



HAL
open science

Évaluation de l'impact d'un suivi trimestriel dans le dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale en France à partir d'une étude menée à l'hôpital Cochin et à l'Institut de Puériculture de Paris

Émilie Alvarez

► **To cite this version:**

Émilie Alvarez. Évaluation de l'impact d'un suivi trimestriel dans le dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale en France à partir d'une étude menée à l'hôpital Cochin et à l'Institut de Puériculture de Paris. Gynécologie et obstétrique. 2010. dumas-00575048

HAL Id: dumas-00575048

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00575048>

Submitted on 9 Mar 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES



Faculté de Médecine de Paris

ECOLE DE SAGES-FEMMES DE BAUDELOCQUE

Groupe Hospitalier Cochin – Saint-Vincent de Paul

Mémoire pour obtenir le **Diplôme d'Etat de Sage-Femme**

Présenté et soutenu publiquement

le 15 avril 2010

par

Emilie ALVAREZ

Née le 29/12/1987

Evaluation de l'impact d'un suivi trimestriel dans le dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale en France

A partir d'une étude menée à l'hôpital Cochin et à l'Institut de Puériculture de Paris

DIRECTEURS DU MEMOIRE :

Dr ANCELLE Thierry

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine Paris Descartes, CHU Cochin et membre du pôle épidémiologie du CNR de la Toxoplasmose

Dr YERA Hélène

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier, Université Paris Descartes service de Parasitologie Mycologie Médecine Tropicale, Hôpital Cochin AHP, et membre du pôle biologie moléculaire du CNR de la Toxoplasmose

GUIDE DU MEMOIRE :

Mme PRUDHOMME Sophie

Sage-femme formatrice

N° du mémoire

2010PA05MA02

Remerciements

Je tiens tout particulièrement à remercier :

Le Dr Thierry ANCELLE et le Dr Hélène YERA,

Pour avoir accepté de diriger ce mémoire, pour m'avoir fait confiance dès le début et pour votre soutien tout au long de cette année ; je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils précieux, vos critiques constructives et votre rigueur professionnelle ; je ne vous remercierai jamais assez,

Madame Sophie PRUDHOMME,

Qui a su me guider pour ce mémoire à travers son regard de sage-femme et de formatrice, pour ses conseils et ses encouragements et pour avoir su répondre à mes attentes,

Le Dr Philippe THULLIEZ,

Pour m'avoir reçue et écoutée, pour m'avoir accordé sa confiance et permis d'accéder aux données du laboratoire de l'Institut de Puériculture et de Périnatalogie de Paris, données clés pour la réalisation de ce travail,

Madame Sylvie BECK et Madame Karine HILLION,

Pour m'avoir permis d'accéder respectivement aux archives de Port-Royal et de Saint-Vincent de Paul.

Table des matières

Introduction.....	1
Première partie : Le cadre conceptuel. Etat des lieux de la prévention de la toxoplasmose congénitale en France et en Europe	2
1.1. Toxoplasmose congénitale.....	2
1.1.1. <i>Définition</i>	2
1.1.2. <i>De la prévention au diagnostic</i>	3
1.1.3. <i>Signes échographiques</i>	4
1.1.4. <i>Traitement prénatal</i>	4
1.2. Les programmes de prévention en Europe	5
1.2.1. <i>Epidémiologie en Europe</i>	5
1.2.2. <i>Typologie des programmes de prévention : 3 grands profils</i>	6
1.2.2.1. Pays pratiquant une politique de prévention et de dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale.....	7
1.2.2.2. Pays ne pratiquant pas de dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale...8	
1.2.2.3. Pays pratiquant une politique de dépistage néonatal de la toxoplasmose congénitale	8
1.3. Le programme actuel en France	9
1.3.1. <i>Dispositions légales en France</i>	9
1.3.2. <i>Epidémiologie des toxoplasmoses congénitales en France</i>	10
1.4. Les avantages du programme français	11
1.5. Inconvénients d'un dépistage anténatal sérologique mensuel	12
1.6. Coûts du dépistage actuel	13
1.7. Proposition d'un programme trimestriel	14
Deuxième partie : Méthodologie de l'étude	15
2.1. Problématique, objectifs et hypothèses.....	15
2.2. Population d'étude	16
2.3. Sources de données et méthodologie employée.....	17
2.3.1. <i>Sources principales</i>	17
2.3.2. <i>Sources secondaires</i>	17
2.3.3. <i>Méthodologie statistique</i>	18
2.4. Données utilisées sur les cas	18
Troisième partie : Résultats et analyse	19
3.1. Description de l'échantillon analysé	19

3.1.1.	<i>Les infections maternelles à toxoplasme en cours de grossesse</i>	19
3.1.2.	<i>Le dépistage des infections maternelles</i>	20
3.1.3.	<i>Recherche d'une infection fœtale</i>	21
3.1.4.	<i>La grossesse en cas de toxoplasmose congénitale</i>	22
3.1.4.1.	Evolution de la grossesse en cas de toxoplasmose congénitale	22
3.1.4.2.	Bilan des lésions fœtales.....	22
3.1.5.	<i>L'enfant à la naissance</i>	24
3.2.	Présentation des indicateurs mesurés	25
3.2.1.	<i>Définitions des variables</i>	25
3.2.2.	<i>Méthodologie</i>	26
3.2.2.1.	Méthodologie du dépistage mensuel	26
3.2.2.2.	Méthodologie du dépistage trimestriel	26
3.3.	Comparaisons des délais et des indicateurs entre dépistages mensuel et trimestriel.....	28
3.3.1.	<i>Dans le dépistage actuel mensuel</i>	28
3.3.1.1.	Le « Délai D0 »	28
3.3.1.2.	Le « Délai D1 »	29
3.3.2.	<i>Dans le scénario d'un dépistage trimestriel</i>	31
3.3.2.1.	« Délai D2 ».....	31
3.3.2.2.	« Délai D3 ».....	32
3.4.	Estimation et comparaison des coûts entre dépistages mensuel et trimestriel.....	33
	Quatrième partie : Discussion des résultats	34
4.1.	Discussion des résultats	34
4.1.1.	<i>Discussion des résultats des tableaux et figures</i>	34
4.1.2.	<i>Discussion des différents délais de prise en charge</i>	38
4.1.2.1.	Dépistage mensuel	38
4.1.2.2.	Dépistage trimestriel	39
4.2.	Discussion économique	40
4.3.	Efficacité des traitements	42
4.4.	Discussion méthodologique	44
4.4.1.	<i>Limites de l'étude</i>	44
4.4.2.	<i>Forces de l'étude</i>	45
	Conclusion	46
	Bibliographie	48

Liste des tableaux

Tableau 1- Répartition de l'infection maternelle toxoplasmique en fonction du terme de la grossesse, exprimée en SA	20
Tableau 2 - Datation de l'infection maternelle	20
Tableau 3 - Répartition du nombre de ponctions de liquide amniotique en fonction du terme de la grossesse, exprimé en SA	21
Tableau 4 - Evolution de la grossesse en cas de diagnostic anténatal positif.....	22
Tableau 5 - L'échographie fœtale est-elle pathologique ?	22
Tableau 6 - Terme des échographies fœtales pathologiques, exprimé en SA	23
Tableau 7 - Nombre et type d'anomalies retrouvées sur les 21 échographies fœtales pathologiques en cas de toxoplasmose congénitale	23
Tableau 8 - Répartition des anomalies échographiques retrouvées.....	23
Tableau 9 - L'IRM fœtale est-elle pathologique ?	24
Tableau 10 - Lésions neurologiques à la naissance mises en évidence par une IRM, une ETF ou un scanner	25
Tableau 11 - Résumé de la méthodologie employée pour définir les dates optimales d'amniocentèse dans le cadre d'un dépistage mensuel	26
Tableau 12 - Résumé de la méthodologie employée pour définir les dates théoriques de l'amniocentèse dans le cadre d'un dépistage trimestriel	27
Tableau 13 - Estimation du coût du dépistage pour l'Assurance Maladie	33

Liste des figures

Figure 1 - Répartition géographique des différents programmes de prévention de la toxoplasmose congénitale en Europe, en 2005, d'après Eurotox [18].....	6
Figure 2 - Répartition du nombre d'infections maternelles à toxoplasme en fonction du terme de grossesse, exprimé en SA.....	19
Figure 3 - Répartition du nombre de ponctions de liquide amniotique en fonction du terme de la grossesse, exprimé en SA	21
Figure 4 - « Délai D0 » ou le délai entre la date de l'infection maternelle et la date de ponction de liquide amniotique, exprimé en semaine S, dans le dépistage actuel.	28
Figure 5 - « Délai D1 » ou le retard de prise en charge existant dans le dépistage mensuel actuel par rapport à une prise en charge optimale, exprimé en semaine S	29
Figure 6 - « Délai D2 » ou le retard de prise en charge théorique qu'il existe entre le scénario trimestriel et un dépistage mensuel optimal	31
Figure 7 - « Délai D3 » ou le retard de prise en charge réel qu'il existe entre le scénario et un dépistage mensuel actuel	32

Liste des abréviations

AP-HP Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
CCAM Classification Commune des Actes Médicaux
CNR Centre National de Référence pour la Toxoplasmose
DAN Diagnostic Anté Natal
DOM Département d'Outre-Mer
DPN Diagnostic prénatal
ELIFA Enzyme-Linked ImmunoFiltration Assay
ETF Echographie TransFontanelle
HAS Haute Autorité de Santé
Ig Immunoglobuline
IMG Interruption Médicale de Grossesse
IPP Institut de Puériculture et de Périnatalogie, de Paris
IRM Imagerie par Résonance Magnétique
IVG Interruption Volontaire de Grossesse
LA Liquide Amniotique
LCR Liquide Céphalo-Rachidien
MFIU Mort Fœtale *in utero*
NABM Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NSP Ne Sait Pas
PCR Polymerase Chain Reaction
SA Semaine d'Aménorrhée
S Semaine
TMF Transmission Materno-Fœtale

Introduction

La toxoplasmose fait l'objet d'un programme de dépistage prénatal, obligatoire en France, depuis 1978, sachant que la première proposition d'une surveillance biologique systématique date de 1959. A cette époque, ce dépistage apparaissait simple et peu coûteux puisque la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer était élevée [1]. En Europe, la France est l'un des rares pays qui propose un dispositif aussi important, réglementant, de manière légale, le nombre et la nature des examens obligatoires. L'hétérogénéité des politiques et des pratiques européennes de dépistage anténatal de la toxoplasmose témoigne de la présence d'interrogations et d'incertitudes entourant ce thème.

Le dépistage prénatal en France est donc sujet à nombreux débats et il est remis en question de part l'évolution du contexte épidémiologique. En effet, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a diminué, de même que le risque de contamination pendant la grossesse. Par ailleurs, la sage-femme, acteur de prévention en Santé Publique, a un rôle à part entière à jouer dans ce programme de prévention, ce qui accentue l'intérêt porté à ce sujet.

Dans ce travail, ces points seront développés afin d'inviter à réfléchir autour du dépistage prénatal et, notamment, à réfléchir autour de sa périodicité mensuelle. En effet, pourquoi ne pas la réduire et s'interroger sur une périodicité trimestrielle, afin de diminuer les coûts du dépistage, sans en altérer la qualité, autrement dit, d'améliorer l'efficacité. Afin d'y parvenir, la question suivante a été posée : « Le dépistage trimestriel anténatal de la toxoplasmose congénitale pourrait-il être un système réalisable et efficace, aujourd'hui, en France ? »

Pour y répondre, il sera présenté en première partie, un état des lieux des dépistages existant actuellement en Europe et en France, puis dans un second temps sera présentée la méthodologie de l'étude. Enfin, les résultats seront analysés et discutés.

Première partie :

Le cadre conceptuel. Etat des lieux de la prévention de la toxoplasmose congénitale en France et en Europe

Pour rappel, le cycle du *Toxoplasma gondii* ainsi que la physiopathologie de la toxoplasmose congénitale, sont détaillés dans l'Annexe I, dans un extrait du dernier rapport de la Haute Autorité de Santé [1] sur la « Surveillance sérologique et la prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse », datant du mois d'octobre 2009.

1.1. Toxoplasmose congénitale

1.1.1. Définition

Selon le guide d'utilisation du système de « Surveillance de la toxoplasmose congénitale », élaboré par le Centre National de Référence pour la Toxoplasmose (CNR) (Annexe II), un cas de toxoplasmose congénitale est défini comme un sujet faisant partie d'une population ciblée, composée de fœtus vivants, de produits d'avortement (fausse couche ou IMG/IVG), de nouveau-nés ou de nourrissons (jusqu'à 12mois) dont la mère a présenté une infection toxoplasmique, en cours de grossesse, ou dans les semaines précédant la grossesse [2]. L'infection doit être détectée en France (y compris les DOM) et le diagnostic d'infection toxoplasmique doit être confirmé par au moins un des critères suivants :

- la détection du *Toxoplasma gondii*, parasite responsable de la toxoplasmose, dans les tissus (placenta, produits d'expulsion) ou dans un liquide biologique (liquide amniotique, LCR, sang du cordon ou du nouveau-né ou liquide d'ascite) par *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Pour la détection sur le placenta, la confirmation du diagnostic doit être impérativement apportée par un autre critère biologique c'est-à-dire parasitologique, tel que l'inoculation à la souris, ou immunologique. [2]

- **et/ou** la réponse immunitaire spécifique contre la toxoplasmose pouvant se manifester :

- par la présence d'anticorps spécifiques IgM pendant la première semaine de vie,
- par la présence d'une néosynthèse d'anticorps IgG ou IgM ou d'IgA mise en évidence par technique Western blot ou ELIFA,

- par l'augmentation des anticorps IgG spécifiques sur des prélèvements successifs au delà du premier mois de vie,
- par la persistance des anticorps IgG spécifiques à l'âge de 12 mois [2].

1.1.2. De la prévention au diagnostic

Parmi le programme du dépistage anténatal français, il existe trois niveaux de prévention. Tout d'abord, la prévention primaire qui repose sur la connaissance des facteurs de risques, alimentaires et comportementaux, de contamination maternelle en cours de grossesse [1]. Elle consiste donc à donner aux femmes non immunisées contre le toxoplasme des conseils hygiéno-diététiques, préconisés par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Annexe III).

Ensuite, la prévention secondaire consiste, à l'aide d'un traitement prénatal, à réduire l'incidence et la sévérité de l'atteinte fœtale [3]. Les modalités de traitements sont décrites dans le chapitre ci-dessous.

Enfin, la prévention tertiaire a pour objectif de réduire la sévérité et les séquelles à long terme, chez l'enfant, par l'administration d'un traitement postnatal. Les enfants infectés sont traités, dès la certitude diagnostique, par l'association pyriméthamine-sulfamide pendant 12 à 24 mois selon les équipes [4].

Le diagnostic de séroconversion maternelle pour la toxoplasmose, repose sur la réalisation de tests sérologiques dont l'interprétation est liée à la cinétique d'apparition et d'évolution des différents anticorps spécifiques (IgM, IgG, IgA, IgE) dosés sur deux prélèvements, réalisés à deux ou trois semaines d'intervalle [5]. Le test d'avidité des anticorps IgG permet de s'orienter vers une infection récente ou ancienne.

Concernant le diagnostic de toxoplasmose congénitale chez le fœtus, comme déjà abordé précédemment, il repose principalement sur la réalisation d'une PCR sur liquide amniotique prélevé par amniocentèse à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) et quatre semaines après la séroconversion maternelle [1]. Ceci constitue les recommandations actuelles établies par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2009. Ce diagnostic peut être suspecté ou confirmé par la présence à l'échographie fœtale de signes en faveur d'une toxoplasmose congénitale. Ainsi, en cas de séroconversion maternelle, un suivi échographique « au moins mensuel » est recommandé [1]. En cas d'anomalies échographiques, celles-ci peuvent être confirmées ou précisées par une IRM cérébrale fœtale [1].

1.1.3. Signes échographiques

Les signes échographiques à rechercher en cas de suspicion ou de diagnostic de toxoplasmose congénitale, sont les suivants : dilatation ventriculaire, hydrocéphalie, calcifications nodulaires périventriculaires ou intraparenchymateuses, microcéphalie, microphthalmie, myocardite, hépato splénomégalie, calcifications hépatiques, hyperéchogénicité intestinale, ascite, épanchement pleural, épanchement péricardique, anasarque fœto-placentaire, retard de croissance intra utérin, épaissement placentaire. Il est à noter que les chorioretinites ne sont pas accessibles au diagnostic échographique [1,6]. De plus, aucune étude spécifique n'évaluent les performances de l'échographie fœtale pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale ou ne mesurent la valeur pronostique des signes échographiques [1]. La HAS conclut, cependant, que la valeur prédictive négative de l'échographie fœtale semble excellente, selon les quelques données retrouvées [1].

1.1.4. Traitement prénatal

Un traitement préventif est instauré dès qu'une infection maternelle est diagnostiquée en cours de grossesse, même si l'infection fœtale n'est pas prouvée [4]. Il a deux objectifs : réduire le risque de transmission materno-fœtale et limiter les conséquences d'une atteinte fœtale [1]. Il correspond à la prescription de spiramycine, antibiotique parasitostatique appartenant à la famille des macrolides, à la posologie de 9 MU/jour en trois prises [4] et qui ne présente aucun risque embryotoxique ni tératogène [3].

Si la contamination fœtale n'a pas été prouvée en anténatal, la spiramycine doit être poursuivie jusqu'à l'accouchement. En effet, un diagnostic prénatal négatif n'exclut pas une infection fœtale ; la PCR peut donner un résultat faussement négatif dû au passage transplacentaire retardé du toxoplasme [7].

Si l'infection fœtale est prouvée, la spiramycine est remplacée par un traitement renforcé, associant la pyriméthamine à un sulfamide. La pyriméthamine est un inhibiteur de la déhydrofolateréductase, enzyme essentielle au métabolisme de l'acide folique du toxoplasme et, par ce fait, la pyriméthamine est un antipaludéen. Les sulfamides sont des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique dont deux molécules sont utilisées : la sulfadiazine et la sulfadoxine [3].

Selon les auteurs [8,9], deux protocoles sont proposés : pyriméthamine (Malocide®) 50 mg/jour + sulfadiazine (Adiazine®) 3 g/jour en deux prises ou, l'association pyriméthamine + sulfadoxine (Fansidar®) un comprimé/20 kg tous les 10 jours sans dépasser trois

comprimés par prise. Ces molécules franchissent la barrière placentaire et ont une action synergique parasiticide mais ne sont pas efficaces sur les formes déjà enkystées [4]. Ce traitement renforcé nécessite une supplémentation en acide folinique ainsi qu'une surveillance bimensuelle de la numération formule sanguine [10]. En effet, il est parfois responsable d'effets indésirables hématologiques : anémie, neutropénie, thrombopénie.

La pyriméthamine est contre-indiquée au 1er trimestre, en raison de sa tératogénéicité [4]. Des signes d'intolérance cutanée, parfois graves ont pu être observés avec les sulfamides : rash, épidermolyse, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Ces effets secondaires, cutanés ou hématologiques, nécessitent un arrêt du traitement [4,9]. Certaines équipes [8,11] considèrent que si l'infection maternelle survient au-delà de 30 SA, un traitement par pyriméthamine et sulfamide est d'emblée justifié, sans réalisation d'une amniocentèse, en raison du taux élevé de transmission materno-fœtale à cet âge gestationnel et de l'évaluation insuffisante des performances de la PCR à ce terme. D'autres recommandent que la PCR sur liquide amniotique soit réalisée, avant la mise en place de ce traitement [4].

Ainsi, ont été abordées quelques généralités sur la toxoplasmose congénitale, un vaste sujet qui fait actuellement débat. Pour s'en rendre compte, il est pertinent de regarder les politiques de dépistage de cette maladie, adoptées par les différents pays d'Europe, pour ensuite, s'intéresser au choix faits par la France.

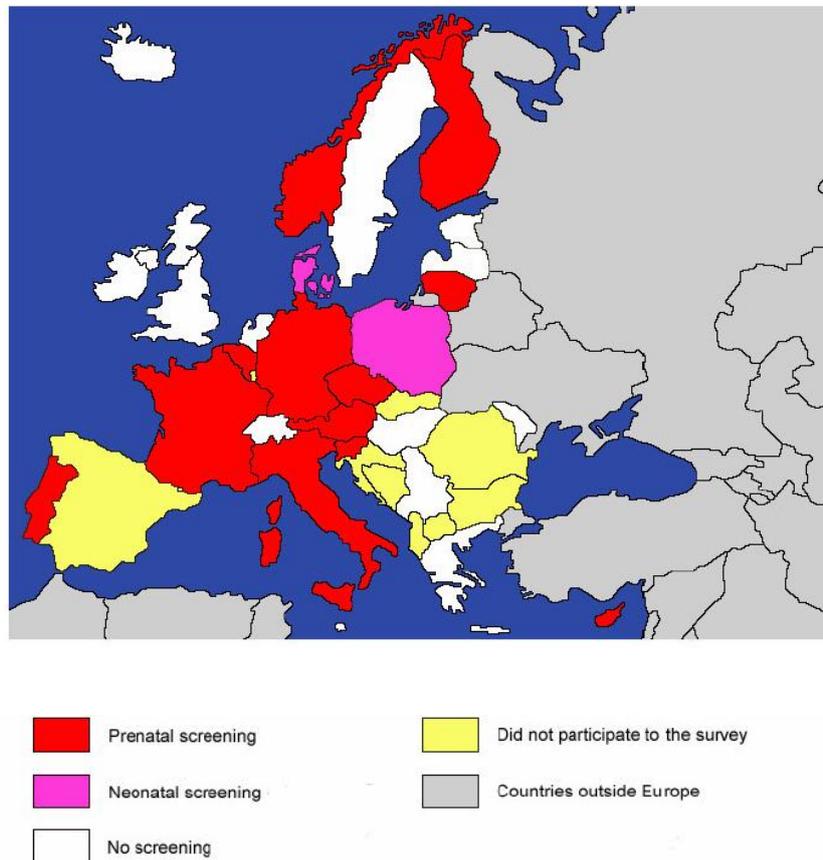
1.2. Les programmes de prévention en Europe

1.2.1. Epidémiologie en Europe

La toxoplasmose étant une maladie le plus souvent asymptomatique, la prévalence de l'infection est sous-estimée [5]. La séroprévalence varie d'un pays à l'autre, les prévalences inférieures à 30 % s'observent principalement en Grande-Bretagne [12] et en Scandinavie [13]. De plus, il existe une forte disparité régionale, retrouvée en France [14,15] et aux Pays-Bas [16]. Des facteurs géo-climatiques tels que la température, l'hygrométrie, et l'altitude, seraient à l'origine de ces différences, ainsi que des comportements alimentaires variables, avec pour exemple, la consommation de viande de mouton, dans certaines régions françaises, corrélée à la prévalence prédominante dans ces mêmes régions [17].

1.2.2. Typologie des programmes de prévention : 3 grands profils

Figure 1 - Répartition géographique des différents programmes de prévention de la toxoplasmose congénitale en Europe, en 2005, d'après Eurotoxo [18]



D'après les recommandations de 2009 de la Haute Autorité de Santé [1], « les politiques et programmes de dépistage existant en Europe et dans d'autres pays développés, diffèrent assez largement de la surveillance sérologique mise en place en France. Une enquête a été réalisée en 2005 auprès de 36 pays européens dans le cadre du projet Eurotoxo afin de décrire les politiques définies au niveau national, et les pratiques adoptées en routine pour la prévention de la toxoplasmose congénitale [18]. Elle a mis en évidence l'hétérogénéité des programmes de dépistage [19] » parmi les 27 pays ayant répondu à l'enquête (soit 75%). Les données concernant les programmes de dépistage en Europe, présentées dans cette partie, sont issues de cette enquête, la plus récente et la plus largement menée à ce jour.

1.2.2.1. Pays pratiquant une politique de prévention et de dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale

Au total sur toute l'Europe, cinq pays ont mis en place officiellement un dépistage prénatal obligatoire ou systématique, avec surveillance sérologique des femmes séronégatives sur un rythme mensuel (France, Italie) ou trimestriel (Autriche, Lituanie, Slovaquie) [1]. Le détail des ces politiques européennes est représenté sous forme de tableau dans l'Annexe IV.

Concernant la France et l'Italie, les politiques nationales recommandées sont d'associer la prévention primaire, conseils hygiéno-diététiques donnés aux femmes séronégatives en début de grossesse, au dépistage sérologique. Le dépistage prénatal est recommandé tous les mois dans ces deux pays, et il a été mis en place, depuis 1978 en France et depuis 1998, en Italie. La prise en charge est de 100% pour ces patientes concernant le dépistage, le diagnostic prénatal (DPN) et les soins [1]. Les pratiques locales sont en accord avec les politiques recommandées en France, mais elles varient en Italie selon les régions et restent souvent incomplètes [1,3]. C'est d'ailleurs dans le but de contrôler des pratiques de dépistage « sauvage », que l'Italie a mis en place cette politique nationale [1].

En Autriche et en Slovaquie, la prévention primaire est associée au dépistage prénatal où celui-ci est répété tous les trois mois. Il existe depuis 1975 en Autriche où il est pris en charge à 100% et, depuis 1996 en Slovaquie, où la prise en charge assurantielle est de 80% pour le dépistage et de 100% pour le DPN et les soins [1] (Annexe IV).

La politique nationale de la Lituanie présente plusieurs particularités. En effet, au-delà de la prévention primaire recommandée, elle associe un dépistage prénatal « trimestriel », où la sérologie maternelle est réalisée au cours des trois premiers mois de grossesse, puis au 8^{ème} mois, à un dépistage néonatal. Par ailleurs, il n'existe aucune prise en charge assurantielle pour ce dépistage [1] (Annexe IV).

1.2.2.2. Pays ne pratiquant pas de dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale

Trois pays ont recommandé de ne pas réaliser de dépistage systématique de la toxoplasmose en cours de la grossesse : l'Angleterre et le Pays de Galles, l'Écosse et les Pays Bas [1].

Les Pays-Bas ont fait ce choix en 1990. L'Écosse est le seul de ces trois pays à ne pas prétendre à une prévention primaire puisque la politique nationale recommande de ne pas donner d'information à la population concernée par le dépistage [1].

Dix-huit pays n'ont formulé aucune recommandation. Cependant, il existe des programmes locaux de dépistage dans certains de ces pays, comme le dépistage prénatal en Belgique, République tchèque, Chypre, Finlande, Allemagne, Grèce, Norvège, Portugal et en Suisse ; et le dépistage néonatal en Pologne et en Suisse. Ces données sont issues du projet Européen de « TOXO PREVENTION » de 2005.

Depuis cette enquête, une nouvelle stratégie concernant la toxoplasmose congénitale a été proposée en Suisse en octobre 2008, recommandant « l'abandon des tests sérologiques avant et au cours de la grossesse et le traitement des enfants présentant une toxoplasmose symptomatique. » [1]

1.2.2.3. Pays pratiquant une politique de dépistage néonatal de la toxoplasmose congénitale

Le dépistage néonatal est fondé sur la recherche du parasite dans le placenta par PCR et inoculation à la souris, la détection d'IgM et IgA spécifiques chez le nouveau-né ainsi que la réalisation d'un fond d'œil et d'une échographie transfontanellaire [4].

Le Danemark était le seul pays d'Europe à recommander et à adopter un programme de dépistage néonatal systématique, ceci depuis 1999. Ce programme a été suspendu en juillet 2007.

D'après la HAS, différents facteurs peuvent expliquer la variabilité des programmes et pratiques de dépistage en Europe. Elle en cite deux principaux : la variation des niveaux de prévalence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer et d'incidence des séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse, et la persistance d'incertitudes concernant l'efficacité des traitements. Par ailleurs, il convient de distinguer parmi les

pays ayant mis en place une politique de dépistage prénatal systématique, la France et l'Autriche, pays dans lesquels une telle décision a pu être justifiée par la situation épidémiologique existante il y a 25 ans. [1]

1.3. Le programme actuel en France

1.3.1. Dispositions légales en France

Depuis 1978, il existe en France un programme de prévention, reposant sur le dépistage sérologique obligatoire des femmes, lors de l'examen prénuptial (décret n° 8 78-396 du 17 mars 1978) et lors de l'examen prénatal (arrêté du 19 avril 1985). Parmi ce programme de dépistage, l'information des femmes non immunisées sur les moyens de prévention est également obligatoire, d'après la circulaire du 27 septembre 1983 [3,4]. De plus, depuis le décret n° 8 92-144 du 14 février 1992, une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives est obligatoire, de la déclaration de grossesse à l'accouchement. [4]

La détermination du statut de la femme lors de l'examen prénuptial (1978), devait permettre de lui délivrer, en prévention primaire, les conseils hygiéno-diététiques et surtout, d'exclure une primo-infection de début de grossesse. En effet, plus l'infection maternelle est précoce pendant la grossesse et plus les atteintes fœtales sont sévères, en cas de transmission materno-fœtale. C'est pourquoi la datation de la contamination est essentielle.

Cependant, l'évolution de la société allait vers une croissance du nombre de couples non mariés, n'ayant donc pas fait l'objet d'un examen prénuptial et ainsi, vers une croissance du nombre de grossesses dans ce cadre. C'est pourquoi, dans un second temps, en 1985, le dépistage sérologique de la toxoplasmose est devenu obligatoire lors de l'examen prénatal, afin de pouvoir inclure, dans ce dépistage, les femmes enceintes non mariées. Plus récemment, en 2007, le bilan prénuptial a été supprimé. La datation de l'infection maternelle nécessite donc un « recours à des technique plus complexes » [1] lors de l'examen prénatal que lors de l'examen prénuptial. En effet, il est parfois plus difficile de différencier une primo-infection maternelle précédant la grossesse d'une primo-infection péri-conceptionnelle, plus inquiétante.

Les articles R. 2122-1 et R. 2122-2 du Code de Santé Publique, ont instauré une surveillance sérologique mensuelle chez les femmes séronégatives en début de grossesse, avec deux objectifs : permettre le diagnostic précoce d'une séroconversion toxoplasmique et mettre en place rapidement un traitement afin, si possible, de réduire le risque de transmission materno-fœtale [1].

1.3.2. Epidémiologie des toxoplasmoses congénitales en France

D'après l'enquête nationale menée par l'Institut de Veille Sanitaire en 2003, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, en France, était d'environ 80 % dans les années 60 [20] et autour de 66 % [21] dans les années 80. Puis, elle était estimée, en 1995, à 54,3 % [4]. Cet historique épidémiologique explique l'existence d'un tel programme de dépistage. La séroprévalence est de 43,8 % en 2003 [22] et a donc été quasiment divisée par deux en l'espace de 40 ans, ceci étant en relation avec une modification des habitudes alimentaires, comme la surgélation, et surtout avec l'amélioration de l'hygiène. La prévalence augmente avec l'âge et varie selon les régions.

D'après les données actuelles sur la toxoplasmose congénitale, publiées par Garcia-Méric *et al.* en 2009 [4], le taux d'incidence moyen annuel de séroconversions au cours de la grossesse a été estimé à trois pour 1 000 grossesses, en 2003, avec un risque global de transmission materno-fœtale de 29 %. Ce risque dépend de l'âge de la grossesse au moment de l'infection maternelle. Il est inférieur à 5 % au premier trimestre, d'environ 30 % au deuxième, supérieur à 60 % au troisième trimestre et peut atteindre 90 % dans les derniers jours de grossesse. Inversement, l'atteinte fœtale est d'autant plus sévère que la contamination survient tôt [23] avec un risque de fausse couche spontanée, de mort in utero ou d'anomalies majeures dépistées à l'échographie. Des cas exceptionnels d'infection congénitale ont été décrits : lors de contaminations anté-conceptionnelles chez des femmes immunodéficientes [23,24], lors de réactivation par déficit immunitaire acquis [25,26] et enfin, lors d'une ré-infestation massive (infection par une souche très virulente ou différente) chez des femmes immunisées et immunocompétentes [27,28].

Les données les plus récentes sont issues du rapport d'activité de 2008, du CNR Toxoplasmose [29], lequel rapporte 272 cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France, en 2007. Parmi ces 272 cas, 11 cas ont conduit à une interruption de grossesse : six interruptions de grossesse pour raison médicale (IMG) et cinq morts fœtales *in utero* (MFIU); 234 enfants sont nés, dont sept présentent une atteinte sévère de la maladie et 21

une atteinte modérée, 206 enfants sont asymptomatiques à la naissance. Par ailleurs, 27 cas n'ont pas été renseignés sur l'issue de la grossesse. Ainsi, la létalité liée à la toxoplasmose congénitale est de 4.5% (11 cas/245 cas suivis) et la morbidité globale représente 11.5% (28 cas/245 cas suivis).

1.4. Les avantages du programme français

Depuis 2007, un système de surveillance a été mis en place par l'Institut de veille sanitaire et le Centre national de référence de la toxoplasmose (CNR) afin d'apprécier l'« importance réelle » de cette affection et d'évaluer « la pertinence de la stratégie actuelle ». [4]

En France, la toxoplasmose est considérée comme « un problème de santé publique » en raison de la « fréquence des séroconversions et des séquelles cliniques potentiellement sévères chez les enfants infectés » [4]. L'un des avantages majeurs du programme français est donc de répondre à ce problème de santé publique, favorisé par l'existence de centres de référence dont l'expertise dans ce domaine est reconnue.

La HAS distinguent trois objectifs du dépistage prénatal de la toxoplasmose :

- Limiter le risque de contamination, au cours de la grossesse, grâce à l'identification des femmes enceintes non immunes. Ceci est possible grâce à une politique de prévention primaire, c'est-à-dire, à la diffusion des conseils hygiéno-diététiques et d'éducation à la santé. On peut noter que l'avantage de cette information est d'une part, de rassurer les femmes immunisées contre la toxoplasmose et, d'autre part, de cibler la population dite « à risque » [1]. Aussi, cibler une population permet d'orienter l'échographiste dans la recherche de signes spécifiques. En effet, la sensibilité de l'échographie est meilleure si l'on sait que l'on est face à une population à risque.

- Diagnostiquer le plus précocement possible les toxoplasmoses maternelles pergravidiques afin d'éviter ou de limiter la transmission au fœtus et de réduire le risque de séquelles, en cas de toxoplasmose congénitale. Ceci reste un des objectifs principaux de la politique actuelle. Cependant, la persistance d'incertitudes sur le plan scientifique ne permet pas d'évaluer les bénéfices réels du traitement prénatal [1].

- Diagnostiquer de manière rétrospective une infection toxoplasmique survenue en début de grossesse, par le recours à des techniques sérologiques telle que la mesure d'avidité des IgG [1].

Le fait que les formes de toxoplasmose congénitale graves à la naissance sont rares et que l'évolution post natale apparait globalement favorable, constitue des arguments indirects pouvant plaider en faveur du programme tel qu'il existe en France. Par ailleurs, il permet d'offrir aux femmes testées la possibilité d'un choix, si une primo infection devait être découverte [1].

1.5. Inconvénients d'un dépistage anténatal sérologique mensuel

L'un des inconvénients concerne la prévention primaire. En effet, d'après la HAS, peu de données sont disponibles, dans la littérature actuelle, sur l'efficacité de tels programmes d'éducation à la santé et seul un essai contrôlé randomisé bien construit et conduit, pourrait établir la preuve formelle de bénéfices d'une telle information [1].

Par ailleurs, le programme actuel français ne permet pas de couvrir la phase initiale de la grossesse précédant la première consultation prénatale. Enfin, le dépistage peut être source d'anxiété chez les femmes enceintes séronégatives ou chez le couple, de part le parcours de diagnostic prénatal (DPN), mais ceci reste mal documenté. De plus, cette anxiété peut être générée inutilement en cas de faux positifs ou d'incertitude concernant le pronostic fœtal [1].

Les inconvénients du dépistage prénatal sont aussi liés aux risques du DPN. En effet, il existe des pertes fœtales liées à l'amniocentèse, des interruptions de grossesses inutiles, des effets indésirables liés aux traitements prénataux [1]. Enfin, ce dépistage sous-entend un suivi post-natal d'un an, des enfants exposés *in utero*, afin d'écartier définitivement le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Or, un tel suivi expose à un risque de perdus de vue qui peut constituer un dernier inconvénient du dépistage actuel.

Ainsi, en France, l'inconvénient majeur d'un dépistage prénatal mensuel est lié au fait que « cette stratégie soumet un nombre de femmes enceintes de plus en plus important à des contraintes de suivi, sources possibles d'anxiété, en raison de la diminution progressive de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes en âge de procréer. » [1] De plus, il persiste des incertitudes à propos de l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique.

1.6. Coûts du dépistage actuel

En France, le coût du dépistage systématique de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ne cesse d'augmenter puisque la séroprévalence baisse régulièrement et donc, le nombre de femmes séronégatives suivies mensuellement augmente [30]. Cependant, le dépistage français n'a jamais fait l'objet d'une évaluation économique depuis sa mise en place [1]. De ce fait, cette partie ne constituera donc qu'une estimation du coût de dépistage actuel.

Le coût annuel attendu pour la toxoplasmose congénitale peut être divisé en deux catégories : les coûts directs et les coûts indirects [31]. Il existe également des coûts difficilement quantifiables comme les répercussions psychologiques liés à la naissance d'un enfant décédé ou atteint de toxoplasmose congénitale, ou liés aux cas de faux positifs ou de faux négatifs [31].

Les coûts directs correspondent aux coûts liés aux soins médicaux : prix de la prise de sang, temps de transport du sérum, traitement et retour des résultats, prix des tests maternels, prix des tests fœtaux, prix de la spiramycine [31].

Les coûts indirects sont ceux liés à une « perte de productivité ». Par exemple, nombre de jours de travail perdus par la patiente ou le couple, à cause des visites médicales, le prix des trajets du domicile à l'hôpital.

Selon certains experts, « la France est considérée comme le pays dépensant le plus pour le dépistage de la toxoplasmose au cours de la grossesse » et, d'après les travaux de Binquet *et al*, cette somme s'élevait à 80 millions d'euros, en 1995 [32,33].

D'après l'évaluation économique réalisée par la Haute Autorité de Santé et parue dans ses recommandations de 2009 [1], si l'on se réfère à la désignation de l'acte dans le code Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) ou de Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM), voici le calcul de coût du dépistage prénatal de la toxoplasmose en France, établi selon trois cas modélisés : (Annexe V)

- Parcours de la patiente immunisée : 16,20€ le test de sérologie initial, dosant deux isotopes différents, révélant une immunité.
- Parcours de la femme non immunisée mais sans infection jusqu'à son terme : 16,20€ le test de sérologie initial révélant une absence d'immunité, et 10,80€ pour le suivi mensuel.

- Parcours de la femme non immunisée avec survenue de l'infection en fin de grossesse : test de sérologie (16,20€), pour le suivi mensuel (10,80€), contrôle de la séroconversion (16,20€) recherche de l'ADN toxoplasmique par PCR (162€), inoculation à la souris (81€), amniocentèse (68,58€), surveillance échographique mensuelle (30,24€).

Dans le scénario proposé par la HAS, basé sur le financeur du dépistage, l'Assurance maladie, le coût total du dépistage prénatal de la toxoplasmose s'élève à plus de 42 millions d'euros (Annexe VI) avec un coût par femme infectée de 17 555 euros [1]. Même si ce programme de dépistage n'aura permis de diagnostiquer que 272 cas sur les 800 000 naissances, « il aura également permis de rassurer plus de 790 000 femmes » [1], avec un coût par femme séronégative de 93,71 euros. Par ailleurs, ces résultats sont à mettre en balance avec le coût de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale [1].

L'estimation du coût du dépistage mensuel en France est donc difficile à évaluer et repose actuellement, sur un scénario établi par la HAS.

1.7. Proposition d'un programme trimestriel

Etant donné le coût qu'un dépistage mensuel représente et la prévalence de la toxoplasmose congénitale associée, il convient de réfléchir à l'application d'un éventuel programme trimestriel en France.

Le dépistage trimestriel proposé, se définit par un dépistage en trois temps :

- Une sérologie au premier trimestre (T1) de la grossesse, fixée à 12SA. Si la femme est immunisée, il n'y a pas de surveillance particulière ni de conseil hygiéno-diététique à donner. Si la femme n'est pas immunisée, les règles hygiéno-diététiques préventives lui seront expliquées et le suivi sérologique trimestriel poursuivi.
- Une seconde sérologie au deuxième trimestre (T2), fixée à 22SA
- Puis, une troisième sérologie au troisième trimestre (T3), fixée à 32SA.

En parallèle, des signes échographiques d'infection fœtale seront recherchés lors du suivi échographique habituel de la grossesse.

Deuxième partie : Méthodologie de l'étude

2.1. Problématique, objectifs et hypothèses

Les inconvénients du programme de dépistage français actuel évoqués, les coûts engendrés et le contexte épidémiologique en France, invitent à réfléchir à l'éventuelle mise en place d'un autre type de suivi, qui pourrait répondre aux enjeux naissants. De cette réflexion découlent une problématique, des hypothèses et des objectifs qui guideront l'étude présentée dans ce travail.

Problématique : Le dépistage trimestriel anténatal de la toxoplasmose congénitale pourrait-il être un système réalisable et efficace, aujourd'hui, en France?

Pour y répondre, nous avons formulés trois hypothèses :

- Hypothèse n°1 : un programme de dépistage trimestriel anténatal de la toxoplasmose congénitale retarde la prise en charge en cas de diagnostic prénatal positif.
- Hypothèse n°2 : un programme de dépistage trimestriel anténatal de la toxoplasmose congénitale permet de dépister les lésions fœtales les plus sévères.
- Hypothèse n°3 : un programme de dépistage trimestriel anténatal de la toxoplasmose congénitale permet de réduire les coûts par rapport au programme actuel.

Objectif général de l'étude : Evaluer, sur la population étudiée, un système de dépistage anténatal trimestriel de la toxoplasmose congénitale afin d'en définir les forces et les limites.

Objectif spécifique de l'étude : Utiliser les données d'une population de cas de toxoplasmose congénitale afin de mesurer l'impact qu'aurait un dépistage trimestriel en termes de retard diagnostic et de risque.

2.2. Population d'étude

La population d'étude est l'ensemble des cas de toxoplasmose congénitale confirmés par un diagnostic anténatal. Elle est répartie sur deux sites.

Le groupe hospitalier Cochin, appartenant à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) comporte deux maternités : la maternité Port-Royal et la maternité Saint-Vincent de Paul, avec un laboratoire de parasitologie commun, le laboratoire de parasitologie de Cochin. La population d'étude est l'ensemble des femmes enceintes suivies dans ces deux maternités parisiennes, entre 1994 et 2004, ayant fait l'objet d'un contrôle sérologique de la toxoplasmose au laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin. En raison des fusions hospitalières, à partir de l'an 2000, les femmes enceintes suivies par la maternité Saint-Vincent de Paul, sont venues s'ajouter aux contrôles sérologiques effectués par le laboratoire de parasitologie de Cochin. Cependant, quelques contrôles réalisés avant l'an 2000 ont été envoyés au laboratoire de Cochin et ont donc également été comptabilisés.

L'Institut de Puériculture et de Périnatalogie de Paris (IPP) est un centre de référence en matière de diagnostic anténatal de la toxoplasmose. La population n'est donc pas la même que celle de l'hôpital Cochin puisqu'ici, les femmes faisant l'objet d'un contrôle sérologique ont été adressées par un autre centre et constituent donc une population spécifique de femmes ayant présentées une séroconversion toxoplasmique, en cours de grossesse, en demande de diagnostic anténatal.

Initialement le lieu d'étude a été celui de Cochin, puis il a été rapidement étendu au laboratoire de l'IPP, afin d'obtenir un effectif plus important et donner plus de force à l'étude. Le laboratoire de l'IPP a cessé son activité depuis le 1^{er} septembre 2009.

2.3. Sources de données et méthodologie employée

La collecte des données a été réalisée du 04 juin 2009 au 10 septembre 2009.

2.3.1. Sources principales

Nous avons utilisé la base de données « toxosurv », créée par le CNR, pour extraire les cas de l'IPP et de Cochin de la période de mars 2007 à début 2009. La notification des cas est réalisée par informatique à l'aide de fiches, regroupées en Annexe II.

Pour obtenir les données de Cochin de 1994 à 2004, nous avons utilisé les données collectées par Anne-Gaëlle Selod lors de sa thèse pour le doctorat de médecine [3]. Ces données avaient été recueillies à partir de sources de données distinctes :

- La base de données informatique créée par le Dr T.Ancelle sous Knowledgeman ® entre 1986 et 1999 et AlphaS® (Mediasis) entre 2000 et 2004.
- Les dossiers médicaux papiers établis par le laboratoire de parasitologie de Cochin lors du diagnostic de séroconversion toxoplasmique de femmes enceintes suivies à Port-Royal ou à Saint-Vincent de Paul, entre 1994 et 2004.
- Les dossiers médicaux de grossesse archivés dans les services des maternités Port-Royal et Saint-Vincent de Paul, pour compléter les données cliniques manquantes des cas de séroconversions et les données cliniques et paracliniques des nouveau-nés.
- Les dossiers médicaux gynécologiques archivés dans les services de gynécologie de Port-Royal et de Saint-Vincent de Paul pour documenter les cas d'interruption de grossesse.

2.3.2. Sources secondaires

A propos des cas de toxoplasmoses congénitales de Port Royal et de Saint-Vincent de Paul de 2005 à mars 2007, une recherche dans les dossiers obstétricaux des deux maternités fut nécessaire. Ce travail a concerné six cas dont deux furent exclus car ils sont restés introuvables.

2.3.3. Méthodologie statistique

Dans l'étude, deux types de tests statistiques de comparaison de distribution ont été employés :

- Le test de Chi 2, avec un seuil significatif à $p=0,05$,
- Le test exact de Fisher, avec un seuil significatif à $p=0,05$.

2.4. Données utilisées sur les cas

Parmi l'ensemble des données disponibles, celles utilisées pour cette étude sont les suivantes : les résultats du sérodiagnostic, la date présumée de la séroconversion, la date et les résultats de l'amniocentèse, l'évolution de la grossesse en cas de diagnostic positif, les éventuelles anomalies retrouvées à l'échographie et/ou à l'IRM fœtales. Sur le plan néonatal, les données concernent de plus, la date et le sexe de naissance de l'enfant, les examens cliniques, neurologiques et ophtalmologiques de l'enfant à la naissance.

Troisième partie : Résultats et analyse

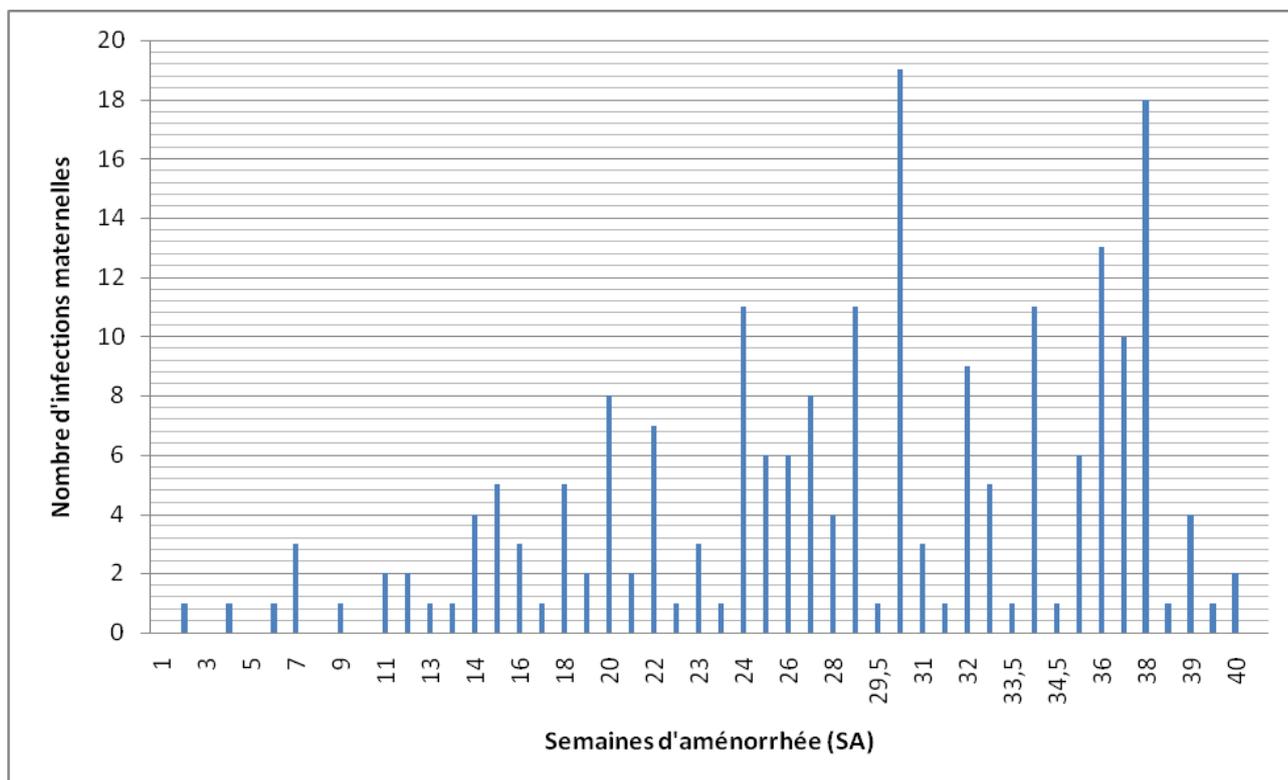
3.1. Description de l'échantillon analysé

Au total, l'étude a regroupé 225 cas de toxoplasmose congénitale, répartis de la manière suivante : 178 cas provenant de l'IPP, de mars 2007 à début 2009, et 47 cas de Cochin, de 1994 à début 2009.

Les pourcentages présentés dans cette partie sont toujours calculés sur la base des cas connus, précisée pour chaque tableau. Les « ne sait pas », c'est-à-dire les cas non renseignés, ont été exclus de ces pourcentages.

3.1.1. Les infections maternelles à toxoplasme en cours de grossesse

Figure 2 - Répartition du nombre d'infections maternelles à toxoplasme en fonction du terme de grossesse, exprimé en SA



Date de l'infection maternelle :

- Médiane = 30,0 SA
- Moyenne = 28,0 SA
- Minimale = 2,0 SA
- Maximale = 40,0 SA

Tableau 1- Répartition de l'infection maternelle toxoplasmique en fonction du terme de la grossesse, exprimée en SA

Terme en SA	n	%*
≤12	11**	5,3
13-21	32	15,4
22-32	91	44,0
>32	73	35,3
ne sait pas	18	-
TOTAL	225	100,0*

* Le pourcentage ici est calculé sur la base des 207 cas connus.

** Dont deux infections dites « périconceptionnelles », l'une à 2 et l'autre à 4 SA.

3.1.2. Le dépistage des infections maternelles

Tableau 2 - Datation de l'infection maternelle

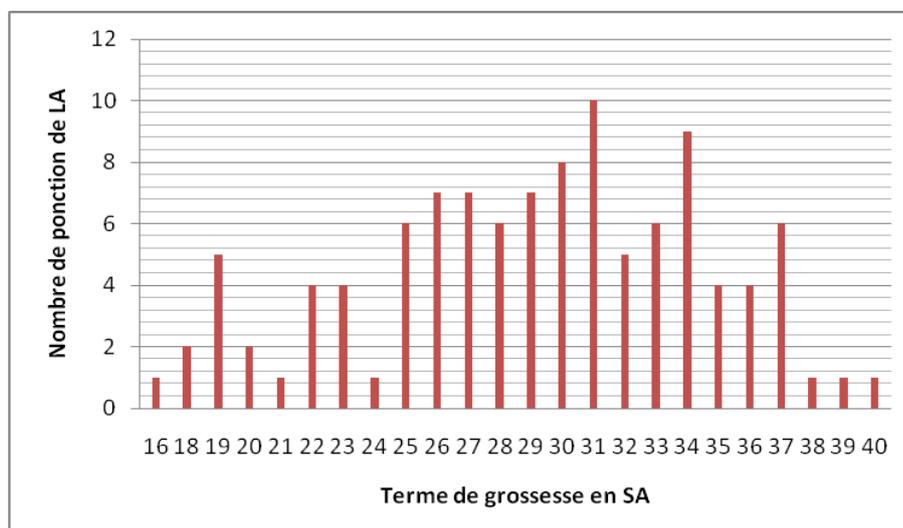
	n	%
oui	207	92,0
non	18	8,0
total	225	100,0

Parmi les 18 cas où l'infection maternelle n'a pu être datée, seuls 12 cas sont renseignés et sont exposés ci-dessous. Les causes retrouvées sont les suivantes :

- pour cinq cas, l'infection maternelle n'a pu être datée car il existait un écart trop grand (supérieur à deux mois) entre les examens sérologiques
- pour trois autres cas, la première sérologie était trop tardive
- pour deux cas, les dates des examens étaient indisponibles
- enfin, pour les deux derniers cas, la datation étaient trop approximative par les techniques disponibles.

3.1.3. Recherche d'une infection fœtale

Figure 3 - Répartition du nombre de ponctions de liquide amniotique en fonction du terme de la grossesse, exprimé en SA



Date d'amniocentèse :

- Médiane = 30,0 SA
- Moyenne = 29,1 SA
- Minimale = 16,0 SA
- Maximale = 40,0 SA

Tableau 3 - Répartition du nombre de ponctions de liquide amniotique en fonction du terme de la grossesse, exprimé en SA

Terme en SA	n	%*
≤12	0	0
13-21	11	10,2
22-32	65	60,2
>32	32	29,6
nsp	117	-
TOTAL	225	100,0

* Le pourcentage ici est calculé sur la base des 108 cas connus.

3.1.4. La grossesse en cas de toxoplasmose congénitale

3.1.4.1. Evolution de la grossesse en cas de toxoplasmose congénitale

Tableau 4 - Evolution de la grossesse en cas de diagnostic anténatal positif

Evolution	n	%*
MFIU	3	2,7
IVG/IMG	9	8,2
Grossesse poursuivie	98	89,1
Ne sait pas	115	-
TOTAL	225	100,0

* Le pourcentage ici est calculé sur la base des 110 cas connus.

Parmi les trois morts fœtales *in utero* (MFIU), une s'est produite à 20 SA, une à 26SA et la troisième n'est pas renseignée.

3.1.4.2. Bilan des lésions fœtales

3.1.4.2.1. Résultats des échographies fœtales

Tableau 5 - L'échographie fœtale est-elle pathologique ?

	n	%*
Oui	21	23,1
Non	70	76,9
Ne sait pas	134	-
Total	225	100,0

* Le pourcentage ici est calculé sur la base des 91 cas connus.

Tableau 6 - Terme des échographies fœtales pathologiques, exprimé en SA

Médiane = 25,6 SA	Minimale = 34,0 SA
Moyenne = 26,0 SA	Maximale = 17,0 SA

Tableau 7 - Nombre et type d'anomalies retrouvées sur les 21 échographies fœtales pathologiques en cas de toxoplasmose congénitale

Type d'anomalie	n
calcifications intracrâniennes	7
dilatation ventriculaire	7
Hépatosplénomégalie	0
Hydramnios	0
Microcéphalie	2
Total non renseigné	5
Total	21

Cinq échographies parmi les 21 retrouvées pathologiques n'ont pas été représentées dans le tableau ci-dessus car il n'existait aucun détail sur le type des anomalies retrouvées.

Tableau 8 - Répartition des anomalies échographiques retrouvées

Nombre d'anomalies	n
1 anomalie	10
2 anomalies	4
3 anomalies	2
Total	16

3.1.4.2.2. Résultats des IRM fœtales

Tableau 9 - L'IRM fœtale est-elle pathologique ?

	n	%*
Oui	4	10,5
Non	34	89,5
Ne sait pas ou non fait	187	-
Total	225	100,0

* Le pourcentage ici est calculé sur la base des 38 cas connus.

3.1.4.2.3. Descriptif des anomalies des quatre IRM pathologiques

Cas 1. IRM à 27 SA présentant trois anomalies :

- Calcifications intracrâniennes parenchymateuses
- Hépatosplénomégalie
- Microcéphalie

Cas 2. IRM à 28 SA présentant deux anomalies :

- Calcifications intracrâniennes parenchymateuses
- Dilatation ventriculaire

Cas 3. IRM à 29 SA présentant une seule anomalie :

- Dilatation ventriculaire

Cas 4. L'IRM date de 1997. Il n'y a aucun autre renseignement, à part le caractère pathologique de l'IRM, ni sur le terme auquel cet examen a été réalisé ni sur les anomalies retrouvées.

3.1.5. L'enfant à la naissance

Sur le plan clinique, un seul enfant présentait un examen anormal dont le détail n'était pas renseigné.

Sur le plan neurologique et sur les 225 cas de toxoplasmose congénitale de l'étude, seuls 12 cas ont été renseignés sur l'examen clinique de l'enfant à la naissance. Aucun de ces enfants ne présentait d'examen clinique neurologique anormal. Concernant les

examens complémentaires, l’Imagerie par Résonance Magnétique, l’échographie transfontanellaire ou le scanner cérébral, ont permis de mettre en évidence des lésions neurologiques non décelables à l’examen clinique. Les résultats sont exposés dans le tableau suivant.

Tableau 10 - Lésions neurologiques à la naissance mises en évidence par une IRM, une ETF ou un scanner

Types de lésions	Oui		Non	NSP*	Total
	n	%**	n	n	n
Calcifications intracrâniennes	8	6,4	116	101	225
Hydrocéphalie/microcéphalie/encéphalite	2	1,6	122	101	225

* NSP = ne sait pas

** Le pourcentage ici est calculé sur la base des 124 cas connus.

Parmi ces cas, l’un des huit enfants présentant des calcifications intracrâniennes de manière isolée, a un examen clinique neurologique normal. De même, l’un des deux enfants présentant une anomalie de type microcéphalie, a un examen neurologique normal par ailleurs. Pour les autres enfants présentant des lésions neurologiques, aucune donnée n’a été retrouvée sur le retentissement sur l’examen clinique.

Sur le plan ophtalmologique, parmi les 225 cas de toxoplasmose congénitale de notre étude, neuf cas de chorioretinites ont été décrits dont deux cas de chorioretinites maculaires.

3.2. Présentation des indicateurs mesurés

3.2.1. Définitions des variables

- « *Date réelle de ponction* » = date de réalisation de l’amniocentèse (en SA)
- « *Date infection* » = estimation de la date de l’infection maternelle (en SA)
- « *Date optimale mensuelle* » de ponction = date idéale de l’amniocentèse (en SA), dans le cadre du dépistage mensuel
- « *Date théorique trimestrielle* » = date théorique de l’amniocentèse (en SA), dans le cadre d’un hypothétique dépistage trimestriel

- « *Délai D0* » = différence, en semaine (S), entre la date d'infection et la date de réalisation de l'amniocentèse, dans le cadre du dépistage mensuel
- « *Délai D1* » = différence, en semaine, entre la date de réalisation de l'amniocentèse et la date optimale de l'amniocentèse, dans le cadre du dépistage mensuel
- « *Délai D2* » = différence, en semaine, entre la date théorique de l'amniocentèse, dans le cadre d'un hypothétique dépistage trimestriel et la date optimale de l'amniocentèse, dans le cadre du dépistage mensuel
- « *Délai D3* » = différence, en semaine, entre la date théorique de l'amniocentèse, dans le cadre d'un hypothétique dépistage trimestriel et la date réelle de l'amniocentèse.

3.2.2. Méthodologie

3.2.2.1. Méthodologie du dépistage mensuel

Pour calculer la variable « *date optimale mensuelle* », il a été fixé la date d'amniocentèse à 18 SA pour toute infection maternelle \leq à 14 SA. Pour toutes les autres « *dates optimales* » d'amniocentèse, il a été ajouté + 4SA à la date présumée de l'infection maternelle. En effet, l'amniocentèse doit être effectuée 4 semaines au moins, après l'infection maternelle car un examen trop précoce peut être à l'origine d'un résultat faussement négatif. On a posé l'hypothèse que, dans le cadre d'un dépistage mensuel, l'amniocentèse peut-être réalisée jusqu'à terme avec terme = 41 SA.

Tableau 11 - Résumé de la méthodologie employée pour définir les dates optimales d'amniocentèse dans le cadre d'un dépistage mensuel

« <i>Date infection</i> » (en SA)	« <i>Date optimale mensuelle</i> » de ponction (en SA)
≤ 14	18
15-37	+ 4

3.2.2.2. Méthodologie du dépistage trimestriel

Pour calculer la variable « *date théorique trimestrielle* », c'est-à-dire la date de ponction de liquide amniotique (LA) théorique dans le cadre du scénario trimestriel, il a été fixé la date d'amniocentèse à 18 SA pour toute infection maternelle \leq à 11 SA, diagnostiquée à la sérologie T1 de 12 SA.

Pour les infections maternelles estimées entre 12 et 21 SA inclus, hypothétiquement diagnostiquée à la sérologie T2, à 22 SA, il a été considéré que la ponction de LA est faite une semaine après la prise de sang maternelle, soit à partir 23 SA, semaine nécessaire pour récupérer les résultats et mettre en place l'amniocentèse.

De même, il a été considéré que les infections maternelles estimées entre 22 et 31 SA inclus, sont hypothétiquement diagnostiquées à la sérologie T3 à 32 SA. Aussi, pour les infections incluses entre 22 et 29 SA, l'amniocentèse est réalisé à 33 SA.

Pour les dates présumées d'infection maternelle comprises entre 30 et 31 SA inclus, il a été ajouté + 4SA à celles-ci pour obtenir la « *date théorique trimestrielle* » d'amniocentèse.

Au-delà de 32 SA, il a été considéré que l'infection maternelle ne pourrait pas être dépistée puisque la sérologie T3 a lieu à 32 SA. De ce fait, pour ces infections-là, il n'y aurait pas d'amniocentèse de réalisée. Tout ceci est résumé dans le tableau suivant.

Tableau 12 - Résumé de la méthodologie employée pour définir les dates théoriques de l'amniocentèse dans le cadre d'un dépistage trimestriel

« <i>Date infection</i> » (en SA)	« <i>Date théorique trimestrielle</i> » de ponction (en SA)
<12	18
12-19	23
20	24
21	25
22-29	33
30	34
31	35
≥ 32	Pas de ponction *

* en effet, l'infection n'est pas dépistée par la sérologie T3

3.3. Comparaisons des délais et des indicateurs entre dépistages mensuel et trimestriel

3.3.1. Dans le dépistage actuel mensuel

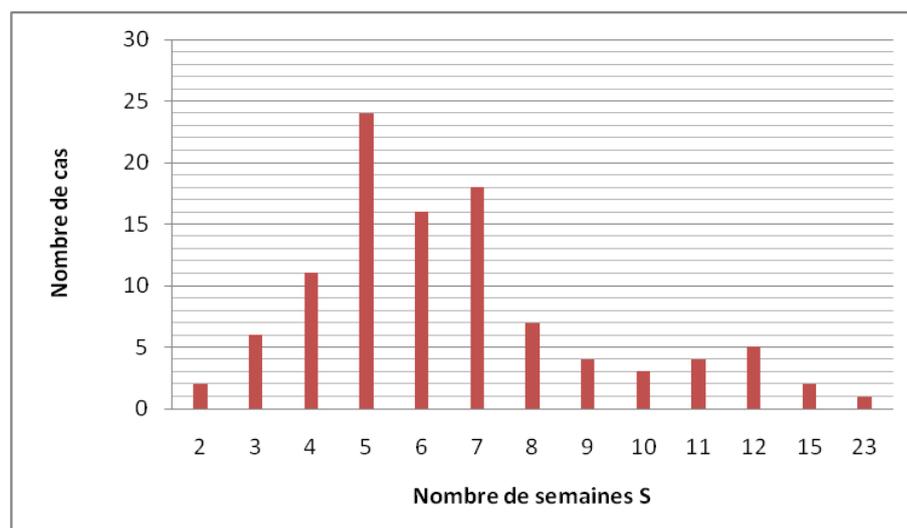
Pour évaluer le dépistage actuel, il convient de comparer les deux figures suivantes entre elles.

3.3.1.1. Le « Délai D0 »

Il permet de voir la prise en charge qui a été proposée aux cas de toxoplasmose congénitale de l'étude.

D'après les dernières recommandations de la HAS, il faut un délai de quatre semaines entre la date de l'infection maternelle et la date de ponction de LA, pour pouvoir dépister l'infection fœtale au plus tôt, mettre en place la surveillance et le traitement de la toxoplasmose congénitale, sans pour autant induire de faux négatifs. C'est pourquoi dans la Figure 4, le point de référence de l'histogramme, est le nombre de « 4 » semaines.

Figure 4 - « Délai D0 » ou le délai entre la date de l'infection maternelle et la date de ponction de liquide amniotique, exprimé en semaine S, dans le dépistage actuel.



« Délai D0 » :

- Médiane : 6,0 S

- Minimal : 2 S

- Moyenne : 6,7 S

- Maximal : 23,0 S

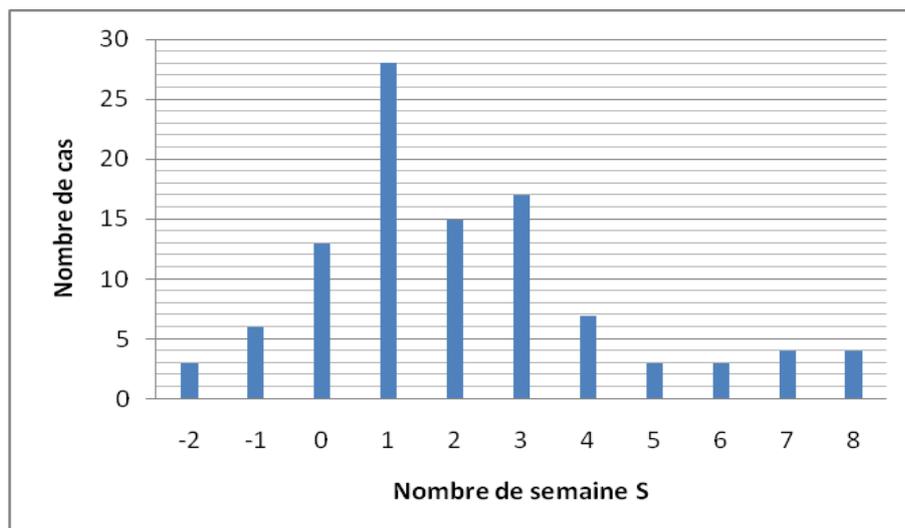
Dans le dépistage mensuel actuel sur notre population d'étude, le délai est strictement inférieur à quatre semaines dans 8 cas sur 103, soit 7,8%. Le délai est égal à quatre semaines dans 11 cas sur 103, soit 10,7 %. Enfin, le délai est strictement supérieur à quatre semaines dans 84 cas sur 103, soit 81,5 %.

Le « Délai D0 » peut être faussé car il correspond parfois au délai s'écoulant entre une infection maternelle de début de grossesse et une amniocentèse ne pouvant pas être réalisée avant 18 SA (recommandations), ce qui l'allonge donc de manière excessive et explique les cas représentés à droite de la Figure 4. C'est pourquoi le « Délai D1 » est intéressant car il prend en compte le biais exposé ci-dessus, et est donc calculé en fonction du terme de l'infection maternelle (cf. Tableau 11).

3.3.1.2. Le « Délai D1 »

Il permet de voir ce qu'aurait pu être la prise en charge des cas de toxoplasmose congénitale de l'étude.

Figure 5 - « Délai D1 » ou le retard de prise en charge existant dans le dépistage mensuel actuel par rapport à une prise en charge optimale, exprimé en semaine S



« Délai D1 » :

- Médiane = 2,0 S

- Minimal = -2,0 S

- Moyenne = 2,1 S

- Maximal = 8,0 S

Le « -1 » et le « -2 » signifient que l'amniocentèse a été réalisée respectivement une et deux semaines plus tôt que ce qui est recommandé. Aussi, dans neuf cas sur 103, soit 8,7%, la ponction de liquide amniotique a été réalisée moins de quatre semaines après la date d'infection maternelle.

Le « 0 » correspond à un dépistage qui a été mené de manière optimale. Autrement dit, les 13 cas correspondant au délai « 0 » sont 13 cas sur 103, soit 12,6%, où la ponction de liquide amniotique a été réalisée quatre semaines après la date d'infection maternelle. Pour ces cas-là, il n'y a donc pas de retard de prise en charge.

Pour 81 cas sur 103 cas, soit dans 78,7 % des cas, il existe un retard dans la prise en charge (délai >0 SA) dans la mesure où le délai séparant l'infection maternelle de la ponction de LA est supérieur à quatre semaines.

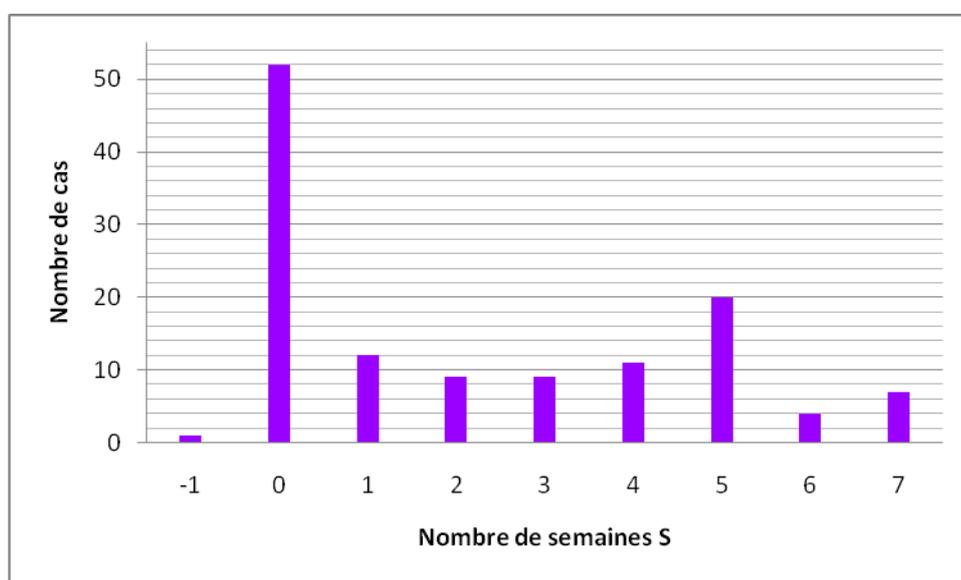
3.3.2. Dans le scénario d'un dépistage trimestriel

De la même manière, pour évaluer notre scénario, il convient de comparer les deux figures suivantes entre elles.

3.3.2.1. « Délai D2 »

Il permet d'apprécier les retards de prise en charge entre un dépistage trimestriel et un dépistage mensuel, menés respectivement dans des conditions optimales.

Figure 6 - « Délai D2 » ou le retard de prise en charge théorique qu'il existe entre le scénario trimestriel et un dépistage mensuel optimal



« Délai D2 » :

- Médiane = 1,0 S
- Minimal = -1,0 S
- Moyenne = 2,2 S
- Maximal = 7,0 S

Pour un cas, correspondant au « -1 » de la figure, soit 0,8 %, l'amniocentèse serait réalisée une semaine plus tôt si le dépistage est trimestriel que s'il est mensuel et optimal.

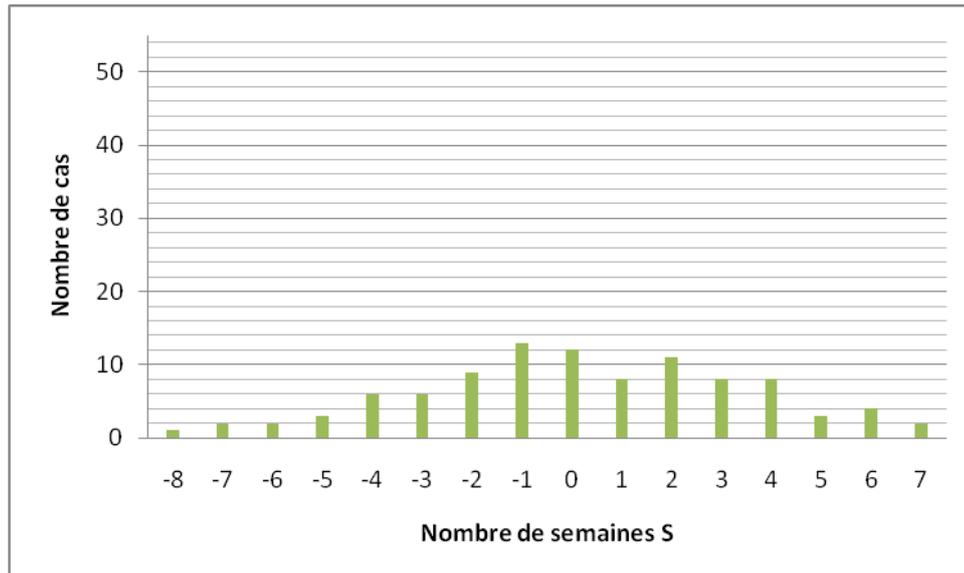
Pour 52 cas sur 125, correspondant au « 0 » SA sur la figure, soit 41,6%, il n'y a pas de retard dans la prise en charge avec le scénario d'un dépistage trimestriel.

Pour 72 cas sur 125, correspondant au « 1 » à « 7 » de la figure, soit 57,6 %, le délai de prise en charge dans un dépistage mensuel optimal est plus bref que pour le dépistage trimestriel proposé.

3.3.2.2. « Délai D3 »

Il permet d'apprécier les retards de prise en charge entre un dépistage trimestriel et le dépistage mensuel tel qu'il est dans la réalité.

Figure 7 - « Délai D3 » ou le retard de prise en charge réel qu'il existe entre le scénario et un dépistage mensuel actuel



« Délai D3 » :

- Médiane = 0,0 S
- Moyenne = 0,2 S
- Minimal = -8,0 S
- Maximal = 7,0 S

Pour 42 cas sur 98, correspondant au « -8 » à « -1 » de la figure, soit 42,9 %, le « Délai D3 » est < à 0 c'est-à-dire que l'amniocentèse serait réalisée plus tôt si le dépistage est trimestriel par rapport au dépistage actuel mensuel.

Pour 12 cas sur 98, correspondant au « 0 » de la figure, soit 12,2 %, le « Délai D3 » est = à 0, c'est-à-dire qu'il n'y pas de retard dans la prise en charge avec le scénario d'un dépistage trimestriel.

Pour 44 cas sur 98, au « 1 » à « 7 » de la figure, soit 44,9%, il existerait un retard de prise en charge avec le scénario proposé dans l'étude.

3.4. Estimation et comparaison des coûts entre dépistages mensuel et trimestriel

Afin d'estimer le coût du dépistage trimestriel pour l'Assurance maladie, le tableau présenté en Annexe VI, extrait du rapport de la HAS, de 2009 [1], a été repris ci-dessous. Les calculs effectués pour le dépistage trimestriel y ont été ajoutés. L'ensemble est présenté dans le Tableau 13.

Le coût du dépistage trimestriel a été calculé grâce au raisonnement suivant. On a supposé que le nombre de contrôle de séroconversion était identique dans les deux types de dépistages. Dans le cadre d'un dépistage mensuel, comme le précise l'article 2 du décret n°92-1 43, toute femme doit pouvoir bénéficier de sept examens sérologiques comprenant le test initial de sérodiagnostic et six contrôles. Si le suivi est trimestriel, il y a, également un test initial de sérodiagnostic (dépistage initial) cette fois-ci, associé à deux contrôles, respectivement au deuxième et troisième trimestre de la grossesse. Le test initial de sérodiagnostic reste donc le même quelque soit la fréquence du dépistage.

Le coût du dépistage pour l'Assurance Maladie est donc estimé à 42 132 960 € pour un suivi mensuel contre 22 710 240 € pour un suivi trimestriel. Cela représente un gain de 19 422 720 € soit une économie de 46 % (cf. Tableau 13)

Tableau 13 - Estimation du coût du dépistage pour l'Assurance Maladie

Variables	Effectifs		Coût de l'acte		Coût total pour l'Assurance Maladie	
	DM	DT	DM	DT	DM	DT
Test initial de sérodiagnostic	800 000 ¹	800 000	16,20 ¹ €	16,20 €	12 960 000 ¹ €	12 960 000 €
Suivi mensuel des femmes non immunisées	449 600 ¹	449 600	10,80€ 6 fois ¹	10,80€ 2 fois	29 134 080 ¹ €	9 711 360 €
Contrôle de séroconversion	2 400 ¹	2 400	16,20 ¹ €	16,20 €	38 880 ¹ €	38 880 €
Total					42 132 960¹ €	22 710 240 €

¹ = D'après le rapport de la HAS de 2009

DM = Dépistage Mensuel

DT = Dépistage Trimestriel

Quatrième partie :

Discussion des résultats

Cette partie est composée de réflexions et de propositions pour la mise en place d'un système de dépistage trimestriel de la toxoplasmose congénitale en France.

4.1. Discussion des résultats

4.1.1. Discussion des résultats des tableaux et figures

D'après le Tableau 2, l'infection maternelle n'a pu être datée à 18 reprises et ceci, pour différentes raisons. Un écart trop grand, supérieur à deux mois, entre deux sérologies constitue une des principales causes. Or, la proportion d'infections maternelles ne pouvant pas être datées pour cette raison risquera d'être augmentée par un suivi trimestriel, puisque par définition, les sérologies seront espacées de trois mois. Ceci est donc un argument en défaveur du dépistage trimestriel. Concernant les autres causes de non datation de l'infection maternelle, elles ne seraient pas, *a priori*, majorées par un suivi trimestriel.

Dans la Figure 3, on note qu'une ponction de liquide amniotique a été réalisée à 16 SA, ce qui n'est pas en accord avec les recommandations de la HAS, indiquant que cet acte doit être réalisé à partir de la 18^{ème} SA [1]. De même, on peut discuter les ponctions de LA dites « tardives » qui soulèvent deux problèmes :

- la détection de l'ADN du toxoplasme par PCR qualitative sur liquide amniotique est la meilleure entre 15 et 27 SA [1]. Pour une infection maternelle apparaissant au-delà de 27 SA, certaines équipes médicales ne réalisent donc pas d'amniocentèse et instaurent un traitement prénatal, jusqu'à l'accouchement, associé à la surveillance habituelle [1] déjà décrite dans la première partie. Or, dans les résultats de l'étude, 63% des ponctions de LA ont lieu à un terme \geq à 28 SA. Du fait des risques d'accouchement prématuré et d'infection, sont-elles toutes justifiées ? Les résultats sont-ils fiables ? En effet, dépassé ce terme, la valeur prédictive négative de la PCR est faible. Toutefois,

même de faible sensibilité, le diagnostic de l'infection en anténatal permet la mise en place d'un traitement précoce.

- Pour que les performances diagnostiques soient les meilleures, il faut combiner la PCR avec la technique d'isolement du toxoplasme par inoculation à la souris [1]. Or, les résultats de ce dernier examen ne sont disponibles qu'après plusieurs semaines d'attente. L'intérêt et l'indication d'une ponction de LA, au cours du 3^{ème} trimestre, sont donc limités et remis en cause dans l'étude, puisque si elle est réalisée de manière tardive, elle ne pourrait être associée à l'inoculation à la souris puisque les résultats ne seraient pas disponibles avant l'accouchement.

Dans le Tableau 4, 89,1 % des grossesses ont été poursuivies en cas de diagnostic anténatal de toxoplasmose congénitale contre 95,5 %, si l'on considère les données issues du rapport d'activité du CNR, publié en 2008. Cette différence est significative ($p < 0,02$), il y a donc un taux moins important de grossesses poursuivies dans l'étude. En recherchant la cause, on constate qu'il n'y a pas de différence significative ($p > 0,05$) concernant le taux de MFIU entre les deux études. En effet, 2,7 % des enfants de l'étude décédaient *in utero* contre 2,0 %, d'après le CNR. En revanche, on constate que le taux d'IMG du rapport du CNR est de 2,5% alors que celui de l'étude s'élève à 8,2 %. Cette différence est significative ($p < 0,02$) et s'explique par le fait que, dans l'étude, les IMG ont été comptabilisées avec les IVG, sans que ces deux types d'interruptions de grossesse ne puissent être dissociés. Parmi ces 8,2 %, il n'est pas possible de savoir combien étaient des IVG et cela explique la différence au niveau de taux de grossesses poursuivies entre les données nationales et l'étude.

Dans le Tableau 5, 76,9 % des échographies fœtales sont normales et correspondent à des enfants cliniquement sains à la naissance, pour tous les cas renseignés. Parmi les 21 cas où l'échographie fœtale est pathologique, tous les enfants nés ont un examen neurologique normal, lorsque cela est renseigné, et 11 ont également un examen clinique sans anomalie. Un seul de ces 21 enfants présente un examen clinique pathologique. Pour les neuf autres enfants, aucune donnée n'est disponible.

A propos du Tableau 5 et du Tableau 9, les quatre IRM anténatales retrouvées pathologiques correspondent bien à des échographies qui étaient, elles-mêmes, pathologiques. L'IRM est donc utilisée comme examen complémentaire de seconde intention, indiquée lorsqu'il existe une anomalie échographique. Cela est conforme aux recommandations.

Dans le Tableau 7, on note que trois types d'anomalies ont été retrouvés à l'échographie fœtale : les calcifications intracrâniennes, les dilatations ventriculaires et les microcéphalies. Cela correspond aux manifestations recensées, d'après Wallon *et al.* [34], en 2004, dans une cohorte de 327 enfants infectés nés de mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse. On peut dire que les résultats de l'étude sont conformes à ceux de la littérature. Par ailleurs, ces trois types d'anomalies sont dépistables lors d'un suivi échographique classique de grossesse. Ainsi, le suivi trimestriel des sérologies maternelles, combiné à la surveillance échographique habituelle, dépisterait les lésions fœtales de toxoplasmose congénitale les plus sévères. L'hypothèse n°2 est donc validée.

Concernant les lésions oculaires retrouvées chez l'enfant à la naissance, neuf cas de chorioretinites ont été décrits sur une base de 69 cas connus, soit un risque de 13 % de développer une lésion oculaire, en cas de toxoplasmose congénitale. Ce résultat peut être comparé à ceux de l'étude de Wallon *et al.* [34], dont le taux de lésions oculaires s'élève à 24 % dans la cohorte. Ce taux est plus élevé probablement parce que ce groupe d'enfants a été suivi pendant leurs six premiers mois de vie, au moins, alors que dans notre étude, les examens recueillis sont ceux effectués à la naissance. Aussi, un nombre de lésions non quantifiables aurait probablement été diagnostiqué dans les premiers mois suivant la naissance.

De plus, deux cas de chorioretinite maculaire ont été retrouvés dans l'étude. Or, « si les lésions périphériques n'ont pas de conséquences fonctionnelles, les atteintes maculaires provoquent une diminution de l'acuité visuelle avec troubles de l'apprentissage lors d'atteinte bilatérale » [4,35]. En d'autres termes, ce type de lésions est de mauvais pronostic. Parmi les cas de toxoplasmoses renseignées, il y a donc, pour ces enfants, un risque de 2,9% de présenter une lésion maculaire à la naissance. Notons que la notion d'uni- ou de bilatéralité des lésions oculaires a été difficilement interprétable parmi les variables recueillies. C'est pourquoi cette notion n'a pas été exploitée pour ne pas fausser les résultats.

D'après la Figure 2 et le Tableau 1, la répartition du nombre d'infections maternelles est significativement différente en fonction du terme de la grossesse ($p < 10^{-6}$). En effet, 5,3 % des infections maternelles ont lieu à un terme inférieur ou égal à 12 SA contre 35,3 % au-delà de 32 SA. Il y a donc six fois plus de toxoplasmoses congénitales survenant au troisième trimestre de la grossesse qu'au premier. Pour expliquer ce résultat, on peut supposer que cela est une conséquence de l'immunodépression maternelle de fin

de grossesse [36] ou de l'augmentation du passage trans-placentaire au cours de la grossesse.

Cela peut poser problème pour le dépistage trimestriel proposé dans l'étude puisqu'autrement dit, 35,3 % des infections maternelles ne pourraient pas être dépistées par le scénario trimestriel. Peut-être faudrait-il, afin de diminuer ce pourcentage, ajouter une sérologie maternelle supplémentaire, réalisée à l'entrée de la femme en salle de naissance ou, une sérologie au nouveau-né, ce qui impliquerait d'introduire un dépistage néonatal en plus du dépistage prénatal. Cependant, cela est relativisé par le fait que les infections maternelles du troisième trimestre, non dépistées ici, sont par ailleurs moins inquiétantes que les infections du premier trimestre, puisque même si le taux de transmission materno-foétale est maximal à ce terme, la gravité de l'atteinte foétale est moindre [4,23]. Toutefois, des lésions oculaires peuvent exister.

Notons qu'il aurait pu être intéressant de connaître les taux de transmission materno-foétale pour chaque trimestre de la grossesse, propre à la population de l'étude. Or, cela est impossible ici, puisque cette population est composée des cas de toxoplasmoses congénitales et non pas l'ensemble des séroconversions maternelles.

De plus, 35,3 % des toxoplasmoses congénitales non dépistées revient aussi à dire que 64,7 % d'entre elles, le sont. La base de 100 % représente en fait, le taux de toxoplasmoses congénitales dépistées par le suivi mensuel. Autrement dit, 64,7 % des cas dépistés par un suivi mensuel le seraient aussi par un suivi trimestriel. Ceci est un résultat attendu lié à la diminution de nombre de sérologies en cours de grossesse qui, par ce fait, ne dépiste pas toutes les séroconversions maternelles. Ainsi, cela implique forcément que des cas de toxoplasmose congénitale ne seront pas décelés, ce qui constitue un argument contre le dépistage trimestriel. Cependant, rappelons que les cas non dépistés correspondent aux infections du troisième trimestre de la grossesse. Enfin, bien que le dépistage trimestriel permettrait de dépister les lésions foétales, il ne pourrait pas dépister toutes les lésions néonatales. En effet, ces cas n'étant pas dépistés en anténatal, ces enfants ne pourront donc pas faire l'objet d'examen à la naissance, sauf si un dépistage néonatal est ajouté au dépistage anténatal trimestriel.

4.2.2. Discussion des différents délais de prise en charge

4.2.2.1. Dépistage mensuel

D'après la Figure 4, 7,8 % des amniocentèses à la recherche de toxoplasme sont réalisées trop tôt, dans le dépistage actuel, c'est-à-dire moins de quatre semaines après l'infection maternelle, contrairement à ce qui est recommandé par la HAS [1]. Cela signifie que 7,8 % des cas sont à risque d'être de faux négatifs, de part la perte de la sensibilité de l'examen lorsque le délai n'est pas respecté.

De plus, 10,7 % des ponctions de liquide amniotique sont réalisées dans un délai en accord avec les recommandations [1] à savoir quatre semaines après l'infection maternelle. Ce pourcentage est relativement faible et révèle un défaut dans la prise en charge proposée actuellement.

Dans le dépistage actuel, 81,5 % des ponctions de liquide amniotique sont réalisées trop tard, par rapport à ce qui est recommandé par la HAS [1], c'est-à-dire plus de quatre semaines après l'infection maternelle. Ce chiffre, pouvant être considéré comme important, peut être expliqué par le caractère « mensuel » du dépistage. En effet, il ne peut pas dépister une infection maternelle le jour même de son apparition car les IgM sériques sont détectables seulement 10 jours après, et il ne peut la confirmer qu'un mois après lors de l'apparition des IgG. De ce fait, la ponction de liquide amniotique ne peut être toujours réalisée dans les délais recommandés. Ici en moyenne, ce délai est de 6,7 semaines.

Si le dépistage mensuel était réalisé de manière optimale, toutes les PCR sur liquide amniotique seraient réalisées quatre semaines après l'infection maternelle, ce qui représenterait un pourcentage de 100 % pour les infections maternelles supérieures à 14 SA. En effet, pour les infections survenant avant 14 SA, le délai pourrait être plus important puisque selon les recommandations de la HAS [1], les amniocentèses ne devraient pas être réalisées avant 18 SA.

D'après la Figure 5, si l'on compare le dépistage actuel à un dépistage mensuel réalisé de manière optimale, tout en prenant en compte le terme de l'infection (cf. Tableau 11), on remarque que 8,7 % des ponctions de liquide amniotique sont réalisées trop tôt par rapport à ce qui est recommandé et donc, sont potentiellement sources de faux négatifs.

En suivant le même raisonnement, 12,6 % des cas du dépistage actuel ont été gérés de manière conforme aux recommandations et ne présentent donc pas de retard de prise en charge, par rapport un dépistage mensuel considéré comme optimal. Ce pourcentage est meilleur que les 10,7 % précédemment cités car il prend en compte le terme de l'infection supprimant le biais lié aux infections du premier trimestre.

En revanche, dans le cadre du dépistage actuel, 78,6% des cas présentent un retard de prise en charge par rapport à un dépistage mensuel optimal. Ce chiffre est important et révèle une faille dans le système actuel. Pour la même raison qu'exposée ci-dessus, ce pourcentage est inférieur aux 81,5 % retrouvés si on ne prend pas le terme en compte.

4.2.2.2. Dépistage trimestriel

D'après la Figure 6, pour 41,6% des cas, la prise en charge serait la même entre le dépistage trimestriel proposé et le dépistage mensuel tel qu'il est recommandé. Autrement dit, il n'y a pas de retard pour 41,6 % des cas avec le scénario de l'étude. C'est un chiffre plutôt rassurant qui pourrait être en faveur d'un suivi trimestriel.

Pour 57,6 % des cas, il y aurait un retard de prise en charge si l'on se trouvait dans un dépistage trimestriel par rapport à un dépistage mensuel optimal. C'est un résultat auquel on pouvait s'attendre.

Enfin, 0,8 % des ponctions de liquide amniotique seraient réalisées plus tôt si le dépistage était trimestriel que s'il est mensuel et optimal. Ce chiffre est très théorique puisqu'il résulte de calculs et même d'hypothèses de calculs. Il serait légitime de penser que, dans le cadre de deux dépistages menés de manière optimale, ce chiffre serait nul c'est-à-dire qu'un suivi trimestriel ne pourrait pas permettre une avance de prise en charge, par rapport à un suivi mensuel.

D'après la Figure 7, si l'on compare le dépistage trimestriel proposé avec le dépistage mensuel actuel, pour 42,9 % des cas, la ponction de liquide amniotique serait réalisée plus tôt avec le scénario trimestriel. Autrement dit, c'est le dépistage actuel qui présente un retard de prise en charge. La différence, entre ce pourcentage et celui retrouvé dans la Figure 6 (0,8 %), est révélatrice du fait que le dépistage mensuel actuel ne prend pas en charge les cas tel que cela est recommandé.

De même, pour 12,2 % des cas, il n'y aurait pas de différence de prise en charge en terme de délai, que le dépistage soit mensuel, comme il l'est actuellement, ou qu'il soit trimestriel, comme proposé dans l'étude.

En revanche, pour 44,9% des cas, soit le pourcentage le plus important de la figure, le dépistage trimestriel proposé induit un retard de prise en charge, par rapport au dépistage mensuel actuel. Cependant, il convient de noter que ce pourcentage est tout de même inférieur au 57,6 % retrouvés dans la Figure 6, et cela est probablement dû au fait que, dans le premier cas, on a comparé le scénario de l'étude à un dépistage mensuel optimal pour, ensuite, le comparer à un dépistage mensuel actuel, moins performant puisque confronté aux difficultés de la réalité.

En clair, par cette étude, il a été montré que le dépistage mensuel actuel est soumis à des retards de prise en charge, lorsqu'il est comparé à ce qui est recommandé. Par ce fait, les retards de prise en charge sont plus importants pour le dépistage trimestriel lorsqu'il est comparé au dépistage mensuel optimal. Ce retard persiste, mais est moins important, lorsqu'il est comparé au dépistage actuel. En d'autres termes, un suivi trimestriel de la toxoplasmose congénitale, impliquerait un retard de prise en charge, tel que cela avait été supposé dans l'hypothèse n°1, qui est donc validée. Ce retard de prise en charge (44,9%) ne serait pas si important qu'il pourrait l'être, étant donné le retard que présente déjà le dépistage actuel (78,7%). Cependant, le retard de prise en charge du dépistage trimestriel est majoritairement plus long que celui du dépistage mensuel (3 à 5 semaines vs 1 à 3 semaines). Par ailleurs, il ne faut pas oublier que le scénario trimestriel proposé ici, correspond à un suivi théorique et optimal, qui ne peut pas être évalué tel qu'il serait dans la réalité.

4.2. Discussion économique

Dans la littérature, aucune étude ne compare les coûts entre un dépistage mensuel et un dépistage trimestriel. Il existe cependant des études « coût/bénéfices » dans lesquels le dépistage prénatal est comparé, soit à l'absence de dépistage, soit à l'éducation pour la santé. La HAS, au vu des données de la littérature, conclut qu'« aucune stratégie n'est apparue comme étant la plus favorable » et ajoute que les quelques études concluant à une rentabilité du dépistage obtenaient les scores de qualité méthodologique les plus bas [1]. Concernant l'estimation de la rentabilité des stratégies de préventions, la HAS conclut que « les auteurs ont pu dégager une tendance à la rentabilité du dépistage prénatal reposant sur la réalisation d'une sérologie trimestrielle par rapport à l'absence d'intervention » mais précise qu'elle ne peut pas, avec certitude, se prononcer sur la meilleure stratégie à adopter d'un point de vue économique, dans le contexte

français [1]. En effet, il y a une trop grande variabilité dans le rapport coût/efficacité entre les études.

Dans notre scénario, l'économie réalisée par l'Assurance Maladie serait de 46%. L'économie serait également réelle, mais moindre, si un dépistage néonatal y était ajouté. Ce résultat permet de confirmer l'hypothèse n°3 et invite à réfléchir sur les répercussions économiques d'un dépistage mensuel. Abandonner le programme national de dépistage de la toxoplasmose congénitale en France semble être prématuré pour le moment et le sujet reste controversé. Le dépistage mensuel actuel semble de moins en moins correspondre à la séroprévalence française. C'est pourquoi un dépistage trimestriel pourrait être un intermédiaire de prise en charge par rapport à l'abandon de tout suivi.

Lorsqu'on réfléchit en termes de coûts, on réfléchit évidemment en termes d'économies. Comment faire des économies? C'est la question qui a été posée dans l'article : « Comment réduire le coût du dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte? » [30] dont un extrait sera exposé dans ce paragraphe. En effet, la séroprévalence et la charge des examens sérologiques ont été mesurées sur une population proche de celle de l'étude. La population étudiée, présentée dans cet article, est composée des femmes ayant fait l'objet d'examens sérologiques de la toxoplasmose au laboratoire du groupe hospitalier Cochin (Port-Royal et Saint-Vincent-de-Paul) pendant la période de 1987 à 2008. Pour proposer des économies, les auteurs se sont intéressés non pas à la fréquence du dépistage, mais, au type de test sérologique réalisé. Ils proposent le remplacement du dosage combiné des isotypes IgG et IgM, par le dosage des Ig totales.

Un des résultats de cet article est que, sur cette même période, « la séroprévalence observée à Cochin est passée de 70,8 % à 48,6% avec un taux de décroissance annuel moyen de -1,77%. Cette évolution est parallèle à celle qui a été observée au cours des enquêtes nationales périnatales de 1995 et 2003 » [30]. En effet, ces enquêtes ont mis en évidence la pente de décroissance observée sur l'ensemble du territoire, où le niveau de séroprévalence est passé de 54,3% en 1995 à 43,8% en 2003 soit -1,31 points/an [30]. « En raison de l'augmentation du nombre de femmes non-immunes à suivre mensuellement, la proportion de tests rendus négatifs par le laboratoire de Cochin avait atteint 87,6% en 2008. En extrapolant, ces résultats à l'échelon de la France, on peut estimer que le nombre de tests à réaliser augmente de 93000 unités par an et que le coût augmente de un million d'euros par an. » [30] Ainsi, le dosage des Ig totales permettrait de faire diminuer le coût du programme de dépistage de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, « sans en altérer ni le principe ni l'efficacité » [30].

Cet article ne permet pas de discuter les avantages ou les inconvénients d'un dépistage trimestriel mais il invite à réfléchir sur un autre moyen qui pourrait réduire le coût du dépistage actuel.

Le dépistage français est donc moins efficient qu'il y a quelques années, étant donné les coûts de plus en plus importants qu'il représente. En effet, le nombre de tests sérologiques effectués dans le suivi mensuel est multiplié par le nombre croissant des femmes enceintes séronégatives en début de grossesse [1].

C'est pourquoi il semble que le dépistage trimestriel des primo-infections à toxoplasme en cours de grossesse est économiquement avantageux. En revanche, les facteurs psychologiques et émotionnels ne peuvent pas être directement mesurés et doivent cependant être considérés [31]. Enfin, quelque soit le type de dépistage choisi, il est important pour chaque grossesse de conserver la prévention primaire [31] car les règles hygiéno-diététiques sont simples, bien définies et cette prévention reste relativement sûre et peu chère.

4.3. Efficacité des traitements

Selon la HAS, il existe, en cas d'infection maternelle, deux hypothèses qui fondent la stratégie thérapeutique actuelle.

La première repose sur le concept de « time lag » [37] : l'infection placentaire au cours de la phase de parasitémie et le passage du parasite dans la circulation fœtale surviendraient plusieurs semaines après la contamination maternelle. L'existence d'un délai entre l'infection maternelle et l'atteinte placentaire et fœtale permettrait la mise en œuvre d'un traitement afin de réduire le risque de transmission materno-fœtale du parasite.

Selon la seconde hypothèse, l'instauration d'un traitement antibiotique prénatal précoce permettrait de limiter les conséquences d'une atteinte fœtale en réduisant le nombre de parasites dans les tissus du fœtus ou le liquide amniotique [1].

Un article semble intéressant à présenter, dans ce paragraphe, comme élément de notre argumentaire. Il s'intitule: « Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data » [38]. Cette étude est une revue systématique d'études de cohorte basées sur un dépistage universel de la toxoplasmose congénitale. Cette revue avait pour objectif principal d'évaluer l'effet du traitement prénatal sur la transmission materno-fœtale (TMF) de l'infection et des

manifestations cliniques apparaissant avant l'âge de un an, en fonction du moment où il est utilisé et en fonction du type de traitement.

Au total, 26 cohortes ont été incluses dans la revue. Sur 1438 femmes traitées et ayant fait l'objet d'un dépistage anténatal, il a été montré que le traitement commencé dans les trois semaines qui suivent la séroconversion réduit faiblement mais significativement la TMF en comparaison du traitement débuté huit semaines (ou plus) après la séroconversion. Parmi les 550 enfants infectés, nés vivants, ayant fait l'objet d'un dépistage prénatal ou néonatal, aucune preuve n'a été trouvée pour montrer que le traitement prénatal réduit significativement le risque de manifestations cliniques. L'augmentation de l'âge gestationnel de la séroconversion maternelle est fortement corrélée à l'augmentation du taux de TMF et à la diminution du risque des lésions intracrâniennes mais pas des lésions oculaires.

En discussion, il est dit dans cet article qu'il existe une faible preuve de l'association entre la mise en place d'un traitement précoce et la réduction du risque de toxoplasmose congénitale. Dans ces conditions, le retard diagnostic majoritairement plus long du dépistage trimestriel aurait pour conséquence d'augmenter le nombre de cas de toxoplasmose congénitale.

Il est probable que de nouvelles études d'observations ne permettront pas de savoir si cette réduction est due au traitement ou aux biais des différentes études. Seul un essai contrôlé et randomisé réalisé à large échelle pourrait fournir aux cliniciens et aux patients la preuve formelle du potentiel bénéfique d'un traitement prénatal.

Plus récemment, en 2009, l'article : « Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy » a été publié par Valentini *et al.* [39]

Le but de ce rapport est d'évaluer l'efficacité du traitement spiramycine/ co-trimoxazole dans la transmission materno-fœtale (TMF) de l'infection à *Toxoplasma gondii*. Un total de 76 enfants nés de mères ayant présenté une infection toxoplasmique en cours de grossesse, a été analysé de manière rétrospective, et le risque de TMF a été estimé en tenant compte du terme de la grossesse auquel est apparu l'infection. Ces 76 femmes ont reçu de la spiramycine, du co-trimoxazole et de l'acide folique ; seuls deux bébés (2,6 %) ont été infectés par le Toxoplasme et l'un d'entre eux a montré des signes ou des symptômes d'une infection congénitale soit à la naissance soit lors du suivi post-natal. Aucun des traitements n'a été arrêté pour effets indésirables. La conclusion de cet article est que ces résultats semblent encourager l'utilisation de spiramycine/ co-trimoxazole chez les femmes ayant contracté une toxoplasmose en cours de grossesse.

Ainsi, il est admis par la HAS que la persistance d'incertitudes à propos de l'efficacité du traitement antitoxoplasmique, anténatal ou postnatal, constitue une difficulté importante et entraîne une variabilité des pratiques de prise en charge [1]. Les études récentes multicentriques [4] montrent que le traitement postnatal n'évite pas la survenue de chorioretinites : 5 % des enfants traités ont des lésions oculaires à la naissance, 20 % à cinq ans et 30 % à huit ans [4]. De plus, il n'existe pas de consensus sur la durée du traitement postnatal, qui est prescrit pendant trois mois au Danemark et douze mois en France. Un essai randomisé contrôlé multicentrique, présentant un niveau de preuve scientifique suffisant, est indispensable pour évaluer l'efficacité du traitement postnatal et déterminer sa durée [4]. Or, un dépistage ne se justifie que s'il existe un traitement à proposer. Si dans l'avenir, les traitements antitoxoplasmiques se révèlent inefficaces et que cela est prouvé scientifiquement, le dépistage de la toxoplasmose congénitale pourrait être supprimé et même un suivi trimestriel ne serait pas adéquat.

4.4. Discussion méthodologique

4.4.1. Limites de l'étude

La première limite de l'étude est due au fait qu'un scénario reste fictif et qu'il existe un risque d'erreurs. Il est évident que le dépistage trimestriel proposé est forcément différent de la réalité d'un tel dépistage en termes de délai et de prise en charge. Dans le scénario, n'ont pas été pris en compte l'indisponibilité de la femme ou du couple, le manque de place pour un RDV, les délais de prise en charge liés aux différentes étapes du diagnostic prénatal, entre autres.

Une autre limite de notre étude est que ses résultats sont difficilement extrapolables. Les différents biais possibles sont liés à :

- La représentativité de l'échantillon étudié. En effet, la population examinée à Cochin et à L'IPP n'est pas représentative de l'ensemble de la population des femmes enceintes séronégatives pour la toxoplasmose, susceptible d'être sujet à une séroconversion pendant la grossesse. C'est pourquoi les résultats et les conclusions de l'étude ne peuvent pas être extrapolés à la population cible.
- L'hétérogénéité de l'échantillon étudié : plusieurs lieux d'étude (hétérogénéité entre l'IPP et Cochin) et plusieurs périodes.
- Pour chaque figure ou tableau présentés dans ce travail, il existe un nombre parfois important de données manquantes. Cela constitue une limite de l'étude et révèle

aussi les imperfections de la première année de mise en route du système de notifications des cas, mis en place par le CNR Toxoplasmose.

Enfin, il n'existait aucune donnée sur le suivi à long terme des enfants parmi les sources utilisées pour l'étude et donc aucune donnée n'a pu être exposée sur les signes d'infections séquellaires secondaires.

4.4.2. Forces de l'étude

L'étude menée dans ce travail a l'originalité d'être l'une des seules à travailler autour de cette problématique comparant le dépistage mensuel au dépistage trimestriel, sur une population donnée.

De plus, ce mémoire traite d'un sujet d'actualité encore beaucoup discuté et controversé, qui a permis de synthétiser les données disponibles sur ce thème tout en ouvrant le débat. Au-delà de la discussion scientifique, la sage-femme est en première ligne face aux femmes, conseille et prévient. Elle est un acteur de prévention essentiel. Ce travail permet de se positionner en tant que professionnel, de réfléchir autour de ce dépistage si présent dans le quotidien de la sage-femme.

Enfin, l'une des dernières forces de l'étude tient dans le nombre de cas étudiés. En effet, l'effectif peut être considéré comme important étant donné la prévalence de la maladie, et se trouve être du même ordre de grandeur que le nombre de cas annuel de toxoplasmose congénitale recensés en France. Les données recueillies sont en accord avec celles de la littérature.

Conclusion

Au vue du contexte épidémiologique actuel, les enjeux économiques et la persistance d'incertitudes autour de l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique, une réflexion a été entreprise, dans ce travail, autour du dépistage anténatal mensuel de la toxoplasmose congénitale, en France. La gravité de certains cas d'atteinte congénitale de cette maladie justifie le maintien d'un programme de dépistage. Cependant, le suivi mensuel est lourd et semble de moins en moins correspondre au profil de la population française. Une étude sur les cas de toxoplasmose congénitale de Cochin et de l'IPP a été menée, afin de répondre à la question suivante : « Le dépistage trimestriel anténatal de la toxoplasmose congénitale pourrait-il être un système réalisable et efficace, aujourd'hui, en France ? ».

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer sur la population étudiée un système de dépistage anténatal trimestriel de la toxoplasmose congénitale afin d'en définir les forces et les limites. Les trois hypothèses de départ ont été validées. En effet, un programme de dépistage trimestriel anténatal de la toxoplasmose congénitale retarde la prise en charge en cas de diagnostic prénatal positif, tout en dépistant les lésions foétales les plus sévères. Par ailleurs, il pourrait permettre de réduire les coûts de 46 % par rapport au programme actuel. Cela permettrait certes une économie mais 35,3 % des cas ne pourraient être dépistés ; à moins qu'un dépistage néonatal ne soit ajouté.

Nos conclusions reposent sur les observations d'une simple étude rétrospective et sur des scénarios hypothétiques. Afin de répondre de façon certaine à la problématique énoncée, il faudrait lancer un essai contrôlé randomisé, comparant deux groupes homogènes : un groupe de femmes suivies mensuellement et un groupe de femmes suivies trimestriellement. Ceci nous permettrait de voir si dans le deuxième groupe, il y a plus de toxoplasmoses congénitales sévères et évaluer les répercussions sur la femme et sur l'enfant, à court, moyen et long terme. Evidemment, ce genre d'étude n'est pas réalisable et soulève des problèmes éthiques majeurs.

Enfin, dépister une maladie n'a d'intérêt que si l'on propose un traitement. Qu'en est-il de l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique ? La HAS annonce dans son rapport de 2009, qu'un essai contrôlé randomisé à large échelle sera mené afin d'apporter une réponse à la question de l'efficacité du traitement prénatal sur le risque de transmission materno-foétale et sur la sévérité de l'atteinte foétale. [1]. La HAS effectuera une évaluation économique, une fois les premières données de l'étude recueillies, afin d'apprécier l'efficacité du programme de dépistage actuel. La conclusion de ce rapport

est la suivante : « Le caractère obligatoire du dépistage prénatal de la toxoplasmose pourrait éventuellement être rediscuté à l'issue de cette réévaluation si les éléments d'incertitude scientifique concernant les bénéfices de l'intervention devaient persister et si la pertinence même de ce dépistage était remise en cause. » [1]

L'avenir du programme de dépistage de la toxoplasmose congénitale en France est actuellement en phase de réflexion. Le travail que nous avons mené pour ce mémoire, étudiant les effets d'une réduction trimestrielle des contrôles sérologiques, est l'une des options possibles pouvant fournir, comme nous l'espérons, des éléments de discussion dans le débat actuel.

Bibliographie

[1] Recommandations en Santé Publique de la Haute Autorité de Santé. *Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse*, Argumentaire, Octobre 2009

[2] Institut de Veille Sanitaire et CNR Toxoplasmose. *Surveillance de la toxoplasmose congénitale*, Guide d'utilisation, Version 12, page 4, Septembre 2007

[3] Voute Selod A-G, *Propositions pour un système de surveillance de la toxoplasmose congénitale en France. A partir d'une étude pilote menée à l'hôpital Cochin, Paris* [thèse]. Paris : Faculté de médecine Paris Descartes ; soutenu le 9 décembre 2005, 128p.

[4] Garcia-Méric P., et al. Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France : données actuelles. *Presse Med*, 2009, doi : 10.1016/j.lpm.2009.09.016

[5] Berger F, Goulet V, Le Strat Y, de Valk H, Désenclos JC. La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés. Institut de veille sanitaire, 2007.

[6] Cabrol D, Goffinet F, Chapitre 19 : Toxoplasmose, Protocoles cliniques en obstétrique, 3^{ème} édition, *Abrégés de périnatalité*, E. Masson, , 189 pages.

[7] Bessières MH, Berrebi A, Rolland M, Bloom MC, Roques C, Cassaing S et al. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001;94:37-45.

[8] AFSSA. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* ». *Toxoplasmose : Etat des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation*. 2005. <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr>.

[9] Chemla C, Villena I, Trenque T, Pinon JM. Effets secondaires du traitement anténatal de la toxoplasmose congénitale. *Presse Med*, 2005;34:1719.

- [10] Pinard JA, Leslie NS, Irvine PJ. Maternal serologic screening for toxoplasmosis. *J Midwifery Womens Health*, 2003;48:308-16.
- [11] Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J et al. Toxoplasmosis Study Group. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:564-71.
- [12] Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by *Toxoplasma gondii* in pregnant women from a regional population in the U.K. *J Infect*, 1998; 36:189-96.
- [13] Petersson K, Stray-Pedersen B, Malm G, Forsgren M, Evengard B. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000 ; 79:824-9.
- [14] Immunité et infections toxoplasmiques de la femme enceinte en France (Laboratoire national de la santé -année 1983). *Bull Epidemiol Hebd*, 1984; 51:2-3.
- [15] Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, du Mazaubrun C, Thulliez Ph, et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. *Bull Epidemiol Hebd* 1996; 227-9.
- [16] Kortbeek LM, De Melker HE, Veldhuijzen IK, Conyn-Van Spaendonck MA. Population-based *Toxoplasma* seroprevalence study in The Netherlands. *Epidemiol Infect*, 2004; 132:839-45.
- [17] Ancelle T. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. *RNSP*, 1995.
- [18] European TOXO PREVENTION Project, Leroy V, Raeber PA, Petersen E, Salmi LR, Kaminski M, et al. National public health policies and routine programs to prevent congenital toxoplasmosis, Europe, 2005.
<http://eurotoxoxo.isped.ubordeaux2.fr/WWW_PUBLIC/DOC/EUROTOXO_R1_P3_European_national_policies_Dec2005.pdf> [consulté le 25-1-2010].

- [19] Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*, 2008;47(4):554-66.
- [20] Desmonts G, Couvreur J, Ben Rachid MS. Le toxoplasme, la mère et l'enfant. *Arch Fr Pediatr*, 1965; 22:1183-200.
- [21] Bruaire M, Jestin C, Etude de la prévalence de l'empreinte immunologique de la rubéole, de la toxoplasmose, du cytomégalovirus, de l'herpès et de l'hépatite B chez 8 594 femmes de 15 à 45 ans, en France, en 1982-1983. *Bull Epidemiol Hebd*, 1984;20:2-3.
- [22] Berger F, Goulet V, Le Strat Yann, Desenclos JC. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003. *Bull Epidemiol Hebd*, 2008; 14-15:117-21.
- [23] Robert-Gangneux F, Yera H, D'Herve D, Guiguen C. Congenital toxoplasmosis after a preconceptional or periconceptional maternal infection. *Ped Infect Dis J*, 2009;28:660-1.
- [24] Chemla C, Villena I, Aubert D, Hornoy P, Dupouy D, Leroux B et al. Preconception seroconversion and maternal seronegativity at delivery do not rule out the risk of congenital toxoplasmosis. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2002;9:489-90.
- [25] Marty P, Bongain A, Rahal A, Thulliez P, Wasfi D, Lambert JC et al. Prenatal diagnosis of severe fetal toxoplasmosis as a result of toxoplasmic reactivation in an HIV-1 seropositive woman. *Prenat Diagn*, 1994;14:414-5.
- [26] D'Ercole C, Boubli L, Franck J, Casta M, Harle JR, Chagnon C et al. Recurrent congenital toxoplasmosis in a woman with lupus erythematosus. *Prenat Diagn*, 1995;15:1171-5.
- [27] Kodjikian L, Hoigne I, Adam O, Jacquier P, Aebi-Ochsner C, Aebi C et al. Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman. *Pediatr Infect Dis J*, 2004;23:272-4.
- [28] Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé ML, Cohen R, Dumètre A, Yera H et al. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain

characterization, experimental model of reinfection and review. *J Infect Dis*, 2009;199:280-5.

[29] Centre national de Référence, le CNR Toxoplasmose. Rapport d'Activités, 2008

[30] Ancelle T, Yera H, Talabani H, Lebuissou A, Thulliez Ph, Dupouy-Camet J. Comment réduire le coût du dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte? *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 2009. Doi : 10.1016/j.respe.2009.08.011

[31] Lappalainen M, Sintonen H, Koskiniemi M. Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Scand J Infect Dis*, 1995. 27: 265-275

[32] Binquet C, Wallon M, Quantin C, Gadreau M, Peyron F. Evaluation de stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale : revue critique des études médico-économiques. *Rev Epidemiol Santé Publique*, 2002;50(5):475-87.

[33] Courgenay A. *Evaluation du coût de la prévention et de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France* [thèse]. Créteil: Université Paris 12, Val de Marne, 1997.

[34] Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, *et al.* Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*, 2004;113(6):1567-72.

[35] Roizen N, Kasza K, Karrison T, Mets M, Noble AG, Boyer K *et al.* Impact of visual impairment on measures of cognitive function for children with congenital toxoplasmosis : implications for compensatory intervention strategies. *Pediatrics*, 2006;118:379-90

[36] Kayem G, Batteux F. Immunologie de la grossesse. *La Presse Médicale*. Volume 37, numéro 11 pages 1612-1619 (novembre 2008) Doi : 10.1016/j.lpm.2008.07.006

[37] Foulon W. Congenital toxoplasmosis: therapeutic strategies. *Arch Pediatr*, 2003;10 (Suppl 1):10-1.

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

[39] Valentini P, Annunziata ML, Angelone DF, Masini L, De Santis M, Testa A, Grillo RL, Speziale D, Ranno O. Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009. 28: 297-300.

Annexes

Annexe I - Physiopathologie de la toxoplasmose congénitale

**Annexe II - Surveillance de la toxoplasmose congénitale, Guide d'utilisation (extrait).
Version 12, septembre 2007**

Annexe III - Règles hygiéno-diététiques de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte

Annexe IV - Politiques nationales et pratiques locales de prévention de la toxoplasmose congénitale, en Europe, en 2005

Annexe V - Calcul du coût du dépistage prénatal de la toxoplasmose en France : les actes valorisés

Annexe VI - Estimation du coût du dépistage prénatal de la toxoplasmose en France

Annexe I - Physiopathologie de la toxoplasmose congénitale

Extrait [1] pages 31,32 et 33

1 Histoire naturelle de la maladie connue et existence d'un délai entre l'infection maternelle et l'infection fœtale

Une synthèse courte portant sur l'histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale et ses conséquences morbides, ne prétendant pas à l'exhaustivité, est présentée ci-dessous. Elle est fondée principalement sur le rapport du groupe de travail *Toxoplasma gondii* de l'Afssa publié en décembre 2005 (3) ainsi que sur quelques revues et synthèses générales récentes retrouvées dans la littérature ou dans des ouvrages de référence (33-39). D'autres références ont été utilisées en fonction des sujets abordés.

1.1 Le toxoplasme et son cycle

1.1.1 *Toxoplasma gondii*

La toxoplasmose est une anthroponose ubiquitaire due à *Toxoplasma gondii*, protozoaire à développement intracellulaire obligatoire appartenant au *Phylum apicomplexa*, dans l'ordre des Coccidies (3,33,34).

Le toxoplasme existe sous trois formes infestantes :

- le tachyzoïte, forme de multiplication rapide lors des phases actives de l'infection, capable de pénétrer dans n'importe quel type cellulaire ;
- le bradyzoïte, au sein de kystes persistant à l'état latent durant toute la vie de l'hôte, de façon préférentielle dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et rétinienne ;
- le sporozoïte, forme infectante résultant de la sporulation dans l'oocyste qui est la forme de résistance dans le milieu extérieur.

Une des caractéristiques de *T. gondii* est sa capacité à traverser de multiples barrières biologiques (digestives, placentaires, hématocéphaliques).

1.1.2 Le cycle évolutif du toxoplasme

Le cycle parasitaire comporte une multiplication asexuée, qui s'effectue chez les hôtes intermédiaires (mammifères dont l'homme et oiseaux) et un cycle sexué au niveau de l'épithélium digestif des hôtes définitifs (chats et autres félinés) (3,33,34).

L'hôte définitif, le chat, s'infeste par ingestion d'oocystes sporulés contenus dans des végétaux ou de l'eau souillés ou à partir de bradyzoïtes intrakystiques présents dans de la viande parasitée (rongeurs, oiseaux). Les bradyzoïtes et sporozoïtes sont libérés dans la lumière intestinale où ils se transforment en tachyzoïtes. Deux cycles surviennent alors :

- un cycle intestinal d'abord asexué puis sexué aboutissant à l'excrétion d'oocystes⁸ ;
- un cycle extra intestinal asexué avec développement des bradyzoïtes au sein de formations kystiques.

Au stade d'oocystes sporulés dans l'environnement, le cycle du toxoplasme peut se poursuivre selon deux voies : répétition du cycle sexué du parasite en cas d'ingestion par un

⁸ Les oocystes ne sont excrétés par un chat qu'au cours de la primo infection toxoplasmique pendant 1 à 3 semaines.

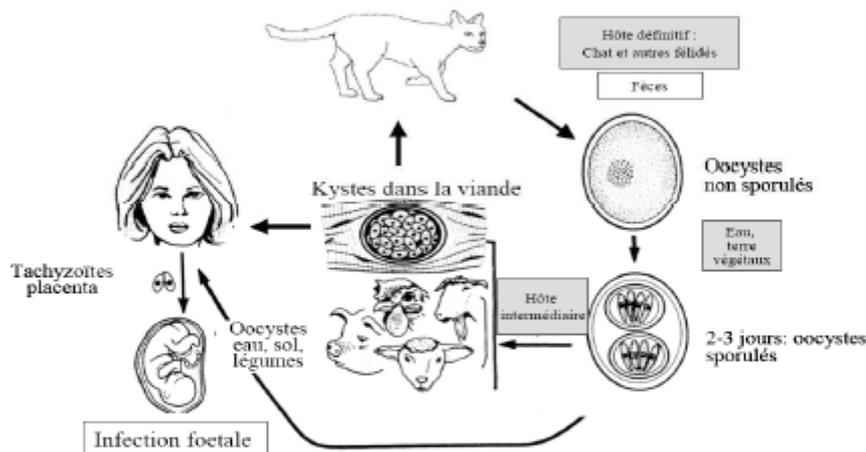
chat ou survenue du cycle de multiplication asexué si l'ingestion concerne un hôte intermédiaire (dont l'homme).

L'infestation de l'hôte intermédiaire se traduit par la libération dans l'intestin de bradyzoïtes ou de sporozoïtes qui pénètrent dans les cellules de l'épithélium intestinal et se transforment en tachyzoïtes. En l'espace de quelques jours, apparaissent les bradyzoïtes puis s'installent les formations kystiques qui vont persister en particulier dans les cellules du système nerveux central et les cellules musculaires.

Ce cycle parasite fait apparaître plusieurs possibilités de contamination pour l'homme :

- à partir des oocystes disséminés dans l'environnement, par consommation de végétaux souillés ou d'eau contaminée ;
- à partir des kystes tissulaires présents chez les hôtes intermédiaires, par consommation de viande infectée.

Figure 2. Cycle du toxoplasme d'après Dubey et Beattie, 1988 (40).



© Taylor & Francis, 1988

1.1.3 Types génétiques et virulence

Trois génotypes principaux de toxoplasme ont été décrits (types I, II et III) (3,37). Le type II est celui le plus fréquemment retrouvé dans les collections d'isolats (plus de 80 % chez l'homme) en France.

Plusieurs biais de sélection peuvent néanmoins affecter l'analyse des souches infectant l'homme (37) :

- un biais d'échantillonnage ;
- un biais géographique, la majorité des isolats analysés provenant de cas de toxoplasmose observés en Europe (principalement en France) et en Amérique du Nord ;
- un effet « centre de référence », se traduisant par l'envoi à ces centres d'isolats de formes atypiques ou plus sévères de toxoplasmose.

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 (37). D'autres génotypes peuvent

néanmoins être responsables de toxoplasmoses congénitales. Les liens entre génotype et sévérité de la toxoplasmose congénitale ont fait l'objet d'une analyse à partir de 86 isolats issus de prélèvements d'origine foetale ou néonatale. Si la date de contamination maternelle apparaissait comme un facteur pronostique essentiel, les toxoplasmoses asymptomatiques à la naissance ou limitées à une atteinte oculaire isolée n'étaient observées qu'avec des isolats de type II et avec les deux isolats de type III. Les souches de type I étaient associées à deux situations très contrastées : soit des toxoplasmoses congénitales graves, soit l'absence d'atteinte foetale. Enfin, les quatre isolats atypiques étaient à l'origine de toxoplasmoses sévères.

Deux hypothèses ont été formulées concernant les liens entre pathogénie et type de souches (41) : des différences de vitesse de multiplication entre souches de type I et autres souches engendrant une immunité spécifique retardée vis à vis de certaines souches et des différences de capacité de propagation selon les souches pouvant être à l'origine de localisations différentes.

1.2 Physiopathologie de la toxoplasmose congénitale

1.2.1 Mécanismes immunitaires au cours de la grossesse et chez le fœtus

Les modifications hormonales survenant au cours de la grossesse pourraient augmenter la sensibilité à l'infection toxoplasmique par diminution de la production d'interféron (IFN γ), d'interleukine 2 et de *tumor necrosis factor* (TNF α) (3,33,34,38). La production de cytokines pro inflammatoires pourrait quant à elle être à l'origine des fausses couches spontanées constatées lors des infections survenues en début de grossesse.

Chez le fœtus, l'infection toxoplasmique est favorisée par l'immaturité du système immunitaire. Au cours de la vie intra utérine, les cellules T ont une capacité limitée de reconnaissance des antigènes, à l'origine d'un état de tolérance vis à vis de l'antigène toxoplasmique. Cette tolérance immunitaire expliquerait les réactivations périodiques à l'origine des épisodes de rétinocoroïdite survenant au cours de la vie.

1.2.2 Physiopathologie de l'infection placentaire et foetale

Chez une femme enceinte, le toxoplasme peut coloniser le placenta puis infecter le fœtus au cours de la phase de parasitémie (3,33,34,38). En effet, après contamination par voie digestive, le parasite est disséminé dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique. La durée de cette phase initiale de parasitémie est mal connue chez l'homme.

L'infection placentaire est un préalable nécessaire à la transmission du toxoplasme au fœtus. Elle se caractérise par une invasion du trophoblaste avec des zones de nécrose ou plus souvent un œdème des villosités et une infiltration focale ou diffuse de cellules inflammatoires, lymphocytes et monocytes. Cependant le mécanisme et la cinétique de la transmission materno foetale du parasite restent mal connus. Il semble que dans la majorité des cas, l'infection foetale succède rapidement à l'infection maternelle, même si un délai de plusieurs semaines après la séroconversion maternelle est nécessaire pour mettre en évidence le parasite dans le liquide amniotique ou le sang foetal.

L'infection foetale est une infection disséminée, associant une parasitémie et une atteinte multiviscérale concernant principalement le foie, le cerveau, l'œil, le poumon, la rate et le cœur. Les lésions dues à la prolifération des tachyzoïtes se traduisent par des foyers nécrotiques et inflammatoires ainsi que par des atteintes thrombotiques. Des kystes intacts sont retrouvés dans le cerveau, la rétine et les muscles striés. L'atteinte cérébrale peut comporter une nécrose périventriculaire ou entourant l'aqueduc de Sylvius, associant vascularites, thromboses et calcifications. L'obstruction de l'aqueduc de Sylvius peut conduire à une hydrocéphalie.

Annexe II - Surveillance de la toxoplasmose congénitale, Guide d'utilisation (extrait). Version 12, septembre 2007.

The screenshot shows a web application interface for 'Toxoplasmose congénitale'. At the top right, there is a navigation menu with 'main:king' and a home icon, and a red-bordered button labeled 'ANTENATALE'. Below the header is a navigation bar with links: [Accueil], [Filtres], [Plans d'analyses], [Analyses], [Récupération des données], [Import], [Mon compte], [Déconnexion].

The main content area is divided into sections:

- Détails Identifiant du cas**
 - Date de la notification: [] [] []
 - Identification de la mère
 - Identifiant de la mère: TYOOOHLOFUKVYKRD
 - Date de naissance: [] [] []
 - Département de résidence: []
- Datation de l'infection maternelle**
 - Infection maternelle datée? Oui Non NSP (Annuler la sélection)
 - Options for 'Non':
 - Ecart trop grand (supérieur à deux mois) entre les examens sérologiques.
 - Première sérologie tardive
 - Datation trop approximative par les techniques disponibles
 - Indisponibilité des dates des examens
 - Réactivation
 - Autre
 - (Annuler la sélection)
 - Si autre, préciser: []

Annotations with arrows pointing to specific elements:

- 'Symbole d'une réponse obligatoire' points to the empty radio button next to 'Date de la notification'.
- 'Corriger une erreur de saisie' points to the empty radio button next to 'Date de naissance'.
- 'Il faut cliquer 'non' pour accéder aux variables associées' points to the 'Non' radio button.
- 'Sélectionner la réponse appropriée' points to the list of reasons for 'Non'.

Détails de la notification anténatale

Date de diagnostic anténatal Non fait NSP (Annuler la sélection)

- Prélèvement de liquide amniotique

Prélèvement amniotique 1 Non fait Fait NSP

Date en SA

PCR 1 Négatif Positif Non fait NSP (Annuler la sélection)

Inoculation souris 1 Négatif Positif Non fait NSP (Annuler la sélection)

Prélèvement amniotique 2 éventuel Non fait Fait NSP (Annuler la sélection)

Date en SA

PCR 2 Négatif Positif Non fait NSP (Annuler la sélection)

Inoculation souris 2 Négatif Positif Non fait NSP (Annuler la sélection)

- Echographie fœtale pathologique

Date en SA

Nature des anomalies

Dilatation ventriculaire Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Microcéphalie Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Hydramnios Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Calcifications intracrâniennes parenchymateuses Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Hépatosplénomégalie Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Autres Oui Non NSP (Annuler la sélection)

- IRM fœtale pathologique

Date en SA

Nature des anomalies

Dilatation ventriculaire Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Microcéphalie Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Calcifications intracrâniennes parenchymateuses Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Hépatosplénomégalie Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Autres anomalies crâniennes Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Autres Oui Non NSP (Annuler la sélection)

- Examen de produits d'avortement

Sans objet Oui Non fait NSP

PCR Négatif Positif Non fait NSP (Annuler la sélection)

Inoculation souris Négatif Positif Non fait NSP (Annuler la sélection)

Examen anatomo-pathologique (ou immunocytochimie) Négatif Positif Non fait NSP (Annuler la sélection)

Il faut cliquer 'fait' pour accéder aux variables associées

Il faut cliquer 'oui' pour accéder aux variables associées

Evolution de la grossesse en cas de diagnostic positif

- Grossesse poursuivie
- Mort in utero
- IMG/IVG
- NSP
- (Annuler la sélection)

Date en SA:

Enregistrer la fiche anténatale et retourner sur la page d'accueil:

Retourner à la page d'accueil:

Enregistrer la fiche / annuler la saisie

NEONATAL/POSTNATAL

Toxoplasmose congénitale

main:iking

NEONATALE/POSTNALE

[\[Accueil\]](#) [\[Filtres\]](#) [\[Plans d'analyse\]](#) [\[Analyses\]](#) [\[Récupération des données\]](#) [\[Import\]](#) [\[Mon compte\]](#) [\[Déconnexion\]](#)

Date de naissance

Département de résidence

Identifiant de la mère

POKIJUYHYTRHIJKO

Identifiants de la mère provenant automatiquement de la fiche anténatale (si remplie). Sinon seul le code de 16 caractères sera transmis depuis le moteur de recherche

Détails identifiant du cas

Date de la notification

*

Date de prélèvement avec un résultat positif pour l'enfant

*

Symbole d'une réponse obligatoire (clignotant)

Identification de l'enfant

Date de naissance

*

Sexe

Féminin Masculin (Annuler la sélection)

Département de résidence

Datation de l'infection maternelle

Infection maternelle datée? Oui Non NSP (Annuler la sélection)

Estimation de date de l'infection maternelle (nombre de SA):

Diagnostic anténatal Non fait Fait NSP (Annuler la sélection)

Date de prélèvement en SA

Prélèvement de liquide amniotique Négatif Positif Non fait NSP (Annuler la sélection)

Il faut cliquer 'oui' pour accéder à la variable supplémentaire

Cette rubrique est commune aux 2 fiches. (A ne remplir que si ce n'est pas vous qui avez saisi la fiche anténatale)

Annexe III - Règles hygiéno-diététiques de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte

D'après le rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) de 2005. *Hygiène des aliments et risques biologiques*. Toxoplasmose. www.afss.fr, Novembre 2008

Recommandations hygiéno-diététiques

- Bien cuire la viande (bœuf, mouton, porc, cheval) dans toute l'épaisseur
- Éviter la cuisson des viandes au four à micro-ondes
- Éviter la consommation de viande fumée ou marinée (comme le gibier)
- Lors de la préparation des repas : laver soigneusement les légumes et les plantes aromatiques surtout s'ils sont terreux ou consommés crus (radis, salade, fraises, champignons)
- Lors des repas pris en dehors du domicile : éviter les crudités et préférer les légumes cuits; ne consommer que de la viande bien cuite
- Se laver les mains :
 - surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou avoir jardiné
 - avant chaque repas
- Porter des gants pour jardiner ou pour tout contact avec de la terre
- Faire laver chaque jour, par une autre personne, le bac à litière du chat avec de l'eau bouillante ou porter des gants
- Faire particulièrement attention aux jeunes chats, surtout s'ils chassent, et aux chats errants
- La congélation des denrées d'origine animale à des températures inférieures à -188°C (surgélation) permet la destruction des kystes et peut être proposée comme recommandation complémentaire de prévention.

Annexe IV – Politiques nationales et pratiques locales de prévention de la toxoplasmose congénitale, en Europe, en 2005 [1,18]

Pays	Politiques recommandées				Prise en charge assurantielle		Pratiques locales
	Prévention primaire	Dépistage	Fréquence	Date de mise en place	Dépistage	DPN et soins	
Allemagne	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal tous les 3 mois après recommandation en 1992 par le <i>German Advisory Board Toxoplasmosis and Pregnancy</i>
Angleterre et pays de Galles	Information	Pas de dépistage	-	-	-	-	-
Autriche	Information	Dépistage prénatal	Tous les 3 mois	1975	100 % (<i>Mutter-Kind-Pass</i> puis <i>Kinderbetreuungsgeld</i>)	100 %	Dépistage prénatal tous les 3 mois Tests de dépistage : <i>dye-test</i> ou IFAT
Belgique	Information	Pas de recommandation	-	-	100 %	100 %	Dépistage prénatal tous les 3 mois et à la naissance
Chypre	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal en début de grossesse
Danemark	Information	Dépistage néonatal	-	1999	-	-	Dépistage néonatal avec recherche IgM sur carte PCU
Ecosse	Pas d'information	Pas de dépistage	-	-	-	-	-
Estonie	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Finlande	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal <i>ad-hoc</i>
France	Information	Dépistage prénatal	Tous les mois	1978	100 %	100 %	Dépistage prénatal mensuel
Grèce	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal tous les 3 mois
Hongrie	ND	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Irlande	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Islande	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Italie	Information	Dépistage prénatal	Tous les mois	1998	100 %	100 %	-
Lettonie	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Lituanie	Information	Dépistage prénatal et néonatal	Au cours des 3 1 ^{ers} mois puis au 8 ^e mois	ND	0 %	0 %	-
Malte	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Norvège	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal à Oslo et dans le sud du pays
Pays Bas	Information	Pas de dépistage	-	1990	-	-	-
Pologne	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage néonatal dans la région de Poznan
Portugal	Information	Pas de recommandation	-	-	ND	ND	Dépistage prénatal <i>ad-hoc</i> tous les 3 mois après recommandation en 2000 par le <i>National Direction of Health</i>
République tchèque	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal dans plusieurs régions
Serbie et Monténégro	ND	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Slovénie	Information	Dépistage prénatal	Tous les 3 mois (début de grossesse, 20-24 ^e SA, 32-36 ^e SA)	1996	80 %	100 %	-

Annexe V - Calcul du coût du dépistage prénatal de la toxoplasmose en France : les actes valorisés.

D'après les Recommandations en Santé Publique de la Haute Autorité de Santé [1]

		Désignation de l'acte (code CCAM ou NABM)	Coût de l'acte (cotation)
Parcours de la patiente immunisée	Test de sérologie	Toxoplasmose grossesse: dépistage sérodiagnostic initial 2 isotypes différents (code NABM n°1430)	16,20€ (60B)
Parcours de la femme non immunisée mais sans infection jusqu'au terme de sa grossesse	Test de sérologie	Toxoplasmose grossesse: dépistage sérodiagnostic initial 2 isotypes différents (code NABM n°1430)	16,20€ (60B)
	Suivi mensuel	Toxoplasmose grossesse: suivi: sérodiagnostic de surveillance 2 isotypes différents (code NABM n°1432)	10,80€ (40B)
Parcours de la femme non immunisée avec survenue de l'infection en fin de grossesse	Test de sérologie	Toxoplasmose grossesse: dépistage sérodiagnostic initial 2 isotypes différents (code NABM n°1430)	16,20€ (60B)
	Suivi mensuel	Toxoplasmose grossesse: suivi: sérodiagnostic de surveillance 2 isotypes différents (code NABM n°1432)	10,80€ (40B)
	Contrôle de la séroconversion	TOXOPLASMOSE GROSSESSE : SUIVI : sérodiagnostic de contrôle (2 SERUMS EN PARALLELE) (code NABM n° 1433)	16,20€ (60B)
	Recherche de l'ADN toxoplasmique	PCR: diagnostic prénatal: recherche de l'ADN toxoplasmique (code NABM n°4063)	162€ (600B)
	Inoculation à la souris	Diagnostic prénatal : TOXOPLASME : INOCULATION A SOURIS (code NABM n° 4061)	81€ (300 B)
	Amniocentèse	Amniocentèse sur sac amniotique unique avec guidage échographique (code CCAM JPHJ002)	68,58 €
	Surveillance échographique mensuelle	Echographie de contrôle ou surveillance de pathologie gravidique fœtale ou materno-fœtale ou maternelle au cours d'une grossesse unifoetale (code CCAM YYYY088)	30,24 €

Annexe VI - Estimation du coût du dépistage prénatal de la toxoplasmose en France

Coût du dépistage de la toxoplasmose pour l'Assurance maladie [1]

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€

Coût du diagnostic prénatal de la toxoplasmose pour l'Assurance maladie [1]

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€

Evaluation de l'impact d'un suivi trimestriel dans le dépistage anténatal de la toxoplasmose congénitale en France

A partir d'une étude menée à l'hôpital Cochin et à l'Institut de Puériculture de Paris

Un programme de dépistage, systématique et mensuel, de la toxoplasmose congénitale chez les femmes enceintes existe en France, depuis 1978. L'augmentation de son coût et l'incertitude de l'efficacité des traitements anti-toxoplasmiques, justifient une réflexion autour de l'intérêt de ce programme. C'est pourquoi ce travail propose d'évaluer, sur la population étudiée, un système de dépistage anténatal trimestriel, afin d'en définir les forces et les limites.

Au total, l'étude regroupe 225 cas de toxoplasmose congénitale. Le suivi trimestriel proposé entraînerait une économie nationale de 46 % pour l'Assurance maladie mais, ne permettrait pas de dépister les infections maternelles survenant au-delà du terme de 32 SA, ce qui représente 35,3 % des cas. Un suivi trimestriel pourrait être une solution au problème économique actuel tout en permettant de dépister les cas susceptibles d'être les plus sévères. Une étude à niveau de preuve scientifique établie est nécessaire pour répondre à la question de l'efficacité des traitements. Alors seulement, il sera possible d'évaluer l'intérêt du dépistage français actuel.

Mots-clés : toxoplasmose congénitale, grossesse, dépistage anténatal, traitement

Evaluation of a quarterly prenatal screening for congenital toxoplasmosis in France

From a study in Cochin and in Childcare and Perinatology Institute, at Paris

A program of monthly systematic serology screening for toxoplasmosis during pregnancy has running in France since 1978. The increase in screening costs, due to the decrease of seroprevalence, and the questioning about the effectiveness of the anti-parasitic treatments, lead to discuss the French screening interest. The aim of this work was to evaluate a quarterly prenatal screening for congenital toxoplasmosis, on studied population, in order to identify the strengths and limitation, i.e., to measure the impact in terms of delayed diagnosis and risk.

In total the study includes 225 cases of congenital toxoplasmosis. The proposed quarterly system would make a 46 % economy on current screening costs, but would not detect maternal infections occurring after 32 weeks of gestation - which occur in 35,3 % of cases. A quarterly prenatal screening for congenital toxoplasmosis could provide a solution to the current financial burden, while still detecting the most severe cases. A scientifically proven study will be necessary to evaluate the effectiveness of treatment. Then, it would be possible to assess the value of current screening program in France.

Keywords : congenital toxoplasmosis, pregnancy, prenatal screening, treatment