



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Université Henri Poincaré, Nancy I

École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz

TOXOPLASMOSE

Les difficultés d'interprétation de la sérologie de toxoplasmose
pendant la grossesse

Etat des lieux des stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cas
de séroconversion maternelle à la Maternité Régionale Universitaire
de Nancy

Mémoire présenté et soutenu par
Emmanuelle Balland

Promotion 2009

18/11/99 Concoction hypéno-diotiques
 PCR Fond d'œil Toxoplasma Gondii
 Hydracéphalie Toxoplasma Congénitale
 Test ID ¹ ² ³ ⁴ ⁵ ⁶ ⁷ ⁸ ⁹ ¹⁰ ¹¹ ¹² ¹³ ¹⁴ ¹⁵ ¹⁶ ¹⁷ ¹⁸ ¹⁹ ²⁰ ²¹ ²² ²³ ²⁴ ²⁵ ²⁶ ²⁷ ²⁸ ²⁹ ³⁰ ³¹ ³² ³³ ³⁴ ³⁵ ³⁶ ³⁷ ³⁸ ³⁹ ⁴⁰ ⁴¹ ⁴² ⁴³ ⁴⁴ ⁴⁵ ⁴⁶ ⁴⁷ ⁴⁸ ⁴⁹ ⁵⁰ ⁵¹ ⁵² ⁵³ ⁵⁴ ⁵⁵ ⁵⁶ ⁵⁷ ⁵⁸ ⁵⁹ ⁶⁰ ⁶¹ ⁶² ⁶³ ⁶⁴ ⁶⁵ ⁶⁶ ⁶⁷ ⁶⁸ ⁶⁹ ⁷⁰ ⁷¹ ⁷² ⁷³ ⁷⁴ ⁷⁵ ⁷⁶ ⁷⁷ ⁷⁸ ⁷⁹ ⁸⁰ ⁸¹ ⁸² ⁸³ ⁸⁴ ⁸⁵ ⁸⁶ ⁸⁷ ⁸⁸ ⁸⁹ ⁹⁰ ⁹¹ ⁹² ⁹³ ⁹⁴ ⁹⁵ ⁹⁶ ⁹⁷ ⁹⁸ ⁹⁹ ¹⁰⁰ ¹⁰¹ ¹⁰² ¹⁰³ ¹⁰⁴ ¹⁰⁵ ¹⁰⁶ ¹⁰⁷ ¹⁰⁸ ¹⁰⁹ ¹¹⁰ ¹¹¹ ¹¹² ¹¹³ ¹¹⁴ ¹¹⁵ ¹¹⁶ ¹¹⁷ ¹¹⁸ ¹¹⁹ ¹²⁰ ¹²¹ ¹²² ¹²³ ¹²⁴ ¹²⁵ ¹²⁶ ¹²⁷ ¹²⁸ ¹²⁹ ¹³⁰ ¹³¹ ¹³² ¹³³ ¹³⁴ ¹³⁵ ¹³⁶ ¹³⁷ ¹³⁸ ¹³⁹ ¹⁴⁰ ¹⁴¹ ¹⁴² ¹⁴³ ¹⁴⁴ ¹⁴⁵ ¹⁴⁶ ¹⁴⁷ ¹⁴⁸ ¹⁴⁹ ¹⁵⁰ ¹⁵¹ ¹⁵² ¹⁵³ ¹⁵⁴ ¹⁵⁵ ¹⁵⁶ ¹⁵⁷ ¹⁵⁸ ¹⁵⁹ ¹⁶⁰ ¹⁶¹ ¹⁶² ¹⁶³ ¹⁶⁴ ¹⁶⁵ ¹⁶⁶ ¹⁶⁷ ¹⁶⁸ ¹⁶⁹ ¹⁷⁰ ¹⁷¹ ¹⁷² ¹⁷³ ¹⁷⁴ ¹⁷⁵ ¹⁷⁶ ¹⁷⁷ ¹⁷⁸ ¹⁷⁹ ¹⁸⁰ ¹⁸¹ ¹⁸² ¹⁸³ ¹⁸⁴ ¹⁸⁵ ¹⁸⁶ ¹⁸⁷ ¹⁸⁸ ¹⁸⁹ ¹⁹⁰ ¹⁹¹ ¹⁹² ¹⁹³ ¹⁹⁴ ¹⁹⁵ ¹⁹⁶ ¹⁹⁷ ¹⁹⁸ ¹⁹⁹ ²⁰⁰ ²⁰¹ ²⁰² ²⁰³ ²⁰⁴ ²⁰⁵ ²⁰⁶ ²⁰⁷ ²⁰⁸ ²⁰⁹ ²¹⁰ ²¹¹ ²¹² ²¹³ ²¹⁴ ²¹⁵ ²¹⁶ ²¹⁷ ²¹⁸ ²¹⁹ ²²⁰ ²²¹ ²²² ²²³ ²²⁴ ²²⁵ ²²⁶ ²²⁷ ²²⁸ ²²⁹ ²³⁰ ²³¹ ²³² ²³³ ²³⁴ ²³⁵ ²³⁶ ²³⁷ ²³⁸ ²³⁹ ²⁴⁰ ²⁴¹ ²⁴² ²⁴³ ²⁴⁴ ²⁴⁵ ²⁴⁶ ²⁴⁷ ²⁴⁸ ²⁴⁹ ²⁵⁰ ²⁵¹ ²⁵² ²⁵³ ²⁵⁴ ²⁵⁵ ²⁵⁶ ²⁵⁷ ²⁵⁸ ²⁵⁹ ²⁶⁰ ²⁶¹ ²⁶² ²⁶³ ²⁶⁴ ²⁶⁵ ²⁶⁶ ²⁶⁷ ²⁶⁸ ²⁶⁹ ²⁷⁰ ²⁷¹ ²⁷² ²⁷³ ²⁷⁴ ²⁷⁵ ²⁷⁶ ²⁷⁷ ²⁷⁸ ²⁷⁹ ²⁸⁰ ²⁸¹ ²⁸² ²⁸³ ²⁸⁴ ²⁸⁵ ²⁸⁶ ²⁸⁷ ²⁸⁸ ²⁸⁹ ²⁹⁰ ²⁹¹ ²⁹² ²⁹³ ²⁹⁴ ²⁹⁵ ²⁹⁶ ²⁹⁷ ²⁹⁸ ²⁹⁹ ³⁰⁰ ³⁰¹ ³⁰² ³⁰³ ³⁰⁴ ³⁰⁵ ³⁰⁶ ³⁰⁷ ³⁰⁸ ³⁰⁹ ³¹⁰ ³¹¹ ³¹² ³¹³ ³¹⁴ ³¹⁵ ³¹⁶ ³¹⁷ ³¹⁸ ³¹⁹ ³²⁰ ³²¹ ³²² ³²³ ³²⁴ ³²⁵ ³²⁶ ³²⁷ ³²⁸ ³²⁹ ³³⁰ ³³¹ ³³² ³³³ ³³⁴ ³³⁵ ³³⁶ ³³⁷ ³³⁸ ³³⁹ ³⁴⁰ ³⁴¹ ³⁴² ³⁴³ ³⁴⁴ ³⁴⁵ ³⁴⁶ ³⁴⁷ ³⁴⁸ ³⁴⁹ ³⁵⁰ ³⁵¹ ³⁵² ³⁵³ ³⁵⁴ ³⁵⁵ ³⁵⁶ ³⁵⁷ ³⁵⁸ ³⁵⁹ ³⁶⁰ ³⁶¹ ³⁶² ³⁶³ ³⁶⁴ ³⁶⁵ ³⁶⁶ ³⁶⁷ ³⁶⁸ ³⁶⁹ ³⁷⁰ ³⁷¹ ³⁷² ³⁷³ ³⁷⁴ ³⁷⁵ ³⁷⁶ ³⁷⁷ ³⁷⁸ ³⁷⁹ ³⁸⁰ ³⁸¹ ³⁸² ³⁸³ ³⁸⁴ ³⁸⁵ ³⁸⁶ ³⁸⁷ ³⁸⁸ ³⁸⁹ ³⁹⁰ ³⁹¹ ³⁹² ³⁹³ ³⁹⁴ ³⁹⁵ ³⁹⁶ ³⁹⁷ ³⁹⁸ ³⁹⁹ ⁴⁰⁰ ⁴⁰¹ ⁴⁰² ⁴⁰³ ⁴⁰⁴ ⁴⁰⁵ ⁴⁰⁶ ⁴⁰⁷ ⁴⁰⁸ ⁴⁰⁹ ⁴¹⁰ ⁴¹¹ ⁴¹² ⁴¹³ ⁴¹⁴ ⁴¹⁵ ⁴¹⁶ ⁴¹⁷ ⁴¹⁸ ⁴¹⁹ ⁴²⁰ ⁴²¹ ⁴²² ⁴²³ ⁴²⁴ ⁴²⁵ ⁴²⁶ ⁴²⁷ ⁴²⁸ ⁴²⁹ ⁴³⁰ ⁴³¹ ⁴³² ⁴³³ ⁴³⁴ ⁴³⁵ ⁴³⁶ ⁴³⁷ ⁴³⁸ ⁴³⁹ ⁴⁴⁰ ⁴⁴¹ ⁴⁴² ⁴⁴³ ⁴⁴⁴ ⁴⁴⁵ ⁴⁴⁶ ⁴⁴⁷ ⁴⁴⁸ ⁴⁴⁹ ⁴⁵⁰ ⁴⁵¹ ⁴⁵² ⁴⁵³ ⁴⁵⁴ ⁴⁵⁵ ⁴⁵⁶ ⁴⁵⁷ ⁴⁵⁸ ⁴⁵⁹ ⁴⁶⁰

SOMMAIRE

Sommaire	3
Glossaire.....	4
Introduction	5
 Partie 1	 7
1. Le parasite : Toxoplasma Gondii	8
1.1. Caractéristiques	8
1.2. Cycle asexué chez l'homme	10
1.3. Épidémiologie	11
2. Physiopathologie de l'infection	13
2.1. Mécanismes immunitaires.....	13
2.2. Évolution des anticorps	14
3. Le diagnostic de la seroconversion	16
3.1. La sérologie.....	16
3.2. L'algorithme décisionnel et les difficultés d'interprétation.....	20
4. Toxoplasmose et grossesse.....	24
4.1. La toxoplasmose maternelle.....	24
4.2. La toxoplasmose congénitale	27
 Partie 2	 37
1. Méthodologie de l'étude.....	38
2. Les résultats	41
3. Les cas particuliers.....	53
3.1. Cas typique.....	53
3.2. Cas atypiques	55
4. Analyse des résultats.....	61
 Conclusion.....	 66
Bibliographie	67
TABLE DES MATIERES	72
 ANNEXE 1 : Le texte de loi.....	 I
ANNEXE 2 : Brochure « Bien Naître en Lorraine ».....	II

Glossaire

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AG : Age Gestationnel

CPDP : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

DIM : Département d'Information Médicale

IgG, IgM, IgA, IgE : Immunoglobulines de type G, M, A, E

ELIFA : Enzyme Linked Immuno Filtration Assay

ELISA : Enzyme Liked Immuno Sorbent Assay

EPI : Entretien Prénatal Individuel

ETF : Echographie Transfontanellaire

FO : Fond d'œil

HAS : Haute Autorité de Santé

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

J3 : Troisième Jour de vie de l'enfant

J45 : 45^{ème} jour de culture

ISAGA : Immuno Sorbent Agglutination Assay

LA : Liquide Amniotique

MEIA : Microparticle Enzyme Immuno Assay

MRAP : Maternité Régionale Adolphe Pinard

PCR : Polymerase Chain Reaction

PLA : Ponction de Liquide Amniotique

RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

SA : Semaines d'Aménorrhée

TDM : TomoDensitoMétrie

UI : Unités Internationales

Introduction

La toxoplasmose est une parasitose cosmopolite très répandue dans le monde, due à *Toxoplasma Gondii*, parasite protozoaire intracellulaire.

Ce parasite a été décrit pour la première fois en 1908 par deux médecins français à l'Institut Pasteur de Tunis Charles Nicolle et Louis Herbert Monceaux, après une épidémie de *Ctenodactylus gundi*, espèce de rongeur sauvage d'Afrique du Nord.

Ils mettent en évidence un protozoaire de forme arquée qu'ils nomment *Toxoplasma Gondii*, toxoplasma venant des mots grecs *toxon* (arc) et *plasma* (forme).

La maladie humaine est décrite en 1923 par l'ophtalmologiste tchèque Josef Jankù, devant un cas de toxoplasmose congénitale où l'enfant présentait une chorioretinite, et ce n'est qu'en 1939 que Wolf et al. reconnaîtront cette parasitose comme maladie congénitale suite à un cas d'encéphalite chez un enfant.

La toxoplasmose acquise chez un sujet immunocompétent sera le plus souvent asymptomatique. Mais le problème va se poser lors d'une primo-infection chez la femme enceinte, qui peut provoquer une infection congénitale du fœtus. Par contamination materno-fœtale, cette infection fait courir deux risques principaux au fœtus et à l'enfant, l'un neurologique (hydrocéphalie et calcifications intracrâniennes) et l'autre, ophtalmique (chorioretinite pouvant porter atteinte au pronostic visuel) ce qui rend les actions préventives nécessaires, par la surveillance sérologique mensuelle obligatoire des femmes non immunisées contre la toxoplasmose.

Le premier test immunologique de Sabin et Feldman, le Dye test, est mis au point en 1948. Il permet de mettre en évidence la lyse de toxoplasmes vivants au contact de différentes dilutions de sérum à étudier, et ainsi de quantifier les IgG. Depuis, des progrès considérables en matière de techniques sérologiques ont été accomplis pour quantifier au mieux les anticorps spécifiques synthétisés par l'organisme dirigés contre les antigènes du toxoplasme et affirmer un diagnostic de toxoplasmose.

Mais face à une sérologie positive, la situation devient bien plus complexe. La séroconversion est-elle pré ou per gravidique? L'objectif est en effet de dater la

séroconversion maternelle, car de la date vont dépendre à la fois la conduite à tenir obstétricale, et les risques encourus par le fœtus. Ces risques sont d'autant plus graves qu'une transmission materno-fœtale a lieu tôt dans la grossesse.

Il faudra alors au niveau biologique une bonne maîtrise de la cinétique des anticorps pour une recherche ciblée avec les techniques appropriées, afin de pouvoir dater la séroconversion. Mais malgré cela, des imprécisions persistent, la datation reste difficile, ainsi que l'affirmation du diagnostic de séroconversion, et la prise en charge qui va en découler. Et c'est là l'objet de mon mémoire.

Dans une première partie, nous décrirons les caractéristiques du parasite et l'étude cinétique précise des réponses immunitaires qu'il engendre après contamination maternelle. Les techniques sérologiques de mise en évidence de ces anticorps spécifiques et les difficultés d'interprétation des résultats d'une sérologie qui en découlent seront exposées. Enfin, les risques pour l'enfant à naître et la prise en charge spécifique de la mère et de l'enfant consécutive au diagnostic d'une séroconversion per gravidique seront brièvement rappelés.

La deuxième partie est consacrée à la présentation de l'étude réalisée à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, à propos de 34 cas observés entre janvier 2002 et décembre 2008. Nous exposerons les pratiques nancéennes, du diagnostic de séroconversion toxoplasmique maternelle jusqu'à la prise en charge des enfants en période néonatale. Enfin, nous détaillerons sept situations différentes extraites de la cohorte étudiée.

Partie 1

1. LE PARASITE : TOXOPLASMA GONDII

1.1. Caractéristiques

Toxoplasma Gondii est un parasite protozoaire des animaux à sang chaud à développement endocellulaire obligatoire.

Il présente au cours de son cycle 3 stades infectieux :

- **Le sporozoïte** : forme retrouvée dans les oocystes.

Le chat infecté, hôte définitif de *Toxoplasma Gondii*, va éliminer dans ses fèces des oocystes non sporulés, issus du cycle sexué du parasite. La sporulation des oocystes aura lieu dans le milieu extérieur, les oocystes contiennent les sporozoïtes, qui sont l'autre forme infectante de *Toxoplasma Gondii*. L'homme pourra être contaminé en ingérant des végétaux ou fruits souillés par de la terre contenant des oocystes sporulés, très résistants au froid [1, 2].

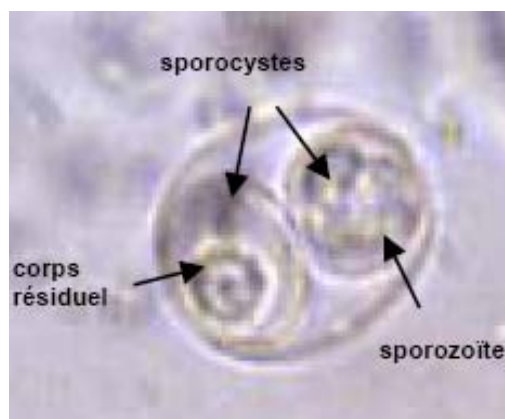
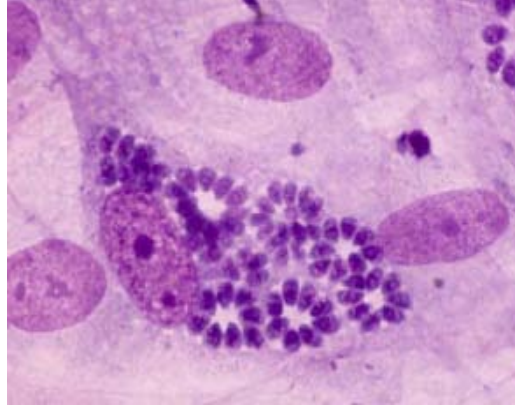


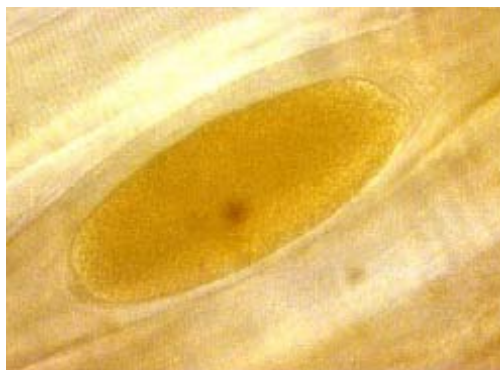
Illustration 1 : Oocyste sporulé infectant
(MO contraste de phase x1000)
Source : M-L. Dardé [1]

- **Le tachyzoïte** : forme de réplique rapide dans la phase aigüe de l'infection. C'est une forme fragile, que les acides de l'estomac sont capables de détruire. Elle n'est donc pas infectante par voie orale, mais le sera pour le fœtus chez la femme enceinte, par voie sanguine [1, 2].



**Illustration 2 : Culture cellulaire de T. Gondii (tachyzoïtes, souche RH)
sur fibroblastes MRC5 (x 400)
source M-L. Dardé [1]**

- **Le bradyzoïte** : forme latente retrouvée en structure kystique dans les tissus. Les bradyzoïtes sont retrouvés par centaines dans les formations kystiques qui vont permettre au parasite de résister aux mécanismes immunitaires de l'hôte intermédiaire, et persister dans ses tissus musculaires et nerveux toute sa vie. C'est un autre mode de contamination de l'homme par voie orale, par consommation de viande contaminée contenant des kystes [1, 2].



**Illustration 3 : kyste dans une fibre musculaire. Examen direct (MO x400)
Source : M-L. Dardé [1]**

1.2. Cycle asexué chez l'homme

L'infestation des hôtes intermédiaires, et en particulier de l'homme se fait soit par ingestion d'oocystes sporulés (sporozoïtes) en consommant des fruits ou végétaux souillés par de la terre contaminée, ou par mauvaise hygiène des mains après nettoyage de la litière d'un chat infecté, soit par ingestion de kystes (bradyzoïtes) contenus dans la viande [1, 2].

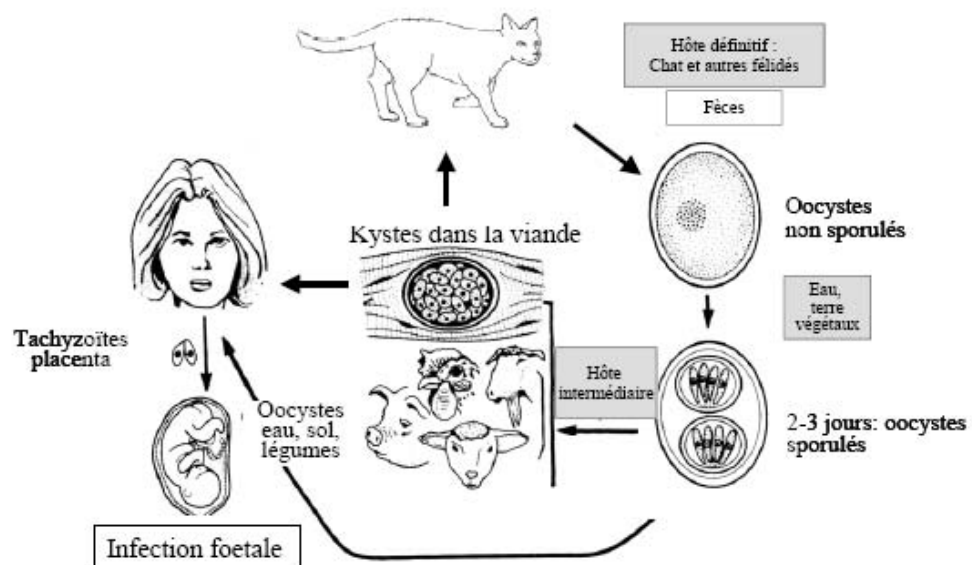


Figure 1 : Schéma du cycle de *Toxoplasma Gondii* (d'après Dubey et Beatty 1988) [1, 15]

La membrane des kystes et des oocystes est lysée par les enzymes gastriques et intestinales, entraînant la libération des sporozoïtes et des bradyzoïtes dans la lumière intestinale. Sporozoïtes et bradyzoïtes vont alors être transformés en tachyzoïtes et traverser la barrière intestinale.

On assiste ensuite à une prolifération et dissémination des tachyzoïtes dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique. Le parasite, à développement endocellulaire obligatoire, peut pénétrer dans n'importe quelle cellule nucléée en 15 à 20 secondes. En intracellulaire, sa survie va être permise par la formation d'une vacuole parasitophore. Le tachyzoïte se différencie en bradyzoïte, la membrane de la vacuole parasitophore s'épaissit et c'est ainsi que se constitue le kyste toxoplasmique [1].

Du fait de leurs particularités structurales et métaboliques, les bradyzoïtes et les kystes sont en pratique inaccessibles aux traitements antitoxoplasmiques.

Il est admis que ces kystes toxoplasmiques vont persister pendant toute la vie de l'hôte, préférentiellement dans le tissu nerveux, musculaire et rétinien, ce qui permet l'entretien d'une immunité cellulaire capable en principe de parer à une possible réinfection. En effet, la mort de la cellule hôte entraîne la libération des bradyzoïtes, avec des conséquences variables selon les capacités immunitaires du sujet.

Aux possibilités habituelles de contamination de l'homme par consommation d'oocystes sporulés ou de kystes, il faut donc, suite à la description du cycle parasitaire de *Toxoplasma Gondii*, ajouter la possibilité de contamination du fœtus par passage transplacentaire des tachyzoïtes lors de la brève parasitémie de la mère primo-infectée, et plus exceptionnellement, la contamination par transplantation d'un greffon contenant des kystes toxoplasmiques [1].

1.3. Épidémiologie

1.3.1. Prévalence de l'infection et répartition géographique

La toxoplasmose est une parasitose cosmopolite qui va concerner un tiers de la population mondiale [1].

On décrit une hétérogénéité de l'atteinte de la population en fonction des pays qui peut tout d'abord s'expliquer par des facteurs climatiques, une région chaude facilitant le développement de l'infection et la persistance des oocystes par rapport à une région froide. De même, l'hygiène de vie et le régime alimentaire vont influencer les valeurs de la prévalence, notamment la consommation de viande crue ou saignante, courante en France, qui va l'augmenter. Enfin, la prévalence de l'infection toxoplasmique va croître avec l'âge de la population [1, 3].

1.3.2. Chez la femme enceinte

Le Réseau National de Santé Publique a réalisé une enquête nationale en France en 1995 et a mis en évidence une séroprévalence de 54,3 % chez les femmes en âge de procréer [3]. En 2003, la reconduction de l'enquête a chiffré la prévalence à 43,8 %, ce qui permet de dire que 56,2 % des femmes pouvant être enceintes ne sont pas immunisées

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION

Chez un sujet immunocompétent, la première phase de dissémination et de multiplication du parasite dans l'organisme dure environ deux semaines. Ce sont donc deux semaines qui s'écoulent avant que les réponses immunitaires de l'hôte se mettent en place et deviennent effectives, et au cours desquelles le fœtus peut être infecté.

Dans la deuxième phase de l'infection, les anticorps spécifiques produits permettent la lyse du parasite lorsqu'il est extracellulaire. Le nombre de tachyzoïtes libres diminue, mais la multiplication intracellulaire continue.

Enfin, dans la dernière phase de l'infection, ou phase chronique, le parasite va s'enkyster dans les tissus, préférentiellement dans les tissus pauvres en anticorps (système nerveux central, rétine, muscle), ayant toléré plus longtemps la présence du parasite et sa multiplication. Les bradyzoïtes se multiplient lentement à l'intérieur des kystes, qui vont persister indéfiniment [1, 2, 6].

2.1. Mécanismes immunitaires

2.1.1. Immunité cellulaire

Toxoplasma Gondii utilise les macrophages comme cellule hôte pour se multiplier, et le parasite va résister à leur lyse, et donc à la sienne en empêchant la fusion phagosome-lysosome. La réponse immunitaire innée par interaction entre macrophages et cellules Natural Killer (cellules NK) va jouer un rôle essentiel dans la lutte contre la dissémination du parasite, avec le développement de cellules T et la production de cytokines associées. Pour autant, elle ne permettra pas d'éradiquer le parasite [1, 2].

2.1.2. Immunité humorale

L'immunité humorale devient effective à la deuxième phase de l'infection toxoplasmique. L'organisme synthétise des anticorps des différents isotypes (IgM, IgG, IgA) spécifiques dirigés contre les antigènes du parasite.

Ces anticorps sont capables de lyser les tachyzoïtes extracellulaires, mais n'atteindront pas ceux qui sont intracellulaires et qui continuent de progresser. Ils vont donc limiter l'infection mais ne peuvent pas la stopper complètement, du fait de la localisation intracellulaire du parasite [1, 2, 6].

2.2. Évolution des anticorps

2.2.1. Les IgM

Ce sont les premiers anticorps synthétisés au cours de la primo-infection toxoplasmique. Ces immunoglobulines sont produites dès la première semaine, 8 à 10 jours après la contamination. Elles vont augmenter pendant le mois suivant, puis diminuer plus lentement, mais vont tout de même persister pendant une période variable selon les individus (figure 3). Les IgM vont être largement détectées au delà du stade aigu de l'infection, très souvent encore un an après la contamination [2, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

2.2.2. Les IgG

Ce sont tout d'abord des IgG dirigées contre la membrane parasitaire qui sont synthétisées, elles sont détectées environ une semaine après les IgM. Elles vont augmenter pour atteindre un taux maximal en deux mois. La persistance de taux élevés peut durer quelques mois puis ces taux vont ensuite diminuer après le 6^{ème} mois [6, 7, 9, 10, 11].

Les IgG dirigées contre les antigènes solubles du parasite ne sont détectées que secondairement, jusqu'à deux mois après la contamination, et elles n'atteignent leur maximum que plus tardivement, d'où une cinétique des IgG en plateau pendant plusieurs mois suite à l'infection parasitaire (figure 3), suivie d'une diminution et d'une persistance de ce taux faible.

Quel que soit le taux d'IgG détecté, on considère l'immunité contre la toxoplasmose acquise quand ce taux est associé à une absence d'IgM.

2.2.3. Les IgA

Leur cinétique est proche de celle des IgG dans le premier mois, elles atteignent des titres maximaux entre deux et trois mois post-contamination et vont diminuer puis disparaître plus rapidement que les IgM. Leur recherche n'est pas systématique en matière de diagnostic, du fait de leur présence inconstante, mais peut être intéressante pour différencier une infection aiguë d'une infection chronique.

Dans la **figure 3** sont présentées les courbes d'évolution des anticorps IgM, IgG et IgA au cours d'une primo-infection toxoplasmique.

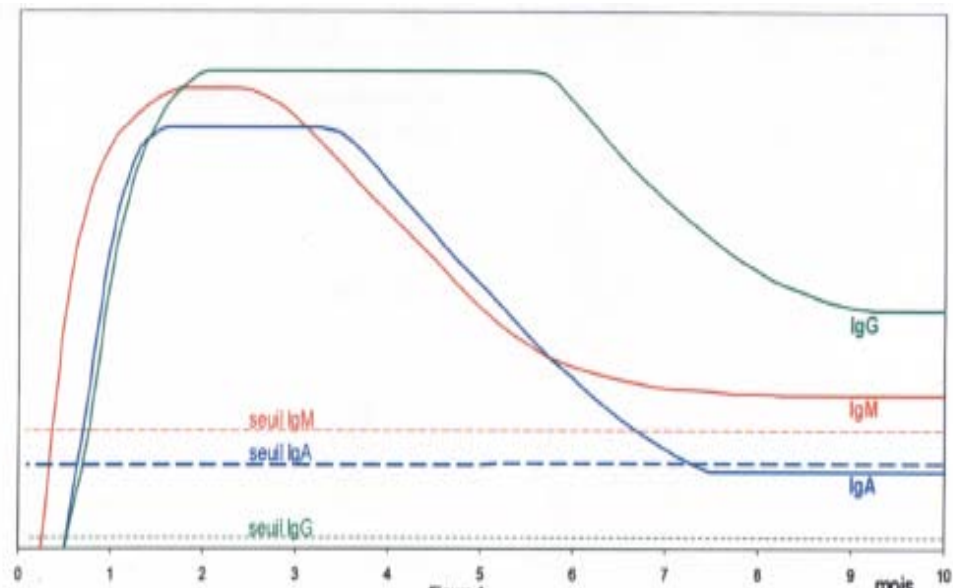


Figure 3 : Schéma théorique de la cinétique des anticorps IgG, IgM et IgA au cours d'une toxoplasmose évolutive [9]

La maîtrise de cette cinétique est indispensable pour fournir une interprétation correcte des résultats d'examens sérologiques.

En effet, nous allons voir que les techniques sérologiques sont nombreuses et performantes pour détecter et quantifier les anticorps toxoplasmiques. Mais un résultat positif unique est inutilisable, seule la confrontation de sérologies successives afin de déterminer l'évolution des taux d'anticorps ainsi que la pratique de tests complémentaires permettront de dater plus précisément l'infection pour une conduite à tenir plus adaptée.

3. LE DIAGNOSTIC DE LA SEROCONVERSION

Des méthodes de diagnostic biologique par isolement du parasite ou de l'ADN parasitaire existent : examen direct, culture cellulaire, inoculation à la souris et biologie moléculaire, mais ne seront pas exposées ici.

La primo-infection toxoplasmique chez la femme enceinte immunocompétente peut engendrer les symptômes cliniques suivants : fébricule, asthénie, adénopathies cervicales latérales et postérieures. Mais elle est asymptomatique dans 95% des cas. En conséquence, les examens sérologiques mensuels pratiqués au cours de la grossesse sont une absolue nécessité pour en poser le diagnostic [2, 6, 7].

3.1. La sérologie

La surveillance mensuelle des femmes non immunisées contre la toxoplasmose est obligatoire en France depuis le décret 92-114 de Février 1992. Il est inutile de renouveler l'examen sérologique si l'immunité a déjà pu être prouvée antérieurement, ceci au minimum par deux sérologies pratiquées à 3 semaines d'intervalle.

En revanche, quand des anticorps spécifiques du parasite sont retrouvés, cela impose des tests complémentaires. Les conditions de réalisation et la cotation des actes sont définies dans la nomenclature des actes de biologie médicale (arrêté du 25 avril 1995).

La sérologie toxoplasmique est l'examen de mise en évidence et de quantification des anticorps spécifiques dirigés contre *Toxoplasma Gondii* dans le sang maternel. Les techniques sont nombreuses, nous développerons les plus utilisées.

3.1.1. Les techniques de première intention

Des progrès considérables ont été accomplis en matière de techniques sérologiques ces dernières années.

Les techniques immunoenzymatiques (ELISA) sont actuellement les plus utilisées par les laboratoires de biologie médicale car elles sont automatisables. Mais d'autres existent, comme ISAGA (Immuno Sorbent Agglutination Assay), et restent

indispensables pour pallier aux difficultés d'interprétation de la sérologie toxoplasmique.

En effet, dans des situations de cinétique atypique fréquentes comme les sérologies à taux faibles, les IgM résiduelles, ou encore les IgM naturelles, la confrontation des résultats de plusieurs techniques est souvent nécessaire pour améliorer la précision de la datation de la primo-infection maternelle [1, 2, 9].

■ ELISA (Enzyme Liked Immuno Sorbent Assay)

Le principe de cette technique immunoenzymatique est de mettre en contact le sérum ou plasma maternel avec un réactif contenant des antigènes du toxoplasme. Les anticorps spécifiques sont ensuite mis en évidence par l'addition d'un conjugué anti-anticorps marqué par une enzyme. Le complexe antigène-anticorps sera révélé par l'addition du substrat de l'enzyme, provoquant une réaction colorée ou fluorescente. C'est cette réaction qui sera mesurée pour quantifier les anticorps présents dans le sang maternel [7].

Les réactifs sont des antigènes solubles cytoplasmiques, qui peuvent être enrichis par des antigènes membranaires (toxoplasmes entiers) pour améliorer leur sensibilité en début de séroconversion (en effet, les premiers anticorps synthétisés sont essentiellement dirigés contre la membrane du parasite). Ainsi, ces techniques vont permettre de détecter à la fois les anticorps dirigés contre la membrane du parasite, et ceux dirigés contre ses antigènes solubles. C'est une technique de qualité pour la quantification des anticorps IgM, IgG, ou IgA [1, 2, 7, 9].

■ ISAGA (Immuno Sorbent Agglutination Assay)

C'est une méthode utilisant des toxoplasmes entiers comme réactif. Elle repose sur le principe d'immunocapture préalable des anticorps IgM du sérum sur des plaques de microtitration sensibilisées avec des anticorps anti-IgM. L'addition d'une suspension de toxoplasmes entraîne ensuite une agglutination en voile des parasites sur ces anticorps. En l'absence d'IgM anti-toxoplasmes, les parasites sédimentent en bouton au fond de la cupule. C'est la taille du voile d'agglutination qui est mesurée [7].

3.1.2. Techniques complémentaires

■ Le test d'avidité des IgG

C'est la technique utilisée fréquemment en complément de la quantification des anticorps pour dater la primo-infection.

La liaison antigène-IgG s'intensifie au cours de la réponse immunitaire. Pendant un test immunoenzymatique, on introduit un agent perturbant cette liaison, en général l'urée, qui aura peu d'effet sur la liaison avec des anticorps de forte avidité, mais qui sera capable de dissocier les antigènes des anticorps de faible avidité [1, 2, 7, 9, 14]. C'est la comparaison des résultats obtenus avec et sans agents qui permet de mesurer l'avidité des IgG. L'avidité ne peut être mesurée en cas de taux trop faibles d'IgG [9].

Un indice d'avidité élevé va exclure une infection acquise dans les 4 mois précédents, tandis qu'une avidité faible peut aiguiller vers une infection récente, sans pouvoir l'affirmer.

■ ELIFA (Enzyme Linked Immuno Filtration Assay) et Westernblot

Ce sont deux techniques d'analyse qualitative des anticorps qui auront leur intérêt dans le diagnostic de la toxoplasmose congénitale, elles ne sont pas indiquées dans la sérologie classique. Elles permettent l'étude comparative des profils immunologiques et en conséquence, la mise en évidence d'anticorps néo synthétisés chez le nouveau-né infecté [1, 7].

3.1.3. Sensibilité et spécificité des techniques

■ Définitions

▪ Sensibilité

La sensibilité d'un test est la probabilité que ce test soit positif quand l'infection est présente. Plus elle est élevée, moins le nombre de faux négatifs est important.

▪ Spécificité

La spécificité d'un test est la probabilité que ce test soit négatif quand l'infection est absente. Plus elle est élevée, moins le nombre de faux positifs est important

■ Les IgG

Pour la détection des IgG spécifiques, les techniques utilisées doivent être le plus sensible possible, ceci pour dépister les titres faibles d'anticorps en début d'infection et éviter les faux négatifs, mais également pour dépister des titres faibles résiduels, et témoins d'une immunité acquise.

D'autre part, elles doivent être spécifiques pour éviter les faux positifs et affirmer l'immunité avec le plus de certitude possible.

Ce sont les techniques immunoenzymatiques (ELISA) qui sont le plus utilisées pour détecter les IgG spécifiques de *Toxoplasma Gondii*. Les réactifs sont nombreux et chaque réactif est étalonné par rapport à un sérum étalon international OMS, avec une concentration en unité internationale connue. Pour chaque réactif, une zone équivoque, zone grise ou grey zone est définie, dans laquelle la présence d'anticorps est incertaine. Cette zone équivoque définit des valeurs seuil, inférieure et supérieure, qui doivent obligatoirement figurer sur le compte rendu de l'examen. Les résultats sont donnés en unités internationales, mais ne sont pour autant pas superposables d'un réactif à un autre, ce qui va poser un autre problème pour leur interprétation [2, 6, 7, 9].

■ Les IgM

Pour la détection des IgM spécifiques, ce sont encore les méthodes immunoenzymatiques (ELISA) qui sont le plus utilisées, avec ISAGA [2, 6, 7].

La technique ISAGA peut encore mettre en évidence les IgM jusqu'à deux ans après la contamination, elle est sensible à 100%, mais sa spécificité n'est que de 61% [10]. Très fréquemment, les laboratoires utilisent en première intention la technique ELISA, et en cas de valeurs équivoques ou faiblement positives, testent le sérum en ISAGA, pour confirmer la présence d'IgM.

Aucune méthode de détection des IgM n'est spécifique à 100%, d'où la persistance de faux positifs. Ces faux positifs sont fréquemment liés à la présence d'IgM « naturelles » non spécifiques révélant des antigènes ubiquitaires (antigènes membranaires qui seraient communs au toxoplasme et à d'autres substances encore non identifiées) [1, 2, 9, 12, 13].

■ Les IgA

Ces anticorps sont mis en évidence par les mêmes méthodes que les IgM (ELISA ou ISAGA). Ils ne sont pas recherchés systématiquement, mais peuvent être d'une grande aide pour le diagnostic d'une séroconversion toxoplasmique récente ou d'une réactivation sérologique.

3.2. L'algorithme décisionnel et les difficultés d'interprétation

La cinétique des anticorps et les différentes techniques de mise en évidence ayant été exposées, il nous faut maintenant interpréter les résultats de la sérologie selon les différents cas de figure, avec toutes les difficultés que cela comporte.

Les figures 4, 5 et 6 illustrent les trois cadres de l'algorithme décisionnel du laboratoire de parasitologie du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, adapté de Bessièrès (2003) [1, 2, 9, 14].

■ En cas d'IgG négatives

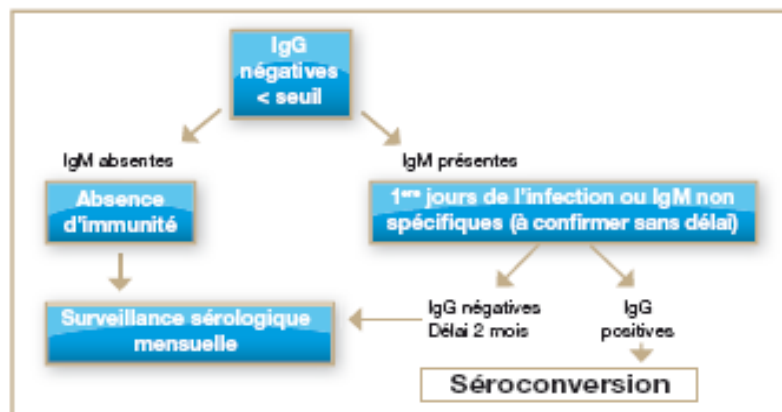


Figure 4

En cas d'IgG négatives, l'absence concomitante d'IgM objectivera une absence d'immunité contre la toxoplasmose.

La notion de valeur seuil et de zone équivoque et ces seuils de positivité ou négativité posent un premier problème d'interprétation. Ils imposent soit la mise en

œuvre d'une autre technique (autre réactif) sur le sérum prélevé, soit de nouvelles investigations par la suite. Rappelons que les premiers anticorps IgG synthétisés sont dirigés contre la membrane parasitaire et qu'ils ne seront pas détectés si le réactif utilisé ne contient que des antigènes solubles cytoplasmiques du parasite [6, 7, 9, 10, 11].

Le second problème rappelé dans ce cadre est la notion d'**IgM non spécifiques** dites IgM « naturelles » révélant des antigènes membranaires communs à *Toxoplasma Gondii* et à d'autres substances. [1, 2, 9, 12, 13]. La présence de ces anticorps non spécifiques est une difficulté dans l'interprétation des sérologies, ainsi que la persistance d'**IgM résiduelles**, ce qui va limiter leur utilité dans la datation de l'infection. Nous avons vu que les IgM peuvent persister plus d'un an après la contamination, ce qui peut nous induire en erreur pour la datation de la contamination.

Il ne faut donc jamais conclure trop rapidement à une primo-infection sur la seule présence d'IgM, il faut évaluer à la fois l'association ou non avec des IgG et l'évolution de leurs taux. En effet, dans cette situation, l'apparition secondaire d'IgG conclura à une séroconversion toxoplasmique.

■ En cas d'IgG positives

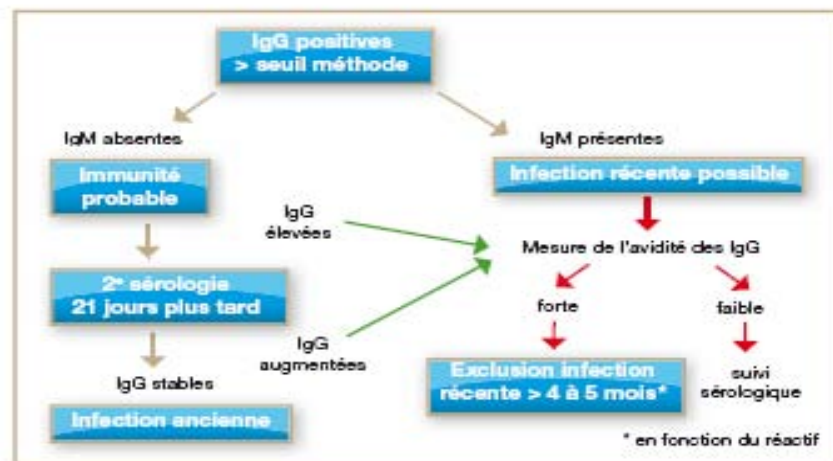


Figure 5

Si les IgG sont positives, on rappelle à nouveau le problème posé par la notion de valeur seuil de la méthode utilisée. En cas de taux stables des IgG sur deux résultats de sérologie concomitants avec une absence d'IgM, on pourra affirmer une infection toxoplasmique ancienne et une immunité acquise. Un résultat positif unique n'a aucun poids dans l'affirmation de ce diagnostic.

Une nouvelle difficulté d'interprétation du résultat est exposée dans ce cadre, dans le cas de titres d'IgG très élevés. En effet, les méthodes immunoenzymatiques imposent la prudence dans cette situation, la mesure n'étant valable que dans la phase ascendante de la courbe. Les valeurs doivent obligatoirement se situer dans la zone d'étalonnage du réactif par rapport au sérum étalon de l'OMS [9]. Aussi, en l'absence d'IgM, une valeur anormalement élevée des IgG ou augmentée à la seconde sérologie impose la réalisation d'un test complémentaire, le test d'avidité des IgG.

Dans le cas de seconde valeur augmentée des IgG associée à une absence d'IgM, une recherche d'IgA peut s'avérer utile. La présence d'IgA sans IgM objective pour une **réactivation sérologique**, normalement sans risque pour le fœtus. La réactivation peut être due à une stimulation antigénique liée à une rupture de kystes toxoplasmiques, ou à une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire.

En cas d'association d'IgG et d'IgM, une infection récente est probable et le test d'avidité des IgG sera également pratiqué. Une avidité forte permettra d'exclure une infection de moins de 4 mois et une séroconversion per gravidique si la femme est au premier trimestre de sa grossesse.

■ En cas d'avidité faible des IgG

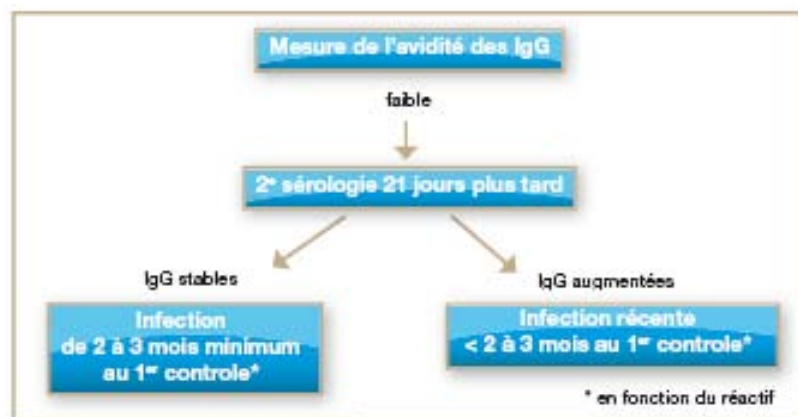


Figure 6

En cas d'avidité faible, une infection de moins de 4 mois ne pourra pas être exclue, ce qui imposera la continuité du suivi sérologique pour affirmer ou non une séroconversion toxoplasmique per gravidique.

Une deuxième sérologie réalisée 3 semaines plus tard montrant un taux d'IgG stable sera en faveur d'une séroconversion ayant eu lieu 2 à 3 mois minimum avant le

premier contrôle sérologique. Si le taux d'IgG augmente, on conclura à une infection récente, ayant eu lieu moins de 2 à 3 mois avant le début des contrôles sérologiques.

On datera l'infection toxoplasmique maternelle par rapport à la date présumée de conception et l'âge de grossesse. On pourra alors poser avec plus ou moins de certitude le diagnostic d'une séroconversion ante, per ou post conceptionnelle.

La répétition des sérologies, la confrontation des résultats et la réalisation de tests complémentaires vont permettre de dater le début de l'infection maternelle, per gravidique ou non, et d'adapter au mieux la prise en charge de cette femme enceinte.

En effet, en cas de séroconversion per gravidique, la femme enceinte va bénéficier d'une prise en charge spécifique :

- Un traitement pour limiter la transmission materno-fœtale du parasite
- Des examens complémentaires pour dépister une infection du fœtus.

La prise en charge spécifique de la mère et de l'enfant à la naissance est brièvement exposée ci-après, ainsi que les risques pour l'enfant à naître.

4. TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE

Une fois le diagnostic de séroconversion toxoplasmique maternelle affirmé, un protocole de prise en charge, différent selon la date de contamination, est mis en place. D'une part, la future mère est traitée, d'autre part, on met en œuvre les techniques de diagnostic d'une éventuelle infection fœtale, l'affirmation de ce diagnostic modifiant la prise en charge de première intention.

4.1. La toxoplasmose maternelle

La toxoplasmose est une infection bénigne pour la femme, mais dangereuse pour le fœtus.

4.1.1. Surveillance

Devant une séroconversion toxoplasmique per gravidique avérée, il est impératif de surveiller l'apparition d'une infestation fœtale et ses conséquences. Une **surveillance échographique** sera mise en place et l'examen doit être renouvelé toutes les 5 semaines pendant toute la durée de la grossesse.

Ces signes échographiques évocateurs d'une contamination fœtale seront développés dans le chapitre consacré à la toxoplasmose congénitale (4.2).

4.1.2. Infestation maternelle et contamination fœtale

La réalisation d'une **amniocentèse** après 18 Semaines d'Aménorrhée (SA) peut être indiquée pour affirmer le diagnostic de contamination fœtale par le parasite. Le prélèvement de liquide amniotique doit être pratiqué au minimum 4 semaines après la date présumée de contamination maternelle.

Son indication est systématique pour les séroconversions du 2^{ème} trimestre, mais variables selon les protocoles pour celles du 1^{er} et 3^{ème} trimestre. Le liquide amniotique sera soumis à plusieurs techniques biologiques pour rechercher *Toxoplasma Gondii* [5, 6, 16, 17, 18].

Diagnostic prénatal biologique et imagerie obstétricale sont deux approches complémentaires pour le diagnostic de l'infection fœtale.

4.1.3. Diagnostic anténatal d'une toxoplasmose congénitale

Le liquide amniotique prélevé peut être soumis à trois techniques biologiques :

- L'inoculation à la souris

C'est une technique ancienne avec une spécificité de 100% et une sensibilité meilleure que les cultures in vitro, mais les délais de réponse sont longs, entre 3 et 6 semaines [2, 5, 6].

- Les cultures cellulaires in vitro

L'intérêt de cette technique est un délai de réponse entre 4 et 6 jours.

- La Polymerase Chain Reaction (PCR)

C'est une technique de recherche de l'ADN parasite par amplification enzymatique d'un fragment d'ADN toxoplasmique. La technique de PCR a une sensibilité entre 60 et 100%, meilleure que l'inoculation à la souris, une spécificité supérieure à 90% et un délai de réponse de 72h, ce qui en fait une technique de choix dans le diagnostic prénatal. L'inoculation à la souris permettra en 2^{ème} intention de détecter les infections non diagnostiquées par PCR, par sa spécificité absolue [2, 6].

On dénombre tout de même 10 à 30% de faux négatifs, car une contamination tardive du fœtus est possible [6]. En conséquence, le traitement commencé est poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse et tous les enfants nés de mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse bénéficieront d'un suivi clinique et biologique [2, 6, 16].

Le diagnostic prénatal d'une contamination fœtale est l'étape cruciale du diagnostic de toxoplasmose congénitale [5, 16, 18].

4.1.4. Traitement

Après diagnostic d'une séroconversion maternelle per gravidique, il faut tenter de limiter la transmission du parasite au fœtus par administration d'un traitement, quelle que soit la date de l'infection maternelle.

Le traitement de 1^{ère} intention est la **spiramycine** (Rovamycine®) à la dose de 9 millions d'unités par jour en 3 prises. C'est un antibiotique de la classe des macrolides, utilisé depuis plus de 30 ans, ayant une action parasitostatique. Il va franchir la barrière fœto-placentaire, mais n'atteindra pas le parenchyme cérébral.

Il est bien toléré par la mère et ne présente pas de toxicité fœtale.

Il sera prescrit dès la suspicion d'une séroconversion toxoplasmique, et ce jusqu'à la fin de la grossesse.

Le traitement pourra être arrêté si la séroconversion maternelle n'est pas confirmée ou si on est sûr d'une contamination ante conceptionnelle [1, 2, 5, 6, 10, 17].

Ce traitement pourra être modifié en cas de diagnostic prénatal positif avec recherche positive du parasite dans le liquide amniotique. Dans cette situation, la femme sera traitée par **pyriméthamine** (Malocide®) et **sulfadiazine**, sulfamide d'action rapide (Adiazine®) à action parasiticide [1, 2, 5, 6, 10, 17]. La voie de synthèse des folates est une des voies métaboliques de *Toxoplasma Gondii*, elle fait intervenir deux enzymes, la déhydroptéroate synthétase (DHPS) et la dihydrofolate réductase (DHFR). Ces enzymes vont être inhibées par la pyriméthamine et la sulfadiazine qui agissent en synergie en bloquant la synthèse des folates chez le parasite.

La pyriméthamine est une molécule toxique sur le plan hématologique, entraînant anémie, leucopénie et thrombopénie. Son association avec la sulfadiazine permet d'en diminuer la dose et donc d'en limiter la toxicité hématologique. Il en résulte néanmoins la nécessité d'une surveillance hématologique hebdomadaire pendant le traitement, ainsi que la supplémentation en acide folique (Osfolate® ou Lederfoline®).

L'association pyriméthamine et **sulfadoxine** (sulfamide retard) existe sous le nom commercial de Fansidar® et a une toxicité sur les cellules hématopoïétiques. Ce traitement nécessite également une surveillance biologique et une supplémentation folique. Des troubles cutanés sont possibles par la sulfadoxine et doivent faire

interrompre le traitement à cause du risque de survenue d'un syndrome de Lyell (forme majeure des toxidermies bulleuses avec nécrose aigüe de l'épiderme). Les sulfamides sont contre-indiqués d'une manière générale en cas d'allergie, de leucopénie ou de déficit en glucose-6-phosphodeshydrogénase (G6PD) [22].

En première intention, la femme enceinte est traitée par spiramycine. Pour certains centres, un traitement par pyriméthamine-sulfamide n'est mis en place qu'en cas de contamination fœtale avérée, mais les pratiques diffèrent.

Dans la synthèse des pratiques de prise en charge des séroconversions toxoplasmiques per gravidiques les plus courantes dans 25 centres de références français en 2001 [Binguet et al., 2004], le diagnostic prénatal par Prélèvement de Liquide Amniotique (PLA) n'est pas entrepris après 28 SA et le traitement par Fansidar® est systématiquement mis en place après ce terme.

Des progrès thérapeutiques restent à accomplir pour trouver de nouveaux médicaments plus actifs et aussi peu toxiques que la spiramycine pour traiter la femme enceinte récemment contaminées.

4.2. La toxoplasmose congénitale

4.2.1. Transmission materno-fœtale du parasite

La toxoplasmose congénitale est le résultat de plusieurs événements :

- Primo-infection maternelle
- Localisation placentaire du parasite (placentopathie)
- Passage du toxoplasme dans la circulation fœtale (fœtopathie)

La fréquence de la transmission de *Toxoplasma Gondii* de la mère au fœtus va dépendre de la date de contamination par rapport au stade de la grossesse.

Date de la séroconversion maternelle	Taux de transmission materno-fœtale
Avant 16 SA	< 5%
16 à 25 SA	20%
Après 30 SA	> 50%
Fin de grossesse	> 80%

Tableau 1 : Taux de transmission materno-fœtale de l'infection toxoplasmique en fonction du stade de grossesse. D'après Ambroise –Thomas et al. [6]

Le tableau 1 illustre parfaitement le fait que le taux de transmission materno-fœtale augmente avec l'âge gestationnel.

La gravité des risques encourus par le fœtus étant maximale en début de grossesse et diminuant avec l'âge gestationnel, il en découle la notion de période dangereuse qui se situe entre la **10^{ème} et la 24^{ème} SA** [1, 5, 6, 7, 17]. En effet, c'est la période où se cumule taux de transmission élevé – risque clinique fœtal élevé.

4.2.2. Signes échographiques de la toxoplasmose congénitale

Une fois la séroconversion maternelle per gravidique avérée, la surveillance échographique rapprochée (mensuelle) est fondamentale pendant toute la grossesse, et cela même si le diagnostic prénatal est négatif, du fait d'une possible contamination tardive [2, 6, 16].

Aucun signe échographique n'est pathognomonique d'une atteinte toxoplasmique fœtale. La maladie des inclusions cytomégaliqes (Cytomégalovirus) peut par exemple également donner des images de calcifications cérébrales.

■ Atteinte cérébrale

Les lésions les plus fréquemment visualisées à l'échographie sont corticales (le cervelet étant rarement atteint par le parasite), et ceci d'autant plus que la contamination a été précoce pendant la grossesse [19, 23].

On peut observer une **dilatation ventriculaire**, habituellement bilatérale et symétrique qui peut apparaître en l'espace de quelques jours. On peut observer des **calcifications intracrâniennes** correspondant à des **foyers de nécrose du parenchyme cérébral**.



Illustration 4 : Dilatation ventriculaire fœtale. Aspect échographique
(Dilatation ventriculaire et hydrocéphalie. Collection F. Peyron, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Lyon) [1]

En cas d'anomalies échographiques, l'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) est indiquée.



Illustration 5 : Dilatation ventriculaire fœtale.
Aspect en imagerie par résonance magnétique in utero.
(Dilatation ventriculaire surtout marquée dans la région pariéto-occipitale.
Collection F. Peyron, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Lyon) [1]

■ Atteinte multisystémique

Images intestinales hyperdenses, augmentation de l'épaisseur du placenta, hépatomégalie et hyperdensités hépatiques, ascite, épanchement pleural ou péricardique peuvent également être observés [19, 23].

■ Atteinte oculaire

L'atteinte oculaire ne pourra être mise en évidence qu'après la naissance, avec la réalisation d'un fond d'œil (FO).

4.2.3. Lésions observées et conséquences cliniques fœtales

L'infection de l'embryon en début de grossesse peut entraîner un **avortement spontané** ou une **mort in utero**.

■ Les lésions du Système Nerveux Central (SNC)

Une toxoplasmose fœtale contractée avant 12 SA est très souvent à l'origine d'une atteinte neurologique sévère, attestée par l'existence de foyers étendus de nécrose cérébrale. Avant 16 SA, on verra apparaître une **hydrocéphalie** chez 50% des fœtus. L'hydrocéphalie a un mauvais pronostic neurodéveloppemental [24, 36].

■ Les lésions oculaires

- La rétine est le lieu d'élection des lésions toxoplasmiques, essentiellement dans la région maculaire (2/3 des cas). C'est la couche interne qui est le plus souvent le siège d'une nécrose importante dans laquelle des kystes sont retrouvés [36].
- La choroïde peut également être touchée.

Le pronostic visuel est impossible à établir puisqu'il n'existe pas de technique d'imagerie pour évaluer le niveau d'atteinte rétinienne anténatale. On ne peut se baser que sur les données anatomopathologiques après analyse des produits d'IMG et les constatations pédiatriques [19, 25].

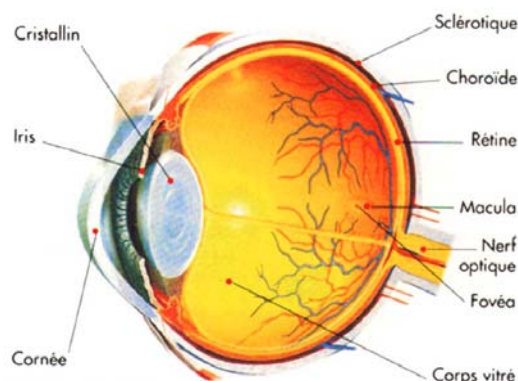


Illustration 6 : Schéma d'une coupe anatomique de l'œil (Copyright Inserm)



**Illustration 7 : Rétinchoroïdite consécutive à une toxoplasmose congénitale
(Collection F. Peyron, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Lyon) [1]**

L'impact fonctionnel des lésions dépend de leur taille et de leur localisation.

Les lésions très périphériques n'auront que peu de répercussions sur la vision et pourront être découvertes de façon fortuite à l'occasion d'un fond d'œil systématique qui révélera le plus souvent une lésion pigmentée typique (illustration 6).

Le pronostic visuel est particulièrement défavorable en cas d'infection fœtale au 1^{er} trimestre de la grossesse et de chorioretinite maculaire [19, 23, 25, 36].

■ Lésions des autres organes

Une atteinte multisystémique (hépatosplénique, myocardique, péricardique, pulmonaire, rénal, surrénalienne) est possible. Elle est le témoin d'une infection déjà évoluée et de pronostic très défavorable [7, 19, 22, 23, 24, 36].

Des images de lésions fœtales caractéristiques (échographie ou IRM) peuvent faire discuter l'indication d'une Interruption Médicale de Grossesse (IMG) [17].

Les parents qui souhaitent poursuivre la grossesse doivent être informés du caractère évolutif des lésions et des incertitudes qui persistent quant à leur valeur pronostique [19, 22, 24].

4.2.4. Les différentes formes cliniques

Le tableau clinique classique de la toxoplasmose congénitale associe le plus souvent chorioretinite et atteinte plus ou moins sévère du SNC. Mais l'infection, dont le potentiel évolutif est imprévisible peut prendre des formes extrêmement diverses [1, 5, 7, 16, 20].

Quatre formes principales sont décrites :

■ La toxoplasmose congénitale infra clinique (« biologique »)

C'est la plus fréquente, les IgM néo synthétisées par l'enfant sont le seul témoin de l'infection de l'enfant. Elle peut être associée à la survenue de lésions oculaires dans les premières années de vie de l'enfant, mais aussi plus tardive, d'où l'utilité d'un suivi ophtalmologique régulier au long cours.

■ La toxoplasmose congénitale modérée

Elle se traduit par des lésions oculaires périphériques sans altération de l'acuité visuelle et peut être associée à des calcifications intracrâniennes sans expression clinique. De bon pronostic, il y a tout de même le risque de survenue de nouvelles lésions oculaires tardives.

■ La toxoplasmose congénitale sévère

Elle associe atteinte oculaire avec diminution de l'acuité visuelle, hydrocéphalie plus ou moins importante, foyers de nécrose corticale (calcifications intracrâniennes échographiques) avec déficience intellectuelle variable.

■ La toxoplasmose congénitale disséminée

Exceptionnelle, elle se traduit par une atteinte multiviscérale avec lésions cutanées, ictère avec hépatomégalie, pneumopathie et troubles endocriniens.

Le projet Eurotox inclut une vingtaine d'études publiées entre 1986 et 2003 de 9 pays européens. Il porte sur l'incidence des complications pédiatriques chez les enfants atteints de toxoplasmose congénitale et on retrouve :

- Une incidence de chorioretinite entre 17,5 et 25,6%
- Une incidence de calcifications intracrâniennes entre 6,3 et 10,6%
- Une incidence d'hydrocéphalie entre 0 et 1,8%.

4.2.5. Prise en charge et traitement à la naissance

Un diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale doit être systématique chez tous les enfants nés de mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse [16, 20, 21].

Le bilan néonatal de toxoplasmose congénitale comprend :

► Une **étude du placenta** avec recherche du parasite (technique PCR et inoculation à la souris). Si le diagnostic anténatal entrepris s'est révélé positif, on considère l'enfant comme atteint de toxoplasmose congénitale, l'étude placentaire est alors inutile.

► Une **sérologie de la mère** à la naissance

► Une **sérologie de l'enfant à J3** au moment des examens systématiques de dépistage. Seuls les IgG maternelles passent la barrière placentaire. La mise en évidence d'anticorps néo synthétisés par l'enfant, IgM ou IgA signe une contamination du fœtus pendant la grossesse. Les techniques ELISA et Western Blot vues précédemment permettent de différencier IgG maternelles et IgG produites par l'enfant [20].

La **sérologie au sang du cordon** n'est pas systématique car nous ne sommes jamais sûrs d'avoir uniquement du sang de l'enfant au prélèvement.

► Un **bilan clinique et neurologique** complet [21].

L'examen clinique des premiers jours de vie permet d'exclure une toxoplasmose grave neurologique ou généralisée.

Pendant le séjour en maternité doivent être prévus :

- une **radiographie du crâne** à la recherche de calcifications intracrâniennes,
- une **échographie transfontellaire** (ETF) à la recherche d'anomalies cérébrales,
- un **fond d'œil** (FO) à la recherche d'une chorioretinite, qui est un élément capital du diagnostic et du pronostic de la toxoplasmose.
- Si les calcifications intracrâniennes sont nombreuses ou de grande taille, on peut envisager une **tomodensitométrie cérébrale** (TDM) pour un décompte exhaustif de ces lésions [19, 20, 21, 25].

Aucun traitement ne sera mis en place s'il n'y a pas d'argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale : diagnostic anténatal négatif, examens complémentaires normaux, absence d'anticorps néo synthétisés (IgM, IgA). Par contre, un suivi sérologique tous les 2 à 3 mois est à envisager jusqu'à disparition des IgG d'origine maternelle transmises passivement [5, 6, 7, 20, 21].

Une décision thérapeutique s'imposera face au moindre argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale, même infra clinique.

Il n'existe pas de protocole consensuel de prise en charge thérapeutique de la toxoplasmose congénitale en France.

Les molécules utilisées en pédiatrie sont les mêmes que pour le traitement de la mère quand une contamination fœtale est avérée : pyriméthamine et sulfamides, en cure continue ou discontinue selon les formes et selon les protocoles. Les précautions sont identiques, avec surveillance hebdomadaire de la tolérance hématologique et supplémentation en acide folique. On surveillera également l'évolution des sérologies. Rappelons que l'examen du fond d'œil doit être régulier afin de diagnostiquer le plus précocement possible l'apparition de signes de chorioretinite Il doit également être suivi sur le long cours du fait de l'apparition de chorioretinite tardive (âge adulte) [5, 6, 7, 20, 21].

Dans la littérature, on décrit le caractère indispensable du suivi régulier pour tous les enfants nés de mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse. Ce suivi doit être au minimum sérologique si l'enfant ne présente pas d'argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale suite au bilan néonatal pour s'assurer d'une transmission passive d'IgG de la mère à l'enfant, et de la négativation de ce taux d'anticorps [21].

Pour conclure cette première partie, le problème soulevé est simple.

Les risques ultérieurs encourus par l'enfant à naître lors d'une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse peuvent être graves.

La prévention primaire et les conseils hygiéno-diététiques à prodiguer en début de grossesse sont donc une nécessité pour toute femme enceinte séronégative.

En matière de prévention secondaire, sujet qui nous préoccupe, la systématisation du suivi sérologique mensuel pour les femmes non immunisées permet le dépistage de toute séroconversion per gravidique.

En cas de séronégativité initiale, le diagnostic de séroconversion est simple, il repose sur l'utilisation séquentielle des techniques sérologiques de détection des IgG et IgM spécifiques et la datation de la contamination maternelle est facile.

En revanche, beaucoup de sérologies positives en tout début de grossesse vont poser problème, la séroconversion est-elle ante ou per gravidique ? Le test d'avidité des IgG trouve son utilité dans ces situations. Un indice d'avidité élevé permettra d'éliminer une infection récente en début de grossesse.

Toutefois, certains cas se révèlent atypiques, par rapport aux données théoriques exposées, et difficiles d'interprétation.

Nous avons donc choisi de réaliser une étude sur la « prise en charge » des séroconversions toxoplasmiques à la Maternité Régionale de Nancy. Cette étude dresse d'une part un état des lieux sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques mises en place en cas de séroconversion à la fois pour la mère et l'enfant. D'autre part, elle met en évidence des situations sérologiques difficiles d'interprétation, avec la prise en charge et les conséquences qui en ont découlé.

Partie 2

1. METHODOLOGIE DE L'ETUDE

1.1. Objectifs

L'objectif principal de notre étude est de réaliser un état des lieux concernant les stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cas de séroconversion toxoplasmique maternelle pendant la grossesse à la Maternité Régionale universitaire de Nancy.

L'objectif secondaire est d'identifier à travers cette étude les situations sérologiques d'interprétation difficile afin d'en retirer une expérience pédagogique utile aux sages-femmes dans le cadre des consultations prénatales.

1.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive qui repose sur le recueil de données cliniques et biologiques des patientes suspectées d'infection materno-fœtale toxoplasmique. Il s'échelonne du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2008, soit une période de 6 ans. Ces données sont informatisées depuis cette date à la MRAP et les dossiers ont été extraits par le Département d' Information Médicale (DIM).

1.3. Population étudiée

La population choisie pour l'étude concerne exclusivement les patientes suivies régulièrement à la MRAP pour cette circonstance pathologique.

1.4. Echantillon

Le **critère d'inclusion** d'un dossier est toute grossesse incidentée par une séroconversion toxoplasmique suspectée ou avérée dont le suivi est réalisé complètement à la MRAP.

Les **critères d'exclusion** sont :

- Les patientes n'ayant pas été suivies régulièrement à la MRAP
- L'absence de résultat sérologique de toxoplasmose dans le dossier

- Les patientes n'ayant pas accouché à la MRAP

Le Département d'Information Médicale (DIM) a retrouvé 43 patientes ayant accouché à la MRAP et ayant présenté une séroconversion de toxoplasmose pendant leur grossesse.

Sur ces 43 dossiers, 9 ont été rejetés de l'étude d'après les critères d'exclusion précédemment cités ; l'échantillon final est de 34 patientes.

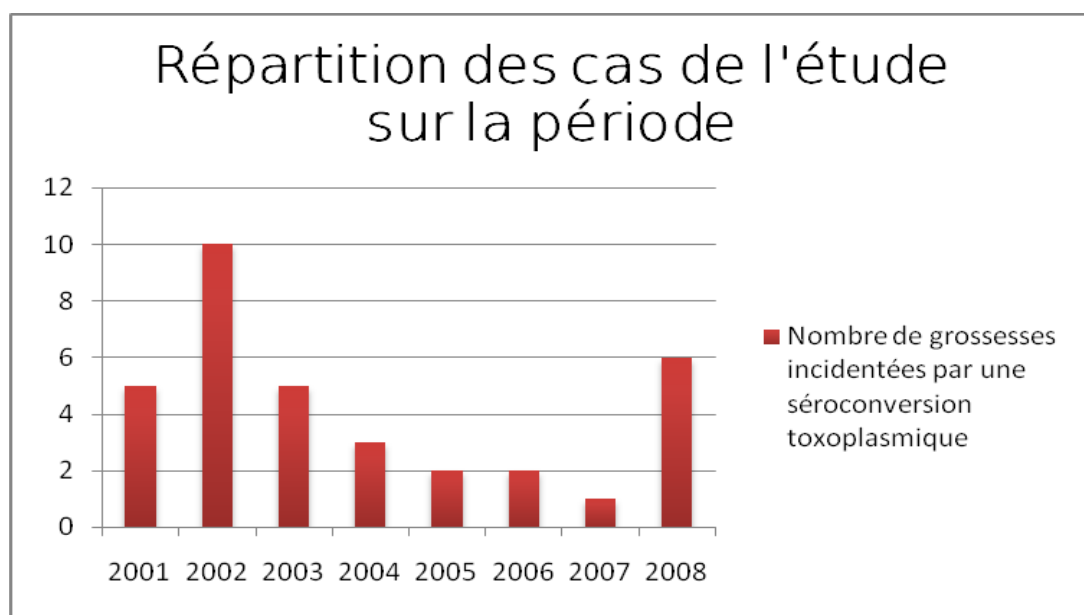


Tableau 2

Pour cette répartition c'est l'année de découverte de la séroconversion toxoplasmique maternelle qui a été prise en compte, et non l'année d'accouchement.

L'incidence de la toxoplasmose pendant la grossesse n'a pas de caractéristiques définies sur la période étudiée, ni même de valeur moyenne d'apparition. Ceci peut être expliqué par la nature de l'étude qui n'est pas exhaustive en raison du recrutement exclusif réalisé à la MRAP.

1.5. Limites de l'étude

L'étude est purement locale, puisque selon les modalités de recrutement, elle est volontairement limitée aux femmes ayant présenté une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse ayant été suivies et ayant accouché à la MRAP.

L'étude est également limitée dans le temps, puisque le recueil de données s'échelonne de janvier 2002 à décembre 2008.

Sur les 43 dossiers retrouvés pour cette période, 9 ont été rejetés de l'étude, soit plus de 20% de la population étudiée.

Au départ, les données manquantes étaient relativement importantes en ce qui concerne les résultats des examens complémentaires des enfants, en particulier pour deux (2) d'entre eux où le suivi pour l'infection toxoplasmique a été masqué par l'hospitalisation en service de néonatalogie pour une pathologie de grade supérieur. De ce fait les résultats n'ont pas été classés dans le dossier obstétrical de la mère. Ces données ont pu être retrouvées grâce à l'informatisation des comptes-rendus d'hospitalisation.

Il faut également préciser le caractère inhomogène des pratiques, favorisé par la multiplicité des intervenants.

2. LES RESULTATS

2.1. La parité

Si nous les considérons après l'accouchement, 22 des 34 patientes ayant présenté une séroconversion de toxoplasmose au cours de la grossesse sont primipares, soit 65%. Parmi ces primipares, seulement 13 sur 22 sont primigestes, soit 59%.

Les secondipares représentent 17,5% des femmes de l'étude, soit 6 patientes, et les multipares 17,5%, soit 6 patientes également.

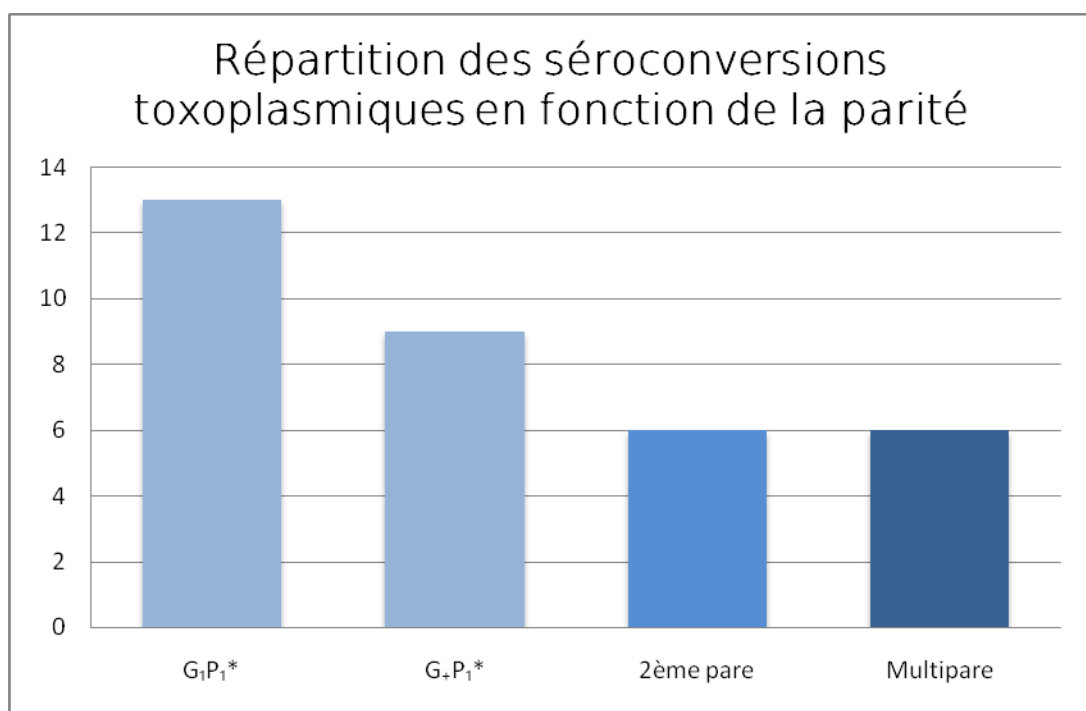


Tableau 3

**Note : G₁P₁ pour les primigestes, G₊P₁ pour les multigestes. L'ensemble des primipares est représenté par G₁P₁ et G₊P₁.*

2.2. L'âge moyen des patientes

L'âge moyen des patientes de notre étude est de 28,3 ans.

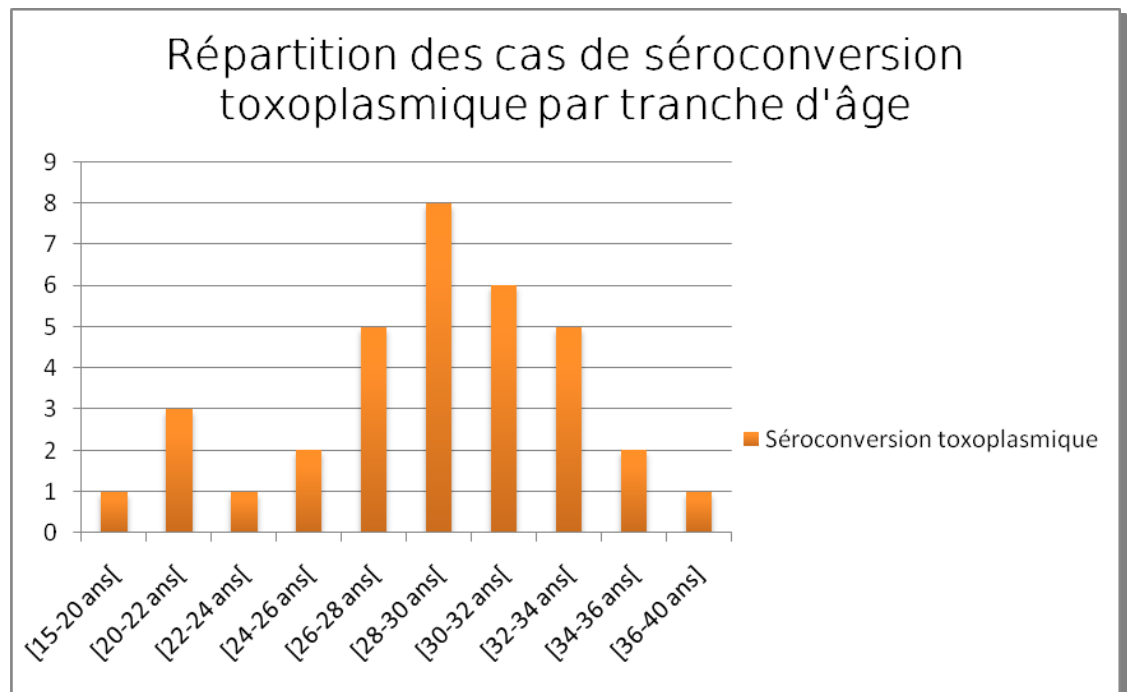


Tableau 4

On observe une population bimodale :

- Un pic de séroconversions toxoplasmiques per gravidiques chez les femmes jeunes.
- Un pic chez les femmes de [26 à 34[ans où 9 femmes sur 24 (37,5%) sont multipares.

2.3. Le diagnostic de la séroconversion maternelle

2.3.1. Age gestationnel au moment de la contamination maternelle

L'âge gestationnel au moment de la contamination maternelle est évalué à partir de la date de conception corrigée et de l'étude de la cinétique des anticorps associée ou non à un test d'avidité.

Date de contamination maternelle	Nombre de cas	Pourcentage
Pré conceptionnelle	8	23%
Péri conceptionnelle	7	20%
1 ^{er} trimestre	5	14%
2 ^{ème} trimestre	9	26%
3 ^{ème} trimestre	6	17%

Tableau 5

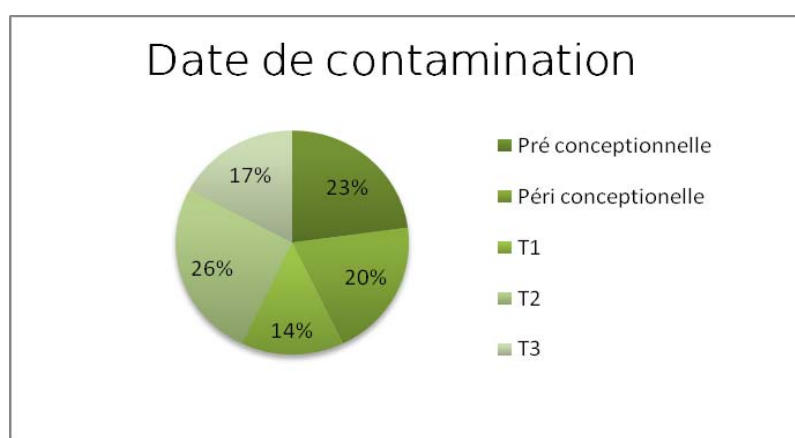


Tableau 6

Plus de la moitié des femmes de l'étude a présenté une séroconversion de toxoplasmose dans la période pré conceptionnelle (23%), péri conceptionnelle (20%) ou au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (14%).

Nous savons que la période la plus dangereuse se situe de la 10^{ème} à la 24^{ème} SA, ce qui concerne 40% des patientes de notre étude.

2.3.2. Le test d'avidité

Sur les 34 dossiers étudiés, on a réalisé un test d'avidité dans 50% des cas. Sur 17 tests d'avidité :

- 6 ont été réalisés pour objectiver une séroconversion pré conceptionnelle (soit 35,5%),
- 8 pour une séroconversion du 1^{er} trimestre de grossesse (soit 47%), dont cinq pour une séroconversion péri conceptionnelle (avant 6 SA),
- 3 pour une séroconversion du 2^{ème} trimestre (soit 17,5%).

Aucun n'a été réalisé dans le cadre d'une suspicion de séroconversion au 3^{ème} trimestre.

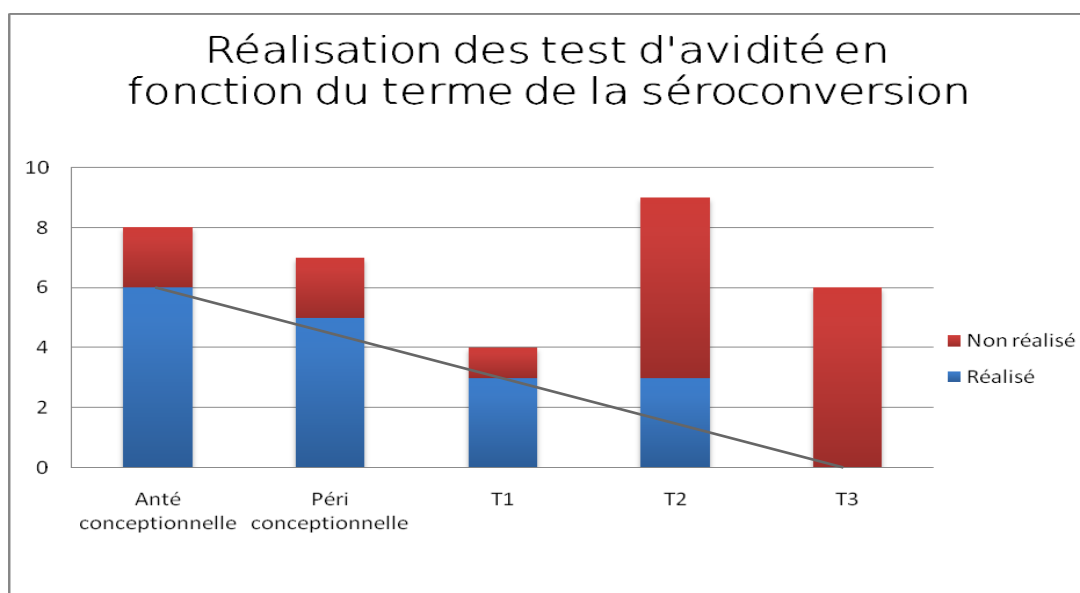


Tableau 7

19 séroconversions ont été objectivées dans le 1^{er} trimestre de grossesse, en incluant les cas pré conceptionnels, pour lesquels on a réalisé 14 tests d'avidité (soit 74%). On peut donc dire que le test d'avidité a été réalisé dans 74% des situations où il s'avérerait utile.

Le nombre de tests d'avidité attendu au 2^{ème} trimestre est inférieur à la valeur rencontrée, ce qui apparaît paradoxal, eu égard à l'analyse de la cinétique des anticorps qui a dû être menée.

Il faut préciser que l'intérêt de ce test réside dans sa capacité à affirmer une infection ancienne de plus de 4 mois et à éliminer une infection récente en cas d'indice élevé. Ce test est donc inapproprié au 3^{ème} trimestre ; en effet, c'est l'analyse de la cinétique des anticorps qui doit conduire au diagnostic de façon plus pertinente et moins coûteuse. A cet âge gestationnel de découverte, que l'infection soit ancienne ou récente, elle est de toute façon per gravidique si les sérologies antérieures sont négatives.

2.4. Prélèvement de Liquide Amniotique et Résultats

On se rend compte que dans 23 cas sur 34, on pratique une amniocentèse pour rechercher le parasite dans le liquide amniotique, soit près de 70% des cas.

Pour 2 patientes (soit dans 6% des cas), le toxoplasme ainsi que son ADN n'ont pas été recherchés dans le liquide amniotique car l'amniocentèse a été réalisée pour un autre motif :

- Pour âge maternel (femme de plus de 38 ans).
Dans ce dossier, la séroconversion s'avérait pré conceptionnelle.
- Pour antécédent de syndrome de Klinefelter dans la famille.
Nous avons suspecté une séroconversion à la fin du 3^{ème} trimestre chez cette patiente.

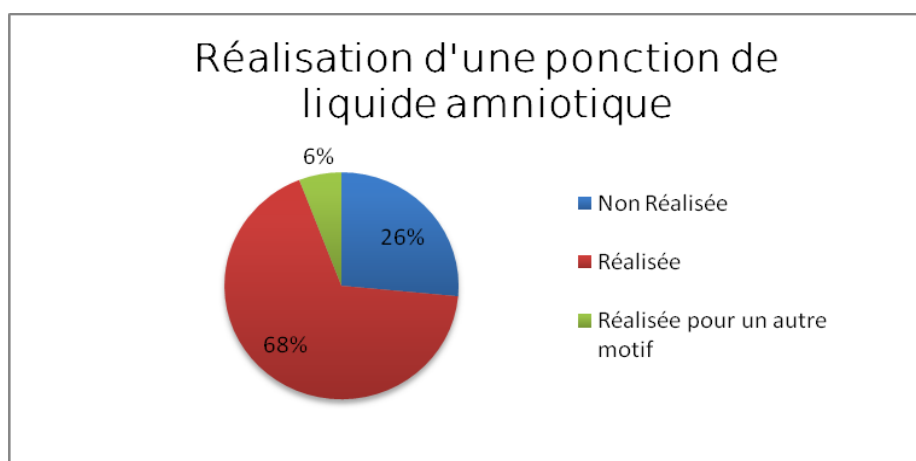


Tableau 8

Pour les 9 cas où la PLA n'a pas été réalisée (26%) :

- La séroconversion s'avérait antéconceptionnelle pour 4 des dossiers étudiés (soit 45% des cas),
- Pour deux d'entre eux, la séroconversion a été découverte au 3^{ème} trimestre, peu de temps avant l'accouchement,
- Pour deux autres, la séroconversion toxoplasmique maternelle était seulement suspectée, les résultats sérologiques n'étant pas concluants,
- Une des patientes a fait une fausse couche à 22 SA.

Aucun argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale n'a été retrouvé pour les 8 enfants issus de ces grossesses.

Sur les 23 amniocentèses effectuées dans le but de rechercher le parasite dans le liquide amniotique, 3 PCR ont diagnostiqué une contamination fœtale (soit 13%). Pour l'un de ces trois prélèvements positifs, l'inoculation à la souris s'est avérée négative après 45 jours.

2.5. Stratégies thérapeutiques

2.5.1. Les modes de traitement pendant la grossesse

Sur les 34 dossiers étudiés, seulement 5 femmes n'ont pas été traitées (soit 15%).

25 d'entre elles ont été traitées par Rovamycine® (soit 73%) et 4 par Fansidar® en cure associée à la Rovamycine® pendant les intervalles libres (soit 12%).

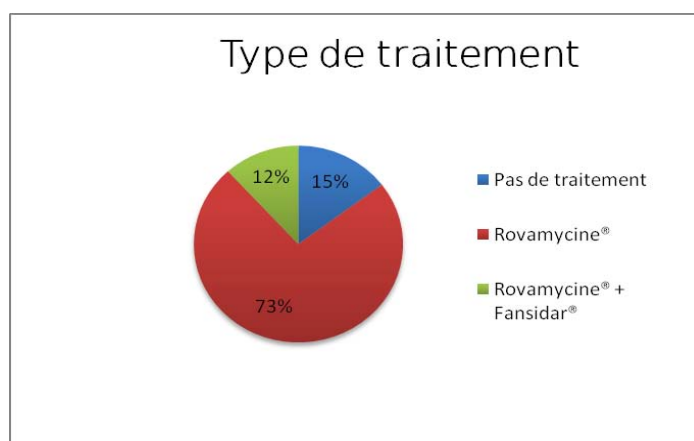


Tableau 9

2.5.2. Le traitement en fonction du terme de séroconversion

Parmi les 5 femmes non traitées (15% des cas), on note :

- 3 séroconversions pré conceptionnelles pour lesquelles le traitement est théoriquement exclu (symbole ■ - tableau n°9),
- une grossesse avec une séroconversion au 2^{ème} trimestre s'est terminée par une fausse couche à 22 SA (symbole ● - tableau n°9),
- une suspicion de séroconversion au 3^{ème} trimestre dont les résultats sérologiques se sont positivés le jour de l'accouchement (symbole ◆ - tableau n°9).

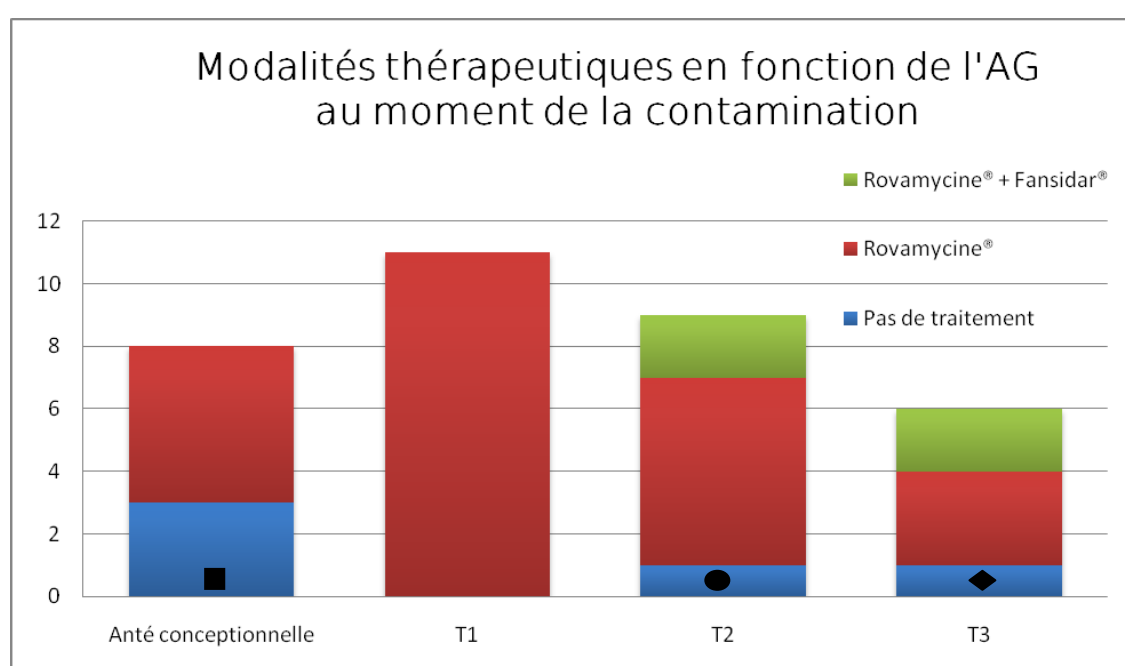


Tableau 10

Aussi, nous pouvons dire que toutes les femmes ont bénéficié d'un traitement dans les situations où une prise en charge thérapeutique s'avérerait nécessaire et possible.

Trois (3) des traitements par Fansidar® (75% des cas) ont été mis en place devant un résultat positif à la PCR après l'amniocentèse, dont deux (2) au 2^{ème} trimestre, et un au 3^{ème} trimestre.

Un seul a été décidé d'emblée devant une séroconversion maternelle diagnostiquée au début du 3^{ème} trimestre (28 SA), avec un résultat négatif à la recherche du parasite dans le liquide amniotique.

2.6. La surveillance échographique de la grossesse

Sur les 34 dossiers étudiés, deux patientes ont bénéficié d'un suivi échographique partiel. L'une d'entre elles a fait un avortement tardif à 22 SA, l'autre est arrivée en France à la fin du 2^{ème} trimestre de grossesse et a bénéficié uniquement de l'échographie du 3^{ème} trimestre.

L'échographie a permis de révéler une anomalie cérébrale dans deux (2) cas, soit 6 %. Ces lésions n'ont pas été retrouvées lors des contrôles échographiques ultérieurs et ne sont pas rattachées à une PCR positive.

2.7. Le mode d'accouchement

Dans la cohorte étudiée, on dénombre 33 enfants nés vivants.

Une seule femme a fait un avortement tardif à 22 SA, dont l'origine est mal établie.

Aucune IMG n'a été enregistrée pour contamination fœtale sévère de toxoplasmose.

2.8. Examen de l'enfant à la naissance

2.8.1. Examens biologiques

■ Etude du placenta

L'analyse parasitologique placentaire a été réalisée pour 30 placentas sur 34, soit 88% des cas. Aucune donnée n'a été retrouvée dans le dossier pour les 4 restants (12%).

Pour les 4 dossiers où aucun résultat n'était présent, il s'agissait de :

- deux séroconversions pré conceptionnelles non traitées pendant la grossesse,
- une suspicion de séroconversion au 3^{ème} trimestre avec des résultats sérologiques peu concluants,
- l'avortement tardif à 22 SA.

Sur ces 30 analyses, une seule est revenue positive, alors que l'inoculation à la souris s'est avérée négative à J45.

■ Sérologie de l'enfant au 3^{ème} jour de vie

Cette sérologie a été pratiquée chez 94% des enfants nés vivants, soit pour 31 enfants sur 33.

Elle n'a pas été réalisée chez les deux enfants restants (6%) ; il s'agissait d'un cas de primo-infection pré conceptionnelle et d'une suspicion de séroconversion au 3^{ème} trimestre avec des résultats sérologiques peu concluants.

Chez 3 enfants, soit 11% des cas, cet examen biologique a objectivé la présence d'IgM spécifiques, orientant vers la mise en place des défenses immunitaires de l'enfant contre le parasite, et donc vers une atteinte congénitale.

2.8.2. Examen d'imagerie

■ Radio de crâne

On a réalisé une radio de crâne chez l'enfant pendant le séjour en maternité : 29 des 33 enfants nés vivants (soit 88%).

Elle n'a pas été pratiquée pour 4 enfants (soit 12%).

Il faut noter que les médecins radiologues pensent que cet examen est moins pertinent que l'ETF.

Lorsqu'elle n'a pas été réalisée, il s'agissait :

- du cas de suspicion de séroconversion au 3^{ème} trimestre avec des résultats sérologiques peu concluants,
- de deux cas de séroconversions per gravidiques avérées, où l'ETF et le FO ont été réalisés.

Aucune anomalie n'a été retrouvée sur l'ensemble des examens radiologiques.

■ Echographie transfontanellaire

Une échographie transfontanellaire (ETF) a été réalisée chez 32 des 33 enfants nés vivants (soit 97%).

Elle n'a pas été pratiquée pour l'un d'entre eux (soit 3%) ; il s'agissait du cas de suspicion de séroconversion au 3^{ème} trimestre avec des résultats sérologiques peu concluants.

Une particularité anatomique a été découverte pour 2 des enfants sur les 32 ETF réalisées, soit 6%. Il s'agissait dans les deux cas de kystes des plexus choroïdes, n'objectivant pas pour une atteinte congénitale.

■ Fond d'œil

Un fond d'œil (FO) a été réalisé ou prévu en consultation externe pour 13 des 33 enfants nés vivants (39% des cas).

Nous n'avons aucune donnée pour les autres. Ceci peut être expliqué par le caractère non systématique du FO dans le suivi de ces enfants quand ils ont peu de risque d'être contaminés par le parasite.

Sur ces 13 examens, un seul a révélé une lésion de chorioretinite au niveau d'un œil, lésion typique d'une toxoplasmose congénitale (soit 8% des cas).

■ Anomalies décelées

Les examens pratiqués à la naissance de l'enfant ont permis de révéler une anomalie dans 9% des cas, toute anomalie confondue (cérébrale ou rétinienne), et tout examen confondu (ETF, radio de crâne et FO).

L'examen était sans particularité dans 91% des cas.

2.8.3. Diagnostic d'une toxoplasmose congénitale

Une toxoplasmose congénitale a été objectivée pour 6 des 33 enfants nés vivants, soit dans 18% des cas étudiés dans cette cohorte.

Aucun argument en faveur de la maladie n'a été mis en avant pour 27 enfants, soit 82% d'entre eux.

4 toxoplasmoses congénitales sur 6 sont le résultat d'une séroconversion maternelle au 3^{ème} trimestre, soit 67%. Les deux autres sont en lien avec une séroconversion toxoplasmique au 2^{ème} trimestre, soit 33%.

Tableau 11 : Présentation des arguments en faveur d'une atteinte congénitale pour les 6 enfants

	Présence d'IgM spécifiques chez le nouveau-né	Recherche d'ADN toxoplasmique par PCR dans le liquide amniotique	Etude du placenta	Anomalie aux examens d'imagerie post natales
Dossier n°8	+	-	-	-
Dossier n°12	+	-	-	-
Dossier n°24	-	+	-	+
Dossier n°34	-	PCR + inoculation à la souris -	PCR + inoculation à la souris -	-
Dossier n°35	+	-	-	-
Dossier n°43	-	+	-	-

5 de ces 6 enfants présentent une **toxoplasmose congénitale infra clinique**, les arguments en faveur de la maladie étant purement biologiques, avec présence d'IgM spécifiques, ou recherche d'ADN parasitaire par PCR positive.

On exclut le dossier n°35. En effet, les IgM spécifiques se sont d'abord avérées négatives à la sérologie de J3 par méthode ELIFA, mais positives en ISAGA sur le même prélèvement. Puis le contrôle à une semaine de vie a confirmé l'absence d'IgM.

Un seul enfant était atteint d'une **forme modérée** de la maladie, il présentait une lésion de chorioretinite unilatérale ; la recherche de l'ADN toxoplasmique par PCR était positive, alors que le taux d'IgM était négatif à J3 (dossier n°24). La séroconversion maternelle a eu lieu au 2^{ème} trimestre.

Pour 50% d'entre eux, la sérologie au 3^{ème} jour de vie s'est avérée négative. On retrouvait au moins un argument en faveur de l'atteinte congénitale dans les examens ante natales dont la recherche d'ADN parasitaire par PCR positive pour 100% d'entre eux. Deux arguments étaient associés dans 2/3 des cas, soit une recherche positive du parasite à l'analyse du placenta, soit une anomalie du fond d'œil.

2.8.4. Décision de traitement de l'enfant

Les 6 enfants présentés précédemment ont bénéficié d'un traitement, soit par Fansidar®, soit par association de Malocide® et d'Adiazine®, avec une supplémentation en acide folique et une surveillance hebdomadaire de la tolérance hématologique.

Malgré un résultat négatif à l'inoculation à la souris à J45 et la spécificité de 100% de cet examen, il ne faut pas négliger l'éventualité d'une contamination tardive, ultérieure au prélèvement de liquide amniotique. Ceci peut expliquer la décision de traiter d'emblée l'enfant par Fansidar® (dossier n°34).

Dans le dossier n°35 où les IgM se sont finalement avérées négatives, l'enfant a reçu une cure de 3 semaines de Malocide® et d'Adiazine®, puis le traitement a été interrompu.

Sur les 27 enfants pour lesquels aucun argument n'a été retrouvé en faveur d'une toxoplasmose congénitale, 25 ont bénéficié d'une surveillance sérologique continue à la MRAP, soit 93% d'entre eux. Les sérologies ont été réalisées pour objectiver la diminution puis la négativation des IgG, suspectées d'origine maternelle et transmises de façon passive à l'enfant.

3. LES CAS PARTICULIERS

3.1. Cas typique

Le dossier de Madame Ma., 31 ans, 3^{ème} geste 3^{ème} pare, illustre un cas de séroconversion au 3^{ème} trimestre avec des résultats sérologiques tout à fait typiques.

Date du prélèvement	IgG	IgM
	MEIA Access	MEIA Access
	Seuil 6UI/mL	Seuil 1
15 août : 33 SA	0	0
9 septembre : 36,5 SA	0	3,02
13 septembre : 37 SA	0	8,11
18 septembre : accouchement	11	15,09

Tableau 12 : Résultats des sérologies toxoplasmiques réalisées chez Madame Ma.

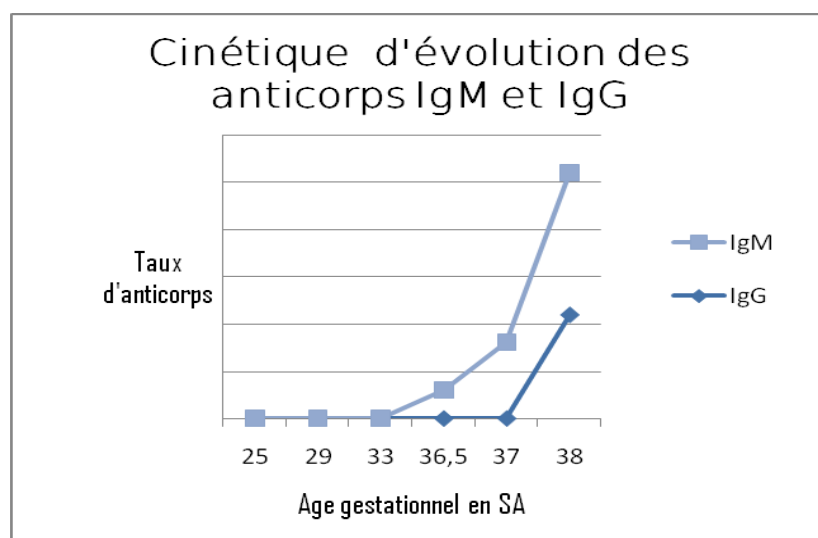


Tableau 13

Les IgG et IgM sont absentes à la sérologie réalisée à 33 SA, ainsi qu'aux sérologies précédentes.

A 36,5 SA, les IgG sont négatives mais les IgM sont positives dans 3 méthodes du laboratoire (MEIA Access, ELIFA Vidas et ISAGA).

On renouvelle la sérologie à 37 SA qui montre une augmentation du titre des IgM, sans IgG. On débute le traitement de Madame M. par spiramycine.

Les IgG se positivent également à l'examen sérologique du jour de l'accouchement à 38 SA.

Les résultats confirment une séroconversion au 3^{ème} trimestre avec contamination maternelle vers 35 SA.

Les examens de l'enfant sont réalisés :

- Pour les examens biologiques, les IgM néo synthétisées par l'enfant sont absentes du sang du cordon et du prélèvement pratiqué à trois jours de vie, en revanche, elles se positivent à J10.
- Aucune anomalie n'est retrouvée aux différents examens d'imagerie (ETF, radiographie de crâne et FO).

L'enfant présente donc une toxoplasmose infra clinique et on débute un traitement par association de piryméthamine (Malocide®) et sulfadiazine (Adiazine®) avec supplémentation en acide folique (Osfolate®).

Dans cette situation, les résultats des sérologies ne posent aucun problème d'interprétation. Le diagnostic de séroconversion maternelle est simple, ainsi que la datation de la contamination.

Il faut noter l'importance des examens complémentaires qui doivent être réalisés chez l'enfant, mais surtout l'importance du suivi sérologique continu post natal qui a permis de diagnostiquer une toxoplasmose congénitale chez cet enfant.

3.2. Cas atypiques

■ Cas des IgM non spécifiques

Le dossier de Madame Di., 34 ans, 2^{ème} geste, 2^{ème} pare, illustre le cas d'IgM non spécifiques liées à une réaction polyclonale croisée.

Date du prélèvement	IgG	IgM	IgM
	MEIA Access Seuil 6UI/mL	MEIA Access Seuil 1	ISAGA
28 mars : 23 SA	0	2,48	0
11 avril : 25 SA	0	2,18	0

Tableau 14 : Résultats des sérologies toxoplasmiques réalisées chez Madame Di.

Les IgM sont positives en Vidas et négatives en ISAGA.

Dans le doute d'une éventuelle séroconversion toxoplasmique avec contamination maternelle hypothétique à 22 SA, un traitement par spiramycine (Rovamycine®) est mis en place.

Le prélèvement de liquide amniotique n'est pas réalisé, mais la surveillance sérologique est maintenue tout au long de la grossesse. Les IgM restent positives et stables de 22 SA jusqu'à l'accouchement. Les IgG restent négatives.

On note l'apparition d'anticorps anti-P1 de type IgM à l'examen de Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI) de 25 SA, ce qui pourrait expliquer la présence d'IgM seules aux différentes sérologies.

Aucune anomalie échographique n'est décelée et les examens systématiques de biologie et d'imagerie réalisés après la naissance de l'enfant sont sans particularité.

Aucun argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale n'a été mis en évidence et le suivi sérologique de l'enfant a confirmé ce diagnostic.

■ Utilité du test d'avidité des IgG : discordance entre deux cas

Les dossiers de Madame Th., 28 ans, primigeste, nullipare, et de Madame Kh., 24 ans, 2^{ème} geste, primipare, illustrent deux cas de séroconversion pré conceptionnelle où le test d'avidité des IgG s'est avéré utile pour la datation de la contamination maternelle.

► Dossier de Madame Th.

Date du prélèvement	IgG MEIA Abbott Seuil 3UI/mL	IgM MEIA Abbott Seuil 0,5	Test d'avidité des IgG ELFA Vidas Seuil 0,3	IgA ELISA
13 septembre : 8 SA	33	1,175	-	absents
27 septembre : 10 SA	33	1,106	>0,3	absents

Tableau 15 : Résultats des sérologies toxoplasmiques réalisées chez Madame Th.

Les taux d'anticorps IgG et IgM sont stables et les IgA sont absentes. L'indice d'avidité est élevé, ce qui oriente vers une infection maternelle ancienne de plus de 4 mois, soit pré conceptionnelle.

Un traitement maternel par spiramycine (Rovamycine®) est tout de même mis en place.

On décide de pratiquer une amniocentèse à 18 SA pour rechercher le parasite dans le liquide amniotique, dont le résultat s'est avéré négatif.

La surveillance échographique ne révèle aucune anomalie et les examens systématiques de biologie et d'imagerie (radiographie de crâne et ETF) réalisés après la naissance de l'enfant sont sans particularité.

Aucun argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale n'a été mis en évidence et le suivi sérologique de l'enfant a confirmé ce diagnostic.

► **Dossier de Madame Kh.**

Date du prélèvement	IgG	IgM	Test d'avidité des IgG
	MEIA Access Seuil 6UI/mL	MEIA Access Seuil 1 Grey zone : $\geq 0,8$; < 1	Vidas Seuil 0,3
25 janvier : 21 SA	193	1,07	-
7 février : 23 SA	204	0,82 (limite)	>0,3

Tableau 16 : Résultats des sérologies toxoplasmiques réalisées chez Madame Kh.

Il faut noter que les résultats des sérologies antérieures à 21 SA ne sont pas connus. On retrouve des taux d'IgG stables et des taux résiduels d'IgM. L'indice d'avidité est élevé, ce qui oriente vers une primo-infection de plus de 4 mois, donc pré conceptionnelle.

Le praticien chargé du suivi n'a pas choisi de mettre en place un traitement ou d'orienter la patiente vers une ponction de liquide amniotique, se fiant à l'absence théorique de risque de transmission materno-fœtale quand la contamination maternelle est pré conceptionnelle.

La surveillance échographique (trois examens) n'a décelé aucune anomalie.

Les examens biologiques après la naissance de l'enfant (analyse parasitologique placentaire et sérologie à J3) n'ont pas été réalisés, mais une sérologie pratiquée au sang du cordon a montré l'absence d'IgM. Les examens d'imagerie (ETF, FO et radiographie de crâne) n'ont pas décelé d'anomalie.

Aucun argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale n'a été mis en évidence.

Ces deux cas de séroconversions toxoplasmiques illustrent très bien le caractère « opérateur-dépendant » de la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

■ IgM résiduelles à 25 SA

Le dossier de Madame Am., 29 ans, primigeste, primipare, illustre un cas d'IgM résiduelles découvertes à 25 SA après son arrivée en France, la grossesse n'ayant pas été suivie avant ce terme.

Date du prélèvement	IgG MEIA Access Seuil 6UI/mL	IgM MEIA Access Seuil 1	Test d'avidité des IgG Vidas Seuil 0,3
14 avril : 25 SA	36	2,81	-
3 mai : 28 SA	32	3,02	>0,3

Tableau 17 : Résultats des sérologies toxoplasmiques réalisées chez Madame Am.

Aucune sérologie antérieure à 25 SA n'a été réalisée.

Les taux d'anticorps sont stables et l'avidité des IgG est élevée, ce qui nous oriente plutôt vers une infection maternelle pré gravidique avec IgM résiduelles. Mais dans le doute d'une éventuelle séroconversion per gravidique avec contamination hypothétique vers 21 SA, un traitement maternel par spiramycine (Rovamycine®) est mis en place.

Une ponction de liquide amniotique est réalisée à 29 SA et la recherche du toxoplasme s'est avérée négative.

L'échographie du 3^{ème} trimestre ne décèle aucune anomalie et les examens systématiques de biologie et d'imagerie (ETF, radio de crâne et FO) réalisés après la naissance sont sans particularité.

Aucun argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale n'a été mis en évidence et le suivi sérologique de l'enfant a confirmé ce diagnostic.

■ Résultat intermédiaire de l'indice d'avidité

Le dossier de Madame Ac., 28 ans, 2^{ème} geste, 2^{ème} pare, illustre le cas d'une séroconversion pré conceptionnelle, avec un résultat d'avidité intermédiaire.

Date du prélèvement	IgG	IgM	Test d'avidité des IgG
	MEIA Access	MEIA Access	Vidas
	Seuil 6UI/mL	Seuil 1	Seuil 0,3
2 août : 8 SA	487	12,46	-
18 août : 10 SA	408	13,46	0,238
10 septembre : 13 SA	376	11,5	0,251

Tableau 18 : Résultats des sérologies toxoplasmiques réalisées chez Madame Ac.

Les taux d'IgG sont élevés et stables. Les IgM sont testées positives par deux techniques (MEIA Access et ELFA Vidas), et leur taux est stable également. Les IgA sont présentes à la sérologie du 10 septembre.

L'avidité des IgG est encore intermédiaire mais tend à augmenter.

La cinétique des anticorps oriente plutôt vers une séroconversion maternelle proto conceptionnelle (proche du moment de la conception), avec les taux en phase de plateau, qui théoriquement signent une infection maternelle de 2 à 3 mois.

Il n'y a pas de traitement maternel mis en place, ni de recherche parasitaire dans le liquide amniotique.

Aucune anomalie n'est décelée en échographie. Les examens systématiques d'imagerie et de biologie à la naissance de l'enfant sont sans particularité.

Aucun argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale n'a été mis en évidence et le suivi sérologique de l'enfant a confirmé ce diagnostic.

■ Séroconversion douteuse au 2^{ème} trimestre

Le dossier de Madame Ku., 24 ans, primigeste, primipare, illustre un cas de séroconversion douteuse au 2^{ème} trimestre.

Date du prélèvement	IgG	IgM
	MEIA Access	MEIA Access
	Seuil 6UI/mL	Seuil 1 Grey zone : $\geq 0,8$; < 1
29 octobre : 25 SA	0	0,85 (limite)
9 novembre : 27 SA	0	0
Sérologies suivantes	0	0

Tableau 19 : Résultats des sérologies toxoplasmiques réalisées chez Madame Ku.

Il faut noter l'absence d'IgG à tous les prélèvements effectués.

Les IgM n'ont pas été testées dans d'autres techniques. Leur taux se situe à la limite inférieure du seuil significatif (zone d'incertitude). Les sérologies ultérieures sont négatives. On peut penser à des IgM non spécifiques détectées sur un seul prélèvement ou à une erreur de lecture de la part du laboratoire.

Dans le doute d'une éventuelle infection maternelle face aux résultats à 25 SA, un traitement maternel est mis en place par spiramycine (Rovamycine®) et a été interrompu au début du 3^{ème} trimestre.

La recherche parasitaire dans le liquide amniotique n'est pas entreprise.

La surveillance échographique (trois examens) n'a décelé aucune anomalie.

Les examens de parasitologie placentaire et d'imagerie n'ont pas été réalisés. La sérologie pratiquée au sang du cordon a montré l'absence d'IgM.

Aucun argument en faveur d'une toxoplasmose congénitale n'a été mis en évidence.

4. ANALYSE DES RESULTATS

4.1. La parité et l'âge des patientes

Dans notre étude, 35% des femmes de la cohorte sont des multipares. De plus, il faut noter que les femmes primipares ne sont pas exclusivement des primigestes. Seulement 59% des primipares le sont.

Normalement, les multipares ainsi que les multigestes (hors cadre d'IVG) ont déjà reçu les informations quant à la prévention de la primo-infection de toxoplasmose, soit 62% des femmes de la cohorte. Elles les ont à nouveau reçues au cours de la grossesse où elles ont contracté la maladie.

La répartition par tranches d'âge des parturientes touchées montrent un caractère bimodal. On note un pic d'incidence de toxoplasmoses chez les femmes jeunes, peu sensibilisées au risque de cette pathologie. Le second pic d'incidence est observé chez les femmes de [26 à 34[ans dont 62% sont multigestes, pour lesquelles nous pouvons penser à une habitude à la sérologie négative et à une minimisation du risque, et donc peut-être une moins bonne observance des règles hygiéno-diététiques de prévention.

Il est donc important de souligner le caractère indispensable de ces conseils, à prodiguer en début de grossesse aux femmes non immunisées et la nécessité de renouveler ces conseils même quand la femme les a déjà entendus à une précédente grossesse. L'Entretien Prénatal Individuel (EPI) du 4^{ème} mois peut être encore le moment opportun pour insister sur l'importance des précautions à prendre contre l'infection toxoplasmique.

L'information et le rappel des règles hygiéno-diététiques sont la mesure prophylactique la plus simple et la plus efficace en matière de prévention primaire.

Une lettre distribuée aux femmes en début de grossesse fournit ces recommandations (circulaire du 27 septembre 1983) [1, 5, 17, 31].

Ces conseils sont :

- Ne pas consommer de viande crue ou saignante, en particulier la viande de mouton. Il faut bien cuire toutes les viandes, et éviter la cuisson au micro-ondes.
- Eviter la consommation de crudités en collectivité et au restaurant.
- Se laver soigneusement les mains après toute manipulation de viande crue, de fruits ou légumes de terre.
- Porter des gants pour le travail dans le jardin.
- Même si la toxoplasmose féline n'a qu'une faible prévalence en France, il faut tout de même recommander aux femmes d'éviter de nettoyer elles-mêmes la litière d'un chat domestique, ou d'effectuer ce nettoyage à l'eau bouillante avec des gants, et ce, quotidiennement pour éviter que les éventuels oocystes éliminés ne deviennent infectants.

(cf. annexe 2)

4.2. Diagnostic de la séroconversion maternelle

■ Sensibilisation et prévention primaire

La plupart des femmes n'ont jamais entendu parler de toxoplasmose avant d'être enceinte et méconnaissent les risques encourus par le fœtus en cas d'infection. D'après des études antérieures, les femmes non immunisées négligeraient les précautions hygiéno-diététiques recommandées pour prévenir une primo-infection en cours de grossesse [32, 33]. Des efforts sont donc à fournir en matière d'information et de sensibilisation des femmes à ce sujet, et devront tout aussi bien concerner médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, biologistes et sages-femmes [29, 30].

Lorsque la femme enceinte est séronégative, les contrôles sérologiques doivent être répétés tout au long de la grossesse. La réglementation française prévoit un contrôle mensuel obligatoire, et cela jusqu'au terme (cf. Article R2122-2 du Code de la Santé Publique – Décret 92-143 du 14 février 1992 en annexe 1).

Cette surveillance est onéreuse et psychologiquement angoissante pour toutes les femmes non immunisées mais elle est parfaitement justifiée compte tenu de la gravité de l'embryopathie toxoplasmique. [1, 5, 17].

Plus de la moitié des femmes de notre étude a présenté une séroconversion de toxoplasmose dans la période pré, péri conceptionnelle ou au cours du 1^{er} trimestre de grossesse.

Dans l'étude de Lathière [26, 27] qui s'intéressait à une cohorte d'enfants ayant présenté une toxoplasmose congénitale modérée, la date de primo-infection maternelle ne dépassait pas le 2^{ème} trimestre.

Dans notre étude, la seule maladie congénitale de forme modérée observée a eu lieu suite à une contamination maternelle également au cours du 2^{ème} trimestre.

Cela objective le caractère indispensable des mesures de prévention primaire à prodiguer en début de grossesse [7, 17, 26, 27].

Le 5 mars 2009, le bulletin « Eurosurveillance » a publié les résultats d'une étude chargée d'évaluer l'adhésion des femmes au dépistage de la toxoplasmose pendant la grossesse. Première étude de ce genre en France, elle met malheureusement en évidence une insuffisance dans le dépistage. En effet, dans 25% des cas, la première sérologie est réalisée après 12 SA et le suivi sérologique est incomplet dans 60% des cas avec un nombre inférieur aux 7 examens recommandés. Un délai de plus de 35 jours entre deux sérologies est retrouvé au moins une fois chez 80% des femmes de l'étude [29, 30].

Les conseils hygiéno-diététiques de précaution et de prévention devraient être donnés plus précocement.

■ Vers une consultation pré conceptionnelle ?

Depuis 1978, la sérologie toxoplasmique faisait partie de l'examen prénuptial (Décret n° 78-396 du 17 mars 1978). Ce dépistage permettait entre autre d'identifier les femmes immunisées et d'éviter la répétition d'examens inutiles, et également de concentrer les mesures prophylactiques sur les femmes non immunes, potentiellement à risque per gravidique [5, 17]. Mais le certificat prénuptial n'est plus obligatoire depuis le 20 décembre 2007. De ce fait, le statut sérologique des femmes est souvent inconnu à la première consultation de grossesse.

Aussi, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) « attire l'attention des couples, médecins et des autorités sanitaires sur l'intérêt d'une consultation médicale avant de débiter une grossesse ».

En effet, « un « point santé » avec son médecin avant d'arrêter la contraception est indispensable. Il est recommandé par l'Académie de Médecine et la Haute Autorité de Santé (HAS)». Cette consultation pourrait donc être le moment opportun d'établir le statut immunologique de la future femme enceinte vis-à-vis de la toxoplasmose et de prodiguer tous les conseils hygiéno-diététiques avant le début d'une grossesse [28].

■ Stratégie diagnostique et difficultés d'interprétation

Le diagnostic de séroconversion toxoplasmique ne peut être posé qu'après analyse de deux sérologies réalisées à 3 semaines d'intervalle. Un résultat positif unique n'a aucun poids dans l'affirmation de ce diagnostic. Un retard à la fois diagnostique et thérapeutique est engendré si la seconde sérologie est pratiquée trop tôt ou trop tard.

Enfin, les résultats sérologiques ne sont pas toujours d'interprétation facile. Dans une première partie, nous avons décrit les difficultés qu'il est possible de rencontrer :

- IgM résiduelles persistantes,
- IgM non spécifiques dites « naturelles »,
- Réactivation sérologique.

Il ne faut jamais conclure trop rapidement à une primo-infection sur la seule présence d'IgM, il faut évaluer à la fois l'association ou non avec des IgG, l'évolution de leurs taux, et leur avidité en début de grossesse.

Le test d'avidité peut s'avérer d'une grande utilité lorsqu'il est prescrit sur une bonne indication. Il permet d'écarter une infection récente en cas d'indice élevé, et donc d'éliminer une contamination maternelle per gravidique, lorsqu'il est réalisé en début de grossesse.

L'éventualité de résultats tout à fait atypiques ne doit pas être négligée. Une bonne connaissance de la cinétique des anticorps est alors indispensable à tout praticien qui prescrit une sérologie toxoplasmique à une femme enceinte. Il est de notre ressort de les interpréter au mieux pour permettre une prise en charge adaptée.

4.3. L'éventualité d'une contamination fœtale

Lorsque qu'une femme enceinte présente une séroconversion toxoplasmique, deux questions se posent : les risques fœtaux et la prise en charge thérapeutique.

La toxoplasmose congénitale est un réel problème de santé publique en raison des séquelles potentiellement sévères chez les enfants. La France a choisi de mettre en place un dispositif de surveillance de cette pathologie, « ToxoSurv », actif depuis le mois de juin 2007. Il permettra d'apprécier l'importance de la maladie par rapport à d'autres infections périnatales et d'obtenir des données de prévalence totale. Ainsi, l'impact du programme de prévention pourra être mesuré [34].

D'autre part, il n'existe pas encore de consensus sur la prise en charge d'une telle pathologie.

Notre étude démontre qu'au sein d'un même établissement, les pratiques divergent. La prise en charge va dépendre à la fois du praticien et de l'inquiétude maternelle alors qu'il existe une structure de recours : le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDP).

En effet, les CPDP ont pour mission de donner des avis et conseils, en matière de diagnostic, de thérapeutique et de pronostic (Article R162-17 du Code la Santé Publique créé par le décret n°97-578 du 28 mai 1997 et abrogé par le décret 2003-462 du 21 mai 2003).

De plus, la Haute Autorité de Santé (HAS) réalise actuellement une évaluation des dépistages biologiques prénataux obligatoires : toxoplasmose, rubéole, hépatite B et recherche d'anticorps irréguliers. Cette étude donnera lieu à la publication d'une recommandation de santé publique qui s'inscrira dans le cadre du plan de périnatalité 2005-2007 en vue d'améliorer la qualité des soins [35].

Conclusion

La toxoplasmose est une parasitose le plus souvent bénigne chez le sujet immunocompétent. Pourtant, une primo-infection toxoplasmique maternelle pendant la grossesse peut s'avérer très dangereuse pour l'enfant à naître, surtout lorsqu'elle survient en début de grossesse.

Le diagnostic d'une séroconversion toxoplasmique n'est pas toujours simple. Il nécessite une bonne connaissance de la variabilité cinétique des anticorps produits pour dater la contamination maternelle, en vue d'une prise en charge précoce et adaptée.

En début de grossesse, le test d'avidité des IgG trouve son utilité pour différencier une infection pré conceptionnelle d'une infection per gravidique.

L'étude de la littérature et de 34 observations de séroconversions toxoplasmiques de janvier 2002 à décembre 2008 à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy montre qu'il n'existe pas de consensus sur la prise en charge de cette pathologie.

En attendant la mise au point de recommandations consensuelles, une prise en charge en centre de référence et un recours au CPDP peuvent s'avérer judicieux.

La France, contrairement aux autres pays européens, a choisi d'adopter une politique de prévention de la toxoplasmose congénitale, avec obligation d'un suivi sérologique mensuel chez les femmes enceintes non immunisées depuis 1985.

Une prévention primaire précoce est nécessaire. Cette prévention débute par la sensibilisation des femmes séronégatives au risque de contamination et par les conseils et mesures hygiéno-diététiques en tout début de grossesse.

L'intérêt actuel de la toxoplasmose humaine est relancé par l'émergence de toxoplasmes opportunistes, donc de toxoplasmoses aiguës, souvent mortelles, chez les immunodéprimés.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Afssa.** Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation-rapport du groupe de travail Toxoplasma Gondii de l'Afssa, 2005, 318 pages.
2. **Bessièrès M-H, Cossaing S, Fillaux J, Berebi A.** Toxoplasmose et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires n°402 (mai 2008) 39-50.
3. **Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, Du Mazaubrun C, Thuillez P.** La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 1996; 51.
4. **Berger F, Goulet V, Le Strat Y, De Valk H, Desenclos J-C.** La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés. Institut de veille sanitaire (2007).
5. **Ambroise-Thomas P, Schweitzer M, Pinon J-M, Thiebaugeorges O.** La prévention de la toxoplasmose congénitale en France. Résultats et perspectives du dépistage anténatal et du suivi du nouveau-né. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 2001; 185, 665-683.
6. **Bessièrès M-H, Berrebi A, Roques C, Cassaing S, Bloom MC, Rolland M.** Toxoplasmose et grossesse in : Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale. Éditions Doin, 2000, 245-286.
7. **Remington J-S, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G.** Toxoplasmosis in: Remington JS Klein JO, Eds. Infectious diseases of the foetus and

newborn 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania : WB saunders; 2001, p. 205-346.

8. **Gras L, Gilbert R-E, Wallon M, Peyron F, Cortina-Brja M.** Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma Gondii* during pregnancy: implacations for clinical practice and cross sectional incidence studies. *Epidemiology and Infection* n°132 (3) (2004) 541-548.
9. **Bessièrès M-H, Chemla C, Cimon B, Marty P, Gay-Andrieu F, Pelloux H, Rabodonoriva M.** Les difficultés d'interprétations de la sérologie de la toxoplasmose. *Revue Francophone des Laboratoires* n° 383 (juin 2006) 43-49.
10. **Roberts A, Hedman K, Luyasu V, Zufferey J, Bessièrès M-H, Blatz Rm, Candolfi E, Decoster A, Enders G, Gross U, Guy E, Hayde M, Ho Yen D, Johson J, Lecolier B, Naemens A; Pelloux H, Thulliez P, Peterson E.** Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *T. Gondii*. *European Journal of Microbiology and Infectious Diseases* n°20 (2001) 467- 474.
11. **Jenum P-A, Stray Pederson B.** Development of specific immunoglobulins G, M and A following primary *T. Gondii* infection in pregnant women. *Journal of Clinical Microbiology* n°36 (10) (1998) 2907-2913.
12. **Desmonts G, Baufine-Ducrocq H, Couzineau P, Peloux Y.** Anticorps toxoplasmiques naturels. *Nouvelle Presse Médicale* n°3 (1974) 1547-1549.

- 13. Potasman I, Araujo F-G, Remington J-S.** Toxoplasma antigens recognized by naturally occurring human antibodies. Journal of Clinical Microbiology n°24 (6) (1986) 1050-1054.
- 14. Bessières M-H.** Diagnostic et moyens, la mère : évaluation des risques et datation – Sérologie. Archives de Pédiatrie 2003 (hors-série n°1) 30-32.
- 15. Dubey J-P, Beattie C-P.** Toxoplasmosis of animals and man. Editions CRC Press, Boca Raton Florida (USA), 1988.
- 16. Pelloux H, Friecker-Hidalgo H, pons J-C, Bost-Bru C, Brenier-Pinchart M-P, Jouk P-S, Ambroise-Thoas P.** Toxoplasmose congénitale : Prévention chez la femme enceinte et prise en charge du nouveau-né. Archives de Pédiatrie 2002 ; 9 : 206-212.
- 17. Ambroise-Thomas P.** Toxoplasmose congénitale : les différentes stratégies préventives. Archives de Pédiatrie 2003 (hors-série n°1)12-14.
- 18. Pelloux H.** Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale : intérêts et limites. Archives de Pédiatrie 2003 (hors-série n°1) 33-34.
- 19. Jacquemard F.** Signes échographiques de la toxoplasmose congénitale. Archives de Pédiatrie 2003 (hors-série n°1) 35-38.
- 20. Aubert D, Chemla C, Foudrinier F, Pinon J-M, Villena I.** Toxoplasmose congénitale : diagnostic biologique néonatal et surveillance. Archives de Pédiatrie 2003 (hors-série n°1) 39-41.

- 21. Ferret N, Le Fichoux Y, Marty P.** Prise en charge clinique de la toxoplasmose congénitale. Archives de Pédiatrie 2003 (hors-série n°1) 42-44.
- 22. Couvreur J, Thuilliez P, Daffos F, Aufrant C, Bompard Y, Gesquiere A, Desmonts G.** Foetopathie toxoplasmique : traitement in utéro par l'association de pyriméthamine-sulfamides. Archives de Pédiatrie n°48 (1991) 397-403.
- 23. Hohfeld P, Thuilliez P, Mac Aleese J, Capella-Pavlovsky M, Giovangrandi Y, Forestier F et al.** Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 1991; n°4 : 241-244.
- 24. Daffos F, Mirlesse V, Hohfeld P, Jacquemard F, Thuilliez P, Forestier F.** Toxoplasmosis in pregnancy. Lancet 1994; 344-541.
- 25. Couvreur J, Desmonts G, Aron-Rosa D.** Pronostic oculaire de la toxoplasmose congénitale. Rôle du traitement. Annales de Pédiatrie 1984 ; n°31 : 855-858.
- 26. Lathière M.** Toxoplasmose congénitale – Etude des dossiers de 73 fœtus ou enfants infectés nés entre février 1985 et décembre 1999 : données anténatales, néonatales et devenir à long terme, thèse, Toulouse 3, 2006.
- 27. Lathière M.** Toxoplasme : certitudes et errances. Médecine et Enfance ; octobre 2007; 391-394.
- 28. CNGOF.** Communiqué de presse : Pour une consultation avant la grossesse. 19 Octobre 2007.

- 29. Cornu C, Bissery A, Malbos C, Garwig R, Cocherel C, Ecochard R, Peyron F, Wallon M.** Factors affecting the adherence to an antenatal screening programme: an experience with toxoplasmosis screening in France. 2009; 14 (9).
- 30. Archimède L.** Prévention de la toxoplasmose congénitale. Le Quotidien du Médecin ; 11 mars 2009 ; n°8527.
- 31. Vendittelli F, Janky E.** Suivi clinique et paraclinique d'une grossesse normale. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction 2001 ; 30 : 51-58.
- 32. Bougnoux M-E, Hubert B.** Toxoplasmose congénitale. Bilan de la prévention primaire en France. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 1990 ; 4 :13-14.
- 33. Goulet V, Le Magny F, Iborra M.** Enquête sur la connaissance des mesures préventives contre la toxoplasmose auprès des femmes venant d'accoucher. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 1990 ; 4 : 14-15.
- 34. Ancelle T, Garcia P, Goulet V, King L, Thuillez P, Villena I, Wallon M.** Toxoplasmose congénitale : mise en place d'un dispositif de surveillance. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire thématique, avril 2008; 14-15.
- 35. HAS.** Suivi de grossesse : nouvelles recommandations professionnelles. La lettre d'information de la Haute Autorité de Santé 2008 ; n°12 : 6.
- 36. Garin J-P, Piens M-A, Maisonneuve H.** Toxoplasmose congénitale. La revue de pédiatrie 1984 ; n°6 : 279-287.

TABLE DES MATIERES

Sommaire	3
Glossaire.....	4
Introduction	5
Partie 1	7
1. Le parasite : Toxoplasma Gondii	8
1.1. Caractéristiques	8
1.2. Cycle asexué chez l'homme	10
1.3. Épidémiologie	11
1.3.1. Prévalence de l'infection et répartition géographique	11
1.3.2. Chez la femme enceinte	11
2. Physiopathologie de l'infection	13
2.1. Mécanismes immunitaires.....	13
2.1.1. Immunité cellulaire	13
2.1.2. Immunité humorale	13
2.2. Évolution des anticorps.....	14
2.2.1. Les IgM	14
2.2.2. Les IgG.....	14
2.2.3. Les IgA.....	15
3. Le diagnostic de la seroconversion	16
3.1. La sérologie.....	16
3.1.1. Les techniques de première intention.....	16
3.1.2. Techniques complémentaires	18
3.1.3. Sensibilité et spécificité des techniques	18
3.2. L'algorithme décisionnel et les difficultés d'interprétation.....	20
4. Toxoplasmose et grossesse.....	24
4.1. La toxoplasmose maternelle.....	24
4.1.1. Surveillance.....	24
4.1.2. Infestation maternelle et contamination fœtale	24
4.1.3. Diagnostic anténatal d'une toxoplasmose congénitale	25
4.1.4. Traitement	26
4.2. La toxoplasmose congénitale	27
4.2.1. Transmission materno-fœtale du parasite	27
4.2.2. Signes échographiques de la toxoplasmose congénitale.....	28
4.2.3. Lésions observées et conséquences cliniques fœtales.....	30
4.2.4. Les différentes formes cliniques	32
4.2.5. Prise en charge et traitement à la naissance	33

Partie 2	37
1. Méthodologie de l'étude.....	38
1.1. Objectifs	38
1.2. Type d'étude	38
1.3. Population étudiée	38
1.4. Echantillon	38
1.5. Limites de l'étude.....	40
2. Les résultats	41
2.1. La parité	41
2.2. L'âge moyen des patientes	42
2.3. Le diagnostic de la séroconversion maternelle	43
2.3.1. Age gestationnel au moment de la contamination maternelle	43
2.3.2. Le test d'avidité.....	44
2.4. Prélèvement de Liquide Amniotique et Résultats.....	45
2.5. Stratégies thérapeutiques.....	46
2.5.1. Les modes de traitement pendant la grossesse.....	46
2.5.2. Le traitement en fonction du terme de séroconversion	47
2.6. La surveillance échographique de la grossesse.....	48
2.7. Le mode d'accouchement	48
2.8. Examen de l'enfant à la naissance	48
2.8.1. Examens biologiques	48
2.8.2. Examen d'imagerie	49
2.8.3. Diagnostic d'une toxoplasmose congénitale.....	51
2.8.4. Décision de traitement de l'enfant	52
3. Les cas particuliers.....	53
3.1. Cas typique.....	53
3.2. Cas atypiques	55
4. Analyse des résultats	61
4.1. La parité et l'âge des patientes	61
4.2. Diagnostic de la séroconversion maternelle.....	62
4.3. L'éventualité d'une contamination fœtale	65
Conclusion.....	66
Bibliographie	67
TABLE DES MATIERES	72
ANNEXE 1 : Le texte de loi.....	I
ANNEXE 2 : Brochure « Bien Naître en Lorraine ».....	II

ANNEXE 1

Texte de loi

Article R2122-2 du Code de la santé publique

Décret 92-143 du 14 février 1992, article 3

Partie réglementaire

Deuxième partie : Santé de la famille, de la mère et de l'enfant

Livre Ier : Protection et promotion de la santé maternelle et infantile

Titre II : Actions de prévention concernant les futurs conjoints et parents

Chapitre II : Examens de prévention durant et après la grossesse

Section 1 : Examens médicaux obligatoires.

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

De plus sont effectués :

1. Lors du premier examen prénatal :

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

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

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

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

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

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

ANNEXE 2

Brochure des conseils de prévention du réseau

FUTURES MAMANS



**Vous devez protéger
votre enfant
contre la toxoplasmose**

Avant toute grossesse, vous devez savoir si vous êtes protégée contre la toxoplasmose

La toxoplasmose est une maladie bénigne pour vous, mais elle peut être grave pour votre bébé.

En Lorraine, seulement 30 à 40 % des femmes sont immunisées.

Un simple examen sanguin permet de le savoir.

SI VOUS ÊTES PROTÉGÉE :

Votre bébé ne court aucun risque.

Aucune surveillance spécifique ne s'impose.

SI VOUS N'ÊTES PAS PROTÉGÉE :

■ **Evitez de contracter une toxoplasmose durant votre grossesse car les risques pour le bébé peuvent être importants** (atteintes oculaire et cérébrale).

■ Pour éviter de vous contaminer, respectez chaque jour les précautions expliquées ci-contre.

Le toxoplasme se rencontre dans la viande, les fruits et les légumes souillés de terre contaminée par les déjections de chat.

■ Pour dépister une éventuelle contamination (maladie souvent inapparente), votre médecin vous prescrira une sérologie de toxoplasmose toutes les quatre semaines. Les prises de sang devront toujours être réalisées dans le même laboratoire.

EN CAS D'INFECTION :

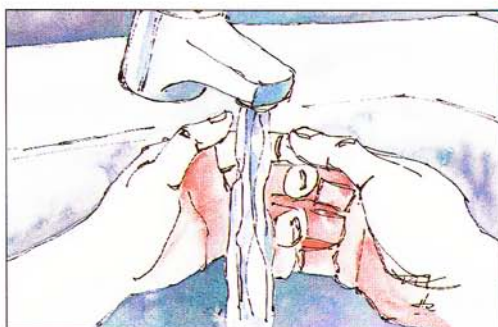
Le risque d'atteinte fœtale dépend de l'âge de la grossesse.

Un traitement doit être entrepris sans retard : il réduit le risque de contamination du fœtus et la gravité de l'infection.

Dans certains cas, un diagnostic anténatal pourra vous être proposé :

il a pour but de détecter une éventuelle atteinte fœtale et d'adapter efficacement le traitement.

Votre bébé sera surveillé dès sa naissance.



1 Se laver soigneusement les mains

- avant chaque repas
- après avoir manipulé de la viande crue ou de la terre (porter des gants)



2 Manger de la viande très cuite ou congelée

- (la congélation diminue le risque)
- Exclure la viande saignante ou crue : steak tartare, fondue, brochettes, méchoui...
 - Eviter la charcuterie et le jambon fumé



3 Laver à grande eau tous les aliments souillés de terre surtout s'ils sont consommés crus (salade verte, fraises, mirabelles...)



4 Eviter le contact avec les excréments de chat

- porter des gants et utiliser de l'eau bouillante et un désinfectant pour nettoyer le bac à déjections
- ou faire nettoyer ce bac par une autre personne
- donner des aliments en boîte plutôt que de la viande crue

Ce document a été réalisé par **Bien Naître en Lorraine**
avec la participation financière
du Comité Régional de Promotion de la Santé,
du Conseil Général de la Moselle
et du Conseil Général des Vosges



BIEN NAITRE EN LORRAINE

Maternité Régionale A. Pinard
10, rue du Docteur Heydenreich - 54042 Nancy Cedex
Téléphone : 83 34 44 44 poste 4377

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-femme

Présenté et soutenu par

Emmanuelle Balland

Née le 2 décembre 1984

Université Henri Poincaré, Nancy I

Ecole de Sages-femmes Albert Fruhinsholtz

Promotion 2009

Intitulé : Toxoplasmose

Les difficultés d'interprétation de la sérologie de toxoplasmose pendant la grossesse.
Etat des lieux des stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cas de séroconversion
maternelle à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy

Domaines : Obstétrique – Biologie – Pédiatrie – Santé publique

Mots-clés : Toxoplasmose gravidique – Séroconversion – Infection materno-fœtale
Difficultés d'interprétation sérologique – Prévention – Mesures hygiéno-diététiques

Résumé :

L'étude de la littérature et de 34 observations de séroconversion toxoplasmique maternelle à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy montre que la toxoplasmose au cours de la grossesse constitue une pathologie dont le diagnostic reste difficile dans certains cas; alors que le traitement réduit la sévérité des séquelles et améliore le pronostic post natal.

En France, la prévention repose une surveillance sérologique mensuelle des femmes séronégatives et sur l'information et le respect des règles hygiéno-diététiques.

Summary :

Toxoplasma gondii infection causing disease in pregnancy is recognized worldwide, although there are wide difficulties in diagnosis, therapy and fetal prognosis. The accurate diagnosis of disease in pregnancy is desirable because antenatal therapy appears to reduce the severity of fetal manifestations. After reviewing the scientific literature we studied 34 cases of toxoplasmosis in the Maternité Universitaire de Nancy.

In France, preventive methods are based on maternal antibody screening throughout pregnancy and health education concerning dietary rules. Prenatal diagnosis is established by demonstration of seroconversion.