



UNIL | Université de Lausanne

Unicentre

CH-1015 Lausanne

<http://serval.unil.ch>

Year : 2019

Toxoplasmose congénitale : Etat des lieux et modalités de dépistage et surveillance

Ferry Thomas

Ferry Thomas, 2019, Toxoplasmose congénitale : Etat des lieux et modalités de dépistage et surveillance

Originally published at : Thesis, University of Lausanne

Posted at the University of Lausanne Open Archive <http://serval.unil.ch>

Document URN : urn:nbn:ch:serval-BIB_48D554C8CD5D2

Droits d'auteur

L'Université de Lausanne attire expressément l'attention des utilisateurs sur le fait que tous les documents publiés dans l'Archive SERVAL sont protégés par le droit d'auteur, conformément à la loi fédérale sur le droit d'auteur et les droits voisins (LDA). A ce titre, il est indispensable d'obtenir le consentement préalable de l'auteur et/ou de l'éditeur avant toute utilisation d'une oeuvre ou d'une partie d'une oeuvre ne relevant pas d'une utilisation à des fins personnelles au sens de la LDA (art. 19, al. 1 lettre a). A défaut, tout contrevenant s'expose aux sanctions prévues par cette loi. Nous déclinons toute responsabilité en la matière.

Copyright

The University of Lausanne expressly draws the attention of users to the fact that all documents published in the SERVAL Archive are protected by copyright in accordance with federal law on copyright and similar rights (LDA). Accordingly it is indispensable to obtain prior consent from the author and/or publisher before any use of a work or part of a work for purposes other than personal use within the meaning of LDA (art. 19, para. 1 letter a). Failure to do so will expose offenders to the sanctions laid down by this law. We accept no liability in this respect.



UNIL | Université de Lausanne

Ecole doctorale



UNIVERSITE DE LAUSANNE
FACULTE DE BIOLOGIE ET DE MEDECINE
Département Femme-Mère-Enfant
Service de pédiatrie

**Toxoplasmose congénitale :
Etat des lieux et modalités de dépistage et surveillance**

THESE

préparée sous la direction du Professeur Jean-François Tolsa

et présentée à la Faculté de biologie et de médecine de
l'Université de Lausanne pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Thomas Ferry

Médecin diplômé de la Confédération Suisse
Originaire de Zumholz (Fribourg)

Lausanne
2019



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Ecole Doctorale
Doctorat en médecine

Imprimatur

Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de

Directeur de thèse *Monsieur le Professeur Jean-François Tolsa*

Co-Directeur de thèse

Expert *Monsieur le Professeur David Baud*

**Vice-Directeur de
l'Ecole doctorale** *Monsieur le Professeur John Prior*

la Commission MD de l'Ecole doctorale autorise l'impression de la thèse de

Monsieur Thomas FERRY

intitulée

***Toxoplasmose congénitale : Etat des lieux et modalités de
dépistage et surveillance***

Lausanne, le 23 mai 2019

*pour Le Doyen
de la Faculté de Biologie et de Médecine*

*Monsieur le Professeur John Prior
Vice-Directeur de l'Ecole doctorale*

Sommaire

1. RESUME	5
2. INTRODUCTION	7
3. TOXOPLASMOSE CONGENITALE : ETAT DES LIEUX ET REVUE DE LA LITTERATURE.....	9
3.1 METHODOLOGIE DE RECHERCHE DE LITTERATURE.....	9
3.2 L'AGENT PATHOGENE ET SON CYCLE	11
3.3 MODES DE TRANSMISSION.....	12
3.4 EPIDEMIOLOGIE	13
3.5 FACTEURS DE RISQUES D'UNE INFECTION A <i>TOXOPLASMA GONDII</i>	19
<i>Le rôle du chat.....</i>	<i>20</i>
<i>Le parasite</i>	<i>20</i>
3.6 MANIFESTATIONS CLINIQUES D'UNE INFECTION A <i>TOXOPLASMA GONDII</i> . 21	
<i>Chez l'immunocompétent.....</i>	<i>21</i>
<i>Chez l'immunodéficient.....</i>	<i>21</i>
<i>Chez le fœtus</i>	<i>21</i>
<i>Chez le nouveau-né.....</i>	<i>22</i>
<i>Manifestations ophtalmiques.....</i>	<i>22</i>
<i>Manifestations audiolologiques</i>	<i>23</i>
3.7 DIAGNOSTIC	24
<i>Diagnostic prénatal de l'infection fœtale.....</i>	<i>26</i>
<i>Diagnostic de toxoplasmose congénitale à la naissance.....</i>	<i>27</i>
a. Sérologies.....	27
b. Polymerase chain reaction (PCR).....	31
3.8 PRONOSTIC DE L'INFECTION PRENATALE	31
3.9 PREVENTION.....	34
<i>Types de prévention.....</i>	<i>34</i>
a. Prévention primaire.....	34
b. Prévention secondaire.....	36

c. Prévention tertiaire.....	45
d. Vaccination.....	49
<i>Stratégies de prévention</i>	50
a. En Europe.....	50
b. Outre-Atlantique.....	52
c. En Suisse.....	52
d. Evaluation de la prévalence de la toxoplasmose congénitale chez les nouveau-nés à la maternité du CHUV à Lausanne, deux ans après l'arrêt des mesures de prévention secondaire.....	54
3.10 DISCUSSION.....	58
3.11 TRAITEMENT	61
<i>Traitement durant la grossesse en cas de sérologie positive</i>	<i>61</i>
<i>Traitement du nouveau-né infecté.....</i>	<i>64</i>
4. CONCLUSIONS	65
5. REMERCIEMENTS	66
6. ANNEXES	67
6.1. MATERIEL ET METHODES	67
6.2. PROTOCOLE :.....	69
6.3. FICHE D'INFORMATION DE L'OFSP : TOXOPLASMOSE DURANT LA GROSSESSE	78
7. REFERENCES	80

1. Résumé

La toxoplasmose congénitale est depuis plusieurs années l'objet de nombreuses controverses. La littérature concernant les différents aspects de prise en charge de la toxoplasmose congénitale ne permet pas à ce jour d'obtenir des évidences de qualité suffisante pour des recommandations. Il en découle de ce fait des stratégies diverses et variées à travers le monde. Dès 2008, un changement majeur de la prévention a eu lieu en Suisse, à savoir l'arrêt du dépistage sérologique prénatal systématique des femmes enceintes. Dès lors, la prévention primaire est devenue le seul moyen utile pour prévenir une toxoplasmose congénitale. La prévention primaire consiste principalement en des mesures d'éviction de denrées alimentaires potentiellement souillées par de la terre contaminée, de laver abondamment les fruits et légumes contaminés par de la terre et de les manger de préférence cuits plutôt que crus, de bien cuire la viande, d'éviter de s'occuper de l'hygiène de la litière du chat ou alors de porter des gants.

La plupart des toxoplasmoses congénitales sont asymptomatiques, cependant les cas symptomatiques ne sont pas anodins et peuvent se manifester par le biais d'une chorioretinite, des calcifications intracérébrales, une microcéphalie, une hydrocéphalie et une anémie-thrombocytopénie. Des recommandations suisses de prise en charge des nouveau-nés infectés existent et consistent principalement en un bilan complémentaire afin de dépister les cas symptomatiques. Ces derniers se verront proposer un traitement antiparasitaire dans le but de limiter la progression des atteintes cliniques, voire de diminuer l'apparition de nouvelles lésions.

Dans le contexte d'un abandon du dépistage prénatal, sur demande du groupe suisse de travail pour la toxoplasmose et avec le soutien de l'Office Fédéral de la Santé publique, une surveillance sérologique néonatale de la toxoplasmose congénitale a été implémentée au sein des maternités des Hôpitaux

Universitaires de Bâle et de Lausanne. A Lausanne, entre janvier 2010 et janvier 2013,

8090 femmes ont été admises à l'issue de leur grossesse afin d'y accoucher, 5477 femmes ont accepté l'étude donnant naissance à 5585 enfants. Au sein de ces 5585 nouveau-nés, 7 ont eu des sérologies positives compatibles avec une toxoplasmose congénitale, soit une prévalence de 0,13%. Parmi les cas détectés, aucun ne s'est révélé être symptomatique de cette infection. La prévalence observée par cette étude est nettement plus élevée que celle observée de par le passé.

Ce manuscrit revoit les différents aspects de la toxoplasmose congénitale et intègre les résultats et les limites méthodologiques de cette étude. Il pose également la question du moyen optimal de surveillance à adopter face au problème de santé publique que représente la toxoplasmose congénitale en Suisse.

2. Introduction

La toxoplasmose est une zoonose mondialement répandue. Cette infection est due au parasite *Toxoplasma gondii* qui touche aussi bien l'être humain que les animaux. La toxoplasmose congénitale est quant à elle une atteinte du fœtus, acquise lorsque la mère est infectée durant la grossesse. De nos jours, la prise en charge de la toxoplasmose congénitale reste sujette à controverse comme le témoigne la grande hétérogénéité des stratégies de prévention et de recommandations à travers le monde.

On distingue trois degrés de prévention, primaire, secondaire et tertiaire. La **prévention primaire** consiste en l'information et l'éducation de la population générale des divers aspects d'une infection telle que celle à *Toxoplasma gondii*. Cette prévention vise plus particulièrement les femmes en âge de procréer en raison du risque d'atteinte fœtale lors d'une infection acquise durant la grossesse. Elle comporte également un volet relatif aux mesures sanitaires afin de limiter la circulation du parasite ainsi que des interventions vétérinaires de santé publique, comme par exemple le « marquage » de viande attestant l'absence de *Toxoplasma gondii*.

La **prévention secondaire** consiste, de manière globale, en un dépistage prénatal des femmes enceintes séronégatives, à l'aide de marqueurs sérologiques tel que les immunoglobulines G et M (IgG, IgM), puis d'un suivi sérologique durant le reste de la grossesse. En cas de positivité, une amniocentèse avec recherche du parasite *Toxoplasma gondii* par « Polymerase Chain Reaction » (PCR) est effectuée afin de confirmer ou infirmer une infection fœtale. Selon le résultat de la PCR, l'indication à un traitement est discutée afin de prévenir une transmission de l'infection au fœtus, voire de diminuer les séquelles fœtales, ces dernières pouvant entraîner une morbidité conséquente.

La **prévention tertiaire** offre, quant à elle, la possibilité de dépister chez le nouveau-né une infection à *Toxoplasma gondii* à la naissance par le biais de marqueurs sérologiques tels que les IgG, IgM, IgA. En cas de positivité et selon

la clinique, on débute un traitement afin de limiter et prévenir une extension ou l'apparition de la maladie aux niveaux oculaire et cérébral.

L'objet du présent travail est une revue étendue de la toxoplasmose congénitale ainsi que l'intégration des données obtenues lors de la surveillance de la toxoplasmose congénitale à la naissance au sein de la maternité du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne, et ceci suite à l'arrêt en 2008 du dépistage sérologique prénatal chez les femmes enceintes. Une revue de la littérature relative à la toxoplasmose congénitale est proposée afin de mieux intégrer ces résultats au sein de la complexité de la problématique de santé publique que représente la toxoplasmose congénitale.

3. Toxoplasmose congénitale : état des lieux et revue de la littérature

Ce chapitre présente les données concernant l'agent infectieux *Toxoplasma gondii*, son épidémiologie, les facteurs de risque de contracter une infection, les manifestations cliniques, les méthodes diagnostiques, le pronostic, les mesures de prévention ainsi que les modalités de traitement.

3.1 Méthodologie de recherche de littérature

Plusieurs recherches de littérature ont été nécessaires en rapport avec les différents thèmes contenus dans ce chapitre. Ces recherches ont été effectuées à l'aide des bases de données Medline et Cochrane selon le tableau 1 ci-dessous, complétées par la consultation des sites internet de l'Office fédéral de santé publique (OFSP), de l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) ainsi que celui de la Haute Autorité de Santé (HAS). Les articles retenus par cette première étape de recherche ont par la suite été filtrés par l'auteur du présent manuscrit, selon le contenu de leurs titres et de leurs abstracts. L'auteur de ce manuscrit a ensuite lu les articles filtrés de même que certaines de leurs références.

Sujet	Mots-clés	Filtres
Général	Congenital + toxoplasmosis	Review, Humans, English, French 01/01/1990-31/12/2016
Oculaire	Congenital + toxoplasmosis + ophthalmic + ocular + retinochoroiditis	Humans, Child : birth-18years, English 01/01/1990-31/12/2016
Diagnostic	Toxoplasmosis + diagnosis + serology	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
	Toxoplasmosis + diagnosis + PCR	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
	Congenital + toxoplasmosis + PCR	Humans, Infant : birth-23months, English 01/01/1990-31/12/2016
	Toxoplasmosis + toxoplasma + gondii + PCR + polymerase chain reaction	Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
	Toxoplasmosis + diagnosis + pregnancy	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
	Congenital + toxoplasmosis + diagnosis + newborn	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
	Congenital + toxoplasmosis + diagnosis + infant	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
Prévention	Congenital + toxoplasmosis + prevention	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
	Toxoplasmosis + toxoplasma + gondii + vaccination + vaccine	Humans, English 01/01/1990-31/12/2018
Pronostic	Congenital + toxoplasmosis + prognosis	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
Traitement	Congenital + toxoplasmosis + prenatal + treatment	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
	Toxoplasmosis + pregnancy + treatment	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
	Congenital + toxoplasmosis + treatment + infant	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
	Congenital + toxoplasmosis + treatment + newborn	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016
	Congenital + toxoplasmosis + treatment + children	Review, Humans, English 01/01/1990-31/12/2016

Tableau 1 : Mots-clés et filtres utilisés pour la recherche de littérature

3.2 L'agent pathogène et son cycle

Toxoplasma gondii a été identifié la première fois en 1908 par Nicolle et Manceaux chez un petit rongeur d'Afrique du Nord appelé « gondi ». Le parasite est un protozoaire intracellulaire obligatoire existant dans la nature sous trois formes distinctes : l'oocyste (relâchant les sporozoïtes), le kyste tissulaire (contenant et pouvant relâcher les bradyzoïtes) et le tachyzoïte. L'oocyste est formé dans les intestins des membres de la famille du chat et est excrété dans les selles pendant une période allant de 7 à 20 jours. Il devient infectieux (par sporulation) en 1 à 21 jours, dépendant de la température et de l'oxygène à disposition [1]. Le tachyzoïte a besoin d'être intracellulaire pour survivre et se multiplier (vacuole). Leur présence dans les liquides ou tissus humains est le marqueur type d'une infection aiguë à *Toxoplasma gondii* ou d'une réactivation d'une infection latente. A la suite de l'entrée du tachyzoïte dans la cellule et de sa réplication, ce dernier se transforme en une forme kystique, les conditions de cette transformation restant encore inconnues. Le cerveau, les yeux, le système squelettique et les muscles lisses sont les sites les plus fréquents. De par sa persistance dans les tissus, la mise en évidence de kyste en histologie n'est pas synonyme d'une infection récente ou d'une relevance clinique.

Le parasite peut entreprendre deux cycles : le premier étant un cycle sexué dans l'intestin de l'animal appartenant à la famille du chat (hôte définitif) ; le deuxième étant un cycle asexué extra-intestinal chez les animaux infectés et chez l'être humain (hôtes intermédiaires) [2].

3.3 Modes de transmission

Il existe quatre modes de transmission pour l'être humain :

- suite à une exposition à la forme sporulée de l'oocyste contenu dans les selles du chat : soit par contact direct avec les selles, soit par contact avec de la terre contaminée
- par voie orale en ingérant le parasite sous une forme kystique contenu dans de la viande crue ou peu cuite (essentiellement le porc aux Etats-Unis) ou en ingérant des aliments contaminés par de la terre contenant l'oocyste
- par voie transplacentaire lors d'une infection maternelle durant la grossesse
- lors d'une transplantation : si le receveur est séronégatif et le donneur est séropositif, le donneur peut transmettre des kystes au sein du greffon

Mentionnons encore que des données récentes citent également l'eau comme source de contamination possible [3] [4] [5] [6] [7]. La figure 1 illustre les trois formes du protozoaire de même que les différents modes de transmission.

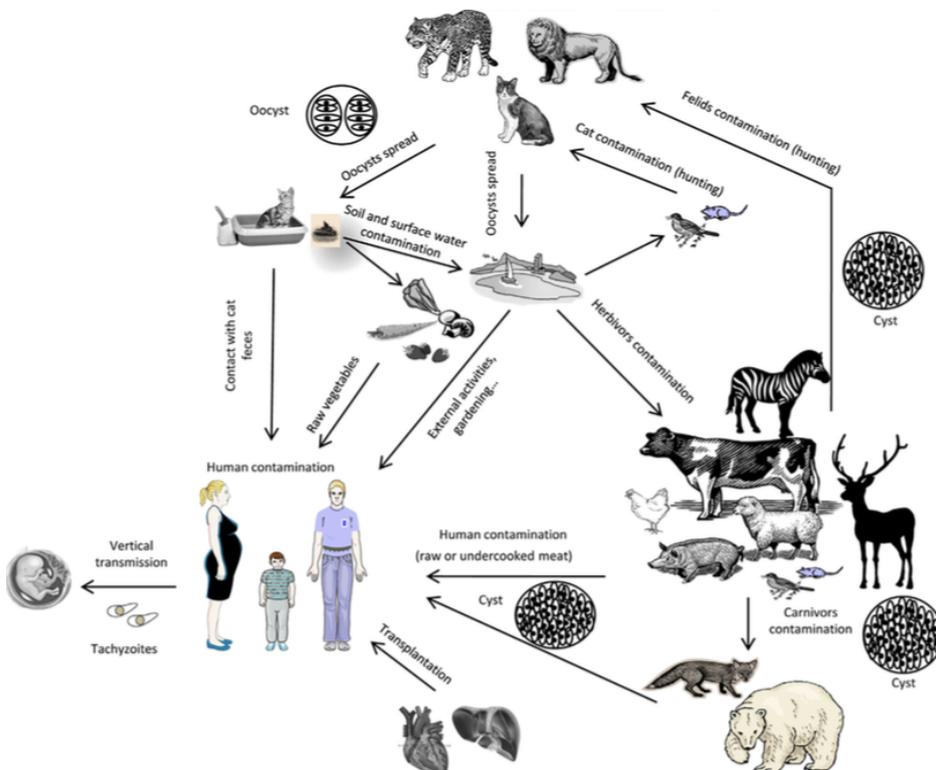


Figure 1 : Mode transmission de l'infection à *Toxoplasma gondii* selon Robert-Gangneux, F. [8]

3.4 Epidémiologie

La positivité des anticorps IgG, témoignant d'une infection à *Toxoplasma gondii* chez les femmes enceintes, a été évaluée dans différents pays à travers le monde, illustrant une très grande variabilité de séroprévalence de 6,1 à 63,2% [9]. Ceci est illustré au sein du tableau 2.

Lieu de l'étude	Année	Séroprévalence IgG positives chez les femmes enceintes (%)
Finlande	1992	20,3
Danemark	1993	27,4
Suisse	1995	46,1
France	1996	54,3
Bangladesh	1997	11,2
Norvège	1998	10,9
Thaïlande	1998	13,1
Inde	1999	11,6
Suède	1999	14
Allemagne	1999	63,2
France	2003	43.8% [10]
Pays-Bas	2004	40,5
Royaume-Uni	2005	9,1
Turquie	2005	30,1
Mexique	2006	6,1

Tableau 2 : Séroprévalence des IgG chez les femmes enceintes

N.B : pour les références de chaque étude, se référer à l'article principal d'Elsheikha H.M.

Les données épidémiologiques sont très variables dépendant du type d'étude, de la localisation et de la population étudiée (femmes enceintes séronégatives, femmes en âge de procréer, nouveau-nés). Le tableau 3 représente un aperçu de ces données.

Années du recrutement [ref]	Localisation	Prévalence de l'infection à <i>Toxoplasma gondii</i>	Taux de séroconversion pendant la grossesse	Prévalence de la toxoplasmose congénitale (TC) à la naissance	Autres
1995 [11]	9'059 femmes suisse	46%	1,21%		<u>Nombre de nouveau-né avec TC</u> : 548 cas
1995 to 1998 [12]	Registre du Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU)				15 cas de TC symptomatique
1982 to 1999 [13]	64'000 échantillons de cordon Bâle	<u>Chez les femmes enceintes</u> : 53% (1982-85) 35% (1999)		0,08% (1982) 0,012% (1999)	28 cas de TC dont 4 sont symptomatiques <u>Risque d'une TC</u> : 1/2300 naissances vivantes <u>Risque d'une TC symptomatique</u> : 1/16250 naissances vivantes
1995 to 2006 (Vaudaux, B. Unpublished data)	Lausanne				37 cas de TC <u>Risque d'une TC</u> : 1/2700 naissances vivantes <u>Risque d'une TC symptomatique</u> : 1/14000 naissances vivantes
1965 to 2010 [14] [15] [16] [17] [18] [19]	France	<u>Chez les femmes enceintes</u> : 83% (1965) 54,3% (1995) 44% (2003) 37% (2010)		<u>Prévalence d'une TC à la naissance</u> : 0,19/1000 (2009) 0,16/1000 (2010/2011) <u>Prévalence d'une TC symptomatique à la naissance</u> : 0,03/1000 (2009) 0,02/1000 (2010) 0,03/1000 (2011)	

1980-2020 estimations [20]	France	<u>Chez les femmes enceintes ayant 30 ans:</u> 76,3% (1980) 48,9% (2000) 26,9% (2020)	<u>Incidence de l'infection à Toxoplasma chez les femmes enceintes ayant 30 ans:</u> 8,4/1000 (1980) 3,5/1000 (2000) 2,4/1000 (2010) 1,6/1000 (2020)		
1992-2008 [21]	Autriche		<u>Incidence de l'infection chez les femmes enceintes :</u> 0,85/1000		<u>Incidence annuelle de TC :</u> 0,1/1000
2007 [22]	France			<u>Prévalence de la TC :</u> 3,3/10000	<u>Incidence de la TC :</u> 2,9/10000 <u>Incidence estimée de la TC symptomatique :</u> 0,34/10000
2003 [10]	France		<u>Incidence de l'infection chez les femmes enceintes :</u> 6-7/1000		
1999-2000 [23]	USA Etude NHANES 4234 personnes entre 12-49 ans	15,8%			
1971 1974 1994 [24] [25] [26] [27]	USA				<u>Incidence annuelle de TC estimée :</u> 1-10/10000 <u>Nombre de cas annuel estimé :</u> 400-4000

Tableau 3 : Données épidémiologiques relatives à la toxoplasmose chez les femmes et à la toxoplasmose congénital

Malgré la grande variabilité de séroprévalence des anticorps IgG positifs chez la femme enceinte au sein de la littérature disponible, on peut toutefois relever en France une tendance à la baisse lors des dernières décennies. Il a été démontré que depuis 1980 à nos jours, l'incidence de l'infection à *Toxoplasma gondii* a diminué chez un groupe de femmes du même âge. Les figures 2 à 5 illustrent bien cette observation.

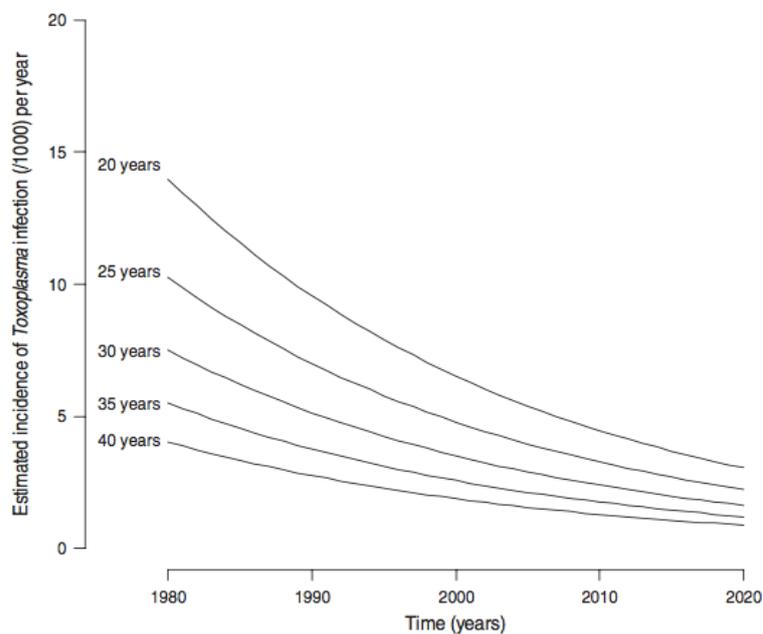


Figure 2 : estimation de l'incidence par année de l'infection à Toxoplasma gondii chez la femme âgée de 20, 25, 30 et 40 ans, France, 1980-2020. Adapté de Nogareda et al. [20]

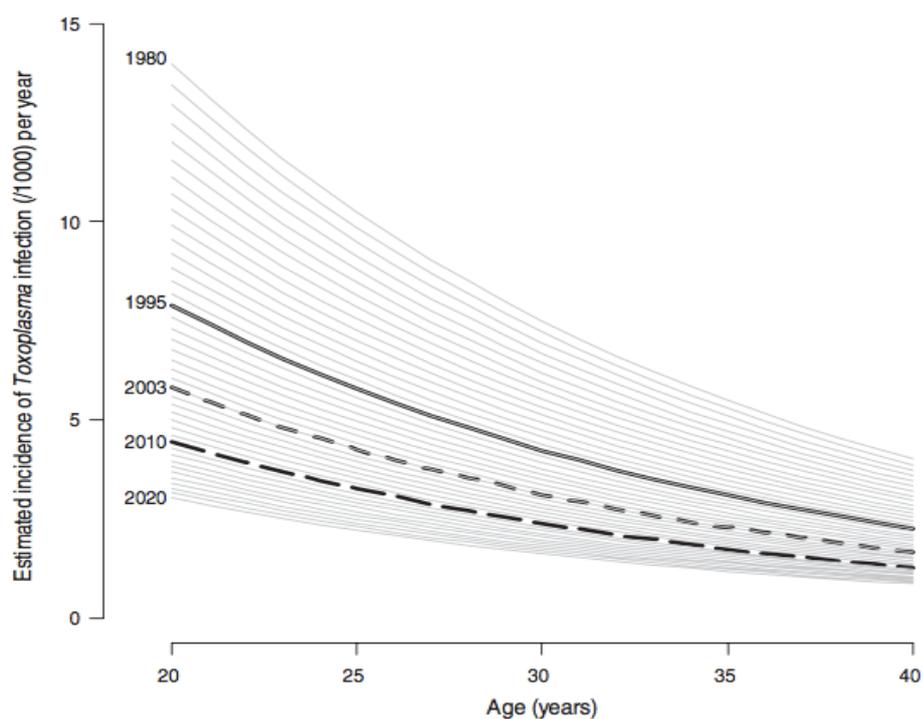
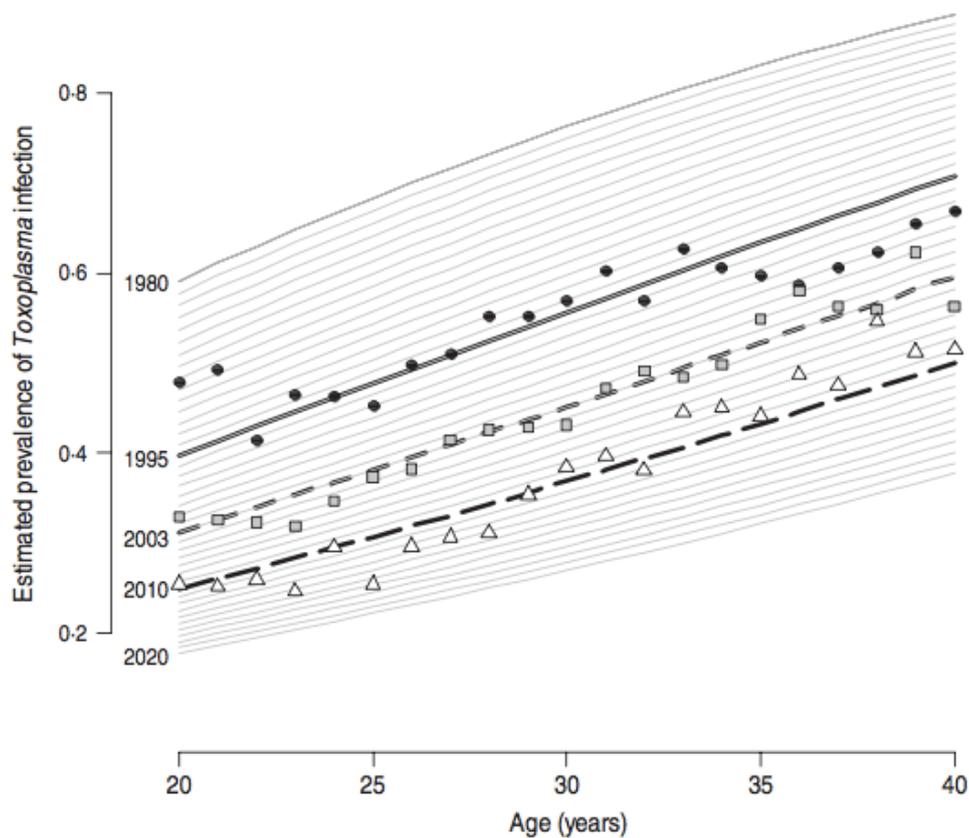


Figure 3 : estimation de l'incidence de l'infection à *Toxoplasma gondii* selon l'âge et l'année, France, 1980-2020. La ligne continue, le traitillé fin et le traitillé large représentent les incidences estimées obtenues à partir du modèle en 1995, 2003 et 2010 respectivement. Adapté de Nogareda et al. [20]

Age (yr)	Incidence (per 1000)					Seroprevalence (%)				
	1980	1990	2000	2010	2020	1980	1990	2000	2010	2020
20	14	9.5	6.5	4.5	3	59.1	45.7	34.2	24.8	17.7
25	10.2	7	4.8	3.3	2.2	68.3	54.4	41.5	30.7	22.2
30	7.5	5.1	3.5	2.4	1.6	76.3	62.6	48.9	36.8	26.9
35	5.5	3.8	2.6	1.8	1.2	83.1	70.3	56.4	43.3	32.1
40	4	2.8	1.9	1.3	0.9	88.6	77.4	63.8	50	37.8

Figure 4 : Incidence et prévalence estimée de l'infection à *Toxoplasma gondii* chez la femme selon l'âge et l'année, France, 1980-2020. Adapté de Nogareda et al. [20]



*Figure 5 : estimation de la prévalence de l'infection à *Toxoplasma gondii* selon l'âge (20-40 ans) et l'année, France, 1980-2020. Symboles : cercle, carré, triangle représentent respectivement la prévalence observée issue des surveillances périnatales nationales de 1995, 2003 et 2010. Ligne continue, traitillé fin et traitillé large représentent les prévalences estimées selon le modèle. Adapté de Nogareda et al. [20]*

Ces différences de prévalence peuvent être mises en relation avec les préférences culinaires en Europe où l'on mange volontiers de la viande crue ou peu cuite alors que les valeurs élevées obtenues en Amérique centrale ou dans les pays développés peuvent être secondaires au niveau socio-économique plus bas ainsi que des conditions climatiques favorables. En effet, l'infection à *Toxoplasma gondii* est plus élevée dans les régions climatiques chaudes, humides et de faible altitude en comparaison avec des régions froides, sèches ou à altitude élevée [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34, 35].

Il est important de relever que sur l'ensemble des données actuellement à disposition, on remarque une claire tendance ces dernières années à une diminution de la séroprévalence de l'infection au sein de la population. Les facteurs impliqués dans cette diminution sont multiples : habitudes culinaires, amélioration du niveau socio-économique, amélioration des conditions d'hygiène, changements du type d'agriculture, consommation de produits surgelés et enfin l'alimentation des chats par de la nourriture sèche (croquettes) ou ne contenant pas de viande fraîche (conserves).

Bien que la séroprévalence de la positivité des IgG à *Toxoplasma gondii* ait diminué chez l'adulte, l'incidence de la toxoplasmose congénitale n'a cependant pas décliné ces 20 dernières années [13] [36] [37]. Une des hypothèses suggérée est que la baisse de la séroprévalence chez l'adulte reflète la baisse du taux d'infection durant l'enfance. De ce fait, la possibilité d'acquérir une infection durant la grossesse (femme séronégative) augmenterait et, par conséquent, l'incidence de la toxoplasmose ne serait que peu modifiée.

Relevons encore que sur les 750 morts attribuées à la toxoplasmose aux Etats-Unis chaque année, 50% sont liés à l'ingestion de nourriture contaminée, faisant de ce fait de la toxoplasmose la troisième cause la plus fréquente de mort liée à la nourriture dans ce pays [2] [38].

3.5 Facteurs de risques d'une infection à *Toxoplasma gondii*

Parmi les facteurs de risque reconnus, citons la consommation de viande crue ou peu cuite ainsi que la consommation de fruits et légumes non lavés [39] [40] [41] [37]. Le jeune âge peut également être considéré comme facteur de risque puisque la prévalence de l'infection diminue avec l'âge [9]. Quant au contact avec de la terre souillée, il semble que cela soit considéré comme facteur de risque, même si la littérature diverge encore quelque peu [9].

Cook, AJ. Et al., révèlent en 2000 qu'entre 30-63% des infections à *Toxoplasma gondii* étaient acquises par ingestion de viande peu cuite ou fumée, alors que 6-17% étaient secondaires à un contact avec de la terre contaminée [37].

Le rôle du chat

En ce qui concerne le fait de posséder un chat comme facteur de risque, la littérature actuelle est contradictoire. D'un côté, plusieurs études mentionnent une corrélation entre l'infection à *Toxoplasma gondii* et la possession d'un chat [42] [43] [44] [45] [46], alors que d'autres investigateurs ne retrouvent pas de lien [47] [40] [48] [49] [37]. En fait, le lien entre toxoplasmose et la possession d'un chat est difficile à établir au sein des études épidémiologiques car le facteur précipitant n'est pas représenté uniquement par le chat mais aussi par le sol contaminé. En effet, le chat effectuant régulièrement sa toilette, il n'a pas été démontré de forme infectieuse du toxoplasme dans sa fourrure ; elle est uniquement présente dans ses selles. De ce fait, le contact direct avec le chat n'est pas considéré comme à risque [50]. En revanche, être exposé à ses excréments potentiellement porteurs du parasite en est un, par exemple en nettoyant sa litière sans précaution d'hygiène. Finalement bien que le chat ait un rôle primordial dans l'épidémiologie de ce parasite, il n'a pas été démontré de corrélation statistique entre le fait de posséder un chat et l'infection humaine à *Toxoplasma* [51].

Le parasite

Qu'en est-il maintenant des facteurs de risque propre au parasite lui-même ? *Toxoplasma gondii* possède trois génotypes différents [24] [52]. Le génotype II est le plus répandu en Europe [53] [54] [55]. Initialement, il était supposé que le génotype en soi ne participait que de manière partielle à la pathogénicité de la maladie. Des travaux récents au Brésil suggèrent un tout autre aspect, avec prédominance de la souche I et III chez les patients avec atteinte rétinienne [56] [57] [58]. Les données récoltées entre 2006 et 2011 au centre national de recherche de la toxoplasmose en France indiquent que 92% des infections congénitales dans ce pays sont dues au type II dont 84% sont asymptomatiques alors que 83% sont symptomatiques lorsqu'il s'agit de souches atypiques ou de génotypes recombinants [8]. Certaines méthodes nouvellement développées permettent une distinction entre les différentes souches de *Toxoplasma gondii*

et permettront probablement dans un proche avenir de préciser le rôle pathogène de chaque génotype [59] [60] [61].

3.6 Manifestations cliniques d'une infection à *Toxoplasma gondii*

Les manifestations cliniques d'une infection à *Toxoplasma gondii* sont variables en fonction du degré des défenses immunitaires ainsi que de l'âge de l'individu.

Chez l'immunocompétent

L'infection est le plus souvent asymptomatique (> 90%). Les 10% restant peuvent exprimer des symptômes généraux aspécifiques tels que fièvre de faible ampleur, malaise, allure grippale ou encore asthénie. Certains symptômes sont cependant plus spécifiques de l'infection et se développent quelques semaines après les symptômes aspécifiques. On peut alors observer une lymphadénopathie cervicale isolée ou plus rarement une chorioretinite. Par la suite, l'infection évolue spontanément vers une phase chronique asymptomatique.

Chez l'immunodéficient

L'infection peut entraîner une éruption cutanée, une encéphalite (avec abcès cérébraux, par exemple chez le patient immunodéprimé suite à une chimiothérapie ou une infection à HIV), une pneumonie, une myocardite et même mener au décès.

Chez le fœtus

Les symptômes typiques sont l'hydrocéphalie, les calcifications cérébrales ou plus rarement hépatiques, le retard de croissance intra-utérin, l'hépatosplénomégalie, l'ascite voire la mort in utero [62].

Chez le nouveau-né

L'infection peut également se manifester par une chorioretinite, un strabisme, un nystagmus, des crises convulsives, une anémie, une thrombocytopénie, un ictère, parfois des diarrhées. Des calcifications cérébrales, une microcéphalie, une hydrocéphalie peuvent également être observées mais sont plus le reflet d'une infection acquise précocement in utero. La plupart des enfants ayant acquis l'infection durant leur vie fœtale seront asymptomatiques à la naissance (80%), chiffre probablement légèrement surestimé en raison des interruptions de grossesse effectuées en cas de lésions sévères décelées chez le fœtus. En revanche plusieurs études analysant certains de ces enfants sur le long terme indiquent que jusqu'à 85% de ces enfants vont développer plus tard dans leur vie une ou plusieurs atteintes séquellaires, la chorioretinite en étant l'exemple le plus fréquent. Les autres séquelles invalidantes et conditionnant le développement de l'enfant sont la perte auditive ou encore le retard mental [63] [64, 65].

Manifestations ophtalmiques

Le parasite atteint la rétine par voie hématogène, puis pénètre à l'intérieur des cellules et se réplique. Il atteint primordialement la rétine puis s'étend au plexus choroïde et finalement au corps vitré. Les symptômes oculaires d'une infection à *Toxoplasma gondii* se divisent en deux formes : la forme congénitale et la forme acquise, la forme congénitale étant de loin la plus fréquente. La forme congénitale est également divisée en deux formes : la forme néonatale et la forme tardive, survenant principalement durant la 2^{ème} ou 3^{ème} décennie. L'atteinte se manifeste par une chorioretinite ou/et une uvéite postérieure, la toxoplasmose étant d'ailleurs la cause la plus fréquente d'uvéite postérieure chez l'immunocompétent [66].

Les lésions rétiniennees sont le plus souvent unilatérales dans 72 à 83% des cas [67, 68] [69]. Les lésions peuvent être solitaires, multiples ou satellites, adjacentes à une lésion cicatricielle, et sont localisées au niveau des régions postérieures dans plus de 50% des cas [70] [71]. La lésion typique d'une

atteinte congénitale est celle d'une cicatrice maculaire, avec centre nécrotique et dépôts pigmentaires disposés de façon radiaire (Figure 6).

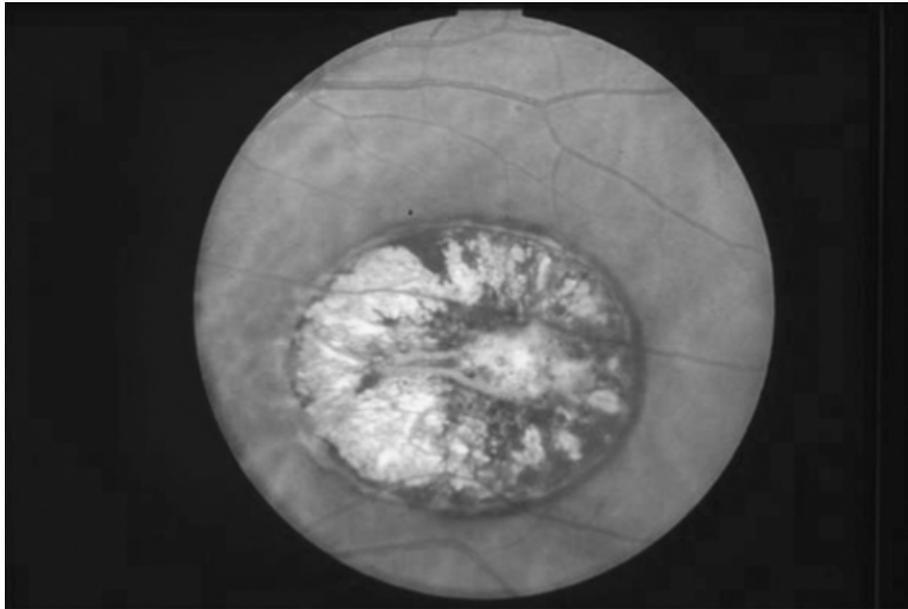


Figure 6 : Chorioretinite toxoplasmique. Illustration issue de Bonfioli, A.A. [66].

Les symptômes évoqués dépendent également de l'âge du patient. Les enfants n'expriment souvent aucun symptôme et peuvent manifester une infection à *Toxoplasma gondii* uniquement par un strabisme, plus rarement par un nystagmus ou par une leucocorie. Chez l'enfant plus âgé, une diminution de l'acuité visuelle est mentionnée comme « une vision floue ». Si les lésions périphériques n'ont pas de conséquences fonctionnelles, les lésions de la macula sont bien plus redoutables et provoquent une diminution de l'acuité visuelle non réversible avec trouble de l'apprentissage lors d'atteinte bilatérale [72].

Manifestations audiologiques

La plupart des articles relatifs à la toxoplasmose congénitale ne mentionnent étonnamment pas d'atteinte auditive comme possible conséquence clinique d'une infection. A l'opposé, une revue d'articles mentionnant les étiologies d'un déficit auditif à la naissance suggère la toxoplasmose congénitale comme étiologie possible [73] [74] [75]. En conséquence une revue systématique [76] visant à établir la prévalence de l'atteinte sensorielle auditive secondaire à la toxoplasmose congénitale a été réalisée. Parmi la littérature publiée entre 1966

et 2008, seules 5 études remplissent leurs critères d'inclusion [77-81]. Cette revue mentionne une prévalence d'atteinte auditive entre 0-26%. Ces données se basant sur de petits collectifs, il convient de relativiser le possible lien causal entre la toxoplasmose congénitale et le déficit auditif. Cette relativisation est encore plus marquée lorsque les auteurs mentionnent un rôle possible entre le traitement reçu et la diminution de prévalence des enfants traités, puisque le collectif étudié est d'un nombre limité. En revanche, le fait que ces enfants nécessitent un suivi audiolinguistique annuel reste indiscutable afin d'identifier les enfants à risque de déficit du langage qui y est associé.

3.7 Diagnostic

Historiquement, la première technique utilisée dans le sérodiagnostic de la toxoplasmose était le « Dye-test » qui consistait à mélanger une suspension de toxoplasmes vivants avec du sérum à tester et du sérum non-immun. A l'aide d'un colorant, on pouvait quantifier par microscopie la proportion de toxoplasmes vivants et morts. La réaction était considérée positive si >50% des toxoplasmes étaient morts. Suite à l'évolution des techniques diagnostiques, ce test n'est pratiquement plus utilisé.

On utilise de nos jours principalement des marqueurs sérologiques, dont les techniques varient selon les laboratoires. La mesure de ces marqueurs tels que les IgG et les IgM permet d'établir une infection à *Toxoplasma gondii* dans la majorité des cas. Cependant l'interprétation de ces sérologies reste parfois difficile notamment lorsqu'il s'agit d'estimer la date de l'infection. Des sérologies IgM positives ne signent pas toujours une infection récente dû au fait que, dans certains cas, les IgM peuvent persister des années (IgM résiduelles). Par conséquent, de nombreux autres outils diagnostics ont été élaborés. Malheureusement, des faux positifs ont été reportés jusqu'à 60% lors d'études réalisées aux Etats-Unis et en Europe sur des kits commerciaux et également au sein de divers laboratoires [82] [83]. La sensibilité des tests étudiés pour les IgM varie de 93,3% à 100% et la spécificité de 77,5% à 99,1% [83]. Par conséquent en 1997 la FDA aux Etats-Unis a édité une mise en garde quant à

l'interprétation de ces tests positifs ainsi qu'une recommandation de confirmer les résultats précédemment positifs dans un centre de référence [84].

En cas d'IgM positives, des tests de confirmation comprenant des tests combinés (Dye test, test d'agglutination, test d'avidité pour les IgG, ELISA IgM, analyse des IgA et IgE) sont nécessaires [85]. Néanmoins, et ce malgré toutes les différentes stratégies sérologiques à disposition, il convient de garder à l'esprit qu'aucun test diagnostique n'est fiable à 100% et que le diagnostic sérologique de toxoplasmose comporte une certaine marge d'erreur. La figure 7 ci-dessous, tirée de l'article de Flori, P. permet un aperçu des difficultés d'interprétation d'une première sérologie toxoplasmique et propose une marche à suivre afin d'en affiner le diagnostic sérologique [86].

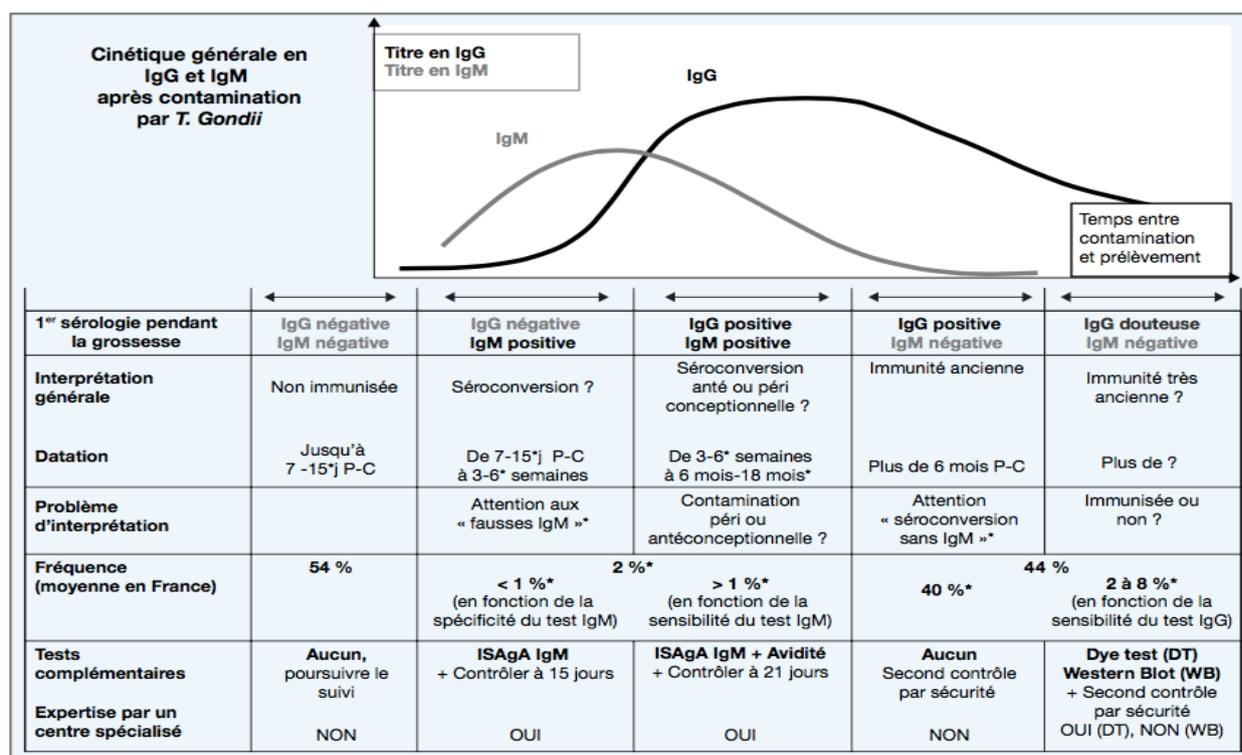


Figure 7: Expertise d'une sérologie toxoplasmose effectuée en début de grossesse (1^{er} trimestre) en l'absence d'antériorité. P-C : post contamination ; * variable d'une technique à l'autre. Adapté de Flori, P [86]

Il est notamment essentiel de bien connaître les caractéristiques de fiabilité de la ou des techniques utilisée(s) ; la sensibilité, la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positives/négatives correspondant aux critères de fiabilité les plus

importants. De plus un suivi sérologique doit toujours être effectué en utilisant la même technique, et ceci dans le même laboratoire.

Diagnostic prénatal de l'infection fœtale

La méthode la plus répandue, et la plus sûre aussi, est l'analyse de la présence d'ADN du *Toxoplasma gondii* par PCR du liquide amniotique dès la 18^{ème} semaine de gestation. La PCR doit être évitée avant la 18^{ème} semaine de gestation en raison de sa faible sensibilité et du risque plus élevé de lésions fœtales lors d'une amniocentèse. Romand, S. et al ont évalué la fiabilité de la PCR chez des femmes enceintes ayant eu une primo-infection à *Toxoplasma gondii* [87]. Ils ont constaté pour la PCR une sensibilité moyenne de 64%, une valeur prédictive négative de 87,8% tandis que la spécificité et la valeur prédictive positive étaient quant à elles de 100%. La sensibilité et la spécificité étaient toutefois influencées par l'âge gestationnel, les valeurs de sensibilité les plus élevées étant obtenues entre 17 et 22 semaines de grossesse (Tableau 4).

Gestational age at maternal infection, ^a weeks	No. of infected fetuses/total no. of fetuses (%) ^b	Amniotic fluid PCR	
		Sensitivity, %	NPV, %
≤6	0/14 (0)	NA	100
7-11	7/50 (14)	28.6	89.6
12-16	7/61 (11)	57.1	94.7
17-21	14/66 (21)	92.9	98.1
22-26	16/36 (44)	62.5	76.9
27-31	19/30 (63)	68.4	64.7
≥32	12/13 (92)	50	14.3
Total	75/270 (28)	NA	NA

Tableau 4 : Taux de transmission de l'infection maternelle au fœtus et sensibilité de la PCR du liquide amniotique pour le diagnostic d'infection fœtale à Toxoplasma gondii, selon l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle, effectué chez 270 femmes. Adapté de Montoya, J.G [85]

Il semblerait que la nature du résultat de la PCR, autrement dit, la quantité de parasite décelée par ml ainsi que l'âge gestationnel soient des facteurs de risque indépendants de sévérité de l'infection fœtale. En effet, Romand et al affirment qu'un âge gestationnel en dessous de 20 semaines ainsi qu'une charge virale de plus de 100 parasites par ml sont associés à un risque plus élevé d'atteinte fœtale [88]. Il est également préférable de pratiquer l'amniocentèse 4-6 semaines après l'infection maternelle car un examen trop précoce pourrait être à l'origine d'un résultat faussement négatif [89]. Ceci pourrait être en relation avec une immaturité du rein fœtal ayant comme conséquence une faible production d'urine et donc une faible excrétion du parasite.

En pratique clinique de nos jours, l'amniocentèse a remplacé le prélèvement de sang fœtal pour le diagnostic prénatal de l'infection à *Toxoplasma gondii* et ceci en lien avec sa sensibilité plus élevée et son risque plus faible pour le fœtus [90] [91, 92].

Diagnostic de toxoplasmose congénitale à la naissance

Les manifestations cliniques chez le nouveau-né sont aspécifiques et peuvent mimer une infection au virus *herpes simplex*, à *cytomégalo*virus ou encore à la *rubéole*. L'examen clinique n'est donc pas suffisant et l'on doit toujours avoir recours à des examens complémentaires, essentiellement les sérologies et la PCR.

a. Sérologies

Les sérologies à disposition sont celles mesurant les IgG, IgM et les IgA. La présence d'IgG dans le sang du nouveau-né peut refléter soit une transmission maternelle soit une néosynthèse secondaire à une infection récente. Les IgA et IgM quant à elles ne passent pas la barrière placentaire. Par conséquent, une analyse du sérum du nouveau-né à la recherche de la présence d'IgA (ELISA) et IgM (immunosorbent agglutination assay (ISAGA)) est effectuée préférentiellement. Il est essentiel d'éviter une contamination par du sang

maternel, des sérologies du sang périphérique du nouveau-né sont donc préférables aux sérologies prélevées au niveau du cordon ombilical.

Parmi les outils diagnostiques sérologiques, plusieurs méthodes sont à disposition. Les méthodes ci-dessous sont mentionnées à titre indicatif :

- IgG:
 - Dye Test (Sabin-Feldman)
 - Indirect immunofluorescent antibody (IFA) test
 - Test d'agglutination: enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)
- IgM:
 - IFA
 - Immunosorbent agglutination assay (ISAGA)
 - ELISA
- IgA/IgE:
 - ELISA
 - ISAGA
- Immunoblot/western-blot

En fonction du type de méthode utilisée, la sensibilité et la spécificité varient. Les paragraphes suivants rapportent les informations actuellement disponibles en lien avec les différents tests diagnostiques à la naissance.

L'étude prospective de cohorte européenne menée par le groupe EMSCOT (European Multicenter Study On Congenital Toxoplasmosis) s'est penchée sur l'efficacité diagnostique des différents tests sérologiques [93]. Cette étude consistait en une comparaison du premier test postnatal IgM ou IgA au test de référence standard pour le diagnostic de toxoplasmose congénitale, à savoir la persistance d'IgG à un an. De manière générale, les IgM ou IgA ont permis de détecter seulement 52-55% des enfants infectés.

La sensibilité était meilleure 1 à 2 semaines après la naissance puis diminuait par la suite. Pour les IgM, mais pas pour les IgA, la sensibilité était statistiquement plus basse si la mère avait fait une séroconversion au premier ou deuxième trimestre (29% et 34% respectivement) qu'au troisième trimestre (71%). Le traitement prénatal ne diminuait par contre pas la sensibilité des IgM ni des IgA. Lebech, M. et al., constatent une sensibilité de 70 à 80% pour les IgM seules [94] alors que Stepick-Biek, P. et al., observent que la présence d'IgA semble être plus sensible que celles d'IgM pour établir le diagnostic d'infection du nouveau-né [95]. La sensibilité à la naissance des IgA par méthode ISAGA dans l'étude de Murat, J. B. et al., est uniquement de 52,9% avec une spécificité de 97,4%. La mesure seule des IgA à la naissance n'apparaît donc pas performante pour établir le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Néanmoins, les auteurs mentionnent l'intérêt de cette technique lorsqu'elle est combinée avec d'autres outils diagnostiques [96].

La technique d'immunoblot (ou western blot) permet, quant à elle, de différencier dans le sérum de l'enfant les anticorps transmis par la mère de ceux synthétisés par le nouveau-né [97] [98] [99]. C'est une technique utilisée régulièrement permettant d'augmenter l'efficacité du diagnostic néonatal lors d'infection congénitale. Par exemple, dans l'étude de Tissot-Dupont, D. et al., le western-blot effectué sur les IgM (sang nouveau-né + mère) montre que la sensibilité est plus élevée comparée aux IgM ISAGA (86,9% vs 69,6%) avec une spécificité de > 90% pour les deux. La combinaison western-blot IgG + IgM montre quant à elle une sensibilité de 91,3% [100].

Grâce à l'association des différents tests, tant en période prénatale que néonatale, environ 90% des toxoplasmoses congénitales sont diagnostiquées avant la fin du 1^{er} mois de vie, 95% avant la fin du 3^{ème} mois [101] et les 5% restant plus tardivement au cours de la surveillance sérologique lors de la première année [89].

A mentionner encore que la persistance, lors du suivi sérologique du nourrisson, d'IgG positives au-delà de la première année de vie est également un critère diagnostique qui reste l'outil sérologique de référence pour le diagnostic. Ceci

s'explique par le fait que la plupart des IgG maternelles transmises au fœtus diminuent fortement dès le 3 mois de vie puis disparaissent entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois. Une sérologie IgG négative à 12 mois exclut donc le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Il faut toutefois prendre en considération que l'on peut observer en cours de traitement une négativation transitoire de la sérologie pouvant conduire à l'arrêt du traitement et de la surveillance [102]. Dans ce cas, on peut apercevoir un rebond sérologique dans les semaines suivant l'arrêt du traitement, confirmant bel et bien le diagnostic. Ce rebond n'est cependant pas un signe d'une récurrence et ne justifie pas en soi une reprise du traitement.

Quelques autres points sont cependant importants à relever. Les valeurs diagnostiques de ces tests sont très variables en fonction des tests utilisés ainsi que selon les études. Il est donc bien difficile de se faire une opinion précise. Il ressort néanmoins de ces données que la clé du diagnostic néonatal réside dans l'association de différents tests afin d'augmenter la précision finale. La notion qu'il pourrait y avoir un passage des IgM/IgA maternelles dans le sang fœtal au moment de l'accouchement par « fuite » à travers le placenta, comme l'indique les 12 et 22% de cas faux-positifs détectés par EIA et ISAGA respectivement, chez les nouveau-nés non-infectés de l'étude de Pinon, J.M., et al. [103], peut remettre en question l'efficacité de ce diagnostic à la naissance. Enfin, les deux études de Pinon, J.M., et al., [103] [101] semblent indiquer que le traitement prénatal pourrait diminuer la réponse en anticorps IgG [103] et IgM/IgA [101]. Le corollaire de cela étant pour les auteurs qu'en cas de traitement prénatal, le diagnostic postnatal de toxoplasmose congénitale doit se baser sur la persistance d'IgG après l'âge de un an et/ou la détection d'un rebond sérologique à l'arrêt du traitement chez l'enfant [103].

En pratique et malgré leurs limites, l'analyse des IgG, IgM, IgA, ainsi que le western-blot sont les tests utilisés dans la majorité des situations lorsque l'on veut poser le diagnostic à la naissance. Dans tous les cas, un suivi sérologique durant la première année est fortement recommandé. Il est primordial également d'effectuer ces tests sérologiques dans un laboratoire de référence pour ces tests.

b. Polymerase chain reaction (PCR)

Un moyen de diagnostiquer une infection à *Toxoplasma gondii* chez le nouveau-né est la mise en évidence de son ADN par PCR dans le sang, l'urine ou le liquide céphalorachidien. Ce test n'est cependant que rarement effectué en première ligne. En effet, les études disponibles sur les performances diagnostiques de la PCR chez le nouveau-né sont rares et montrent une grande disparité de sensibilité, allant de 29% jusqu'à 83%, avec une sensibilité plus élevée chez les enfants ayant une atteinte clinique plus marquée [104-106]. De plus, les collectifs étudiés sont de faible envergure et à ce jour il n'y a pas d'étude ayant démontré un bénéfice de la PCR en comparaison avec les analyses sérologiques habituelles. Un intérêt possible de la PCR serait dans la possibilité, en cas de PCR positive, de diagnostiquer plus précocement chez le nouveau-né une infection acquise lors des toutes dernières semaines de grossesse et absence de synthèse d'anticorps par le nouveau-né.

Notons encore qu'il est possible de diagnostiquer une toxoplasmose congénitale de manière rétrospective en utilisant la PCR sur du sang séché provenant la carte de Guthrie [107].

3.8 Pronostic de l'infection prénatale

Lorsque l'on effectue une stratégie de prévention secondaire, il est important de connaître le pronostic fœtal de l'infection. Ceci permet de définir la stratégie de prise en charge mais surtout de fournir aux parents les informations nécessaires les plus correctes pour une meilleure compréhension de la prise en charge. Un facteur important à prendre en considération est la date de l'infection, permettant ainsi d'estimer le risque d'une infection fœtale ainsi que sa gravité. L'analyse ces dernières années des patients atteints a permis d'établir ces estimations. Ce qu'il est admis actuellement, est que le taux d'infection du fœtus augmente avec l'âge gestationnel et que le taux d'atteinte sévère est inversement proportionnel à l'âge gestationnel. L'étude de Dunn, D. et al., basée sur 603 cas confirmés de toxoplasmose aiguë chez la femme enceinte mentionne un taux global de transmission materno-fœtale de 29%, l'intervalle de confiance

allant de 27 à 34% [108]. L'âge gestationnel et le taux de transmission ont une corrélation directe : 2% à 8 semaines de gestation, 6% à 12 semaines, pour finalement atteindre, et ceci de manière croissante durant la grossesse, un taux de 81% à terme. De manière très intéressante, la corrélation est inverse en ce qui concerne l'acquisition de signe clinique d'infection : 61% des nouveau-nés sont atteints lorsque l'infection a eu lieu à 13 semaines de gestation, 25% à 26 semaines, et seulement 9% à 36 semaines. L'estimation du risque fœtal est donc rendue difficile par la variation de ces résultats au cours de la grossesse. Il semblerait toutefois que le risque le plus élevé d'atteinte clinique se situe environ lorsque l'infection est acquise vers 26-28 semaines de gestation. Les figures 8 et 9 illustrent ces différents résultats. Cependant, cela n'est qu'une approximation et chaque cas doit être évalué de manière individuelle. L'ultrason fœtal est également important afin de détecter d'éventuelles anomalies cérébrales, généralement facteur de mauvais pronostic.

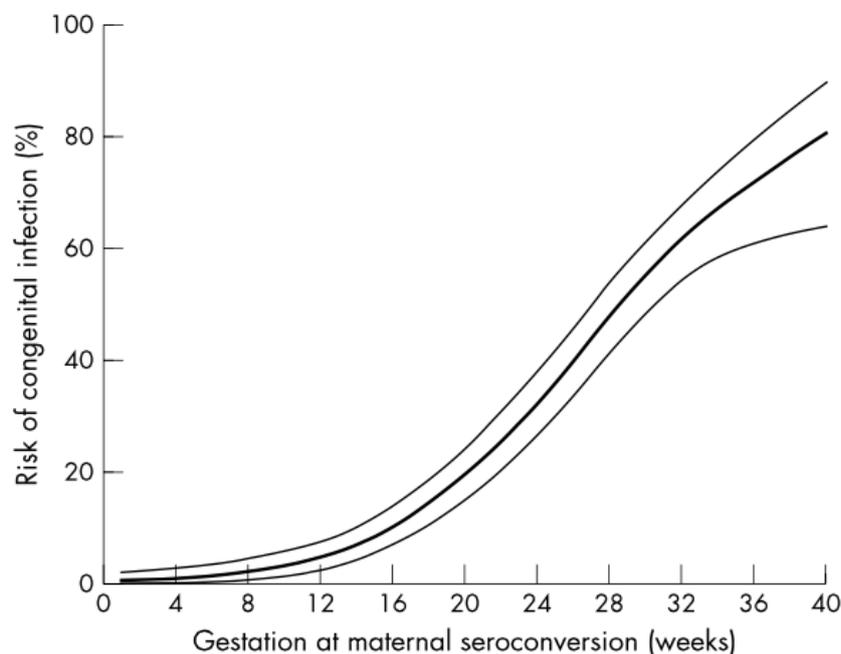


Figure 8 : Risque d'infection congénitale à Toxoplasma gondii selon l'âge de gestation au moment de la séroconversion maternelle, basé sur une cohorte de 554 femmes avec séroconversion. Lignes fines : intervalle de confiance 95%. Adapté de Dunn et al. [108]

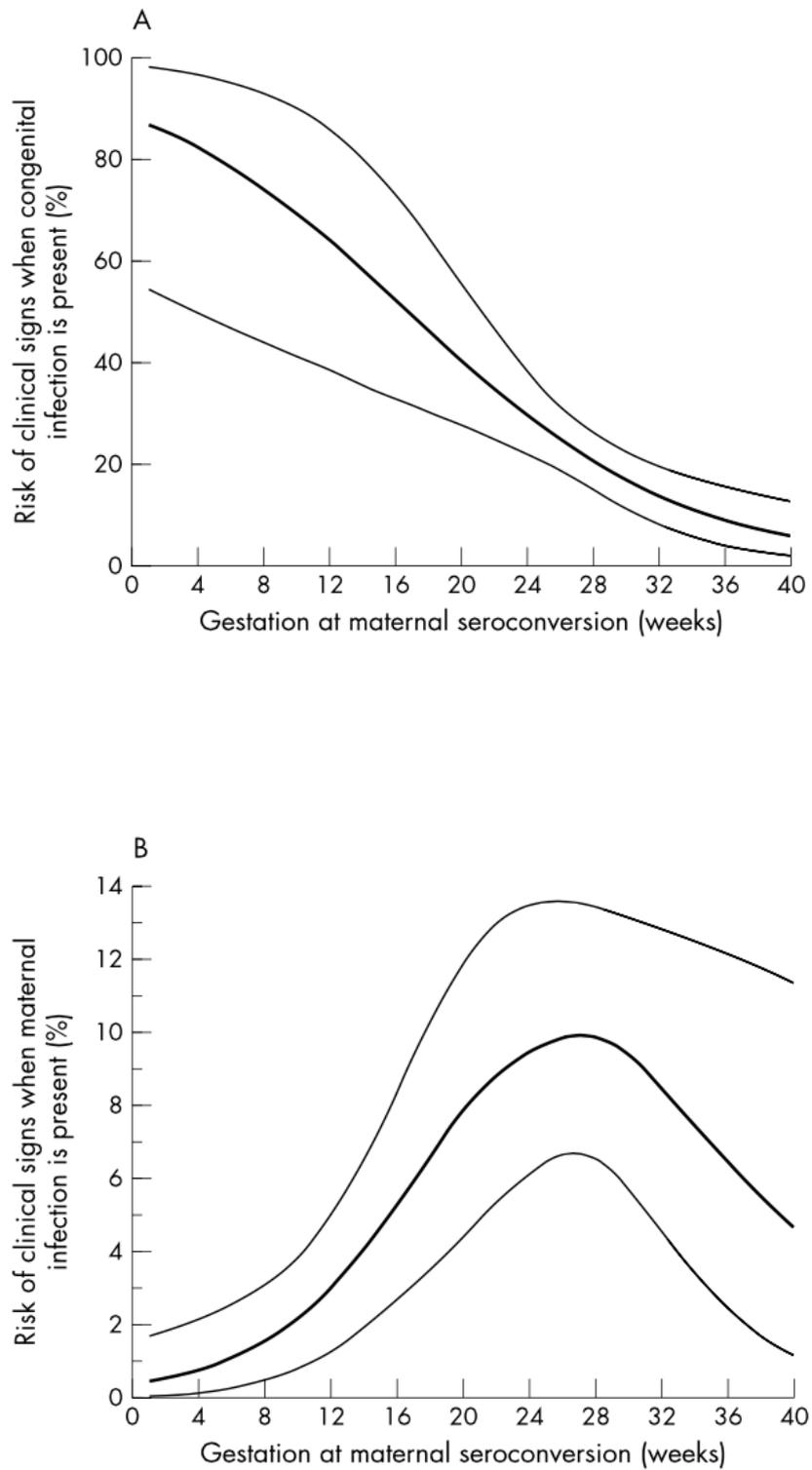


Figure 9 : Risque de développer des signes cliniques (non nécessairement symptomatique) avant l'âge de 3 ans en fonction de l'âge gestationnel au moment de la séroconversion : A) en présence de l'infection fœtale ; B) en présence d'infection maternelle et lorsque l'atteinte fœtale n'est pas connue (avec intervalle de confiance 95%). Lignes fines : intervalle de confiance 95%. Adapté de Dunn et al. [108]

Une autre étude, celle de Berrebi, A. et al., sur la base de 36 cas uniquement, a analysé le pronostic d'enfants dont l'infection date du premier trimestre, avec un suivi ultrasonographique durant la grossesse normale et dont le traitement par spiramycine a été bien suivi. Bien que ces enfants soient à haut risque d'atteinte sévère (premier trimestre), le pronostic de ces enfants ne diffère pas de manière significative comparé à celui d'enfants atteints durant le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre, et ceci après deux ans de suivi [109]. Malheureusement à ce jour, aucun examen prénatal ne permet de diagnostiquer une atteinte oculaire, mais on suppose que le risque de chorioretinite soit plus élevé en cas de présence de lésion cérébrale [110].

Il apparaît important de prendre en considération le fait que les valeurs illustrées ci-dessus reflètent la situation de la population étudiée en France à une certaine époque (1987-1995), sous l'égide de la prévention secondaire (screening sérologique et traitement), cela pouvant en théorie influencer le devenir des nouveau-nés. Finalement, l'étude ne mentionne que l'atteinte clinique décelée à la naissance et ne porte pas sur les potentielles atteintes cliniques à long terme, or nombreux sont ces enfants qui développeront une atteinte, symptomatique ou pas, dans les mois ou années suivants, rendant alors le pronostic difficile à établir.

3.9 Prévention

Types de prévention

a. Prévention primaire

Le fondamental sur lequel est basé cette prévention primaire est celui du bien fondé de protection de l'enfant à naître. La prévention primaire, à l'aide d'outils pédagogiques ciblant les femmes enceintes, a permis de réduire de 63% le taux de séroconversion chez les femmes enceintes [111]. Cela reste la méthode de prévention la plus facile et ayant un rapport coût-bénéfice acceptable [112] [113] [114] [23]. Les autorités de santé locales ont un rôle prépondérant dans l'aide à la mise en place de l'information fournie à la population concernée.

L'intégration de programmes de prévention au sein d'autres programmes de prévention destinés à la même population est un moyen permettant de diminuer les coûts relatifs. Les connaissances fournies doivent donc être des plus complètes et doivent mentionner tous les différents aspects de la maladie. Cependant, l'abondance d'information donnée peut en elle-même être source d'incompréhension ou de désintérêt, rendant alors ce programme caduc. L'apport de connaissances appropriées et surtout la méthode par laquelle elle est distribuée, permettront donc une diminution des conduites à risque et secondairement du taux d'infection. Des vidéos, des brochures illustrées ainsi que des liens d'accès internet à des sites fiables doivent être disponibles, et ceci dans plusieurs langages différents. Une discussion avec le médecin traitant gynécologue-obstétricien avant et pendant le suivi d'une grossesse est à encourager également.

Que relève la littérature à propos de ce type de prévention ? Une méta-analyse effectuée par Di Mario S., et al., à propos de la prévention primaire se solde par un manque d'études randomisées contrôlées de qualité suffisante permettant une méta-analyse [115]. Cette étude mentionne cependant les travaux de Carter, A.O., et al., de 1989, bien que jugés de qualité faible, dans lesquels les auteurs concluent qu'un effet positif significatif est observé avec une amélioration du comportement personnel, avec les mesures envers les animaux domestiques et une amélioration de l'hygiène alimentaire) [116]. La liste ci-dessous illustre les diverses recommandations fournies aux femmes enceintes à propos de la toxoplasmose :

- Eviter le contact avec de la nourriture ou de l'eau potentiellement contaminée par les selles de chat
- Laver les fruits et légumes avant consommation
- Cuire la viande à 66°C ou viande « bien cuite » ou qu'elle ne soit pas rose au centre (la viande qui est fumée ou marinée au vinaigre ou en saumure peut-être contaminée). Eviter de manger de la viande séchée
- Se laver les mains après avoir manipulé de la viande crue

- Tout instrument/ustensile de cuisine ayant touché la viande crue doit être lavé
- Eviter l'exposition avec de la terre potentiellement contaminée par les selles de chat (p.ex. jardinage ou manipulation de la litière de chat)
- Eviter tous contacts avec la litière du chat. Si impossible, porter impérativement des gants
- Porter des gants pour le jardinage

En Suisse, une fiche d'information nationale est disponible en ce qui concerne la toxoplasmose durant la grossesse [117]. Les recommandations proposées sont globalement les mêmes. On peut toutefois mentionner en plus le fait qu'il est recommandé de ne pas nourrir les chats avec de la viande fraîche mais plutôt avec des aliments en boîte et que la litière du chat n'a pas sa place dans la cuisine.

Enfin, la congélation des denrées alimentaires d'origine animale à des températures inférieures à -18°C (surgélation) permet la destruction des kystes et peut donc être proposée comme recommandation complémentaire de prévention.

b. Prévention secondaire

Dans le cadre de la toxoplasmose congénitale, la prévention secondaire est définie comme la stratégie de dépister les femmes, juste avant et pendant l'ensemble de leur grossesse afin d'identifier les femmes séronégatives, correspondant alors aux femmes susceptibles d'acquérir une infection à *Toxoplasma gondii* et de ce fait à risque de la transmettre à leur fœtus.

Les moments auxquels le dépistage est effectué diffèrent en fonction du pays dans lequel cette prévention est appliquée. A titre indicatif, la prévention secondaire proposée en France consiste en une sérologie effectuée le plus tôt possible en début de grossesse puis répétée chaque mois si cette dernière s'avère négative.

Un traitement est alors administré chez les femmes ayant acquis une infection pendant leur grossesse afin de diminuer le risque de transmission au fœtus et afin de diminuer les séquelles sur le fœtus. Initialement la spiramycine a été mentionnée comme diminuant le taux de transmission verticale au fœtus [118] [119] [120] [121]. Cette stratégie a donc été largement utilisée et l'est encore dans certains pays d'Europe, comme la France et l'Autriche. Malgré plus de 30 ans de programmes de screening prénatal et de prévention secondaire au sein de divers pays européens, l'efficacité de ceux-ci est très débattue [112] [114] [122]. La littérature est relativement vaste à ce sujet, avec des profils d'études différents et biais méthodologiques relatifs. Le paragraphe suivant et le tableau 5 (page 43) mentionnent les travaux les plus relevant.

C'est en 1999 que surgit la remise en question de l'efficacité du traitement à la spiramycine. L'étude multicentrique de Foulon, W., et al., effectuée dans 5 centres différents, suivant 144 femmes enceintes ayant acquis une infection aiguë à *Toxoplasma gondii* et donnant naissance à 64 nouveau-nés infectés, conclut à une absence de modification du taux de transmission suite à l'instauration du traitement prénatal [123]. Deux années plus tard, une étude française, rétrospective entre 1987-1995, basée sur 554 femmes enceintes infectées, ne retrouve pas non plus de lien entre le traitement prénatal et le taux de transmission [124]. Une conclusion identique est amenée par l'étude EMSCOT de plus grande ampleur effectuée en Europe en 2003 auprès de 1230 femmes enceintes infectées entre 1996 et 2000. En effet, les auteurs concluent à une absence d'effet bénéfique du traitement sur le taux de transmission maternofoetale, et ce indépendamment du type de traitement [125]. Une méta-analyse a donc été réalisée en 2007 par le groupe SYROCOT (Systematic review on congenital toxoplasmosis) au sein de 26 cohortes représentant 1438 mères infectées ayant bénéficié d'un dépistage prénatal et 398 enfants contaminés. Leur conclusion est identique: aucun effet significatif du traitement sur le taux de transmission maternofoetale, et ce quel que soit le protocole utilisé [126].

Qu'en est-il maintenant de l'effet du traitement prénatal sur le taux de lésions graves chez le fœtus. Les résultats sont contradictoires. Dans une étude datant de 1999 conduite par Foulon, W., et al., citée ci-dessus, le taux de séquelles diminuerait de manière significative avec le traitement : absence de séquelles ($P = 0,026$, OR 0,30 ; 95% IC : 0,104-0,863), et plus particulièrement absence de séquelles sévères ($P = 0,007$, OR 0,14 ; 95% IC 0,036-0,584). Plus les antibiotiques étaient administrés de manière précoce après la séroconversion plus le taux de séquelles était bas ($P = 0,021$). On retrouve également des résultats similaires dans l'étude de Gras, L., et al., de 2005 : le traitement entrepris dans les 4 semaines suivant la séroconversion diminue le taux de lésions intracrâniennes en comparaison à l'absence de traitement (OR 0,28 ; IC 95% : 0,08-0,75). Il n'y a cependant pas d'effet significatif lorsque le traitement est instauré plus de 4 semaines après la séroconversion (OR 0,76 ; 95% IC=0,35-1,59 ; overall $p=0,19$). En comparaison au traitement par spiramycine seul, l'absence de traitement double le risque de lésions intracrâniennes (OR=2,33 ; IC=1,04-5,50) mais le risque ne diffère pas avec le traitement par pyriméthamine-sulfonamide (overall $p=0,52$). Les auteurs ne retrouvent cependant pas de relation entre le délai, le type de traitement et le risque d'atteinte oculaire. L'âge gestationnel au moment de la séroconversion maternelle est inversement associé au risque de lésions intracrâniennes mais pas aux lésions oculaires [127].

Ces études n'ont cependant pas permis d'identifier une diminution significative du taux d'atteinte rétinienne, de même que dans l'étude de Tan, H.K., et al., de 2007 [128]. Dans son étude portant sur 281 enfants infectés et suivis pendant plus de 4 ans, Freeman n'a pas réussi non plus à démontrer un effet significatif du traitement prénatal sur l'âge de survenue de la première lésion oculaire ou sur la récurrence [129]. Les conclusions de la méta-analyse du groupe SYROCOT mentionnent également l'absence de différence significative en terme de lésion oculaire ou intracrânienne entre les groupes d'enfants avec ou sans traitement prénatal [126]. Gras, L., et al., ne trouvaient pas non plus de différence, entre un groupe avec traitement prénatal par pyriméthamine/sulfamide et un groupe avec spiramycine, en ce qui concerne les lésions oculaires ou intracrâniennes

chez les enfants infectés [130]. Une autre méta-analyse, effectuée par Peyron, F., et al., mentionne qu'il n'y a aucune étude de qualité suffisante pour effectuer une autre méta-analyse. Il n'est donc pas possible, selon les études, d'affirmer de manière scientifiquement prouvée, un quelconque effet bénéfique du traitement prénatal [131].

Cependant, plusieurs études effectuées ultérieurement décrivent un effet bénéfique du traitement prénatal. Wallon, M., et al., suggèrent que le screening mensuel prénatal ainsi que la stratégie de prévention secondaire effectuée en France a eu comme conséquence une diminution du taux d'infection congénitale et un meilleur devenir à l'âge de 3 ans des enfants infectés [132]. Cortina-Borja, M., et al., relèvent, avec cependant quelques précautions, que n'importe quel traitement prénatal diminue le risque d'atteinte sévère (anomalies neurologiques fonctionnelles, diminution de l'acuité visuelle bilatérale, terminaison de grossesse pour cas de toxoplasmose confirmée) ou de décès : OR 0,24 (IC 95% : 0,07-0,71) [133]. D'autres études mentionnent également une diminution du risque d'atteinte fœtale avec un traitement prénatal précoce [134] [123] [110].

Un des facteurs à prendre en considération dans la critique de ces diverses études est bien entendu le type de traitement prénatal reçu. En effet, la spiramycine n'ayant aucun effet direct sur le fœtus, elle ne peut être jugée que sur sa capacité à diminuer le taux de transmission fœto-maternelle. Quant à l'association pyriméthamine-sulfamide, lui seul peut avoir un impact direct sur les lésions fœtales. Il est donc bien difficile, du point de vue méthodologique, de comparer un groupe spiramycine versus pyriméthamine-sulfamide en ce qui concerne le taux de lésion fœtale. Seule une étude randomisée contrôlée de grande ampleur pourrait éventuellement apporter une réponse. Une telle étude serait difficile à effectuer dans un contexte où le screening prénatal est effectué de routine. Cependant, cette réponse pourra peut-être être apportée par l'étude TOXOGEST (NCT01189448) actuellement en cours en France dont l'objectif principal est de déterminer si le traitement prénatal par pyriméthamine-sulfadiazine est associé à un meilleur devenir que le traitement par spiramycine.

Il convient encore de signaler ici que l'essentiel de la prévention secondaire concerne les femmes séronégatives, puisque considérées à risque d'acquérir l'infection. Cependant, des cas exceptionnels d'infection congénitale ont été décrits chez des femmes à sérologies positives lors de contamination pré-conceptionnelle cliniquement asymptomatiques et en l'absence d'immunodéficiences (formes ganglionnaires) [135] [136], lors de réactivation par déficit immunitaire acquis [137] [138] et enfin chez des femmes immunisées et immunocompétentes (réinfection massive, infection par une souche très virulente ou différente) [139] [140] [141].

L'absence de mise en évidence d'un quelconque effet bénéfique du traitement prénatal sur le taux de transmission ainsi que les séquelles chez le fœtus/nouveau-né pourrait résider dans le fait que la plupart des traitements sont initiés lorsque la sérologie est positive, suite à un prélèvement effectué lors de contrôles obstétricaux de routine et non en cas de symptomatologie qui par ailleurs peut être frustrante. Or, il semblerait que la transmission de l'agent infectieux de la mère au fœtus prendrait place lors de la phase de parasitémie chez la mère. Traditionnellement, la littérature soutient le concept de période d'incubation entre l'infection maternelle et la transmission au fœtus [142]. Mais ces dernières années, certains auteurs ont remis en cause ce point. Lorsqu'une femme enceinte, non immunisée, ingère des oocystes ou des kystes de *Toxoplasma gondii*, une phase de dissémination sanguine (par le tachyzoïte : forme virulente de *Toxoplasma gondii*) survient avant que l'immunisation, principalement cellulaire, ne permette le contrôle de l'infection, l'enkystement du parasite et sa persistance dans les tissus de l'hôte [143]. C'est donc au cours de cette phase de parasitémie que le passage transplacentaire survient et mènerait à l'infection du fœtus. Les manifestations cliniques du fœtus dépendront de sa maturité immunologique et possiblement du traitement instauré [144]. Les études animales indiquent que la transmission materno-fœtale prend place tôt après l'infection maternelle [62] [145]. Le traitement n'ayant alors pas encore été préconisé à ce stade mais uniquement quelques semaines plus tard, il est de ce fait moins efficace.

Par exemple, dans l'étude de Villena, I., et al., le délai médian entre la séroconversion et l'amniocentèse était de 6 semaines (intervalle 1-17) et la moitié des tests était effectuée entre 5 et 8 semaines [22].

Un des éléments essentiels dans la compréhension de cette problématique est le fait que l'intérêt de la prévention secondaire ne réside pas dans la capacité de dépister les personnes à risque de transmettre l'infection mais bel et bien dans la capacité à diminuer le risque de transmission de l'infection entre la mère et son fœtus de manière médicamenteuse et sans effet secondaire [9]. Et c'est bien là le problème puisqu'à ce jour, il n'existe pas d'étude randomisée bien conduite avec groupe contrôle sans traitement permettant de le démontrer et limite donc la validité des diverses études mentionnées [146] [130]. En revanche, et avec toute la nuance nécessaire, cela ne signifie pas non plus que ce traitement soit inutile.

De manière plus générale, lorsque l'on veut intégrer la prévention dans un système de santé, une étude du rapport coût-bénéfice est d'une aide importante. A ce jour, peu de données sont disponibles. On peut toutefois citer deux travaux : celui effectué par Stillwaggon, E., et al., aux Etats-Unis en 2011 [147] et celui de Lappalainen, M., et al., en Finlande [148]. La première étude, sur la base d'un modèle de décision analytique et de coût minimal, a comparé l'approche française (screening mensuel des femmes enceintes, traitement prénatal, suivi et traitement postnatal) et l'approche sans screening systématique ni traitement. Les résultats montrent une diminution de 620\$ par enfant dépisté en suivant le modèle français en comparaison à l'abstention de screening. Le modèle sur la base d'un coût du screening prénatal égal à 12\$ montre que cette stratégie est bénéfique du point de vue économique seulement si le taux d'infection congénitale est au-dessus de 1/10'000 naissances vivantes. Du côté de la Finlande, le coût annuel total de la toxoplasmose congénitale s'élève à 128\$/grossesse/année pour le bras sans screening et 95\$/grossesse/année pour le bras avec screening systématique, représentant alors une diminution de coût de 25% et une économie de près de 2,1millions \$ chaque année. Lappalainen, M., et al., concluent ainsi qu'un système de

screening prénatal est bénéfique d'un point de vue économique même dans les pays à faible incidence. Pour rappel, le risque d'infection congénitale est de 1/2300 naissances vivantes en Suisse [149].

Pour finir, l'aspect du retentissement psychologique sur les parents d'une telle prévention, avec stress important induit, n'est pas à oublier et a d'ailleurs fait l'œuvre de plusieurs études ces dernières années [150], de même que pour les risques liés à la procédure de l'amniocentèse [151] [152] [153] [154]. Enfin, mentionnons que la peur véhiculée par internet et les réseaux sociaux a même parfois mené des parents à demander une interruption thérapeutique de grossesse.

Etude [Ref]	Population	Traitement prénatal	Conclusions
Couvreur, 1988 [121]	223 cas de toxoplasmose congénitale confirmés	Spiramycine ou spiramycine puis pyriméthamine/sulphonamide	Diminution probable du taux de transmission fœto-maternelle en diminuant la sévérité et la durée de la placentite
Hohlfeld, 1989 [120]	89 cas d'infection foetale à <i>Toxoplasma gondii</i>	Spiramycine puis pyriméthamine/sulphonamide	Baisse significative du nombre de toxoplasmose congénitale sévère et baisse relative des formes bénignes
Foulon, 1999 [123]	144 femmes avec séroconversion durant la grossesse	Spiramycine ou pyriméthamine/sulfadiazine	Pas d'impact sur le taux de transmission fœto-maternelle mais réduction du taux de séquelle chez l'enfant infecté
Peyron, 2000 [131]	Revue Cochrane des RCT. 2591 papiers	Tout type de traitement antibiotique pouvant potentiellement réduire le risque de transmission foeto-maternelle	Méta-analyse non effectuée par absence d'étude randomisée contrôlée éligible
Gilbert, 2001 [124]	554 femmes avec séroconversion durant la grossesse	Spiramycine seule ou pyriméthamine/sulfadiazine	Absence d'effet du traitement prénatal
Gras, 2001 [130]	181 enfants avec toxoplasmose congénitale	Spiramycine ou Pyriméthamine/sulfadiazine ou pas de traitement	Pas d'effet bénéfique du type de traitement ni du délai d'initiation sur le taux de lésion oculaire ou intracrânienne
Gilbert, 2003 [125]	1208 femmes avec séroconversion durant la grossesse	72% avec spiramycine, 19% avec pyriméthamine/sulfadiazine, 9% sans traitement (la plupart durant le 3e semestre)	Pas de mise en évidence d'un effet bénéfique du type de traitement ni du délai d'initiation sur le taux de transmission fœto-maternelle
Gras, 2005 [127]	225 nouveau-nés avec toxoplasmose congénitale	Spiramycine ou spiramycine puis pyriméthamine/sulphonamide ou pas de traitement	Traitement prénatal précoce comparé à l'absence de traitement montre un bénéfice sur la survenue de lésion intracrânienne
Thiebaut, 2007 [126]	1438 femmes avec séroconversion durant la grossesse	Spiramycine seule ou spiramycine puis pyriméthamine/sulphonamide ou pyriméthamine/sulphonamide	Effet faible non significatif du traitement prénatal précoce sur la diminution du taux de toxoplasmose congénitale et ses manifestations cliniques
Kieffer, 2008 [110]	300 enfants avec toxoplasmose congénitale	Spiramycine seule ou spiramycine puis pyriméthamine/sulfadiazine	L'initiation du traitement prénatal >8 semaines après la séroconversion est un facteur de risque de lésion oculaire (Hazard ratio à 2,54)

Freeman, 2008 [129]	281 enfants avec toxoplasmose congénitale	Spiramycine ou spiramycine puis pyriméthamine/sulphonamide ou pas de traitement	Pas d'effet significatif sur l'âge de survenue de la lésion oculaire ou sur la récurrence. Le traitement prénatal tardif (> 4 semaines après séroconversion) n'augmente pas le taux de lésion oculaire
Cortina-Borja, 2010 [133]	293 enfants avec toxoplasmose congénitale	Spiramycine ou pyriméthamine/sulphonamide	Diminution du risque d'atteinte neurologique sévère ?
Hotop, 2012 [134]	685 femmes avec séroconversion durant la grossesse	Spiramycine puis pyriméthamine/sulfadiazine	Réduction du taux de transmission fœto-maternelle ainsi que des atteintes cliniques chez le nouveau-né
Wallon, 2013 [132]	2048 paires mère-enfant, séroconversion durant la grossesse	Spiramycine puis pyriméthamine/sulfadiazine en alternance. Dès 1996, traitement continu de pyriméthamine/sulfadiazine	Diminution significative du taux de toxoplasmose congénitale et un meilleur outcome à 3 ans des enfants infectés
Mandelbrot, 2018 [155]	143 femmes avec séroconversion durant la grossesse	Spiramycine ou pyriméthamine/sulfadiazine	Tendance à un taux de transmission plus faible dans le groupe pyriméthamine/sulfadiazine, non significatif

Tableau 5 : Récapitulatif des études citées sur le traitement prénatal. N.B : L'étude de Mandelbrot a été ajoutée ultérieurement

c. Prévention tertiaire

La prévention tertiaire comprend la possibilité de dépister à la naissance les nouveau-nés qui ont été infectés pendant la grossesse. Une fois dépistés, ces nouveau-nés bénéficieront alors d'un traitement dont l'objectif est de limiter l'extension des lésions si elles sont déjà présentes, de diminuer le taux de récurrences et de diminuer l'apparition de nouvelles lésions.

Lorsque l'on analyse le premier volet de la prévention tertiaire, à savoir la capacité de dépister les nouveau-nés infectés à la naissance, on relève que plusieurs études ont permis de démontrer cette faisabilité, y compris dans les régions à faible risque d'infection congénitale et où la prévention secondaire n'est pas en vigueur [13] [156] [157] [158] [159] [25] [160] [161] [94] [162]. Lebech, M., et al., ont montré en outre que le screening néonatal, basé uniquement sur la détection d'IgM, a permis d'identifier entre 70-80% des cas de toxoplasmose congénitale [94]. Une des méthodes utilisées est celle consistant à utiliser le sang provenant de la carte du Guthrie (carte de dépistage néonatal des maladies héréditaires du métabolisme, effectué au 4^e jour de vie) et d'effectuer sur celle-ci l'analyse sérologique [159] [156] [34]. Les autres méthodes sont celles utilisant le dépistage sérologique prélevé soit au niveau du cordon, avec risque de contamination par du sang maternel, soit au niveau du sang « périphérique ».

Le deuxième volet de prévention tertiaire est relatif à la capacité d'un traitement à empêcher ou diminuer la survenue de lésions. Une revue de la littérature nous permet de mettre en évidence les points suivants. Il convient de garder à l'esprit que les cohortes étudiées diffèrent entre-elles en terme du type de traitement reçu (pyriméthamine + un sulfamide, sulfadoxine ou sulfadiazine), de la durée de celui-ci ainsi que du traitement prénatal prodigué ou non à la mère. Par conséquent, toute comparaison est rendue difficile à établir. En revanche, cette littérature nous oriente sur le risque d'atteinte oculaire avec ou sans traitement.

A la revue des différentes études, certes datant de nombreuses années, mentionnant l'incidence à long terme d'atteinte choroïdienne des enfants avec toxoplasmose congénitale et non traités, il s'avère que celle-ci atteint 80 à 90%, avec un taux de cécité uni ou bilatérale dans 20 à 50% [78] [63]. Une autre étude aux Etats-Unis, menée de manière longitudinale, confirme la fréquence élevée de plus de 70% des chorio-rétinites au sein des enfants non traités suivis pendant plus de 10 ans entre 1981 et 2005 [163].

Dans les études concernant le devenir des enfants traités, le taux d'atteinte est variable. L'étude en 1984 de Couvreur, J., et al., mentionne une atteinte dans 24% des 172 enfants suivis en moyenne pendant 4 ans et traités 12 mois (pyriméthamine+sulfadiazine). Elle ne mentionne toutefois pas s'il s'agissait d'une première lésion ou d'une réactivation [164]. En 2004, après avoir suivi en moyenne pendant 6 ans 327 enfants traités (pyriméthamine+sulfadiazine), Wallon M., et al., reportent que 24% présentait au moins une lésion rétinienne et 12% de ces lésions apparaissait pendant la première année de vie, seulement 3% des enfants à la naissance présentait une lésion et finalement 69% des enfants avait une vision normale à l'âge de 6 ans [165]. L'étude de McLeod, R., et al., en 2006, conduite sur 120 enfants recevant un traitement de pyriméthamine + sulfadiazine pendant 1 an montre que le traitement des enfants asymptomatiques à la naissance résulte en un devenir cognitif, neurologique et auditif normal chez l'ensemble de ces enfants. Le traitement des enfants présentant une atteinte neurologique modérée-sévère à la naissance résulte en un devenir neurologique ou cognitif normal chez 72% de ces enfants. 91% des enfants avec atteinte neurologique substantielle et 64% des enfants avec atteinte neurologique modérée-sévère à la naissance n'ont pas développé de nouvelle lésion rétinienne [80]. L'étude EMSCOT de 2007, avec suivi moyen de 4,8 ans sur 284 enfants, révèle quant à elle 17% d'atteinte avec au moins une lésion oculaire et 9% d'atteinte visuelle bilatérale importante au sein des enfants traités [128]. Kodjikian L., et al., décrivent 30% d'atteinte avec au moins une lésion oculaire sur une période de 12 ans de suivi moyen au sein de sa cohorte de 430 enfants [166]. L'étude américaine, menée sur 108 enfants atteints de toxoplasmose congénitale et traités pendant un an avec pyriméthamine et

sulfadiazine, mentionne que 31% développait au moins une lésion rétinienne sur un suivi de plus de 10 ans, dont 41% de ces lésions apparaissant après 10 ans [167]. Le taux de chorioretinite s'élève quant à lui à 12% au cours des 2 premières années au sein d'une cohorte de 300 enfants traités pendant 1 an (pyriméthamine + sulfadoxine ou pyriméthamine + sulfadiazine) [110].

La récente étude de cohorte, prospective sur 16 années (1995-2010) conduite dans la région de Marseille en France par Faucher B., et al., a permis d'inclure 127 enfants avec toxoplasmose congénitale. La proportion de mères ayant reçu ou pas un traitement prénatal était de 20% sans traitement, 41% spiramycine seul, 35% spiramycine puis pyriméthamine/sulfadoxine, 4% pyriméthamine/sulfadoxine seul. Les enfants ont été traités pendant une année (91%), voire plus longtemps selon l'avis du médecin traitant. Les résultats de cette étude montrent que 18,9% (24 enfants) des enfants présentaient des lésions oculaires dont 8 cas avec atteinte visuelle. 8,7% des enfants présentaient initialement une lésion à la naissance, principalement maculaire. 12,6% des enfants ont développé des lésions oculaires durant le suivi, principalement périphériques. La première lésion peut survenir aussi tardivement qu'à l'âge de 12 ans. Aucun facteur de risque n'a pu être identifié en terme d'âge gestationnel au moment de l'infection, du type de traitement prénatal reçu ou encore lors de traitement postnatal de courte durée. La conclusion des auteurs est donc que le pronostic de la toxoplasmose congénitale est relativement bon, bien qu'il y ait un risque d'atteinte oculaire tardive. Malgré le traitement prénatal, 18,9% des enfants présenteront une atteinte ophtalmique. Le suivi ophtalmique sur le long-terme est donc primordial en raison de la possibilité de survenue tardive des lésions, bien qu'elles soient majoritairement localisées en périphérie de la rétine et donc moins sujettes à une atteinte de l'acuité visuelle [168]. La dernière étude en date est celle effectuée de manière prospective entre 1987 et 2008 dans la région de Lyon en France, et menée auprès de 477 enfants sur une durée moyenne de 10,5 années [169]. 29,8% des enfants manifestait au moins 1 lésion oculaire durant le suivi, unilatérale dans 69% et n'ayant aucun impact visuel dans 80,6%. Seulement 5,6% des cas présentait une lésion dans les 2 premières semaines de vie. Dans 50% des cas, la première lésion était décelée

après l'âge de 3 ans. 33,8% des enfants, dans une période allant jusqu' à 12 ans après la première atteinte, présentait une récurrence ou une nouvelle lésion. Enfin, la précocité de l'infection durant la grossesse de même que la présence d'autres lésions non-oculaires semblent être des facteurs de risque de développer une atteinte rétinienne. La conclusion des auteurs était alors que le monitoring régulier postnatal des enfants infectés était justifié malgré le fait que la majorité de ces enfants traités n'auront des atteintes que peu sévères.

Bien que les études diffèrent, on remarque une tendance pour un effet bénéfique probable du traitement postnatal sur le devenir des enfants. Malheureusement, en l'absence d'une étude randomisée contrôlée de grande envergure comparant un groupe d'enfants traités contre un groupe sans traitement et avec un suivi sur le long-terme, aucune conclusion définitive n'est possible actuellement. On peut toutefois essayer de comparer ces résultats à ceux obtenus par le passé ou à ceux issus de régions où le traitement prénatal ou postnatal n'est pas administré, soit par absence de prévention secondaire soit par manque d'accès aux soins, tel qu'au Brésil ou encore aux Etats-Unis. Les données dans ces deux pays montrent que 70-90% des enfants non traités développeront des lésions oculaires, ce qui est bien plus élevé en comparaison aux enfants traités [170] [171] [163]. Cette comparaison est cependant à prendre avec beaucoup de précaution pour les raisons mentionnées ci-dessus mais aussi du fait que le type de parasite rencontré au Brésil semble être plus virulent [8].

Au vu des données disponibles, on comprend aisément que l'on soit appelé à prescrire un traitement chez le nouveau-né infecté. Le traitement du nouveau-né infecté n'est cependant pas uniforme. Certains proposent de traiter tout enfant infecté, symptomatique ou non, et cela pour une période allant de 3 mois (étude en cours : TOSCANE (NCT01202500)) à 1 année, parfois même 2 ans [172]; d'autres proposent de ne traiter que les enfants infectés symptomatiques, et ceci pour une durée de 1 an. Cette dernière option est actuellement celle retenue en Suisse [173]. Il n'y a pas non plus de consensus sur le choix du traitement de la chorioretinite [174]. La différence d'instauration du traitement entre un enfant infecté asymptomatique ou symptomatique réside dans le fait

que, sur la base des données récoltées en Europe, les enfants symptomatiques à la naissance sont plus susceptibles de développer des lésions secondaires. Quant à la nature du traitement à instaurer, l'association pyriméthamine-sulfadoxine permettrait une meilleure observance. De plus, de par sa demi-vie plus longue, elle diminuerait le nombre de prises nécessaires [175]. D'autres données mentionnent un rôle prometteur de l'atovaquone sur son efficacité envers la forme kystique du parasite, de même que l'azithromycine [176] [177] [178] [179] [180]. Ces données sont toutefois actuellement disponibles uniquement chez l'animal.

Comme pour la prévention secondaire, l'impact économique est à prendre en compte également. Une seule étude est disponible et l'analyse de coût-bénéfice effectuée certes, en 1990 aux Etats-Unis, semble être favorable à ce type de prévention [181].

Pour finir, il est important de mentionner certaines limitations du dépistage néonatal. Bien qu'il permette d'identifier des nouveau-nés infectés asymptomatiques, il est peu performant lorsqu'il s'agit d'identifier des nouveau-nés infectés de manière très tardive, par exemple lors de la dernière semaine de grossesse et n'ayant pas encore synthétisé d'anticorps. A l'opposé, il ne permet pas non plus d'identifier les nouveau-nés infectés de manière extrêmement précoce, chez qui les IgM et IgA ne sont plus détectables.

d. Vaccination

Pour toute maladie infectieuse, il convient d'évaluer la possibilité d'une prévention par le biais d'un vaccin. Actuellement, il n'existe pas chez l'être humain de vaccin disponible contre la toxoplasmose. De nombreuses recherches ont été effectuées afin de développer un vaccin destiné aux animaux en raison du fait que la toxoplasmose chez l'animal peut se manifester par de nombreux avortements. Parmi les animaux concernés, le chat, le mouton, la brebis, la chèvre et le porc ont été les principaux sujets de recherche. Le développement de ces vaccins est cependant complexe [182-184] et reste toujours du domaine

de la recherche. Il semblerait que les vaccins atténués obtenus par génie génétique restent une des solutions les plus intéressantes pour la vaccination des animaux de rente. Ils sont efficaces et induisent une immunité comparable à celle d'une infection naturelle [185]. L'autre intérêt concernant le développement de vaccins pour la population animale serait l'impact de cette dernière sur l'être humain. En effet, la vaccination des chats pourrait permettre d'une part une diminution de la charge parasitaire au niveau du sol (oocystes), donc moins de contamination directe, mais d'autre part permettre une diminution d'infection des ruminants pouvant alors transmettre l'infection à l'homme par voie indirecte par le biais des kystes contenus dans leurs viandes. La vaccination des animaux de rente, quant à elle, pourrait diminuer la transmission à l'être humain de la contamination par les kystes contenus dans leurs viandes. A ce jour, la vaccination des animaux reste une option envisageable en cours de développement. Son efficacité et sa sécurité mais aussi son rapport coût-bénéfice sont encore inconnus.

En ce qui concerne la Suisse, la toxoplasmose fait actuellement partie des épizooties à surveiller (OFE, art 291), la vaccination pour moutons n'est actuellement pas autorisée et les vaccins pour chats sont encore en phase de test [186].

Stratégies de prévention

Les pratiques de prévention de la toxoplasmose congénitale diffèrent considérablement d'un pays à l'autre. Les paragraphes suivants mettent en évidence ces différences.

a. En Europe

Actuellement, il n'y a pas de consensus quant à la méthode la plus appropriée de dépistage de la toxoplasmose congénitale ainsi que de la prise en charge thérapeutique de celle-ci. En **Angleterre**, au **Pays de Galles**, en **Ecosse** et au **Pays-Bas**, l'approche face à la toxoplasmose congénitale réside essentiellement

en une **stratégie de prévention primaire** et ceci en conséquence du manque de preuve pouvant justifier l'introduction d'un dépistage prénatal ou postnatal [122]. En **France**, le choix d'une **prévention secondaire** a été implémenté en 1992 (Décret n°92-144 du 14 février 1992) conformément au programme officiel de prévention élaboré en 1978 (Décret N°78-396 du 17 mars 1978). Cette prévention consiste en un dépistage sérologique de la femme enceinte le plus tôt possible puis en une surveillance sérologique mensuelle jusqu'à la fin de la grossesse chez les femmes à sérologies négatives. De plus, la France fait partie depuis 2007 d'un système de surveillance européen appelé « *The European Surveillance System (TESSy)* » [187]. Ce système est fourni par le « *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* » dans le but de collecter, analyser et disséminer des données de surveillance sur plusieurs maladies infectieuses en Europe (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy>). En **Autriche**, et ceci depuis 1985, la **prévention secondaire** est appliquée chez la femme enceinte avec des dépistages sérologiques, mais ceux-ci à un intervalle de 3 mois. En **Allemagne**, il n'y a **pas de politique de prévention** de la toxoplasmose congénitale. En revanche, le pays fait partie de la surveillance européenne précédemment citée depuis 2001, avec également un système de surveillance au niveau national implémenté sous « *Protection against Infection Act* ». En **Italie**, il n'y a **pas de programme national de surveillance**, cependant une surveillance régionale est établie au niveau de la « *Regione Campania* » où la toxoplasmose congénitale est déclarée au système « *TESSy* » [188]. Au **Danemark**, entre les années 1999 et 2007, un programme national de **prévention tertiaire** a pris place sous la forme d'un dépistage sérologique par IgM sur la carte de Guthrie des nouveau-nés. Ce programme a été finalement abandonné en conséquence du manque d'évidence scientifique relatif à l'efficacité du traitement néonatal de la toxoplasmose congénitale. A noter encore que ce pays fait lui aussi partie du système « *TESSy* ». Le **dépistage néonatal** a également été effectué transitoirement en **Suède** entre 1997 et 1998 et en **Irlande** pendant la période 2005-2007 [9].

b. Outre-Atlantique

Aux **Etats-Unis**, où la prévalence de la toxoplasmose est faible, seule la **prévention primaire** est proposée [2] [189] [147]. Quant au **Brésil** où la prévalence est élevée, de même que la virulence, il n'y a **pas encore de programme national** de prise en charge et de nombreux efforts sont entrepris afin d'introduire d'autres mesures de prévention [190].

c. En Suisse

Quant est-il des mesures de prévention en Suisse ?

De 1995 à 2008, le groupe suisse de travail sur la toxoplasmose congénitale a décidé d'appliquer les trois types de prévention (primaire, secondaire et tertiaire). Pendant cette période, plusieurs études européennes sur la toxoplasmose ont été effectuées. En 2008, en lien avec les résultats de ces diverses études, le groupe suisse de travail a proposé l'arrêt de la stratégie de prévention secondaire, à savoir l'abandon du dépistage sérologique chez les femmes enceintes [149]. Cela fut justifié par les points suivants : l'absence de démonstration d'un bénéfice clinique chez l'enfant de l'approche suivant une prévention secondaire, incluant dépistage sérologique puis traitement durant la grossesse [187] [131] [126] et également par le fait que l'incidence de l'infection primaire à *Toxoplasma gondii* chez l'adulte et tout particulièrement chez la femme enceinte a significativement diminué durant les dernières décennies (voir chapitre épidémiologie à la page 13).

Le tableau 6 résume les différentes stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale selon les pays.

Pays	Prévention primaire	Prévention secondaire	Prévention tertiaire	Autres
Angleterre, Pays de Galles, Ecosse, Pays-Bas	oui	non	non	TESSy pour Angleterre et Pays-Bas uniquement
France	oui	Dès 1992, sérologies mensuelles	non	TESSy depuis 2007
Autriche	oui	Depuis 1985, sérologies aux 3 mois	non	
Allemagne	oui	non	non	TESSy depuis 2001
Italie	oui	non	non	TESSy régionale (Campanie)
Danemark	?	non	1999-2007, IgM sur Guthrie.	TESSy
Suède	?	non	Oui entre 1997-1998	
Irlande	?	non	Oui entre 2005-2007	TESSy
Etats-Unis	oui	non	non	
Brésil	non	En cours d'évaluation	non	
Suisse	oui	Oui entre 1995-2008	non	Déclaration au Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU), uniquement les cas hospitalisés

Tableau 6 : Stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale selon le pays

d. Evaluation de la prévalence de la toxoplasmose congénitale chez les nouveau-nés à la maternité du CHUV à Lausanne, deux ans après l'arrêt des mesures de prévention secondaire

Suite à l'abandon de la prévention secondaire en Suisse, il a été décidé d'effectuer une étude de surveillance sérologique de la toxoplasmose congénitale au sein des nouveau-nés issus de deux maternités universitaires suisses, en l'occurrence celles de Bâle et de Lausanne. Le contexte, les objectifs, la méthodologie ainsi que le protocole de l'étude Lausannoise sont décrits sous le chapitre « 6. Annexes », p 66.

Les résultats de cette étude sont illustrés dans la figure 10 et les tableaux 7 et 8 ci-dessous. L'étude s'est déroulée du 11 janvier 2010 au 31 janvier 2013. Durant cette période, 8090 femmes ont été admises à la maternité du CHUV afin d'y accoucher. 5477 femmes ont accepté de participer à l'étude soit un taux de recrutement de 67,7%. En raison de grossesses multiples, le nombre total de nouveau-nés a été de 5585. Tous ces nouveau-nés ont eu un dépistage sérologique pour la toxoplasmose. Neuf nouveau-nés se sont avérés positifs soit pour IgA soit pour IgM (0,16%). Deux nouveau-nés ont été considérés comme faussement positifs (IgA à la limite de détection ; IgM négative) et ont donc été exclus. La prévalence de la toxoplasmose congénitale estimée sur ces résultats est donc de 7/5585 soit 0,13%.

Sur les 7 cas positifs, 3 cas n'ont pas eu d'investigation complémentaire en raison d'une perte de suivi. Au sein des 4 cas restants, tous ont bénéficié d'un examen clinique complet, d'un ultrason cérébral et d'un fond d'œil. Aucune anomalie n'a été mise en évidence. Par conséquent, aucune toxoplasmose symptomatique n'a été décelée chez les patients qui ont pu être évalués.

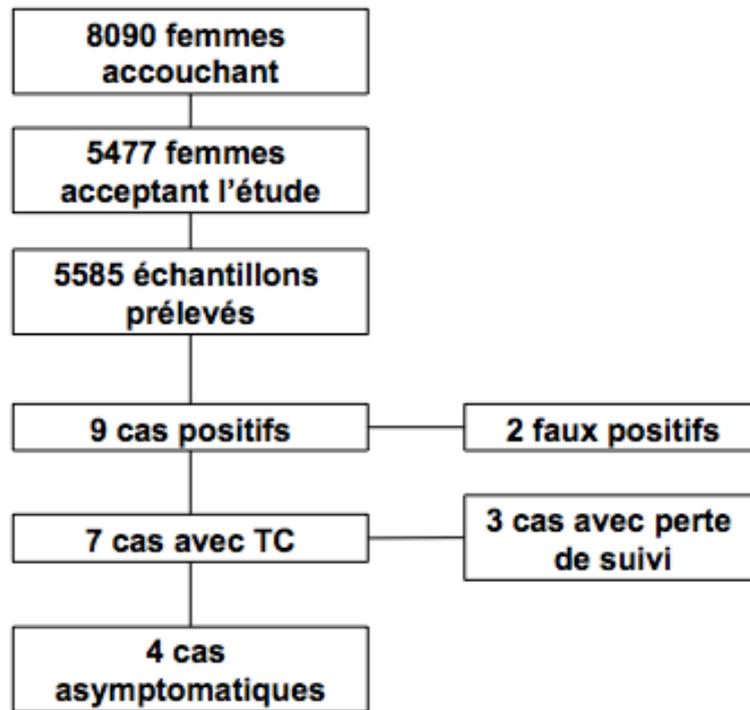


Figure 10 : Caractéristiques de l'étude

	2010	2011	2012	2013	Total
Parturientes accouchant au CHUV	2561	2584	2714	231	8090
Parturientes acceptant l'étude	1902 (74%)	1800 (70%)	1643 (60,5%)	132 (57,1%)	5477 (67.7%)
Nv-nés recrutés dans l'étude (spécimens de sang du cordon)	1942	1836	1672	135	5585
Sang cordon IgM ou IgA positif	5 (0,26%)	2 (0,11%)	2 (0,12%)	0	9 (0,16%)
Résultats faux-positif	2	0	0	0	2
Résultats vrai-positif (IgM ou IgA positif)	3 (0,15%)	2 (0,11%)	2 (0,12%)	0	7 (0,13%)
IgA positif	3	2	2	0	7 (100%)
Profil immunologique différent mère/enfant	1	1	1	0	3 (43%)
IgM positif	0	1	1	0	2 (29%)
Constellation sérologique					IgA positive isolément: 4x IgA et IgM positives avec profil différent: 2x IgA positive et Profil différent: 1x
Perte de suivi	3	0	0	0	3
Suivi : examen clinique + fond d'œil + US cérébral normal	0	2	2	0	4

Tableau 7 : Résultats et statistiques de l'étude

Patient	IgM	IgA	Immunoblot	Sérologies maternelles	Examens complémentaires
A*	-	+	profil immunologique identique pour IgG, absence d'IgM chez l'enfant	IgG/M/A positives	perte de suivi
B*	-	+	profil immunologique identique pour IgG, absence d'IgM chez l'enfant	IgG/M/A positives	perte de suivi
C	-	+	différent pour IgG et IgM#	IgG/A positives IgM négative	perte de suivi
D	-	limite +	non effectué	IgG/A positives IgM négative	non indiqué
E**	-	limite +	non effectué	IgG/M/A positives	non indiqué
F	-	+	identique pour IgG	IgG/M/A positives	normal
G	+	+	différent pour IgG et IgM	IgG/M/A positives	normal
H	+	+	identique pour IgG	IgG/M/A positives	normal
I	+	+	identique pour IgG différent pour IgM	IgG/M/A positives	normal

Tableau 8 : Résultats sérologiques des 9 nouveau-nés dépistés ainsi que leur suivi

* A et B: jumeaux fille/garçon

** La mère du patient E a acquis, durant sa première grossesse 2 ans auparavant, une toxoplasmose. Son premier enfant a eu une toxoplasmose congénitale asymptomatique.

très faible bande d'IgM détectée lors de l'immunoblot chez le nouveau-né malgré la sérologie initiale négative

3.10 Discussion

En raison des importantes atteintes pouvant survenir au niveau du fœtus, la toxoplasmose congénitale a fait l'objet d'une grande attention ces dernières décennies et a conduit au développement de diverses mesures de prévention, de dépistage et de traitement. La décision de ne plus recommander de dépistage systématique de la toxoplasmose en Suisse chez la femme durant sa grossesse a conduit à un changement de pensée et de pratique face à cette maladie. Plusieurs professionnels de la santé se sont sentis concernés et ont émis certaines craintes face à ce changement, mentionnant entre autre que cela pouvait conduire à une recrudescence de cas de toxoplasmose congénitale symptomatique. Les résultats de cette étude sont les premiers disponibles en Suisse dans le but d'évaluer l'impact de cette mesure au niveau régional, et ceci quelques années après l'arrêt du dépistage.

Sur la base des données recueillies, on observe une prévalence de toxoplasmose congénitale plus élevée que celle observée précédemment dans la même région géographique alors sous l'influence du dépistage prénatal [149]. A type de comparaison, la prévalence de la toxoplasmose congénitale entre 1994-1999 dans l'étude effectuée à Bâle [13] était de 0,012% (IC 95%, 0,002-0,035%). A Lausanne, les résultats obtenus montrent une augmentation significative de la prévalence, soit 0,13% (IC 95%, 0,05-0,258 ; binomial distribution, Stata 14, College Station, Tx, USA), correspondant donc à un risque accru de toxoplasmose congénitale de 1/798 naissances vivantes, soit une prévalence qui serait 10 fois plus élevée que dans la région de Bâle !

	Echantillons cordon nouveau- né	Prévalence de la TC (%)	IC 95%, limite inférieure	IC 95%, limite supérieure
Lausanne 2010-2012 (total)	5585	0,125	0,050	0,258
2010	1942	0,154	0,032	0,451
2011	1836	0,109	0,013	0,393
2012	1807	0,111	0,013	0,399
Bâle 1994- 1999	24950	0,012	0,002	0,035

Tableau 9 : Comparaison des données de l'étude Lausannoise avec celles obtenues lors de l'étude effectuée à Bâle [13].

Ce résultat est particulièrement intéressant car en admettant que le nombre de cas ait augmenté, on pourrait s'attendre à ce que le nombre de cas de toxoplasmose symptomatique soit également plus élevé même si notre étude n'a pas permis de le mettre en évidence, possiblement par manque de puissance. De plus, la perte de suivi de 3 enfants sur les 7 ayant été diagnostiqués comme positifs peut, elle aussi, avoir un impact négatif sur la capacité à déceler les cas symptomatiques.

Sous un autre aspect, l'arrêt du dépistage prénatal peut être interprété par la population générale et les femmes enceintes comme si la toxoplasmose n'était plus dangereuse pour le nouveau-né. Les résultats de cette étude pourraient dans ce sens signifier une diminution de l'efficacité de la prévention primaire, et ce malgré le renforcement de cette prévention suite à la mesure entreprise. Ceci était par ailleurs une des craintes émises lorsque le groupe suisse de travail sur la toxoplasmose congénitale avait alors proposé de supprimer le dépistage. Pour rappel, le renforcement de cette prévention a consisté en la publication d'un communiqué de presse et d'une fiche d'information concernant la toxoplasmose par l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) [117, 191]. Ces résultats sont aussi contradictoires avec l'opinion générale en Suisse relative à la toxoplasmose puisqu'il semble que la stratégie actuelle est considérée comme adéquate,

définitive et sans remise en question [192]. On peut encore noter que les données obtenues suite à la ré-inclusion de la toxoplasmose congénitale au sein de la surveillance nationale du SPSU (Swiss Paediatric Surveillance Unit) en 2009, simultanément à l'arrêt du dépistage prénatal, n'ont quant à elles permis de détecter que 4 nouveau-nés symptomatiques durant la période de 2009-2013 [193]. Cependant il convient de mentionner ici que le système de surveillance SPSU ne reflète pas entièrement la réalité puisque ce système ne recense que les cas de toxoplasmose congénitale ayant transité au sein de certaines cliniques pédiatriques suisses. Or, de nos jours, on relève que certains cas de toxoplasmose congénitale sont gérés par le pédiatre qui réfère ces patients de manière ambulatoire chez l'ophtalmologue, le radiologue ou encore le neuropédiatre pour les examens complémentaires. Ces cas ne sont donc pas recensés par le système SPSU. Un autre point intéressant à propos des données du SPSU est le fait que parmi ces 4 nouveau-nés, 3 ont été dépistés durant la grossesse (2 par un dépistage prénatal, 1 en lien avec des symptômes maternels). Ceci témoigne-t-il que malgré les nouvelles recommandations Suisses, on effectue encore un dépistage prénatal « sauvage » ; ou y avait-il des signes échographiques justifiant une sérologie?

Cette étude a cependant de nombreuses limites importantes. La première étant le taux de recrutement. Bien que le taux soit de 67,7% et qu'il corresponde aux standards Européens lors d'études ciblant la population féminine (31% à 74% selon l'« European Health Examination Survey Pilot Project ») [18], l'étude pourrait souffrir d'un certain biais de sélection et d'un manque de détermination de manière précise du diagnostic de toxoplasmose congénitale. L'estimation d'une prévalence au sein de cette population peut donc être hasardeuse. La population étudiée ne reflète qu'un échantillon de la population de la région puisque de nombreuses femmes accouchent également dans des hôpitaux régionaux et des cliniques. Dès lors on relève que la population de femmes accouchant au CHUV n'est pas un reflet général de la population habitant dans la région et encore moins de la population Suisse, créant là un important biais de sélection. Par exemple, certaines patientes pourraient avoir décliné l'étude

de par des difficultés de compréhension de la langue française. Deuxièmement, le dépistage sérologique à la naissance tel qu'il a été dans cette étude n'est pas un diagnostic définitif d'une toxoplasmose congénitale, un deuxième échantillon prélevé au niveau du sang périphérique est souhaitable pour confirmer le diagnostic tout en retenant que le gold-standard du diagnostic est la persistance des IgG à 1 année de vie ! Cette étude n'ayant pas été dessinée de façon à permettre de confirmer ce diagnostic, il convient de prendre ces résultats avec toutes les précautions nécessaires. Finalement, le taux élevé de perte de suivi (3 enfants sur les 7 dépistés positifs) est un facteur rendant l'interprétation et l'évaluation de cas symptomatiques impossible.

Pour toutes ces raisons, l'étude n'a malheureusement pas permis de définir avec précision la séroprévalence de la toxoplasmose congénitale suite à l'abandon du dépistage sérologique prénatal dans notre maternité. Les données récoltées en sont cependant une estimation possible et méritent d'être prises en considération.

3.11 Traitement

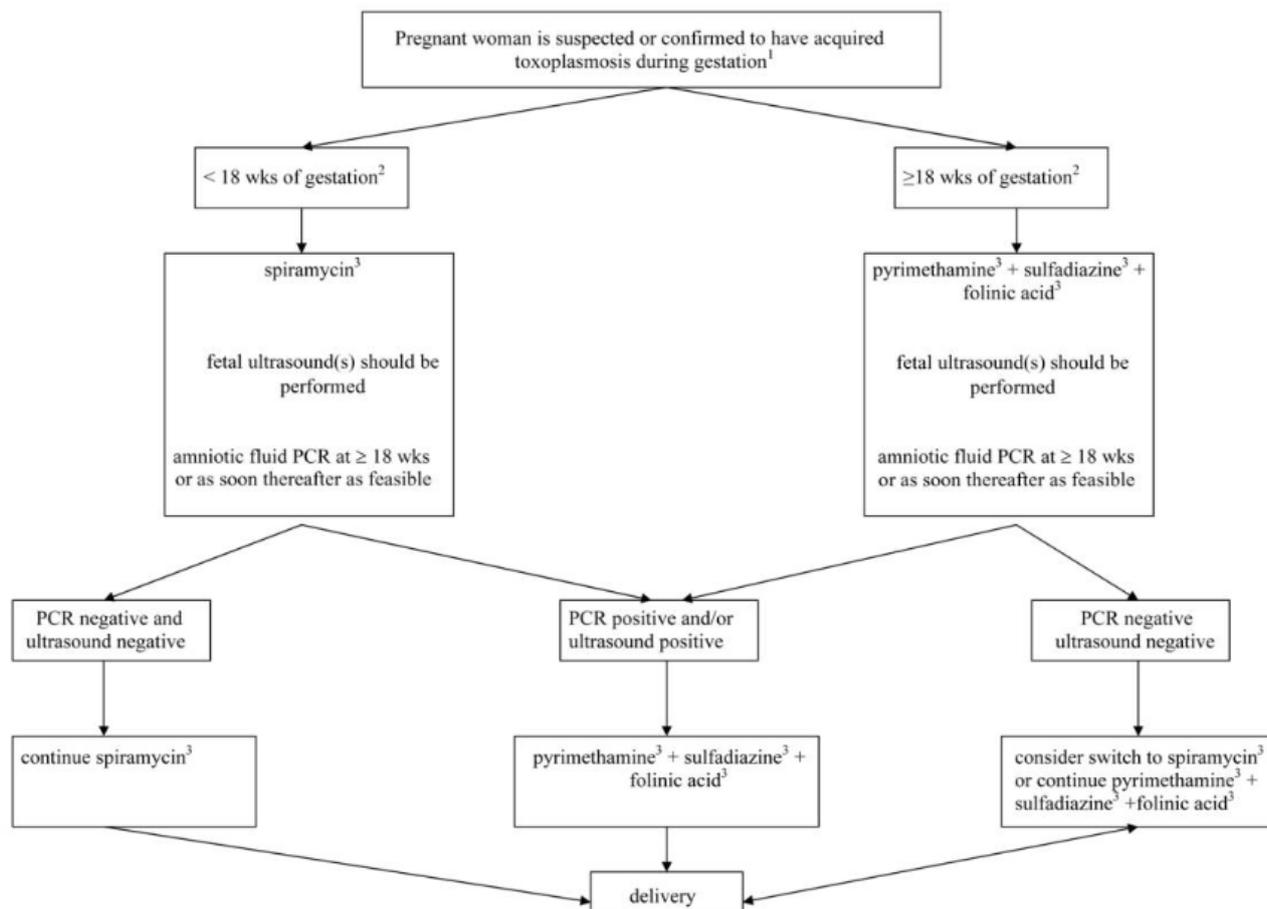
En guise d'introduction, on relève qu'à ce jour les médicaments anti-toxoplasmiques sont tous inefficaces sur la forme kystique. Ils ne permettent donc pas d'éliminer le parasite de l'organisme mais ciblent la forme virulente du parasite (le tachyzoïte) afin d'en limiter la propagation ainsi que l'inflammation et les conséquences induites par ce dernier. Les traitements actuellement disponibles et proposés sont utilisés durant la grossesse en cas de séroconversion et chez le nouveau-né en cas d'infection prouvée.

Traitement durant la grossesse en cas de sérologie positive

Le traitement de choix recommandé durant la grossesse est la spiramycine, antibiotique appartenant à la famille des macrolides. Son efficacité semble être corrélée au fait que des concentrations élevées sont atteintes dans le placenta des mammifères, diminuant de ce fait le taux de transmission transplacentaire

du *Toxoplasma* au fœtus [194]. La spiramycine est utilisée dans le but de diminuer la transmission de l'infection au fœtus en cas de diagnostic suspecté ou confirmé de toxoplasmose aiguë chez la femme enceinte lors du premier trimestre ou au plus tard début du deuxième trimestre. Ce traitement est poursuivi jusqu'à la naissance, sauf si le diagnostic d'atteinte fœtale est fortement suspecté ou établi. En effet, la spiramycine ne traverse pas la barrière placentaire et ne doit donc pas être utilisée en monothérapie en cas d'atteinte fœtale établie. En cas de diagnostic fortement suspecté d'atteinte fœtale (anomalie échographique suggestive) ou lors de diagnostic établi (par PCR du liquide amniotique), la spiramycine est alors interrompue et remplacée par un traitement combiné de pyriméthamine et d'un sulfamide (sulfadiazine ou sulfadoxine) et d'acide folinique. Ce traitement est donc instauré lors d'une infection suspectée ou diagnostiquée chez la femme enceinte lors du deuxième (dès la 18^{ème} semaine, ou dans certains centres dès la 14-16^{ème} semaine) ou du troisième trimestre. A noter que la pyriméthamine comporte un risque tératogène, raison pour laquelle elle est formellement interdite lors du premier trimestre. Elle induit également une dépression de la moelle osseuse dépendant de la dose et de la durée du traitement. Cette dépression est cependant réversible à l'arrêt du traitement. Finalement, étant un antagoniste de l'acide folinique, la pyriméthamine a été associée à un risque accru de malformation du tube neural [195]. Une numération cellulaire sanguine est donc recommandée de manière régulière de même qu'une supplémentation en acide folinique.

La figure 11 ainsi que le tableau 10 illustrent la stratégie de traitement durant la grossesse lors d'une infection à *Toxoplasma gondii*. Ces recommandations ne reflètent qu'un aperçu des différentes stratégies utilisées à travers le monde et n'est mentionnée ici qu'à titre indicatif.



*Figure 11 : Prise en charge de la femme enceinte avec suspicion ou confirmation d'une infection à *Toxoplasma gondii* acquise durant la grossesse. Adapté de Montoya et al. [85]*

Treatment	Dosage	Comments
Spiramycin	1 g (3 million U) every 8 h (for a total of 3 g or 9 million U per day)	Not teratogenic; does not treat infection in the fetus; indicated for pregnant women suspected of having acquired the infection at <18 weeks of gestation. Spiramycin treatment should be continued until delivery in women with low suspicion of fetal infection or those with documented negative results of amniotic fluid PCR and negative findings on ultrasounds at follow-up. Available in the United States only through the Investigational New Drug process at the FDA. Prior consultation with medical consultants ³ is required.
Pyrimethamine, sulfadiazine, and folinic acid	Pyrimethamine: 50 mg every 12 h for 2 days followed by 50 mg daily; sulfadiazine: initial dose of 75 mg/kg, followed by 50 mg/kg every 12 h (maximum, 4 g/day); folinic acid ^D (leucovorin): 10–20 mg daily (during and 1 week after completion of pyrimethamine therapy)	Pyrimethamine is teratogenic; therefore, this combination should not be used before week 18 of gestation (in some centers in Europe, it is used as early as week 14–16). Indicated for women suspected of having acquired infection at ≥18 weeks of gestation and those with documented fetal infection (positive result of amniotic fluid PCR) or abnormal ultrasound findings suggestive of congenital toxoplasmosis, given when patient is at ≥18 weeks of gestation

*Tableau 10 : Médicaments utilisés chez la femme enceinte avec infection suspectée ou prouvée à *Toxoplasma gondii* acquise durant la grossesse. Adapté de Montoya et al. [85]*

Les preuves scientifiques d'un traitement prénatal ont déjà été discutées précédemment (voir paragraphe sur la prévention secondaire à la page 36), on peut toutefois mentionner que malgré l'absence de preuve à ce jour d'un bénéfice de ce traitement, le traitement par spiramycine reste d'actualité, notamment parce que l'on n'a pas pu affirmer non plus que ce traitement était inutile ou inefficace [196].

Traitement du nouveau-né infecté

Le traitement généralement prescrit est une combinaison de pyriméthamine, sulfadiazine ou sulfadoxine et une supplémentation en acide folinique. En raison de sa compétitivité avec la bilirubine quant à la liaison aux protéines plasmatiques, la sulfadiazine est à éviter en cas d'ictère important ou dans les 2 premières semaines de vie. Dans ces conditions, elle est remplacée par la spiramycine. La durée du traitement est variable selon les pays et pratiques. Un traitement de 12 mois est cependant largement répandu (voir paragraphe sur la prévention tertiaire à la page 45). En cas d'atteinte rétinienne aiguë avec inflammation, un traitement par un corticostéroïde (p.ex prednisone orale) est parfois prescrit pour une durée variable de 4 à 6 semaines selon les résultats de l'examen du fond d'œil. Le traitement néonatal n'est pas sans effet secondaire avec risque d'anémie et de neutropénie induites, d'où la nécessité de supplémentation en acide folinique. Un contrôle régulier de la formule sanguine est donc requis. Une interruption de traitement est parfois nécessaire, entre 14 et 58% selon Daveluy A., et al. [197].

4. Conclusions

A ce jour, l'ensemble des intervenants en lien avec la toxoplasmose congénitale éprouve toujours de grandes difficultés à établir la stratégie de prévention la plus adéquate possible. Un changement de toute stratégie demande une évaluation rigoureuse de l'impact de cette dernière sur les patients et le système de santé. Les modalités de cette évaluation doivent de manière très stricte comprendre des données épidémiologiques adéquates de la séroprévalence de la toxoplasmose. Seul un dépistage national permettra d'établir ces données. Ensuite, il faudra évaluer sur le long-terme le pronostic des cas infectés. Il faudra également évaluer la nature du traitement, son efficacité et ses effets secondaires. Pour finir, une analyse coût-bénéfice devrait être effectuée. C'est avec l'ensemble de ces données que l'on pourra se permettre de juger au mieux si l'option d'avoir abandonné la prévention secondaire était légitime. Force est de constater qu'actuellement en Suisse, nous sommes loin d'avoir rempli ces critères.

En effet, au vu des nombreuses limites mentionnées lors de l'étude menée à Lausanne, on ne peut actuellement tirer aucune conclusion définitive sur les données épidémiologiques à disposition. L'argument que l'on n'a pas mis en évidence de recrudescence de cas de toxoplasmose congénitale symptomatique en Suisse après l'arrêt du dépistage prénatal systématique, sur la base des cas déclarés au système de surveillance SPSU n'est non plus valable, comme mentionné ailleurs dans ce travail. Un dépistage à la naissance systématique de tous les nouveau-nés (sang du cordon ou sang provenant de la carte de Guthrie) pourrait être une solution pour obtenir une vision plus précise de la séroprévalence de la toxoplasmose congénitale en Suisse, mais impliquera que les nouveau-nés détectés subissent une, voire plusieurs prises de sang complémentaires, afin de confirmer le diagnostic. Même en cas de diagnostic positif, la question de l'indication au traitement reste actuellement sans réponse. De ce fait, la place du dépistage de la toxoplasmose congénitale au sein du système de santé Suisse est toujours l'objet d'un grand débat.

5. Remerciements

Au **Professeur Jean-François Tolsa**, directeur de cette thèse, pour son investissement, son soutien ainsi que son aide primordiale à l'amélioration au fil du temps de ce manuscrit.

Au **Docteur Bernard Vaudaux**, pour la mise en œuvre de l'étude de surveillance sérologique, pour ses conseils avisés et son expérience dans ce domaine.

Au **Professeur Pascal Meylan**, pour la mise en œuvre de l'étude de surveillance sérologique, sa participation dans la gestion des données sérologiques et ses conseils pertinents.

Au **Professeur Patrick Hohlfeld**, pour la mise en œuvre de l'étude de surveillance sérologique au sein de la maternité.

Au **Professeur Pedro Manuel Marques-Vidal**, pour sa précieuse contribution à l'analyse statistique des résultats de l'étude lausannoise.

6. Annexes

6.1. Matériel et méthodes

Type d'étude :

Etude observationnelle monocentrique prospective, effectuée à la Maternité du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), sur une durée de 3 ans (du 11.01.2010 au 31.01.2013)

Critères d'inclusion :

Toutes les femmes accouchant à la Maternité du CHUV. Acceptation de participation à l'étude et signature du consentement.

Critères d'exclusion :

Aucun.

Prélèvements :

Prélèvement systématique de 8ml de sang maternel lors de la pose de voie veineuse périphérique en vue de l'accouchement et prélèvement de 8ml de sang du nouveau-né effectué à la naissance et après section du cordon ombilical, dans sa partie attachée au placenta.

Analyses :

Envoi et stockage des échantillons de sang au laboratoire de sérologie du CHUV, puis analyses sérologiques selon les méthodes de routine du laboratoire.

Détection sur le sang du nouveau-né des IgM anti-toxoplasma gondii par la méthode Elecsys Toxo IgM (électrochimiluminescence, Roche Diagnostics) et des IgA par la méthode Platelia Toxo IgA (Immunoenzymoessai, Biorad). En cas de sérologies suspectes, le laboratoire effectue une analyse complémentaire de type immunoblot (Toxoplasma Western Blot IgG-IgM, LBDIO Diagnostic, Lyon, France) sur le sang du nouveau-né et de la mère.

En cas de sérologies positives confirmant le diagnostic de toxoplasmose congénitale (IgA et/ou IgM positives ou profils immunologiques différents entre

la mère et le nouveau-né), un contact avec les parents du nouveau-né concerné et le médecin du nouveau-né est effectué afin de transmettre l'information et organiser prise en charge du nouveau-né et le bilan complémentaire nécessaire selon les recommandations en vigueur, soit un ultrason cérébral, un examen du fond d'œil ainsi qu'un suivi clinique.

La prévalence de la toxoplasmose congénitale a été calculée sur l'ensemble des données récoltées durant l'étude, puis une comparaison de ces résultats à ceux récoltés à la Maternité de l'Hôpital Universitaire de Bâle et les unités obstétricales régionales avoisinantes durant la période 1994-1999 (voir étude ref. 13) a été effectuée avec l'aide du logiciel Stata 14, College Station, Tx, USA et l'aide du Professeur Pedro Manuel Marques-Vidal du Département de Médecine Interne du CHUV.

6.2. Protocole :

Les lignes de ce sous-chapitre correspondent strictement au protocole de recherche clinique établi en 2009 par le Dr Bernard Vaudaux lors de l'élaboration de cette étude. Les coordonnées des investigateurs ne sont, par conséquent, plus d'actualité à ce jour.

Titre : ***Surveillance sérologique de la toxoplasmose maternelle et fœtale à la Maternité du CHUV***

Date de la soumission à la Commission d'éthique : 09.09.2009

Début de l'étude : dès réception de l'autorisation de la Commission d'éthique, idéalement au 1^{er} octobre 2009

Investigateur principal :

Dr Bernard Vaudaux

Responsable de l'Unité d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie du Département médico-chirurgical de pédiatrie (CHUV & HEL)

BH 11, CHUV, 1011 Lausanne

Tél 021 314 10 79 Fax 021 314 10 33 E-mail Bernard.Vaudaux@chuv.ch

Co-investigateurs :

Prof. Pascal Meylan

Responsable du Laboratoire de Sérologie

Institut de Microbiologie, CHUV, 1011 Lausanne

Tél 021 314 4098 Fax 021 314 4095 E-mail Pascal.Meylan@chuv.ch

Prof. Patrick Hohlfeld

Chef du Département de gynécologie-obstétrique-génétique

Maternité, CHUV, 1011 Lausanne

Tél 021 314 3513 Fax 021 314 3525 E-mail Patrick.Hohlfeld@chuv.ch

1. Exposé des motifs

1.1. Toxoplasmose, grossesse et fœtus

La toxoplasmose est une maladie infectieuse aiguë causée par un parasite appelé *Toxoplasma gondii*. Le parasite est transmis par manipulation et/ou ingestion de matières contaminées (aliments carnés, poussières, objets souillés). La personne infectée est le plus souvent asymptomatique ou présente une symptomatologie discrète à modérée de nature « grippale ». Toutefois, la parasitémie se produisant en cours de maladie peut prendre une dimension différente quand elle se produit chez une femme enceinte. Le parasite est en effet susceptible d'infecter le placenta et le fœtus puis de provoquer chez ce dernier une atteinte du cerveau et de la rétine.

1.2. Incidence de la toxoplasmose aiguë chez l'adulte

L'incidence de l'infection toxoplasmique aiguë chez l'adulte, et chez la femme enceinte en particulier, a considérablement diminué au cours des vingt dernières années en Suisse, entraînant du même coup une baisse du nombre total d'infections fœtales et du nombre d'infections symptomatiques chez le nouveau-né ou le nourrisson. Les observations faites dans les régions bâloise et lausannoise sont concordantes pour indiquer que le risque d'infection congénitale est actuellement de 1/2'300 naissances vivantes, et celui d'infection symptomatique précoce de 1/14'000-16'000 naissances vivantes [149]. L'extrapolation de ces données à l'ensemble du pays prédit une trentaine de cas d'infection congénitale par année, dont 4 à 5 présenteront une symptomatologie précoce. Cette prédiction est en accord avec les observations du réseau Swiss paediatric surveillance unit (SPSU) qui a identifié, en moyenne annuelle, 4 cas d'infection symptomatique précoce.

1.3. Impact des mesures de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte

Malgré une vingtaine d'années d'expérience avec la stratégie de dépistage et traitement en cours de grossesse, et ce dans plusieurs pays européens, nous n'avons toujours aucune évidence de l'efficacité de cette stratégie. Les nombreuses études effectuées sur le sujet, revues en profondeur par le groupe Eurotox [187], n'apportent aucune preuve que cette stratégie ait le moindre impact favorable sur le risque de transmission transplacentaire ni sur le risque pour l'enfant de développer une infection symptomatique.

1.4. Recommandation actuelle de l'Office fédéral de la santé publique

En conséquence de la forte baisse d'incidence de la toxoplasmose primaire chez la femme enceinte et de l'absence d'impact favorable du traitement anti-infectieux durant la grossesse, en décembre 2008, sur conseil du *Groupe suisse de travail pour la toxoplasmose congénitale*, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a recommandé l'arrêt du dépistage sérologique systématique de la toxoplasmose durant la grossesse [191].

1.5. Diagnostic de la toxoplasmose congénitale

In utero, le diagnostic de la toxoplasmose fœtale repose sur le prélèvement de liquide amniotique (PCR) ou de sang fœtal (sérologie ou PCR). A la naissance, le diagnostic de l'infection congénitale est fondé sur la mise en évidence d'IgM et/ou d'IgA chez l'enfant. La sensibilité est d'environ 60%. La mise en évidence chez le nouveau-né d'immunoglobulines de spécificité différente de celles de la mère (comparaison du profil immunoélectrophorétique mère/enfant par Western blotting) ajoute 20% de sensibilité à la détection. Cette dernière méthode est toutefois trop coûteuse en temps et matériel pour être applicable à large échelle. Enfin, le gold standard de ce diagnostic est fourni par la persistance, respectivement l'augmentation des IgG à l'âge de 1 an [103].

2. Justification de l'étude

L'infection toxoplasmique aiguë en cours de grossesse a considérablement diminué au cours des dernières décennies mais elle n'a pas totalement disparu, de sorte que des séroconversions continueront de se produire en cours de grossesse, aboutissant parfois à une infection fœtale. En outre, quoique l'impact du traitement maternel sur la transmission transplacentaire de l'infection ne soit effectivement pas démontré, cela ne permet pas non plus d'exclure un léger bénéfice.

De plus, nous ignorons dans quelle mesure l'intensité de la surveillance sérologique des femmes enceintes séronégatives est susceptible de motiver celles-ci à être compliantes aux mesures de prévention primaire. Il est donc concevable que l'abandon de la surveillance puisse alors entraîner indirectement une augmentation de l'incidence de toxoplasmose congénitale secondaire à une diminution de la prévention primaire.

Dans ce contexte d'incertitude, le *Groupe suisse de travail sur la toxoplasmose congénitale* a proposé que les régions de Bâle et de Lausanne mettent sur pied un système de surveillance sérologique des infections toxoplasmiques maternelles et fœtales pour détecter une éventuelle recrudescence des infections congénitales consécutive aux nouvelles recommandations.

3. Objectifs de l'étude

Estimer l'incidence de l'infection toxoplasmique chez les nouveau-nés en l'absence de dépistage maternel systématique en cours de grossesse. Cette incidence sera estimée par la mesure de l'incidence des marqueurs de l'infection aiguë chez les nouveau-nés (présence d'IgM, d'IgA ou profils immunologiques différents entre sérums maternel et néonatal).

4. Organisation générale de l'étude

- 4.1. Prélèvement systématique de 2 échantillons de sang à l'occasion de tous les accouchements se produisant à la Maternité du CHUV, l'un chez la mère et l'autre dans le sang du cordon (2500 naissances par année à la maternité du CHUV).
- 4.2. Entreposage des échantillons dûment étiquetés et identifiables dans une sérothèque du Laboratoire de sérologie clinique du CHUV.
- 4.3. Dépistage systématique des IgM et IgA anti-toxoplasmiques dans tous les spécimens de sang du cordon. Ces tests seront regroupés en séries hebdomadaires d'environ 50 analyses.
- 4.4. En cas de résultats suspects dans le sang du cordon, nouvelle analyse sérologique simultanée des échantillons maternel et néonatal avec recherche d'IgG, IgM, IgA et profils comparés en IgG et IgM.
- 4.5. Les résultats sérologiques positifs seront systématiquement signalés à la mère et transmis au médecin de l'enfant. La consultation ambulatoire de l'Unité d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie du DMCP sera à disposition des médecins traitants qui souhaiteraient y avoir recours pour avis spécialisé.
- 4.6. Les résultats négatifs ne seront en principe pas communiqués mais le résultat négatif d'un couple mère-enfant sera transmis au médecin traitant d'un enfant qui en ferait la demande.

5. Plan de l'étude

5.1. Lieu de l'étude

Maternité du CHUV

5.2. Type d'étude

Etude observationnelle avec recrutement prospectif systématique

5.3. Durée de l'étude

3 ans

5.4. Critères d'inclusion dans l'étude

Toutes les femmes accouchant à la Maternité du CHUV

5.5. Critères d'exclusion de l'étude

Aucun

5.6. Paramètres administratifs systématiquement relevés

Nom(s) et prénom(s) de la mère

Nom(s) et prénom(s) de l'enfant nouveau-né

Adresse et numéro de téléphone de la mère

Numéro d'ordre chronologique

5.7. Paramètres cliniques systématiquement relevés

Aucun

5.8. Prélèvements systématiquement effectués

Monovette de 8 ml de sang maternel natif

Monovette de 8 ml de sang du cordon ombilical natif

5.9. Matériel et méthode

Détection des IgM : Méthode Elecsys Toxo IgM (électrochimiluminescence, Roche Diagnostics)

Détection des IgA : Méthode Platelia Toxo IgA (Immunoenzymoessai, Biorad)

5.10. Personnel

Tous les dosages d'anticorps seront effectués par le Laboratoire de sérologie du CHUV et recourent aux méthodes sérologiques utilisées actuellement de routine par ce laboratoire.

5.11. Centralisation des données

Une liste administrative centralisée sera créée contenant, pour chaque couple mère-enfant, tous les paramètres administratifs mentionnés sous 5.6. Les données lisibles (noms, adresses, etc...) serviront à identifier les mères devant être averties en cas de résultat positif chez leur enfant. Le numéro d'ordre servira à identifier les échantillons sanguins appartenant à un même couple mère-enfant.

Une liste technique anonymisée sera créée contenant le résultat des tests sérologiques en regard de chaque numéro d'ordre. L'analyse scientifique des données ne nécessitera que la liste technique anonymisée.

6. Traitement des données

Les données scientifiques récoltées seront analysées par les investigateurs lausannois et transmises à l'OFSP, instigateur commanditaire de ce programme de surveillance.

7. Impact de l'étude sur le patient

Aucun impact physique désagréable ou défavorable n'est à attendre chez les mères dans la mesure où le prélèvement sanguin sera fait au cours de la prise de sang de routine que subit toute parturiente.

Aucun impact physique désagréable ou défavorable n'est à attendre chez les nouveau-nés non plus car le prélèvement sanguin sera fait, après la naissance et après section du cordon ombilical, dans la partie du cordon attachée au placenta. L'obtention du sang chez le nouveau-né ne requiert donc pas une prise de sang *sensu stricto* chez celui-ci.

Il est possible que la communication d'un résultat positif dans le sang du cordon déclenche une certaine anxiété chez les parents qui découvriront ainsi

subitement l'existence d'un problème potentiel dont ils n'avaient aucune connaissance auparavant. Ce phénomène devrait être contrebalancé par l'opportunité de prise en charge diagnostique et thérapeutique que fournit un résultat positif et mis en balance avec le bénéfice de la prise en charge précoce d'une infection congénitale non avérée cliniquement à la naissance.

Les frais inhérents à l'étude (prise de sang chez la mère et sur le cordon, examen sérologiques) ne seront pas facturés aux parturientes, ni à leur enfant.

En revanche, en cas de résultat positif dans le sang du cordon, les frais supplémentaires dus au bilan diagnostique complémentaire et au traitement (tous deux ordonnés par le médecin traitant) ne seront pas supportés par les organisateurs de l'étude mais facturés à l'assurance de l'enfant. Dans la mesure où des contrôles médicaux réguliers sont réglementairement prévus chez le nourrisson et libres de franchise, les frais supplémentaires susmentionnés n'occasionneront aucune dépense directement à la charge des familles concernées.

8. Financement de l'étude

8.1. Description et estimation des frais engendrés par l'étude

Détection des IgM : Méthode Elecsys Toxo IgM, 45 points, prix proposés pour des échantillons analysés en bloc à la convenance du laboratoire (50 tests en un run chaque semaine) : 11.- Fr par analyse.

Détection des IgA : Méthode Platelia Toxo IgA, 45 points, prix proposés pour des échantillons analysés en bloc à la convenance du laboratoire (45 tests en un run chaque semaine) : 16.- Fr par analyse.

Seuls les frais engendrés par les tests sérologiques systématiques sur le sang du cordon sont pris en compte dans notre demande. Les éventuels tests complémentaires de confirmation seront compris dans le forfait.

Total des dépenses par enfant : 27.- Fr.

Nombre annuel de naissances escompté à la Maternité du CHUV : 2'500

Total annuel des dépenses de laboratoire pour la surveillance sérologique : 67'500.- Fr. Une surveillance sérologique durant 3 ans porte le montant total à 202'500.- Fr.

8.2. Financement

Ce programme de surveillance sérologique a obtenu de l'OFSP (Unité de direction Santé publique) une subvention équivalente au montant requis pour les examens sérologiques systématique chez le nouveau (202'500.- Fr).

9. Suivi de l'étude

Le suivi de la surveillance sera assuré par le Dr Bernard Vaudaux pour les nouveau-nés, par le Prof Patrick Hohlfeld pour les parturientes et par le Dr Pascal Meylan pour les tests sérologiques.

Complément au protocole :

En cas de sérologies suspectes, le laboratoire a effectué un test complémentaire à savoir un immunoblot (Toxoplasma Western Blot IgG-IgM, LBDIO Diagnostic, Lyon, France). Ce dernier consiste en une comparaison des IgM et IgG de la mère et celles du nouveau-né. En cas de bandes présentes uniquement chez le nouveau-né, cela indique une synthèse d'immunoglobulines propres à l'enfant et confirme alors le diagnostic d'une infection fœtale.

En cas de diagnostic sérologique positif de toxoplasmose congénitale, un contact est pris avec le médecin traitant ainsi que les parents afin de les informer du diagnostic et de la nécessité d'effectuer des examens complémentaires dans le but de dépister une/des éventuelles séquelles de l'infection fœtale. Ces

examens, mandatés par le médecin traitant, consistent en un examen clinique, un fond d'œil par un ophtalmologue ainsi qu'un ultrason cérébral. En cas de dépistage de séquelle, prise en charge de l'enfant selon les recommandations de la Société Suisse de pédiatrie (SSP) [173].

Le protocole de l'étude a été soumis et accepté par le comité d'éthique de recherche de l'Université de Lausanne.

Lors de la mise en place de cette étude, le Dr Vaudaux a demandé au Dr Thomas Ferry de participer à la gestion des résultats et de gérer la communication des résultats si nécessaire aux parents ainsi qu'au médecin-traitant de l'enfant afin d'organiser le bilan complémentaire (ultrason cérébral, fond d'œil et suivi clinique).

6.3. Fiche d'information de l'OFSP : Toxoplasmose durant la grossesse



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur DFI
Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Santé publique

Date:

02.12.2008

Pour de plus amples informations:

Division Maladies transmissibles

Fiche d'information

Toxoplasmose durant la grossesse

La toxoplasmose est une maladie infectieuse causée par un parasite microscopique. Lorsqu'une femme enceinte contracte l'infection, elle peut occasionnellement la transmettre à l'enfant à naître. Dans de rares cas, cela peut entraîner des lésions oculaires et cérébrales. L'infection survient le plus souvent lors de consommation de viande crue ou insuffisamment cuite.

Comment puis-je protéger mon enfant avant la naissance ?

Il existe des médicaments qui ont une certaine action contre les parasites. Malheureusement, ces médicaments ne permettent pas d'empêcher la transmission de l'infection à l'enfant ou d'empêcher l'apparition de symptômes chez les enfants infectés. Un diagnostic ou un traitement de l'infection durant la grossesse n'est donc pas utile.

Y a-t-il malgré tout un moyen de protéger mon enfant ?

Vous pouvez tout de même réduire le risque de toxoplasmose en cours de grossesse. En suivant un certain nombre de recommandations simples, il est possible de réduire la probabilité d'être infectée durant la grossesse.

A quoi dois-je faire particulièrement attention en cuisine ou en termes d'alimentation ?

A la cuisine et à table : pendant toute la grossesse, évitez de consommer de la viande crue (par exemple steak tartare) ou insuffisamment cuite (en particulier viande saignante de bœuf, d'agneau, de volaille ou de gibier). Lavez soigneusement les mains et les instruments de cuisine lorsque vous manipulez de la viande crue ou des abats.

Que puis-je faire d'autre (à la maison, au jardin, au travail) ou si je possède un chat ?

Les parasites peuvent se multiplier dans l'intestin du chat et peuvent être déposés dans l'environnement lorsque le chat émet des selles. Le risque de contagion est faible, mais il est prudent de se laver soigneusement les mains après manipulation de sable, de terre ou de légumes frais. Ne nourrissez pas votre chat avec de la viande fraîche mais avec des aliments en boîte. La litière du chat n'a pas sa place dans la cuisine. Portez des gants de caoutchouc lorsque vous nettoyez la litière du chat et lavez-vous soigneusement les mains après. Soyez attentive à une bonne hygiène des mains également si vous travaillez dans l'agriculture, la restauration, le commerce de fleurs ou de petits animaux.

Pour de plus amples informations:

Office fédéral de la santé publique, Unité de direction Santé publique, Division Maladies transmissibles, Section Maladies infectieuses, téléphone +41 31 323 87 06, karim.boubaker@bag.admin.ch, www.bag.admin.ch
Fiche d'information, Toxoplasmose durant la grossesse.
Cette feuille de données est également disponible en allemand et en italien.
02.12.2008

7. REFERENCES

1. Jones, J.L., et al., *Congenital toxoplasmosis: a review*. *Obstet Gynecol Surv*, 2001. **56**(5): p. 296-305.
2. Montoya, J.G. and F. Rosso, *Diagnosis and management of toxoplasmosis*. *Clin Perinatol*, 2005. **32**(3): p. 705-26.
3. Bowie, W.R., et al., *Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team*. *Lancet*, 1997. **350**(9072): p. 173-7.
4. Miller, M.A., et al., *Coastal freshwater runoff is a risk factor for Toxoplasma gondii infection of southern sea otters (Enhydra lutris nereis)*. *Int J Parasitol*, 2002. **32**(8): p. 997-1006.
5. Miller, M.A., et al., *An unusual genotype of Toxoplasma gondii is common in California sea otters (Enhydra lutris nereis) and is a cause of mortality*. *Int J Parasitol*, 2004. **34**(3): p. 275-84.
6. Dubey, J.P., et al., *Toxoplasma gondii isolates of free-ranging chickens from Rio de Janeiro, Brazil: mouse mortality, genotype, and oocyst shedding by cats*. *J Parasitol*, 2003. **89**(4): p. 851-3.
7. Bahia-Oliveira, L.M., et al., *Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil*. *Emerg Infect Dis*, 2003. **9**(1): p. 55-62.
8. Robert-Gangneux, F., *It is not only the cat that did it: how to prevent and treat congenital toxoplasmosis*. *J Infect*, 2014. **68 Suppl 1**: p. S125-33.
9. Elsheikha, H.M., *Congenital toxoplasmosis: priorities for further health promotion action*. *Public Health*, 2008. **122**(4): p. 335-53.
10. Berger, F., Y. Le Strat, and J.C. Desenclos, *Toxoplasmosis in pregnant women in France: trends in seroprevalence and incidence, and associated factors, 1995-2003*. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*, 2008. **14-15**: p. 117-121.
11. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1995. **125**(65): p. 3S-120S.
12. Kind, C. and G. Duc, *[Prenatal and perinatal infections--problems for the practicing pediatrician: group B streptococci, varicella, toxoplasmosis]*. *Schweiz Med Wochenschr*, 1996. **126**(7): p. 264-76.
13. Signorell, L.M., et al., *Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in northwestern Switzerland, 1982-1999*. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. **25**(2): p. 123-8.
14. Ancelle, T., et al., *La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995*. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1996. **51**: p. 227-229.
15. Berger, F., et al., *Toxoplasmosis among pregnant women in France: risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003*. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2009. **57**(4): p. 241-8.
16. Blondel, B., et al., *Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2012. **41**(4): p. e1-e15.
17. Desmonts, G., J. Couvreur, and M.S. Ben Rachid, *[Toxoplasmosis, the mother and the child]*. *Arch Fr Pediatr*, 1965. **22**(10): p. 1183-200.
18. Bruaire, M. and C. Jestin, *Immunité et infections toxoplasmiques de la femme enceinte en France*. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1984. **51**: p. 2-3.
19. HAS, *Diagnostique biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal) et la toxoplasmose oculaire*. 2017, Haute Autorité de Santé.
20. Nogareda, F., et al., *Incidence and prevalence of Toxoplasma gondii infection in women in France, 1980-2020: model-based estimation*. *Epidemiol Infect*, 2014. **142**(8): p. 1661-70.

21. Prusa, A.R., et al., *The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(2): p. e4-e10.
22. Villena, I., et al., *Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system*. Euro Surveill, 2010. **15**(25).
23. Jones, J.L., D. Kruszon-Moran, and M. Wilson, *Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999-2000*. Emerg Infect Dis, 2003. **9**(11): p. 1371-4.
24. Lopez, A., et al., *Preventing congenital toxoplasmosis*. MMWR Recomm Rep, 2000. **49**(RR-2): p. 59-68.
25. Guerina, N.G., et al., *Neonatal serologic screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group*. N Engl J Med, 1994. **330**(26): p. 1858-63.
26. Alford, C.A., Jr., S. Stagno, and D.W. Reynolds, *Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease*. Bull N Y Acad Med, 1974. **50**(2): p. 160-81.
27. Kimball, A.C., B.H. Kean, and F. Fuchs, *Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 4,048 obstetric patients*. Am J Obstet Gynecol, 1971. **111**(2): p. 211-8.
28. Jenum, P.A., et al., *Prevalence of Toxoplasma gondii specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway*. Epidemiol Infect, 1998. **120**(1): p. 87-92.
29. Hershey, D.W. and J.A. McGregor, *Low prevalence of Toxoplasma infection in a Rocky Mountain prenatal population*. Obstet Gynecol, 1987. **70**(6): p. 900-2.
30. Rai, S.K., et al., *Seroepidemiological study of toxoplasmosis in two different geographical areas in Nepal*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1994. **25**(3): p. 479-84.
31. Montoya, J.G. and O. Liesenfeld, *Toxoplasmosis*. Lancet, 2004. **363**(9425): p. 1965-76.
32. Rajkhowa, S., D.K. Sarma, and C. Rajkhowa, *Seroprevalence of Toxoplasma gondii antibodies in captive mithuns (Bos frontalis) from India*. Vet Parasitol, 2006. **135**(3-4): p. 369-74.
33. Desmonts, G. and J. Couvreur, *Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies*. N Engl J Med, 1974. **290**(20): p. 1110-6.
34. Evengard, B., et al., *Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden*. Epidemiol Infect, 2001. **127**(1): p. 121-7.
35. Jenum, P.A., et al., *Incidence of Toxoplasma gondii infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women*. J Clin Microbiol, 1998. **36**(10): p. 2900-6.
36. Smith, K.L., et al., *Prevalence of Toxoplasma gondii antibodies in US military recruits in 1989: comparison with data published in 1965*. Clin Infect Dis, 1996. **23**(5): p. 1182-3.
37. Cook, A.J., et al., *Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis*. BMJ, 2000. **321**(7254): p. 142-7.
38. Mead, P.S., et al., *Food-related illness and death in the United States*. Emerg Infect Dis, 1999. **5**(5): p. 607-25.
39. Hill, D. and J.P. Dubey, *Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention*. Clin Microbiol Infect, 2002. **8**(10): p. 634-40.
40. Kapperud, G., et al., *Risk factors for Toxoplasma gondii infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway*. Am J Epidemiol, 1996. **144**(4): p. 405-12.
41. Buffolano, W., et al., *Risk factors for recent toxoplasma infection in pregnant women in Naples*. Epidemiol Infect, 1996. **116**(3): p. 347-51.
42. Roghmann, M.C., et al., *Decreased seroprevalence for Toxoplasma gondii in Seventh Day Adventists in Maryland*. Am J Trop Med Hyg, 1999. **60**(5): p. 790-2.

43. Garcia, J.L., et al., [*Seroprevalence, epidemiology and ocular evaluation of human toxoplasmosis in the rural zone Jauguapita (Parana) Brazil*]. *Rev Panam Salud Publica*, 1999. **6**(3): p. 157-63.
44. Ulmanen, I. and P. Leinikki, *The role of pet cats in the seroepidemiology of toxoplasmosis*. *Scand J Infect Dis*, 1975. **7**(1): p. 67-71.
45. Price, J.H., *Toxoplasma infection in an urban community*. *Br Med J*, 1969. **4**(5676): p. 141-3.
46. Weigel, R.M., et al., *Risk factors for transmission of Toxoplasma gondii on swine farms in Illinois*. *J Parasitol*, 1995. **81**(5): p. 736-41.
47. Alvarado-Esquivel, C., et al., *Seroepidemiology of Toxoplasma gondii infection in pregnant women in a public hospital in northern Mexico*. *BMC Infect Dis*, 2006. **6**: p. 113.
48. Taylor, M.R., et al., *Community study of toxoplasma antibodies in urban and rural schoolchildren aged 4 to 18 years*. *Arch Dis Child*, 1997. **77**(5): p. 406-9.
49. Vaage, L. and T. Midtvedt, *Epidemiological aspects of toxoplasmosis. II. The prevalence of positive toxoplasmin reactions in naval recruits from different parts of Norway*. *Scand J Infect Dis*, 1975. **7**(3): p. 218-21.
50. Dubey, J.P., *Duration of immunity to shedding of Toxoplasma gondii oocysts by cats*. *J Parasitol*, 1995. **81**(3): p. 410-5.
51. Greene, C., *Pet ownership for immunocompromised people*, in *Kirk's current veterinary therapy. Small animal practice*, J.D. Bonagura and R.W. Kirk, Editors. 1995, Saunders: Philadelphia. p. 271-76.
52. Sibley, L.D. and J.C. Boothroyd, *Virulent strains of Toxoplasma gondii comprise a single clonal lineage*. *Nature*, 1992. **359**(6390): p. 82-5.
53. Grigg, M.E., et al., *Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis*. *J Infect Dis*, 2001. **184**(5): p. 633-9.
54. Khan, A., et al., *Genetic divergence of Toxoplasma gondii strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil*. *Emerg Infect Dis*, 2006. **12**(6): p. 942-9.
55. Vallochi, A.L., et al., *The genotype of Toxoplasma gondii strains causing ocular toxoplasmosis in humans in Brazil*. *Am J Ophthalmol*, 2005. **139**(2): p. 350-1.
56. Khan, A., et al., *Composite genome map and recombination parameters derived from three archetypal lineages of Toxoplasma gondii*. *Nucleic Acids Res*, 2005. **33**(9): p. 2980-92.
57. Peyron, F., et al., *Serotyping of Toxoplasma gondii in chronically infected pregnant women: predominance of type II in Europe and types I and III in Colombia (South America)*. *Microbes Infect*, 2006. **8**(9-10): p. 2333-40.
58. Ferreira Ade, M., et al., *Genetic analysis of natural recombinant Brazilian Toxoplasma gondii strains by multilocus PCR-RFLP*. *Infect Genet Evol*, 2006. **6**(1): p. 22-31.
59. Ajzenberg, D., et al., *Genotype of 86 Toxoplasma gondii isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings*. *J Infect Dis*, 2002. **186**(5): p. 684-9.
60. Howe, D.K., et al., *Determination of genotypes of Toxoplasma gondii strains isolated from patients with toxoplasmosis*. *J Clin Microbiol*, 1997. **35**(6): p. 1411-4.
61. Kong, J.T., et al., *Serotyping of Toxoplasma gondii infections in humans using synthetic peptides*. *J Infect Dis*, 2003. **187**(9): p. 1484-95.
62. Remington, J., *Toxoplasmosis*, in *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, J.S. Remington and J.O. Klein, Editors. 2001, Saunders: Philadelphia. p. 205-346.
63. Koppe, J.G., D.H. Loewer-Sieger, and H. de Roever-Bonnet, *Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis*. *Lancet*, 1986. **1**(8475): p. 254-6.

64. Lebech, M. and E. Petersen, *Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in Denmark: presentation of the design of a prospective study*. Scand J Infect Dis Suppl, 1992. **84**: p. 75-9.
65. Stray-Pedersen, B., *Toxoplasmosis in pregnancy*. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 1993. **7**(1): p. 107-37.
66. Bonfioli, A.A. and F. Orefice, *Toxoplasmosis*. Semin Ophthalmol, 2005. **20**(3): p. 129-41.
67. Fernandes, L.C. and F. Orefice, *Aspectos clinicos e epidemiologicos das uveites, em servicos de referencia em Belo Horizonte 1970-1993, parte I*. Rev Bras Oftal, 1996. **55**: p. 569-578.
68. Fernandes, L.C. and F. Orefice, *Aspectos clinicos e epidemiologicos das uveites, em servicos de referencia em Belo Horizonte 1970-1993, parte II*. Rev Bras Oftal, 1996. **55**: p. 579-592.
69. Silveira, C.A.M., *Estudo da toxoplasmose ocular na regio de Erechim, RS*. 1997, UFSP.
70. Bahia, M.D., F. Orefice, and G.M.Q. Andrade, *Analise clinica das lesoes de retinocoroidite em crianas portadoras de toxoplasme congenita*. Rev Bras Oftal, 1992. **51**: p. 265-272.
71. Assis Jr, R., et al., *Estudo de 52 casos com lesoes ativas supostamente toxoplasmicas*. Rev Bras Oftal, 1997. **56**(8): p. 569-585.
72. Roizen, N., et al., *Impact of visual impairment on measures of cognitive function for children with congenital toxoplasmosis: implications for compensatory intervention strategies*. Pediatrics, 2006. **118**(2): p. e379-90.
73. Roizen, N.J., *Nongenetic causes of hearing loss*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2003. **9**(2): p. 120-7.
74. Brookhouser, P.E., *Sensorineural hearing loss in children*. Pediatr Clin North Am, 1996. **43**(6): p. 1195-216.
75. Kenna, M.A., *Medical management of childhood hearing loss*. Pediatr Ann, 2004. **33**(12): p. 822-32.
76. Brown, E.D., et al., *A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2009. **73**(5): p. 707-11.
77. Stagno, S., et al., *Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections*. Pediatrics, 1977. **59**(5): p. 669-78.
78. Wilson, C.B., et al., *Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection*. Pediatrics, 1980. **66**(5): p. 767-74.
79. McAuley, J., et al., *Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial*. Clin Infect Dis, 1994. **18**(1): p. 38-72.
80. McLeod, R., et al., *Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(10): p. 1383-94.
81. Andrade, G.M., et al., *Hearing loss in congenital toxoplasmosis detected by newborn screening*. Braz J Otorhinolaryngol, 2008. **74**(1): p. 21-8.
82. Liesenfeld, O., et al., *False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test*. J Clin Microbiol, 1997. **35**(1): p. 174-8.
83. Wilson, M., et al., *Evaluation of six commercial kits for detection of human immunoglobulin M antibodies to Toxoplasma gondii. The FDA Toxoplasmosis Ad Hoc Working Group*. J Clin Microbiol, 1997. **35**(12): p. 3112-5.
84. FDA, *FDA Public Health advisory: limitations of toxoplasma IgM commercial test kits*, F.a.D.A. US Public Health Service. Department of Health and Human Services, Editor. 1997: Rockville (MD).
85. Montoya, J.G. and J.S. Remington, *Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(4): p. 554-66.

86. Flori, P., et al., [*Toxoplasma gondii* serology in pregnant woman: characteristics and pitfalls]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2009. **67**(2): p. 125-33.
87. Romand, S., et al., *Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis*. *Obstet Gynecol*, 2001. **97**(2): p. 296-300.
88. Romand, S., et al., *Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. **190**(3): p. 797-802.
89. Garcia-Meric, P., et al., [*Management of congenital toxoplasmosis in France: current data*]. *Presse Med*, 2010. **39**(5): p. 530-8.
90. Kasper, D.C., et al., *Quantitative real-time polymerase chain reaction for the accurate detection of Toxoplasma gondii in amniotic fluid*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2009. **63**(1): p. 10-5.
91. Bessieres, M.H., et al., *Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2009. **104**(2): p. 389-92.
92. Wallon, M., et al., *Accuracy of real-time polymerase chain reaction for Toxoplasma gondii in amniotic fluid*. *Obstet Gynecol*, 2010. **115**(4): p. 727-33.
93. Gilbert, R.E., et al., *Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth*. *J Med Screen*, 2007. **14**(1): p. 8-13.
94. Lebech, M., et al., *Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group*. *Lancet*, 1999. **353**(9167): p. 1834-7.
95. Stepick-Biek, P., et al., *IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis*. *J Infect Dis*, 1990. **162**(1): p. 270-3.
96. Murat, J.B., et al., *Assessment of the IgA immunosorbent agglutination assay for the diagnosis of congenital toxoplasmosis on a series of 145 toxoplasmic seroconversions*. *Clin Vaccine Immunol*, 2015. **22**(4): p. 456-8.
97. Chumpitazi, B.F., et al., *Diagnosis of congenital toxoplasmosis by immunoblotting and relationship with other methods*. *J Clin Microbiol*, 1995. **33**(6): p. 1479-85.
98. Robert-Gangneux, F., et al., *Performance of a Western blot assay to compare mother and newborn anti-Toxoplasma antibodies for the early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999. **18**(9): p. 648-54.
99. Gross, U., et al., *Comparative immunoglobulin G antibody profiles between mother and child (CGMC test) for early diagnosis of congenital toxoplasmosis*. *J Clin Microbiol*, 2000. **38**(10): p. 3619-22.
100. Tissot Dupont, D., et al., *Usefulness of Western blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003. **22**(2): p. 122-5.
101. Pinon, J.M., et al., *Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: value of comparative enzyme-linked immunofiltration assay immunological profiles and anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies*. *J Clin Microbiol*, 1996. **34**(3): p. 579-83.
102. Jaisson-Hot, I., et al., [*Congenital toxoplasmosis. Transitory negative serology*]. *Presse Med*, 2001. **30**(20): p. 1001-4.
103. Pinon, J.M., et al., *Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies*. *J Clin Microbiol*, 2001. **39**(6): p. 2267-71.
104. Fuentes, I., et al., *Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR*. *J Clin Microbiol*, 1996. **34**(10): p. 2368-71.

105. Costa, J.G., et al., *Real-time PCR as a prognostic tool for human congenital toxoplasmosis*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(8): p. 2766-8.
106. Sterkers, Y., et al., *Diagnosis of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction on neonatal peripheral blood*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011. **71**(2): p. 174-6.
107. Marangoni, A., et al., *Evaluation of a new protocol for retrospective diagnosis of congenital toxoplasmosis by use of Guthrie cards*. J Clin Microbiol, 2014. **52**(8): p. 2963-70.
108. Dunn, D., et al., *Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling*. Lancet, 1999. **353**(9167): p. 1829-33.
109. Berrebi, A., et al., *Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007. **135**(1): p. 53-7.
110. Kieffer, F., et al., *Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis*. Pediatr Infect Dis J, 2008. **27**(1): p. 27-32.
111. Foulon, W., A. Naessens, and M.P. Derde, *Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis*. Am J Perinatol, 1994. **11**(1): p. 57-62.
112. Carter, A.O. and J.W. Frank, *Congenital toxoplasmosis: epidemiologic features and control*. CMAJ, 1986. **135**(6): p. 618-23.
113. Russo, M. and B. Galanti, *[Prevention of congenital toxoplasmosis]*. Clin Ter, 1990. **134**(6): p. 383-92.
114. Foulon, W., *Congenital toxoplasmosis: is screening desirable?* Scand J Infect Dis Suppl, 1992. **84**: p. 11-7.
115. Di Mario, S., et al., *Prenatal education for congenital toxoplasmosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. CD006171.
116. Carter, A.O., et al., *The effectiveness of a prenatal education programme for the prevention of congenital toxoplasmosis*. Epidemiol Infect, 1989. **103**(3): p. 539-45.
117. OFSP, *Fiche d'information « Toxoplasmose durant la grossesse » de l'Office Fédéral de la Santé Publique de la Confédération Suisse*, D.F.d. l'Intérieur, Editor. 2008.
118. Desmonts, G. and J. Couvreur, *Congenital toxoplasmosis: a prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy*. Ann Pediatr (Paris), 1984. **31**(10): p. 805-809.
119. Forestier, F., et al., *[Infectious fetal diseases. Prevention, prenatal diagnosis, practical measures]*. Presse Med, 1991. **20**(30): p. 1448-54.
120. Hohlfeld, P., et al., *Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment*. J Pediatr, 1989. **115**(5 Pt 1): p. 765-9.
121. Couvreur, J., G. Desmonts, and P. Thulliez, *Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection*. J Antimicrob Chemother, 1988. **22 Suppl B**: p. 193-200.
122. Gilbert, R.E. and C.S. Peckham, *Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen?* J Med Screen, 2002. **9**(3): p. 135-41.
123. Foulon, W., 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, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 410-5.
124. Gilbert, R.E., et al., *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, 2001. **30**(6): p. 1303-8.
125. Gilbert, R., L. Gras, and T. European Multicentre Study on Congenital, *Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of Toxoplasma gondii*. BJOG, 2003. **110**(2): p. 112-20.

126. Thiebaut, R., et al., *Syrocot Study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data.* Lancet, 2007. **369**(9556): p. 115-22.
127. Gras, L., et al., *Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres.* Acta Paediatr, 2005. **94**(12): p. 1721-31.
128. Tan, H.K., et al., *Risk of visual impairment in children with congenital toxoplasmic retinochoroiditis.* Am J Ophthalmol, 2007. **144**(5): p. 648-653.
129. Freeman, K., et al., *Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study.* Pediatrics, 2008. **121**(5): p. e1215-22.
130. Gras, L., et al., *Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis.* Int J Epidemiol, 2001. **30**(6): p. 1309-13.
131. Peyron, F., et al., *Treatments for toxoplasmosis in pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD001684.
132. Wallon, M., et al., *Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years.* Clin Infect Dis, 2013. **56**(9): p. 1223-31.
133. Cortina-Borja, M., et al., *Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study.* PLoS Med, 2010. **7**(10).
134. Hotop, A., H. Hlobil, and U. Gross, *Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy.* Clin Infect Dis, 2012. **54**(11): p. 1545-52.
135. Robert-Gangneux, F., et al., *Congenital toxoplasmosis after a preconceptional or periconceptional maternal infection.* Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(7): p. 660-1.
136. Chemla, C., et al., *Preconception seroconversion and maternal seronegativity at delivery do not rule out the risk of congenital toxoplasmosis.* Clin Diagn Lab Immunol, 2002. **9**(2): p. 489-90.
137. Marty, P., et al., *Prenatal diagnosis of severe fetal toxoplasmosis as a result of toxoplasmic reactivation in an HIV-1 seropositive woman.* Prenat Diagn, 1994. **14**(5): p. 414-5.
138. D'Ercole, C., et al., *Recurrent congenital toxoplasmosis in a woman with lupus erythematosus.* Prenat Diagn, 1995. **15**(12): p. 1171-5.
139. Kodjikian, L., et al., *Vertical transmission of toxoplasmosis from a chronically infected immunocompetent woman.* Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(3): p. 272-4.
140. Silveira, C., et al., *Toxoplasmosis transmitted to a newborn from the mother infected 20 years earlier.* Am J Ophthalmol, 2003. **136**(2): p. 370-1.
141. Elbez-Rubinstein, A., et al., *Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review.* J Infect Dis, 2009. **199**(2): p. 280-5.
142. Gilstrap, L., *Infections in Pregnancy.* 2nd ed. 1997, New York: Wiley-Liss.
143. Frenkel, J.K., *Biology of toxoplasma gondii,* in *Congenital toxoplasmosis. Scientific background, clinical management and control,* P. Ambroise-Thomas and E. Petersen, Editors. 2000, Springer: Paris.
144. Jacquemard, F., *Clinical aspects of infection during pregnancy,* in *Congenital toxoplasmosis. Scientific background, clinical management and control,* P. Ambroise-Thomas and E. Petersen, Editors. 2000, Springer: Paris.
145. Schoondermark-Van de Ven, E., et al., *Congenital toxoplasmosis: an experimental study in rhesus monkeys for transmission and prenatal diagnosis.* Exp Parasitol, 1993. **77**(2): p. 200-11.

146. Eskild, A. and P. Magnus, *Commentary: Little evidence of effective prenatal treatment against congenital toxoplasmosis--the implications for testing in pregnancy*. Int J Epidemiol, 2001. **30**(6): p. 1314-5.
147. Stillwaggon, E., et al., *Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model*. PLoS Negl Trop Dis, 2011. **5**(9): p. e1333.
148. Lappalainen, M., et al., *Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy*. Scand J Infect Dis, 1995. **27**(3): p. 265-72.
149. Boubaker, K., et al., *Toxoplasmosis during pregnancy and infancy. A new approach for Switzerland*. Swiss Med Wkly, 2008. **138**(49-50 Suppl 168): p. 1-8.
150. Stewart-Brown, S. and A. Farmer, *Screening could seriously damage your health*. BMJ, 1997. **314**(7080): p. 533-4.
151. Seeds, J.W., *Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe?* Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(2): p. 607-15.
152. Cederholm, M., B. Haglund, and O. Axelsson, *Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping*. BJOG, 2005. **112**(4): p. 394-402.
153. Papantoniou, N.E., et al., *Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis*. BJOG, 2001. **108**(10): p. 1053-6.
154. Rochon, M. and J. Stone, *Invasive procedures in multiple gestations*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2003. **15**(2): p. 167-75.
155. Mandelbrot, L., et al., *Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial*. Am J Obstet Gynecol, 2018.
156. Paul, M., et al., *Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of Toxoplasma gondii-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(1): p. 30-6.
157. Neto, E.C., et al., *Newborn screening for congenital infectious diseases*. Emerg Infect Dis, 2004. **10**(6): p. 1068-73.
158. Vela-Amieva, M., et al., *Short report: neonatal screening pilot study of Toxoplasma gondii congenital infection in Mexico*. Am J Trop Med Hyg, 2005. **72**(2): p. 142-4.
159. Schmidt, D.R., et al., *The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999-2002*. Arch Dis Child, 2006. **91**(8): p. 661-5.
160. Petersen, E. and R.B. Eaton, *Control of congenital infection with Toxoplasma gondii by neonatal screening based on detection of specific immunoglobulin M antibodies eluted from phenylketonuria filter-paper blood-spot samples*. Acta Paediatr Suppl, 1999. **88**(432): p. 36-9.
161. Gilbert, R. and C. Dezateux, *Newborn screening for congenital toxoplasmosis: feasible, but benefits are not established*. Arch Dis Child, 2006. **91**(8): p. 629-31.
162. Lynfield, R., H.W. Hsu, and N.G. Guerina, *Screening methods for congenital toxoplasma and risk of disease*. Lancet, 1999. **353**(9168): p. 1899-900.
163. Phan, L., 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, 2008. **146**(3): p. 375-384.
164. Couvreur, J., G. Desmots, and D. Aron-Rosa, *[Ocular prognosis in congenital toxoplasmosis: the role of treatment. Preliminary communication]*. Ann Pediatr (Paris), 1984. **31**(10): p. 855-8.
165. Wallon, M., et al., *Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis*. Pediatrics, 2004. **113**(6): p. 1567-72.
166. Kodjikian, L., et al., *Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006. **244**(1): p. 14-21.

167. Phan, L., et al., *Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis*. *Ophthalmology*, 2008. **115**(3): p. 553-559 e8.
168. Faucher, B., et al., *Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children*. *J Infect*, 2012. **64**(1): p. 104-9.
169. Wallon, M., et al., *Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence*. *Pediatrics*, 2014. **133**(3): p. e601-8.
170. Sauer, A., et al., *Prevention of retinochoroiditis in congenital toxoplasmosis: Europe versus South America*. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. **30**(7): p. 601-3.
171. Gilbert, R.E., et al., *Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe*. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008. **2**(8): p. e277.
172. Berrebi, A., et al., *Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. **203**(6): p. 552 e1-6.
173. Vaudaux, B., et al., *Prise en charge de la toxoplasmose chez l'enfant*. *Paediatrica*, 2010. **21**(5): p. 66-69.
174. Holland, G.N. and K.G. Lewis, *An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis*. *Am J Ophthalmol*, 2002. **134**(1): p. 102-14.
175. Petersen, E. and D.R. Schmidt, *Sulfadiazine and pyrimethamine in the postnatal treatment of congenital toxoplasmosis: what are the options?* *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2003. **1**(1): p. 175-82.
176. Huskinson-Mark, J., F.G. Araujo, and J.S. Remington, *Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii**. *J Infect Dis*, 1991. **164**(1): p. 170-1.
177. Derouin, F., *Systematic search and analysis of preclinical published data on in vitro and in vivo activities of antitoxoplasma drugs*. 2005, EUROTOXO, a European Consensus on the State of the Science: Bordeaux, France.
178. Araujo, F.G., et al., *Use of ketolides in combination with other drugs to treat experimental toxoplasmosis*. *J Antimicrob Chemother*, 1998. **42**(5): p. 665-7.
179. Djurkovic-Djakovic, O., et al., *Efficacy of atovaquone combined with clindamycin against murine infection with a cystogenic (Me49) strain of *Toxoplasma gondii**. *J Antimicrob Chemother*, 2002. **50**(6): p. 981-7.
180. Alves, C.F. and R.W. Vitor, *Efficacy of atovaquone and sulfadiazine in the treatment of mice infected with *Toxoplasma gondii* strains isolated in Brazil*. *Parasite*, 2005. **12**(2): p. 171-7.
181. Roberts, T. and J.K. Frenkel, *Estimating income losses and other preventable costs caused by congenital toxoplasmosis in people in the United States*. *J Am Vet Med Assoc*, 1990. **196**(2): p. 249-56.
182. Verma, R. and P. Khanna, *Development of *Toxoplasma gondii* vaccine: A global challenge*. *Hum Vaccin Immunother*, 2013. **9**(2): p. 291-3.
183. Li, Y. and H. Zhou, *Moving towards improved vaccines for *Toxoplasma gondii**. *Expert Opin Biol Ther*, 2018. **18**(3): p. 273-280.
184. Zhang, N.Z., et al., *Recent advances in developing vaccines against *Toxoplasma gondii*: an update*. *Expert Rev Vaccines*, 2015. **14**(12): p. 1609-21.
185. Moire, N., *Vaccination against toxoplasmosis in farm animals*. *Bull. Acad. Vet. France*, 2009. **162**(1): p. 51-54.
186. OSAV, *Fiche thématique sur la toxoplasmose de l'Office Fédéral de la Sécurité Alimentaire et des Affaires Vétérinaires de la Confédération Suisse. Toxoplasmose*. 2013.
187. Benard, A., et al., *Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis*. *Euro Surveill*, 2008. **13**(15).
188. Capretti, M.G., et al., *Toxoplasmosis in pregnancy in an area with low seroprevalence: is prenatal screening still worthwhile?* *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33**(1): p. 5-10.

189. Pinard, J.A., N.S. Leslie, and P.J. Irvine, *Maternal serologic screening for toxoplasmosis*. J Midwifery Womens Health, 2003. **48**(5): p. 308-16; quiz 386.
190. Lopes-Mori, F.M., et al., *Programs for control of congenital toxoplasmosis*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2011. **57**(5): p. 594-9.
191. OFSP, *Communiqué de presse du 15 décembre 2008 de l'Office Fédéral de la Santé Publique de la Confédération Suisse. La toxoplasmose chez les femmes enceintes et les enfants an bas âge: une nouvelle stratégie en Suisse*. 2008.
192. Raeber, P.A., *Swiss working group on congenital toxoplasmosis. Vingt ans pour renoncer au dépistage systématique*. Bulletin des médecins suisses, 2014. **95**: p. 09.
193. Rudin, C., et al., *SPSU-Rapport annuel 2013*. 2014, Office fédéral de la Santé Publique Suisse. p. 615-627.
194. Schoondermark-Van de Ven, E., et al., *Pharmacokinetics of spiramycin in the rhesus monkey: transplacental passage and distribution in tissue in the fetus*. Antimicrob Agents Chemother, 1994. **38**(9): p. 1922-9.
195. Hernandez-Diaz, S., et al., *Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(10): p. 961-8.
196. Thulliez, P., *Commentary: Efficacy of prenatal treatment for toxoplasmosis: a possibility that cannot be ruled out*. Int J Epidemiol, 2001. **30**(6): p. 1315-6.
197. Daveluy, A., F. Haramburu, and H. Bricout, *Review of data related to side effects of drugs used in congenital toxoplasmosis*. 2005, EUROTOXO, a European Consensus on the State of the Science: Bordeaux, France.