



HAL
open science

Toxoplasmose et grossesse. Lorsque la sérologie se positive...

Esther Blouin

► **To cite this version:**

Esther Blouin. Toxoplasmose et grossesse. Lorsque la sérologie se positive.... Gynécologie et obstétrique. 2008. dumas-00674050

HAL Id: dumas-00674050

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00674050v1>

Submitted on 24 Feb 2012

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.

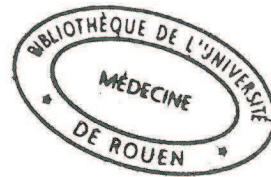
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Centre universitaire de Rouen

Hôpitaux de Rouen

Ecole de Sages-Femmes

**Toxoplasmose et grossesse :
Lorsque la sérologie se
positive...**



Mémoire présenté par
Mademoiselle Esther BLOUIN
Née le 21 février 1985

Diplôme d'état de sage-femme
Promotion 2008

J'adresse mes remerciements les plus sincères

A Docteur Brossard pour avoir soutenu mon idée,

à Docteur Barre pour avoir dirigé ce mémoire, pour son aide précieuse et sa gentillesse,

à Docteur Gargala pour sa gentillesse,

à Madame Blandin pour sa disponibilité,

à mes parents, Anne, Marie, Arnaud, mes amis pour les moments de détente,

à Loïc pour tout ce qu'il m'apporte depuis si longtemps.

« Il importe que le médecin confronte les connaissances scientifiques et les données épidémiologiques chiffrées avec les modes et les pressions médiatiques. Les infections microbiennes transmissibles de la mère à l'enfant méritent d'être examinées avec un œil critique en dehors des modes et des médias. » (5)

Sommaire

Errata

p.51 paragraphe 2.2.2 :

« 23 placentas ont été étudiés. 12 sont revenus positifs »

est à remplacer par :

« 23 placentas ont été étudiés. 12 résultats d'analyses sont revenus positifs, correspondant à 10 placentas. »

p.54 dernier paragraphe :

« En ce qui concerne le taux de transmission materno-fœtale, on retrouvait dans notre étude une différence importante selon le trimestre de séroconversion. Nous avons un taux de transmission de 8% au premier trimestre de grossesse, 36% au deuxième et 52% au troisième,... »

Les pourcentages indiqués correspondent à la part de chaque trimestre parmi les enfants infectés et non au taux de transmission materno-fœtale. Les taux de transmission materno-fœtales sont en réalité de 5,45% au premier trimestre de grossesse (3 enfants infectés pour 55 séroconversions), de 28,12% au deuxième trimestre (9 enfants infectés pour 32 séroconversions) et de 59,09% au troisième trimestre (13 enfants infectés pour 22 séroconversions).

<u>Introduction</u>	1
<u>Revue de la littérature</u>	2
1. Toxoplasma Gondii :	2
1.1. Généralités sur le parasite	2
1.1.1. Historique.....	2
1.1.2. Epidémiologie de la toxoplasmose.....	2
1.2. Description de Toxoplasma Gondii	4
1.3. Cycle parasitaire et mode de contamination du toxoplasme	5
1.3.1. Le cycle parasitaire chez l'hôte définitif.....	5
1.3.2. Les modes de contamination chez l'homme.....	6
2. Dépistage et prévention des séroconversions toxoplasmiques :...	7
2.1. Le dépistage	7
2.1.1. Législation.....	7
2.1.2. Les conditions du dépistage.....	8
2.2. La prévention des séroconversions toxoplasmiques	9
2.3. Les examens complémentaires	11
2.3.1. Le diagnostic parasitologique.....	11
2.3.2. Le diagnostic sérologique.....	12
3. La séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse :	15
3.1. La toxoplasmose maternelle	15
3.1.1. Réaction immunologique maternelle.....	15
3.1.2. Clinique de la toxoplasmose acquise.....	16

3.2. Diagnostic et interprétation sérologique	17
3.3. Le traitement de la toxoplasmose	18
3.3.1. Les médicaments anti-toxoplasmes	18
3.3.2. Le traitement pendant la grossesse	19
3.4. La transmission materno-fœtale	20
4. La toxoplasmose congénitale :	21
4.1. Les différents aspects cliniques de la toxoplasmose congénitale	21
4.1.1. Immunologie du fœtus et du nouveau-né	21
4.1.2. Clinique de la toxoplasmose chez le fœtus et l'enfant	22
4.2. Le diagnostic anténatal	24
4.3. La prise en charge pédiatrique	25
4.3.1. Diagnostic néonatal	25
4.3.2. Traitement et suivi pédiatrique	26
<u>Etude clinique</u>	28
1. Méthodologie de notre étude	28
1.1. Recherche des dossiers	28
1.2. Données recueillies	29
1.3. Analyse statistique	30

2. Résultats de notre étude	30
2.1. Statistiques générales	30
2.1.1. Incidence des séroconversions toxoplasmiques pendant la grossesse.....	30
2.1.2. Le déroulement de la grossesse.....	33
2.1.3. La séroconversion toxoplasmique.....	34
2.1.4. La naissance.....	42
2.1.5. Le nouveau-né.....	44
2.1.6. Le suivi de l'enfant.....	47
2.2. Le cas particulier des enfants infectés	50
2.2.1. La grossesse.....	50
2.2.2. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale.....	51
2.2.3. La naissance.....	51
2.2.4. Les mensurations et la croissance.....	51
2.2.5. Les différentes sérologies.....	52
2.2.6. Le traitement des enfants infectés.....	52
2.2.7. Le suivi pédiatrique.....	52
2.2.8. Symptomatologie de la toxoplasmose congénitale.....	53
<u>Discussion</u>	54
<u>Conclusion</u>	60
<u>Bibliographie</u>	
<u>Annexes</u>	

Introduction

La toxoplasmose est une parasitose le plus souvent bénigne chez l'enfant et l'adulte sain. Mais une séroconversion en cours de grossesse peut infecter l'enfant à naître. La toxoplasmose congénitale peut donner des tableaux cliniques très divers. Elle peut induire une mort fœtale in utero, une infection néonatale d'allure septicémique, une hydrocéphalie apparaissant quelques mois après la naissance, une chorioretinite tardive dans l'enfance ou à l'adolescence, ou peut rester totalement asymptomatique.

En France, l'incidence de la toxoplasmose pendant la grossesse est de 2 à 6 séroconversions pour mille grossesses. Le nombre de toxoplasmoses congénitales est estimé à environ 600 nouveaux cas par an, avec environ un tiers de séquelles.

Le dépistage de la toxoplasmose congénitale a beaucoup progressé ces dernières années mais pas les traitements qui sont juste suspensifs. Le bénéfice de ces traitements est controversé et l'amniocentèse n'est pas sans risques. C'est pourquoi certains comme les Etats-Unis doutent de l'utilité du dépistage, le rapport bénéfice/risque est pour eux insuffisant.

Beaucoup de divergences existent entre les pays, c'est pourquoi nous voulions par notre étude voir si la morbidité néonatale et pédiatrique avait changé depuis la mise en place du dépistage systématique de la toxoplasmose pendant la grossesse. Nous voulions également nous rendre compte de l'efficacité de notre prise en charge pour éviter les séquelles d'une séroconversion toxoplasmique.

Nous avons donc choisi d'étudier dans la littérature le parasite responsable de cette pathologie, les moyens de dépistage et de prévention ainsi que la prise en charge des séroconversions et de la toxoplasmose congénitale, principalement en France. Nous avons ensuite étudié 109 cas de séroconversions toxoplasmiques prises en charge sur les maternités du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen et du Centre Hospitalier du Belvédère de Mont Saint-Aignan.

Revue de la littérature

1. Toxoplasma Gondii :

1.1. Généralités sur le parasite :

1.1.1. Historique (3) (11) (55) :

Le toxoplasme a été découvert en 1908 par C. Nicolle et L. Manceau, à l'institut Pasteur de Tunis, chez un rongeur d'Afrique du nord (*Ctenodactylus gondii*). Ce parasite ayant une forme de croissant (toxon : arc en grec), il fut baptisé *Toxoplasma Gondii*. C'est la forme tachyzoïte du parasite qui est découverte. La même année, Splendore, au Brésil, le décrit également mais chez le lapin.

En 1923, Janku, un ophtalmologue tchèque, décrit le premier un cas de toxoplasmose congénitale. Il met en évidence, sur des coupes histologiques de la rétine, des kystes contenant de nombreux parasites, chez un enfant hydrocéphale décédé, atteint de toxoplasmose congénitale. C'est en 1937 que Wolf et Cowen décrivent l'encéphalite néonatale due à la toxoplasmose congénitale. Sabin décrit les formes humaines de la toxoplasmose en faisant une première revue générale sur les manifestations cliniques, en 1942.

En ce qui concerne les tests biologiques, c'est en 1948 que Sabin et Feldman décrivent le dye-test ou test de lyse, premier test utilisé pour le diagnostic de la toxoplasmose. Alors que Goldman et Kelen utilisent l'immunofluorescence microscopique pour explorer l'immunité humorale chez l'homme à partir de 1957.

L'exploration du mode de contamination chez l'homme commence avec Desmonts, en 1965, qui montre le rôle de la consommation de viande insuffisamment cuite dans la transmission du toxoplasme. Ce sont ensuite les équipes d'Hutchison et de Frenkel qui mettent simultanément en évidence le cycle sexué du parasite chez le chat.

1.1.2. Epidémiologie de la toxoplasmose :

(12) La toxoplasmose est une parasitose cosmopolite mais sa prévalence connaît de grandes variations en fonction des régions et pays. Elle dépend entre autres de facteurs climatiques (moins présente dans des zones à climat sec et froid), des habitudes

alimentaires, de la présence de félidés dans l'environnement et des conditions d'hygiène, mais les auteurs ne sont pas tous d'accord sur l'importance de ces facteurs. Au niveau mondial, de faibles prévalences (inférieure à 30%) sont observées en Amérique du nord et en Asie du sud-est. Des séroprévalences élevées (supérieure à 60%) se retrouvent surtout en Afrique et en Amérique latine. L'Europe est partagée en trois zones géographiques : la séroprévalence est élevée dans la zone Allemagne, Bénélux, France (50 à 75%). Elle est faible, inférieure à 30% en Scandinavie et dans les îles Britanniques. La prévalence est intermédiaire dans l'Europe méditerranéenne.

Depuis les premières études faites en France sur la toxoplasmose, la séroprévalence diminue. Elle est passée de 80% dans les années 1960, à 54% dans l'enquête périnatale de 1995, et à 43,8% dans celle de 2003. Cette diminution est probablement due à plusieurs facteurs (54) :

- le changement d'alimentation des chats, surtout urbains, dont l'alimentation correspond principalement à des conserves ou croquettes.
- le changement d'alimentation de la population. On constate en effet une consommation plus importante de viandes congelées et de viandes moins saignantes.

Des variations régionales existent en France, d'après l'enquête nationale périnatale de 2003, la séroprévalence est plus faible dans l'est de la France (29,5%), plus élevée dans les départements d'outre-mer (54,8%) et en région parisienne (52,7%). Au niveau départemental la séroprévalence la plus faible est de 14,8% dans la Creuse, la plus élevée de 61,2% en Gironde. Elle était de 49,8% en Seine-Maritime. Des disparités entre catégories socioprofessionnelles s'observent également. En effet, la séroprévalence est plus élevée dans les couches sociales élevées, notamment chez les cadres (50,6%) (54).

L'enquête périnatale de 1995 retrouvait une incidence de 14.8 séroconversions toxoplasmiques pour 1000 femmes séronégatives en début de grossesse, soit 6.6 cas pour 1000 grossesses. Une estimation du nombre de séroconversions pendant la grossesse varie entre 1800 et 4000 par an, probablement 2700 en 1995. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), dans son rapport de 2005 (18), estimait à 47 par an le nombre de grossesses non menées à terme ou enfants mort-nés suite à une contamination toxoplasmique (comprenant les fausses-couches, les interruptions volontaires et médicales de grossesse et les enfants mort-nés). D'après les

données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations), il y a eut 299 cas de toxoplasmoses congénitales en 1998 et 159 en 2002, en sachant que ces chiffres peuvent être surestimés car les suspicions de toxoplasmoses congénitales peuvent y être comptées également. Le rapport d'activité des laboratoires agréés pour le diagnostic anténatal rapporte, pour l'année 2000, 1873 fœtus étudiés pour séroconversion toxoplasmique chez la mère, 138 étaient infectés et 17 interruptions thérapeutiques de grossesse ont été pratiquées suite à ce diagnostic. La toxoplasmose congénitale correspondrait à 1 à 2 nouveaux-nés pour mille naissances. Une estimation du nombre de nouveau-nés infectés à la naissance en rapporte environ 600 en 2000 dont 175 avec des séquelles (surtout chorioretinites). (55)

1.2. Description de *Toxoplasma Gondii* :

La toxoplasmose est une anthroponose ubiquitaire due à *Toxoplasma gondii*, protozoaire appartenant aux Phylum apicomplexa. Il appartient à la classe des sporozoa, sous-classe Coccidia, à l'ordre des Eucoccidies et à la famille des Sarcocystidae (Levine 1988) (3). C'est un parasite qui est à multiplication intracellulaire obligatoire. Il existe différents génotypes de *Toxoplasma gondii* (55) :

- Le type 1, rarement isolé, donne des formes congénitales plus souvent sévères.
- Le type 2, qui correspond à 80% des souches humaines en France, donne des formes congénitales plus ou moins sévères, des formes lymphadénopathiques classiques du sujet immunocompétent, ainsi que des toxoplasmoses asymptomatiques.
- Le type 3 est rare et peut également donner des atteintes congénitales.
- Les génotypes recombinants et les allèles atypiques donnent des atteintes sévères disséminées ou oculaires chez des sujets immunocompétents.

Le toxoplasme peut se retrouver sous trois formes infectieuses au cours de son cycle : tachyzoïte, bradyzoïte et sporozoïte (3) (11) (12).

- Le tachyzoïte fait partie du cycle asexué du cycle. Il se multiplie par endodyogénie (deux cellules filles se forment à l'intérieur de chaque parasite) et se multiplie très rapidement dans la circulation sanguine et lymphatique. Il pénètre en 15 secondes dans le macrophage par un phénomène actif. Il s'y divise, pouvant donner de 64 à 256 tachyzoïtes en 48 heures qui se libèrent alors pour infester d'autres cellules. Ils provoquent alors la lyse de la cellule hôte et la nécrose des tissus où ils se développent. Ils sont, par ce phénomène, responsables de l'essentiel de la pathologie de la

toxoplasmose. C'est une forme très fragile dans le milieu extérieur qui est détruit par l'eau pure, par les acides gastriques et la pasteurisation. Ils ne sont en principe pas contaminants par voie orale, mais le sont par voie sanguine pour le fœtus.

- Le bradyzoïte est une forme intra-kystique qui provient de la transformation des tachyzoïtes. Il fait également partie du cycle asexué du parasite. Les bradyzoïtes ont une multiplication plus lente que celle des tachyzoïtes, et n'entraînent pas la lyse de la cellule hôte. Le kyste siège principalement dans les muscles et le système nerveux central, mais aussi au niveau des yeux et des autres viscères. Il se développe à partir du cytoplasme de la cellule hôte et est entouré d'une membrane d'origine parasitaire et cellulaire, imperméable aux anticorps et aux médicaments actifs sur les tachyzoïtes. Les kystes sont affectés par une température de 67°C et par la surgélation à -20°C pendant plusieurs jours, mais sont résistants aux acides gastriques.

- Enfin le sporozoïte est la forme parasitaire rentrant en jeu dans le cycle sexué du toxoplasme. Il résulte de la sporulation qui s'effectue dans l'oocyste, qui est la forme résistante dans le milieu extérieur. Les oocystes subissent une maturation dans le milieu extérieur où ils peuvent résister plusieurs mois dans la terre humide. Ils ne deviennent infectants qu'après cette maturation. Ils sont détruits par une température de 60°C pendant une minute mais pas par la congélation, et résistent en milieu acide et alcalin.

1.3. Cycle parasitaire et mode de contamination du toxoplasme (annexe I) :

1.3.1. Le cycle parasitaire chez l'hôte définitif (3) :

Il y a 2 cycles de développement connus chez le toxoplasme : un cycle sexué chez les félinés et un cycle asexué chez tous les animaux homéothermes. Le chat est l'hôte définitif et joue donc un rôle majeur dans la dissémination du parasite dans l'environnement. Il s'infecte par l'ingestion d'oocystes, présents sur des végétaux ou dans de l'eau souillée, ou de bradyzoïtes enkystés dans les tissus parasités de ses proies (souris, oiseaux). Une première phase de multiplication asexuée s'effectue dans l'intestin du chat, puis survient le cycle sexué. Il correspond à la différenciation des gamètes mâles et femelles qui donnent respectivement des microgamètes et des

macrogamètes. Il résulte de la fécondation entre les gamètes la formation des oocystes. Ceux-ci « tombent » dans la lumière intestinale et sont excrétés dans les fécès du chat. Puis ils nécessitent une sporulation dans le milieu extérieur, cela demandant au moins 24 heures. Ils ne sont donc pas contaminants pendant ce délai. Le rôle du chat dans la transmission humaine reste très limité. En effet, il excrète des oocystes seulement pendant une période de une à trois semaines après la primo-infection. L'excrétion commence 12 jours après l'ingestion d'oocystes, 19 jours après celle de tachyzoïtes et seulement 3 à 10 jours après celle de kystes. Cela concerne surtout les jeunes chats. Les chats représentent en réalité un risque faible, encore diminué par le respect de mesures d'hygiène.

Le cycle asexué du toxoplasme correspond au cycle des tachyzoïtes chez l'hôte définitif et à son développement chez les hôtes intermédiaires. Ce cycle est extra-intestinal, il s'effectue d'abord dans les systèmes veineux et lymphatiques avec les tachyzoïtes puis continue dans les différents tissus de l'hôte pour former les kystes. Les kystes vont persister indéfiniment dans les tissus de l'hôte, on estime que cela joue un rôle dans le maintien d'une immunité durable.

1.3.2. Les modes de contamination chez l'homme :

Il existe deux modes de contaminations principaux : par ingestion de kystes ou d'oocystes et par transmission materno-fœtale des tachyzoïtes. Il existe également un risque de contamination par greffe d'organe notamment pour les greffes de cœur. Les kystes sont responsables de la contamination de l'homme par voie orale suite à l'ingestion de viande parasitée. Les oocystes, eux, correspondent à la contamination des herbivores et de l'homme par voie orale suite à la consommation de végétaux souillés par la terre. C'est la forme la plus infestante. Après ingestion la paroi des kystes ou des oocystes est lysée dans l'intestin. Les parasites libérés pénètrent et se multiplient dans la muqueuse intestinale et les tachyzoïtes issus de cette multiplication se disséminent rapidement dans le sang. Ils peuvent infecter n'importe quelle cellule nucléée. Les macrophages sont les principales cellules à l'intérieure desquelles se multiplient les toxoplasmes, ce qui facilite leur dissémination sanguine et lymphatique. Les parasites envahissent ensuite tout l'organisme. Le premier organe touché est le foie. Ils affectent également les poumons, le tissu musculaire, le cerveau et la rétine où ils s'enkystent. Cela commence 5-6 jours après le début de l'infection. C'est à ce stade que le placenta

peut être infecté. Dans cette deuxième phase, les tachyzoïtes deviennent rares car détruits par les anticorps devenus efficaces. Le passage de cellule à cellule se poursuit principalement dans les organes pauvres en anticorps : le cerveau et la rétine. Les kystes commencent à se former et sont donc plus nombreux dans ces organes où la réaction immunitaire est moindre. Toute cette phase est, la plupart du temps, asymptomatique. Il faut donc des moyens de prévention et de dépistage appropriés à la détection du parasite.

2. Dépistage et prévention des séroconversions toxoplasmiques

2.1. Le dépistage :

2.1.1. Législation :

La France est l'un des rares pays ayant un programme de prévention de la toxoplasmose congénitale. Le code de la santé publique dans l'article R2122-1 définissait l'obligation pour le médecin d'avoir une sérologie de la toxoplasmose pour délivrer le certificat prénuptial aux femmes de moins de 50 ans. L'article R2122-2, quant à lui, met en place le dépistage de la toxoplasmose lors du premier examen prénatal, en l'absence de résultat écrit prouvant l'immunité. La sérologie est à répéter tous les mois à partir du deuxième examen prénatal si l'immunité n'est pas acquise (Annexe II).

La première loi, en France, concernant la toxoplasmose a été le décret 78-396 du 17 mars 1978 (Annexe III). Ce décret rend la sérologie pour la toxoplasmose obligatoire pour la délivrance du certificat prénuptial. De plus, la sérologie est à refaire si elle date de plus de trois mois avant la consultation prénuptiale et qu'elle n'apporte pas la preuve de l'immunité. Cela permet alors le dépistage systématique des femmes non immunes lors de l'examen prénuptial. Ce décret a été récemment abrogé dans le cadre de la simplification du droit. En outre, la circulaire ministérielle du 27 septembre 1983 recommande aux médecins d'informer toute femme enceinte non immune sur les

• La dernière possibilité est de dépister les cas de toxoplasmose congénitale chez le nouveaux-nés de manière systématique ou non. Aux Etats-Unis, le dépistage n'existe que dans l'état du Massachusetts où il est fait aux nouveaux-nés en même temps que neuf autres maladies.

La France a la stratégie la plus offensive : elle associe le dépistage des femmes non immunes, à qui sont données une information de prévention primaire, avec un dépistage mensuel des séroconversions ainsi que le dépistage des toxoplasmoses congénitales. Cette stratégie a été de nouveau confortée par les recommandations de l'académie nationale de médecine en 2001 (Annexe VI). Un dépistage doit, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, répondre à différents critères concernant la maladie, les traitements, les tests de dépistage, le coût de celui-ci ... (Annexe VII) La toxoplasmose répond à la plupart de ces critères ; seule la rentabilité est réellement discutée selon les pays et la séroprévalence de la toxoplasmose dans celui-ci. L'efficacité des traitements proposés est également controversée par certains pays.

En 1992, les dépenses du seul régime de la Sécurité Sociale ont pu être estimées à 270 millions de francs (41 millions d'euros) pour la sérologie de la toxoplasmose. Une étude norvégienne considère que le dépistage est possible et rentable si l'incidence de la séroconversion toxoplasmique est supérieure à 1/1,5 pour mille femmes enceintes. Une méta-analyse française de 2004 conclut à une rentabilité du dépistage anténatal reposant sur une sérologie trimestrielle par rapport à l'absence d'intervention (40).

Le dépistage systématique, pratiqué en France, permet de repérer les femmes enceintes non immunes afin de leur donner les conseils hygiéno-diététiques diminuant le risque de séroconversion.

2.2. La prévention des séroconversions toxoplasmiques :

En France, en 1995, les facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes étaient (20) (39) :

- la consommation de viande de mouton ou de bœuf mal cuite (le plus important facteur en France),
- l'hygiène incorrecte des mains ou des ustensiles de cuisine,
- la consommation fréquente de crudités mal lavées.

Dans cette étude de Baril et Ancelle, le lien entre le contact avec un chat domestique et la survenue d'une séroconversion n'était pas significatif, ce risque est peut-être mieux connu et mieux géré par rapport aux autres facteurs.

Les recommandations françaises concernant la prévention primaire de l'infection à toxoplasme sont actuellement les suivantes (3) (20) (55) :

- Cuisson de la viande à 67°C dans toute son épaisseur. L'étude périnatale de 2003 retrouve un lien entre la consommation de viande ovine et la séroprévalence de la toxoplasmose ; plus la consommation de viande ovine est élevée, plus la séroprévalence augmente.

- Lavage des mains, surtout lors de la préparation des repas ou lors de manipulation de terre (jardinage) ; et une bonne hygiène des ustensiles de cuisine.

- Lavage des crudités à grandes eaux, surtout si elles sont en contact direct avec la terre (fraises, salades, champignons, radis...).

- Précautions vis-à-vis du chat : la femme enceinte doit surtout éviter le contact avec les excréments du chat donc ne pas manipuler la litière, ou avec des gants, la laver à l'eau bouillante. Une litière nettoyée quotidiennement n'est pas à risque de contamination, les oocystes n'étant matures et donc contaminant qu'au bout de 24 heures.

- Congélation à température inférieure à -18°C de la viande : cela détruit les kystes. Il faut faire attention aux congélations familiales qui n'atteignent pas forcément cette température. Cela ne fonctionne pas pour les légumes car les oocystes résistent à une température de -20°C.

- Eviter de consommer des légumes crus et uniquement de la viande bien cuite en dehors du domicile.

- Eviter par précaution le lait de chèvre, les viandes marinées, saumurées ou fumées, ainsi que les huîtres, moules et autres mollusques consommés crus.

D'après Baril et Ancelle (20), les femmes les mieux informées sont celles qui l'ont été par le moyen d'un support écrit, l'information orale pouvant être d'une qualité très variable.

La meilleure prévention possible serait celle faite par un vaccin, mais celui-ci est encore hypothétique chez l'homme. Par contre il existe pour les ovins, ce qui peut faire espérer une diminution de la transmission par ingestion de kystes. Dans l'attente d'une

telle méthode de prévention, le dépistage par des méthodes sérologiques et parasitologiques restent la seule technique utilisable au quotidien.

2.3. Les examens complémentaires :

2.3.1. Le diagnostic parasitologique :

Il existe différentes techniques pour mettre en évidence le parasite, soit le micro-organisme entier (par coloration sur lame), soit le plus souvent le matériel génétique par des méthodes de biologie moléculaire (que ce soit dans le sérum, dans le liquide amniotique ou encore dans le placenta).

Mise en évidence du parasite entier :

- Le diagnostic de la présence du toxoplasme peut se faire directement par l'examen d'une lame en coloration de May Grunwald Giemsa, mais c'est une technique difficile surtout s'il y a peu de parasites.

- Indirectement, l'inoculation à la souris est une méthode utilisée fréquemment pour le dépistage anténatal et néonatal du parasite. Elle consiste en l'injection intrapéritonéale chez une souris d'un produit biologique (liquide amniotique, tissu placentaire) dans lequel on veut rechercher la présence du toxoplasme. La souris peut développer une ascite dans les 72 heures suivantes, des kystes intracérébraux ou ne rien développer mais être positive à la sérologie pratiquée par prélèvement deux, trois et six semaines après l'inoculation. C'est une méthode simple et sensible mais qui demande un délai de réponse assez long. L'étude de Desmots et Couvreur (28), en 1984, montre la concordance entre les résultats de l'inoculation à la souris et l'existence d'une infection chez l'enfant. Si l'inoculation est positive l'enfant est toujours atteint. De même lorsque l'enfant est atteint, l'inoculation à la souris est toujours positive lorsqu'il n'y a pas de traitement et que le prélèvement est fait dans de bonnes conditions (quantité suffisante du prélèvement). Donc une inoculation négative ne permet pas d'écarter totalement une infection congénitale. Cette méthode est toujours utilisée en complément de la recherche d'ADN toxoplasmique par PCR.

- La culture cellulaire est une technique beaucoup plus délicate et moins sensible, mais elle permet un délai de réponse plus court, avec une lecture des résultats à quatre et sept jours. Les cellules utilisées sont des fibroblastes embryonnaires humains cultivés sur lamelles et des cellules de la lignée monocyttaire cultivées en flacon. La

mise en évidence du parasite se fait ensuite par coloration au Giemsa ou par marquage immunofluorescent.

Mise en évidence de l'ADN du parasite :

- La biologie moléculaire recherche l'ADN du toxoplasme par PCR (Polymerase Chain Reaction), elle est utilisée principalement pour le diagnostic anténatal. Elle consiste en la multiplication de gènes répétés du toxoplasme. Des faux négatifs peuvent être retrouvés lorsque le prélèvement est fait trop précocement. Des faux positifs sont également possibles par détection de produits précédemment amplifiés et contaminant l'examen en cours. C'est pourquoi il reste important de l'associer à une méthode telle que l'inoculation à la souris. Le délai de réponse est de 24 à 48 heures.

En plus de ces méthodes parasitologiques, il existe de nombreuses méthodes sérologiques recherchant des anticorps anti-toxoplasmes.

2.3.2. Le diagnostic sérologique :

Il existe actuellement de nombreuses techniques pour mettre en évidence les anticorps anti-toxoplasmes. Certaines méthodes utilisent le parasite entier (3) :

- **Le dye-test** ou test de lyse des toxoplasmes est basé sur l'observation microscopique de la lyse des toxoplasmes vivants sensibilisés par la présence d'anticorps spécifiques. C'est une technique qui a une bonne spécificité et qui peut détecter rapidement les anticorps anti-toxoplasmes en début d'infection. Mais ce test nécessite des toxoplasmes vivants ; seuls quelques laboratoires pratiquent cette technique.

- **L'immunofluorescence indirecte** utilise des toxoplasmes fixés ; reconnus spécifiquement par des anticorps anti-toxoplasmes. La liaison antigène-anticorps est révélée par addition d'anti-immunoglobulines humaines, spécifiques des IgG ou des IgM, conjugués à un composé fluorescent.

- **La réaction d'agglutination directe** met en présence une suspension de toxoplasmes formolés avec le sérum du patient. Un voile d'agglutination se forme en présence d'anticorps. C'est une technique utilisée pour la détection des IgG car elle est peu sensible et peu spécifique pour les IgM. **L'agglutination sensibilisée** utilise des antigènes sensibilisés à la trypsine avant la fixation au formol. Elle sert à titrer les IgG.

C'est une technique simple et d'une grande sensibilité. L'**agglutination AC** était une variante auparavant utilisée, où l'antigène est traité à l'acétone. Si l'infection est ancienne, les anticorps agglutinent fortement l'antigène formolé mais très peu celui traité à l'acétone. Cela permet d'apprécier le stade de l'infection.

D'autres méthodes utilisent des antigènes solubles pour la détection des anticorps :

- **L'hémagglutination indirecte** est réalisée à partir de la fixation d'un antigène soluble sur des hématies. Cette réaction est spécifique à la détection des IgG. Elle n'est pas utilisable pour celle des IgM.

- **La réaction d'agglutination au latex** utilise des particules de latex recouvertes d'antigènes toxoplasmiques solubles. La réaction s'effectue sur lame de manière simple et rapide sans diluer le sérum. C'est une méthode qualitative.

- **Les réactions immuno-enzymatiques** utilisent des antigènes solubles fixés sur un support. Les anticorps spécifiques présents dans le sérum se fixent puis sont mis en évidence par une anti-immunoglobuline, anti-IgG, anti-IgA ou anti-IgM humaine couplée à une enzyme. L'hydrolyse d'un substrat spécifique aboutit à la formation d'un composé coloré ou fluorescent quantifiable. Ces méthodes sont reproductibles et automatisables. Elles sont utilisées par la majorité des biologistes mais ne sont pas encore standardisées. Il existe en effet près de 40 trousseaux différents avec des seuils de positivité différents, des résultats hétérogènes pour le titrage des anticorps, et des cinétiques des anticorps différents. C'est pourquoi les différentes sérologies faites lors de la grossesse doivent se faire dans un même laboratoire.

- **La technique ELISA** (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) utilise des antigènes solubles. Elle peut être automatisée. L'**ELISA indirect** classique est utilisé pour la détection des IgG et l'**ELISA inverse** (avec immunocapture préalable) pour celle des IgM et des IgA.

Les méthodes par immunocapture sont principalement utilisées pour la détection des IgM, IgA et IgE. La première étape consiste en une immunocapture des anticorps du sérum par une anti-immunoglobuline fixée sur un support. Cela permet de les séparer des IgG. Ensuite les anticorps sont mis en contact avec l'antigène toxoplasmique et cela aboutit à une réaction antigène-anticorps que l'on peut quantifier de différentes manières :

- **La méthode ISAGA** (Immunosorbent Agglutination Assay) met en évidence les IgM par addition de suspensions de toxoplasmes à différentes concentrations. La réaction est positive lorsqu'il y a agglutination. C'est la méthode la plus sensible pour détecter les IgM, elle peut les détecter jusqu'à un an après l'infection ; ce qui peut poser problème pour dater l'infection lorsqu'il s'agit d'une séroconversion chez une femme enceinte. C'est une méthode simple mais de lecture difficile avec un résultat semi-quantitatif.

- **Le test ELIFA** (Enzyme Linked Immuno Filtration Assay) comporte l'immuno-électrodifusion d'un antigène soluble de *Toxoplasma gondii*, suivie d'un marquage immuno-enzymatique par immunofiltration. Elle est particulièrement adaptée lorsqu'il s'agit de comparer deux prélèvements ; qu'ils s'agissent de deux sérums du même patient, ou de celui de la mère et de son enfant, ou encore d'un sérum et de l'humeur aqueuse ou du liquide céphalorachidien. On peut ainsi observer la synthèse d'anticorps propre à l'enfant.

- **Le test d'avidité des IgG** permet de préciser la date d'infection. Ce test utilise la technique ELISA à laquelle on associe un agent dissociant (souvent l'urée), et l'on étudie la dissociation de la liaison antigène-anticorps avec et sans agent dissociant. Le résultat est l'indice d'avidité, compris entre 0 et 1. L'avidité augmente au cours de la réponse immunitaire. Le test a surtout une grande valeur prédictive positive.

Les techniques quantitatives de première intention sont les méthodes ELISA et ISAGA. Les techniques complémentaires pour dater la séroconversion par une analyse qualitative sont la mesure de l'avidité des anticorps.

Le western blot est utilisé pour le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Cette dernière permet de mettre en évidence des anticorps néosynthétisés.

La charge immunitaire est un moyen de quantifier la part relative des anticorps spécifiques par rapport à la quantité totale d'IgG ($CI = \frac{Ac \text{ spécifiques}}{IgG \text{ totales}}$) ; elle est utilisée pour comparer la production d'anticorps entre différents liquides biologiques. La comparaison des charges immunitaires de la mère et de l'enfant permet le diagnostic de toxoplasmose congénitale si la charge immunitaire de l'enfant est trois à quatre fois supérieure à celle de sa mère. La négativation de la charge immunitaire chez les enfants non traités exclut une toxoplasmose congénitale.

Toutes ces méthodes n'ont qu'un seul but : dépister une séroconversion toxoplasmique ou une toxoplasmose congénitale, notamment pendant la grossesse par le

diagnostic anténatal. Celui-ci sera abordé ultérieurement car il faut tout d'abord savoir dépister correctement et connaître la physiopathologie de la toxoplasmose chez la femme enceinte.

3. La séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse :

3.1. La toxoplasmose maternelle :

3.1.1. Réaction immunologique maternelle :

L'infection à *Toxoplasma gondii* provoque une réaction humorale très riche avec des anticorps de type IgM, IgG, IgA et IgE. Ils permettent la lyse des toxoplasmes en milieu extracellulaire, mais n'ont pas d'effet lorsqu'ils sont intracellulaires. Certains comme les IgG persistent toute la vie, en théorie les autres disparaissent, bien qu'un taux résiduel peut être retrouvé (35).

- Les IgM permettent de dépister les infections récentes. Leur production commence dès la première semaine suivant la contamination. Ils sont au maximum dans les premières semaines de l'infection et régressent classiquement dans les quatre mois suivants avec les tests « classiques ».

- Les IgG apparaissent deux semaines après la contamination et atteignent leur maximum en deux à trois mois. Ils restent en plateau plusieurs mois puis régressent sans disparaître totalement. Une fois le plateau atteint, il est impossible de dater précisément la séroconversion avec les techniques habituelles.

- Les IgA ont une cinétique d'abord semblable à celle des IgG mais régressent dans la première année.

La réaction humorale peut être plus ou moins bloquée par les traitements donnés lors d'une séroconversion toxoplasmique.

C'est l'immunité cellulaire qui a le rôle essentiel dans la lutte contre l'infection. Elle fait intervenir les macrophages, les cellules natural killer (NK) et les cellules T associées à la production de cytokines. Pendant la grossesse, les modifications hormonales favorisent les réponses immunologiques de types Th2 qui pourraient augmenter la sensibilité à l'infection par diminution de production de l'interféron- γ , de l'interleukine 2 et de Tumor Necrosis Factor α (TNF- α). A l'opposé, l'importance de la

réaction Th1, avec production de cytokines pro-inflammatoires induite par l'infection toxoplasmique, contrebalance les effets de la réaction Th2. Elle serait à l'origine des avortements observés lorsque l'infection a lieu en début de grossesse. Il y aurait un effet protecteur des cellules NK quand à la transmission au fœtus du parasite (55).

Le développement de l'immunité limite l'infection mais n'est pas capable de supprimer le parasite, lui permettant de proliférer au niveau des tissus nerveux et de la rétine où la réponse immunitaire est plus faible, notamment chez le fœtus.

3.1.2. Clinique de la toxoplasmose acquise :

Sur le plan clinique, on distingue trois grandes situations :

- la toxoplasmose acquise postnatale du sujet immunocompétent,
- la toxoplasmose congénitale acquise in utero,
- la toxoplasmose des immunodéprimés soit acquise soit par réactivation d'une infection latente.

La toxoplasmose maternelle correspond dans la grande majorité des cas à une toxoplasmose aiguë acquise, chez des femmes immunocompétentes. Dans 80% des cas, elle est asymptomatique. Elle est alors découverte lors d'examens biologiques systématiques tels que ceux pratiqués lors de l'examen prénuptial ou lors de la grossesse. Lorsqu'elle est symptomatique, elle se manifeste par la triade adénopathies, fièvre, asthénie et peut évoquer une mononucléose infectieuse.

- Les adénopathies sont ce que l'on retrouve le plus souvent. Elles sont principalement cervicales, parfois axillaires ou inguinales. Elles sont découvertes la plupart du temps de manière fortuite et peuvent persister plusieurs mois.

- La fièvre est modérée mais inconstante, réalisant une fébricule quotidienne qui peut durer plusieurs semaines.

- L'asthénie, souvent profonde quand elle existe, perdure plusieurs semaines après la disparition des adénopathies.

Il peut également s'y associer un exanthème fugace, des myalgies ou des céphalées guérissant spontanément sans complication et le plus souvent sans traitement. Les formes graves sont exceptionnelles, elles sont multiviscérales. Leur physiopathologie est mal connue. Des réactivations toxoplasmiques sont possibles chez les personnes immunodéprimées, avec des conséquences pouvant être importantes (atteintes

multiviscérales, chorioretinite...). Des infections congénitales ont été décrites chez des enfants dont la mère était immunodéprimée (3) (12).

La toxoplasmose chez la femme enceinte pose donc le problème d'être le plus souvent asymptomatique ou alors avec des symptômes discrets et peu spécifiques. Le moyen de diagnostic principal est donc sérologique.

3.2. Diagnostic et interprétation sérologique (annexe VIII):

Le diagnostic de séroconversion à toxoplasme se fait la plupart du temps par l'objectivation de la présence d'anticorps spécifiques qui étaient jusque là absents dans le sérum. Il s'agit donc de l'apparition d'IgG et/ou d'IgM dans le sérum de la patiente. Les résultats sérologiques posant problème chez la femme enceinte sont les suivants :

- Une première sérologie avec un titre faible en IgG et en IgM : la séroconversion toxoplasmose peut être récente avec une réponse faible en IgM ou ancienne avec des IgM résiduelles.

- Une première sérologie avec des IgM retrouvés mais pas d'IgG : il peut s'agir d'une toxoplasmose débutante ou bien d'IgM non spécifiques dites naturelles.

- Une première sérologie avec un titre élevé et stable d'IgG avec présence d'IgM : l'infection peut être dans la phase de plateau des IgG, il se pose alors le problème de datation de l'infection.

Dans ces cas particuliers, il faut faire des tests supplémentaires tels que l'avidité des IgG ou la recherche d'IgA ou d'IgE pour connaître plus précisément la date de séroconversion. L'index d'avidité, s'il est élevé, signe une infection supérieure à trois mois. Dans la plupart des cas, un index faible signe une infection probablement inférieure à trois mois. Mais certaines personnes gardent un index d'avidité bas ce qui n'exclut donc pas une infection chronique

A l'inverse, les sérologies rassurantes chez les femmes enceintes sont :

- Une sérologie avec présence d'anticorps spécifiques, faite avant le début de grossesse. Aucun contrôle n'est alors nécessaire.

- Une sérologie positive en IgG avec un titre faible et négative en IgM montrant une immunité ancienne. Il est tout de même nécessaire de contrôler trois semaines plus tard une telle sérologie.

Le but de ce diagnostic pendant la grossesse est de pouvoir donner rapidement un traitement adéquat pour éviter une transmission du toxoplasme au fœtus.

3.3. Le traitement de la toxoplasmose :

3.3.1. Les médicaments anti-toxoplasmes :

D'après Desmonts et Couvreur (28), le traitement doit réduire de plus de moitié la transmission du parasite au fœtus. Il existe 2 familles de médicaments utilisées contre le toxoplasme : les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique et les macrolides (55).

Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique comprennent les inhibiteurs de la dihydrofolate reductase (DHFR) et les sulfamides.

- **La pyriméthamine** (Malocid®) fait partie des DHFR. C'est un puissant antiparasitaire agissant sur les tachyzoïtes de *Toxoplasma gondii* à une faible concentration. Elle est contre-indiquée au premier trimestre car des effets tératogènes ont été retrouvés chez l'animal.

- De nombreux sulfamides sont actifs sur *Toxoplasma gondii*, le choix est fait en fonction de leur pharmacocinétique : **la sulfadiazine** (Adiazine®) a une demi-vie courte de 12 heures. L'administration est donc quotidienne. **La sulfadoxine** est en prise hebdomadaire du fait de son effet retard mais est moins actif.

Il existe une action synergique importante entre les DHFR et les sulfamides par une action en cascade sur deux enzymes essentiels au métabolisme de l'acide folique du parasite. Ces deux types de médicament ont l'avantage de passer la barrière placentaire et de s'accumuler dans tous les organes fœtaux. Les associations les plus actives correspondent à l'association pyriméthamine-sulfadiazine (Malocid® et Adiazine®), et à l'association pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®). Les effets secondaires peuvent être une neutropénie, une thrombopénie ou une réaction cutanée parfois grave de type épidermolyse. Un traitement par **acide folinique** (Lederfoldine®) est nécessaire pour éviter ces effets secondaires.

La deuxième famille est celle des macrolides. Ils ont un effet parasitostatique mais seulement à concentration élevée. Ils se concentrent mal dans certains organes comme l'œil et le cerveau et n'ont donc pas d'intérêt pour le traitement de la toxoplasmose congénitale. Il reste probable qu'ils limitent la transmission fœtale. En effet, ils se concentrent bien dans le placenta. **La spiramycine** (Rovamycine®) est le seul macrolide autorisé pendant la grossesse, c'est pourquoi on l'utilise alors que d'autres ont une concentration tissulaire plus élevée. La spiramycine serait donc

prophylactique de l'infection fœtale. Par contre, elle ne diminue pas les séquelles lorsque l'enfant est contaminé. C'est un médicament dont la tolérance est bonne. La clindamycine a des caractéristiques pharmacologiques apparentées aux macrolides. Elle est utilisée en association avec la pyriméthamine pour le traitement des toxoplasmoses cérébrales ou oculaires mais présente une intolérance digestive.

3.3.2. Le traitement pendant la grossesse (16) :

Il n'existe actuellement aucune recommandation ni aucun consensus pour la prise en charge d'une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse. Le traitement a pour objectif de traiter la placentite maternelle pour diminuer la contamination fœtale. En France, on retrouve quand même une réponse à peu près similaire selon les établissements et les professionnels. D'après l'étude de C. Binquet (22), certaines recommandations sont plus fréquentes en France.

- Dès la découverte d'une séroconversion, un traitement par spiramycine est institué, à raison de 9 millions d'unités internationales par jour en trois prises. Il faut savoir que l'institution précoce du traitement lors d'une séroconversion incertaine peut modifier la réaction immunitaire et fausser les résultats de contrôle. Il faut donc parfois se poser la question d'attendre ou non le résultat d'un deuxième contrôle deux à trois semaines après pour mettre en route le traitement.

- Si l'infection apparaît avant 28SA et que le diagnostic anténatal est négatif, la prise de spiramycine est poursuivie jusqu'à l'accouchement en continu.

- Si l'infection intervient au-delà de 28SA ou que le diagnostic anténatal est positif, une association pyriméthamine-sulfamides est instituée, en association avec de l'acide folinique à raison de 35 à 75mg par semaine ou 5mg par jour. La pyriméthamine est donnée à dose de 50mg par jour, la sulfadiazine de 3 à 6 g par jour. L'association pyriméthamine-sulfadoxine est administrée à la dose d'un comprimé par 20kg de poids par semaine. Les équipes divergent sur la durée d'administration de ce traitement, donné soit en continu soit en cure de trois semaines associé avec l'acide folinique, en alternance avec la spiramycine, ce qui limiterait les effets secondaires. Il nécessite une surveillance hématologique une fois par semaine. Le traitement doit être interrompu si le nombre de polynucléaires est inférieur à 1 000 et le nombre de plaquettes inférieur à 90 000/mm³, ainsi que lors de la survenue de troubles cutanés. Ce traitement peut également modifier la réponse immunitaire du fœtus et détruire les

parasites présents dans le placenta et le sang fœtal ; un diagnostic anténatal peut alors revenir faussement négatif, de même que le bilan néonatal.

Le problème reste qu'aucun médicament à ce jour n'est curatif pour l'infection à toxoplasme. L'infection est limitée mais le risque de transmission materno-fœtale existe toujours.

3.4. La transmission materno-fœtale :

D'après Desmots et Couvreur (27), la parasitémie maternelle serait très précoce, transitoire et antérieure à l'apparition des anticorps dans le sérum. Cela expliquerait pourquoi la toxoplasmose congénitale est la conséquence d'une infection apparue au cours de la grossesse. Il est en effet très exceptionnel que le fœtus soit contaminé lorsque l'infection est antéconceptionnelle. Seuls quelques cas isolés ont été rapportés dans la littérature et seraient la conséquence d'une parasitémie récurrente. L'AFSSA dans son rapport de 2005 estime les taux de transmission de la mère au fœtus à 6% à 13SA, 40% à 26SA, et 72% à 36SA. Pour Bessières (21), le risque de transmission est de 4 à 14% au premier trimestre, de 17 à 29% au deuxième et de plus de 50% au troisième. D'autres auteurs rapportent, pour des femmes non traitées suite à une séroconversion toxoplasmique, des taux de transmission materno-fœtale du parasite de 25% au premier trimestre, de 54% au deuxième, et de 65% au troisième (19).

Le fœtus est infecté par les tachyzoïtes circulant dans le sang maternel lors de la parasitémie. Le parasite est transmis au fœtus après une phase de multiplication au niveau du placenta. L'infection placentaire se caractérise par une invasion du trophoblaste et une induction d'apoptose pour les cellules non infectées, avec formation de micro-abcès. Il existe un concept de « time lag » : en fait le placenta retarderait la transmission du parasite au fœtus, le placenta est infecté mais pas encore le fœtus. Desmots et Couvreur rapporte un cas où l'infection maternelle avait été contractée à un terme théorique de quatre semaines, un avortement thérapeutique ayant été pratiqué à 21 semaines, seul le placenta été infecté, le fœtus étant encore indemne (27). C'est pourquoi il faut attendre plusieurs semaines pour réaliser le diagnostic fœtal, ce délai est de quatre semaines après la date présumée de séroconversion pour la plupart des équipes.

La durée du délai placentaire est donc primordial pour le fœtus, si le parasite est transmis tôt il provoque une fœtopathie grave. Alors que s'il est transmis avec retard, la mère aura développé son immunité et plus d'anticorps (IgG) auront été transmis au fœtus, les conséquences seront moins graves. Il est important de faire une dernière sérologie trois semaines à un mois après l'accouchement pour dépister les séroconversions tardives pour lesquelles la transmission peut être proche de cent pour cent même si les conséquences restent amoindries.

4. La toxoplasmose congénitale :

4.1. Les différents aspects cliniques de la toxoplasmose congénitale :

4.1.1. Immunologie du fœtus et du nouveau-né (27) :

L'immaturation du système immunitaire du fœtus favorise l'infection toxoplasmique. La réaction immunitaire est très variable selon les fœtus. Certains présentent une réaction humorale active avec synthèse d'anticorps en anténatal qui se poursuit après la naissance. On retrouve en effet, des anticorps de tous les isotypes dans le sang fœtal à partir de la vingtième semaine de gestation. D'autres fœtus n'ont aucune réaction humorale : ces enfants n'en auront une que plusieurs mois après leur naissance, lorsqu'ils élimineront les anticorps maternels ; mais de manière variable, parfois incomplète et labile lorsqu'ils sont traités. On ne retrouve de réponse humorale chez l'enfant que dans 75% des cas dans les premiers mois et cela jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois, âge auquel les anticorps maternels disparaissent. Cela se produit plus tôt s'il n'a pas reçu de traitement et plus tard s'il en a reçu un efficace avec des taux d'anticorps alors très élevés. Il est à noter que si l'infection a eu lieu au premier trimestre de la grossesse, les IgM et IgA peuvent avoir déjà disparu du sérum de l'enfant à la naissance. Si le fœtus est contaminé dans le dernier mois de grossesse, il peut ne pas y avoir d'anticorps spécifiques synthétisés lors de la naissance.

Pour la réaction cellulaire, les réponses sont également très différentes d'un enfant à l'autre, certaines étant précoces, d'autres quasi inexistantes. La réponse

cellulaire du fœtus serait plutôt du genre Th2. Lors d'une infection du premier trimestre les cellules T du fœtus ont une capacité limitée de reconnaissance des antigènes et ont alors une certaine tolérance vis-à-vis du toxoplasme, cela pourrait expliquer les récurrences ultérieures de chorioretinites.

Il faut noter que la réponse immunitaire n'est pas étroitement corrélée aux lésions cliniques de l'enfant, bien qu'il existe plus souvent des anticorps circulants chez les nouveau-nés cliniquement atteints. Lorsque l'infection fœtale est rapprochée de l'infection maternelle, le fœtus est encore immature immunitairement et non suffisamment protégé par les anticorps maternels, l'infection est alors plus grave. Lorsque les anticorps maternels sont transmis au fœtus, ceux-ci protègent le fœtus mais l'empêche d'avoir une réponse immunitaire active et retarde son immunité propre humorale et cellulaire. L'infection est ralentie, atténuée mais également prolongée. L'enfant est alors porteur d'un grand nombre de kystes toxoplasmiques. Différentes formes cliniques peuvent alors être rencontrées.

4.1.2. Clinique de la toxoplasmose chez le fœtus et l'enfant :

La toxoplasmose congénitale est une affection très polymorphe. Elle induit des lésions anatomopathologiques par la lyse des cellules qui aboutit à la formation d'abcès avec une nécrose centrale. Les zones de nécrose sont hémorragiques, bordées de macrophages spumeux, de polynucléaires plus ou moins altérés et d'une prolifération vasculaire. En périphérie de l'abcès, on trouve de nombreux tachyzoïtes. Les lésions anciennes évoluent vers la calcification (12).

Il est classique, dans cette pathologie de décrire trois stades (3).

- Le premier stade correspond en général à une infection tardive du troisième trimestre, le nouveau-né présente alors une toxoplasmose à la phase primaire. Elle est la plupart du temps asymptomatique. Un ictère, une hépatomégalie ou une splénomégalie sont possibles. Des lésions cardiaques et oculaires ou encore des manifestations cutanées peuvent s'y associer. Les problèmes oculaires sont les plus fréquents. La rétine est le siège de nécrose importante et est le lieu privilégié des lésions toxoplasmiques, dans la région maculaire ou la périphérie. La choroïde est le siège de lésions inflammatoires non spécifiques. Ces lésions peuvent être unies ou bilatérales avec un ou plusieurs foyers. C'est souvent la seule manifestation clinique.

- Le deuxième stade est observé si la contamination a lieu au deuxième trimestre. A la naissance, l'enfant peut présenter un tableau d'encéphalite évolutive. Les signes cliniques sont neurologiques avec une hyperalbuminorachie. Il peut y avoir la présence de chorioretinite au fond d'œil et des calcifications intracrâniennes. On peut également retrouver une hypotrophie. Si l'évolution n'est pas fatale, l'enfant est exposé à des lésions nerveuses irréductibles. Il est admis que la période la plus à risque est comprise entre la dixième et la vingtième semaine, car elle conjugue la fréquence et la gravité des séquelles.

- Le troisième stade ou toxoplasmose congénitale grave se retrouve lorsque la contamination se fait dans les premiers mois de grossesse. La totalité de la maladie s'est développée in utero. C'est dans ce stade que les formes les plus graves sont retrouvées. Les formes cliniques sont variables. On peut observer une atteinte multiviscérale avec épanchement au niveau des différents organes, pouvant aller jusqu'à l'anasarque foetale. Mais le tableau clinique typique de toxoplasmose congénitale correspond à une hydrocéphalie ou au contraire microcéphalie (plus rare), des crises convulsives, un retard psychomoteur et des lésions de chorioretinite. Au niveau cérébral, on retrouve des vascularites, des thromboses et des calcifications, qui secondairement peuvent être responsables de l'hydrocéphalie par obstruction de l'aqueduc de Sylvius. Les calcifications cérébrales sont fréquentes, elles sont dues à des foyers de nécrose qui se calcifient ultérieurement. Elles se retrouvent principalement dans les régions périventriculaires et dans les noyaux gris centraux. Les crises convulsives les révèlent souvent. D'autres manifestations cliniques peuvent être retrouvées telles une hypotonie généralisée ou localisée à la nuque, des paralysies sous formes de monoplégie, d'hémiplégie ou de paraplégie (mais sont plus rares), des anomalies des réflexes, et des troubles végétatifs (déglutition, respiration, régulation thermique). Des anomalies biologiques peuvent exister, les plus courantes étant la thrombopénie et l'hyperalbuminorachie. Au niveau oculaire on peut retrouver une microphthalmie unie ou bilatérale, ou un strabisme. Un aspect de chorioretinite pigmentaire est très évocateur de la toxoplasmose congénitale, par un phénomène d'accumulation pigmentaire au niveau de la lésion.

Quelque soit le stade de l'infection, les chorioretinites peuvent apparaître longtemps après la naissance, parfois même à l'adolescence sans qu'aucun autre signe ne soit apparu auparavant. Actuellement le principal problème posé par la toxoplasmose congénitale est la survenue de chorioretinite. Il s'agit de foyers de nécrose avec œdème

en périphérie des kystes toxoplasmiques rétiniens fissurés. L'enfant ou l'adolescent se plaint de douleurs, de photophobie, d'une baisse d'acuité visuelle, d'une vision floue, d'un scotome. Une poussée peut durer une à plusieurs semaines. Les complications secondaires peuvent être le glaucome, les problèmes vasculaires, l'atrophie du nerf optique, l'iridocyclite chronique. La perte d'acuité visuelle est retrouvée dans près de la moitié des cas, avec parfois une cécité complète (12).

D'autres symptômes tardifs peuvent survenir durant la petite enfance, une hydrocéphalie ou au contraire une microcéphalie, une comitialité, un retard psychomoteur, même si l'enfant était asymptomatique à la naissance, surtout s'il n'a pas reçu de traitement. Les formes inapparentes, ou toxoplasmoses sérologiques, restent les plus fréquentes à tous les stades. Le diagnostic anténatal prend alors toute son importance.

4.2. Le diagnostic anténatal :

Le diagnostic prénatal repose sur deux éléments principaux : l'amniocentèse et l'échographie. Il permet :

- de préciser les risques,
- d'améliorer le suivi et le traitement in utero,
- de diminuer l'incidence des toxoplasmoses congénitales sévères,
- de diminuer le nombre d'interruption médicale de grossesse pour cette pathologie.

Auparavant la ponction de sang fœtal était un moyen essentiel de diagnostic anténatal de la toxoplasmose congénitale. Il a été prouvé que la recherche du toxoplasme dans le liquide amniotique était aussi efficace que la ponction de sang fœtal, avec des risques réduits pour l'enfant et moins de faux positifs. L'amniocentèse est donc devenu la méthode de référence pour le diagnostic anténatal de cette pathologie. Elle doit être pratiquée au-delà de dix-huit semaines d'aménorrhée pour avoir une quantité suffisante de liquide amniotique et réduire les risques de complications, au moins quatre semaines après la date présumée de séroconversion, du fait du délai placentaire possible. Différents tests sont possibles sur ce prélèvement : une recherche du toxoplasme par PCR, par inoculation à la souris ou encore par culture cellulaire. Les deux premières étant les plus recommandées et les plus fréquemment réalisées.

L'amniocentèse n'est pas systématique selon le terme de séroconversion. Elle est systématiquement proposée si l'infection est survenue entre la dixième et la vingt-septième semaine d'aménorrhée. La plupart des équipes la pratiquent également pour les séroconversions précoces, mais elle est peu faite au troisième trimestre du fait de fort taux de transmission fœtale (22).

L'échographie est le deuxième élément de diagnostic anténatal. On recherche des signes de toxoplasmose congénitale : hydrocéphalie (signe le plus fréquemment retrouvé), calcifications intracérébrales ou intra-hépatiques, épaissement placentaire, ascite, épanchement péricardique ou pleural, anasarque. L'échographie a une valeur pronostique importante pour des lésions cérébrales sévères, et peut amener à une interruption médicale de grossesse si des signes de toxoplasmose fœtale sont visualisés. Selon les auteurs, la surveillance échographique doit être instituée une fois toutes les trois semaines ou tous les mois lors d'une séroconversion toxoplasmique (39). Mais les signes échographiques de toxoplasmose seraient, d'après certaines études, présents dans seulement 37% des cas d'infection fœtale. Un dépistage échographique négatif n'exclut donc pas l'infection qu'il faudra alors dépister durant la période néonatale.

4.3. La prise en charge pédiatrique :

4.3.1. Diagnostic néonatal (Annexe IX) :

Le diagnostic néonatal repose sur l'examen clinique de l'enfant et sur les examens complémentaires. Il complète le diagnostic anténatal.

- Une étude parasitologique du placenta doit être faite. Une recherche par PCR et par inoculation souris du parasite doit être demandée en première intention, bien qu'une culture cellulaire puisse également être faite. La sensibilité de ce dépistage placentaire est de 60 à 70%, elle descend à 25% s'il y a eut un traitement in utero par pyriméthamine et sulfamides.

- L'anatomopathologie recherche la présence de kystes ou de lésions inflammatoires, mais elle est de faible rentabilité dans le diagnostic spécifique de la toxoplasmose congénitale : le placenta est normal dans un cas sur deux.

La sérologie de la toxoplasmose sur le sang du cordon a une utilité limitée dans le diagnostic de toxoplasmose congénitale, à cause de la possibilité de faux positifs

par contamination avec le sang maternel, de plus un contrôle sanguin sur l'enfant est de toute façon nécessaire (37).

- Une recherche sérologique des IgG et IgM dans la première semaine de vie chez l'enfant doit être réalisée, ainsi que chez la mère. La comparaison des deux sérologies augmente la sensibilité et la spécificité du diagnostic. Les IgG retrouvés seuls chez l'enfant, peuvent être uniquement des anticorps maternels transmis, un taux beaucoup plus élevé que celui de la mère peut faire suspecter une synthèse d'IgG propre à l'enfant. La présence d'IgM, d'IgA ou d'IgE spécifiques doit faire conclure à une toxoplasmose sérologique. La méthode du western blot permet de mettre en évidence des IgG synthétisés par l'enfant, différents de ceux de sa mère.

- À la maternité, un fond d'œil sera réalisé à la recherche de chorioretinite, ainsi qu'une radiographie du crâne et/ou une échographie transfontanellaire, en fonction des praticiens, à la recherche de calcifications intracrâniennes. Une ponction lombaire peut compléter les examens en cas de contamination certaine avec anomalies cérébrales dépistées à l'échographie ou à la radiographie, à la recherche d'une hyperalbuminorachie (33).

4.3.2. Traitement et suivi pédiatrique (3) :

Quelque soit sa forme clinique, la toxoplasmose congénitale objectivée doit être traitée de manière systématique pendant au moins les douze premiers mois de l'enfant.

Le traitement sera institué lorsque :

- le diagnostic anténatal est revenu positif
- des signes échographiques ou radiographiques ont été retrouvés (calcifications)
- les sérologies de l'enfant sont positives
- l'examen clinique est évocateur d'une toxoplasmose congénitale
- le fond d'œil retrouve des lésions typiques
- l'albuminorachie est anormale
- l'étude du placenta est positive pour la recherche du toxoplasme

Le traitement associe la pyriméthamine (0.5 à 1mg/kg/j), la sulfadiazine (50 à 80mg/kg/j) et l'acide folinique (5mg/3j, 50mg chez le grand enfant et chez l'adulte), en continu ou en cure de trois semaines en alternance avec la spiramycine. Certaines équipes préfèrent prescrire de la pyriméthamine avec de la sulfadoxine tous les dix jours 1/2cp pour 10kg de poids et 50mg d'acide folinique. Des corticoïdes (Cortancyl®,

Célestène®) peuvent être administrés en plus de ce traitement s'il y a des signes inflammatoires. Le traitement sera poursuivi au-delà d'un an si la toxoplasmose est évolutive, il sera arrêté lors de la survenue d'effets secondaires (anémie, thrombopénie, leucopénie, lésions cutanées). Une surveillance de la numération sanguine doit pour cela être régulière. Le suivi sérologique se fera jusqu'à négativation des IgG ou jusqu'à l'âge de douze mois. La toxoplasmose congénitale est exclue lorsque la sérologie de l'enfant se négative sur deux prélèvements consécutifs. D'autre part, des rebonds sérologiques sont fréquents. Ils sont présents chez 87% des enfants dans les 4 à 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

Le suivi ophtalmologique des enfants atteints de toxoplasmose congénitale est indispensable. Il s'agit de repérer précocement les complications oculaires, principalement les chorioretinites, pour donner rapidement un traitement et limiter les lésions. Lors du symposium sur la toxoplasmose congénitale à Paris en 2002 (39), des recommandations pour ce suivi ont été données. A savoir : un premier examen ophtalmologique doit être fait en post-natal immédiat, puis régulièrement à trois, six, douze, dix-huit et vingt-quatre mois, puis tous les ans jusqu'à sept ans. Certains auteurs recommandent un suivi jusqu'à l'adolescence. Une corticothérapie peut être donnée en cas de chorioretinite active pour limiter la réaction inflammatoire ; éventuellement la reprise d'un traitement anti-toxoplasmique est possible. L'objectif principal est de réduire la cicatrice rétinienne et choroïdienne.

Etude clinique

1. Méthodologie :

1.1. Recherche de dossiers :

Notre étude avait pour but de faire un état des lieux sur les séroconversions toxoplasmiques pendant la grossesse. Les objectifs étaient de voir ce qu'est et ce qu'apporte notre prise en charge et qu'elles sont les conséquences d'une séroconversion sur l'enfant à naître.

Notre recherche concernait les enfants suivis au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen (CHU de Rouen). Pour cela, les dossiers obstétricaux et pédiatriques ont été recherchés grâce aux codages des dossiers. Le département d'informations médicales nous a permis de retrouver 70 dossiers obstétricaux depuis le début de l'informatisation, c'est-à-dire depuis 1994. L'année 2000 n'étant pas informatisée, les dossiers de cette année n'ont pu être retrouvés.

Les cas de séroconversions où l'enfant est né après le mois de janvier 2006 n'ont pas été inclus à l'étude, afin d'avoir un recul de deux ans minimum sur le suivi pédiatrique au moment de l'étude des dossiers. Notre étude s'est arrêtée en janvier 2008.

Pour compléter cette liste, la même démarche a été faite auprès du Centre Hospitalier du Belvédère (CH du Belvédère), les enfants étant par la suite suivis en consultation néonatale au CHU de Rouen. 39 dossiers obstétricaux ont ainsi pu être étudiés, correspondant à des grossesses qui se sont déroulées depuis 1999, date de l'informatisation des dossiers dans ce centre.

Nous avons donc obtenu un total de 109 cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse, correspondant à 111 fœtus. En effet deux grossesses gémellaires faisaient partie de l'étude.

Trois dossiers ont été étudiés uniquement sur le versant obstétrical, ils concernaient :

- Le cas d'une interruption médicale de grossesse pour atteinte multiviscérale du fœtus.
- Le cas d'un enfant polymalformé atteint d'un syndrome de Bardet Biedl, avec des conséquences développementales et morphologiques importantes.

- Le cas d'un enfant né grand prématuré à 29 semaines d'aménorrhée et décédé à trente jours de vie.

Les dossiers pédiatriques ont été recherchés à partir du nom de l'enfant indiqué dans le dossier obstétrical. Une recherche informatique au sein du service de consultations néonatales du CHU de Rouen a permis de retrouver le numéro et la localisation de ces dossiers.

Ce sont donc 96 dossiers pédiatriques qui ont pu être étudiés, en effet 14 enfants (8 nés au CHU et 4 nés au CH du Belvédère) n'ont eu aucun suivi au-delà de la sortie de la maternité.

1.2. Données recueillies :

Différentes informations ont été extraites des dossiers obstétricaux et pédiatriques à l'aide d'une grille d'items élaborée avec le logiciel Excel (annexe X).

Les principales informations du dossier obstétrical concernaient :

- Le contexte psychosocial de la mère lors de la grossesse
- Le déroulement de la grossesse
- La séroconversion toxoplasmique avec son contexte, ses éléments diagnostiques. Pour définir le terme de séroconversion, nous avons gardé les limites habituelles des trimestres de grossesse, bien qu'ils soient considérés différemment par certains auteurs dans le cadre de la toxoplasmose. Les limites départageant les trimestres sont donc 15 et 28 semaines d'aménorrhée.
- Le traitement reçu suite à la séroconversion
- Les différentes explorations effectuées et leur résultat pour obtenir un diagnostic anténatal d'infection fœtale par le toxoplasme
- Les modalités d'accouchement
- L'état de l'enfant à la naissance et ses mensurations. Ce sont les courbes du professeur Fessard spécifiques aux nouveau-nés de Haute-Normandie qui ont été utilisées pour l'évaluation de la trophicité des enfants à la naissance.
- Les examens pratiqués à la naissance (sang de cordon) et sur le placenta, ainsi que leurs résultats

En ce qui concerne l'enfant, les informations suivantes ont été recherchées :

- Le déroulement du séjour
- Les explorations effectuées sur l'enfant durant le séjour, dans le but de dépister une toxoplasmose congénitale
- Le traitement instauré
- Le suivi pédiatrique comprenant la surveillance de la croissance de l'enfant, l'examen clinique et neuro-développemental de l'enfant à chaque consultation. Les courbes utilisées pour l'estimation de la croissance sont celles du Centre International de l'Enfance utilisant les déviations standards (DS).
- L'évolution sérologique
- Les changements de traitement, sa tolérance et le suivi hématologique
- Le suivi et les signes ophtalmologiques dans la limite de ce qui été inscrit dans le dossier pédiatrique
- Le diagnostic final retenu concernant l'enfant

Enfin les informations concernant le vécu des parents par rapport à la séroconversion ou la pathologie de l'enfant ont été recherchées.

1.3. Analyse statistique :

Le logiciel Stata 7.0 a été utilisé pour l'étude statistique. Une analyse descriptive a d'abord été faite. Dans un second temps, les tests du Chi2, de Fischer exact et de Student ont été utilisés pour l'analyse comparative de différentes variables. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0.05$ pour le test du Chi2 et de Fischer.

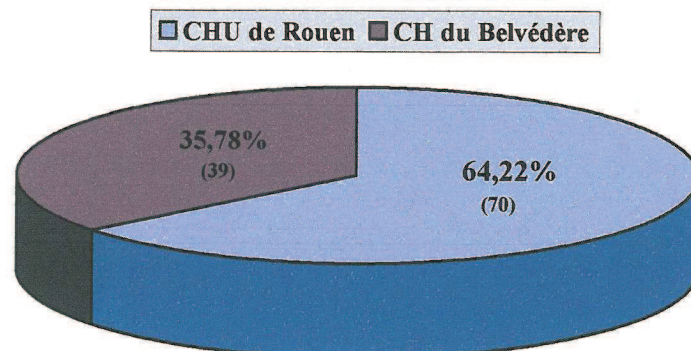
2. Résultats :

2.1. Statistiques générales :

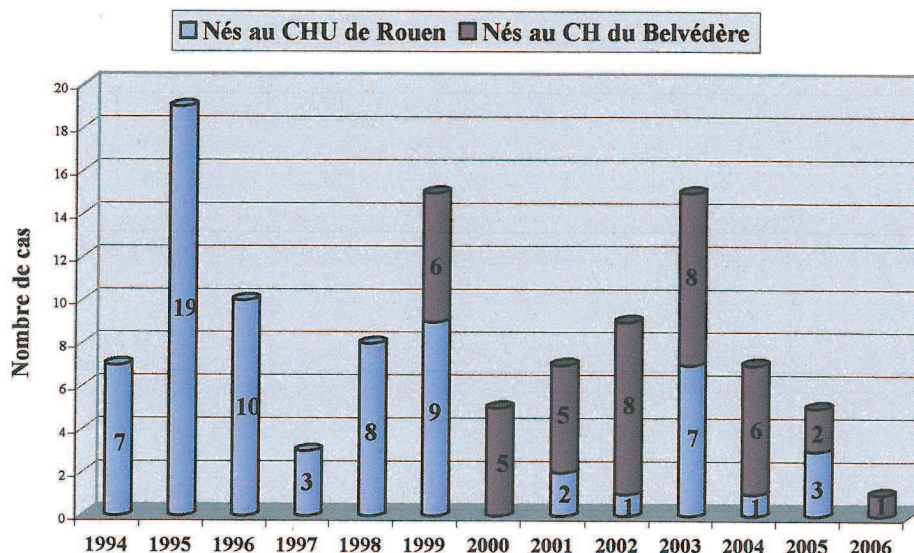
2.1.1 Incidence des séroconversions toxoplasmiques pendant la grossesse :

Notre étude comprenait donc 109 femmes dont 70 suivies au CHU de Rouen (64,22%) et 39 au CH du Belvédère (35,78%).

Nombre de cas par maternité



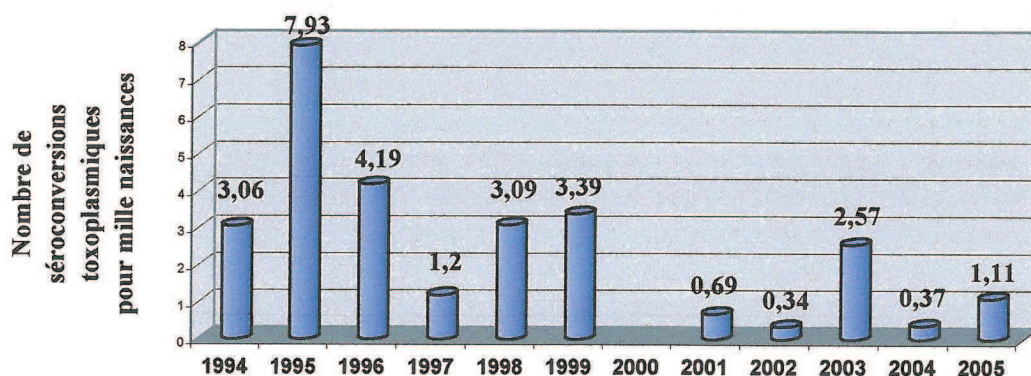
Répartition des enfants suivant leur année de naissance



28736 naissances ont été déclarées au CHU de Rouen sur les périodes décrites précédemment. Il y a eu en moyenne 2612 naissances par an entre 1994 et 2005 (l'année 2000 étant exclue), avec un minimum à 2290 en 1994 et un maximum à 2928 en 2002. Il y a eu sur ces années là 70 séroconversions toxoplasmiques.

L'incidence a été calculée pour chaque année. Elle est en moyenne de 2,44 pour mille naissances, avec une minimale à 0,34 en 2002 et une maximale à 7,93 pour mille naissances en 1995.

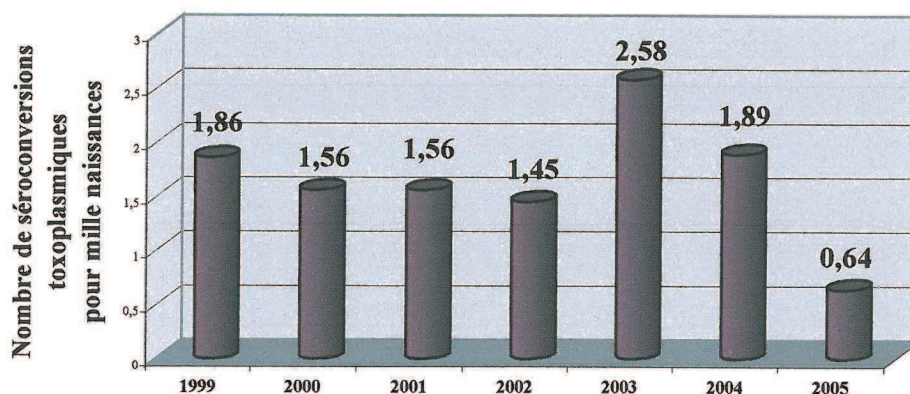
Incidence des séroconversions toxoplasmiques pendant la grossesse au CHU de Rouen



Pour le CH du Belvédère, 22268 naissances ont été enregistrées entre 1999 et 2005. Cela nous donne une moyenne de 3181 naissances par an pendant cette période, avec un minimum à 3102 en 2003 et un maximum à 3261 en 2002. Il y a eu sur ces années là, 40 naissances où la grossesse a été marquée par une séroconversion toxoplasmique, comprenant deux grossesses gémellaires. Un enfant de notre étude est né en 2006 et n'a pas été pris en compte pour ces calculs.

L'incidence moyenne retrouvée était donc de 1,8 séroconversions pour mille naissances, avec un minimum de 0,64 pour mille en 2005 et un maximum à 2,58 pour mille en 2003.

Incidence des séroconversions toxoplasmiques pendant la grossesse au CH du Belvédère



La différence d'incidence retrouvée entre les deux établissements n'est pas significative ($p=0,122$).

L'incidence moyenne dans notre étude est donc de 2,18 séroconversions toxoplasmiques pour mille naissances, avec un total de 51004 naissances sur les deux établissements.

2.1.2 Le déroulement de la grossesse :

Le contexte psychosocial :

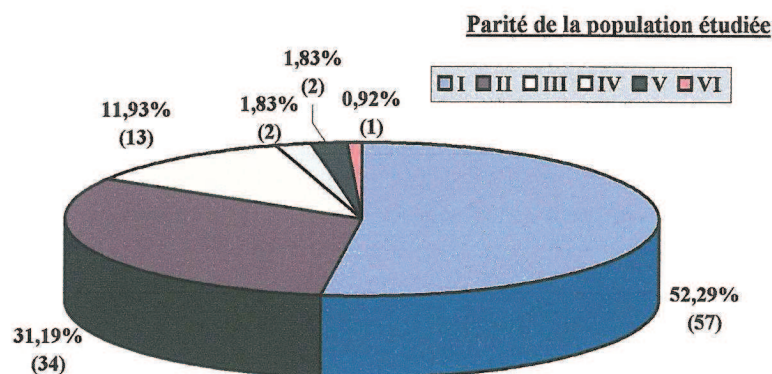
L'âge moyen observé sur les 109 patientes était de 27,19 ans lors de la grossesse où a eu lieu la séroconversion toxoplasmique. La minimale était de 17 ans, la maximale de 40 ans. La médiane est à 27ans.

66,97% de notre population (N=73) vivait en milieu urbain (défini par les grandes agglomérations de la région et les villes industrielles).

Sur 107 femmes, 38 étaient sans activité professionnelle (35,51%), cette catégorie représentant respectivement 39,71% et 28,21% pour le CHU de Rouen et le CH du Belvédère. Il n'existe pas de différence significative entre les deux établissements ($p = 0.232$).

Pour 46 femmes sur 90 (51,11%), le niveau d'études était inférieur au lycée. 13 femmes avaient un niveau d'études secondaire (14,44%) et 31 avaient un niveau d'études supérieur (34,44%). Il existe une différence significative entre les deux établissements. En effet, il y a un plus fort pourcentage de femmes avec un niveau inférieur au lycée au CHU de Rouen par rapport au CH du Belvédère avec un niveau de preuve $p = 0.012$.

La parité parmi les 109 femmes se répartissait de la manière suivante : 57 femmes étaient primipares (52,29%). Au total 83% des femmes attendaient leur premier ou deuxième enfant. La maximale était à 6 enfants.



La grossesse :

Une grossesse n'a été ni suivie ni déclarée. Les statistiques présentées se réfèrent donc majoritairement à 108 grossesses.

Le nombre de consultations pendant la grossesse varie donc de 0 à 16 consultations au sein du centre où était suivie la patiente. La moyenne était à 5,7 consultations. Pour 71 des femmes, la moyenne des consultations de grossesse, y compris celles faites par un médecin extérieur à la maternité, était de 10,15 avec une médiane à 10 consultations.

En ce qui concerne la première sérologie pour la toxoplasmose effectuée durant la grossesse, nous avons obtenu pour 107 femmes (les premières sérologies d'une femme n'ont pas été retrouvées), les résultats suivants :

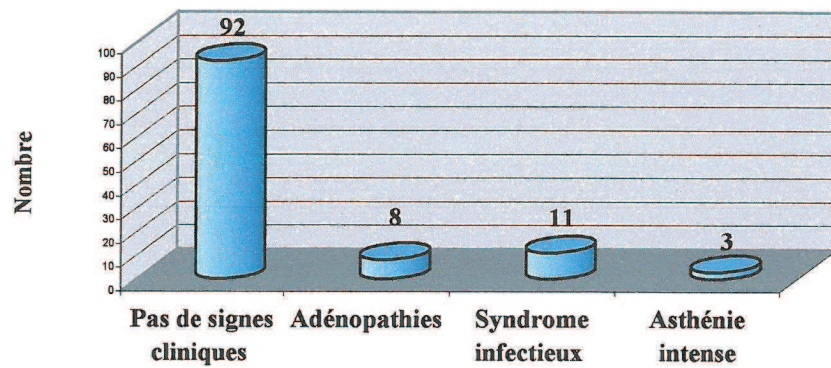
- 40 recherches d'immunoglobulines G (IgG) étaient d'emblée positives (37,38%), dont 38 correspondaient à des séroconversions du premier trimestre.
- 41 recherches d'immunoglobulines M (IgM) étaient positives (38,32%), dont 39 correspondaient à des séroconversions du premier trimestre.

Deux femmes avaient à la fois des IgG positives et des IgM négatives : une dont le taux élevé d'IgG ne permettait pas d'exclure une séroconversion du premier mois de grossesse et une dont la grossesse était suivie jusqu'à 32 semaines d'aménorrhée en Côte d'Ivoire. Trois femmes avaient des IgG négatives associées à des IgM positives. Pour toutes, les IgG se sont positivées par la suite. Il s'agissait de trois séroconversions du premier trimestre.

2.1.3 La séroconversion toxoplasmique :

Sur les 109 femmes, seules 17 (15,6%) ont présenté des signes cliniques coïncidant avec le moment de la séroconversion. 8 ont présenté des adénopathies, 11 un syndrome infectieux, 3 une asthénie intense, les signes pouvant être conjugués entre eux.

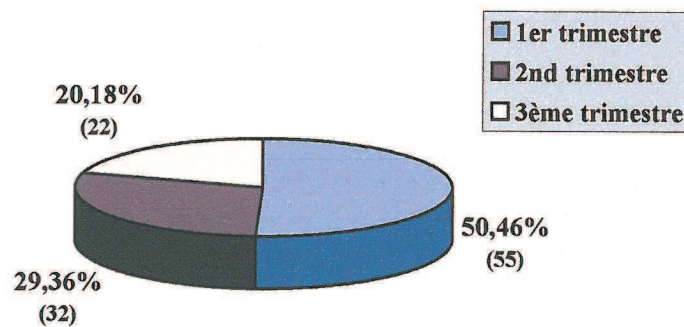
Dénombrement des signes cliniques



Trois séroconversions ont été découvertes par une sérologie de toxoplasmose faite suite à des signes cliniques. Pour les 106 autres femmes, la découverte de la séroconversion s'est faite par une sérologie systématique au cours de la grossesse ou du post-partum.

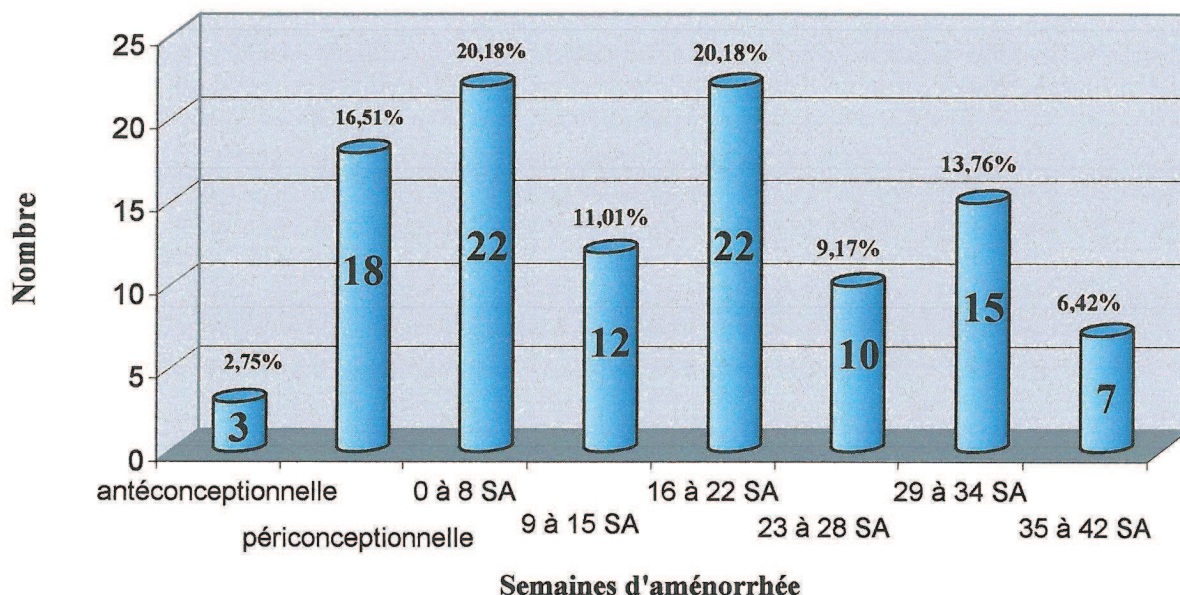
En ce qui concerne le terme de séroconversion toxoplasmique, 55 se sont produites au premier trimestre de grossesse (50,46%), 32 au deuxième (29,36%) et 22 au troisième (19,82%).

Fréquence des séroconversions toxoplasmiques par trimestre de grossesse



3 séroconversions (2,75%) étaient antéconceptionnelles de manière certaine, 18 étaient périconceptionnelles (16,51%). 7 séroconversions se sont produites au-delà de 35 semaines d'aménorrhée soit 6,42%, dont une s'étant peut-être produite en post-partum.

**Répartition des séroconversions toxoplasmiques
en fonction du terme de grossesse**



Les sérologies ayant permis la découverte de la séroconversion montraient les résultats suivants :

- Pour les IgG, 30 sérologies (27,78%) étaient négatives. 3 ne se sont pas positivées dans la limite du suivi car il s'agissait de séroconversions de fin de grossesse, un des trois enfants était infecté. 75 sérologies étaient positives (69,44%) et 3 (2,78%) à la limite fixée par le laboratoire ayant effectué l'analyse. 83,64% (N=46) des femmes ayant eu une séroconversion au premier trimestre avaient des IgG positives.
- Pour les IgM, seules 3 femmes avaient une sérologie négative. Elles présentaient toutes les trois des IgG positives. Pour deux d'entre elles la séroconversion s'est produite au premier trimestre. Pour la troisième la séroconversion avait eu lieu au troisième trimestre, les IgM étaient en fait présentes mais inférieures au seuil du laboratoire et se sont légèrement élevées par la suite.

L'avidité des IgG a été recherchée pour 21 femmes. 14 présentaient une avidité faible (66,67%), 4 une avidité forte (19,05%) correspondant à des séroconversions du premier trimestre, et 3 une avidité à la limite du seuil défini par le laboratoire, correspondant également à des séroconversions du premier trimestre. 17 estimations de l'avidité ont été faites suite à une séroconversion du premier trimestre.

Sur les quatre femmes ayant une avidité forte :

- Une présentait des IgM et une augmentation des IgG,
- Une avait eu un suivi de grossesse à partir de 22 semaines d'aménorrhée et des IgM positives, ne pouvant pas exclure une séroconversion en début de grossesse,
- Une autre avait eu un suivi tardif à 32 semaines d'aménorrhée avec des IgM négatives mais des IgG encore élevées, en fin de plateau, ne pouvant exclure une séroconversion de début de grossesse.
- Une femme présentait des IgG et des IgM positives mais la séroconversion pendant la grossesse restait incertaine.

Aucun des enfants de ces quatre femmes ne s'est retrouvé infecté par le toxoplasme.

Pour les 109 patientes, le diagnostic de séroconversion toxoplasmique a été considéré certain pour 91 femmes (83,49%), une séroconversion était antéconceptionnelle et 17 séroconversions (15,60%) restaient incertaines dont 15 du premier trimestre.

Le traitement :

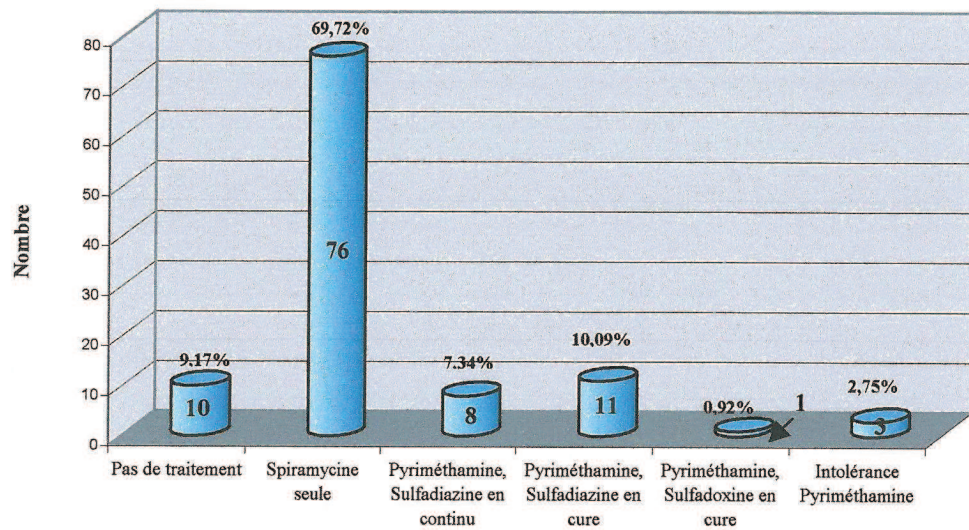
99 femmes ont reçu un traitement suite à la découverte de la séroconversion. Le délai de mise sous traitement était en moyenne de 11,13 jours après la découverte de la séroconversion. Le délai pouvant être de quelques heures au minimum, à 59 jours au maximum. La médiane était de 6 jours. Trois femmes ont reçu un traitement plus de 50 jours après la découverte de la séroconversion, il s'agissait à chaque fois d'une séroconversion du premier trimestre avec des IgG présentes d'emblée et nécessitant des analyses plus poussées pour dater la séroconversion. 20 femmes ont reçu un traitement entre 21 et 50 jours après la découverte de la séroconversion, 19 avaient fait une séroconversion au premier trimestre et une femme au deuxième trimestre. Le délai ne dépassait pas 19 jours pour aucun des enfants diagnostiqués infectés par le toxoplasme, la médiane étant à 2 jours, et il était inférieur à 6 jours pour tous les enfants symptomatiques.

10 femmes (9,17%) n'ont reçu aucun traitement suite à leur séroconversion, les raisons retrouvées étaient les suivantes :

- Un diagnostic fait le jour de l'accouchement, l'enfant n'était pas infecté.
- Une grossesse non suivie, l'enfant n'a pas été suivi suffisamment pour établir un diagnostic.
- Une grossesse suivie à partir de 32 semaines d'aménorrhée en France, l'enfant n'était pas infecté.
- Une séroconversion périconceptionnelle avec un taux d'IgG stable, l'enfant n'était pas infecté.
- Une séroconversion inférieure à 4 semaines d'aménorrhée, aucun bilan ni suivi n'a été retrouvé pour l'enfant.
- Une grossesse déclarée tardivement avec une incertitude sur le terme de séroconversion, l'enfant s'est révélé infecté.
- Une séroconversion découverte tardivement car la grossesse était mal suivie, l'enfant n'était pas atteint.
- Une séroconversion du troisième trimestre, l'amniocentèse pratiquée à 39 semaines d'aménorrhée est revenue positive avec un enfant atteint d'une toxoplasmose congénitale symptomatique
- Une séroconversion dépistée par la sérologie faite le jour de l'accouchement, l'enfant s'est avéré infecté.
- Un diagnostic de séroconversion fait grâce à la sérologie faite en post-partum, l'enfant n'était pas infecté.

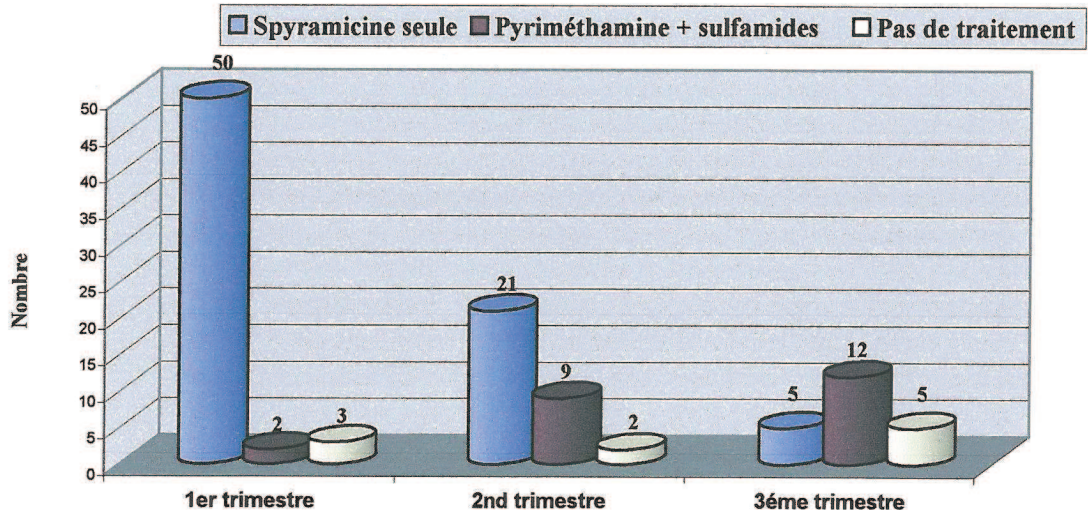
76 femmes (69,72%) ont reçu uniquement de la spyramicine. 8 femmes (7,34%) ont reçu l'association pyriméthamine-sulfadiazine (traitement renforcé) en continu dont 3 dès le début du traitement. 11 (10,09%) ont reçu un traitement par cure de trois semaines, alternant la spyramicine avec le traitement renforcé. Une femme a reçu un traitement alternant la prise de spyramicine avec celle de Fansidar®, à noter que l'enfant a, par la suite, été traité par l'association pyriméthamine-sulfadiazine. Enfin 3 femmes (2,75%) ont reçu le traitement renforcé mais ont dû l'arrêter suite à une intolérance, le traitement par spyramicine a alors été repris. Une femme ayant reçu le traitement renforcé a développé une agranulocytose et a dû être hospitalisée en réanimation avec isolement.

Types de traitement dispensé pendant la grossesse



Le type de traitement administré variait en fonction du trimestre de grossesse où a eu lieu la séroconversion toxoplasmique. Au premier trimestre, 90,9% (N=50) des femmes ont reçu de la spiramicine contre 22,7% (N=5) au troisième trimestre de grossesse. Au troisième trimestre de grossesse, 54,5% des femmes ont reçu un traitement renforcé. La différence est significative ($p < 0,001$).

Type de traitement dispensé suivant le trimestre de séroconversion



La posologie de la spiramicine était, pour 89,58% des femmes en ayant reçu, de 9 millions d'unité internationale (MUI) par jour. Une femme a reçu 4,5 MUI par jour et 4 ont une des variations de posologie entre 6 et 9 MUI pour mauvaise tolérance au traitement. En ce qui concerne la pyriméthamine, les posologies retrouvées étaient toutes de 50 milligrammes par jour. Pour la sulfadiazine, 14 femmes sur 22 ont reçu 3

grammes par jour, une a eu 4 grammes par jour et une autre 5 grammes par jour. En ce qui concerne l'acide folinique, il a été prescrit à toutes les femmes ayant reçu le traitement renforcé, soit à 23 femmes. Les posologies variaient selon les femmes.

Posologie acide folinique	Nombre de femmes
5 mg/j	1
10 mg/j	3
15 mg/j	5
10 mg/semaine	2
25 mg/semaine	2
50 mg/semaine	3
Non retrouvée	6

Des différences entre les deux établissements ont été recherchées pour le délai du traitement, l'administration ou non de traitement et le type de traitement. Aucune n'est significative (p vaut respectivement 0,1 ; 0,7 et 0,9).

Les explorations diagnostiques :

14 dossiers sur 108 ont été discutés en diagnostic anténatal, 6 pour une séroconversion du premier trimestre, 5 du deuxième trimestre et 1 du troisième trimestre.

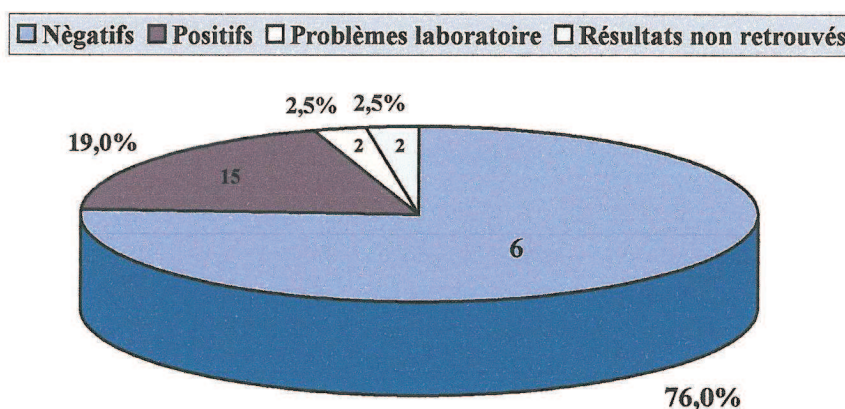
Une amniocentèse avec recherche du parasite a été pratiquée pour 78 femmes (71,55%). Cela correspondait à 74,55% (N=41) des patientes ayant fait une séroconversion au premier trimestre, 90,63% (N=29) au deuxième et 31,82% (N=7) au troisième. La différence existante entre les différents trimestres pour le nombre d'amniocentèses faites est significative ($p < 0,001$).

Les résultats des amniocentèses sont exposés dans le tableau suivant :

	négatif	positif	Problème laboratoire	Total
PCR	62	14	1	77
Inoculation souris	54	10	2	66
Culture cellulaire	10	1		11

Au total, 79 prélèvements ont été étudiés (car une amniocentèse comportait 2 prélèvements du fait de la gémellité). 60 (75,95%) sont revenus négatifs, dont un correspondant à un enfant infecté. 15 (18,99%) étaient positifs, correspondant à 14 enfants infectés et un où toutes les autres analyses sont revenues négatives et où le pédiatre suivant l'enfant, suspectait un faux positif à la PCR. 2 prélèvements (2,53%) n'ont pu être interprétés suite à un problème de laboratoire et 2 résultats (2,53%) n'ont pas été retrouvés.

Résultats des amniocentèses



Parmi ces résultats, 4 sont revenus avec à la fois un résultat de PCR positif et un résultat d'inoculation à la souris négatif : 2 enfants étaient infectés, 1 n'a pas eu de suivi assez long pour poser un diagnostic et 1 correspondait au probable faux positif. Un résultat rapportait une PCR négative et une inoculation à la souris positive. Il correspondait à un enfant infecté par le parasite.

Les études par cultures cellulaires datent toutes des années 1994, 1995 et 1996. De même, la seule ponction de sang foetal a été pratiquée en 1994, aucun résultat n'a pu être retrouvé.

Le nombre d'échographies moyen par femme était de 5 échographies au cours de la grossesse, allant de 0 à 10 échographies. La médiane était à 5. Sur 110 fœtus observés par échographie, 11 présentaient des signes échographiques particuliers mais seuls 3 avaient des signes spécifiques d'atteinte par le toxoplasme :

- 2 présentaient des calcifications intracrâniennes, non retrouvées à l'échographie transfontanellaire, dans les deux cas.
- Un fœtus présentait une ascite importante, ce qui a abouti à une interruption médicale de grossesse.

2.1.4 La naissance :

Le mode d'accouchement :

Le terme moyen de naissance était de 39,5 semaines d'aménorrhée. Les extrêmes étaient de 29 semaines d'aménorrhée et 5 jours pour le plus petit terme, et de 42 semaines d'aménorrhée et 1 jour pour le plus tardif. La médiane était à 39 semaines d'aménorrhée et 5 jours.

88 (79,28%) des 111 enfants sont nés par voie basse spontanée, 10 (9,01%) par voie basse avec une aide instrumentale, 11 (9,91%) par césarienne en cours de travail et enfin 2 (1,80%) par césarienne programmée.

83 (76,15%) accouchements ont été spontanés, 25 (22,94%) ont été déclenchés et enfin une interruption médicale de grossesse a été décidée.

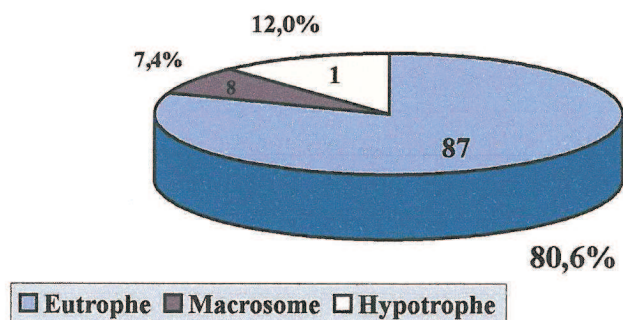
L'enfant à la naissance :

Sur 109 liquides amniotiques à la naissance, 91 (83,49%) étaient clairs, 11 (10,09%) teintés, 4 (3,67%) méconiaux et 3 où l'information n'a pu être retrouvée.

Sur les 108 enfants inclus dans la partie pédiatrique de notre étude, 8 enfants ont nécessité des gestes de réanimation immédiats. Tous avaient un score d'Apgar supérieur ou égal à 8 à 5 minutes de vie.

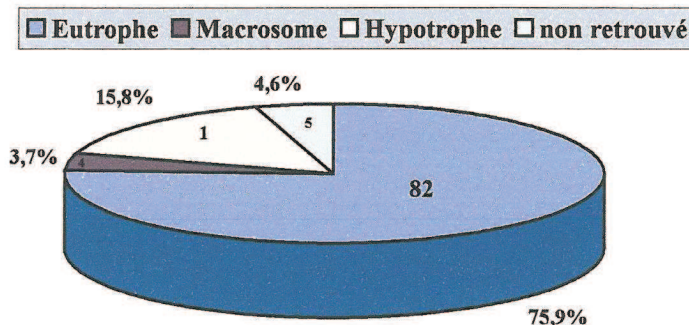
Le poids moyen était de 3279 grammes, le minimum de 2290 grammes, et le maximum de 4420 grammes. 87 enfants (80,56%) étaient eutrophiques pour leur terme de naissance. 8 (7,41%) étaient macrosomes (supérieur au 90^{ème} percentile) et 13 (12,04%) étaient hypotrophes (inférieur au 10^{ème} percentile).

Poids des enfants étudiés



Le périmètre crânien variait de 30,5cm à 38cm. 82 (75,93%) des 108 enfants étaient eutrophiques pour ce paramètre, 4 (3,70%) étaient macrosomes et 17 (15,74%) hypotrophiques.

Périmètres crâniens des enfants étudiés



En ce qui concerne le premier examen clinique de l'enfant, 98 avaient un examen normal, 6 un examen anormal mais sans rapport avec une éventuelle infection par le toxoplasme. Un enfant présentait une hépatomégalie et s'est révélé infecté. Un enfant présentait de l'œdème et un autre avait une hypotonie importante, tous deux n'étant finalement pas atteints.

Les examens complémentaires à la naissance :

16 prélèvements au cordon ont été faits dans le contexte de la séroconversion toxoplasmique. 3 résultats n'ont pas été retrouvés. 13 étaient positifs pour la recherche d'IgG. 5 étaient positifs pour celle des IgM, dont deux où l'enfant n'était à posteriori pas infecté.

100 des 109 placentas ont été étudiés. Les résultats étaient les suivants :

	négatif	Positif	Problème de résultats	Total
PCR	25 (80,65%)	4 (12,90%)	2	31
Inoculation souris	44 (77,19%)	6 (10,53%)	7	57
Culture cellulaire	36 (87,80%)	1 (2,44%)	4	41

Nous avons pu remarquer qu'aucune culture cellulaire n'avait été faite depuis 2001.

36 placentas ont été étudiés en anatomopathologie. 24 (66,67%) étaient normaux. 9 (25%) avaient des signes pathologiques non spécifiques d'une infection par le toxoplasme. Pour un des placentas, il a été noté la présence de rares kystes toxoplasmiques dans le chorion amniotique. L'inoculation à la souris faite en parallèle est revenue négative mais l'enfant était bien infecté. 2 résultats n'ont pas été retransmis dans les dossiers. A noter qu'aucune étude anatomopathologique n'a été faite en 2004 et 2005.

Il y avait donc au total, sur les 100 placentas étudiés par une ou plusieurs techniques, 10 placentas infectés par le parasite correspondant à 10 enfants infectés.

2.1.5 Le nouveau-né :

Séjour à la maternité :

Sur les 108 enfants considérés, 9 ont été hospitalisés en néonatalogie pour des raisons sans lien avec la séroconversion toxoplasmique. Un enfant, en 1994, a été hospitalisé suite à une ponction lombaire hémorragique, faite dans le cadre du bilan de séroconversion.

La durée moyenne du séjour en maternité était de 5,22 jours, allant de 3 à 8 jours. La médiane était à 5 jours.

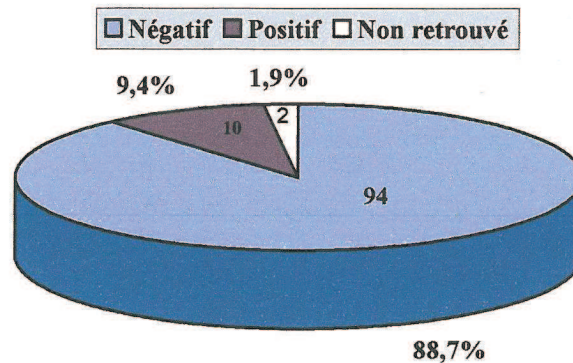
Durant le séjour un enfant a présenté une hépatosplénomégalie, à priori en rapport avec son infection confirmée par le toxoplasme. Aucun autre enfant n'a présenté de signe clinique en rapport avec l'infection.

Bilan initial des enfants :

106 enfants ont bénéficié d'une sérologie pour la toxoplasmose, faite pour 69,81% d'entre eux au troisième jour de vie. Pour trois enfants la sérologie a été faite après la sortie de la maternité à 13, 14 et 25 jours de vie.

8 sérologies sont revenues négatives pour la recherche d'IgG, 94 positives et 4 non pas été retrouvées. 10 étaient positives pour la recherche d'IgM, 94 négatives et 2 non pas été retrouvées.

Présence d'IgM chez les nouveau-nés



Une étude par Western Blot des IgG maternelles et de l'enfant, a été faite dans 10 cas :

- 5 enfants non infectés qui avaient tous la même empreinte immunologique que leur mère
- 5 enfants infectés, dont un seul avait une empreinte différente de celle de sa mère.

La charge immunitaire a été pratiquée pour 39 enfants. 22 d'entre eux ont bénéficié d'une cinétique. 13 ont eu une charge immunitaire qui diminuait, dont 1 enfant infecté. 9 avaient une charge immunitaire qui augmentait, tous étaient infectés par le toxoplasme.

Un fond d'œil a été fait chez 104 enfants. 99 étaient normaux, 5 n'étaient pas retranscrits dans les dossiers.

Sur 79 échographies transfontanellaires faites, 75 ne montraient pas de signes de toxoplasmose congénitale, 1 résultat n'a pu être retrouvé. 3 enfants présentaient des signes d'infection par le parasite :

- Un enfant présentait une calcification parenchymateuse paraventriculaire droite unique et punctiforme,
- Un enfant présentait une hyperéchogénicité corticale et sous corticale pariétale postérieure droite, avec présence de kystes sous-épendimaires bilatéraux
- Un enfant présentait une image de type nodulaire, hyperéchogène, en arrière de la corne occipitale droite mesurée à 3,5 mm retrouvée dans les deux plans de coupe pouvant évoquer une lésion secondaire à une atteinte par le toxoplasme. L'IRM faite à 10 mois retrouvait la présence de deux hypersignaux FLAIR et T2 en périventriculaire postérieur droit et gauche compatible avec des calcifications sans autre anomalie et en

particulier sans dilatation ventriculaire. Cet enfant présentait à 13 mois une préférence notable pour la main gauche mais avec une bonne participation de la main droite, et à 15 mois utilisait les deux mains sans latéralisation anormale.

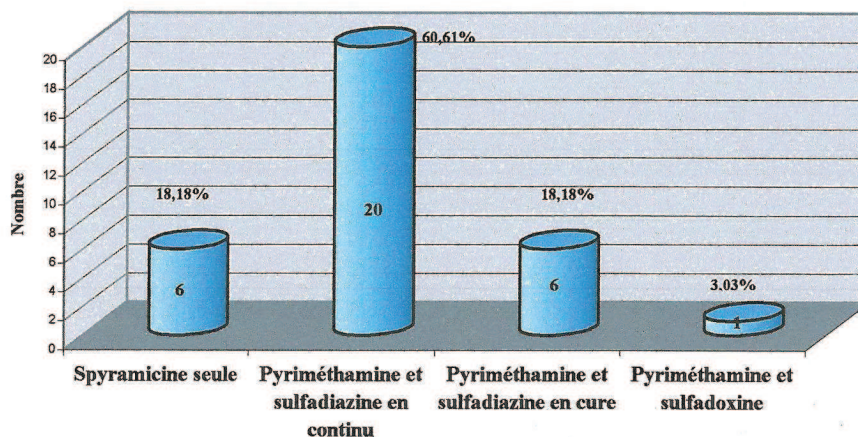
52 radiographies du crâne ont été demandées. 44 étaient normales, 2 présentaient des signes non spécifiques de toxoplasmose et 6 n'ont pas été retrouvées.

7 ponctions lombaires ont été tentées, toutes en 1994 ou 1995. 3 n'ont pu être interprétées. Les 4 autres montraient un taux d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien normal. 5 des 7 ponctions ont été faites sur des enfants infectés.

Traitement de l'enfant :

33 enfants ont reçu un traitement. 26 ont reçu un traitement comprenant l'association pyriméthamine-sulfadiazine, 6 de la spyramicine seule et un enfant a reçu du Fansidar® (association pyriméthamine-sulfadoxine) à la demande des parents, après six semaines de traitement par la première association. Il s'agit de l'enfant né en 2006.

Type de traitement dispensé aux enfants



La posologie de la pyriméthamine a toujours été de 1mg/kg/j dans un premier temps. 13 des 26 enfants ont par la suite eu une diminution de la posologie à 1mg/kg trois fois par semaine. La médiane de ce changement étant à trois mois de vie.

23 enfants ont reçu 100mg/kg/j de sulfadiazine et un enfant 75mg/kg/j. 11 enfants ont reçu 2 cuillères mesure par jour de spyramicine. Les autres posologies n'ont pu être retrouvées. Enfin les posologies pour l'acide folinique variaient d'un enfant à l'autre : 15 ont reçu 50mg par semaine, 7 ont reçu 5mg/j, un enfant a reçu 5mg par

semaine (l'enfant traité par Fansidar®) et un autre 50mg par jour. Tous les enfants traités par pyriméthamine et sulfamides en ont reçu.

28 enfants ont reçu leur traitement dès la première semaine de vie. 2 enfants ont reçu un traitement à respectivement 13 et 15 jours de vie, correspondant à la première consultation faite lorsque l'enfant était né au CH du Belvédère. 3 enfants ont débuté leur traitement à un mois et demi de vie :

- Un lorsque l'inoculation à la souris est revenue positive (séroconversion du premier trimestre)
- Un à la suite d'une augmentation des IgG, en fait l'enfant s'est révélé sain par la suite
- Un qui n'avait ni de diagnostic anténatal ni placentaire, avec des IgM positives à 3 jours de vie, probablement non traité dans l'attente d'un contrôle sérologique.

La durée moyenne du traitement a été de 8,95 mois, avec un minimum à 2 jours et un maximum à 24 mois. La médiane était à 11mois. Le cas particulier des enfants infectés sera exposé plus loin dans notre étude.

7 enfants ont présenté une anémie dont la cause retrouvée était le traitement par pyriméthamine-sulfamide. 2 enfants ont présenté une neutropénie, un enfant une leucopénie. Un enfant associait une anémie avec une neutropénie, et un autre associait l'anémie à une leuconeutropénie. Enfin, un enfant a présenté une anémie avec une leucopénie et une réaction cutanée à type d'eczéma, le traitement étant à chaque fois incriminé.

2.1.6 Le suivi de l'enfant :

Suivi pédiatrique :

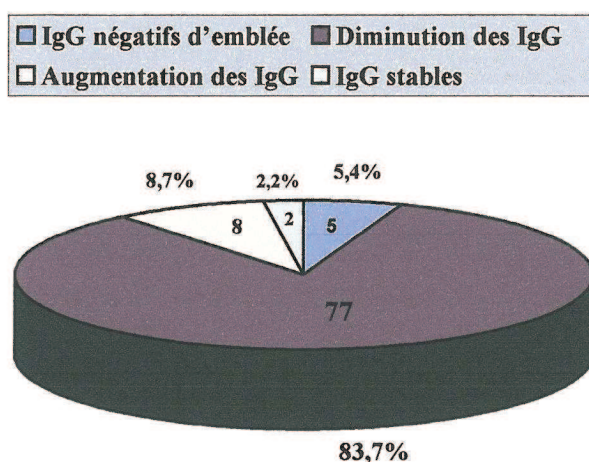
Sur les 109 enfants, 96 (87,27%) ont eu un suivi pédiatrique au CHU de Rouen. Parmi les 13 enfants non suivis, 8 correspondaient à une séroconversion du premier trimestre, 4 du deuxième trimestre et 1 du troisième trimestre de grossesse. Ces enfants sont répartis de manière homogène selon le centre de naissance et selon l'année de naissance.

Aucun enfant n'a présenté d'anomalie clinique lors des différents examens du suivi. Un seul enfant atteint de toxoplasmose congénitale a développé temporairement une anomalie du développement moteur, enfant dont nous avons parlé précédemment

pour l'échographie transfontanellaire. Dans notre étude, aucun enfant n'a développé de trouble neurologique.

92 enfants ont eu dans leur suivi d'autres sérologies pour la toxoplasmose. 77 d'entre ont eu un taux qui diminuait, pour deux enfants le taux est resté stable. Pour 8 enfants le taux a augmenté, tous étaient infectés.

Evolution des IgG chez les enfants



62 enfants, dont le taux d'IgG a diminué, ont été suffisamment suivis pour observer la négativation de ce taux. En moyenne, elle était observée à 5,82 mois. La médiane était de 6 mois, avec un minimum à 1 mois et un maximum à 13 mois.

Aucun enfant n'a présenté d'apparition d'IgM après la naissance. 4 des enfants infectés et traités ont montré une réapparition des IgM suite à l'arrêt du traitement.

Suivi ophtalmologique :

28 enfants ont bénéficié d'un suivi ophtalmologique au CHU de Rouen. Pour 25 d'entre eux l'examen ophtalmologique est resté normal, dans la limite du suivi de l'enfant. Parmi les trois enfants restants :

- Un enfant présentait dès la naissance un petit foyer blanchâtre au niveau de l'arcade temporale inférieure, mais qui n'était pas considéré avec certitude comme une conséquence de la toxoplasmose congénitale. Les contrôles effectués ultérieurement ont confirmé le diagnostic. A un mois et demi, il était retrouvé une petite zone pigmentée atypique, à 5 mois une petite cicatrice de lésion de chorioretinite toxoplasmique parapapillaire à l'œil droit. Par ailleurs, le test de bébé-vision fait à 9

mois retrouvait une bonne acuité visuelle et une isoacuité entre les deux yeux. Il s'agissait d'une séroconversion du troisième trimestre.

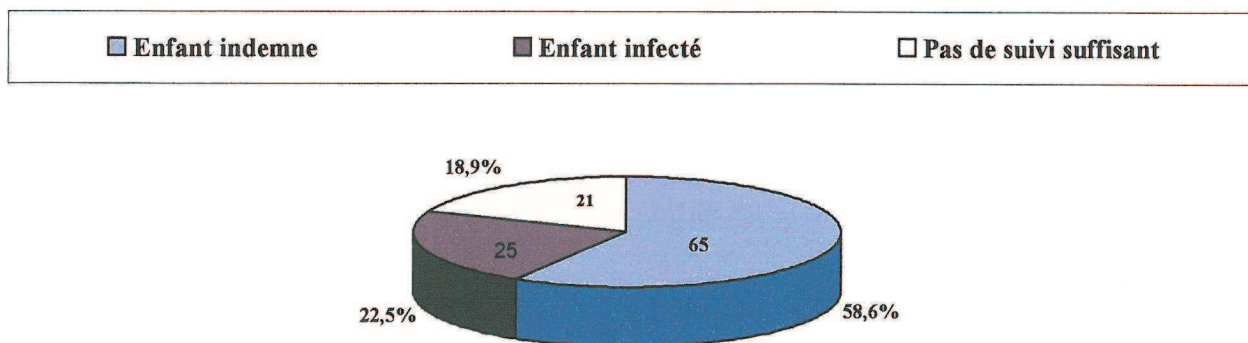
- Un enfant qui avait un fond d'œil normal à la naissance, présentait à un mois et demi de vie une cicatrice de chorioretinite toxoplasmique à l'œil droit en temporal supérieur. Elle était à trois mois stable et sans retentissement sur la vision testée par bébé-vision.
- Un enfant présentait un fond d'œil normal à la naissance et à 4 mois. A 9 mois fut remarquée l'apparition d'une lésion au fond d'œil droit, le long de l'arcade vasculaire nasale supérieure : il s'agissait d'un foyer pigmenté sans réaction vitréenne en regard, ovalaire, dont le plus grand diamètre avoisinait les 2/3 de diamètre papillaire ; très évocateur de lésion toxoplasmique, avec un aspect cicatriciel et une localisation à distance de la macula, nécessitant une simple surveillance. A 13 mois, le même aspect cicatriciel était retrouvé.

Au final, le suivi pédiatrique comportait en moyenne 2,4 consultations pédiatriques, la médiane étant à 2. Le maximum de consultations était à 9. La durée du suivi avait pour moyenne 8,63 mois, avec une médiane à 6,5 mois. Le minimum était de 1 mois et le maximum de 48 mois.

Le diagnostic final :

Sur 111 enfants, 21 (18,92%) n'ont soit pas été suivis du tout, soit pas suivis assez longtemps pour élaborer un diagnostic. 65 enfants (58,56%) étaient indemnes d'infection toxoplasmique et 25 (22,52%) ont été considérés atteints d'une toxoplasmose congénitale.

Diagnostic de toxoplasmose congénitale



L'incidence retrouvée est de 4,9 toxoplasmoses congénitales pour dix mille naissances.

2.2. Le cas particulier des enfants infectés :

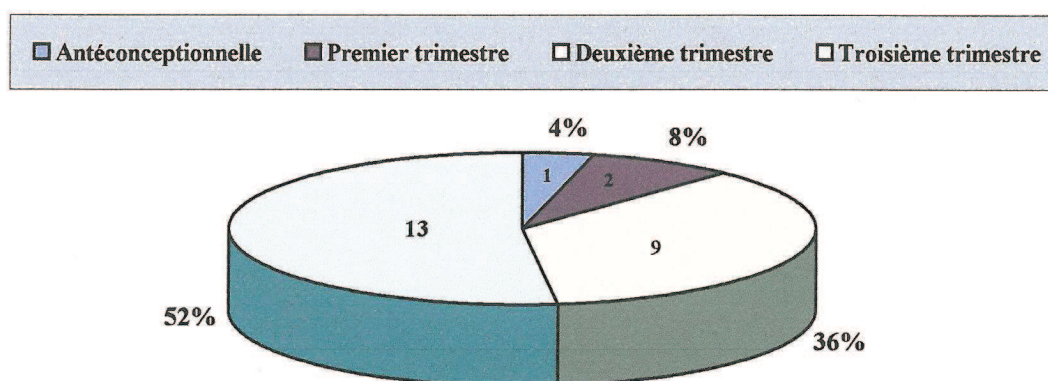
2.2.1 La grossesse :

Notre étude comportait donc 25 enfants infectés, comprenant l'enfant atteint du syndrome de Bindet Biedl et le fœtus ayant subi une interruption médicale de grossesse. 14 enfants sont nés au CHU de Rouen et 11 au CH du Belvédère. Il n'existe pas de différence significative entre les deux établissements pour le nombre d'enfants infectés ($p=0,4$).

Parmi ces 25 enfants, un enfant a été infecté suite à une séroconversion antéconceptionnelle. Il s'agit de l'enfant atteint du syndrome de Bindet Biedl. Aucun traitement n'avait initialement été donné à la mère. Une recherche de toxoplasme dans le liquide amniotique a été faite à l'occasion d'une amniocentèse pour caryotype fœtal. Le résultat étant positif un traitement a alors été mis en place. Le seul élément explicatif retrouvé était la présence d'auto-anticorps lors de la grossesse précédente, pouvant éventuellement expliquer une immunodépression temporaire.

Parmi les autres enfants, 2 (8%) étaient infectés suite à une séroconversion du premier trimestre de grossesse, 9 (36%) du deuxième et 13 (52%) du troisième. Une différence significative existe pour le nombre d'infections en fonction du trimestre de grossesse où s'est produite la séroconversion ($p<0,001$).

**Terme de séroconversion toxoplasmique
dans le cadre des enfants infectés**



Le traitement pendant la grossesse n'a pas été donné dans trois cas exposés précédemment. 5 femmes (20%) ont eu exclusivement de la spiramycine (contre presque 70% dans notre population totale), pour 3 d'entre elle l'enfant était symptomatique : un présentait des calcifications intracrâniennes, un des signes de

choriorétinite à un mois et demi de vie. Le troisième présentait une atteinte multiviscérale (interruption médicale de grossesse).

2.2.2 Le diagnostic de toxoplasmose congénitale :

9 enfants n'avaient pas eu de diagnostic anténatal. 14 des 15 liquides amniotiques étudiés sont revenus positifs pour la recherche de toxoplasme. Par ailleurs, 23 placentas ont été étudiés. 12 sont revenus positifs. 5 d'entre eux correspondaient à un liquide amniotique positif également. Au total, 18 des 25 enfants (72%) avaient un résultat positif pour la recherche de toxoplasme que ce soit dans le liquide amniotique ou dans le placenta, deux enfants n'ont bénéficié ni d'étude du liquide amniotique ni de celle du placenta. Sur les 7 enfants restants, 4 avaient des IgM positives à la naissance et 3 ont vu leur taux d'IgG augmenter dans les mois suivant la naissance.

2.2.3 La naissance :

Le terme d'accouchement moyen était de 39 semaines d'aménorrhée et 5 jours, la médiane étant à 40 semaines d'aménorrhée et 4 jours. Le mode d'accouchement a été la voie basse spontanée dans 19 cas (76%), avec une aide instrumentale dans un cas et par césarienne en cours de travail dans 5 cas (20%). Il n'existe pas de différence significative pour le mode d'accouchement entre les enfants infectés et ceux qui ne le sont pas ($p=0,25$). Il n'existe pas non plus de différence significative entre ces deux groupes pour ce qui est de la couleur du liquide amniotique à la naissance et pour le score d'Apgar.

2.2.4 Les mensurations et la croissance :

Le poids moyen à la naissance pour ce groupe d'enfants était de 3362 grammes. 17 enfants (73%) étaient eutrophiques pour leur terme de naissance, 3 (13%) étaient macrosomes et 3 (13%) étaient hypotrophes. En ce qui concerne le périmètre crânien, 2 mesures (8,70%) n'ont pas été retrouvées, 14 enfants (60,87%) étaient eutrophiques pour ce paramètre et 7 (30,43%) hypotrophes. La comparaison entre les populations infectée et non infectée, retrouve un nombre d'hypotrophes pour le périmètre crânien significativement plus élevé parmi les enfants infectés ($p=0,039$). Il existe également une différence à un mois de vie, où 33,3% des enfants infectés sont inférieurs à la

2.2.8 Symptomatologie de la toxoplasmose congénitale :

Ce sont au total 7 enfants (28% des enfants infectés) qui présentaient un symptôme spécifique de la toxoplasmose congénitale. Trois présentaient des calcifications intracrâniennes, trois des signes de chorioretinite et le septième enfant, celui ayant subi l'interruption médicale de grossesse, avait une atteinte multiviscérale (annexe XI). La séroconversion avait eu lieu vers 19 semaines d'aménorrhée.

Un de ces 7 enfants était infecté suite à une séroconversion du premier trimestre de grossesse, 3 enfants suite à une séroconversion du deuxième trimestre et 3 également du troisième trimestre. Il ne ressort, dans notre étude, aucune différence significative pour ce qui est des séquelles d'une toxoplasmose congénitale en fonction du terme de séroconversion.

Il est à noter que sur les 7 enfants ayant des symptômes, 6 avaient un diagnostic positif par l'étude du liquide amniotique ou du placenta, contre 12 sur 18 enfants non symptomatiques. Mais aucune différence significative ne ressort de cette comparaison ($p=0,63$), il en est de même si l'on considère uniquement la positivité du liquide amniotique ($p=0,077$).

Nous avons également comparé la part d'enfants symptomatique en fonction du traitement reçu par la mère durant la grossesse. Lorsque le traitement ne comprenait que de la spiramicine (5 enfants sur 22), 2 enfants étaient asymptomatiques contre 3 qui avaient des symptômes. Avec le traitement renforcé, on retrouvait 14 enfants non symptomatiques contre 3 présentant des symptômes. Il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes ($p=0,1$). Aucun organe cible ne paraît plus atteint avec l'un ou l'autre des traitements.

Discussion

Notre étude nous a permis de réfléchir à nouveau sur les données épidémiologiques concernant la séroconversion toxoplasmique et la toxoplasmose congénitale. La réflexion s'étendait ainsi sur la prise en charge de ces femmes et enfants par les équipes obstétricales, pédiatriques et parasitologiques. Cela a mis en évidence des données locales qu'il nous paraissait important d'avoir pour rediscuter de nos pratiques.

L'incidence des séroconversions toxoplasmiques, dans notre étude était de 2,18 pour mille naissances. L'incidence des toxoplasmoses congénitales était de 4,9 pour dix mille naissances. L'étude pilote faite par Selod et Ancelle à l'hôpital Cochin-Port Royal, montrait une incidence moyenne de 3,9 séroconversions pour mille grossesses. L'incidence des toxoplasmoses congénitales était de 4,7 pour dix mille naissances vivantes entre 1994 et 2004, ce qui se rapproche de ce que nous avons trouvé sur une période similaire. Notre étude comportait plusieurs biais par rapport à ces taux : l'absence de données pour l'année 2000 au CHU de Rouen et avant 1999 au CH du Belvédère. Un biais important était également le fait que 13 enfants n'aient eu aucun suivi et 8 un suivi trop court pour poser un diagnostic. Ces biais influaient également sur le pourcentage d'enfants infectés. Nous retrouvions 22,5% d'enfants infectés sur notre population totale contre 27,7% si nous considérons uniquement les diagnostics certains. Desmonts et Couvreur, dans leur étude en 1984 (28), avaient 34% d'enfants infectés pour 542 femmes ayant fait une séroconversion toxoplasmique. Cela nous montre une diminution dans le temps du taux d'enfants infectés. La différence est significative si l'on considère notre premier pourcentage, mais ne l'est pas avec le deuxième.

Dans cette même étude, les auteurs décrivaient un pourcentage d'inoculation placentaire à la souris positive de 24% et de 50% lorsque la femme n'était pas traitée. Dans notre étude, le taux d'inoculations placentaires positives était de 10% seulement, cela s'expliquant peut-être par une amélioration des dépistages et une augmentation du nombre de femmes traitées. Aucun placenta n'était positif dans les cas de transmission foetale où la mère n'avait pas reçu de traitement.

En ce qui concerne le taux de transmission materno-foetale, on retrouvait dans notre étude une différence importante selon le trimestre de séroconversion. Nous avons un taux de transmission de 8% au premier trimestre de grossesse, 36% au deuxième et 52% au troisième, en nuancant toujours par rapport au biais cité auparavant. Ces valeurs

rejoignent les données de la littérature donnant des taux entre 4 et 15% pour le premier trimestre de grossesse, entre 17 et 40% pour le deuxième et supérieurs à 50% pour le troisième.

Enfin pour ce qui est des séquelles de la toxoplasmose congénitale l'équipe de Cochin-Port Royal retrouvait un tiers d'atteinte clinique dont 55% de chorioretinites, le suivi étant sur 55 mois. Nous retrouvions dans notre étude 28% de toxoplasmoses symptomatiques avec autant d'atteintes neurologiques qu'oculaires, sans répercussion sur le développement de l'enfant. Nous expliquons cela par la durée du suivi plus courte dans notre étude qui nous laissait moins de recul sur le suivi ophtalmologique. Il est à regretter que nous n'ayons pu étudier les dossiers ophtalmologiques des enfants suivis au CHU de Rouen, leur suivi y est en moyenne de 4 ans, avant d'être suivis en ville. Il semble tout de même que les formes graves soient maintenant rares, une sur 111 dans notre étude, et que les conséquences d'une toxoplasmose soient moindres qu'il y a 30 ans.

Nous posons ici le problème de l'épidémiologie concernant la toxoplasmose pendant la grossesse. Quelques études reprennent cette problématique, mais la plupart sont anciennes. Les progrès du dépistage, de l'échographie et l'utilisation plus importante des traitements ont changé l'impact de la toxoplasmose sur la grossesse en France. Il reste difficile d'évaluer précisément cet impact. Notre étude reflétait des chiffres très locaux, alors que la prévalence de la toxoplasmose et son incidence pendant la grossesse varie beaucoup d'une région à l'autre. C'est là toute l'importance qui est donnée au Centre National de Référence de la toxoplasmose de Reims (CNR) créé en 2006. Le pôle épidémiologie de ce CNR a pour missions d'actualiser les données épidémiologiques sur la toxoplasmose et de contribuer à l'évaluation du programme de dépistage français. La mise en place d'une surveillance de la toxoplasmose congénitale par la déclaration des cas se met également en place grâce à ce groupe et aux laboratoires de parasitologie. Il faudra encore quelques années pour voir ce travail aboutir.

Nous pensions en commençant cette étude que **la prise en charge des patientes** avait peu évolué depuis la mise en place du dépistage systématique. Pour ce qui est du dépistage de la séroconversion, seules les sérologies sont efficaces. Notre étude retrouvait seulement trois sérologies faites suite à des symptômes. Ceux-ci sont rares et

peu spécifiques. Il reste donc important de faire un dépistage systématique pour détecter les séroconversions en cours de grossesse. Le principal problème restant est le manque d'homogénéité entre laboratoires et établissements. Une réflexion sur ce problème et sur la toxoplasmose congénitale est menée actuellement par le laboratoire de parasitologie du CHU de Rouen, en collaboration avec les équipes obstétricales et pédiatriques du CHU de Rouen et du CH du Belvédère. Le but serait de centraliser tous les prélèvements vers le laboratoire de parasitologie dès qu'un doute sur une séroconversion toxoplasmique serait émis. Cela permettrait en effet d'avoir des bases communes pour l'étude des sérums et des autres prélèvements par la suite, et donc d'avoir des conduites à tenir fondées sur les mêmes éléments. Une homogénéisation de celles-ci en découlerait par un protocole commun définissant quand mettre en route le traitement renforcé, quand faire un dépistage anténatal par amniocentèse. Ces questions correspondent à des incertitudes constantes autour de la toxoplasmose.

Il ressort de notre étude qu'une évolution certaine a eu lieu dans le domaine du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose congénitale. Le diagnostic anténatal cherche à être moins invasif avec l'abandon depuis presque dix ans des ponctions de sang fœtal, remplacées par l'amniocentèse, moins risquée et aussi fiable (21). De même les méthodes d'analyse du liquide amniotique ont évolué avec le développement important de la méthode d'amplification par PCR de l'ADN qui a remplacé la culture cellulaire. Il y aurait peu de faux négatifs avec cette méthode notamment entre 6 et 28 semaines d'aménorrhée. Les faux positifs par amplification d'un prélèvement précédemment étudié sont devenus rares. Dans notre étude, nous avons retrouvé deux faux négatifs correspondant à des séroconversions de 14-15 semaines d'aménorrhée et 22-25 semaines d'aménorrhée, les amniocentèses ont été faites dans un délai suffisant dans les deux cas et un traitement par spiramycine a été administré jusqu'à l'amniocentèse. Les enfants présentaient tous les deux une toxoplasmose symptomatique. Il est important de savoir qu'un résultat de diagnostic anténatal négatif n'exclut pas une infection fœtale, ce que montrait également notre étude.

Un cas supposé de faux positif à l'amplification par PCR était également compris dans notre étude. Il s'agissait d'un enfant né en 1998, tous ses autres bilans sont revenus normaux et les sérologies se sont négativées à 7 mois de vie malgré l'arrêt du traitement un mois auparavant. Bien que la PCR semble la méthode la plus sensible (31), il paraît important de l'associer à l'inoculation à la souris afin de compléter le diagnostic et d'isoler les différentes souches de toxoplasmes, cela reste important sur un plan épidémiologique et sur le plan de la recherche.

Un autre problème se pose par rapport aux gestes invasifs et au traitement par pyriméthamine-sulfamides qui peut avoir des conséquences sur la patiente ou sur l'enfant. Nous avons retrouvé dans notre étude le cas d'une patiente hospitalisée en réanimation suite à ce traitement, et trois femmes ont dû l'arrêter suite à une intolérance. Il existe également des conséquences possibles sur l'enfant à naître telles qu'une leucopénie ou une neutropénie. La question paraît d'autant plus importante lorsque la séroconversion a lieu au premier trimestre de grossesse. En effet, dans notre population 27% des séroconversions du premier trimestre étaient incertaines, il s'agissait principalement de séroconversions périconceptionnelles. De plus, le risque de transmission au fœtus est faible et répond à cette période à « la loi du tout ou rien ». Il paraît difficile dans ce contexte d'imposer un traitement potentiellement agressif pendant sept ou huit mois ou un geste pouvant provoquer une fausse couche ou une prématurité. Il est important de rappeler que les preuves d'efficacité des traitements sont surtout cliniques. Une étude randomisée permettrait d'obtenir des données plus précises sur ce sujet toujours rediscuté. Ces éléments sont également sujets de réflexion pour les équipes du CHU de Rouen et du CH du Belvédère. Il serait proposé pour les séroconversions périconceptionnelles (inférieure à 6 semaines d'aménorrhée) de différencier les patientes présentant des signes cliniques et celles n'en présentant pas. En effet, lorsque des signes cliniques sont présents, la parasitémie est plus longue et le risque de transmission au fœtus plus élevé. Seules les femmes ayant eu des signes cliniques recevraient un traitement par spyramicine et une amniocentèse serait faite vers 18 semaines d'aménorrhée. Pour les autres patientes un suivi normal avec une attention particulière au moment des échographies suffirait. Le but de ce protocole n'est évidemment pas d'imposer une conduite à tenir qui serait toujours discutable. L'objectif serait plutôt de travailler dans le même sens au niveau local dans l'intérêt des patientes et des enfants.

Nous sommes aussi à une époque où le coût du dépistage et des soins a pris toute son importance dans la décision thérapeutique. Une étude norvégienne (39) estimait que le dépistage était possible si l'incidence était supérieure à 1-1,5 séroconversion toxoplasmique pour mille femmes enceintes. Cela est encore le cas en France. Au vu de tous ces éléments et de notre étude, le dépistage et la prise en charge des séroconversions toxoplasmiques nous paraissent toujours d'actualité en France. Un vaccin ovin contre la toxoplasmose a été mis au point et apparaît efficace dans les études. Cela permettra peut-être, d'ici quelques années, de diminuer la séroprévalence de la toxoplasmose en France, notre prise en charge sera alors à rediscuter.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à **la prise en charge de l'enfant**. La première chose est de confirmer ou d'infirmer l'infection par le toxoplasme par tous les éléments cliniques mais surtout paracliniques. Nous avons en effet ressorti de notre étude que les signes repérables à l'examen clinique sont rares. Seul un enfant a présenté à la maternité une hépatomégalie pouvant être rapportée à une infection par le toxoplasme et un autre enfant un trouble moteur temporaire à 13 mois. De plus, notre étude montrait que les enfants infectés s'adaptaient aussi bien à la vie extra-utérine que les autres enfants, même en cas d'infection récente par le toxoplasme. Sur le plan clinique, seule une différence au niveau du périmètre crânien est ressortie de notre étude, à la naissance et dans les mois suivants. L'enquête périnatale de 1995 étudiait la différence de périmètre crânien entre les enfants dont la mère avait fait une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse à un groupe témoin. Aucune différence n'était retrouvée, mais nous n'avons retrouvé aucune étude pour comparer nos propres données. Mais le périmètre crânien reste une mesure difficilement reproductible et non spécifique de l'atteinte. Il est donc important que le bilan de l'enfant à la maternité soit complet comprenant l'examen clinique, la sérologie au troisième jour de vie, l'échographie transfontanellaire et le fond d'œil. La cinétique de la charge immunitaire paraît intéressante pour compléter les sérologies, principalement quand aucun autre élément n'affirme la toxoplasmose congénitale. Une sérologie maternelle le même jour que l'enfant permet également de comparer le profil par immunoempreinte des IgG. Notre étude ne comprenait pas assez d'enfants en ayant bénéficié pour tirer des conclusions sur ces méthodes encore récentes dans ce cadre.

L'analyse du placenta est également très importante. Même si la prise du traitement pendant la grossesse peut modifier ses résultats, elle peut mettre en évidence une infection passée inaperçue au cours de la grossesse. Les raisons peuvent être un mauvais suivi de grossesse, l'absence de diagnostic anténatal ou un passage tardif du parasite vers le fœtus. Cela peut permettre également de diagnostiquer des enfants qui auraient été perdus de vue par la suite. Nous avons remarqué que la culture cellulaire du placenta avait été abandonnée au cours de la dernière décennie sur les deux établissements étudiés. Sur les sept faites dans un contexte d'infection de l'enfant, une seule est revenue positive. La culture cellulaire a progressivement été remplacée par l'étude par PCR plus sensible. L'étude anatomopathologique du placenta semble également peu sensible. Notre étude rapportait un seul placenta porteur de signes spécifiques sur les huit étudiés dans le contexte d'un enfant infecté. Ce type d'étude est

longue et fastidieuse pour un apport diagnostique incertain. L'envoi du placenta en parasitologie pour l'étude par amplification de l'ADN (PCR) et par inoculation à la souris paraît être une solution appropriée dans l'état des connaissances actuelles.

Le traitement de l'enfant est sujet au même problème que pendant la grossesse, en terme d'efficacité et d'innocuité. Dans notre étude, nous avons pu voir l'abandon du traitement de l'enfant par spyramicine seule, dont l'efficacité sur les toxoplasmoses congénitales évolutives n'était pas prouvée. En effet, les 6 enfants qui ont reçu ce traitement sont tous nés entre 1994 et 1996, ce traitement était utilisé dans l'attente des résultats du bilan de l'enfant. Ce fut alors l'association pyriméthamine-sulfadiazine qui a été employée. La dernière enfant incluse dans notre étude avait elle reçu un traitement par pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®), pendant deux ans. Ce traitement est de plus en plus utilisé pour le traitement de la toxoplasmosse congénitale, notamment au CHU de Rouen. En effet, il ne nécessite qu'une prise tous les 10 jours contre une prise pluri-quotidienne lorsqu'il s'agit de l'association pyriméthamine-sulfadiazine. Cela facilite l'observance du traitement, par contre il est donné deux ans par certaines équipes au lieu d'une année pour arriver à une efficacité équivalente. Actuellement, le traitement d'un enfant dépend de plusieurs points et la conduite à tenir peut varier. L'attitude en réflexion au CHU de Rouen serait de traiter systématiquement l'enfant lorsque la séroconversion toxoplasmique a eu lieu après 32 semaines d'aménorrhée ou lorsque le diagnostic anténatal ou le bilan à la naissance est anormal. Le traitement utilisé serait le Fansidar® pendant une durée de un an. L'idée de traiter également la mère par Fansidar® en découlerait. Ces traitements devront rester en réévaluation constante et ne pas oublier qu'ils n'amènent pas une guérison de la toxoplasmosse congénitale et qu'une récurrence reste possible tant que l'on ne saura pas détruire les kystes toxoplasmiques chez l'enfant. C'est pour cela également que le suivi de l'enfant reste primordial au niveau pédiatrique le temps du traitement et au moins jusqu'à l'adolescence sur le plan ophtalmologique.

Des informations ont également été recueillies dans notre étude sur le stress et l'angoisse des parents, mais trop peu de données ressortent des dossiers. L'information des parents sur cette pathologie reste primordiale que ce soit en prévention ou en cas de séroconversion pendant la grossesse. En effet, les parents les plus angoissés ne paraissent pas être forcément ceux dont l'enfant était atteint.

Conclusion

La toxoplasmose reste l'une des premières causes de foetopathologie acquise en cours de grossesse. Cette pathologie est problématique car totalement asymptomatique chez la mère. Notre étude retrouvait un taux de séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse de 2,18 pour mille naissances et par an. Le taux de toxoplasmose congénitale ainsi retrouvée dans notre étude était de 4,9 pour dix mille naissances, correspondant à 25 cas de toxoplasmose congénitale. 7 enfants ou fœtus ont présenté des symptômes. Il nous est donc apparu une diminution certaine de l'importance des toxoplasmoses congénitales depuis la mise en place du dépistage systématique en 1978. Mais celui-ci nous paraît toujours d'actualité en France au vue du nombre de cas retrouvés.

Le taux de transmission maternofoetale dans notre étude rejoignait les données de la littérature. Nous retrouvions un taux de 8% au premier trimestre de grossesse, 36% au deuxième trimestre et 52% au troisième trimestre. Le diagnostic anténatal se doit d'être le moins invasif possible pour préserver la grossesse et l'enfant. Il est néanmoins très important pour la prise en charge des enfants, particulièrement lorsque la séroconversion a lieu au deuxième trimestre de grossesse où le risque de séquelles se surajoute au taux de transmission maternofoetale. Les examens complémentaires faits à la naissance de l'enfant et lors de son suivi sont également primordiaux pour établir un diagnostic, le dépistage précoce et le traitement donné pendant la grossesse pouvant masquer l'infection foetale.

Nous nous sommes rendu compte que la toxoplasmose pose encore de nombreuses questions quant aux conduites à tenir et au devenir de l'enfant. Parmi ces questions que nous nous posons encore, le traitement de cette pathologie prend une place importante. Un traitement efficace sur les kystes toxoplasmiques changerait totalement la prise en charge pédiatrique. De même, un vaccin humain remettrait totalement en cause le dépistage pratiqué à l'heure actuelle. Une réflexion pluridisciplinaire locale et nationale paraît être une bonne solution pour toujours remettre en cause nos connaissances et nos pratiques. La mise en place d'un protocole commun par différentes équipes locales semblent aller dans ce sens et permettrait peut-être aussi de certifier plus de diagnostic pour ces enfants le plus souvent asymptomatiques.

Bibliographie

Bibliographie :

- Livres :

1. AMIEL-TISON Cl., LEBRUN F. – ABC de médecine néonatale – Paris – Editions Masson - 1980
2. Association française des enseignants de parasitologie – Parasitologie Mycologie – 6^{ème} édition – Saint-Maur – 1998 – Editions Format Utile – 480 p. – Collections références
3. BERREBI A., ASSOULINE C., ROLLAND M. – Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale – Editions Doin – 2000 – 326 p.
4. DELUOL A.-M. – Atlas de parasitologie – vol. 4 – Saint-Maur – 2004 – Editions Varia – 97 p.
5. DENIS F. – Les bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant – Paris – Editions John Libbey Eurotext – 2002 – 484 p.
6. FAURE J.P., BLOCH-MICHEL E., LE HOANG P., VABOT E. – Immunopathologie de l'œil – Paris – Masson – 1988 – 430 p.
7. FRANCONAL C., BOUILLIE J., HURAUX-RENDU C. – Pédiatrie en maternité – Paris – Médecine-sciences – Flammarion – 1996 – 3^{ème} tirage
8. GOLD F., BLOND M.-H., LIONNET C. – Abrégé de périnatalité, pédiatrie en maternité, réanimation en sale de naissance – 2^{ème} édition – Paris – Editions Masson – 2002
9. GRANGEOT-KEROS L., AUDIBERT F. – Infections virales et toxoplasmose maternofoetale, prise en charge clinibiologique – Editions Elsevier – 2001 – 114 p.

10. LAUGIER J., GOLD F. – Abrégé de néonatalogie – Paris – Editions Masson – 1978
11. La toxoplasmose – Lyon – Mérieux – 1982 – 32 p.
12. NOZAIS J.-P., DATRY A., DANIS M. – Traité de parasitologie médicale – Paris – Editions Pradel – 1996 – 817 p.
13. RELIER J.-P., LAUGIER J., SALLE B.-L. – Médecine périnatale (foetus et nouveau-né) – Paris – Editions Flammarion – 1989
14. ROUSSET J.-J. – Maladies parasitaires – Paris – Masson – 1995 – 192 p.

- Articles :

15. ALOUI N., MAAROUF M., FELAH S. – Toxoplasmose congénitale simulant une tumeur cérébrale : à propos d'une observation – Journal de pédiatrie et de puériculture – mai 2003 – vol. 16 – n° 4 – pp. 209-211
16. AMBROISE-THOMAS P., SCHWEITZER M., PINUN J.-M. – La prévention de la toxoplasmose congénitale en France. Evaluation des risques. Résultats et perspectives du dépistage anténatal et du suivi du nouveau-né – Bulletin de l'académie nationale de médecine – 2001 – vol. 185 – n° 4 – pp. 665-688
17. ANCELLE T. – Surveillance et prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte – Solidarité santé – juin 1997 – n° 2 – pp. 97-104
18. ANCELLE T., GOULET V., TIRARD-FLEURY V., BARIL L. DE MAZAUBRUN C., THULLIEZ P., WCISLO M., CARME B. – La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995 – Bulletin épidémiologique hebdomadaire – 1996 – n° 51 – pp. 227-229
19. AZNAR C., HUERRE M. – La diffusion des parasites dans l'unité foeto-placentaire – Paris : l'eurobiologiste – mars 1996 – n° 222 – pp. 27-33

20. BARIL L., ANCELLE T., THULLIEZ P., GOULET V., TIRARD V., CARME B. – Facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en 1995 (France) – Bulletin épidémiologique hebdomadaire – 1996 – n° 16 – pp. 73-75
21. BESSIERES M.-H., BERREBI A., CASSAING S., ROQUES C., ROLLAND M. – Diagnostic anténatal de la toxoplasmose – Revue française des laboratoires – mars 1998 – n° 301 – pp. 53-57
22. BINQUET C., WALLON M., METRAL P., GADREAU M., QUANTIN C., PEYRON F. – Séroconversion toxoplasmique chez la femme enceinte. Les différentes attitudes françaises – La presse médicale – 2004 – tome 3 – n°12 – pp. 775-779
23. BOUGNOUX M.-E., HUBERT B. – Toxoplasmose congénitale. Bilan de la prévention primaire en France – Bulletin épidémiologique hebdomadaire – 1990 – n°4 – pp. 13-14
24. COOK A.J.C., GILBERT R.E. – Sources of toxoplasma infection in pregnant women : european multicentre case-control study – British Medical Journal – 2000 – n° 7254 – pp. 142-147
25. COUVREUR J. – Le problème de la toxoplasmose congénitale. L'évolution sur quatre décennies – La presse médicale – 1999 – n°14 – pp. 753-757
26. COUVREUR J., ANCELLE T., JACQUEMARD F., MIRLESSE V., MENEZ F., DEROUIN F. – Toxoplasmose congénitale : prévention, diagnostic et traitement – Profession sage-femme – juin 1997 – n° 37 – pp. 15-24
27. DESMONTS G., COUVREUR J. – Histoire naturelle de la toxoplasmose congénitale – Annales de pédiatrie – 1984 – n°10, vol. 31 – pp. 799-802

28. DESMONTS G., COUVREUR J. – Toxoplasmose congénitale. Etude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation – Annales de pédiatrie – 1984 – n°10, vol. 31 – pp. 805-809
29. DESMONTS G., COUVREUR J., BEN RACHID M.-S. – Le toxoplasme, la mère et l'enfant – Archives françaises de pédiatrie – 1965 – tome 22 – pp.1183-1200
30. GOULET V., LE MAGNY F., IBORRA M. – Enquête sur la connaissance des mesures préventives contre la toxoplasmose auprès de femmes venant d'accoucher – Bulletin épidémiologique hebdomadaire – 1990 – n°4 – pp. 14-15
31. HOHLFELD P., DAFFOS F., COSTA J.-M. – Nouvelle approche du diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale – Journal de pédiatrie et de puériculture – septembre 1993 – vol. 6 – n° 6 – pp. 341-346
32. HOOGSTOEL C., MORIN O. – Intérêt et limite de la détermination de l'avidité des immunoglobulines G dans le diagnostic de toxoplasmose maternelle – Revue française des laboratoires – février 2000 – vol. 28 – n° 319 – pp. 53-57
33. LEROUX B., DUPOUY D., QUEREUX C., MARX C., VILLENA I., PINON J.-M. et le groupe toxoplasmose – Toxoplasmose congénitale : prise en charge pédiatrique – 30^{ème} journée nationale de médecine périnatale – 2000 – p. 317
34. PETITHORY J.-C., MILGRAM M., JANOT C., MAISONNEUVE P., MIGUERES M.-L., CHARLIER N., FROMAGE M., BERTHELOT F., LEBLANC A. – Réévaluation de 40 trousse de réactifs pour la détection des anticorps anti-toxoplasmose de type IgG – Revue française des laboratoires – mars 1998 – 27^{ème} année – n° 301 – pp. 59-64
35. PFISTER P., DROMIGNY J.A. – Avidité des IgG anti Toxoplasma Gondii. Etude en vue d'un nouvel arbre décisionnel dans le dépistage de la maladie – Archives de l'institut Pasteur de Madagascar – 2001 – n°67 – pp. 57-60

36. PRATLONG F. – Toxoplasmose et grossesse : le point sur le suivi sérologique – Gynécologie obstétrique fertilité – mars 2002 – vol. 30 – n° 3 – pp. 237-243
37. Sérologie de la toxoplasmose sur le sang de cordon – Revue française des laboratoires – septembre 2000 – vol. 30 – n° 325 – pp. 61-62
38. STEFEN (Gisèle, sage-femme) – Sage-femme à la frontière franco-allemande – Les dossiers de l'obstétrique – juin 2006 – n° 350 – pp. 19-28
39. Symposium européen sur la toxoplasmose congénitale, 10-11 octobre 2002, Paris, France – Archive de pédiatrie : toxoplasmose congénitale – février 2003 – n°1 – hors-série
40. WOLFF N., BINQUET C., QUANTIN C., LEJEUNE C., GADREAU M. – Toxoplasmose congénitale en France : estimation de la rentabilité des stratégies de prévention à des études médico-économiques existantes – Journal d'économie médicale – 2004 – n°4 – vol.22 – pp. 189-206

-Documents non publiés :

Communiqués :

41. AFFSA – Mieux informer les femmes enceintes sur la toxoplasmose – Maison-Alfort – 24 mars 2006
42. AMBROISE-THOMAS P. – A propos de la prévention de la toxoplasmose congénitale en France – Académie nationale de médecine – 3 avril 2001

Cours :

43. CZERNICHOW – La Prévention – Cours de santé publique 2^{ème} année 2^{ème} phase sage-femme – 22 octobre 2007
44. LARDENNOIS – Infections – Cours de pédiatrie 1^{ère} année 2^{ème} phase sage-femme – 24 novembre 2006

45. TRICHOT C. – Infections et grossesse – cours d'obstétrique 1^{ère} année 2^{ème} phase sage-femme – 28 février 2007

Protocoles :

46. BROSSARD V. – Bilan de toxoplasmose chez le nouveau-né – CHU de Rouen – Clinique Gynécologique et Obstétricale – mars 2003 – mise à jour 10 octobre 2003

47. BROSSARD V., FESSARD C. – Les nouveau-nés et la toxoplasmose maternelle – Clinique de Pédiatrie et de Puériculture – Service de médecine néonatale - Rouen

-Autres sources :

Sites internet :

48. Agence française de sécurité sanitaire des aliments – www.afssa.fr – consulté en janvier 2007

49. Centre de référence sur les agents tératogènes – www.lecrat.org – consulté en octobre 2007

50. Institut national de veille sanitaire – www.invs.sante.fr – consulté en octobre 2007

51. www.legifrance.fr consulté en janvier 2007, en octobre 2007

52. Université médicale virtuelle francophone – www.umvf.prd.fr – consulté en mars 2007

53. www.vidal.fr consulté en août 2007, en octobre 2007

Rapports :

54. BERGER F., GOULET V., LE STRAT Y., DE VALK H., DESENCLOS J.-C. – La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003. Séroprévalence et facteurs associés – Institut national de veille sanitaire – Paris – 2007 – 42p

55. DEROUIN F., BULTEL C., ROZE S. - Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation – rapport du groupe de travail « toxoplasma gondii » de l'AFSSA – décembre 2005

Annexes

Sommaire des annexes :

Annexe I : Modes de contamination par Toxoplasma Gondii

Annexe II : Article R2122-2 du Code de la Santé Publique

Annexe III : Décret n°78-396 du 17 mars 1978

Annexe IV : Arrêté du 19 avril 1985 relatif aux examens médicaux pré et postnatals

Annexe V : Arrêté du 25 avril 1995 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale

Annexe VI : Avis de l'Académie Nationale de médecine

Annexe VII : Conditions du dépistage d'après Wilson et Jungner, OMS, 1970

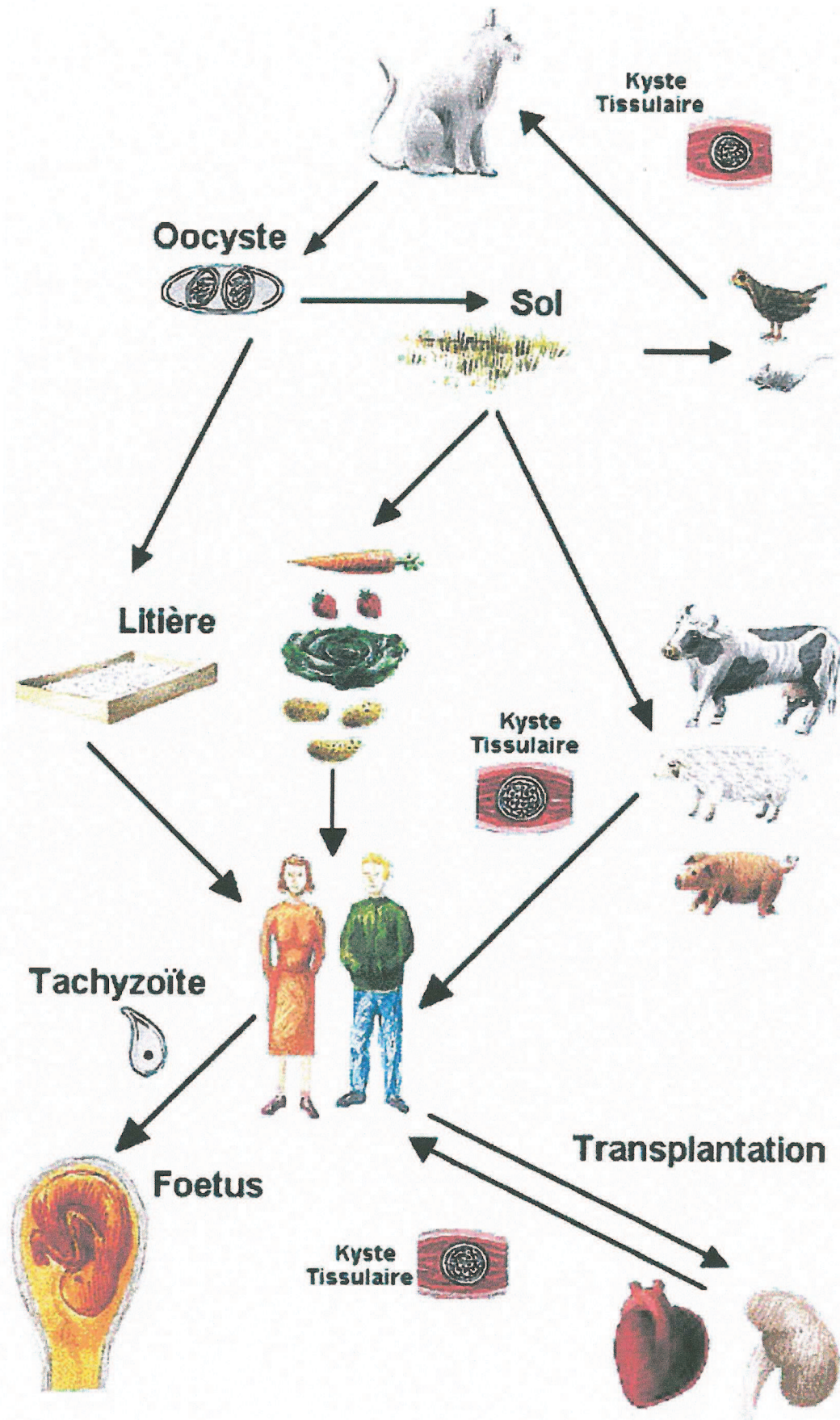
Annexe VIII : Conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique pendant la grossesse

Annexe IX : Conduite à tenir devant une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse

Annexe X : Grille d'items

Annexe XI : Anatomopathologie du fœtus ayant subi une interruption médicale de grossesse

Annexe I : Modes de contamination par *Toxoplasma Gondii*



Annexe II : Article R2122-2 du Code de la Santé Publique

Chaque examen doit comporter un examen clinique, une recherche de l'albuminurie et de la glycosurie.

De plus sont effectués :

1° Lors du premier examen prénatal :

a) En cas de première grossesse, une détermination des groupes sanguins (A, B, O, phénotypes rhésus complet et Kell) si la patiente ne possède pas de carte de groupe sanguin complète (deux déterminations) ;

b) **Dans tous les cas, les dépistages de la syphilis, de la rubéole et de la toxoplasmose en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise**, ainsi que la recherche d'anticorps irréguliers, à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B ; si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires ;

2° Au cours du quatrième examen prénatal (sixième mois de grossesse), un dépistage de l'antigène HBs, une numération globulaire, et chez les femmes à rhésus négatif ou précédemment transfusées, la recherche d'anticorps irréguliers, à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B ; si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires ;

3° Au cours du sixième ou du septième examen prénatal (huitième ou neuvième mois de grossesse), une deuxième détermination du groupe sanguin A, B, O, rhésus standard si nécessaire ;

4° Au cours des sixième et septième examens prénatals (huitième et neuvième mois de grossesse), chez les femmes à rhésus négatif ou précédemment transfusées, la recherche d'anticorps irréguliers, à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B ; si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires.

En outre, la sérologie toxoplasmique est répétée chaque mois à partir du deuxième examen prénatal si l'immunité n'est pas acquise.

Annexe III : Décret n°78-396 du 17 mars 1978

1280

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANÇAISE

23 Mars 1978

Décret n° 78-395 du 20 mars 1978 majorant le montant de l'allocation d'orphelin dans les départements d'outre-mer.

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre de l'intérieur, du ministre délégué à l'économie et aux finances, du ministre de l'agriculture et du ministre de la santé et de la sécurité sociale,

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment les articles L. 543-5 à L. 543-9;

Vu le décret n° 71-504 du 29 juin 1971 portant application de la loi n° 70-1218 du 23 décembre 1970 instituant une allocation en faveur des orphelins et de certains enfants à la charge d'un parent isolé, et notamment ses articles 8, modifié par le décret n° 78-82 du 24 janvier 1978, et 10, modifié par le décret n° 75-244 du 14 avril 1975;

Vu le code rural, et notamment l'article 1142-12;

Vu l'avis en date du 5 janvier 1978 du comité interministériel de coordination en matière de sécurité sociale;

Vu l'avis en date du 10 janvier 1978 de la caisse nationale des allocations familiales;

Après avis du Conseil d'Etat (section sociale),

Décrète :

Art. 1^{er}. — Le premier alinéa de l'article 10 du décret susvisé du 29 juin 1971 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Les montants journaliers de l'allocation d'orphelin servie dans les départements d'outre-mer sont fixés, en pourcentage du montant journalier des allocations familiales proprement dites servies globalement pour les trois premiers enfants à charge dans ces mêmes départements, à :

« 50 p. 100 pour l'orphelin de père et de mère ou assimilé en application de l'article L. 543-5 du code de la sécurité sociale ou de l'article 1^{er} du présent décret;

« 37,5 p. 100 pour l'enfant orphelin de père ou de mère ou assimilé en application de l'article L. 543-5 dudit code. »

Art. 2. — Le ministre de l'intérieur, le ministre délégué à l'économie et aux finances, le ministre de l'agriculture, le ministre de la santé et de la sécurité sociale et le secrétaire d'Etat auprès du ministre de l'intérieur (Départements et territoires d'outre-mer) sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française et prendra effet au 1^{er} janvier 1978.

Fait à Paris, le 20 mars 1978.

RAYMOND BARRÉ.

Par le Premier ministre :

Le ministre de la santé et de la sécurité sociale,
SIMONE VEIL.

Le ministre de l'intérieur,
CHRISTIAN BONNET.

Le ministre délégué à l'économie et aux finances,
ROBERT BOULIN.

Le ministre de l'agriculture,
PIERRE MÉHAIGNERIE.

Le secrétaire d'Etat auprès du ministre de l'intérieur (Départements et territoires d'outre-mer),
OLIVIER STIRN.

Décret n° 78-396 du 17 mars 1978 portant modification du décret n° 62-840 du 19 juillet 1962 modifié relatif à la protection maternelle et infantile.

Le Premier ministre,

Sur le rapport du garde des sceaux, ministre de la justice, du ministre de l'intérieur, du ministre délégué à l'économie et aux finances, du ministre de l'agriculture et du ministre de la santé et de la sécurité sociale,

Vu le code de la santé publique, notamment le livre II, titre I^{er} (art. L. 155 à L. 158), et le livre VII, titre III (chap. I^{er}, art. L. 759);

Vu le décret n° 62-840 du 19 juillet 1962 relatif à la protection maternelle et infantile, modifié par le décret n° 64-931 du 3 septembre 1964;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

Art. 1^{er}. — L'article 6-1 du décret susvisé du 19 juillet 1962 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Le médecin ne devra délivrer le certificat prénuptial prévu au deuxième alinéa de l'article 63 du code civil qu'au vu du résultat :

« 1° D'un examen sérologique pour le dépistage de la syphilis datant de moins de trois mois;

« 2° Dans le cas où des indications particulières le justifient, d'un examen radiologique pulmonaire, radiographique ou radiophotographique, à l'exclusion de tout examen radioscopique;

« 3° En outre, pour les femmes âgées de moins de cinquante ans :

« a) Des examens sérologiques respectifs de la rubéole et de la toxoplasmose : ceux-ci doivent obligatoirement être effectués à nouveau si les résultats d'un examen qui aurait été effectué au moins trois mois avant la consultation prénuptiale n'apportait pas la preuve d'un état d'immunité;

« b) Du groupe sanguin. Si celui-ci ouvre une possibilité d'isoimmunisation, le groupe sanguin du futur conjoint doit aussi être déterminé; le cas échéant, ces examens seront complétés par une recherche des agglutinines irrégulières dans le sang de la femme. »

Art. 2. — Il est ajouté au décret susvisé du 19 juillet 1962 un article 6-2 ainsi rédigé :

« Art. 6-2. — Une brochure d'information relative à l'examen prénuptial et destinée à l'éducation sanitaire des futurs conjoints est remise à ces derniers en même temps qu'ils sont informés de l'obligation qui leur est faite de fournir un certificat prénuptial.

« Le contenu de cette brochure est défini par arrêté du ministre chargé de la santé. »

Art. 3. — Il est ajouté au décret susvisé du 19 juillet 1962 un article 6-3 ainsi rédigé :

« Art. 6-3. — Le médecin communique ses constatations ainsi que les résultats des examens effectués en application des articles 6-1 et 6-2 ci-dessus, à la personne examinée.

« Il commente la brochure d'information au cours de la consultation prénuptiale.

« Il signale la portée de ses constatations, notamment lorsque le recours à une consultation de conseil génétique lui apparaît nécessaire.

« Dans les cas graves, il doit faire part de cette communication à l'intéressé par écrit. »

Art. 4. — Le garde des sceaux, ministre de la justice, le ministre de l'intérieur, le ministre délégué à l'économie et aux finances, le ministre de l'agriculture et le ministre de la santé et de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 17 mars 1978.

RAYMOND BARRÉ.

Par le Premier ministre :

Le ministre de la santé et de la sécurité sociale,
SIMONE VEIL.

Le garde des sceaux, ministre de la justice,
ALAIN PEYREFITTE.

Le ministre de l'intérieur,
CHRISTIAN BONNET.

Le ministre délégué à l'économie et aux finances,
ROBERT BOULIN.

Le ministre de l'agriculture,
PIERRE MÉHAIGNERIE.

Décret n° 78-397 du 17 mars 1978 pris pour l'application de la loi n° 77-1411 du 23 décembre 1977 relative à la protection de la maternité dans les départements d'outre-mer.

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre de l'intérieur, du ministre délégué à l'économie et aux finances, du ministre de l'agriculture, du ministre de la santé et de la sécurité sociale et du secrétaire d'Etat auprès du ministre de l'intérieur (Départements et territoires d'outre-mer),

Vu le code de la santé publique, et notamment le titre I^{er} du livre II;

Vu le code de la sécurité sociale;

Vu le code rural;

Vu l'article 7 du décret n° 62-840 du 19 juillet 1962 relatif à la protection maternelle et infantile complété par l'article 3 du décret n° 64-931 du 3 septembre 1964 ;

Vu l'arrêté du 27 août 1971 relatif aux examens pré et postnatals ;

Vu l'arrêté du 30 décembre 1975, modifié par les arrêtés du 18 avril 1979, du 21 février 1980 et du 24 octobre 1984, fixant les diplômes exigés pour l'exécution de certains actes de biologie médicale ;

Vu l'arrêté du 23 mai 1977 modifiant un précédent arrêté relatif aux examens médicaux pré et postnatals ;

Vu l'arrêté du 8 février 1984 relatif aux caractéristiques et normes des réactifs utilisés en immuno-hématologie érythrocytaire ;

Vu l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale, notamment le chapitre B (V) ;

Vu l'avis de l'Académie nationale de médecine ;

Sur la proposition du directeur général de la santé,

Arrête :

Art. 1er. - L'alinéa 4 de l'article 2 de l'arrêté du 27 août 1971 susvisé est abrogé et remplacé par les dispositions suivantes :

« Doivent être recherchés notamment les antécédents d'accidents obstétricaux, la tuberculose, la syphilis, les néphropathies, les cardiopathies, le diabète ainsi que les risques d'incompatibilités sanguines fœtomaternelles. L'examen doit aussi s'attacher à définir l'état d'immunité de la future mère vis-à-vis de la rubéole et de la toxoplasmose. »

Les alinéas 7 et 8 sont abrogés et remplacés par :

« Dans le cas d'une première grossesse, en l'absence de carte de groupe sanguin, une détermination des groupes sanguins (A, B, O, phénotypes rhésus complet et Kell) doit être effectuée. Dès le premier examen, à chaque grossesse, chez toute femme rhésus négatif ainsi que chez toute femme rhésus positif présentant un risque d'allo-immunisation par suite d'une transfusion sanguine, une recherche d'anticorps irréguliers doit être obligatoirement exécutée, de même que chez les femmes antérieurement immunisées ou ayant présenté un accident obstétrical évocateur d'une étiologie allo-immune. »

« Les examens nécessaires à la détermination des groupes sanguins et au dépistage des allo-immunisations fœtomaternelles et leur identification seront exécutés conformément aux instructions données en annexe du présent arrêté. »

Art. 2. - L'article 9 de l'arrêté du 27 août 1971 susvisé est abrogé et remplacé par les dispositions suivantes :

« Les dispositions de l'arrêté du 7 juillet 1965 relatives à l'habilitation des laboratoires en vue de la pratique de la détermination nécessaire au dépistage des incompatibilités sanguines fœtomaternelles demeurent en vigueur en ce qui concerne les laboratoires publics. »

Art. 3. - Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 19 avril 1985.

Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
J. ROUX

ANNEXE

INSTRUCTIONS POUR LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DES ALLO-IMMUNISATIONS FŒTOMATERNELLES

Conformément aux dispositions figurant à l'article 1er de l'arrêté du 19 avril 1985, il doit être pratiqué chez toutes les primipares lors du premier examen prénatal la détermination du groupe sanguin, du phénotype Rh - complet (D, C, c, E et éventuellement Cw et e) et du phénotype Kell. Cette mesure s'applique également aux multipares n'ayant pas été soumises à ce dépistage.

La pénétration par voie transfusionnelle ou fœtale d'un antigène érythrocytaire chez un receveur qui ne le possède pas peut entraîner une allo-immunisation qu'il importe de dépister précocement par la recherche et, si celle-ci s'avère positive, le titrage systématique des anticorps qui signalent l'immunisation. Ce risque est particulièrement élevé chez les femmes rhésus négatif et chez celles qui ont été transfusées.

L'obligation de la recherche des anticorps d'immunisation est étendue à toutes les femmes enceintes qu'elle soient rhésus négatif ou rhésus positif.

I. - Groupage sanguin (G.S.)

1. Groupage ABO : deux épreuves doivent obligatoirement être réalisées

Epreuve de Beth-Vincent ou épreuve globulaire : elle consiste à mettre en évidence à la surface des hématies la présence des antigènes A ou B à l'aide de trois antisérums : anti A, anti B et anti A + B.

La garantie d'activité anticorps de ces sérums est liée à la présence d'un numéro de conformité délivré par le Centre national de référence pour les groupes sanguins (C.N.R.G.S.).

Epreuve de Simonin ou épreuve sérique : elle consiste à rechercher des anticorps anti A ou anti B dans le sérum. Ces anticorps sont détectés à l'aide d'hématies A1, A2, B et O préparés selon les règles définies à l'article 12, paragraphe 1 de l'arrêté du 8 février 1984.

Ces deux épreuves (épreuve globulaire et épreuve sérique) doivent être réalisées par deux techniciens différents, à l'aide de deux séries de réactifs différents.

L'ensemble de ces tests correspond à une détermination.

2. Détermination du phénotype Rh standard (D)

Cet examen est réalisé au moyen de deux sérums-tests anti D. En même temps que la réaction sera réalisée une épreuve témoin à l'aide d'un réactif « témoin », de constitution identique aux réactifs et dépourvue de toute activité anticorps spécifique.

L'ensemble de ces tests correspond à une détermination. L'activité anticorps des sérums anti D sera attestée par le numéro de conformité délivré par le C.N.R.G.S.

Il faut rappeler que l'on doit désigner par Rh + les sujets dont les globules rouges sont agglutinés par les sérums anti D et par Rh - ceux dont les globules rouges ne le sont pas. Ces déterminations doivent être réalisées par deux techniciens différents et à l'aide de deux séries de réactifs différents.

Il convient de souligner que les résultats de groupage sanguin ne pourront être considérés comme définitifs qu'après une seconde détermination pratiquée ultérieurement à partir d'un nouveau prélèvement à distance du précédent et selon l'ensemble des modalités indiquées ci-dessus.

II. - La détermination des phénotypes érythrocytaires

En dehors de la détermination des phénotypes ABO et Rh standard, il est justifié chez la femme enceinte de déterminer le phénotype dans les systèmes de groupes sanguins rhésus (D, c, Cw, E, e) et Kell (K).

En effet, celle-ci est susceptible de recevoir des transfusions qui devront être pratiquées avec du sang phénotypé afin d'éviter une allo-immunisation.

Ces phénotypes doivent être réalisés à l'aide d'antisérums contrôlés par le C.N.R.G.S. selon l'arrêté du 8 février 1984. Les résultats de la détermination des phénotypes doivent être consignés sur la carte de groupe sanguin et la fiche d'accompagnement.

III. - La recherche des anticorps irréguliers anti-érythrocytaires (R.A.I.) à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B

A. - Indications

Les anticorps irréguliers anti-érythrocytaires sont actuellement encore responsables d'accidents transfusionnels ou fœtomaternels qui sont d'autant plus regrettables qu'une bonne organisation de détection de ces anticorps a montré que ces accidents pouvaient être évités.

La recherche d'anticorps irréguliers autres que A et B doit être :

a) Systématique chez les femmes enceintes de phénotype Rh négatif au moins à quatre reprises :

- avant la fin du troisième mois (premier examen prénatal) ;
- au cours du sixième mois (deuxième examen prénatal) ;
- dans les quinze premiers jours du huitième mois (troisième examen prénatal) ;

- à l'accouchement ou dans les huit semaines suivantes.

b) Systématiquement, au moins une fois, chez les femmes enceintes de phénotype Rh +, à l'occasion du deuxième ou troisième examen prénatal.

En cas de présence d'anticorps susceptibles d'entraîner des accidents d'incompatibilité fœtomaternelle, une nouvelle programmation des examens est possible et des titrages doivent être effectués à périodes rapprochées.

B. - Réalisation

La recherche d'anticorps irréguliers (R.A.I.) est un examen de réalisation difficile et d'interprétation souvent complexe. Cet examen réalisé dans de bonnes conditions est la base de la sécurité immunologique des transfusions et de la prévention et de la détection des accidents d'allo-immunisation fœtomaternelle.

Les modalités de prélèvement pour l'exécution de cet examen doivent répondre aux mêmes règles que celles observées pour la détermination du groupage sanguin.

La recherche d'anticorps irréguliers se déroule toujours en deux temps : le dépistage et l'identification.

Le dépistage est le premier temps de toute recherche d'anticorps irréguliers ; au terme de cette épreuve d'identification qui consiste à déterminer la spécificité du ou des anticorps présents.

Les recherches d'anticorps irréguliers sont essentiellement pratiquées selon des techniques manuelles. Trois techniques exécutées conjointement sont nécessaires pour mettre en évidence la totalité des anticorps irréguliers : le test d'agglutination en « saline » à 22 °C, le test de Coombs indirect et un test aux enzymes. Le titrage de l'A.I. est obligatoire pendant la grossesse.

Le matériel utilisé dans les épreuves permettant la recherche des anticorps irréguliers doit être particulièrement bien défini :

1. Les panels de globules rouges tests doivent répondre aux données de l'arrêté du 8 février 1984 susvisé.

Annexe V : Arrêté du 25 avril 1995 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale

Art. 1er. - Au chapitre 7 (Immunologie), le sous-chapitre 7-05 (Sérologie parasitaire) est supprimé et remplacé comme suit : Pour les sérodiagnostics des affections parasitaires les techniques à utiliser sont précisées. Elles sont divisées en deux groupes. Les abréviations des techniques sont les suivantes:

1. Techniques de dépistage des anticorps et des antigènes spécifiques:

Hémagglutination sensibilisée: HAGG ; Latex sensibilisé: AGG; Technique immunoenzymatique (y compris immunocapture): EIA ; Immunofluorescence: IFI; Electrosynérèse (contre immunoélectrophorèse): ELS; Immunodiffusion double (Ouchterlony): IDD.

Le sérum de chaque patient doit être analysé isolément.

2. Techniques de confirmation:

Coélectrosynérèse avec sérum de référence positif: COES ; Immunoélectrophorèse: IELP ; Immunoempreinte (Western Blot): IE Une technique de confirmation s'impose quand les tests de dépistage sont positifs ou discordants.

Une seule technique de confirmation peut être cotée.

Le compte rendu doit mentionner la ou les technique(s) utilisée(s), la marque et le nom du réactif utilisé ou, à défaut, la nature des antigènes utilisés en précisant éventuellement le stade du parasite.

Le compte rendu doit préciser les valeurs limites des techniques utilisées et proposer une interprétation des résultats en fonction des données cliniques disponibles.

Les sérums ayant fait l'objet d'un examen en vue du diagnostic d'une affection parasitaire doivent être conservés congelés à - 30 oC au moins un an.

Dans le cas de suivi (surveillance thérapeutique), certains sérodiagnostics nécessitent une deuxième détermination espacée de deux à trois semaines : cette deuxième détermination entraîne le contrôle, dans la même série, du premier sérum. Les sérodiagnostics, qui nécessitent un examen itératif, sont indiqués par un double numéro de code.

Ce sous-chapitre s'applique aux sérums et autres liquides biologiques où peuvent être sécrétés des anticorps et des antigènes.

La cotation comprend la recherche et le titrage éventuel des différents isotypes spécifiques (IgG, IgA, IgE, IgM).

Annexe VI : Avis de l'Académie Nationale de médecine

À propos de la prévention de la toxoplasmose congénitale en France

L'Académie nationale de médecine, considérant

- que la toxoplasmose peut être la cause de **graves atteintes congénitales, cérébrales et oculaires**, à révélation parfois tardive, mais lourdement invalidantes,
- que la prévalence de cette affection est particulièrement élevée en France où **la toxoplasmose est la plus fréquente des maladies congénitales**,
- que **la prévention de cette maladie reste donc une priorité sanitaire dans notre pays**,

recommande la poursuite et le développement du sérail systématique de l'infection toxoplasmique tel qu'il est prévu dans les décrets 78-396 du 17 mars 1978 et 92-143 du 14 février 1992 - et de l'ensemble des mesures préventives qui en découlent ;

demande

- que soit **améliorée l'information des jeunes femmes** sur ce risque et sur sa prévention,
- que soient **systématisés les contrôles sérologiques préalables à toute grossesse**, par des sérologies effectuées en particulier à l'arrêt d'une contraception. Ces contrôles permettraient en effet de rassurer d'emblée plus de 50 % des jeunes femmes dont la séropositivité traduit normalement une immunité acquise définitivement protectrice, et éviteraient la répétition d'exams inutiles,
- d'utiliser une **expression simplifiée des résultats de ces séropositives**, de façon à en rendre plus facile la compréhension par les intéressées («*immunité toxoplasmique* » ou «*absence d'Immunité toxoplasmique* »),
- de favoriser un **système national ou régional d'enregistrement informatisé des résultats sérologiques**, pouvant permettre, dans des conditions de stricte confidentialité médicale, d'écarter la notion de séroconversion pergravidique par la découverte de résultats d'exams antérieurs confirmant une séropositivité préconceptionnelle,
- enfin, pour les centres agréés spécialisés, de permettre le **remboursement complet de tous les tests effectués dans le cadre de bilans sérologiques complexes**. où l'utilisation parallèle de plusieurs méthodes complémentaires est indispensable au diagnostic, pour des laboratoires de référence qui ont une obligation de résultats.

Annexe VII : Conditions du dépistage d'après Wilson et Jungner, OMS, 1970

1. La maladie dont on recherche les cas doit constituer une **menace grave** pour la santé publique.
2. Il faut pouvoir administrer un **traitement d'efficacité démontrée** aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
3. Il faut disposer de **moyens appropriés** de diagnostic et de traitement.
4. Il faut que la maladie soit **décelable pendant une phase de latence** ou au début de la phase clinique.
5. Il faut qu'il existe **une épreuve ou un examen de dépistage efficace**.
6. Le test utilisé doit être **acceptable** pour la population.
7. Il faut bien connaître **l'histoire naturelle de la maladie**, notamment son **évolution** de la phase de latence à la phase symptomatique.
8. Il faut que le choix des sujets qui recevront un traitement soit opéré selon des **critères préétablis**.
9. Il faut que le **coût** de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
10. Il faut assurer la **continuité d'action** dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toute ».

Annexe VIII : Conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique pendant la grossesse

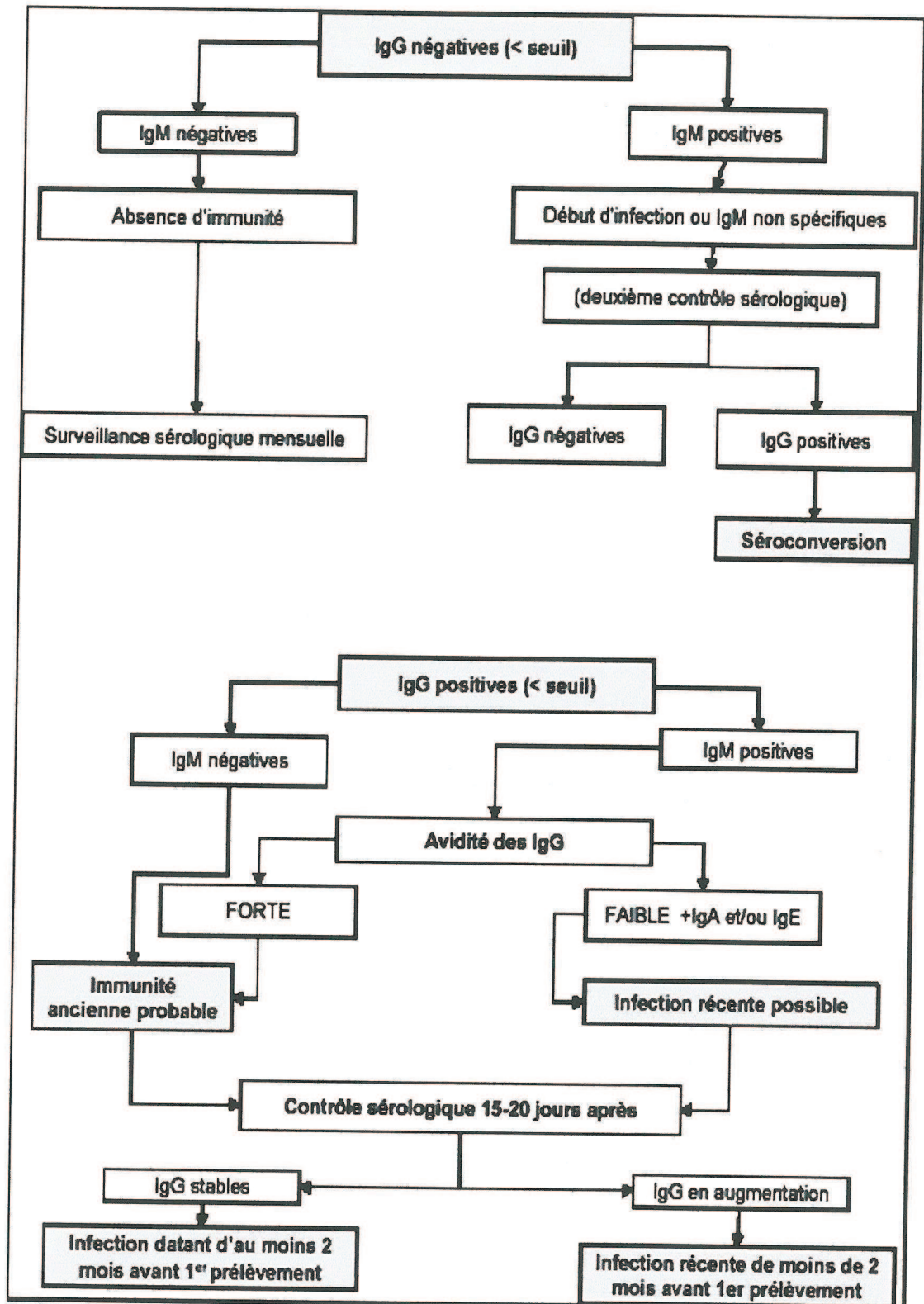


Figure 3 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente

(adapté de Bessières, 2003)

Annexe IX : Conduite à tenir devant une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse

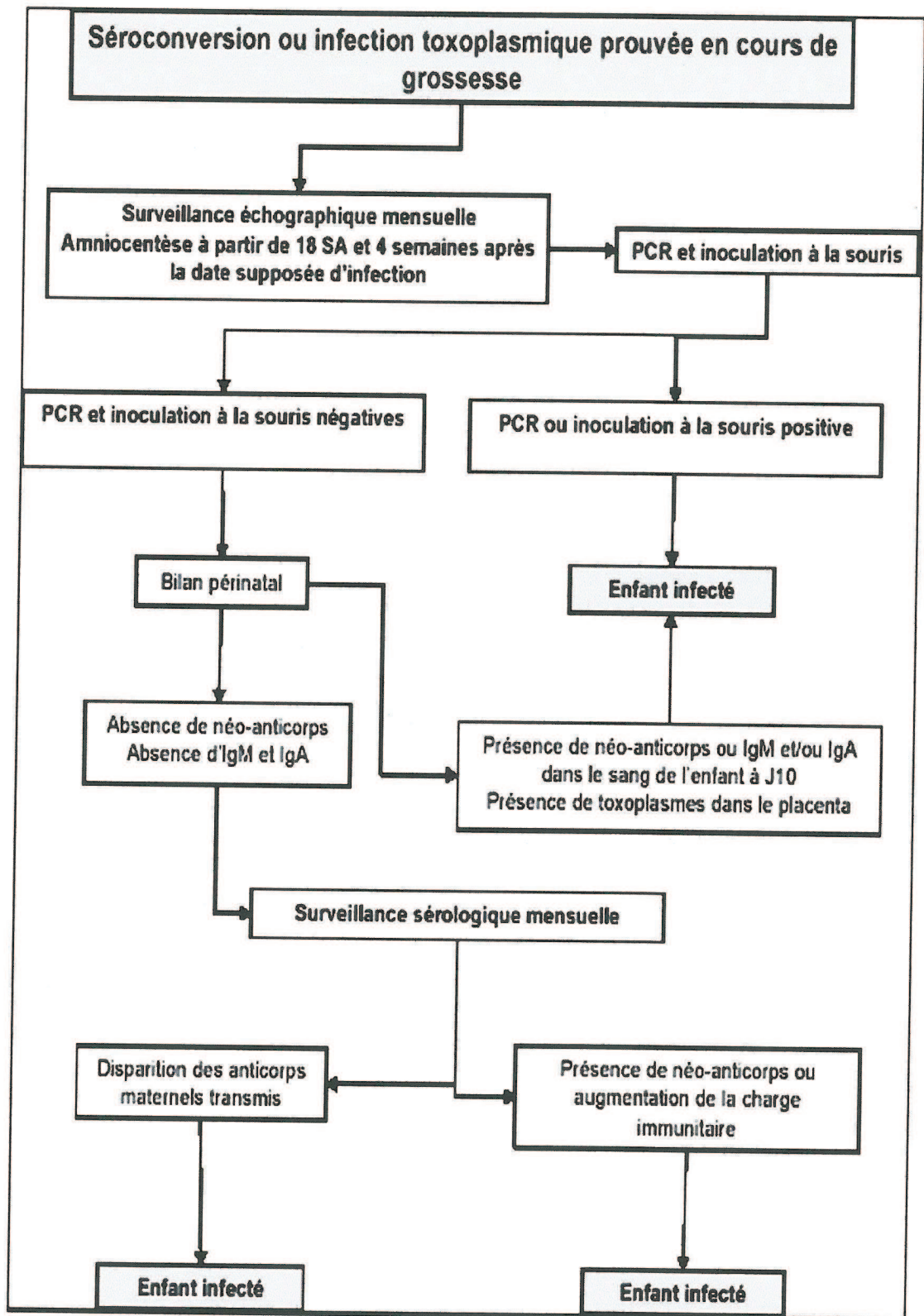


Figure 4 : Stratégie de diagnostic d'une toxoplasmose congénitale devant une séroconversion ou une infection toxoplasmique récente pendant la grossesse

Annexe X : Grille d'items

Identité	
Nom mère	Date de naissance mère
Nom enfant	Date de naissance bb

Contexte psychosocial	
Lieu d'habitation	Niveau d'étude
Origine	Gestité
Couverture sociale	

Déroutement de la grossesse	
Date de début de grossesse	Maternité d'origine
consultation interne	consultation externe
Commentaires sur grossesse	Taux IgG initial

Séroconversion toxoplasmique	
signe clinique	Date de découverte de la séroconversion
Terme de séroconversion	Taux IgM séroconversion
Avidité IgG	IgG Grossesse
IgM grossesse	

Traitement	
Délai de traitement	Posologie pyriméthamine
Posologie sulfadiazine	Posologie spyramicine
Posologie acide folinique	Durée pyriméthamine

Explorations complémentaires

Consultation de diagnostic prénatal	Amniocentèse	Terme amniocentèse
PCR sur liquide amniotique	Inoculation liquide amniotique	Culture liquide amniotique
Ponction de sang fœtal	PCR PSF	Culture PSF
Inoculation PSF	Signes PSF	Terme PSF
Nombre d'échographie	Echographiste	Signes échographique
Terme signe échographique		

Accouchement

Mode d'accouchement	Déclenchement	Terme d'accouchement
Couleur LA	Apgar 1'	Apgar 5'
Apgar 10'	Réanimation	Poids
périmètre crânien	1er examen clinique	Sang du cordon
IgG cordon	IgM cordon	PCR sur sang de cordon
Inoculation sur sang de cordon	culture sur sang de cordon	Inoculation placenta
PCR placenta	Culture placenta	anatomopathologie du placenta
PCR sur PLA à l'acc		

Séjour de l'enfant

Hospitalisation en néonatalogie	Durée de l'hospitalisation	durée séjour maternité
Examen clinique pendant séjour	Périmètre crânien J4	

Bilan initial de l'enfant

Age 1ère sérologies	Taux IgG enfant	Taux IgM enfant
PCR enfant	Taux IgG maternel	Taux IgM maternel
Leucocytes	Plaquettes	Fond d'œil
ETF	Radiographie du crâne	Ponction lombaire

Traitement de l'enfant

Type traitement enfant	Posologie pyriméthamine	Posologie sulfadiazine
Posologie sulfadoxine	Posologie spyramicine	Posologie acide folinique
Age du début traitement	Durée traitement	age arrêt traitement
intolérance au traitement		

Suivi de l'enfant

Examen clinique	Poids	Périmètre crânien
Taille	Examen neurologique	Développement psychomoteur
Evolution des IgG	rebond sérologique	Age de négativation IgG
Evolution IgM	rebond IgM	Changement traitement
Age du changement de traitement	Taux d'hémoglobine	Leucocytes
plaquettes	signe ophtalmologique	Age signes ophtalmologiques
Nombre de consultations pédiatriques	Age arrêt suivi	

Diagnostic final

Toxo congénitale	Toxo sérologique	absence d'infection toxo
------------------	------------------	--------------------------

Annexe XI : Anatomopathologie du fœtus ayant subi une interruption médicale de grossesse

« Degré de macération avancé, discrètes lésions inflammatoires touchant de nombreux organes, le tissu conjonctif interstitiel de la langue, du diaphragme, du myocarde est le siège d'un infiltrat inflammatoire peu abondant regroupé en amas périvasculaires, au niveau pulmonaire et péricardique aussi. Le foie et la rate sont entièrement lysés, la médullaire rénale comporte plusieurs foyers de calcification à contours géographiques, entourés d'un discret infiltrat inflammatoire, évoquant des calcifications post-nécrotiques sans spécificité. Le parenchyme cérébral est lysé et fragmenté, de nombreux petits amas mononucléés sont dispersés au sein du parenchyme cérébral, aucune structure parasitaire n'a été retrouvée. Malgré absence de structure parasitaire identifiée la présence de multiples petits infiltrats inflammatoires cérébraux et cardiaques est évocatrice d'une infection toxoplasmique. »

Fiche de suivi pour les séroconversions toxoplasmiques

Nom, Prénom de la mère :

Terme de la séroconversion en semaine d'aménorrhée :

Signes cliniques :

Taux IgG :

- | | | |
|---|--------|--------|
| - Sérologie précédant la séroconversion : | Date : | Taux : |
| - Sérologie lors de la séroconversion : | Date : | Taux : |
| - Sérologie(s) de confirmation : | Date : | Taux : |

Taux d'IgM :

- | | | |
|---|--------|--------|
| - Sérologie précédant la séroconversion : | Date : | Taux : |
| - Sérologie lors de la séroconversion : | Date : | Taux : |
| - Sérologie(s) de confirmation : | Date : | Taux : |

Autres tests sérologiques, date et résultats :

Traitement(s) prescrit(s) (type de molécule, posologie et date du début du traitement et éventuellement d'arrêt ou de changement) :

Diagnostic anténatal :

- Amniocentèse (date et examens demandés) :

- Résultat PCR :
- Résultat inoculation à la souris :

- Echographies :

- Signes cliniques de toxoplasmose congénitale :

- Terme :

- Staff anténatal :

Nom , Prénom de l'enfant :

Date de naissance et terme :

Signes cliniques à la naissance :

Envoi du placenta en parasitologie : oui non

- Résultats PCR :
- Résultats inoculation à la souris :

Sérologie de l'enfant à la maternité :

- Taux d'IgG :
- Taux d'IgM :
- Charge immunitaire :
- Résultat du Western blot :

Sérologie de la mère pendant le séjour :

- Taux d'IgG :
- Taux d'IgM :
- Charge immunitaire :

Fond d'œil (date et résultats) :

Echographie transfontanellaire (date et résultats) :

Autres examens réalisés pendant le séjour :

Traitement mis en place (type de molécule, posologie et date du début du traitement) :

Séroconversion toxoplasmique : Éléments pratiques à ne pas oublier en salle de naissance et en suite de couches

A l'attention des sages-femmes, obstétriciens et pédiatres :

En salle de naissance :

- Refaire le point sur la séroconversion toxoplasmique à l'aide de la fiche de suivi pour faciliter le passage d'informations entre les équipes obstétricale, pédiatrique et parasitologique sur les circonstances de la séroconversion.
- Examen minutieux du nouveau-né à la recherche de signes d'une infection en cours, principalement lors d'une séroconversion du troisième trimestre, tel qu'une hépatosplénomégalie, des anomalies neurologiques, de signes de thrombopénie, macro ou microcéphalie...
- Envoi du placenta en parasitologie pour une étude par amplification par PCR de l'ADN du toxoplasme et par inoculation à la souris, en précisant le contexte de la séroconversion et sa prise en charge (photocopie du récapitulatif).

En suites de couches :

- prélèvement sanguin à J3 de la mère et de l'enfant (pas de sérologie au cordon car risque de faux positifs) pour une étude par western blot et pour un calcul de la charge immunitaire, pour une comparaison des deux sérums.
- cf. protocole pédiatrique préexistant pour la prise en charge pédiatrique.

Mlle Esther BLOUIN
Etudiante sage-femme

Le 15 avril 2008