

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Maïlis GOURVENNEC

Présentée et soutenue publiquement le 14 Avril 2017

**ETAT DES LIEUX EN MATIERE DE PREVENTION DE LA
TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE : UN POINT EN 2016**

Président : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury: Mme Nidia ALVAREZ-RUEDA, Maître de Conférences de
Parasitologie, Directeur de thèse
Mme Rose-Anne LAVERGNE, Pharmacien AHU au
Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie Médicale, CHU
de Nantes
Mme Lucie ESTEVEZ, Pharmacien

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Nidia ALVAREZ, ma directrice de thèse, d'avoir accepté de me diriger dans ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils avisés et votre gentillesse tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Monsieur Alain PINEAU de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de soutenance de thèse.

Madame Rose-Anne LAVERGNE pour votre présence dans mon jury ainsi que pour vos conseils lors de la finalisation des messages de prévention.

Je tiens à remercier singulièrement Mademoiselle Lucie ESTEVEZ d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Pour ton amitié fidèle depuis les débuts, pour tous les moments qu'on a pu partager durant toutes ces années. Merci à toi d'être à mes côtés pour finir les études de pharmacie.

Je tiens à remercier à mes parents pour m'avoir permis de réaliser ces études, pour leur présence, pour leur soutien, leur patience tout au long de mes années de fac et dans la réalisation de cette thèse.

A ma sœur, Estelle, pour son aide et sans qui cette thèse n'aurait pas tout à fait la même allure.

A mon frère, Jean-Baptiste, pour son soutien et sa considération. A mon tour de te transmettre tout mon courage et ma volonté pour ta réussite.

A Anaëlle et Antoine, mes amis d'enfance, pour le chemin parcouru ensemble.

A Marion, pour cette première publication d'une longue liste.

A Alice, pour cette super équipe de marketeuse formée pour cette mise en forme de ce plan de prévention. Que d'évolution depuis notre première collaboration sur les clips pharma.

A Julie, pour notre amitié et pour avoir essayé de gérer au mieux mon incommensurable stress durant les examens.

A mes amis, Agathe, Aurèle, Chloé, Emilie, Anthony, Anne-Lise, Clémence, Claire, Marc, Benjamin, Alix et tous les autres, sans vous, ces années n'auraient pas eu la même saveur.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	3
Index des figures.....	6
Index des tableaux	8
Liste des abréviations	9
Introduction	10
Partie I : la Toxoplasmose	12
1. Historique	13
2. L'agent pathogène : <i>Toxoplasma gondii</i>.....	14
2.1. La Taxonomie.....	14
2.2. Les différentes formes de <i>T.gondii</i>	14
2.2.1. Le tachyzoïte	15
2.2.2. Le bradyzoïte	19
2.2.3. Le sporozoïte	21
2.3. Le cycle du parasite	22
2.3.1. Le cycle entéro-épithéliale chez l'hôte définitif	23
2.3.2. Cycle chez l'hôte intermédiaire.....	24
3. Epidémiologie.....	27
3.1. Les différents modes de contamination chez l'Homme	27
3.1.1. A partir des kystes	27
3.1.2. A partir des oocystes	29
3.1.3. A partir des tachyzoïtes	30
3.2. Répartition géographique	30
3.2.1. Répartition au niveau mondial.....	31
3.2.2. Répartition en France	31
4. Aspect clinique de la toxoplasmose chez l'Homme	32
4.1. La toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent.....	32
4.2. La toxoplasmose du sujet immunodéprimé	33
4.2.1. Population concernée.....	33
4.2.2. Mécanismes de réactivation.....	34
4.2.3. La clinique	34
4.3. La toxoplasmose congénitale	36
5. Le diagnostic	37
5.1. Cinétique des anticorps lors d'une primo-infection	37
5.2. Diagnostic indirect par méthode sérologique	38
5.2.1. Techniques utilisant les antigènes figurés	38
5.2.2. Techniques utilisant des antigènes solubles.....	40
5.2.3. Méthodes complémentaires	42
5.3. Diagnostic direct par mise en évidence des parasites	42
5.3.1. Types de prélèvements réalisés	42
5.3.2. Méthodes utilisées en première intention	43

5.3.3.	Techniques de coloration et d'immunomarquage.....	44
6.	Les traitements.....	45
6.1.	Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique.....	45
6.1.1.	Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR)	46
6.1.2.	Les sulfamides	47
6.2.	Les macrolides.....	48
6.3.	Autres molécules	49
6.4.	Stratégies de traitement	49
Partie II – La toxoplasmose et la grossesse		50
1. Epidémiologie.....		51
1.1.	Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte en France.....	51
1.2.	Surveillance de la toxoplasmose congénitale par le CNR en 2013	52
1.3.	Risque et gravité de la transmission maternofoetale	54
1.4.	Transmission foetale de <i>Toxoplasma gondii</i>	55
2. Aspect clinique de la toxoplasmose congénitale		57
2.1.	Manifestations cliniques chez la femme enceinte	57
2.2.	Manifestations cliniques chez l'enfant	57
2.2.1.	La toxoplasmose congénitale grave.....	57
2.2.2.	La toxoplasmose congénitale bénigne	59
2.2.3.	La toxoplasmose congénitale latente	59
2.2.4.	Cas de la chorioretinite pigmentaire	60
3. Le diagnostic		61
3.1.	Le diagnostic de l'infection maternelle	62
3.1.1.	Première situation : absence de détection de IgG et IgM	63
3.1.2.	Deuxième situation : absence de détection de IgG mais détection de IgM	63
3.1.3.	Troisième situation : présence d'IgG et d'IgM.....	64
3.1.4.	Quatrième situation : présence d'IgG positives et absence d'IgM	64
3.1.5.	Cinquième situation : présence d'IgG douteux.....	65
3.2.	Diagnostic de la toxoplasmose congénitale.....	66
3.2.1.	Diagnostic prénatal.....	66
3.2.2.	Diagnostic néonatal	67
3.2.3.	Diagnostic post-natal	70
3.3.	Récapitulatif schématique du diagnostic de la toxoplasmose congénitale	70
4. Suivi et protocoles de prise en charge de la toxoplasmose congénitale		72
4.1.	Prise en charge de la grossesse à risque	72
4.1.1.	Conduite à tenir devant une primo-infection	72
4.1.2.	Conduite à tenir devant une infection foetale	72
4.1.3.	Conduite à tenir en cas d'infection maternelle en fin de grossesse	73
4.2.	Prise en charge de l'enfant à la naissance.....	74
4.2.1.	Conduite à tenir chez un enfant ayant un diagnostic anténatal positif.....	74
4.2.2.	Conduite à tenir chez enfant non diagnostiqué durant la période anténatale	74
4.3.	Synthèse de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale (d'après 69,72).....	76
Partie III- Prévention		77
1. Importance de la mise en place des mesures de prévention		78
1.1.	Historique des mesures de prévention.....	78
1.2.	Les objectifs des mesures de prévention	79

1.2.1.	La prévention primaire	79
1.2.2.	La prévention secondaire.....	79
1.2.3.	La prévention tertiaire	79
1.3.	Remise en cause des mesures de prévention	80
2.	Comment le système de dépistage et de prévention est mis en œuvre en France ?	82
2.1.	Sources d'information	82
2.1.1.	Les professionnels de santé	82
2.1.2.	Les supports d'information.....	83
2.2.	Prévention individuelle ou prévention primaire	85
2.2.1.	Mesures comportementales	85
2.2.2.	Mesures hygiéno-diététiques alimentaires.....	86
2.2.3.	Les mesures inefficaces.....	87
3.	Quelles améliorations pourraient être apportées pour que notre système de prévention soit plus efficace ?.....	88
3.1.	Axes à améliorer.....	88
3.2.	Les outils à mettre en place.....	90
Conclusion		92
Bibliographie		93
Annexes		100

Index des figures

Figure 1- Le rongeur <i>Stenodactylos gondii</i> (image de gauche) (2). Le Dr Charles Nicolle, Prix Nobel de Médecine 1928 (image de droite) (3).	14
Figure 2- Stade Tachyzoïte de <i>T.gondii</i> (6).....	15
Figure 3- Endodyogénie du tachyzoïte. Allongement du noyau et formation d'une néo membrane (B). Individualisation des deux cellules filles (C) (7).....	16
Figure 4 - Structure du tachyzoïte de <i>T.gondii</i> (8).	17
Figure 5 - Structure du complexe apical de <i>T. gondii</i> (5).....	18
Figure 6 - Pénétration de <i>T. gondii</i> à l'intérieure de la cellule hôte puis division par endodyogénie dans la vacuole parasitophore (9).	19
Figure 7- Rupture de la paroi du kyste sous l'action des sucs digestifs et libération des bradyzoïtes (10).	19
Figure 8 - Schéma d'un tachyzoïte (à gauche) et d'un bradyzoïte (à droite), observés au microscope électronique (5).....	20
Figure 9 - Schéma d'un sporozoïte de <i>T.gondii</i> (5).....	21
Figure 10 - Image au microscope optique d'un oocyste immature (non sporulé) (A) et d'un oocyste mature (sporulé) (B) (6).....	22
Figure 11 - Formation de l'oocyste mature (d'après 13).	24
Figure 12 - Le cycle complet de <i>Toxoplasma gondii</i> (10).	26
Figure 13 - Importance relative des animaux dans la transmission du parasite à l'Homme (17).....	28
Figure 14 - Abcès cérébral à <i>Toxoplasma gondii</i> (33).	35
Figure 15 - Chorioretinite plasmique à <i>Toxoplasma gondii</i> (10).	35
Figure 16 - Cinétique des IgG, IgM et IgA au cours d'une toxoplasmose évolutive (35).	38
Figure 17 - Technique d'immunofluorescence indirect (36).	39
Figure 18-Principe de la technique ISAGA (d'après 39).....	40
Figure 19-Principe du test ELISA indirect classique (39).....	41
Figure 20- Observation au microscope de tachyzoïtes colorés par le MGG (43).	44
Figure 21 - Synthèse de l'acide folique chez le Toxoplasme (d'après 45).	46
Figure 22- Evolution de la séroprévalence régionale de la toxoplasmose (en %) chez les femmes enceintes entre 1995 et 2010 en France. Enquêtes nationales périnatales (ENP) (24).	51

Figure 23- Distribution régionale du nombre de cas diagnostiqués en France en 2013 pour 1000 naissances (53).	53
Figure 24- Logigramme de l'évolution clinique des différents cas de toxoplasmose congénitale diagnostiquée en France en 2013 (53).	54
Figure 25- Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale en fonction du terme de la grossesse (10).	55
Figure 26- Transmission materno-fœtale du toxoplasme (35).	56
Figure 27- Macrocéphalie avec hydrocéphalie au niveau des ventricules et calcification des noyaux gris centraux et para-ventriculaires (10), (55).	58
Figure 28- Nouveaux nés atteint de macroencéphalie, forme grave de la toxoplasmose congénitale (56).	59
Figure 29- Lésion toxoplasmique jaunâtre récente (photo de gauche), Lésion toxoplasmique cicatricielle périphérique (photo de droite) (58), (59).	61
Figure 30- Interprétation face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives (d'après 62).	63
Figure 31- Interprétation face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives (d'après 62).	64
Figure 32- Interprétation face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgG positives et des IgM négatives (d'après 62).	65
Figure 33- Résultats du Western-Blot permettant de poser un diagnostic néonatal de toxoplasmose congénitale (10).	69
Figure 34- Comparaison des profils immunologiques révélés par le western-blot pour le diagnostic néonatal de la toxoplasmose (35).	69
Figure 35- Schéma général de l'étude TOXOGEST (75).	81
Figure 36- Carnet de Santé Maternité délivré lors du premier entretien prénatal (78).	83
Figure 37- Le guide nutrition pendant et après la grossesse (79).	84

Index des tableaux

Tableau 1- Sources et modes de l'infection humaine à <i>Toxoplasma gondii</i> (15).	27
Tableau 2- Séroprévalence de la toxoplasmose animale en France (d'après 16).	28
Tableau 3- Tableau récapitulatif des méthodes sérologiques (d'après 35).....	42
Tableau 4 - Synthèse des différentes stratégies de traitement chez les sujets atteints (47).	49
Tableau 5- Nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostique en France en 2013 en fonction de l'âge de la mère (53).....	52

Liste des abréviations

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Périnatal

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNR : Centre National de Référence

DHFR : Dihydrofolate Réductase

ELIFA: Enzyme-Linked Immunofiltration Assay

ELISA: Enzyme-Linked Immuno-sorbent Assay

ENP: Enquête nationale périnatale

HAS: Haute Autorité de Santé

IL: Interleukine

Ig: Immunoglobuline

INPES: Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

ISAGA: Immuno-Sorbent Agglutination Assay

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

PCR: Polymérase Chain Reaction

SNC: Système Nerveux Central

TDM: Tomodensitométrie

Introduction

La toxoplasmose est une infection parasitaire mondialement répandue avec une distribution variable selon les régions du globe. En France, la prévalence de la pathologie est très élevée : environ 50 % de la population adulte est infecté et 200 000 à 300 000 nouvelles infections sont estimées par an.

L'agent pathogène responsable de cette maladie est un protozoaire, *Toxoplasma gondii*, découvert en 1908, et dont le cycle de développement passe par un parasitisme obligatoire. La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite. Le siège de la reproduction sexuée et donc de la conservation de l'espèce se déroule chez un hôte définitif : les félinés, en particulier le chat. La dissémination du toxoplasme dans l'environnement se fait grâce à un hôte intermédiaire : les oiseaux et les mammifères dont l'Homme.

Infection sans gravité et le plus souvent asymptomatique chez le sujet immunocompétent, la toxoplasmose présente un risque sérieux pour les patients immunodéprimés et les femmes enceintes non immunisées. Chez les personnes immunodéprimées, le risque vient de la réactivation possible d'une infection antérieurement acquise sous l'effet d'une immunodépression. Chez la femme enceinte séronégative, la gravité de l'infection est liée au risque de transmission fœtale du parasite en cas d'une primo-infection lors de la grossesse, l'infection prend alors le nom de toxoplasmose congénitale. Le fœtus peut alors développer de graves anomalies cérébrales aboutissant parfois à une interruption médicale de grossesse. Les séquelles de cette infection persistent ensuite à la naissance et tout au long de la vie de l'individu en absence de traitement. Le risque de transmission materno-fœtale est de 29 %, ce pourcentage augmente avec le terme de la grossesse jusqu'à atteindre 80 % pendant le troisième trimestre. Cependant, la gravité des lésions du fœtus diminue fortement avec le terme : une contamination en fin de gestation n'entraîne que très peu de séquelles chez l'enfant à naître.

Chaque année, en France, environ 2 700 cas de séroconversion ont lieu chez la femme enceinte. Sur ces 2 700 primo-infections, près de 200 cas de toxoplasmoses congénitales sont recensées avec des enfants naissants avec des séquelles plus ou moins graves.

Au vu de l'impact important de la toxoplasmose congénitale dans la population, la France a pris, dès 1978, des dispositions réglementaires spécifiques afin de mettre en place un dépistage systématique en début de gestation dans le but d'identifier le statut sérologique de la

mère. Un résultat positif indique un contact antérieur avec le toxoplasme et donc une immunité acquise et à vie. Dans le cas contraire, les femmes séronégatives et donc non immunisées effectueront un suivi sérologique mensuel tout au long de leur grossesse. Cela permettra de prendre en charge précocement une séroconversion par un traitement anti-infectieux afin de diminuer au maximum le risque de transmission materno-fœtale et de réduire la gravité des lésions chez le fœtus. Ces femmes recevront les conseils et recommandations hygiéno-diététiques nécessaires afin d'éviter une primo-infection à *T.gondii* au cours de leur grossesse.

La France est un des seuls pays à travers le monde à avoir une politique de prévention aussi complète envers la toxoplasmose. Malgré cela et les moyens de prévention et de dépistage mis en œuvre, encore près de 150 enfants naissent avec des symptômes liés à l'infection contractée par leur mère pendant la grossesse.

A l'heure actuelle, les plans de dépistage tels qu'ils sont connus, sont remis en cause car une diminution de la prévalence et de l'incidence de l'infection dans la population sont observées ; et d'autre part l'absence de preuves quant à l'efficacité des protocoles médicamenteux poussent l'HAS et les autorités de santé compétentes à se poser la question sur la pertinence et les conditions d'application de nos mesures de prévention.

L'objectif de ce travail de thèse est tout d'abord de faire un état des lieux des connaissances sur la toxoplasmose, en particulier la toxoplasmose congénitale. Dans une première partie seront décrites les caractéristiques biologiques de l'agent pathogène *T.gondii*, ainsi que les données épidémiologiques actuelles des différentes manifestations cliniques de la toxoplasmose, leur diagnostic et leurs traitements. La deuxième partie présente un focus particulier sur la toxoplasmose au cours de la grossesse, ainsi que sa prise en charge dans une stratégie de dépistage lorsqu'un risque de primo-infection est envisagé. La dernière partie de ce travail dresse un état des lieux sur les stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale qu'accompagnent le dépistage sérologique des femmes enceintes. L'importance de la mise en place de ces mesures de prévention est actuellement remise en cause en France. Se pose aujourd'hui la question de la préservation des moyens de prévention primaire, secondaire et tertiaire tels qu'ils sont connus. Ce travail de thèse apporte un descriptif sur la manière dont les mesures prophylactiques sont mises en place autour du dépistage sérologique, ainsi que des propositions d'amélioration envisageables à l'échelle de la prévention primaire.

Partie I : la Toxoplasmose

1. Historique

Les données et les découvertes sur le toxoplasme se sont fait progressivement au cours du vingtième siècle. Le stade tachyzoïte du parasite a d'abord été découverte 1908, par deux médecins français de l'institut Pasteur de Tunis, Nicolle et Manceaux (1), après qu'une épidémie ait eu lieu chez un rongeur nord-africain, le *Sténodactylos gondii* (Figure1). Simultanément, au Brésil, Splendore isole dans les tissus d'un lapin ce même stade du toxoplasme (1909). Le nom de genre est nommé en faisant référence à sa morphologie : *toxon* signifie arc et *plasma* signifie forme en grec. Le nom d'espèce fait référence au rongeur chez lequel il a été découvert. Cependant à cette époque, toute notion concernant le cycle ou son importance en pathologie humaine ou animale est inconnue.

Les premiers cas de toxoplasmose humaine ont été décrits entre les années 1920 et 1930 : un cas de toxoplasmose congénitale avec des manifestations oculaires en 1923, un cas d'encéphalite chez un enfant en 1939. En 1939, la transmission entre hôtes intermédiaires par inoculation de tachyzoïtes est mise en évidence (Wolf). Dans les années 1940, la mise au point des premiers tests sérologiques a permis de révéler la forte prévalence de la toxoplasmose humaine (Dye Test par Sabin et Feldmann).

En 1965, Desmonts met en évidence la transmission du parasite par l'ingestion de viande insuffisamment cuite, notamment la viande de mouton. En 1965 et en 1969, Hutchison d'une part (1965) et Frenkel et Dubey d'autre part (1969) démontrent le rôle du chat comme hôte définitif et l'existence des oocystes. Cela a permis de comprendre les modes de contamination et de décrire précisément le cycle du parasite.

Depuis, les nombreuses avancées sur la connaissance de *T.gondii* ont permis de mettre au point des techniques de diagnostic et de dépistage mais également de mettre en place des stratégies thérapeutiques et surtout de prévention, en particulier chez les femmes enceintes. L'enjeu principal dans les prochaines années est de réussir à maîtriser la transmission maternofoetale.

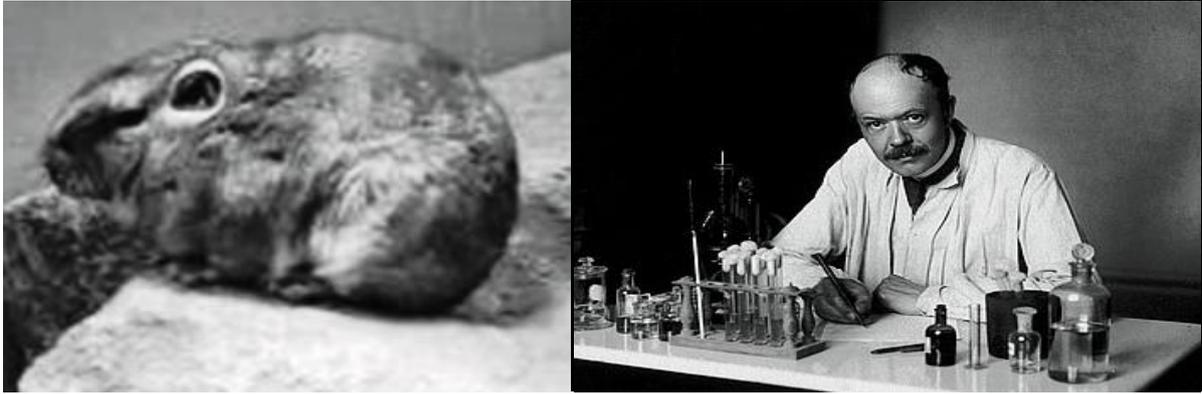


Figure 1- Le rongeur *Stenodactylos gondii* (image de gauche) (2). Le Dr Charles Nicolle, Prix Nobel de Médecine 1928 (image de droite) (3).

2. L'agent pathogène : *Toxoplasma gondii*

2.1. La Taxonomie

Le *toxoplasma gondii* est l'agent de la toxoplasmose, c'est un protozoaire à développement intracellulaire obligatoire. La position taxonomique a été définie en 1980 par Levine et Coll (4) :

- Règne : Protiste
- Sous-règne : Protozoaire
- Phylum : *Apicomplexa* (Les membres de ce groupe présentent des structures très développées dans la région antérieure, appelées complexe apical permettant l'entrée dans la cellule hôte)
- Classe : *Coccidia* (Les membres de ce groupe sont des parasites intracellulaires obligatoires. Au cours de leur cycle, généralement, la reproduction sexuée se fait dans l'épithélium intestinal de l'hôte)
- Famille : *Sarcocystidae*
- Sous-famille : *Toxopasmatinae*
- Genre : *Toxoplasma*
- Espèce : *gondii*

2.2. Les différentes formes de *T.gondii*

Au cours de son cycle évolutif, *Toxoplasma gondii* existe sous 3 formes évolutives distinctes, ou trois stades infectieux différents (5) :

1. Le tachyzoïte : c'est la forme végétative, un stade rapide de division cellulaire
2. Le bradyzoïte : c'est la forme de résistance à l'intérieur du kyste, ou forme de résistance tissulaire, division lente à l'intérieur des kystes tissulaires
3. Le sporozoïte : c'est la forme issue de la reproduction sexuée présente à l'intérieur des oocystes. C'est la forme de résistance dans l'environnement extérieur.

2.2.1. Le tachyzoïte

Le terme tachyzoïte est issu du grec *trachus* qui évoque la rapidité de division cellulaire dans une cellule de l'hôte intermédiaire (Figure 2). Le terme est inventé par Frenkel en 1973.

Il a une forme d'arc et mesure entre 6 à 8 μm de long et 3 à 4 μm de large. Il présente une partie antérieure très effilée appelée complexe apical (caractéristique principale du phylum des *Apicomplexa*) et d'une partie postérieure arrondie.

Le tachyzoïte est délimité par un complexe de 3 membranes appelé pellicule :

- une membrane externe : le plasmalemme
- deux membranes internes formant un complexe membranaire associant de nombreuses vésicules. Le complexe membranaire interne est discontinu au niveau du pôle apical au-dessus du premier anneau, au niveau du pôle postérieur (pore postérieur). Au niveau latéral, la présence d'un micropore rompt la continuité de la membrane.

La pellicule a un rôle dans l'intégrité structurale et dans la mobilité de la cellule. La pellicule participe à la conversion du tachyzoïte en bradyzoïte notamment lors de la formation de la vacuole parasitophore.

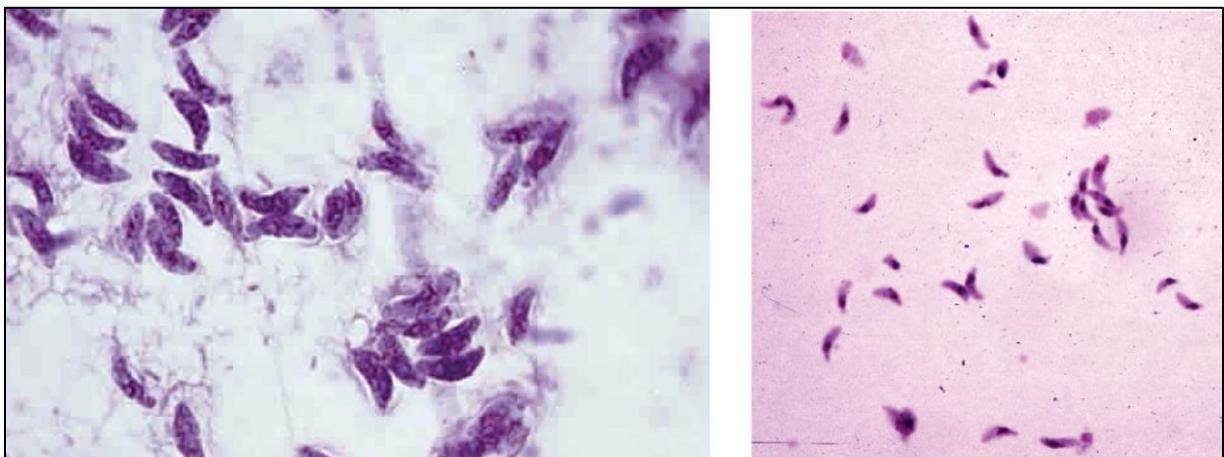


Figure 2- Stade Tachyzoïte de *T.gondii* (6).

Le tachyzoïte ou trophozoïte est la forme végétative de *T.gondii*. C'est la forme de dissémination et la forme infectieuse du parasite retrouvée au stade aigue de l'infection chez l'hôte intermédiaire. Il est à l'origine de la transmission transplacentaire et est responsable de la toxoplasmose congénitale. La diffusion dans l'organisme se fait par voie sanguine ou lymphatique. Il est très fragile et très peu résistant dans le milieu extérieur. Le tachyzoïte se reproduit très rapidement par un mécanisme de reproduction asexuée : l'endodyogénèse (Figure 3). Suite à l'allongement du noyau et à la formation d'une néo membrane, deux cellules filles se forment à l'intérieur de chaque cellule mère. Les deux nouvelles cellules sont alors libérées.

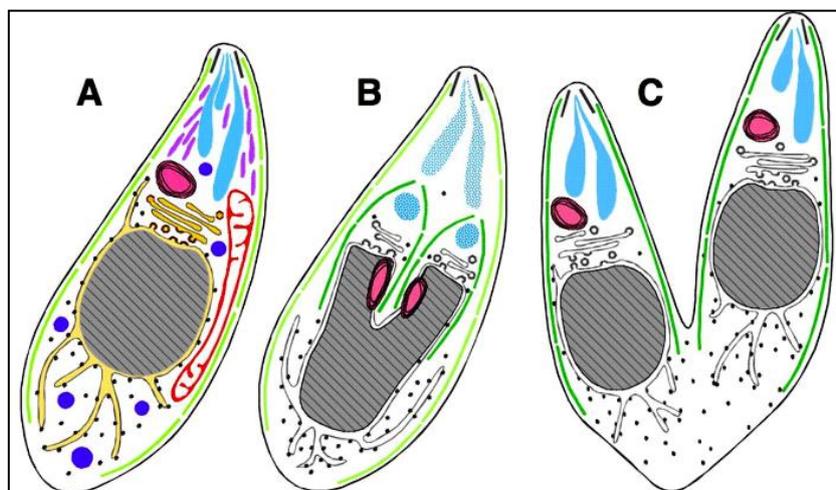


Figure 3- Endodyogénèse du tachyzoïte. Allongement du noyau et formation d'une néo membrane (B). Individualisation des deux cellules filles (C) (7).

Les organites intracellulaires sont communs à tous les stades cellulaires du parasite : un noyau situé près du pôle postérieur, un appareil de golgi, un réticulum endoplasmique granuleux et lisse, une mitochondrie, des ribosomes et des grains amylopectines. Par ailleurs, il existe un organe de type plasmide, possédant un ADN circulaire, l'apicoplaste, qui serait le résultat d'une éventuelle acquisition par le parasite via une endosymbiose d'un organisme végétal, l'ADN étant proche de celui des chloroplastes (Figure 4). Cette structure constitue une cible thérapeutique prometteuse pour le développement de nouveaux traitements antitoxoplasmiques.

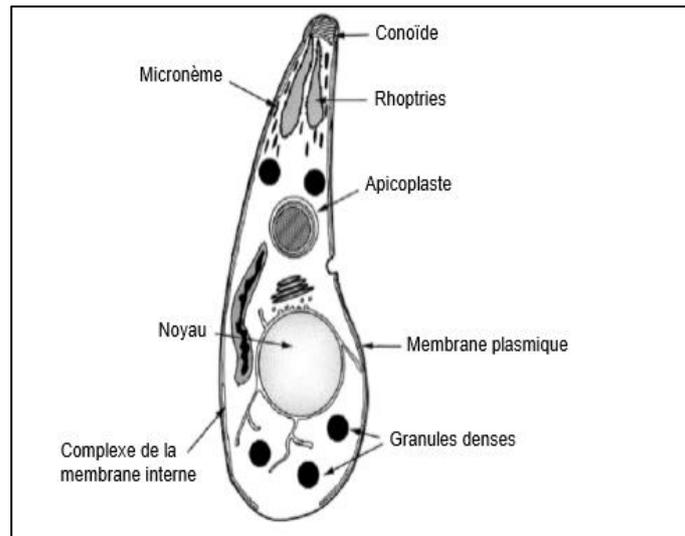


Figure 4 - Structure du tachyzoïte de *T.gondii* (8).

Comme tous les autres membres du phylum des *Apicomplexa*, il présente dans sa partie antérieure un complexe apical (Figure 5). C'est une structure particulière de cytosquelette très développée, associée à des organites sécrétoires lui permettant de pénétrer à l'intérieur des cellules de l'hôte intermédiaire :

- Le conoïde : c'est une structure de 6 à 8 microtubules disposés en spirale douce.
- Les rhoptries : ceux sont des structures excrétrices en forme de massue dont la vésicule se situe entre le noyau et le pôle apical et dont les canaux excréteurs aboutissent au niveau du pôle apical, à l'intérieur du conoïde. Ils sont au nombre de 8 à 10.
- Les micronèmes : ceux sont des structures en forme de bâtonnets.
- Les granules denses : ceux sont des inclusions cytoplasmiques arrondies.

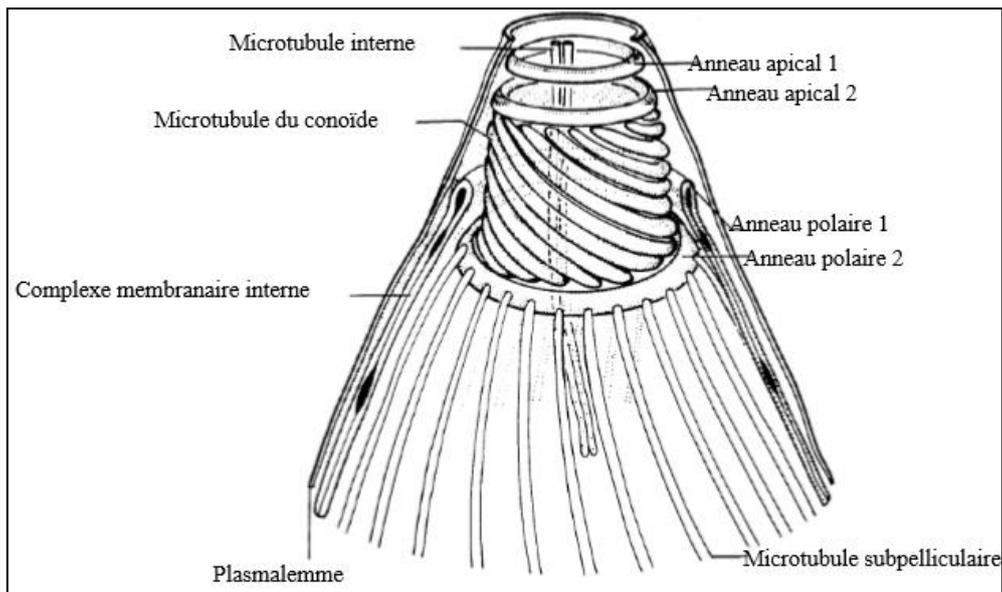


Figure 5 - Structure du complexe apical de *T. gondii* (5).

Ce complexe apical permet au parasite de pénétrer de manière active dans la cellule à parasiter. En effet, le conoïde peut tourner, s'étirer, se rétracter au contact de la cellule hôte. Il permet au parasite de rentrer de manière active dans la cellule grâce à des phénomènes de glissement car il ne présente pas d'appareil locomoteur (Figure 6). Il a également un rôle d'organe de reconnaissance. La première étape consiste en l'attachement ligand-récepteur du tachyzoïte à la membrane de la cellule hôte grâce aux molécules de type TRAP sécrétées par les micronèmes reconnaissant divers récepteurs tels que la laminine ou les glycosaminoglycanes.

Lorsque le conoïde a reconnu la cellule à parasiter, les rhoptries entrent en jeu en sécrétant les enzymes protéolytiques, cela permet de lyser la membrane de la cellule hôte. Une des enzymes principales est le PEF (Penetration-Enhancing Factor). La pénétration de la cellule de l'hôte est un phénomène très rapide qui dure environ 20 secondes.

Dans la cellule, le tachyzoïte devient ovoïde et s'entoure d'une vacuole issue du plasmalemme et de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte : la vacuole parasitophore. A l'intérieur de la vacuole, le parasite se divise par endodyogénie.

Les tachyzoïtes se multiplient en moyenne toutes les 5 à 10 heures. La cellule parasitée peut contenir jusqu'à 32 tachyzoïtes, elle devient globuleuse. L'ensemble des tachyzoïtes dans la cellule hôte forme le pseudokyste qui va évoluer vers le kyste, forme de résistance du parasite dans l'organisme hôte.

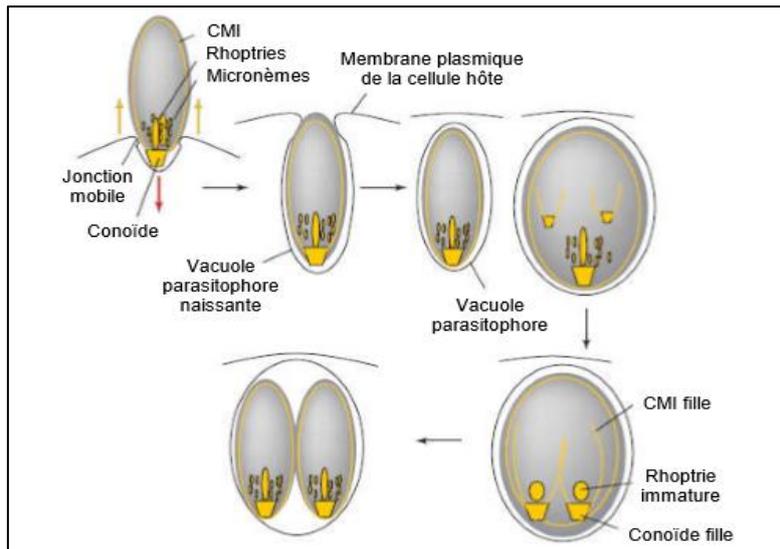


Figure 6 - Pénétration de *T. gondii* à l'intérieur de la cellule hôte puis division par endodyogénie dans la vacuole parasitophore (9).

2.2.2. Le bradyzoïte

Le bradyzoïte a également été identifié par Frenkel en 1973. Ce terme est issu du grec *bradus* (lent en français) qui évoque la lenteur de la division cellulaire de l'organisme à l'intérieur du kyste dans la cellule hôte. Les bradyzoïtes sont issus de la transformation des tachyzoïtes. En parallèle, la vacuole parasitophore s'épaissit progressivement, permettant ainsi la formation du kyste toxoplasmique. Cette structure est sphérique et intracellulaire. Elle peut mesurer de 5 à 200 μm et contenir jusqu'à un millier de bradyzoïtes métaboliquement quiescents (Figure 7). La transformation du tachyzoïte en kyste dure en moyenne 48 heures.



Figure 7- Rupture de la paroi du kyste sous l'action des sucs digestifs et libération des bradyzoïtes (10).

Les bradyzoïtes se trouvent à l'intérieur des kystes présents au stade chronique de l'infection chez l'hôte intermédiaire. Ils ont une structure similaire au tachyzoïte (Figure 8). Cependant ils diffèrent sur quelques points :

- Le noyau est plus petit et est situé vers l'extrémité postérieure du parasite (le noyau est central chez le tachyzoïte)
- Il y a une quantité plus importante de grains d'amylopectine et de micronème
- Le métabolisme est très ralenti.

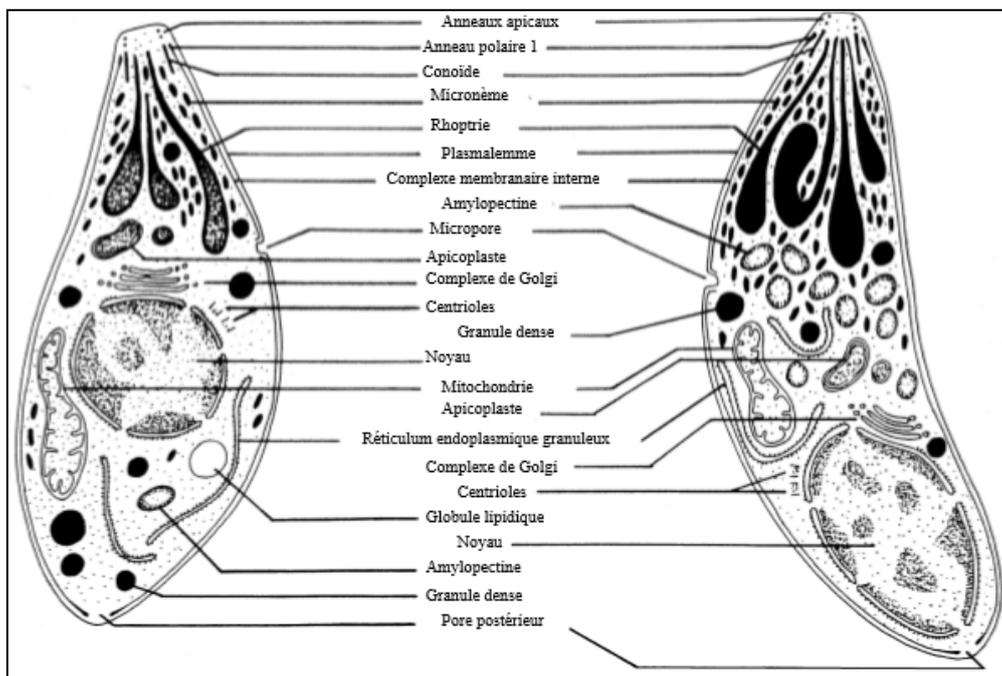


Figure 8 - Schéma d'un tachyzoïte (à gauche) et d'un bradyzoïte (à droite), observés au microscope électronique (5).

Les bradyzoïtes sont contenus dans des kystes. C'est la forme de résistance et de latence du parasite. Le kyste a une durée de vie presque égale à la durée de vie de l'hôte.

Les kystes situés dans le cerveau ont souvent une forme sphérique ne dépassant pas 70 µm, alors que les kystes situés dans les muscles ont une forme plus allongée, ovoïde, pouvant aller jusqu'à 200 µm de long.

Les kystes sont principalement localisés dans les cellules du système nerveux central, les cellules de la rétine, le muscle squelettique et cardiaque. En effet ceux sont des lieux peu accessibles aux cellules du système immunitaire. La barrière hémato-encéphalique et hémato-oculaire limitent l'accès aux anticorps, aux cellules immunocompétentes (les lymphocytes T et les macrophages) et les médiateurs de type lymphokine et interférons.

Les kystes se développent à partir du cytoplasme de la cellule hôte ; la membrane du kyste possède à la fois une origine cellulaire et une origine parasitaire. Elle est mince et élastique. Cette paroi est résistante aux anticorps et aux médicaments.

Les kystes peuvent être présents durant toute la vie de l'hôte sans déclencher de réponse inflammatoire chez celui-ci. Le kyste produit des antigènes provoquant une réponse immunitaire chez l'hôte. Cependant les anticorps produits ne sont pas capables d'éradiquer le parasite mais ils limitent l'infection. En l'absence d'immunodépression, cette réponse immunitaire est protectrice.

2.2.3. Le sporozoïte

Les sporozoïtes se trouvent à l'intérieur des oocystes sporulés. Ils sont issus de la reproduction sexuée ou gamogonie dans les cellules épithéliales intestinales de l'hôte définitif, le chat. Les sporozoïtes sont morphologiquement très proches des deux autres stades précédents, ils ont une forme ovoïde et mesurent en moyenne 14 µm sur 9 µm.

L'oocyste est la forme de résistance du parasite dans le milieu extérieur. Il peut survivre plus de un an dans un sol humide. Il est responsable de la contamination chez l'hôte intermédiaire par ingestion d'aliments souillés par les fèces du chat.

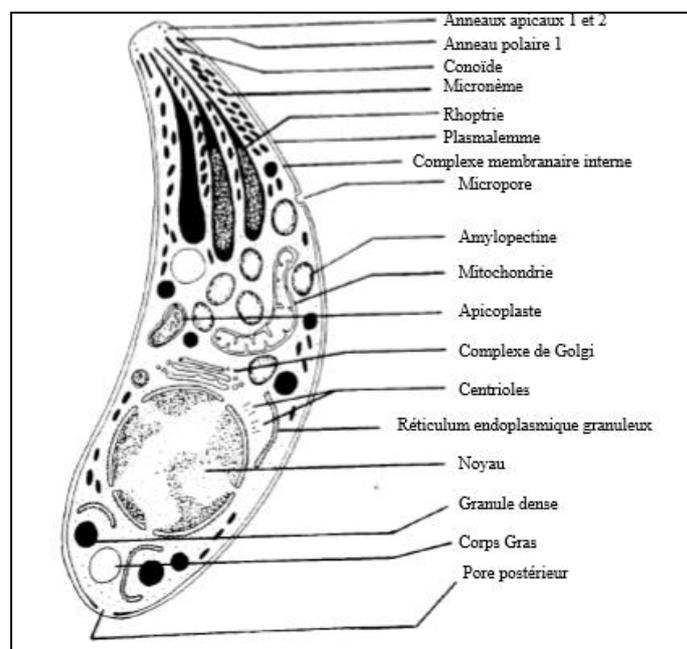


Figure 9 - Schéma d'un sporozoïte de *T.gondii* (5).

Le sporozoïte résulte de la reproduction sexuée (il est issu de la fécondation d'un gamète mâle avec un gamète femelle) dans les cellules épithéliales intestinales du chat (Figure 9). Se forme

ainsi un œuf ou zygote appelé également oocyste non sporulé. Il est alors enkysté dans la coque ovulaire au niveau des cellules épithéliales. Puis suite à un éclatement des cellules intestinales, les oocystes sont éliminés dans le milieu extérieur, mélangés aux excréments du chat. Pour devenir infestant, l'oocyste doit subir une sporulation dans le milieu extérieur. Cette sporulation dure entre 1 et 5 jours en fonction de la température, de l'humidité et du degré d'oxygénation (Figure 10).

A l'intérieur de l'oocyste, deux sporocystes s'individualisent contenant chacun quatre sporozoïtes. On obtient ainsi un oocyste mature capable d'infester un hôte intermédiaire.

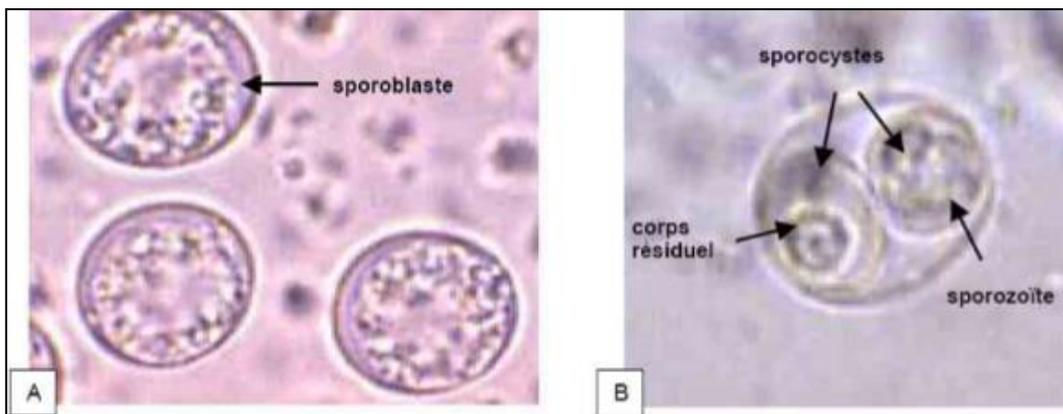


Figure 10 - Image au microscope optique d'un oocyste immature (non sporulé) (A) et d'un oocyste mature (sporulé) (B) (6).

2.3. Le cycle du parasite

Le cycle de *T.gondii* est un cycle hétéroxène, c'est-à-dire que pendant sa maturation le parasite doit passer par un deuxième hôte pour devenir infestant.

Le cycle complet fait intervenir :

- d'une part le chat et les félinés sauvages, ceux sont les hôtes définitifs qui contiennent les formes sexuées
- et d'autre part tous les animaux à sang chaud, mammifères et oiseaux (homéothermes), ceux sont les hôtes intermédiaires hébergeant les formes asexuées.

Le toxoplasme présente une autre singularité : il peut se transmettre par carnivorisme entre hôtes intermédiaires par un processus de reproduction asexuée. Le chat a un rôle essentiel dans la pérennisation du cycle et non dans la transmission du parasite (11).

2.3.1. Le cycle entéro-épithéliale chez l'hôte définitif

Chez l'hôte définitif, le chat ou autre félin sauvage, la contamination se fait par ingestion soit de kystes contenant les bradyzoïtes soit par ingestion oocystes matures contenant les sporozoïtes. Le kyste et l'oocyste mature sont les formes de résistance et de dissémination du parasite car il protège celui-ci du milieu extérieur. Les kystes sont contenus dans les tissus des mammifères et des oiseaux, la contamination par les kystes résulte de carnivorisme. La contamination par les oocystes se fait par ingestion de terre, de végétaux ou d'eau douce souillés.

Dans le tube digestif de l'hôte définitif, sous l'action des sucs digestifs, les bradyzoïtes sont libérés des kystes et les sporozoïtes sont libérés des oocystes. Ils pénètrent ensuite dans les cellules des microvillosités de l'épithélium intestinal au niveau de l'iléon puis évoluent rapidement en tachyzoïtes qui correspondent à la forme de dissémination dans l'organisme. Les tachyzoïte se différencient ensuite en mérozoïte dans l'épithélium de l'intestin.

Les mérozoïtes (ou schizozoïtes) se multiplient par reproduction asexuée appelée aussi schizogonie. Après une ou plusieurs schizogonies, les mérozoïtes se différencient en gamontes. La reproduction asexuée laisse place alors à la reproduction sexuée ou gamogonie.

Le gamonte évolue en gamète mâle et gamète femelle. Le gamète mâle est appelé microgamète, il est ovoïde. Le gamète femelle est appelé macrogamète, il est sphérique avec un noyau central. Le gamète mâle féconde le gamète femelle et il y a formation d'un œuf entouré d'une coque de résistance. C'est l'oocyste immature ou non sporulé. L'oocyste immature est éliminé par millions dans le milieu extérieur avec les matières fécales du chat. Il est non infestant. Pour devenir infestant il va subir une sporulation dans le milieu extérieur. La maturation ou sporulation aboutit à la formation de huit sporozoïtes à l'intérieur de l'oocyste. Cette maturation nécessite entre un et cinq jours en fonction des conditions d'humidité et de température (Figure 11).

Les félinés excrètent ainsi dans les fèces des oocystes non sporulés (non infectieux) entre 3 et 5 jours après l'infection (en cas d'ingestion de kystes) et pendant 7 à 15 jours. Dans le milieu extérieur, ces oocystes deviennent infectieux en 1 à 5 jours. L'oocyste est alors sporulé et devient très résistant dans le milieu humide vis-à-vis des agents chimiques, physiques ainsi qu'aux bactéries et champignons (12).

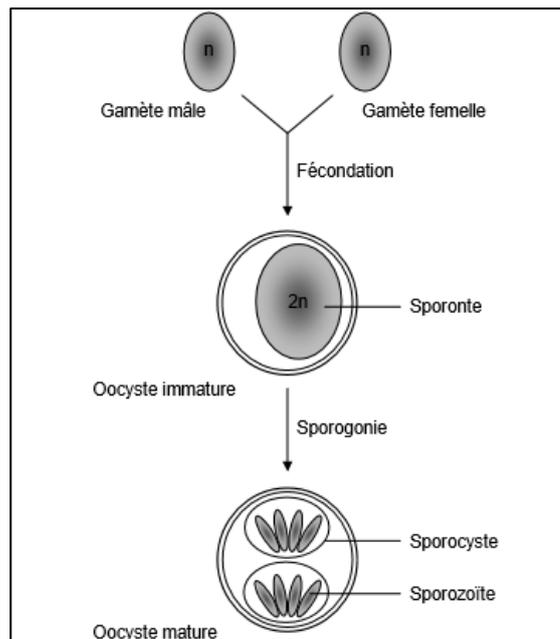


Figure 11 - Formation de l'oocyste mature (d'après 13).

2.3.2. Cycle chez l'hôte intermédiaire

Chez l'hôte intermédiaire, la contamination peut se faire de différentes façons : soit par une contamination horizontale ou interindividuelle soit par une contamination verticale ou congénitale (Figure 12).

La contamination horizontale dont la voie de contamination principale est la voie orale, se fait par ingestion de kystes contenus dans la viande crue ou mal cuite ; par ingestion d'oocystes matures provenant d'aliments souillés de terre. Il existe un autre mode de contamination, beaucoup plus rare, qui peut avoir lieu lors de transplantation d'organe ou lors de transfusion sanguine.

La contamination congénitale a lieu lors du passage placentaire de tachyzoïtes pendant la grossesse.

Le cycle du parasite chez l'hôte intermédiaire peut se diviser en trois étapes. L'hôte intermédiaire est le siège de la reproduction asexuée.

La première étape correspond à la pénétration du parasite dans l'organisme au niveau de la barrière intestinale. Après l'ingestion des kystes ou des oocystes matures et la digestion de leur paroi au niveau de l'estomac et du duodénum, les bradyzoïtes et sporozoïtes sont libérés et

se différencient très rapidement en tachyzoïte. La forme tachyzoïte traverse la barrière entéro-épithéliale.

La deuxième étape correspond à la phase de dissémination et de multiplication du parasite dans l'organisme. C'est la phase aigüe de l'infection. Le parasite se propage dans l'organisme par voie sanguine ou lymphatique. Se produit alors une parasitémie brève où les tachyzoïtes se multiplient dans les cellules du système des phagocytes mononuclés. La multiplication se fait à l'intérieur des macrophages et des cellules dendritiques par endodyogénisme. C'est une schizogonie particulière où deux cellules filles se forment à l'intérieur d'une cellule mère. La cellule hôte est alors lysée ce qui libèrent les tachyzoïtes. C'est lors de cette phase aigüe que les tachyzoïtes sont capables de traverser la barrière placentaire lors d'une contamination primaire d'une femme au cours de sa grossesse.

Cette phase proliférative est rapidement contrôlée par le système immunitaire et principalement par l'immunité cellulaire. On aboutit à la formation de kyste (kystogénèse) et à l'évolution vers la chronicité. C'est la troisième étape. La conversion des tachyzoïtes en bradyzoïtes (**14**) se fait sous l'influence de nombreux facteurs : les variations de pH, les chocs thermiques (la fièvre) et des acteurs de l'immunité capable de produire des facteurs de stress oxydatif pouvant d'inhiber l'activité mitochondriale du parasite comme par exemple le TNF- α (Tumor Necrosis Factor) ou l'interleukine IL-12. L'interféron γ gamma secrété par les lymphocytes CD8 qui sont eux-mêmes stimulés par l'interleukine 2 produite par les lymphocytes CD4 Th1 permet également d'inhiber la multiplication parasitaire. L'immunité humorale n'a pas de rôle majeur dans le contrôle à long terme de la maladie. Cependant les anticorps secrétés au cours de l'infection sont des témoins très importants lors des sérodiagnostics (recherche des IgG et des IgM).

Les kystes siègent principalement dans les muscles, le cerveau et l'œil. Ceux sont des lieux peu accessibles au système immunitaire. La longévité des kystes peut être égale à celle de l'hôte. Les particularités structurales et métaboliques des kystes rendent inaccessible les bradyzoïtes aux traitements anti-toxoplasmiques actuels (**5**).

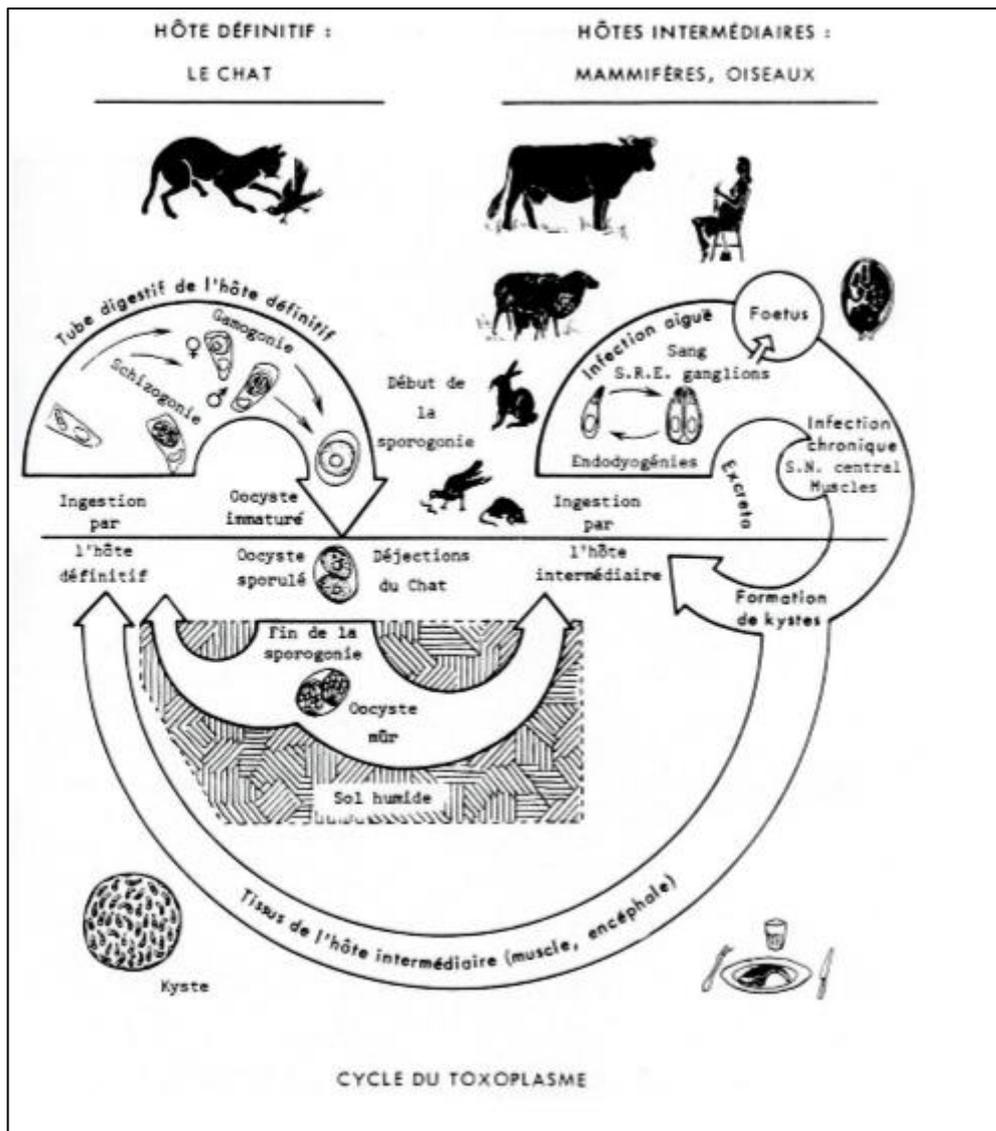


Figure 12 - Le cycle complet de *Toxoplasma gondii* (10).

3. Epidémiologie

La toxoplasmose humaine est présente sous tous les climats, cependant sa fréquence dépend de l'alimentation et du mode vie des populations.

3.1. Les différents modes de contamination chez l'Homme

L'ingestion du parasite (kystes ou oocystes matures) est le mode principal de transmission de la maladie chez l'Homme. Lors de ces circonstances, l'Homme peut être contaminé lors du passage placentaire de la forme végétative. Les autres modes d'infection : greffe d'organes, transfusions sanguines ou accident de laboratoire, sont rares et n'ont pas d'incidence épidémiologique notable (Tableau 1).

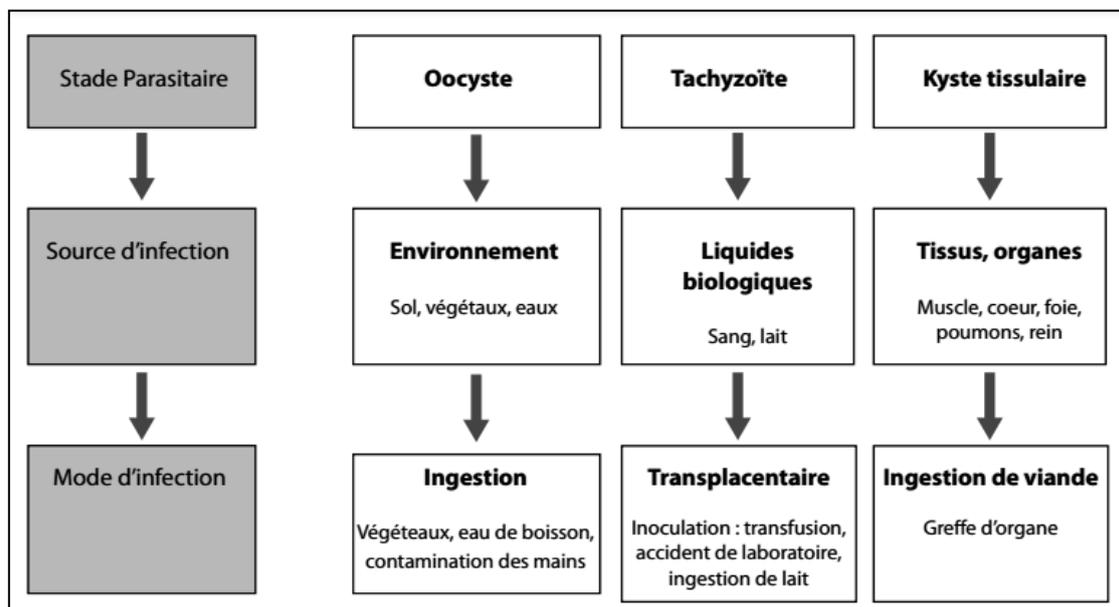


Tableau 1- Sources et modes de l'infection humaine à *Toxoplasma gondii* (15).

3.1.1. A partir des kystes

La contamination se fait par consommation de produits carnés de mammifères, de volailles élevées en plein air et d'oiseaux infectés. La viande peut être crue, insuffisamment cuite, fumées ou saumurées (Tableau 2). Cependant le risque d'infestation varie en fonction de la nature du réservoir animal consommé (Figure 13).

Animal	Séroprévalence
Mouton	15 à 72 %
Chèvre	50 %
Porc	10 à 38%
Cheval	10 à 29 %
Bœuf	Très faible
Volaille	20 % (données des Etats-Unis)

Tableau 2- Séroprévalence de la toxoplasmose animale en France (d'après 16).

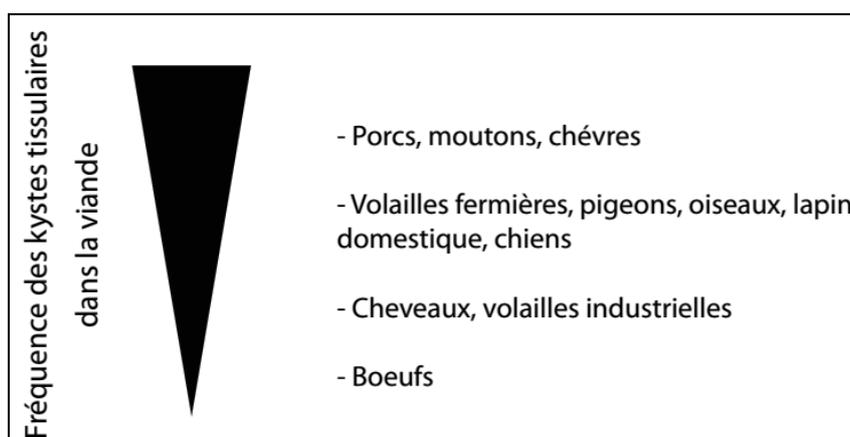


Figure 13 - Importance relative des animaux dans la transmission du parasite à l'Homme (17).

Les kystes sont responsables des rares cas de contamination lors de greffe d'organe. Le greffon provient d'un patient ayant une infection chronique à toxoplasme alors que le receveur est séronégatif et n'a donc pas d'immunité vis-à-vis du toxoplasme. Les conséquences peuvent être à la fois locales avec un rejet du greffon et générales avec une dissémination parasitaire (18).

Résistance des kystes : (19), (20)

Les kystes sont très résistants aux températures. Ils peuvent survivre plusieurs jours à température ambiante dans des carcasses d'animaux et plusieurs mois à une température à 4°C. Ils peuvent résister à une congélation entre -1°C et -8°C pendant une semaine cependant ils sont détruits par une congélation inférieure à -12°C pendant trois jours. Une congélation industrielle assurent une absence de kyste dans la viande, ce que ne garantit pas une congélation dite familiale. A l'inverse, les kystes survivent pendant trente minutes à une température de +50°C. Malgré ces conditions, ils sont détruits à une chaleur homogène et

supérieure à 67°C pendant au moins 10 minutes, d'où la nécessité de manger une viande bien cuite. Dubey a réalisé en 1990 une courbe de destruction thermique suite à une étude (21).

Les kystes sont détruits grâce à une ionisation par les rayons gammas. Il faut une exposition de 1 kilogray (kGy) pour que la viande soit indemne de kystes infectants. En agroalimentaire, la destruction des kystes suite à une salaison ou à une fumaison est très incertaine et dépend de la concentration saline et de la température. Une destruction complète des kystes est obtenue en associant une température de 20 ° Celsius avec une concentration de NaCl à 6 %. Concernant les désinfectants, l'infectiosité des kystes est maintenue pendant deux heures en milieu très acide (solution de pepsine). Les kystes sont donc résistants à la digestion et aux enzymes gastriques.

3.1.2. A partir des oocystes

La contamination par ingestion d'oocystes est une contamination essentiellement indirecte par consommation de fruits et de légumes crus mal lavés ou d'eau de boisson contaminée. La contamination peut également avoir lieu à cause d'une hygiène insuffisante des mains après contact avec la terre (jardinage) ou avec les animaux. L'oocyste doit être sporulé pour devenir infestant (19).

Ce sont principalement les jeunes chatons qui sont excréteurs d'oocystes (le chat peut s'infecter tout au long de leur vie cependant il a acquis une immunité suite à sa première infestation).

Résistance des oocystes : (19), (20)

Les oocystes sporulés sont très résistants. Emis dans les fèces de félinés, ils disséminent dans l'environnement et peuvent résister pendant plusieurs mois aux températures usuelles que ce soit dans le sol, l'eau (y compris l'eau de mer) et les matières fécales.

Les oocystes sporulés sont tués à une température de 60° Celsius pendant une minute. Cependant, même à une congélation à -20° Celsius est insuffisant pour les détruire. Les crudités sont donc un vecteur de transmission des oocystes. Les oocystes sont détruits par ionisation. Une exposition à 0,5 kilogray est efficace pour les éliminer des végétaux.

Les oocystes sont résistants à la plupart des agents utilisés pour la désinfection. Ils résistent longtemps en milieu très acide et en milieu alcalin. Ils sont entre autres très résistants au vinaigre ménager et à l'eau de Javel (une solution d'hypochlorite de sodium (NaClO) à 1.3 %

permet de détruire l'enveloppe externe des oocystes sans pour autant détruire l'oocyste). Cependant, leur viabilité diminue très fortement lorsqu'ils sont en contact avec une solution de formaldéhyde à 10 %. Les oocystes sont sensibles aux agents de putréfaction et aux conditions anaérobies. Dans ces conditions, les antiseptiques utilisés pour désinfecter un milieu augmentent le pouvoir infestant des oocystes car ils détruisent les germes de fermentation et de putréfaction. Au vu de cette résistance à certains agents chimiques, les oocystes peuvent être présents dans l'eau.

3.1.3. A partir des tachyzoïtes

La contamination se fait par passage transplacentaire des tachyzoïtes au cours d'une primo-infection maternelle pendant la grossesse. La forme tachyzoïte est la seule forme du parasite capable de passer la barrière placentaire et d'être responsable de la toxoplasmose congénitale. Lors de l'infection chez la mère, le passage placentaire et la transmission au fœtus n'a lieu que pendant une période très brève, de 8 à 10 jours, qui correspond à la phase de parasitémie. Cette période cesse lors de l'apparition des anticorps spécifiques (22).

C'est également le tachyzoïte qui est responsable des très rares cas de transmission par transfusion sanguine. Cela n'est possible que si le donneur est en pleine phase de parasitémie.

Résistance des tachyzoïtes : (19)

Les tachyzoïtes sont très peu résistants vis-à-vis des conditions extérieures. Leur durée de vie est très courte et sont présents uniquement le temps de la phase aiguë de l'infection. Ils sont détruits par les sucs gastriques : leur ingestion ne permet pas une contamination au toxoplasme. Cependant, ils peuvent résister quelques jours à 4 degrés dans le lait, ce qui peut être une source d'infection.

3.2. Répartition géographique

La toxoplasmose est une maladie cosmopolite de distribution mondiale (10). Un tiers de la population mondiale est exposée à cette maladie (23). Cependant, la séroprévalence est variable d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre à l'intérieur d'un même pays. Elle peut varier de 7 à 80 % en fonction des pays et des régions. L'incidence de la toxoplasmose dans la population générale est difficile à évaluer car dans la grande majorité des cas, l'infection reste asymptomatique.

Cette variabilité peut s'expliquer de plusieurs manières (24) :

- Par des différences de climat : les facteurs climatiques influencent la survie et la sporulation des oocystes. L'infection est plus répandue dans les régions chaudes, humides et dans les plaines que dans les régions froides, sèches et en altitude.
- Par l'hygiène de vie : contact avec le sol, lavages des mains et des légumes, qualité de l'eau consommée.
- Par des habitudes et le régime alimentaires : les populations se nourrissant de viande crue ou saignante comme en France ont une séroprévalence plus élevée.
- Par l'âge : la prévalence augmente avec l'âge au sein d'une population.
- Par la présence de félinidés : la prévalence augmente si la population est en contact avec des félinidés.

3.2.1. Répartition au niveau mondial

La prévalence est plus élevée dans les pays pauvres en voie de développement. Des taux supérieurs à 60 % s'observent surtout en Afrique (54 à 77 % selon les pays) et en Amérique du Sud (51 à 72 %). En Asie, les taux de contamination par le toxoplasme sont faibles : ils varient de 4 à 39 % selon les pays (25).

Dans les pays développés, la contamination est essentiellement liée à la consommation de viande et de végétaux infectée (26). En Amérique du Nord et plus généralement dans les pays anglo-saxons, ainsi que dans les pays scandinaves et du nord de l'Europe, la prévalence est faible : 15 % aux Etats-Unis, 10 % au Royaume Uni, 11 % en Norvège. Cela s'explique par leurs habitudes alimentaires et la consommation de viande bien cuite. En Europe, la prévalence est très élevée, de l'ordre de 50 %, mais présente de grandes disparités. A l'inverse des pays du nord de l'Europe, la France et l'Allemagne ont des prévalences de l'ordre de 40 à 60 % en raison des habitudes de consommation de viandes saignantes ou fumées. Cependant dans les pays industrialisés, la séroprévalence tend à diminuer du fait renforcement de l'hygiène alimentaire, des moyens de prévention mis en œuvre et des nouvelles habitudes alimentaires comme la congélation des aliments.

3.2.2. Répartition en France

Depuis 2006, il existe en France un Centre National de Référence (CNR) de la Toxoplasmose créée par l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) chargé de surveiller, alerter et prévenir l'apparition de la parasitose (2). Le CNR est organisé en un réseau de laboratoires hospitaliers spécialisés dans le diagnostic de la maladie.

La toxoplasmose est l'une des infections les plus répandues en France avec des valeurs de séroprévalence variant dans la population en fonction de (24) :

- L'âge.
- La catégorie socioprofessionnelle : La séroprévalence augmente dans la population avec le niveau d'étude : plus il est élevé plus la prévalence est élevée. Elle augmente également avec la catégorie socioprofessionnelle. Cependant cette tendance tend à s'effacer.
- La région géographique d'habitation : il y a quatre zones distinctes de prévalence : l'Est et le centre Est où la prévalence est basse, le centre Ouest, et le quart Nord-Ouest (incluant le bassin parisien) et le Sud-ouest où la prévalence est très élevée. Les facteurs climatiques expliquent ces différences (températures, hygrométrie et altitude) mais également des comportements alimentaires différents.
- La nationalité : les populations issues de l'immigration en particulier les personnes venant d'Afrique et d'Amérique du Sud ont une prévalence à *T.gondii* plus importante.

La France a un des taux les plus élevés d'Europe cependant la séroprévalence diminue chaque année (27).

4. Aspect clinique de la toxoplasmose chez l'Homme

4.1. La toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent

Elle correspond à la primo-infestation. La forme habituelle s'observe chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune. Dans 80 % des cas, elle est asymptomatique ou paucisymptomatique (les symptômes sont plus ou moins inaperçus), y compris chez les femmes enceintes non immunisées (10).

Les formes symptomatiques ont une évolution bénigne et associent parfois plusieurs symptômes :

- Une fièvre modérée qui peut aller de plusieurs jours à quelques semaines. Elle disparaît spontanément ;

- Une polyadénopathie surtout cervicale et occipitale (cependant d'autres territoires ganglionnaires peuvent être atteints), faite de petits ganglions sans péri-adénite qui peuvent persister jusqu'à plusieurs semaines dans plus de 85 % des cas ;
- Une asthénie profonde qui peut perdurer plusieurs mois ;
- Des céphalées, des myalgies, des arthralgies, une éruption maculopapuleuse ;
- Choriorétinite peut être présente dans 5 à 10 % des cas ;
- Un syndrome mononucléosidique sanguin est fréquent.

La guérison est en générale spontanée et non influencée par la spiramycine.

Il existe des formes graves de toxoplasmose acquise chez les immunocompétents associant méningo-encéphalite, myosite, pneumonie interstitielle, des atteintes viscérales, hépatiques, myocardiques et péricardiques. Cependant ces cas restent très exceptionnels. Le facteur de risque de ces cas graves serait la consommation d'aliments contaminés par des souches de toxoplasme circulant dans un environnement éloigné de celui de l'Homme. En France, ces cas ont été décrits principalement en Guyane dans une population consommant de la viande de gibier sauvage (28).

L'évolution de la toxoplasmose est le plus souvent totalement latente, avec la persistance des kystes dans les tissus profonds. Un lien entre infection toxoplasmique et maladies psychiatriques (schizophrénie) a été étudié. Cependant, les bases biologiques et épidémiologiques de ces études sont encore contestables (29), (30).

4.2. La toxoplasmose du sujet immunodéprimé

La toxoplasmose, en cas d'immunodépression est une infection grave et aboutit en l'absence de traitement à la mort de l'individu. Elle survient, dans la majorité des cas, lors d'une réactivation. Lorsqu'il s'agit d'une primo-infection, la contamination est souvent asymptomatique.

4.2.1. Population concernée

Les patients transplantés non immunisés : la transmission de *T.gondii* se fait à partir des kystes contenus dans le greffon. Le receveur est séronégatif pour la toxoplasmose alors que le donneur est séropositif. Les risques sont plus élevés pour la transplantation des organes qui sont habituellement des sites d'enkystement du parasite : le risque est plus important pour les

transplantations cardiaques que pour les transplantations rénales ou hépatiques. Cette contamination entraîne le rejet de l'organe greffé et est à l'origine de formes invasives polyviscérales pouvant survenir quelques semaines après la transplantation.

Les patients transplantés immunisés : les greffés de moelle osseuse, principalement les allogreffés, et les greffés d'organe immunisés vis-à-vis de *T.gondii* sont exposés à la réactivation de leurs propres kystes tissulaires à cause de l'immunodépression engendrée par les traitements immunosuppresseurs.

Les autres patients immunodéprimés : les sujets atteints d'infection par le VIH, de lymphomes, d'hémopathies malignes mais également les sujets cancéreux soumis à une chimiothérapie très immunosuppressive, les sujets sous corticothérapie peuvent subir une réactivation d'une toxoplasmose ancienne surtout au niveau cérébral ou oculaire.

Pour les patients atteints d'infection par le VIH, la réactivation de la toxoplasmose est une infection opportuniste très fréquente se localisant surtout au niveau cérébrale **(31)**, **(32)**. Cette réactivation peut être révélatrice de l'infection à VIH et permet de poser le diagnostic de la maladie. La toxoplasmose survient tardivement au cours de l'évolution du sida car le taux de CD4 doit être inférieur à 200/mm³. Cette réactivation opportuniste est principalement présente chez les sujets ne recevant pas de traitement prophylactique.

4.2.2. Mécanismes de réactivation

La réactivation endogène de la toxoplasmose est due à un déficit très important de l'immunité cellulaire T **(10)**. En pratique, un taux de CD4 inférieur à 200 /mm³ permet la transformation des bradyzoïtes en latence dans les kystes en tachyzoïtes entraînant ainsi la dissémination du parasite par voie sanguine. D'autres médiateurs de l'immunité cellulaire entrent en jeu dans le mécanisme de conversion des bradyzoïtes en tachyzoïtes : l'absence d'IL-2, du TNF- α , de l'IFN- γ **(14)**.

4.2.3. La clinique

Toxoplasmose localisée

- Toxoplasmose cérébrale ou méningo-encéphalite toxoplasmique : c'est la localisation la plus fréquente. Le tableau clinique consiste en des abcès cérébraux généralement multiples (Figure 14).

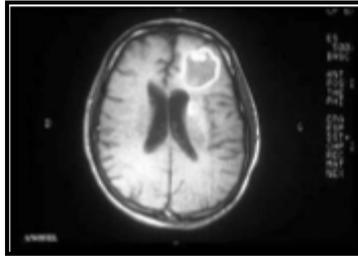


Figure 14 - Abscès cérébral à *Toxoplasma gondii* (33).

La symptomatologie associe des céphalées persistantes, de la fièvre et un tableau neurologique avec un déficit moteur et /ou sensitif en rapport avec la localisation du ou des abcès. Une crise comitiale est possible et permet souvent de réléver la maladie.

L'examen par imagerie (IRM ou TDM) permet de monter les abcès centraux, de plus l'injection de produit de contraste accentue l'aspect typique en cocarde entouré d'un halo hypodense d'œdème.

- Toxoplasmose oculaire ou choriorétinite : c'est la seconde localisation la plus fréquente. Dans 10 à 20 % des cas, elle est associée à la toxoplasmose cérébrale (Figure 15). Chez les patients VIH, l'association avec la toxoplasmose cérébrale est présente dans 40 % des cas. La toxoplasmose oculaire est une cause majeure de cécité dans le monde. La rétine est l'organe cible de la formation des kystes. La présence du parasite peut ne pas être détectée mais dans certains cas cela amène à une destruction des tissus et donc à l'apparition des symptômes. Le patient se plaint d'une baisse de l'acuité visuelle et/ou de scotome (amputation du champ visuel) et d'une rougeur oculaire. L'examen ophtalmologique du fond de l'œil permet d'identifier des lésions jaunâtres qui deviennent brunes. Une examen de l'humeur aqueuse permet de certifier le diagnostic de la toxoplasmose. La toxoplasmose est la première cause d'uvéite postérieure.



Figure 15 - Chorioretinite plasmique à *Toxoplasma gondii* (10).

- Toxoplasmose pulmonaire : c'est une localisation rare mais qui reste d'une extrême gravité pouvant évoluer rapidement. Elle se traduit par une pneumopathie fébrile dyspnéisante associée à de la fièvre et de la toux. A l'examen radiologique, cela prend l'aspect d'un pneumopathie interstitielle bilatérale ; à l'examen tomodensitométrique, on retrouve un aspect en verre dépoli

Toxoplasmose disséminée

Elle se traduit par une fièvre avec une altération importante de l'état général. Le diagnostic se fait sur les localisations viscérales secondaires qui peuvent être très diverses (34).

4.3. La toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale correspond à la contamination du fœtus par le toxoplasme sous sa forme tachyzoïte. Cette infection survient, en général, lorsque la mère présente une primo-infection suivie d'une séroconversion pendant sa grossesse. Dans de très rares cas, la transmission peut également se produire lors d'une récurrence parasitémique chez une femme enceinte immunodéprimée.

Le risque de transmission au fœtus est de l'ordre de 30 % tous âges gestationnels confondus cependant la gravité de l'atteinte fœtale diminue avec l'âge de la grossesse :

- Au cours du premier trimestre : l'infection peut conduire à des avortements spontanés, une encéphalomyélite (calcification intracrânienne), une hydrocéphalie ou des atteintes viscérales multiples,
- En fin de grossesse : les enfants atteints feront des infections bénignes ou inapparentes, un retard psychomoteur ou une chorioretinite peut apparaître à distance de la naissance ce qui impose un suivi des enfants.

Pour les femmes séronégatives à *T.gondii* avant le début de leur grossesse, un protocole de surveillance et des règles hygiéno-diététiques leur sont imposés dans le but de réduire au maximum le risque de contamination toxoplasmique et donc de transmission au fœtus. La toxoplasmose congénitale fera l'objet de la deuxième partie de cette thèse et sera décrite en détail.

5. Le diagnostic

Le sérodiagnostic correspond à la mise en évidence d'anticorps spécifiques de *Toxoplasma gondii* lors d'une primo-infection ou d'une immunité acquise vis-à-vis de *T.gondii*. La recherche d'un contact avec les excréments d'un chat est inutile. Ces méthodes sérologiques et moléculaires pointues permettent d'établir de manière précise le statut immunitaire du patient (35), (52).

Le sérodiagnostic est essentiel chez les personnes immunocompétantes symptomatiques mais aussi chez les immunocompétants asymptomatiques où il permet de connaître l'état immunitaire du patient. Chez les femmes enceintes séronégatives, la sérologie est un moyen de dépistage et permet de détecter une primo-infection.

Les techniques de diagnostic direct, c'est-à-dire de mise en évidence du parasite, sont nécessaires pour les diagnostics urgents comme dans le cas de la toxoplasmose congénitale, ou dans les cas de forme grave du patient immunodéprimé.

5.1. Cinétique des anticorps lors d'une primo-infection

Dans la première semaine suivant la contamination, l'organisme fabrique des anticorps IgM et IgA contre le toxoplasme. La présence des IgA est inconstante, elles disparaîtront en 3 à 6 mois. Les IgM vont voir leur concentration augmenter puis diminuer progressivement pour disparaître totalement en 6 à 12 mois. Il n'y a donc pas IgM résiduelle. Leur détection est possible une semaine après le début de l'infection.

La synthèse des IgG spécifiques du toxoplasme débute 1 à 3 semaines après celle des IgM pour atteindre une concentration maximale vers 2 mois. Puis la concentration en IgG va diminuer progressivement pour atteindre un titre résiduel qui persistera toute la vie de l'individu. Cette concentration résiduelle, pouvant varier d'un individu à l'autre, est une protection contre le toxoplasme. En fonction de l'âge de l'infection, l'avidité des IgG varie. La mesure de l'avidité permet de dater l'infection : elle est faible dans les premières semaines voire les premiers mois puis augmente par la suite. Cette mesure est utile surtout pour dater une séroconversion chez la femme enceinte (Figure 16).

On définit une primo-infection par la présence simultanée d'anticorps IgM et IgG avec comme configuration :

- un test d'avidité des IgG faible,

- une augmentation du taux IgG significative sur deux prélèvements séparés de quinze jours.

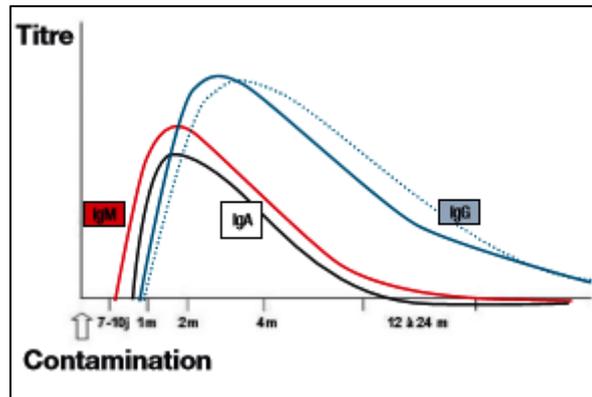


Figure 16 - Cinétique des IgG, IgM et IgA au cours d'une toxoplasmose évolutive (35).

5.2. Diagnostic indirect par méthode sérologique

En raison de la complexité antigénique de *T.gondii* et donc du grand nombre de techniques sérologiques utilisées, il est nécessaire d'analyser les sérums successifs d'un patient dans le même laboratoire à la performance reconnue. Dans la mesure où ces techniques ne sont pas comparables dans leur totalité, lors de la présentation des résultats, il doit être mentionné le nom du réactif utilisé, son fabricant et les valeurs seuils. L'unité utilisée est l'unité internationale (UI).

Les techniques sérologiques visent à mettre en évidence les anticorps IgA, IgM et IgG. Pour cela, des antigènes spécifiques sont utilisés (Tableau 3) :

- Des antigènes figurés : ceux sont des tachyzoïtes entiers et fixés. Ils permettent de mettre en évidence un grand nombre d'anticorps surtout les anticorps dirigés contre la membrane du parasite.
- Des antigènes solubles : ils sont composés d'extraits de tachyzoïte purifiés. Ceux sont des protéines et des sucres spécifiques du toxoplasme (macromolécules antigéniques extraites du parasite).

5.2.1. Techniques utilisant les antigènes figurés

- Dye Test

C'est le premier test mis au point dans les années 1940 par Sabin et Feldman. C'est un test de référence cependant il n'est pas utilisé en pratique dans les laboratoires de référence (coût élevé, absence d'automatisation et nécessité de disposer de tachyzoïtes vivants).

C'est un test de lyse du parasite reposant sur le principe de cytotoxicité médiée par les anticorps et le complément. En pratique, on met présence une suspension de tachyzoïtes vivants incubés avec le sérum du patient à tester et un facteur complémentaire provenant d'un donneur sain. Préalablement, le complément a été éliminé de sérum du patient à analyser.

La lecture du résultat se fait grâce à un microscope à contraste de phase. Le résultat est positif lorsque 50 % des parasites sont lysés : les anticorps apparaissent grisâtres alors que les parasites vivant apparaissent réfringent au contraste de phase.

- Immunofluorescence indirect (IFI)

Cette technique utilise des tachyzoïtes formolés et fixés sur une lame auxquels on rajoute le sérum du patient à tester (Figure 17). Après incubation, la révélation des anticorps fixés spécifiquement au tachyzoïte se fait par une anti-globuline marquée par un fluorophore. Une lecture au microscope à fluorescence permet d'établir un titre en anticorps dans le sérum du patient.

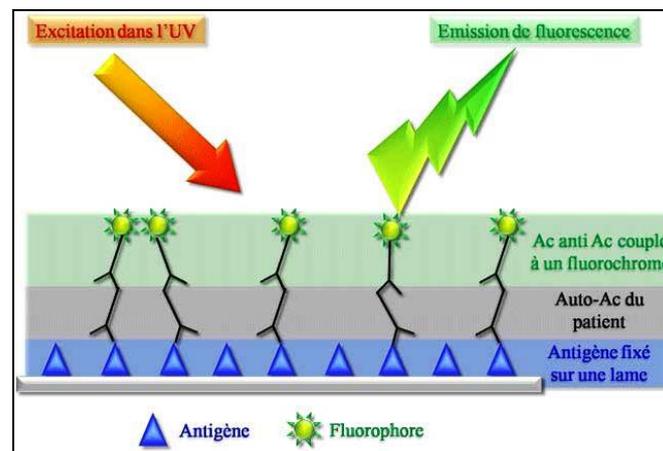


Figure 17 - Technique d'immunofluorescence indirect (36).

- Réaction d'agglutination

Le principe de cette technique est d'incuber des dilutions du sérum à analyser avec des suspensions de toxoplasme. Ces réactions s'effectuent sur des plaques présentant des puits. Après incubation, l'agglutination est observée à l'œil nu : une réaction négative se caractérise par une sédimentation des antigènes au fond du puits (présence d'un point noir) ; une réaction positive se caractérise par un voile formé au fond du puits, reflétant l'agglutination.

Il existe des réactions d'agglutination directes classiques qui permettent de détecter les IgG et des réactions d'agglutination directes sensibilisées qui permettent de détecter les IgG plus précocement.

- Réaction ISAGA (Immuno-Sorbent Agglutination Assay)

C'est une réaction qui repose sur le principe d'immuno-capture des anticorps IgM. En pratique, on utilise des plaques sensibilisées avec des anticorps anti IgM humaines. On incube ces plaques avec le sérum du patient à tester, cela permet la capture des IgM du sérum par les anticorps anti IgM. Puis on déverse une solution de toxoplasme sur les lames. En cas de présence d'anticorps anti-toxoplasme, les parasites sont retenus le long de la paroi et forment un voile, sinon il se forme un bouchon au fond des cupules (Figure 18).

C'est la méthode la plus sensible pour détecter les IgM à l'heure actuelle (37).

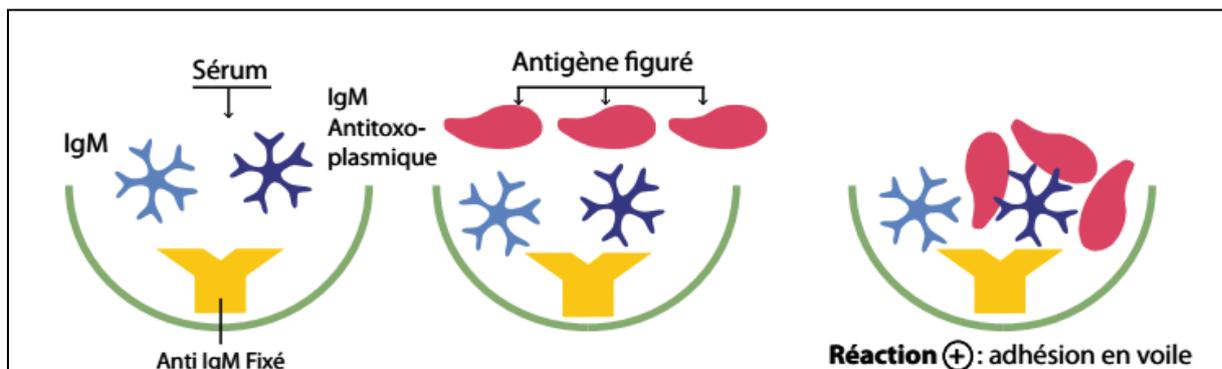


Figure 18–Principe de la technique ISAGA (d'après 39).

5.2.2. Techniques utilisant des antigènes solubles

- Test ELISA (Enzyme Linkeg Immuno Sorbent Assay)

C'est la technique à l'heure actuelle la plus utilisée du fait de sa simplicité de mise en place, sa spécificité, sa reproductibilité et son automatisation (38). Elle permet la recherche et le titrage des IgM, des IgG et des IgA. Il existe deux types de tests ELISA.

ELISA indirect classique :

Il permet la recherche et le titrage des IgG. L'antigène est un concentré de *P30* (une protéine membranaire du toxoplasme) fixé sur une phase solide. Le sérum du patient est incubé sur cette phase solide. Après le lavage de la colonne, les anticorps spécifiques fixés sur les antigènes sont incubés avec un conjugué anti immunoglobuline G couplé à une enzyme. Enfin

grâce à l'enzyme du conjugué, il y a transformation du substrat incolore en substrat coloré dont la densité optique pourra être mesurée (Figure 19).

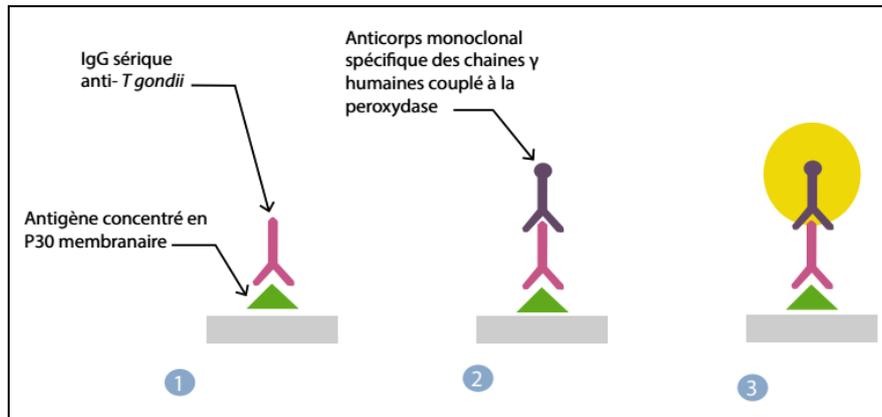


Figure 19–Principe du test ELISA indirect classique (39).

ELISA inverse ou immunocapture

Il permet la recherche et le titrage des IgM et IgA. Dans le cas de l'ELISA inverse, sur la phase solide de la colonne, on fixe un anticorps spécifique d'une classe d'immunoglobuline humaine qui va reconnaître et fixer les IgM du sérum à analyser. Puis l'antigène du toxoplasme est ajouté et va pouvoir mettre en évidence les anticorps de la spécificité recherché. La lecture du résultat se fait de la même manière que pour l'ELISA classique grâce à une enzyme conjuguée permettant de transformer le substrat en produit coloré mesurable par densité optique.

- Réaction d'hémagglutination

Des hématies de mouton sensibilisées avec des antigènes de toxoplasme sont mises en contact avec le sérum à tester. L'incubation se fait pendant 2 à 8 heures. La présence d'anticorps spécifiques se traduit par la formation d'un voile dans le puits.

Avec cette méthode, il est possible de doser les immunoglobulines totales (IgM et IgG) soit seulement les IgG, il est alors utilisé du 2-mercaptoéthanol qui inactive les IgM. Cette technique est peu spécifique et est peu utilisée.

5.2.3. Méthodes complémentaires

Il existe des réactions complémentaires pouvant mieux caractériser les anticorps produits :

- Le test d'agglutination différentielle et la mesure de l'avidité des IgG permettent de dater avec précision le début de l'infection (40).
- Le test ELIFA et le test immunoblot (ou Western blot) sont utiles lors d'une séroconversion maternelle tardive. En effet, certains nouveaux nés ne présentent pas encore IgM spécifiques du toxoplasme à la naissance ou synthétisent déjà des IgG spécifiques qui se superposent aux IgG maternelles transmis pendant la grossesse. Ces tests posent un diagnostic précoce de la toxoplasmose chez des nouveaux nés asymptomatiques présentant une sérologie dépourvue immunoglobulines IgM (ELIFA) et permettent de différencier les anticorps maternelles transmis au fœtus in-utero et ceux produit par l'enfant (immunoblot). Cette technique permet de comparer des profils immunologiques (52).

	Détection IgG&IgM	Détection IgG	Détection IgM
Réactions utilisant des antigènes figurés	Immunofluorescence indirect (IFI)	Dye test Agglutination directe haute sensibilité	ISAGA
Réactions utilisant des antigènes solubles	ELISA Hémagglutination	ELISA indirect	ELISA inverse

Tableau 3- Tableau récapitulatif des méthodes sérologiques (d'après 35).

5.3. Diagnostic direct par mise en évidence des parasites

La mise en évidence du parasite est quasi-impossible chez la personne immunocompétente du fait du caractère transitoire et court de la primo-infection. Cependant, la recherche du parasite ou de son ADN est nécessaire pour confirmer le diagnostic d'une toxoplasmose évolutive chez la femme enceinte ou chez la personne immunodéprimée.

5.3.1. Types de prélèvements réalisés

En fonction du contexte clinique, on peut réaliser la recherche du parasite ou de son ADN sur différents types de prélèvements.

Dans les cas d'une toxoplasmose congénitale, on prélève le liquide amniotique, le sang du nouveau-né, le sang du cordon et le placenta.

Dans le cas d'une toxoplasmose grave chez une personne immunodéprimé, on peut prélever le sang, la moelle osseuse, le liquide céphalorachidien. On utilise aussi les sécrétions issues d'un lavage broncho-alvéolaire, les tissus issus de biopsie cérébrale.

5.3.2. Méthodes utilisées en première intention

Il existe deux méthodes de choix pour établir un diagnostic d'urgence de la toxoplasmose : la recherche d'ADN toxoplasmique par PCR et l'inoculation à la souris.

- Recherche d'ADN toxoplasmique par PCR (Polymerase Chain Reaction) (54)

C'est la technique de choix surtout pour le diagnostic anténatal et postnatal de la toxoplasmose congénitale ou dans les formes disséminées chez les immunodéprimés. Différentes séquences cibles peuvent être amplifiées comme les gènes *P30* et *TGR1* mais en pratique les gènes cibles amplifiés sont le gène ayant la séquence *B1*, le gène codant pour la sous unité 18S de l'ADN ribosomal et la séquence *REP529*. Ces séquences sont très spécifiques et très répétitives dans le génome de *T.gondii* : la séquence *B1* est répétée plus de 35 fois, la séquence de la sous unité 18S, 110 fois et la séquence *REP529*, 200 à 300 fois (41).

La PCR est applicable sur tous types de prélèvements. Cependant, en présence d'un prélèvement hémorragique, on a recours à la culture cellulaire car l'hémoglobine inhibe la TAQ polymérase, enzyme indispensable à la réalisation de la PCR. Dans le cas de la toxoplasmose congénitale, la seule utilisation du liquide amniotique est suffisante (il n'est pas nécessaire d'avoir recours au sang fœtal).

La spécificité du test atteint 100 % des lors que le laboratoire utilise des techniques et des locaux adaptés pour éviter le risque de contamination. La sensibilité du test par PCR est de 80 à 90 % sur le liquide amniotique. Chez l'immunodéprimé, la sensibilité est de l'ordre de 60 % sur le sang ; sur le LCR, elle est inférieure à 40 % ; et sur l'humeur aqueuse, elle est de 16 à 55 %.

- Recherche du parasite par inoculation à la souris

L'inoculation à la souris reste la méthode de référence pour isoler la souche de *Toxoplasma gondii* et ainsi la conserver pour des études épidémiologiques. Cette technique fournit des résultats tardifs, mais elle comporte des avantages majeurs tels qu'une bonne sensibilité, une spécificité de 100%, une confirmation objective et une complémentarité avec les résultats de la PCR.

On inocule tous types de prélèvements à la souris (liquide biologique ou tissus), les prélèvements de grande taille sont préalablement traités par trypsine (42). L'échantillon est inoculé à une souris séronégative pour la toxoplasmose. Une sérologie est effectuée quatre semaines après l'inoculation. On recherche des immunoglobulines (Ig) anti-toxoplasme grâce au test d'agglutination direct à partir du sang de la souris. Si la sérologie se révèle positive, on confirme le diagnostic en recherchant des kystes au niveau cérébral en réalisant à une biopsie (6).

La sensibilité de ce test est de l'ordre de 80 %, et la spécificité est de 100 %. Cette méthode permet une confirmation des tests sérologiques.

5.3.3. Techniques de coloration et d'immunomarquage

Ces techniques permettent l'identification directe du parasite sur des fragments biopsiques et sur des liquides biologiques lorsque la charge parasitaire est élevée. Les techniques de colorations utilisées sont le May-Grunwald-Giemsa (MGG) et l'Hémalun-Eosine. Les techniques d'immunomarquage correspondent à l'immunofluorescence direct et l'immunopéroxydase (Figure 20).



Figure 20- Observation au microscope de tachyzoïtes colorés par le MGG (43).

La plupart de ces techniques sont maintenant utilisées en routine par les laboratoires sous forme de trousse commercialisées pour des réactions immuno-enzymatiques (ELISA) ou d'immunochemiluminescence. Des difficultés d'interprétation sérologique toxoplasmique surgissent lorsque les taux d'anticorps sont faibles. Dans ce cas, un recours à des techniques de contrôle s'avère être nécessaire. La datation de l'infection est effectuée grâce à la mesure de l'avidité des anticorps. Reste également le problème des IgM naturelles et des IgM persistantes lors du diagnostic de la toxoplasmose congénitale chez l'enfant. L'association de plusieurs techniques est ainsi nécessaire dans ces cas difficiles (44).

6. Les traitements

En raison des caractéristiques du cycle de *T.gondii* et des particularités physiopathologiques de l'infection, le nombre de médicaments reconnus actifs sur le toxoplasme est limité.

Un médicament idéal pour combattre le toxoplasme devrait :

- être actif sur les tachyzoïtes et les kystes,
- avoir une grande diffusion dans les tissus de l'organisme en particulier pouvoir atteindre le fœtus et l'œil, passer la barrière hémato-encéphalique,
- être bien toléré par l'organisme et ne pas avoir d'effets tératogènes ou embryotoxiques,
- avoir une concentration cellulaire élevée et pouvoir pénétrer à l'intérieur d'une vacuole parasitaire.

Cependant, à l'heure actuelle, aucune molécule ne répond à tous ces critères. Les médicaments utilisés en pratique appartiennent à deux classes thérapeutiques : les inhibiteurs de la synthèse d'acide folique et les macrolides.

Le traitement curatif est utilisé chez les personnes immunodéprimées présentant une dissémination grave et chez les femmes enceintes présentant une séroconversion. Les sujets immunocompétents présentant une forme symptomatique de la toxoplasmose ne sont pas traités par ces molécules.

6.1. Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

L'acide folique est primordial à la vie du parasite comme pour tous les êtres vivants. L'acide folique intervient dans le métabolisme et la réplication cellulaire : c'est un précurseur à l'origine de coenzymes permettant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Il permet donc la synthèse de l'ADN, de l'ARN et à terme des protéines. C'est un élément clé de l'intégrité cellulaire.

Chez le toxoplasme comme chez beaucoup de bactéries, l'acide folique est produit par le parasite et ne doit pas être apporté par la nourriture comme c'est le cas chez l'Homme.

La synthèse de l'acide folique se fait à partir d'un acide para-amino-benzoïque et d'un noyau ptéridine grâce à une enzyme microbienne la dihydroptéroate synthétase (DHPS). On obtient alors l'acide pteroïque sur lequel va se fixer un acide glutamique pour former l'acide folique.

A partir de l'acide folique, on obtient des formes réduites indispensables à l'activité biologique de l'être vivant. L'acide folique est réduit en acide dihydrofolique (DHF) qui est à son tour réduit en acide tétrahydrofolique (THF) grâce à une l'enzyme : la dihydrofolate réductase (DHFR). L'acide tétrahydrofolique est un précurseur de coenzymes intervenant dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (Figure 21).

Il existe deux familles de molécule capable d'inhiber la synthèse d'acide folique (46) :

- les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase,
- les sulfamides.

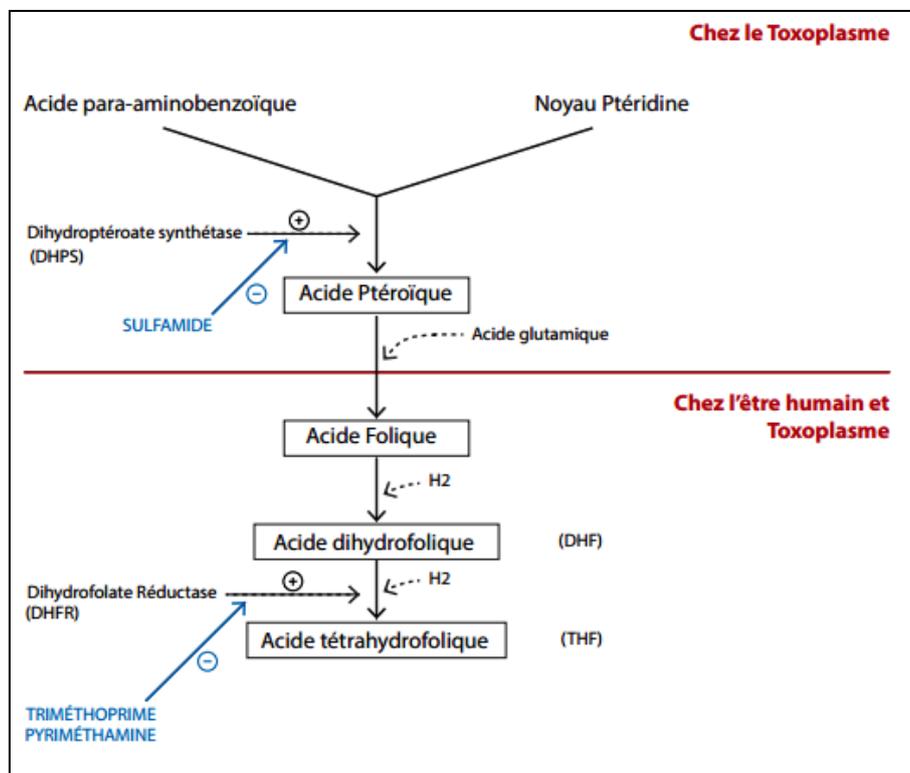


Figure 21 - Synthèse de l'acide folique chez le Toxoplasme (d'après 45).

6.1.1. Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR)

Ceux sont des analogues de structure de l'acide dihydrofolique. Ils inhibent la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique en agissant sur l'enzyme dihydrofolate réductase. Le toxoplasme n'a donc plus de précurseurs de coenzymes pour la synthèse de l'ADN. Cela entraîne l'arrêt de la réplication cellulaire. Ils ont une action bactériostatique. La principale molécule utilisée est la pyriméthamine (MALOCIDE®).

La pyriméthamine est un anti-protazoaire puissant, actif à de très faibles concentrations et a une action sur les tachyzoïtes de *T.gondii*. Il diffuse bien dans l'organisme en particulier au niveau méningé et placentaire. Cependant, du fait du passage de la barrière placentaire, il a été mis en évidence un effet tératogène chez l'animal en début de gestation. Il ne sera donc pas administré au cours du premier trimestre chez la femme enceinte.

La mise en place de ce traitement nécessite une surveillance hématologique hebdomadaire de la numération de la formule sanguine. En effet, l'administration d'inhibiteurs de l'acide folique peut également perturber le métabolisme de l'acide folique chez le malade et entraîner une anémie mégalo-blastique par carence en folates, une thrombopénie ou une granulopénie. Une supplémentation en acide folinique (forme active de l'acide folique, LEDERFOLINE®) doit être mise en place pour prévenir la toxicité (46). Cette supplémentation ne perturbe pas l'effet recherché chez le parasite car ses cellules sont imperméables aux folates.

Le triméthoprime est également un inhibiteur de la DHFR mais à des concentrations cent fois plus élevées que celles de la pyriméthamine. De plus, il n'est jamais utilisé seul en raison des résistances qu'il peut provoquer. Il est associé avec du sulfaméthoxazole (l'association est le cotrimoxazole, BACTRIM®).

6.1.2. Les sulfamides

Les sulfamides ont une activité bactériostatique. Ils inhibent l'enzyme microbienne dihydroptéroate synthétase par analogie de structure avec l'acide para-amino-benzoïque. Les sulfamides jouent le rôle de faux substrat en rentrant en compétition avec l'acide para-amino-benzoïque.

De nombreux sulfamides sont actifs sur le toxoplasme mais le choix de leur utilisation est orienté en fonction de la pharmacocinétique de chacun d'entre eux :

- le sulfadiazine a une demi-vie courte, ce qui nécessite une administration quotidienne,
- le sulfaméthoxazole est un sulfamide semi-retard, il est utilisé en association avec le triméthoprime (cotrimoxazole, BACTRIM®),
- le sulfadoxine est un sulfamide retard, moins actif, et nécessite une administration hebdomadaire. Cela peut être utile dans le cadre d'une prophylaxie.

Les sulfamides ont une biodisponibilité importante (90 %), une bonne distribution tissulaire : ils traversent la barrière méningée et placentaire. On retrouve les mêmes effets secondaires

que pour la pyriméthamine : la toxicité hématologique qui va nécessiter une supplémentation en acide folinique ; et la toxicité embryonnaire au premier trimestre de la grossesse.

Le traitement peut être responsable de réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson (érythème polymorphe) et le syndrome de Lyell (nécrose épidermique bulleuse). En cas d'intolérance à la sulfadiazine, on peut utiliser la clindamycine (c'est un antibiotique apparenté à la classe des macrolides).

La sulfadoxine est utilisée en association avec la pyriméthamine (FANSIDAR®). C'est une association synergique.

6.2. Les macrolides

Dans cette classe d'antibiotique, seule la spiramycine (ROVAMYCINE®) est active sur les formes tachyzoïtes de *Toxoplasma gondii*. C'est un antibiotique ayant une action parasitostatique. La spiramycine va inhiber la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S au niveau du site P des ribosomes du toxoplasme. Ce qui va entraîner la mort du tachyzoïte.

La supériorité de l'activité clinique des nouveaux macrolides (roxithromycine, azithromycine, clarithromycine) par rapport à la spiramycine n'a pas été démontrée.

Les effets parasitostatiques ne s'observent qu'à des concentrations élevées de spiramycine or ces concentrations ne sont atteintes que dans certains tissus de l'organisme comme le foie, les poumons et sont exclues dans les tissus comme le cerveau et l'œil. Cela limite l'intérêt de cette classe de thérapeutique dans les formes graves disséminées.

Par contre, la spiramycine se concentre bien dans le placenta et n'a pas d'effets embryotoxiques, tératogènes ou mutagènes. Elle est utilisée en traitement de choix dans la toxoplasmose congénitale pour diminuer le risque de transmission maternofoetale. Elle est utilisée première intention en cours de grossesse lorsqu'une séroconversion est établie chez la mère. Cependant lorsque l'infection foetal est confirmée par le diagnostic anténatal, on remplace le traitement par des inhibiteurs de l'acide folique en évaluant le rapport bénéfice/risque.

6.3. Autres molécules

L'atovaquone a démontré une action sur les kystes du toxoplasme chez la souris mais l'intérêt est limité chez l'homme avec une très mauvaise biodisponibilité.

6.4. Stratégies de traitement

	Traitement de 1 ^{ère} ligne	Alternatives	Commentaires
Primo-infection, immunocompétent	Pas de traitement		
Toxoplasmose cérébrale ou disséminée chez l'immunodéprimé	<u>Pyriméthamine</u> (100 mg/J1 puis 50 à 75 mg/J) + <u>Acide folinique</u> + <u>Sulfadiazine</u> (100mg/kg)	<u>Pyriméthamine</u> + <u>Clindamycine</u> (2,4g/j en PO ou IV)	Durée 6 semaines puis traitement d'entretien
Toxoplasmose grave ou prolongée, non immunodéprimé	<u>Pyriméthamine</u> (100 mg/J1 puis 50 à 75 mg/J) + <u>Acide folinique</u> + <u>Sulfadiazine</u> (100mg/kg)	<u>Pyriméthamine</u> + <u>Clindamycine</u> (2,4g/j en PO ou IV)	Durée 6 semaines
Choriorétinite	<u>Pyriméthamine</u> + <u>Acide folinique</u> + <u>Sulfadiazine</u> + <u>Prednisone</u> (1 mg/kg/j)	<u>Pyriméthamine</u> + <u>Clindamycine</u> (2,4g/j en PO ou IV)	
Toxoplasmose congénitale, femme enceinte	Spiramycine 6 à 9 MUI/J	Pyriméthamine + sulfadiazine	Le but est de réduire le risque de transmission materno-fœtale

Tableau 4 - Synthèse des différentes stratégies de traitement chez les sujets atteints (47).

Partie II – La toxoplasmose et la grossesse

1. Epidémiologie

Toxoplasma gondii présente une diversité génétique importante sur les différents continents. Trois génotypes principaux de *T.gondii* ont été identifiés, type I, II et III, se répartissant de manière variable en fonction des différentes parties du globe (48). Ces trois génotypes sont tous infectant pour l'homme. Il existe des quelques souches atypiques dues à la présence d'allèles uniques non présentes dans les trois groupes principaux, ces génotypes sont très virulents et sont retrouvés en Amérique du Sud et en Guyane (49). En France métropolitaine, le génotype de type II prédomine largement (85 %) alors que le génotype de type I représente 8 % et le celui de type III, 2 % (50).

1.1. Séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte en France

La France est l'un des seuls pays européens à avoir une législation stricte en matière de surveillance des grossesses des femmes séronégatives vis-à-vis de *Toxoplasma gondii*.

En France, la séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte diminue régulièrement depuis une cinquantaine d'années. Trois grandes enquêtes nationales périnatales (ENP) sur la toxoplasmose en 1995, en 2003 et en 2010 ont permis de mettre en évidence une baisse significative de la séroprévalence chez la femme enceinte. En 1995, la séroprévalence était de 54,3%, en 2003 de 43,8% et en 2010, on a atteint un pourcentage de 36,7% (9).

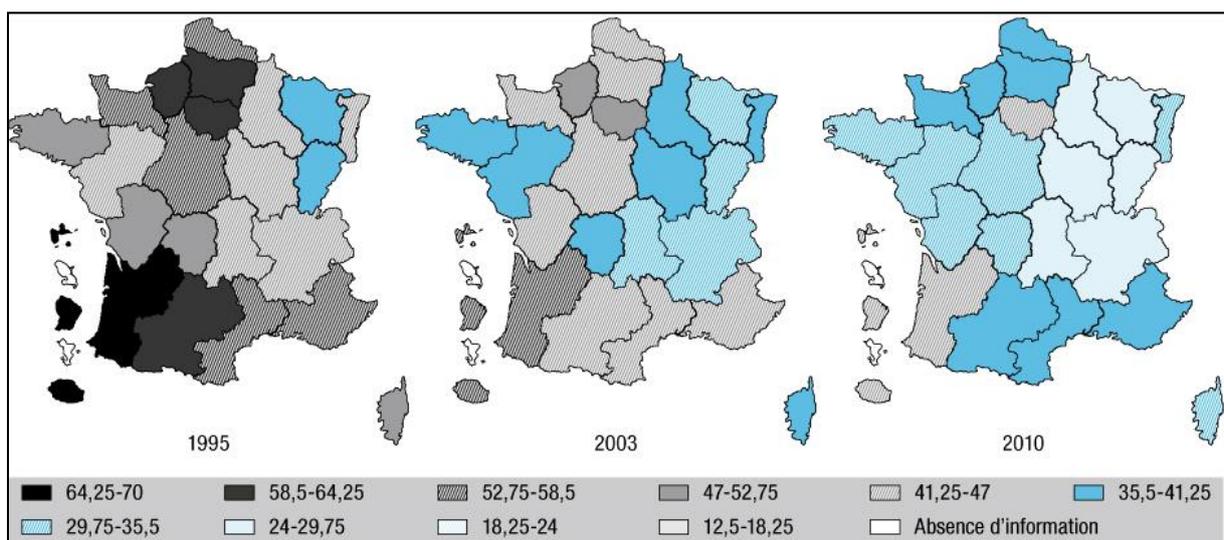


Figure 22- Evolution de la séroprévalence régionale de la toxoplasmose (en %) chez les femmes enceintes entre 1995 et 2010 en France. Enquêtes nationales périnatales (ENP) (24).

La séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte est liée significativement à l'âge de la femme, son lieu de résidence en France et sa nationalité. L'augmentation de la séroprévalence avec l'âge est un résultat attendu car la toxoplasmose est une maladie immunisante associée à un taux de mortalité faible. Les disparités régionales peuvent s'expliquer par des comportements alimentaires différents mais aussi par des différences de climats. Le climat à l'Ouest de la France, humide et tempéré, favorise la conservation des oocystes par opposition au climat à l'Est où les températures sont plus basses (51).

La réduction de la séroprévalence est due à une amélioration de l'hygiène alimentaire, individuelle et industrielle, et à une modification des comportements humains grâce aux moyens de prévention mis en place (cuisson de la viande, baisse de consommation de viande ovine, congélation des aliments) (52).

1.2. Surveillance de la toxoplasmose congénitale par le CNR en 2013

D'après les chiffres du CNR, 179 cas de toxoplasmose congénitale ont été diagnostiqués en France en 2013 : 57 cas pendant la période anténatale et 122 après la naissance.

- Le nombre de cas de toxoplasmose congénitale évolue en fonction de l'âge de la mère (Tableau 5) :

Classe d'âge	Nombre de naissances en France	Toxoplasmose congénitale	Taux pour 1000 naissances
< 20 ans	14 522	11	0.76
20-24 ans	99 905	26	0.26
25-29 ans	247 229	49	0.20
30-34 ans	271 591	63	0.23
35-39 ans	137 605	23	0.17
>40-44 ans	40 658	7	0.17
Total	811 510	179	

Tableau 5- Nombre de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiquée en France en 2013 en fonction de l'âge de la mère (53).

Le pourcentage de toxoplasmose congénitale diminue en fonction de l'avancement de l'âge de la mère pendant la grossesse. Ce constat est cohérent avec l'augmentation de la séroprévalence de la toxoplasmose dans la population en fonction de l'âge.

- La distribution régionale des cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués évolue également selon les régions.

Le nombre de cas diagnostiqués est important dans les régions où la prévalence de la toxoplasmose est faible, comme par exemple dans l'Est de la France. A l'inverse, la toxoplasmose congénitale est peu présente dans les régions où la séroprévalence est forte comme c'est le cas dans l'Ouest de la France (Figure 23).

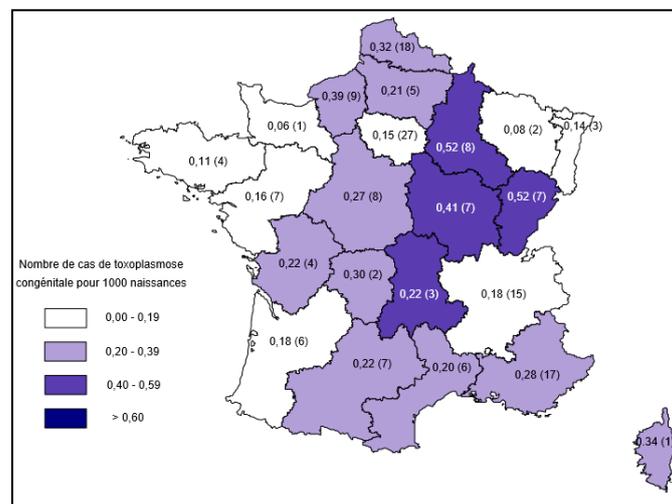


Figure 23- Distribution régionale du nombre de cas diagnostiqués en France en 2013 pour 1000 naissances (53).

Le Centre National de Référence a classé les différents cas de toxoplasmose congénitale en fonction des conséquences cliniques chez le fœtus ou chez le nouveau-né. Les interruptions de grossesse correspondent à une transmission du parasite en début de grossesse. Les formes modérées ou asymptomatiques sont dues à une contamination au cours du troisième trimestre de la grossesse.

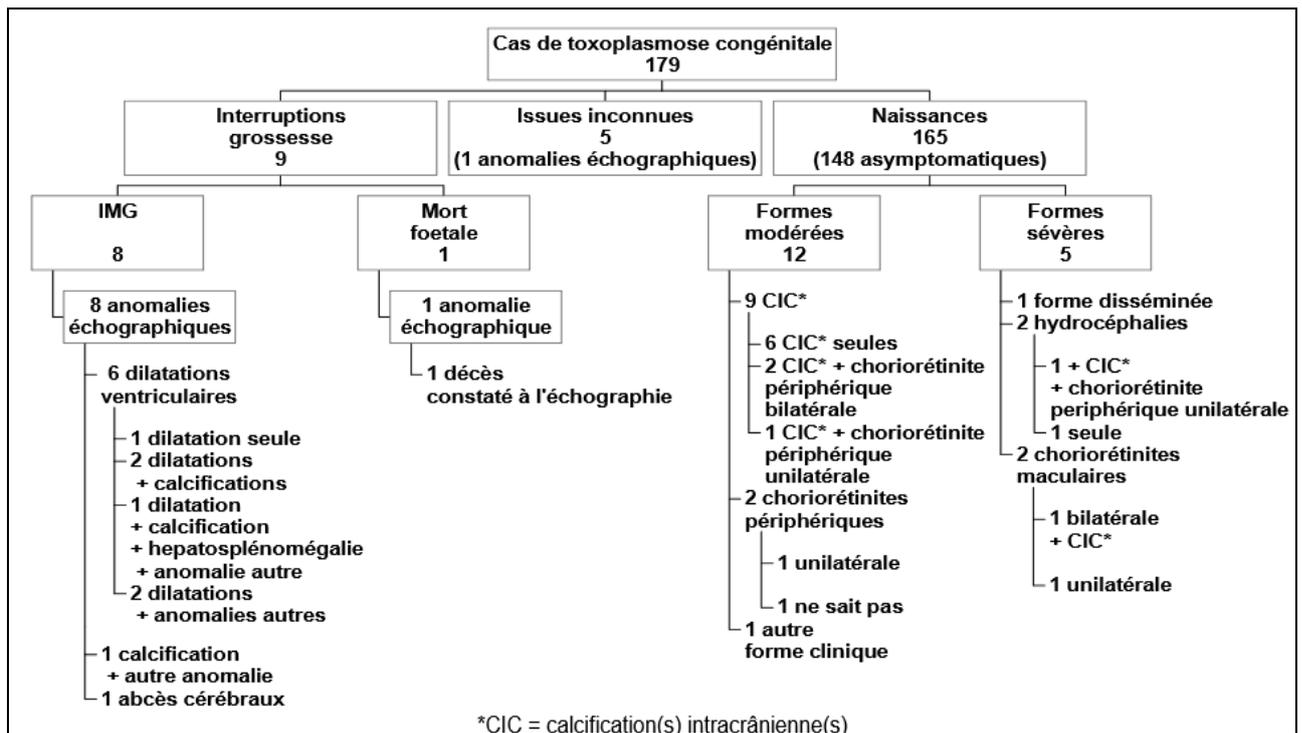


Figure 24- Logigramme de l'évolution clinique des différents cas de toxoplasmose congénitale diagnostiquée en France en 2013 (53).

1.3. Risque et gravité de la transmission maternofoetale

En cas de primo-infection chez la femme enceinte, le risque de transmission verticale (foetale) est de l'ordre de 30%, tout âge gestationnel confondu, sans traitement. Ce risque augmente avec le terme : plus la primo-infection maternelle a lieu tard durant la grossesse, plus ce risque est élevé. Il existe un risque de transmission en cas de contamination péri-conceptionnelle, même avant la conception. En effet, la parasitémie peut durer plusieurs semaines.

Si la mère n'est pas traitée lors de la séroconversion, le risque de transmission est de l'ordre de 15% au premier trimestre, 30% au second et 60% au troisième trimestre. Si la mère est correctement prise en charge et traitée dès le début de la séroconversion, le risque de transmission est de l'ordre de 1% dans la période péri-conceptionnelle, inférieur à 6% avant la dix-septième semaine d'aménorrhée et de l'ordre de 70% en fin de grossesse.

A l'inverse de l'augmentation du risque en fonction du terme, la gravité de l'atteinte foetale décroît avec l'âge de la grossesse. La fréquence des symptômes cliniques varie de 61% en cas d'infection au premier trimestre à 9% quand elle survient après 36 semaines d'aménorrhée. En fonction de l'avancement du terme de la grossesse, le risque pour le fœtus de présenter des formes graves diminue au profit des formes bénignes ou latentes (Figure 25).

La majorité des infections congénitales au toxoplasme sont asymptomatiques à la naissance, l'enfant nait le plus souvent indemne de tous symptômes mais il pourra développer ultérieurement des lésions oculaires.

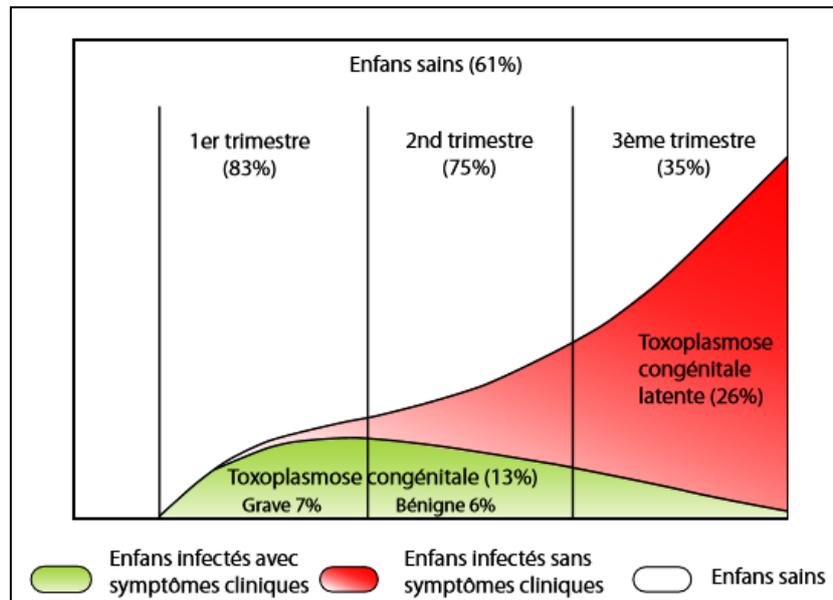


Figure 25- Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale en fonction du terme de la grossesse (10).

1.4. Transmission fœtale de *Toxoplasma gondii*

Pour qu'il y ait transmission materno-fœtale et infection du fœtus, plusieurs facteurs doivent être réunis (Figure 26) :

- La primo-infection maternelle doit avoir lieu en période péri-conceptionnelle ou pendant la gestation,
- Le toxoplasme doit se retrouver dans le placenta,
- Le toxoplasme doit passer dans la circulation fœtale. C'est le stade tachyzoïte du parasite qui traverse la barrière placentaire.

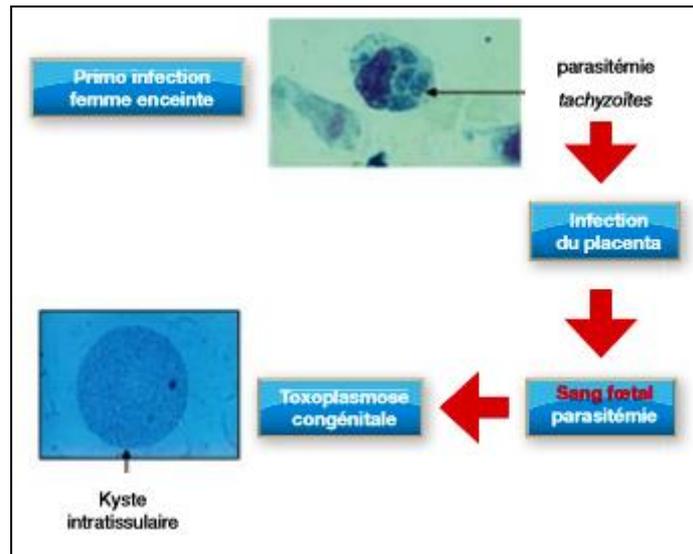


Figure 26- Transmission materno-fœtale du toxoplasme (35).

Au cours de la parasitémie maternelle, le toxoplasme va se localiser dans le placenta et former des micro-abcès. Il va ensuite passer la barrière foeto-placentaire et infecter le fœtus. Au cours du troisième trimestre, le placenta est parcouru par un flux sanguin maximum, ce qui explique l'augmentation du risque de transmission du toxoplasme en fin de grossesse.

La fréquence et la gravité de l'infection fœtale dépend également du délai entre l'infection du placenta et l'infection du fœtus, de l'état immunitaire du fœtus et du traitement médicamenteux mis en place chez la mère.

Si le délai entre la transmission placentaire et fœtale est long, le fœtus reçoit une immunité maternelle : les Anticorps maternels anti-toxoplasmes passent la barrière placentaire lysant ainsi les parasites extracellulaires et freinant leur dissémination.

Si l'infection du placenta et du fœtus sont concomitantes, les anticorps maternels n'ont pas passé la barrière placentaire. La transmission se fait sur un fœtus immature immunologiquement. En fonction de la date du terme, l'infection peut être grave.

Ce délai est une hypothèse pour expliquer la présence de faux négatifs lors du diagnostic prénatal chez les enfants contaminés (54).

2. Aspect clinique de la toxoplasmose congénitale

2.1. Manifestations cliniques chez la femme enceinte

La toxoplasmose se manifeste de la même manière chez la femme enceinte que chez le sujet immunocompétent. Il n'y a pas de particularités propres. Si des symptômes apparaissent, le tableau clinique correspond à celui d'un syndrome pseudo-grippal avec fièvre et polyadénopathie. Dans la majorité de cas, l'infection est asymptomatique. Cela nécessite une surveillance rapprochée pendant la grossesse chez les femmes séronégatives.

2.2. Manifestations cliniques chez l'enfant

La gravité de l'infection fœtale évolue en fonction de l'avancement de la grossesse. Dans 2% des cas, l'infection est responsable de mort fœtale conduisant à un avortement spontané. Si la grossesse arrive à terme, il est d'usage de décrire trois présentations cliniques :

- La toxoplasmose congénitale grave,
- La toxoplasmose congénitale bénigne avec des formes retardées ou dégradées,
- La toxoplasmose congénitale latente avec des formes inapparentes ou infra-cliniques.

Les formes sévères sont de plus en plus rares grâce aux moyens de prévention mis en place. A l'heure actuelle, les formes les plus fréquentes sont celles apparaissant plusieurs mois voire plusieurs années après la naissance.

2.2.1. La toxoplasmose congénitale grave

La toxoplasmose congénitale grave s'observe chez l'enfant dès sa naissance. Elle correspond à une primo-infection maternelle en début de grossesse au cours du premier trimestre. Classiquement, il est décrit deux tableaux cliniques distincts.

1. Premier tableau clinique :

Cette forme correspond à une atteinte du système nerveux central. C'est une encéphalomyélite congénitale associée à plusieurs anomalies du SNC :

- Une hydrocéphalie due à une sténose de l'aqueduc de Sylvius. C'est un canal situé dans le tronc cérébral au niveau du mésencéphale (Figure 27). Il est rempli de liquide céphalo-rachidien et communique avec le troisième et quatrième ventricule cérébral. Son obstruction entraîne un excès de LCR dans les ventricules ;

- Des calcifications cérébrales (Figure 27) localisées dans les noyaux gris centraux et les zones péri ventriculaires. Ceux sont des foyers de nécrose tissulaire qui se calcifient dans un second temps ;

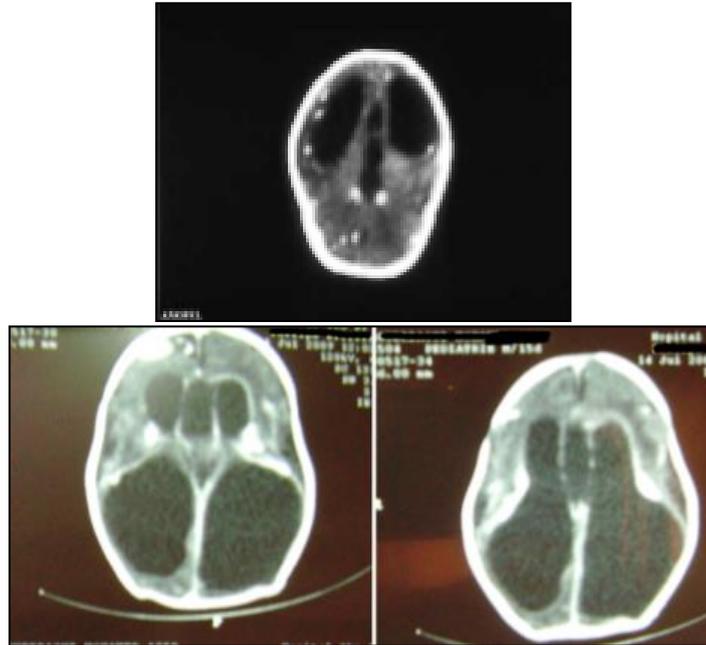


Figure 27- Macrocéphalie avec hydrocéphalie au niveau des ventricules et calcification des noyaux gris centraux et para-ventriculaires (10), (55).

- Une atteinte oculaire avec notamment une choriorétinite pigmentaire.

On observe également des signes de souffrances cérébrales comme des convulsions généralisées, des troubles du tonus et du système végétatif (déglutition, irrégularités respiratoires).

2. Deuxième tableau clinique :

Ce tableau clinique se présente sous la forme d'une infection néo-natale grave avec atteintes viscérales multiples :

- Anasarque fœtoplacentaire : œdème généralisé avec un épanchement dans les séreuses,
- Atteinte hépatique associée à un ictère,
- Rash cutané
- Fièvre importante (chez le nouveau-né).

La toxoplasmose congénitale grave a un diagnostic très péjoratif : retard mental et moteur très important entraînant un décès rapide après la naissance (Figure 28). Cependant, ces formes graves sont très peu observées en France grâce à une prise en charge précoce de la séroconversion chez la femme enceinte.



Figure 28- Nouveaux nés atteint de macroencéphalie, forme grave de la toxoplasmose congénitale (56).

2.2.2. La toxoplasmose congénitale bénigne

La toxoplasmose congénitale bénigne est due à une contamination plus tardive, au cours du deuxième trimestre de gestation. Le diagnostic de la toxoplasmose est établi dès la naissance ou parfois au cours de la petite enfance.

Les symptômes permettant de poser le diagnostic sont un retard de développement psychomoteur, l'installation progressive d'une hydrocéphalie, des crises convulsives et l'apparition tardive d'une choriorétinite pigmentaire.

Si l'évolution n'est pas létale, l'enfant peut être exposé à des lésions nerveuses irréversibles. Malgré tout, dans la plupart des cas, les formes infra-cliniques ou bénignes sont majoritaires.

2.2.3. La toxoplasmose congénitale latente

La toxoplasmose congénitale latente concerne les enfants issus de mère dont la séroconversion a eu lieu au troisième trimestre ou en fin de grossesse. Ces formes inapparentes ou infra-cliniques représentent 80% des toxoplasmoses congénitales en France.

A la naissance, le nouveau-né est cliniquement normal. Le diagnostic est uniquement biologique. Dans de très rares cas, l'enfant peut présenter un ictère néonatal avec une hépatomégalie et une splénomégalie, une atteinte cardiaque ou oculaire.

Une prise en charge et l'administration d'un traitement précocement permettent d'éviter une possible évolution secondaire vers des formes oculaires ou neurologiques retardées.

2.2.4. Cas de la chorioretinite pigmentaire

La chorioretinite pigmentaire (ou toxoplasmose oculaire) (57) est la conséquence la plus fréquente de la toxoplasmose congénitale. Cependant, elle est parfois observée dans la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent. Les lésions peuvent être présentes dès la naissance, mais elles peuvent également se déclarer plus tardivement au cours de la petite enfance ou pendant la vie adulte à cause de la réactivation de kystes néonataux (d'où la difficulté de poser un diagnostic de toxoplasmose congénitale).

La chorioretinite est une inflammation de la rétine (membrane nerveuse) et de la choroïde (membrane vasculaire présente sous la membrane nerveuse) entraînant une atteinte des pigments de l'œil.

La rétine est constituée d'un ensemble de photorécepteurs réagissant aux stimuli lumineux permettant la formation d'une image. Il existe deux types de photorécepteur constitué chacun d'une partie non protéique, le rétinol, et d'une partie protéique propre à chacun, l'opsine, permettant l'absorption de la lumière à une longueur d'onde particulière. Les bâtonnets grâce à la rhodopsine absorbent à 496 nm et se situent en périphérie de la rétine. Les cônes se trouvent au centre de la rétine au niveau de la macula, zone où la densité en cônes est la plus importante. Il y a trois types de cône différents permettant d'absorber à 420 nm la lumière bleue, à 530 nm la lumière verte et à 560 nm la lumière rouge. La macula est la zone d'acuité maximale de l'œil permettant une vision précise diurne.

Dans le cas de la chorioretinite induite par la toxoplasmose congénitale, ceux sont les cônes qui sont atteints. Le degré de sévérité de l'atteinte du champ visuel est fonction de la zone touchée :

- Une lésion siégeant sur la macula peut entraîner une cécité.
- Une lésion se situant à côté de la papille entraîne une baisse de la vision par déficit fasciculaire : les fibres nerveuses allant vers le nerf optique sont lésées. C'est la chorioretinite juxta-papillaire de Jensen (décrite en 1908). Un scotome fasciculaire est présent dans le champ visuel et peut s'aggraver en l'absence de traitement.
- Une lésion en périphérie de la macula, loin du centre de vision, ou de la papille peut passer inaperçue et être sans conséquence sur la vision.

Le diagnostic de chorioretinite est établi grâce à un examen : le fond d'œil :

- En présence d'une lésion récente, il apparaît un foyer typique au bord flou, jaunâtre associée à un œdème dû à une réaction inflammatoire du vitré et de la chambre antérieure. Le foyer se trouve en zone paramaculaire ou parapapillaire.
- En présence d'une lésion ancienne, une cicatrisation pigmentée est observée. La lésion apparaît comme un foyer blanchâtre centré par une zone grise surélevée délimité par des bords festonnés. A ce niveau, il y a une accumulation pigmentaire.

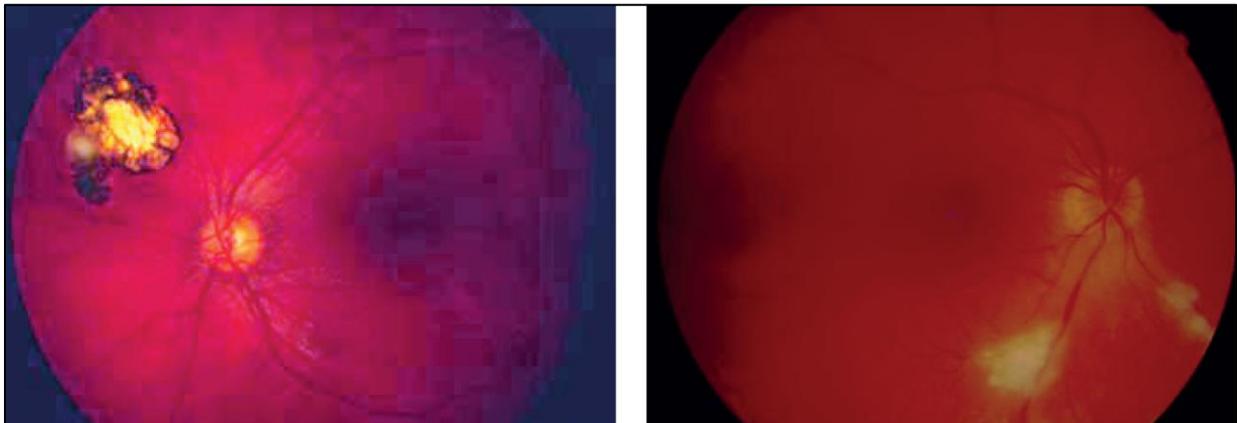


Figure 29- Lésion toxoplasmique jaunâtre récente (photo de gauche), Lésion toxoplasmique cicatricielle périphérique (photo de droite) (58), (59).

3. Le diagnostic

En France, le dépistage de la toxoplasmose congénitale repose sur un programme de surveillance sérologique des femmes enceintes mis en place en 1978 (seule la sérologie permet d'établir un diagnostic, la toxoplasmose étant asymptomatique dans la majorité des cas). Ce dépistage est rendu obligatoire par le décret 92-143 de 1992 et doit être réalisé avant la fin du premier trimestre de grossesse. L'obligation du dépistage prénuptial a été supprimée en 2007 (60).

Chez la femme enceinte, la sérologie de la toxoplasmose a deux objectifs principaux (61):

- Définir le statut immunitaire de la patiente et assurer la surveillance sérologique en cas de séronégativité. Un titrage des anticorps IgG et IgM est réalisé. L'absence d'immunité se traduit par l'absence d'anticorps spécifique IgG. Une immunité

ancienne se traduit par l'absence d'IgM spécifiques et des taux faibles mais stable d'IgG.

- Etablir le diagnostic d'une toxoplasmose congénitale acquise en cours de grossesse. Dans ce contexte, la datation de la contamination est essentielle pour déterminer le risque de toxoplasmose congénitale. Une sérologie est donc réalisée en tenant compte de la présence ou non d'anticorps IgM, IgA (voire IgE), de la variation et de la valeur des titres des anticorps IgG entre deux prélèvements distants de quinze jours à trois semaines.

Le diagnostic de certitude d'une toxoplasmose récente doit être réalisé dans des conditions particulières telles que la réalisation des tests par le même laboratoire, en utilisant la même technique et la même série des tests (62). La séroconversion est définie par l'ascension significative des titres d'IgG sur deux prélèvements associés à la présence d'IgM et éventuellement d'autres marqueurs d'infection récente (IgA/IgE).

Ce dépistage permet ainsi de déterminer le statut immunologique de la femme enceinte vis-à-vis de la toxoplasmose et ainsi adapter le suivi de sa grossesse. Si le dépistage est négatif, le suivi mensuel est obligatoire jusqu'à un mois après l'accouchement afin de connaître une possible séroconversion en toute fin de grossesse et ainsi permettre une surveillance appropriée du nouveau-né.

3.1. Le diagnostic de l'infection maternelle

Le diagnostic sérologique correspond à la détection des anticorps IgM et IgG grâce à des examens appropriés. Afin d'interpréter au mieux les résultats obtenus, le choix des techniques utilisées doit respecter la cinétique de production des anticorps. On distingue les techniques de première intention ou de dépistage et les techniques complémentaires de deuxième intention nécessaires lorsqu'il y a une difficulté dans l'interprétation du résultat du dépistage.

Il est toujours obligatoire d'effectuer deux sérologies à trois semaines d'intervalle lorsqu'il y a une suspicion de séroconversion afin de confirmer le diagnostic. Si la séroconversion est établie, la datation de l'infection par rapport à l'âge gestationnel est nécessaire pour évaluer le risque de transmission fœtale et pour mettre en place un traitement approprié.

Il existe cinq situations différentes de sérologie.

3.1.1. Première situation : absence de détection de IgG et IgM

Le sujet ne présente pas d'anticorps spécifiques de la toxoplasmose. La femme enceinte est séronégative et ne présente donc pas d'immunisation contre le toxoplasme. Une surveillance sérologique mensuelle et des mesures hygiéno-diététiques seront nécessaires tout au long de la grossesse.

3.1.2. Deuxième situation : absence de détection de IgG mais détection de IgM

Les premiers anticorps synthétisés sont les IgM, 8 à 10 jours après la contamination. L'apparition des IgM peut faire suspecter une séroconversion cependant seule la détection des IgG spécifiques du toxoplasme confirme le diagnostic d'une primo-infection. Les premiers IgG sont produits une semaine après les premiers anticorps IgM. Une deuxième sérologie est donc obligatoire deux semaines plus tard pour suivre l'évolution de la production des immunoglobulines spécifiques du toxoplasme.

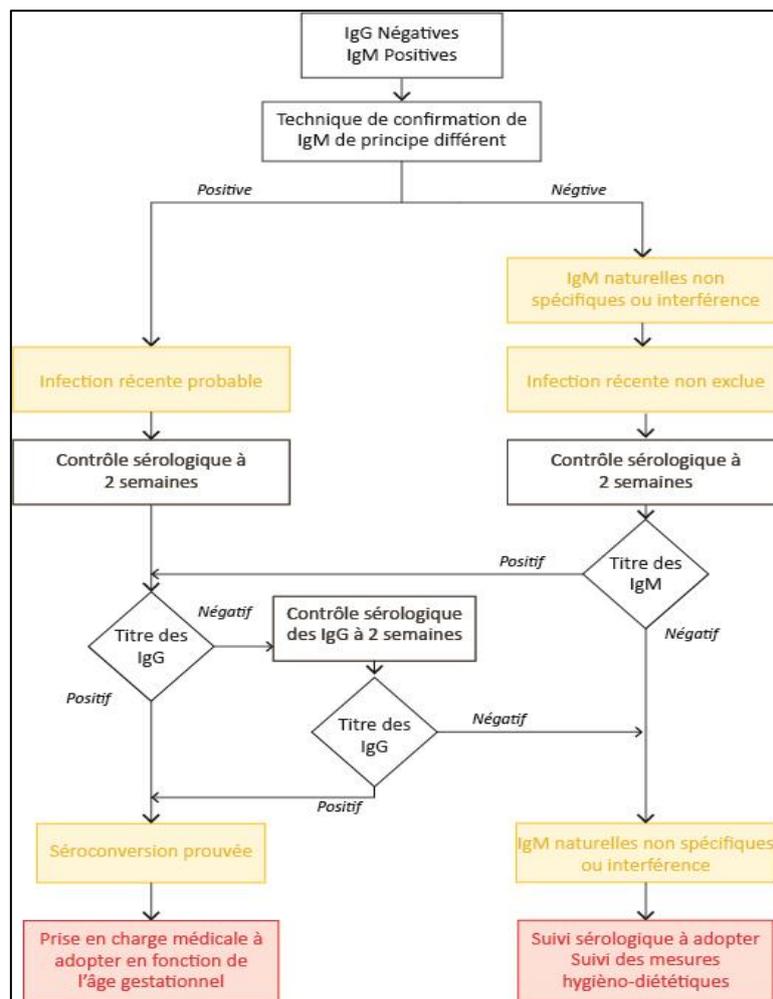


Figure 30- Interprétation face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives (d'après 62).

3.1.3. Troisième situation : présence d'IgG et d'IgM

La présence concomitante des IgM et IgG spécifique de la toxoplasmose confirme une séroconversion. Il est nécessaire de dater l'infection par rapport au début de la grossesse afin d'adapter au mieux la prise en charge médicale en fonction de l'âge gestationnel. Pour cela, on mesure l'avidité des IgG : une avidité élevée montre une infection plus ancienne qu'une avidité basse. On mesure ensuite le taux des IgG : un taux d'IgG en augmentation démontre une infection plus récente (moins de 2 à 3 mois) qu'un taux d'IgG stable.

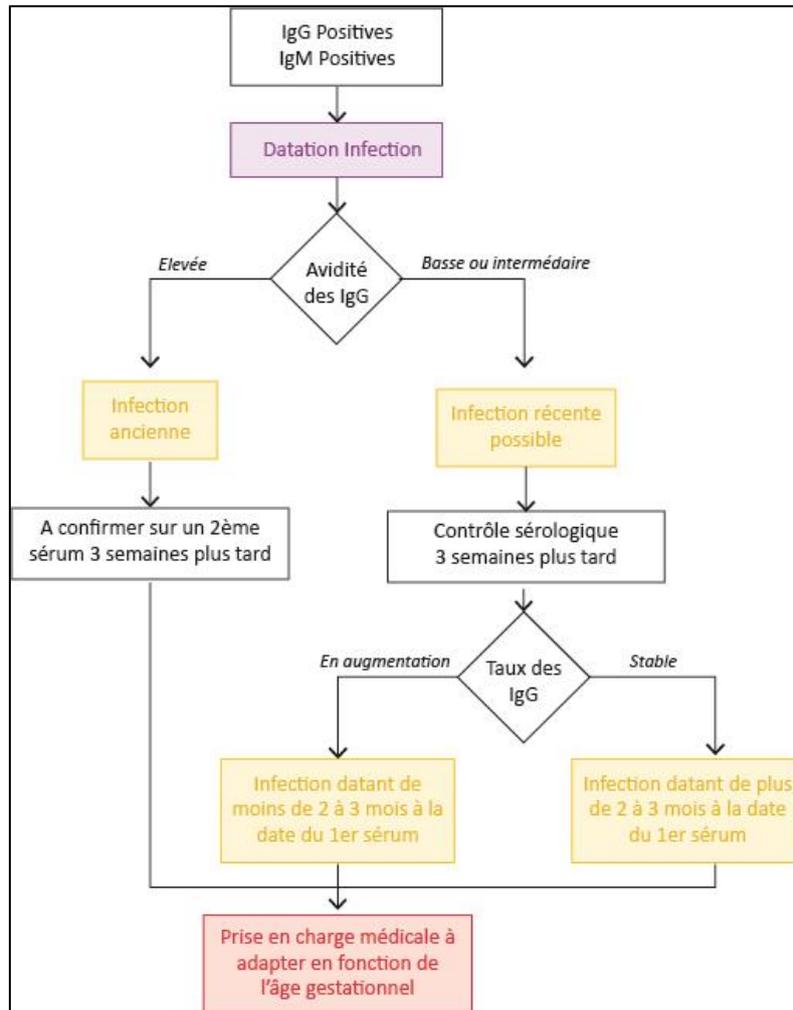


Figure 31- Interprétation face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives (d'après 62).

3.1.4. Quatrième situation : présence d'IgG positives et absence d'IgM

La détection d'IgG associée à une absence de détection d'IgM peut conclure à une immunité probable. Une deuxième sérologie, obligatoire, à trois semaines de la première permet de titrer les IgG. Devant une concentration stable, l'immunisation vis-à-vis du toxoplasme, due à une infection ancienne, est confirmée. Si la concentration en IgG augmente, il est nécessaire

de dater l'infection en mesurant l'avidité des immunoglobulines. Une avidité élevée est due à une probable réactivation sérologique d'une infection ancienne. Une avidité basse ou intermédiaire suppose une infection récente sans IgM ou avec des IgM très fugace et nécessite une prise en charge adaptée à l'âge gestationnel.

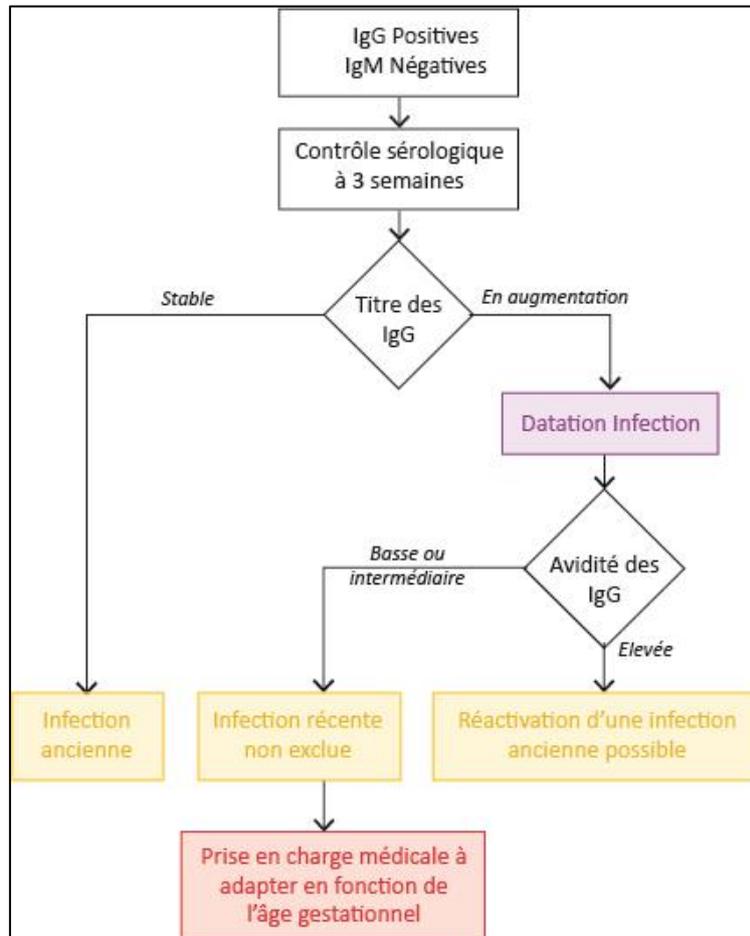


Figure 32- Interprétation face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgG positives et des IgM négatives (d'après 62).

3.1.5. Cinquième situation : présence d'IgG douteux

Ce profil sérologique associe une absence d'IgM et un titre IgG équivoque c'est-à-dire ce trouvant dans la zone grise de la technique employée. Le profil immunitaire exact de la patiente n'est pas connu. Une deuxième technique de détection des IgG est recommandée. Si la deuxième technique est négative, la patiente ne présente pas d'immunité au toxoplasme et devra suivre les recommandations de prévention pendant la grossesse. Si la deuxième technique est positive, la patiente présente une immunité ancienne et ne suivra pas les protocoles de prévention (Figure 32).

3.2. Diagnostic de la toxoplasmose congénitale

En cas de primo-infection confirmée chez la mère, il convient de rechercher une infection fœtale. Le diagnostic peut être prénatal, néonatal ou post-natal.

3.2.1. Diagnostic prénatal

L'interruption médicale de grossesse n'est pas systématiquement proposée à la femme enceinte faisant une séroconversion dans la mesure où 70 % des enfants issues de ces grossesses sont indemnes. La prise en charge correcte de ces grossesses nécessite de faire le diagnostic prénatal de l'infection fœtale. Ce diagnostic repose sur un suivi échographique mensuel et le prélèvement de liquide amniotique par amniocentèse (63).

- **Le suivi échographique : (64)**

Dans le contexte d'une séroconversion avérée, les signes échographiques ne sont visibles que six semaines après la date de séroconversion et seulement après vingt semaines d'aménorrhée. Si l'infection a lieu au cours du premier trimestre de grossesse, dans 65 % des cas le fœtus présente des anomalies ; alors que si l'infection a lieu au cours du deuxième trimestre, seulement 20 % des fœtus présentent des anomalies. La présence de lésions à l'échographie permet de poser un diagnostic puis un pronostic cependant l'absence de lésions ne permet pas d'exclure l'infection congénitale (2).

L'échographie doit être orientée et plusieurs signes doivent être recherchés :

- L'examen du placenta : placentomégalie avec une épaisseur supérieure à 4 cm, placentite si hétérogénéité placentaire,
- Evaluation de la quantité de liquide amniotique : oligoamnios,
- Recherche d'hépatomégalie : augmentation de la circonférence abdominale fœtale,
- Recherche d'un infléchissement de la croissance fœtale,
- Recherche d'une cardiomégalie,
- Recherche de signes cérébraux : calcifications intracrâniennes (difficiles à visualiser) périphériques présentes dans les contaminations tardives ou centrales présentes dans les contaminations précoces ; dilatations ventriculaires résultants de l'obstruction de l'aqueduc de Sylvius montrant une hydrocéphalie.
- Recherche de foyers hyperéchogènes systémiques au niveau du foie, des poumons.

L'échographie ne permet seulement de visualiser des anomalies déjà constituées, mais c'est l'amniocentèse qui permet de confirmer l'atteinte fœtale.

- **L'amniocentèse :**

L'amniocentèse peut être réalisée à partir de la dix-huitième semaine d'aménorrhée. Il est recommandé d'attendre un délai d'un mois (4 semaines) entre la contamination maternelle et la ponction (c'est le temps nécessaire au passage du parasite à travers le placenta) (65).

Suite à la ponction de liquide amniotique, deux techniques permettent de mettre en évidence la présence du parasite dans le liquide amniotique :

- L'inoculation du liquide amniotique à la souris par voie intra-péritonéale,
- Une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) permettant d'amplifier une séquence d'ADN du parasite.

La positivité de la PCR et/ou de l'inoculation à la souris permet d'affirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale, par contre un résultat négatif n'exclue pas l'atteinte fœtale. Il y a environ 35 % de faux négatifs.

L'analyse du sang fœtal obtenue par cordocentèse, bien que donnant un diagnostic avec quasi-certitude, n'est pas utilisée en pratique à cause des risques élevés encourus pour le fœtus (avortement spontané, accouchement prématuré, mort in utero) (2).

Suite aux résultats de ces examens, une stratégie thérapeutique appropriée sera apportée au fœtus en fonction, également, de l'âge gestationnel.

3.2.2. Diagnostic néonatal

Le diagnostic néonatal concerne les nouveaux nés issus de mère ayant eu une suspicion de séroconversion pendant la grossesse et dont le diagnostic anténatal s'est révélé être négatif ou n'a pas été effectué. Il concerne également les séroconversions en fin de grossesse (66).

Différentes techniques sont associées pour établir le diagnostic néonatal :

- La recherche du parasite est pratiquée de manière indirecte dans le placenta et le sang du cordon grâce aux techniques de PCR et d'inoculation à la souris.

- Un bilan clinique est effectué : examen du fond d'œil et échographie transfontanellaire (67).
- Une sérologie est réalisée à partir du sang du cordon.

Les tests d'immunocapture réalisés chez la mère durant la grossesse pour établir le diagnostic de séroconversion ne peuvent pas être effectués dans le cas du diagnostic néonatal. En effet, ces tests ne permettent pas de différencier les immunoglobulines maternelles (les IgG traversent la barrière placentaire, les IgM et IgA ne la traversent pas car ils sont de haut poids moléculaire) des immunoglobulines produites par le nouveau-né en cas d'infection. On détecte dans le sang du cordon, à la naissance, des IgA et IgM maternelles due à une effraction de sang maternel vers l'enfant lors de l'accouchement. On réalise alors un profil immunologique comparé de la mère et de l'enfant par western-blot qui permet de mettre en évidence la synthèse d'IgM et d'IgG dirigés contre *T.gondii* par l'enfant. Le western-blot est une technique permettant la séparation des protéines en fonction de leur poids moléculaire. Après migration dans un gel à l'aide d'un courant électrique, les protéines sont transférées sur une membrane (nitro-cellulose/ polyvinylidenedifluoride (PVDF)) et identifiées sous formes de bandes à l'aide d'anticorps dirigés contre certaines protéines. Dans le cas d'un western-blot de protéines sériques, les anticorps peuvent être dirigés contre des immunoglobulines (IgG, IgM,...) spécifiques d'un agent pathogène.

Si le diagnostic de la toxoplasmose congénitale est posé :

- Pour les IgM : l'enfant présente ses propres bandes,
- Pour les IgG : l'enfant présente les mêmes bandes que la mère auxquelles s'ajoutent les siennes.

Si l'enfant se révèle être séronégatif :

- pour les IgG : les bandes sont identiques entre la mère et l'enfant,
- pour les IgM : chez l'enfant il n'y a pas de bandes.

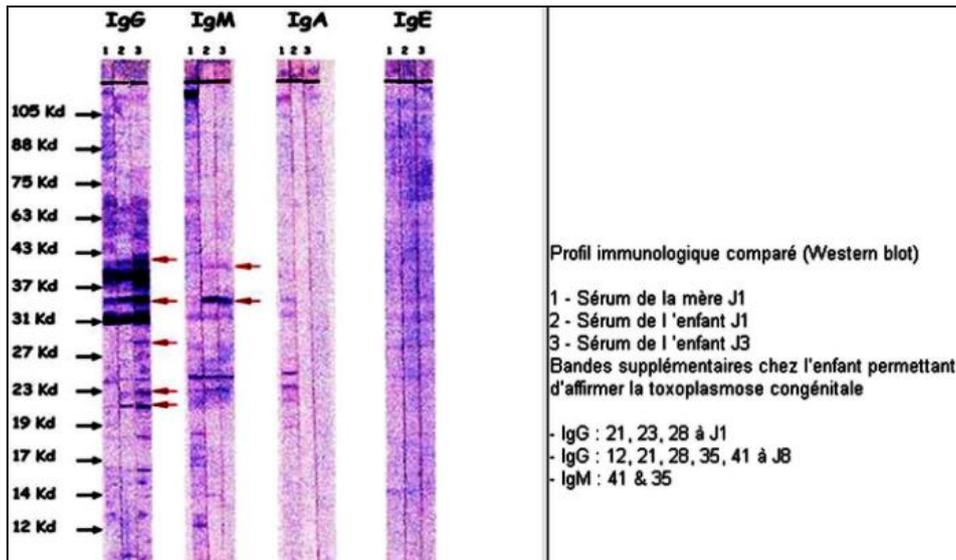
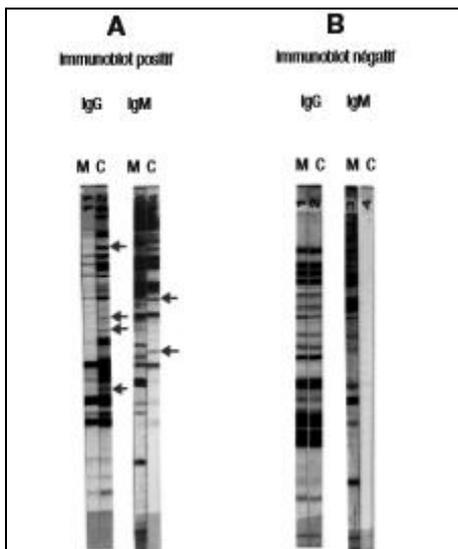


Figure 33- Résultats du Western-Blot permettant de poser un diagnostic néonatal de toxoplasmose congénitale (10).



A : Immunoblot positif : Profil immunologique différent entre le sérum maternel et le sang du cordon : présence d'anticorps IgM et IgG néo synthétisés par le fœtus.

B : Immunoblot négatif : Profil immunologique identique entre le sérum maternel et le sang du cordon : absence d'anticorps synthétisés par le fœtus.

Figure 34- Comparaison des profils immunologiques révélés par le western-blot pour le diagnostic néonatal de la toxoplasmose (35).

La réalisation d'un test ELIFA est également possible (10). C'est une technique d'électroimmunofiltration permettant de comparer les anticorps antitoxoplasmiques de la mère et de l'enfant par observation de profils d'arcs de précipitation des différents isotypes.

Ces deux techniques, le western blot et le test ELIFA, permettent de diagnostiquer très précocement après l'accouchement la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né. Une absence de diagnostic positif à la naissance ne permet pas de récuser l'infection au

toxoplasme. Un suivi sérologique sera mis en place durant toute la première année de vie de l'enfant.

3.2.3. Diagnostic post-natal

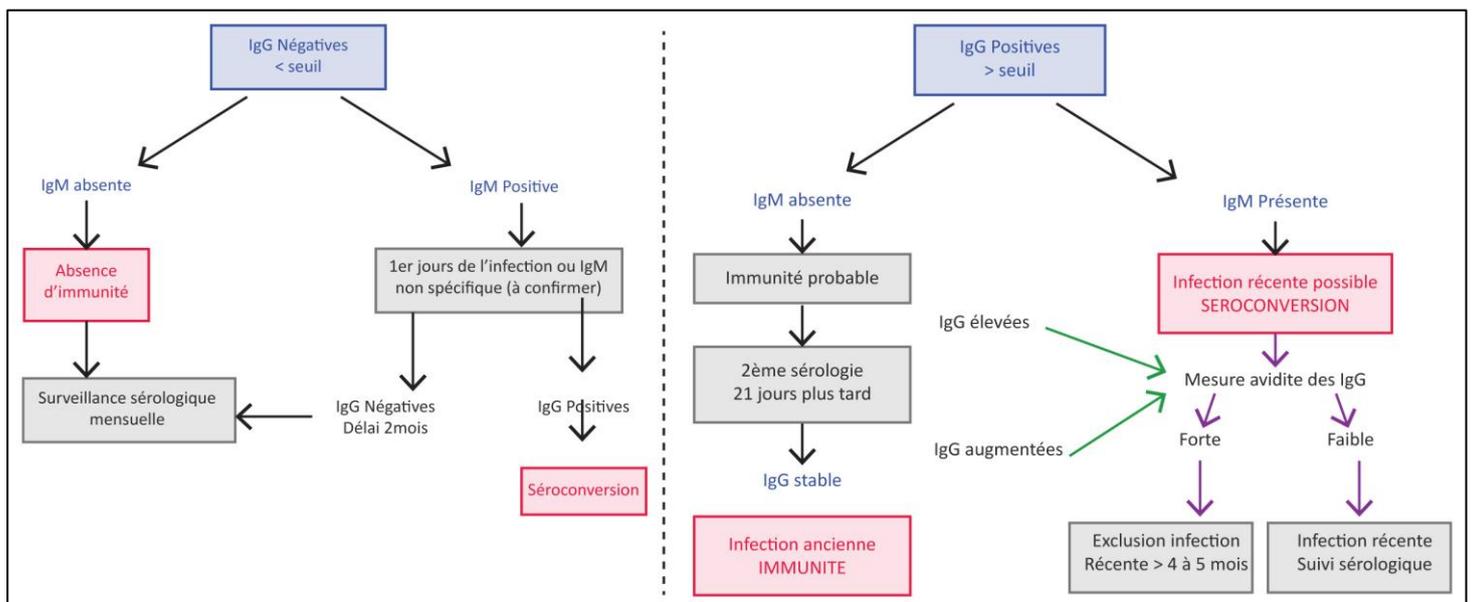
Le diagnostic post-natal concerne les enfants issus de mère ayant eu une séroconversion en fin de grossesse et dont le diagnostic néonatal s'est révélé être négatif (68).

Si le diagnostic n'est pas posé à la naissance, une surveillance sérologique du nourrisson est nécessaire. Pour affirmer l'absence de toxoplasmose congénitale, la surveillance doit être poursuivie jusqu'à disparition complète des anticorps transmis par la mère, pendant un an. La persistance des anticorps IgG affirme l'infection de la toxoplasmose congénitale.

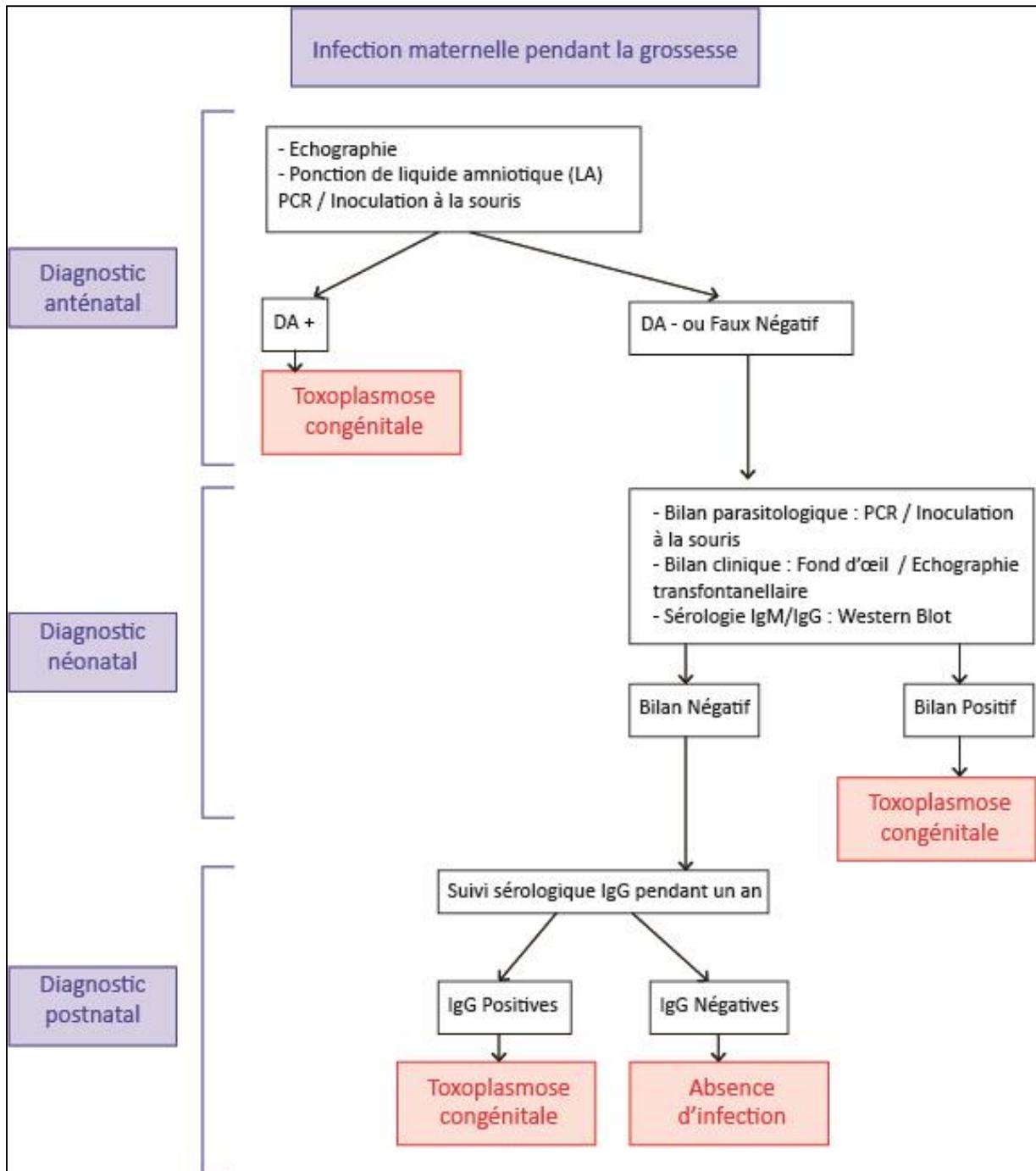
Le suivi sérologique est le suivant : à J10, à M1, M2 puis M3. Dans les 3 mois suivant la naissance, 94 % des toxoplasmoses congénitales sont diagnostiquées. Dans 6 % des cas, la poursuite du suivi sérologique est nécessaire au-delà du troisième mois de vie pour mettre en évidence la persistance des IgG : à M4, M6, M9, M12.

3.3. Récapitulatif schématique du diagnostic de la toxoplasmose congénitale

- Identification du statut immunologique de la mère : (d'après 35)



- Identification de l'infection à *T.gondii* chez l'enfant : (d'après 35)



4. Suivi et protocoles de prise en charge de la toxoplasmose congénitale

L'objectif du suivi et de la prise en charge des grossesses à risque est de prévenir la transmission mère/enfant de *T.gondii* lors de séroconversion (69), et de traiter in-utero les fœtus infectés pour atténuer les séquelles.

Ce protocole implique la prise en charge de l'enfant dès la naissance et son suivi jusqu'à l'âge adulte.

4.1. Prise en charge de la grossesse à risque

4.1.1. Conduite à tenir devant une primo-infection

Dès la confirmation de la séroconversion, il est instauré chez la femme enceinte un traitement par spiramycine (Rovamycine®), macrolide ayant une forte distribution et concentration placentaire, jusqu'aux résultats du diagnostic anténatal (70). La spiramycine est administrée à la dose de 9 millions d'unité (ou trois grammes) par jour, répartie en trois prises dans la journée. Le but est de réduire le risque de transmission verticale.

La recherche d'infection fœtale est pratiquée. Une amniocentèse est effectuée à partir de la dix-huitième semaine d'aménorrhée et en respectant un délai de quatre semaines avec le diagnostic de la primo infection. Une surveillance échographique mensuelle est instaurée.

Une absence du toxoplasme dans le liquide amniotique rend l'infection peu probable. Le traitement par spiramycine est conservé jusqu'à l'accouchement pour éviter des contaminations ultérieures. Le suivi échographique mensuel est obligatoire jusqu'à la naissance.

La présence du toxoplasme dans le liquide amniotique signe une infection fœtale certaine et implique un changement de protocole dans la prise en charge de la grossesse.

4.1.2. Conduite à tenir devant une infection fœtale

Un diagnostic anténatal positif nécessite une consultation spécialisée dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) avec le couple, afin de décider de la poursuite ou de l'interruption de la grossesse en fonction de différents facteurs pronostics :

- L'âge gestationnel au moment de la séroconversion maternelle,
- L'évaluation des signes échographiques d'atteinte fœtale.

L'interruption thérapeutique de grossesse est justifiée si la primo-infection a lieu avant la dix-huitième semaine d'aménorrhée et si les images échographiques montrent des signes d'atteintes fœtales (hydrocéphalie majeure, élargissement des ventricules, ascite, épanchement pleural).

En l'absence d'interruption médicale de grossesse, l'instauration d'un nouveau protocole de prise en charge est nécessaire. En effet, la spiramycine ne passant pas la barrière placentaire, son utilisation devient inutile lorsque le diagnostic anténatal est positif. Ce nouveau traitement vise à limiter les signes d'infection chez le fœtus et leurs séquelles chez le nouveau-né à naître (71).

La femme enceinte est traitée par une association de plusieurs molécules parasitocides, en continu et jusqu'à l'accouchement (47):

- Pyriméthamine (50 mg/jour) associée à Sulfadiazine (3g/jour soit six comprimés en deux prises de 500 mg)
- Ou l'association Pyriméthamine/Sulfadoxine (Fansidar®) à la posologie d'un comprimé par vingt kilogrammes tous les dix jours.

Quelque soit l'association utilisée, il faut toujours administrer de l'acide folinique à la posologie de 50 mg toutes les semaines pour limiter les effets toxiques de la pyriméthamine.

Pendant toute la durée de la grossesse, une surveillance hebdomadaire de la Numération de la Formule Sanguine est obligatoire au vu de la toxicité de ces molécules. Une surveillance échographique est pratiquée de manière bimensuelle.

4.1.3. Conduite à tenir en cas d'infection maternelle en fin de grossesse

Les séroconversions maternelles en fin de grossesse, après 33 semaines d'aménorrhée, s'accompagnent d'un taux de transmission verticale très élevé. Les mères sont directement traitées par Pyriméthamine associée à Sulfadiazine ou à Sulfadoxine jusqu'à l'accouchement. Le diagnostic anténatal par amniocentèse permet d'évaluer l'atteinte fœtale. Le déclenchement de l'accouchement n'est pas justifié et ne permet pas de réduire le risque de transmission dans la mesure où le passage parasitaire du placenta se fait très rapidement.

4.2. Prise en charge de l'enfant à la naissance

4.2.1. Conduite à tenir chez un enfant ayant un diagnostic anténatal positif

L'enfant est traité sans délai, en continu pendant au moins un an (possibilité d'un traitement sur deux ans) par un protocole associant la pyriméthamine et un sulfamide (47):

- Pyriméthamine à la dose de 1 mg/kg/jour pendant deux mois si l'atteinte est latente ou modérée ou pendant 6 mois si l'atteinte est sévère puis 1mg/kg trois fois par semaine jusqu'à un an

Sulfadiazine à la dose de 100 mg/kg/jour jusqu'à un an

Acide folinique à la dose de 50mg/semaine jusqu'à un an,

Ou

- L'association FANSIDAR® : Pyriméthamine 1,25mg/kg associée à Sulfadoxine 25 mg/kg tous les dix jours jusqu'à un an

Acide folinique à la dose de 50mg/semaine jusqu'à un an.

Conjointement au traitement, une surveillance des plaquettes grâce à la NFS est effectuée tous les quinze jours lorsque la pyriméthamine est au dosage de 1mg/kg/ jour, puis tous les mois lorsque la pyriméthamine passe à la dose 1mg/kg trois fois par semaine. La poursuite du traitement dépend du taux des plaquettes : le seuil critique étant de 1000/mm³.

Dès la naissance, le nouveau-né subit un examen clinique approfondi :

- Examen neurologique et mesure du périmètre crânien,
- Examen du fond d'œil,
- Echographie transfontanellaire.

Le suivi clinique, développement psychomoteur ainsi que l'examen du fond d'œil, sera poursuivi jusqu'à l'âge adulte.

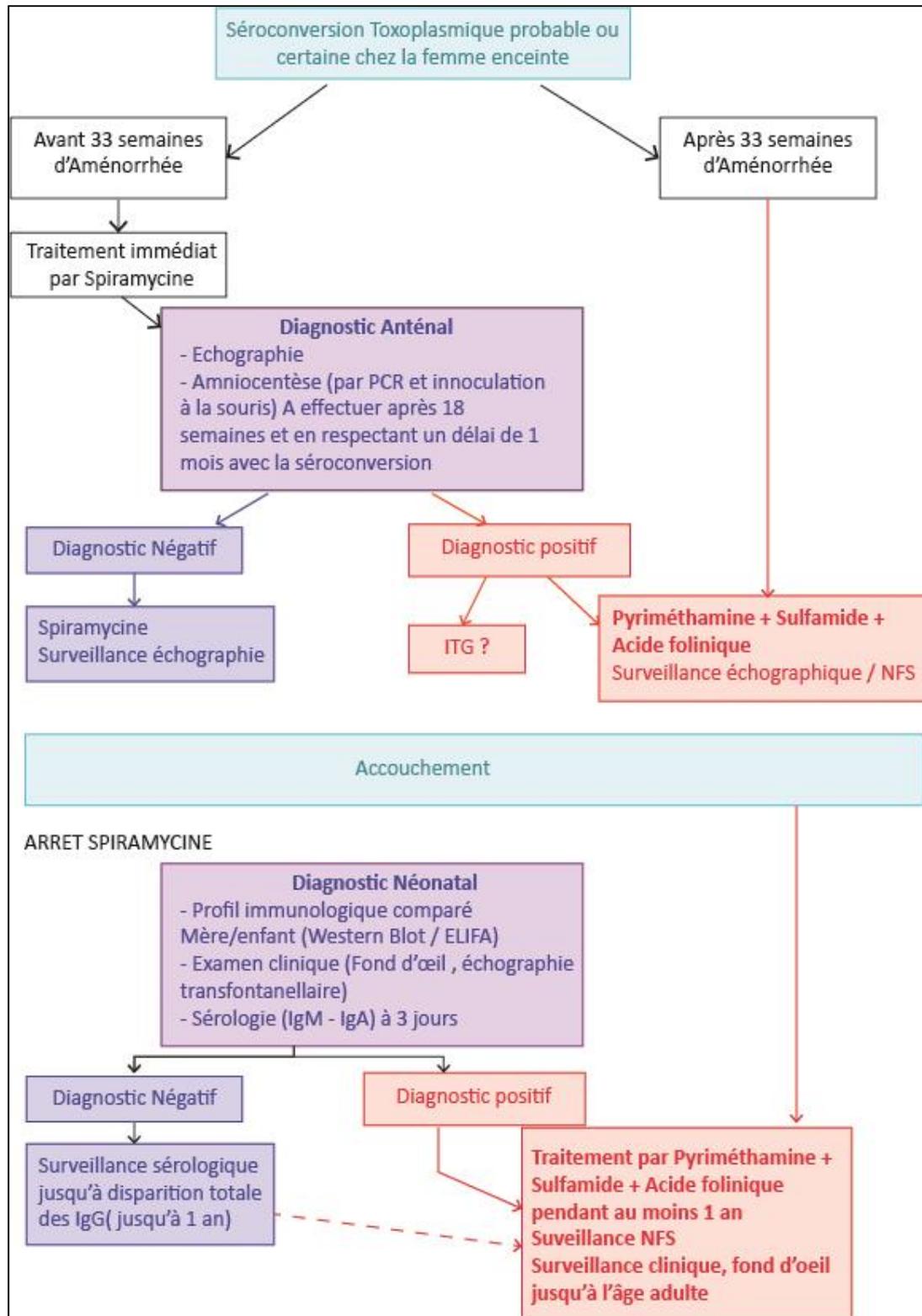
4.2.2. Conduite à tenir chez enfant non diagnostiqué durant la période anténatale

Si le diagnostic anténatal est négatif ou s'il n'a pas été réalisé, un diagnostic néonatal doit être pratiqué. Dans l'attente du résultat, l'enfant ne reçoit aucun traitement antitoxoplasmique en prophylaxie : la spiramycine n'est pas prescrite chez le nouveau-né.

Si le diagnostic néonatal est négatif, l'enfant ne reçoit aucun traitement. Une surveillance sérologique mensuelle est mise en place jusqu'à disparition définitive des immunoglobulines IgG antitoxoplasmique. Cela permet de confirmer l'absence de toxoplasmose congénitale.

Si le diagnostic néonatal est positif ou si le diagnostic postnatal s'avère être positif, un traitement par pyriméthamine et sulfamide est mis en place en suivant les mêmes modalités que chez un enfant ayant un diagnostic anténatal positif. Cette instauration de traitement peut se faire à tout moment durant la première année de vie.

4.3. Synthèse de la prise en charge de la toxoplasmose congénitale (d'après 69,72)



Partie III- Prévention

1. Importance de la mise en place des mesures de prévention

1.1. Historique des mesures de prévention

En France, les bases du dépistage prénatal et de la prévention de la toxoplasmose se sont développées dans les années 1960/1970. Cependant, c'est par le décret n°78-396 datant du 17 mars 1978 que les autorités sanitaires rendent obligatoire le dépistage sérologique chez les femmes de moins de 50 ans lors de l'examen prénuptial. Suite à l'instauration de cette mesure, des grossesses ont été interrompues du au seul fait d'une séroconversion, parfois seulement à cause de la présence IgM au premier semestre de grossesse. Il faut attendre le début des années 1980 pour que le diagnostic prénatal soit mis au point et permette d'évaluer l'atteinte du fœtus et ainsi éviter des interruptions thérapeutiques de grossesse suite à une séroconversion seule. Puis, la circulaire n°605 du 27 septembre 1983 impose une information aux femmes enceintes non immunisées sur les moyens de prévention primaires contre la toxoplasmose comme par exemple les règles hygiéno-diététiques ou l'hygiène personnelle. Ces mesures de prévention ne concernent que les grossesses dans le cadre du mariage, et ne prennent pas en compte les grossesses hors mariage.

L'arrêté du 19 avril 1985 insiste de statuer sur le profil immunologique de la mère vis-à-vis de la toxoplasmose grâce à des examens prénataux. Le décret n° 92-144 du 14 février 1992 impose une surveillance sérologique mensuelle des femmes enceintes séronégatives depuis la déclaration de grossesse jusqu'à l'accouchement (**51**). L'instauration de ces décrets a permis de dépister toutes les femmes enceintes et ainsi tenir compte des évolutions sociétales.

La législation actuelle de la prévention et du dépistage de la toxoplasmose repose sur le décret du 14 février 1992 établissant tous les examens de dépistage obligatoires pré et postnataux. L'article R.2122-2 du Code de la Santé Public (**73**) précise quels sont les examens obligatoires au cours du premier trimestre de grossesse : « *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* ». De plus, une surveillance mensuelle est prévue dans le cas où la mère serait séronégative : « *en outre, la sérologie toxoplasmique sera répétée chaque mois à partir du deuxième examen prénatal si l'immunité n'est pas acquise.* »

1.2. Les objectifs des mesures de prévention

Les mesures de prévention s'adressent aux femmes enceintes non immunisées à *Toxoplasma gondii*. Le but du dépistage n'est pas de prévenir la survenue de cette infection bénigne pour la mère mais de limiter, voire d'éviter la survenue d'atteintes fœtales liées au toxoplasme pouvant entraîner des séquelles graves chez le fœtus ou l'enfant à naître.

Deux objectifs principaux sont définis dans le cadre de cette prévention : la prévention primaire et la prévention secondaire (51).

1.2.1. La prévention primaire

En l'absence de vaccin contre la toxoplasmose, la prévention primaire repose sur la connaissance des facteurs de risque alimentaires et comportementaux de contamination afin d'éviter une primo-infection lors d'une grossesse chez une femme non immunisée vis-à-vis de *Toxoplasma gondii*.

Le premier objectif de cette prévention est de déterminer le statut sérologique de la mère grâce à la réalisation du dépistage toxoplasmique à la fin du premier trimestre de grossesse. Les femmes enceintes non immunisées vont recevoir une information sur les règles hygiéno-diététiques à mettre en œuvre pour limiter le risque de contamination au cours de leur grossesse. Elles vont également bénéficier d'un suivi sérologique mensuel afin de détecter le plus précocement possible une séroconversion.

1.2.2. La prévention secondaire

La prévention secondaire a pour objectif de diagnostiquer le plus précocement possible une séroconversion maternelle afin de mettre en place une prise en charge adaptée visant à limiter le risque de la transmission du parasite de la mère au fœtus. Le protocole implique l'administration d'un traitement prophylactique médicamenteux afin de diminuer le risque de passage placentaire du parasite ou, dans le cas où le diagnostic anténatal serait positif, un traitement visant à réduire le risque de séquelles chez l'enfant à naître.

1.2.3. La prévention tertiaire

La prévention tertiaire consiste au suivi sérologique et clinique du nouveau-né au cours de la première année de sa vie. Cette prévention s'adresse aux enfants nés de mère ayant eu une séroconversion pendant leur grossesse et/ou aux enfants ayant un diagnostic néonatal positif.

1.3. Remise en cause des mesures de prévention

Un débat international sur les politiques de santé publique en matière de prévention de la toxoplasmose congénitale a lieu actuellement. En France, le dépistage prénatal et le suivi les femmes enceintes séronégatives au toxoplasme sont obligatoires et sont ancrés dans nos habitudes depuis plus de trente ans. Cependant, les moyens mis en œuvre pour assurer le dépistage et la prévention de la toxoplasmose sont remis en cause dans notre pays sur plusieurs points (74).

La France reste un des seuls pays où le dépistage est systématique lors de la grossesse et où le suivi est mensuel en cas de séronégativité en début de gestation. Ces mesures de prévention sont peu répandues dans les autres pays. En Amérique comme en Grande-Bretagne, le dépistage n'a jamais eu lieu. En Suisse, le dépistage a été supprimé en 2008. Certains pays européens comme les pays scandinaves, font uniquement un dépistage néonatal, ce qui implique l'absence de traitement prophylactique pendant la grossesse. Enfin d'autres pays comme l'Italie, la Belgique, l'Autriche réalisent des dépistages prénataux mais avec un suivi seulement trimestriel. L'absence de dépistage universel dans ces pays est dû à une incidence relativement faible de l'infection à *Toxoplasma gondii*, et à une remise en question de l'efficacité des traitements prophylactiques.

Au niveau national, la question de la conservation des moyens de prévention tels qu'ils sont connus se pose car :

- D'une part, la prévalence ne cesse de diminuer en France ce qui implique également une diminution de l'incidence. L'amélioration de l'hygiène alimentaire a permis une réduction de la présence du parasite dans l'environnement.
- D'autre part, pour l'HAS, l'efficacité des stratégies de traitement reste à démontrer.

L'HAS accepte de maintenir le programme de dépistage et de prévention qu'à la condition de réaliser un essai clinique multicentrique randomisé : l'étude TOXOGEST. Le but de cet essai est de démontrer et de comparer l'efficacité et la tolérance des deux traitements, la spiramycine et l'association pyriméthamine/sulfamide, sur la réduction de la transmission maternofoetale de *T.gondii*. L'étude clinique étudie également l'effet de la précocité d'administration du traitement antiparasitaire dans la diminution du risque de transmission verticale. En fonction des résultats de l'étude, l'HAS réévaluera l'utilité et l'intérêt du dépistage systématique et du suivi des femmes enceintes séronégatives tout au long de leur grossesse.

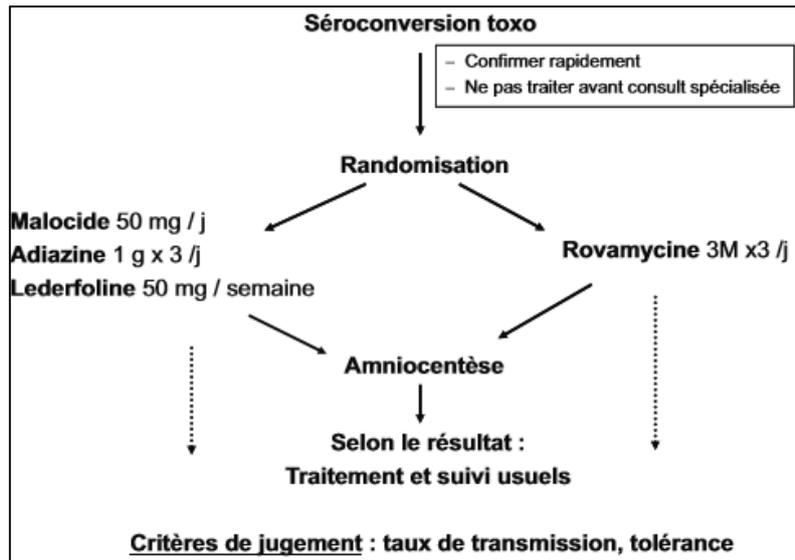


Figure 35- Schéma général de l'étude TOXOGEST (75).

Malgré le débat sur les recommandations à appliquer, cette remise en question ne doit pas aboutir à un arrêt de tout dépistage ou de tout traitement sous peine de voir réapparaître des situations qui n'existent plus en France. Par exemple, en Amérique du Sud et aux Etats Unis, des enfants continuent de naître gravement handicapés par la toxoplasmose congénitale alors que ces formes d'handicapes sont très rares voire exceptionnelles en France (76). Notre système de prévention et de dépistage permet d'éviter les toxoplasmoses congénitales graves sources d'handicaps majeurs dès la naissance. Il permet également de limiter la fréquence d'apparition des toxoplasmoses bénignes ou latentes grâce notamment à la prise en charge des nouveaux nés dès la naissance et à leur suivi jusqu'à l'âge adulte (surveillance d'apparition de chorioretinites pigmentaires).

Les études randomisées contrôlées multicentriques en cours en France devraient apporter des réponses quant à l'efficacité des moyens thérapeutiques et des suivis mis en œuvre. Quelque soit l'issue donnée à ces essais thérapeutiques, la prévention primaire chez les femmes non immunisées restent l'unique moyen de protection contre *Toxoplasma gondii*.

2. Comment le système de dépistage et de prévention est mis en œuvre en France ?

2.1. Sources d'information

2.1.1. Les professionnels de santé

Bien que la grossesse soit un état physiologique normal, son suivi régulier par des professionnels de santé est nécessaire afin de prévenir et d'éviter toute complication. La première consultation de déclaration de grossesse a lieu avant la quinzième semaine d'aménorrhée. La sérologie de la toxoplasmose est effectuée à ce moment chez toutes les femmes pour permettre d'identifier les femmes non immunisées. Les femmes séronégatives réaliseront ensuite une sérologie mensuelle. Cette sérologie est toujours effectuée par le même laboratoire expert dans la toxoplasmose. A la moindre suspicion de séroconversion ou si la séroconversion s'avère être confirmée, l'HAS impose de réorienter la femme enceinte vers un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) qui a une expertise reconnue dans la prise en charge de la toxoplasmose congénitale. Le Centre National de Référence (CNR) en lien avec l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) recense tous les cas de séroconversion sur le territoire français.

Tous les professionnels de santé impliqués dans la périnatalité, regroupés ou non en réseau de santé, ont pour mission d'appliquer les recommandations de l'HAS en matière de prévention. Les sages-femmes, les médecins généralistes, les gynécologues, les obstétriciens délivrent le plus tôt possible les informations nécessaires au bon déroulement de la grossesse lors des consultations prénatales (77). Les réseaux de santé en périnatalité rassemblent l'ensemble des professionnels hospitaliers, libéraux, du champ sanitaire et médico-social concernés par la prise en charge de la grossesse, de la naissance et de la petite enfance. L'organisation en réseau permet un meilleur accompagnement de la femme enceinte tout au long de la grossesse : les informations concernant la prévention sont relayées par tous les acteurs de santé, les situations pathologiques sont identifiées directement et sont prise en charge immédiatement.

Lors de la première consultation, l'entretien prénatal précoce, le professionnel de santé donne une information orale étayée par une information écrite personnalisée. Le moment est opportun pour sensibiliser et faire prendre conscience à la femme enceinte et au couple que

certaines comportements alimentaires ou habitudes quotidiennes peuvent être nocives et présenter des risques pour le fœtus et l'enfant à naître.

2.1.2. Les supports d'information

En France, les recommandations hygiéno-diététiques de prévention font l'objet de large diffusion auprès du grand public grâce notamment à de nombreuses plaquettes d'information validées par les autorités de santé compétentes (HAS, InVS, AFSSA, INPES, l'Assurance Maladie). Ces supports en lien avec les professionnels de santé favorisent implication active la femme enceinte dans la démarche de prévention.

- **Le carnet de santé maternité**

Le but de ce carnet, édité par le Ministère de la Santé, est de donner les informations sur le déroulement du suivi médical pendant la grossesse, mais aussi les droits, et les obligations de la femme enceinte. Il améliore le suivi de la grossesse et la communication avec les différents professionnels de santé. Il contient des fiches pratiques sur les examens à suivre, sur les démarches à entreprendre avant l'arrivée du nouveau-né ou encore des messages de prévention notamment sur l'hygiène personnelle et alimentaires afin, entre autre, de réduire le risque infectieux de certaines maladies comme la toxoplasmose congénitale ou la listériose. La fiche numéro 2 axée sur la nutrition (Annexe 1) détaille les précautions alimentaires et d'hygiène à prendre afin d'éviter ces infections dont la toxoplasmose congénitale.



Figure 36- Carnet de Santé Maternité délivré lors du premier entretien prénatal (78).

- **Le guide nutrition pendant et après la grossesse**

Ce guide, édité par le Ministère de la Santé en collaboration avec INPES, l'Assurance Maladie, InVS et l'AFSSA, oriente la femme enceinte face à ses questionnements vis-à-vis de la bonne conduite alimentaire à avoir. Quatre pages sont consacrées à la prévention de la toxoplasmose et de la listériose (Annexe 2).



Figure 37- Le guide nutrition pendant et après la grossesse (79).

- **Fiche personnalisée au nom de la patiente**

Cette fiche contient toutes les recommandations de prévention primaire concernant l'alimentation, l'hygiène personnel, l'hygiène de l'habitation comme l'entretien de la litière du chat ou du réfrigérateur. Ce document est nominatif et est adressé personnellement à la femme enceinte non immunisée (Annexe 3).

- **Autres supports d'information**

A l'heure actuelle, la femme enceinte peut avoir accès à une grande diversité de sources d'information. Il existe de nombreux livres relatifs au bon déroulement de la grossesse. De plus en plus de magazines de presse axent également leur sujet sur la prévention et le bien vivre pendant ces neuf mois. La prévention des pathologies infectieuses lors de la grossesse est aussi traitée dans certaines émissions télévisées sur la santé. Enfin internet reste un outil largement utilisé aujourd'hui pour accéder à des informations complémentaires où de nombreux sites proposent des articles sur la toxoplasmose.

Malgré toutes ces sources d'information, le professionnel de santé se doit d'être présent auprès de la patiente pour faire le tri et cibler la prévention sur les notions essentielles et véridiques pour prévenir une toxoplasmose congénitale.

2.2. Prévention individuelle ou prévention primaire

En l'absence de vaccin chez l'Homme, seuls des mesures prophylactiques permettent à la femme enceinte séronégative de se protéger contre la survenue d'une primo-infection toxoplasmique pendant la grossesse. Ces mesures de préventions se déduisent du cycle du parasite. La prévention individuelle repose sur des mesures de diététique et d'hygiène alimentaire et des mesures comportementales.

2.2.1. Mesures comportementales

- **Hygiène personnelle**

La première mesure indispensable est le lavage des mains pour éviter la transmission du parasite. Il doit être effectué soigneusement avec du savon pendant au moins 30 secondes et en se brossant les ongles. Le lavage des mains doit être systématique avant chaque repas, et surtout après avoir manipulé de la viande crue, des légumes ou des fruits souillés par de la terre ou du sable, après avoir jardiné et après avoir touché un animal.

- **Hygiène domestique**

Le port de gants est nécessaire pour jardiner ou lors de tout contact avec la terre. Le lavage des mains doit être réalisé après ces activités même si la femme enceinte a porté des gants.

La litière du chat doit être changée chaque jour par une tierce personne dans l'idéal. Elle doit être nettoyée avec de l'eau bouillante. Dans le cas où la femme enceinte s'occupe elle-même de la litière, le port des gants puis le lavage des mains est obligatoire. Ces mesures s'appliquent à tout objet ayant été en contact avec les excréments du chat. Il n'est pas nécessaire d'éviter tout contact avec les chats, mais des précautions sont obligatoires avec les jeunes chats surtout s'ils chassent et les chats errants.

Concernant l'hygiène de la cuisine, le plan de travail ainsi que les ustensiles de cuisine en contact avec de la terre ou de la viande crue doivent être soigneusement nettoyés à grande eau. Le réfrigérateur doit être également nettoyé deux fois par mois.

- **Les repas pris en dehors du domicile**

La consommation de crudités doit être évitée car il est impossible de contrôler la façon dont les légumes ou les fruits ont été lavés. Les légumes cuits sont à privilégier. La viande ne doit être consommée que bien cuite.

2.2.2. Mesures hygiéno-diététiques alimentaires

- **La viande**

La cuisson de la viande est une mesure primordiale pour réduire la transmission du parasite. Tous les produits animaux (viandes et poissons) doivent être bien cuits. En pratique, une viande bien cuite a un aspect extérieur doré, voire marron, et devient rose très claire voir beige en son centre. Cette viande ne laisse échapper aucun jus rosé. La température de cuisson recommandée est comprise entre 68 et 72° Celsius au cœur de la viande puisque c'est à cette température que sont détruits les kystes. Il est recommandé d'éviter la cuisson au four micro-ondes car il n'a pas été démontré l'efficacité dans la destruction des kystes.

Certains animaux sont plus à risque de transmettre *Toxoplasma gondii* : la fréquence de transmission est plus élevée chez le mouton et l'agneau, le gibier et le porc que chez le bœuf. Ainsi la consommation de viande de mouton ou de gibier est déconseillée pendant la grossesse chez les femmes séronégatives au toxoplasme.

La consommation de viande marinée, saumurée ou fumée est également déconseillée pendant la grossesse à cause du risque potentiel de transmission.

- **Les crudités**

Le lavage des légumes, des fruits, des plantes aromatiques doit être réalisé très soigneusement et à grande eau surtout s'ils sont terreux et consommés crus. Ce lavage permet d'éliminer d'éventuelles oocystes. Ces précautions doivent être renforcées pour les végétaux constamment souillés par la terre et consommés crus comme c'est le cas des radis, des salades, des champignons, des fraises etc.

- **Congélation**

La congélation des denrées animales peut être proposée comme recommandation complémentaire de prévention. Cependant seule une congélation prolongée pendant plusieurs jours à des températures inférieure à 18° Celsius (surcongélation) permet de détruire les

kystes. Cela signifie que la viande surgelée industriellement ou les plats préparés sont considérés sans risque vis-à-vis de *T.gondii* ce qui peut ne pas être le cas pour une congélation familiale.

Une congélation à -18° Celsius ne permet pas de détruire les oocystes. La congélation des végétaux n'est donc pas un moyen de prévention dans la transmission de *T.gondii*.

- **Autres recommandations relevant de la précaution**

La consommation de lait de chèvre cru est déconseillée en raison du risque avéré de transmission même si celle-ci reste exceptionnelle.

La consommation d'huitres, de moules ou de mollusques consommés crus est également déconseillée même si le risque de contamination est hypothétique et à confirmer.

2.2.3. Les mesures inefficaces

Il existe des idées reçues n'apportant pas de garanties supplémentaires en matière de prévention comme l'utilisation de vinaigre pour nettoyer les légumes, l'utilisation de l'eau de javel pour nettoyer la litière du chat ou encore la réalisation d'une sérologie du chat avec analyse de ses selles (20).

La consommation de lait de vache, de fromage, les griffures des chats ne sont pas des situations à risque.

- **La place du chat dans la transmission de l'infection**

Le chat adulte présente un risque faible dans la transmission du parasite à l'Homme. En effet, ce sont les jeunes chatons qui lors de leur primo-infection peuvent disséminer des oocystes immatures dans l'environnement. Cette émission d'oocystes est transitoire et dure entre une à trois semaines. Les oocystes deviennent infestant en quelques jours, c'est pourquoi un nettoyage quotidien de la litière évite d'être en contact avec des oocystes matures. Une précaution supplémentaire consisterait à alimenter le chat avec seulement des produits industriels et à lui interdire la chasse si possible. L'éviction de tout contact avec un chat pendant la grossesse n'est donc pas toujours nécessaire.

Cependant, la femme enceinte doit avoir une attention particulière envers les chats passant du temps en extérieur ou les animaux de compagnie en général car ils peuvent avoir des oocystes présents sur leur poils.

3. Quelles améliorations pourraient être apportées pour que notre système de prévention soit plus efficace ?

Malgré une prise en charge globale et précoce de la femme enceinte séronégative vis-à-vis de *T.gondii* et de son nouveau-né, comment expliquer qu'il y ait encore près de 200 cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués tous les ans en France (179 cas en 2013) ? Est-ce dû à un mauvais suivi de la femme enceinte, à un manque de compréhension des informations de prévention ?

Le risque zéro n'existe pas en médecine, cependant certains aspects de la prévention primaire peuvent être renforcés et améliorés afin de tendre vers un risque de contamination de la mère et de transmission maternofoetale quasi nul.

3.1. Axes à améliorer

- **La clarté du message de prévention**

La femme enceinte a accès à une multitude de sources d'information (carnet de santé maternité, carnet de nutrition de l'InVS, informations délivrées par la sage-femme et le médecin, internet). Cependant, chaque support d'information aborde les moyens de prévention de la toxoplasmose de manière différente. De plus, l'information est presque toujours associée à d'autres campagnes de prévention comme la prévention de la listériose ou les campagnes de nutrition de manière plus globale. Le message de prévention de la toxoplasmose n'est pas tout le temps uniforme et ni mis en exergue. Il est possible que la femme enceinte ne réussisse pas à faire la synthèse de toutes ces informations ni retenir les principaux aspects à respecter.

L'information délivrée n'est pas toujours concrète ou réalisable. Par exemple, certaines recommandations en matière de cuisson de la viande précisent que pour éviter le risque de transmission, la température au cœur de la viande doit être comprise entre 68 et 72 ° Celsius. En pratique, peu de personnes prennent la température des aliments pendant la cuisson. L'information aurait plus d'impact si le message était axé sur l'aspect d'une viande bien cuite.

L'information délivrée est la même pour toutes les femmes enceintes séronégatives quelque soit leur niveau d'instruction, et d'étude. Le message doit être adapté pour tout le monde et donc veiller à rester le plus claire et le plus accessible possible pour toutes les femmes.

Un support d'information qui uniformise le message de prévention est nécessaire. Il doit être clair, pratique, concret et accessible pour faciliter l'observance des mesures de prévention pendant la grossesse de la femme non immunisée.

- **Mise à disposition de supports d'informations**

De nombreux hôpitaux comme le CHU de Nantes ou le CHU de Rennes, ne mettent pas à disposition des femmes enceintes séronégatives à *T.gondii* des supports d'informations à conserver avec les mesures à mettre en place à la maison pour éviter une primo-infection pendant la grossesse. Beaucoup d'informations sont donnés pendant les consultations prénatales, ce qui rend difficile pour la patiente de tout retenir sans support écrit à garder avec elle. Des plaquettes d'information spécifique de la toxoplasmose devraient être mises à disposition des patientes.

- **Contrôle sanitaire des aliments**

Il n'existe aucune surveillance réglementaire en France ou à travers le monde des aliments vis-à-vis de la détection de kystes dans la viande ou des oocystes dans les végétaux (80). Cela est principalement dû à une absence de développement de méthode normalisée de détection du toxoplasme dans les denrées alimentaires ou dans l'environnement. La recherche de kyste se fait pour les denrées d'origine animale, par inoculation à la souris après digestion enzymatique d'un échantillon de muscle.

La mise au point d'une méthode normalisée permettrait la recherche systématique des kystes dans la viande lors de l'abattage, ce qui pourrait ainsi réduire le risque de transmission de *T.gondii* par l'alimentation. Cependant au vu de l'aspect financier de cette démarche, la recherche de kystes peut cibler dans un premier temps les animaux les plus à risque de transmettre la maladie : le mouton, la chèvre et le porc.

Concernant la détection des oocystes dans les végétaux, il n'existe aucune méthode mise en place permettant la détection de ce parasite. Seule l'ionisation des végétaux (à 0.5 kilogray) (20) permettrait de détruire totalement les oocystes, cependant cela peut avoir un risque de dénaturation pour les aliments consommés.

- **Contrôle de la bonne compréhension et application du message délivré**

A l'heure actuelle, très peu de moyens sont mis à disposition du clinicien pour s'assurer de la bonne mise en œuvre par la patiente des recommandations de prévention primaire. A chaque consultation pré natale, le professionnel de santé rappelle les prérogatives hygiéno-diététiques à respecter pour éviter une primo-infection. Cependant, aucun instrument ne permet de mesurer l'impact de ces règles chez la patiente.

Un questionnaire d'évaluation simple et rapide permettrait de tester les connaissances de la patiente. Suite aux résultats du test, la prévention pourra être axée et renforcée sur les points non compris ou non assimilés par la femme enceinte.

- **Impliquer le père de l'enfant dans la prévention primaire de la toxoplasmose**

Le père (s'il est présent) doit être impliqué dans la prévention des infections liées à la grossesse. Il doit recevoir les mêmes informations que la femme enceinte en accentuant sur la nécessité de respecter des recommandations afin d'éviter une séroconversion pendant la grossesse. Le professionnel de santé doit réussir à faire prendre conscience au père de l'enfant qu'un bon accompagnement et un soutien de la mère dans ses démarches de prévention ne sera que bénéfique pour le développement du fœtus et de l'enfant à naître. Cela permettra également de renforcer l'effet du message de prévention vis-à-vis de la toxoplasmose.

3.2. Les outils à mettre en place

- **Les outils numériques**

Aujourd'hui, ce sont les femmes de la génération Y qui commencent à être enceintes. C'est une génération connectée qui a grandi avec les réseaux sociaux (Facebook, Twitter) et les nouveaux moyens de communication (internet, les téléphones portables etc.). Les outils et les canaux d'information doivent s'adapter et évoluer avec cette nouvelle génération pour que les messages de prévention soient le plus percutant possible afin d'atteindre un maximum de personnes (femme enceinte et père de l'enfant).

Cette évolution peut se traduire par la création d'application Smartphone ou encore la création de pages Facebook :

- L'application Smartphone. Elle pourrait regrouper plusieurs pathologies liées à la grossesse : les pathologies infectieuses (Toxoplasmose/ Listériose), les pathologies liées à l'hypertension et au diabète gestationnel. A cela s'ajouterait les conseils de nutrition. La femme pourrait tester ses connaissances grâce à des Quizz et recevoir des notifications de rappel tous les jours afin de bien respecter les recommandations. Ce moyen implique que la femme télécharge cette application et de la créer grâce à des moyens financiers et à un soutien des instances de santé.
- La page Facebook. Chaque CHU ou chaque centre de suivi de grossesse pourrait avoir une page Facebook traitant la prévention des pathologies infectieuses liées à la grossesse. Des messages de prévention et de conseils nutritionnels seraient publiés de manière régulière. L'utilisation de Facebook étant quotidienne pour une grande partie de cette génération, la femme enceinte recevrait alors fréquemment des rappels sur les recommandations de prévention primaire de la toxoplasmose congénitale ou autres pathologies de la grossesse. Ce moyen n'engendre pas de surcoût financier.

Les réseaux de périnatalité ont développé dans chaque région (Réseau Sécurité Naissance pour les pays de la Loire (81)) un site internet permettant aux femmes enceintes d'avoir accès à toutes les informations nécessaires au bon déroulement de leur grossesse. Cependant aucune information n'est donnée quant à la prévention primaire des maladies infectieuses propre à la grossesse. Une page web sur la prévention primaire de la toxoplasmose (et de la listériose) devrait être créé afin de renseigner les femmes cherchant conseil sur ce sujet.

- **L'outil papier**

Un support papier est nécessaire pour aider la femme à respecter les règles hygiéno-diététiques tout au long de sa grossesse. Il doit être fonctionnel, visuel, compréhensible et adapté à un usage quotidien par la femme enceinte (Annexe 4).

Associée à cette plaquette, un questionnaire (Annexe 5 et Annexe 6) pourra être fourni au médecin afin de tester les connaissances de la patiente. Suite à ce test, un score sera attribué. En fonction de ce score, les professionnels de santé pourront axer la prévention sur les points non assimilés.

Conclusion

Suite à cette analyse de la littérature sur la toxoplasmose et en particulier sur la toxoplasmose congénitale, il en ressort un domaine en évolution tant sur le plan du dépistage sérologique que sur le plan de la prévention primaire. Des ajustements des protocoles de dépistage et des protocoles thérapeutiques de prise en charge des séroconversions lors de la grossesse sont à prévoir dès lors que les conclusions des études en cours seront publiées.

Indépendamment de la remise en cause du programme de dépistage de la toxoplasmose congénitale tel qu'il est connu à l'heure actuelle, la prévention primaire doit être un enjeu majeur dans les politiques de santé public en France, au-delà de la toxoplasmose seule. En effet, le système de santé français est axé en priorité sur la qualité des soins apportés au malade et est moins tourné vers la prévention et la prise en charge en amont des maladies quelles qu'elles soient.

En ce qui concerne la prévention de la toxoplasmose congénitale, des améliorations sont à apporter sur le contenu du message délivré mais également sur la manière dont l'information est transmise à la patiente : l'accessibilité et la compréhension du message doivent être prises en compte et un système d'évaluation de l'acquisition des informations par la femme enceinte doit être mis en place.

A l'avenir, ce travail pourra être repris par les équipes soignantes et les gynécologues des réseaux de périnatalité, afin de tester la valeur ajoutée de cet outil dans la transmission des recommandations de prévention primaire de la toxoplasmose congénitale. Le but de ces plaquettes est d'améliorer l'observance des mesures de protection individuelle vis-à-vis du toxoplasme afin de diminuer le nombre de primo-infections pendant la grossesse en France. Dans une perspective plus globale, ce travail peut rentrer dans un programme d'éducation thérapeutique, en amont de la maladie, dans lequel le pharmacien hospitalier a sa place et instaure un dialogue avec l'équipe de santé et la patiente.

Bibliographie

- 1- Nicolle C, Manceaux L. Sur un protozoaire nouveau du *gondii* : toxoplasme. Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences. Janvier-Juin 1909, p.369.
- 2- Davenel S, et al. La toxoplasmose congénitale en France en 2009. *John Libbey Eurotext. Journal Pharmacie clinique*. Jan-fev-mars 2010, vol.29, no.1, p.5-30.
- 3- Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine.
<http://www.archivesdefrance.culture.gouv.fr>
- 4- Levine ND. Progress in taxonomy of the *Apicomplexa* Protozoa. *Journal of Protozoology*. Nov 1988, vol.35, no.4.
- 5- Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoïte, Bradyzoïtes, and Sporozoïtes and Biology and Development of Tissue Cysts. *Clinical Microbiology Reviews*. April 1998, Vol.11, no.2, p.267-299.
- 6- Dardé ML, Robert-Gangneux F. Epidemiology of and Diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*. April 2012, vol.25, no.2, p.264-296.
- 7- Nishi M, Hu K, Murray JM, Roos DS. Organellar dynamics during the cell cycle of *Toxoplasma gondii*. *J Cell Sci*. 2008, vol.121, p.1559–1568.
- 8- Black MW, Boothroyd JC. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. *Microbiology and Molecular Biology reviews*. September 2000, vol.64, no.3, p.607-623.
- 9- Keeley A, Soldati-Favre D. The glideosome: a molecular machine powering motility and host-cell invasion by *Apicomplexa*. *Trends in Cell Biology*, 2004, vol.14, no.10, p.528-532.
- 10- Association Française des Enseignants de Parasitologie médicales ANOFEL. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. *ELSEVIER/MASSON*. Septembre 2016. 5^{ème} Edition . <http://www.anofel.net>
- 11- Frenkel JK. Toxoplasmosis: parasite life cycle, pathology and immunology. *The Coccidia Eimera, Isospora, Toxoplasma and related genera*. Hammond DM, Long PL, eds Baltimore. 1973, p.343-410.

- 12- Dubey JP. Infectivity and pathogenicity of *Toxoplasma gondii* oocysts for cats. *Journal of Parasitology*. 1996, vol.82, p.957-960.
- 13- Coudert P, Provôt F. Sporogonie d'*Eimeria Stiedae*. *Ann Rech Vet*. 1973, Vol.4, p.371-388.
- 14- Lyons RE, McLeod R, Roberts CW. *Toxoplasma gondii* tachyzoïte-bradyzoïte interconversion. *Trends Parasitol*. Mai 2002, vol.15, no.5, p.198-201.
- 15- Evans R. Life Cycle and animal infection. Human toxoplasmosis. Ho-Yen DO, Joss AWL, eds. Oxford. Oxford University. 1992, p.26-55.
- 16- Nicolas JA, Pestre-Alexandre M. Toxoplasmose: une zoonose transmissible à l'Homme. *Médecine et Maladies infectieuses*. February 1993, vol. 23, suppl. 1, p. 129-138.
- 17- Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International Journal for Parasitology*. Nov. 2000, vol. 30, issues 12-13, p. 1217-1258.
- 18- Giordano LF, Lasmar EP. Toxoplasmosis transmitted via kidney allograft: case report and review. *Transplantation Proceedings*. March 2002, vol.34, issue 2, p.498-499.
- 19- Toxoplasmose: état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation- Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'AFSSA. Section H. 2005, p. 199-205. <https://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>
- 20- *Toxoplasma gondii* : Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments. ANSES. Avril 2011. <http://www.anses.fr>
- 21- Dubey JP, Kotula AW, Sharar A, Andrews CD, Lindsay DS. Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. *The Journal of Parasitology*. April 1990, vol.76, no.2, p.201-204.
- 22- Ferro EA, Silva DA, Belvilacqua E, Mineo JR. Effect of *Toxoplasma gondii* infection kinetics on trophoblast cell population in *Calomys callosus*, a model of congenital toxoplasmosis. *Infection and Immunity*. Dec 2002, vol 70, p.7089-7094.
- 23- Boireau P, Guillot J, Polack B, Vallée I, Chermette R. Risques parasitaires liés aux aliments d'origine animale. *Revue française des laboratoires*. Dec 2002, vol.2002, issue 348, p71-89.

- 24- Tourdjman M, Tcheandjieu C, de Valk H, Goulet V, Le Strat Y. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des Enquêtes nationales périnatales. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire BEH*. 12 Mai 2015. Numéro 15-16. p.264-272. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_5.html
- 25- Toxoplasmose: état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation- Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'AFSSA. Section D. 2005, p.109-124.
- 26- Buisson Y, Marié JL, Davoust B. Ces maladies infectieuses importées par les aliments. *Bull Soc Pathol Exot*. 2008, vol.101, no.4, p.343-347.
- 27- Ancelle T, Goulet V, et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. *BEH*. 1996. Numéro 51.
- 28- Carne B, et al. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. *Journal of clinical microbiology*. Nov 2002, vol.40, issue 11, p.4037-4044.
- 29- Derouin F, Thulliez P, Romand S. Schizophrenia and serological methods for diagnosis of toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2002, vol.34, issue 1, p.127.
- 30- Torrey FE, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg Infect Dis*. 2003, vol. 9, no.11, p.1375-1380.
- 31- Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: Epidemiology and course of the disease. *Am J Ophthalmology*. 2003, vol. 136, p.973-988.
- 32- Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: Disease manifestations and management. *Am J Ophthalmology*. 2004, vol. 137, p.1-17.
- 33- Frija J. Service de radiologie, Hôpital Saint-Louis, Paris. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'AFSSA. 2005.
- 34- Ganji M et al. Gastric toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: A case report and review of the literature. *Archives of pathology & laboratory medicine*. July 2003, vol. 127, p.732-734.

- 35- Bessières MH, Cassaing S, Fillaux J, Berrebi A. Toxoplasmose et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires*. Mai 2008, vol.38, no. 402, p.39-50.
- 36- <http://www.memobio.fr>
- 37- Murat JB, Hidalgo HF, Brenier-Pinchart MP, Pelloux H. Human toxoplasmosis: Which biological tests are suited to which clinical situations? *Expert Rev Anti Infect Ther*. Sep 2013, vol.11, no.9, p.943-956.
- 38- Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis*. Nov 2012, vol.44, no.11, p.805-814.
- 39- Derouin F, Thulliez P, Romand S, Lecolier B. La toxoplasmose chez l'Homme : Diagnostic, prévention et traitement. *Supplément au Laborama*. Ed. BIO-RAD. Numéro 35.
- 40- Lecolier B, Pucheu B. Intérêt de l'étude de l'avidité des IgG pour le diagnostic de la toxoplasmose. *Pathol Biol*. 1993, vol. 41, no.2, p.155-158.
- 41- Cassaing S, Bessières MH, Berry A, Berrebi A, Fabre R, Magnaval JF. Comparison between two amplification sets for molecular diagnosis of toxoplasmosis by real-time PCR. *Journal of Clinical Microbiology*. March 2006, vol.44, no.3, p.720-724.
- 42- Remington J, McLeod R, Wilson C, Desmonts G. Toxoplasmosis. Dans: Remington J, Klein J, ed. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Seventh Edition. 2011, chap.31, p.918-1041.
- 43- Beaumont M. Laboratoire de parasitologie et de mycologie du CHU de Rennes. 2014.
- 44- Bessières MH et al. Les difficultés d'interprétation de la sérologie de la toxoplasmose. *Revue francophone des laboratoires*. Juin 2006, vol.36, no.383, p.43-49.
- 45- Zandecki M. Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. <http://www.hematocell.fr>
- 46- Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : médicaments utilisés en parasitologie. *Organisation Mondiale de la Santé*. 1997. 2^{ème} édition, Genève. p.68-77.
- 47- CMIT. Toxoplasmose. In *E.PILLY: ALINEA plus* Ed. 2014, p.446-449.

- 48- Ajzenberg D. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis.* Sep 2002, vol.186, p.684-689.
- 49- Su C, Evans D, Cole RH, Kissinger JC, Ajioka JW, Sibley LD. Recent expansion of *Toxoplasma* through enhanced oral transmission. *Science.* Jan 2003, vol.299, p.414-416.
- 50- Howe DK, Honoré S, Derouin F, Sibley LD. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* Jun 1997, vol.35, p.1411-1414.
- 51- Berger F, Goulet V, Le Strat Y, de Valk H, Désenclos JC. La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés. Institut de veille sanitaire, 2007.
- 52- Rapport HAS. Argumentaire : Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré et postnatal) et la toxoplasmose oculaire. Février 2017.
- 53- Centre National de Référence sur la toxoplasmose. Diagnostic de la toxoplasmose 2013 n=179. <http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr>
- 54- Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol.* Feb 2001, vol.97, p.296-300.
- 55- Saghrouni F et al. La toxoplasmose congénitale : à propos de 21 cas. *Journal de Pédiatrie et de puériculture.* Avril 2013, vol.26, no.2, p.83-89.
- 56- Jacquemard F. Clinical aspects of infection during pregnancy. *Congenital toxoplasmosis.* Ambroise-Thomas and E. Pedersen Ed, Paris. 2000, p.111-120.
- 57- Sauer A, Villard O, Bourcier T, Speeg-Schatz C, Candolfi E. Toxoplasmose oculaire : de la physiopathologie au diagnostic microbiologique. *Journal français d'ophtalmologie.* 2013, vol.36, p.76-81.
- 58- André Mathis. CHU Toulouse-Rangueil France. Syndicat National des Ophtalmologistes de France. <http://www.snof.org/encyclopedie/toxoplasmose-oculaire>

- 59- Ssi-Yan-Kai I, Raymond J, Offret H, Labetoulle M. Œil et toxoplasmose chez la femme enceinte. *Médecine*. Avril 2008, vol.4, no.4, p.159-160.
- 60- Rapport HAS. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Octobre 2009.
- 61- Flori P, Chene G, Varlet MN, Tran Manh Sung R. Sérologie de la toxoplasmose chez la femme enceinte : caractéristiques et pièges. *Annales de Biologie Clinique*. Mars-Avril 2009, vol.67, no.2, p125-133.
- 62- Villard O, et al, Centre National de Référence de la toxoplasmose. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010 : conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage. *Feuillets de Biologie*. 2011, vol.LII, no.298, p.43-49.
- 63- Romand S, Thulliez P. Diagnostic anténatal de la toxoplasmose. *Revue Française des Laboratoires*. Mai 2003, vol.2003, no.353, p.61-65.
- 64- Pr Lansac J. L'échographie de diagnostic. Rapport du Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal. Mars 2010.
- 65- Robert-Gangneux F et al. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 100 cases. *J Clin Microbiol*. Sep 1999, vol.37, no.9, p.2893-2898.
- 66- Ben Abdallah R et al. Toxoplasmose congénitale faisant suite à une primo-infection maternelle en fin de grossesse. Archives de Pédiatrie. *ELSEVIER MASSON*. Mai 2011, vol.18, p758-760.
- 67- Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France : données actuelles. *La presse médicale*. Mai 2010. Vol.39, issue 5, p.530-538.
- 68- Vaudaux B, Rudin C, Ferry T, Kind C. Prise en charge de la toxoplasmose chez l'enfant. *Swiss Society of Paediatrics*. 2010, vol.21, no.5, p.66-69.
- 69- Nizard J. Toxoplasmose et grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction*. Eds *ELSEVIER/MASSON*. Mars 2008, vol.37, Hors-série 1, p.4-9.

- 70- Kieffer F, Renault A. Séroconversion maternelles de toxoplasmose : quoi de neuf en prénatal ? *Réalités en Gynécologie-Obstétrique. Revues générales*. Octobre 2015, vol.178, p.13-17.
- 71- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. CNGOF. Recommandation sur la toxoplasmose. <http://cngof.fr>
- 72- Robert-Gangneux F, Kieffer F. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la toxoplasmose congénitale. *La lettre du gynécologue*. Jan 2002, no. 268, p.27-34.
- 73- <http://www.legifrance.gouv.fr>
- 74- Mandelbrot L, Villena I, Thiébaud R, Chêne G, Derouin F, Brezin A, et al. Actualités et controverses thérapeutiques dans la toxoplasmose au cours de la grossesse. *Med Fœtale Echographie Gynecol*. 2008, vol.76, p.45-53.
- 75- Mandelbrot L. Prévention de la transmission mère-enfant de la toxoplasmose : perspectives. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*. Oct 2012, vol.40, no.10, p.591-598.
- 76- Peyron F, Wallon M. Geographic difference in outcomes of congenital toxoplasmosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Sept 2011, vol.30, issue 9, p.817.
- 77- Recommandations professionnelles HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes ? Avril 2005.
- 78- Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Carnet de santé maternité. <http://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F17365>
- 79- <http://inpes.santepubliquefrance.fr>
- 80- Bultel C, Derouin F. Nouvelles données sur le risque alimentaire lié à *Toxoplasma gondii*. *Bulletin Epidémiologique – AFSSA*. Sept 2006, no.22, p.1-4.
- 81- <http://www.reseau-naissance.fr>

Annexes

ANNEXE 1 : INFORMATION NUTRITION SUR LA TOXOPLASMOSE PRESENT DANS LE GUIDE NUTRITION PENDANT ET APRES LA GROSSESSE.	101
ANNEXE 2 : FICHE NUMERO 2 DU CARNET DE SANTE MATERNITE	103
ANNEXE 3 : FICHE PERSONNALISEE AU NOM DE LA PATIENTE	105
ANNEXE 4 : PLAQUETTE DE SYNTHESE DES PRINCIPALES RECOMMANDATIONS DE PREVENTION A DESTINATION DE LA PATIENTE	106
ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE DE CONNAISSANCES SUR LA TOXOPLASMOSE A DESTINATION DE LA PATIENTE	107
ANNEXE 6 : GUIDE DE REPONSES AU QUESTIONNAIRE DE CONNAISSANCES A DESTINATION DU MEDECIN OU DU PROFESSIONNEL DE SANTE.....	109

PRÉVENIR CERTAINES INFECTIONS



Soyez particulièrement vigilante à l'hygiène dès que vous envisagez une grossesse ; cela vous permettra de prévenir la plupart des risques d'infection.

Se laver souvent les mains

- Avec du savon et si possible en vous brossant les ongles, notamment après être allée aux toilettes, après les soins aux enfants, après avoir jardiné ou touché des objets souillés par de la terre ou du sable, après avoir touché un animal.
- Evitez de changer vous-même la litière du chat (à changer tous les jours dans l'idéal). Si vous devez le faire, portez des gants et lavez-vous bien les mains ensuite.
- Après chaque manipulation d'aliments crus (viande et volaille, œufs, crudités), lavez-vous bien les mains et nettoyez bien le plan de travail et les ustensiles.

Dans la cuisine

Le réfrigérateur

- Emballez bien les aliments fragiles (viande, poisson, plats préparés) et placez-les dans la zone la plus froide.
- Séparez bien aliments crus et aliments cuits.
- Mettez rapidement les restes au réfrigérateur et ne les conservez pas plus de 2 à 3 jours au maximum.

26

ANNEXE 1 : INFORMATION NUTRITION SUR LA TOXOPLASMOSE PRESENT DANS LE GUIDE NUTRITION PENDANT ET APRES LA GROSSESSE.

- Nettoyez le réfrigérateur régulièrement à l'aide d'un désinfectant, rincez à l'eau claire puis désinfectez à l'eau javellisée.
- Ne décongelez pas les aliments à température ambiante mais au réfrigérateur.

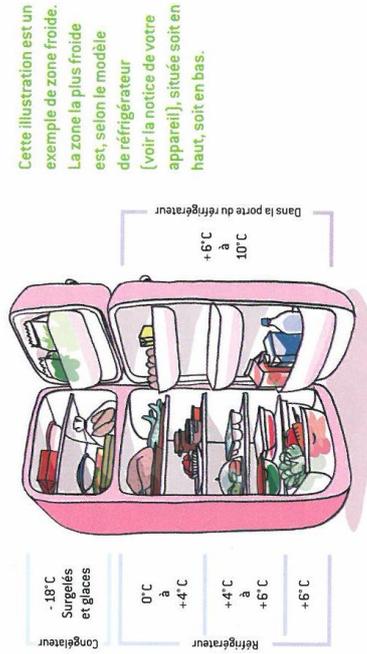
 Laissez un thermomètre de réfrigérateur dans votre réfrigérateur et assurez-vous régulièrement que la température soit comprise entre +0 °C (point le plus froid) et +6 °C (point le plus chaud).

Le congélateur

- La viande doit être congelée de façon prolongée plusieurs jours à -18 °C.

La conservation des aliments

- Il vaut mieux éviter les recettes contenant des œufs crus (mousse au chocolat ou mayonnaise maison, par exemple), mais si vous en faites, ne gardez pas les restes : jetez ce que vous n'avez pas consommé immédiatement.



27

→ Vérifiez les dates limites de consommation (DLC) des produits et consommez-les rapidement après ouverture.

La cuisson des aliments

- Veillez à bien cuire tous les « produits animaux » : viandes et poissons. Une viande grillée ou rôtie « bien cuite » perd sa couleur rouge et devient beige rosée à cœur.
- Réchauffez bien les plats déjà cuits ou les restes, de façon à ce qu'ils soient chauds uniformément.

Prévenir la listériose et la toxoplasmose

Sans bouleverser votre alimentation, éviter certains produits permet de réduire les risques d'infections peu fréquentes – la listériose et la toxoplasmose – d'ordinaire sans gravité mais qui peuvent, lorsque vous êtes enceinte, avoir des conséquences graves sur votre enfant.

« Oublier » certains aliments pendant 9 mois

La bactérie *Listeria*, très répandue dans l'environnement, peut se retrouver dans les aliments d'origine végétale ou animale, même s'ils ont été réfrigérés.

Pendant votre grossesse, il est donc recommandé d'éviter :

- les fromages à pâte molle à croûte fleurie (type camembert, brie) et à croûte lavée (type munster, pont-l'évêque), surtout s'ils sont au lait cru ; les fromages râpés industriels. Enlevez la croûte de tous les fromages ;
- certains produits de charcuterie, notamment rillettes, pâtés, foie gras, produits en gelée ;

→ la viande crue ou peu cuite, les coquillages crus, le poisson cru (sushi, surimi, tarama), les poissons fumés (saumon, truite).

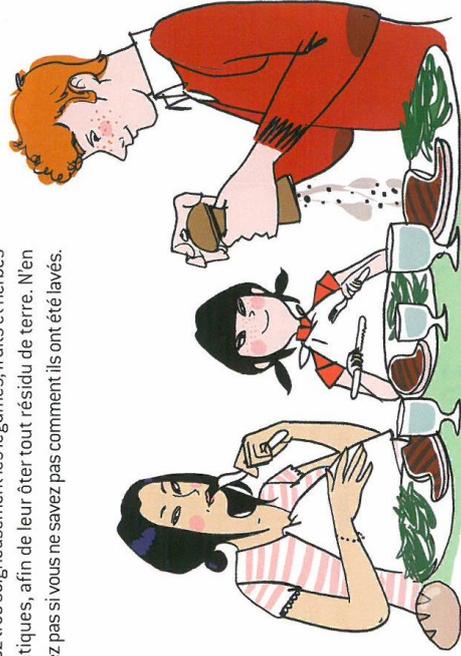
Prendre quelques précautions

La toxoplasmose est due à un parasite présent dans la terre, et donc sur les végétaux ou dans la viande. On peut être contaminé si l'on consomme des aliments mal lavés ou peu cuits.

Au début de votre grossesse, une prise de sang vous indique si vous avez déjà eu la toxoplasmose. Si c'est le cas, vous êtes immunisée. Si ce n'est pas le cas, vous n'êtes pas protégée et des prises de sang régulières vous seront prescrites pour vérifier que vous n'êtes pas infectée.

Si vous n'êtes pas protégée de la toxoplasmose :

- ne mangez pas de viande crue ou de la viande peu cuite ;
- évitez les viandes fumées ou marinées (gibier) sauf si elles sont bien cuites ;
- lavez très soigneusement les légumes, fruits et herbes aromatiques, afin de leur ôter tout résidu de terre. N'en mangez pas si vous ne savez pas comment ils ont été lavés.



ANNEXE 2 : FICHE NUMERO 2 DU CARNET DE SANTE MATERNITE



Si vous êtes en bonne santé, une alimentation variée et équilibrée permet de couvrir la totalité de vos besoins nutritionnels au cours de la grossesse. Un apport supplémentaire en fer et en vitamine D peut être prescrit. Les autres apports nutritionnels doivent être discutés avec votre médecin ou votre sage-femme. La consommation de thé et de café doit être limitée.

Activités physiques 	au moins 1/2 heure de marche par jour ou équivalent	Maintenir les activités physiques habituelles de la vie quotidienne. Ne pas commencer de sport pendant la grossesse et l'allaitement. Éviter les activités présentant un risque de chute et de chocs et la compétition.
Fruits et légumes 	au moins 5 par jour	À chaque repas et en cas de fringale. Crus, cuits, nature ou préparés. Bien les laver, éliminer toute trace de terre. Frais, surgelés ou en conserves (industrielles).
Pain, céréales, pommes de terre et légumes secs 	à chaque repas et selon l'appétit	Favoriser les éléments céréaliers complets ou le pain bis, y compris en cas de fringale. Privilégier la variété des féculents. Limiter les aliments à base de soja.
Lait et produits laitiers (yaourts, fromages) 	3 par jour	Privilégier les fromages les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés. Ne consommer que les fromages à pâte pressée cuite dont il faut enlever la croûte (Beaufort, gruyère...) et les fromages fondus à tartiner.
Viandes, produits de la pêche, œufs 	1 à 2 fois par jour	En quantité inférieure à celle de l'accompagnement (légumes et féculents). Bien cuire les viandes et les poissons. Viande: privilégier les morceaux les moins gras. Poisson: au moins 2 fois par semaine, dont au moins un poisson gras (saumon, sardines, maquereau, flétan). Supprimer certains produits de charcuterie (rillettes, pâtés, foie gras, produits en gelée), viandes crues, viandes fumées ou marinées, coquillages crus, poissons crus ou fumés.
Matières grasses ajoutées 	limiter la consommation	Privilégier les matières grasses végétales (huile d'olive, de colza...). Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème...). La consommation de margarine enrichie en phytostérols est déconseillée.
Produits sucrés 	limiter la consommation	Limiter les aliments gras et sucrés (pâtisseries, viennoiseries, crèmes dessert, chocolats, glaces...).
Boissons 	eau à volonté pas d'alcool	Au cours et en dehors des repas, eau du robinet ou eau en bouteille. Limiter les boissons sucrées (sirops, sodas...).
Sel 	limiter la consommation	Ne pas saler avant de goûter. Limiter l'ajout de sel dans les eaux de cuisson. Limiter la consommation de produits salés (chips, produits apéritifs...). Utiliser du sel iodé.



Alcool : consommation zéro

L'alcool est un toxique extrêmement puissant au niveau des cellules du cerveau du fœtus. Il fait courir un risque élevé de déficit sur ses fonctions, avec, comme conséquences possibles, des troubles de l'apprentissage, de la mémoire, de l'attention et de la réflexion chez le futur enfant. Il est recommandé aux femmes enceintes d'arrêter toute consommation de boissons alcoolisées dès le début et pendant toute la durée de leur grossesse, que cette consommation soit régulière ou occasionnelle.

Fiche

2

Tabac : consommation zéro



Pour vous aider à arrêter de fumer, vous pouvez vous adresser à votre médecin ou à une consultation en tabacologie.

<http://www.tabac-info-service.fr>

Drogues : consommation zéro

La consommation de toutes les drogues, y compris la consommation de cannabis peut avoir des conséquences sur le poids de naissance et le comportement du nouveau-né. Votre médecin ou votre sage-femme peuvent vous aider et vous guider vers une consultation spécialisée.

<http://www.drogues.gouv.fr/rubrique36.html>

Certaines maladies infectieuses peuvent être transmises par l'alimentation

Ce sont principalement la toxoplasmose, la listériose (voir glossaire) et les intoxications alimentaires.

Des précautions peuvent permettre de les éviter :

- ne consommer que des viandes et des poissons bien cuits;
- ne consommer que des végétaux (fruits, légumes ou herbes aromatiques) soigneusement lavés, épluchés ou cuits;
- respecter les dates limites de consommation et les températures de conservation des aliments (réfrigérateur réglé en dessous de 4 °C);
- se laver, soigneusement et systématiquement, les mains (savonner au moins 30 secondes), après avoir touché des légumes, des fruits ou de la viande et avant de passer à table;
- éviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par de la terre;
- laver soigneusement les ustensiles de cuisine et le plan de travail;
- nettoyer et désinfecter le réfrigérateur régulièrement avec de l'eau javellisée;
- pour prévenir la toxoplasmose:
 - éviter les chats et tout ce qui peut être contaminé par leurs excréments. Cependant, si vous en avez un : désinfecter son bac à litière avec de l'eau de Javel, si possible; confier cette tâche à une autre personne, sinon, porter toujours des gants pour ce genre de manipulation;
 - porter tout le temps des gants pour jardiner.



ANNEXE 3 : FICHE PERSONNALISEE AU NOM DE LA PATIENTE

LE CENTRE HOSPITALIER
DE CORNOUAILLE
QUIMPEL - CONCARNEAU

CH CORNOUAILLE
14 bis avenue Yves Thépot
29137 Quimper
Tél : 02 97 52 80 80
N° PINESS 299020769

Document remis le jeudi 1 décembre 2016 à Mlle S [REDACTED] Née le 19/02/1994

Prévention de la toxoplasmose

Mlle S [REDACTED]

L'analyse de votre sang a montré que vous n'étiez pas protégée contre la toxoplasmose et il faut éviter de contracter cette infection en cours de grossesse, ce qui serait sans gravité pour vous-même mais pourrait être dangereux pour l'enfant.

L'infestation se fait :

- soit par contact direct avec les excréments du chat ;
- soit par absorption de viandes infectées et insuffisamment cuites ou d'aliments souillés non lavés: tomates, légumes, fruits, salades.

Afin de protéger votre futur enfant, et pour diminuer les risques d'une contamination par le toxoplasme **prenez chaque jour les précautions suivantes :**

Bien cuire la viande (boeuf, mouton, porc, cheval), c'est à dire une cuisson d'au moins 65°C dans toute l'épaisseur de la viande. Eviter la consommation de viande fumée ou grillée ou marinée (comme cela peut être le cas pour le gibier).

Lors de la préparation des repas : laver soigneusement les légumes et les plantes aromatiques surtout s'ils sont terreux et consommés crus. Laver soigneusement les ustensiles de cuisine ainsi que le plan de travail. Se laver les mains après contact avec des légumes, des fruits ou de la viande crue et avant de passer à table. **Une bonne hygiène des mains et des ustensiles de cuisine est importante pour éviter la transmission de la toxoplasmose pendant la grossesse.**

Lors des repas pris en dehors du domicile : éviter la consommation de crudités et préférer les légumes cuits. La viande doit être consommée bien cuite, ou bien privilégier la consommation de volaille et de poisson.

Nettoyer fréquemment (2 fois par mois) et **désinfecter** ensuite avec de l'eau javellisée **le réfrigérateur**.

Eviter les contacts avec les objets qui pourraient être **contaminés par les excréments de chats** (comme les bacs des litières, la terre) et **porter chaque fois des gants** en cas de manipulations de ces objets. Désinfecter les bacs des litières de chat avec de l'eau de javel.

Eviter le contact direct avec la terre et **porter des gants pour jardiner**. **Se laver les mains après des activités de jardinage même si elles sont protégées par des gants.**

(mesures approuvées par le conseil supérieur d'hygiène de France en 1996)

En liaison avec votre médecin et votre laboratoire continuez à **surveiller les réactions sérologiques tous les 4 semaines.**

Si l'infection se produisait, ces examens la détecteraient. **Votre médecin vous contactera** rapidement pour mettre en route des examens et un traitement.

**ANNEXE 4 : PLAQUETTE DE SYNTHÈSE DES PRINCIPALES
RECOMMANDATIONS DE PREVENTION A DESTINATION DE LA PATIENTE**

MEMO SUR LA PREVENTION DE LA TOXOPLASMOSE

**Toute la famille doit prendre ce risque d'infection au sérieux !
Le respect quotidien de ces recommandations vous permettra de
bien vivre vos 9 mois de grossesse.**

LA VIANDE

Obligation de manger de la viande bien cuite : l'aspect extérieur doré/marron, le centre rose très claire/beige. Aucun jus rosé ne s'échappe.

Pas de consommation de viande/charcuterie marinée, fumée, saumurée ou grillée.

De la viande la moins risquée à la plus risquée : volaille < bœuf < porc < gibier < mouton = agneau

LES VEGETAUX

ATTENTION aux crudités : Lavage à grandes eaux des végétaux obligatoire en particulier les plantes aromatiques et les végétaux consommés crus. Éviter autant que possible la consommation de crudités souillées par la terre : Radis, salade, endive, fraise etc.

Consommation de végétaux cuits : Pas de danger

L'HYGIENE

Lavage des mains soigneux avec du savon et une brosse à ongles pendant 30 secondes : avant de passer à table, lors de la préparation des repas entre les aliments crus et cuits et après avoir jardiné même si port des gants.

Lavage des ustensiles de cuisine et du plan de travail : à grandes eaux après utilisation et surtout après la viande cru.

LE CHAT

Chat à la maison ou dans l'entourage : nettoyage quotidien avec de l'eau bouillante de la litière par une tierce personne. Sinon utilisation de gants puis lavage des mains. Se tenir éloigner des jeunes chats chassant à l'extérieur

NE PAS OUBLIER

- **Eviter la cuisson de viande et des légumes au four micro-ondes : inefficace pour éliminer le parasite.**
- Inutile d'utiliser du vinaigre/eau de Javel pour laver la cuisine, la litière ou les aliments.
- **Vigilance particulière pour les repas pris à l'extérieur de la maison :** privilégier la consommation de viande bien cuite ou des poissons/volailles et des légumes cuits.
- Congélation sans risque de la viande à la maison : congélation au moins 3 jours à -18° C. La viande congelée achetée dans la grande distribution est sans risque. ATTENTION concernant les végétaux, le risque est le même quelque soit le mode de congélation.

ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE DE CONNAISSANCES SUR LA TOXOPLASMOSE A DESTINATION DE LA PATIENTE

LA TOXOPLASMOSE : TESTEZ VOS CONNAISSANCES !



1. Concernant la Toxoplasmose ...

Vrai

Faux

Score

C'est une pathologie très répandue en France, due à un parasite qui se transmet à l'Homme uniquement par le chat			
Durant la grossesse, la toxoplasmose est peut être très grave pour mon enfant			
C'est une maladie asymptomatique sans gravité pour moi et mon enfant			
Il n'existe aucun moyen de se protéger contre cette maladie			

TOTAL

=4	<4
Thème acquis	Thème à consolider



2. Je suis invitée à dîner chez des amis ...

Vrai

Faux

Score

J'y vais car c'est important d'être entouré pendant sa grossesse.			
Je dois éviter autant que possible de manger au restaurant car je ne connais pas la manière dont sont lavées les crudités ni l'hygiène de la cuisine			
Les repas pris à l'extérieur de chez soi sont la première cause de contamination			
Je peux y aller mais je reste vigilante à ce que je vais manger et j'avertis mes amis de ma situation			

TOTAL

=4	<4
Thème acquis	Thème à consolider



3. Concernant la viande ...

Vrai

Faux

Score

Une viande bien cuite ne laisse aucun jus rosé couler. Cette viande a un aspect extérieur doré voir marron et est rose très clair voir beige en son centre			
La cuisson de la viande n'est pas un moyen de prévention très important. Je ne dois juste ne pas manger de steak tartare			
Certaines viandes sont plus à risque que d'autre dans la contamination : les risques sont plus importants avec le mouton qu'avec le bœuf			
Je peux manger du jambon de pays sans crainte car le fumage détruit le parasite			

TOTAL

=4	<4
Thème acquis	Thème à consolider

LA TOXOPLASMOSE : TESTEZ VOS CONNAISSANCES !



4. A propos des fruits et légumes ...

Vrai

Faux

Score

Le maraîcher au marché me propose de goûter ses fraises : les fraises ont l'air bonnes, je les mange sans risque			
Le risque de contamination se fait par la consommation de fruits et légumes crus, car la cuisson des végétaux détruit le parasite			
Les légumes en contact avec la terre comme les salades, les champignons, les radis même s'ils sont lavés, présentent des risques très élevés de contamination			
Un lavage rapide avec du vinaigre est nécessaire pour pouvoir consommer les végétaux sans crainte			

TOTAL

=4	<4
Thème acquis	Thème à consolider



5. Concernant le chat ...

Vrai

Faux

Score

Je dois éviter tout contact avec les chats quel qu'il soit. Et je dois me séparer de mon chat si j'en ai un			
La litière doit être lavée quotidiennement par une tierce personne si possible			
L'utilisation de l'eau de Javel pour nettoyer la litière me garantie une destruction complète du parasite			
Les vieux chats d'appartement ne présentent qu'un faible risque de contamination			

TOTAL

=4	<4
Thème acquis	Thème à consolider



6. A propos de l'hygiène individuelle ...

Vrai

Faux

Score

Il est impératif que je me lave les mains avant chaque repas et que j'utilise une brosse à ongles			
Je peux acheter de la viande congelée industriellement et la consommer sans danger mais pour les légumes il est nécessaire que je les fasse cuire ou de bien les laver avant de les manger			
Une fois par semaine, je dois nettoyer les ustensiles de ma cuisine qui ont été en contact avec de la terre ou de la viande crue, ainsi que mon réfrigérateur			
Même si je respecte tous les recommandations, le risque de contamination reste élevé			

TOTAL

=4	<4
Thème acquis	Thème à consolider

ANNEXE 6 : GUIDE DE REPONSES AU QUESTIONNAIRE DE CONNAISSANCES A DESTINATION DU MEDECIN OU DU PROFESSIONNEL DE SANTE

- **Concernant la toxoplasmose :**

C'est une pathologie très répandue en France, due à un parasite qui se transmet à l'Homme uniquement par le chat. **FAUX** La toxoplasmose est une infection parasitaire très répandue en France et à distribution variable selon les régions en fonction surtout du climat, de l'altitude, et des habitudes alimentaires. Le parasite se transmet surtout par l'alimentation et le manque d'hygiène alimentaire. A l'heure actuelle, en France, la transmission due au chat est peu importante.

Durant la grossesse, la toxoplasmose est une infection très grave pour mon enfant. **VRAI**. Si le parasite passe la barrière placentaire, le toxoplasme peut être responsable de graves malformations cérébrales aboutissant parfois à une interruption médicale de grossesse. Si l'infection est contractée lors du 3^{ème} trimestre de grossesse, les séquelles sont principalement oculaires et perdurent à la naissance. Le risque de transmission materno-fœtale est de 29 %, ce pourcentage augmente avec le terme de la grossesse jusqu'à atteindre 80 % pendant le troisième trimestre. Cependant, la gravité des lésions du fœtus diminue fortement avec le terme : une contamination en fin de gestation n'entraîne que très peu de séquelles chez l'enfant à naître.

C'est une maladie asymptomatique sans gravité pour moi et mon enfant. **FAUX**. La toxoplasmose est une infection asymptomatique et sans gravité chez le sujet immunocompétent. Cependant, lorsque la femme enceinte séronégative vis-à-vis du *T.gondii* fait une primo-infection, le parasite peut passer la barrière placentaire et entraîner des séquelles plus ou moins graves chez l'enfant à naître en l'absence de traitement pendant la gestation. Le risque de transmission croît avec l'âge de la grossesse, alors que la gravité des séquelles décroît avec le nombre de semaines d'aménorrhées.

Il n'existe aucun moyen de se protéger contre cette maladie. **FAUX**. La prévention primaire permet de prévenir une primo-infection pendant la grossesse. Cette prévention associe des mesures comportementales et des mesures hygiéno-diététiques. Le respect de ces recommandations protège la femme enceinte d'une infection au toxoplasme.

- **Je suis invitée à dîner chez des amis :**

J'y vais car c'est important d'être entouré pendant sa grossesse. **VRAI**.

Je dois éviter autant que possible de manger au restaurant car je ne connais pas la manière dont sont lavées les crudités ni l'hygiène de la cuisine. **VRAI**.

Les repas pris à l'extérieur de chez soi sont la première cause de contamination. **VRAI**.

Je peux y aller mais je reste vigilante à ce que je vais manger et j'avertis mes amis de ma situation. **VRAI**. La patiente peut expliquer à ses hôtes la nécessité de bien laver les légumes et les fruits, et l'importance de faire cuire les végétaux. Elle peut décrire également l'aspect

d'une viande bien cuite. Et enfin expliquer qu'une cuisine avec un plan de travail nettoyer entre les aliments crus et cuits participe à réduire le risque de contamination vis-à-vis du toxoplasme.

- **Concernant la viande :**

Une viande bien cuite ne laisse aucun jus rosé couler. Cette viande a un aspect extérieur doré voir marron et est rose très clair voir beige en son centre. VRAI. C'est important de vérifier que la femme enceinte connaît bien l'aspect d'une viande bien cuite.

La cuisson de la viande n'est pas un moyen de prévention très important. Je ne dois juste ne pas manger de steak tartare. FAUX. La cuisson de la viande est l'une des principales mesures de prévention primaire. Les kystes de *T.gondii* contenus dans la viande sont détruits grâce à une température supérieure à 70 °Celsius. Une cuisson à une température à 70°C correspond à l'aspect de la viande décrite précédemment.

Certaines viandes sont plus à risque que d'autre dans la contamination : les risques sont plus importants avec le mouton qu'avec le bœuf. VRAI. Dans l'ordre décroissant de transmission, on retrouve : le mouton et l'agneau, la chèvre, le porc, le cheval, la volaille et le bœuf.

Je peux manger du jambon de pays sans crainte car le fumage détruit le parasite. FAUX. Seule la chaleur détruit les kystes. Ni le fumage ni le salage des aliments ne permettent de garantir une destruction totale des kystes. Une viande ayant un aspect grillé n'est pas une viande nécessairement bien cuite et donc sans risque.

- **A propos des fruits et légumes :**

Le maraîcher au marché me propose de goûter ses fraises : les fraises ont l'air bonnes, je les mange sans risque. FAUX. Tous les fruits ou légumes doivent être lavés soigneusement à grande eau afin d'éliminer les oocystes qui pourrait être présent sur le fruit ou le légume.

Le risque de contamination se fait par la consommation de fruits et légumes crus, car la cuisson des végétaux détruit le parasite. VRAI. Seule la chaleur permet de détruire les oocystes de *T.gondii*. La patiente doit également faire attention aux végétaux congelés car les oocystes ne sont pas détruits par la congélation.

Les légumes en contact avec la terre comme les salades, les champignons, les radis même s'ils sont lavés, présentent des risques très élevés de contamination. VRAI. Une vigilance particulière doit être apportée aux végétaux en contact avec la terre. Lorsque les aliments sont trop souillés par la terre, par précaution, la patiente doit éviter de les consommer.

Un lavage rapide avec du vinaigre est nécessaire pour pouvoir consommer les végétaux sans crainte. FAUX. L'utilisation du vinaigre dans la prévention de la toxoplasmose est une idée reçue. Les oocystes résistent à la plupart des agents de désinfection et sont très résistants en milieu acide. L'utilisation de vinaigre est donc inefficace. Seul un lavage à grande eau permet d'éliminer les oocystes présents sur les aliments.

- **Concernant le chat :**

Je dois éviter tout contact avec les chats quel qu'il soit. Et je dois me séparer de mon chat si j'en ai un. **FAUX**. Le chat comme principale source de contamination est une idée reçue. La séparation avec son chat n'est pas tout le temps nécessaire. Ceux sont principalement les jeunes chats qui émettent des oocystes dans leurs selles. Les chats plus âgés sont immunisés. De plus, un chat d'appartement ne sortant pas à l'extérieur ne présente que très peu de risque de contamination. Chaque situation est à adapter au cas par cas.

La litière doit être lavée quotidiennement par une tierce personne si possible. **VRAI**. Le lavage quotidien est nécessaire car les oocystes deviennent infestant en trois jours. Le lavage par une tierce personne est préconisé pour réduire au maximum le risque de contamination.

L'utilisation de l'eau de Javel pour nettoyer la litière me garantit une destruction complète du parasite. **FAUX**. L'eau de javel est également une idée reçue. Les oocystes sont très résistants en milieu alcalin. L'utilisation d'eau de javel est inutile. La litière peut être nettoyée avec de l'eau bouillante et surtout à grande eau pour éliminer les oocystes.

Les vieux chats d'appartement ne présentent qu'un faible risque de contamination. **VRAI**. En général ces chats ont eu une primo-infection jeune. Les chats émettent des oocystes pendant environ trois semaines au début de leur vie. Un chat ne sortant pas de la maison a peu de risque également d'avoir des oocystes sur ses poils.

- **A propos de l'hygiène individuelle :**

Il est impératif que je me lave les mains avant chaque repas et que j'utilise une brosse à ongles. **VRAI**. L'hygiène des mains est très importante. Se laver les mains et les ongles avec une brosse et à grande eau permet d'éliminer les oocystes présents.

Je peux acheter de la viande congelée industriellement et la consommer sans danger mais pour les légumes il est nécessaire que je les fasse cuire ou de bien les laver avant de les manger. **VRAI**. La surcongélation des aliments à des températures inférieures à -20°Celsius permet de détruire les kystes contenus dans la viande mais pas les oocystes présents sur les végétaux.

Une fois par semaine, je dois nettoyer les ustensiles de ma cuisine qui ont été en contact avec de la terre ou de la viande crue, ainsi que mon réfrigérateur. **FAUX**. L'hygiène dans la cuisine est très importante : les plats de travail doivent être lavés à grande eau tous les jours ainsi que les ustensiles de cuisine. Un lavage rigoureux doit être réalisé entre la manipulation d'aliments crus et d'aliments cuits. Le réfrigérateur doit être lavé deux fois par mois.

Même si je respecte tous les recommandations, le risque de contamination reste élevé. **FAUX**. En l'absence de vaccin, le respect des mesures de prévention primaire est le seul moyen de se prémunir contre le toxoplasme.

Vu, le Président du jury,

Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse,

Nidia ALVAREZ-RUEDA

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : GOURVENNEC Mailis

Titre de la thèse : « Etat des lieux en matière de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte : un point en 2016. »

Résumé de la thèse :

La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite due à un protozoaire : *Toxoplasma gondii*. Le toxoplasme est un parasite ayant besoin de deux hôtes pour assurer la conservation et la dissémination de son espèce. Le kyste et l'oocyste, formes de résistance de *T.gondii*, sont responsables de la transmission de la toxoplasmose à l'Homme à la suite de consommation d'aliments contaminés. Pathologie infectieuse asymptomatique et sans gravité chez le sujet immunocompétent, la toxoplasmose présente un risque sérieux chez les personnes immunodéprimés et chez les femmes enceintes non immunisées. Lorsqu'une primo-infection a lieu au cours de la grossesse chez une femme séronégative, le risque de gravité de l'infection est lié au risque de transmission du parasite au fœtus : on parle alors de toxoplasmose congénitale. Le toxoplasme peut alors être responsable de graves malformations cérébrales ou laisser des séquelles chez l'enfant à naître. En France, des programmes de dépistage obligatoire permettent d'identifier en début de grossesse le statut sérologique de la mère. Les femmes non immunisées recevront les recommandations hygiéno-diététiques nécessaires pour éviter une primo-infection pendant la gestation. Elles effectueront des sérologies mensuelles pour détecter une séroconversion et ainsi permettre une prise en charge médicale et thérapeutique précoce afin de limiter au maximum le passage par le parasite de la barrière placentaire et ainsi diminuer les séquelles chez l'enfant à naître. Malgré ces protocoles performants, environ 150 enfants naissent par an avec des symptômes liés à l'infection contractée par leur mère pendant la grossesse. Cette thèse est axée sur la prévention primaire et les améliorations à apporter. L'objectif est d'augmenter la qualité et la compréhension du message transmis, afin de faciliter l'observance des recommandations de prévention par les femmes enceintes séronégatives à *T.gondii*.

MOTS CLÉS : TOXOPLASMA GONDII, TOXPLASMOSE CONGENTALE, SEROCONVERSION, GROSSESSE, PREVENTION, DEPISTAGE

JURY

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Nidia ALVAREZ-RUEDA, Maître de conférences de
Parasitologie, Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Rose-Anne LAVERGNE, Pharmacien AHU au
laboratoire de Parasitologie et de Mycologie Médicale, Nantes
Mme Lucie ESTEVEZ, Pharmacien d'officine

Adresse de l'auteur : 14 rue des Résédas, 29000 QUIMPER