse couche spontanée (n=22 dont 6 infections toxoplasmiques prouvées), soit une interruption médicale de grossesse (n=27 dont 16 infections prouvées), soit un enfant mort-né (n=4 dont 3 infections prouvées). Les 1453 grossesses ayant évolué jusqu'au terme ont donné lieu à la naissance de 1466 enfants vivants [20].

Parmi ceux-ci, 1384 (94%) ont pu être examinés afin de confirmer ou d'exclure une toxoplasmose congénitale : une infection a pu être constatée chez 358 enfants (26%). On peut en déduire que dans 74% des cas les enfants sont nés sains. Sur les 358 enfants 327 ont été suivis sur une durée de plus de 6 mois. On a observé 70.9% infections infracliniques, 29.1% infections patentes, 10.7% atteintes du système nerveux et 18.3% lésions oculaires isolées [20].

2.4 Place de l'interruption médicale de grossesse

L'interruption médicale de grossesse (IMG) est aujourd'hui peu fréquente [22]. Toutefois, on note 11 IMG par an en moyenne pour la période 2006 à 2011, selon les chiffres de l'Agence de la biomédecine [22]. En l'absence de signes échographiques cérébraux, l'IMG ne devrait pas avoir lieu, à condition d'une bonne information des patientes [22]. La dilatation ventriculaire est le signe le plus défavorable en cas de toxoplasmose congénitale, car elle est associée à un risque élevé de retard mental et de troubles neurosensoriels et neurologiques [22]. Concernant les nodules intracérébraux, s'ils sont isolés et peu nombreux, le risque de séquelles neurologiques est faible [22]. Les anomalies peuvent être d'apparition très retardée, c'est pour cette raison que le suivi échographique doit être réalisé tous les mois [22]. En cas d'infection par *T. gondii* au cours du troisième trimestre de grossesse, le délai de suivi est évidemment court, mais les atteintes cérébrales sont rares [22].

2.5 Diagnostic

2.5.1 Diagnostic d'une séroconversion

En France, une législation est affectée au laboratoire pour le sérodiagnostic de la toxoplasmose. En effet, le décret 92-144 du 14 février 1992 impose qu'avant la fin du 1^{er} trimestre de la grossesse un dépistage sérologique de la toxoplasmose soit réalisé [23]. Celui-ci sera réalisé si aucun résultat écrit ne permet de justifier l'immunité comme acquise pour la patiente. Un suivi sérologique mensuel des femmes enceintes séronégatives sera effectué jusqu'à l'accouchement, afin de détecter rapidement une séroconversion, diagnostiquer et prendre en charge une potentielle infection fœtale [23] [53]. Celui-ci devra être exécuté dans le même laboratoire pour éviter les problèmes liés à l'absence de standardisation des réactifs [24]. En effet, un même sérum peut être considéré comme IgG antitoxoplasmique positif, négatif ou équivoque en fonction de la technique et de la trousse utilisée [24].

Dans la nomenclature des actes de biologie médicale (arrêté du 25/04/1995) qui fixe les conditions de réalisation et la cotation des actes [63], l'examen pour le sérodiagnostic de la toxoplasmose doit inclure le titrage d'au moins 2 isotypes différents d'immunoglobulines (dont les IgG) et ceci par au moins deux techniques [23]. En cas de taux limite ou de suspicion d'une infection récente, un nouveau contrôle par au moins deux techniques différentes sera recommandé [23]. Cet examen est réalisé à l'initiative du directeur de laboratoire [23]. En cas de séroconversion ou d'augmentation incontestable du taux des anticorps, une reprise en parallèle des deux sérums est indiquée [23].

Dans le cas où le taux d'IgG est inférieur à 8 UI/mL en début de grossesse la femme est considérée comme séronégative vis-à-vis de la toxoplasmose, un suivi sérologique mensuel sera mis en place associé aux règles hygiéno-diététiques [73]. Si le taux d'IgG se situe entre 8 et 300 UI/mL la femme est immunisée, il s'agit d'une toxoplasmose ancienne [73]. Par contre si le taux d'IgG est supérieur à 300 UI/mL il s'agit probablement d'une toxoplasmose évolutive à confirmer par une recherche d'IgM ou d'IgA [73].

Sur le compte rendu du laboratoire il devra être mentionné la nature exacte des techniques utilisées avec leur valeur seuil [23]. De plus le laboratoire a l'obligation de conserver à -30°C tous les sérums analysés pendant au moins 1 an [23]. Le résultat doit être accompagné d'un commentaire du profil sérologique ainsi que des modalités du suivi sérologique de la patiente [23].

2.5.1.1 Cinétique des anticorps

Le choix des techniques utilisées doit se faire en connaissance de la cinétique d'apparition et d'évolution des anticorps pour une meilleure traduction des résultats sérologiques obtenus [23] [20] (Figure 10).

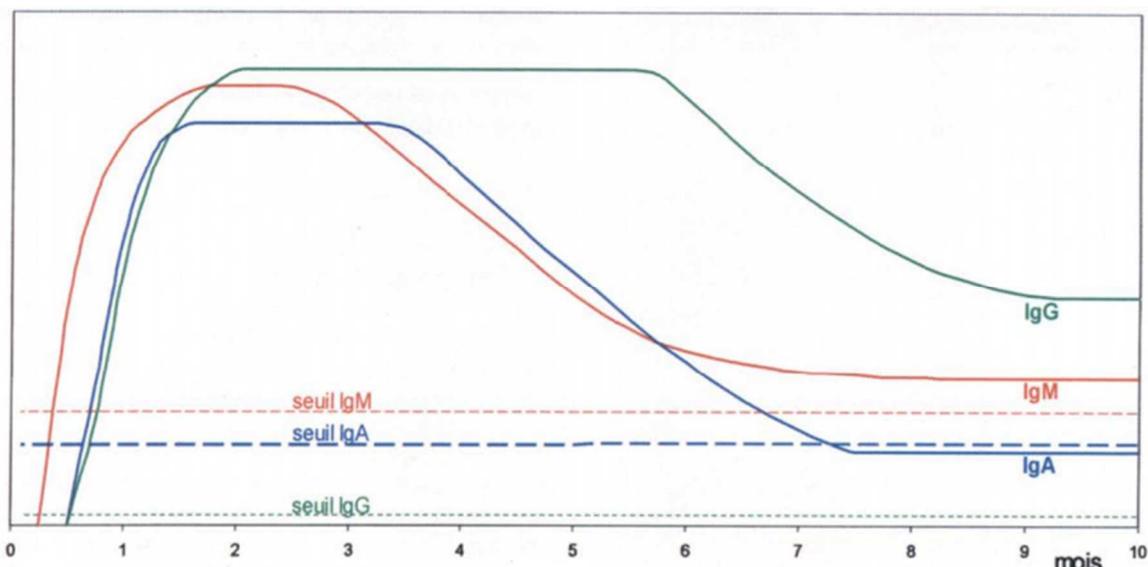


Figure 10 : Cinétique des anticorps au cours d'une toxoplasmose évolutive [49]

Les techniques sérologiques utilisées détectent des anticorps dirigés contre des antigènes de membrane du parasite, particulièrement la protéine P 30 et contre des antigènes solubles cytoplasmiques [63]. On remarque qu'il y a quatre classes d'anticorps spécifiques qui sont engagées dans la réponse immunitaire engendrée par le contact avec les antigènes du protiste : IgG, IgM, IgA et IgE [20]. Toutefois, sur la figure 10 on en observe seulement trois car, les IgE peuvent apparaître à des taux faibles au cours d'une infection aiguë mais disparaissent rapidement [20]. Il faut noter qu'aucune technique de détection commercialisée n'est disponible concernant ces immunoglobulines [20].

On le perçoit sur la figure 10 les IgM sont les premiers anticorps synthétisés au cours de l'infection toxoplasmique [20]. Ces immunoglobulines apparaissent généralement 7 à 15 jours après la contamination, avec un pic atteint en une à quatre semaines, mais quelquefois jusqu'à 18 semaines [20]. Les IgM peuvent être détectées pendant 6 mois en moyenne par les techniques ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) (Figure 11) et par la technique ISAGA (*IgM Immunosorbent agglutination assay*) jusqu'à plusieurs années [20].

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

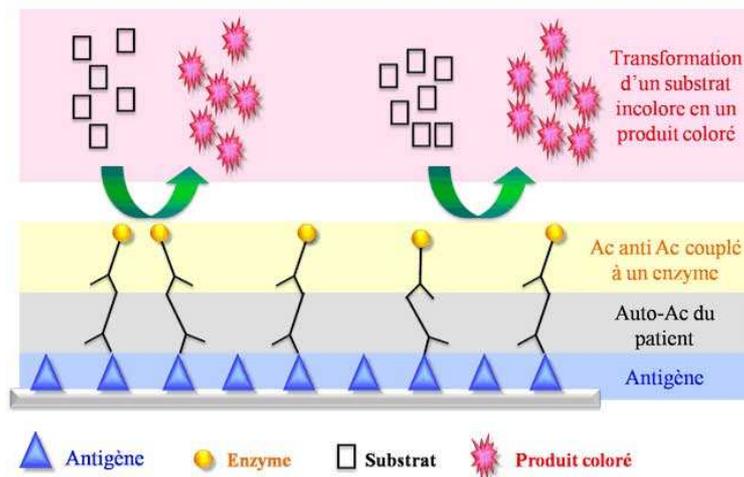


Figure 11 : Test ELISA [57]

Concernant les IgG, elles peuvent être détectées dès la 2^{ème} semaine après la contamination par les techniques du Dye-test et de l'immunofluorescence indirecte (IFI), on utilisera la méthode ELISA vers la 4^{ème} semaine après l'infection [20]. Avec les techniques d'immunofluorescence indirecte et le Dye-test on obtient un pic de ces anticorps en 4 à 8 semaines, tandis qu'avec la méthode ELISA celui-ci est atteint en 8 à 12 semaines voire jusqu'à 32 semaines [20]. Après ce pic, on observe un plateau plus ou moins étendu (6 à 8 mois). Ensuite la diminution du taux des anticorps s'exécute lentement pour parvenir à des taux faibles, mais protecteur, persistants toute la vie [20].

Pour les anticorps IgA, ils apparaissent de manière un peu retardée par rapport aux IgM au cours du 1^{er} mois suivant l'infection et de façon inconstante [20]. Leur pic de production survient 2 à 3 mois après la contamination, ensuite leur taux diminue et ils disparaissent plus rapidement que les IgM [20].

Lors d'une réactivation sérologique, on constate une augmentation du titre des anticorps IgG pouvant être associée à la présence d'anticorps IgA. Concernant les IgM, elles ne sont pas détectables dans ce cas [63].

L'étude de la cinétique des anticorps permet de dater la contamination et donc d'évaluer le risque de transmission au fœtus [73].

2.5.1.2 Techniques sérologiques utilisées pour le sérodiagnostic

En France, une grande partie des laboratoires utilise des techniques immunoenzymatiques (ELISA) (Figure 11) automatisées de détection des IgG et des IgM pour faire ce dépistage [23]. Les performances de ces tests ont été progressivement améliorées au cours des années [20]. Ces techniques utilisent des antigènes solubles [20]. Les anticorps de la patiente s'ils sont présents se fixent sur les antigènes du kit, la fixation est révélée par une anti globuline humaine anti- IgG ou anti-IgM marquée par une enzyme. En effet, l'hydrolyse du substrat chromogène spécifique de l'enzyme entraîne la formation d'un composé coloré ou fluorescent quantifiable grâce à un spectrophotomètre ou un fluorimètre [1] [20] (Figure 11). Néanmoins, les résultats de ces différentes techniques ne sont pas superposables, ceci est dû à la nature de l'antigène et le mode de révélation utilisé [20]. L'Afssaps en collaboration avec le groupe de travail du pôle sérologie du CNR a préconisé en novembre 2008 de ne pas comparer ou interpréter conjointement les titres obtenus avec des trousse différentes et d'utiliser une même trousse, dans le cadre des suivis sérologiques afin d'interpréter la cinétique des taux d'anticorps [20].

On retrouve des techniques de première intention ou de dépistage et des techniques complémentaires de deuxième intention utilisées lorsque les résultats obtenus par les tests de dépistage évoquent un problème d'interprétation [23].

Concernant les IgG les résultats sont exprimés en unités internationales (UI), ce qui peut être source de confusion car l'expression en UI suggère une standardisation des valeurs observées ce qui n'est pas le cas [23].

➤ **Dye- test**

Le Dye-test qui correspond au test de lyse des toxoplasmes est le premier test mis en place pour le sérodiagnostic de l'infection toxoplasmique [20]. On utilise pour ce test une suspension de parasites vivants que l'on va incuber avec des dilutions du sérum décomplémenté de la patiente [58]. On ajoute à cela une source extérieure de complément [58]. Après incubation, la lecture sera faite au microscope à contraste de phase [58]. Lorsque 50% des parasites sont lysés par les anticorps la réaction est positive [58]. Les parasites lysés apparaissent grisâtres et les vivants sont brillants [58]. Il s'agit d'un test de lecture simple, reproductible et qui détecte rapidement les anticorps en début d'infection [58] [20]. Un titrage est obtenu par la conversion de la dernière dilution positive en UI par comparaison avec un sérum étalon [58].

Il y a néanmoins des inconvénients à celui-ci, notamment le fait d'entretenir une souche de toxoplasme sur une souris ou par culture et la nécessité d'une source externe de complément apporté par du sérum frais humain dépourvu d'anticorps [58].

➤ **Immunofluorescence indirecte**

La technique d'immunofluorescence indirecte utilise quant-à elle des toxoplasmes inactivés déposés sur des lames de verre [20]. Les anticorps dirigés contre des antigènes membranaires sont révélés par l'ajout d'antiglobulines humaines marquées par de l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) [20]. On utilise un microscope à fluorescence pour faire la lecture [20]. Cette technique permet une mise en évidence plus précoce des IgG par rapport aux techniques immuno-enzymatiques. Il faut noter que pour cette technique la lecture est dépendante de l'opérateur et prend du temps pour être réalisée [20].

➤ **Réaction d'agglutination directe**

Cette technique met en présence une suspension de toxoplasmes formolés et du sérum du patient [20]. S'il y a présence d'anticorps anti-toxoplasme un voile d'agglutination se forme [20]. Le 2-mercaptoéthanol permet de rendre la réaction spécifique pour la détection des IgG [20]. Pour ce test on retrouve deux possibilités, pour les sérums présentant de faibles taux d'IgG, une préparation de toxoplasmes précédemment traitée par de la trypsine sera utilisée, cela permet de révéler un plus grand nombre d'antigènes ; cette méthode a une meilleure sensibilité. Tandis que pour apprécier le stade de l'infection toxoplasmique la technique sera pratiquée avec un antigène traité à l'acétone [20].

➤ **Hémagglutination indirecte**

On utilise la fixation d'un antigène soluble sur des hématies de mouton [20] [1]. La réaction est effectuée en ajoutant cette suspension d'hématies sensibilisées dans des dilutions de sérum de degré croissant [1].

Cette technique n'est pas employée pour mettre en évidence des IgM car elle manque de spécificité et de sensibilité [20] [1]. De plus elle ne permet la détection des IgG qu'avec retard au début de l'infection [20].

➤ **Réaction d'agglutination de particules de latex sensibilisées**

Le principe de cette technique est semblable à celui de l'hémagglutination [20]. Les particules de latex sont couvertes d'antigènes solubles [20]. Il s'agit d'une méthode qualitative, d'exécution simple et rapide [20]. Elle manque de spécificité car elle détecte l'ensemble des immunoglobulines sériques, elle ne répond donc pas aux règles du codage des actes biologiques [20].

➤ **Méthode par immunocapture**

Ces méthodes sont notamment efficaces pour la détection des IgM et IgA spécifiques [20]. Tout d'abord on réalise une immunocapture des IgM contenues dans le sérum de la patiente par une antiglobuline humaine anti-chaîne μ fixée sur un support. Ensuite on ajoute de l'antigène toxoplasmique, une réaction antigène-anticorps se réalise qui peut être quantifiée de plusieurs manières [20]. Par la méthode ISAGA, la mise en évidence des IgM anti-toxoplasme se produit par ajout de suspension de toxoplasmes à différentes concentrations [20], il s'agit de la technique la plus sensible pour la détection des IgM spécifiques [20]. Grâce à celle-ci on peut retrouver ces IgM spécifiques jusqu'à un an après l'infection [20].

2.5.1.3 Les techniques complémentaires

Elles ont pour but de compléter et d'éclaircir l'interprétation sérologique afin d'adapter la prise en charge clinique et thérapeutique ultérieure de la patiente [23]. Elles sont nombreuses et le choix pour utiliser plus l'une que l'autre est conditionné par le profil IgG/IgM de dépistage. Ces techniques sont réalisées au sein de laboratoires experts [23]. On note parmi ces techniques la mesure de l'avidité des IgG par méthode immuno enzymatique [20]. Ce test mesure la force de la liaison de l'IgG vis-à-vis des antigènes [4]. Au cours de la réponse immunitaire humorale, on observe une augmentation de l'avidité des IgG [4] [20]. L'introduction au cours du test d'un agent perturbant la liaison antigène-anticorps, comme l'urée, a peu d'effet sur la liaison des anticorps de forte avidité (infection ancienne) mais dissocie celle de faible avidité (infection récente) [4] [20]. Ce sont des méthodes non standardisées [4]. Différents facteurs, individuels, institution d'un traitement, interfèrent dans la maturation des anticorps [4]. Un indice d'avidité élevé exclut une infection acquise dans les 3 à 5 mois précédents. Toutefois, un contrôle de confirmation à trois semaines est recommandé [23]. Un indice avidité bas peut être le marqueur de la phase aiguë mais n'est pas suffisant pour l'affirmer [4].

L'étude des IgG par agglutination différentielle HS/AC est aussi une technique complémentaire [1]. Elle permet de comparer les titres d'IgG obtenus par agglutination avec deux préparations de toxoplasmes fixés soit par le formol (Ag HS) soit par le méthanol (Ag AC) [1]. Dans le cadre d'un début d'infection les anticorps dirigés vers les deux types d'antigènes sont synthétisés à des titres superposables [1]. Par la suite, après 6 à 12 mois, la réponse d'anticorps dirigée contre les antigènes AC (spécifique de la membrane du tachyzoïte) diminue et se négative, tandis que la réponse d'anticorps dirigée vers les antigènes HS persiste à des titres plus ou moins élevés en association très souvent aux IgM [1]. Un rapport HS/AC supérieur à 4 exclut une infection datant de moins de 6 mois [1]. L'inconvénient de cette technique est la non commercialisation des antigènes et une préparation compliquée [1].

2.5.1.4 Interprétation des résultats sérologiques

Le dépistage sérologique fait appel aux anticorps IgG et IgM. La différenciation des infections primaires et chroniques est difficile sur le plan diagnostique. Les résultats du dépistage peuvent parfois être difficiles à interpréter [21].

- Lorsque le dépistage montre une absence de détection d'IgG mais avec détection d'IgM, il faut effectuer une seconde technique de détection des IgM de principe différent [23]. Dans ce cas on peut se retrouver face à deux situations. La première si la technique de confirmation est négative et qu'il s'agit d'un premier sérum, la présence d'IgM avec la première technique peut correspondre à des IgM naturelles non spécifiques ou à une interférence [23]. La sérologie doit être contrôlée sur un deuxième sérum espacé d'une à deux semaines. Si les résultats de ce contrôle sont identiques au premier, cela tend à confirmer qu'il s'agissait d'IgM naturelles ou d'une interférence [23]. Il conviendra de poursuivre la surveillance sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après, et de préconiser le suivi des mesures hygiéno-diététiques [23].

Dans le cas où la technique de confirmation est positive et qu'il s'agit d'un premier sérum une infection récente est très plausible [23]. Cependant cela n'exclut pas l'hypothèse de la présence d'IgM naturelles non spécifiques ou d'une interférence car les deux techniques peuvent exposer les mêmes défauts de spécificité [23]. Il est recommandé que la technique complémentaire de confirmation soit d'un principe totalement différent [23].

Si une infection récente est décrite, un contrôle sérologique devra être effectué dans un délai d'une à deux semaines, un suivi rapproché sera mis en place jusqu'à la confirmation ou non de la séroconversion toxoplasmique de la patiente. Sachant que pour confirmer celle-ci il faut l'apparition d'IgG spécifiques [23].

Si les résultats obtenus du deuxième sérum sont équivalents à ceux du premier il s'agit d'IgM naturelles non spécifiques ou d'une interférence et on poursuivra la surveillance sérologique jusqu'à l'accouchement. Cependant, s'il y a apparition d'IgG en plus des IgM il s'agit d'une séroconversion toxoplasmique. Rapidement une prise en charge adaptée à l'âge gestationnel sera mise en place [23].

- Lorsque le dépistage donne des résultats positifs en ce qui concerne les anticorps IgG et montre l'absence d'IgM, cela indique la présence d'une infection ancienne [25]. Il convient toutefois, s'il n'y a pas de résultats préexistants, de contrôler la sérologie sur un second sérum prélevé à trois semaines d'intervalle [23]. Si le titre des IgG est stable on déduira qu'il s'agit d'une infection ancienne (datant certainement de plus de 2 ou 3 mois par rapport à la date du premier sérum, ceci en fonction du réactif utilisé) [23]. Cependant, si le titre des IgG augmente, il est recommandé de dater l'infection par la détermination de l'avidité des IgG sur le premier sérum (si le titre le permet) [23]. Si l'avidité est élevée, la réactivation sérologique d'une infection ancienne sera admise [23]. Si l'avidité est intermédiaire ou basse, on ne pourra rejeter l'hypothèse d'une infection récente sans IgM ou avec IgM fugace et une prise en charge médicale sera mise en place adaptée à l'âge gestationnel [23].
- Lorsque le dépistage des anticorps IgG et IgM donne des résultats positifs dans les deux cas, on est face soit à la présence d'une infection récente, soit à l'obtention de résultats faux positifs [21]. Lorsque la présence d'une infection aiguë est soupçonnée, il est recommandé de réaliser un deuxième dépistage dans un délai de deux à trois semaines [21]. Le quadruplement des titres d'anticorps IgG indique la présence d'une infection récente à toxoplasme [21]. Pour dater l'infection par rapport au début de la grossesse, on va regarder des sérums ou des résultats antérieurs et en l'absence de ceux-ci les laboratoires de référence vont utiliser le test d'avidité des IgG [23].

En cas d'avidité élevée on conclura à une infection ancienne, néanmoins un contrôle sera effectué à 3 semaines [23]. En présence d'une avidité intermédiaire ou basse on ne peut pas exclure une infection récente, il faut un deuxième prélèvement à 3 semaines d'intervalle. Des IgG stables permettront de conclure à une infection datant certainement de plus de 2 ou 3 mois par rapport à la date du premier sérum, ceci en fonction du réactif utilisé. Si on observe un doublement du titre des IgG, l'infection date alors de moins de 2 à 3 mois [23]. Une prise en charge de la patiente sera mise en place [23].

- Lorsqu'il y a présence d'IgG équivoques (dans cette zone, la présence d'anticorps IgG est incertaine [63]) et d'IgM négatives il est recommandé de réaliser une deuxième technique de détection des IgG de principe différent [23]. Si la deuxième technique est négative, on pourra en déduire une absence d'anticorps spécifiques. Le suivi sérologique mensuel sera poursuivi jusqu'à l'accouchement et un mois après, les recommandations hygiéno-diététiques seront rappelées à la patiente [23]. Si la deuxième technique est positive, on sera face à une infection ancienne probable [23]. Un sérum prélevé à trois semaines d'intervalle sera nécessaire pour confirmer les résultats. Si la deuxième technique est équivoque, le sérum sera transmis à un laboratoire expert pour l'exécution de techniques complémentaires [23].
- En cas d'absence de détection d'IgG et d'IgM, cela indique l'absence d'une infection ou la présence d'une infection aiguë très récente [21]. La femme enceinte sera contrainte de réaliser un suivi sérologique mensuel jusqu'à l'accouchement et un mois après. De plus, elle devra suivre des règles hygiéno-diététiques strictes [23].

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), en cas de séroconversion, la femme enceinte devra être orientée très rapidement vers un centre clinique de référence présentant une expertise reconnue dans le domaine de la toxoplasmose congénitale [24]. Il lui sera donné des informations adaptées sur la toxoplasmose congénitale, les conséquences pour son enfant à naître et le traitement mis en place [24]. Une amniocentèse pourra être envisagée, l'équipe devra expliquer à la patiente les avantages mais aussi les risques. Celle-ci devra aussi faire cas des aspects psychologiques et conseiller à la patiente la prise en charge la plus adaptée en fonction des risques d'infection fœtale [24].

2.5.2 Diagnostic anténatal

L'infection à *T. gondii* peut être déterminée par dépistage sérologique (séroconversion chez la femme enceinte) ou l'analyse du liquide amniotique après amniocentèse, ainsi que par la recherche de lésions au cours d'une surveillance échographique [21].

L'échographie permet de visualiser seulement les anomalies déjà constituées, c'est l'amniocentèse qui permet de confirmer l'atteinte fœtale avec inoculation du liquide amniotique à la souris et PCR [17]. L'inoculation aux souris étant peu utilisée à cause de sa lourdeur et du délai de réponse [22]. Il est recommandé un délai d'un mois entre la contamination maternelle et la date de la ponction, délai placentaire nécessaire au passage du parasite de la mère vers l'enfant. La ponction sera faite au plus tôt qu'à partir de la dix-huitième semaine d'aménorrhée en raison du risque obstétrical [17]. Un résultat positif de la PCR et/ou de l'inoculation à la souris permet de certifier le diagnostic de toxoplasmose congénitale [17]. Un résultat négatif n'exclut pas l'atteinte fœtale, les données bibliographiques présentent environ 35% de faux négatifs, particulièrement en cas de séroconversion apparaissant au 1^{er} ou au 3^{ème} trimestre de la grossesse [17].

2.5.2.1 Signes échographiques

Le diagnostic anténatal sera conseillé en cas de séroconversion maternelle ou de suspicion d'infection toxoplasmique survenue en cours de grossesse. Une surveillance échographique mensuelle est réalisée à la recherche de signes pouvant évoquer une toxoplasmose congénitale [14] :

- **Dilatation des ventricules cérébraux**, en effet l'**hydrocéphalie** (Figure 12) est le signe le plus défavorable en cas de toxoplasmose congénitale (aujourd'hui fréquence inférieure à un 1 % des cas [4]). On y associe un risque élevé de retard mental, même s'il est généralement faible, et d'autres troubles neurosensoriels et neurologiques, dont des convulsions [22]. Ceci est dû à une obstruction de l'aqueduc de Sylvius et/ou des abcès périventriculaires. Dans les cas les plus graves, on peut observer une atteinte corticale diffuse [22]. Les dilatations ventriculaires constatées lors de la toxoplasmose sont spécifiquement bilatérales et vite évolutives. Elles sont souvent associées à des densités intracérébrales et autres lésions corticales ou parfois cérébelleuses, voire de la ligne médiane. On constate qu'il n'y a pas d'augmentation du périmètre crânien [22].

- **Densités intracérébrales**, souvent appelées à tort **calcifications** (Figure12) en raison de leur évolution en imagerie postnatale. Elles peuvent être découvertes en échographie anténatale, mais surviennent avec un délai après l'infection [22]. Ces densités proviennent de foyers de nécrose qui se calcifient secondairement [4]. Ces densités peuvent être uni ou bilatérales, le plus souvent multiples et siègent particulièrement dans les régions périventriculaires et au niveau des noyaux gris centraux [4]. Radiologiquement elles se présentent sous trois aspects : en coups d'ongle de plusieurs millimètres de long au niveau des noyaux gris centraux et du thalamus ; nettement curvilignes, de façon continue ou discontinues au niveau périventriculaire et nodulaire et pour finir en tête d'épingle, isolées ou groupées en amas dans l'ensemble de l'encéphale [4]. Le risque de séquelles neurologiques est faible [22]. En effet, certains enfants présentent des convulsions dans l'enfance mais il n'y aura pas pour autant d'impact sur leur développement intellectuel. Le risque le plus important est celui de chorioretinite [22]. Dans l'étude française multicentrique de Kieffer et al en 2008 prenant en compte 300 enfants ayant une toxoplasmose congénitale, 7,3% avaient des calcifications à la naissance et le risque (ajusté sur les autres facteurs de risque) de chorioretinite était de 4,3 % [22].
- Les **signes extracérébraux** sont liés à la fœtopathie, il peut s'agir d'une placentomégalie, d'ascite ou plus rarement d'épanchements pleural ou péricardique, d'une hépatomégalie ou de densités intrahépatiques [22]. L'évolution peut aller soit vers la mort fœtale, la stabilisation ou souvent la régression. Le pronostic est difficile à établir lorsque les signes sont isolés [22].

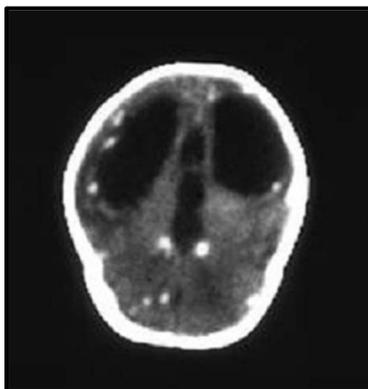


Figure 12 : Toxoplasmose congénitale : - Macrocéphalie avec Hydrocéphalie –
Calcifications intracrâniennes [17]

Lorsque l'infection survient précocement, les signes échographiques sont d'autant plus fréquents et graves [14]. En cas d'incertitude sur l'interprétation des images échographiques, on peut faire appel à l'IRM qui peut être une aide au diagnostic [14]. En cas d'absence d'anomalies échographiques on ne peut pas exclure le diagnostic de toxoplasmose congénitale, en effet les anomalies peuvent apparaître même tardivement, c'est pour cette raison qu'une surveillance mensuelle est nécessaire [14].

2.5.2.2 Amniocentèse

L'amniocentèse devrait être proposée à des patientes précises, en consultation avec des spécialistes en médecine foetomaternelle [21]. On réalisera une amniocentèse en fonction du moment auquel l'infection primaire maternelle est diagnostiquée, lorsque l'analyse sérologique ne permet pas de confirmer ou de rejeter la séroconversion, ainsi que par l'observation de résultats échographiques anormaux semblant montrer une toxoplasmose congénitale [21].

L'amniocentèse a constitué un progrès important dans le diagnostic anténatal de la toxoplasmose congénitale [14]. Elle peut être réalisée à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée, avec un risque faible d'incident (environ 0,5%) [14]. Il est recommandé de réaliser l'amniocentèse au moins 4 semaines après la date estimée de l'infection maternelle, ceci pour éviter les faux négatifs dus à un retard dans la transmission du protiste de la mère au fœtus [14]. Au cours de cet examen on va prélever 10 à 20 ml de liquide amniotique [14]. Sur ce prélèvement il est recommandé d'effectuer la recherche d'ADN toxoplasmique par PCR (avec un délai de réponse de 2 à 3 jours), on a une sensibilité de 81% à 90% et une spécificité de 96% à 100% [14] [21]. On y associe l'inoculation à la souris (délai 4-6 semaines), qui reste l'examen confirmant le résultat de la PCR [14]. L'association des 2 techniques permet d'obtenir une sensibilité de l'ordre de 80% et d'isoler la souche de toxoplasme [14].

L'existence de faux négatifs en raison des transmissions tardives de *T. gondii* de la mère à l'enfant, justifie la surveillance de tout enfant à risque [14]. Lorsque la contamination a lieu en fin de grossesse, certains médecins préfèrent déclencher l'accouchement pour réaliser un diagnostic néonatal rapide [14].

Des complications lors de l'amniocentèse peuvent avoir lieu, plusieurs facteurs y sont associés, notamment ceux liés à la procédure médicale comme le nombre de tentatives de placements de l'aiguille, le prélèvement de liquide hémorragique ou trouble, le positionnement transplacentaire de l'aiguille [20].

On retrouve aussi des facteurs liés aux antécédents obstétricaux et aux caractéristiques cliniques des femmes enceintes : un âge maternel élevé, des antécédents de 3 ou plusieurs interruptions de grossesse, fausse couche du 2^{ème} trimestre, hémorragie, fuite de liquide amniotique ou rupture des membranes au cours d'une grossesse antérieure [20].

Le *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) au Royaume Uni préconise une formation adaptée avant la réalisation d'amniocentèses et l'évaluation des compétences par le moyen d'audits de pratiques (accord professionnel) [20].

En moyenne de 2006 à 2011, le nombre d'amniocentèses réalisées en France pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale est de 1390/an dont 117 résultats positifs (8,4%) et 11 interruptions médicales de grossesse (0,8%) [22].

2.5.3 Diagnostic néonatal

Pour tout enfant né d'une mère ayant fait ou suspectée d'avoir fait une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse un bilan périnatal doit être effectué comprenant [25] :

- Un examen clinique [25].
- Un bilan paraclinique comprenant une échographie transfontanellaire à la recherche de dilatation des ventricules cérébraux ou de calcifications intracrâniennes et un fond d'œil à la recherche de foyers chorio-rétinite [25].
- Un bilan biologique comprenant des tests sérologiques (détection des anticorps IgG, IgA et IgM [4]) et éventuellement la recherche de parasites dans le sang du cordon ou dans le placenta [25].

2.5.3.1 Diagnostic indirect

Le but de ce diagnostic est de mettre en évidence des immunoglobulines spécifiques sécrétées par l'enfant, certifiant l'infection congénitale [25]. Le sang du cordon sera évité car il est souvent contaminé par du sang maternel [25].

Pour une meilleure spécificité, tout résultat positif sur le sang du cordon doit être confirmé sur du sang périphérique de l'enfant. Il est conseillé de réaliser un prélèvement au troisième jour de vie, avant la sortie de la maternité [25].

1) Détection des IgG antitoxoplasmiques

Les immunoglobulines G passent à travers le placenta, leur présence n'est donc pas un marqueur fiable de l'infection fœtale [25]. On constate que les taux observés chez l'enfant peuvent parfois être plus élevés que ceux de la mère. À la naissance ces immunoglobulines sont néanmoins dosées pour pouvoir servir de référence, pour apprécier leur décroissance puis leur négativation au cours de la première année de vie [25]. S'il n'y a pas d'infection, les anticorps maternels disparaissent dans un délai de 5 à 8 mois en fonction du taux initial [1].

2) Détection des IgM et des IgA antitoxoplasmiques

Ces immunoglobulines ne franchissent pas la barrière placentaire, leur présence chez l'enfant permet d'affirmer l'infection congénitale [25]. Les tests utilisés sont basés sur la technique ELISA ou d'immunocapture validées chez l'enfant [25]. La sensibilité des IgM varie de 54% à 70% et celle des IgA de 53% à 65% [25]. La détection combinée de ces deux immunoglobulines à une sensibilité de 71,4% à 80% [25]. L'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle peut modifier les performances de ces tests et les infections de fin de grossesse donner des résultats faussement négatifs [25]. Le traitement prescrit pendant la grossesse peut également induire de faux négatifs [25].

3) Détection des IgE antitoxoplasmiques

Leur recherche n'est pas de pratique courante. Leur sensibilité est de 59,5% [25].

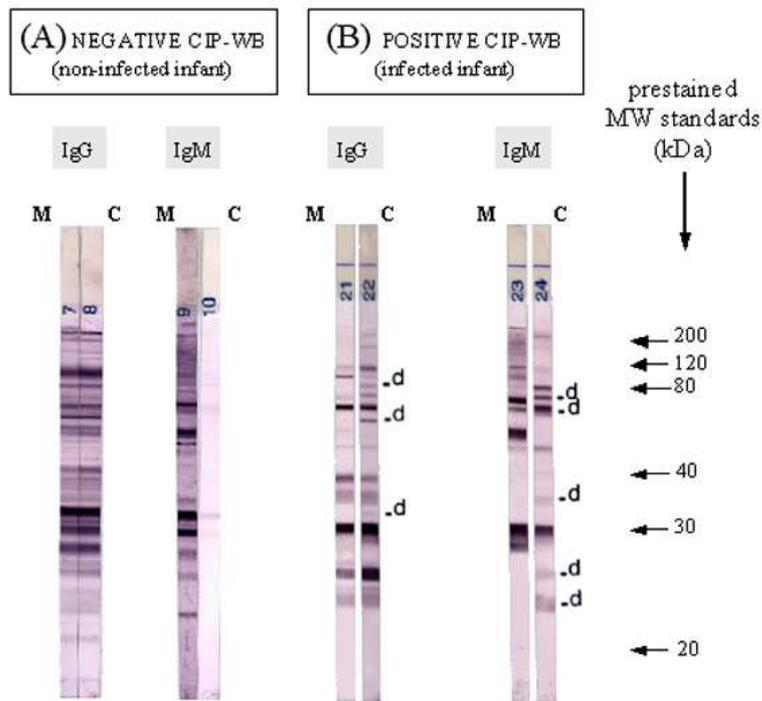
4) Western blot comparatif mère/enfant

Cette technique simple consiste à comparer les profils sérologiques des IgG et IgM obtenus chez la mère et l'enfant. Pour les IgG, la présence de bandes existant uniquement chez l'enfant indique une néosynthèse de sa part et donc une infection congénitale [25] (Figure 13). La présence d'IgM chez l'enfant démontre également l'infection. La présence de trois bandes de 75, 90,100 kDa, combinée aux résultats des autres tests sérologiques, augmente la sensibilité du bilan postnatal à 95,8%. La recherche simultanée des trois isotypes (G, M et A) a une sensibilité de 91% et une spécificité de 100% [25].

L'inconvénient de cette technique est son coût, son absence d'automatisation et sa lecture parfois difficile quand on ne dispose pas d'un lecteur automatique [25].

REFERENCE SHEET : EXAMPLE OF CIP-WB

Maternal serum (M) *versus* Cord Blood (C)



Couple Mother-Child (A) : the mother has been infected during pregnancy but her child has not been contaminated : IgG patterns are strictly identical (transmitted IgG only) ; there is no additive band on the child's IgG and/or IgM strip : **CIP-WB IS NEGATIVE**.

Couple Mother-Child (B) congenital toxoplasmosis : the mother has been infected during pregnancy and her child has been contaminated too. Besides transmitted antibodies, additive bands are present (**d**) on IgG and/or IgM Child's strip (neo-synthesized antibodies) : **CIP-WB IS POSITIVE**.

Figure 13 : Western blot comparatif mère/enfant. Diagnostic de la toxoplasmose congénitale [26]

5) Test Elifa (Enzyme linked immunofiltration assay)

Cette technique permet l'étude comparative de profils immunologiques (PIC –Elifa) et d'identifier des anticorps nouvellement synthétisés par le nouveau-né infecté [1]. Elle inclue une immuno-électrodifusion suivie d'un marquage immuno enzymatique par immuno filtration [1].

Au cours de cette technique les antigènes chargés négativement vont migrer vers le pôle positif tandis que les anticorps du sérum qui sont électriquement neutres vont migrer vers le pôle négatif (ils migrent par courant d'endosmose) [1]. La rencontre des antigènes et des anticorps provoque la précipitation d'un arc dont la position dépend de la concentration en anticorps. Les pics de précipitation sont en continuité si les fractions antigéniques correspondantes sont identiques [1]. Les IgG transmises par la mère sont révélées sous forme d'arc de précipitation en continuité entre les dépôts de sérum du bébé et de la mère. Cependant des arcs isolés ou en surnombre révélés avec le sérum du bébé correspondent à une infection congénitale [1].

6) Exploration de l'immunité cellulaire

Il s'agit d'un test simple et sensible qui est peu utilisé en pratique courante. On va centrifuger un millilitre de sang total, le plasma sera utilisé pour le bilan sérologique, concernant le culot, il est repris dans du milieu et cultivé 24 heures en présence d'extrait brut d'antigène toxoplasmique [25]. La présence d'interféron gamma dans le surnageant est retrouvée dans 94% des cas de toxoplasmose congénitale. La spécificité du test est de 98% [25].

2.5.3.2 Diagnostic direct

La présence de *T. gondii* à la naissance a été rapportée dans le placenta, le sang, le liquide cébrospinal ou les urines [25]. La PCR a rendu cette recherche beaucoup plus facile et rapide par rapport aux anciennes techniques d'inoculation à la souris [25]. Les résultats observés dans la littérature sont discordants : sur le placenta, la sensibilité de la PCR varie de 60% à 79,5% [25]. Les performances étant dépendantes du choix de la cible et de la date de l'infection maternelle. La séquence répétée REP-539 (Genbank AF487550) semble le marqueur moléculaire le plus sensible [25] et une meilleure sensibilité est observée pour les infections de fin de grossesse. Concernant le sang du cordon, la sensibilité du test est évaluée à 21%. On peut également effectuer une PCR sur le liquide amniotique recueilli au cours de l'accouchement [25]. Pour les cas présentant des signes neurologiques graves pour lesquels le diagnostic n'est pas confirmé on peut réaliser la recherche de parasite dans le liquide cébrospinal, cette circonstance est extrêmement rare en France [25]. En raison d'un manque de sensibilité, la mise en culture des prélèvements fœtaux a été abandonnée. Comme cité précédemment l'inoculation à la souris est encore pratiquée par les laboratoires spécialisés. Cette technique est complémentaire de la PCR et permet d'isoler les souches [25].

2.6 Prévention

La circulaire ministérielle du 27 septembre 1983 recommande l'information des femmes enceintes séronégatives pour la toxoplasmose sur les moyens de prévention contre cette infection [23]. Une mise à jour de ces recommandations a été réalisée en 1996 et a été publiée dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire [20].

2.6.1 Prévention primaire de la toxoplasmose recommandée par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), 2005

Elle consiste en la diffusion de conseils hygiéno-diététiques auprès des femmes enceintes identifiées comme non immunes par le dépistage afin de réduire le risque de survenue d'une infection toxoplasmique en cours de grossesse. Les recommandations de prévention primaire reposent sur la mise en évidence de facteurs de risque alimentaires et comportementaux de contamination par le toxoplasme. Le dépistage prénatal permet de rassurer les femmes immunes et de concentrer les efforts de prévention et d'éducation à la santé sur le groupe des femmes séronégatives [20].

Sont considérées comme indispensables les mesures suivantes [20] :

- Se laver les mains : surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou avoir jardiné et avant chaque repas (brossage des ongles) [20].
- Porter des gants pour jardiner ou pour tout contact avec de la terre [20].
- Faire laver chaque jour, par une autre personne, le bac à litière du chat avec de l'eau bouillante, ou porter des gants. L'alimentation exclusive du chat avec des aliments industriels pourrait constituer une précaution utile [20].
- Bien cuire tout type de viande (y compris la volaille et le gibier). En pratique, une viande bien cuite à un aspect extérieur doré, voire marron, avec un centre rose très clair, presque beige et ne laisse échapper aucun jus rosé [20]. L'efficacité de la cuisson au four à micro-ondes pour détruire les kystes n'est pas démontrée [20].
- Lors de la préparation des repas, laver à grande eau les légumes, les fruits et les plantes aromatiques, surtout s'ils sont terreux et consommés crus [20].

- Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail [20].

Les mesures complémentaires suivantes sont recommandées :

- Congeler les denrées d'origine animale (viandes pouvant renfermer des bradyzoïtes dans les « kystes viscéraux ») à des températures inférieures à -18°C (surgélation). La surgélation des végétaux est inefficace vis-à-vis des oocystes [20].
- Lors des repas en dehors du domicile, ne consommer de viande que bien cuite et éviter les crudités, préférer les légumes cuits [20].

A titre de précaution, sont déconseillés les aliments suivants :

- Lait de chèvre cru [20].
- Viande marinée, saumurée ou fumée [20].
- Huîtres, moules et autres mollusques consommés crus [20].

Parmi les mesures devant faire l'objet d'une vigilance et d'une évaluation complémentaire :

- Consommation d'eau de boisson

Le rôle de l'eau comme source de contamination a été démontré (3 épidémies attribuées à l'eau de boisson sont survenues au Canada en 1995 et au Brésil en 2002 et 2006) [13].

En l'absence de données épidémiologiques, des études devraient être menées permettant de quantifier ce risque en France [20].

Parmi les mesures envisageables :

- Immunisation naturelle chez l'homme

L'incitation à la consommation de viande peu cuite chez les enfants afin qu'ils acquièrent la toxoplasmose se heurte à des problèmes médicaux et éthiques [20]. En effet, il y a un risque pour une minorité de cas, que la toxoplasmose acquise se complique : formes neurologiques, rétinoblastome [74].

De plus, si par la suite le sujet se retrouve immunodéprimé, l'infection latente due aux kystes viscéraux peut entraîner une réactivation de la maladie [74].

Parmi les mesures inefficaces et les idées fausses :

- Ne sont pas à risque : la consommation de poisson ; les griffures de chats ; la consommation de lait de vache et de fromages [20].
- Ne constituent pas une garantie supplémentaire :
 - L'utilisation de l'eau vinaigrée pour le lavage des végétaux ;
 - L'utilisation de l'eau de Javel pour le nettoyage de la litière du chat ;
 - L'analyse des selles du chat ou de sa sérologie [20].

En 2006, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a réalisé un état des lieux des connaissances relatives à *T. gondii* et à l'évaluation du risque de toxoplasmose lié à l'alimentation. Cette étude a identifié trois domaines d'actions prioritaires [27] :

- La mise au point de techniques sensibles permettant la détection des parasites dans les aliments et dans l'environnement, et la mise en place de plans d'échantillonnage permettant une estimation fiable des taux de contamination [27]. Ces évolutions permettront de mieux estimer le niveau de contamination des denrées alimentaires et d'évaluer la part respective des différents types d'aliments dans l'infection humaine [27].
- La mise en place d'une démarche d'appréciation quantitative du risque permettant d'évaluer l'impact de la consommation d'aliments potentiellement contaminés sur l'incidence de la toxoplasmose chez la femme enceinte et de la toxoplasmose congénitale [27].
- L'amélioration de l'information sur la toxoplasmose congénitale et sa prévention, notamment à destination des femmes enceintes [27].

Un Centre National de Référence (CNR) de la toxoplasmose organisé en réseau de laboratoires hospitaliers spécialisés dans le diagnostic de la toxoplasmose a été mis en place en 2006 [27]. Le CNR, en collaboration avec l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a créé en 2007 un système de surveillance recensant chaque année le nombre de cas de toxoplasmose congénitale [27].

Ce système de surveillance permettra d'évaluer le rôle du programme national de dépistage mis en place en France, dans l'épidémiologie de cette infection [27].

2.6.2 Prévention secondaire de la toxoplasmose

Elle repose sur le dépistage des séroconversions en cours de grossesse [4] et les conduites à tenir si cela arrive. L'Objectif est de traiter précocement les femmes infectées et de les surveiller tout au long de la grossesse. Cela représente pour la femme enceinte des examens multiples, la mise en place de traitements qui peuvent être une source d'angoisse pour elle [5] (Voir chapitre Diagnostic p.29).

2.6.3 Prévention tertiaire

Elle repose sur le dépistage des toxoplasmoses congénitales grâce au diagnostic prénatal, néonatal et postnatal [4]. Elle consiste à limiter au maximum les complications plus ou moins tardives chez le nouveau-né, par un programme de surveillance clinique et thérapeutique approprié. Elle est adaptée en fonction de la présentation clinique du nouveau-né et du résultat des examens complémentaires, effectués à la naissance [5] (Voir Chapitre Diagnostic p.29).

2.6.4 Risque pour certaines professions

L'Afssa est formelle et confirme ce qu'avait déjà dit l'InVS, la toxoplasmose est avant tout un risque alimentaire et donc le suivi des conseils hygiéno-diététiques est indispensable [28]. Ces conseils sont rappelés dans le carnet de maternité [28]. Certains de ces conseils sont à mettre en place au travail comme à la maison et en tout lieu, en particulier le lavage soigneux des mains avec brossage des ongles après avoir touché des aliments, jardiné ou touché des objets souillés par la terre [28]. Seuls certains travaux en laboratoire sur *T. gondii* (recherche, mise en culture.) présentent un réel sur-risque d'exposition par rapport à la vie au quotidien, en particulier du fait du risque de projection sur les muqueuses oculaires [28].

Toute femme travaillant sur l'un de ces postes devrait dès son embauche connaître son statut sérologique vis-à-vis de la toxoplasmose afin de pouvoir, en cas de séronégativité, demander un changement de poste le plus tôt possible ; soit dès son projet de grossesse, soit dès qu'elle sait qu'elle est enceinte. Le changement de poste doit avoir été prévu avant que le problème ne se pose afin d'être effectué le plus rapidement possible quand la demande est faite [28].

2.6.5 Prévalence de la toxoplasmose dans les viandes ovines, bovines, porcines et chevalines destinées à la consommation humaine en France

La consommation de viande en France est estimée à un peu plus de 86 kg de viande/habitant/an, avec le porc occupant la 1^{ère} place (32.5 kg/an), suivi par les volailles (26.3 kg/an), le bœuf (24.2 kg/an), les petits ruminants (3.0 kg/an) et le cheval (0.2 kg/an) [29].

La direction générale de l'alimentation (DGAL), du ministère de l'agriculture a financé des plans de surveillance de la contamination par *T. gondii* des viandes ovines (2007), bovines (2009) et porcines (2013) consommées en France. Ces plans de surveillance constituent les premières enquêtes réalisées à l'échelle du territoire et reposent sur un échantillonnage qui permet une estimation robuste des taux d'infection toxoplasmique dans les viandes destinées à la consommation humaine [29].

2.6.5.1 Echantillons de l'étude

Le nombre prévisionnel d'animaux prélevés, échantillons de cœur et de diaphragme était de :

- 800 échantillons pour les ovins (400 d'origine française prélevés en abattoir et 400 échantillons d'ovins importés prélevés sur le marché d'intérêt national de Rungis en provenance de 4 pays) [29].
- 3000 échantillons de bovins (2350 bovins d'origine française, prélevés dans les abattoirs participants, et 650 bovins importés, prélevés sur le marché d'intérêt national de Rungis en provenance de 11 pays) [29]
- Pour la viande de porc, 1290 échantillons initialement prévus pour les exploitations hors-sol (intensive, confinement strict des animaux à l'intérieur, contrôle de l'alimentation) et 301 pour les exploitations de plein air [29]

2.6.5.2 Méthodes de diagnostic

La détection indirecte des infections toxoplasmiques a été réalisée par analyse sérologique avec une méthode d'agglutination directe haute sensibilité MAT (*modified agglutination test*) sur une matrice de fluide cardiaque afin d'estimer la séroprévalence de *T. gondii* dans les populations ovines, bovines et porcines destinées à la consommation humaine [29].

Cette méthode met en évidence de façon indirecte les IgM par séro-agglutination [29]. On utilise un sérum traité par le 2-mercapto-éthanol (2ME) sur des tachyzoïtes fixés au formol [59]. C'est une méthode simple à utiliser, il n'y a pas de réactif spécifique et un kit commercial est disponible. L'inconvénient c'est qu'il s'agit d'un test de faible sensibilité au début de l'infection (car possible élimination des IgM par le mercaptoéthanol !) [29].

La détection directe, avec inoculation à la souris à partir de cœur, a permis d'analyser la contamination des échantillons par des parasites vivants. Il s'agit d'une méthode sensible et hautement spécifique, permettant l'isolement et le typage de la souche. L'inconvénient c'est que cette méthode nécessite des échantillons frais de muscle (cœur ou diaphragme) ou de cerveau conservés dans une solution antibiotique. Il faut noter qu'un échantillon peut être traité jusqu'à 7 jours suivant le prélèvement. Il s'agit d'une méthode coûteuse et longue [29].

2.6.5.3 Résultats

Le taux de réalisation global (collecte effective des prélèvements) des plans d'échantillonnage a été respectivement de 93.5% pour les ovins, de 97% pour les bovins et de 97.3% pour les porcins [29].

Concernant les ovins dont la viande est d'origine française, sur un échantillon de 336 agneaux (< 12 mois) on obtient une séroprévalence de 13.1% contre 69.5% sur un échantillon de 82 adultes [29]. Concernant la viande ovine importée, provenant du Marché de Rungis on retrouve sur un échantillon de 276 agneaux (<12 mois) une séroprévalence de 15.4% et sur l'échantillon de 98 adultes une séroprévalence de 50.0% [29] (Figure 14).

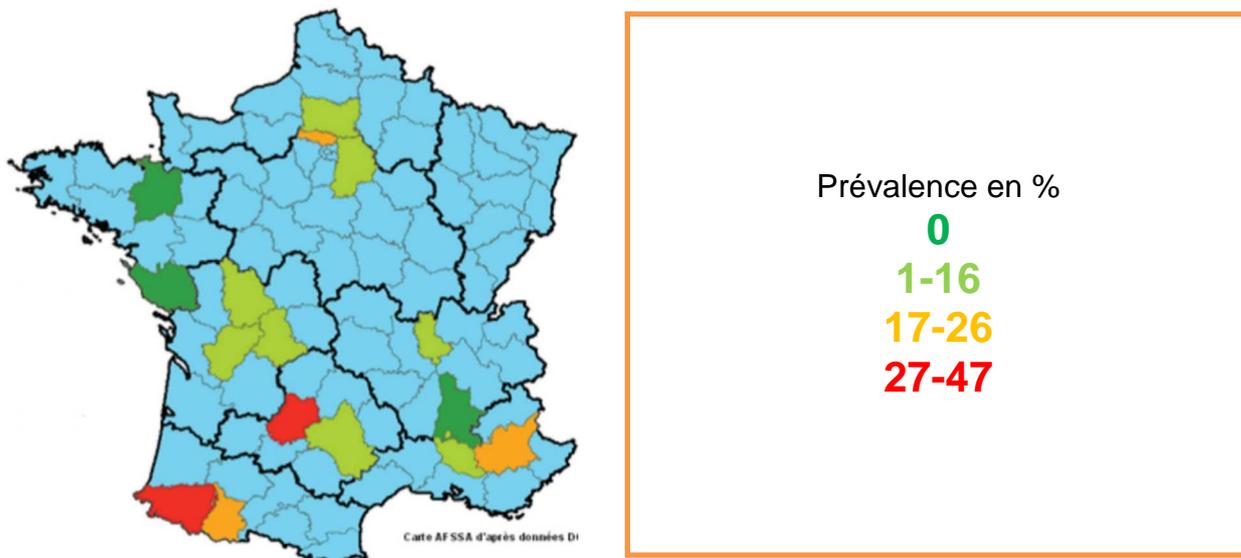


Figure 14 : Prévalence sérologique de la toxoplasmose chez les agneaux en France en 2007 [29]

Pour ce qui concerne les bovins dont la viande est d'origine française, sur un échantillon de 573 veaux (<250 jours) on obtient une séroprévalence de 2.5% contre 15.0% sur un échantillon de 1775 adultes [29]. Pour la viande importée, provenant du Marché de Rungis on retrouve sur l'échantillon de 225 veaux (<250 jours) une séroprévalence de 6.0% et 34% sur l'échantillon de 337 adultes [29] (Figure15).

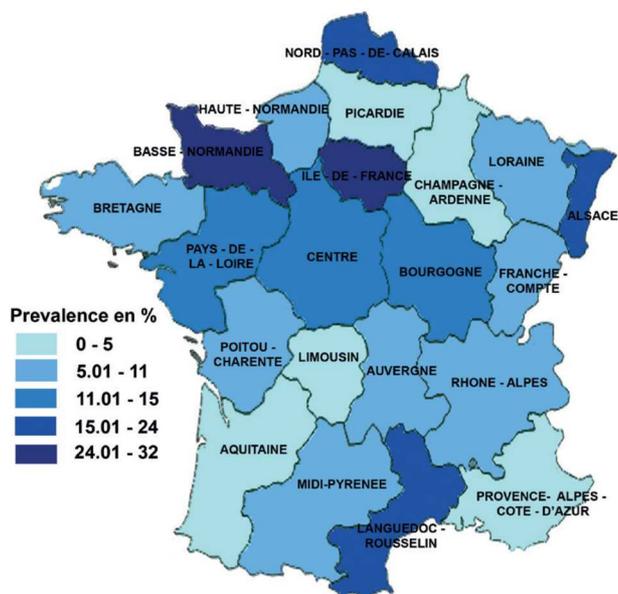


Figure 15 : Prévalence sérologique de la toxoplasmose chez les bovins en France en 2009 (tous âges confondus) [29]

Pour ce qui est relatif à la viande porcine, un porc en plein air a 5.4 fois plus de risque d'être séropositif qu'un porc hors sol [29]. Sur un échantillon de 128 porcelets élevés en hors-sol (<25 kg) on retrouve une séroprévalence de 2,5 % et sur un échantillon de 963 porcs adultes élevés en hors-sol également, on observe une séroprévalence de 2,8 %. Concernant les porcs élevés en plein air la séroprévalence n'a pu être calculée pour les porcelets et pour les adultes sur un échantillon de 195 on retrouve une séroprévalence de 6,3 % [29] (Figure 16).

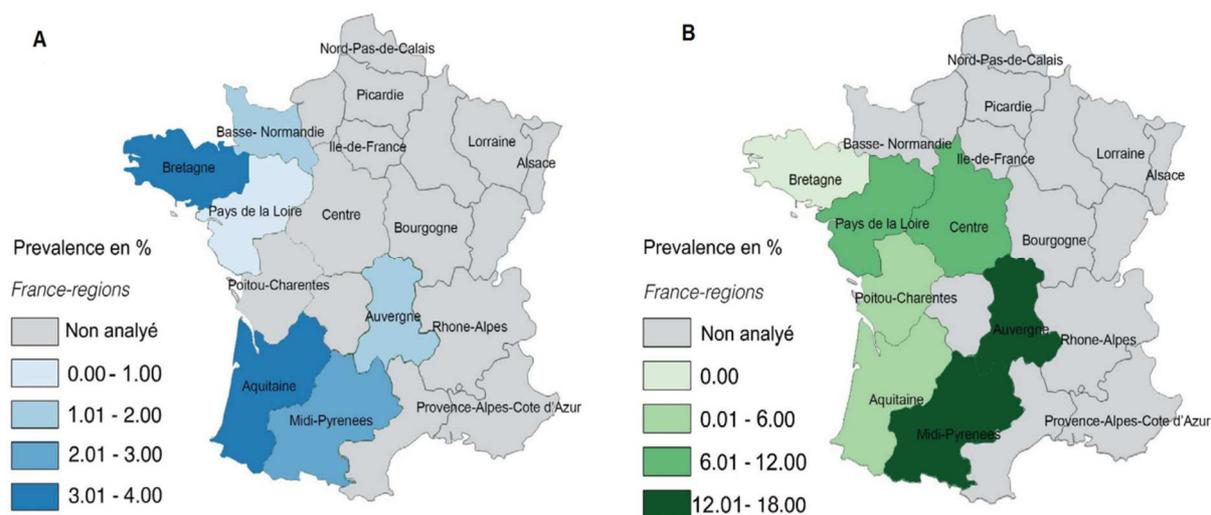


Figure 16 : Prévalence sérologique de la toxoplasmose chez les porcs charcutiers hors-sol (A) et plein air (B) en France en 2013 [29].

En générale, on constate que la séroprévalence est plus élevée chez les animaux âgés (de plus d'un an pour les ovins, plus de 9 mois pour les bovins et les porcins) que chez les jeunes. Ce constat peut être dû au mode de contamination par voie orale des animaux, et au cumul de l'exposition au cours de la vie de l'animal [29]

Concernant l'origine géographique des échantillons, de fortes variations de séroprévalences ont été mises en évidence chez les ovins et les bovins (Figure 14 et 15). Certains départements ont présenté une séroprévalence plus importante que d'autres à l'abattoir, probablement dû à la présence plus importante du parasite dans ces régions et donc un contact plus important avec celui-ci [29].

Pour les bovins (tous âges confondus), la séroprévalence apparaît liée à la région d'abattage ou à la région de naissance, après ajustement sur l'âge des animaux, là aussi c'est probablement dû à la présence du parasite qui est plus importante dans certaines régions [29].

Pour les porcs (charcutiers) en revanche il n'y a pas d'association significative avec la région ou le département d'abattage ou de naissance [29].

Concernant les viandes d'origine française et les viandes importées aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en fonction du pays d'origine [29].

Des parasites vivants ont été retrouvés dans 5.4% des carcasses ovines d'origine française (48 isolats avec 47 souches de génotype II, la plus courante (voir chapitre 2.8.1) et une souche de génotype III) parmi lesquelles 30% provenaient d'agneaux qui constituent la viande la plus susceptible d'être consommée peu cuite [29] ! A noter, deux toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) ont été rapportées en France ces 10 dernières années secondairement à une contamination par ingestion de viande d'agneau insuffisamment cuite (cas groupés familiaux en 2001 et 2010) [13].

Pour la viande bovine 2 parasites vivants de génotype II ont été mis en évidence dans les échantillons [29].

L'isolement des parasites vivants a pu être réalisé à partir de 25 carcasses de porcs hors-sol sur les 113 testées, et 16 carcasses de porcs de plein air parmi les 34 testées. Le génotype II est identifié pour l'ensemble des souches testées chez le porc [29].

Concernant la consommation de viande chevaline, 86% de celle-ci provient de l'étranger et plus particulièrement du continent américain (Canada, Argentine et Mexique) et représente un peu plus de 15600 tec (tonnes équivalentes carcasses) consommées en France/an [29]. Le danger majeur est la consommation de cette viande crue ou très peu cuite. Selon le Centre National de Référence de la toxoplasmose plusieurs cas de contamination humaine impliquant la viande de cheval ont été observés entre 2008 et 2010. Notamment un enfant dont la mère avait consommé de la viande de cheval crue pendant sa grossesse et qui a développé une toxoplasmose congénitale. L'identification par PCR des souches isolées pour ce cas a révélé la présence d'un génotype atypique, un génotype brésilien. Les viandes importées pourraient représenter un risque de contamination plus sévère par la présence de génotypes atypiques [29]. En effet ces génotypes sont plus virulents pour l'homme et peuvent entraîner une toxoplasmose plus sévère ou une pathologie chez un patient antérieurement immunisé [29].

Une étude a été mise en place avec l'aide des services vétérinaires des douanes françaises (SIVEP, Roissy) et la Direction générale de l'alimentation (DGAL) afin de déterminer la séroprévalence de *T. gondii* dans les viandes chevalines importées et consommées en France, ainsi qu'une caractérisation des génotypes de toxoplasme circulant chez le cheval [29]. Entre mai et décembre 2012 un total de 247 échantillons de viandes de cheval issues de l'importation a été analysé pour une recherche d'anticorps par la technique MAT et une PCR quantitative pour détecter la charge parasitaire. Les résultats montrent une séroprévalence globale de 34% à une dilution supérieure à 1/25. Le génotypage n'a pu être réalisé en raison de la faible quantité d'ADN [29]. Ces résultats attestent le risque éventuel associé à la consommation de viande de cheval en France.

Il est donc important de conseiller la prudence aux femmes enceintes même si elles sont censées être immunisées contre *T. gondii*. Elles doivent aussi respecter les règles hygiéno-diététiques précisément si elles sont amenées à voyager ou consommer de la viande importée qui peut contenir une souche différente du type II [71].

2.7 Traitement

En France, la stratégie thérapeutique du traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet de recommandations officielles [74].

2.7.1 Traitement prénatal de l'infection fœtale

Le traitement prénatal (ou anténatal) a pour but de réduire le risque de transmission maternofoetale. Son efficacité n'a pas été prouvée par des essais randomisés, mais des données indirectes suggèrent qu'il est efficace s'il est administré rapidement, précisément au cours des trois premières semaines après l'infection [25]. Il peut aussi être prescrit dans certains cas d'infection préconceptionnelle, notamment lorsqu'il existe des signes cliniques au cours des trois mois ayant précédé la conception, des cas de toxoplasmose congénitale ont été décrits dans ce contexte [25]. Un traitement peut aussi être mis en place lorsqu'il n'est pas possible d'exclure une infection périconceptionnelle et que l'anxiété maternelle est importante [25].

Le deuxième objectif de ce traitement administré au cours de la grossesse est de réduire la sévérité d'une infection fœtale prouvée par une amniocentèse ou très probable en raison d'une séroconversion maternelle en fin de grossesse [25].

En cas de suspicion d'infection maternelle, un traitement préventif par spiramycine à la posologie de 9 MU/jour en trois prises est prescrit [18]. Si la contamination fœtale n'est pas prouvée lors du diagnostic prénatal, la spiramycine doit être poursuivie jusqu'à l'accouchement [18]. Un diagnostic prénatal négatif n'exclut pas une infection fœtale. La PCR peut donner un résultat faussement négatif dû au passage transplacentaire retardé du parasite. Si l'infection fœtale est prouvée, la spiramycine est remplacée par un traitement renforcé associant la pyriméthamine et un sulfamide [18]. Selon les auteurs deux protocoles sont proposés :

- Pyriméthamine MALOCIDE® 50 mg/jour et sulfadiazine ADIAZINE® 3g/jour en deux prises [18].

Ou

- Pyriméthamine et sulfadoxine FANSIDAR® un comprimé par vingt kilos tous les dix jours sans dépasser trois comprimés par prise [18].

Avant la prescription de pyriméthamine et de sulfamides, il est nécessaire d'effectuer une numération de la formule sanguine, un bilan hépatique et une évaluation de la fonction rénale (clairance à la créatinine) [74].

Ces molécules franchissent la barrière placentaire et ont une action synergique parasiticide néanmoins, elles ne sont pas efficaces sur les kystes viscéraux [18]

Avec ces deux protocoles on fait une supplémentation en acide folinique, 15 à 20 mg/jour, en raison des effets indésirables hématologiques de ces traitements [18] [38].

La molécule atovaquone Wellvone® est prometteuse dans le traitement de la toxoplasmose congénitale car elle a une action sur les kystes viscéraux néanmoins elle n'a pas encore l'autorisation d'être prescrite chez la femme enceinte ou le nouveau-né [18]. De plus, en monothérapie cette molécule peut être responsable d'échecs thérapeutiques à cause d'une résistance ou d'une mauvaise biodisponibilité [18].

La prise en charge classique de la toxoplasmose en France repose sur le schéma suivant (Figure17) :

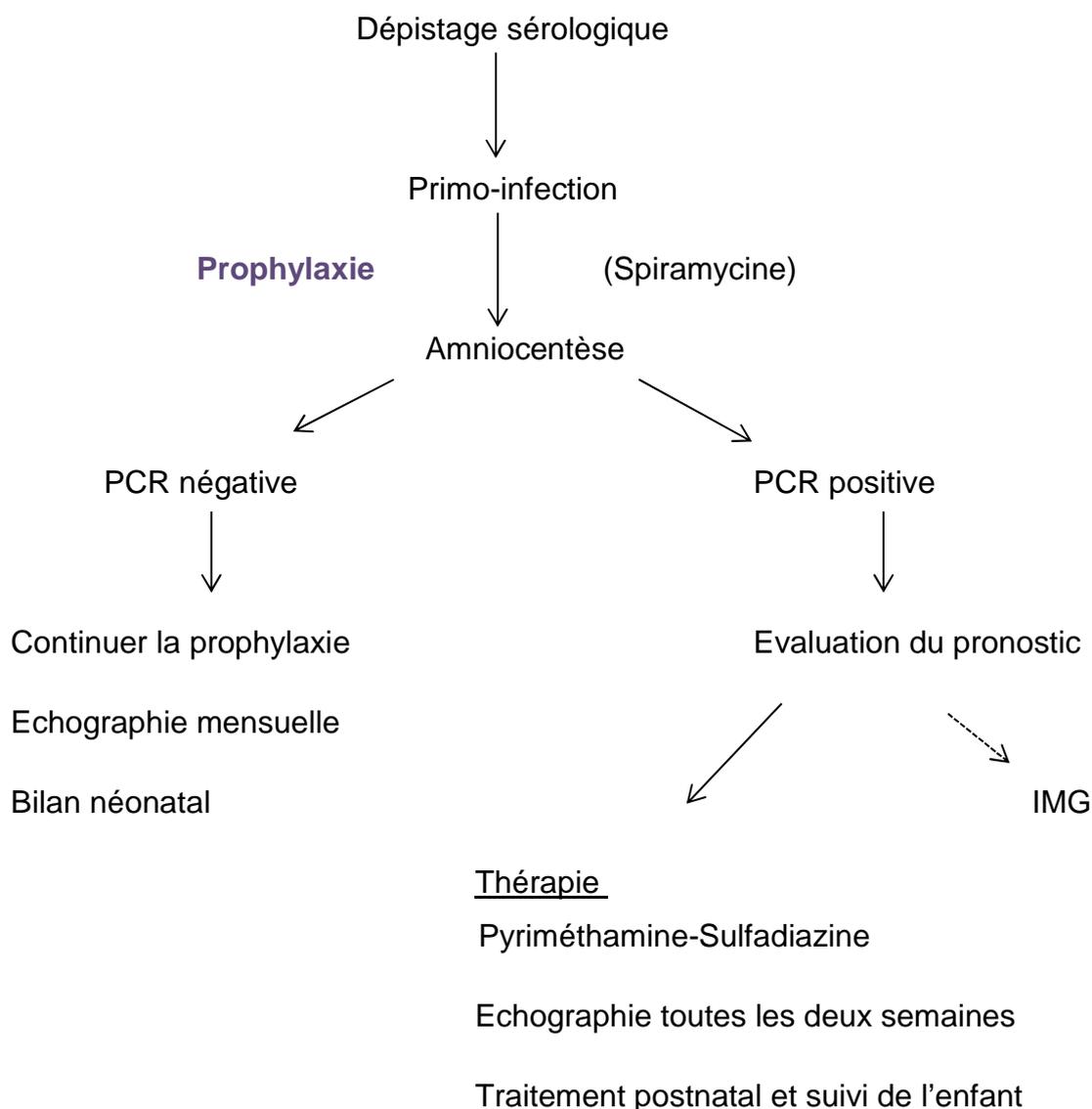


Figure 17 : Toxoplasmose pendant la grossesse : prise en charge classique en France [48]

2.7.2 Infection maternelle supérieure à trente semaines d'aménorrhées

La démarche thérapeutique à réaliser est discutée. En effet, certaines équipes considèrent qu'un traitement par pyriméthamine et sulfamide est à mettre en place rapidement sans réalisation d'une amniocentèse, en raison du taux élevé de transmission maternofoetale à cet âge gestationnel (plus de 70%) et de l'évaluation insuffisante des performances de la PCR à ce terme [18]. D'autres recommandent la PCR sur liquide amniotique avant de débiter ce traitement [18].

2.7.3 Toxoplasmose oculaire maternelle au cours de la grossesse

Que l'on soit face à une primo-infection avec atteinte oculaire ou à une réactivation de toxoplasmose oculaire, la femme enceinte doit connaître les signes d'alarmes comme la baisse d'acuité visuelle et les myodésopsies (corps flottants ou « mouches volantes » en suspension dans le corps vitré de l'œil [72]) [64]. En cas d'antécédent de chorioretinite toxoplasmique, un fond d'œil sera effectué tous les 3 mois [64].

La prise en charge de la chorioretinite toxoplasmique que ce soit en primo-infection ou lors d'une réactivation dépendra du terme de la grossesse mais aussi de la localisation des lésions observées lors du fond d'œil [64].

En effet si les lésions sont périphériques, le traitement n'est pas obligatoire, néanmoins il faut poursuivre la surveillance clinique et biologique de la mère et de l'enfant [64]. La Rovamycine® pourra être prescrite uniquement afin de réduire le risque de contamination fœtale car celle-ci n'a pas une très bonne pénétration intraoculaire [64]. Dans le cas où les lésions sont juxta-papillaires ou maculaires, le pronostic visuel de la mère est en jeu. Si l'on se trouve au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse le traitement comprendra Adiazine® et/ou le Zithromax® (molécule en cours d'évaluation). A partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse un traitement par Malocide®-Adiazine® pourra être employé. La décision thérapeutique sera déterminée après un avis ophtalmologique, obstétrical et pédiatrique [64].

2.7.4 Traitement post natal

➤ Toxoplasmose congénitale non prouvée à la naissance

Lorsque l'infection du nouveau-né n'est pas prouvée, c'est-à-dire quand le diagnostic anténatal est négatif ou qu'il n'a pas été réalisé et que nous avons un examen clinique, ophtalmique et une échographie transfontanellaire normaux, avec un bilan biologique néonatal négatif également aucun traitement n'est prescrit. La prescription systématique de spiramycine a été abandonnée [1]. Des examens sérologiques mensuels sont mis en place durant la première année de vie pour suivre le taux d'IgG transmises par la mère [1]. La disparition des IgG spécifiques permet d'exclure la présence d'une toxoplasmose congénitale [1]. De ce fait, la poursuite de la surveillance clinique ophtalmologique et biologique après un an n'est pas utile [1].

➤ Toxoplasmose congénitale prouvée à la naissance

Le traitement post natal correspond à l'association de pyriméthamine-sulfamides administrée en continu pendant en moyenne un an. Ces molécules agissent uniquement sur les tachyzoïtes [18].

La posologie de l'association pyriméthamine-sulfadiazine est fortement dosée et le traitement est donné quotidiennement. Les dosages sont les suivants : Pyriméthamine : 1mg/kg/jour en une prise pendant deux mois puis 0.5 mg/kg/jour les dix mois suivants et Sulfadiazine : 100 mg/kg/jour en deux prises pendant 1 an [18].

La posologie de l'association pyriméthamine et sulfadoxine est moins dosée et le traitement est donné tous les dix jours. Les dosages sont les suivants : pyriméthamine : 1.25 mg/kg/10 jours et sulfadoxine : 25 mg/kg/10 jours [18].

Les résultats à moyen terme semblent identiques quel que soit le sulfamide utilisé [18]. Néanmoins, la facilité d'utilisation de l'association pyriméthamine et sulfadoxine permettrait une meilleure observance et la demi-vie plus longue des prises moins fréquentes [18]. Il est nécessaire de faire une supplémentation en acide folinique de 25 mg/semaine pour contrer les effets indésirables hématologiques du traitement [18].

Des corticoïdes peuvent être prescrits en cas de lésion oculaire active ceci sur avis ophtalmologique [25].

Le traitement est actuellement prescrit pour un an, sous surveillance hématologique [25]. Au cours de cette période, l'enfant est suivi au plan clinique, ophtalmologique et sérologique et le fond d'œil régulièrement surveillé [25]. L'étude Toscane qui est en cours, évalue la possibilité d'obtenir une efficacité équivalente avec un traitement de trois mois opposé à un an [25]. Des études danoise et lyonnaise ont montré que l'incidence à 3 ans des chorioretinites après un traitement par pyriméthamine et sulfadiazine prescrit 3 mois et 1 an est relativement très proche (25 % contre 23,9 %) [18].

L'évolution des taux d'anticorps au cours du traitement et à l'arrêt présente deux pièges à connaître [25] :

- Une diminution ou une négativation transitoire du taux d'anticorps, qui se produit très souvent sous traitement. Cela ne doit pas remettre en cause le diagnostic ou arrêter le traitement [25].

- Un rebond sérologique, souvent observé à l'arrêt du traitement. En effet, on peut observer une remontée du taux d'IgG parfois surprenante, passant de 0 à plus de 2000 UI d'IgG [25]. Le processus physiopathologique est mal connu, mais une activation polyclonale peut être exclue [25]. Cela ne doit pas inquiéter, ni faire reprendre le traitement. Par la suite, le taux d'IgG redescend pour atteindre des valeurs stables et modérées, l'intervalle de temps nécessaire est variable d'un sujet à l'autre [25]. Il faut noter qu'en cas d'apparition de lésions oculaires les sérologies restent le plus souvent inchangées [25].

L'évolution à long terme de la toxoplasmose congénitale en France chez des enfants traités avant et après la naissance est bonne et la fonction visuelle est conservée dans la plupart des cas, ceci même en présence de lésions oculaires [25].

2.7.5 Le suivi ophtalmologique

Un suivi ophtalmologique régulier, avec la réalisation de nombreux fond d'yeux associé à un traitement systématique est attribué à tout enfant atteint d'une toxoplasmose congénitale confirmée [70]. Une étude rétrospective a été réalisée en Alsace entre 1990 et 2011. Le but de cette étude était d'évaluer la prise en charge et le suivi d'une cohorte de patient atteint d'une toxoplasmose congénitale, mais aussi estimer l'impact psychologique de la maladie sur les parents [70].

Les enfants concernés par l'étude sont nés entre 1990 et 2011, ils sont au nombre de 35 et ont été suivis par le pédiatre (examen à la naissance, à 3 mois, à 6 mois puis tous les ans jusqu'à 8 ans) et par l'ophtalmologiste (fond d'œil tous les 3 mois la 1^{ère} année puis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 8 ans) [70]. De plus, une échographie transfontanellaire a été effectuée dans les 3 premiers mois après la naissance. Le suivi débute de leur naissance jusqu'à fin 2011 [70]. Par la suite, les parents des enfants ont été contactés pour répondre à un questionnaire nommé « Ressenti parental face à la toxoplasmose congénitale de son enfant ». On retrouve pour chaque réponse du questionnaire un certain nombre de points (1 point pour la réponse A ; 2 points pour la réponse B ; 3 points pour la réponse C et 4 points pour la réponse D). Plus le score est élevé plus l'angoisse éprouvée pour les parents est importante. Pour évaluer l'impact global de la maladie, un score composé de la somme des scores à chaque question a été calculé, noté sur 23 [70].

Parmi les 35 grossesses, 29 (82,8%) d'entre elles ont bénéficié d'un traitement par spiramycine (au cours du premier trimestre) puis l'association pyriméthamine-sulfadiazine pour les prochains trimestres dès l'annonce de la séroconversion jusqu'à l'accouchement. Pour 2 enfants (5,7%) la séroconversion a eu lieu au 1^{er} trimestre de la grossesse, pour 10 enfants (28,6%) au 2^{ème} trimestre et pour 23 enfants (65,7%) au dernier trimestre. Pour 17 patientes (48,6 %) une amniocentèse a été effectuée. Il faut noter que parmi les 17 patientes qui n'ont pas bénéficié de l'amniocentèse 16 ont présenté une séroconversion au cours du 3^{ème} trimestre rendant le geste défavorable [70]. Un traitement post-natal par pyriméthamine et sulfadiazine a été donné à tous les enfants pour 1 an en moyenne. Pour tous les enfants l'examen clinique de naissance était normal. Pour 3 enfants on a retrouvé à l'échographie transfontanellaire des calcifications ou abcès intracrâniens [70]. Cependant, les enfants ayant présentés des calcifications intracrâniennes n'ont pas présenté d'atteinte oculaire à ce jour. Seul 2 enfants ont présenté un foyer choroïdarien à la naissance. Chez 31 enfants un suivi ophtalmologique régulier a été réalisé (minimum un fond d'œil par an) et au cours de ce suivi seulement un enfant a présenté une rétinoblastose avec un diagnostic à l'âge de 8 ans. On a aussi relevé au cours de ce suivi un strabisme chez 4 enfants (11,4 %), une amétropie chez 11 enfants (31,4 %, incluant les 4 enfants atteints de strabisme) [70].

Au sujet du questionnaire concernant le ressenti des parents, le score moyen relevé a été de 15/23 [70].

Grâce à plusieurs études des facteurs de risques de lésion rétinoblastosique ont pu être mis en évidence. Notamment à Lyon à l'hôpital de la Croix Rousse, on a constaté que les atteintes oculaires étaient d'autant plus fréquentes que l'infection maternelle est précoce, qu'une prématurité < 32 SA est constatée et que des manifestations non oculaires sont présentes lors du diagnostic ou à la naissance. En 2008 Kieffer et son équipe ont montré un risque de rétinoblastose avant l'âge de 2 ans en cas de délai de plus de 8 semaines entre la séroconversion maternelle et le début du traitement ainsi que la présence de calcifications intracrâniennes à la naissance. Toujours en 2008, Freeman et son équipe ont mis en évidence deux facteurs de risques, la présence d'anomalies intracrâniennes à l'échographie transfontanellaire et l'observation de séquelles neurologiques sévères à l'examen néonatal (80% de lésions rétinoblastosiques à 4 ans contre 12% pour ceux sans manifestations cliniques) [70].

Pour cette étude, le dépistage systématique s'est avéré pas très efficace pour mettre en évidence des lésions rétinochoroïdiennes car le suivi de l'étude était en moyenne de 6,6 ans [70]. En effet dans la littérature on note que le risque de rétinochoroïdite lors d'une toxoplasmose congénitale se présente en 3 pics : 1^{ère} année de vie, entre 7 et 8 ans et à la puberté donc on en déduit une augmentation de l'incidence dans le cas de notre étude. Néanmoins, ce suivi a permis de mettre en évidence et de traiter rapidement des enfants atteints de strabismes et d'amétropie [70].

Ce qui ressort de l'analyse du questionnaire concernant l'anxiété des parents au moment du suivi de l'enfant, c'est que pour les parents la toxoplasmose congénitale est une maladie grave. Cette perception est probablement due au fait que les enfants bénéficient d'un traitement pendant un an associé à un suivi régulier. Les parents ont la notion de réactivation de la maladie qui peut être une source d'angoisse [70].

Il est nécessaire de fournir des d'informations précises aux parents concernant la maladie et ses conséquences lors de l'annonce du diagnostic. Adapter le suivi des enfants atteints en tenant compte des multiples facteurs de gravité (signes cliniques à la naissance, échographie transfontanellaire anormale...) pourrait permettre de relativiser tout en surveillant l'évolution des enfants les plus à risques [70].

Donc ce qui ressort ici c'est une anxiété au moment du suivi des enfants, lors des 10 premières années de vie. Néanmoins, Peyron et al ont montré que malgré 58,8 % de lésions oculaires et 12,7 % de baisse de la fonction visuelle, le score de qualité de vie des 102 adultes atteints de toxoplasmose congénitale interrogés à l'âge adulte était identique à celui attendu dans la population générale [70]. De plus, une étude récente de Béraud et al en 2012 a montré que plus de 90 % des patients suivis pour une toxoplasmose congénitale ont été rassurés, rétrospectivement par cette prise en charge [70] et ces suivis permettent également une meilleure connaissance de l'évolution de la maladie.

2.7.6 Description des différentes molécules utilisées dans la toxoplasmose congénitale

2.7.6.1 *La spiramycine*

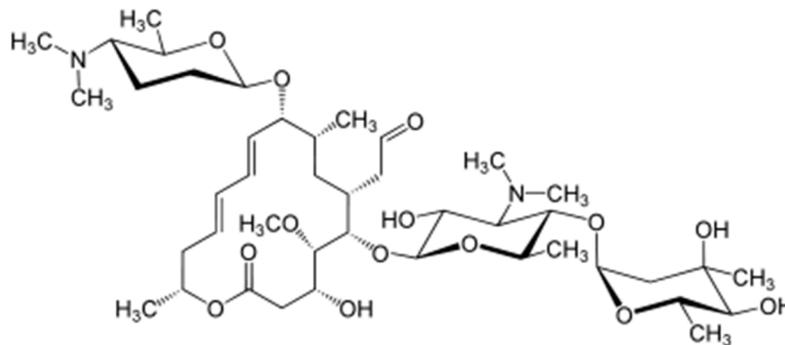


Figure 18 : Molécule Spiramycine [31]

La spiramycine fait partie de la famille des macrolides à seize atomes. Il s'agit d'un antibiotique bactériostatique agissant au niveau des sous-unités ribosomales 50 S et est bactéricide à bonne concentration [30]. La spiramycine a une résorption digestive correcte, une excellente diffusion tissulaire et intracellulaire sauf dans le cerveau, le liquide céphalorachidien et les urines. Son élimination est biliaire et fécale sous forme active. Cette molécule a comme effets indésirables principaux des troubles digestifs comme des nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales mais aussi des réactions allergiques rares (environ 0.5%) [30]. Pour une meilleure tolérance digestive son administration au cours d'un repas est recommandé [25].

L'administration précoce de Spiramycine aux femmes enceintes atteintes de toxoplasmoses permet de réduire de 50 à 60 % le risque de contamination fœtale. La Spiramycine est active sur les formes végétatives et inactive sur les formes bradyzoïtes (« kystes viscéraux ») du parasite. Ne passant pas la barrière placentaire, elle prévient l'infection chez le fœtus mais ne permet pas de le traiter s'il est déjà infecté [32].

2.7.6.2 La pyriméthamine

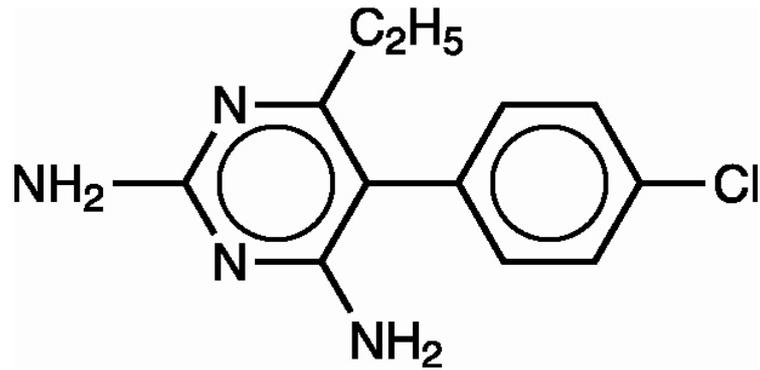


Figure 19 : Molécule Pyriméthamine [33]

Il s'agit d'une benzylpyrimidine de la famille des diaminopyrimidines, active sur les formes végétatives de *T. gondii* mais pas sur les bradyzoïtes (« kystes viscéraux ») [30]. La pyriméthamine doit toujours être administrée en association avec un sulfamide dans le traitement curatif de la toxoplasmose congénitale [1]. En effet la pyriméthamine inhibe la dihydrofolate réductase et donc la synthèse de l'acide folique par les protistes. Elle bloque ainsi la formation du coenzyme F indispensable à la synthèse de certaines bases puriques et d'acides aminés [1]. Il faut noter que l'inhibition de l'enzyme est moindre dans les cellules de mammifères. En conséquence de cela elle agit en synergie avec les sulfamides qui eux inhibent la dihydrofolate synthétase [30]. Son absorption digestive est lente et incomplète, elle va s'accumuler dans les reins, le foie, la rate, les poumons et tous les tissus y compris le cerveau. Elle a une demi-vie de quatre jours et son élimination urinaire est lente (quatre à cinq semaines) en partie sous forme de métabolites. Cette molécule passe la barrière placentaire et peut aussi se retrouver dans le lait maternel [30]. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la pyriméthamine [1].

Néanmoins il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la pyriméthamine lorsqu'elle est administrée au cours de la grossesse [1]. Ainsi l'utilisation de cette molécule est déconseillée pendant le premier trimestre et peut être utilisée au deuxième et troisième trimestre [1]. Les effets indésirables de cette molécule sont une carence en acide folique après environ un mois de traitement avec anémie macrocytaire, asthénie, irritabilité, possibilité de stomatite ulcéreuse, iléite et troubles neurologiques [30].

Sous ce traitement il y a nécessité de réaliser une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine avec dosage des plaquettes et supplémentation systématique en acide folinique [30]. Les contre-indications à l'utilisation de ce traitement sont les insuffisances hépatique ou rénale sévères et l'intolérance au gluten [74].

2.7.6.3 La sulfadiazine

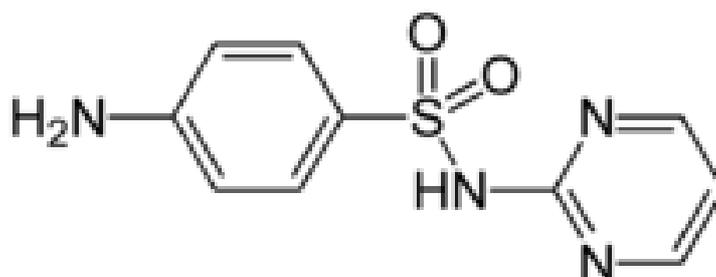


Figure 20 : Molécule Sulfadiazine [34]

La sulfadiazine fait partie de la famille des sulfamides. On la retrouve dans le traitement de la toxoplasmose congénitale en association avec la pyriméthamine. Dans cette association l'activité de la pyriméthamine est multipliée par 6 du fait de la synergie entre les deux molécules [1]. Cette synergie est due au fait que les médicaments agissent en deux points différents du métabolisme de l'acide folinique [1]. Cette association permet une utilisation de la pyriméthamine à des doses non toxiques [1]. La sulfadiazine a une activité antibactérienne et antiparasitaire. Son absorption est rapide et pratiquement totale (70% de la dose ingérée). Le pic sérique est atteint entre 3 et 6 heures, la demi-vie plasmatique est d'environ 13 heures et sa liaison protéique est d'environ 50 %. La sulfadiazine diffuse dans le liquide céphalo rachidien, dans le liquide amniotique et dans le sang fœtal à des concentrations actives [37].

Cette molécule est partiellement métabolisée (30 %) en dérivés acétylés inactifs et son élimination est essentiellement rénale [37].

Les effets indésirables que l'on peut retrouver avec cette molécule sont les suivants [37] :

- Intolérance digestive : nausées, gastralgies.
- Manifestations hématologiques : thrombopénies, anémies hémolytiques immuno-allergiques, neutropénies, exceptionnellement aplasies médullaires.
- Manifestations cutanées : photosensibilisation (ne pas s'exposer au soleil, protection solaire avec un indice élevé : 50), rash, urticaire, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson.
- Manifestations rénales et urinaires : lithiases des voies urinaires pouvant se manifester par des coliques néphrétiques, une hématurie, ou une insuffisance rénale aiguë d'où l'importance d'une diurèse alcaline abondante pendant le traitement (recommander eau alcaline : Vittel, Evian, eaux de Vichy...).
- Manifestations hépatique : augmentation des transaminases et hépatite.

Pour les enfants de moins de 6 ans il faut écraser les comprimés avant administration et il est conseillé en raison de l'amertume de celui-ci de le mélanger à un aliment (un jus de fruit, compote, purée...) [37].

Un contrôle hématologique périodique est donc nécessaire en cas de traitement prolongé ou itératif. En cas de douleurs lombaires avec ou sans hématurie, la possibilité de lithiase des voies urinaires doit être évoquée [37]. En cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible si le traitement est administré en fin de grossesse. Aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour avec la sulfadiazine lors de l'administration à proximité de l'accouchement. Cet effet a été signalé avec certains sulfamides à demi-vie longue, du fait de l'immaturation des systèmes détoxifiant la bilirubine chez le nouveau-né, ce qui n'est pas le cas de la sulfadiazine [20]. Les contre-indications à l'emploi de cette molécule sont les insuffisances hépatique ou rénale sévères, l'allaitement et l'intolérance au gluten [74]. En début de traitement une vigilance particulière s'impose quant au risque de réaction allergique [74]. Le pharmacien d'officine doit inciter la patiente à avertir son médecin en cas de manifestations cutanées, de fièvre ou de douleurs articulaires [74]. Parfois le traitement doit être suspendu [74].

2.7.6.4 La sulfadoxine

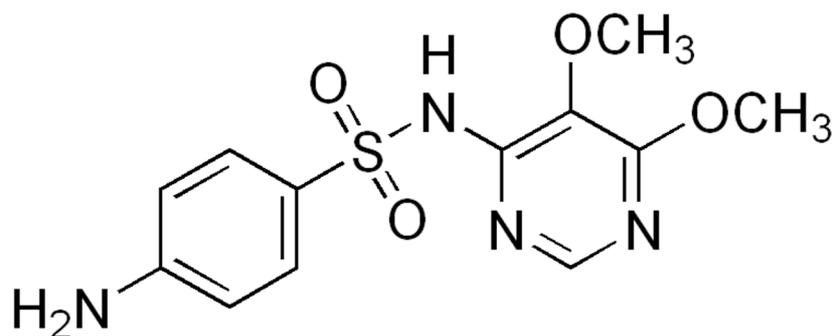


Figure 21 : Molécule Sulfadoxine [35]

La sulfadoxine est utilisée en association avec la pyriméthamine. Il s'agit d'un sulfamide à demi-vie longue qui en déplaçant la bilirubine de ses sites de liaisons avec les protéines peut entraîner un ictère nucléaire [1]. Le sulfamide retard à l'intérêt de diminuer le nombre de prises ce qui favorise son observance [1]. L'association a une activité schizontocide en inhibant le métabolisme de l'acide folique dont le protiste a besoin pour sa croissance [37]. Les effets indésirables de la sulfadoxine sont des manifestations cutanées et des anomalies hématologiques [74]. Les contre-indications d'utilisation de cette molécule sont les insuffisances hépatiques ou rénales sévères et les hépatites [74].

FANSIDAR® : 500 mg sulfadoxine / 25 mg pyriméthamine. L'indication de ce médicament dans la prise en charge de la toxoplasmosse n'est pas validée par AMM [74].

2.7.6.5 Folinoral ou acide folinique

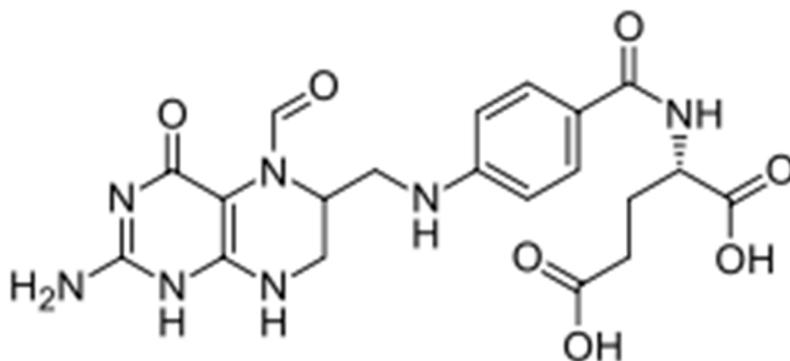


Figure 22 : Molécule de Folinoral [36]

Prévention et correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par la pyriméthamine au long cours ou à fortes doses. Lorsqu'il s'agit d'un traitement à fortes doses la posologie est entre 10 et 25 mg/jour rarement 50 mg/jour et quand il s'agit d'un traitement à faibles doses administré au long cours on retrouve une posologie de 30 à 75 mg en dose cumulée hebdomadaire. Chez l'enfant la posologie est de 5 à 10 mg tous les deux à quatre jours [37]. L'acide folinique est absorbé en quasi-totalité dans le tractus gastro-intestinal, où il est déjà métabolisé en 5-méthyl-tétrahydrofolate, métabolite actif. Le foie poursuit ensuite le métabolisme de l'acide folinique non bio transformé dans la lumière intestinale et l'effet de premier passage hépatique est estimé à 90 % [37].

Les concentrations plasmatiques, exprimées en folates totaux, sont équivalentes entre la voie orale et la voie parentérale, tant que les doses sont faibles. Au-delà de 50 mg d'acide folinique, l'absorption digestive diminue, conséquence d'une saturation du mécanisme de transport actif des folates : la biodisponibilité absolue est alors d'environ 70 à 75 % [37].

La concentration plasmatique maximale du métabolite actif est obtenue 2 à 3 heures après une prise orale. Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 7 heures et l'excrétion est rénale, sous forme de métabolites inactifs 5 et 10 formyl-tétrahydrofolates [37].

En raison d'une administration une seule fois par semaine, l'achat éventuel d'un pilulier hebdomadaire peut être proposé à la patiente afin d'optimiser l'observance du traitement [74].

2.7.7 Homéopathie

Un traitement homéopathique peut être associé à un traitement allopathique dans le cadre de la toxoplasmose congénitale, chez la femme enceinte et le nouveau-né [38].

Le traitement homéopathique peut comprendre les souches :

- La souche *Phosphorus* qui est un remède lors de dégénérescence des organes nobles, comme le rein, le foie, le pancréas et le cerveau. Il est utilisé en cas d'hépatite, quand le foie est congestionné, douloureux, sensible au toucher et à la pression. Mais aussi quand il y a la présence d'un subictère, un ictère, avec des selles pâles [38].

- La souche *Arum triphyllum* est aussi un remède de la toxoplasmose, à prescrire sur les signes généraux [38].
- *Gelsemium* est utilisé en cas d'état infectieux avec abattement, abrutissement, hébétude, assoupissement et pouls lent en association avec *Helleborus* et *Veratrum viride* (deux remèdes utilisés quand le pouls est lent) et aussi *Pyrogenium*, lorsque le malade est agité [38].
- La souche *Conium* va être employée lors de chorioretinite avec photophobie intense et une vision rouge des objets [38].

2.8 Vaccination

2.8.1 Les différentes souches de Toxoplasme

Les premières études de génotypage des souches de *T. gondii* ont été effectuées sur des isolats provenant de France et des USA et avaient amené à la description de trois génotypes I, II et III, génétiquement peu différents [40]. Ces génotypes sont associés à des phénotypes particuliers et entre autre, à des virulences différentes chez la souris [40].

Les souches de génotype I, représentées par la souche RH, sont virulentes chez les souris [40]. Elles entraînent des infections qui sont létales pour 100 % des souris et cela quelle que soit la dose [29]. On observe une dissémination rapide du parasite dans les tissus, la mort soudaine de la souris, même après l'infection par un seul parasite et quelle que soit la lignée de souris utilisée [40].

Les souches de génotype II, représentées par la souche ME49, sont dites avirulentes [40]. Elles provoquent, avec de fortes doses d'infection, une mortalité mineure. Ces souches sont prédominantes en Europe et aux USA, aussi bien chez les humains que chez la plupart des animaux testés [40]. Elles sont la cause, en Europe, de 80 % des cas de toxoplasmose congénitale humaine [40].

Les souches de génotype III sont de virulence intermédiaire [40].

Par la suite, l'analyse d'un plus grand nombre d'échantillons d'origine géographique plus diversifiée et l'augmentation du nombre de marqueurs génétiques utilisés pour le génotypage ont permis de mettre en évidence une diversité génétique plus importante que celle décrite au départ [40].

Il existe des recombinaisons entre les trois types (type I/III) et des lignées dites atypiques dans lesquelles la majorité des allèles ne correspondent pas à ceux des trois types classiques [40].

En Afrique par exemple, on a surtout identifié des souches issues de recombinaisons entre les génotypes de types I et III (type I/III). On a également constaté que les toxoplasmoses oculaires acquises sont pour la majorité dues à des souches de type I ou de type I/III [40]. Par contre, en Amérique du Sud, ce sont les souches atypiques et recombinantes, plus virulentes, qui sont le plus représentées [40] [29]. Elles ont été isolées chez différents animaux (poulet, chat, cheval), également chez un jaguar en Guyane française. On les retrouve aussi en Guyane, chez des patients immunocompétents, lors de cas de toxoplasmose humaine sévère. L'article datant de 2008 exprimait que récemment de telles souches avaient été retrouvées chez environ 40 % des moutons testés aux USA [40].

Les études réalisées en France sur tous les cas de toxoplasmose congénitale observés de façon consécutive au sein d'un laboratoire mettent en évidence une responsabilité quasi exclusive du type II dans les toxoplasmoses congénitales [20].

2.8.2 Stratégie vaccinale

Elle se réfère au fait qu'une primo-infection induit une immunité protectrice à vie, aussi bien chez l'homme que chez l'animal [40]. La vaccination contre *Toxoplasma gondii* vise trois populations, les femmes enceintes séronégatives, les animaux de rente et les chats [15].

Les objectifs de cette vaccination sont les suivants :

- Réduire l'excrétion d'oocystes chez le chat pour réduire la contamination environnementale et donc le risque d'infection des hôtes intermédiaires [15].
- Prévenir la formation de kystes [15].
- Empêcher la survenue d'une parasitémie chez la femme enceinte et les femelles en élevage, pour éviter le passage du parasite vers le fœtus [15].

Il est très difficile de mettre au point un vaccin contre *Toxoplasma gondii* car celui-ci entraîne la stimulation de plusieurs types de réponses immunes (humorales et cellulaires) envers différents antigènes et toutes ne permettent pas l'acquisition d'une immunité protectrice [15].

Le cycle de *Toxoplasma gondii* est complexe, nombreux épitopes antigéniques sont exprimés, le vaccin devra donc être multiantigénique pour une meilleure efficacité [15] (Tableau 1).

	Stade sporozoïte	Stade tachyzoïte	Stade bradyzoïte
Antigènes spécifiques de stades		- P30 (SAG1) (antigène membranaire) - HSP70 (protéine de choc thermique)	- MAG1 (antigène spécifique des kystes à bradyzoïtes) - HSP30 (BAG1)
Antigènes communs à plusieurs stades		- SAG3 (antigène membranaire) - GRA1,2,4,5,6,7 (antigènes cytoplasmiques)	
		- ROP2 (antigène de rhoptrie) - MIC 2,3,4 (antigènes de micronème)	

Tableau 1 : Divers antigènes de *T. gondii* utilisés dans les études vaccinales et spécificités de stades [15]

Un vaccin animal a déjà été commercialisé chez les ovins, que nous verrons par la suite, mais chez l'homme c'est plus compliqué car l'immunisation par des parasites vivants atténués ne peut pas être réalisée en raison du risque de mutation pouvant redonner la virulence du parasite [15].

La majeure partie des essais de vaccination a été réalisée chez la souris, soit avec des extraits parasitaires, des parasites vivants atténués, différentes protéines du parasite, soit par injection des protéines purifiées, de protéines recombinantes, ou de l'ADN complémentaire correspondant [40].

Grâce à ses essais, on a remarqué que la réponse cellulaire jouait un rôle très important dans les mécanismes responsables de la résistance à *T. gondii*, néanmoins que les immunoglobulines A avaient aussi un rôle primordial dans la limitation de l'invasion des cellules épithéliales par le parasite. Ces études ont permis de spécifier les réponses immunitaires impliquées dans la protection contre *T. gondii* et plus précisément ont montré la part déterminante de l'IFN γ dans cette défense [40].

2.8.3 Vaccination par des parasites vivants

En 1993, les premiers essais de vaccination ont été réalisés chez les moutons avec des parasites tués, mais sans résultats avérés chez les brebis gestantes. Cependant, l'injection de souches vivantes de toxoplasme, comme la souche RH ou la souche vivante incomplète S48, provoque la réduction de la charge parasitaire chez des porcs et prévient les avortements chez les brebis. Pour le porc, en 2004, des adjuvants ont été utilisés pour diminuer la dose de tachyzoïtes vivants ingérés : des doses de 1000 tachyzoïtes, injectées avec des oligonucléotides comme adjuvant, ont induit une protection d'environ 50% de l'effectif traité [40].

Chez les ovins, le vaccin composé d'une suspension de la souche S48 de *T. gondii* [15] réduit de 70 à 80% les avortements, par rapport à des troupeaux témoins [40]. Ce vaccin est commercialisé par la société INTERVET (OVILIS TOXOVAX ®) et est utilisé en France [15]. L'injection de ce vaccin ne conduit pas à la formation de bradyzoïtes et donc prévient la formation de « kystes viscéraux » [40]. Les brebis doivent être vaccinées au moins 3 semaines avant la période de reproduction et par voie intramusculaire [15]. Ce vaccin possède cependant plusieurs inconvénients. Il n'empêche pas l'infection du fœtus, il est peu stable, sa durée de vie ne dépassant pas deux à trois semaines et les animaux récemment vaccinés ne peuvent être consommés à cause d'une possible transmission des tachyzoïtes [40]. Le lait et la viande ne peuvent être consommés que six semaines après la vaccination [15]. De plus, la virulence de cette souche naturelle n'est pas bien contrôlée et le risque de réversion existe [40].

2.8.4 Les vaccins moléculaires

Plusieurs candidats vaccins ont été distingués. Il s'agit des antigènes majeurs de surface du tachyzoïte (SAG1, SAG2 et SAG3), des protéines des organites du complexe apical notamment les molécules de granule dense (GRA1, 4, 7) et de rhoptrie (ROP2) [40].

Ces vaccins montrent des protections partielles, mais significatives chez la souris. Néanmoins ils sont beaucoup moins efficaces que les vaccins vivants atténués [40].

Des résultats de protection très encourageants ont été obtenus après la vaccination de porcs par un mélange de deux protéines sous forme de vaccin ADN [62].

Deux porcs sur trois ont été complètement protégés après challenge et ne présentaient pas de parasites au niveau du muscle cardiaque, mais les effectifs restent faibles (trois porcs/lot) [40]. Le principe de la vaccination ADN consiste à injecter non pas la protéine vaccinale mais l'ADN correspondant. L'injection de l'ADN dans le muscle strié aboutit à l'expression de la protéine correspondante dans les myocytes du lieu d'injection [40]. L'utilisation de broyat de parasites (contenant un mélange de protéines parasitaires) encapsulé dans des micro- ou nanoparticules induisent une réponse immune chez le mouton mais pas de protection après un challenge (2004) [40].

Récemment, des protéines purifiées, associées à un adjuvant, ont été administrées à des chats par voie nasale (Luis Garcia et al en 2007 [62]), entraînant une bonne protection contre l'excrétion d'oocystes, puisque deux chats sur trois testés n'en sécrétaient pas. Cependant, malgré ces bons résultats, ces études restent à confirmer car les effectifs par lot sont très faibles (trois chats/lot) (2007) [40].

L'inconvénient des vaccins à ADN c'est que l'administration par voie orale est impossible, seule une injection intramusculaire ou plus rarement par voie intra-nasale peut être utilisée [15]. Néanmoins ces vaccins sont sécuritaires, il n'y a pas de réversion de la virulence par rapport aux vaccins vivants atténués [15].

Dernièrement, une étude réalisée par des équipes de l'Institut Pasteur, de l'Institut Cochin (Inserm, CNRS, Université Paris Descartes) et du *Wellcome Trust Centre for Molecular Parasitology* de l'université de Glasgow a mis en évidence le rôle d'une protéine, appelée AMA1, dans l'adhésion de *T. gondii* aux cellules de l'hôte. Ce travail a été publié le 10 octobre 2013 sur le site de Nature Communications. Les auteurs démontrent que le blocage seul de cette protéine n'empêche pas le parasite de se multiplier normalement. Les scientifiques en ont déduit que cette protéine n'est pas indispensable au processus d'invasion cellulaire mais qu'elle est impliquée dans l'adhésion du parasite aux cellules de l'hôte [39]. Les chercheurs suggèrent donc d'axer les stratégies thérapeutiques et vaccinales sur d'autres protéines en complément de la protéine AMA1 [39].

2.8.5 VitamFero la technologie « TOXO KO »

VitamFero est une entreprise de biotechnologie privée, créée en 2005, spécialisée en vaccinologie antiparasitaire dont les laboratoires sont situés à Tours. Elle utilise une souche mutée de *Toxoplasma gondii* (souche RH), brevetée conjointement par l'INRA, le CNRS et l'Université de Tours, pour concevoir de nouveaux vaccins vétérinaires destinés, notamment à prévenir la toxoplasmose ovine [65].

Par biologie moléculaire, par la technique du Knock-out (d'où TOXO KO) deux gènes ont été délétés : Mic 1 et Mic 3. Ces gènes codent des protéines de micronèmes, impliquées dans l'adhésion des toxoplasmes à la cellule-hôte [40]. En effet, les protéines de micronèmes (Mics) se lient à des récepteurs de la cellule hôte. Ceci a permis d'obtenir des souches de virulence atténuée qui ne sont pas susceptibles de retrouver leur virulence de départ [40]

Après infection des souris par des kystes d'une souche de type II. Il a été observé chez la souris une forte réponse humorale et cellulaire de type Th1 avec une protection manifeste contre la toxoplasmose chronique (plus de 96 % de réduction des kystes cérébraux) [15], une haute protection contre l'infection congénitale (survie de 100 % des nouveau-nés contre 60 % des témoins non vaccinés [40]) [15] et une forte réduction de la transmission maternofoetale (33 % de souriceaux infectés pour le groupe témoin et 4 % pour les souriceaux de mères vaccinées) (Ismael et al 2006) [40].

De plus, une étude réalisée chez 12 brebis séronégatives vaccinées par voie sous cutanée et soumises à une épreuve infectieuse par voie orale à mi-gestation a permis de mettre en évidence une protection contre l'avortement dans 90 % des cas (Mévélec M.N et al 2008) [15].

En 2013, on a constaté toujours grâce à cette souche chez la souris, après vaccination et infectation par le parasite, une diminution significative des lésions oculaires caractéristiques (cataracte, uvéite...) par comparaison aux souris témoins non vaccinées [66].

VitamFero et Bioproperties (entreprise privée australienne, leader dans la recherche vaccinale ainsi que dans la production GMP et la distribution mondial de vaccins vivants destinés à l'élevage intensif et à l'industrie agro-alimentaire) annoncent en 2015 la signature d'un accord de licence, de co-développement et de distribution exclusif et mondial avec l'objectif d'achever le développement du vaccin vétérinaire de VitamFero dirigé contre la toxoplasmose dans les installations de Bioproperties à Sydney. VitamFero va transférer sa technologie de vaccin vivant atténué à Bioproperties qui prendra en charge la production et les phases ultimes du développement jusqu'à l'enregistrement et le lancement du produit sur les principaux marchés. Le 1^{er} enregistrement du vaccin contre la toxoplasmose ovine devrait intervenir en 2019 [67].

La technologie « TOXO KO » peut conduire à de nouveaux vaccins dirigés contre d'autres maladies parasitaires animales ou humaines causés par des agents infectieux de la classe des apicomplexes [65].

Pour l'instant, les vaccins atténués obtenus par génie génétique restent une des solutions les plus intéressantes pour la vaccination des animaux de rente. Ils sont efficaces et induisent une immunité comparable à une infection naturelle. La réversion de virulence de ces souches peut être contrôlée [40].

Deuxième partie : Quelles sont les perspectives de prise en charge ?

1 Remise en cause du dépistage prénatal en France.

Comme cité précédemment, la toxoplasmose fait l'objet d'un programme de dépistage prénatal systématique en France, depuis 1978, sachant que la première proposition d'une surveillance biologique systématique date de 1959 [43]. À cette période, le dépistage apparaissait simple et peu coûteux car la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer était élevée [43]. Aujourd'hui, en Europe, la France fait partie des rares pays qui proposent un dispositif aussi important, avec une législation qui définit, le nombre et la nature des examens obligatoires [43]. On constate aujourd'hui une hétérogénéité des politiques et des pratiques européennes concernant le dépistage anténatal de la toxoplasmose ce qui met en évidence des interrogations et des incertitudes au sujet de ce dépistage [43]. Aujourd'hui en France, le dépistage prénatal de la toxoplasmose est remis en question. En effet, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a diminué et le risque de contamination par *T. gondii* pendant la grossesse également [43]. En raison de cette baisse régulière de la séroprévalence, le coût de ce dépistage pour l'Assurance Maladie ne cesse d'augmenter. Aujourd'hui la sensibilité du diagnostic anténatal a progressé alors que la place de l'interruption médicale de grossesse diminue [44]. De plus, la place du traitement anténatal est également remise en question. En effet, certaines études sont en faveur du traitement pour les fœtus ayant une toxoplasmose congénitale [44]. En revanche, les études sur la prophylaxie sont insatisfaisantes. Ces données sont observationnelles et concernent surtout la spiramycine [44].

Il a été constaté une diminution du nombre d'enfants atteints de formes cliniques graves de toxoplasmose congénitale par rapport aux années 1960/1980 où le nombre de cas était évalué à plusieurs milliers par an [42]. Cette diminution est probablement due à l'amélioration des conditions d'hygiène, mais aussi à l'impact du dépistage, en effet celui-ci permet de détecter rapidement les infections fœtales, de mettre en évidence les conséquences par les techniques de diagnostic anténatal et de démarrer rapidement les traitements spécifiques [42].

La Haute Autorité de santé en 2009 a remis en cause le dépistage, le maintenant en attendant la réalisation d'essais thérapeutiques qui prouveraient son efficacité. Une telle étude est en cours, il s'agit de TOXOGEST (étude qui sera présentée par la suite) (Figure 23) [44].

1.1 Données actuelles sur les traitements

➤ Le traitement prophylactique est-il efficace sur la transmission maternofoetale ?

Le choix de la spiramycine en première intention depuis 30 ans en France repose sur l'étude princeps de Desmots et Couvreur en 1974, qui évoquait un effet protecteur du traitement prophylactique par celle-ci [44]. C'était une étude observationnelle sans ajustement sur l'âge de la grossesse [44]. Or le moment de la séroconversion au cours de la grossesse est important. Le type de traitement, le délai de mise en route du traitement sont dépendants de ce moment. On a observé que les femmes étaient plus souvent traitées en cas de séroconversions précoces et à faible risque de transmission qu'en cas de séroconversions tardives, qui sont elles plus sujettes à transmission [44].

Plus récemment, en 2007 une étude européenne SYROCOT (*Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis*), a étudié l'impact du traitement prophylactique sur la transmission mère-enfant [44]. Il s'agit d'une méta-analyse collaborative prenant en compte 1438 mères traitées, où les données individuelles de 26 cohortes ont été réunies dans une même base de données [44]. Au cours de cette étude le moment de la séroconversion au cours de la grossesse a été pris en compte. Uniquement les femmes traitées avant tout diagnostic anténatal ont été prises en compte, les femmes non traitées ont été exclues [44]. Après ajustement, il a été constaté une diminution significative du risque de transmission lorsque le traitement prophylactique était débuté précocement après la séroconversion [44]. En effet, on a observé que la transmission était plus faible lorsque le traitement était débuté dans les trois semaines après la séroconversion, par rapport à un début de traitement plus de huit semaines après la séroconversion [44].

L'étude SYROCOT s'étant portée uniquement aux femmes traitées, elle n'apporte aucune réponse directe à la question de l'efficacité de la spiramycine pour prévenir la transmission [44].

Plusieurs autres grandes études de cohorte n'ont montré aucune différence significative sur la transmission maternofoetale qu'il y ait eu un traitement prophylactique ou non au cours de la grossesse [44].

En 2010, la Haute Autorité de Santé a mis en place l'essai TOXOGEST [45], il s'agit d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) multicentrique, randomisé et national [46] [45] (Figure 23).

L'objectif de cet essai est de comparer l'efficacité du traitement prénatal par pyriméthamine-sulfadiazine et par spiramycine vis-à-vis de la transmission materno-foetale [44]. Cette étude va aussi permettre de décrire les effets indésirables, de comparer leur sévérité et leur fréquence dans les deux groupes de traitement et d'étudier l'effet de la précocité de mise en route du traitement anténatal sur le risque de transmission [44].

Le nombre de patientes est de 165 dans chacun des 2 groupes avec pour hypothèse de réduire le taux de transmission de 40% (dans le groupe de référence) à 25% (dans le groupe efficace) [46] [44].

Une femme est éligible en cas de séroconversion avérée de toxoplasmose après 12 semaines d'aménorrhée alors que la sérologie était négative en début de grossesse [46] et absence de traitement antitoxoplasmique de plus d'une semaine [44]. De plus, la femme enceinte doit avoir un âge supérieur ou égal à 18 ans et il est nécessaire d'avoir son consentement éclairé [44]. L'inclusion est possible dans la plupart des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) de France métropolitaine [44].

L'étude est sans insu et ne comporte pas de groupe placebo pour des raisons d'acceptabilité [44].

Le traitement est débuté le plus rapidement possible après le diagnostic de séroconversion [44]. La spiramycine est comparée ici à l'association pyriméthamine-sulfadiazine car il s'agit du traitement le plus efficace disponible sur *T. gondii* [46]. L'hypothèse repose sur une plus grande efficacité de l'association pyriméthamine-sulfadiazine que la spiramycine pour diminuer le risque de transmission materno-foetale, ceci en limitant la phase d'infection du placenta par les tachyzoïtes, avant le passage vers le fœtus [46].

Le suivi échographique est fait selon les recommandations habituelles et en cas de traitement par pyriméthamine-sulfadiazine on réalise un contrôle de la numération de formule globulaire bihebdomadaire [22]. De plus, une amniocentèse est proposée selon les pratiques habituelles et la conduite à tenir après l'amniocentèse n'est pas modifiée par l'étude [22]. En cas de résultat négatif de l'amniocentèse, le traitement peut être arrêté si l'amniocentèse a eu lieu plus de quatre semaines après la séroconversion et s'il y a eu au moins quatre semaines de traitement [44]. Ceci concerne particulièrement le groupe de femmes traitées par pyriméthamine-sulfadiazine pour diminuer le risque de survenue d'effets secondaires [44]. En cas de diagnostic d'infection fœtale le traitement à mettre en place sera décidé par le médecin, généralement il s'agit du traitement pyriméthamine-sulfadiazine [44]. En l'absence d'amniocentèse, le traitement de l'étude est poursuivi pendant huit semaines [44].

Les premiers résultats sont attendus pour 2016 [22] !

Si les résultats de l'étude ne montrent pas de différences entre les deux traitements, il sera suggéré une absence d'efficacité des deux traitements sur la transmission maternofoetale, ceci au vu des études *in vivo* et *in vitro* qui indiquent une efficacité de l'association pyriméthamine-sulfadiazine sur le parasite très supérieure à la spiramycine [44]. Il ne sera toutefois pas exclu définitivement une efficacité équivalente des deux traitements [44]. Si la mise en route précoce d'un traitement était associée à une diminution du taux de transmission, il s'agirait d'un argument indirect en faveur de son efficacité. En revanche, en cas de supériorité du traitement par pyriméthamine-sulfadiazine, il s'agira d'un élément important pour le choix d'un traitement efficace sur la transmission maternofoetale et la prévention de la toxoplasmose congénitale, élément qui pourra inciter à changer les pratiques [44].

Néanmoins, il existe plusieurs arguments indirects en faveur de ce traitement. Notamment l'effet bénéfique de cette association en traitement post-natal (même si des incertitudes persistent concernant la durée nécessaire du traitement : 3, 12 ou 24 mois [44], la diminution du nombre d'enfants suivis pour des formes sévères de toxoplasmose congénitale (cependant d'autres facteurs peuvent intervenir comme la diminution des séroconversions et l'impact des interruptions médicales de grossesses effectuées pour les formes graves) [44]. On peut rajouter la comparaison avec les États-Unis où la morbidité due à la toxoplasmose congénitale reste élevée par rapport à la France (à noter qu'il n'y a pas de dépistage aux États-Unis et donc seuls les cas symptomatiques sont diagnostiqués et suivis) [44].

Dans l'étude de P. Hohlfeld, un groupe traité par l'association pyriméthamine/sulfadiazine avait une issue post-natale très favorable par rapport à une série historique ayant reçu un traitement anténatal par spiramycine [44]. Le suivi de cohorte plus grande a mis en évidence une relation entre la rapidité de mise en route du traitement par pyriméthamine/sulfamide après séroconversion au cours de la grossesse et la diminution du risque de séquelles, en particulier sévères [44]. Dans l'étude de Foulon, sur 64 cas de toxoplasmose congénitale, le traitement au cours de la grossesse était associé à un moindre taux de séquelles, d'autre part, là encore, plus le traitement était instauré rapidement, plus il semblait efficace. De plus, Kieffer a constaté qu'en cas de traitement prénatal débuté moins de huit semaines après la séroconversion il y avait 2,5 fois moins de lésion rétinienne avant deux ans [44]. L'argument le plus en faveur de l'efficacité du traitement au cours de la grossesse en cas de diagnostic anténatal positif a été publié récemment [44]. Il s'agit de l'étude EMSCOT portant sur 293 enfants issus de 14 centres européens notamment français, tous ayant une toxoplasmose congénitale prouvée [44]. La proportion d'enfants ayant des anomalies cérébrales ou neurologiques ou qui sont décédés était significativement diminuée en cas de traitement anténatal, ceci en prenant en compte le moment supposé de la séroconversion maternelle [44]. À l'inverse des études précédentes, le délai de mise en route du traitement n'influe pas le risque de séquelle [44]. Néanmoins, concernant le risque de chorioretinite, ni l'étude européenne ni une comparaison avec le Brésil ne montre de bénéfice du traitement au cours de la grossesse, avec des reculs de cinq ans et de huit ans respectivement [44].

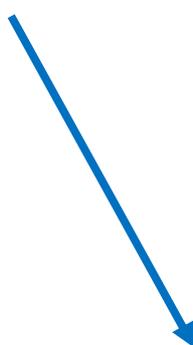
En France, malgré un dépistage anténatal mensuel et un traitement au cours de la grossesse des fœtus infectés, l'incidence n'est pas plus faible que dans des pays européens qui pratique un dépistage anténatal sans contrôle mensuel, ni ceux qui réalisent un dépistage purement post-natal [44].

De plus, la grande méta-analyse SYROCOT n'a trouvé aucune différence de signes cliniques à un an chez les enfants infectés selon qu'il y ait eu ou non un traitement anténatal. Cette étude a néanmoins elle aussi des limites, car le suivi post-natal est court et le nombre de femmes non traitées est faible [44].

1.2 Evolution du contexte épidémiologique

La séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a diminué des années 1960 à aujourd'hui [47] [68].

- 1960 : 82 %
- 1982 : 66 %
- 1995 : 54 %
- 2003 : 44 %
- 2011 : 37 %
- 2010 : 36.7%



Des modélisations estiment la séroprévalence à 26,7 % en 2020 [47].

Une étude a été réalisée pour constater l'évolution de la séroprévalence de la toxoplasmose et de ses facteurs associés chez les femmes enceintes, en France, entre 1995 et 2010, ceci à partir des données des Enquêtes Nationales Périnatales (ENP) [53]. Ces ENP ont été réalisées en France métropolitaine et dans les départements d'Outre-mer en 1995, 1998, 2003 et 2010. Néanmoins l'ENP de l'année 1998 n'a pas été prise en compte car la toxoplasmose n'a pas été étudiée cette année-là [53]. Ces ENP ont été réalisées selon le même protocole. Au total, l'échantillon comprend 44 157 femmes [53].

On constate par cette étude une augmentation de la séroprévalence avec l'âge des femmes enceintes, mais aussi une relation avec le niveau d'étude, la région de résidence et la nationalité [53] (Figure 24 et 25).

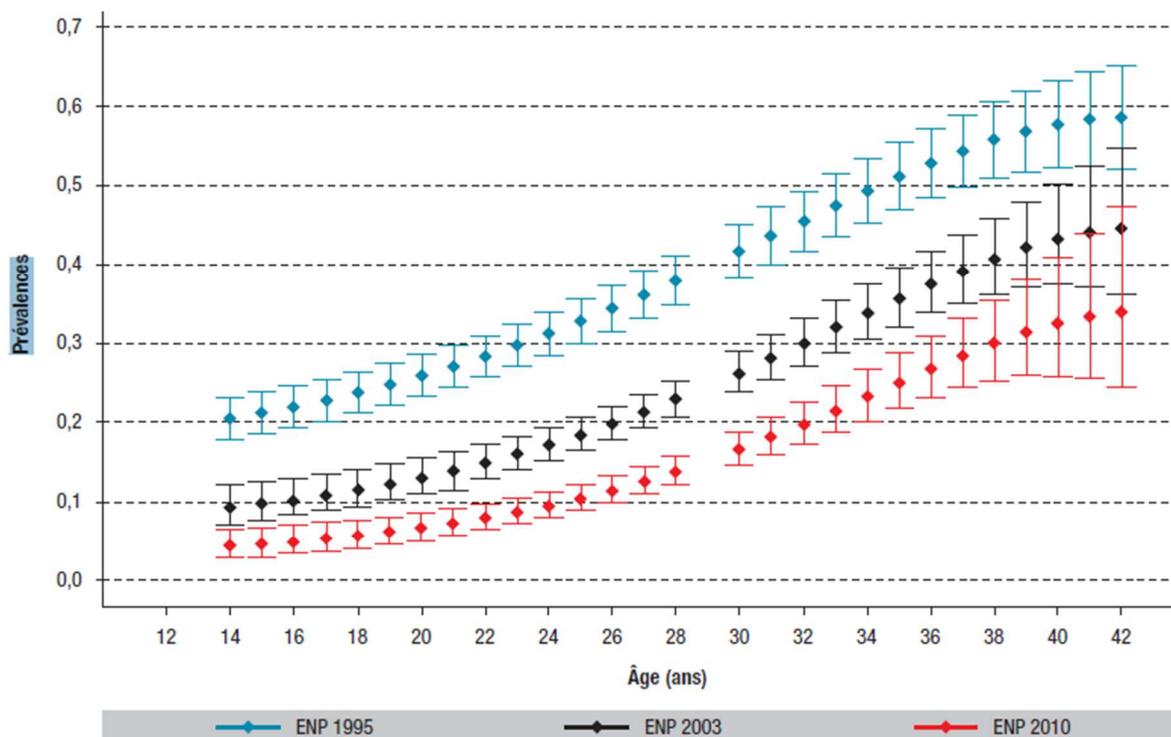
		Effectifs	Séroprévalence	RP	IC95%	p
Classe d'âges	Valeur centrale*	15 118	36,71			<0,001
<20	16	391	23,27	0,70	0,59-0,84	
20-24	22	2 209	26,48	0,68	0,65-0,71	
25-29	27	4 939	31,02	0,86	0,85-0,88	
	30			Réf.	-	
30-34	32	4 550	40,77	1,10	1,09-1,10	
35-39	37	2 366	48,35	1,34	1,30-1,37	
≥40	46	529	52,93	1,75	1,66-1,85	
Total		14 984				
Niveau d'études						0,004
<Collège		366	40,16	1,06	0,93-1,20	
Collège		3 805	35,77	0,95	0,89-0,99	
Lycée		2 903	34,55	0,91	0,86-0,97	
>Bac		7 487	37,80	Réf.		
Total		14 561				
Nombre de grossesses						<0,001
1		4 684	31,98	Réf.		
2 et +		9 793	39,04	1,22	1,16-1,28	
Total		14 477				
Vie en couple						NS
Non		1 172	34,9	Réf.		
Oui		13 344	36,94	1,06	0,98-1,15	
Total		14 516				
Nationalité						<0,001
Française		12 715	36,37	Réf.		
Autres pays d'Europe		471	34,82	0,96	0,85-1,09	
Afrique du Nord		669	43,80	1,20	1,10-1,31	
Afrique subsaharienne		418	50,72	1,40	1,27-1,54	
Autres nationalité		378	23,81	0,65	0,54-0,78	
Total		14 651				
Région						<0,001
Alsace		417	25,66	0,71	0,58-0,86	
Aquitaine		597	44,22	1,22	1,06-1,40	
Auvergne		262	26,34	0,73	0,58-0,91	
Basse-Normandie		267	40,07	1,10	0,92-1,32	
Bourgogne		297	27,95	0,77	0,62-0,95	
Bretagne		655	34,50	0,95	0,82-1,10	
Centre		603	36,32	Réf.		
Champagne-Ardenne		284	25,00	0,69	0,55-0,86	
Franche-Comté		254	27,56	0,76	0,61-0,95	
Haute-Normandie		414	39,37	1,08	0,92-1,27	
Île-de-France		3 411	43,07	1,19	1,06-1,33	
Languedoc-Roussillon		506	38,34	1,06	0,91-1,23	
Limousin		119	42,02	1,16	0,91-1,46	
Lorraine		492	28,86	0,79	0,67-0,95	
Midi-Pyrénées		576	42,19	1,16	1,01-1,34	
Nord-Pas-de-Calais		1 062	34,75	0,96	0,84-1,09	
Outre-mer		504	45,44	1,25	1,08-1,44	
Paca		1 040	40,67	0,90	0,61-1,32	
Pays de la Loire		849	28,74	0,79	0,68-0,92	
Picardie		456	35,09	0,97	0,82-1,14	
Poitou-Charentes		335	36,12	0,99	0,83-1,19	
Rhône-Alpes		1 484	29,31	0,81	0,71-0,92	
Total		14 884				

RP : rapport de prévalences ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

* L'âge étant modélisé par un polynôme fractionnaire, les rapports de prévalences sont estimés en prenant la valeur centrale de chaque classe d'âges (16, 22, 27, 30, 32, 37, 46). L'âge de 30 ans est pris comme âge de référence.

Figure 24 : Caractéristiques des femmes enceintes et séroprévalence de la toxoplasmose selon les caractéristiques étudiées, France, Enquête nationale périnatale 2010 [53]

L'enquête nationale périnatale de 2010 montrait une séroprévalence plus élevée chez les femmes ayant un niveau d'étude inférieur ou égal au primaire (40.2%) [53]. Il faut noter que dans cette enquête plus de 42% des femmes avaient un niveau d'études supérieur au bac [53]. Dans l'enquête de 1995 une plus grande proportion de femme avait un niveau d'études équivalent au collège contrairement aux enquêtes de 2003 et 2010 [53].



* 29 ans = référence

Figure 25 : Séroprévalence de la toxoplasmose selon l'âge chez les femmes de nationalité française, ajusté sur le niveau d'études et la région en France selon les Enquêtes Nationales périnatales entre 1995 et 2010 [53]

Les contrastes régionaux observés peuvent être expliqués par les variations climatiques et les différences de comportements alimentaires [53]. Les séroprévalences élevées observées dans le Sud-Ouest de la France peuvent se rapporter au fait que le climat est tempéré et humide dans cette région ce qui favorise la conservation des oocystes dans le sol. Au contraire, dans l'Est de la France où on constate une séroprévalence plus faible les températures sont plus basses et donc plus préjudiciable pour les oocystes [53] (Figure 26).

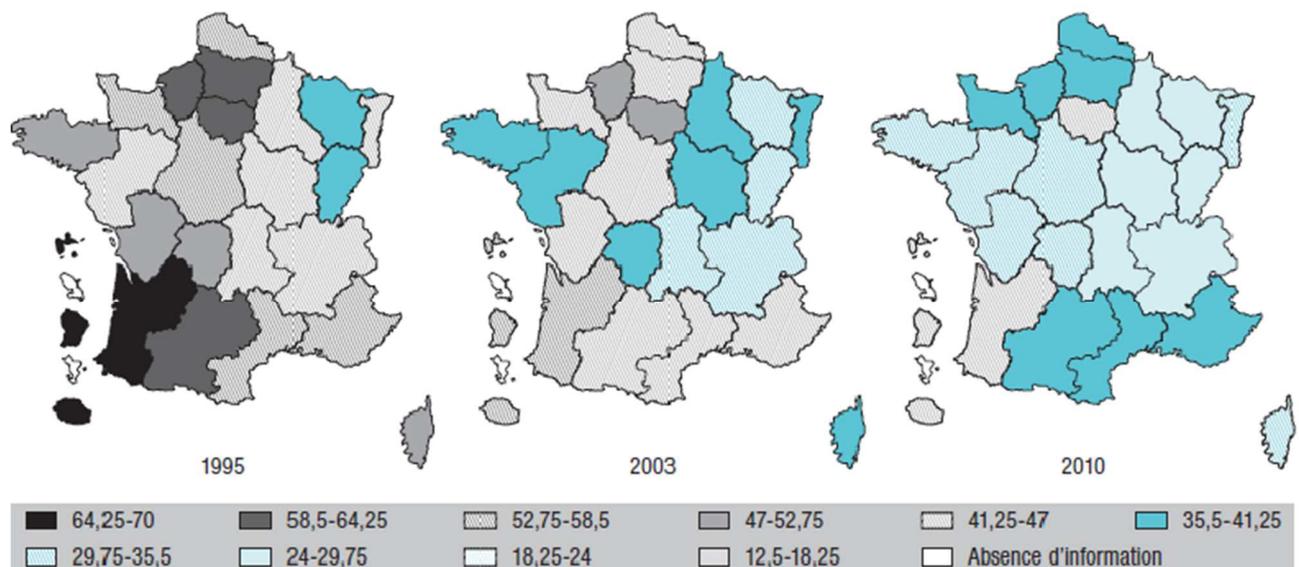


Figure 26 : Evolution de la séroprévalence régionale de la toxoplasmose (en %) chez les femmes enceintes entre 1995 et 2010 en France, Enquêtes Nationales Périnatales (ENP) [53].

De plus, on peut faire une association de la séroprévalence avec la nationalité ou le pays de naissance mais cela reste délicat à interpréter [53].

En effet, en 2010, la séroprévalence était plus élevée chez les femmes originaires d'Afrique du Nord (43.80%) et d'Afrique subsaharienne (50.72%) par rapport aux femmes de nationalité française (36.37%) [53] (Figure 24).

Une des raisons pouvant expliquer les disparités de séroprévalence constatées entre les différentes nationalités ou pays de naissance serait une exposition plus précoce ou plus grande des individus à *T. gondii* dans leurs pays d'origine [53].

Néanmoins, on constate aussi une diminution de la séroprévalence au cours du temps mais moins importante. Entre 1995 et 2010 diminution de 19% pour les femmes enceintes de nationalité française alors que la séroprévalence diminue seulement de 2.7% (51% à 48.3%) chez les femmes originaires d'Afrique du Nord et on observe une augmentation concernant la séroprévalence des femmes originaire d'Afrique subsaharienne (42% à 50.8%) [53]. Il faut noter que dans les trois enquêtes les femmes de nationalité française représentent plus de 80% de l'échantillon, les femmes originaires d'Afrique subsaharienne sont plus nombreuses en 2010 qu'en 1995 et concernant les femmes originaire d'Afrique du Nord la proportion était la même dans les trois enquêtes (4%) [53].

Cette décroissance régulière et importante de la séroprévalence en France traduit une exposition moindre au parasite. Cela peut être dû à différents facteurs :

- On constate un changement de l'alimentation des chats domestiques au profit de croquettes et d'aliments en conserve plutôt que de la viande crue ce qui réduit le contact des chats urbains avec *T. gondii*. [47] [53]
- Chez les animaux d'élevage, on observe une augmentation d'animaux issus d'élevages industriels où la séroprévalence est beaucoup plus faible que chez les animaux fermiers [47].
- Chez l'homme on remarque une augmentation de la consommation de viande congelée et une diminution de consommation de viande ovine de 30% entre 2000 et 2010 [47] [53].
- Enfin, on observe une évolution des conditions de culture maraîchère des dernières décennies (sous serre, sur film plastique de paillage) ce qui limite le risque de contact des produits avec les oocystes issus des déjections félines [47].

1.3 Diminution des cas de toxoplasmose congénitale

En 2007, une surveillance de la toxoplasmose congénitale a été mise en place par un dispositif baptisé TOXOSURV. Cette surveillance est assurée par un réseau de laboratoires [54]. Le Centre National de Référence de la toxoplasmose, avec la participation de l'Institut de Veille Sanitaire a mis en place ce système de surveillance basé sur la notification des cas de toxoplasmose congénitale [54]. Ce système permet d'effectuer un recueil systématique et continu des cas de toxoplasmose congénitale [54]. Il contribue ainsi à spécifier et estimer le rôle du programme national de dépistage mis en place en France, dans l'épidémiologie de la toxoplasmose [54].

Les objectifs de la mise en place de cette surveillance pour la toxoplasmose congénitale en France sont les suivants :

- Permettre d'estimer l'incidence de la toxoplasmose congénitale en France [54].
- Déterminer le nombre de cas de toxoplasmoses congénitales sévères au moment du diagnostic [54].

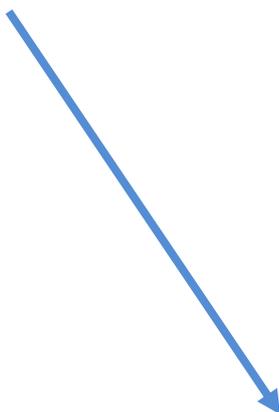
- Permettre le suivi de la tendance de la maladie (nombre de cas et caractéristiques des cas) [54].
- Comparer l'incidence de la toxoplasmose observée en France et dans d'autres pays Européens [54].

La population faisant l'objet de la surveillance comprend les fœtus vivants, en cours de développement, les avortements (fausse couche ou IMG (interruption médicale de grossesse) /IVG (interruption volontaire de grossesse), les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à 12 mois. Il faut que la mère ait présenté une infection toxoplasmique au cours de sa grossesse ou dans les semaines précédant la grossesse [54].

Pour être défini comme un cas de toxoplasmose congénitale il faut plusieurs éléments. Notamment, le sujet doit faire partie de la population ciblée, l'infection doit être détectée en France (y compris les départements d'outre-mer) et le diagnostic d'infection toxoplasmique doit être confirmé par certains critères. Premier critère, il nécessite la détection de *T. gondii* dans les tissus (placenta, produits d'expulsion) ou un liquide biologique (liquide amniotique, liquide céphalo rachidien, sang du cordon ou du nouveau-né ou liquide d'ascite) par PCR, inoculation à la souris ou culture cellulaire (plus rarement microscopie avec immunocytochimie). Concernant la détection au niveau du placenta, la confirmation du diagnostic doit être apportée par un autre critère biologique que ce soit parasitologique ou immunologique [54]. Deuxième critère seul ou en association au premier critère, il faut une réponse immunitaire spécifique contre la toxoplasmose. Cela comprend soit la présence d'anticorps spécifiques IgM ou IgA pendant la première semaine de vie du nouveau-né, soit la présence d'une néosynthèse d'anticorps IgG ou IgM ou IgA (par technique Western blot ou ELIFA), soit une augmentation des anticorps IgG spécifiques sur des prélèvements successifs au-delà du premier mois de vie ou enfin une persistance des anticorps IgG spécifiques à l'âge de 12 mois [54].

Nombre de cas de toxoplasmose congénitale enregistrés dans l'enquête TOXOSURV de 2007 à 2013 [54] :

- 2007 : 272
- 2008 : 268
- 2009 : 266
- 2010 : 244
- 2011 : 186
- 2012 : 204
- 2013 : 179



Tout comme la séroprévalence à la toxoplasmose on observe une diminution du nombre de cas de toxoplasmose congénitale au fil des années, ceci en raison d'une diminution régulière de l'exposition de la population à *T. gondii* [47]. On retrouve une incidence de la toxoplasmose congénitale correspondant à 2,5 pour 10 000 naissances vivantes [47]. Il existe des différences nettes entre les régions [50] (Figure 27).

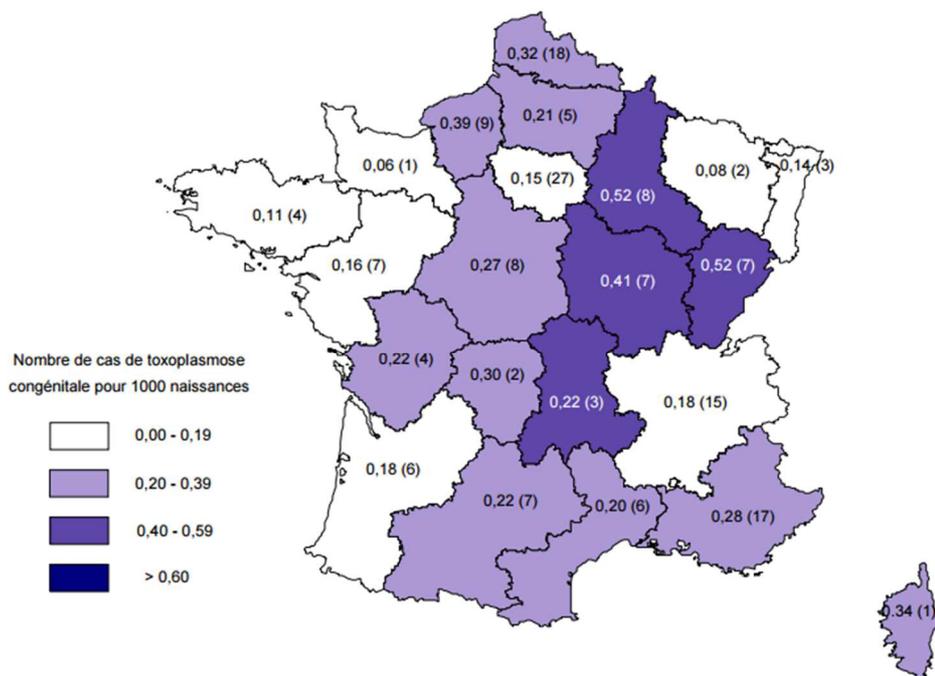


Figure 27 : Distribution régionale du nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France du 1er Janvier au 31 décembre 2013 pour 1000 naissances (Année 2013) [50]

1.4 Coût du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose congénitale pour l'Assurance maladie

Les consultations de suivi sont considérées comme des examens « obligatoires » par l'Assurance maladie et sont toutes remboursées totalement, tout comme l'examen de dépistage de la toxoplasmose réalisé dans le cadre de la première consultation [20]. Pour ces différents examens, la femme enceinte est exonérée de la participation forfaitaire d'un euro et de la franchise médicale sur les médicaments, les actes paramédicaux, ainsi que les transports sanitaires [20]. Le diagnostic prénatal est lui aussi totalement pris en charge excepté la surveillance échographique qui est prise en charge à 70 % [20].

Selon les données de l'Insee, en 2007 en France métropolitaine 786 000 naissances ont été enregistrées et 33 600 dans les départements d'outre-mer. Pour estimer le coût du dépistage et du diagnostic ici on a arrondi à 800 000 naissances pour la France entière [20]. Ensuite, une incidence moyenne annuelle de séroconversion au cours de la grossesse de 3,0 pour 1000 grossesses a été retenu ceci selon l'enquête nationale périnatale de 2003 [20]. Grâce à ces informations on obtient un nombre de séroconversions de 2400 (on a considéré que ces séroconversions sont survenues en fin de grossesse) [20]. De plus, en 2003, toujours selon l'enquête nationale périnatale de cette même année la séroprévalence était estimée à 43,8 %. Grâce à ce chiffre et au nombre de grossesse par an, on obtient un nombre de femmes immunisées de 350 400 et donc un nombre de femmes non immunisées de 449 600 [20].

➤ Coût du dépistage de la toxoplasmose congénitale.

Variables	Effectifs	Coût de l'acte	Coût total pour l'Assurance maladie
Test initial de sérodiagnostic	800 000	16,20 €	12 960 000 €
Suivi mensuel des femmes non immunisées	449 600	10,80 € pendant 6 mois	29 134 080 €
Contrôle de séroconversion	2 400	16,20 €	38 880 €
Total			42 132 960 €

Tableau 2 : Coût du dépistage de la toxoplasmose congénitale pour l'Assurance maladie en 2009 [20]

On constate que le coût du dépistage prénatal de la toxoplasmose pour l'Assurance maladie s'élève à plus de **42 millions d'euros**. Ce qui correspond à un coût par femme atteinte par la toxoplasmose de **17 555 euros** (42 millions/2400) [20]. Cependant, si ce coût est rapporté au nombre de femmes non immunisées on obtient un coût par femme de **93,71 euros** (42 millions/449 600) [20]. Le coût du dépistage prénatal de la toxoplasmose pour l'Assurance maladie a été réalisé en prenant en compte la réalisation de 7 consultations prénatales entre le 3^{ème} et le 9^{ème} mois de grossesse et l'exécution de 6 suivis mensuels du 4^{ème} au 9^{ème} mois de grossesse si la femme enceinte est non immunisée [20].

➤ Coût du diagnostic de la toxoplasmose congénitale.

Variables	Effectifs	Coût de l'acte	Coût total pour l'Assurance maladie
Recherche de l'ADN toxoplasmique	2 400	162 €	388 800 €
Inoculation à la souris	2 400	81 €	194 400 €
Amniocentèse	2 400	68,58 €	164 592 €
Surveillance échographique mensuelle	2 400	30,24 € (acte remboursé à 70%)	50 803 €
Total			798 595 €

Tableau 3 : Coût du diagnostic prénatal de la toxoplasmose pour l'Assurance maladie en 2009 [20]

Pour le coût du diagnostic de la toxoplasmose congénitale total annuel, on a multiplié le nombre de séroconversions évalué en 2003 (2400) par le coût des différents actes médicaux réalisés à la suite de l'annonce de la séroconversion pour la femme enceinte [20]. On constate que ce coût s'élève à environ **800 000 euros** [20]. Cette somme rapportée au coût du dépistage on obtient un montant de 43 millions d'euros, que l'on ramène on nombre de cas diagnostiqués à l'issue du diagnostic prénatal en 2007 (268) on obtient un coût par cas diagnostiqués de **160 192 euros** environ [20].

Des études ont été analysées dont une française pour estimer le rapport coût/efficacité de la stratégie française actuelle de prévention de la toxoplasmose congénitale en comparaison aux autres stratégies existantes [20].

Une étude malaisienne en faisait partie et c'était la seule à comparer l'information donnée aux femmes enceintes (éducation pour la santé) à d'autres stratégies de prévention primaire comme la vaccination des chats [20].

Parmi ces études, aucune n'a pris en compte les coûts psychologiques entraînés par la prévention ainsi que ceux engendrés par les différents choix à réaliser comme l'interruption médicale de grossesse ou encore la mise en place d'un traitement dont l'efficacité n'est pas certaine [20]. L'ensemble des résultats obtenus n'a pas permis de conclure en faveur d'une stratégie, trois études dont celle de la France concluaient à la rentabilité d'un programme de dépistage prénatal, deux études concluaient à la non rentabilité et pour finir deux études concluaient à la rentabilité du dépistage mais sous certaines conditions (notamment pour l'étude finlandaise, le dépistage prénatal comportant 4 sérologies était supérieur à un programme d'information des femmes enceintes à condition que l'incidence soit supérieure à 1/1000, que l'efficacité du traitement soit supérieur à 22 % et que le taux d'actualisation soit inférieur à 10 %) [20].

Une estimation de la rentabilité des stratégies de prévention à partir des études médico économiques existantes a été effectuée [20]. Elle a pris en compte 12 études dont celles citées ci-dessus [20]. L'appréciation de la rentabilité pour les différentes stratégies était obtenue avec le calcul suivant pour chaque étude : $[(\text{coût de prise en charge des femmes et de leurs enfants sans interventions}) - (\text{coût de prise en charge des femmes et de leurs enfants en présence de la stratégie de prévention} + \text{coût d'intervention})] / \text{coût de l'intervention}$ [20]. La conclusion de cette estimation est de s'orienter vers une rentabilité améliorée avec un suivi trimestriel par rapport à l'absence d'interventions [20]. Néanmoins, il est difficile de conclure pour le rapport coût/efficacité car il y a des divergences entre les études [20].

De plus, une analyse décisionnelle a été réalisée pour déterminer la meilleure stratégie entre un dépistage prénatal et un dépistage à la naissance de la toxoplasmose [20]. Les éléments de jugements étaient les suivants : le nombre de séquelles fonctionnelles à 15 ans (critère majeur), le nombre de décès et le nombre de cas de toxoplasmose congénitale (critères secondaires) [20]. Pour un dépistage à la naissance le coût était estimé à 500 € par grossesse pour l'évaluation à court terme et à 470 € par grossesse après actualisation de la totalité des coûts sur 15 ans. Pour le dépistage prénatal, on obtient un coût de 583 € par grossesse pour l'évaluation à court terme et de 560 € pour l'évaluation sur 15 ans [20].

On observe des différences relativement faibles mais non négligeables. Aujourd'hui avec l'incertitude présente concernant l'efficacité du traitement, il est difficile de conclure sur l'efficacité du programme français concernant le rapport coût/efficacité.

Le dépistage néonatal pour la toxoplasmose congénitale est réalisé notamment aux États-Unis, Danemark et au Brésil [61].

La baisse de la séroprévalence au fil des années entraîne une augmentation du nombre de tests de contrôles pratiqués sur les femmes enceintes séronégatives. On observe cette relation au cours d'une étude sur la période de 1987 à 2008 au laboratoire de parasitologie de l'Hôpital de Cochin (Paris). On remarque qu'en 2000, 82,4% des tests ont été rendus négatifs sur un total de 16 176 tests pratiqués [42] et en 2008 on atteignait un taux de 87,6% sur un total de 17 978 tests [42].

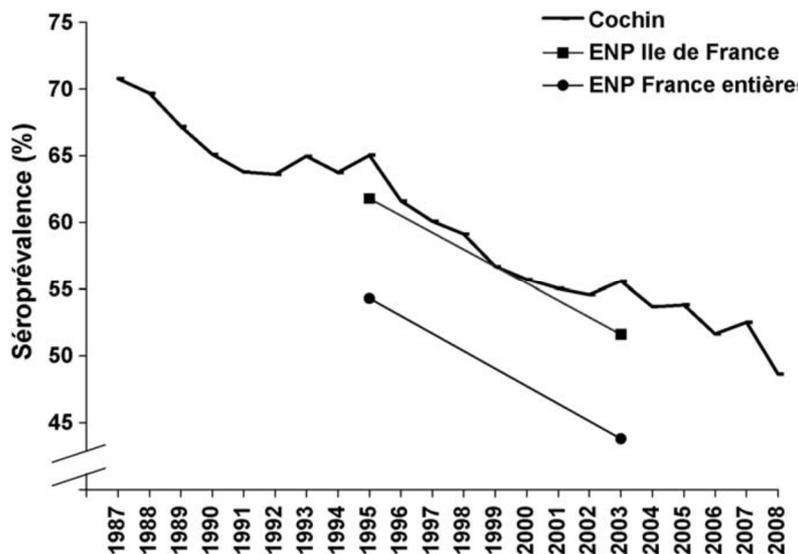


Figure 28 : Évolution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes suivies à l'hôpital Cochin, Paris, 1987-2008. Comparaison avec les enquêtes nationales périnatales (ENP) en 1995 et 2003 [42].

Une formule mettant en évidence la relation linéaire croissante entre le nombre d'examens sérologiques à pratiquer et la baisse de la séroprévalence a été effectuée [42] :

$$Y = N (7 + (G - 1) P) \quad [42]$$

Pour comprendre cette formule, il faut savoir que le nombre théorique d'examens de dépistage à réaliser en France chaque année dépend du nombre annuel de grossesses (N), de la séroprévalence (P), du nombre d'examens à pratiquer chez les femmes séronégatives (un test initial plus six contrôles) et du pourcentage de femmes séropositives primigestes à tester pour la première fois (G) [42].

Pour une année donnée on a [42] :

- Nombre de femmes immunes égal à $N \cdot P$
- Nombre de femmes immunes à tester égal à $N \cdot P \cdot G$
- Nombre de femmes non immunes égal à $N (1 - P)$
- Nombre total d'examens à pratiquer chez les femmes non immunes correspondant à $7N (1 - P)$

Si on appelle Y le nombre d'examens sérologiques à pratiquer au cours d'une année dans la population cible, on retrouve la formule : $Y = NPG + 7N (1 - P)$ correspondant à la formule : $Y = N (7 + (G - 1) P)$ [42].

Toujours dans la population de l'étude de Cochin, entre 2003 et 2008, le nombre d'examens sérologiques supplémentaires aurait augmenté en moyenne de 92 000 tests par an [42]. Pendant cette période le coût du dépistage serait passé de 38 millions d'euros en 2003 à 43 millions en 2008 soit en moyenne une augmentation d'un million d'euros par an [42] (Figure 29).

		2003	2008
Nombre de grossesses (source Insee)	N	793 000	834 000
Séroprévalence	P	43,80 % ^a	38,55 % ^b
N femmes immunes à statut antérieur connu ^c	$NP(1 - 0,343)$	228 198	211 230
N primigestes positives ^c	$N_1 = 0,343NP$	119 136	110 277
N femmes non immunes à dépister	$N_2 = N(1 - P)$	445 666	512 493
Actes à pratiquer (N)			
N sérologies initiales	$A_1 = N_1 + N_2$	564 802	622 770
N contrôles séronégatifs	$A_2 = 6N_2$	2 673 996	3 074 958
Total de tests à réaliser	Y	3 238 798	3 697 728
Coûts			
Sérologies initiales (B60)	$A_1 \times 16,20 \text{ €}$	9 150 000 €	10 089 000 €
Contrôles négatifs (B40)	$A_2 \times 10,80 \text{ €}$	28 879 000 €	33 210 000 €
Total coût		38 029 000 €	43 298 000 €

^a Mesurée lors de l'enquête nationale périnatale (ENP) 2003.

^b Estimée à partir de l'ENP 2003 et de l'évolution 2003–2008 observée à Cochin (baisse moyenne de 1,05 points de prévalence par an).

^c Avec l'hypothèse d'un taux de primigestité constant de 34,3 %.

Figure 29 : Nombre de tests à réaliser et coût du dépistage sérologique de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France. Comparaison entre les situations de 2003 et 2008 [42].

Il est néanmoins important de préciser que les facteurs psychologiques et émotionnels ne peuvent pas être directement mesurés et doivent cependant être appréciés [55].

2 Solutions éventuelles de prise en charge

2.1 Un suivi trimestriel dans le dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale en France

Une étude rétrospective a été menée à l'Hôpital Cochin et à l'institut de puériculture et de périnatalogie de Paris, sur deux périodes, de 1994 à début 2009 et, de mars 2007 à début 2009 [55]. L'étude regroupe 225 cas de toxoplasmose congénitale, 178 cas provenant de l'Institut de puériculture et de périnatalogie de Paris et 47 cas provenant de l'Hôpital de Cochin [55]. L'objectif de cette étude était de mesurer l'impact d'un dépistage trimestriel dans le dépistage anténatal de la toxoplasmose afin d'en définir les avantages mais aussi les limites [55]. Evaluer la place de ce dépistage en termes de retard diagnostique, de risque, et de coût [55].

Le dépistage trimestriel proposé a été défini par une sérologie au premier trimestre de la grossesse à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée.

Si la femme enceinte est immunisée, il n'y a pas de surveillance particulière ni de conseil hygiéno-diététique à donner. Hors, si celle-ci n'est pas immunisée, le suivi sérologique trimestriel sera poursuivi et des conseils hygiéno-diététique lui seront fournis. Une seconde sérologie aura lieu au deuxième trimestre à la 22^{ème} semaine d'aménorrhée et ensuite une troisième sérologie au troisième trimestre à la 32^{ème} semaine d'aménorrhée [55].

Le suivi échographique reste identique au dépistage actuel [55].

Sur les 225 cas de toxoplasmose congénitale, il n'y avait pas de renseignements pour 134 cas au sujet des échographies fœtales. Sur les 91 cas ou on était renseigné, 21 échographies étaient pathologiques [55].

Pour pouvoir comparer le dépistage mensuel au dépistage trimestriel, il a été calculé deux délais de prise en charge pour chacune des deux situations [55].

2.1.1 Délai de prise en charge

« **Délai D1** » : il s'agit de la différence, en semaine, entre la date de réalisation de l'amniocentèse et la date optimale de l'amniocentèse. Celle-ci a été définie par rapport aux recommandations de la Haute Autorité de santé en 2009 [55].

En effet, comme cité auparavant le diagnostic de toxoplasmose congénitale chez le fœtus repose essentiellement sur la réalisation d'une PCR sur liquide amniotique prélevée par amniocentèse à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée et quatre semaines après la séroconversion maternelle pour éviter des résultats faussement négatifs [55]. Ce délai permet d'observer qu'elle a été la prise en charge des cas de toxoplasmose congénitale de l'étude [55].

Le « **Délai D2** » est la différence, en semaine, entre la date théorique de l'amniocentèse qui aurait été proposé dans le cadre d'un suivi trimestriel et la date réelle de l'amniocentèse telle qu'elle a été réalisée [55]. Celui-ci permet de prendre en compte les retards de prise en charge entre un dépistage trimestriel et le dépistage actuel mensuel [55].

Sur la figure 30 le « -1 » et le « -2 » en nombre de semaine signifient que l'amniocentèse a été réalisée une et deux semaines plus tôt que ce qui est recommandé par la Haute Autorité de Santé [55].

Le « 0 » correspond quant à lui à un dépistage qui a été mené de manière optimale [55]. Pour ces cas-là, l'amniocentèse a été réalisée quatre semaines après la date de l'infection maternelle, il n'y a donc pas de retard de prise en charge [55]. Pour tous les autres cas, ou le délai est supérieur à 0, il y a un retard de prise en charge, le délai séparant l'infection maternelle de l'amniocentèse est supérieur à quatre semaines [55].

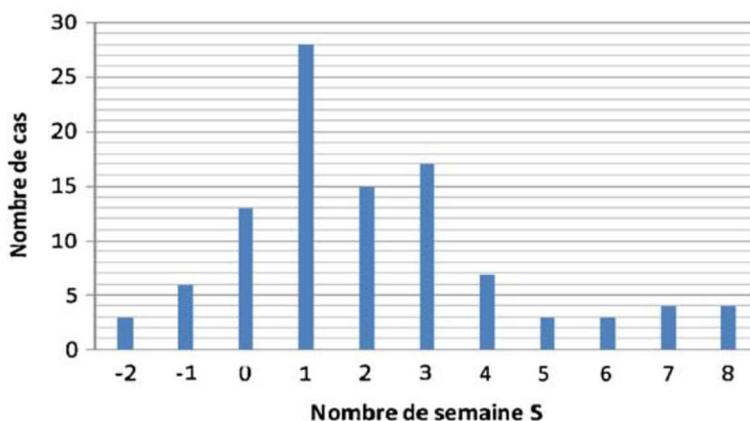


Figure 30 : « Délai D1 » ou retard de prise en charge existant dans le dépistage mensuel actuel par rapport à une prise en charge optimale, exprimé en semaines (S) [55].

Sur la figure 31, on constate que pour 42 cas sur 98 le « **Délai D2** » est négatif, cela signifie que l'amniocentèse aurait été réalisée trop tôt. Pour 12 cas sur 98, le « Délai D2 » est nul, il n'y a pas de retard de prise en charge avec le scénario d'un dépistage trimestriel. Pour 44 cas sur 98, correspondant au « 1 » à « 7 » (44.9%), il existerait un retard de prise en charge avec ce dosage trimestriel [55].

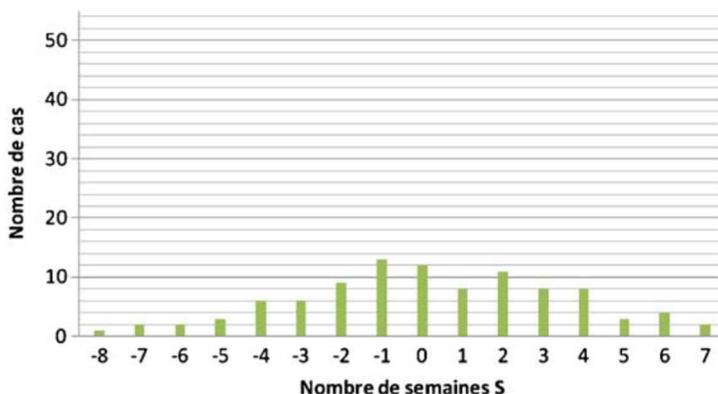


Figure 31 : « Délai D2 » ou retard de prise en charge réel existant entre le dépistage trimestriel et un dépistage mensuel actuel [55].

L'infection maternelle toxoplasmique survient au troisième trimestre dans un cas sur trois. Ce qui pose problème pour le suivi trimestriel, puisque dans ce cas 35,3% des infections maternelles ne pourraient pas être dépistées [55]. Afin de diminuer ce pourcentage, il faudrait ajouter une sérologie maternelle supplémentaire. Soit à l'entrée en salle de naissance ou, une sérologie au nouveau-né. Toutefois au troisième trimestre la gravité de l'atteinte fœtale est moindre. Cependant des lésions oculaires peuvent exister. Il faut toujours associer la surveillance échographique habituelle au suivi trimestriel ce qui permettra de dépister les lésions fœtales les plus sévères [55].

On constate un retard de prise en charge (44,9%) pour le suivi trimestriel mais moins important qu'un suivi mensuel (78,7%) [55]. Néanmoins le retard de prise en charge du dépistage trimestriel est généralement plus long que celui du dépistage mensuel : trois à cinq semaines contre une à trois semaines [55]. Il faut noter que le suivi trimestriel proposé dans cette étude correspond à un suivi théorique et optimal, il ne peut pas être estimé tel qu'il serait dans la réalité [55].

2.1.2 Le coût

2.1.2.1 Coût du dépistage de la toxoplasmose

D'après le rapport de la Haute Autorité de Santé en 2009, sur le plan national, le coût du dépistage pour l'Assurance maladie est estimé à **42 132 960€** pour un suivi mensuel et il serait réduit à **22 710 240€** pour un suivi trimestriel [55]. Cela représente un bénéfice de **19 422 720€** et donc une économie de **46%** [55] (Tableau 4).

Variables	Effectifs		Coût de l'acte		Coût total pour l'Assurance maladie	
	M	T	M	T	M	T
Fréquence du dépistage						
Test initial de sérodiagnostic	800 000	800 00	16,20€	16,20€	12 960 000€	12 960 000€
Suivi mensuel des femmes non immunisées	449 600	449 600	10,80 x 6	10,80 x 2	29 134 080€	9 711 360€
Contrôle de séroconversion	2400	2400	16.20€	16.20€	38 880€	38 880€
Total					42 132 960€	22 710 240€

M : dépistage mensuel ; T : dépistage trimestriel

Tableau 4 : Estimation et comparaison du coût des dépistages mensuel et trimestriel pour l'assurance maladie [55]

2.1.3 Limites de l'étude

Le scénario trimestriel proposé dans cette étude est fictif, il y a donc un risque d'erreurs [55]. Dans le déroulement de cette étude les retards liés à la vie réelle n'ont pas été pris en compte, notamment l'indisponibilité de la femme ou du couple, le manque de place pour un rendez-vous, les délais de prise en charge liés aux différentes étapes du diagnostic prénatal [55].

De plus, différents biais possibles peuvent être cités [55] :

- La représentativité de l'échantillon étudié. En effet, la population analysée n'est pas représentative de l'ensemble de la population des femmes enceintes [55]
- L'hétérogénéité de l'échantillon examiné. Ce travail prend en compte plusieurs lieux d'étude et plusieurs périodes durant lesquels la prise en charge peut varier [55].

- Les données manquantes. Comprenant, l'imperfection du système de notifications des cas et également le manque d'informations sur le suivi à long terme des enfants [55].

Le suivi trimestriel proposé dans ce scénario entraînerait pour l'Assurance maladie une économie nationale de **46%** mais ne permettrait pas de dépister les infections maternelles survenant au-delà de la 32^{ème} semaine d'aménorrhée (35.3% des cas). Ce suivi trimestriel pourrait être une solution au problème économique que l'on rencontre aujourd'hui, il pourrait être l'étape intermédiaire avant un éventuel abandon du dépistage prénatal, et il permettrait de dépister les cas susceptibles d'être les plus sévères [55].

Il faut noter que ce dépistage est réalisé actuellement en Autriche depuis 1975 [61].

2.2 Remplacement du dosage systématique des isotypes IgG et IgM par un simple dosage des Ig anti-toxoplasmiques totales.

Comme cité précédemment, la nomenclature des actes biologiques impose que les tests de dépistage des anticorps portent sur les dosages des deux isotypes IgG et IgM [42]. Toutes les femmes enceintes séronégatives font l'objet à chaque contrôle mensuel d'un dosage de ces deux isotypes [42]. Cependant depuis la mise en place de cette nomenclature différents changements sont intervenus :

- La diminution de la séroprévalence au fil des années qui entraîne le suivi d'un nombre plus importants de femmes enceintes séronégatives [42].
- La sensibilité des méthodes de détection des IgM qui peuvent être détectées jusqu'à 18 mois après une infection. Les IgM ne sont plus synonymes d'infection récente. La découverte de ces immunoglobulines sur un premier examen sérologique lors d'une grossesse ne s'interprète plus isolément et d'autres méthodes doivent être utilisées pour compléter cette découverte [42].
- La mise en place des méthodes de dosage de l'avidité des IgG qui permettent d'exclure une infection récente en présence d'indice d'avidité élevé [42].

Le sujet de ce travail est d'examiner diverses améliorations et alternatives de dépistage de la toxoplasmose, en comparant leur efficacité et leur conséquence en termes de coût [42].

Il s'agit ici de remplacer le dosage des deux isotypes IgG-IgM par un simple dosage des immunoglobulines spécifiques totales (Ig totales) et de doser les IgG et/ou IgM seulement en cas de positivité des immunoglobulines totales [42].

Les objectifs de cette étude sont :

- Quantifier l'évolution de la séroprévalence sur les données d'une population d'étude [42].
- Mesurer, sur la population d'étude, les conséquences de cette évolution sur la quantité en examens sérologiques à réaliser [42].
- Extrapoler ces données sur la population-cible en estimant l'évolution de la quantité de tests à effectuer et son impact sur les coûts [42].
- Mesurer l'effet de l'application de divers scénarios de dépistage [42].

La population cible est définie comme l'ensemble des femmes enceintes en France chaque année (métropole et DOM inclus) [42].

Population d'étude : totalité des femmes enceintes ayant fait l'objet d'examens sérologiques de la toxoplasmose au laboratoire de parasitologie-mycologie de l'hôpital Cochin de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris pendant la période de 1987 à 2008.

Ce laboratoire reçoit des demandes provenant des deux maternités du groupe hospitalier Cochin (Port-Royal et Saint-Vincent-de-Paul) et d'une cinquantaine de maternités extérieures [42]. Il faut noter que la quasi-totalité des femmes suivies sont résidentes de la région parisienne [42].

On retrouve sur le marché de nombreuses trousse de diagnostic dosant les immunoglobulines totales (IgG et IgM) : hémagglutination indirecte, agglutination au latex, immunofluorescence indirecte, méthodes immuno-enzymatiques [42]. Les performances de sensibilité et spécificité de ces trousse sont variables selon les fabricants et sont du même ordre de grandeur que celles du dosage de chaque isotype [42].

2.2.1 Trois procédures envisagées

1^{ère} procédure possible :

Suivre mensuellement les femmes séronégatives par un seul dosage d'immunoglobulines antitoxoplasmes totales. Il y a conservation du dosage des deux isotypes G et M en dépistage initial. En cas de séroconversion, le sérum est vérifié en IgG et IgM selon les procédures habituelles (IgG, IgM, reprise du sérum antérieur en parallèle) [42].

2^{ème} procédure possible :

Recherche d'immunoglobulines totales en dépistage initial avec reprise immédiate de tous les résultats positifs par la recherche des isotypes G et M selon la procédure habituelle. Les négatifs sont suivis par immunoglobulines totales comme dans la première procédure [42].

3^{ème} procédure possible :

Recherche d'immunoglobulines totales sur le dépistage initial avec reprise immédiate de tous les résultats positifs par la seule recherche d'IgM spécifiques. Dans ce cas un résultat négatif en IgM est interprété comme positif en IgG. Un résultat positif en IgM entraîne une vérification par des techniques complémentaires et un suivi selon les procédures habituelles. Les négatifs sont suivis par immunoglobulines totales comme dans la première procédure [42].

On observe que la proposition de la première procédure qui se limite à contrôler les négatifs par un dosage des immunoglobulines totales, permettrait d'économiser plus de 41% des actes et la 2^{ème} procédure 47 %. La 3^{ème} procédure quant à elle permettrait d'économiser près de la moitié des actes de dépistage (48,5 %) (Figure 32).

Tableau 2

Effet de l'application de trois scénarios de dépistage de la toxoplasmose des femmes enceintes en France. Estimation des gains en nombre d'actes par rapport à la situation de référence de 2008.

Type de test	Isotype	Référence 2008 ^a	Scénarios de dépistage		
			Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Tests initiaux	IgG	622 770	622 770		
	IgM	622 770	622 770		
	Ig totales			622 770	622 770
Reprises du test initial des primigestes séropositives	IgG			110 277	
	IgM			110 277	110 277
Tests des contrôles mensuels des négatives	IgG	3 074 958			
	IgM	3 074 958			
	Ig totales		3 074 958	3 074 958	3 074 958
Total actes		7 395 456	4 320 498	3 918 282	3 808 005
Gain en actes			-3 074 958	-3 477 174	-3 587 451
Gain relatif (%)			-41,6 %	-47,0 %	-48,5 %

^a cf. tableau 1 année 2008.

Figure 32 : Effet de l'application de trois scénarios de dépistage de la toxoplasmose des femmes enceintes en France. Estimation des gains en nombre d'actes par rapport à la situation de référence de 2008 [42].

Le travail effectué ici concerne une population vivant en région parisienne. Cependant d'après les enquêtes périnatales la séroprévalence y est plus élevée que la moyenne nationale. Toutefois les tendances annuelles qu'on y observe sont strictement parallèles à l'évolution nationale [42].

Pour réaliser ce travail de simples données brutes observées au laboratoire ont été utilisées, sans travail de modélisation élaboré. Les estimations proposées supposent une évolution constante et linéaire de la séroprévalence. Les chiffres donnés sur les coûts et leur évolution future sont donc à apprécier comme des ordres de grandeur [42].

Le dosage unique des immunoglobulines totales à la place du dosage des deux isotypes IgG et IgM n'est recevable qu'à la condition d'apporter autant de sécurité dans le dépistage. Pour certains biologistes, le dosage en parallèle des IgG et IgM est une sécurité de la technique assurant une garantie contre d'éventuelles erreurs de pipetages, qui disparaîtrait avec un seul test [42]. Dans cette étude cet argument n'a pas été retenu. De plus, il est très important que la sensibilité de détection des immunoglobulines totales soit aussi élevée que celle des deux isotypes réunis. La spécificité quant à elle est moins importante car les résultats positifs seront repris par les recherches d'IgG et/ou IgM. Actuellement, il n'existe pas de données comparatives sur le sujet [42].

Il est donc nécessaire avant d'envisager un changement des pratiques, d'en mesurer l'impact en parallèle avec les méthodes actuelles [42].

L'application des trois procédures peut entraîner un léger délai de rendu des résultats, lorsqu'il est nécessaire de reprendre un résultat positif par les deux isotypes IgG et IgM [42]. La 1^{ère} procédure en serait peu affectée, car actuellement la découverte d'une séroconversion entraîne une vérification sur un nouveau prélèvement avec reprise du sérum antérieur en parallèle et le recours à des techniques complémentaires de confirmation [42]. Dans les procédures 2 et 3, le résultat est rendu avec un retard correspondant au temps qu'il faut pour doser les sérums en IgG et/ou IgM. Les modifications techniques des trois procédures, qui sont limitées au seul dépistage, n'interviennent pas sur les pratiques de recherche diagnostique de toxoplasmose congénitale en cas de séroconversion et sur la prise en charge ultérieure (traitements, suivi anténatal, néonatal et postnatal) [42].

Les bénéfices des trois procédures proposées ont été calculés en termes d'actes pratiqués. Les bénéfices en termes financiers n'ont pas été calculés car ils dépendent du prix qui serait fixé pour un dosage des immunoglobulines totales. Pour qu'un bénéfice considérable soit obtenu, il est nécessaire que le coût du dosage des immunoglobulines totales soit inférieur au coût du dosage séparé des deux isotypes IgG et IgM [42].

Toutes ces hypothèses dépendent d'une révision de la nomenclature des actes biologiques et des négociations avec les fabricants concernant le prix des réactifs [42].

3 Prise en charge de la toxoplasmose congénitale dans d'autres pays

On constate que les politiques et programmes de dépistage existant en Europe et dans d'autres pays développés diffèrent de la pratique mise en place en France [20]. Il faut noter que 21 pays européens ne recommandent pas le dépistage de la toxoplasmose congénitale, en raison du doute sur l'efficacité du traitement et du nombre faible de cas diagnostiqués [61].

Dans le cadre du projet Eurotox, une enquête a été réalisée en 2005 auprès de 36 pays européens dont le but était de décrire les politiques définies au niveau national et les pratiques mises en place en routine pour la prévention de la toxoplasmose congénitale. Elle a mis en évidence l'hétérogénéité des programmes de dépistage [20] :

- Cinq pays ont mis en place officiellement un dépistage prénatal obligatoire ou systématique, avec suivi sérologique mensuel des femmes non immunisées (France, Italie) ou trimestriel (Autriche, Lituanie, Slovaquie) [20].
- Seul le Danemark a préconisé et adopté un programme de dépistage néonatal systématique [20].
- Deux pays ont décidé de ne pas réaliser de dépistage systématique de la toxoplasmose en cours de grossesse (Angleterre et Pays de Galles, Écosse et Pays Bas) et aucune recommandation n'a été formulée dans 18 pays [20]. Il existe cependant des programmes locaux de dépistage dans certains de ces pays (dépistage prénatal : Belgique, République tchèque, Chypre, Finlande, Allemagne, Grèce, Norvège, Portugal et Suisse ; dépistage néonatal pour la Pologne et la Suisse) [20].

Nous verrons par la suite que depuis cette enquête, une nouvelle stratégie concernant la toxoplasmose congénitale a été proposée en Suisse en octobre 2008, celle-ci recommande l'abandon des tests sérologiques avant et en cours de grossesse et le traitement des enfants présentant une toxoplasmose symptomatique [20]. De plus, le programme danois de dépistage néonatal a été suspendu en juillet 2007, en effet le programme mis en place n'a pas permis de montrer l'influence du traitement sur les chorioretinites survenant chez les enfants infectés [20] [52].

Cette variabilité concernant les programmes et pratiques de dépistage pour la toxoplasmose peut être due à la variation des niveaux de prévalence. La France a des niveaux de séroprévalence parmi les plus élevés en Europe comparables à ceux de l'Allemagne, l'Italie, la Belgique et la Suisse. Séroprévalence beaucoup plus élevée que celle que l'on retrouve au Royaume-Uni (moins de 10%) ou les pays de l'Europe du Nord (entre 15 et 30%) selon les enquêtes [29]. Cette variabilité de prise en charge peut aussi être due à l'incidence des séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse, à la persistance de doutes concernant l'efficacité des traitements [20].

Cependant, on peut distinguer parmi les pays ayant mis en place ce dépistage systématique ceux qui ont fait ce choix en raison du contexte épidémiologique de l'époque (notamment la France) et ceux qui ont mis en place cette réglementation pour lutter contre des dépistages dits « sauvages » (cas de l'Italie) [20].

3.1 En suisse

Jusqu'en 2008 on pratiquait en Suisse ce que l'on peut appeler un dépistage « sauvage » de la toxoplasmose car aucune législation n'était en place que ce soit au cours de la grossesse ou à la naissance [60]. On a constaté que la recherche du parasite n'avait donc pas lieu chez toutes les femmes et n'était pas toujours réalisé selon les mêmes techniques [60]. Concernant le traitement en cas de suspicion de séroconversion, en Suisse allemande celui-ci fait appel à de faibles doses de pyriméthamine et sulfadoxine sans diagnostic prénatal. Tandis qu'en Suisse romande, on utilise la spiramycine jusqu'au moment du diagnostic prénatal [52]. À la naissance, les nouveau-nés subissent des investigations cliniques et sérologiques [52]. Cela comprend un examen des yeux et une échographie transfontanellaire et dans quelques centres une ponction lombaire en cas de toxoplasmose congénitale démontrée. Le traitement des nouveau-nés présentant une suspicion ou un diagnostic de toxoplasmose congénitale varie dans les différents centres nationaux [52]. Dans certains services on constate que les enfants suspectés de toxoplasmose congénitale et ceux infectés mais asymptomatiques sont traités par de faibles doses de pyriméthamine et sulfadoxine, alors que les enfants symptomatiques reçoivent des cycles de 4 semaines de traitement à la spiramycine en alternance avec 4 semaines d'une association pyriméthamine, sulfadiazine et acide folinique à haute dose [52]. Généralement les enfants sont traités pour une durée d'un an, jusqu'à disparition des anticorps d'origine maternelle. Chez les enfants infectés on réalise un examen oculaire et un test d'audition de façon annuel, jusqu'à l'âge adulte [52].

En Suisse il y a 73 000 naissances/an. Grâce aux résultats de l'étude de sang de cordons de la région de Bâle, on peut prévoir 32 cas de toxoplasmose congénitale en Suisse (1 pour 2300 naissances vivantes) et 4.5 nouveau-nés symptomatiques (Bâle 1/ 16 250 naissances vivantes) [52]. Entre janvier 1991 et décembre 1999 à Bâle, 71 femmes sur 39 622 grossesses ont présenté une toxoplasmose démontrée ou fortement suspecte en cours de grossesse. Ces résultats coïncidents aux observations faites dans la région de Lausanne.

On peut conclure que parmi les 73000 naissances annuelles en Suisse, il y a au plus 130 femmes qui présentent une toxoplasmose aiguë en cours de grossesse [52].

Dans le cadre d'une initiative européenne (EUROTOXO) une analyse exhaustive de plusieurs centaines de publications scientifiques a été conduite [52]. La Suisse a activement participé à ce projet [56]. Cette revue a montré un manque d'évidence scientifique pour de nombreux aspects de la toxoplasmose congénitale [52]. Elle a révélé que les stratégies mises en place dans les différents pays européens pour diminuer l'incidence et les conséquences de la toxoplasmose congénitale ne résisteraient pas à une analyse scientifique basée sur l'évidence [52].

La nouvelle stratégie pour la Suisse est de privilégier la stratégie de prévention primaire (conseils hygiéno-diététiques) à laquelle un certain potentiel d'efficacité ait été accordé selon l'initiative EUROTOXO [60]. La Suisse abandonne la recherche des anticorps spécifiques de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en 2008 [60].

Les différentes raisons de cet abandon sont les suivantes :

- Un faible nombre de cas identifiés [52].
- Un dépistage incomplet et non systématique [52].
- Aucune preuve scientifique valable ne confirme l'utilité du traitement des femmes enceintes atteintes de toxoplasmose aiguë, en ce qui concerne tant la transmission maternofoetale que la morbidité chez l'enfant infecté [60]. De même pour le traitement des nouveau-nés atteints de toxoplasmose congénitale, particulièrement en ce qui concerne la fréquence des récurrences et la gravité des manifestations oculaires de la maladie [60]. Cependant on manque d'études comparatives permettant d'affirmer l'inefficacité du traitement [60].
- Un diagnostic par PCR qui est mal standardisé et qui donne parfois selon le laboratoire et le moment où il est pratiqué, non seulement des faux positifs mais aussi des faux négatifs ! [60]
- Une fiabilité limitée des tests utilisés pour l'identification d'une toxoplasmose aiguë (ISAGA basé sur les IgM qui donne environ 6% de faux positifs [60]).

- Beaucoup de femmes enceintes ont un résultat au test d'avidité des IgG faible sur de longues périodes, cela nécessite une meilleure standardisation de ce test [52].
- Diminution de la séroprévalence (Supérieur à 50% dans les années 1950 à légèrement plus de 30% aujourd'hui) [60].
- Risques liés au dépistage prénatal : une mort fœtale pour 100 amniocentèses environ. Nombre d'enfants que l'on expose par un examen intra-utérin, à un risque bien supérieur à celui de la maladie elle-même [60].
- Les conséquences psychologiques du dépistage prénatal : angoisse et insécurité pour les femmes enceintes séronégatives. En effet, les angoisses suscitées par des erreurs de diagnostic ainsi que l'insécurité qui suit l'annonce d'un diagnostic de toxoplasmose congénitale [52]. Les résultats du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose congénitale demeurent incertains et induisent souvent des angoisses importantes et inutiles et ont également d'autres conséquences psychologiques chez les femmes enceintes concernées et leur entourage [52].

Cependant on ne peut pas exclure tout bénéfice du traitement durant la grossesse, d'où la surveillance nécessaire après l'abandon afin de détecter d'éventuels changements inattendus [52].

Les données de surveillance ont montré que l'infection par *T. gondii* des femmes enceintes et l'atteinte congénitale sont en régression depuis une vingtaine d'année en Suisse et ne contredisent pas l'abandon de la prévention secondaire instauré en 2008 [56].

En juin 2011, le Département fédéral de l'intérieur communiquait la modification suivante dans la liste des prestations médicales : « A l'avenir, les coûts générés pour le contrôle de la toxoplasmose congénitale pendant la grossesse seront uniquement pris en charge en cas de suspicion de l'infection, et non plus dans le cadre des examens de routine (dépistage) ». Il en découle que le dépistage systématique n'est à ce jour plus pris en charge par l'assurance obligatoire de soins [56].

Conclusion

Aujourd'hui le dépistage prénatal de la toxoplasmose congénitale est remis en question. En effet, lors de son application il y a presque 50 ans, la séroprévalence des femmes enceintes était beaucoup plus élevée qu'aujourd'hui. Cette séroprévalence ne cesse de diminuer au fil des années ce qui entraîne à l'inverse une augmentation des suivis sérologiques mensuels et donc un coût pour l'Assurance maladie qui ne cesse d'augmenter. En association avec cette baisse de la séroprévalence, on observe aussi une diminution au fil des années du nombre de cas diagnostiqués, une diminution des interruptions médicales de grossesse, une incertitude sur l'efficacité du traitement proposé pour traiter la toxoplasmose congénitale et une angoisse pour la future maman (nombreux examens, résultat faux négatif). Tout ceci remet donc en cause le rapport coût/efficacité du dépistage prénatal de la toxoplasmose actuel en France. Néanmoins des solutions sont possibles pour réduire les coûts et ne pas arriver tout de suite à l'abandon de celui-ci. Comme notamment un suivi trimestriel des femmes enceintes séronégatives, un dosage des immunoglobulines anti-toxoplasmiques totales en remplacement du dosage systématique des IgG et IgM, ou encore un dépistage uniquement à la naissance comme au Danemark. Une surveillance sera nécessaire au cours des années qui suivront un éventuel changement mais la France possède les dispositifs comme le Centre National de Référence de la toxoplasmose pour réaliser cette tâche. La mise en avant de la prévention primaire est très importante, le pharmacien d'officine à une place dans cette action auprès des femmes enceintes.

Il n'y a toujours pas de vaccin disponible pour la femme enceinte non immunisée mais des études sont réalisées sur le chat et les animaux de rente. De ce fait, cette stratégie diminuerait fortement le risque d'infection par consommation de viande crue ou peu cuite, l'un des modes de contamination le plus courant.

Bibliographie

[1] Stéphanie Davenel, Jeanne Galaine, Béatrice Guelet, Sabine Marteil, Florence Robert-Gangneux. La toxoplasmose congénitale en France en 2009. Journal de Pharmacie clinique, Vol-29, N°1, janvier-février-mars 2010.

[2] Ajana Fayza, Dao Anne, Fortier Bernard. Toxoplasme et toxoplasmoses. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. (Editions scientifiques et médicales. Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). Maladies infectieuses, 8-509-A-10, Pédiatrie. 4 - 330-A-10, 13 p, 2000.

[3] *Ctenodactylus gondii*.

http://images.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fweb.expasy.org%2Fprolune%2Fimages%2Fprolune0306_1.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fweb.expasy.org%2Fprolune%2Fdossiers%2F017%2F&h=164&w=250&tbnid=ZDpM-61RxCdAtM%3A&docid=FDQufnJTfb87M&ei=nlpeV9XbLcnfavCXrogO&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=781&page=1&start=0&ndsp=20&ved=0ahUKEwjVooPSt6TNAhXJrxoKHfCLC-EQMwg5KAwwDA&bih=677&biw=1360

[4] Marie-Hélène Bessières, Sophie Cassaing, Judith Fillaux, Alain Berrebi. Toxoplasmose et grossesse. Revue Francophone des laboratoires. Elsevier Masson SAS. N° 402, mai 2008.

[5] Thèse Lamy El Bouhali. Toxoplasmose et grossesse. Université de Lorraine.2012.

[6] Brenier-Pinchart Marie- Pierre, Pelloux Hervé. La toxoplasmose. Corpus médical- Faculté de médecine de Grenoble. Mai 2003. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/parasitomyco/parasito/hp1/leconhp1.htm>

[7] François Denis. M.-L Dardé, F. Peyron. Les bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant. Ed John Libbey Eurotext, p 319, 2002.

[8] Structure d'un tachyzoïte de *T. gondii*.

[Patentimages.storage.googleapis.com/EP2122357B1/imgf0001.png](http://patentimages.storage.googleapis.com/EP2122357B1/imgf0001.png)

[9] C. Lebis DV, J. Guillot Prof. Toxoplasmose et santé publique. L'ESSENTIEL. N°361, pp 16-17, 5 au 11/03/2015.

<http://www.esccap.fr/sante-publique/toxoplasmose-risque-enceinte-grossesse.html>

[10] Costache CA, Colosi HA, Blaga L, Györke A, Pastiu AI, Colosi IA et Ajzenberg D. « premier isolement avec caractérisation génétique d'une souche de *T. gondii* en Roumanie, à partir d'un cas humain symptomatique de toxoplasmose congénitale. Parasite 2013.

https://fr.wikipedia.org/wiki/Toxoplasma_gondii#/media/File:Toxoplasma_gondii_cyst_in_brain_of_inoculated_mouse.tif

[11] Chalhoub Jean. La toxoplasmose. Mémoire online. Université Libanaise. Faculté de médecine vétérinaire. DS vet.2012.

<http://www.memoireonline.com/05/13/7181/La-toxoplasmose.html>

[12] <http://cabinetveterinairehcl.be/blog/?p=1064>

[13] Anses. Fiche de description de dangers biologique transmissible par les aliments *Toxoplasma gondii*. 2011.

<https://www.anses.fr/en/system/files/MIC2010sa0274Fi.pdf>

[14] Afssa. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa décembre 2005.

[15] Thèse Soline Dion. Place du chat dans la circulation de la toxoplasmose. Objectifs, intérêt et état des lieux de la vaccination. École nationale vétérinaire d'Alfort, 2010.

[16] M.-L Dardé, F.Peyron. Toxoplasme et toxoplasmose. Article EMC. Journal de pédiatrie et de puériculture 27,294-308, 2014.

[17] Anofel. Toxoplasmose 2014.

[18] Henri Dumon, Jacqueline Franck, Patricia Garcia-Méric, Renaud Piarroux. Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France : données actuelles. Presse Med. 39 :530-538. 2010.

- [19] images.google.fr (placenta) Tutorat associatif toulousain.
<http://tutoweb.org/forum/topic/4743-ccb-2012/>.
http://images.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Farchimede.bibl.ulaval.ca%2Farchimede%2Ffichiers%2F23548%2F23548_17.png&imgrefurl=http%3A%2F%2Ftutoweb.org%2Fforum%2Ftopic%2F4743-ccb-2012%2F&h=453&w=611&tbnid=zgEiDd2jm9yrcM%3A&docid=Uq7oFsbxkU3sBM&ei=YltMV5_SM8KnaJ-7vPAJ&tbn=isch&iact=rc&uact=3&dur=373&page=1&start=0&ndsp=19&ved=0ahUKEwif8TrjYLNahXCExoKHZ8dD54QMwg_KBEwEQ&bih=677&biw=1360
- [20] HAS. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Octobre 2005.
- [21] Directive clinique de la SOGC. Toxoplasmose pendant la grossesse : prévention, dépistage et traitement. JOGC. N° 285, janvier 2013.
- [22] L. Mandelbrot. Toxoplasmose et grossesse. EMC Obstétrique/ Gynécologie. Elsevier Masson SAS, Volume 9, N°3. 2014.
- [23] O. Villard, J. Jung-Étienne, B. Cimon, J. Franck, H. Fricker- Hidalgo, N. Godineau, S. Houze, L. Paris, H. Pelloux, I. Villena, E. Candolfi et le réseau du centre national de référence de la toxoplasmose. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010 : conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage. Feuillet de Biologie. Vol LII, N° 298, Janvier 2011.
- [24] Hélène Yera, Luc Paris, Patrick Bastien, Ermanno Candolfi. Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale. Revue francophone des laboratoires mars. Elsevier Masson SAS. Vol 2015, N°470, p 65-72, 2015.
- [25] M. Wallon, F. Peyron. Toxoplasmose. EMC Biologie médicale. Elsevier Masson SAS. Vol 9, N° 4, décembre 2014.
- [26] www.ldbiodiagnostics.com/index.php?/_idpa:26
- [27] Anses. Toxoplasmose. <https://www.anses.fr/fr/content/toxoplasmose>
- [28] D. Lafon, M. Falcy, Y. Ganem, C. Le bâcle, N. Nikolova, P. Campo, J.P Meyer. Grossesse et travail. Actes du Symposium INRS-CRAM Midi-pyrénées 31^{ème} Congrès National de médecine et santé au travail. Toulouse, 2 juin 2010.

[29] Radu Blaga, Dominique Aubert, Catherine Perret, Régine Geers, Vitomir Djokic, Isabelle Villena, Emmanuelle Gilot-Fromont, Aurélien Mercier, Pascal Boireau. Animaux réservoirs de *T. gondii* : état des lieux en France. Revue Francophone des laboratoires, N° 477 Décembre 2015.

[30] D. Vital Durand, C. Le Jeune. Dorosz. Guide pratique des médicaments MALOINE. 31^{ème} édition.2012.

[31] Wikipedia spiramycine <https://fr.wikipedia.org/wiki/Spiramycine>

[32] Stéphane Berthélémy. Pharmacien. Toxoplasmose et grossesse. Actualités pharmaceutiques. Elsevier Masson SAS, Volume 53, numéro 541, p 43-45, décembre 2014.

[33]

<http://images.google.fr/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fdailymed.nlm.nih.gov%2Fdailymed%2Farchives%2Fimage.cfm%253Farchiveid%253D2080%2526type%253Dimage%2526name%253Ddaraprim-struct.JPG&imgrefurl=https%3A%2F%2Fdailymed.nlm.nih.gov%2Fdailymed%2Farchives%2FfdaDrugInfo.cfm%3Farchiveid%3D2080&h=298&w=612&tbnid=PR8AFutt9WYiAM%3A&docid=HorVf6tsvLbdLM&ei=4mReV-ygJcqnalunkogF&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=261&page=1&start=0&ndsp=22&ved=0ahUKEwjsmYu3waTNAhXKExoKHYuTBFEQMwgrKAYwBg&bih=677&biw=1360>

[34] Wikipedia sulfadiazine. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Sulfadiazine>

[35] <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sulfadoxine.png>

[36] Wikipedia acide folinique. https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_folinique

[37] Vidal

[38] Philippe Champion, Elisabeth Latour. Toxoplasmose, approche homéopathique. La revue d'Homéopathie, Elsevier Masson SAS, 2013.

[39] Institut Pasteur. Paludisme, toxoplasmose : vers de nouvelles voies de recherche ? Communiqué de presse, Paris, le 10 octobre 2013.

[40] Nathalie Moiré, Marie-Noëlle Mévélec, Céline Ducourneau et Isabelle Dimier-Poisson. Vaccination contre la toxoplasmose chez les animaux de rente. (Communication présentée le 18 décembre 2008). Bull. Acad. Vét. France, Tome 162 - N°1, 2009.

<http://www.academie-veterinaire-defrance.org/>

[41] Franck Berger, Véronique Goulet, Yann Le strat, Henriette de Valk, Jean Claude Désenclos. La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés. Institut de veille sanitaire, 2007.

[42] T. Ancelle, H. Yera, H. Talabani, A. Lebuissou, P. Thulliez, J. Dupouy-Camet. Comment réduire le coût du dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte ? Revue d'épidémiologie et de santé publique 57. 411-417, 2009.

[43] E. Alvarez, T. Ancelle, H. Yera. Évaluation de l'impact d'un suivi trimestriel dans le dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale en France. La revue Sage-Femme, 10,53-58, 2011.

[44] L. Mandelbrot. Prévention de la transmission mère-enfant de la toxoplasmose : perspectives. Gynécologie Obstétrique et Fertilité 40, 591-598, 2012.

[45] Monsieur Pichard Simon. Thèse diplôme d'état de docteur en médecine. « Validation d'une technique de PCR en temps réel pour la détection d'ADN de *T. gondii* dans le liquide amniotique et demande d'autorisation auprès de l'Agence Régionale de Santé pour le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale au CHU de Bordeaux. 17 septembre 2014 à Bordeaux.

[46] Laurent Mandelbrot. De l'intérêt d'un essai thérapeutique dans la toxoplasmose au cours de la grossesse. Hôpital Louis Mourier AP-HP, Colombes et Université Diderot Paris 7. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1165635/em/surveillance-serologique-et-prevention-de-la-toxoplasmose-et-de-la-rubeole-au-cours-de-la-grossesse.

[47] F. Kieffer, A. Renault. Séroconversions maternelles de toxoplasmose : quoi de neuf en prénatal ? réalités en Gynécologie-Obstétrique. 178. Octobre 2015.

[48] L. Mandelbrot. Toxoplasmose et grossesse. Médecine thérapeutique/ Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie. John Libbey Eurotext, Vol 17, N° 1, Janv/Fev/Mars 2015.

[49] Marie-Hélène Bessières, Cathy Chemla, Bernard Cimon, Pierre Marty, Françoise Gay-Andrieu, Hervé Pelloux, Meja Rabodonirina. Les difficultés d'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose. Revue francophone des laboratoires. Elsevier SAS. N° 383, juin 2006.

[50] <http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2015/04/Diagnostic-de-la-toxoplasmose-2013-n179.pdf>

[51] www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19600 (article eurosurveillance 2007)

[52] Groupe suisse de travail sur la toxoplasmose congénitale. Rudin C, Boubaker K, Raeber PA, Vaudaux B, Bucher HU, Garweg JG, Hoesli I, Kind C, Hohlfeld P. Toxoplasmose Durant la grossesse et l'enfance. Une nouvelle stratégie pour la Suisse.

[53] Sylvie Rey, Cécile Brouard et Judith Benrekassa (Coordination scientifique). Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Dépistage au cours de la grossesse et à la naissance : données épidémiologique récentes. Article : Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des enquêtes nationales périnatales. Mathieu Tourdjman, Catherine Tchéandjieu, Henriette De Valk, Véronique Goulet, Yann Le Stra. N°15-16- 12 mai 2015.

http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_5.html

[54] http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/?page_id=246

[55] E. Alvarez, T. Ancelle, H. Yera. Evaluation de l'impact d'un suivi trimestriel dans le dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale en France. La revue Sage-Femme. 10, 53-58. 2011.

[56] Groupe Suisse de travail sur la toxoplasmose congénitale. « Toxoplasmose chez la femme enceinte, vingt ans pour renoncer au dépistage systématique ». Bulletin des médecins suisses. 95 :9, 2014.

[57] www.memobio.fr/html/immu/im_au_eli.html

[58] <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section4/15-Toxoplasmose.pdf>

[59] Euzéby Jacques. Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire. Lavoisier, 18 décembre 2008.

[60] Groupe Suisse de travail sur la toxoplasmose congénitale. Karim Boubaker, Patrick Hohlfeld, Bernard Vaudaux, Hans Ulrich Bucher, Justus Garweg, Irene Hoesli, Christian Kind, Pierre-Alain Raeber, Christoph Rudin. Abandon du dépistage de la toxoplasmose durant la grossesse. Une brève explication. Forum Med Suisse, 9(5),105-106, 2009.

[61] L. Kodjikian. Toxoplasmose et grossesse. Journal français d'ophtalmologie. 33, 362-367, 2010.

[62] Université François Rabelais Tours. TOXO KO : un vaccin recombinant vivant pour la prévention de la toxoplasmose congénitale de la brebis.

http://www.academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/pdf/dimierw.pdf

[63] Marie-Hélène Bessières, Cathy Chemla, Bernard Cimon, Pierre Marty, Françoise Gay-Andrieu, Hervé Pelloux, Meja Rabodonirina. Les difficultés d'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose. Revue francophone des laboratoires. Elsevier SAS. N° 383, juin 2006.

[64] Isabelle Ssi-Yan-Kai, Josette Raymond, Hervé Offret, Marc Labetoulle, CHU de Bicêtre. Œil et toxoplasmose chez la femme enceinte. John Libbey Eurotext. Vol 4, N° 4, Avril 2008.

[65] <http://www.inra.fr/Entreprises-Monde-agricole/Resultats-innovation-transfert/Toutes-les-actualites/VITAMFERO-des-vaccins-contre-la-toxoplasmose>

[66] J-M. M. Un vaccin pour prévenir la toxoplasmose oculaire. Revue francophone des laboratoires. 25 novembre 2013.

(Http://www.genopole.fr/IMG/pdf/130926_fr_vitamfero_toxoplasmose_oculaire.pdf)

[67] www.capagro.fr. VitamFero et Bioproperties concluent un accord pour achever le développement du vaccin de VitamFero contre la toxoplasmose animale. Septembre 2015.

[68] Jacky Nizard. Toxoplasmose et grossesse. Journal de gynécologie obstétrique et Biologie de la reproduction. Vol 37, N°HS1, pp4-9, mars 2008.

[69] V. Valdès, H. Legagneur, V. Watrin, L. Paris, J-M Hascoët. Toxoplasmose congénitale secondaire à une réinfection maternelle pendant la grossesse. Archives de pédiatrie 18 :761-763, 2011.

[70] A. Subilia-Guignier, O. Villard, D. Filisetti, B. Escande, E. Candolfi, C. Speeg-Schatz, A. Sauer. Intérêt du dépistage ophtalmologique systématique de la toxoplasmose congénitale : étude d'une cohorte alsacienne entre 1990 et 2011. Journal français d'ophtalmologie 37, 365-370, 2014.

[71] Coralie Bultel, Francis Derouin. Pour le groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa.

<https://pro.anses.fr/bulletin-epidemiologique/Documents/BEP-mg-BE22-art1.pdf>

[72] <http://www.bio-top.net/Terminologie/M/myo.htm>

[73] http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/cours_en_ligne/parasitologie/Internat/courspar/toxopl.html

[74] Le moniteur des pharmacies. La toxoplasmose. N°2538 du 29/05/2004.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : SUTARD ASTRID

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 28 / 06 / 2016 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ALIOUAT

Prénom : EL MOUKHTAR

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/05/16
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : Emmanuel

Prénom : HERTANN

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 01/06/16
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen

D. GUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : JUTARD
Prénom : ASTRID

Titre de la thèse : La toxoplasmose congénitale en France : Prise en charge actuelle et perspectives

Mots-clés : Toxoplasmose congénitale, *Toxoplasma gondii*, prise en charge de la femme enceinte et du nouveau-né, épidémiologie.

Résumé : La toxoplasmose est une parasitose cosmopolite due à *Toxoplasma gondii*. La toxoplasmose congénitale est due à la contamination transplacentaire du fœtus par *Toxoplasma gondii* à la suite d'une primo-infection maternelle ou lors d'une récurrence parasitémique chez une femme enceinte immunodéprimée. Aujourd'hui on est face à une remise en question du dépistage sérologique de la toxoplasmose en France. On observe une évolution du contexte épidémiologique, une diminution du nombre de cas de toxoplasmose congénitale au fil des années, un doute sur l'efficacité du traitement. Il y a donc une augmentation du coût de ce dépistage pour l'Assurance maladie. Des solutions peuvent être entreprises avant d'arriver à l'abandon de ce dépistage.

Membres du jury :

**Président : HERMANN Emmanuel - Maître de conférence en Immunologie
Université Lille 2 Droit et Santé**

**Assesseur(s) : ALIOUAT El Moukhtar - Professeur en Parasitologie
Université Lille 2 Droit et Santé**

**Membre(s) extérieur(s) : GRZESKIEWICZ Benoît - Pharmacien d'officine
Pharmacie Babylone Villeneuve d'Ascq**