



HAL
open science

Toxoplasmose et grossesse

Lucie Romanet

► **To cite this version:**

| Lucie Romanet. Toxoplasmose et grossesse. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01525076

HAL Id: dumas-01525076

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01525076>

Submitted on 19 May 2017

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.

Toxoplasmose et Grossesse

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18 MAI 2017

Par Mlle Lucie ROMANET

Née le 16 Mai 1987 à Reims

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

MEMBRES DU JURY

Président : Madame le Professeur Nadine AZAS

Directeur de thèse : Madame Magali CASANOVA

Membre : Madame Sophia BERTILLE

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie

27 Bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France

Tél. : +33 0(4) 91 83 55 00 – Fax : +33 0(4) 91 80 26 12 – www.pharmacie.univ-mrs.fr

Toxoplasmose et Grossesse

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18 MAI 2017

Par Mlle Lucie ROMANET

Née le 16 Mai 1987 à Reims

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

MEMBRES DU JURY

Président : Madame le Professeur Nadine AZAS

Directeur de thèse : Madame Magali CASANOVA

Membre : Madame Sophia BERTILE

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie

27 Bd Jean Moulin – CS 30064 – 13385 Marseille cedex 05 – France

Tél. : +33 0(4) 91 83 55 00 – Fax : +33 0(4) 91 80 26 12 – www.pharmacie.univ-mrs.fr



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-
GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-
BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine
LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI
--	------------------------

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN- TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER- DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET LEFRANC NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE- M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO- ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,
HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-
LEDDÉ
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice
BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-
LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES
A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUA

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1er décembre 2015

Remerciements

Aux membres du Jury,

A Madame Nadine AZAS, Présidente du jury,

Pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir participer à l'évaluation de ce travail en acceptant de présider ce jury, je vous adresse mes plus vifs remerciements.

A Madame Magali CASANOVA, Directeur de thèse,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir accepter la direction de cette thèse et je vous en suis très reconnaissante. Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, pour votre esprit critique et tous vos conseils avisés qui ont permis son aboutissement, je vous exprime toute ma gratitude. En espérant que le résultat soit à la hauteur de vos attentes, je vous présente mes plus sincères remerciements.

A Madame Sophia BERTILLE, Membre du Jury,

Pour m'avoir amicalement proposé de faire partie de ce jury malgré ton appréhension, je te suis très sincèrement reconnaissante. Merci pour ton soutien et ton aide précieuse. C'est un honneur pour moi de te compter parmi mes amis les plus sincères.

A mes parents,

Par votre amour et votre éducation, vous avez fait de moi qui je suis. Vous avoir comme parents a été ma plus grande chance dans la vie et elle l'est toujours ; j'en suis très reconnaissante et espère de tout mon cœur en être digne. Merci de m'avoir offert une enfance des plus heureuses et de m'avoir transmis des valeurs de vie qui me sont chères. Vos encouragements et votre soutien m'ont permis d'arriver ici aujourd'hui, après toutes ces années d'étude. Vous êtes ma bonne étoile. Je vous aime tant et suis fière d'être votre fille unique et préférée.

A mes frères, Charlie et Victor,

Tant de merveilleux souvenirs avec vous depuis 30 ans ! Nous avons construit une belle complicité dont je suis très fière. Vous tenez une place essentielle dans ma vie et je souhaite que jamais cela ne change. J'ai hâte que notre famille s'agrandisse et que nous partagions encore de beaux moments tous ensemble. Je vous aime et serai toujours là pour vous.

A ma mamie et toute ma famille, partout en France et ailleurs,

Même si l'on ne se voit pas autant que je le souhaiterais, je vous porte tous dans mon cœur.

A ma belle-famille,

Voilà maintenant 14 ans que vous faites partie de ma vie pour mon plus grand plaisir. Je retrouve avec vous l'esprit de famille que j'aime tant et je suis heureuse de faire partie de la vôtre. Merci pour votre présence et votre soutien. Une pensée particulière à papy Toto que j'aimais tant...

A mes amies d'enfance, de jeunesse et d'après...

A Manou, toutes les deux si différentes et pourtant si complices, toujours là l'une pour l'autre depuis tout ce temps...

A Clairou, que de souvenirs partagés avec toi aussi, et j'ai toujours autant de plaisir à te voir.

A Angelina et Mathilde, mes copines adorées.

A mes amies de fac,

A Flavie, que j'adore toujours autant depuis toutes ces années, malgré la distance, tu restes dans mon cœur.

Au binôme de folie, Marjo et Fafa, les TP n'auraient pas été les mêmes sans vous. Et le reste aussi d'ailleurs...

A Soso et Caro, je retiendrai en particulier les nombreuses et interminables parties de contrée à la cafet'...

J'ai passé avec vous des moments inoubliables et je suis heureuse de toutes vous avoir à mes côtés encore aujourd'hui.

A ma Loulou,

Ma binôme, coloc', partenaire de contrée et surtout mon amie. Notre amitié s'est révélée comme une évidence sur les bancs de la fac. Nous avons tout partagé ensemble : les TP, les cours, les révisions, les partiels, les soirées en tout genre, les fous rires, les angoisses, les joies et les peines. Merci pour tous tes bons conseils. Tu es et resteras ma chouchou que j'aime.

A Bruno, l'amour de ma vie,

Notre rencontre est la plus belle chose qui me soit arrivée. Ton amour fait de moi la plus heureuse des femmes depuis 14 ans et je te remercie pour ça. A mes côtés depuis toutes ces années, tu m'as soutenue, encouragée, poussée, motivée, supportée ... en attendant patiemment (ou presque) l'aboutissement définitif de mes études. C'est une page nouvelle qui s'ouvre à nous aujourd'hui et je suis pleine d'espoir pour notre vie future... Je t'aime.

*« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES.
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEURS AUTEURS. »*

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS	21
LISTE DES FIGURES	23
LISTE DES TABLEAUX	25
INTRODUCTION	26
1 GENERALITES SUR <i>TOXOPLASMA GONDII</i>	27
1.1 Trois aspects morphologiques.....	27
1.1.1 Tachyzoïtes : forme végétative	29
1.1.2 Bradyzoïtes : forme kystique.....	30
1.1.3 Oocystes : forme de résistance environnementale	32
1.2 Cycle parasitaire	33
1.2.1 Cycle HD-HI.....	34
1.2.1.1 Phase HD.....	34
1.2.1.2 Phase environnementale.....	35
1.2.1.3 Phase HI.....	35
1.2.2 Cycle HI-HI	37
1.2.3 Cycle HD-HD	37
1.3 Différents génotypes de <i>Toxoplasma gondii</i>	38
2 LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE	39
2.1 Epidémiologie de la toxoplasmose.....	39
2.1.1 Prévalence géographique mondiale.....	39
2.1.2 Prévalence de la toxoplasmose en France	41
2.1.2.1 Une séroprévalence globale élevée mais variable	41
2.1.2.2 Une séroprévalence en baisse.....	44
2.1.3 Incidence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France	46
2.2 Modes de contamination	46
2.2.1 Contamination par les kystes après consommation de viande crue ou mal cuite.....	48
2.2.2 Contamination par les oocystes	49
2.2.2.1 Contact avec le sol.....	49
2.2.2.2 Contact avec les litières.....	49
2.2.2.3 Contamination par contact direct avec les chats : une fausse idée reçue.....	50

2.2.2.4	Consommation de crudités	50
2.2.2.5	Consommation de mollusques crus	50
2.2.2.6	Consommation d'eau	51
2.2.3	Contamination par les tachyzoïtes	51
2.3	Physiopathologie	52
2.3.1	Primo-infection.....	52
2.3.1.1	Première phase : dissémination parasitaire.....	52
2.3.1.2	Deuxième phase : contrôle de la charge parasitaire.....	53
2.3.1.3	Troisième phase : enkystement	53
2.3.2	Réactivation.....	54
2.4	Expression clinique	55
2.4.1	Différentes formes cliniques chez les femmes enceintes immunocompétentes	55
2.4.1.1	Toxoplasmose ganglionnaire.....	55
2.4.1.2	Atteintes oculaires.....	56
2.4.1.3	Atteintes sévères.....	56
2.4.2	Cas de la toxoplasmose chez les femmes enceintes immunodéprimées	57
2.5	Toxoplasmose congénitale	58
2.5.1	Epidémiologie	58
2.5.2	Transmission materno-fœtale du parasite.....	60
2.5.3	Expression clinique de la toxoplasmose congénitale	62
2.5.3.1	Sévérité de l'atteinte fœtale en fonction de l'âge gestationnel	62
2.5.3.2	Quatre formes cliniques	63
2.5.3.3	Signes cliniques majoritaires	64
2.5.3.4	Incidence des différentes formes cliniques.....	68
3	PROGRAMME NATIONAL DE PREVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE	71
3.1	Dépistage et surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives	71
3.1.1	Cinétique des anticorps au cours de la primo-infection	72
3.1.2	Les techniques du dépistage sérologique de la toxoplasmose	74
3.1.3	Conduite du dépistage sérologique chez la femme enceinte	76
3.1.3.1	Absence de détection d'IgG et d'IgM	77
3.1.3.2	Absence de détection d'IgG mais détection d'IgM	78

3.1.3.3	Détection d'IgG mais avec absence de détection d'IgM	80
3.1.3.4	Détection d'IgG et d'IgM	82
3.2	Mesures hygiéno-diététiques de prévention primaire	84
3.2.1	Consommation de viande bien cuite ou congelée	84
3.2.2	Cuisson des fruits et légumes	85
3.2.3	Lavage et/ou épluchage des crudités	85
3.2.4	Nettoyage quotidien des litières	86
3.2.5	Règles d'hygiène générales	86
3.2.6	Autres recommandations	86
3.2.7	Liste de recommandations officielles	87
3.3	Prise en charge anténatale d'une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse ...	89
3.3.1	Traitement prophylactique de la toxoplasmose congénitale	89
3.3.1.1	En cas d'infection maternelle survenue avant la 28 ^{ème} SA	90
3.3.1.2	En cas d'infection maternelle survenue après la 28 ^{ème} SA	90
3.3.1.3	Discussions sur l'efficacité du traitement prophylactique	93
3.3.2	Diagnostic prénatal	93
3.3.2.1	Indications du diagnostic prénatal	93
3.3.2.2	Modalités du diagnostic prénatal	95
3.3.2.3	Interprétations des résultats du diagnostic prénatal	96
3.3.3	Prise en charge d'un diagnostic prénatal positif	99
3.3.3.1	Place de l'interruption médicale de grossesse	99
3.3.3.2	Traitement <i>in utero</i> des fœtus infectés	99
3.4	Prise en charge postnatale d'une séroconversion en cours de grossesse	101
3.4.1	Diagnostic néonatal	101
3.4.1.1	Bilan clinique	101
3.4.1.2	Bilan paraclinique	101
3.4.1.3	Bilan biologique	102
3.4.2	Diagnostic postnatal	103
3.4.3	Traitement et suivi postnatals de la toxoplasmose congénitale	105
3.4.3.1	Schémas thérapeutiques	105
3.4.3.2	Précautions et traitement concomitant	106

3.4.3.3	Efficacité du traitement postnatal.....	107
3.4.3.4	Suivi postnatal	108
3.5	Efficacité du programme de prévention	110
CONCLUSION.....		113
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		114

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique
AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments
ARN : acide ribonucléique
CIC : calcification intracrânienne
CNR : Centre national de référence
cp : comprimé
DHFR : dihydrofolate réductase
DNN : diagnostic néonatal
DPN : diagnostic prénatal
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase
HAS : Haute autorité de santé
HD : hôte définitif
HI : hôte intermédiaire
IFN γ : interféron gamma
Ig : immunoglobuline
 IgA : immunoglobuline A
 IgE : immunoglobuline E
 IgG : immunoglobuline G
 IgM : immunoglobuline M
IL-12 : interleukine 12
IMG : interruption médicale de grossesse
INVS : Institut national de veille sanitaire
IRM : imagerie par résonance magnétique
ISAGA : immunosorbent agglutination assay
MGG : May-Grunwald-Giemsa
MUI : million d'unités internationales
NFS : numération formule sanguine
NK : natural killer
NO : acide nitrique
PCR : polymerase chain reaction

PNN : polynucléaire neutrophile

SA : semaine d'aménorrhée

SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise

SYROCOT : Systematic review on congenital toxoplasmosis

TC : toxoplasmose congénitale

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE <i>T. GONDII</i> ET DE SES ORGANITES	28
FIGURE 2 : TACHYZOÏTES DE <i>T. GONDII</i>	29
FIGURE 3 : BRADYZOÏTE DE <i>T. GONDII</i> AU SEIN D'UN KYSTE CEREBRAL DE SOURIS	31
FIGURE 4 : KYSTES TISSULAIRES DE <i>T. GONDII</i> AU SEIN DE CERVEAUX DE SOURIS	31
FIGURE 5 : OOCYSTES DE <i>T. GONDII</i>	32
FIGURE 6 : DIFFERENTS TYPES DE CYCLES DE <i>T. GONDII</i>	33
FIGURE 7 : CYCLE HD-HI DE <i>T. GONDII</i>	36
FIGURE 8 : ETAT MONDIAL DE LA SEROPREVALENCE DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES OU EN AGE DE PROCREER ENTRE 1999 ET 2009	40
FIGURE 9 : SEROPREVALENCE DE LA TOXOPLASMOSE EN FONCTION DE L'AGE DES FEMMES ENCEINTES EN 2010 EN FRANCE	42
FIGURE 10 : EVOLUTION DE LA SEROPREVALENCE DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ENTRE 1960 ET 2010 EN FRANCE	44
FIGURE 11 : EVOLUTION DE LA SEROPREVALENCE REGIONALE DE LA TOXOPLASMOSE (EN %) CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ENTRE 1995 ET 2010 EN FRANCE	45
FIGURE 12 : PRINCIPALES SOURCES ENVIRONNEMENTALES ET ALIMENTAIRES D'INFECTION HUMAINE A <i>T. GONDII</i>	47
FIGURE 13 : DISTRIBUTION REGIONALE DU NOMBRE DE CAS DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE DIAGNOSTIQUES EN FRANCE EN 2013 POUR 1000 NAISSANCES	59
FIGURE 14 : RISQUE DE TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE DE <i>T. GONDII</i> EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL LORS DE LA SEROCONVERSION MATERNELLE	61
FIGURE 15 : RISQUE DE DEVELOPPEMENT DE SIGNES CLINIQUES AVANT L'AGE DE TROIS ANS, EN CAS DE CONTAMINATION FŒTALE, EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL A LA SEROCONVERSION MATERNELLE	62
FIGURE 16 : RISQUE GLOBAL D'ATTEINTE FŒTALE EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL A LA SEROCONVERSION	63
FIGURE 17 : SCHEMA D'UNE COUPE ANATOMIQUE DE L'ŒIL	66
FIGURE 18 : FOND D'ŒIL NORMAL ET FONDS D'ŒIL AVEC RETINOCHOROÏDITES TOXOPLASMIQUES	66

FIGURE 19 : ISSUES CLINIQUES A LA NAISSANCE DES CAS DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE DIAGNOSTIQUES EN FRANCE EN 2013.....	68
FIGURE 20 : SCHEMA DE LA CINETIQUE DES ANTICORPS AU COURS DE LA PRIMO-INFECTION TOXOPLASMIQUE.....	72
FIGURE 21 : SCHEMA DE CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SEROLOGIE TOXOPLASMIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE IMMUNOCOMPETENTE (IGG NEGATIVES/IGM NEGATIVES)	77
FIGURE 22 : SCHEMA DE CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SEROLOGIE TOXOPLASMIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE IMMUNOCOMPETENTE (IGG NEGATIVES/IGM POSITIVES)	79
FIGURE 23 : SCHEMA DE CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SEROLOGIE TOXOPLASMIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE IMMUNOCOMPETENTE (IGG POSITIVES/IGM NEGATIVES)	81
FIGURE 24 : SCHEMA DE CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SEROLOGIE TOXOPLASMIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE IMMUNOCOMPETENTE (IGG POSITIVES/IGM POSITIVES)	83
FIGURE 25 : CONDUITE ET CONCLUSIONS DU DPN.....	98
FIGURE 26: CONDUITE A TENIR A LA NAISSANCE DEVANT UNE SEROCONVERSION EN COURS DE GROSSESSE	104
FIGURE 27 : HYDROCEPHALIE EN RESOLUTION CHEZ UN ENFANT ATTEINT DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE APRES TRAITEMENT ET CHIRURGIE ADAPTEE (SCANNER CEREBRAL)	107
FIGURE 28 : CALCIFICATIONS INTRACRANIENNES CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE (SCANNER CEREBRAL).....	108

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : SEROPREVALENCES REGIONALES DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES EN FRANCE EN 2010 (EN %)	43
TABLEAU 2 : NOMBRE DE CAS DE TC DIAGNOSTIQUES EN FRANCE EN 2013 SELON L'AGE DE LA MERE.....	60
TABLEAU 3 : MANIFESTATIONS CLINIQUES CHEZ 327 ENFANTS ATTEINTS DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE ET SUIVIS PENDANT AU MOINS 6 MOIS (ENTRE 1988 ET 2001)	69
TABLEAU 4 : CONDITIONS DE TEMPERATURES NECESSAIRES A LA DESTRUCTION DES KYSTES DE T. GONDII	84
TABLEAU 5 : PRINCIPALES RECOMMANDATIONS POUR LA PREVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE	88
TABLEAU 6 : PRINCIPAUX SCHEMAS THERAPEUTIQUES DU TRAITEMENT POSTNATAL DE LA TC	105

INTRODUCTION

La toxoplasmose est une maladie infectieuse cosmopolite très répandue chez l'Homme et l'animal et causée par le parasite *Toxoplasma gondii*. Le plus souvent bénigne chez une personne immunocompétente, une primo-infection toxoplasmique peut s'avérer bien plus sévère en cas d'immunodépression ou lorsqu'elle est congénitale.

La France appartient aux pays à forte prévalence pour la toxoplasmose, faisant de sa forme congénitale un vrai problème de santé publique. Cette constatation a conduit à la mise en place d'une politique de prévention de la toxoplasmose congénitale il y a presque 40 ans. Ce programme de prévention est un modèle unique au monde basé sur un dépistage obligatoire de la toxoplasmose pendant la grossesse, pratique peu répandue dans les autres pays. Il a permis une forte diminution de la fréquence et de la gravité de la toxoplasmose chez les nouveaux nés.

La toxoplasmose est donc une parasitose dont toute femme enceinte ou désirant l'être entendra parler au moins une fois, pouvant occasionner de nombreuses inquiétudes et interrogations. La toxoplasmose congénitale est-elle fréquente en cas de grossesse ? Quels sont les risques pour mon enfant et moi ? Quelles sont les modalités de diagnostic et de prise en charge de la toxoplasmose en cours de grossesse ? Quels sont les différents modes de contamination ? Existe-t-il des moyens de prévention à adopter pour éviter toute infection pendant ma grossesse ? Autant d'interrogations qui peuvent amener une femme enceinte à demander conseil auprès d'un pharmacien d'officine. Pour apporter les meilleures réponses à ces questionnements et fournir une information claire à toute demande au comptoir, nous allons dresser ici un bilan des connaissances sur le parasite et la parasitose correspondante, d'un point de vue épidémiologique, clinique, diagnostique et thérapeutique, en nous intéressant plus particulièrement à la femme enceinte et son fœtus.

1 GENERALITES SUR TOXOPLASMA GONDII

Toxoplasma gondii est un parasite à développement intracellulaire obligatoire, appartenant à l'ordre des Coccidies, phylum des Apicomplexa. *T. gondii* est la seule espèce actuellement connue du genre *Toxoplasma*. C'est à l'Institut Pasteur de Tunis en 1908 qu'il fut découvert pour la première fois par Nicolle et Manceaux, dans les tissus d'un petit rongeur sauvage *Ctenodactylus gondii*. *Toxoplasma gondii* tire également son nom du grec « *toxon* » signifiant « arc » et rappelant sa forme. *T. gondii* peut parasiter de nombreux hôtes, le chat étant son hôte définitif et tous les animaux homéothermes des hôtes intermédiaires potentiels.

1.1 Trois aspects morphologiques

T. gondii existe sous trois aspects morphologiques différents correspondant aux trois stades infectieux du cycle parasitaire :

- le **tachyzoïte** à division rapide
- le **bradyzoïte** à division lente au sein du **kyste tissulaire**
- l'**oocyste**, stade environnemental contenant les **sporozoïtes**

Tachyzoïtes, bradyzoïtes et sporozoïtes ont en commun leur forme en croissant et sont constitués d'un **pôle apical effilé** et d'un **pôle postérieur renflé** contenant le noyau. La structure générale du parasite est représentée ci-après ([Figure 1](#)). *T. gondii* possède au pôle apical de nombreux organites sécrétoires (rhoptries, granules denses, micronèmes) et une structure cytosquelettique spécialisée, le conoïde, vers lequel converge un réseau de microtubules. Ce « **complexe apical** », caractéristique des Apicomplexa, confère au parasite sa mobilité et son pouvoir invasif au sein des cellules hôtes. Comme illustré par la [figure 1](#), le toxoplasme possède également un réticulum endoplasmique (organite de synthèse des protéines et lipides) et un appareil de Golgi (organite de maturation et sécrétion des protéines

et lipides). On distingue aussi une mitochondrie (organite producteur d'énergie) et l'apicoplaste (organite caractéristique de certains Apicomplexa).

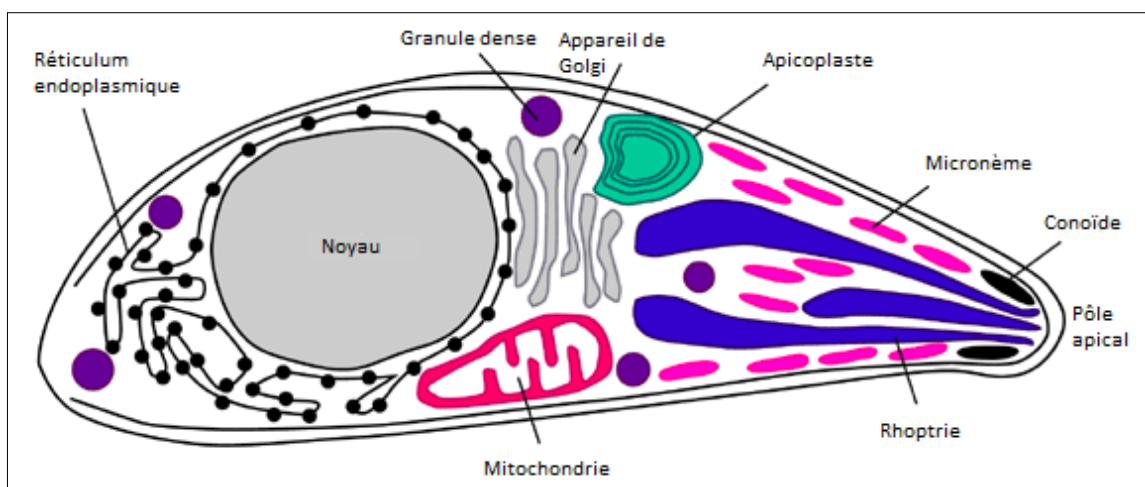


Figure 1 : Représentation schématique de *T. gondii* et de ses organites

Pôle postérieur renflé (à gauche) et pôle apical effilé (à droite). Adapted from (1)

1.1.1 Tachyzoïtes : forme végétative

Appelés aussi trophozoïtes, les tachyzoïtes sont la forme de dissémination du toxoplasme dans l'organisme et mesurent 6 à 8 μm de long pour 3 à 4 μm de large. Les tachyzoïtes peuvent pénétrer au sein des cellules nucléées de tous les animaux homéothermes. Au cours de la phase aigüe de l'infection, ils sont présents dans les circulations sanguine et lymphatique, à la fois sous forme extracellulaire libre et sous forme intracellulaire (dans les monocytes et macrophages). On les retrouve également dans tous les tissus et organes après dissémination (Figure 2). Ils assurent la reproduction asexuée du parasite par une multiplication rapide appelée **endodyogénie**. Les tachyzoïtes sont des organismes fragiles, facilement détruits par le froid, la chaleur et l'acidité. Etant rapidement dégradés par l'acide chlorhydrique gastrique, leur ingestion n'entraîne quasiment jamais de contamination.

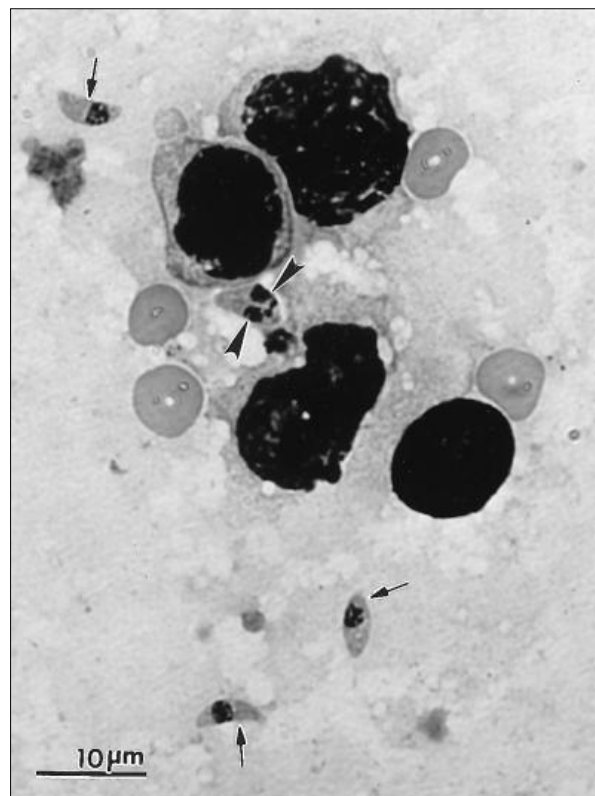


Figure 2 : Tachyzoïtes de *T. gondii*

Tachyzoïte en division (pointes de flèches) et tachyzoïtes seuls (flèches) sur frottis de poumon félin, après marquage au Giemsa. (2)

1.1.2 Bradyzoïtes : forme kystique

Les bradyzoïtes sont morphologiquement très proches des tachyzoïtes. Ils sont contenus à l'état de quiescence dans les **kystes** (Figure 3) qui peuvent être retrouvés chez les hôtes intermédiaires et définitifs.

Les kystes se concentrent préférentiellement dans les tissus et organes pauvres en anticorps comme le cerveau, les yeux et les muscles. Ces kystes sont des structures intracellulaires qui peuvent être plus ou moins sphériques dans les neurones ou de forme allongée dans les cellules musculaires. Ils varient également en taille, de 10 μm pour les plus jeunes qui contiennent seulement deux bradyzoïtes, jusqu'à 200 μm pour les plus âgés qui contiennent des centaines, voire des milliers de bradyzoïtes densément amassés (Figure 4). Ils possèdent une paroi kystique épaisse qui les protège de l'action des anticorps spécifiques et des médicaments anti-toxoplasmes et leur confère une excellente résistance. En effet, seules des températures supérieures à 67°C ou inférieures à -12°C (pendant 3 jours) sont capables de détruire les kystes (3).

Les bradyzoïtes quant à eux sont capables de survivre 1 à 2 h dans un milieu pepsine/acide chlorhydrique tel que le milieu gastrique; ce phénomène est à l'origine de la contamination par ingestion de kystes.

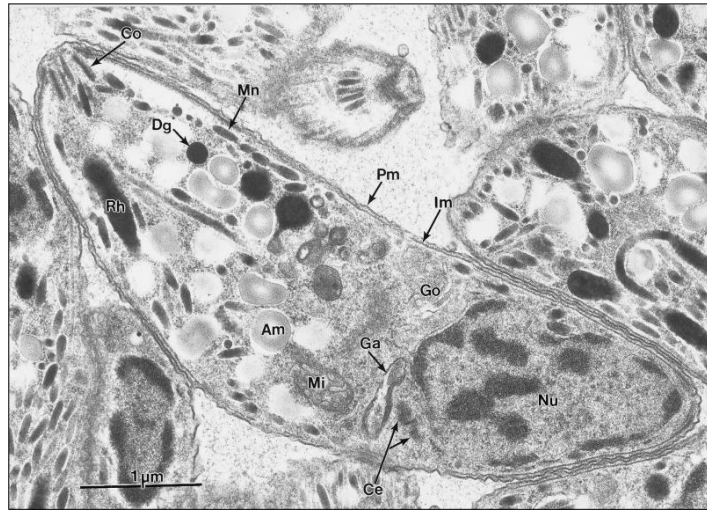


Figure 3 : Bradyzoïte de *T. gondii* au sein d'un kyste cérébral de souris

Am, grain d'amylopectine ; Ce, centrioles ; Co, conoïde ; Dg, granule dense ; Ga, apicoplaste ; Go, appareil de Golgi ; Im, complexe membranaire interne ; Mi, mitochondrie ; Mn, micronème ; Nu noyau ; Pm, plasmalemme ; Rh, rhoptrie. (2)

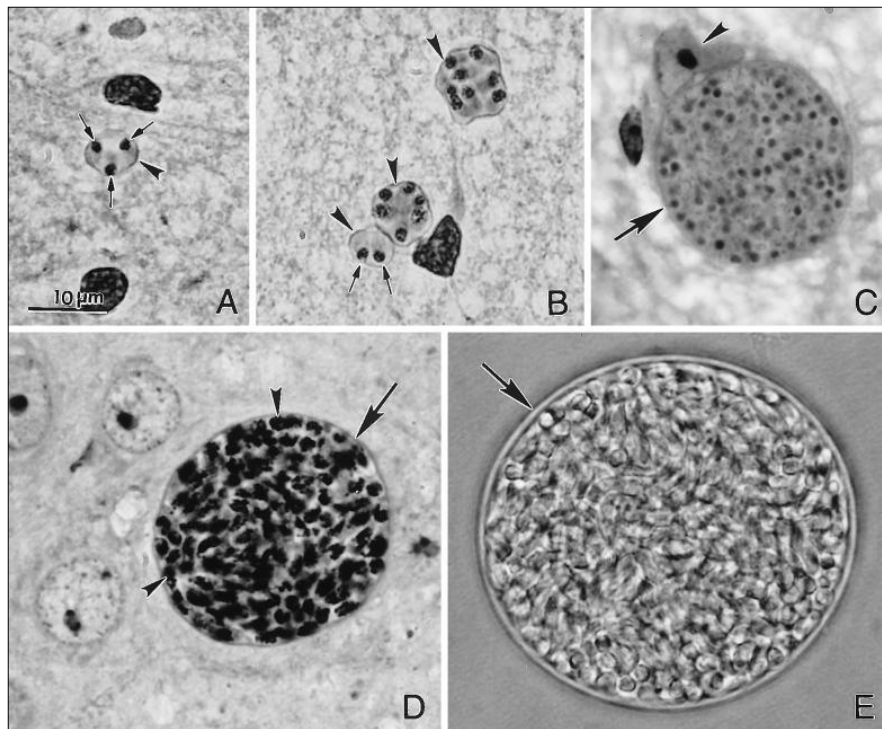


Figure 4 : Kystes tissulaires de *T. gondii* au sein de cerveaux de souris

(A) Kyste tissulaire contenant trois bradyzoïtes (flèches). Tête de flèche : paroi kystique. Frottis avec imprégnation argent et marquage Giemsa. (B) Trois kystes tissulaires. Flèches : bradyzoïtes ; têtes de flèches : paroi kystique. Frottis avec imprégnation argent et marquage Giemsa. (C) Kyste tissulaire intracellulaire. Flèche : paroi kystique ; tête de flèche : noyau de la cellule hôte. Marquage hématoxyline et éosine. (D) Kyste tissulaire avec nombreux bradyzoïtes (têtes de flèches). Flèche : paroi kystique. Coloration PAS. (E) Kyste tissulaire, issu d'un cerveau de souris, contenant des centaines de bradyzoïtes. Flèche : paroi kystique. (2)

1.1.3 Oocystes : forme de résistance environnementale

Les oocystes résultent de la reproduction sexuée chez l'hôte définitif. Ils sont excrétés dans les selles du chat sous forme non sporulée immature, sphérique, d'environ 10 μm de diamètre (Figure 5). Les oocystes non sporulés doivent passer par une phase de maturation (cf partie 1.2.1.2) pour devenir des oocystes sporulés.

La **forme sporulée** correspond au stade infectant, plus ou moins ovoïde, d'environ 10 à 14 μm de diamètre. Chaque oocyste sporulé contient deux sporocystes, contenant chacun quatre sporozoïtes (Figure 5), morphologiquement semblables aux tachyzoïtes et bradyzoïtes (2). Les oocystes sporulés possèdent une paroi multicouche épaisse leur conférant une grande résistance environnementale. Bien que très sensibles à la dessiccation, les oocystes peuvent survivre jusqu'à 18 mois dans le sol humide ou sur les végétaux (4). Ils représentent le foyer tellurique de *T. gondii* et sont à l'origine de la contamination humaine manuportée.

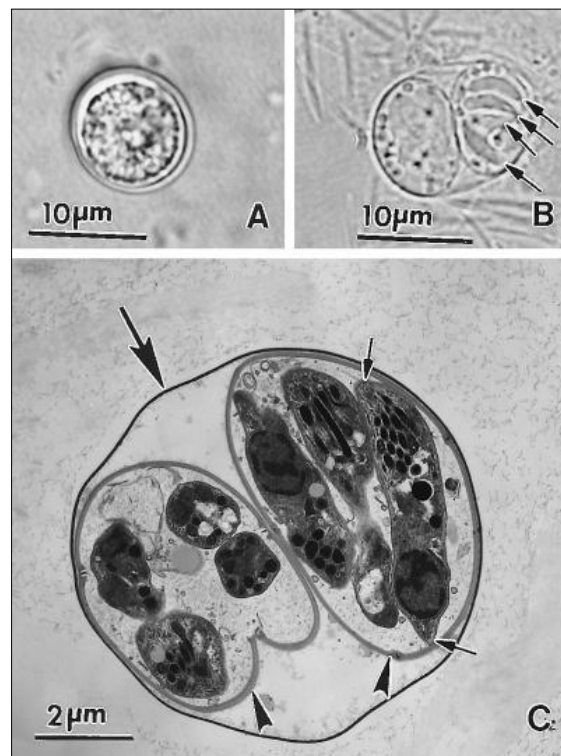


Figure 5 : Oocystes de *T. gondii*

(A) Oocyste non sporulé. (B) Oocyste sporulé contenant deux sporocystes. Quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles dans un des sporocystes. (C) Oocyste sporulé. Grande flèche : paroi de l'oocyste ; têtes de flèches : sporocystes dont l'un coupé longitudinalement (petites flèches). Microscopie électronique à transmission. (2)

1.2 Cycle parasitaire

Le cycle évolutif de *T. gondii* a été décrit pour la première fois en 1970 par Frenkel (5). Il a permis d'en identifier l'**hôte définitif** (HD), le chat (et quelques autres félidés), seul à pouvoir héberger la reproduction sexuée. C'est lui qui représente le principal réservoir du toxoplasme et qui est responsable de sa dissémination environnementale. Tous les animaux homéothermes (mammifères -dont l'homme - et oiseaux) sont des **hôtes intermédiaires** (HI) potentiels, chez qui seule la reproduction asexuée peut se dérouler.

En réalité, il n'existe pas un seul mais plusieurs types de cycles possibles pour *T. gondii* comme l'illustre la Figure 6. Le toxoplasme peut se transmettre non seulement entre hôte définitif et intermédiaire, mais également par carnivorisme entre hôtes intermédiaires ou même entre hôtes définitifs. Le parasite peut aussi passer d'un cycle à l'autre. Les cycles HD-HI, HI-HI et HD-HD sont respectivement décrits dans les parties 1.2.1, 1.2.2 et 1.2.3.

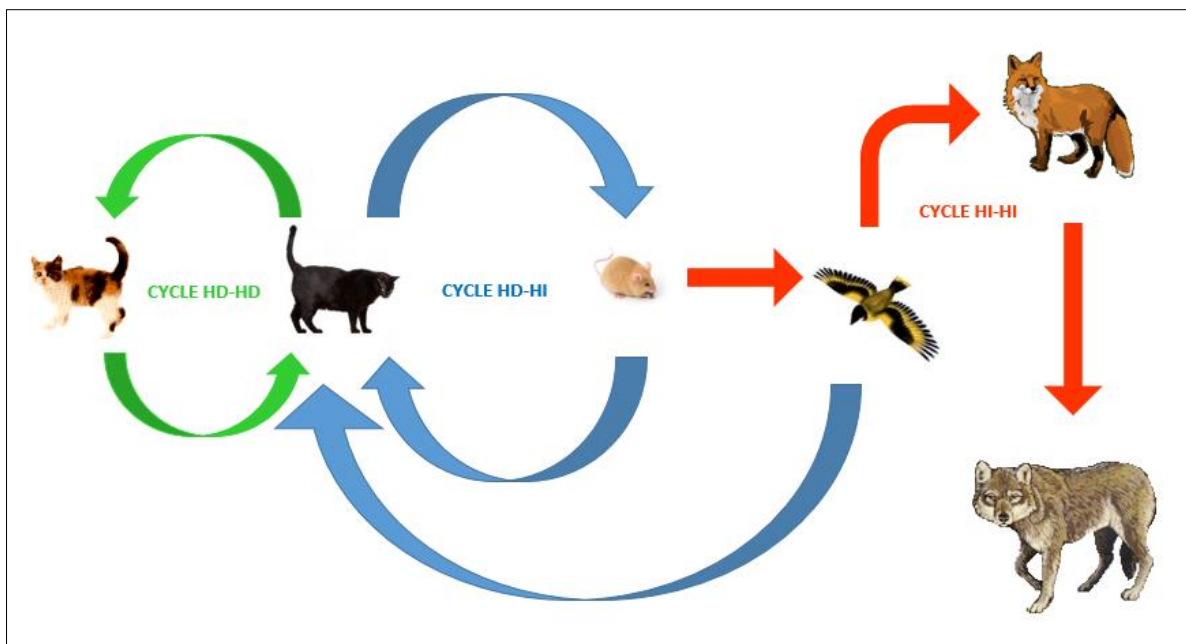


Figure 6 : Différents types de cycles de *T. gondii*

Cycle HD-HD par ingestion de selles (en vert) ; cycle HD-HI par carnivorisme/ingestion de selles (en bleu) ; cycle HI-HI par carnivorisme.

1.2.1 Cycle HD-HI

C'est le cycle de base du toxoplasme qui fait intervenir un hôte définitif, le chat, et un hôte intermédiaire quel qu'il soit. Ce cycle HD-HI est dit « long » car il comprend trois phases différentes (phase HD, phase de maturation dans le milieu extérieur et phase HI) et peut ainsi durer entre 11 jours et plusieurs mois.

1.2.1.1 Phase HD

Le chat se contamine en chassant les HI et en ingérant ainsi les kystes contenus dans ses proies (rongeurs, oiseaux, par exemple). Après destruction de la paroi kystique par les enzymes gastriques, les bradyzoïtes sont libérés dans la lumière intestinale. Ils envahissent les entérocytes, où ils se différencient en tachyzoïtes. C'est alors qu'a lieu la **reproduction asexuée** (Figure 7) par endodyogénies successives. Un amas de parasites se forme dans la cellule parasitée qui finit par dégénérer et libérer tous les nouveaux tachyzoïtes qui vont envahir les autres types cellulaires intestinaux puis être disséminés par le sang à l'organisme entier.

Parallèlement a lieu la **reproduction sexuée** (Figure 7) : certains bradyzoïtes intracellulaires se différencient en mérozoïtes qui se multiplient dans les entérocytes par schizogonie. La rupture des schizontes aboutit à la libération des mérozoïtes qui peuvent à leur tour envahir de nouveaux entérocytes et initier une nouvelle schizogonie ou se différencier en gamétocytes mâles et femelles par **gamétogonie** (un seul gamétocyte par entérocyte parasité). Le gamétocyte femelle produit un macrogamète. Le gamétocyte mâle engendre plusieurs microgamètes fusiformes, flagellés et mobiles, libérés dans la lumière intestinale. Chaque microgamète peut alors féconder un macrogamète intracellulaire pour former un oocyste non sporulé diploïde. Ces oocystes immatures sont non infectants. Ils sont à leur tour libérés dans la lumière intestinale. L'élimination des oocystes dans les fèces du chat débute entre **3 à 10 jours** après l'ingestion des kystes (et dure entre 7 et 20 jours (6)). L'hôte définitif peut excréter plus de 100 millions d'oocystes dans ses selles pendant généralement une période de 15 jours (7).

Cette phase HD aboutissant à l'excrétion d'oocystes a lieu lors du premier contact entre le chat et le parasite (primo-infection), c'est-à-dire essentiellement chez les jeunes chats après sevrage se nourrissant par la chasse.

1.2.1.2 Phase environnementale

L'habitude du chat d'enterrer ses déjections confère un milieu idéal pour la survie et la maturation des oocystes : humidité, absence de lumière, température inférieure à 35°C (4). La phase de maturation des oocystes, appelée **sporogonie** (ou sporulation), peut durer **1 à 21 jours** en fonction des conditions de température et d'hygrométrie (8). Ce processus implique une réduction méiotique et des modifications morphologiques conduisant à la formation d'oocystes sporulés infectants contenant chacun huit sporozoïtes haploïdes (Figure 7). Les oocystes sporulés peuvent persister à l'état de quiescence dans l'environnement jusqu'à plus d'un an. En zone rurale, l'activité de fouissage du sol par les vers de terre, le bêchage de la terre dans les potagers et l'action de ruissellement des eaux de pluie participent à la survie et la remontée des oocystes en surface.

1.2.1.3 Phase HI

Cette source tellurique du toxoplasme est à l'origine de la contamination de l'hôte intermédiaire par ingestion d'aliments souillés par des oocystes sporulés. Les sporozoïtes sont libérés dans le tractus digestif et pénètrent la muqueuse intestinale où ils se différencient en tachyzoïtes. Ils migrent alors vers la lamina propria et pénètrent dans les cellules du système histio-monocytaire pour s'y multiplier. Les tachyzoïtes sont ensuite libérés des cellules et envahissent celles adjacentes, gagnant ainsi progressivement tout l'organisme par l'intermédiaire des monocytes/macrophages sanguins et lymphatiques. Cette phase parasitémique (présence du parasite dans le sang) dure 8 à 10 jours et permet la dissémination rapide du parasite dans tout l'organisme et sa reproduction asexuée par endodyogénie dans tout type de cellules nucléées (Figure 7).

Puis les tachyzoïtes se différencient en bradyzoïtes dont la reproduction très lente (toujours par endodyogénie) au sein des cellules hôtes aboutit à la formation de kystes. Ces kystes peuvent apparaître dès **7 à 10 jours** après la contamination (9) et caractérisent la phase chronique de l'infection (Figure 7). L'hôte intermédiaire ainsi porteur de kystes est à son tour source de parasites pour l'hôte définitif et le cycle HD-HI peut se poursuivre.

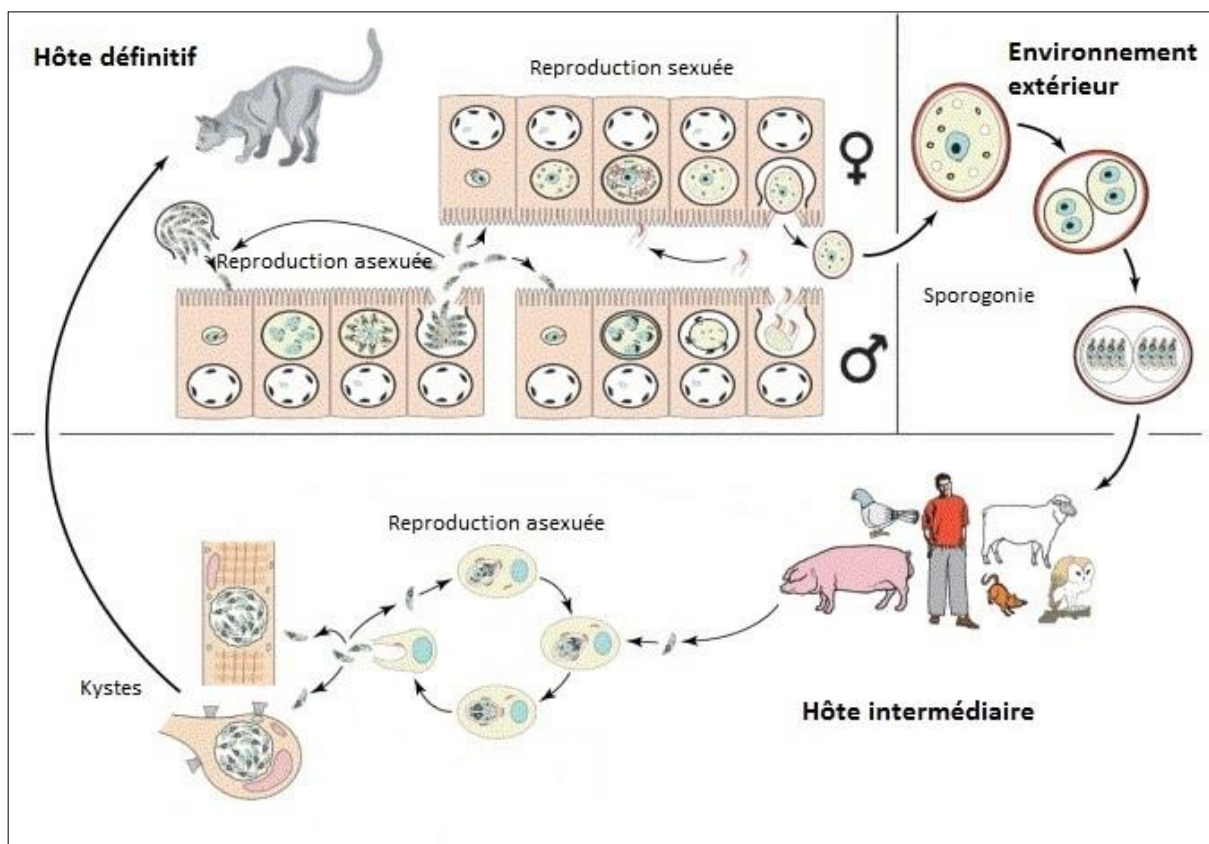


Figure 7 : Cycle HD-HI de *T. gondii*

Hôte définitif : libération intestinale des bradyzoïtes par rupture des kystes ingérés et envahissement des entérocytes - reproduction asexuée du parasite - reproduction sexuée avec formation de microgamètes mâles flagellés libérés dans la lumière intestinale puis fécondation d'un macrogamète femelle intracellulaire par un microgamète et formation d'un oocyste non sporulé libéré et excrété dans les fèces. **Environnement extérieur** : sporogonie avec formation d'un oocyste sporulé contenant 8 sporozoïtes. **Hôte intermédiaire** : reproduction asexuée du parasite dans tout type de cellules nucléées (après ingestion d'oocystes sporulés et dissémination dans l'organisme) et formation de kystes dans les cellules musculaires et les neurones. Adapted from (10)

1.2.2 Cycle HI-HI

Ce cycle se déroule sans intervention du chat et donc sans reproduction sexuée. Le parasite se transmet par **carnivorisme** entre hôtes intermédiaires.

Un HI se contamine par ingestion d'un autre HI porteur de kystes. Les bradyzoïtes libérés dans la lumière digestive pénètrent la muqueuse intestinale et se différencient en tachyzoïtes. De la même manière que pour le cycle HD-HI, les tachyzoïtes se disséminent dans l'organisme de l'HI et s'y reproduisent activement par endodyogénie. Puis ils se différencient en bradyzoïtes pour aboutir à la formation de kystes, à nouveau infectants pour d'autres HI. Ce cycle peut se poursuivre ainsi entre différents HI successifs dans un système proie-prédateur. L'homme n'est pas la proie d'autres carnivores ; il constitue donc une **impasse parasitaire**.

1.2.3 Cycle HD-HD

Dans ce cas, le cycle se déroule uniquement chez le chat qui assure le double rôle d'hôte intermédiaire et définitif ; on parle de cycle « court ».

Le chat se contamine par ingestion de terre, d'eau ou de végétaux souillés par des oocystes sporulés. Une phase « HI » aboutit à la formation de kystes. Elle est suivie d'une phase « HD » aboutissant, 15 à 20 jours après l'infestation (11), à l'évacuation d'oocystes immatures dans les fèces. Ainsi le parasite se retrouve à nouveau dans le milieu extérieur et pourra, après une période de maturation, contaminer un nouveau chat.

Ce cycle HD-HD est beaucoup plus rare que les autres puisque seulement 20 à 22% des chats ingérant des oocystes en ré-excrètent par la suite dans leurs matières fécales (12,13).

1.3 Différents génotypes de *Toxoplasma gondii*

Trois génotypes à diffusion clonale de *T. gondii* sont connus dans le monde (génotypes I, II et III) ; et leur répartition géographique n'est pas homogène. Le génotype II est de loin le plus fréquemment isolé en France (plus de 80% des souches isolées) (14) ; il est aussi le moins virulent pour l'homme et le plus souvent associé à des toxoplasmoses infra-cliniques. Des génotypes recombinants (I/II, I/III, II/III) sont également retrouvés, mais beaucoup plus rarement ; ils sont généralement associés à des toxoplasmoses symptomatiques ou graves. Il existe enfin des génotypes dits « atypiques », qui sont inclassables dans les génotypes classiques, et sont probablement issus de recombinaisons multiples. Lorsqu'ils sont isolés chez l'homme, ils sont toujours associés à des toxoplasmoses graves (15).

Points à retenir

Toxoplasma gondii est un parasite pouvant infecter de nombreux hôtes intermédiaires dont l'Homme.

Son hôte définitif est le chat.

Son cycle complexe et multiple alterne entre hôtes intermédiaires, définitifs et milieu extérieur.

Le parasite existe sous 3 formes différentes :

- le tachyzoïte, forme circulante***
- le bradyzoïte, forme kystique***
- l'oocyste, forme environnementale***

Lors de la contamination de l'Homme, le parasite se dissémine sous forme de tachyzoïtes pour aboutir à la formation de kystes persistants au niveau oculaire, cérébral et musculaire.

2 LA TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

La contamination toxoplasmique chez une femme en cours de grossesse ne présente généralement pas de risque direct pour la mère. En effet, la primo-infection acquise chez un sujet immunocompétent, quel qu'il soit, est le plus souvent peu symptomatique, voire asymptomatique. Chez une femme enceinte immunodéprimée, une primo-infection ou une réactivation toxoplasmique peut en revanche entraîner des symptômes parfois sévères.

Toute la problématique de la toxoplasmose en cours de grossesse repose sur le risque de transmission materno-fœtale du parasite. Une toxoplasmose congénitale est susceptible d'entraîner une mort fœtale ou des complications neurologiques ou ophtalmologiques au cours des premières années de vie de l'enfant.

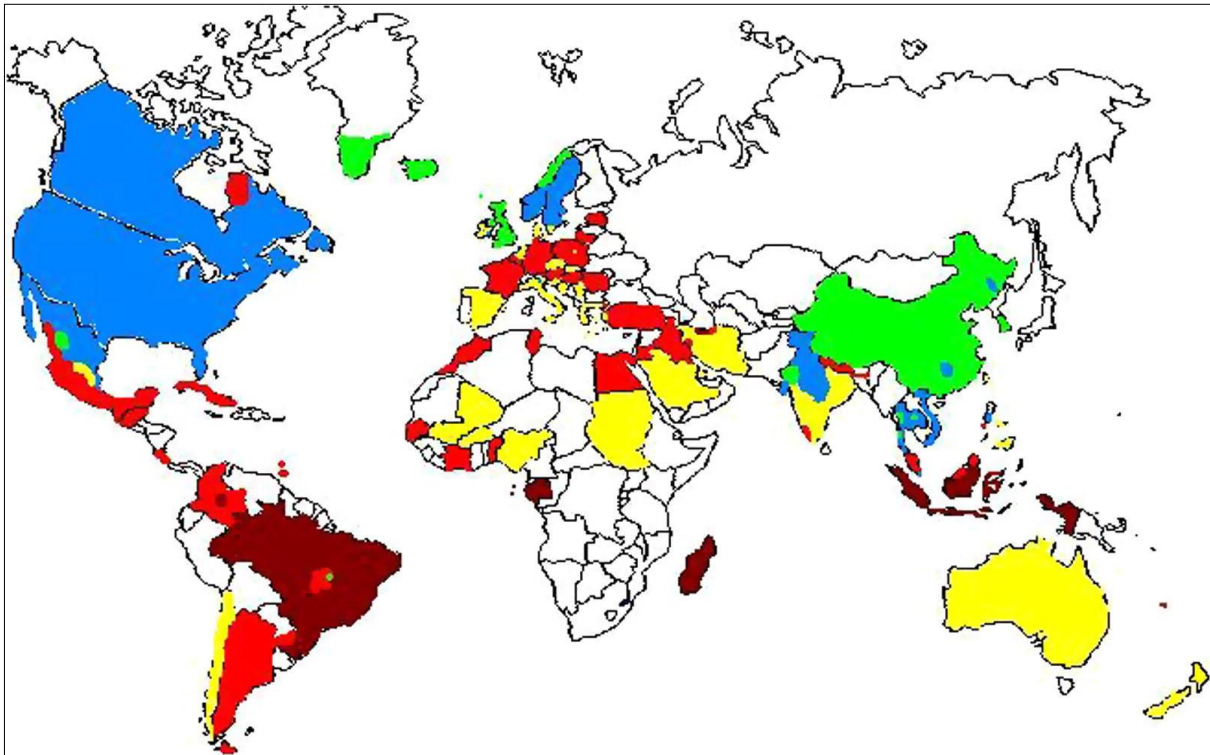
L'étude de la toxoplasmose maternelle et des différents modes de contamination des femmes est donc primordiale pour la prévention de la toxoplasmose congénitale.

2.1 Epidémiologie de la toxoplasmose

2.1.1 Prévalence géographique mondiale

La toxoplasmose est une parasitose cosmopolite immunisante. Lors d'une première infection, la réponse immune entraîne une production d'anticorps spécifiques qui persiste pendant toute la vie de l'hôte et le protège contre une prochaine contamination. La présence de ces anticorps dans le sérum d'un sujet est donc synonyme d'immunité contre la toxoplasmose, on parle de séropositivité. La séroprévalence de la toxoplasmose est le nombre de personnes séropositives dans une population donnée ; elle permet d'évaluer le degré d'exposition à la toxoplasmose de cette population. Au niveau mondial, la séroprévalence de

la toxoplasmose varie largement selon les pays comme l'illustre la figure 8, publiée dans une étude de 2009 (16). Cette figure reprend les chiffres de différentes études de séroprévalence menées à travers le monde entre 1999 et 2009.



	Absence de données		20 – 40%
	< 10%		40 – 60%
	10 – 20%		> 60%

Figure 8 : Etat mondial de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes ou en âge de procréer entre 1999 et 2009

(16)

Les différences de séroprévalence observées à travers le monde peuvent s'expliquer par de nombreux facteurs.

Les **conditions climatiques** sont déterminantes puisqu'elles peuvent affecter la survie du parasite dans l'environnement et, par conséquent, le taux d'infection des animaux de boucherie. Ainsi les pays tropicaux au climat chaud et humide comme le Brésil sont

favorables à des prévalences élevées, tandis que dans les régions les plus froides comme le Canada ou arides sont observées les prévalences les plus faibles. Cependant les conditions climatiques n'expliquent pas à elles-seules les variations de séroprévalence.

Les **facteurs anthropogéniques** sont également très décisifs. Les habitudes alimentaires des populations (méthodes de cuisson de la viande, lavage des mains et des aliments, types de viande ou légumes consommés...) ont une grande incidence sur la prévalence toxoplasmique. La consommation de viande très cuite, en Chine par exemple, pourrait expliquer les faibles séroprévalences observées en dépit d'un climat plutôt favorable. Les conditions socio-culturelles et économiques, la qualité de l'eau et l'assainissement de l'environnement sont également déterminants : une forte densité de population, des conditions d'hygiène défectueuses, la ruralité et le vagabondage des chats font par exemple partie des facteurs favorisant des séroprévalences élevées. La séroprévalence augmente aussi avec l'âge au sein d'une population.

A l'échelle mondiale, l'**incidence de la primo-infection toxoplasmique** chez les femmes enceintes est comprise entre **0,1 et 1%** (17).

2.1.2 Prévalence de la toxoplasmose en France

2.1.2.1 Une séroprévalence globale élevée mais variable

En France, seules les femmes enceintes sont concernées par un dépistage systématique de la toxoplasmose (cf partie 3). Ce dépistage sérologique effectué en début de grossesse permet une estimation de la séroprévalence globale de la population française.

Comme l'illustre la figure 8, une séroprévalence très élevée était observée chez les femmes enceintes en France jusqu'au début des années 2000, malgré un climat tempéré. Même si une diminution a été observée depuis, la séroprévalence globale reste parmi les plus fortes d'Europe : les dernières enquêtes nationales périnatales ont rapporté une **séroprévalence de 37% en 2010**.

Cette prévalence élevée pourrait s'expliquer par deux facteurs principaux :

- ✓ la consommation fréquente de viande saignante et/ou crue
- ✓ l'importance du nombre de chats domestiques sur le territoire

Mais cette prévalence peut varier en fonction de la nationalité des femmes, de leur âge et des régions.

La **nationalité ou le pays de naissance** a une influence sur la séroprévalence des femmes enceintes en France. En 2010, les séroprévalences les plus élevées sont observées chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne et d'Afrique du Nord (respectivement 51% et 44%). En revanche on retrouve des séroprévalences moyennes chez les femmes de nationalité française (36%) ou originaires d'autres pays d'Europe (35%) et beaucoup plus faibles pour les autres nationalités (24%) (18). Ces variations de séroprévalence en France sont le reflet des disparités mondiales.

La séroprévalence augmente également avec l'**âge des femmes**, de 23% pour les moins de 20 ans à 53% pour les plus de 40 ans (Figure 9) (18). Le caractère immunisant de la toxoplasmose et son faible taux de mortalité expliquent ce résultat.

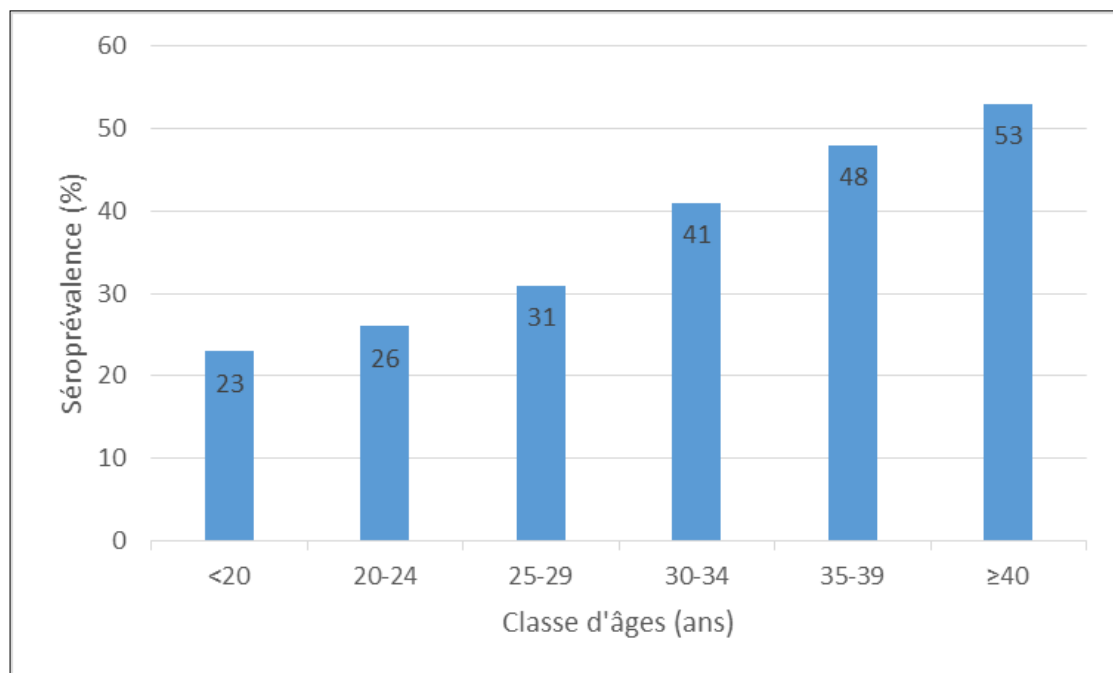


Figure 9 : Séroprévalence de la toxoplasmose en fonction de l'âge des femmes enceintes en 2010 en France

(18)

On observe également des variations importantes de la séroprévalence chez les femmes enceintes d'une **région** à l'autre de la France, quelle que soit l'année étudiée (Tableau 1). La séroprévalence varie ainsi de 25% en région Champagne-Ardenne à 44% en Aquitaine (et jusqu'à 45% pour les régions d'outre-mer).

Régions	Effectifs	Séroprévalences
Alsace	417	25,66
Aquitaine	597	44,22
Auvergne	262	26,34
Basse-Normandie	267	40,07
Bourgogne	297	27,95
Bretagne	655	34,50
Centre	603	36,32
Champagne-Ardenne	284	25,00
Franche-Comté	254	27,56
Haute-Normandie	414	39,37
Île-de-France	3 411	43,07
Languedoc-Roussillon	506	38,34
Limousin	119	42,02
Lorraine	492	28,86
Midi-Pyrénées	576	42,19
Nord-Pas-de-Calais	1 062	34,75
Outre-mer	504	45,44
PACA	1 040	40,67
Pays de la Loire	849	28,74
Picardie	456	35,09
Poitou-Charentes	335	36,12
Rhône-Alpes	1 484	29,31

Tableau 1 : Séroprévalences régionales de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France en 2010 (en %)

Séroprévalences < 30% en vert ; séroprévalences > 40% en rouge. Enquête Nationale Périnatale (ENP) (18)

De la même manière qu'au niveau mondial, ces disparités pourraient s'expliquer par les variations climatiques influençant la présence environnementale du parasite. Les

séroprévalences les plus élevées sont par exemple retrouvées dans les régions d'outre-mer et du sud-ouest de la métropole où le climat est plutôt tempéré ou chaud et humide. A l'inverse c'est dans les régions montagneuses du nord-est au climat beaucoup plus froid que l'on observe les plus faibles séroprévalences. Les habitudes alimentaires peuvent également expliquer les disparités régionales de séroprévalence. Il apparaît par exemple, selon une étude de 2003, une corrélation entre les régions à séroprévalence humaine élevée et les régions où la consommation de viande ovine est la plus importante (19). La prévalence élevée de la toxoplasmose chez les moutons en France (située autour de 30%) peut sans doute expliquer ce phénomène (20).

2.1.2.2 Une séroprévalence en baisse

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes a subi une **importante diminution** (de plus de 50%) depuis une cinquantaine d'années (18,21) (Figure 10).

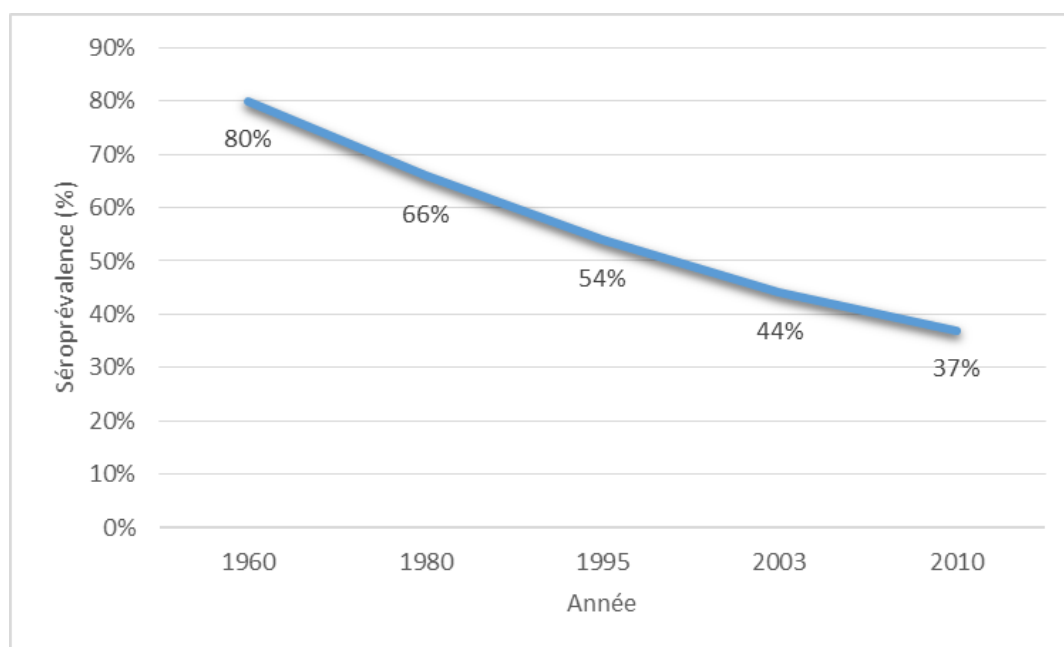


Figure 10 : Evolution de la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes entre 1960 et 2010 en France

(18)

La réduction de la séroprévalence de la toxoplasmose au cours du temps est liée à la conjonction de plusieurs facteurs :

- ✓ amélioration des mesures d'hygiène alimentaire, individuelles et industrielles
- ✓ modifications des conditions d'élevage des animaux (élevage en batterie, utilisation d'antibiotiques)
- ✓ modifications des comportements alimentaires humains : augmentation de la cuisson à cœur des viandes, congélation des aliments (apparition des congélateurs), baisse de la consommation de viandes ovines (18)
- ✓ modifications des comportements alimentaires des chats domestiques (davantage nourris avec des croquettes qu'avec de la viande crue (22))

Tout comme la séroprévalence globale, les disparités régionales tendent à diminuer comme l'illustre la figure 11. En effet, l'écart entre les séroprévalences régionales les plus élevées et les plus basses, en France métropolitaine, est passé de 31% en 1995 à 19% en 2010 (18,19).

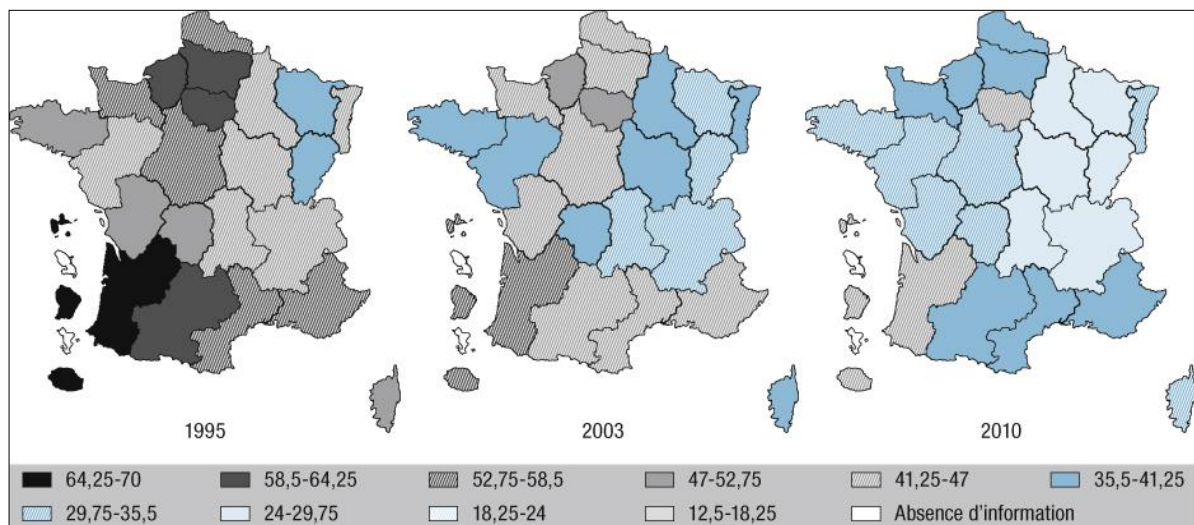


Figure 11 : Evolution de la séroprévalence régionale de la toxoplasmose (en %) chez les femmes enceintes entre 1995 et 2010 en France

ENP (18)

2.1.3 Incidence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France

L'observation d'une diminution de la séoprévalence de la toxoplasmose en France a des conséquences complexes sur le risque d'acquisition de l'infection durant la grossesse. De prime abord, il semble qu'un taux d'immunisation réduit chez les femmes enceintes augmente le risque de primo-infection en cours de grossesse. Cependant, le faible niveau actuel de circulation du parasite dans l'environnement diminue le risque global d'acquisition de l'infection durant la grossesse. En France, l'incidence moyenne de la primo-infection toxoplasmique chez les femmes enceintes est estimée entre **0,2 et 0,6%**, des valeurs très semblables aux valeurs mondiales (22).

2.2 Modes de contamination

L'étude des cycles parasitaires de *T. gondii* permet d'expliquer les multiples modes de contamination possibles de la femme enceinte, dont la majorité est d'origine alimentaire.

Le cycle HI-HI met en évidence la contamination par ingestion de kystes tissulaires (consommation de viande issue d'animaux HI) ([Figure 12](#)).

Le cycle HD-HI met en évidence la contamination par ingestion d'oocystes disséminés par le chat dans l'environnement (consommation de crudités, contact avec les fèces de chat, avec de l'eau ou du sol qui sont souillés) ([Figure 12](#)).

Les tachyzoïtes, présents dans l'organisme des HI lors de la phase de dissémination du parasite, peuvent aussi être la source, beaucoup plus rare, d'une contamination humaine (transfusion sanguine, consommation de lait non pasteurisé).

La figure 12 ci-après illustre bien la grande variété de contaminations possibles de l'homme et de tous les autres HI (herbivores et carnivores).

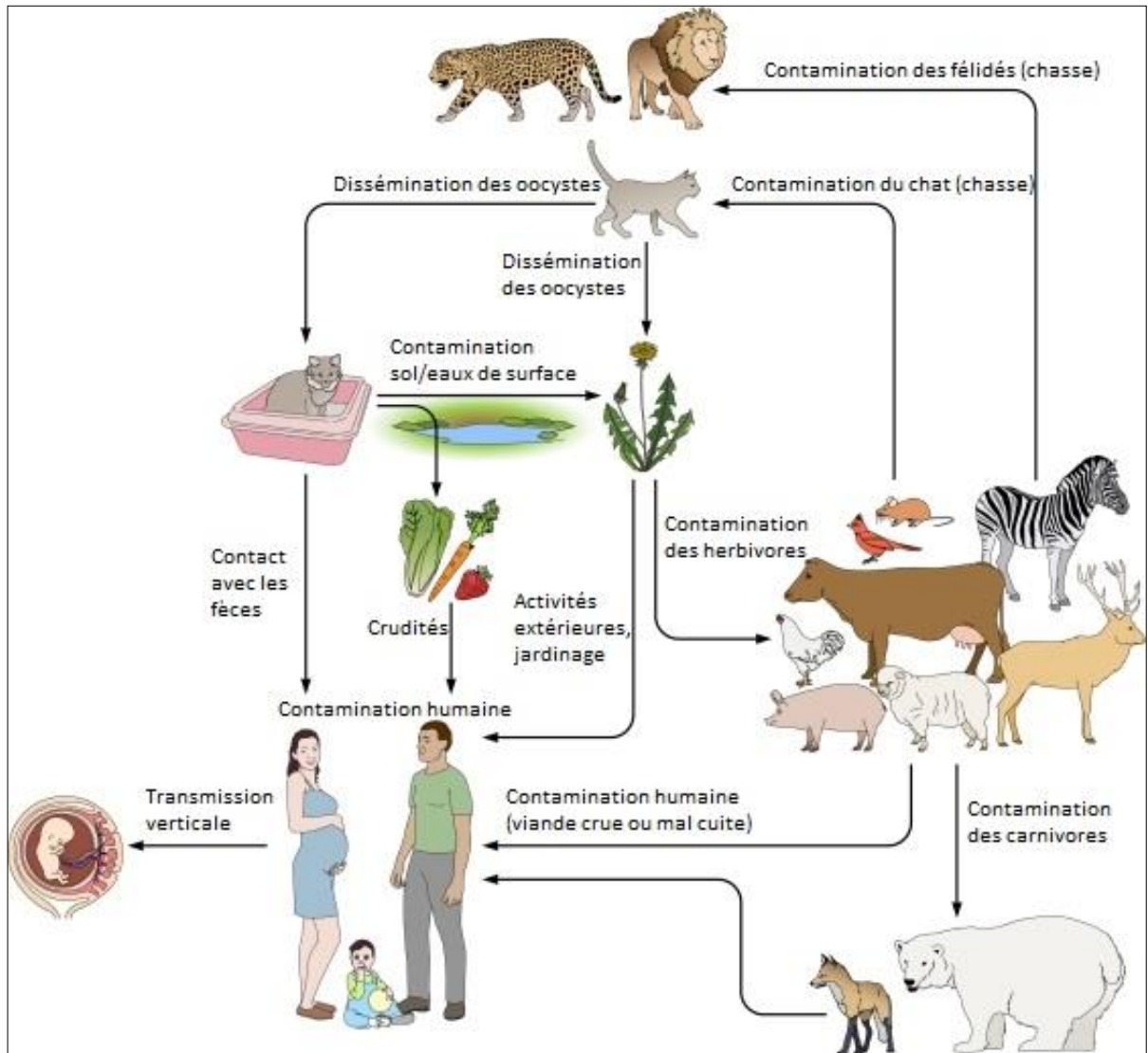


Figure 12 : Principales sources environnementales et alimentaires d'infection humaine à *T. gondii*

(9)

2.2.1 Contamination par les kystes après consommation de viande crue ou mal cuite

La consommation de viande provenant d'animaux porteurs de kystes est la cause principale d'infection à *T. gondii*. En 2000, les sources d'infection de femmes enceintes ont été étudiées dans différents pays d'Europe. Cette étude a estimé que la consommation de viande était responsable de **30 à 63% des cas** d'infection (23).

Dans les pays occidentaux, toutes les viandes provenant d'animaux homéothermes sont considérées comme une source majeure de contamination. Cependant la prévalence parasitaire chez les animaux de boucherie est variable selon les espèces.

En France, des plans de surveillance des viandes ovines et bovines ont conduit à estimer le portage du toxoplasme dans les élevages. Pour les ovins, la séroprévalence globale estimée en 2007 était d'environ 18% pour les agneaux et de 89% pour les adultes. Pour les bovins, la séroprévalence globale estimée en 2009 était de 11% (3). Cette variabilité de la séroprévalence suggère une variabilité du risque associé au type de viande.

Le risque d'infection par la consommation de viande reste difficile à évaluer quantitativement. Cela s'explique par un manque de données sur le nombre et la répartition des kystes au sein des différents hôtes et sur la quantité minimale infectieuse.

Toute consommation de **viande crue ou peu cuite** (charcuterie comprise) provenant de tout type d'animaux homéothermes (bovins, porcs, ovins, gibier, volailles...) représente un risque potentiel de contamination à *T. gondii*, même s'il est suggéré un **risque plus élevé pour les viandes ovines**.

2.2.2 Contamination par les oocystes

L'ingestion ou l'inhalation d'oocystes représente une part importante des modes de contamination par le toxoplasme. La charge parasitaire de *T. gondii* dans l'environnement peut être très élevée, chaque chat infecté pouvant excréter plus de 100 millions d'oocystes (7,24). Les oocystes sporulés peuvent résister à de rudes conditions environnementales et demeurer viables plus d'un an dans un milieu humide. Leur dissémination et leur résistance dans le milieu extérieur permettent au parasite de souiller de nombreux vecteurs (sol, litière, eau, végétaux...) qui sont autant de sources de contamination possibles.

2.2.2.1 Contact avec le sol

La contamination par ingestion ou inhalation d'oocystes est possible après contact direct avec le sol souillé par des oocystes, associé à une mauvaise hygiène des mains. Les situations à risque sont le jardinage, les jeux en extérieur, la fréquentation des bacs à sable... Le contact avec le sol est considéré comme un important facteur de risque d'infection chez les femmes enceintes par une étude européenne (23).

2.2.2.2 Contact avec les litières

Une étude a montré que les oocystes étaient capables de sporuler au sein de litières pour chats du commerce en 2 à 3 jours après leur élimination et de rester viables pendant 14 jours (25). Le contact avec les litières de chats lors du nettoyage est donc considéré comme un facteur de risque d'infection à *T. gondii* pour les femmes enceintes, par ingestion ou inhalation d'oocystes (26). Ce risque existe essentiellement pour les litières de chatons, lorsqu'elles ne sont pas changées quotidiennement.

2.2.2.3 Contamination par contact direct avec les chats : une fausse idée reçue

Contrairement aux idées reçues, le contact direct avec les chats n'est pas considéré par les institutions de santé comme un risque majeur d'infection humaine. Les oocystes sont essentiellement excrétés par les chatons sevrés (car uniquement lors de la primo-infection), pendant une période transitoire de 7 à 20 jours. Malgré une séroprévalence toxoplasmique plutôt élevée chez les chats (entre 20 et 35% selon les études) (24,27–30), la présence globale des oocystes dans leurs fèces à un temps donné est donc minime (0.6 à 1.7%). De plus, les oocystes tout juste excrétés ne sont pas immédiatement infectieux pour les autres hôtes, une phase de sporulation de 1 à 21 jours dans le milieu extérieur étant nécessaire à leur maturation. Le pelage des chats ne réunissant pas les conditions favorables à cette maturation, la contamination des femmes enceintes par contact direct est donc très peu probable.

2.2.2.4 Consommation de crudités

Les fèces de chats contaminées par des oocystes peuvent souiller jardins et potagers et par conséquent des végétaux destinés à la consommation humaine, tels que les fruits, les légumes et les plantes aromatiques. La consommation de crudités non lavées (et contaminées) est ainsi considérée comme une des principales causes d'infection à *T. gondii* (26,31,32).

2.2.2.5 Consommation de mollusques crus

L'eau de pluie est également un vecteur possible des oocystes par ruissellement sur des sols contaminés. En France, une étude a retrouvé de l'ADN de *T. gondii* dans 7% des prélèvements d'eaux de surface brutes (33). L'eau de mer peut donc être contaminée par des écoulements d'eaux usées et les oocystes sont capables d'y survivre pendant plusieurs mois (34). Ils peuvent ainsi se retrouver concentrés et rester viables au sein de coquillages ou de

crustacés filtreurs, chez lesquels ils ont d'ailleurs été détectés dans des conditions naturelles (35–37). La consommation d'huîtres, de palourdes et de moules crues a été définie comme facteur de risque d'acquisition de l'infection à *T. gondii* par une étude américaine (38).

2.2.2.6 Consommation d'eau

Les traitements physiques appliqués dans les usines françaises de traitement de l'eau permettent d'éliminer les oocystes par microfiltration. L'eau de boisson n'est donc pas une source possible de contamination en France. Sa consommation peut en revanche être à risque dans d'autres pays, en particulier ceux où l'accès à l'eau potable est problématique.

2.2.3 Contamination par les tachyzoïtes

Les tachyzoïtes sont responsables des cas exceptionnels de contamination par **transfusion**. Cette contamination est possible uniquement si le donneur est infecté à *T. gondii* et en phase parasitémique au moment de la prise de sang ; c'est-à-dire pendant 8 à 10 jours lors de la primo-infection. De la même manière, un risque associé au don de moelle osseuse est possible.

Enfin, les tachyzoïtes de *T. gondii* ont été retrouvés dans le lait de plusieurs hôtes intermédiaires tels que la chèvre, le mouton et la vache (39). Normalement détruits par l'acidité gastrique, ils seraient tout de même la cause de rares cas de toxoplasmoses acquises suite à la **consommation de lait de chèvre non pasteurisé** (39). Plusieurs études épidémiologiques (américaine et européennes) ont d'ailleurs démontré que cette consommation était un facteur de risque notable à l'acquisition de la maladie (23,38). Le toxoplasme n'a jamais été retrouvé dans le lait maternel humain.

2.3 Physiopathologie

2.3.1 Primo-infection

La primo-infection toxoplasmique correspond à l'infection d'un sujet lors de son premier contact avec le parasite. La toxoplasmose étant une pathologie immunisante (chez les personnes immunocompétentes), un second contact avec le toxoplasme n'entraînera pas d'infection.

2.3.1.1 Première phase : dissémination parasitaire

Quel que soit le mode de contamination, la première phase de la primo-infection toxoplasmique correspond à la phase de **dissémination** dans l'organisme.

Dès les premières heures de la primo-infection, la réponse immunitaire cellulaire de l'hôte commence à se mettre en place au niveau intestinal. La pénétration des parasites dans les entérocytes déclenche une sécrétion locale d'oxyde nitrique (NO) et de chimiokines. C'est cette sécrétion qui est à l'origine du recrutement des cellules de l'immunité au niveau de la lamina propria intestinale : monocytes/macrophages, polynucléaires neutrophiles (PNN), cellules dendritiques et cellules Natural Killers (NK). Le recrutement local de ces populations cellulaires déclenche une forte réponse cytokinique caractérisée par la synthèse d'IL-12 (interleukine 12), cytokine initiatrice de la réponse cellulaire, et d'IFN γ (interféron gamma), cytokine majeure de lutte contre l'infection par *T. gondii*.

Cette immunité innée peut provoquer des réactions inflammatoires sévères responsables de lésions tissulaires mais elle ne peut empêcher la dissémination du toxoplasme dans l'organisme. La phase de dissémination dure environ 1 à 2 semaines chez une femme immunocompétente. C'est à ce stade que le toxoplasme peut se localiser dans le placenta de la femme enceinte et risquer de contaminer le fœtus.

2.3.1.2 Deuxième phase : contrôle de la charge parasitaire

Au cours de la deuxième phase de la primo-infection, l'immunité adaptative de l'hôte commence à être effective. La réponse immune contrôle progressivement la multiplication du parasite et aboutit à l'arrêt de la dissémination.

L'**immunité humorale** est la première à se mettre en place mais elle ne joue pas un rôle essentiel dans la résistance à l'infection. Les anticorps produits par les lymphocytes B permettent de lyser les tachyzoïtes extracellulaires mais les formes intracellulaires ne sont pas affectées. L'immunité humorale limite donc la dissémination des parasites dans l'organisme (à l'exception des organes pauvres en anticorps) sans pouvoir définitivement la stopper. Cependant les anticorps sécrétés au cours de la primo-infection sont des témoins très utiles pour le sérodiagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte.

L'**immunité adaptative cellulaire** est indispensable dans la lutte contre l'infection par *T. gondii*. Elle suit la réponse innée non spécifique et fait intervenir essentiellement des lymphocytes T CD4+ (de type Th1 principalement) et CD8+. Cette forte réponse immunitaire généralisée permet de contrôler la charge parasitaire en éliminant tous les parasites extracellulaires ; seuls des tachyzoïtes intracellulaires peuvent y résister et persister dans l'organisme.

2.3.1.3 Troisième phase : enkystement

Dans la troisième phase ou phase chronique, les parasites demeurent intracellulaires et se différencient en bradyzoïtes. *T. gondii* possède des mécanismes d'inhibition de la réponse immune de la cellule hôte lui permettant d'y survivre à long terme. Les rhoptries, organites sécrétoire du pôle apical du toxoplasme, jouent un rôle important dans ce blocage. Elles sécrètent des protéines ROP16 qui migrent rapidement vers le noyau des macrophages hôtes. Les protéines ROP16 y bloquent les gènes codant pour la synthèse d'IL-12. Ceci induit une diminution de la production d'IL-12, elle-même entraînant une diminution de production d'IFN γ (40–42). Le toxoplasme possède également la capacité de bloquer les mécanismes d'apoptose de la cellule infectée, en inhibant la caspase 8 (43) et en interférant avec la voie

NFκB (40). Les cellules parasitées s'enkystent potentiellement dans tous les tissus. Cependant les kystes sont plus nombreux dans les organes pauvres en anticorps, où la multiplication du parasite a été le plus longtemps tolérée (cerveau, yeux, muscles). Les kystes produisent des antigènes qui traversent la membrane kystique et entretiennent l'immunité. Chez le sujet immunocompétent, cette immunité est protectrice et prévient en principe toute réinfection.

2.3.2 Réactivation

La toxoplasmose est une des rares parasitoses à générer une immunité efficace (pour un génotype parasitaire donné), bien que non stérilisante par la présence de kystes quiescents. Durant la phase chronique de l'infection toxoplasmique, de très rares ruptures spontanées de kystes peuvent survenir (44). Dans le cas d'un hôte immunocompétent, une telle rupture déclenche un afflux de cellules inflammatoires, principalement des macrophages, autour du kyste. Ces cellules interagissent avec les effecteurs des immunités humorales et cellulaires pour prévenir la prolifération du parasite. Les bradyzoïtes libérés sont ainsi phagocytés, laissant apparaître de petits nodules inflammatoires. Ce phénomène entretient une stimulation continue de l'immunité mais expose à une réactivation toxoplasmique à la moindre défaillance des défenses immunitaires.

La réactivation (ou reviviscence) s'observe chez les sujets immunodéprimés (SIDA, hémopathies malignes, thérapies immunosuppressives, lymphomes...) déjà infectés par *T. gondii*. En effet, en cas d'altération de l'immunité cellulaire T avec diminution du nombre de lymphocytes T CD4 et défaut de production d'IFN γ , l'équilibre parasite/hôte peut se rompre. Lors d'une rupture spontanée de kyste chez un immunodéprimé, les bradyzoïtes sortent de leur dormance et se différencient en tachyzoïtes dans les organes les hébergeant. Leur multiplication peut provoquer la formation d'abcès et la dissémination du parasite par voie sanguine.

Il a par exemple été décrit plusieurs cas de toxoplasmoses congénitales résultant de réactivations chez des femmes enceintes ; leur statut immunologique avait été altéré par un lupus érythémateux disséminé (45), une hémopathie maligne ou infection (ou réactivation) par le VIH (46,47) ou par un traitement immunosuppresseur prolongé (48).

Une réactivation peut également survenir, de manière très exceptionnelle, sans déficience immunitaire ; on parle alors plutôt de ré-infection. Une toxoplasmose congénitale est ainsi possible chez un nouveau-né de mère immunocompétente et immunisée bien avant la grossesse (49,50). Plusieurs hypothèses sont retenues pour expliquer ce phénomène :

- Une ré-infestation parasitaire massive en particulier en cas de mauvaise hygiène des litières en présence de nombreux chatons (51) ou après ingestion de viande peu cuite (52)
- Une contamination par une souche parasitaire de génotype différent ou particulièrement virulente (53) lors d'un séjour à l'étranger. Des cas expérimentaux de ré-infections par une nouvelle souche de toxoplasme ont été décrits chez des souris immunisées contre une autre souche (55,56).
- Une infection fœtale à partir d'un foyer parasitaire utérin (54)

2.4 Expression clinique

2.4.1 Différentes formes cliniques chez les femmes enceintes immunocompétentes

La primo-infection acquise observée le plus souvent chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune immunocompétent est **asymptomatique dans plus de 80% des cas** dans les pays d'Europe ou d'Amérique du Nord (où le génotype II est majoritaire) (55), y compris chez la femme enceinte non immunisée.

La toxoplasmose **symptomatique est donc retrouvée dans moins de 20% des cas** et peut se présenter sous différentes formes : ganglionnaire, oculaire et sévère.

2.4.1.1 Toxoplasmose ganglionnaire

La forme clinique la plus fréquente est la **toxoplasmose ganglionnaire**, caractérisée par la présence d'adénopathies, le plus souvent localisées dans la région cervicale ou

occipitale. Les ganglions peuvent être volumineux, mais restent indolores, élastiques et n'évoluent jamais vers la suppuration. On observe également une asthénie, souvent intense et prolongée, une fièvre modérée et parfois des myalgies, céphalées, arthralgies ou rachialgies. Ces symptômes persistent de quelques semaines à plusieurs mois avant de régresser spontanément sans traitement (22,56). Ce tableau clinique peut mimer une mononucléose infectieuse lorsqu'il est associé à un syndrome mononucléosique sanguin modéré et à une hyperéosinophilie.

2.4.1.2 Atteintes oculaires

Plus rarement, une **rétinochoroïdite** avec déficience visuelle (autrefois considérée comme une forme congénitale uniquement) peut aussi révéler une primo-infection acquise (57). Les atteintes oculaires peuvent être retardées de plusieurs années par rapport à la date de contamination, correspondant ainsi à une réactivation locale de kystes résiduels de la primo-infection. Les rétinochoroïdites sont de localisation variable et évoluent vers une cicatrisation spontanée.

2.4.1.3 Atteintes sévères

Chez les femmes immunocompétentes, les formes cliniques modérées de la toxoplasmose sont spontanément résolutive en quelques semaines à plusieurs mois. Il existe cependant d'exceptionnelles **formes sévères** telles que des atteintes cutanées (à type d'exanthème ou de dermatomyosite) et des atteintes viscérales, musculaires, hépatiques, pulmonaires, myocardiques, péricardiques ou neurologiques (58–62).

2.4.2 Cas de la toxoplasmose chez les femmes enceintes immunodéprimées

Contrairement à la toxoplasmose chez les femmes immunocompétentes, l'infection chez une femme immunodéprimée, bien que très rare, est toujours potentiellement mortelle. Dans la plupart des cas, la maladie est déclenchée par la rupture d'un ou plusieurs kystes préexistants (réactivation d'une infection ancienne) à la suite d'une diminution significative de l'immunité, mais il peut arriver qu'elle soit occasionnée par la primo-infection d'un sujet déjà immunodéprimé.

Les formes cliniques sont comparables, quelle que soit la cause de l'immunodépression sous-jacente. La toxoplasmose de l'immunodéprimée se traduit classiquement par la formation d'abcès et/ou de lésions plus diffuses.

L'atteinte cérébrale (encéphalite localisée ou diffuse) est de loin la forme la plus fréquente (63,64). Elle associe de la fièvre et une symptomatologie neurologique très diverse : céphalées, convulsions, troubles psychiatriques, déficits moteurs ou sensitifs (64,65).

Après le cerveau, les organes les plus fréquemment impliqués sont les yeux. Les lésions oculaires sont associées à l'atteinte cérébrale dans 10 à 20% des cas (66–68). Elles se manifestent classiquement par des rétinoblastites localisées ou diffuses, souvent plus étendues et hémorragiques que chez les femmes immunocompétentes (mais moins inflammatoires) (22).

Chez les sujets présentant un déficit profond de l'immunité, des formes pulmonaires ou disséminées peuvent se développer (69). Peu fréquentes, elles sont cependant d'une extrême gravité puisque leur issue est le plus souvent fatale.

De nombreux autres sites d'infection ont été observés, parmi lesquels le cœur, le foie, le pancréas (70), la moelle osseuse, la vessie (71), les ganglions lymphatiques, les reins, la rate et la peau (72).

2.5 Toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale (TC) correspond à la transmission du parasite au fœtus lors d'une primo-infection toxoplasmique chez une femme enceinte. Comme vu précédemment, la toxoplasmose acquise (non congénitale) est une pathologie totalement bénigne pour la grande majorité des cas, y compris pour une femme enceinte. En revanche l'infection congénitale peut avoir des conséquences graves. En effet la TC constitue un important problème de santé publique en France du fait des séquelles cliniques possibles chez les enfants infectés ; elle représente la plus forte morbidité de l'infection humaine à *T. gondii*. Ce sont d'ailleurs les manifestations cliniques de la TC qui ont motivé en premier les recherches sur le parasite, son épidémiologie et sa physiopathologie et qui ont justifié la mise en place en France d'un programme de prévention.

2.5.1 Epidémiologie

En 2007, le Centre National de Référence (CNR) de la toxoplasmose en collaboration avec l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), a mis en place un système de surveillance, nommé Toxosurv, basé sur la notification des cas de TC par un réseau de laboratoires (21). Ce système a permis de mettre en évidence une **prévalence moyenne de 2,2 cas diagnostiqués pour 10 000 naissances vivantes** en 2013 en France (73).

Cependant la prévalence de la TC est très variable en fonction des **régions** et de **l'âge des femmes enceintes**.

Toxosurv a permis de mettre en évidence une distribution géographique variable des cas de TC, avec une prévalence plus élevée observée en Champagne-Ardenne, Franche-Comté et Bourgogne, ainsi qu'en Guyane française et en Martinique (Figure 13) (73). On remarque que ces régions sont également celles où la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes est la plus faible (sauf outre-mer). Inversement, on observe des taux de TC plus faibles dans les régions où la séroprévalence toxoplasmique est la plus élevée (comme l'Aquitaine, l'Île de France et la Basse-Normandie). Ce phénomène peut s'expliquer

logiquement. En effet, une séroprévalence toxoplasmique élevée dans une région donnée est synonyme de taux d'immunisation important et par conséquent de faible risque de primo-infection des femmes en cours de grossesse, donc de TC.

Mais certaines régions n'entrent pas dans cette logique. Les régions d'outre-mer présentent une séroprévalence toxoplasmique et un taux de TC élevés. Cela s'explique probablement par le climat chaud et humide favorisant une circulation très importante du parasite dans l'environnement. L'Alsace et la Lorraine, au contraire, présentent une séroprévalence toxoplasmique et un taux de TC très bas. Ceci pourrait peut-être s'expliquer par le climat et des précautions particulières des femmes enceintes quant à leur alimentation et leur hygiène (bonne cuisson des viandes, nettoyage des crudités, bonne hygiène des litières de chats...).

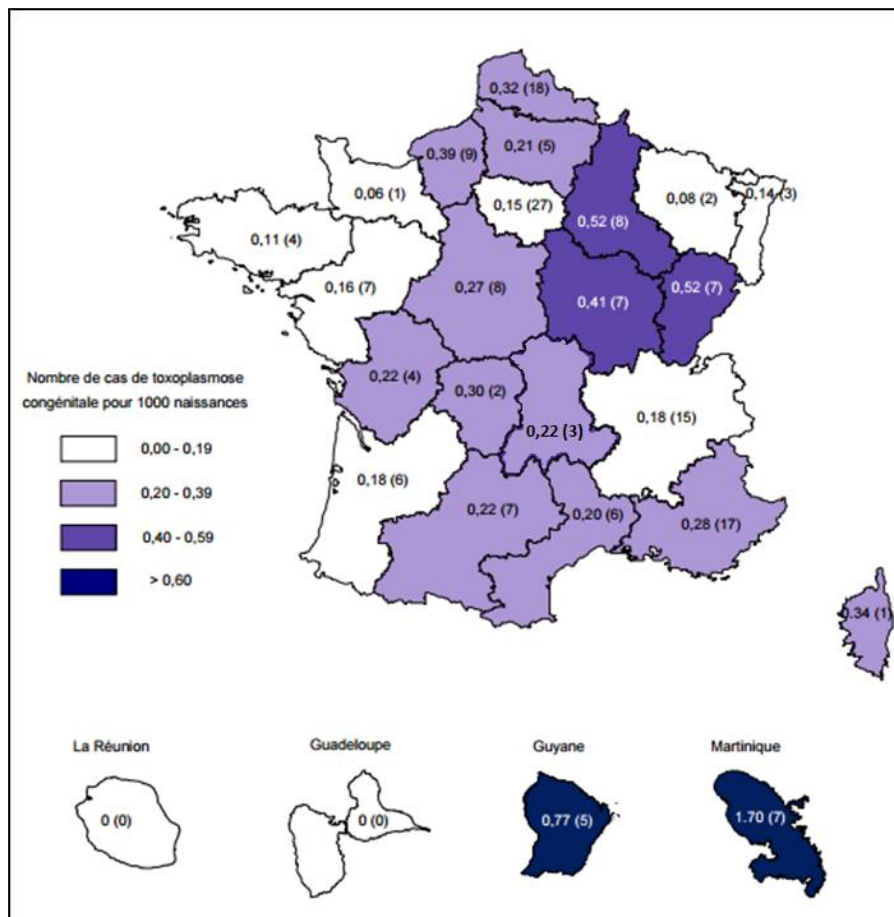


Figure 13 : Distribution régionale du nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France en 2013 pour 1000 naissances

Chiffres entre parenthèses : nombre brute de cas de TC (74)

La prévalence de la TC varie également avec l'âge de la mère au moment de l'accouchement, comme l'illustre le tableau 2. Des fréquences plus élevées sont observées chez les enfants de mères jeunes, en particulier chez les mères de moins de 20 ans, et inversement. De la même manière que pour les variations régionales, une séroprévalence toxoplasmique faible, comme c'est le cas pour les femmes enceintes très jeunes, est synonyme d'un taux de TC élevé (73). Une moins bonne adhérence des jeunes filles au programme de prévention de la TC (mesures préventives et dépistage sérologique mensuel) pourrait également expliquer un taux de TC si élevé.

Classe d'âge	Nombre total de grossesses	Nombre de TC	Taux de TC pour 1 000 naissances
< 20 ans	14 522	11	0,76
20 – 24	99 905	26	0,26
25 – 29	247 229	49	0,20
30 – 34	271 591	63	0,23
35 – 39	137 605	23	0,17
> 40	40 658	7	0,17
Total	811 510	179	

Tableau 2 : Nombre de cas de TC diagnostiqués en France en 2013 selon l'âge de la mère

(74)

2.5.2 Transmission materno-fœtale du parasite

Cette transmission verticale résulte de la survenue de deux évènements successifs : une **localisation placentaire** du toxoplasme suivi d'un **passage du parasite dans la circulation fœtale**.

En effet, au cours de la période de parasitémie maternelle (8 à 10 premiers jours), les tachyzoïtes circulants de *T. gondii* peuvent coloniser les tissus placentaires, induisant la formation de micro-abcès. Mais cette seule localisation placentaire n'est pas suffisante pour

entraîner une contamination fœtale. En plus d'être un tissu cible pour le parasite, le placenta est également une barrière naturelle destinée à protéger le fœtus. En tout début de grossesse son efficacité protectrice est maximale, limitant le risque de contamination fœtale. En fin de grossesse, en revanche, le placenta est beaucoup plus perméable, permettant ainsi aux tachyzoïtes d'accéder éventuellement au compartiment fœtal.

Le risque de transmission materno-fœtale varie ainsi en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle (21,75) : **moins de 10%** lors du premier trimestre, **environ 30%** lors du deuxième trimestre et **plus de 60%** lors du troisième trimestre (Figure 14).

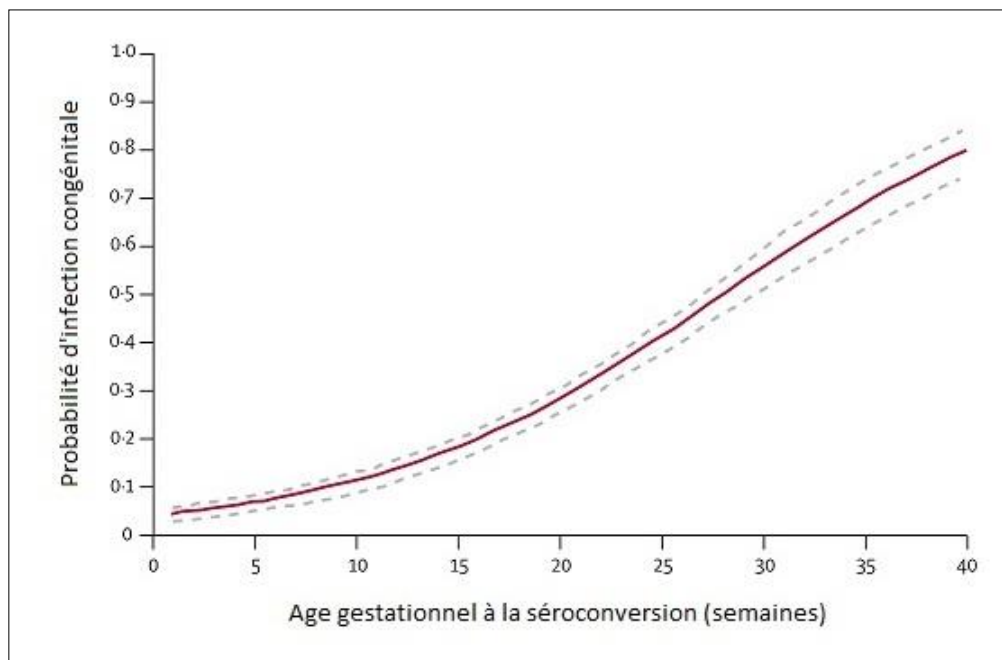


Figure 14 : Risque de transmission materno-fœtale de *T. gondii* en fonction de l'âge gestationnel lors de la séroconversion maternelle

N=1721 - Les lignes pointillées représentent l'intervalle de confiance de 95%. (76)

Bien que communément due à la primo-infection en cours de grossesse, la transmission materno-fœtale du toxoplasme peut survenir dans trois autres rares situations. De très rares cas de TC ont été décrits suite à une **primo-infection pré-conceptionnelle** (survenant dans les 2 mois précédant la grossesse, voire très exceptionnellement 6 mois) (77,78). La transmission fœtale peut également survenir en cas de **ré-infection** (49,50) ou de **réactivation** (46) en cours de grossesse chez des femmes infectées chroniquement.

2.5.3 Expression clinique de la toxoplasmose congénitale

La TC est une pathologie à l'expression clinique très variée. Asymptomatique dans certains cas, elle peut aussi entraîner diverses manifestations cliniques (neurologiques et oculaires pour les plus observées) ou, plus rarement pour les cas les plus graves, mettre un terme à la grossesse par avortement spontané ou mort *in utero*.

2.5.3.1 Sévérité de l'atteinte fœtale en fonction de l'âge gestationnel

A l'inverse du risque de transmission, la sévérité des signes cliniques diminue avec l'âge gestationnel de la contamination maternelle (Figure 15). Une transmission materno-fœtale en début de grossesse a des conséquences très lourdes sur le développement fœtal. En fin de grossesse, la dissémination fœtale du parasite a beaucoup moins d'impact et entraîne des signes cliniques beaucoup moins sévères.

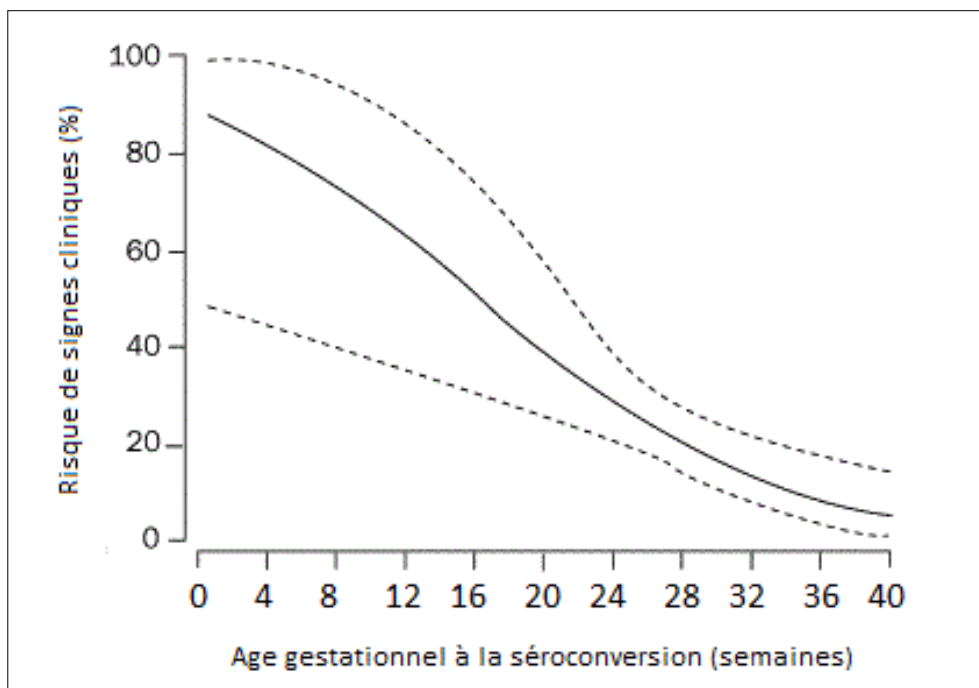


Figure 15 : Risque de développement de signes cliniques avant l'âge de trois ans, en cas de contamination fœtale, en fonction de l'âge gestationnel à la séroconversion maternelle

Les lignes pointillées représentent l'intervalle de confiance de 95%. (75)

La superposition du risque de transmission materno-fœtale et du risque de signes cliniques permet de mettre en évidence un risque global d'atteinte fœtale (Figure 16). Ce risque d'atteinte fœtale est à son maximum aux alentours de la 26^{ème} SA. Il en résulte la notion d'une **période « dangereuse », entre la 20^{ème} et la 32^{ème} SA**, où se cumulent taux de transmission élevé et risque clinique fœtal élevé.

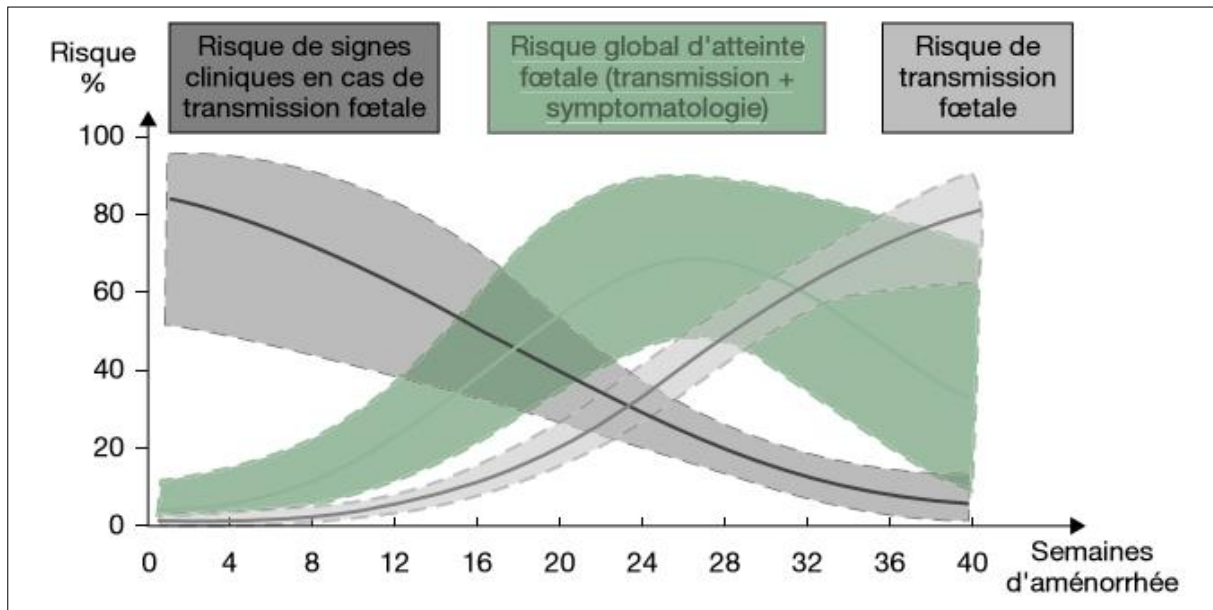


Figure 16 : Risque global d'atteinte fœtale en fonction de l'âge gestationnel à la séroconversion

(20,75)

2.5.3.2 Quatre formes cliniques

En fonction de l'âge de la grossesse lors de la transmission fœtale, on peut distinguer quatre principaux tableaux cliniques, de sévérité croissante mais de fréquence décroissante (selon une classification proposée par Desmonts en 1974) (79).

La **TC infra-clinique** est la situation la plus fréquemment rencontrée. Les nouveau-nés ne présentent alors aucun symptôme. Ils peuvent rester asymptomatiques tout au long de leur vie ou développer des lésions oculaires tardives de gravité variable.

La **TC modérée** se traduit par une atteinte oculaire sans diminution de l'acuité visuelle, souvent associée à une hépato-splénomégalie et un ictère. Une atteinte cérébrale sans expression clinique peut également être retrouvée. De bon pronostic, cette forme présente un risque de récurrences oculaires.

La **TC sévère** associe une atteinte oculaire avec baisse de l'acuité visuelle, une hydrocéphalie d'intensité variable et plus rarement une microcéphalie avec calcifications intracrâniennes. Elle se traduit par une déficience intellectuelle plus ou moins sévère.

La **TC disséminée**, très rarement observée, se traduit par une atteinte généralisée de l'organisme. On observe des lésions cutanées (exanthème maculo-papulaire ou purpura), un ictère avec hépato-splénomégalie, une pneumopathie, des troubles endocriniens. Ce tableau peut se présenter avec ou sans atteinte oculaire ou neurologique.

2.5.3.3 Signes cliniques majoritaires

Les manifestations cliniques les plus courantes sont oculaires et neurologiques. Les autres manifestations sont plus rares : prématurité, retard de croissance intra-utérin, atteinte hépatique (se traduisant par un ictère) souvent associée à une hépatosplénomégalie, ascite (fréquente dans les formes disséminées), atteintes rénale, pulmonaire ou cardiaque.

➤ Atteinte oculaire : la rétinocchoroïdite

La rétinocchoroïdite est la conséquence clinique la plus fréquente de la toxoplasmose congénitale ; elle s'observe quel que soit l'âge gestationnel de la contamination fœtale. Elle peut être néonatale ou plus tardive, due à la réactivation de kystes intra-rétiniens. Une étude française a d'ailleurs souligné l'existence de pics d'apparition de lésions oculaires, d'une part entre la naissance et l'âge de 1 an et, d'autre part, entre 7 et 8 ans ; un troisième pic semble aussi être présent au moment de la puberté (80).

La rétinochoroïdite toxoplasmique est une lésion infectieuse nécrosante des membranes tapissant le globe oculaire que sont la rétine et la choroïde (Figure 17). Uni- ou bilatérale, elle se présente sous la forme d'un foyer inflammatoire ovalaire ou circulaire dont la taille et la localisation déterminent l'impact fonctionnel. Une lésion très périphérique (Figure 18) n'a aucune répercussion sur la vision et sera généralement découverte de façon fortuite à l'occasion d'un fond d'œil systématique. Une lésion plus centrale, proche de la macula (Figure 18), est en revanche plus grave et peut engendrer l'apparition d'un scotome dont l'importance dépend de la taille de la lésion. La rétinochoroïdite active (Figure 18) est symptomatique dans 9 cas sur 10 avec des flous visuels, des myodésopsies, une photophobie, une baisse d'acuité visuelle plus ou moins importante (81). Classiquement, les lésions évoluent spontanément vers une diminution de l'inflammation avec apparition d'une cicatrice plus ou moins pigmentée et destruction rétinochoroïdienne.

Si la rétinochoroïdite est la manifestation la plus fréquente de la TC, d'autres manifestations ophtalmologiques existent, telles que le strabisme, la microphthalmie, la cataracte, le décollement de rétine, le glaucome. Ces lésions associées moins fréquentes sont observées dans seulement 19% des cas de rétinochoroïdite et sont considérées comme un marqueur de sévérité de la toxoplasmose oculaire congénitale (82).

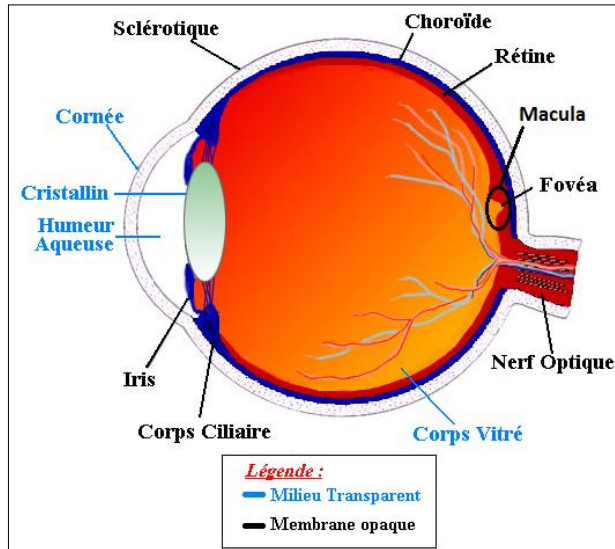


Figure 17 : Schéma d'une coupe anatomique de l'œil

(83)

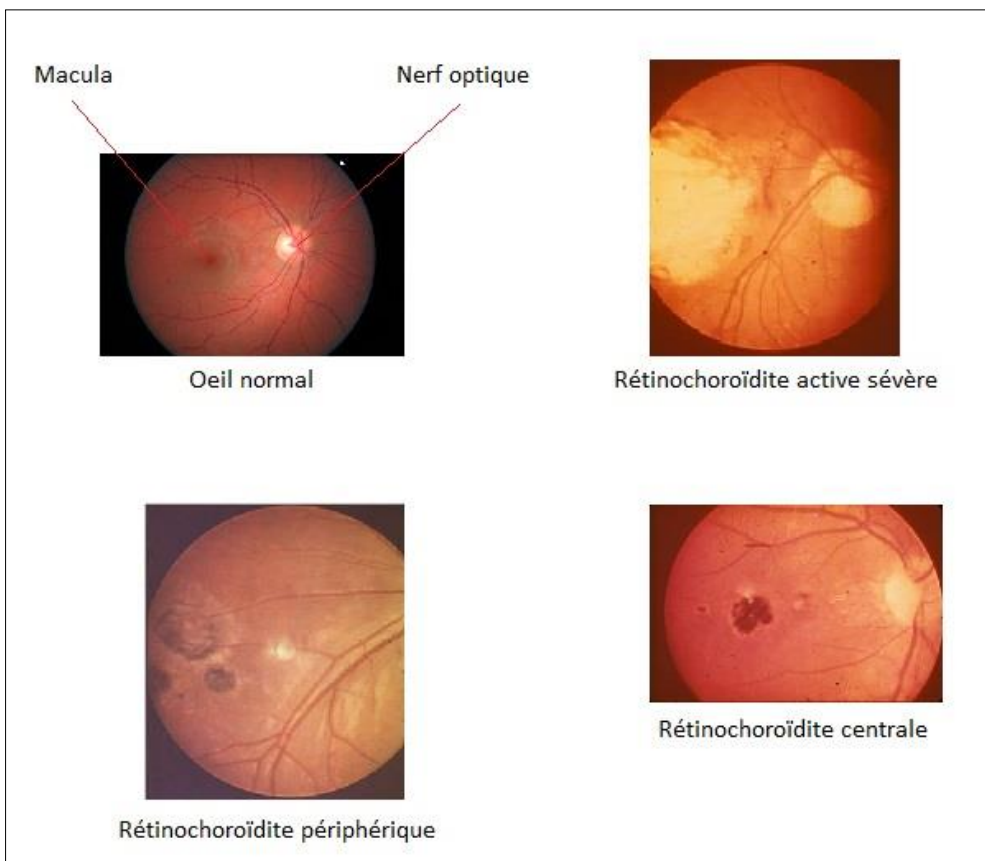


Figure 18 : Fond d'œil normal et fonds d'œil avec rétinochoroïdites toxoplasmiques

(84)

➤ Atteintes cérébrales

Les atteintes cérébrales sont plus rares que les atteintes oculaires. La multiplication du parasite au sein du tissu cérébral induit la formation de foyers nécrosants et de sévères inflammations. Diverses manifestations neurologiques peuvent en résulter : hypotonie, convulsions, atteintes motrices, retard psychomoteur.

Les lésions cérébrales peuvent entraîner des modifications du volume du crâne observables lors des échographies pendant la grossesse. La plus courante est l'**hydrocéphalie** par sténose de l'aqueduc de Sylvius avec dilatation uni- ou bilatérale des ventricules cérébraux. Cliniquement, le périmètre crânien est augmenté et les fontanelles tendues. Très rarement, une **microcéphalie** liée à l'absence de développement cérébral peut être observée. Ce type de lésions peut être responsable de l'apparition d'un retard psychomoteur.

Secondairement, des **calcifications intracrâniennes** peuvent apparaître. De découverte échographique anté- ou postnatale, elles correspondent aux foyers de nécrose qui se calcifient. Elles peuvent être uni- ou bilatérales, le plus souvent multiples, et siéger dans n'importe quelle région de l'encéphale. Les crises convulsives en sont souvent le signe révélateur.

2.5.3.4 Incidence des différentes formes cliniques

En France, le système Toxosurv a rapporté 179 cas de TC en 2013 (Figure 19). La grossesse a été interrompue pour 9 d'entre eux : 8 interruptions médicales de grossesse (IMG) dues à des anomalies détectées à l'échographie (cf partie 3.3.3.1) et 1 mort *in utero*. La **mort foetale** survient donc dans environ **5% des cas** de TC diagnostiqués.

Pour 5 autres cas, l'issue de la grossesse n'était pas connue.

Parmi les 165 grossesses menées à terme, 148 étaient asymptomatiques à la naissance, c'est-à-dire des formes infra-cliniques. Les 17 autres cas étaient symptomatiques dès la naissance : on note 12 formes modérées et 5 formes sévères (dont 1 forme disséminée).

On obtient donc, à la naissance, une proportion de **90% de formes asymptomatiques** pour **10% de formes symptomatiques** (7% de formes modérées + 3% de formes sévères).

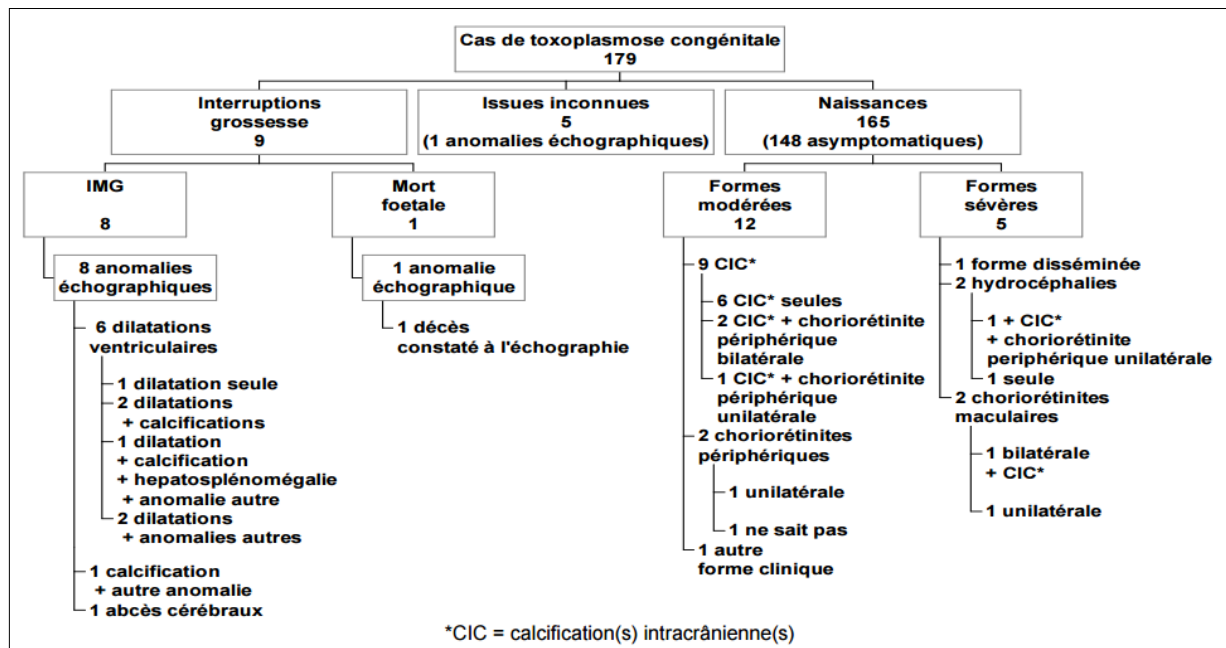


Figure 19 : Issues cliniques à la naissance des cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués en France en 2013

Mais ces résultats issus du système Toxosurv ne tiennent compte que de la symptomatologie à la naissance. Il est intéressant de les comparer avec ceux d'une étude à plus long terme, incluant les signes cliniques tardifs. Une étude française, publiée en 2004, rapporte le diagnostic et le suivi sur une période médiane de 6 ans de 1506 femmes enceintes ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse (80). Le tableau 3 rapporte les résultats de cette étude quant à la survenue des différents signes cliniques.

Parmi les 327 enfants suivis atteints de TC, on observe à long terme une proportion de **71% de formes asymptomatiques** pour **29% de formes symptomatiques**. La proportion de formes symptomatiques passe donc de 10% (à la naissance) à 29% lorsque l'on inclut la symptomatologie à long terme. Ceci confirme la possibilité d'apparition retardée de manifestations cliniques pour certains enfants pourtant asymptomatiques à la naissance.

On note par ailleurs **24% de rétinocoroïdites**, soit près d'1 enfant sur 4 qui présente au moins une lésion oculaire au cours de sa vie, et **10% de calcifications intracrâniennes**.

	Nombre	Pourcentage
Enfants atteints de TC	327	
Formes asymptomatiques	232	71%
Formes symptomatiques	95	29%
Rétinocoroïdites	79	24%
Atteintes neurologiques	35 (dont 19 avec lésion oculaire)	11% (6%)
Calcifications intracrâniennes	32	10%
Hydrocéphalies	6	1,8%
Microcéphalies	1	0,3%

Tableau 3 : Manifestations cliniques chez 327 enfants atteints de toxoplasmose congénitale et suivis pendant au moins 6 mois (entre 1988 et 2001)

(80)

Points à retenir

De nos jours en France, plus de 60% des femmes enceintes ne sont pas immunisées contre la toxoplasmose.

Les modes de contamination possibles sont :

- *la consommation de viande crue ou mal cuite contaminée par des kystes*
- *le contact avec de la terre ou de la litière pour chat souillées par des oocystes matures*
- *la consommation de crudités ou mollusques souillés par des oocystes*
- *la consommation de lait de chèvre non pasteurisé contaminé par des tachyzoïtes (rarement)*

En France environ 1% des femmes séronégatives développent une primo-infection au cours de leur grossesse.

La toxoplasmose de la femme enceinte est bénigne et asymptomatique dans 80% des cas mais elle peut occasionner une transmission du parasite au fœtus, entraînant une toxoplasmose congénitale.

Le risque de transmission mère-enfant augmente avec l'âge gestationnel :

- *< 10% au 1^{er} trimestre*
- *30% au 2^{ème} trimestre*
- *> 60% au 3^{ème} trimestre*

Mais la gravité de l'atteinte fœtale diminue avec l'âge gestationnel :

- *1^{er} trimestre : atteintes sévères pouvant entraîner la mort fœtale (5% des cas)*
- *2^{ème} trimestre : atteintes modérées*
- *3^{ème} trimestre : atteintes bénignes voire asymptomatiques*

En France, la toxoplasmose congénitale est asymptomatique dans 70% des cas.

Les principales lésions de la toxoplasmose congénitale sont oculaires (25% des cas) et cérébrales (10% des cas).

3 PROGRAMME NATIONAL DE PREVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE

L'expression clinique parfois grave de la TC a conduit la France à mettre en place en 1978 un programme de prévention. Il comprend des mesures de prévention primaire, secondaire et tertiaire.

La prévention primaire consiste à dépister les femmes enceintes séronégatives le plus tôt possible, et à les informer sur les règles hygiéno-diététiques à suivre. Une surveillance sérologique régulière doit être poursuivie durant toute la grossesse pour dépister toute primo-infection.

Une prise en charge thérapeutique d'une primo-infection en cours de grossesse est mise en place en prévention secondaire pour diminuer les risques de transmission fœtale. Parallèlement, le diagnostic de la toxoplasmose congénitale est mis en place pour dépister toute transmission materno-fœtale.

Enfin en cas d'infection fœtale, la prise en charge thérapeutique est adaptée afin de limiter les conséquences cliniques sur l'enfant (prévention tertiaire).

3.1 Dépistage et surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives

Lors du **premier examen prénatal**, réalisé avant la fin du premier trimestre de grossesse, il est indispensable de définir le statut immunitaire des patientes vis-à-vis de la toxoplasmose (arrêté du 19 avril 1985). Le but est de **dépister les femmes enceintes séronégatives** (dépourvues d'anticorps spécifiques) et donc exposées au risque de toxoplasmose. Toutes les femmes séronégatives seront informées des règles hygiéno-diététiques à suivre pour éviter une infection en cours de grossesse (cf partie 3.2). Malgré ces informations sur les moyens de prévention, l'incidence d'une primo-infection pendant la grossesse chez les femmes séronégatives en France est estimée entre 0,5 et 1,5%

(81). Le programme de prévention repose dans un second temps sur une **surveillance sérologique mensuelle obligatoire des femmes enceintes séronégatives** (décret n°92-144 du 14 février 1992). Elle a pour objectif le **dépistage de toute primo-infection toxoplasmique** en cours de grossesse afin d'entreprendre le plus rapidement possible une prise en charge adaptée en fonction de l'âge gestationnel (cf partie 3.3).

La surveillance mensuelle chez les femmes enceintes séronégatives est aussi retrouvée en Italie. L'Autriche, la Lituanie et la Slovénie réalisent un dépistage prénatal trimestriel. Les autres pays européens et les Etats-Unis ne réalisent pas de dépistage systématique en cours de grossesse.

3.1.1 Cinétique des anticorps au cours de la primo-infection

La primo-infection de la toxoplasmose se traduit par l'apparition d'anticorps spécifiques anti-toxoplasme dans le sérum ; c'est ce qu'on appelle la séroconversion. Il est indispensable de maîtriser la cinétique de ces anticorps (Figure 20) afin d'interpréter correctement les résultats des examens sérologiques réalisés au début et tout au long de la grossesse. C'est la mise en évidence de cette **séroconversion**, définie par **l'apparition d'IgM puis d'IgG** spécifiques, qui permettra de **dépister une primo-infection toxoplasmique**.

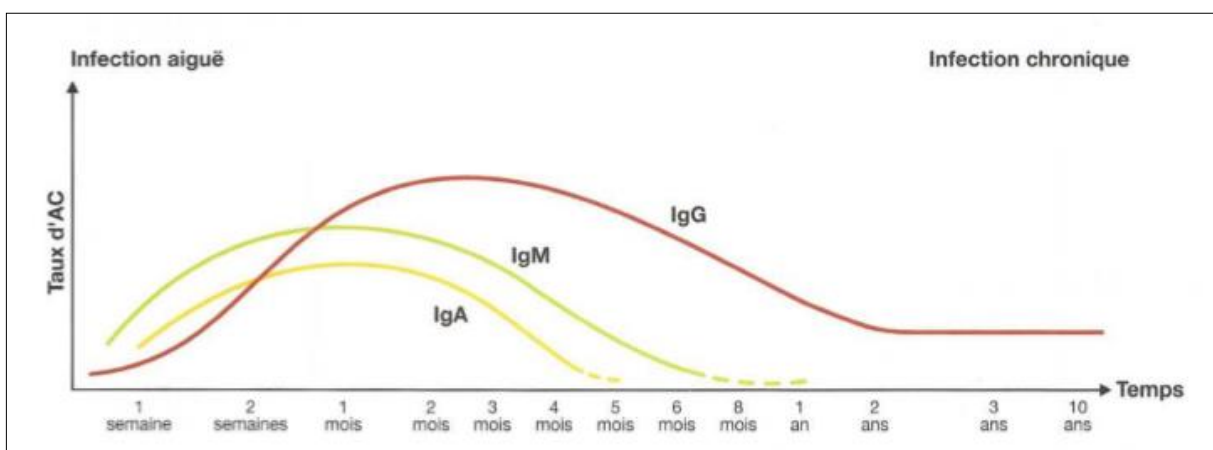


Figure 20 : Schéma de la cinétique des anticorps au cours de la primo-infection toxoplasmique.

(85)

Les principaux isotypes d'anticorps à étudier pour dépister une séroconversion toxoplasmique sont les immunoglobulines G et M (IgG et IgM). On peut distinguer 5 phases sérologiques successives.

➤ Phase 1 : Absence d'IgM et d'IgG

C'est la phase de latence entre la contamination et le début de la réponse humorale spécifique. Elle dure environ 8 à 10 jours.

➤ Phase 2 : Présence d'IgM et absence d'IgG

C'est la phase très précoce de la réponse anticorps. La synthèse des IgM survient toujours avant celle des IgG. Cette étape peut durer de quelques jours à plusieurs semaines car le retard de synthèse des IgG par rapport aux IgM est très variable.

➤ Phase 3 : Présence d'IgM, apparition et augmentation du titre des IgG

L'infection à *T. gondii* est confirmée par l'apparition des IgG associée à l'augmentation de leur titre. Le taux maximal des IgG est atteint en 2 à 6 mois après la contamination. L'observation d'une augmentation significative des IgG (titre multiplié par deux) entre deux sérologies successives, associée à la présence d'IgM permet d'affirmer le caractère récent de l'infection.

➤ Phase 4 : Présence d'IgM et stabilisation des IgG

Les IgM sont présentes le plus souvent pendant les 6 premiers mois de l'infection mais sont fréquemment retrouvées jusqu'à plus d'1 an après. Le taux des IgG est à son maximum au début de cette phase. Il demeure en plateau pour une durée variable, généralement plusieurs mois, avant d'entamer une lente décroissance.

➤ Phase 5 : Absence d'IgM et présence d'IgG

Cette phase correspond à une infection dite « ancienne », datant d'au moins 6 mois. Les IgM ont disparu. Les IgG persistent à un taux faible pendant une durée d'au moins 10 ans, voire toute la vie. Leur titre reste le plus souvent stable.

En cas de réactivation toxoplasmique, on observe une augmentation isolée des IgG.

L'étude des autres isotypes (IgA et IgE) a peu d'intérêt chez l'adulte. La courte durée de synthèse des IgA est plus spécifique des premiers mois de l'infection et permet parfois de différencier une infection aiguë d'une infection chronique. Mais leur présence est instable et des cas de persistance au-delà d'un an ont été observés. C'est pourquoi la recherche des IgA chez la femme enceinte n'est pas systématique. En revanche les IgA ont la particularité (comme les IgM) de ne pas passer la barrière placentaire. Leur présence dans le sang des nouveau-nés peut donc permettre de diagnostiquer une infection congénitale à la naissance. La synthèse des IgE est fugace et instable en cas de primo-infection. Leur recherche est inutile.

3.1.2 Les techniques du dépistage sérologique de la toxoplasmose

Ces techniques sont réalisées sur le sérum (sang débarrassé de ses cellules et des protéines de la coagulation). Elles permettent, grâce à un simple prélèvement sanguin, la mise en évidence et le dosage des anticorps anti-toxoplasme. Ces techniques sérologiques sont nombreuses et peuvent être regroupées en deux catégories.

Les **techniques dites de « première intention »** sont les plus employées en routine et permettent un dépistage par analyse quantitative des anticorps. De nombreuses techniques basées sur des principes immunologiques différents (agglutination, immunofluorescence, immuno-enzymologie) peuvent être utilisées. A l'heure actuelle, en France, la majorité des laboratoires utilise des techniques immuno-enzymatiques automatisées telles que les tests ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Les autres techniques (Dye test, immunofluorescence indirecte, techniques d'agglutination et d'immunocapture) restent

indispensables pour répondre à certaines difficultés d'interprétation de la sérologie toxoplasmique.

Les **techniques dites « complémentaires »** permettent une analyse qualitative des anticorps. Elles sont mises en œuvre lorsque les résultats obtenus par les tests de première intention soulèvent un problème d'interprétation. Ces techniques complémentaires sont par exemple recommandées pour dater précisément une infection en différenciant les anticorps sur leurs caractéristiques physico-chimiques.

Tout d'abord la notion d'avidité des IgG peut être utile pour mettre en évidence une primo-infection. L'avidité correspond à l'intensité de la liaison entre antigènes et anticorps. Les IgG sont de faible avidité au début de l'infection et de forte avidité en cas d'infection ancienne (plus de 6 mois) ou de réactivation. La mesure de l'avidité des IgG est réalisée par des adaptations de techniques ELISA en présence ou non d'un agent dissociant la liaison antigène-anticorps de faible avidité. En comparant, pour un même sérum, l'intensité de la réaction obtenue avec et sans agent dissociant, on peut déterminer l'indice d'avidité. Un indice d'avidité élevé permet d'exclure une infection récente. La détermination de l'avidité des IgG est particulièrement utile en cas de détection d'IgG et d'IgM sur un premier prélèvement réalisé avant la fin du 1er trimestre de grossesse. Elle permet de conclure au caractère pré-conceptionnel ou non de l'infection.

La nature des IgG peut aussi permettre de dater une primo-infection. En effet les IgG peuvent être dirigées contre les antigènes membranaires du toxoplasme ou contre les antigènes solubles. En début d'infection toxoplasmique, les IgG dirigées contre les deux types d'antigènes sont synthétisées à des titres comparables. Après 6 à 12 mois, les IgG anti-antigènes membranaires sont moins synthétisées et finissent par disparaître. Seuls les IgG anti-antigènes solubles persistent. La technique de l'agglutination différentielle est basée sur la comparaison des titres d'IgG obtenus par agglutination, en présence de deux préparations contenant soit des antigènes membranaires, soit des antigènes solubles. La comparaison de ces deux types d'anticorps peut ainsi permettre d'exclure une infection récente (de moins de 6 mois).

3.1.3 Conduite du dépistage sérologique chez la femme enceinte

Le dépistage des femmes enceintes séronégatives en début de grossesse et le dépistage des primo-infections en cours de grossesse se déroulent de la même manière. Ils sont basés sur le titrage sérologique des IgG et des IgM par au moins deux techniques différentes. Un prélèvement sanguin sera donc réalisé lors du premier examen prénatal puis tous les mois jusqu'à la fin de la grossesse. En fonction des résultats de chaque titrage, un deuxième prélèvement sanguin de contrôle peut être réalisé après un délai minimum de 3 semaines. En début d'infection, un délai plus court (1 à 2 semaines) peut être suffisant pour mettre en évidence une augmentation des taux.

Une dernière prise de sang doit être réalisée 2 à 3 semaines après l'accouchement (délai d'apparition des anticorps) pour dépister une potentielle infection de fin de grossesse.

Une sérologie positive retrouvée avant la grossesse (présence d'IgG à taux stable sans IgM) est le seul cas, en dehors d'un contexte particulier d'immunodépression, qui dispense une femme enceinte du dépistage sérologique de la toxoplasmose.

Pour tous les autres cas, les résultats du dépistage sérologique doivent être interprétés pour déterminer la conduite à tenir. On distingue quatre cas de figures possibles (22,86).

3.1.3.1 Absence de détection d'IgG et d'IgM

Cette situation permet de conclure à une absence d'immunité spécifique. Elle impose un suivi des mesures hygiéno-diététiques et une surveillance sérologique mensuelle pendant toute la grossesse (Figure 21).

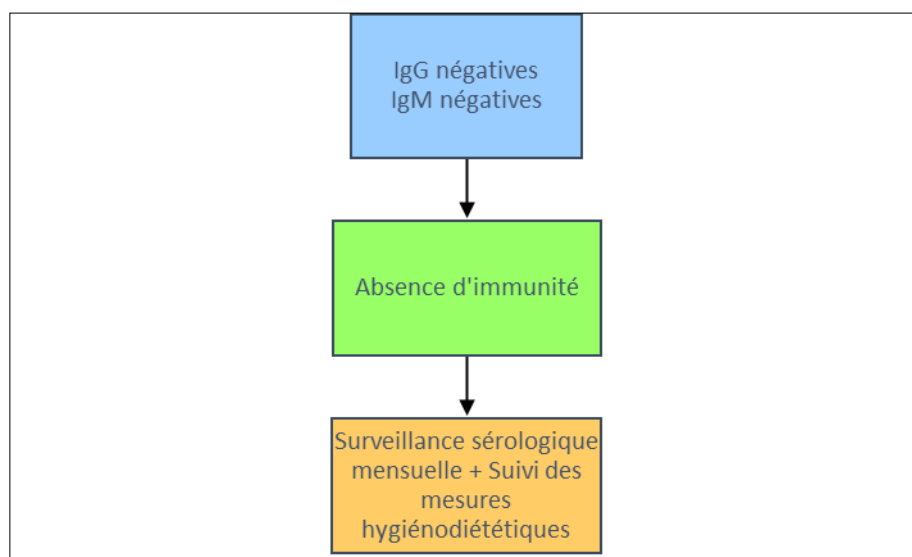


Figure 21 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente (IgG négatives/IgM négatives)

3.1.3.2 Absence de détection d'IgG mais détection d'IgM

Deux interprétations sont possibles dans cette situation (

Figure 22). La présence seule des IgM correspond soit à un début d'infection (phase 2 de la cinétique des anticorps), soit à la présence d'IgM naturelles non spécifiques (ou une interférence). Pour le déterminer, un deuxième titrage des IgM, par une technique de principe différent, doit être réalisé sur le premier sérum. Quel que soit le résultat, cette sérologie doit être contrôlée sur un deuxième sérum prélevé 1 à 2 semaines plus tard. Deux cas de figure se présentent :

- Si ce titrage des IgM s'avère négatif, on peut conclure à la présence d'IgM naturelles non spécifiques du toxoplasme (ou à une interférence technique). Il n'y a pas de séroconversion ; le suivi des règles hygiéno-diététiques est recommandé jusqu'à la fin de la grossesse (cf partie 3.2). Le dépistage sérologique sera renouvelé tous les mois.
- Si le titrage des IgM s'avère positif, une séroconversion est très probable mais pas certaine. On réalise un titrage des IgG sur un nouveau sérum. Une absence d'IgG devra être confirmée par un contrôle sérologique (après 1 à 2 semaines) avant d'exclure une séroconversion et de conclure à la présence d'IgM non spécifiques (ou interférence). En revanche une apparition d'IgG apporte la preuve d'une séroconversion et implique une prise en charge médicale de la femme enceinte (cf partie 3.3).

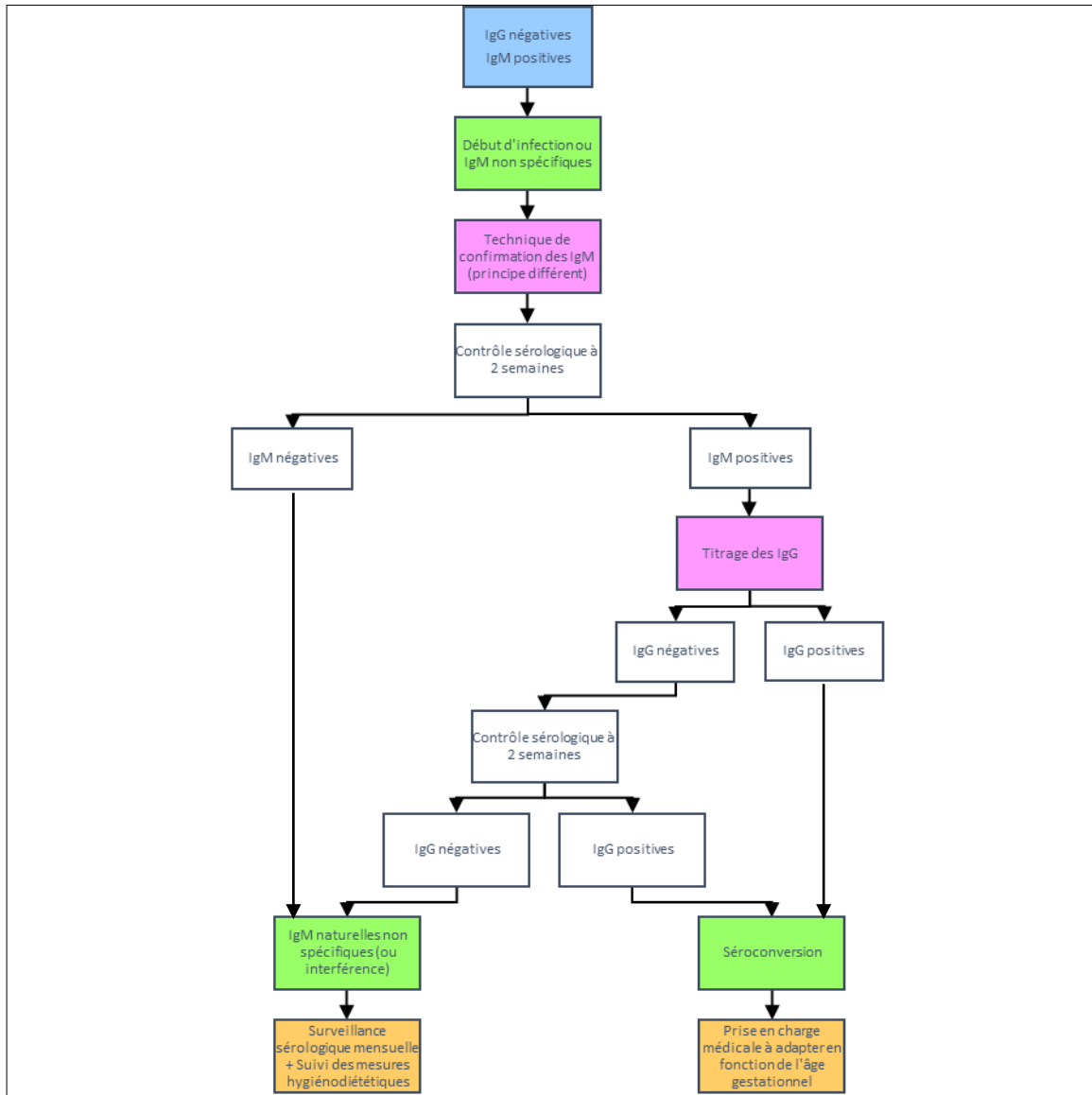


Figure 22 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente (IgG négatives/IgM positives)

3.1.3.3 Détection d'IgG mais avec absence de détection d'IgM

Cette situation est typique d'une infection ancienne (phase 5 de la cinétique des anticorps). Cependant un contrôle sérologique des IgG doit être réalisé sur un second sérum prélevé à 3 semaines d'intervalle (Figure 23).

- Un taux des IgG stable par rapport au premier sérum prouve alors une infection ancienne et justifie un arrêt de la surveillance.
- En cas d'augmentation du taux des IgG (beaucoup plus rare), il convient de dater l'infection par la mesure de l'avidité des IgG. En cas d'avidité élevée, on pourra conclure à une probable réactivation sérologique d'une infection ancienne. Si l'avidité est intermédiaire ou basse, une infection récente sans IgM ou avec IgM fugaces ne peut être exclue. Dans ces deux cas de figure, une prise en charge médicale devra être entreprise et adaptée à l'âge gestationnel (cf partie 3.3).

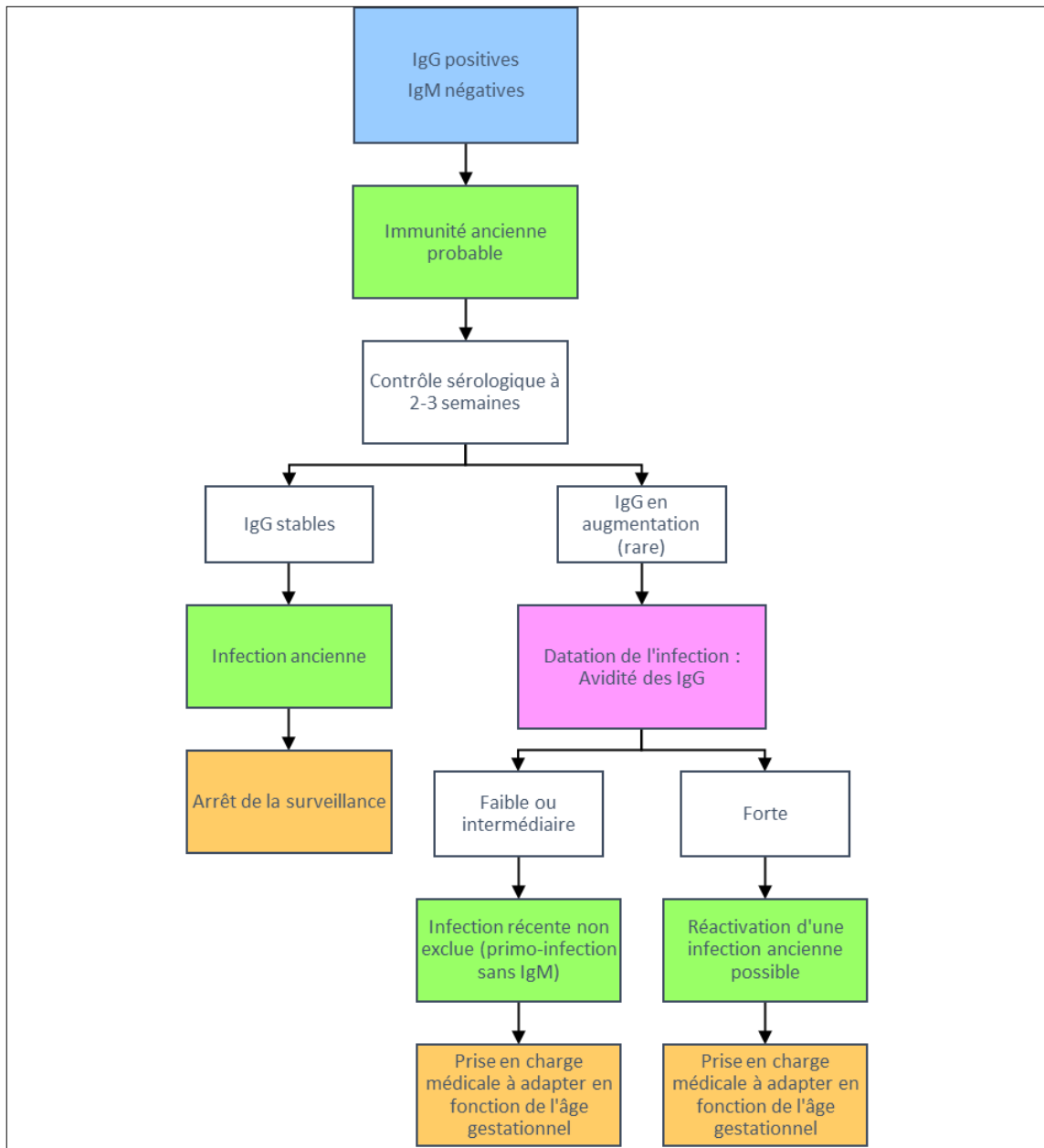


Figure 23 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente (IgG positives/IgM négatives)

3.1.3.4 Détection d'IgG et d'IgM

Dans cette situation il convient de dater l'infection par rapport au début de la grossesse en mesurant l'avidité des IgG (Figure 24).

- Si l'avidité des IgG est intermédiaire ou basse, ces résultats ne permettent pas d'exclure une infection récente. Seul un contrôle du taux des IgG réalisé sur un deuxième prélèvement à 3 semaines d'intervalle permettra de dater l'infection. En présence d'IgG stables, on pourra conclure à une infection datant probablement de plus de 2 ou 3 mois par rapport à la date du premier sérum. Si une augmentation significative des IgG (doublement du titre) est observée, l'infection date alors de moins de 2 à 3 mois. Une infection pré-conceptionnelle prouvée (avant le début de la grossesse) n'implique aucun risque pour le fœtus et dispense de toute surveillance ; une infection pendant la grossesse implique une prise en charge médicale à adapter en fonction de l'âge gestationnel (cf partie 3.3).
- Si l'avidité des IgG est élevée, on pourra exclure une infection récente. Un contrôle de confirmation à 3 semaines est recommandé. Si le titre des IgG est stable, on conclura à une infection ancienne. Les résultats sont à interpréter en fonction de la date de début de la grossesse et la prise en charge médicale à adapter à l'âge gestationnel (cf partie 3.3). Dans le cadre du premier bilan prénatal, une infection ancienne est forcément pré-conceptionnelle et dispense de surveillance ultérieure

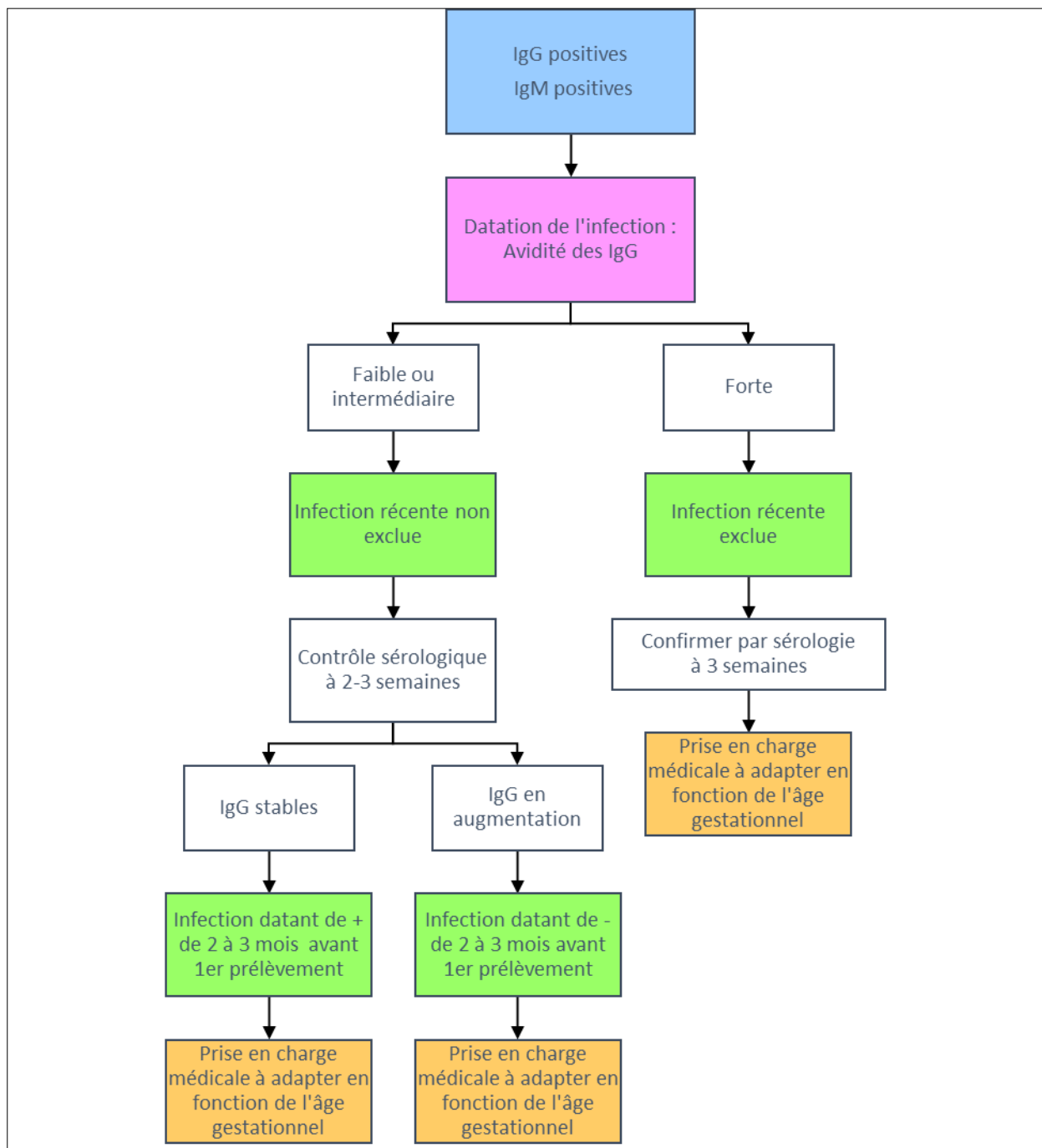


Figure 24 : Schéma de conduite à tenir devant une sérologie toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente (IgG positives/IgM positives)

3.2 Mesures hygiéno-diététiques de prévention primaire

Le programme de prévention de la toxoplasmose congénitale en France repose en grande partie sur des règles hygiéno-diététiques. Elles sont destinées à toutes les femmes enceintes séronégatives qui doivent en être informées lors du premier bilan prénatal (circulaire du 27 septembre 1983). Ces recommandations sont primordiales pour la prévention de la TC puisqu'elles sont le **seul moyen de se prémunir contre la toxoplasmose**.

3.2.1 Consommation de viande bien cuite ou congelée

Certains procédés de traitement peuvent diminuer voire supprimer le risque infectieux d'une viande contaminée par des kystes.

La **cuisson et la congélation** sont des méthodes très efficaces pour détruire les kystes de *T. gondii* (Tableau 4).

Température	Temps d'application
-12°C	3 jours
50°C	10 minutes
60°C	4 minutes
67°C	Destruction immédiate

Tableau 4 : Conditions de températures nécessaires à la destruction des kystes de *T. gondii*

(87,88)

Les viandes consommées bien cuites et/ou surgelées ne sont donc pas considérées comme source potentielle de contamination. Dans les conditions réelles d'un foyer, des temps de cuisson prolongés peuvent être nécessaires pour atteindre les températures requises au cœur de la pièce de viande. C'est d'ailleurs probablement à cause d'une cuisson irrégulière que certains kystes peuvent demeurer infectieux après une cuisson au four à micro-ondes.

Certaines méthodes de conservation de la viande telles que la salaison, le séchage ou le fumage à basse température sont capables de tuer les kystes tissulaires ; mais le temps de survie de ces derniers varie largement avec la concentration de la solution saline et la température de stockage. Dans des conditions de laboratoire, la perfusion de carrés de porc pendant 8 heures, à l'aide de solutions à 2% de chlorure de potassium ou à 1.4% de lactate de potassium ou de sodium, permet l'inactivation de tous les kystes (89,90). Mais dans les conditions alimentaires réelles (industrielles ou artisanales), l'efficacité de telles méthodes est très incertaine. La consommation de charcuterie et de viande séchée/fumée est donc considérée comme source potentielle de contamination.

Des méthodes efficaces de destruction des kystes au sein de la viande, telles que l'irradiation gamma à la dose de 1kGy et la haute pression (300mPa), ont été découvertes. Elles sont difficilement applicables pour la viande destinée à la consommation humaine (91,92).

3.2.2 Cuisson des fruits et légumes

Pour prévenir une infection par consommation de fruits et légumes une simple cuisson doit être privilégiée (les oocystes étant détruits en 1 à 2 minutes par un chauffage entre 55 et 60°C) (93).

3.2.3 Lavage et/ou épluchage des crudités

En cas de consommations de fruits, légumes et aromates crus, un lavage minutieux et/ou un épluchage sont préconisés pour éliminer toute trace éventuelle d'oocystes à leur surface. Lors de repas pris en dehors du domicile (restaurant), il est conseillé d'éviter la consommation de crudités.

3.2.4 Nettoyage quotidien des litières

Dans la mesure du possible, il est recommandé aux femmes enceintes de faire nettoyer les litières de chat par une tierce personne (surtout en présence de jeunes chats). Sinon un changement quotidien des litières associé à un nettoyage du bac à l'eau bouillante et le port de gants est un bon moyen de se prémunir contre toute contamination. L'utilisation de détergents ou désinfectants tels que l'eau de Javel est inutile, la paroi des oocystes sporulés étant imperméable à ces produits (94).

Comme vu précédemment, le simple contact avec les chats ou leurs griffures sont souvent cités à tort comme facteurs de risque d'infection à *T. gondii*. Il est donc inutile de préconiser aux femmes enceintes de se séparer de leur chat ; seul le contact avec les litières étant à risque. Les chats résidant strictement en appartement et recevant une alimentation industrielle ne sont pas exposés au danger de la toxoplasmose. Ils ne sont donc pas concernés par les mesures de précaution quant au nettoyage des litières.

3.2.5 Règles d'hygiène générales

Le lavage des mains est indispensable avant chaque repas, après chaque manipulation de viande crue, de crudités et de terre et après le nettoyage d'une litière. Le port de gants est recommandé lors de tout contact avec de la terre.

3.2.6 Autres recommandations

La consommation de lait de chèvre non pasteurisé et de mollusques crus tels que les huîtres et les moules est à éviter (les fruits de mer cuits sont en revanche sans risque).

3.2.7 Liste de recommandations officielles

Diverses listes de recommandations figurent dans de nombreux documents, notamment sur Internet. Cependant l'AFSSA a remarqué dans son rapport de 2005 que ces listes pouvaient mêler sans distinction facteurs de risques importants et risques anecdotiques (22). De fausses idées sont même parfois relayées par certains sites. Le groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'AFSSA a donc évalué la pertinence de toutes ces mesures par comparaison aux résultats de diverses études européennes. Les recommandations préconisées par l'AFSSA sont présentées ci-dessous.

Le tableau 5 en présente une synthèse, reprise dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) publié en 2009 (95).

Recommandations indispensables		Précisions
Hygiène personnelle	<p>Se laver les mains :</p> <ul style="list-style-type: none"> - surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou avoir jardiné ; - avant chaque repas. 	Brossage des ongles conseillé
Hygiène domestique	<p>Porter des gants pour jardiner ou pour tout contact avec de la terre. Faire laver chaque jour, par une autre personne, le bac à litière du chat avec de l'eau bouillante, ou porter des gants.</p>	Faire particulièrement attention aux jeunes chats, surtout s'ils chassent, et aux chats errants.
Hygiène alimentaire	<p>Bien cuire tout type de viande (y compris la volaille et le gibier). En pratique, une viande bien cuite a un aspect extérieur doré, voire marron, avec un centre rose très clair, presque beige, et ne laisse échapper aucun jus rosé.</p> <p>Lors de la préparation des repas, laver à grande eau les légumes et les plantes aromatiques, surtout s'ils sont terreux et consommés crus.</p> <p>Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail.</p>	<p>Une viande bien cuite correspond à une température à cœur comprise entre 68°C et 72 °C. Éviter la cuisson des viandes au four à micro ondes. Précautions particulièrement renforcées pour les végétaux constamment souillés par de la terre et consommés crus (radis, salade, fraises, champignons).</p>
<p>Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail.</p> <p>Recommandations complémentaires</p>		
Congélation	<p>La congélation des denrées d'origine animale à des températures inférieures à -18 °C (surgélation) permet la destruction des kystes et peut être proposée comme recommandation complémentaire de prévention.</p>	
Repas en dehors du domicile	<p>Ne consommer de la viande que bien cuite. Éviter les crudités. Préférer les légumes cuits.</p>	
<p>Autres recommandations (relevant de la précaution)</p>		
Aliments déconseillés	<p>Lait de chèvre cru. Viande marinée, saumurée ou fumée Huîtres, moules et autres mollusques consommés crus.</p>	<p>Risque exceptionnel mais avéré. Risque potentiel. Risque hypothétique à confirmer.</p>

Tableau 5 : Principales recommandations pour la prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte

3.3 Prise en charge anténatale d'une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse

Toute infection maternelle avérée ou fortement suspectée doit être prise en charge rapidement dans le but de prévenir (traitement prophylactique de la TC) et dépister une éventuelle infection fœtale (diagnostic prénatal = DPN). Pour cela la HAS recommande d'orienter la patiente, dans les plus brefs délais, vers un centre clinique de référence présentant une expertise reconnue dans la prise en charge de la toxoplasmose congénitale. Il existe sur le territoire français 23 laboratoires experts, membres du CNR Toxoplasmose, habilités à cette prise en charge. L'équipe spécialisée doit fournir à la patiente une information adaptée sur la maladie et les conséquences pour l'enfant à naître.

3.3.1 Traitement prophylactique de la toxoplasmose congénitale

Ce traitement entre dans le cadre de la prévention secondaire de la toxoplasmose congénitale. Administré à la mère à des fins de prophylaxie fœtale, il a pour but de réduire le risque de transmission materno-fœtale du parasite. La proposition de ce traitement doit être accompagnée d'informations sur les incertitudes concernant ses avantages et ses inconvénients.

Il existe actuellement peu de médicaments disponibles pour le traitement de la toxoplasmose. Ils ne sont actifs que sur les tachyzoïtes et sans effet sur les kystes. Les molécules se regroupent en deux grandes familles : les macrolides et les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique.

3.3.1.1 En cas d'infection maternelle survenue avant la 28^{ème} SA

Lors d'une infection maternelle au 1^{er} ou 2^{ème} trimestre (ou 2 mois avant la conception), le risque de transmission materno-fœtale est modéré mais les conséquences potentielles sont graves. Le traitement proposé correspond alors à l'administration chez la mère d'un macrolide : la **spiramycine**.

Il s'agit d'un antibiotique/antiparasitaire d'action parasitostatique à concentration élevée. Il inhibe la synthèse protéique par fixation sur les ribosomes parasitaires. La spiramycine franchit la barrière fœto-placentaire mais ne présente aucun effet tératogène. Elle est généralement bien tolérée. Ce choix thérapeutique est étayé par la concentration placentaire remarquable de la spiramycine permettant de prévenir la propagation du parasite de la mère au fœtus.

La spiramycine est administrée à la dose de 9 millions d'unités internationales (MUI) par jour en trois prises de 3MUI. Ce traitement est poursuivi sans interruption jusqu'à la fin de la grossesse en l'absence de preuve de contamination fœtale lors du DPN.

Spiramycine (Rovamycine®) 3MUI : 1 comprimé (cp) 3 fois/jour

3.3.1.2 En cas d'infection maternelle survenue après la 28^{ème} SA

Lors d'une infection maternelle au 3^{ème} trimestre, le risque de transmission materno-fœtale est maximal. C'est la raison pour laquelle certaines équipes proposent d'instaurer de façon présomptive une association d'inhibiteurs de synthèse de l'acide folique, habituellement réservée au traitement curatif de la toxoplasmose congénitale. Cette association **pyriméthamine/sulfamide** peut donc être administrée à cet âge gestationnel, dans le double but préventif/curatif de la TC, avec ou sans réalisation du DPN. Plus rarement, d'autres équipes continuent à utiliser le schéma employé lors des infections des deux premiers trimestres.

Une des voies métaboliques de *T. gondii*, commune à de nombreux protozoaires, est la voie de la synthèse des folates. Cette voie fait intervenir deux enzymes, la dihydrofolate réductase (DHFR) et la déhydroptéroate synthétase. La pyriméthamine et les sulfamides, en inhibant respectivement ces enzymes, provoquent un blocage de la synthèse de l'acide folique chez le parasite. Il en résulte un blocage de la division cellulaire de *T. gondii*. Leur action antiparasitaire est puissante mais ils ne sont pas dénués d'effets indésirables puisqu'ils interfèrent aussi sur la synthèse de l'acide folique de l'hôte. Il en découle une toxicité hématologique (anémie, leucopénie, thrombopénie) justifiant une surveillance biologique régulière. Ces effets secondaires sont réversibles et peuvent être prévenus ou corrigés par l'administration systématique d'acide folinique. La pyriméthamine et les sulfamides agissent en synergie ce qui permet d'utiliser un plus faible dosage de pyriméthamine et de limiter les risques hématologiques.

➤ Pyriméthamine

C'est un antipaludéen de synthèse dont l'action antimétabolite empêche la transformation de l'acide folique en acide folinique par inhibition de la DHFR. La pyriméthamine est parasiticide à faibles concentrations sur les tachyzoïtes mais inactive sur les kystes. Elle a une demi-vie longue et une excellente diffusion tissulaire placentaire et méningée. Chez l'animal, un effet tératogène a été rapporté lors de l'administration de fortes doses en début de gestation (22). Il justifie une contre-indication de la pyriméthamine chez la femme au cours du premier trimestre de la grossesse.

➤ Sulfamides

Les sulfamides sont des antibiotiques/antiparasitaires qui agissent en inhibant la synthèse de l'acide folique par compétition de la déhydroptéroate synthétase. Ils ont une excellente diffusion tissulaire placentaire et méningée. Ils présentent comme effet indésirable des signes d'intolérance cutanée parfois graves (rash cutané, urticaire, syndrome de Lyell...). *In vivo*, les sulfamides les plus efficaces sont la **sulfadiazine** (le plus actif, d'action rapide) et la **sulfadoxine** (sulfamide retard). En raison d'un risque d'anémie hémolytique, la sulfadiazine est contre-indiquée en cas de déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD), la sulfadoxine déconseillée.

Le schéma thérapeutique proposé, jusqu'à la fin de la grossesse est le suivant :

Pyriméthamine 50 mg (Malocide®) : 1 cp/jour

+

Sulfadiazine 500 mg (Adiazine®) : 2 cp 3 fois/jour

OU

Pyriméthamine 25 mg/Sulfadoxine 500 mg (Fansidar®) : 1 cp/20 kg de poids corporel

(maximum 3 cp par prise) tous les 10 jours

Pour prévenir les effets indésirables hématologiques, une surveillance de la numération formule sanguine (NFS) et la co-prescription d'acide folinique sont systématiques :

NFS 1 fois/semaine à 1 fois/mois (selon les centres)

+

Folinate de calcium (Lederfoline® ou Folinoral®) 50 mg :

1 cp ou gélule/semaine

ou

Lévofolate de calcium (Elvorine® injectable) :

25 mg/semaine administrés *per os*

3.3.1.3 Discussions sur l'efficacité du traitement prophylactique

L'efficacité du traitement prophylactique sur la transmission materno-fœtale est contestée par de nombreuses études (96–98). Devant la remise en question de l'efficacité du traitement prénatal, une méta-analyse a été réalisée par le groupe SYROCOT (Systematic review on congenital toxoplasmosis) en 2007 (76). La recherche bibliographique a porté sur vingt-six cohortes européennes sur la période de 1985 à 2005, dont aucun essai contrôlé randomisé. Aucune conclusion ferme n'a pu être apportée par les auteurs. La HAS a précisé en 2009 que si de nombreuses études ont été publiées dans ce domaine, elles sont confrontées à des biais importants qui limitent la portée de leurs résultats (95). Seul un essai contrôlé randomisé permettra d'apporter une réponse définitive à la question de l'efficacité du traitement prophylactique de la TC. Selon les vœux de la HAS, un essai clinique multicentrique randomisé est en cours, en France, l'étude TOXOGEST (99,100). Cet essai compare l'efficacité de deux traitements prénatals, la spiramycine et l'association pyriméthamine-sulfadiazine sur la réduction de transmission materno-fœtale de *T. gondii*.

3.3.2 Diagnostic prénatal

Le DPN a pour but de dépister *in utero* les infections fœtales et en cas de positivité, d'adapter la prise en charge thérapeutique ou d'envisager une IMG pour les cas les plus graves. Le DPN repose sur la recherche directe du parasite dans le liquide amniotique recueilli après **amniocentèse**, complétée par une **surveillance échographique** mensuelle.

3.3.2.1 Indications du diagnostic prénatal

La réalisation d'une amniocentèse n'est pas systématique car elle présente un risque de perte fœtale estimé entre 0,5 et 1% (20,22,101). Elle ne sera proposée qu'après comparaison de ce risque avec le risque de survenue d'une TC, en fonction de l'âge gestationnel.

➤ Infection maternelle péri-conceptionnelle

Lors d'une infection survenue dans les deux mois précédant la conception et jusqu'à la 6^{ème} SA, certaines équipes réalisent le DPN par amniocentèse alors que d'autres ne le proposent pas, en raison du faible risque de transmission materno-fœtale.

Le DPN ne serait réalisé qu'en cas d'infection symptomatique ou chez les femmes immunodéprimées (hors VIH) (102). En revanche toutes les équipes préconisent un suivi échographique mensuel.

➤ Infection maternelle entre la 6^{ème} et la 36^{ème} SA

Dans ce cas le DPN est systématiquement proposé à la patiente, le risque lié à l'amniocentèse étant de toute manière inférieur au risque de survenue d'une TC.

➤ Infection maternelle après la 36^{ème} SA

La réalisation d'un DPN par amniocentèse peut être discutée, au même titre que la possibilité de la mise en place d'emblée du traitement curatif pyriméthamine/sulfamide. De même si la maturité fœtale le permet, certains centres choisissent, en accord avec la patiente, de déclencher directement l'accouchement sans traitement ni DPN (103). Certains praticiens au contraire réalisent un DPN jusqu'au terme de la grossesse.

➤ Cas particuliers

Le DPN doit également être discuté dans certaines situations. Pour les infections symptomatiques survenant entre 2 et 6 mois avant le début de la grossesse (délai le plus ancien décrit), seule la surveillance échographique mensuelle doit être proposée.

Pour les infections toxoplasmiques survenant chez une femme infectée par les VIH, VHB (virus de l'hépatite B) ou VHC (virus de l'hépatite C), il convient de privilégier les méthodes non invasives du DPN (échographies) en raison du risque de transmission virale au fœtus au cours de l'amniocentèse.

3.3.2.2 Modalités du diagnostic prénatal

➤ Amniocentèse

A partir de la **18^{ème} semaine d'aménorrhée (SA)**, la réalisation d'une amniocentèse est proposée pour rechercher le parasite ou son génome à partir du liquide amniotique. Sa réalisation nécessite le consentement de la patiente et la remise d'une attestation d'information par le prescripteur.

Un intervalle de **4 semaines après la date estimée de l'infection** maternelle doit être respecté avant d'effectuer la ponction. Il correspond au délai de passage transplacentaire du parasite et permet d'éviter les faux négatifs dus à un retard de transmission materno-fœtale.

A partir de l'échantillon de liquide amniotique prélevé, la recherche du toxoplasme est réalisée par **PCR** (Polymerase Chain Reaction) à laquelle on peut ajouter l'**inoculation à la souris**.

La PCR est une technique d'amplification génique *in vitro* permettant de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN connue (ou d'ARN après une première étape de transcription inverse = Reverse Transcriptase PCR). Dans le cas de *T. gondii*, différentes séquences peuvent être amplifiées mais un choix consensuel s'établit pour le gène B1 en raison de sa spécificité et de sa répétition au sein du génome. Cette méthode peut offrir une spécificité de 100%. Le développement de la PCR a apporté un gain de rapidité (résultats en quelques heures) et de sensibilité au diagnostic de la TC par rapport aux techniques conventionnelles. Les faux négatifs peuvent s'expliquer par un passage transplacentaire tardif du parasite en fin de grossesse ou par une charge immunitaire très faible plutôt que par une défaillance technique.

L'inoculation à la souris est une technique devenue inutile pour le diagnostic où elle a été remplacée en pratique par la PCR (plus sensible). Mais elle reste pratiquée par certains centres experts (moins d'une dizaine) pour l'isolement et le stockage des souches à des fins épidémiologiques ou dans certains cas symptomatiques lorsqu'une souche hyper-virulente est suspectée. Cette technique consiste en l'inoculation des prélèvements à des souris par voie intra-péritonéale ou sous-cutanée. L'infection des souris est le témoin de la présence de toxoplasmes dans le produit inoculé. Les résultats ne sont connus qu'après 3 à 4 semaines par la mise en évidence d'une synthèse d'anticorps, confirmée par la présence de kystes

cérébraux. Malgré des résultats tardifs, cette technique offre une bonne sensibilité et une spécificité de 100%.

L'association de ces deux techniques permet d'améliorer la sensibilité du DPN. En France, le DPN s'est considérablement amélioré au cours des dernières années, avec une baisse notable du taux de résultats faussement négatifs : il a aujourd'hui une sensibilité globale de 88% (103). L'existence de faux négatifs justifie la surveillance de tout fœtus à risque jusqu'à la naissance et de l'enfant pendant sa première année de vie.

➤ Echographies

Le DPN comporte en parallèle une **surveillance échographique mensuelle** destinée à dépister d'éventuelles atteintes organiques fœtales. Les signes évocateurs de la TC à rechercher à l'échographie sont :

- Dilatation des ventricules cérébraux, calcifications intracrâniennes
- Hépatomégalie fœtale, calcifications péri-hépatiques
- Augmentation de l'épaisseur du placenta
- Epanchement péritonéal, péricardique ou pleural
- Retard de croissance intra-utérin

Ces signes sont d'autant plus fréquents et importants que l'infection est survenue précocement. On note qu'aucune atteinte oculaire ne peut être décelée par le DPN. L'absence d'anomalies échographiques ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic de TC. La surveillance échographique n'apporte que des précisions quant au pronostic de l'enfant et peut aider à la décision d'une IMG si nécessaire. En cas de doute sur l'interprétation des images échographiques, la réalisation d'une **IRM** (Imagerie par Résonance Magnétique) fœtale peut aider au diagnostic.

3.3.2.3 Interprétations des résultats du diagnostic prénatal

- ✓ Si le **DPN est positif** (PCR et/ou inoculation à la souris positives), il signe l'infection fœtale. La prise en charge médicale doit être adaptée en fonction de la présence ou non d'anomalies échographiques (cf partie 3.3.3). Le diagnostic néonatal devra être réalisé

quoi qu'il arrive pour confirmer la TC (cf partie 3.4.1). Tout cas de DPN positif affirmant une TC doit faire l'objet d'une notification anonymisée au réseau national de surveillance (CNR Toxoplasme à Reims).

- ✓ Si le **DPN est négatif** (PCR et inoculation à la souris négatives), il y a une forte probabilité d'absence d'infection fœtale au moment du prélèvement. Toutefois il n'exclut pas la possibilité d'une TC (entre 10 et 25% des TC, selon les centres, ne sont pas diagnostiquées par le DPN) (103). La poursuite du traitement prophylactique et du suivi échographique est donc essentielle jusqu'à l'accouchement, tout comme le diagnostic néonatal (cf partie 3.4.1) et le diagnostic postnatal (3.4.2).

La conduite et l'interprétation du DPN sont résumées dans le schéma ci-après ([Figure 25](#)).

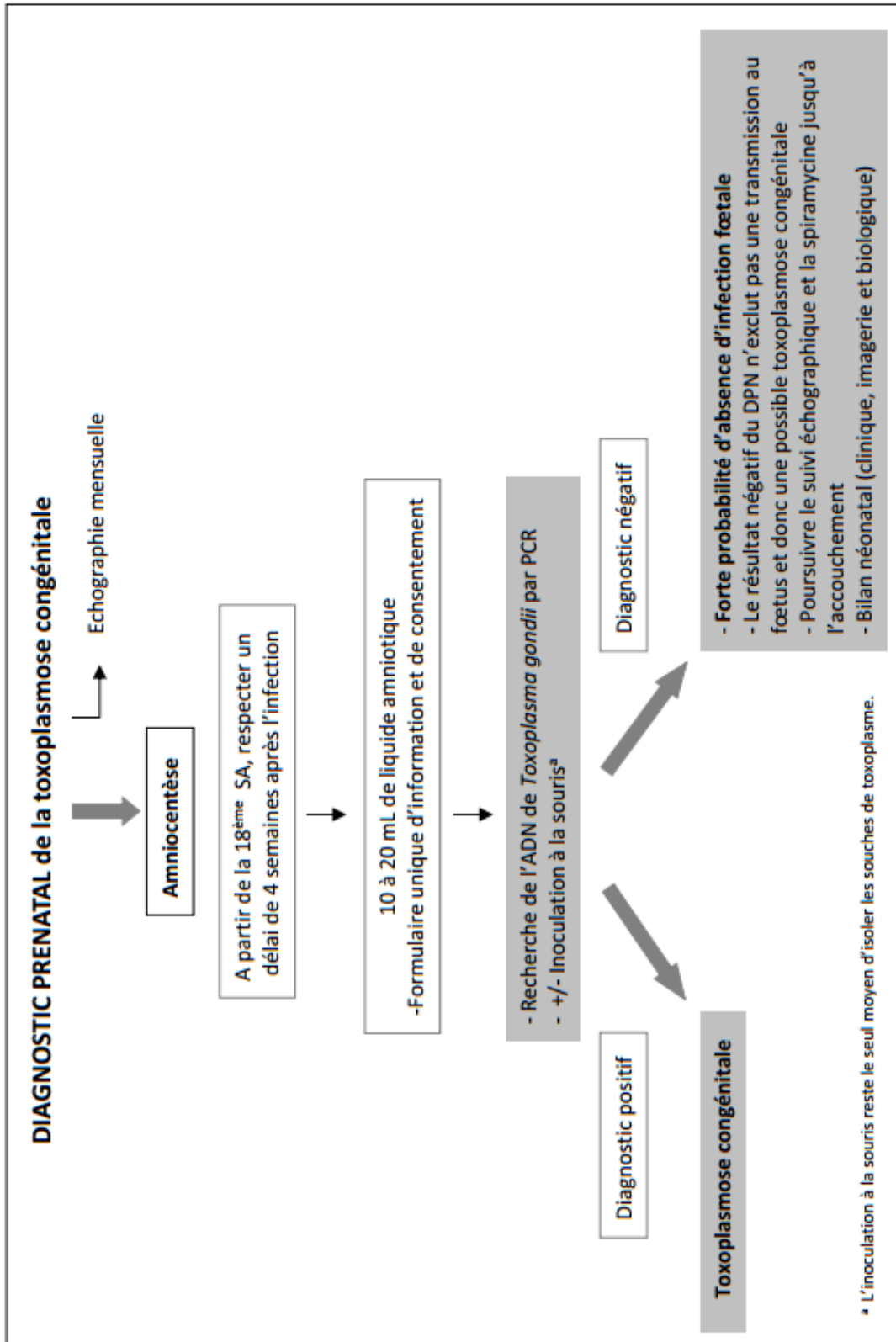


Figure 25 : Conduite et conclusions du DPN

3.3.3 Prise en charge d'un diagnostic prénatal positif

3.3.3.1 Place de l'interruption médicale de grossesse

L'IMG n'est envisagée par l'équipe médicale que lorsque le DPN positif est associée à des **signes échographiques cérébraux**. La **dilatation ventriculaire**, volontiers évolutive vers l'hydrocéphalie, est le signe le plus clairement péjoratif car associée à un risque élevé de retard mental et de troubles neurosensoriels et neurologiques. L'âge gestationnel à la séroconversion maternelle est également un élément important à prendre en compte. Toutefois, même lors d'une infection du premier trimestre, une absence de signes échographiques cérébraux est synonyme de faible risque de séquelles neurologiques. Par conséquent, même en présence de signes échographiques extra-cérébraux, si aucun signe cérébral n'est détecté à l'échographie, il ne devrait pas y avoir de recours à l'IMG, à condition d'une bonne information des patientes. En cas d'IMG, la recherche de toxoplasmes dans les organes fœtaux doit être systématiquement demandée pour définitivement confirmer le diagnostic.

Les indications de l'IMG sont ainsi devenues très rares. En 2013, le CNR a recensé seulement 8 IMG sur un total de 179 cas de TC (soit 4,5%). Entre 2007 et 2013, on note une moyenne de 4% d'IMG sur le nombre total de TC (74).

3.3.3.2 Traitement *in utero* des fœtus infectés

Ce traitement est instauré, en remplacement de la spiramycine, lorsque l'infection fœtale est prouvée par le DPN et que la poursuite de la grossesse est décidée. Administré jusqu'à la fin de la grossesse, il vise à limiter l'atteinte fœtale pour atténuer les séquelles chez l'enfant. Il s'agit du même traitement que celui administré en prophylaxie fœtale chez les femmes dont l'infection est survenue après la 28^{ème} SA (cf partie 3.3.1.2) : pyriméthamine associée à un sulfamide.

Deux protocoles sont proposés :

Pyriméthamine 50 mg (Malocide®) : 1 cp/jour

+

Sulfadiazine 500 mg (Adiazine®) : 2 cp 3 fois/jour

OU

Pyriméthamine 25 mg/Sulfadoxine 500 mg (Fansidar®) : 1 cp/20 kg de poids corporel

(maximum 3 cp par prise) tous les 10 jours

Pour prévenir les effets indésirables hématologiques, une surveillance de la numération formule sanguine (NFS) et la co-prescription d'acide folinique sont systématiques :

NFS 1 fois/semaine à 1 fois/mois (selon les centres)

+

Folinate de calcium (Lederfoline® ou Folinoral®) 50 mg :

1 cp ou gélule/semaine

ou

Lévofolate de calcium (Elvorine® injectable) :

25 mg/semaine administrés *per os*

3.4 Prise en charge postnatale d'une séroconversion en cours de grossesse

3.4.1 Diagnostic néonatal

Le **diagnostic néonatal (DNN)** est **systematique** suite à la séroconversion maternelle (per-gravidique ou périconceptionnelle), quel que soit le résultat du DPN. Il a pour but la confirmation des DPN positifs et la détection des faux négatifs. Il permet également le dépistage des infections fœtales tardives pour lesquelles l'amniocentèse n'est pas toujours réalisée. D'autant plus que le risque de transmission materno-fœtale est maximal pour les séroconversion de toute fin de grossesse. Le DNN comprend un bilan clinique, paraclinique et biologique. En réalité les bilans clinique et paraclinique permettent un dépistage précoce d'éventuels signes cliniques pouvant aider au diagnostic. Seul le bilan biologique permet de poser le diagnostic de TC.

3.4.1.1 Bilan clinique

Le bilan clinique est systématique dans les premiers jours de vie de l'enfant, à la maternité. Il vise à rechercher des signes non spécifiques d'embryofœtopathie évolutive (hépatomégalie, splénomégalie, ictère, purpura...) ou séquellaire (microcéphalie, hydrocéphalie, convulsions...). Plus particulièrement, il comprend un **examen neurologique complet** pour le dépistage d'éventuels signes d'atteinte du système nerveux.

3.4.1.2 Bilan paraclinique

Le bilan paraclinique comporte un **examen du fond d'œil** pour la recherche de lésions de rétinoblastose et une **échographie transfontanellaire** pour déceler des calcifications

intracrâniennes ou une hydrocéphalie. Une radiographie du crâne et un scanner cérébral peuvent être pratiqués pour compléter ce bilan paraclinique.

3.4.1.3 Bilan biologique

Le bilan biologique en période néonatale repose sur deux stratégies : la mise en évidence du parasite et la recherche chez l'enfant d'anticorps susceptibles de traduire une infection congénitale.

➤ Mise en évidence du parasite

A l'heure actuelle, la mise en évidence du parasite chez le nouveau-né ne fait pas encore l'objet d'un consensus national. En général, différents prélèvements sont réalisés et analysés par **PCR et éventuellement par inoculation à la souris : placenta et sang du cordon** (ou du nouveau-né), parfois accompagné par un échantillon de liquide amniotique recueilli à l'accouchement. La découverte du parasite dans le sang du cordon (ou du nouveau-né) et/ou le liquide amniotique prélevé à l'accouchement permet d'affirmer la TC. Sa découverte dans le placenta ne permet pas de conclure définitivement à une TC (105), en raison de cas documentés de "placentite isolée" (sans transmission du parasite au fœtus), mais elle constitue un argument à prendre en compte (106,107).

➤ Diagnostic sérologique

Le diagnostic sérologique repose classiquement sur la mise en évidence d'**IgM et/ou d'IgA dans le sang de cordon et du nouveau-né** (le 3^{ème} jour) par une technique de dosage par **immunocapture** (ISAGA = Immuno Sorbent Agglutination Assay). Ces isotypes d'anticorps ne traversent pas la barrière placentaire ; leur présence à la naissance est le meilleur témoin de l'infection congénitale. En cas de résultats positifs pour les IgM ou les IgA dans le sang du cordon, une confirmation est nécessaire sur le sang du nouveau-né prélevé le 10^{ème} jour (J10).

La **comparaison des profils immunologiques (IgG et IgM) mère-enfant par Western Blot** est également utilisée. Pour cela on utilise des antigènes de *T. gondii* que l'on sépare par migration électrophorétique. Après transfert sur une membrane de nitrocellulose et incubation avec les sérums de la mère et de l'enfant, les anticorps spécifiques fixés sont révélés par une méthode immuno-enzymatique. Des profils d'anticorps différents chez la mère et chez l'enfant permettent de mettre en évidence des **IgG et IgM néosynthétisés** par le nouveau-né. La présence de tels anticorps est la preuve de l'atteinte congénitale.

- ✓ Tout cas de **DNN positif** affirmant une TC entraîne pour l'enfant un **suivi clinique et une prise en charge thérapeutique** adaptée (cf partie 3.4.3) et doit faire l'objet d'une notification anonymisée au réseau national de surveillance (CNR Toxoplasmose à Reims).
- ✓ En cas de **DNN négatif**, l'absence d'infection fœtale est fortement probable même s'il existe des cas de diagnostic tardif. La surveillance est poursuivie par le diagnostic postnatal sans aucune prise en charge thérapeutique.

3.4.2 Diagnostic postnatal

Lorsque le DNN s'avère négatif, le diagnostic postnatal est indispensable pour dépister une éventuelle contamination fœtale tardive ou écarter définitivement le diagnostic de TC. Il repose sur une **surveillance sérologique régulière du nourrisson** qui comprend une recherche d'IgM/IgA, une mise en évidence des anticorps néosynthétisés (Western Blot) et un titrage des IgG. Le titrage des IgG spécifiques de *T. gondii* est exprimé par rapport à la quantité totale d'IgG dans le sérum : ce rapport est appelé « charge immunitaire ».

- ✓ Si l'enfant n'est pas infecté, le catabolisme des IgG spécifiques transmises par la mère entraîne une diminution régulière de leur titre jusqu'à négativation définitive (généralement entre 9 et 12 mois).

- ✓ A l'inverse, une apparition d'IgM ou d'IgA spécifiques et/ou une augmentation ou persistance des IgG spécifiques au cours de la première année de vie sont des éléments permettant d'affirmer le diagnostic de TC. Tout cas de diagnostic postnatal positif doit également faire l'objet d'une notification anonymisée au réseau national de surveillance (CNR Toxoplasmose à Reims).

La figure 26 ci-dessous résume la conduite à tenir pour le diagnostic néonatal et postnatal en cas de séroconversion chez la femme en cours de grossesse.

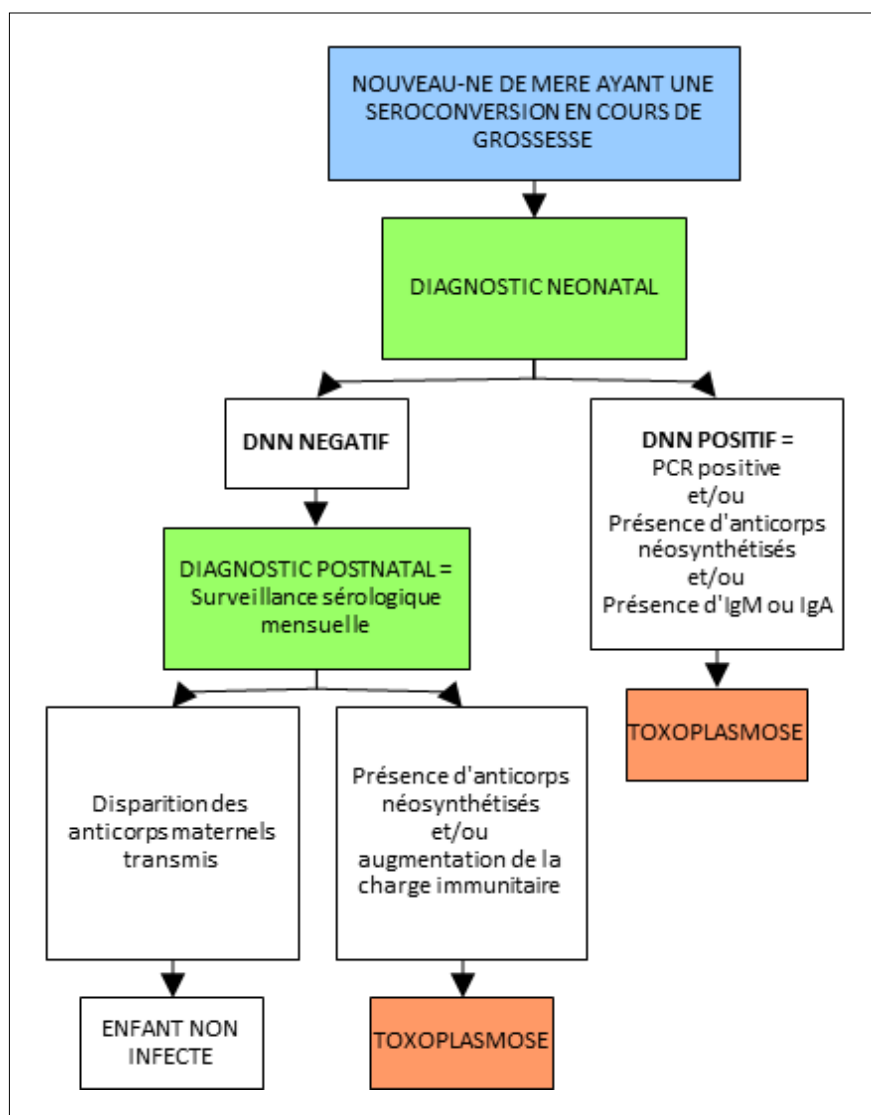


Figure 26: Conduite à tenir à la naissance devant une séroconversion en cours de grossesse

3.4.3 Traitement et suivi postnatals de la toxoplasmose congénitale

La prévention tertiaire de la TC repose sur une surveillance clinique et thérapeutique des nouveau-nés contaminés (symptomatiques ou non) afin de prévenir le risque de réactivations et de complications tardives.

3.4.3.1 Schémas thérapeutiques

Le traitement postnatal a pour but de réduire la fréquence et la sévérité des séquelles à long terme. Il est administré *per os* chez le nouveau-né dès la certitude de TC. Les protocoles diffèrent selon les centres, mais la durée du traitement est classiquement d'au moins 12 mois en continu. Comme pour le traitement *in utero*, il fait appel à l'association pyriméthamine/sulfamide. Les deux principaux schémas thérapeutiques sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Pyriméthamine 50 mg (Malocide®)	Forme infra-clinique ou modérée	Forme sévère
	1 mg/kg/jour pendant 2 mois	1 mg/kg/jour pendant 6 mois
	Puis 0.5 mg/kg/jour pendant le reste de l'année	
Sulfadiazine 500 mg (Adiazine®)	100 mg/kg/jour (en 2 à 3 prises) pendant 12 mois	
OU		
Pyriméthamine/Sulfadoxine 25/500 mg (Fansidar®)	1.25/25 mg/kg/10 jours pendant 12 mois	

Tableau 6 : Principaux schémas thérapeutiques du traitement postnatal de la TC

Il est important de noter que ces trois spécialités (Malocide®, Adiazine® et Fansidar®) ne sont pas spécialement dosées pour un usage pédiatrique. Le Fansidar®, par exemple, se présente sous forme de comprimés quadri-sécables. Un quart de comprimé correspond au dosage pour 5 kg de poids et ne permettra pas d'administration assez précise pour les nouveau-nés de moins de 10 kg. Pour résoudre cette problématique, certaines pharmacies hospitalières préparent des gélules de dosages inférieurs. Elles permettent une adaptation précise de la dose de médicament par rapport au poids de l'enfant.

3.4.3.2 Précautions et traitement concomitant

Ce traitement postnatal nécessite quelques précautions quant aux contre-indications (déficit en G6PD) et aux effets indésirables possibles (hématologiques et cutanés).

Avant d'instaurer le traitement, il est important de s'assurer de l'absence de **déficit en G6PD** chez l'enfant, notamment en cas d'utilisation de l'Adiazine®.

Lors de la mise en route du traitement, les parents doivent être informés sur la possibilité de **complications cutanées**, pour solliciter leur vigilance. L'apparition de manifestations graves implique l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

Le traitement antiparasitaire sera systématiquement associé à un traitement préventif contre les effets indésirables hématologiques. Il consiste en **une supplémentation en acide folinique**, identique à celle du traitement *in utero*.

Une surveillance hématologique régulière est également indispensable avec **contrôle de la NFS** préconisé :

- Tous les 15 jours en tout début de traitement (environ 2 premiers mois)
- Tous les mois jusqu'à la fin du traitement

En cas de **neutropénie** avec polynucléaires neutrophiles (PNN) < 800/mm³, le traitement doit être interrompu (pendant 2 à 3 semaines) et la supplémentation en acide folinique maintenue. Il sera repris dès la normalisation des PNN (> 800/mm³). En cas de neutropénie récidivante

sous Malocide® et Adiazine®, le traitement doit être remplacé par le Fansidar® (moins hématotoxique).

3.4.3.3 Efficacité du traitement postnatal

L'efficacité du traitement est particulièrement évidente sur les lésions cérébrales. On peut effectivement observer une importante régression, voire une disparition de l'hydrocéphalie et des calcifications intracrâniennes entre la naissance et la fin du traitement (Figure 27 et Figure 28).

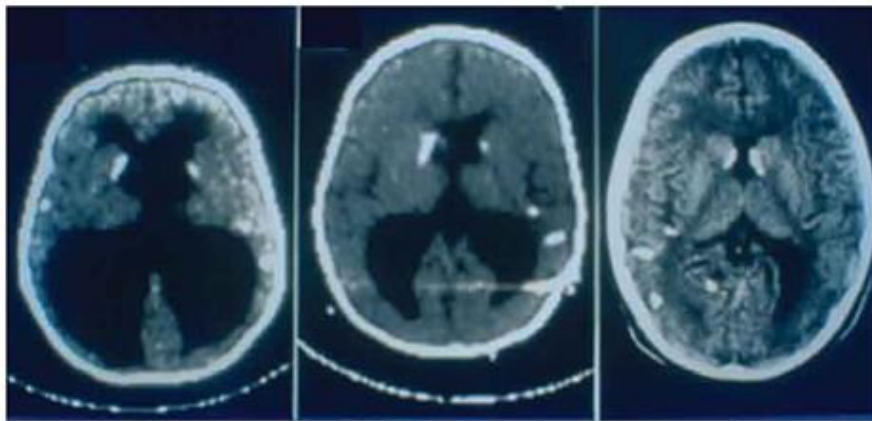


Figure 27 : Hydrocéphalie en résolution chez un enfant atteint de toxoplasmose congénitale après traitement et chirurgie adaptée (scanner cérébral)

L'hydrocéphalie est représentée par la masse noire qui apparaît très développée sur l'image de gauche (avant traitement), en régression au centre (en cours de traitement) et presque disparue à droite (en fin de traitement).
(108)

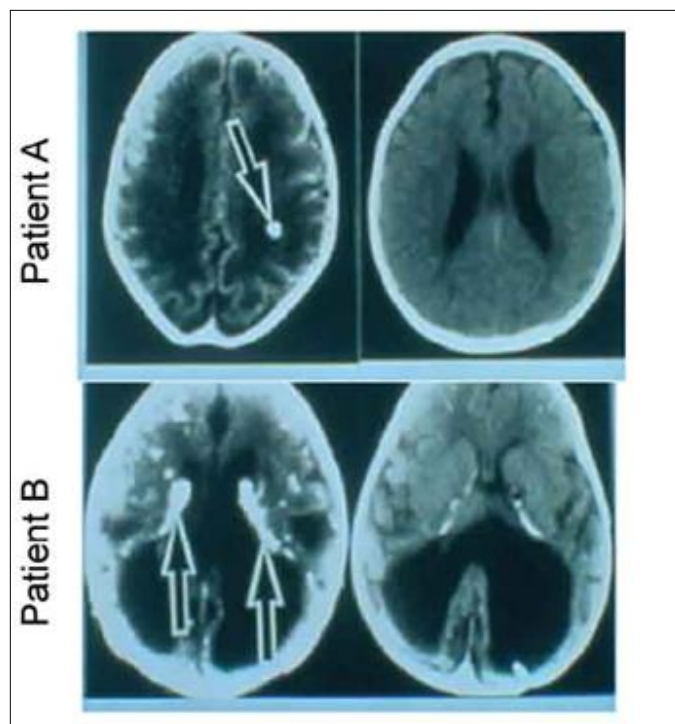


Figure 28 : Calcifications intracrâniennes chez des enfants atteints de toxoplasmose congénitale (scanner cérébral)

A gauche : scanner cérébral à la naissance avec CIC apparaissant en blanc (flèches) ; à droite : scanner cérébral après un an de traitement. Résolution (patient A) ou diminution de la taille des lésions (patient B) après traitement (108)

3.4.3.4 Suivi postnatal

Le traitement postnatal de la TC s'accompagne d'un **suivi clinique, sérologique et ophtalmologique trimestriel**.

Pour déceler rapidement une rétinocoroïdite, une surveillance parentale associée au suivi ophtalmologique est importante. Elle consiste en une éducation des parents sur les signes fonctionnels d'alarme d'une atteinte du champ visuel. En cas de rétinocoroïdite évolutive dépistée, une corticothérapie (prednisone à 1 mg/kg/jour) peut être associée au traitement antiparasitaire.

Pendant le traitement, les titres des IgG spécifiques diminuent et peuvent devenir nuls ou quasi nuls au bout de 9 à 12 mois (surtout pour l'association Malocide®/Adiazine®). La

possibilité d'une négativation complète de la sérologie pendant le traitement doit être connue et non interprétée comme un argument contre le diagnostic de TC.

Après l'arrêt du traitement, le système immunitaire produit de nouveau des anticorps anti-toxoplasme et des rebonds sérologiques sont quasi constamment observés sans répercussion clinique. La reprise du traitement devant un rebond sérologique n'est donc pas justifiée. Seul le suivi clinique et ophtalmologique doit être régulièrement poursuivi, du fait des risques de lésions oculaires nouvelles ou récidivantes :

- Tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans
- Tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans
- Tous les ans jusqu'à l'âge de 25 ans, voire à vie

Certains centres peuvent renforcer la surveillance en période péri-pubertaire pour répondre à la recrudescence des rétinochoroïdites.

La mise en évidence d'une lésion active lors d'un examen du fond d'œil doit faire reprendre le traitement antiparasitaire pendant 3 mois avant d'en contrôler la cicatrisation.

3.5 Efficacité du programme de prévention

Dans les années 1980 en France, juste après la mise en place du programme de prévention, la TC était très répandue et concernait 70 enfants sur 10 000 naissances (109). Aujourd'hui on compte seulement 2,2 enfants pour 10 000 naissances, soit environ 200 cas par an de TC diagnostiqués (74). Cette **nette diminution d'incidence de la TC** est sans nul doute le résultat de la mise en œuvre de ce programme, en particulier l'information des femmes enceintes séronégatives sur les mesures de prévention primaire.

Mais l'efficacité du programme ne semble pas se limiter à l'incidence de la TC. En effet les deux traitements (*in utero* et postnatal) mis en place lors du diagnostic de la TC permettent de **limiter les lésions fœtales et les risques de récurrence** à long terme. Cette efficacité peut être démontrée par la comparaison de deux études, américaine et française. Une étude prospective longitudinale américaine (110) a suivi une cohorte d'enfants atteints de TC non diagnostiquée à la naissance, et par conséquent non traités *in utero* ou durant leur première année de vie. Parmi ces enfants, 72% ont développé de nouvelles lésions oculaires durant une période de suivi de 5,7 ans en moyenne. Une autre étude prospective, réalisée en France entre 1985 et 2005, s'est intéressée à des enfants contaminés par le parasite au cours de la grossesse et ayant bénéficié de traitements anténatal et postnatal (111). Sur cette cohorte de 107 enfants, 74% sont restés asymptomatiques durant une période de suivi de 7,8 ans en moyenne, tandis que les 26% restants ont développé une rétinoblastome. On remarque donc que le taux de TC symptomatiques est quasiment divisé par trois en France, par rapport aux Etats-Unis, démontrant ainsi la bonne efficacité du programme national de prévention.

Points à retenir

Toute femme enceinte doit subir un dépistage sérologique de la toxoplasmose le plus rapidement possible.

S'il est positif, la patiente est immunisée : aucun risque pour elle et son enfant, elle peut oublier la toxoplasmose.

S'il est négatif, la patiente n'est pas immunisée : il y a un risque pour son enfant en cas de primo-infection au cours de la grossesse. Elle devra suivre scrupuleusement les règles hygiénodiététiques de prévention et renouveler chaque mois le dépistage sérologique.

Règles de prévention à suivre

Côté alimentation :

- ne manger que de la viande bien cuite ou préalablement congelée*
- laver abondamment et/ou peler les crudités*
- éviter charcuterie, fruits de mer crus et lait non pasteurisé*

Côté hygiène :

- se laver soigneusement les mains avant chaque repas et après avoir cuisiné de la viande crue ou des crudités*
- jardiner avec des gants et/ou se laver soigneusement les mains après*

Côté chat :

- éviter la manipulation des litières pour chats ou effectuer un nettoyage quotidien à l'eau bouillante (porter des gants et se laver soigneusement les mains après)*
- nourrir son chat avec des produits cuits ou en conserve*
- il est inutile de se séparer de son chat ou d'éviter de le caresser*

En cas de primo-infection dépistée en cours de grossesse, une prise en charge globale par une équipe spécialisée est entreprise pour prévenir et déceler toute infection fœtale :

- traitement prophylactique in utero pour le fœtus*
- surveillance échographique mensuelle*
- amniocentèse*

En cas de toxoplasmose congénitale avérée, la prise en charge est adaptée pour limiter les atteintes cliniques :

- traitement in utero*
- bilan néonatal complet*
- traitement postnatal pendant 12 mois*
- suivi clinique et ophtalmologique régulier jusqu'à 25 ans ou plus*

Pour toute information complémentaire, les femmes concernées peuvent être orientées vers le portail internet de l'université de Lyon, destiné au grand public :

<http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=2103487&read=true>

CONCLUSION

La toxoplasmose est une des parasitoses les plus fréquentes dans la population française, avec une séroprévalence globale actuelle de 37%. Elle est bénigne pour toute personne immunocompétente et passe le plus souvent inaperçue. Mais chez la femme enceinte, la toxoplasmose est à surveiller. En effet toute primo-infection chez une femme en cours de grossesse entraîne la contamination du fœtus dans 30% des cas en moyenne. Cette toxoplasmose congénitale peut alors être responsable de mort *in utero* ou de lésions parfois sévères chez l'enfant, principalement oculaires et cérébrales.

Un programme national de prévention de la toxoplasmose congénitale a été mis en place en 1978. Il repose sur un dépistage des femmes enceintes séronégatives, des règles hygiéno-diététiques de prévention, une surveillance sérologique mensuelle et une prise en charge diagnostique et thérapeutique (anténatale et postnatale) des primo-infections en cours de grossesse. Cette politique de prévention unique au monde a permis la diminution significative du risque de primo-infection des femmes enceintes et de l'incidence de la toxoplasmose congénitale.

Depuis plusieurs années, on observe parallèlement en France une baisse régulière de la séroprévalence globale de la toxoplasmose. Si la baisse de la séroprévalence devait se poursuivre, une évaluation de la pertinence du programme de prévention actuel devra être envisagée. En effet, le rapport coût-efficacité du dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte est en hausse constante : le coût du dépistage augmente (augmentation du nombre de sérologies mensuelles) pour un nombre de toxoplasmoses congénitales relativement stable (augmentation de la population sensible mais diminution de l'incidence).

Toutefois, environ 200 cas de toxoplasmose congénitale sont encore diagnostiqués chaque année, dont une dizaine aboutissant à une interruption de grossesse. Il reste donc beaucoup de points à améliorer concernant la prévention et l'information sur la toxoplasmose pour que les femmes prennent conscience que les comportements concernant l'hygiène et l'alimentation pendant la grossesse sont la seule manière d'éviter l'infection toxoplasmique congénitale. L'application stricte des règles hygiéno-diététiques de prévention de la toxoplasmose est donc indispensable, d'autant plus que la plupart d'entre elles s'applique également à la prévention d'autres infections dangereuses en cours de grossesse, telles que la listériose.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Coppens I, Joiner KA. Parasite–host cell interactions in toxoplasmosis: new avenues for intervention? *Expert Rev Mol Med*. janv 2001;3(2):1-20.
2. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. *Clin Microbiol Rev*. 1 avr 1998;11(2):267-99.
3. CNR Toxoplasmose » *Toxoplasma gondii* [Internet]. [cité 31 mars 2016]. Disponible sur: http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/?page_id=127
4. Jk F, A R, M C. Soil survival of *Toxoplasma* oocysts in Kansas and Costa Rica. *Am J Trop Med Hyg*. mai 1975;24(3):439-43.
5. Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. *Toxoplasma gondii* in Cats: Fecal Stages Identified as Coccidian Oocysts. *Science*. 6 févr 1970;167(3919):893-6.
6. Dubey JP, Frenkel JK. Cyst-Induced Toxoplasmosis in Cats*. *J Protozool*. 1 févr 1972;19(1):155-77.
7. Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis – Recent developments. *Exp Parasitol*. janv 2010;124(1):10-25.
8. Dubey JP, Miller NL, Frenkel JK. The *Toxoplasma Gondii* Oocyst from Cat Feces. *J Exp Med*. 1 oct 1970;132(4):636-62.
9. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. avr 2012;25(2):264-96.
10. Ferguson DJP. *Toxoplasma gondii* and sex: essential or optional extra? *Trends Parasitol*. 1 août 2002;18(8):351-5.
11. Euzéby J. Les parasites des viandes. *Epidémiologie, physiopathologie, incidences zoonosiques*. Lavoisier; 1998. 402 p.
12. Da B, Wa W. The epidemiology of ovine toxoplasmosis. II. Possible sources of infection in outbreaks of clinical disease. *Br Vet J*. 1983 1982;139(6):546-55.
13. Dubey JP. Infectivity and Pathogenicity of *Toxoplasma gondii* Oocysts for Cats. *J Parasitol*. 1996;82(6):957-61.
14. Rapport d'activités CNR Toxoplasmose 2014 [Internet]. INVS; 2015. Disponible sur: http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/?page_id=207
15. Ajzenberg D, Yera H, Marty P, Paris L, Dalle F, Menotti J, et al. Genotype of 88 *Toxoplasma gondii* isolates associated with toxoplasmosis in immunocompromised patients and correlation with clinical findings. *J Infect Dis*. 15 avr 2009;199(8):1155-67.

16. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* oct 2009;39(12):1385-94.
17. Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillières Clin Obstet Gynaecol.* mars 1993;7(1):107-37.
18. Tourdjman M, Tchéandjieu C, De Valk H, Goulet V, Le Strat Y. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des Enquêtes nationales périnatales. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(15-16):264-72.
19. Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos J-C. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003. *BEH.* 2008;(14-15):117-21.
20. Davenel S, Galaine J, Guelet B, Marteil S, Robert-Gangneux F. La toxoplasmose congénitale en France en 2009. *J Pharm Clin.* 1 janv 2010;29(1):5-30.
21. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brezin A, Thulliez P, et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill.* 2010;15(25):19600.
22. Afssa. Toxoplasmose: état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » [Internet]. AFSSA, Paris, France; 2005. Disponible sur: <http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>
23. Kodjikian L. Toxoplasmose et grossesse. *J Fr Ophtalmol.* mai 2010;33(5):362-7.
24. Cook AJC, Holliman R, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control studyCommentary: Congenital toxoplasmosis—further thought for food. *BMJ.* 15 juill 2000;321(7254):142-7.
25. Dabritz HA, Miller MA, Atwill ER, Gardner IA, Leutenegger CM, Melli AC, et al. Detection of *Toxoplasma gondii*-like oocysts in cat feces and estimates of the environmental oocyst burden. *J Am Vet Med Assoc.* 1 déc 2007;231(11):1676-84.
26. Dubey JP, Ferreira LR, Martins J, Jones JL. Sporulation and Survival of *Toxoplasma gondii* Oocysts in Different Types of Commercial Cat Litter. *J Parasitol.* 3 mai 2011;97(5):751-4.
27. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Risk Factors for *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy Results of a Prospective Case-Control Study in Norway. *Am J Epidemiol.* 15 août 1996;144(4):405-12.
28. Wallace GD. Isolation of *Toxoplasma gondii* from the Feces of Naturally Infected Cats. *J Infect Dis.* 1 août 1971;124(2):227-8.
29. Pena HFJ, Soares RM, Amaku M, Dubey JP, Gennari SM. *Toxoplasma gondii* infection in cats from São Paulo state, Brazil: Seroprevalence, oocyst shedding, isolation in mice, and biologic and molecular characterization. *Res Vet Sci.* août 2006;81(1):58-67.
30. D'Amore E, Falcone E, Busani L, Tollis M. A Serological Survey of Feline Immunodeficiency Virus and *Toxoplasma Gondii* in Stray Cats. *Vet Res Commun.* 1 juill 1997;21(5):355-9.

31. Miró G, Montoya A, Jiménez S, Frisuelos C, Mateo M, Fuentes I. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* and intestinal parasites in stray, farm and household cats in Spain. *Vet Parasitol.* 15 déc 2004;126(3):249-55.
32. Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos J-C. Toxoplasmosis among pregnant women in France: Risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* août 2009;57(4):241-8.
33. Liu Q, Wei F, Gao S, Jiang L, Lian H, Yuan B, et al. *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in China. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 févr 2009;103(2):162-6.
34. Villena I, Aubert D, Gomis P, Ferté H, Ingland J-C, Denis-Bisiaux H, et al. Evaluation of a Strategy for *Toxoplasma gondii* Oocyst Detection in Water. *Appl Environ Microbiol.* 1 juill 2004;70(7):4035-9.
35. Lindsay DS, Dubey JP. Long-Term Survival of *Toxoplasma gondii* Sporulated Oocysts in Seawater. *J Parasitol.* 1 août 2009;95(4):1019-20.
36. Esmerini PO, Gennari SM, Pena HFJ. Analysis of marine bivalve shellfish from the fish market in Santos city, São Paulo state, Brazil, for *Toxoplasma gondii*. *Vet Parasitol.* 28 mai 2010;170(1-2):8-13.
37. Miller MA, Miller WA, Conrad PA, James ER, Melli AC, Leutenegger CM, et al. Type X *Toxoplasma gondii* in a wild mussel and terrestrial carnivores from coastal California: New linkages between terrestrial mammals, runoff and toxoplasmosis of sea otters. *Int J Parasitol.* sept 2008;38(11):1319-28.
38. Putignani L, Mancinelli L, Chierico FD, Menichella D, Adlerstein D, Angelici MC, et al. Investigation of *Toxoplasma gondii* presence in farmed shellfish by nested-PCR and real-time PCR fluorescent amplicon generation assay (FLAG). *Exp Parasitol.* févr 2011;127(2):409-17.
39. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk Factors for *Toxoplasma gondii* Infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2009;49(6):878-84.
40. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol.* nov 2000;30(12-13):1217-58.
41. Laliberté J, Carruthers VB. Host cell manipulation by the human pathogen *Toxoplasma gondii*. *Cell Mol Life Sci.* 10 mars 2008;65(12):1900-15.
42. Saeij JPJ, Collier S, Boyle JP, Jerome ME, White MW, Boothroyd JC. *Toxoplasma* co-opts host gene expression by injection of a polymorphic kinase homologue. *Nature.* 18 janv 2007;445(7125):324-7.
43. Denkers EY, Butcher BA, Del Rio L, Kim L. Manipulation of mitogen-activated protein kinase/nuclear factor- κ B-signaling cascades during intracellular *Toxoplasma gondii* infection. *Immunol Rev.* 1 oct 2004;201(1):191-205.
44. Vutova P, Wirth M, Hippe D, Gross U, Schulze-Osthoff K, Schmitz I, et al. *Toxoplasma gondii* inhibits Fas/CD95-triggered cell death by inducing aberrant processing and degradation of caspase 8. *Cell Microbiol.* 1 juin 2007;9(6):1556-70.

45. Ferguson DJP, Hutchison WM, Pettersen E. Tissue cyst rupture in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. *Parasitol Res.* 1 août 1989;75(8):599-603.
46. D'Ercole C, Boubli L, Franck J, Casta M, Harle J-R, Chagnon C, et al. Recurrent congenital toxoplasmosis in a woman with lupus erythematosus. *Prenat Diagn.* 1 déc 1995;15(12):1171-5.
47. Marty P, Bongain A, Rahal A, Thulliez P, Wasfi D, Lambert JC, et al. Prenatal diagnosis of severe fetal toxoplasmosis as a result of toxoplasmic reactivation in an HIV-1 seropositive woman. *Prenat Diagn.* 1 mai 1994;14(5):414-5.
48. Bachmeyer C, Mouchnino G, Thulliez P, Blum L. Congenital toxoplasmosis from an HIV-infected woman as a result of reactivation. *J Infect.* févr 2006;52(2):e55-7.
49. Desmots G, Couvreur J, Thulliez P. Toxoplasmose congénitale cinq cas de transmission à l'enfant d'une infection maternelle antérieure à la grossesse. *Presse Médicale.* 1990;19(31):1445-9.
50. Lebas F, Ducrocq S, Mucignat V, Paris L, Mégier P, Baudon J-J, et al. Toxoplasmose congénitale : un nouveau cas d'infection pendant la grossesse chez une femme antérieurement immunisée et immunocompétente. *Arch Pédiatrie.* août 2004;11(8):926-8.
51. Valdès V, Legagneur H, Watrin V, Paris L, Hascoët J-M. Toxoplasmose congénitale secondaire à une réinfection maternelle pendant la grossesse. *Arch Pédiatrie.* juill 2011;18(7):761-3.
52. Fortier B, Aïssi E, Ajana F, Dieusart P, Denis P, Martin de Lassalle E, et al. Spontaneous abortion and reinfection by *Toxoplasma gondii*. *Lancet Lond Engl.* 17 août 1991;338(8764):444.
53. Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé M-L, Cohen R, Dumètre A, Yera H, et al. Congenital Toxoplasmosis and Reinfection during Pregnancy: Case Report, Strain Characterization, Experimental Model of Reinfection, and Review. *J Infect Dis.* 15 janv 2009;199(2):280-5.
54. Ajzenberg D, Cogné N, Paris L, Bessières M-H, Thulliez P, Filisetti D, et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis.* 1 sept 2002;186(5):684-9.
55. Silveira C, Ferreira R, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort Jr R. Toxoplasmosis transmitted to a newborn from the mother infected 20 years earlier. *Am J Ophthalmol.* août 2003;136(2):370-1.
56. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet Lond Engl.* 12 juin 2004;363(9425):1965-76.
57. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical Spectrum in 107 Cases of Toxoplasmic Lymphadenopathy. *Rev Infect Dis.* 1 juill 1987;9(4):754-74.
58. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic Chorioretinitis in the Setting of Acute Acquired Toxoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 1 août 1996;23(2):277-82.
59. Chandanier J, Jarry G, Nassif D, Douadi Y, Paris L, Thulliez P, et al. Congestive Heart Failure and Myocarditis After Seroconversion for Toxoplasmosis in Two Immunocompetent Patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2000;19(5):375-9.

60. Mawhorter SD, Effron D, Blinkhorn R, Spagnuolo PJ. Cutaneous Manifestations of Toxoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 1 mai 1992;14(5):1084-8.
61. Magid SK, Kagen LJ. Serologic evidence for acute toxoplasmosis in polymyositis-dermatomyositis: Increased frequency of specific anti-toxoplasma IgM antibodies. *Am J Med.* août 1983;75(2):313-20.
62. De Salvador-Guillouët F, Ajzenberg D, Chaillou-Opitz S, Saint-Paul M-C, Dunais B, Dellamonica P, et al. Severe pneumonia during primary infection with an atypical strain of *Toxoplasma gondii* in an immunocompetent young man. *J Infect.* août 2006;53(2):e47-50.
63. Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M, et al. Severe Acquired Toxoplasmosis in Immunocompetent Adult Patients in French Guiana. *J Clin Microbiol.* 1 nov 2002;40(11):4037-44.
64. Leport C, Remington JS. [Toxoplasmosis in AIDS]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 4 juill 1992;21(25):1165-71.
65. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic Encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis.* 1 août 1992;15(2):211-22.
66. Raffi F, Aboulker JP, Michelet C, Reliquet V, Pelloux H, Huart A, et al. A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. The BIOTOXO Study Group. *AIDS Lond Engl.* févr 1997;11(2):177-84.
67. Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M, Zerdoun E, Zazoun L, Robinet M, et al. Ocular Toxoplasmosis in Human Immunodeficiency Virus-infected Patients. *Am J Ophthalmol.* 1 août 1992;114(2):130-5.
68. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment: . Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol.* déc 2003;136(6):973-88.
69. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment: part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol.* janv 2004;137(1):1-17.
70. Rabaud C, May T, Lucet JC, Leport C, Ambroise-Thomas P, Canton P. Pulmonary Toxoplasmosis in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: A French National Survey. *Clin Infect Dis.* 1 déc 1996;23(6):1249-54.
71. Hofman P, Bernard E, Michiels JF, Thyss A, Le Fichoux Y, Loubière R. Extracerebral toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Pathol - Res Pract.* sept 1993;189(8):894-901.
72. Rabaud C, May T, Amiel C, Katlama C, Leport C, Ambroise-Thomas P, et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French National Survey. *Medicine (Baltimore).* 1994;73(6):306-14.
73. Arnold SJ, Kinney MC, McCormick MS, Dummer S, Scott MA. Disseminated toxoplasmosis. Unusual presentations in the immunocompromised host. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(8):869-973.
74. CNR Toxoplasmose » Rapport d'activités [Internet]. [cité 19 mars 2016]. Disponible sur: http://cnrtoxoplasmose.chu-reims.fr/?page_id=224

75. CNR Toxoplasmose » Surveillance de la Toxoplasmose [Internet]. [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/?page_id=246
76. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *The Lancet*. mai 1999;353(9167):1829-33.
77. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 13 janv 2007;369(9556):115-22.
78. Chemla C, Villena I, Aubert D, Hornoy P, Dupouy D, Leroux B, et al. Preconception seroconversion and maternal seronegativity at delivery do not rule out the risk of congenital toxoplasmosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. mars 2002;9(2):489-90.
79. Villena I, Chemla C, Quereux C, Dupouy D, Leroux B, Foudrinier F, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis transmitted by an immunocompetent woman infected before conception. *Reims Toxoplasmosis Group. Prenat Diagn*. oct 1998;18(10):1079-81.
80. Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmosis. In: Conn RB, éditeur. *Current diagnosis*. 7^e éd. Philadelphia: WB Saunders Company; 1974. p. 274-97.
81. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*. juin 2004;113(6):1567-72.
82. Kodjikian L, Wallon M, Fleury J, Denis P, Binquet C, Peyron F, et al. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. janv 2006;244(1):14-21.
83. Futura-Sciences. Dossier > Anatomie et physiologie de l'œil [Internet]. Futura-Sciences. [cité 19 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/medecine-oeil-vision-dela-vision-667/page/4/>
84. Prevention C-C for DC and. CDC - Toxoplasmosis - General Information [Internet]. [cité 19 févr 2016]. Disponible sur: http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/gen_info/index.html
85. Derouin F, Thulliez P, Romand S, Lecolier B. La toxoplasmose chez l'Homme: diagnostic prévention et traitement. *Supplément au Laborama n°35*.
86. Villard O, Jung-Etienne J, Cimon B, Franck J, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, et al. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépisage. *Feuill Biol*. 2011;52:1-7.
87. Jp D. Long-term persistence of *Toxoplasma gondii* in tissues of pigs inoculated with *T gondii* oocysts and effect of freezing on viability of tissue cysts in pork. *Am J Vet Res*. juin 1988;49(6):910-3.
88. Dubey JP, Kotula AW, Sharar A, Andrews CD, Lindsay DS. Effect of High Temperature on Infectivity of *Toxoplasma gondii* Tissue Cysts in Pork. *J Parasitol*. 1 avr 1990;76(2):201-4.

89. Hill DE, Benedetto SMC, Coss C, McCrary JL, Fournet VM, Dubey JP. Effects of Time and Temperature on the Viability of *Toxoplasma gondii* Tissue Cysts in Enhanced Pork Loin. *J Food Prot.* 1 août 2006;69(8):1961-5.
90. Hill DE, Sreekumar C, Gamble HR, Dubey JP. Effect of Commonly Used Enhancement Solutions on the Viability of *Toxoplasma gondii* Tissue Cysts in Pork Loin. *J Food Prot.* 1 oct 2004;67(10):2230-3.
91. Kuticic V, Wikerhauser T. Studies of the Effect of Various Treatments on the Viability of *Toxoplasma gondii* Tissue Cysts and Oocysts. In: Gross PDU, éditeur. *Toxoplasma gondii* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1996 [cité 23 juin 2015]. p. 261-5. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-51014-4_23
92. Lindsay DS, Collins MV, Holliman D, Flick GJ, Dubey JP. Effects of High-Pressure Processing on *Toxoplasma gondii* Tissue Cysts in Ground Pork. *J Parasitol.* 1 févr 2006;92(1):195-6.
93. Dubey JP. *Toxoplasmosis of Animals and Humans, Second Edition.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2009. 338 p.
94. Dumètre A, Dardé M-L. How to detect *Toxoplasma gondii* oocysts in environmental samples? *FEMS Microbiol Rev.* 1 déc 2003;27(5):651-61.
95. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Haute Autorité de Santé; 2009.
96. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol.* févr 1999;180(2 Pt 1):410-5.
97. Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol.* déc 2001;30(6):1303-8.
98. Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. déc 2005;94(12):1721-31.
99. Mandelbrot L, Villena I, Thiebaut R, Chêne G, Derouin F, Brezin A, et al. Actualités et controverses thérapeutiques dans la toxoplasmose au cours de la grossesse. *Médecine Fœtale Echographie En Gynécologie.* 2008;76:45-53.
100. Mandelbrot L. [Prevention of mother-to-child transmission of toxoplasmosis: perspectives]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* oct 2012;40(10):591-8.
101. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet Lond Engl.* 7 juin 1986;1(8493):1287-93.
102. Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal) et la toxoplasmose oculaire [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2017 Février. Disponible sur:

http://cnrttoxoplasnose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2017/02/ARGUMENTAIRE_TOXOPLASMOSE_ME_TO.pdf

103. [cité 9 mars 2016]. Disponible sur: <http://cnrttoxoplasnose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2012/06/Recommandations-Diagnostic-TC-biomol-janvier-2012.pdf>
104. [cité 9 mars 2016]. Disponible sur: <http://cnrttoxoplasnose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2012/07/Logigramme-recommandations-diagnostic-toxoplasnose-congenitale.pdf>
105. Filisetti D, Cocquerelle V, Pfaff A, Villard O, Candolfi E. Placental testing for *Toxoplasma gondii* is not useful to diagnose congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* juill 2010;29(7):665-7.
106. Robert-Gangneux F, Dupretz P, Yvenou C, Quinio D, Poulain P, Guiguen C, et al. Clinical relevance of placenta examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* janv 2010;29(1):33-8.
107. Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart M-P, Schaal J-P, Equy V, Bost-Bru C, Pelloux H. Value of *Toxoplasma gondii* detection in one hundred thirty-three placentas for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2007;26(9):845-6.
108. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* mars 2009;104(2):320-44.
109. Desmots G. [Detection of toxoplasmosis by agglutination of parasites. Value of a very sensitive antigen in the search for specific immunoglobulins G]. *Ann Biol Clin (Paris).* 1983;41(2):139-43.
110. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A, et al. Longitudinal Study of New Eye Lesions in Children with Toxoplasmosis Who Were Not Treated During the First Year of Life. *Am J Ophthalmol.* sept 2008;146(3):375-384.e4.
111. Berrébi A, Assouline C, Bessières M-H, Lathière M, Cassaing S, Minville V, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2010;203(6):552.e1-552.e6.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.