



HAL
open science

Étude épidémiologique des cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse et des toxoplasmoses congénitales en Martinique entre 2004 et 2018

Charlène Marthe Petitpas

► **To cite this version:**

Charlène Marthe Petitpas. Étude épidémiologique des cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse et des toxoplasmoses congénitales en Martinique entre 2004 et 2018. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-03396492

HAL Id: dumas-03396492

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03396492>

Submitted on 22 Oct 2021

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.

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N°2020ANTI0586

UNIVERSITE DES ANTILLES
2020

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES CAS DE SEROCONVERSION
TOXOPLASMIQUE EN COURS DE GROSSESSE ET DES
TOXOPLASMOSES CONGENITALES EN MARTINIQUE
ENTRE 2004 ET 2018**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 26 octobre 2020

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

PETITPAS, née MARTHE Charlène

| | |
|-------------------------------|---|
| Examineurs de la thèse : | |
| M. JANKY Eustase | Professeur des Universités Président du Jury |
| M. CABIE André | Professeur des Universités |
| M. PARANT Olivier | Professeur des Universités |
| Mme. CHATTOT Chloé | Docteur en Médecine Directrice de thèse |
| Mme. DESBOIS-NOGARD Nicole | Docteur en Pharmacie Directrice de thèse |

Liste des enseignants



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY
Doyenne de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY

| <u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u> | |
|---|--|
| Pascal BLANCHET _____ | Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 |
| André-Pierre UZEL _____ | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 |
| Pierre COUPPIE _____ | Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 |
| Thierry DAVID _____ | Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55 |
| Suzy DUFLO _____ | ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16 |
| Eustase JANKY _____ | Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 |
| François ROQUES _____ | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71 |
| Jean ROUDIE _____ | Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71 |

| | |
|---|---|
| Jean-Louis ROUVILLAIN _____ | Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28 |
| André CABIE _____ | Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01 |
| Philippe CABRE _____ | Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61 |
| Raymond CESAIRE _____ | Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11 |
| Maryvonne DUEYMES-BODENES _____ | Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24 |
| <u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u> | |
| Annie LANNUZEL _____ | Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13 |
| Louis JEHEL _____ | Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44 |
| Mathieu NACHER _____ | Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24 |
| Magalie DEMAR - PIERRE _____ | Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09 |
| Vincent MOLINIE _____ | Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50 |
| Philippe KADHEL _____ | Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20 |
| Michel DEBANDT _____ | Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 |

| | |
|---|--|
| Karim FARID _____ | Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67 |
| Mehdi MEJDOUBI _____ | Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84 |
| Rémi NEVIERE _____ | Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Christian SAINTE-ROSE _____ | Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Sébastien BREUREC _____ | Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80 |
| Félix DJOSSOU _____ | Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50 |
| Nicolas VENISSAC _____ | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE |
| Moustapha DRAMÉ _____ | Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Christophe DELIGNY _____ | Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55 |
| <u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u> | |
| Narcisse ELENGA _____ | Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37 |
| Nadège CORDEL _____ | Dermatologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |
| Harold MERLE _____ | Ophtalmologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Pierre-Marie ROGER _____ | Maladies infectieuses et tropicales CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |

| | |
|--|--|
| <p>Maturin TABUE TEGUO</p> <hr/> | <p>Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10</p> |
| <p><u>Professeur Associé de Médecine Générale</u></p> | |
| <p>Franciane GANE-TROPLENT</p> <hr/> | <p>Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37</p> |
| <p><u>Maîtres de Conférences des Universités</u> <u>- Praticiens Hospitaliers</u></p> | |
| <p>Jocelyn INAMO</p> <hr/> | <p>Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38</p> |
| <p>Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE</p> <hr/> | <p>Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03</p> |
| <p>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</p> <hr/> | <p>Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00</p> |
| <p>Moana GELU-SIMEON</p> <hr/> | <p>Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10</p> |
| <p>Véronique BACCINI</p> <hr/> | <p>Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10</p> |
| <p><u>Maîtres de Conférences des Universités</u> <u>- Praticiens Hospitaliers</u> <i>(Suite)</i></p> | |
| <p>Laurent BRUREAU</p> <hr/> | <p>Urologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10</p> |
| <p>Clarisse JOACHIM-CONTARET</p> <hr/> | <p>Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00</p> |

| | |
|--|--------------------------|
| <u>Maître de Conférence des Université de Médecine Générale</u> | |
| Philippe CARRERE _____ | Médecine générale |

| | |
|---|--------------------------|
| <u>Maître de Conférence Associé de Médecine Générale</u> | |
| Franck MASSE _____ | Médecine générale |

| | |
|---|---|
| <u>Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</u> | |
| BROUZENG-LACOUSTILLE Charlott _____ | Endocrinologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 1 010 |
| BUTORI Pauline _____ | Ophtalmologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 50 / 0690 |
| CHAUMONT Gilles _____ | Neurologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10 |
| CHEVALLIER Ludivine _____ | Chirurgie Digestive et Viscérale CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00 |
| DUDOUIT Sylvain _____ | Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00 |
| DURTETTE Charlotte _____ | Médecine interne CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 55 |
| HENNO Florent _____ | Anesthésie-Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10 |
| HUYGHUES DES ETAGES Gunther _____ | ORL/Chirurgie maxillo faciale CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60 |

| | |
|---|---|
| JEREMIE Jean-Marc _____ | Psychiatrie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 44 |
| LEFEVRE Benjamin _____ | Maladies infectieuses CHU de Pointe-à-Pitre Tel : 05 90 89 10 10 |
| MONFORT Astrid _____ | Cardiologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72 |
| PARSEMAIN Aurélie _____ | ORL/Chirurgie maxillo faciale CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60 |
| PASQUIER Jérémie _____ | Maladies infectieuses et tropicales CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00 |
| <u>Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</u> <i>(Suite)</i> | |
| PERROT Emmanuelle _____ | Urologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |
| POUY Sébastien _____ | Cardiologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72 |
| RENARD Guillaume _____ | Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00 |
| ROLLE Amélie _____ | Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10 |
| SAINTE-ROSE Vincent _____ | Parasitologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00 |
| SYLVESTRE Emmanuelle _____ | Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00 |
| TRAMIER Ambre _____ | Gynécologie-Obstétrique CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 19 89 |
| <u>Assistant des Hôpitaux Universitaires</u> | |

| | |
|--------------------------------|--|
| BLAIZOT Romain _____ | Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 |
|--------------------------------|--|

| | |
|---|---|
| <u>Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale</u> | |
| BONIFAY Timothée _____ | Médecine Générale CHU de Cayenne, Croix Rouge Tél. : 0594 39 50 50 |
| CARPIN Jamila _____ | Médecine Générale Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Tél. : 0590 20 39 37 |
| NIEMETZKI Florence _____ | Médecine Générale CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50 poste 59 28 |
| PLACIDE Axiane _____ | Médecine Générale CHU de Martinique, Cabinet Tél. : 05 90 72 12 04 |

| | |
|--|--|
| <u>Professeurs EMERITES (au 31/08/2019)</u> | |
| Serge ARFI _____ | Médecine interne CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45 |
| Georges JEAN-BAPTISTE _____ | Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44 |

Remerciements

A mon maître et président du jury

Monsieur le Professeur Eustase JANKY

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail qui concrétise la fin de ma formation. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect pour toutes ces années consacrées à la formation des jeunes médecins.

A mes maîtres et juges

Monsieur le Professeur André CABIE

Je vous suis très reconnaissante de l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Olivier PARANT

Je vous remercie d'accorder à nouveau de l'attention à mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde estime.

Madame le Docteur Chloé CHATTOT

Qui aurait cru il y a quelque mois que tu deviendrais ma directrice de thèse ? Je te remercie d'avoir été là pour moi dans cette situation difficile sans même que j'aie à te le demander. Tu as été d'une aide inestimable. Merci de toujours essayer de régler les problèmes et de partager ton savoir et tes compétences avec tes internes ; même lorsque cela implique quelques coups de fouet. J'ai beaucoup appris à tes côtés. Je te souhaite le meilleur pour la suite. De mon côté, tu as mis la barre très haut.

Madame le Docteur Nicole DESBOIS-NOGARD

Je vous remercie de m'avoir permis de travailler sur ce sujet passionnant. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Veuillez recevoir l'expression de mon sincère respect.

Monsieur le Docteur Jean-Luc VOLUMENIE

Depuis le premier semestre de mon internat je n'imaginai pas un autre directeur pour ma thèse. Mais les circonstances en ont décidé autrement. Merci pour votre incroyable humilité, votre pédagogie, votre disponibilité, votre savoir inépuisable toujours mis à notre disposition, jour et nuit. Vous avez été un Chef en or, toujours proche de vos internes et avec des qualités humaines incomparables. J'ai et je garderai énormément de bons souvenirs ainsi qu'un éternel respect et une grande admiration.

A mes chefs et collègues de Courlancy, des Antilles, de la Guyane, de Montpellier et de Nîmes

TABLE DES MATIERES

| | |
|---------------------------------------|----|
| Liste des enseignants | 2 |
| Remerciements | 9 |
| Liste des abréviations | 13 |
| | |
| 1. Résumé | 14 |
| 2. Introduction | 15 |
| 3. Matériel et méthodes | 19 |
| 4. Résultats | 22 |
| 5. Discussion | 35 |
| a. Résultats principaux | 35 |
| b. Validité interne | 36 |
| c. Validité externe | 36 |
| d. Perspectives de recherche | 39 |
| 6. Conclusion | 40 |
| 7. Références bibliographiques | 41 |
| Serment d'Hippocrate | 45 |
| Imprimatur | 46 |

LISTE DES ABREVIATIONS :

AVB : accouchement voie basse

CNR : Centre National de Référence

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CPDP : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

DM : données manquantes

ET : écart type

ETF : échographie transfontanellaire

FO : fond d'oeil

g : gramme

IMG : Interruption médicale de grossesse

j : jour

LA : Liquide amniotique

MFIU : Mort foetale in utero

moy : moyenne

MS : marqueurs microsatellites

n : effectif

NA : non amplifié

PCR : Polymeras Chain Reaction

SA : semaine d'aménorrhée

TC : Toxoplasmose congénitale

TC - : enfants non atteints de toxoplasmose congénitale

TC + : enfants atteints de toxoplasmose congénitale

% : pourcentage

1. Résumé :

Introduction : La primo-infection en cours de grossesse peut être responsable d'une toxoplasmose congénitale chez le fœtus avec un taux de transmission materno-foetale et une symptomatologie variable selon le terme de la séroconversion. Les génotypes de toxoplasmes impliqués sont variables d'une zone géographique à une autre, ainsi que la sévérité de leur expression clinique.

Objectifs : Faire un point épidémiologique des cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse ainsi que des cas de toxoplasmose congénitale survenus en Martinique entre 2004 et 2018 et déterminer quels sont les génotypes de toxoplasmes en cause sur ce territoire et leur expression clinique.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique, rétrospective, incluant toutes les patientes vivant en Martinique et ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse, ainsi que les enfants issus de ces grossesses, sur la période de janvier 2004 à décembre 2018. Depuis 2010, les prélèvements de liquide amniotique sont expédiés au laboratoire de Parasitologie du CHU de Limoges (Centre National de Référence de la toxoplasmose, pôle souche) pour isoler les souches et les génotyper.

Résultats : 160 patientes ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse ont été incluses. 26 cas de toxoplasmose congénitale en ont découlé. Il y a eu une interruption médicale de grossesse pour toxoplasmose congénitale avec signes de foetopathie à l'échographie. Au cours des 2 ans de suivi post-natal, un enfant a présenté une évolution clinique pathologique.

8 génotypes de toxoplasmes responsables ont pu être identifiés, dont 6 génotypes caribéens. Aucun de ces génotypes caribéens n'a été associé à une évolution clinique pathologique.

Conclusion : Le taux de séroconversion toxoplasmique au cours de la grossesse était de 2.3/1000 et le taux de toxoplasmose congénitale était de 3.8/10000, ce qui est comparable à l'Hexagone. Nous avons mis en évidence l'existence de souches caribéennes, spécifiques à cette zone géographique, qui paraissent associées à une morbidité moindre.

2. Introduction :

La toxoplasmose est une maladie infectieuse dont l'agent responsable est un parasite : le *Toxoplasma gondii*. Il s'agit d'une anthroponose ubiquitaire due à un protozoaire à développement intracellulaire obligatoire. L'hôte définitif est le chat, les hôtes intermédiaires sont les autres mammifères, dont l'Homme. La principale source de contamination en France se fait via la consommation de viandes insuffisamment cuites et de fruits et légumes mal lavés.

La primo-infection toxoplasmique est la plupart du temps pauci-symptomatique voire asymptomatique chez les personnes immunocompétentes. Cependant, il existe deux populations pour lesquelles l'infection par le toxoplasme est symptomatique et potentiellement sévère : chez les personnes immunodéficientes et chez les fœtus.

En effet, la primo-infection toxoplasmique devient problématique lorsqu'elle survient en cours de grossesse car le trophozoïte (parasite sous sa forme invasive libre) peut passer la barrière placentaire, infecter le fœtus et être responsable d'une toxoplasmose congénitale.

La toxoplasmose congénitale (TC) est une affection dont les manifestations sont variables. Elle peut être asymptomatique mais elle peut aussi entraîner une mort foetale in utero, un retard de croissance intra-utérin, une anomalie du périmètre céphalique (hydrocéphalie, macrocéphalie, microcéphalie), des calcifications intracrâniennes ou hépatiques, une encéphalite, des convulsions, un retard mental ou psychomoteur, une splénomégalie, une hépatomégalie, une ascite, une péricardite, une chorioretinite ou une perte de l'audition.

La triade classique mais non spécifique est la chorioretinite associée à l'hydrocéphalie et à des calcifications intracrâniennes. L'altération de la vision est la séquelle à long terme la plus commune (1,2).

La perméabilité du placenta au toxoplasme augmente avec l'avancée de la grossesse. Ainsi, le risque de toxoplasmose congénitale augmente au fur et à mesure de la grossesse : très faible en période périconceptionnelle, < 10 % avant 15 SA, 20% à 19 SA, 52% à 28SA, 63% à 35SA et presque 70% à 39SA (3).

Cependant, plus l'infection foetale survient à un terme précoce, plus elle est grave notamment lorsqu'elle survient au cours de l'embryogenèse où elle peut engendrer de graves complications neurologiques ou des fausses couches ; alors que lorsqu'elle survient au 3ème trimestre, elle engendre généralement des atteintes peu sévères, principalement oculaires.

Les autorités françaises de santé publique ont mis en place depuis 1978 un programme de prévention de la TC (décret n° 78-396 du 17 mars 1978) (4). Ainsi, depuis 1992, cette prévention passe par une sérologie toxoplasmique mensuelle (recherche d'IgG et IgM spécifiques) de toutes les patientes enceintes séronégatives et ce jusqu'au mois suivant l'accouchement. Le but de cette surveillance est d'instaurer un traitement antibiotique par rovamycine le plus tôt possible en cas de séroconversion afin de limiter les risques de transmission materno-foetale. De plus, à partir de 18SA et au moins 4 semaines après la séroconversion, une amniocentèse est proposée, afin d'adapter le traitement antibiotique et de donner aux patientes dont la PCR *Toxoplasma gondii* serait revenue positive, une association de pyriméthamine et sulfadiazine en relai de la rovamycine. Ce 2ème traitement a des propriétés parasitocides puissantes dont le but est de limiter la sévérité de l'expression clinique d'une potentielle TC. Cependant, cette thérapeutique présente un faible risque d'accident dermatologique grave (syndrome de Lyell) et d'atteinte des lignées hématopoïétiques (thrombopénie, granulopénie et anémie mégalo-blastique) impliquant une surveillance de la numération formule sanguine tout au long du traitement. Ces éléments expliquent que la balance bénéfice risque de ce traitement parasitocide n'est en faveur de son utilisation que lorsque qu'une infection materno-foetale est diagnostiquée par l'amniocentèse ou lors d'une séroconversion tardive en cours de grossesse (le risque de transmission au fœtus étant alors maximum).

Une échographie foetale morphologique au moins mensuelle est réalisée à la recherche de signes échographiques de toxoplasmose congénitale : calcifications intracrâniennes, hydrocéphalie, microcéphalie, hépatomégalie, ascite, intestin hyperéchogène, retard de croissance intra-utérin.

Conformément aux recommandations françaises (1), notre attitude en Martinique en cas de foetopathie avérée avec signes échographiques de TC et PCR *Toxoplasma gondii* positive à l'amniocentèse est de discuter du pronostic du fœtus au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de

Diagnostic Pré-Natal (CPDP). Dans ce contexte, une interruption médicale de grossesse peut être réalisée si les parents en font la demande.

A la naissance, des sérologies maternelles et du nouveau-né sur sang de cordon sont réalisées ainsi qu'une analyse du placenta afin de réaliser une PCR *Toxoplasma gondii* et en cas de positivité de la PCR sur le placenta, celui-ci est inoculé à la souris pour isolement de la souche puis génotypage de celle-ci. Un fond d'oeil à la recherche de chorioretinite et une échographie transfontanellaire à la recherche de calcifications cérébrales ou de dilatation des ventricules sont également réalisés à la naissance de façon systématique à tous les enfants dont la mère a fait une séroconversion en cours de grossesse.

En l'absence de diagnostic de TC à la naissance, une sérologie mensuelle est réalisée chez l'enfant jusqu'à l'âge de 1 an pour contrôler la négativation des IgG transmis de la mère et ainsi exclure une TC. L'apparition de néo-anticorps synthétisés par l'enfant signe la TC.

Les enfants atteints doivent être traités par pyriméthamine et sulfadiazine et surveillés de manière mensuelle. Un examen ophtalmologique est réalisé régulièrement afin de surveiller l'apparition d'une chorioretinite. En effet, une TC clinique peut survenir plusieurs mois ou plusieurs années après la naissance et le diagnostic de TC biologique.

Dans le monde, la plupart des pays ne réalise pas ce diagnostic prénatal de la TC. Le maintien de notre politique de dépistage repose sur des études françaises comme celle menée par Wallon et al. (3). Cette étude fait une revue des séroconversions toxoplasmiques chez la femme enceinte et des TC de 1987 à 2008 à Lyon. Elle montre notamment que l'incidence de la TC a baissé à partir de 1992 avec l'introduction du dépistage mensuel et que la sévérité des TC a diminué à partir de 1995 avec la réalisation en routine d'une PCR *Toxoplasma gondii* par amniocentèse.

Les pays qui n'ont pas mis en place de dépistage prénatal ont fait ce choix en raison de la faible incidence de la séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse, de l'absence de preuve d'efficacité des traitements utilisés en prénatal (5) et du coût important qui découle de tels dépistages (6-9).

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes (c'est-à-dire la proportion des femmes immunisées avant la grossesse) diminue régulièrement, de 84 % en 1960, à 44 % en 2003 et à 37 % en 2010. L'incidence de la primo-infection pendant la grossesse est également en diminution : chez les femmes de 30 ans elle est passée de 7.5/1 000 en 1980 à 2.4/1 000 en 2010 (1,10,11).

Il a été créé en 2007 le Centre National de Référence (CNR) pour la toxoplasmose qui comprend des pôles de référence et un réseau de laboratoires dont font notamment partie les laboratoires de parasitologie des CHU de Guadeloupe et de Martinique et du centre hospitalier de Cayenne (4). Chaque année ce CNR émet un rapport d'activité qui permet de suivre la prévalence de la TC sur le territoire à partir des cas déclarés par les laboratoires du réseau. Le dernier rapport de 2019 fait état des chiffres qui sont ceux issus de la surveillance du réseau TOXOSURV des cas de 2017 : l'incidence de la TC observée est de 2 pour 10000 naissances avec une stabilité des chiffres depuis 10 ans (2 à 3,2 cas pour 10000 naissances). La létalité liée à la TC est de 2,6% (stabilité depuis 2007) et la morbidité globale représente 8,6% (entre 8 et 10% depuis 2007). Le taux de toxoplasmoses graves à la naissance est de 1,2% des cas de TC et celui des chorioretinites de 6,3% des cas de TC. Ces taux sont en légère augmentation par rapport à ceux de 2016 (12).

L'incidence de la TC est très différente d'une zone géographique à une autre, avec par exemple 0,73 cas pour 10000 naissances en Suède (13) et 9 cas pour 10000 naissances au Brésil (14).

Les génotypes des toxoplasmes varient également selon l'origine géographique des patientes. Les principaux génotypes répertoriés sont connus en tant que type I, II et III. En Europe, le type II est prépondérant, il est notamment retrouvé dans plus de 90% des cas en France (15,16). En Amérique du Sud, il s'agit des types I et III. Sur le continent nord américain, il s'agit de l'haplogroupe 12 appartenant au même clade que le type II. D'autres génotypes atypiques et plus complexes ont été également décrits, surtout en zones tropicales du continent américain (2,17-23). Une étude menée dans 10 îles anglophones de la Caraïbe a mis en évidence une prédominance du type III et de génotypes atypiques (24).

L'expression clinique des différents génotypes varie elle aussi. En effet, certains génotypes semblent responsables de formes cliniques plus sévères comme les génotypes atypiques retrouvés en Guyane ou au Brésil (25-28).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de publication concernant les données épidémiologiques de la toxoplasmose chez la femme enceinte en Martinique. Les souches de toxoplasmes en circulation sur le territoire commencent à être répertoriées depuis 2010, mais ces données n'ont pas encore été publiées.

L'objectif de cette étude était de faire un point épidémiologique des cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse ainsi que des cas de TC survenus en Martinique ces dernières années et de déterminer quels sont les génotypes de toxoplasmes responsables sur ce territoire et quelle est leur expression clinique.

Notre hypothèse était qu'il existe en Martinique des génotypes de toxoplasmes différents de ceux rencontrés dans l'Hexagone et qu'ils seraient responsables de formes cliniques peu sévères.

3. Matériel et méthodes :

Population

Il s'agit d'une étude épidémiologique, rétrospective, concernant la population de la Martinique, sur la période de janvier 2004 à décembre 2018.

Les critères d'inclusion étaient d'une part : toute patiente enceinte ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en Martinique, quelle que soit l'issue de la grossesse.

D'autre part, nous avons inclus tous les enfants issus des grossesses des patientes sélectionnées précédemment.

Les critères d'exclusion étaient : les patientes installées en Martinique après la date supposée de séroconversion (qui ont donc été exposées à une souche en dehors de la Martinique), ainsi que les patientes ayant accouché sous X.

Recueil de données

L'ensemble des données a été recueilli rétrospectivement à partir de dossiers du CHU de Martinique.

Les données concernant l'âge des mères, leur gestité, leur parité, leur lieu de naissance ; les données concernant leur séroconversion, le suivi de grossesse et la prise en charge pré-natale qui en ont découlé (terme en semaines d'aménorrhée du diagnostic de la séroconversion, la réalisation ou non d'une amniocentèse, le résultat de la PCR lorsqu'il y a eu une amniocentèse, la prise de traitement après le diagnostic de séroconversion (rovamycine ou pyriméthamine et sulfadiazine), l'existence ou non d'anomalies foetales échographiques) ainsi que les données concernant les enfants issus de leur grossesse (devenir des enfants (enfant vivant, mort foetale in utero, fausse couche tardive, interruption médicale de grossesse), mode de naissance (accouchement voie basse eutocique, accouchement voie basse instrumental, césarienne), le terme à l'accouchement et le poids de naissance) ; ont été recueillies à partir des dossiers médicaux du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal (CPDP) de Martinique. Ce CPDP a été créé en 1999, il a cependant fallu plusieurs années avant que l'ensemble des médecins de la Martinique adressent leurs patientes de manière systématique à ce centre.

Les patientes n'ayant pas été prises en charge par le CPDP ont été incluses à partir des dossiers du laboratoire de parasitologie du CHU de Martinique (laboratoire référent pour la toxoplasmose en Martinique). Les données les concernant ont alors été collectées à partir des dossiers de suivi de grossesse et d'accouchement ainsi que des dossiers pédiatriques des enfants issus de ces grossesses lorsqu'il s'agissait d'un suivi réalisé au CHU de Martinique. Cependant, certains de ces dossiers n'ont pas pu être consultés car inaccessibles (ils ont été stockés dans une salle dont l'accès a ultérieurement été interdit en raison d'un risque d'effondrement du bâtiment). Lorsque le suivi n'avait pas été réalisé au CHU mais dans les cliniques de l'île, les dossiers n'ont pas pu être récupérés.

Les enfants atteints de TC ont fait l'objet d'un suivi particulier et les données ont été recueillies à partir des dossiers pédiatriques (évolution clinique sur les deux premières années de vie, résultats du fond d'œil et de l'échographie transfontanellaire). Nous avons considéré comme pathologique tout fond d'oeil avec des images inhabituelles, même lorsque le diagnostic de chorioretinite ne pouvait être posé avec certitude. La notion d'échographie transfonta-

nellaire pathologique retenue correspondait à toute échographie avec des images inhabituelles même lorsque les images visualisées ne permettaient pas de poser un diagnostic de lésions de toxoplasmose congénitale de manière formelle.

Diagnostic de la séroconversion toxoplasmique et de la toxoplasmose congénitale

La séroconversion a été diagnostiquée dans l'un des laboratoires de l'île et confirmée, quand cela était nécessaire, par le laboratoire de parasitologie du CHU de la Martinique, référent du Centre de Diagnostic Prénatal de la Martinique, soit par l'apparition d'IgM spécifiques en cours de grossesse suivie de l'apparition des IgG, soit par l'étude de l'avidité des IgG (en l'absence de sérologie réalisée en début de grossesse) dans l'objectif de dater le plus précisément possible la primo-infection et ayant permis de conclure à une séroconversion soit péri-conceptionnelle, soit en cours de grossesse.

Le diagnostic de toxoplasmose congénitale a été posé soit par des sérologies positives chez l'enfant à la naissance (sang de cordon) ou dans la première année de vie (présence d'IgM ou IgA spécifiques), soit par l'étude des profils sérologiques comparés mère/enfant dans les jours qui suivent la naissance et/ou par une PCR *Toxoplasma gondii* positive sur sang de cordon ou sur placenta.

Génotypage des souches

Concernant le génotypage des souches, depuis 2010, les prélèvements de liquide amniotique, de placenta ou de sang du cordon ont été adressés au Centre National de Référence de la toxoplasmose, pôle souches, à Limoges et ont fait l'objet d'une extraction d'ADN à l'aide du kit QIAMP DNA mini-kit (QIAGEN), suivie de la réalisation d'une PCR en temps réel ciblant le gène rep529.

Une partie des prélèvements était conservée à 4°C dans l'attente du résultat de la PCR. En cas de résultat positif, le prélèvement restant était inoculé à des souris pour isolement de la souche. Les souris étaient surveillées régulièrement. Elles pouvaient développer une ascite mais le plus souvent, elles ne développaient pas de symptômes. Le diagnostic de leur infection parasitaire était alors fait 4 à 6 semaines après l'inoculation par un test sérologique suivi

de leur euthanasie pour prélèvement du cerveau et du liquide d'ascite. La présence de kystes dans le cerveau ou de tachyzoïtes dans l'ascite permettait l'isolement de la souche.

La technique de génotypage reposait sur une PCR Multiplex amplifiant 15 marqueurs micro-satellites (MS) distribués sur 11 des 14 chromosomes du parasite.

Analyses statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble de la population de l'étude : l'ensemble des mères d'une part, l'ensemble des enfants d'autre part.

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm déviation standard (pour les variables quantitatives) ou de pourcentage (pour les variables qualitatives).

Une analyse descriptive comparative univariée a ensuite été réalisée dans le sous-groupe des patientes pour lesquelles nous bénéficions des données concernant le suivi des enfants. Les mères pour lesquelles les enfants ont déclaré une TC ont été comparées à celles dont les enfants étaient indemnes à la naissance. De la même façon, parmi les enfants pour lesquels les données du suivi étaient disponibles, nous avons comparé ceux ayant développé une TC à ceux qui ne l'ont pas développée.

Les tests statistiques utilisés étaient le test de Chi-deux de Pearson (ou le test exact de Fisher selon la distribution de la variable) pour les variables qualitatives et le test de Student pour les variables quantitatives.

Les données ont été recueillies grâce au logiciel Excel et les calculs statistiques ont été effectués avec le logiciel R version 3.3.2.

4. Résultats :

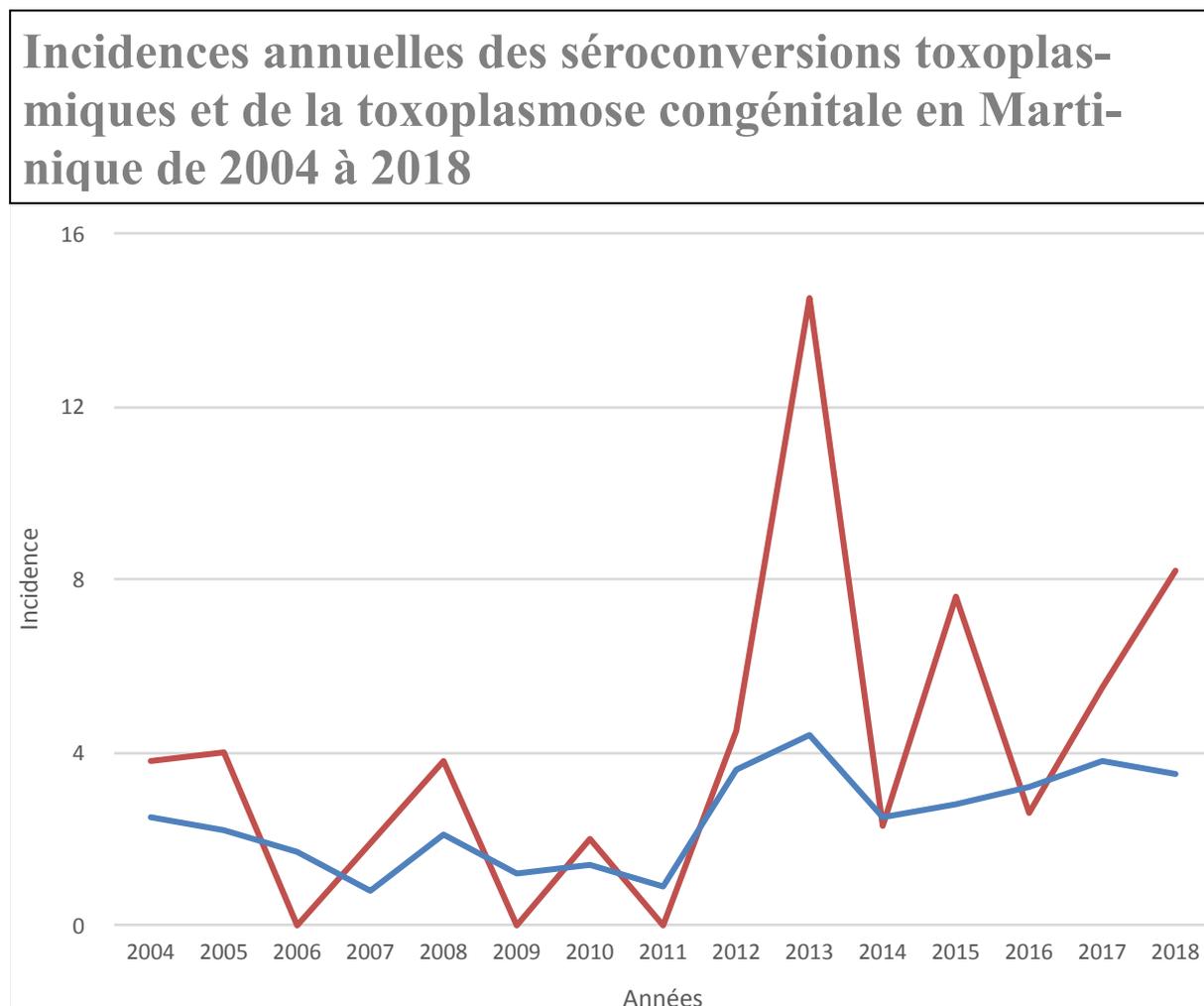
Parmi les 68860 patientes ayant accouché en Martinique entre 2004 et 2018, 160 patientes (soit 2.3 pour 1000) ont présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse et ont été incluses dans l'étude. Parmi les 163 enfants issus de ces grossesses, 26 (16%) ont présenté une toxoplasmose congénitale. Le taux global de toxoplasmose congénitale était de 3.8/10 000 naissances. L'ensemble de ces données est détaillé par année dans le tableau 1.

Le graphique 1 représente l'incidence annuelle des séroconversions et des TC sur les différentes années.

Tableau 1 : Nombre d'accouchement, de séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse, de toxoplasmoses congénitales et leurs incidences en Martinique de 2004 à 2018

| Année | Nombre d'accouchements, <i>n</i> | Nombre de séroconversions, <i>n</i> | Incidences des séroconversions / 1000 accouchements | Nombre de TC, <i>n</i> | Incidence des TC / 10000 naissances |
|-------|----------------------------------|-------------------------------------|---|------------------------|-------------------------------------|
| 2004 | 5255 | 13 | 2.47 | 2 | 3.81 |
| 2005 | 5032 | 11 | 2.19 | 2 | 3.97 |
| 2006 | 5370 | 9 | 0.17 | 0 | 0 |
| 2007 | 5316 | 4 | 0.75 | 1 | 1.88 |
| 2008 | 5333 | 11 | 2.06 | 2 | 3.75 |
| 2009 | 5174 | 6 | 1.16 | 0 | 0 |
| 2010 | 4888 | 7 | 1.43 | 1 | 2.05 |
| 2011 | 4475 | 4 | 0.89 | 0 | 0 |
| 2012 | 4458 | 16 | 3.59 | 2 | 4.49 |
| 2013 | 4128 | 18 | 4.36 | 6 | 14.5 |
| 2014 | 4367 | 11 | 2.5 | 1 | 2.3 |
| 2015 | 3972 | 11 | 2.8 | 3 | 7.6 |
| 2016 | 3782 | 12 | 3.2 | 1 | 2.6 |
| 2017 | 3640 | 14 | 3.8 | 2 | 5.5 |
| 2018 | 3670 | 13 | 3.5 | 3 | 8.2 |
| Total | 68860 | 160 | 2.3 | 26 | 3.8 |

Graphique 1 :



En rouge : incidence de la TC (sur 10000 naissances)

En bleu : incidence des séroconversion en cours de grossesse (sur 1000 grossesses)

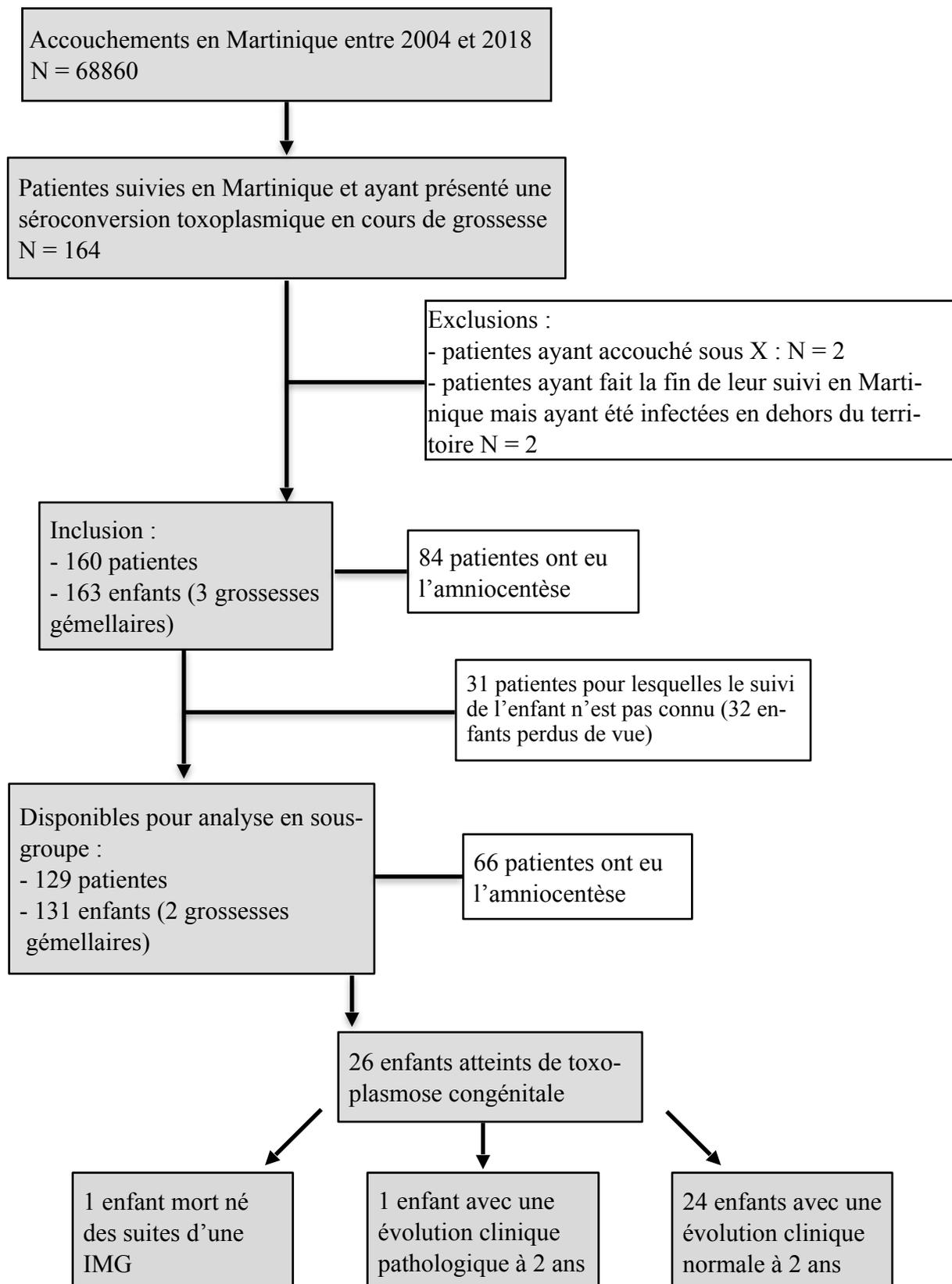
Les caractéristiques des patientes incluses se trouvent dans le tableau 2.

Tableau 2 : Description de la population totale des 160 patientes ayant eu une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse

| | Population totale N = 160 | Données man- quantes |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| Age en années, moy ± ET | 27,46 ± 7 | 0 |
| Gestité, moy [amplitude] | 2,42 [1-7] | 16 |
| Parité, moy [amplitude] | 0,97 [0-6] | 16 |
| Lieux de naissance, n (%) | | 64 |
| Martinique | 56 (35) | |
| France Hexagonale | 23 (14) | |
| Guadeloupe | 2 (1) | |
| Haïti | 5 (3) | |
| Ste Lucie | 3 (2) | |
| Guyane | 2 (1) | |
| Autre | 5 (3) | |
| terme de diagnostic de séroconversion en SA + j, moy ± ET | 21 + 2 ± 65 | 14 |
| réalisation d'une amniocentèse, n (%) | 84 (53) | 10 |
| PCR positive (sur les 84 patientes ayant bénéficié de l'amniocentèse), n (%) | 6 (7) | 2 |
| moy : moyenne - ET : écart type - n : effectif – % : pourcentage – SA : semaines d'aménorrhée – j : jours – PCR : Polymeras Chain Reaction | | |

Le suivi des enfants n'était pas disponible pour 31 patientes, l'analyse en sous-groupe a donc été réalisée pour les 129 patientes restantes. Le diagramme des flux est présenté en figure 1.

Figure 1 : Diagramme des flux



Les résultats de cette analyse en sous-groupe sont présentés dans le tableau 3.

Le terme de diagnostic de la séroconversion était significativement plus précoce chez les patientes dont les enfants n'étaient pas atteints de toxoplasmose congénitale versus ceux atteints de TC (19SA + 4j versus 31SA + 1j, $p < 0.001$).

Le nombre d'amniocentèses réalisées était significativement plus important chez les patientes pour lesquelles les enfants n'ont pas développé de TC (60% versus 16%, $p < 0.001$). Dans la population totale ayant eu une amniocentèse, 5% ont eu une PCR toxoplasmose positive. Parmi les patientes ayant eu une amniocentèse et un enfant atteint de TC, 75% ont eu une PCR positive.

Tableau 3 : Etude en sous-groupe concernant les 129 grossesses pour lesquelles le suivi de l'enfant était connu

| | Population totale N = 129 | TC - N = 104 | TC + N = 25 | p | DM |
|--|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|-----------|
| Age en années, moy\pm ET | 27,21 \pm 7 | 27,61 \pm 7 | 25,56 +/- 6 | 0,132 | 0 |
| Gestité, moy [amplitude] | 2,5 [1 - 7] | 2,5 [1 -7] | 2,10 [1-7] | 0,187 | 4 |
| Parité, moy [amplitude] | 1 [0 - 6] | 1,1 [0 - 6] | 0,83 [0-6] | 0,526 | 4 |
| Lieux de naissance, n (%) | | | | 0,479 | 44 |
| Martinique | 47 (36) | 41 (39) | 6 (24) | | |
| France Hexagonale | 23 (18) | 18 (17) | 5 (20) | | |
| Guadeloupe | 2 (2) | 1 (1) | 1 (4) | | |
| Haïti | 5 (4) | 4 (4) | 1 (4) | | |
| Ste Lucie | 3 (2) | 3 (3) | 0 | | |
| Guyane | 2 (2) | 2 (2) | 0 | | |
| Autre | 3 (2) | 2 (2) | 1 (4) | | |
| Terme de diagnostic de séroconversion en SA + j, moy \pm ET | 21+6 \pm 67 | 19 + 4 \pm 61 | 31+ 1 \pm 52 | < 0,001 | 6 |
| Réalisation d'une amniocentèse, n (%) | 55 (51) | 62 (60) | 4 (16) | < 0,001 | 5 |
| PCR positive (sur les 66 patientes ayant bénéficié de l'amniocentèse), n (%) | 3 (5) | 0 | 3 (75) | < 0,001 | 1 |
| <p>n, N : effectif – TC - : enfants non atteints de toxoplasmose congénitale – TC + : enfants atteints de toxoplasmose congénitale – DM : données manquantes – moy : moyenne - ET : écart type – % : pourcentage – SA : semaines d'aménorrhée – j : jours – PCR : Polymeras Chain Reaction</p> | | | | | |

Les résultats concernant les 163 fœtus issus des 160 grossesses se trouvent dans le tableau 4.

Tableau 4 : Devenir obstétrical des 163 fœtus issus des 160 patientes ayant eu une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse

| | Population totale N = 163 | Données manquantes |
|--|------------------------------|-----------------------|
| Issue de la grossesse, n (%) | | 9 |
| Enfant vivant, n (%) | 150 (92) | |
| Fausse couche tardive, n (%) | 1 (1) | |
| IMG, n (%) | 1 (1) | |
| MFIU, n (%) | 2 (1) | |
| Anomalies échographiques au cours du suivi, n (%) | 21 (13) | 35 |
| Anomalies échographiques évocatrices de TC, n (%) | 12 (7) | 35 |
| Terme de séroconversion en SA + j, moy ± ET | 21 + 2 ± 65 | 14 |
| Traitement au cours de la grossesse, n (%) | 135 (83) | 18 |
| rovamycine | 114(70) | |
| pyriméthamine et sulfadiazine | 8 (5) | |
| Les deux | 18 (8) | |
| Mode de naissance, n (%) | | 120 |
| AVB eutocique | 19 (12) | |
| AVB instrumental | 4 (2) | |
| césarienne | 20 (12) | |
| Terme de l'accouchement, en SA + j, moy ± ET en j | 39 + 0 ± 18 | 16 |
| poids à la naissance en g, moy ± ET | 3149 (592) | 22 |
| <p>n : effectif - % : pourcentage - IMG : Interruption médicale de grossesse - MFIU : Mort foetale in utero - TC : toxoplasmose congénitale - SA : semaine d'aménorrhée - j : jour - moy : moyenne - ET : écart type - AVB : accouchement voie basse - g : gramme</p> | | |

Une analyse en sous-groupe a été réalisée pour les 131 fœtus issus des 129 patientes pour lesquelles le suivi de l'enfant était connu. Les résultats du devenir obstétrical des 131 fœtus est représenté dans le tableau 5.

Quatre-vingt-dix-neuf pourcent des enfants sont nés vivants. Une interruption médicale de grossesse (soit 4% des enfants atteints de TC) a eu lieu à 32SA + 6 jours dans un contexte de PCR *Toxoplasma gondii* positive à l'amniocentèse associée à des signes échographiques cérébraux de TC in utero (calcifications cérébrales). Pour cet enfant, la grossesse a été marquée par un diagnostic de séroconversion à 29SA + 6 jours et la patiente a reçu de la rovamycine puis de la pyriméthamine et sulfadiazine.

Les anomalies échographiques en pré-natal ont concerné 7% de la population globale des fœtus et 19% des fœtus atteints de TC.

Concernant les thérapeutiques, 86% des fœtus issus de femmes ayant fait une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse ont reçu un traitement in utero. Parmi les fœtus non atteints, 90% sont issus de grossesses au cours desquelles la mère a été traitée soit par rovamycine soit par pyriméthamine et sulfadiazine soit les deux ; versus 73% des fœtus atteints de TC. Trois pourcent des fœtus non atteints ont reçu de la pyriméthamine et sulfadiazine versus 12% des fœtus atteints. Parmi les fœtus non atteints, 7% ont reçu de la rovamycine et aussi de la pyriméthamine et sulfadiazine versus 19% chez les fœtus atteints.

Tableau 5 : Devenir obstétrical des 131 foetus issus des 129 patientes pour lesquelles le suivi néonatal était disponible

| | Population totale N = 131 | TC - N = 105 | TC + N = 26 | p | DM |
|--|------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|----|
| Issue de la grossesse, n (%) | | | | 0,2 | 0 |
| Enfant vivant, n (%) | 130 (99) | 105 (100) | 25 (96) | | |
| Fausse couche tardive, n (%) | 0 | 0 | 0 | | |
| IMG, n (%) | 1 (1) | 0 | 1 (4) | | |
| MFIU, n (%) | 0 | 0 | 0 | | |
| Anomalies échographiques au cours du suivi, n (%) | 15 (11) | 10 (10) | 5 (19) | 0,319 | 19 |
| Anomalies échographiques évocatrices de TC, n (%) | 9 (7) | 4 (4) | 5(19) | 0,025 | 19 |
| Terme de séroconversion en SA + j, moy ± ET | 21 + 6 ± 67 | 19 + 4 ± 61 | 31 + 1 ± 51 | < 0,001 | 6 |
| Traitement au cours de la grossesse, n (%) | 113 (86) | 94 (90) | 19 (73) | 0,014 | 9 |
| rovamycine | 95 (73) | 84 (80) | 11 (42) | | |
| pyriméthamine et sulfadiazine | 6 (5) | 3 (3) | 3 (12) | < 0,001 | |
| Les deux | 12 (9) | 7 (7) | 5 (19) | | |
| Mode de naissance, n (%) | | | | 0,439 | 95 |
| AVB eutocique | 16 (12) | 10 (10) | 6 (23) | | |
| AVB instrumental | 4 (3) | 1 (1) | 3 (12) | | |
| césarienne | 16 (12) | 10 (10) | 6 (23) | | |
| Terme de l'accouchement, en SA + j, moy ± ET en j | 39 + 2 ± 11 | 39 + 2 ± 10 | 39 + 3 ± 14 | 0,87 | 4 |
| pois à la naissance en g, moy ± ET | 3216,23 ± 462 | 3221,18 ± 462 | 3195,21 ± 595 | 0,843 | 5 |
| <p>n, N : effectif – TC - : enfants non atteints de toxoplasmose congénitale – TC + : enfants atteints de toxoplasmose congénitale – DM : données manquantes – % : pourcentage – IMG : Interruption médicale de grossesse – MFIU : Mort foetale in utero – TC : toxoplasmose congénitale – SA : semaines d'aménorrhée – j : jours – moy : moyenne – ET : écart type – AVB : accouchement voie basse – g : gramme</p> | | | | | |

Le devenir post natal des enfants atteints de toxoplasmose congénitale et les génotypes de toxoplasmes impliqués sont présentés dans les tableaux 6 et 7. L'analyse génétique des souches de *Toxoplasma gondii* se trouve en figure 2.

Sur les 26 enfants atteints de TC, 4 enfants (soit 15%) ont présenté un fond d'oeil pathologique à la naissance ou dans les 2 années de suivi post natal. Un enfant (4%) a eu un fond d'oeil avec un diagnostic de chorioretinite. Cinq enfants (soit 20%) ont présenté une échographie transfontanellaire pathologique.

Sur les 2 ans de suivi, un enfant (soit 4%) a présenté une évolution clinique pathologique (déficit moteur, retard des acquisitions psychomotrices). Le diagnostic de séroconversion a été fait à 25SA + 3 jours et la patiente a reçu de la rovamycine puis de la pyriméthamine et sulfadiazine car la PCR toxoplasmose est revenue positive à l'amniocentèse. A 10 mois de vie, le fond d'oeil de cet enfant mettait en évidence des séquelles de chorioretinite.

L'examen clinique des 24 autres enfants a été normal à 2 ans de suivi.

L'identification du génotype en cause a pu être réalisée chez 8 enfants par la technique de typage par microsatellites qui permet, à la fois d'identifier les principaux groupes de toxoplasmes et d'identifier individuellement chaque souche, ce qui constitue une véritable empreinte génétique d'un isolat donné, utile pour la traçabilité épidémiologique. Cette technique a permis d'identifier 5 génotypes différents dont : 3 génotypes spécifiques de la région caribéenne (génotypes Caribbean 1, Caribbean 2, Caribbean 3) se différenciant par des associations d'allèles des différents marqueurs microsatellites ; 2 génotypes classiquement retrouvés en France Hexagonale (un variant du type II et un variant du type III, ces variants se différenciant des types historiques par une variation des associations d'allèles des différents marqueurs microsatellites avec présence des marqueurs spécifiques du type II et du type III) (voir figure 2).

La souche de toxoplasme responsable de la TC sévère chez l'enfant ayant eu une évolution clinique pathologique n'a pas pu être identifiée. Concernant le foetus pour lequel il y a eu une interruption médicale de grossesse, la souche de toxoplasme responsable n'a pas pu être recherchée car il n'y a pas eu de prélèvement.

Tableau 6 : Suivi post natal jusqu'à 2 ans des enfants ayant présenté une toxoplasmose congénitale

| | Toxoplasmose congénitale, N = 26 | Données manquantes |
|--|----------------------------------|--------------------|
| FO pathologique, n (%) | 4 (15) | 5 (20) |
| ETF pathologique, n (%) | 5 (20) | 3 (12) |
| Evolution clinique pathologique, n (%) | 1 (4) | 9 (35) |
| Génotype de toxoplasme, n (%) | | 18 (70) |
| Caribbaen 1 | 1 (4) | |
| Caribbaen 2 | 4 (15) | |
| Caribbaen 3 | 1 (4) | |
| II variant | 1 (4) | |
| III variant | 1 (4) | |
| n : effectif - % : pourcentage - FO : fond d'oeil - ETF : échographie transfontanellaire | | |

Tableau 7 : Devenir à 2 ans des 26 enfants atteints de TC selon les génotypes de toxoplasmes impliqués

| Examen clinique à 2 ans, n | Normal | Pathologique | Perdu de vue | Total |
|----------------------------|--------|--------------|--------------|-------|
| Variant | | | | |
| Caribbean 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Caribbean 2 | 4 | 0 | 0 | 4 |
| Caribbean 3 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| II variant | 1 | 0 | 0 | 1 |
| III variant | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Non séquencé | 9 | 1 | 8 | 18 |
| Total | 16 | 1 | 9 | 26 |
| n : effectif | | | | |

Figure 2 : Génomotypage des extraits d'ADN issus des 8 cas de TC de Martinique, par la technique des 15 marqueurs microsatellites, comparativement à 4 souches de référence des trois types principaux

| Souche | Code CNR | Géno-type | Marqueurs microsatellites | | | | | | | | | | | | | | | Réf- rence |
|--|-------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| | | | <i>T</i> <i>U</i> <i>B2</i> | <i>W</i> <i>35</i> | <i>Tg</i> <i>M-</i> <i>A</i> | <i>B1</i> <i>8</i> | <i>B1</i> <i>7</i> | <i>M</i> <i>33</i> | <i>M</i> <i>IV.</i> <i>I</i> | <i>M</i> <i>XI</i> <i>.I</i> | <i>M</i> <i>48</i> | <i>M</i> <i>10</i> <i>2</i> | <i>N6</i> <i>0</i> | <i>N8</i> <i>2</i> | <i>A</i> <i>A</i> | <i>N6</i> <i>1</i> | <i>N8</i> <i>3</i> | |
| Cas de toxoplasmose congénitale de Martinique | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FDF0 04- CHE | TgH 16004 A | II var W35 | 28 9 | 24 4 | 20 7 | 15 8 | 33 6 | 16 9 | 27 4 | 35 6 | 21 1 | 17 6 | 14 0 | 11 3 | 25 9 | 10 1 | 31 0 | Cette étude |
| FDF0 07- RIE | TgH 16007 A | Carib- bean 3 | 28 9 | 24 2 | 20 5 | 16 2 | 33 6 | 16 5 | 27 8 | 35 6 | 21 3 | 16 4 | 14 2 | 10 9 | 27 1 | 14 2 | 31 2 | Cette étude |
| FDF0 08- ZIN | TgH 16008 A | Carib- bean 2 | 29 1 | 24 2 | 20 5 | 16 2 | 33 6 | 16 5 | 27 8 | 35 6 | 21 3 | 16 4 | 14 2 | 11 1 | 27 7 | 08 7 | 31 2 | Cette étude |
| FDF0 09- AUG | TgH 16009 A | Carib- bean 2 | 29 1 | 24 2 | 20 5 | 16 2 | 33 6 | 16 5 | 27 8 | 35 6 | 21 3 | 16 4 | 14 2 | 11 1 | 27 7 | 08 7 | 31 2 | Cette étude |
| FDF0 10- ANS | TgH 16010 A | Carib- bean 2 | 29 1 | 24 2 | 20 5 | 16 2 | 33 6 | 16 5 | 27 8 | 35 6 | 21 3 | 16 4 | 14 2 | 11 1 | 28 3 | 08 5 | 31 2 | Cette étude |
| FDF0 11- BOI | TgH 16011 A | Carib- bean 1 | 29 1 | 24 2 | 20 5 | 16 2 | 34 2 | 16 5 | 27 8 | 35 6 | 21 1 | 16 4 | 14 2 | 10 9 | 27 7 | 08 7 | 31 2 | Cette étude |
| FDF0 13- DEA | TgH 16013 B | Carib- bean 1 | 29 1 | 24 2 | 20 5 | 16 2 | 34 2 | 16 5 | 27 8 | 35 6 | 21 3 | 16 4 | 14 5 | 10 9 | 27 9 | 08 9 | 31 2 | Cette étude |
| FDF0 14- NEB | TgH1 6014 A | III var TUB2 | 29 1 | 24 2 | 20 5 | 16 0 | 33 6 | 16 5 | 27 8 | 35 6 | 21 1 | 19 0 | 14 7 | 11 1 | 27 7 | 08 9 | 31 2 | Cette étude |

Souches de référence des principaux types

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|---------------|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----------------------|
| GT1 | TgA 00004 | I | 29 | 24 | 20 | 16 | 34 | 16 | 27 | 35 | 20 | 16 | 14 | 11 | 26 | 08 | 30 | Su et al, 2012 |
| | | | 1 | 8 | 9 | 0 | 2 | 9 | 4 | 8 | 9 | 8 | 5 | 9 | 5 | 7 | 6 | |
| PRU | TgH 00001 | II | 28 | 24 | 20 | 15 | 33 | 16 | 27 | 35 | 20 | 17 | 14 | 11 | 26 | 12 | 31 | Su et al, 2012 |
| | | | 9 | 2 | 7 | 8 | 6 | 9 | 4 | 6 | 9 | 6 | 2 | 7 | 5 | 3 | 0 | |
| VEG | TgH 00005 | III | 28 | 24 | 20 | 16 | 33 | 16 | 27 | 35 | 21 | 18 | 15 | 11 | 26 | 08 | 31 | Ajzenberg et al, 2010 |
| | | | 9 | 2 | 5 | 0 | 6 | 5 | 8 | 6 | 3 | 8 | 3 | 1 | 7 | 9 | 2 | |
| MAS | TgH0 00006 | Haplo- groupe 4 | 29 | 24 | 20 | 16 | 36 | 16 | 27 | 35 | 22 | 16 | 14 | 11 | 33 | 09 | 33 | Ajzenberg et al, 2010 |
| | | | 1 | 2 | 5 | 2 | 2 | 9 | 2 | 8 | 1 | 6 | 2 | 1 | 2 | 5 | 8 | |

Les cases colorées indiquent quels allèles sont spécifiques des trois types principaux : rouge pour le type I, vert pour le type II et bleu pour le type III. Les cases colorées en noir indiquent les allèles correspondant aux génotypes atypiques. NA = Non amplifié

5. Discussion :

a. Résultats principaux

Le taux de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse dans notre étude était de 2,3 pour 1000 grossesses, avec un taux de toxoplasmose congénitale de 26/68860 naissances soit 3,8 cas pour 10000 naissances.

16% des fœtus issus des patientes ayant présenté une séroconversion toxoplasmique ont développé une toxoplasmose congénitale. Une seule interruption médicale de grossesse a été réalisée. Un seul enfant a présenté un examen clinique pathologique après 2 ans de suivi.

Sur les 8 souches de toxoplasmes que nous avons pu séquencer, 6 correspondaient à des souches caribéennes, différentes de celles rencontrées dans l'Hexagone. Aucun des enfants atteints d'une TC due à un génotype caribéen n'a présenté d'évolution clinique défavorable à 2 ans.

b. Validité interne

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus la totalité des cas de séroconversion toxoplasmique de la Martinique sur une période de 14 ans. La déclaration systématique des TC par le laboratoire de parasitologie du CHU de la Martinique au CNR de la Toxoplasmose via le réseau TOXOSURV garantit l'exhaustivité du recueil des cas de séroconversion toxoplasmique de la Martinique sur la période.

Le caractère rétrospectif de notre étude a entraîné un nombre important d'enfants perdus de vue. Plusieurs dossiers étaient inaccessibles ce qui a entraîné un nombre non négligeable de données manquantes. Cela s'explique aussi par le fait qu'au cours des premières années du recueil, toutes les patientes chez qui il avait été diagnostiqué une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse n'ont pas été systématiquement adressées au CPDP du CHU de Martinique bien que celui-ci ait été créé en 1999. Ainsi, pour plusieurs patientes, la prise en charge a été réalisée dans les autres hôpitaux et cliniques de la Martinique sans prise en charge pluridisciplinaire, à priori. Les dossiers de ces patientes n'ont pas pu être récupérés et elles ont été exclues de l'analyse en sous-groupe. Ce biais de recueil a donc pu être responsable de l'exclusion des cas de TC ayant pu avoir une évolution défavorable, car n'ayant pas pu bénéficier d'une prise en charge optimale.

Par ailleurs, nous n'avons inclus que les patientes ayant documenté leur séroconversion toxoplasmique dans les laboratoires de la Martinique. Ainsi, les patientes contaminées en Martinique mais ayant documenté leur séroconversion en dehors du département n'ont pas été prises en compte. On peut cependant estimer que ce cas de figure est peu fréquent et que l'impact sur nos résultats n'est pas significatif.

c. Validité externe

Il s'agit de la première étude épidémiologique sur la toxoplasmose congénitale réalisée en Martinique.

Notre taux de séroconversion toxoplasmique global sur la période était de 2,3 pour 1000 grossesses. Il semble y avoir une augmentation du nombre des cas de séroconversion en 2012 et

des TC en 2013. Compte tenu du faible nombre d'événements (petite taille de l'échantillon) il n'est pas possible de conclure si cette augmentation reflète une tendance réelle ou bien est la conséquence de fluctuations dues au hasard.

Cependant, deux hypothèses pourraient expliquer une éventuelle augmentation : la première est qu'à partir de cette année les patientes présentant une séroconversion en cours de grossesse ont été adressées au CPDP de manière plus systématique, ce qui n'était pas le cas avant. Il n'y a donc pas forcément eu plus de cas mais une amélioration des diagnostics ; la 2ème hypothèse est une réelle augmentation de la contamination des patientes, en lien avec une moins bonne application des règles hygiéno-diététiques (liée éventuellement à une moins bonne communication des professionnels de santé dans la prévention).

Sur les 26 enfants atteints de toxoplasmose congénitale, il n'y a eu qu'une interruption médicale de grossesse. Sur les 2 ans de suivi post natal, un seul enfant a présenté une évolution clinique pathologique associée à des séquelles de chorioretinite au fond d'œil.

En dehors de ces 2 cas, il semble donc que les cas de TC en Martinique aient une expression clinique peu sévère.

Le terme de la séroconversion était significativement plus avancé chez les patientes pour lesquelles les foetus ont développé une TC par rapport à celles dont les enfants étaient indemnes de TC (31SA +1 jour versus 19SA + 4 jours). Ce résultat est cohérent avec ce que l'on sait de la toxoplasmose : plus la séroconversion intervient tardivement pendant la grossesse, plus le risque de transmission au foetus et donc de TC est important (3).

Seul 53 % des patientes ont pu bénéficier d'une amniocentèse. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'en cas de diagnostic de séroconversion tardif (proche du terme) l'amniocentèse n'était pas systématiquement proposée. De plus, pour certaines patientes, le diagnostic de séroconversion a été fait au moment de l'accouchement voir pour 2 cas, en post partum. Par ailleurs, il n'est pas rare que les patientes refusent l'examen.

Le nombre d'amniocentèses a été plus important dans le groupe des patientes chez qui les enfants n'ont pas été atteints de TC comparé au groupe pour lesquelles les enfants ont présenté une TC. Cela s'explique par le fait que les enfants atteints de TC sont issus de mères dont le diagnostic de séroconversion a été posé à un terme avancé de la grossesse.

Dans notre étude, les mères pour lesquelles les fœtus ont développé une TC ont significativement été moins traitées au cours de la grossesse par rapport à celles pour lesquelles les enfants ont été indemnes de TC (73% versus 90%). Cela s'explique par le fait que parmi les patientes dont l'enfant a développé une TC, le diagnostic de séroconversion a été fait le jour de l'accouchement pour l'une d'entre elles, en post partum pour une autre et quelques semaines avant l'accouchement pour 2 autres. Ces diagnostics très tardifs n'ont pas permis la mise en route d'un traitement antibiotique. Enfin, pour une patiente le traitement a été prescrit mais non pris.

Les mères pour lesquelles les fœtus ont développé une TC ont été plus fréquemment traitées par pyriméthamine et sulfadiazine (12% versus 3%) ; elles ont également plus souvent reçu les deux traitements (rovamycine puis pyriméthamine et sulfadiazine) (19% versus 7%). Ces différences s'expliquent par le fait que de la pyriméthamine et sulfadiazine ont souvent été données d'emblée ou rapidement après l'instauration de rovamycine aux patientes dont le terme de diagnostic de séroconversion a été posé à un terme avancé de la grossesse. Or, plus le terme est tardif, plus le risque de transmission au fœtus est important. C'est pourquoi la prise de ce traitement est plus fréquente chez les patientes dont les enfants ont présenté une TC. Cela ne préjuge donc pas de l'efficacité de ce traitement mais cela reflète l'augmentation de la perméabilité du placenta pour le toxoplasme avec l'avancée de la grossesse ainsi que le désir des médecins de mettre un traitement d'emblée parasiticide en fin de grossesse à cause du risque connu de transmission materno-foetale plus important en fin de grossesse. De plus, les patientes dont l'enfant a été atteint de TC ont significativement plus reçu les deux traitements (rovamycine puis pyriméthamine et sulfadiazine) puisque cela faisait suite à un changement de traitement lorsque l'amniocentèse montrait une PCR toxoplasmose positive.

Concernant les souches, 6 des 8 génotypes de toxoplasmes identifiés sont des génotypes caribéens, apparentés au type III (cf figure 2) (20) qui varient donc des génotypes de type II retrouvés en France Hexagonale. Pour ces types II, la sévérité de l'expression clinique des TC qu'ils induisent est liée au terme de la séroconversion avec une gravité d'autant plus importante que la séroconversion est précoce pendant la grossesse (26). Le type III a une répartition géographique assez cosmopolite mais est assez peu fréquent. Bien qu'il ait été beaucoup moins analysé, il semble suivre la même règle que les souches de type II, exprimant une pa-

thogénicité en fonction du développement embryologique. Il est considéré comme peu virulent.

Certaines études ont mis en évidence des formes cliniques de TC plus sévères avec notamment au Brésil un fort taux de chorioretinites sévères qui suggérerait que le toxoplasme de type I retrouvé dans ces infections serait plus pathogène (27,29).

Malheureusement, dans notre étude, les 2 seuls enfants qui ont présenté une forme sévère n'ont pas pu bénéficier d'identification du génotype responsable. Nous ne sommes donc pas en mesure d'exclure que ces 2 formes graves aient pu être liées à un de nos génotypes locaux.

d. Perspectives de recherche

Communément, les cas de toxoplasmose congénitale rapportés dans les pays bénéficiant d'un dépistage systématique et d'un traitement prénatal sont cliniquement moins sévères que les cas des pays ne réalisant pas ce dépistage (3,7,30). Cependant, les pays qui n'ont pas de politique de surveillance systématique ont moins de données épidémiologiques et les souches qui circulent ne sont que très rarement identifiées (sauf lors de réalisation d'études spécifiques).

Le but de ce dépistage est d'instaurer le plus tôt possible la rovamycine prescrite à des fins de prophylaxie foetale. Il s'agit d'un antibiotique de la famille des macrolides, qui traverse difficilement le placenta. Ainsi, il n'a d'utilité qu'en prévention de la transmission du parasite de la mère à l'enfant, avant l'apparition d'une infection foetale. Si une infection foetale est confirmée en cours de grossesse par une PCR *Toxoplasma gondii* positive à l'amniocentèse, un relai par un traitement bactéricide (l'association de pyriméthamine et de sulfadiazine) à but curatif est prescrit afin de limiter la sévérité de la TC et les séquelles foetales.

L'utilisation de ces traitements est controversée, aucune étude n'ayant pu prouver réellement leur efficacité (5,6).

Pourtant, la méta-analyse de Thiébaud en 2007 (31) a mis en évidence une petite réduction de la transmission materno-foetale lorsque les traitements sont débutés moins de trois semaines après la séroconversion en comparaison avec un traitement débuté 8 semaines et plus après la séroconversion. L'étude récente de Mandelbrot (32) montre également une potentielle efficacité des traitements avec une tendance (non significative) à une incidence de TC inférieure

chez des patientes traitées par pyriméthamine et sulfadiazine versus spiramycine ainsi qu'une diminution de la sévérité des TC.

Ainsi, le dépistage prénatal continu à être pratiqué en France.

Cependant, ceci a un coût et devant la diminution ces dernières années de l'incidence de la séroconversion toxoplasmique chez les femmes enceintes (4,10,33) et du nombre de toxoplasmoses congénitales, la pertinence d'un point de vue économique de maintenir ce programme de dépistage de la toxoplasmose congénitale est en cours de discussion avec les autorités sanitaires (34).

Bien que la politique de dépistage n'ait pas changé avec les dernières recommandations, il n'est pas exclu que celle-ci évolue dans les années à venir. Si tel était le cas, le suivi épidémiologique mis en place avec le système de surveillance des TC aura un rôle indispensable afin de déceler une potentielle augmentation du nombre ou de la sévérité des cas de TC. Dans ce cadre, les données issues de ce travail sont importantes puisqu'il n'y a pas de publication concernant l'épidémiologie de la toxoplasmose en Martinique pour le moment.

Notre étude est un travail préliminaire qui met en relief la nécessité de poursuivre l'identification des toxoplasmes aux Antilles françaises (ainsi que dans le reste de la Caraïbe et en Guyane) afin de mieux connaître les souches concernées, leur virulence et leurs traductions cliniques.

6. Conclusion :

Cette première étude épidémiologique concernant la toxoplasmose congénitale en Martinique a permis de montrer que le taux de séroconversion au cours de la grossesse et le taux de toxoplasmose congénitale sont comparables à ce qui est décrit dans l'Hexagone.

En cas de survenue d'une toxoplasmose congénitale, l'expression clinique semble moins sévère en Martinique. Nous avons mis en évidence l'existence de souches caribéennes, spécifiques à cette zone géographique, qui pourraient être associées, compte tenu de nos premiers résultats, à une morbidité moindre que les souches en circulation en France Hexagonale.

7. Références bibliographiques :

1. Haute Autorité de Santé, Giraud C. Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal) et la toxoplasmose oculaire. 2017;80.
2. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juill 2012;10(7):815–28.
3. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital Toxoplasma Infection : Monthly Prenatal Screening Decreases Transmission Rate and Improves Clinical Outcome at Age 3 Years. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2013;56(9):1223–31.
4. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brézin AP, Thulliez P, et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Eurosurveillance* [Internet]. 24 juin 2010 [cité 22 mars 2020];15(25). Disponible sur: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.15.25.19600-en>
5. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 26 juill 1999 [cité 6 oct 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001684>
6. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen.* sept 2002;9(3):135–41.
7. Peyron F, McLeod R, Ajzenberg D, Contopoulos-Ioannidis D, Kieffer F, Mandelbrot L, et al. Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches. *Torgerson PR*, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 16 févr 2017;11(2):e0005222.
8. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis.* nov 2012;44(11):805–14.

9. Montoya JG. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? *Am J Obstet Gynecol.* oct 2018;219(4):315–9.
10. Guigue N, Léon L, Hamane S, Gits-Muselli M, Le Strat Y, Alanio A, et al. Continuous Decline of *Toxoplasma gondii* Seroprevalence in Hospital: A 1997–2014 Longitudinal Study in Paris, France. *Front Microbiol.* 5 oct 2018;9:2369.
11. Nogareda F, Le Strat Y, Villena I, De Valk H, Goulet V. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980–2020: model-based estimation. *Epidemiol Infect.* août 2014;142(8):1661–70.
12. CNR-RAPPORT-2019-010419.pdf [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <http://cnrtoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2019/07/CNR-RAPPORT-2019-010419.pdf>
13. Evengård B, Petersson K, Engman M-L, Wiklund S, Ivarsson SA, Teär-Fahnehjelm K, et al. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* [Internet]. avr 2001 [cité 6 oct 2020];127(01). Disponible sur: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268801005775
14. Varella IS, Canti IC, Santos BR, Coppini AZ, Argondizzo LC, Tonin C, et al. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41,112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* mars 2009;104(2):383–8.
15. Fekkar A, Ajzenberg D, Bodaghi B, Touafek F, Le Hoang P, Delmas J, et al. Direct Genotyping of *Toxoplasma gondii* in Ocular Fluid Samples from 20 Patients with Ocular Toxoplasmosis: Predominance of Type II in France. *J Clin Microbiol.* 1 avr 2011;49(4):1513–7.
16. Ajzenberg D, Collinet F, Aubert D, Villena I, Dardé M-L, Devillard S. The rural–urban effect on spatial genetic structure of type II *Toxoplasma gondii* strains involved in human congenital toxoplasmosis, France, 2002–2009. *Infect Genet Evol.* déc 2015;36:511–6.

17. Ajzenberg D, Bañuls AL, Su C, Dumètre A, Demar M, Carme B, et al. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* sept 2004;34(10):1185–96.
18. Liu Q, Wang Z-D, Huang S-Y, Zhu X-Q. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasit Vectors.* 28 mai 2015;8(1):292.
19. Su C, Khan A, Zhou P, Majumdar D, Ajzenberg D, Darde M-L, et al. Globally diverse *Toxoplasma gondii* isolates comprise six major clades originating from a small number of distinct ancestral lineages. *Proc Natl Acad Sci.* 10 avr 2012;109(15):5844–9.
20. Mercier A, Ajzenberg D, Devillard S, Demar MP, de Thoisy B, Bonnabau H, et al. Human impact on genetic diversity of *Toxoplasma gondii*: Example of the anthropized environment from French Guiana. *Infect Genet Evol.* août 2011;11(6):1378–87.
21. Hamilton CM, Kelly PJ, Boey K, Corey TM, Huynh H, Metzler D, et al. Predominance of atypical genotypes of *Toxoplasma gondii* in free-roaming chickens in St. Kitts, West Indies. *Parasit Vectors.* déc 2017;10(1):104.
22. Ajzenberg D. Type I strains in human toxoplasmosis: myth or reality? *Future Microbiol.* juin 2010;5(6):841–3.
23. Fuentes I, Rubio JM, Ramírez C, Alvar J. Genotypic Characterization of *Toxoplasma gondii* Strains Associated with Human Toxoplasmosis in Spain: Direct Analysis from Clinical Samples. *J Clin Microbiol.* avr 2001;39(4):1566–70.
24. Dubey JP, Verma SK, Villena I, Aubert D, Geers R, Su C, et al. Toxoplasmosis in the Caribbean islands: literature review, seroprevalence in pregnant women in ten countries, isolation of viable *Toxoplasma gondii* from dogs from St. Kitts, West Indies with report of new *T. gondii* genetic types. *Parasitol Res.* avr 2016;115(4):1627–34.
25. Ajzenberg D. Editorial Commentary: High Burden of Congenital Toxoplasmosis in the United States: The Strain Hypothesis? *Clin Infect Dis.* 1 juin 2012;54(11):1606–7.

26. Ajzenberg D, Cogné N, Paris L, Bessières M, 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.* sept 2002;186(5):684–9.
27. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LMG, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe. Campos MAS, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 13 août 2008;2(8):e277.
28. Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, Bourgeot P, Dardé M-L, Dei-Cas E, et al. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn.* sept 2010;30(9):902–5.
29. Vallochi AL, Muccioli C, Martins MC, Silveira C, Belfort R, Rizzo LV. The genotype of *Toxoplasma gondii* strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil. *Am J Ophthalmol.* févr 2005;139(2):350–1.
30. Wallon M, Peyron F. Congenital Toxoplasmosis: A Plea for a Neglected Disease. *Pathogens.* 23 févr 2018;7(1):25.
31. Thiébaud et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet.* janv 2007;369(9556):115–22.
32. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2018;219(4):386.e1-386.e9.
33. 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.
34. The cost-effectiveness of neonatal versus prenatal screening for congenital toxoplasmosis [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0221709>

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD**SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

TITRE DE LA THESE :

Etude épidémiologique des cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse et des toxoplasmoses congénitales en Martinique entre 2004 et 2018

RESUME :

Introduction : La primo-infection en cours de grossesse peut être responsable d'une toxoplasmose congénitale chez le fœtus avec un taux de transmission materno-foetale et une symptomatologie variable selon le terme de la séroconversion. Les génotypes de toxoplasmes impliqués sont variables d'une zone géographique à une autre, ainsi que la sévérité de leur expression clinique.

Objectifs : Faire un point épidémiologique des cas de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse ainsi que des cas de toxoplasmose congénitale survenus en Martinique entre 2004 et 2018 et déterminer quels sont les génotypes de toxoplasmes en cause sur ce territoire et leur expression clinique.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique, rétrospective, incluant toutes les patientes vivant en Martinique et ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse, ainsi que les enfants issus de ces grossesses, sur la période de janvier 2004 à décembre 2018. Depuis 2010, les prélèvements de liquide amniotique sont expédiés au laboratoire de Parasitologie du CHU de Limoges (Centre National de Référence de la toxoplasmose, pôle souche) pour isoler les souches et les génotyper.

Résultats : 160 patientes ayant présenté une séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse ont été incluses. 26 cas de toxoplasmose congénitale en ont découlé. Il y a eu une interruption médicale de grossesse pour toxoplasmose congénitale avec signes de foetopathie à l'échographie. Au cours des 2 ans de suivi post-natal, un enfant a présenté une évolution clinique pathologique. 8 génotypes de toxoplasmes responsables ont pu être identifiés, dont 6 génotypes caribéens. Aucun de ces génotypes caribéens n'a été associé à une évolution clinique pathologique.

Conclusion : Le taux de séroconversion toxoplasmique au cours de la grossesse était de 2.3/1000 et le taux de toxoplasmose congénitale était de 3.8/10000, ce qui est comparable à l'Hexagone. Nous avons mis en évidence l'existence de souches caribéennes, spécifiques à cette zone géographique, qui paraissent associées à une morbidité moindre.

THÈSE : Médecine - Spécialité Gynécologie-Obstétrique - Année 2020

MOTS-CLÉS : séroconversion toxoplasmique - grossesse - toxoplasmose congénitale

JURY : Pr Eustase JANKY, Président

Pr André CABIE Juge

Pr Oliver PARANT Juge

Dr Chloé CHATTOT Directrice

Dr Nicole DESBOIS-NOGARD Directrice
