

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 15 décembre 2022

Par

Noémie VERLHAC

Née le 21 mars 1996 à Brive-la-Gaillarde

Toxoplasmose et grossesse : état des lieux des connaissances des femmes en âge de procréer du bassin de Brive-la-Gaillarde

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

M^{me} Catherine FAGNERE, Professeur des Universités..... Présidente du jury

M. Bertrand COURTIOUX, Professeur des Universités..... Directeur de thèse

M. Benoit SEGUY, Docteur en Pharmacie Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 15 décembre 2022

Par Noémie VERLHAC

Née le 21 mars 1996 à Brive-la-Gaillarde

**Toxoplasmose et grossesse : état des lieux des
connaissances des femmes en âge de procréer
du bassin de Brive-la-Gaillarde**

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

M^{me} Catherine FAGNERE, Professeur des Universités..... Présidente du jury

M. Bertrand COURTIOUX, Professeur des Universités..... Directeur de thèse

M. Benoit SEGUY, Docteur en Pharmacie Juge

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} septembre 2022

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Pharmacognosie, botanique et mycologie
Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

A mon jury,

A **Monsieur Bertrand COURTIoux**, Professeur des Universités et Doyen de la faculté de pharmacie de Limoges,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci d'avoir rendu les cours de parasitologie passionnants durant nos études, et de m'avoir guidé vers ce sujet. Je vous remercie également pour vos précieux conseils, vos relectures, vos corrections et surtout votre patience.

A **Madame Catherine FAGNERE**, Professeur des Universités,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements durant nos études, et pour votre bienveillance auprès des étudiants. Merci d'avoir pris de votre temps afin de juger mon travail. Soyez assurée de ma reconnaissance.

A **Monsieur Benoit SEGUY**, Docteur en Pharmacie,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci de m'avoir accepté dans votre officine lorsque j'étais étudiante en quatrième année, et de m'avoir permis d'y rester jusqu'à mon stage de 6ème année. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, merci de m'avoir fait aimer ce si beau métier de pharmacien d'officine. Ce fut un plaisir de travailler dans votre pharmacie. Recevez ici l'assurance de ma profonde considération.

A tous ceux qui m'ont aidé pour la réalisation de ce travail,

A **Monsieur Philippe Vignoles**, Maître de Conférences des Universités,

Merci infiniment de m'avoir aidé pour l'analyse de mon questionnaire. Merci d'avoir pris de votre temps pour me conseiller, et également pour votre patience. Sans vous, mon analyse statistique ne serait pas la même. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A tous les pharmaciens qui m'ont accueillie au sein de leur officine,

A **Karine Velle** et à l'équipe de la **pharmacie Gambetta** à Martel. Merci Karine de m'avoir accueillie dans ta pharmacie il y a deux ans maintenant et merci de me permettre de continuer de travailler à tes côtés. Je te remercie également d'avoir accepté de me laisser du temps pour travailler la thèse dans cette dernière ligne droite. Fabrice, Christine, merci de votre sympathie. Vous m'avez accueillie avec bienveillance et gentillesse. Merci Christine de venir à ma soutenance, c'est un grand plaisir. Sylvie, et maintenant Sandra, merci pour tous les repas partagés entre midi et deux. C'est toujours un plaisir de venir travailler.

A l'équipe de la **pharmacie des 3 provinces** à Brive, merci de m'avoir tant appris durant mes années étudiantes. J'ai réellement passé de bons moments avec vous. Merci Aurélie, de m'avoir donné de bons conseils pour partager mon questionnaire sur les réseaux sociaux. Sans ça, je n'aurais pas obtenu tant de réponses. Merci Carole, Cécile, Dolorès et Nina, pour m'avoir si bien accueillie dans l'équipe. C'était toujours un plaisir de venir travailler à vos côtés. J'en garde un excellent souvenir. Surtout ne changez pas.

Merci à **Jean-Philippe Peyrodes**, et à l'équipe de la **pharmacie de l'Imaginaire** à Terrasson-Lavilledieu. Merci de m'avoir accueillie dans votre officine et de m'avoir fait confiance à la sortie de mes études. Merci Stéphanie et Véronique. J'ai passé de très bons moments à vos côtés.

Merci à **Caroline Mazet**, à **Laetitia Hible** et à l'équipe de la **pharmacie de Saint-Pantaléon**, de m'avoir accueillie pour mon stage de 3^{ème} année.

Merci à **Bruno** et **Douniah Dessendier**, et à l'équipe de la **pharmacie Brive-Ouest**, de m'avoir accueillie pour mon premier stage en officine. C'est chez vous que j'ai vraiment découvert l'officine, et que j'ai su que c'est ce que je souhaitais faire plus tard.

A ma famille,

A mes parents,

Merci de nous avoir éduqué comme vous l'avez fait. Nous n'avons jamais manqué de rien. Merci pour votre soutien durant mes études, et surtout merci pour les nombreux trajets Brive-Limoges du dimanche soir. J'espère pouvoir vous rendre dans les années futures tous ce que vous m'avez apporté. Si je suis là aujourd'hui, c'est un peu grâce à vous. On ne se le dit pas souvent, mais papa, maman, je vous aime.

A ma sœur Charlène,

Je vais commencer par te dire merci pour avoir lu, relu, et rere lu cette thèse. Merci d'avoir pris du temps pour cela et pour ta patience surtout. Ensuite, merci d'être là, merci d'être toi. Je suis fière d'avoir une sœur comme toi. Tu as toujours été un peu un exemple pour moi. Sache que je t'aime. Je te souhaite tout le bonheur du monde avec **Thomas**. Thomas, merci de rendre Charlène heureuse. Merci pour les bons moments passés ensemble et pour les soirées jeux de société (même si tu es mauvais perdant...). J'espère revenir prochainement vous voir dans votre château parisien.

A mes ami(e)s de toujours,

Merci d'être encore là après toutes ces années. Les moments partagés avec vous, bien que trop rares, sont toujours inoubliables. Promis, maintenant que tout est fini, j'aurai plus de temps pour vous rendre visite aux quatre coins de la France.

Léa, que-dire, tant de moments partagés avec toi. Notre amitié a commencé en faisant du vélo après l'école primaire et elle perdure d'année en année. J'ai tellement de chance de te compter parmi mes amis. Tu sais déjà ce que je pense de toi, et combien je suis fière de toi.

Manon, merci d'être toi, merci de me raconter tes histoires et de te confier à moi. Je suis heureuse qu'aujourd'hui malgré la distance qui nous sépare on soit si proche. J'espère revenir bientôt te voir à Bordeaux, on a un nouveau brunch à goûter !

Marisa, je me souviens encore du moment où je t'ai rencontré au collège. C'est un peu grâce à nos noms de famille que notre amitié est née (team « fin de l'alphabet »). J'espère que maintenant on pourra reprendre nos petites habitudes repas avec Léa.

Jeremy, merci à toi d'être toi tout simplement. Les moments passés avec toi sont toujours sympathiques. Tu as toujours été l'esprit sage du groupe, même si maintenant on sait

tous que tu caches bien ton jeux...Promis, je vais finir par venir te rendre visite en terre lyonnaise (ou ailleurs qui sait...).

Jordan, l'enfant terrible du primaire, maintenant devenu un homme plein de convictions. Je vais commencer par te dire un grand merci pour ton aide concernant les statistiques. Merci d'avoir pris de ton temps pour m'aider. Et maintenant, c'est à moi de te souhaiter bon courage pour ta thèse. Tu ne sais pas dans quoi tu t'embarques... Et bien sûr, dans mon tour de France des copains, je passerai aussi par Paris.

Philip, merci de nous faire rire si souvent. Surtout ne change pas. Je suis contente que tu aies trouvé une voie qui te plaise. Promis, maintenant on aura plus le temps d'aller manger des tapas au Singe (sauf si tu te décides à partir vivre en terre limougeaude...).

Je suis très fière de vos réussites personnelles à tous. Et je vous souhaite que du bonheur. A nos prochaines aventures !

Au noyau dur de la pharmacie,

Maëva, tu es la première personne que j'ai rencontré à la fac et depuis tu es toujours là. On en a fait des TP, des sorties botaniques et mycologiques et des exposés ensemble. Ce fut toujours un plaisir.

Juliette, je suis heureuse d'avoir fait ta connaissance. Merci d'être toi, surtout ne change pas. J'espère revenir bientôt te voir à Nice (ou ailleurs...tant qu'il y a du soleil).

Merci les filles pour toutes ces soirées, ces sorties canoës, et ces vacances partagées. J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres ! Merci de me faire rire au quotidien. Je vous souhaite tout le bonheur du monde !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

Ac	anticorps
Ag	antigène
ADN	acide désoxyribonucléique
BEH	bulletin épidémiologique hebdomadaire
CIC	calcification intracrânienne
CMI	concentration minimale inhibitrice
CNR	centre national de référence
CPDPN	centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CSHPF	conseil supérieur d'hygiène publique de France
DHFR	dihydrofolate réductase
DHPS	dihydroptéroate synthase
DPN	diagnostic prénatal
DRESS	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
ELIFA	Enzyme-Linked Immunofiltration Assay
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMSCOT	european multicentre study on congenital toxoplasmosis
ENP	enquête nationale périnatale
G6PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase
H ₂ SO ₄	acide sulfurique
HAS	haute autorité de santé
IgA, IgE, IgG, IgM	immunoglobuline d'isotype A, E, G, M
IFI	immunofluorescence indirecte
IFN- γ	interféron gamma
IL	interleukine
IMG	interruption médicale de grossesse
Insee	institut national de la statistique et des études économiques
InVS	institut de veille sanitaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
ISAgA	Immunosorbent Agglutination Assay
kGy	kilogray
LBA	liquide broncho-alvéolaire
LCR	liquide céphalo-rachidien
MPa	mégapascal
MUI	millions d'unités internationales
NaCl	chlorure de sodium

NaClO	hypochlorite de sodium
NaOH	hydroxyde de sodium
NABM	nomenclature des actes de biologie médicale
NK	natural killer
NO	monoxyde d'azote
PCR	polymerase chain reaction
PCS	professions et catégories socioprofessionnelles
PEF	penetration-enhancing factor
pH	potentiel hydrogène
PHRC Toscane	programme hospitalier de recherche clinique Toscane
PLM	Paris-Lyon-Marseille
P-S	pyriméthamine-sulfamide
qPCR	quantitative polymerase chain reaction
SA	semaine(s) d'aménorrhée
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aiguë
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
SYROCOT	systematic review on congenital toxoplasmosis
<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
TC	toxoplasmose congénitale
TDM	tomodensitométrie
TNF	tumor necrosis factor
TNF- α	tumor necrosis factor-alpha
UI	unité internationale
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
WB	western blot

Table des matières

Introduction	20
I. L'agent pathogène : <i>Toxoplasma gondii</i>	21
I.1. Historique.....	21
I.2. Classification.....	22
I.3. Epidémiologie	22
I.4. Les différents stades infectieux	25
I.4.1. Le tachyzoïte : forme végétative	25
I.4.2. Le bradyzoïte : forme de résistance tissulaire.....	28
I.4.3. Le sporozoïte : forme de résistance dans le milieu extérieur	31
I.5. Résistance des différentes formes de <i>Toxoplasma gondii</i>	32
I.5.1. Tachyzoïte.....	32
I.5.2. Bradyzoïte	33
I.5.3. Sporozoïte.....	33
I.6. Cycle parasitaire	34
I.6.1. Chez l'hôte définitif	35
I.6.2. Chez l'hôte intermédiaire	36
II. La toxoplasmose	38
II.1. Généralités	38
II.1.1. Epidémiologie.....	38
II.1.1.1. Prévalence mondiale.....	38
II.1.1.2. Prévalence en France	39
II.1.2. Les différents modes de contamination chez l'Homme	42
II.1.2.1. A partir des kystes.....	43
II.1.2.2. A partir des oocystes.....	44
II.1.2.3. A partir des tachyzoïtes.....	45
II.1.3. Physiopathologie	45
II.1.3.1. Lors d'une primo-infection	45
II.1.3.2. Lors d'une réactivation de l'infection	47
II.1.4. Aspects cliniques de la toxoplasmose	47
II.1.4.1. La toxoplasmose acquise postnatale du sujet immunocompétent	48
II.1.4.2. La toxoplasmose de l'immunodéprimé	49
II.1.4.2.1. Localisation cérébrale.....	49
II.1.4.2.2. Localisation pulmonaire	50
II.1.4.2.3. Forme disséminée	51
II.1.4.3. La toxoplasmose oculaire.....	51
II.2. La toxoplasmose congénitale.....	52
II.2.1. Epidémiologie.....	53
II.2.1.1. Prévalence mondiale.....	53
II.2.1.2. Prévalence française.....	53
II.2.1.2.1. Surveillance de la toxoplasmose congénitale en 2020.....	54
II.2.2. Transmission materno-fœtale	56
II.2.2.1. Modalités de transmission.....	56
II.2.2.2. Evolution du risque de transmission en fonction de l'âge gestationnel	57
II.2.3. Aspects cliniques de la toxoplasmose congénitale	58

II.2.3.1. Sévérité de l'atteinte selon l'âge gestationnel au moment de l'infection.....	58
II.2.3.1.1. Toxoplasmose congénitale sévère.....	59
II.2.3.1.2. Toxoplasmose congénitale modérée	59
II.2.3.1.3. Toxoplasmose congénitale infra-clinique	60
II.2.3.1.4. Toxoplasmose congénitale disséminée	60
II.2.4. Dépistage et surveillance sérologique	60
II.2.4.1. Programme de dépistage en France	60
II.2.4.2. Techniques de dépistage	61
II.2.4.3. Cinétique des anticorps durant la primo-infection	63
II.2.4.3.1. Les IgM.....	63
II.2.4.3.2. Les IgG.....	64
II.2.4.3.3. Les IgA et IgE	64
II.2.4.4. Interprétation des résultats.....	64
II.2.4.4.1. Absence d'IgM et d'IgG	64
II.2.4.4.2. Présence d'IgM et absence d'IgG	65
II.2.4.4.3. Absence d'IgM et présence d'IgG	67
II.2.4.4.4. Présence d'IgM et d'IgG	68
II.2.5. Diagnostic d'une toxoplasmose congénitale	70
II.2.5.1. Le diagnostic prénatal	71
II.2.5.1.1. Amniocentèse.....	71
II.2.5.1.1.1. PCR	72
II.2.5.1.1.2. Inoculation à la souris	72
II.2.5.1.2. Echographie	73
II.2.5.2. Le diagnostic néonatal	73
II.2.5.2.1. Recherche du parasite.....	74
II.2.5.2.1.1. PCR	74
II.2.5.2.1.2. Inoculation à la souris	74
II.2.5.2.2. Sérologie	74
II.2.5.2.2.1. Comparaison du profil immunologique mère-enfant	75
II.2.5.2.3. Bilan clinique et réalisation d'examen d'imagerie médicale	76
II.2.6. Molécules utilisées pour le traitement de la toxoplasmose congénitale.....	77
II.2.6.1. La spiramycine.....	78
II.2.6.2. Les inhibiteurs de la synthèse d'acide folique.....	78
II.2.6.2.1. Les sulfamides.....	79
II.2.6.2.2. La pyriméthamine	80
II.2.6.2.3. Les associations de molécules	81
II.2.6.3. L'acide folinique	82
II.2.6.4. Autres molécules	82
II.2.7. Prise en charge d'une séroconversion au cours de la grossesse.....	82
II.2.7.1. Prise en charge durant la grossesse	83
II.2.7.1.1. Infection périconceptionnelle	83
II.2.7.1.2. Infection maternelle survenant avant la 32 ^{ème} SA.....	83
II.2.7.1.3. Infection maternelle survenant après la 32 ^{ème} SA	85
II.2.7.2. Prise en charge à la naissance	85
II.2.7.2.1. Toxoplasmose congénitale suspectée	86
II.2.7.2.2. Toxoplasmose congénitale confirmée.....	86
II.2.8. Les différentes mesures prophylactiques.....	87
II.2.8.1. Liées à l'alimentation.....	87

II.2.8.2. Liées à l'environnement	88
II.2.8.3. Règles d'hygiène générale.....	89
III. Enquête auprès des femmes en âge de procréer du bassin de Brive-la-Gaillarde (19)....	91
III.1. Introduction et objectifs	91
III.2. Méthodologie	91
III.2.1. Population d'étude.....	91
III.2.2. Descriptif du questionnaire	92
III.2.3. Analyse statistique.....	92
III.3. Résultats.....	93
III.3.1. Description de la population étudiée	93
III.3.2. Influence des données épidémiologiques sur les connaissances générales	95
III.3.2.1. Âge	95
III.3.2.2. Niveau d'étude et catégorie socioprofessionnelle.....	97
III.3.2.3. Lieu de vie.....	98
III.3.3. Influence du nombre et du trimestre de grossesses sur les connaissances générales	100
III.3.3.1. Nombre de grossesses	100
III.3.3.2. Trimestre de grossesse.....	104
III.3.4. Influence du statut sérologique sur les connaissances générales.....	105
III.3.5. Connaissances des mesures prophylactiques de la toxoplasmose.....	106
III.3.6. Influence de l'âge sur la séroprévalence.....	108
III.4. Discussion	109
III.4.1. Influence de l'âge sur le niveau de connaissances	109
III.4.2. Influence du nombre de grossesses sur les connaissances	110
III.4.3. Influence du statut sérologique sur les connaissances	110
III.4.4. Connaissances des mesures prophylactiques	111
III.4.5. Taux de séroprévalence en fonction de l'âge.....	112
III.4.6. Limites de l'enquête.....	112
III.5. Place du pharmacien d'officine dans la prévention de la toxoplasmose	113
Conclusion	114
Références bibliographiques	115
Annexes	120
Serment De Galien.....	139

Table des illustrations

Figure 1 : <i>Ctenodactylus gondii</i> (4)	21
Figure 2 : Arbre phylogénétique des Apicomplexa (adapté de Beck et al., 2009 (8))	22
Figure 3 : Fréquence des kystes tissulaires de <i>Toxoplasma gondii</i> dans la viande de différentes espèces animales (adapté de Tenter et al., 2000 (11))	23
Figure 4 : Séroprévalence de la toxoplasmose chez les agneaux (à gauche) et chez les bovins (tous âges confondus) (à droite) (12)	25
Figure 5 : Dessin schématique d'un tachyzoïte de <i>T. gondii</i> (adapté de Dubey et al., 1998 (13))	26
Figure 6 : Complexe apical de <i>T. gondii</i> (adapté de Dubey et al., 1998 (13)).....	27
Figure 7 : Pénétration de <i>Toxoplasma gondii</i> à l'intérieur de la cellule hôte et division par endodyogénie dans la vacuole parasitophore (adapté de Keeley et al., 2004 (16))	28
Figure 8 : Dessin schématique d'un bradyzoïte de <i>T. gondii</i> (adapté de Dubey et al., 1998 (13))	29
Figure 9 : Kyste tissulaire présent dans le cerveau d'une souris ayant été inoculée 8 mois plus tôt avec des oocystes de <i>T. gondii</i> (13).....	30
Figure 10 : Rupture d'un kyste toxoplasmique et libération de bradyzoïtes (17)	31
Figure 11 : Oocystes de <i>T. gondii</i> (13).....	32
Figure 12 : Cycle parasitaire de <i>Toxoplasma gondii</i> (9).....	35
Figure 13 : Séroprévalence de la toxoplasmose dans les différents pays du monde (adapté de Pappas et al., 2009 (23))	39
Figure 14 : Evolution de la séroprévalence en France entre 1960 et 2016	40
Figure 15 : Séroprévalence régionale de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et son évolution entre 1995 et 2010 (26)	41
Figure 16 : Sources d'infection par <i>T. gondii</i> (adapté de Robert-Gangneux et al., 2012 (30))	43
Figure 17 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) montrant la présence d'abcès cérébraux (6).....	50
Figure 18 : Scanner thoracique d'un patient atteint d'une toxoplasmose amazonienne avec atteinte pulmonaire. Présence d'un syndrome alvéolo-interstitiel et d'épanchements pleuraux bilatéraux (40).....	50
Figure 19 : Foyer actif de chorioretinite toxoplasmique présumée situé en temporal inférieur d'un foyer cicatriciel maculaire (41)	52
Figure 20 : Evolution du nombre de cas de toxoplasmose congénitale par an en France entre 2007 et 2020 (20)	54
Figure 21 : Distribution régionale du nombre de cas de toxoplasmose congénitale répertoriés en France métropolitaine pour 1000 naissances (44)	55

Figure 22 : Transmission materno-fœtale (15).....	56
Figure 23 : Risque de transmission materno-fœtale en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle (adapté de Dardé et Peyron, 2014 (22))	57
Figure 24 : Risque global d'atteinte fœtale en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle (1)	58
Figure 25 : Evolution des taux d'anticorps à la suite d'une primo-infection (24)	63
Figure 26 : Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec IgM et IgG négatives (adapté de Villard et al., 2010 (47))	65
Figure 27 : Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec IgM positives et IgG négatives (adapté de Villard et al., 2010 (47)).....	66
Figure 28 : Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec IgM négatives et IgG positives (adapté de Villard et al., 2010 (47))	67
Figure 29 : Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec IgM négatives et IgG équivoques (adapté de Villard et al., 2010 (47)).....	68
Figure 30 : Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives (adapté de Villard et al., 2010 (47) (34)).....	70
Figure 31 : Comparaison des profils immunologiques mère-enfant révélés par Western Blot. Comparaison réalisée avec du sang maternel (M) et le sang du cordon (C) (52).....	76
Figure 32 : Echographie transfontanellaire montrant une dilatation des ventricules, des nodules hyperéchogènes et un épanchement péricérébral (53)	77
Figure 33 : Structure chimique de la spiramycine (55)	78
Figure 34 : Structure chimique de la sulfadiazine (à gauche) et de la sulfadoxine (à droite) (56,57).....	79
Figure 35 : Structure chimique de la pyriméthamine (60).....	80
Figure 36 : Structure chimique de l'acide folinique (62)	82
Figure 37 : Logigramme présentant la population de l'étude et les critères d'exclusion	93
Figure 38 : Nombre de participantes en fonction des différentes classes d'âge	94
Figure 39 : Répartition des sujets en fonction du niveau d'étude (à gauche) et de la profession et catégorie socio-professionnelle (à droite)	94
Figure 40 : Répartition des participantes en fonction du statut sérologique vis-à-vis du toxoplasme.....	95
Figure 41 : Pourcentage de réponse "Un parasite" à la question « Quel est la cause de cette pathologie ? » en fonction du niveau d'étude des participantes	98
Figure 42 : Pourcentage de réponse « Pendant les 3 trimestres et il doit aussi être poursuivi après l'accouchement » à la question « Quand le dépistage doit-il se faire ? » en fonction du trimestre de grossesse	105

Table des tableaux

Tableau 1 : Séroprévalence de <i>Toxoplasma gondii</i> dans les viandes ovines (2007) et bovines (2009) d'origine française et d'importation consommées en France (9).....	24
Tableau 2 : Séroprévalence de <i>Toxoplasma gondii</i> dans les viandes porcines (2013) consommées en France (9).....	24
Tableau 3 : Résistance des différents stades infectieux de <i>Toxoplasma gondii</i> (6,18,20).....	34
Tableau 4 : Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes selon la classe d'âge en 2010. Données issues de l'Enquête nationale périnatale (26).....	41
Tableau 5 : Incidence de la toxoplasmose congénitale pour 1000 naissances dans les différentes régions du monde (42).....	53
Tableau 6 : Nombre de cas de toxoplasmose congénitale en France durant l'année 2020 selon l'âge de la mère, et taux pour 1000 naissances (44).....	55
Tableau 7 : Les différents niveaux de prévention du programme national de dépistage de la toxoplasmose congénitale.....	61
Tableau 8 : Traitement post-natal par une association de pyriméthamine et d'un sulfamide (34,46,54).....	86
Tableau 9 : Synthèse des recommandations de prévention de la toxoplasmose chez les femmes enceintes (1,34).....	90
Tableau 10 : Répartition des réponses à la question « Quelle est la cause de cette pathologie ? » en fonction de l'âge.....	96
Tableau 11 : Répartition des réponses à la question « Peut-on transmettre cette maladie au fœtus ? » en fonction de l'âge.....	96
Tableau 12 : Répartition des réponses à la question « Comment le dépistage se fait-il ? » en fonction de l'âge.....	97
Tableau 13 : Répartition des réponses à la question « Quelle est la cause de cette pathologie ? » en fonction du lieu d'habitation.....	99
Tableau 14 : Répartition des réponses à la question « Peut-on transmettre cette maladie au fœtus ? » en fonction du lieu d'habitation.....	99
Tableau 15 : Répartition des réponses à la question « Comment le dépistage se fait-il ? » en fonction du lieu d'habitation.....	100
Tableau 16 : Répartition des réponses à la question « Quelle est la cause de cette pathologie ? » en fonction du nombre de grossesses.....	101
Tableau 17 : Répartition des réponses à la question « Le dépistage est-il obligatoire durant une grossesse ? » en fonction du nombre de grossesses.....	102
Tableau 18 : Répartition des réponses à la question « Comment se fait le dépistage ? » en fonction du nombre de grossesses.....	103
Tableau 19 : Répartition des réponses à la question « Lors d'une grossesse, quand le dépistage doit-il se faire ? » en fonction du nombre de grossesses.....	104

Tableau 20 : Répartition des réponses à la question « Lors d'une grossesse, quand le dépistage doit-il se faire ? » en fonction du statut sérologique.....	106
Tableau 21 : Répartition des réponses aux questions concernant les mesures prophylactiques selon le nombre de grossesses	108
Tableau 22 : Séroprévalence de la toxoplasmose chez les participantes à l'étude en fonction de la classe d'âge.....	109

Introduction

La toxoplasmose est une maladie infectieuse cosmopolite dont l'agent pathogène, *Toxoplasma gondii*, est un parasite intracellulaire obligatoire appartenant au phylum des Apicomplexa. Elle fait partie des affections parasitaires les plus fréquentes dans le monde. On estime qu'environ un tiers de la population mondiale est touchée par cette pathologie.

Infection majoritairement bénigne chez l'adulte immunocompétent, elle peut être grave chez le sujet immunodéprimé, ou en cas de toxoplasmose congénitale. La toxoplasmose congénitale correspond à l'infection du fœtus par *Toxoplasma gondii* à la suite d'une primo-infection (dans la grande majorité des cas) ou d'une réactivation de l'infection chez la femme enceinte durant sa grossesse. Lors d'une infection maternelle, le risque de transmission est globalement de 30 % mais il varie avec l'âge gestationnel au moment de l'infection. En effet, plus on avance dans la grossesse, plus le risque est important. A l'inverse, la gravité de l'atteinte fœtale décroît avec l'avancée de la grossesse. Une infection fœtale intervenant durant les deux premiers trimestres de grossesse peut provoquer de graves atteintes (cérébrales et oculaires notamment) et dans les cas extrêmes elle peut mener à une interruption médicale de grossesse. Pour une contamination durant le troisième trimestre, l'infection est principalement infra-clinique. Cependant, quel que soit l'âge gestationnel au moment de l'infection, une toxoplasmose congénitale peut être responsable d'une toxoplasmose oculaire pouvant apparaître des années après la naissance.

La France est un des rares pays qui possède un programme de dépistage prénatal obligatoire pour la toxoplasmose. Il impose la réalisation d'une sérologie au début de la grossesse afin que chaque femme connaisse son statut immunitaire vis-à-vis du toxoplasme, ainsi que le suivi sérologique mensuel des femmes initialement séronégatives. Le respect des règles hygiéno-diététiques est primordial afin de limiter le risque de contamination. En cas de séroconversion avérée, la prise en charge de la mère et de l'enfant est également aujourd'hui bien codifiée. Des traitements prophylactiques afin de limiter l'infection fœtale peuvent être mis en place. En cas de contamination fœtale avérée, un traitement curatif visant à limiter les signes d'infection et les séquelles chez le nouveau-né est administré à la mère durant la grossesse, et à l'enfant dès la naissance. On estime que chaque année entre 100 et 250 enfants sont touchés en France. Et même si ce nombre diminue d'année en année cette pathologie reste une réelle problématique de santé publique. La connaissance de cette pathologie par les femmes en âge de procréer, de ses moyens de dépistage et de prévention reste un élément clé pour prévenir cette pathologie. Il existe peu de données sur les réelles connaissances des femmes enceintes vis-à-vis de cette pathologie. Malgré la multiplication des moyens d'information (internet, réseaux sociaux...), c'est le travail des professionnels de santé (docteurs, sages-femmes, pharmaciens...) de les informer. Cependant, sont-elles réellement bien informées ? Cette thèse a pour objectif de faire un état des lieux des connaissances sur la toxoplasmose des femmes en âge de procréer.

Nous allons dans une première partie présenter le parasite responsable de cette pathologie, *Toxoplasma gondii*. Dans la seconde partie, nous aborderons la maladie toxoplasmique en s'attardant plus précisément sur la toxoplasmose congénitale. Enfin, nous terminerons dans la troisième partie par faire un état des lieux des connaissances des femmes en âge de procréer habitant dans le bassin de Brive-la-Gaillarde (19).

I. L'agent pathogène : *Toxoplasma gondii*

I.1. Historique

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) est un parasite intracellulaire obligatoire responsable de la toxoplasmose. Il fut découvert pour la première fois sous sa forme tachyzoïte dans les tissus d'un rongeur d'Afrique du Nord, le Goundi de l'Atlas (*Ctenodactylus gondii*) [Figure 1]. Cette découverte eut lieu en 1908 à l'Institut Pasteur de Tunis par deux médecins français, Charles Nicolle et Louis Herbert Manceaux (1). Quasiment simultanément, en 1909, le parasite fut également retrouvé au Brésil dans les tissus d'un lapin de laboratoire par l'Italien Alfonso Splendore (2).

Travaillant sur les parasites du genre *Leishmania*, Nicolle et Manceaux pensaient avoir affaire à un parasite de ce genre. Ils lui donnèrent alors le nom de *Leishmania gondii*. Ce n'est qu'en 1909 qu'il fut nommé *Toxoplasma gondii* en raison de sa forme arquée (du grec *toxon*, arc et *plasma*, forme) et du nom du rongeur chez lequel il fut découvert pour la première fois (3).



Figure 1 : *Ctenodactylus gondii* (4)

Entre 1908 et 1937, le parasite fut identifié dans de nombreuses espèces animales homéothermes. Mais c'est en 1923 que le premier cas de toxoplasmose humaine fut décrit par l'ophtalmologiste tchèque Josef Jankù. Il réussit à mettre en évidence la présence de kystes toxoplasmiques dans des coupes histologiques de rétine d'un nouveau-né souffrant d'hydrocéphalie et de chorioretinite (5). Par la suite, d'autres cas chez l'Homme furent identifiés : en 1927, au Brésil, Torres décrit des lésions encéphaliques chez un nouveau-né de 2 jours (5) et en 1938, les chercheurs américains Wolf, Cowen et Paige décrivent un cas d'encéphalomyélite aiguë chez un nouveau-né de 3 jours. Leurs travaux permirent d'identifier le toxoplasme comme étant pathogène pour l'Homme, et c'est ainsi que les premières notions de toxoplasmose congénitale et acquise apparurent. Le premier cas chez un adulte fut lui identifié en 1940 par Pinkerton et Weinman (2,5). En 1942, Sabin identifia les hydrocéphalies et microcéphalies, les calcifications intracrâniennes, et les chorioretinites comme étant les signes cliniques typiques de la toxoplasmose congénitale (TC) (5).

Les premiers tests sérologiques (Dye Test) basés sur la détection d'anticorps spécifiques dirigés contre le toxoplasme virent le jour en 1948 grâce aux travaux de Sabin et Feldman, mettant en évidence la forte prévalence de cette maladie (2).

Desmonts permit de mettre en évidence le rôle de la viande crue ou insuffisamment cuite (et notamment celle de mouton) dans la transmission du parasite, grâce à ses travaux dans les années 1960 (6). Le cycle parasitaire fut quant à lui décrit dans la seconde moitié

du 20^{ème} siècle par successivement Hutchison (1965) et Frenkel (1969) suite à la découverte des bradyzoïtes et des sporozoïtes ainsi qu'à l'identification du chat comme hôte définitif (2,3).

I.2. Classification

Toxoplasma gondii est un protozoaire à développement intracellulaire obligatoire qui appartient au phylum des Apicomplexa. Ce phylum regroupe de nombreux agents pathogènes importants en santé humaine ou animale. En plus de *Toxoplasma gondii*, on peut notamment citer les genres *Plasmodium*, *Eimeria*, ou *Neospora* responsables respectivement du paludisme, de coccidiose aviaire et de la néosporose (7). *T. gondii* appartient à la famille des *Sarcocystidae* [Figure 2].

Sa position dans la classification actuelle est la suivante :

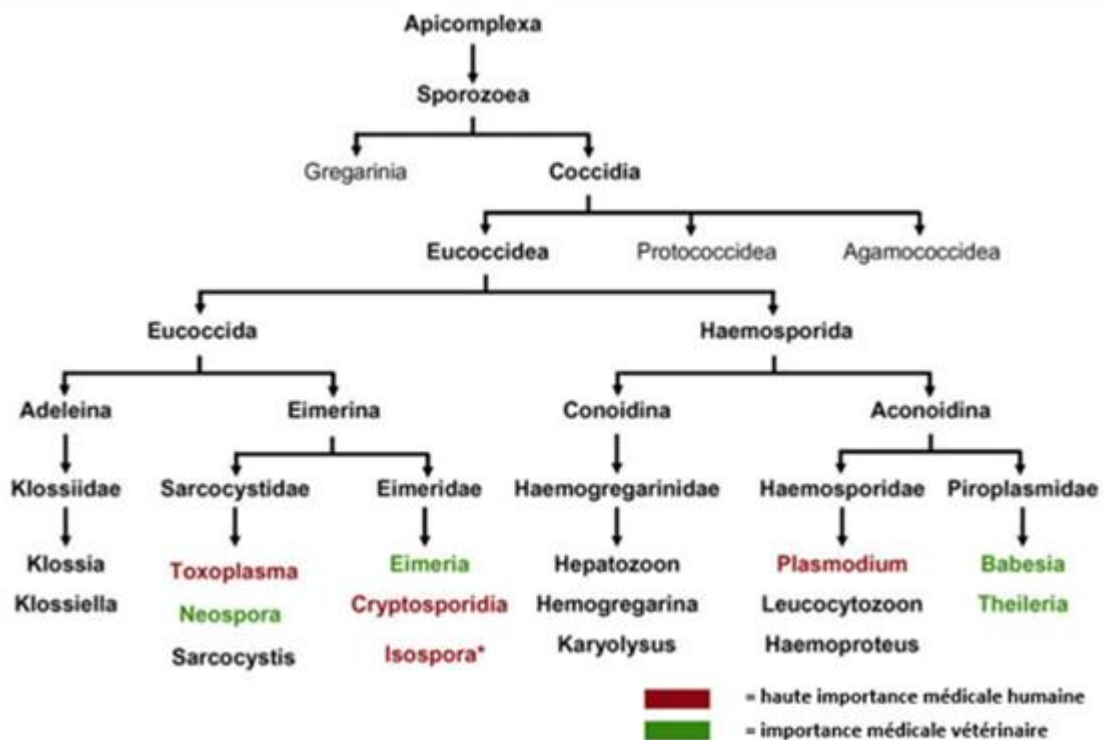


Figure 2 : Arbre phylogénétique des Apicomplexa (adapté de Beck et al., 2009 (8))

Actuellement, *T. gondii* est la seule espèce du genre *Toxoplasma* (9).

I.3. Epidémiologie

Toxoplasma gondii est un parasite cosmopolite, qui est présent sous tous les climats. On estime qu'il existe plus de 200 souches différentes classées en 3 génotypes principaux (I, II et III) en fonction de leur virulence. Le génotype de type I est le plus virulent, tandis que les génotypes II et III sont avirulents ou présentent une virulence intermédiaire (9). En théorie, tous les génotypes peuvent infecter l'Homme, mais c'est le génotype de type II qui prédomine en Europe ainsi qu'en Amérique du Nord (9). Il représente plus de 80 % des souches retrouvées lors de toxoplasmose humaine (6,9). Le génotype de type III est plus rare, et il est principalement retrouvé chez les animaux. Dans des régions plus sauvages, où l'Homme est moins ancré, comme en Guyane Française ou au Brésil, on peut également retrouver des génotypes recombinants ou atypiques (9). Ils sont très virulents et peuvent être

responsable de toxoplasmose s'avérant mortelle même chez les patients immunocompétents (10).

Le toxoplasme peut infecter toutes les espèces mammifères (dont l'Homme), et oiseaux qu'elles soient sauvages ou domestiques. La prévalence est très variable en fonction des espèces. Elle est généralement plus élevée chez le mouton, la chèvre et le porc et moindre chez les bovins, les volailles, les chiens et les chevaux (6). La séroprévalence augmente aussi avec l'âge de l'animal. Cela est dû au mode de contamination par voie orale, ainsi qu'au cumul de l'exposition au cours de la vie (9). Chez le chat, qui est l'hôte définitif de *Toxoplasma gondii*, la séroprévalence est très variable en fonction des pays, ainsi que du mode de vie du chat. Un chat vivant en milieu urbain a moins de risque d'être séropositif qu'un chat vivant en milieu rural. Une étude a montré une séroprévalence de 21 % chez 282 chats urbains contre 54 % et 58 % chez 209 et 171 chats ruraux (6). Le climat joue également un rôle dans la séroprévalence : elle est plus élevée dans les régions à climat tempéré et humide, et moindre dans les régions à climat froid et sec. Au Ghana, chez le mouton et la chèvre, la séroprévalence est plus élevée dans les zones côtières (39,4 %) que dans les zones sèches (20 %) (6). Le mode d'élevage influence aussi la séroprévalence. Un animal élevé de manière artisanale, ou en plein air présente plus de risque d'infection par *T. gondii* (alimentation contenant de la viande peu ou pas cuite, oocystes présents sur le sol...) qu'un animal élevé de manière industrielle (peu de contact avec l'environnement, alimentation industrielle...).

De plus, certaines espèces développent plus facilement des kystes [Figure 3]. La viande de mouton est celle qui contient le plus de kystes. Lors d'une étude, 34 souches ont été isolées à partir de 82 carcasses (9). Le bœuf fait partie des espèces pour lesquelles les kystes tissulaires sont peu nombreux. De plus, ils ne persistent pas nécessairement durant toute la durée de vie de l'hôte (6). La fréquence de formation des kystes à l'intérieur des tissus conditionne l'importance de l'espèce dans la transmission du parasite à l'Homme.



Figure 3 : Fréquence des kystes tissulaires de *Toxoplasma gondii* dans la viande de différentes espèces animales (adapté de Tenter et al., 2000 (11))

En France, le ministère de l'agriculture a financé des plans de surveillance de la contamination par *T. gondii* dans les viandes ovines (2007), bovines (2009), et porcines (2013) consommées en France (9). Cette étude a permis, pour chaque espèce, de déterminer la séroprévalence du toxoplasme chez les jeunes animaux et chez les adultes, en faisant la distinction entre la viande d'origine française et la viande issue de l'importation, récupérée au

marché de Rungis [Tableau 1]. Concernant la viande porcine, la distinction a été faite entre les porcs élevés en plein-air et ceux issus de l'élevage hors-sol [Tableau 2].

Tableau 1 : Séroprévalence de *Toxoplasma gondii* dans les viandes ovines (2007) et bovines (2009) d'origine française et d'importation consommées en France (9)

	Viande ovines		Viandes bovines	
	Agneaux (< 12 mois)	Adultes	Veaux (< 250 jours)	Adultes
Origine française	13,1 %	69,5 %	2,5 %	15 %
Viande importée	15,9 %	50 %	6 %	34 %

Tableau 2 : Séroprévalence de *Toxoplasma gondii* dans les viandes porcines (2013) consommées en France (9)

	Viandes porcines	
	Porcelets (< 25kg)	Porcs charcutiers (> 6 mois, > 80 kg)
Porcs hors-sol	2,5 %	2,8 %
Porcs plein air	Non calculée (par manque de données)	6,3 %

Les résultats de l'étude ont permis de confirmer les données concernant l'influence du mode d'élevage et de l'âge de l'animal sur la séroprévalence. On voit qu'un porc élevé en plein air à 5,4 fois plus de risque d'être séropositif qu'un porc hors-sol. Pour les trois espèces, la séroprévalence augmente de façon plus ou moins importante avec l'âge de l'animal. On remarque également que *T. gondii* est plus présent dans les viandes issues de l'importation en comparaison à celle d'origine française.

L'étude a également mis en évidence des disparités régionales concernant la séroprévalence chez les viandes ovines et bovines [Figure 4]. A l'abattoir, on peut observer de fortes variations de prévalence en fonction des départements. En revanche, pour les porcs, il n'y a pas d'association entre la séroprévalence et le département d'abatage ou de naissance (9).

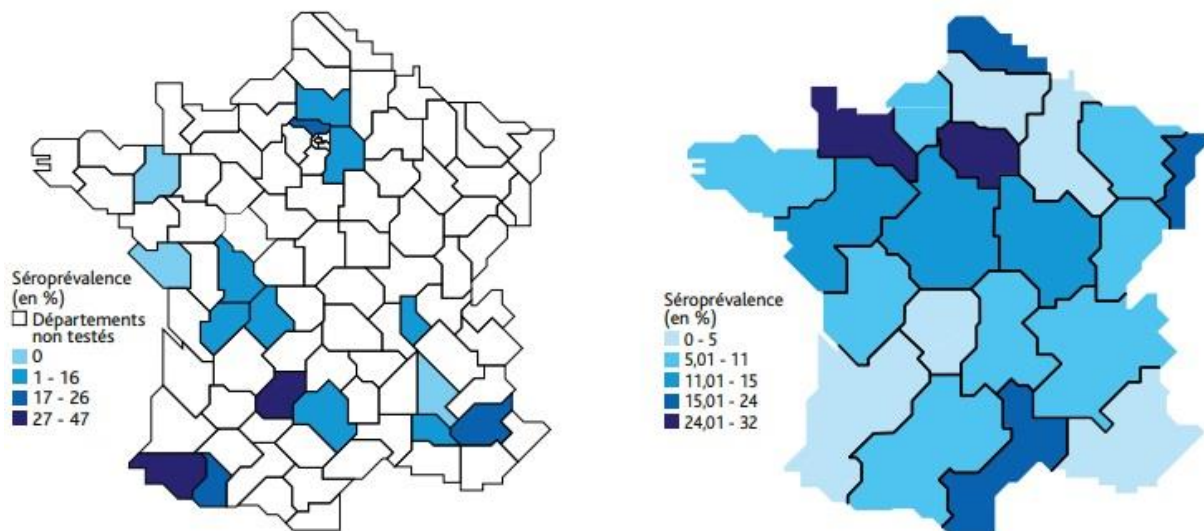


Figure 4 : Séroprévalence de la toxoplasmose chez les agneaux (à gauche) et chez les bovins (tous âges confondus) (à droite) (12)

I.4. Les différents stades infectieux

Au cours de son cycle parasitaire, le toxoplasme présente trois formes évolutives et morphologiques différentes :

- Les tachyzoïtes : forme végétative
- Les bradyzoïtes : forme de résistance tissulaire
- Les sporozoïtes : forme de résistance dans le milieu extérieur

I.4.1. Le tachyzoïte : forme végétative

Les tachyzoïtes correspondent à la forme asexuée à multiplication rapide du parasite durant la phase aiguë de l'infection. Anciennement appelé « trophozoïte », le terme tachyzoïte a été inventé par Frenkel en 1973 et provient du grec « *tachus* » qui signifie rapide. Ils sont parfois aussi appelés endodyozoïtes ou endozoïtes (13).

Il s'agit de la forme infectieuse du parasite chez l'hôte intermédiaire. Ils peuvent disséminer rapidement et se multiplier dans toutes les cellules de l'hôte mais particulièrement dans les phagocytes mononuclés. Des lésions nécrotiques sont observées dans les tissus où ils se développent. C'est la seule forme capable de traverser la barrière placentaire, elle est donc impliquée dans la transmission materno-fœtale de la toxoplasmose (14).

Un tachyzoïte a une forme de croissant de 6 à 8 micromètres de long sur 3 à 4 micromètres de large, avec une pôle apical effilé et un pôle postérieur arrondi [Figure 5] (15).

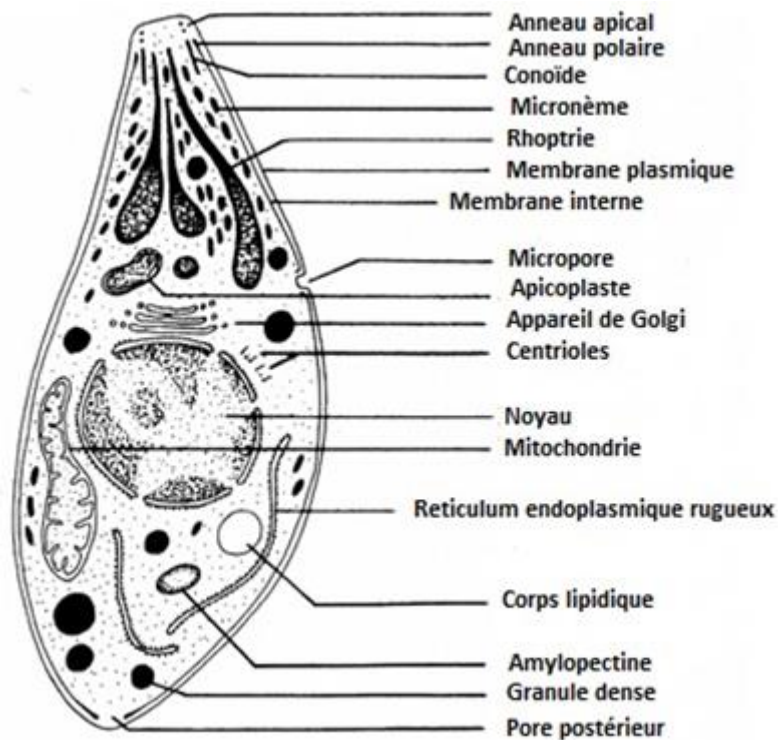


Figure 5 : Dessin schématique d'un tachyzoïte de *T. gondii* (adapté de Dubey et al., 1998 (13))

La partie antérieure comporte le complexe apical qui est une structure caractéristique de l'embranchement des Apicomplexa. On y retrouve le conoïde ainsi que des organites sécrétoires (rhoptries, granules denses et micronèmes) :

- Le conoïde est un ensemble de 6 à 8 microtubules enroulé en forme de ressort. A sa base, se trouve un anneau polaire qui sert d'insertion à 22 microtubules qui eux s'étendent sur toute la longueur de la cellule sous la membrane interne. On note aussi la présence de deux microtubules internes qui se terminent dans le conoïde [Figure 6].
- Les rhoptries, qui sont au nombre de 10 environ, prennent la forme d'une massue avec un col antérieur étroit et une extrémité postérieure en forme de sac.
- Les granules denses sont des organites sphériques situés de part et d'autre du noyau, et ayant un diamètre de 200 nanomètres environ (13). Leur contenu homogène est très dense aux électrons.
- Les micronèmes sont des organites en forme de bâtonnets de plus petite taille que les granules denses, et qui sont principalement situés dans la partie antérieure du parasite.

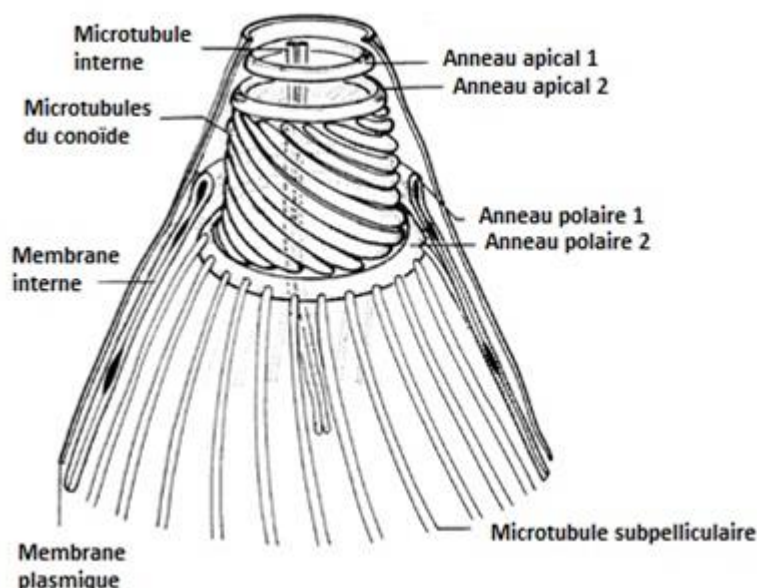


Figure 6 : Complexe apical de *T. gondii* (adapté de Dubey et al., 1998 (13))

Même si ses fonctions ne sont pas encore totalement connues, on sait que ce complexe participe à la mobilité du parasite mais aussi à la pénétration et l'accroissement du parasite au sein de la cellule hôte (7). En effet, le conoïde joue le rôle d'organe de reconnaissance qui peut tourner, s'incliner, pivoter, s'étendre, se rétracter pour sonder l'enveloppe de la cellule hôte (13). Les substances sécrétées par les micronèmes permettent principalement l'attachement du toxoplasme à la cellule hôte avant la pénétration (10), tandis que les rhoptries sécrètent une enzyme protéolytique appelée PEF (Penetration-Enhancing Factor) qui permet une lyse de la paroi de la cellule hôte. Les granules denses, eux, interviennent dans la formation et l'agrandissement de la membrane de la vacuole parasitophore, mais aussi dans la formation d'un réseau tubulaire interne une fois la pénétration du parasite dans la cellule (13).

Un tachyzoïte possède également des organites communs à toutes cellules : un noyau (comprenant un nucléole central, et des grains de chromatine), un réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi, une mitochondrie, des ribosomes, ainsi que des grains d'amylopectine. L'enveloppe comprend trois membranes : une membrane plasmique externe (ou plasmalemma), et deux membranes internes étroitement liées [Figure 5]. Les tachyzoïtes de *T. gondii* possèdent également un autre organite typique des Apicomplexa, l'apicoplaste. Il s'agit d'un plasmide dérivant d'un chloroplaste ancestral entouré de quatre membranes et situés en avant du noyau (13). Son rôle n'est pas encore totalement connu, mais il s'agit d'une cible intéressante pour les recherches thérapeutiques (6).

Les tachyzoïtes pénètrent dans les cellules hôtes en 15-20 secondes environ, de façon active ou par phagocytose (13). La cellule peut contenir de 8 à 32 tachyzoïtes, elle devient globuleuse et est nommée « pseudo-kyste » (14). Une fois dans la cellule, le tachyzoïte devient ovoïde et s'entoure d'une vacuole parasitophore. On observe alors l'accroissement progressif de la membrane vacuolaire ainsi que la formation d'un réseau tubulaire qui assure les échanges entre la vacuole parasitaire et la cellule hôte. Les tachyzoïtes se multiplient par endodyogénèse (deux cellules filles se forment à l'intérieur de la cellule mère) toutes

les 5 à 10h environ en fonction des souches [Figure 7]. Alors, la membrane de la cellule hôte se rompt lorsqu'elle ne peut plus supporter la croissance des tachyzoïtes (13).

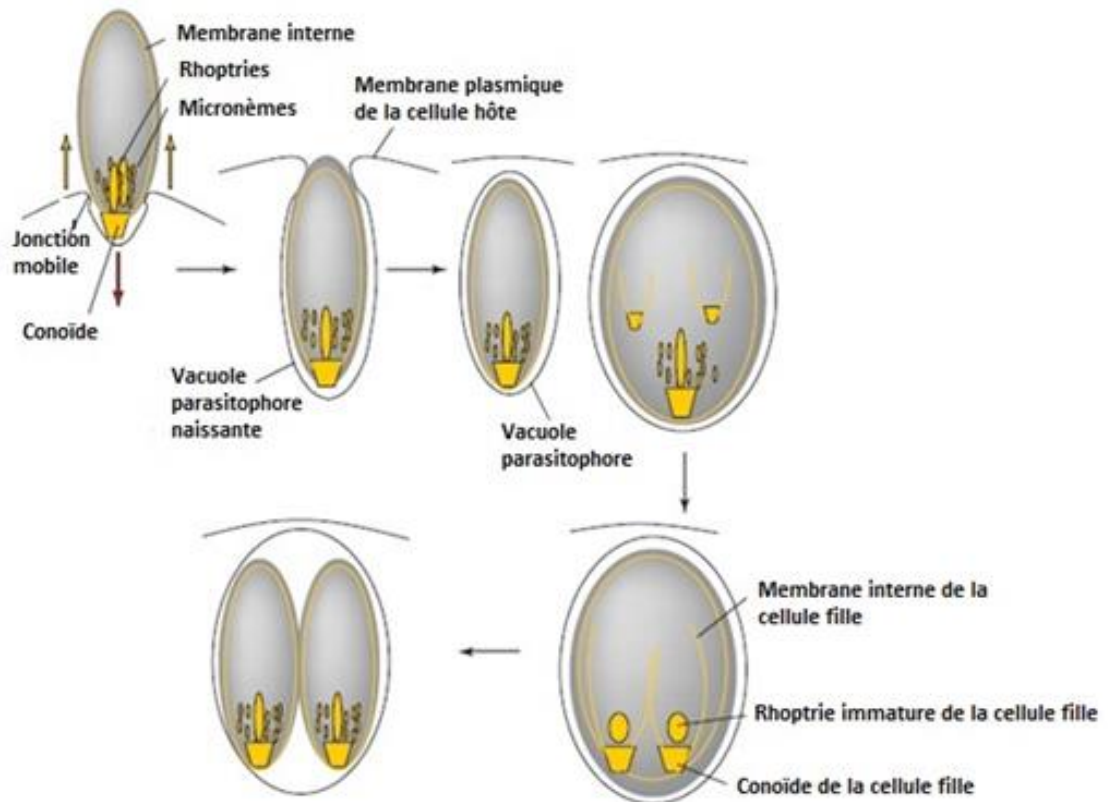


Figure 7 : Pénétration de *Toxoplasma gondii* à l'intérieur de la cellule hôte et division par endodyogénèse dans la vacuole parasitophore (adapté de Keeley et al., 2004 (16))

I.4.2. Le bradyzoïte : forme de résistance tissulaire

Les bradyzoïtes correspondent à la forme de résistance et de latence du parasite à l'intérieur de l'organisme. Comme les tachyzoïtes, ils ont été identifiés par Frenkel en 1973, et ont été nommés ainsi en raison de la lenteur de leur division (*bradus* = lent). Ils peuvent être également nommés cystozoïtes (13). Ils résultent de la transformation des tachyzoïtes lors de l'évolution de l'infection chez l'hôte intermédiaire et définissent la phase chronique de l'infection. La transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes, ainsi que l'épaississement progressif de la vacuole parasitophore afin de devenir une structure kystique, est un phénomène qui intervient rapidement après l'infection (dès 48h en culture cellulaire (6)). Ce phénomène est déclenché par une inhibition de l'activité mitochondriale des parasites sous l'influence de protéines de stress induites par différents stimuli (IFN- γ , NO, TNF, élévation du pH,...) (6).

Fonctionnellement, ils diffèrent des tachyzoïtes du fait de leur métabolisme ralenti. Morphologiquement, ils sont très proches, même s'ils s'en distinguent par des détails ultra-structuraux [Figure 8] (6) :

- Leur taille est légèrement plus petite ;
- Leur noyau est situé vers l'extrémité postérieure alors que celui des tachyzoïtes est plus central ;

- Les grains d'amylopectines ainsi que les micronèmes sont plus nombreux.

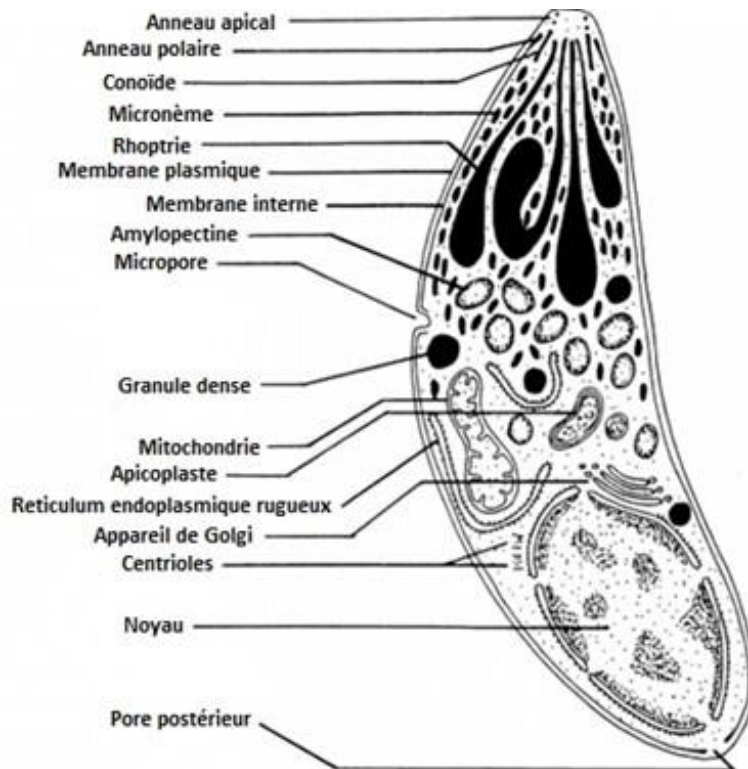


Figure 8 : Dessin schématique d'un bradyzoïte de *T. gondii* (adapté de Dubey et al., 1998 (13))

Les bradyzoïtes sont regroupés à l'intérieur de kystes sphériques ou ovoïdes de 5 à 100 μm de diamètre [Figure 9]. La taille des kystes varie en fonction de leur âge : les jeunes kystes tissulaires peuvent faire seulement 5 μm de diamètre et contenir seulement 2 bradyzoïtes alors que des kystes plus anciens sont de plus grandes tailles et peuvent contenir plusieurs centaines de bradyzoïtes (13). Leur forme peut également légèrement différer selon la localisation : les kystes tissulaires du cerveau sont plutôt sphériques, alors que les kystes intramusculaires sont allongés (13). Les parois du kyste sont élastiques et assez minces et possèdent une origine cellulaire et parasitaire. Cette paroi ou membrane est imperméable aux défenses immunitaires ainsi qu'aux traitements actuels.

Bien que la formation des kystes soit possible dans n'importe quel type cellulaire, ils siègent principalement dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et rétinienne (6). En effet, les anticorps, les cellules immunocompétentes (lymphocyte T, macrophages) et les médiateurs de l'inflammation (lymphokines, interférons...) accèdent moins facilement à ces localisations (14).

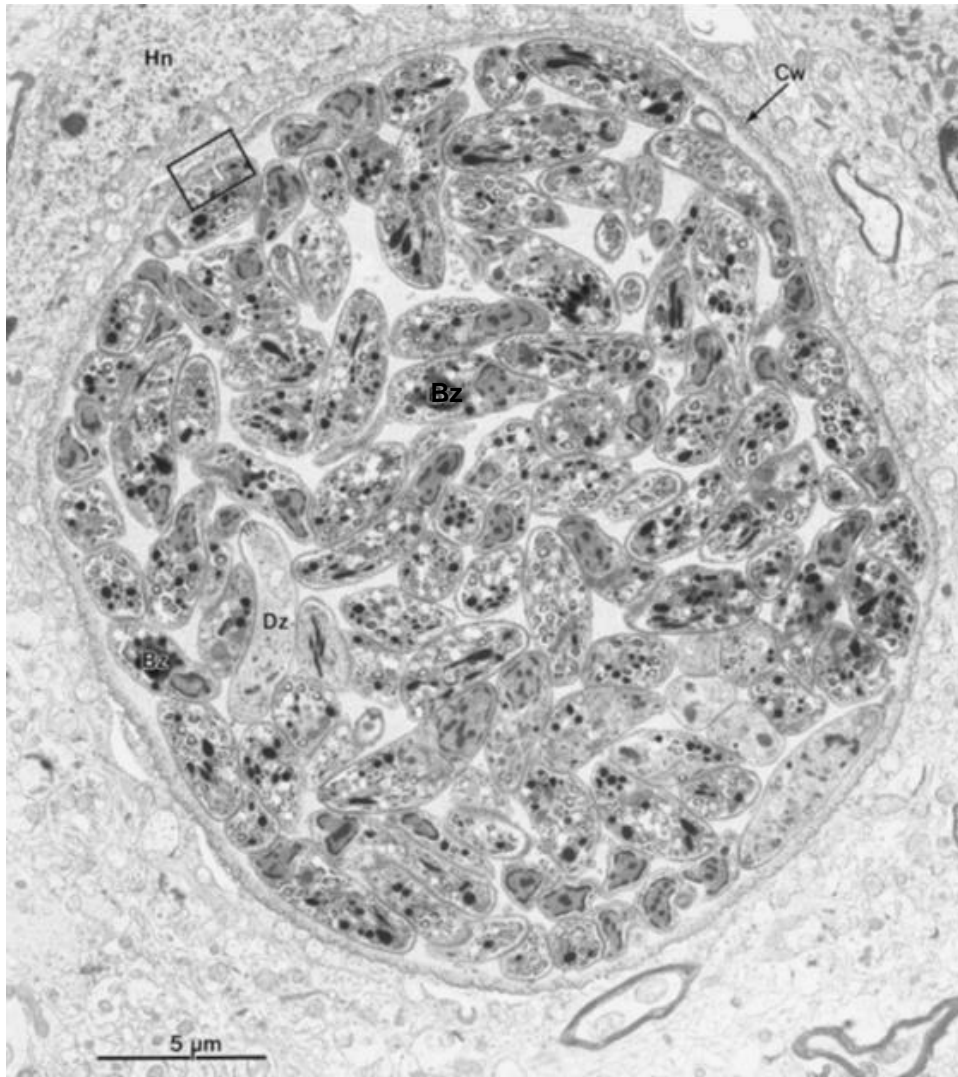


Figure 9 : Kyste tissulaire présent dans le cerveau d'une souris ayant été inoculée 8 mois plus tôt avec des oocystes de *T. gondii* (13)

Cette section ultra-fine du kyste montre environ 110 bradyzoïtes (Bz). Le kyste tissulaire est entouré d'une paroi relativement mince (Cw) et est situé dans le cytoplasme de la cellule hôte près du noyau de la cellule hôte (Hn). Quelques bradyzoïtes semblent avoir dégénéré (Dz).

Les kystes persistent tout au long de la vie de la cellule hôte. Si les cellules hôtes meurent, la paroi du kyste se rompt et les bradyzoïtes sont libérés dans la circulation extracellulaire [Figure 10]. Chez une personne immunocompétente, ils seront alors détruits ou pénétreront dans de nouvelles cellules pour former de nouveaux kystes (6). Chez une personne avec un système immunitaire affaibli, les bradyzoïtes peuvent se transformer en tachyzoïtes.



Figure 10 : Rupture d'un kyste toxoplasmique et libération de bradyzoïtes (17)

La persistance des kystes dans l'organisme permet de prévenir contre toute nouvelle infection. En effet, ils produisent des antigènes qui traversent la membrane kystique et qui permettent donc d'entretenir l'immunité.

I.4.3. Le sporozoïte : forme de résistance dans le milieu extérieur

Les sporozoïtes sont issus de la reproduction sexuée (ou gamétogonie) qui a lieu dans l'épithélium intestinal des chats et des félinés sauvages qui sont les hôtes définitifs du parasite. Ils sont présents dans les oocystes sporulés qui constituent la forme de résistance du parasite dans le milieu extérieur. C'est la forme qui est responsable de la contamination chez l'hôte intermédiaire par ingestion d'aliments souillés.

La reproduction sexuée amène à la formation d'un zygote appelé oocyste non sporulé. Les oocystes non sporulés sont de forme sphérique à subsphérique et possèdent un diamètre de 10 à 12 μm . Leur paroi est constituée de deux couches incolores en microscopie optique et ils contiennent une masse unique, le sporoblaste (6,13). Ils sont éliminés par les fèces de l'hôte définitif et doivent subir une sporulation dans le milieu extérieur pour devenir infestants. La sporulation est un processus qui dure entre 1 et 5 jours en fonction de la température, de l'humidité, et de l'aération (13). Les oocystes sporulés ont une forme sphérique à ellipsoïdale. A l'intérieur de l'oocyste se forme 2 sporocystes ovoïdes de 6 à 8 μm contenant chacun 4 sporozoïtes haploïdes [Figure 11] (13). En microscopie optique et électronique, les sporozoïtes sont morphologiquement semblables aux tachyzoïtes et bradyzoïtes. La seule distinction est l'abondance de micronèmes, de rhoptries, ainsi que de grains d'amylopectine dans les sporozoïtes par rapport aux autres formes infestantes (13).

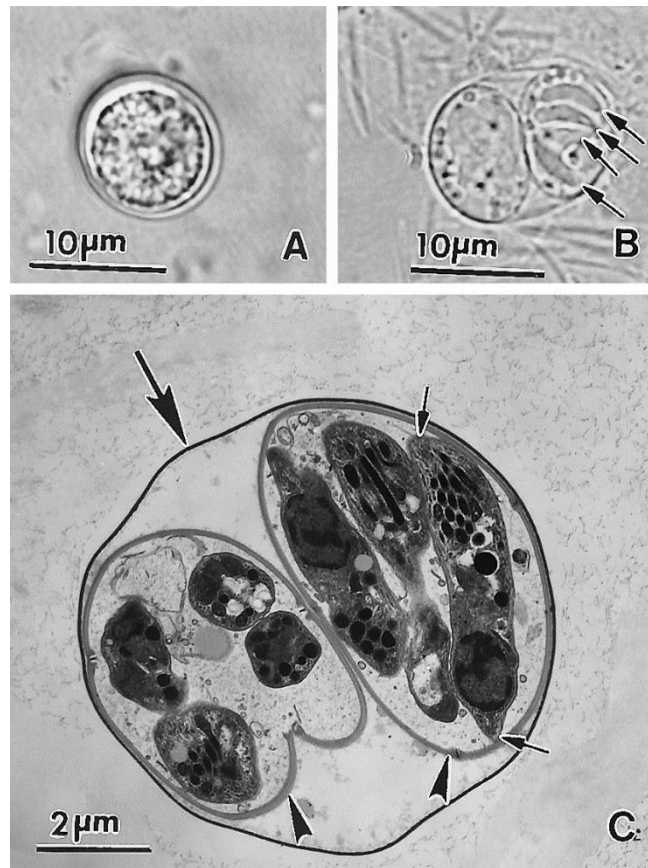


Figure 11 : Oocystes de *T. gondii* (13)

A : Oocyste non sporulé. B : Oocyste sporulé avec deux sporocystes. Quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles dans l'un des sporocystes. C : Micrographie électronique à transmission d'un oocyste sporulé. Paroi fine de l'oocyste (grande flèche), deux sporocystes (pointes de flèches) et les sporozoïtes, dont l'un est coupé longitudinalement (petites flèches)

La paroi des oocystes sporulés est épaisse, elle est composée de 3 couches, ce qui confère aux oocystes une forte résistance.

1.5. Résistance des différentes formes de *Toxoplasma gondii*

1.5.1. Tachyzoïte

Les tachyzoïtes sont des organismes fragiles, très peu résistants aux conditions extérieures. Etant présents uniquement lors de la phase aiguë de l'infection, ils ont une durée de vie très courte. Ils sont facilement dégradés par les sucs gastriques et les enzymes protéolytiques donc une ingestion de tachyzoïte entraîne que très rarement une contamination. Cependant, ils tolèrent l'action de la pepsine durant 2h maximum (18).

Ils peuvent persister pendant une semaine dans du lait à 4°C, et jusqu'à 3 jours dans du lait à température ambiante, ce qui peut représenter une source de contamination [Tableau 3]. Lors d'une primo-infection chez des femelles laitières (chèvres, brebis, vaches, chamelles...), la présence de tachyzoïtes dans le lait est prouvée. Même s'ils sont quasiment toujours détruits par les sucs gastriques, on peut noter quelques cas de contamination à la suite d'une ingestion de lait de chèvre non pasteurisé ou de fromage de chèvre frais au lait cru (6,18). On retrouve dans la littérature également le cas d'une femme primo-infectée ayant transmis le toxoplasme à son nouveau-né par le biais du lait maternel durant l'allaitement (18).

Ils sont sensibles à la dessiccation et à la pasteurisation. Ils résistent 30 minutes à 45°C mais sont détruits après 30 minutes à 50°C. Ils sont également sensibles à la congélation (6).

I.5.2. Bradyzoïte

Les bradyzoïtes contenus dans les kystes sont plus résistants que les tachyzoïtes. Etant à l'origine de la phase chronique de l'infection, ils ont une longue durée de vie. Ils sont encore infectieux après deux heures en milieu acide, et sont résistants à la digestion et aux enzymes gastriques. Ils sont responsables de la propagation de la maladie, leur ingestion pouvant entraîner une nouvelle contamination (6).

Ils sont résistants aux températures extrêmes. Dans des carcasses d'animaux, on estime qu'ils peuvent résister jusqu'à plusieurs jours à température ambiante et jusqu'à plusieurs mois à 4°C. Il faut une congélation à -12°C pendant 3 jours pour rendre inactifs les kystes. Cependant, cette durée peut varier selon l'épaisseur de la viande. En effet, plus la viande est épaisse, plus les kystes sont profonds, et plus le temps pour les inactiver peut être long. Il y a également des exceptions, la littérature faisant état d'un cas où des kystes infectieux ont été retrouvés après 16 jours à -20°C (6). A l'inverse, les kystes résistent à une température de plus de 50°C pendant 30 minutes mais sont totalement inactivés par une cuisson homogène à plus de 67°C pendant 10 minutes (6,19) [Tableau 3].

La destruction des kystes par un processus de salaison ou de fumaison est incertaine. En effet, les différentes études réalisées successivement par Jamra (1991), Navarro (1992), Dubey (1997), et plus récemment Hill (2004), sont contradictoires. La viabilité des kystes est fonction de la concentration en chlorure de sodium (NaCl), ainsi que de la température (6). Ils seraient détruits par une solution de NaCl à 6 % entre 4 et 20°C (18). Les kystes tissulaires présents dans la viande sont également détruits par une ionisation aux rayons gamma de 1 kilogray (kGy) (20).

I.5.3. Sporozoïte

Ils représentent la forme de résistance dans le milieu extérieur. La paroi des oocystes étant épaisse, elle confère aux parasites une forte résistance. Leur résistance dans l'environnement est fonction du stade de sporulation de l'oocyste (6).

La température exerce une influence sur la sporulation des oocystes de *T. gondii*. Les oocystes non sporulés perdent leur capacité à sporuler après un jour à -21°C, 7 jours à -6°C ou encore 10 minutes à +50°C (6). Après une durée d'exposition de 6 à 11 semaines à 4°C, une sporulation est possible après une remise à température ambiante. Ils sont détruits par une exposition à + 37°C pendant 24 heures (6).

Les oocystes sporulés peuvent persister de nombreux mois dans l'environnement (à la surface du sol, dans la terre, l'eau, les matières fécales...). A 4°C, ils restent viables pendant au moins 4 ans et demi, tout en restant infectants pendant 18 mois minimum dans un sol humide, ou sur les végétaux. Ils peuvent survivre 32 jours à 35°C, et 9 jours à 40°C mais ils ne restent infectieux que pendant 1 jours à 45°C, 1 heure à 50°C, et 1 minute à 60°C (6). La congélation n'est pas suffisante pour tuer la majorité des oocystes sporulés. Ils restent viables après 28 jours à -21°C et infestants pendant 106 jours à -5°C et -10°C [Tableau 3] (6).

Ils sont détruits par une ionisation de 0,5 kGy, et sont sensibles à la dessiccation. A contrario, ils sont très résistants en milieu acide et alcalin (pH < 1 ou > 12). Ils résistent à une grande majorité des agents utilisés pour la désinfection et notamment à l'hypochlorite de

sodium (NaClO, plus couramment appelé « eau de javel »), et aux alcools. Il faut mettre en contact une solution d'éthanol pur à 99 % avec les oocystes pendant 24h afin de les inactiver (6). Ils sont sensibles à l'ammoniaque (à 28 % pendant 10 minutes, ou à 5,5 % pendant 3 heures), et aux solutions de formol à 10 % (6). La résistance à ces nombreux agents chimiques peut expliquer leur présence dans l'eau et les aliments (21).

Tableau 3 : Résistance des différents stades infectieux de *Toxoplasma gondii* (6,18,20)

Stade parasitaire	Survie		Destruction	
Kystes à bradyzoïtes	+ 4 °C - 20 °C Trypsine 0,5 % Pepsine acide	+ de 3 semaines 3 heures > 1 heure > 2 heures	- 12 °C à cœur - 20 °C + 50 °C + 67 °C à cœur	> 3 jours 11 jours > 30 minutes 10 minutes
	NaCl 3,3 % à 4 °C NaCl 3,3 % à 20 °C	21 jours 3 jours	NaCl 6 % entre 4 et 20 °C	
			Irradiation 1kGy Haute pression (300 MPa)	
Tachyzoïtes	+ de 4 °C + 45 °C Trypsine 0,5 % Pepsine acide	Quelques jours (lait) 30 minutes 1 heure < 2 heures	+ 50 °C	30 minutes
			Dessiccation / Pasteurisation Chaleur Congélation	
Oocystes	60 °C 50 °C 45 °C 40 °C 35 °C	1 minute 1 heure > 1 et < 2 jours > 9 et < 28 jours > 32 et < 62 jours	55 °C 60 °C 340 MPa NaOH (pH ≥ 12)	2 minutes 1 minute 1 minute 24 heures
	+ 4 °C 0 °C - 5 / - 10 °C H ₂ SO ₄ à + 4 °C	54 mois > 13 mois > 106 jours 18 mois	Irradiation 0,5 kGy Dessiccation	

I.6. Cycle parasitaire

Le cycle parasitaire a été décrit de façon complète pour la première fois par Frenkel en 1969 (9). Il a permis de mettre en évidence l'hôte définitif, le chat (ainsi que quelques autres félinés), et les hôtes intermédiaires. Contrairement à la plupart des espèces des Apicomplexa qui ont une gamme d'hôtes restreinte, tous les mammifères à sang chaud (dont les chats), les oiseaux ainsi que l'Homme peuvent être des hôtes intermédiaires de ce parasite. Le toxoplasme a été décrit chez plus de 350 espèces animales, mammifères et oiseaux, la plupart vivant dans un environnement sauvage (22). Le chat est appelé « hôte complet » car il joue à la fois le rôle d'hôte définitif et d'hôte intermédiaire (9).

Le cycle comporte une multiplication asexuée qui s'effectue dans les différents tissus des hôtes intermédiaires, et une multiplication sexuée qui s'effectue uniquement dans l'épithélium intestinal du chat. La particularité du toxoplasme au sein des autres coccidies est la possibilité de transmission du parasite par carnivorisme entre hôtes intermédiaires sans intervention de l'hôte définitif (22).

Par conséquent, le toxoplasme peut se transmettre entre deux hôtes définitifs, entre un hôte définitif et un hôte intermédiaire, ainsi qu'entre deux hôtes intermédiaires [Figure 12].

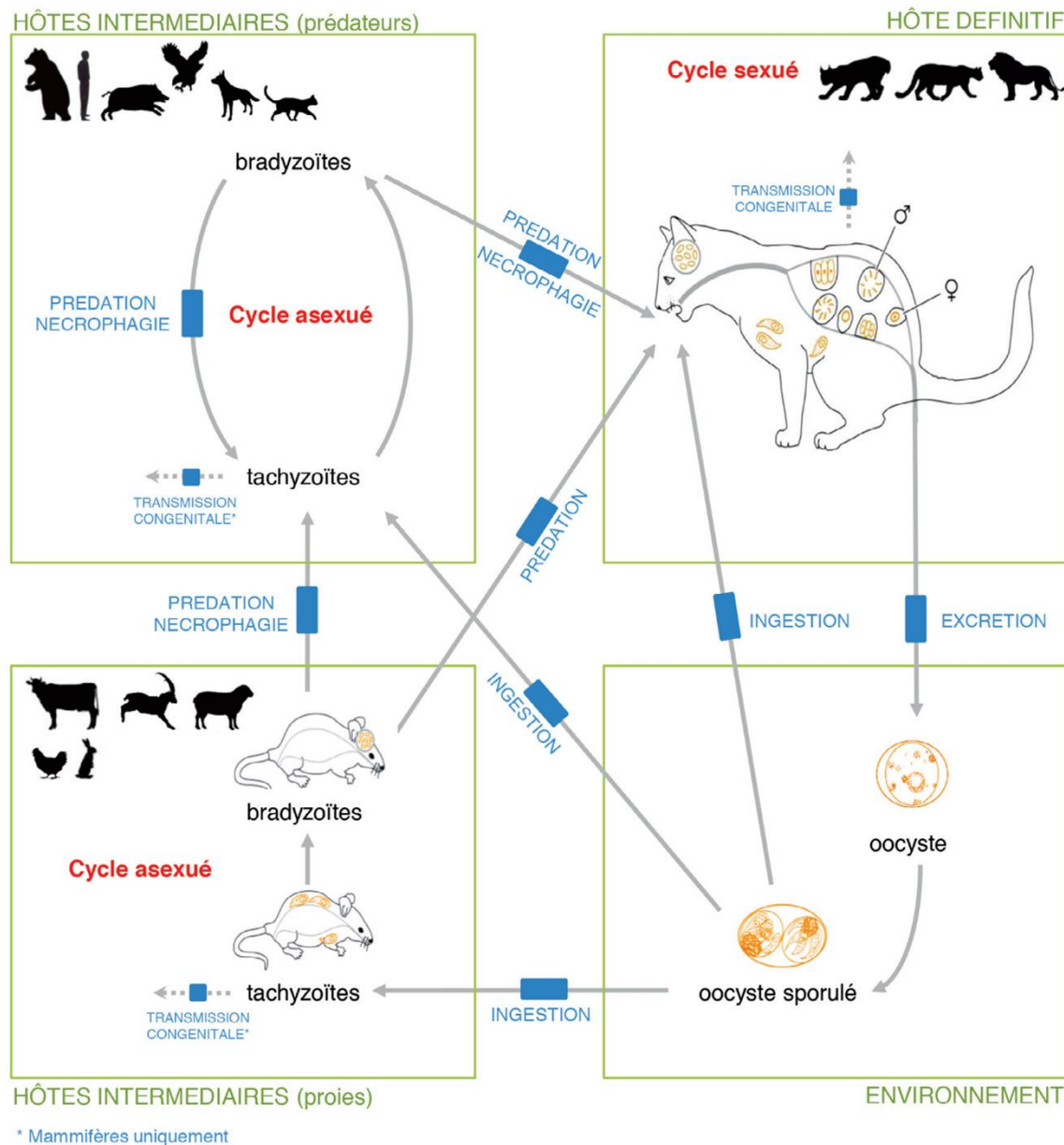


Figure 12 : Cycle parasitaire de *Toxoplasma gondii* (9)

I.6.1. Chez l'hôte définitif

Chez le chat (ou les autres félinés), le cycle est dit « complet » car on observe une multiplication asexuée suivie d'une reproduction sexuée.

L'hôte définitif s'infecte après ingestion d'oocystes sporulés (sporozoïtes) présents dans la terre, les végétaux ou l'eau douce, ou par carnivorisme en dévorant des mammifères ou oiseaux contenant des kystes tissulaires (bradyzoïtes). Au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle, sous l'action d'enzymes gastriques, on observe une lyse de la paroi des kystes et des oocystes libérant les bradyzoïtes et les sporozoïtes dans la lumière intestinale. Ils se transforment ensuite rapidement en tachyzoïtes qui envahissent les cellules de la *lamina propria*. Ces derniers se multiplient rapidement par endodyogénies successives (reproduction asexuée), et disséminent dans la circulation sanguine et lymphatique par l'intermédiaire des monocytes/macrophages sanguins et lymphatiques (6,13,14,22).

Conjointement, certains tachyzoïtes se différencient en mérozoïtes au niveau de l'épithélium de l'illéon, et ils se multiplient par schizogonie. C'est un processus au cours duquel les noyaux se divisent à l'intérieur d'un même cytoplasme avant une fragmentation tardive du cytoplasme. On observe alors la formation d'autant de parasites que de noyaux formés (14). Une fois libérés, les mérozoïtes se différencient en microgamètes mâles et macrogamètes femelles. C'est le début de la gamétogonie qui correspond à la phase de reproduction sexuée. Le microgamète mâle ou « microgamétocyte » est ovoïde ou en forme d'ellipse, et possède un flagelle. Durant la microgamétogénèse, son noyau se divise et produit entre 10 et 21 noyaux. Le macrogamète femelle ou « macrogamétocyte » est de forme sphérique et possède un noyau central (13). Les microgamètes, qui peuvent être au nombre de 21, utilisent leurs flagelles pour se déplacer et aller à la rencontre des macrogamètes. La fécondation a alors lieu, et donne naissance à des oocystes non sporulés qui sont éliminés par millions dans les fèces du féliné durant 7 à 15 jours. La durée entre l'infestation et la production des oocystes dépend du stade parasitaire ingéré, mais aussi de l'âge du chat. En effet, elle est estimée à 3 jours pour une ingestion de kystes et jusqu'à 49 jours pour une ingestion d'oocystes (9). De même, moins de 30 % des chats excrètent des oocystes après avoir ingéré des tachyzoïtes ou des oocystes, alors que ce taux atteint presque 100 % lorsqu'il s'agit d'une ingestion de kystes tissulaires (13). La primo-infection chez le chat lui confère une immunisation solide contre les prochaines infections. Il semblerait que l'émission d'oocystes dans les fèces du chat se produise uniquement lors de la primo-infection (9).

Les oocystes immatures subissent alors une sporulation dans le milieu extérieur afin de devenir infectieux. La sporulation est un processus qui prend entre 1 et 5 jours, en fonction du climat, et qui permet la formation de 8 sporozoïtes. Plus le climat est chaud et humide, plus la durée de sporulation sera courte. Les oocystes sporulés peuvent rester quiescent dans l'environnement pendant plus d'un an et peuvent être à l'origine de nouvelles contaminations (par ingestion par les hôtes intermédiaires ou définitifs) (9).

I.6.2. Chez l'hôte intermédiaire

Chez les hôtes intermédiaires, seule la partie asexuée du cycle peut avoir lieu. Cette partie est similaire à celle que l'on peut observer chez l'hôte définitif. L'Homme (ainsi que les autres hôtes intermédiaires), se contamine soit par ingestion d'oocystes sporulés présent dans l'environnement (principalement au travers d'aliments souillés), soit par ingestion de kystes présents dans de la viande parasitée crue ou pas assez cuite.

Au niveau de l'intestin, sous l'action d'enzymes protéolytiques, la paroi des oocystes et des kystes se rompt permettant ainsi la libération des sporozoïtes et des bradyzoïtes dans la lumière intestinale. Ces derniers pénètrent dans les cellules épithéliales intestinales et se transforment rapidement en tachyzoïtes qui envahissent les cellules de la *lamina propria*. Les

tachyzoïtes se multiplient par endodyogénies répétées (reproduction asexuée) toutes les 5 à 10 heures en fonction de la souche, et se propagent dans tout l'organisme via les systèmes lymphatiques et sanguins. Ils peuvent également franchir la barrière placentaire et peuvent donc être à l'origine de la contamination fœtale. La multiplication et la dissémination rapide du parasite dans l'organisme correspond à la phase aiguë de la maladie (9,22).

Après une parasitémie brève, de quelques jours à quelques semaines, on observe un ralentissement du métabolisme du parasite et une transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes sous l'influence du système immunitaire. Les bradyzoïtes sont contenus par centaines dans les kystes tissulaires et correspondent à la phase chronique de la maladie. Les kystes peuvent se former dans n'importe quels tissus mais ils persistent préférentiellement dans les organes à faible réponse immunitaire tels que les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et rétinienne (10). Les kystes peuvent persister durant toute la vie de l'hôte, ils jouent donc un rôle important dans l'entretien de l'immunité et dans la réactivation de l'infection lors d'une immunodépression.

Les kystes présents dans les tissus de l'hôte intermédiaire représentent une source de contamination pour un hôte définitif ou un autre hôte intermédiaire par carnivore principalement. Après l'ingestion de kystes par le nouvel hôte, un nouveau cycle recommencera et il hébergera à son tour des kystes tissulaires quiescents.

II. La toxoplasmose

II.1. Généralités

II.1.1. Epidémiologie

La toxoplasmose est une des zoonoses les plus fréquentes dans le monde. Elle est présente sur tous les continents et sous toutes les latitudes. On estime qu'un tiers de la population mondiale est exposée à *Toxoplasma gondii* (18).

De nombreuses études ont été menées afin d'évaluer la séroprévalence de la toxoplasmose dans de multiples pays ou régions. Toutefois, son incidence au sein de la population générale reste difficile à évaluer car l'infection est souvent asymptomatique, et elle ne fait pas partie des maladies à déclaration obligatoire (décret du 16 mai 2001). Les chiffres concernant la prévalence retrouvés dans les différentes études sont, donc, inférieurs à la réalité. De plus, les réactifs utilisés pour ces études peuvent manquer de sensibilité et ne permettent pas toujours de détecter un faible taux d'anticorps, pourtant signe d'une infection (6).

II.1.1.1. Prévalence mondiale

La séroprévalence est fortement variable selon les pays (de 7 à 80 %), et parfois selon les régions à l'intérieur d'un même pays (6) [Figure 13].

Cette forte variation des prévalences peut avoir plusieurs causes (6) :

- Les conditions climatiques (température, hygrométrie, altitude...) : elles affectent la survie du parasite dans l'environnement. De plus, la sporulation des oocystes étant favorisée par la chaleur et l'humidité, la toxoplasmose serait plus fréquente dans les régions à climat tempéré ou chaud et humide que dans les régions à climat froid et sec ;
- Le mode de vie : le lavage des mains et des légumes, le contact avec le sol, la qualité de l'eau consommée ;
- Les habitudes alimentaires : type de viande consommée, méthode de cuisson (la consommation de viande crue ou peu cuite augmente le risque d'infection par le toxoplasme) ;
- L'âge des sujets : la prévalence augmente avec l'âge du sujet ;
- L'importance de la population de chat : plus il y a de chats dans l'environnement, plus le nombre d'oocystes présents est élevé. Par conséquent, le risque de contamination pour l'humain augmente.

Les pays ayant les plus fortes prévalences (> 60 %) sont principalement situés en Amérique Latine, en Afrique (et notamment les pays bordant le Golfe de Guinée), ainsi qu'en Asie du Sud-Est. Les Etats-Unis (entre 10 et 20 %), le Royaume-Uni (< 10 %), ainsi que les pays de Nord de l'Europe (11 % en Norvège) possèdent une prévalence faible (6,23). Cela s'explique notamment par leurs habitudes alimentaires et la consommation de viande bien cuite.

Eu Europe, la prévalence est globalement assez élevée mais présente de grandes variations selon les pays. Au contraire du Royaume-Uni et des pays scandinaves, la France,

l'Allemagne, l'Italie, la Belgique et la Suisse possèdent un niveau de séroprévalence beaucoup plus élevé (autour de 40 %) notamment en raison de la consommation de viande peu cuite ou fumée (9).

En Asie, hormis au Sud-Est, la prévalence de la toxoplasmose est globalement assez faible. Elle varie selon les pays, de 6,9 % en Corée à 55 % au Népal, ou dans certaines régions de Turquie (6). La Chine possède des niveaux de séroprévalence différents en fonction des régions : 7,3 % à Lanzou contre 39,1 % à Chengdu (6). Cependant, les deux études ont été réalisés avec une méthode sérologique différente ce qui peut constituer un biais pour les résultats.

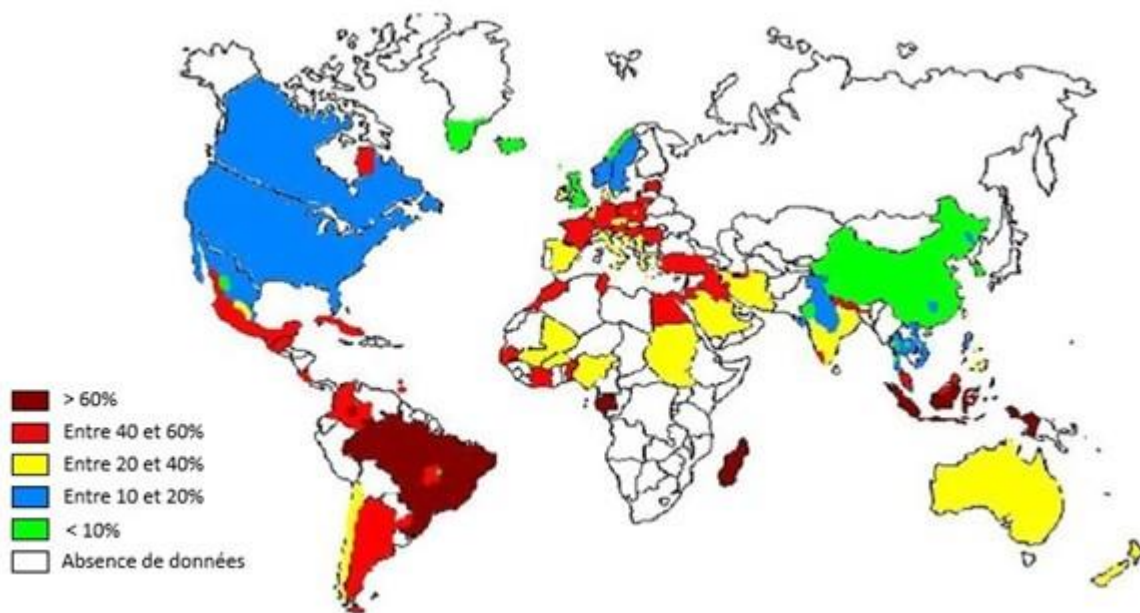


Figure 13 : Séroprévalence de la toxoplasmose dans les différents pays du monde (adapté de Pappas et al., 2009 (23))

Plusieurs études se sont portées sur l'influence du climat sur la prévalence de la toxoplasmose. Aux Etats-Unis, la séroprévalence est plus basse dans la région ouest (17,5 %), où le climat est sec, que dans l'est (29,5 %) où le climat est plus humide. En Guadeloupe, il a été démontré que la prévalence était corrélée avec la pluviométrie annuelle : 48 % pour des précipitations de 100 à 125 cm/an contre 65 % pour des précipitations de 200-225 cm/an (6). Cela corrobore le fait que la séroprévalence soit plus élevée dans les régions chaudes et humides.

II.1.1.2. Prévalence en France

En France, seules les femmes enceintes et les patients donneurs d'organes, de tissus, ou de cellules d'origine humaine, sont concernés par le dépistage systématique et obligatoire de la toxoplasmose. Une sérologie doit aussi être effectuée chez les patients recevant une greffe. Il est également recommandé d'effectuer un dépistage dans deux circonstances : chez les patients ayant le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) avec un suivi semestriel des sujets séronégatifs, et avant toute initiation de traitement immunosuppresseur (24). Les différentes études réalisées sur le territoire concernent principalement les femmes enceintes mais elles permettent une estimation de la séroprévalence globale de la population française.

La France possède un taux de prévalence parmi les plus élevés d'Europe mais il est en constante diminution depuis 1960, où il était de 82 % [Figure 14] (6,20). En 2016, il n'était plus que de 31,3 %. Une étude publiée en 2013 a estimé à 26,9 % la séroprévalence en France en 2020 (25).

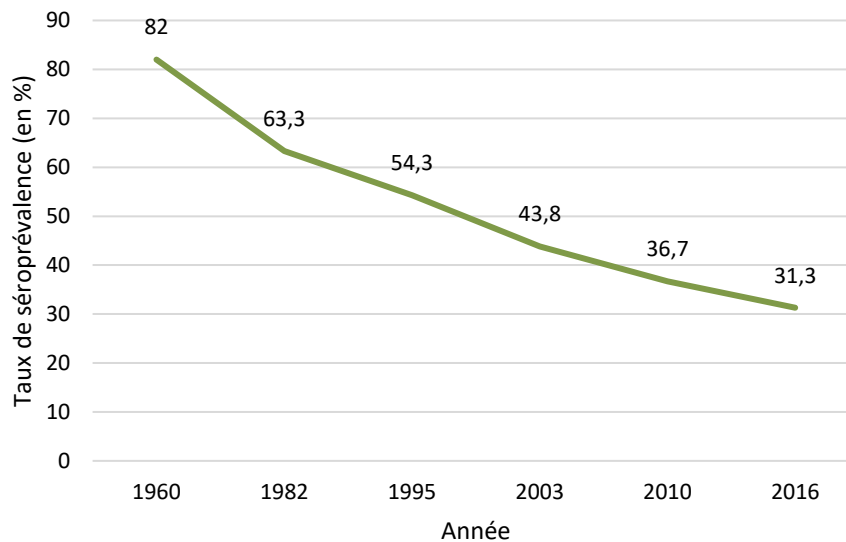


Figure 14 : Evolution de la séroprévalence en France entre 1960 et 2016

Cette baisse importante de la séroprévalence dans le temps peut s'expliquer par plusieurs facteurs (6) :

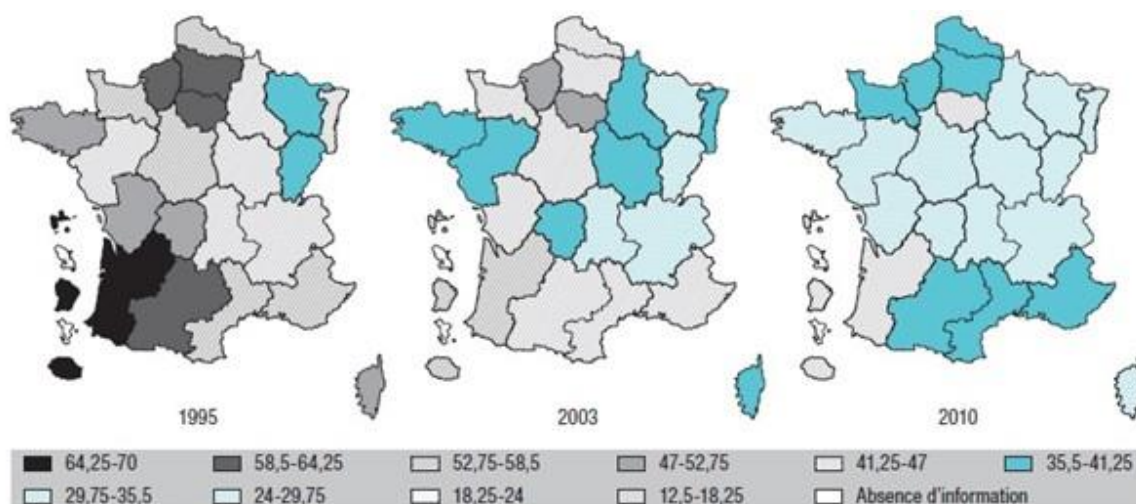
- Augmentation du niveau d'hygiène général ;
- Modification du mode d'élevage des animaux : de plus en plus d'animaux sont élevés de manière industriel, où la séroprévalence est plus faible que chez les animaux élevés de manière artisanal.
- Urbanisation : diminution du contact direct avec la terre et donc avec les oocystes ;
- Changement de l'alimentation des chats domestiques avec le passage à une alimentation plus industrielle, qui permet de réduire le niveau d'infestation des chats (notamment pour ceux évoluant en milieu urbain) ;
- Modification des habitudes alimentaires chez l'Homme avec une consommation plus importante de viande congelée ainsi qu'une baisse de la consommation de viande saignante et de viande ovine ;
- Facteurs techniques : changement de méthode utilisée pour l'analyse sérologique, ou modification dans l'interprétation des résultats.

La séroprévalence est significativement liée à l'âge [Tableau 4]. Elle augmente avec l'âge du sujet, ce qui est un résultat attendu car la toxoplasmose est une maladie immunisante, et qui possède un faible taux de mortalité.

Tableau 4 : Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes selon la classe d'âge en 2010. Données issues de l'Enquête nationale périnatale (26)

Classe d'âge	Effectif		Séroprévalence
	N	%	
< 20 ans	391	2,61	23,27
20 - 24 ans	2209	14,74	26,48
25 - 29 ans	4939	32,96	31,02
30 - 34 ans	4550	30,37	40,77
35 - 39 ans	2366	15,80	48,35
≥ 40 ans	529	3,53	52,93
TOTAL	14984	100	
MOYENNE			36,71

On observe de fortes variations régionales qui sont encore mal expliquées [Figure 15]. Le climat, la pluviométrie, ainsi que les habitudes alimentaires ont été évoquées afin d'expliquer ces différences (6). Une étude a mis en évidence une corrélation positive entre la séroprévalence et les zones géographiques où prédomine la consommation de viande de mouton (27). En 2010, lors de l'enquête nationale périnatale, les régions ayant la plus forte séroprévalence (> 40 %) étaient l'Aquitaine, l'Île de France, la Normandie, le Limousin, Midi-Pyrénées ainsi que les régions d'Outre-mer. Au contraire, les régions possédant de faibles séroprévalences (< 28 %) sont l'Alsace, l'Auvergne, la Bourgogne, Franche-Comté et la Champagne-Ardenne (26).



La nationalité possède aussi une influence sur la séroprévalence. En 2010, la séroprévalence était plus forte chez les femmes originaires d'Afrique subsaharienne ou d'Afrique du Nord (50,72 % et 43,80 %) que chez les femmes de nationalité française (36,37 %) (26). Entre 1995 et 2010, on a observé une baisse de 19 % chez les femmes de nationalité française, alors qu'elle n'était que de 2,7 % chez celles originaires d'Afrique de Nord. Concernant les femmes originaires d'Afrique subsaharienne, en revanche,

on a noté une augmentation de 8 % (6,26). Une des hypothèses pour expliquer les disparités de séroprévalence constatés entre les femmes de différentes nationalités serait une exposition plus précoce et plus grande à *T. gondii* dans le pays d'origine (26).

L'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2010 a mis en évidence une relation entre la séroprévalence et le niveau d'étude. On observe une séroprévalence plus élevée chez les femmes ayant un niveau d'étude inférieur au collège (40,16 %) que chez celles possédant au moins le baccalauréat (37,80 %) (26).

En France, près de 45 % des adultes ont été contaminés et on observe environ 200 000 à 300 000 nouvelles infections chaque année dont 20 000 à 45 000 cas symptomatiques et environ 2 700 cas de séroconversion chez la femme enceinte (28). Pour la période 2008-2013, Santé Publique France a estimé à 23 786 le nombre annuel moyen de cas symptomatiques (20). Chez les patients séropositifs au VIH, le nombre de cas déclarés de toxoplasmose inaugurale est d'environ 200 cas par an. On observe une diminution depuis les années 1992 et 1997 avec respectivement 800 et 250 cas par an (6). Dans cette catégorie de population, l'incidence de la toxoplasmose cérébrale était de 0,1 % en 2010 (20).

II.1.2. Les différents modes de contamination chez l'Homme

Chez l'Homme, la principale source de contamination est l'ingestion du parasite [Figure 16]. Il existe d'autres modes de transmission mais qui sont relativement rares et qui n'ont pas d'incidence épidémiologique notable (6). Il s'agit notamment de la contamination à la suite d'une greffe d'organe, d'une transfusion sanguine, ou faisant suite à un accident de laboratoire. En 2001, on avait recensé environ 50 cas d'infections liées à un accident de laboratoire. La contamination faisait suite soit à une ingestion d'oocystes, soit par inoculation accidentelle de tachyzoïtes à travers la conjonctive (6,29). On peut citer une dernière voie de transmission : la transmission transplacentaire qui est responsable de la toxoplasmose congénitale chez le fœtus en cas de primo-infection chez la mère (29).

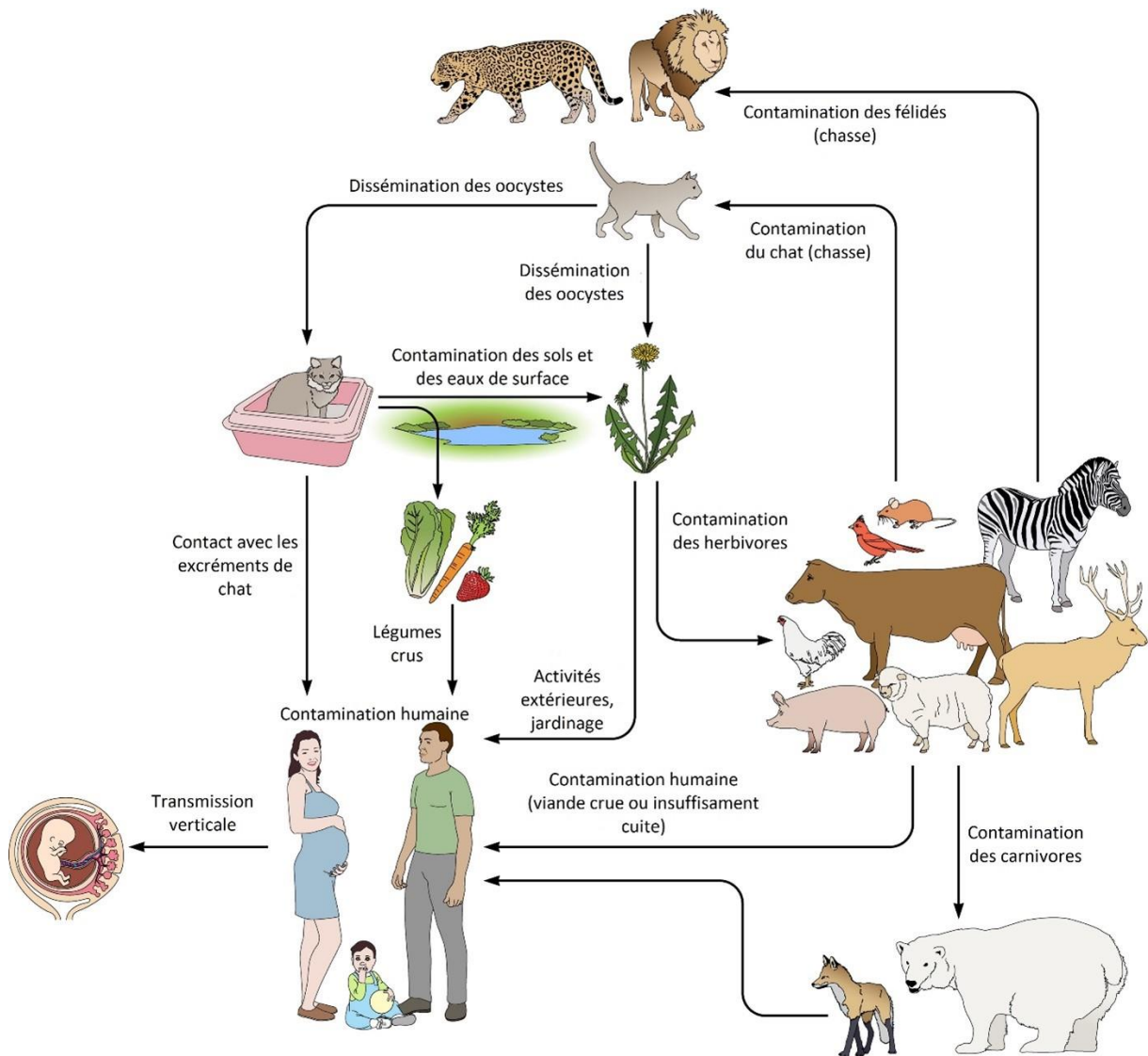


Figure 16 : Sources d'infection par *T. gondii* (adapté de Robert-Gangneux et al., 2012 (30))

II.1.2.1. A partir des kystes

La consommation de viande de mammifères, de volailles ou d'oiseaux infectés, contenant des kystes est la principale source de contamination dans les pays occidentaux. En Europe, elle serait responsable de 30 à 63 % des cas (30). Toutes les viandes provenant d'animaux homéothermes peuvent être source de contamination, cependant comme indiqué précédemment (cf I.3), le risque est plus ou moins important selon les espèces. C'est la consommation de viande ovine qui représente le plus de risque. Une bonne cuisson de la viande (+ de 67°C à cœur pendant 10 minutes), ou une congélation préalable (-12°C pendant 3 jours) permet d'inactiver les kystes et est donc nécessaire pour rendre nul le risque de contamination.

Entre 1965 et 2001, dans le monde, il y a eu 11 épisodes de cas groupés de toxoplasmose liés à la consommation de viande insuffisamment cuite dont 5 épisodes qui concernaient de la viande de mouton (6). Toutefois, l'origine n'a été confirmée que dans une seule étude, où le parasite a pu être isolé. En France, un seul épisode de cas groupés d'origine alimentaire a été recensé. Il s'agit de cinq membres d'une même famille qui ont présenté les signes d'une infection toxoplasmique (fièvre, asthénie, ganglions) à la suite d'un repas au

restaurant avec consommation de viande d'agneau peu cuite (6). Leur infection a été confirmée par sérologie (présence d'IgG, IgM très élevé, et faible avidité des IgG).

Ce sont les kystes qui sont à l'origine des rares cas de contamination à la suite d'une transplantation d'organe solide. La greffe d'un organe enkysté provenant d'un donneur ayant une infection chronique à *T. gondii* chez un receveur non-immunisé peut être à l'origine d'une primo-infection chez ce dernier. Le risque est différent en fonction de l'organe transplanté. Par ordre décroissant de fréquence, ce sont les greffes de cœur, de cœur-poumon, de foie, et de rein qui sont le plus à risque d'infection (6). Cela s'explique par le fait que le cœur soit un lieu privilégié pour l'implantation des kystes (30). Toutefois, l'apparition d'une toxoplasmose aiguë à la suite d'une greffe peut aussi résulter de la réactivation d'une infection préexistante latente liée à la prise des traitements immunosuppresseurs. Après l'étude de 31 cas de toxoplasmose à la suite d'une transplantation rénale, l'organe transplanté a été mis en cause dans 10 cas. Pour deux cas, il s'agissait d'une réactivation d'une infection latente et pour les 19 autres la source d'infection n'a pas pu être établie (31).

II.1.2.2. A partir des oocystes

Les oocystes sont responsables de 6 à 17 % des cas de contamination en Europe (30). Ils sont présents en grande quantité dans l'environnement, un seul chat pouvant excréter plus de 100 millions d'oocystes non-sporulés dans l'environnement. De plus, ils sont très résistants aux conditions climatiques. De part cette forte présence durable dans l'environnement, les oocystes peuvent souiller le sol, l'eau, les végétaux, qui représentent autant de sources de contamination pour l'Homme. Le contact direct avec un chat n'est pas considéré comme un facteur de risque d'infection.

Dans la majorité des cas, l'infection fait suite à la consommation de fruits ou de légumes crus mal lavés et souillés par les oocystes. Selon plusieurs études, cette consommation est associée à un risque accru de primo-infection (30). La contamination par de l'eau souillée par des oocystes est beaucoup plus rare en France, du fait de l'efficacité des méthodes de traitement des eaux. En effet, les filtres utilisés en France ont un diamètre de 4 µm alors que celui des oocystes est de 10 à 12 µm (29). Mais dans certains pays, la consommation d'eau souillée non traitée peut donner lieu à de petites épidémies de primo-infection symptomatique. La plus grande contamination liée à un réseau d'eau de distribution a eu lieu au Canada en 1995 avec 100 cas de toxoplasmose identifiés et un grand nombre de cas estimés (entre 2 900 et 7 720). Il y a eu 63 formes symptomatiques (dont 19 rétinochoroïdites) et 37 femmes enceintes asymptomatiques (6). Les oocystes ont également déjà été retrouvés dans de l'eau de mer et dans diverses espèces de coquillages dans des conditions naturelles (30). C'est pour cette raison qu'aux Etats-Unis, la consommation d'huîtres, de palourdes ou de moules est décrite comme facteur de risque d'acquisition de la toxoplasmose.

Cependant, malgré une fréquence moindre, la contamination peut être directe à la suite d'un contact avec un sol souillé par des oocystes, associé à une mauvaise hygiène des mains. Les situations à risque sont entre autres le jardinage, la réalisation de travaux extérieurs, le fait de jouer dans les bacs à sable... Ce mode de contamination est important chez les enfants, qui ont moins de notions d'hygiène que les adultes. Dans une étude au Brésil, *T. gondii* a été retrouvé dans 32 % des cours de récréation des écoles (30).

II.1.2.3. A partir des tachyzoïtes

Contrairement aux bradyzoïtes et aux sporozoïtes, le rôle des tachyzoïtes dans la transmission de la maladie est anecdotique. Étant normalement détruits par l'acidité gastrique, leur ingestion n'entraîne que très rarement une contamination. Cependant, comme énoncé précédemment (cf I.5.1), des tachyzoïtes ont déjà été retrouvés dans le lait maternel de certains hôtes intermédiaires (chèvre, brebis, vache...). Il y a eu des très rares cas de toxoplasmose acquise chez l'Homme à la suite de l'ingestion de lait de chèvre non pasteurisé ou de fromage de chèvre frais au lait cru (6,18). Les données chez la femme sont limitées, mais la littérature fait état d'un cas de contamination d'un nouveau-né par le biais de l'allaitement maternel (18). Selon une étude épidémiologique, la consommation de lait de chèvre non pasteurisé est un facteur de risque à l'acquisition de la toxoplasmose. L'apparition de ce mode de contamination a fait apparaître l'hypothèse d'une pénétration des muqueuses par les tachyzoïtes qui engendrerait l'infection (30).

Le tachyzoïte étant la seule forme du parasite capable de traverser la barrière foeto-placentaire, c'est lui qui est impliqué dans le passage transplacentaire du parasite au cours d'une primo-infection chez la femme enceinte. Il est donc responsable de la toxoplasmose congénitale.

Les tachyzoïtes sont responsables des cas d'infection par transfusion de produits sanguins. La contamination est possible uniquement si le donneur est en phase de parasitémie, soit durant quelques jours après la primo-infection, ce qui explique le caractère exceptionnel de ce mode de contamination. De la même manière, il existe un risque de contamination suite à un don de moelle osseuse, cependant aucun cas n'a encore été décrit chez l'Homme (6,30).

II.1.3. Physiopathologie

II.1.3.1. Lors d'une primo-infection

La primo-infection a lieu lors du premier contact de l'hôte avec *T. gondii*. Lors de cette primo-infection chez un hôte immunocompétent, on observe 3 phases successives (15).

La première phase correspond à la phase de dissémination du parasite à l'intérieur de l'organisme. Après l'ingestion de kystes ou d'oocystes, les bradyzoïtes et sporozoïtes arrivent au niveau de l'épithélium intestinal et se transforment en tachyzoïtes qui vont envahir les cellules de la *lamina propria*. Les tachyzoïtes pénètrent dans les cellules de système histio-monocytaires où ils se multiplient. Ils sont par la suite libérés des cellules et peuvent envahir les cellules voisines, ce qui permet une diffusion dans tout l'organisme par voie hématogène. Généralement, le foie est le premier organe touché avec une multiplication du toxoplasme dans les hépatocytes. Ensuite, ce sont les tissus lymphoïdes, les poumons, le cerveau, le tissu musculaire et la rétine qui sont le siège de la multiplication du parasite (15). C'est durant cette phase que les tachyzoïtes peuvent se localiser dans le placenta (15). L'infection du placenta peut se traduire par des zones de nécroses qui permettent le passage de *T. gondii* dans la circulation fœtale et donc l'apparition d'une toxoplasmose congénitale chez le fœtus (9,22).

Dès les premières heures de la primo-infection, une réponse immune innée visant à éliminer le parasite se met en place au niveau intestinal. Les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques...) libèrent du TNF- α et de l'IL-12 qui stimulent la production d'IFN- γ par les cellules Natural Killer (NK) (6). Ces cytokines favorisent la production de NO par les macrophages, ce qui permet de limiter la réplication

du parasite (32). L'activation précoce des macrophages et des cellules NK permet de limiter la multiplication des tachyzoïtes avant la mise en place de l'immunité spécifique. La durée de la phase de parasitémie est différente en fonction des individus et de la souche parasitaire incriminée. Elle est généralement de 1 à 3 semaines chez un sujet immunocompétent, cependant dans certaines formes dues à des souches atypiques elle a duré plusieurs mois (15,22).

La deuxième phase correspond à la mise en place de la réponse immunitaire adaptative de type Th1 qui fait suite à l'immunité innée, et qui est essentiel dans la lutte contre l'infection. Les tachyzoïtes libres sont alors lysés dès qu'ils sont libérés de la cellule (15). En revanche, la propagation de cellules en cellules peut se poursuivre dans les organes pauvres en anticorps, comme la rétine et le cerveau (15). Cette phase permet donc de contrôler la multiplication et la dissémination du parasite ainsi que la transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes aboutissant à la formation de kystes (dès la fin de la première semaine) (22). Le mécanisme qui conduit à la transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes est encore mal connu (6). L'immunité cellulaire T permet de maintenir une immunité à long terme (6). Elle fait intervenir les lymphocytes CD8+ qui ont une activité cytolytique et qui permettent la sécrétion de IFN- γ , ainsi que les lymphocytes CD4+ de type Th1 qui permettent la production d'IL-2 nécessaire au développement des cellules CD8+. Les lymphocytes CD4+ de type Th2 sont eux défavorables au développement d'une immunité anti-toxoplasmique car ils produisent de l'IL-4 et de l'IL-10 qui antagonisent le développement de l'immunité Th1 et les effets du TNF- α , de l'IFN- γ , et de l'IL-12 sur l'activation des macrophages et la production de NO (6). Chez la femme enceinte, les modifications hormonales liées à la grossesse favorisent les réponses immunologiques de type Th2, par conséquent on observe une augmentation de la sensibilité à l'infection (6). A l'opposé, l'importance de la réponse Th1 avec production de cytokines pro-inflammatoires, contrebalançant les effets de la réponse Th2 liés à la gestation, pourrait être à l'origine des avortements observés lors de toxoplasmose survenant en début de grossesse (6).

Durant cette deuxième phase, l'immunité humorale se met également en place mais elle ne possède pas un grand rôle dans la résistance à l'infection et son contrôle à long terme (15). Les immunoglobulines IgM, IgG, IgA et IgE, produits par les lymphocytes B, peuvent être détectées. Elles permettent de lyser les tachyzoïtes extracellulaires en présence de complément, mais n'ont pas d'action sur les formes intracellulaires. Elles permettent donc de limiter la dissémination du parasite dans l'organisme mais elles sont insuffisantes pour stopper l'infection (15). Cependant, leur présence est importante car ils sont les témoins d'une immunité acquise, et ils permettent de déterminer le statut sérologique d'un patient et notamment des femmes enceintes.

La troisième phase correspond à la phase chronique. Les bradyzoïtes restent à l'intérieur des kystes et continuent de s'y multiplier avant de rentrer dans un état de quiescence (15). Les kystes peuvent persister pendant de très nombreuses années. Ils peuvent se former dans tous les tissus mais sont plus nombreux là où la réponse immunitaire est faible, telles que dans les cellules musculaires, nerveuses ou rétinienne. Les kystes permettent d'entretenir une immunité et évite toute nouvelle infection par le toxoplasme. Toutefois, des cas de réinfection avec une souche différente de *T. gondii* ont déjà été signalés (22).

Chez le fœtus, le système immunitaire étant immature, l'infection toxoplasmique est favorisée (6). Les deux premières phases durent donc plus longtemps, ce qui explique la

gravité de la toxoplasmose congénitale. En effet, les tachyzoïtes peuvent donc envahir un plus grand nombre de cellules pendant un laps de temps plus important que chez le sujet adulte immunocompétent.

II.1.3.2. Lors d'une réactivation de l'infection

La réactivation de l'infection est généralement provoquée par la rupture de la paroi d'un kyste tissulaire quiescent (22). Lors de la phase chronique, on n'observe que de très rares cas de ruptures spontanées de kyste. Chez un sujet immunocompétent, cela n'a généralement pas de conséquences graves. En effet, la rupture kystique entraîne un afflux de cellules inflammatoires et des effecteurs de l'immunité humorale et cellulaire autour du kyste afin de prévenir la prolifération du parasite. On observe une phagocytose des bradyzoïtes libérés, ce qui entraîne l'apparition de petits nodules inflammatoires. Il n'y a pas de transformation des bradyzoïtes en tachyzoïtes et donc pas de reprise d'une infection active. Ce phénomène de rupture kystique permet d'entretenir une stimulation continue de l'immunité. Toutefois, quelques cas de rétinohoréïdite ont été observés à la suite d'une réactivation au niveau de la rétine chez des sujets immunocompétents (33).

Chez un sujet immunodéprimé, on peut observer une réactivation de l'infection qui peut conduire à des cas graves, avec un taux de mortalité élevé en l'absence de traitements médicamenteux (33). L'équilibre entre l'hôte et le parasite peut se rompre en cas d'altération de l'immunité cellulaire T entraînant une diminution du nombre de CD4 et un défaut de production d'IFN- γ . Par conséquent, lors de la rupture de la paroi des kystes qui entraîne une libération des bradyzoïtes, on observe une rapide transformation en tachyzoïtes. Ces derniers entraînent une destruction tissulaire locale avec réaction inflammatoire et nécrose (17). Ils peuvent disséminer dans l'organisme par voie hématogène à d'autres organes (22). Cela est à l'origine des toxoplasmoses disséminées dont la manifestation la plus fréquente est l'atteinte pulmonaire. Les tachyzoïtes peuvent aussi infecter des cellules voisines et s'y multiplier provoquant la mort de la cellule. Cela entraîne la formation d'abcès dans la zone où les kystes sont rompus. Le plus souvent, on observe cela au niveau cérébral (22).

Les réactivations sont principalement observées au cours du SIDA chez des patients ayant moins de 100 CD4/mm³, mais aussi dans d'autres causes d'immunodépression telles que la corticothérapie au long cours, la prise d'un traitement immunosuppresseurs à la suite d'une greffe, la présence d'une hémopathie maligne... (6,22).

II.1.4. Aspects cliniques de la toxoplasmose

L'expression clinique de la toxoplasmose est différente en fonction du contexte clinique, de la souche parasitaire incriminée et de l'état immunitaire du patient. On dissocie alors la toxoplasmose du sujet immunocompétent, celle qui touche le sujet immunodéprimé, et la toxoplasmose congénitale (cf II.2). La toxoplasmose oculaire, reliée aux entités précédentes, peut aussi être vue comme une entité à part entière.

Outre la clinique, la méthode de diagnostic est également différente selon le type de toxoplasmose. En effet, chez l'immunocompétent, le diagnostic repose principalement sur la sérologie, alors que chez l'immunodéficient (adulte immunodéprimé ou fœtus immuno-immature) il repose sur la recherche directe du parasite. Chez le nouveau-né, à la frontière des deux situations précédentes, les deux techniques sont nécessaires (17).

II.1.4.1. La toxoplasmose acquise postnatale du sujet immunocompétent

Elle est asymptomatique dans plus de 80 % des cas. Chez les 15 à 20 % restants, on observe la triade symptomatique : adénopathies, fièvre, asthénie (24). Elle peut être observée chez l'adulte, l'adolescent, ou l'enfant ainsi que chez les femmes enceintes non immunisées.

Les adénopathies sont le symptôme le plus constant. Elles sont retrouvées chez près de 90 % des cas symptomatiques (24). Elles sont de petites tailles, indolores, non inflammatoires et principalement retrouvées au niveau cervical ou occipital (22). Généralement, elles régressent spontanément en 4 à 6 semaines mais elles peuvent persister de nombreux mois, voire un an (15,33). La fièvre (retrouvée dans moins de 50 % des cas) et l'asthénie sont souvent associées. La fièvre, modérée et inconstante, peut persister quelques semaines tandis que la fatigue peut durer plusieurs mois. Des myalgies, des céphalées, une pharyngite, une hépato-splénomégalie ainsi qu'un exanthème peuvent aussi être retrouvés (33). L'infection guérit généralement spontanément sans qu'aucun traitement ne soit nécessaire (17,24). Au niveau biologique, on observe généralement un syndrome mononucléosique et une augmentation de la vitesse de sédimentation.

Toutefois, des formes plus sévères de toxoplasmose acquise, avec des localisations oculaires, pulmonaires, cérébrales, cardiaques ou disséminées, ayant pu conduire au décès, ont été rapportées chez des immunocompétents. Ces cas sont principalement retrouvés en Amérique du Sud, Brésil ou Guyane, et sont causés par les souches atypiques hyper-virulentes de *T. gondii* que l'on retrouve principalement au niveau sauvage et qui sont mal adaptées à l'Homme (17,24). De rares cas ont été diagnostiqués en France métropolitaine à la suite de consommation de viande de cheval venant d'Amérique du Sud (34).

Les atteintes oculaires chez le sujet immunocompétent sont rares mais peuvent exister. Il s'agit principalement de chorioretinites (33). Elles peuvent être immédiates ou apparaître jusqu'à 5 ans après la contamination. La toxoplasmose oculaire sera traitée postérieurement (cf II.1.4.3). De même, des très rares de toxoplasmose pulmonaire ont été décrits chez le sujet immunocompétent (35).

Chez la femme enceinte non-immunisée immunocompétente, le tableau clinique est le même et l'infection ne cause généralement pas de graves problèmes pour elle. C'est le risque de transmission du parasite au fœtus en cas de primo-infection qui pose un problème. L'infection du fœtus pouvant être gravissime.

Les différents symptômes ainsi que les marqueurs biologiques sont non spécifiques de la toxoplasmose. En effet, les symptômes pouvant être retrouvés peuvent aussi être causés par une infection par le virus Epstein-Barr (mononucléose infectieuse), le cytomégalovirus, le VIH ou encore la syphilis (33). Par conséquent, le diagnostic est sérologique en mettant en évidence les anticorps dirigés contre le toxoplasme. Lorsque les examens sérologiques sont en faveur d'une infection récente, il est recommandé de rechercher la présence d'adénopathies (15).

Récemment, un lien entre l'infection toxoplasmique et les maladies psychiatriques (la schizophrénie notamment) a été étudié. Certaines études ont montré l'existence d'un lien entre une infection prénatale à *T. gondii* et la survenue ultérieure d'un trouble schizophrénique tandis que d'autres ont permis de mettre en évidence une séroprévalence en anticorps anti-*T. gondii* plus importante chez les sujets schizophrènes que dans la population générale (36).

II.1.4.2. La toxoplasmose de l'immunodéprimé

Chez le sujet immunodéprimé, la toxoplasmose est une infection grave et létale en l'absence de traitement, hormis pour les formes oculaires isolées qui peuvent conduire à la cécité (24). Le taux de mortalité est supérieur à 50 % (35). Elle peut être soit disséminée, soit localisée. Les localisations sont généralement cérébrales, oculaires ou pulmonaires bien que d'autres organes puissent aussi être touchés de façon plus rare. Dans la majorité des cas, il s'agit de la réactivation d'une infection ancienne à partir des kystes en rapport à une baisse des défenses immunitaires. La primo-infection reste possible mais est souvent asymptomatique.

Les populations touchées sont, entre autres, les patients atteints par le VIH (et particulièrement ceux possédant moins de 100 à 200 CD4/mm³), les patients ayant subi une greffe de moelle ou une greffe d'organes solides, ceux souffrant d'un syndrome lymphoprolifératif, ainsi que ceux suivant une corticothérapie au long cours ou une chimiothérapie et qui ne reçoivent pas de prophylaxie (24,35). Il est recommandé d'effectuer un dépistage sérologique avant toute initiation d'un traitement immunosuppresseur, ainsi que pour les patients infectés par le VIH, avec suivi des sujets séronégatifs deux fois par an (24).

Lors de la réactivation d'une infection, le diagnostic est permis grâce à la mise en évidence du parasite. Cette recherche du parasite peut être faite soit par PCR (Polymerase chain reaction), par inoculation à l'animal, par coloration optique ou par marquage avec des anticorps monoclonaux à partir d'un liquide biologique (LBA, LCR, moelle osseuse...) (24). En cas de primo-infection chez un sujet immunodéprimé, une sérologie est effectuée. Toutefois, la séroconversion pouvant prendre un peu de temps, devant un contexte clinique évocateur, la recherche directe du parasite est conjointement réalisée (24).

II.1.4.2.1. Localisation cérébrale

C'est la localisation la plus fréquente chez l'immunodéprimé. Il existe deux tableaux cliniques principaux : la forme pseudo-tumorale et la forme encéphalitique. Une fièvre inconstante peut être présente dans environ 50 % des cas de toxoplasmose cérébrale (24,37).

La forme pseudo-tumorale (80 % des cas) se traduit par des abcès multiples. Elle peut être d'apparition brutale, en quelques heures ou jours, sous la forme d'une crise comitiale inaugurale dans un contexte de céphalées, ou se présenter de manière plus progressive sous forme de déficit moteur et/ou sensitif. Ces derniers sont variables en fonction de la localisation des abcès : hémiparésie ou hémiparésie, hémianopsie, aphasie, syndrome cérébelleux, atteinte d'un ou de plusieurs nerfs crâniens (37).

Pour la forme encéphalitique diffuse (20 % des cas), la symptomatologie associe des troubles de la conscience, des céphalées, une épilepsie généralisée, des troubles de l'équilibre (24). L'apparition est généralement plus progressive.

Les principaux symptômes retrouvés chez les patients admis en réanimation sont les troubles de la conscience (67 % des cas), l'état de mal épileptique (22 %), une hypertension intracrânienne rapidement progressive (nausées, vomissements, paralysie de la VI^{ème} paire crânienne...), des signes neurologiques focaux (59 %) et/ou encéphalitiques pouvant mener au coma (40 %) (38).

L'examen radiologique (IRM ou TDM) permet de mettre en évidence les abcès cérébraux [Figure 17]. Après injection d'un produit de contraste, on observe des images en

cocarde typique formée d'une hypodensité entourée d'un anneau hyperdense (réaction inflammatoire) lui-même dans une zone hypodense (œdème) (37).

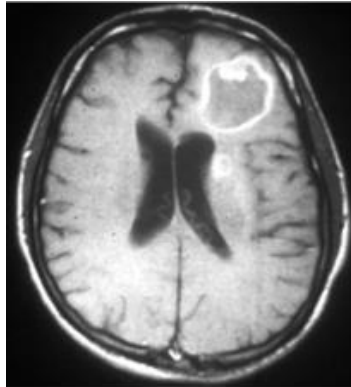


Figure 17 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) montrant la présence d'abcès cérébraux (6)
Coupe axiale en pondération T1 après injection de produit de contraste. Volumineuse prise de contraste annulaire frontale gauche et petite lésion plus postérieure.

Pour les patients atteints par le VIH, la toxoplasmose cérébrale est l'infection opportuniste la plus fréquente du système nerveux central, et la 1^{ère} cause d'admission en réanimation pour une défaillance neurologique (38). Il y a environ 150 à 200 cas par an de toxoplasmose cérébrale chez les sujets porteurs du VIH (34).

II.1.4.2.2. Localisation pulmonaire

Il s'agit d'une localisation rare mais d'une grande gravité et dont le taux de mortalité est d'environ 55 % (35). On l'observe principalement chez des patients profondément immunodéprimés. Après l'arrivée des trithérapies contre le VIH, elle était principalement retrouvée chez les patients sidéens avec une prévalence entre 4 et 15 %, mais maintenant elle s'observe davantage chez les patients ayant subi une greffe (35).

Elle se caractérise par une pneumopathie interstitielle diffuse pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Une toux ainsi que de la fièvre sont généralement associées. Dans la majorité des cas, l'évolution est fatale en quelques jours. On note une aggravation rapide des symptômes et la survenue d'un état de choc (6).

A la radiographie pulmonaire et au scanner thoracique, on retrouve des infiltrats bilatéraux fins et diffus qui sont également souvent irréguliers et nodulaires [Figure 18] (35).



Figure 18 : Scanner thoracique d'un patient atteint d'une toxoplasmose amazonienne avec atteinte pulmonaire. Présence d'un syndrome alvéolo-interstitiel et d'épanchements pleuraux bilatéraux (40)

Elle peut être confondue avec la pneumocystose qui présente globalement le même tableau clinique et les mêmes images radiologiques (24). Généralement, c'est la rapidité d'évolution des symptômes qui permet de différencier un toxoplasme pulmonaire d'une pneumocystose (39).

Dans la majorité des cas (> 50 %), la toxoplasme pulmonaire est associée à une toxoplasme disséminée, et dans un tiers des cas à une toxoplasme cérébrale (35).

II.1.4.2.3. Forme disséminée

La forme disséminée peut survenir seule ou en association avec une localisation oculaire, pulmonaire ou cérébrale. Elle se traduit par une fièvre isolée (24). Secondairement, apparaît une altération de l'état général ainsi que des lésions viscérales multiples. Elle peut toucher les ganglions lymphatiques, la rate, le foie, les reins, le cœur, les surrénales, la moelle osseuse, le système nerveux central ainsi que le tube digestif (35).

II.1.4.3. La toxoplasme oculaire

La toxoplasme oculaire est la seconde localisation la plus fréquente (17). Même si le risque d'atteinte oculaire n'est pas encore totalement connu, on estime que la prévalence est d'environ 2 % (41). Elle peut survenir au cours d'une toxoplasme congénitale (dès la vie intra-utérine, ou apparaître plus tardivement après la naissance), faire suite à une réactivation de kyste chez le patient immunodéprimé, ou au cours d'une toxoplasme acquise chez le patient immunocompétent (22). Chez les sujets ayant un déficit immunitaire, on observe des formes plus graves avec des foyers nécrotiques extensifs, parfois bilatéraux (41). Chez les personnes âgées, la fréquence et la sévérité de l'atteinte ophtalmique semblent plus élevées que chez le sujet jeune, indépendamment de leurs statuts immunitaires (41). Dans 10 à 20 % des cas, elle est associée à une toxoplasme cérébrale. Ce pourcentage augmente à 40 % chez les patients ayant le VIH (24).

La manifestation la plus typique est la présence d'un foyer actif de chorioretinite avec des foyers cicatriciels plus anciens à proximité. L'infection peut être uni ou bilatérale. Les signes varient selon le degré d'inflammation ainsi que la localisation du foyer. Un foyer périphérique avec une inflammation mineure n'entraînera pas de signe alors qu'un foyer maculaire peut entraîner une baisse importante de l'acuité visuelle pouvant être irréversible (41). Les rétinobulbites régressent généralement spontanément en 4 à 6 semaines chez le sujet immunocompétent, alors que chez le sujet immunodéprimé, une rémission sans traitement reste exceptionnelle (22,33). En plus de la baisse de la vision, les symptômes pouvant être retrouvés sont une inflammation du corps vitré, l'apparition d'une vision floue, des douleurs, un scotome, une rougeur oculaire, ainsi qu'une photophobie. Un décollement de rétine, une atteinte du nerf optique, ou une cataracte peuvent être des complications de l'atteinte oculaire toxoplasmique (22).

A l'imagerie, lors de l'examen du fond d'œil, on retrouve des foyers de chorioretinite blanchâtres, profonds, à bords flous à proximité d'une ancienne lésion cicatricielle pigmentée ou atrophique [Figure 19]. On peut également retrouver des vascularites ainsi que des hémorragies rétiniennes (41).



Figure 19 : Foyer actif de chorioretinite toxoplasmique présumée situé en temporal inférieur d'un foyer cicatriciel maculaire (41)

Cliniquement, il n'est pas possible de différencier les toxoplasmoses oculaires congénitales des toxoplasmoses oculaires acquises. Cependant, il semblerait que les cas dus à une infection congénitale soient plus sévères et d'apparition plus précoces que pour les formes acquises. Chez le sujet immunocompétent, les premières lésions oculaires apparaîtraient entre 2 mois et 5 ans après la contamination (33). Dans une étude, sur 62 cas de toxoplasmose oculaire, 35,5 % étaient d'origine acquise, 8 % d'origine congénitale, et 56,5 % d'origine non déterminée (41).

Le diagnostic est fait grâce aux images atypiques que l'on peut observer lors de la réalisation du fond d'œil, mais aussi grâce aux méthodes sérologiques ainsi que par détection directe du parasite. La méthode sérologique permet de rechercher s'il y a des anticorps spécifiques de *T. gondii* dans l'humeur aqueuse, et de comparer la charge parasitaire éventuelle à celle du sang périphérique, afin de pouvoir conclure ou non à une infection oculaire. Le PCR recherche, lui, la présence d'ADN parasitaire directement dans l'humeur aqueuse (22).

La toxoplasmose oculaire représente un problème de santé publique mondiale car il s'agit d'une cause majeure de cécité et de la première cause d'uvéite postérieure infectieuse dans le monde. En France, 14 % des uvéites sont d'origine toxoplasmique mais dans certains pays cela peut aller jusqu'à 85 % (22,33).

II.2. La toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale correspond à une contamination transplacentaire du fœtus par *T. gondii*, majoritairement à la suite d'une primo-infection de la mère durant sa grossesse. Il existe quelques rares d'infections à la suite de la réactivation d'une infection ancienne chez la femme enceinte immunodéprimée. Le risque de transmission dépend de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle.

En France, cette pathologie est considérée comme un réel problème de santé publique en raison des conséquences potentiellement graves pour les enfants infectés. C'est pour cette raison qu'il existe un programme bien codifié de prévention, de dépistage, et de prise en charge des mères contaminées. Cela se fait en plusieurs étapes : détermination du statut sérologique de la femme enceinte, prévention de la contamination si la femme est séronégative, suivi sérologique mensuel afin de détecter rapidement une séroconversion, mise

en place d'un traitement prophylactique, recherche d'une contamination fœtale, mise en place d'un traitement curatif anténatal si nécessaire, ou dans certains cas réalisation d'une interruption médicale de grossesse.

II.2.1. Epidémiologie

II.2.1.1. Prévalence mondiale

La prévalence de la toxoplasmose congénitale est difficile à évaluer au niveau mondial car de nombreux pays ne possèdent pas de programme de dépistage systématique (22). Une étude réalisée dans les années 2010 a estimé à 190 127 cas l'incidence annuelle globale de cette pathologie (42). L'incidence pour 1000 naissances est très variable selon les régions du monde et parfois même entre régions à l'intérieur d'un même pays. Des taux élevés de toxoplasmose congénitale ont été retrouvés en Amérique du Sud, et Afrique et dans certains pays du Moyen-Orient [Tableau 5] (42).

Tableau 5 : Incidence de la toxoplasmose congénitale pour 1000 naissances dans les différentes régions du monde (42)

Régions du monde	Nombre de nouveaux cas par an	Incidence pour 1000 naissance
Afrique	63 500	2,20
Amériques	23 317	1,93
Asie du Sud-Est	31 830	1,05
Europe	11 570	1,20
Méditerranée orientale	34 750	2,35
Pacifique occidental	25 160	0,85
Total	190 127	1,59

II.2.1.2. Prévalence française

En 2007, le Centre National de Référence de la Toxoplasmose en collaboration avec l'InVS (l'Institut de Veille Sanitaire) a mis en place un système national de surveillance de la toxoplasmose congénitale (1). Il permet de recenser le nombre de cas de toxoplasmose congénitale par an grâce aux déclarations faites par les 48 laboratoires en charge du diagnostic. On estime qu'environ 90 % des cas de TC sont recensés, les 10 % restants correspondant majoritairement à des enfants dont la mère n'a pas eu de suivi durant la grossesse (20). Ce système, unique en Europe, nommé « Toxosurv » permet de connaître l'importance réelle de cette pathologie et d'évaluer la pertinence de la politique de prévention de la toxoplasmose mise en place en 1978.

Comme dit précédemment, en France, la séroprévalence, qui correspond à la proportion de femmes séropositives parmi les femmes pour lequel le statut sérologique est connu, diminue depuis une cinquantaine d'année [Figure 14] (cf II.1.1.2). Lors de la dernière étude, qui date de 2016, il était de 31,3 %. Il est sensiblement égal au taux moyen mondial.

La séroprévalence est liée à l'âge de la femme [Tableau 4], à son lieu de résidence [Figure 15], ainsi qu'à sa nationalité. La baisse de cette séroprévalence a pour conséquence une augmentation du nombre de femmes pouvant contracter l'infection durant la grossesse, et donc une augmentation potentielle du nombre de cas de toxoplasmose congénitale. Sur les 70 % de femmes non immunisées contre le toxoplasme, on estime que 0,2 % vont s'infecter durant la grossesse et que 30 % environ vont transmettre le parasite au fœtus (43). Ce taux varie en fonction de l'âge gestationnel. Selon l'ENP de 2010, 1000 à 1300 femmes enceintes contractent la toxoplasmose durant leur grossesse chaque année, ce qui représente une incidence de 2,1 à 2,5 pour 1000 femmes initialement séronégatives (34). L'incidence des séroconversions durant la grossesse est plus élevée chez les moins de 20 ans, et deux fois plus élevée chez les primipares que chez les multipares (24).

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2020, 2823 cas de toxoplasmose congénitale ont été recensés. Le nombre de cas par an a longtemps été stationnaire avant de diminuer chaque année entre 2015 et 2020 [Figure 20] (20). Plus de 80 % des cas correspondent à des formes asymptomatiques.

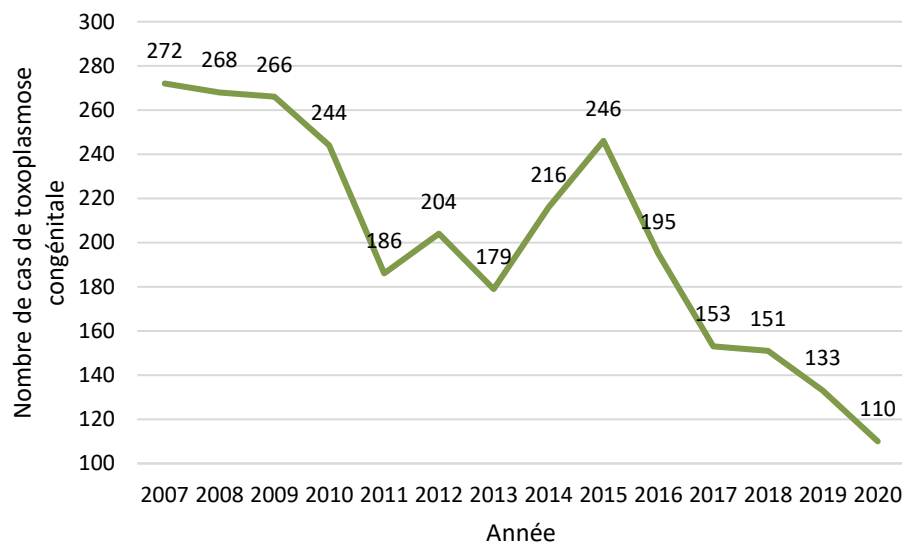


Figure 20 : Evolution du nombre de cas de toxoplasmose congénitale par an en France entre 2007 et 2020 (20)

II.2.1.2.1. Surveillance de la toxoplasmose congénitale en 2020

Chaque année, le Centre National de Référence (CNR) toxoplasmose publie les chiffres concernant la toxoplasmose congénitale (nombre de cas, taux pour 1000 naissances, distribution régionale, gravité des cas...). Les dernières données publiées concernent l'année 2020. Du 1^{er} janvier au 31 décembre, 110 cas de toxoplasmose congénitale ont été notifiés : 43 cas en période prénatal et 67 cas après la naissance (44). Il y a eu 5 interruptions de grossesse : 4 morts fœtales et une interruption médicale de grossesse (IMG). Parmi les 96 naissances, on a observé 3 formes sévères et 9 formes modérées de toxoplasmose congénitale (44). Le reste étant des formes asymptomatiques à la naissance.

On remarque une évolution du nombre de cas de toxoplasmose congénitale en fonction de l'âge de la mère. Plus la mère est âgée, plus le taux de toxoplasmose congénitale pour 1000 naissances est faible [Tableau 6]. Cette diminution est cohérente avec l'augmentation de la séroprévalence dans la population avec l'âge.

Tableau 6 : Nombre de cas de toxoplasmose congénitale en France durant l'année 2020 selon l'âge de la mère, et taux pour 1000 naissances (44)

Classe d'âge	Nombre de naissances	Nombre de cas de toxoplasmose congénitale	Taux pour 1000 naissances
< 20 ans	8 128	6	0,74
20 - 24 ans	68 317	7	0,10
25 - 29 ans	186 868	32	0,17
30 - 34 ans	248 867	39	0,16
35 - 39 ans	142 893	18	0,13
> 40 - 44 ans	41 591	6	0,14
Total	696 664	108 (données manquantes pour les deux derniers cas)	

Durant l'année 2020, la distribution régionale des cas était moins marquée que celle des années précédentes [Figure 21]. Le gradient est/ouest n'est pas franche. On note toutefois un nombre de cas important en Alsace, région où la séroprévalence de la toxoplasmose est faible (44).

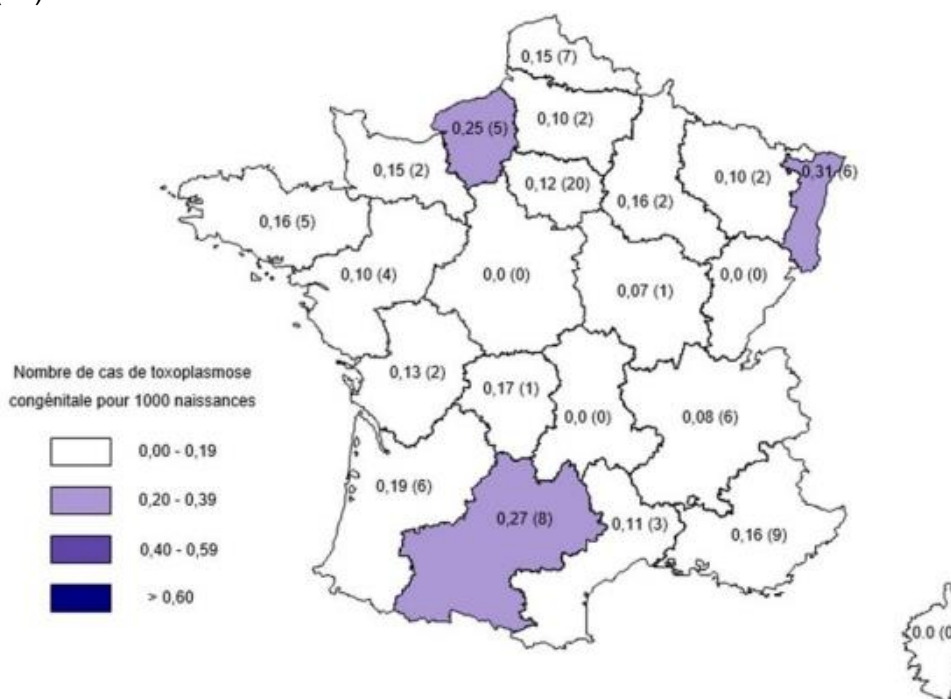


Figure 21 : Distribution régionale du nombre de cas de toxoplasmose congénitale répertoriés en France métropolitaine pour 1000 naissances (44)

II.2.2. Transmission materno-fœtale

II.2.2.1. Modalités de transmission

La transmission materno-fœtale résulte en général d'une primo-infection chez la femme au cours de sa grossesse. Elle s'infecte par ingestion d'oocystes et de kystes principalement. Cependant, elle peut aussi avoir lieu, de façon exceptionnelle, à la suite d'une toxoplasmose antéconceptionnelle : lors de la réactivation d'une infection ancienne chez la femme immunodéprimée, à la suite d'une contamination dans les deux mois qui précèdent la grossesse (voire exceptionnellement jusqu'à 6 mois avant selon certaines études), ou elle peut faire suite à une réinfection par une souche différente de la souche infectante initiale (acquise lors d'un voyage, ou par la consommation de viande importée notamment) (22,33).

Le mécanisme exact de la transmission materno-fœtale reste encore mal connu (6). C'est au cours de la phase de parasitémie avant que l'immunité se mette en place, lorsque les tachyzoïtes sont encore circulants, que l'infection fœtale peut se produire. En effet, seul les tachyzoïtes sont capables de traverser la barrière foeto-placentaire. Ils peuvent coloniser le placenta, qui constitue à la fois une barrière naturelle protectrice et un tissu cible pour la multiplication du parasite. L'infection du placenta peut se traduire par des zones de nécrose, des micro-abcès, ou par un œdème marqué des villosités avec une infiltration locale ou diffuse de cellules inflammatoires (monocytes, lymphocytes...) (22). L'infection du placenta est une condition impérative à celle du fœtus mais son infection n'a pas nécessairement pour conséquence une infection fœtale (33). Pour qu'il y ait une infection fœtale, après s'être localisé dans le placenta, le toxoplasme doit passer dans la circulation fœtale [Figure 22]. Ce sont généralement les zones de nécroses qui permettent ce passage (15).

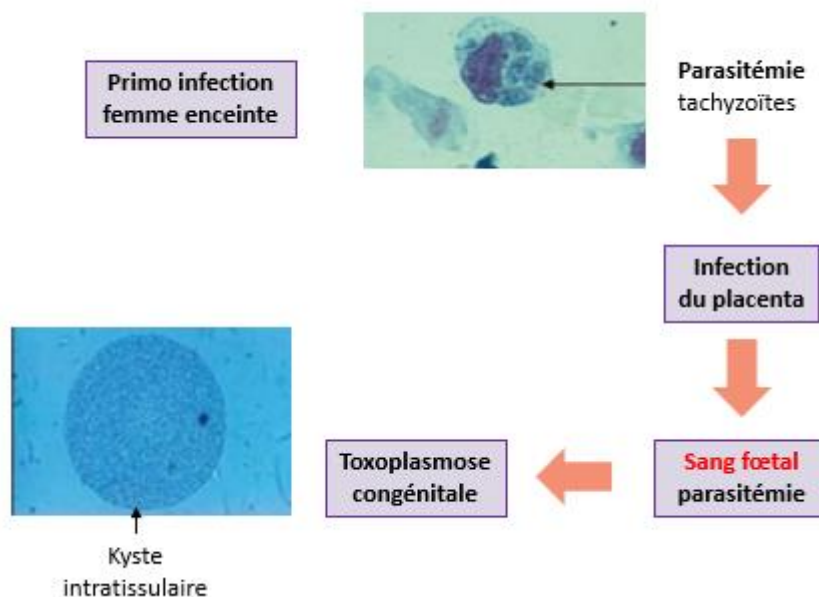


Figure 22 : Transmission materno-fœtale (15)

Le placenta retarde légèrement la transmission materno-fœtale, ce qui explique qu'un délai de quelques semaines après la séroconversion maternelle soit nécessaire avant de pouvoir détecter le toxoplasme dans le sang fœtal ou le liquide amniotique. Ce délai est

généralement court, inférieur à 3 ou 4 semaines. Toutefois, il existe des cas de transmissions retardées, notamment à la suite d'une infection précoce en cours de grossesse ce qui peut témoigner d'une parasitémie maternelle récurrente ou prolongée, ou d'une persistance prolongée dans le placenta avant le passage vers le fœtus (22).

II.2.2.2. Evolution du risque de transmission en fonction de l'âge gestationnel

La date de l'infection maternelle est un élément clé qui détermine le risque de transmission au fœtus ainsi que la gravité de l'infection fœtale. En France, la nature et la gravité des manifestations cliniques sont liées à l'âge gestationnel au moment de la transmission materno-fœtale dans environ 94 % des cas (30). C'est pour cela qu'il est important de connaître le plus précisément possible la date de la séroconversion maternelle.

A la suite d'une primo-infection chez la femme enceinte, le risque de transmission augmente fortement avec l'âge gestationnel au moment de l'infection [Figure 23]. Cela s'explique par le fait que la barrière placentaire devient de plus en plus perméable au fur et à mesure de la grossesse.

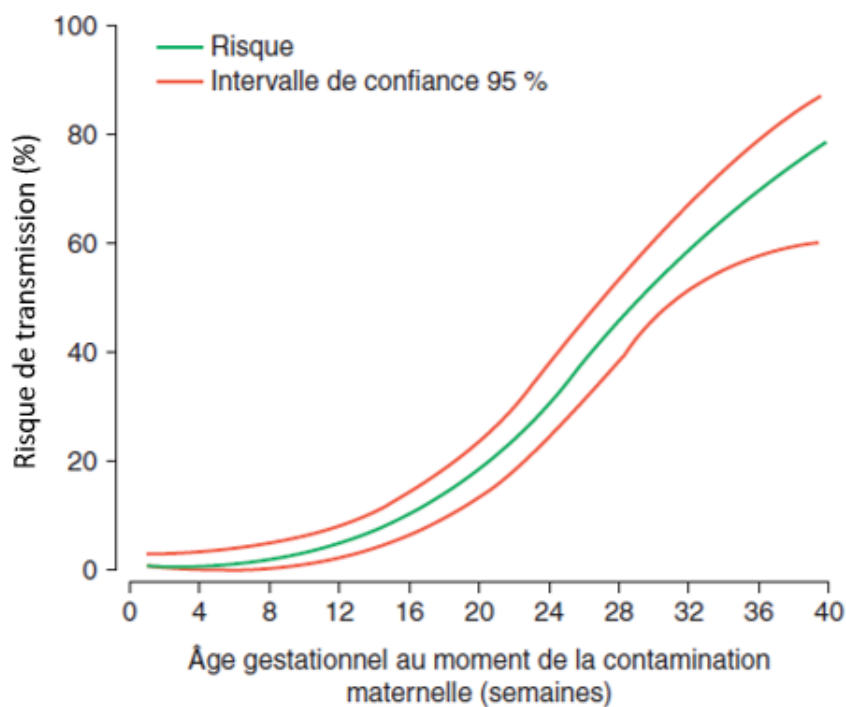


Figure 23 : Risque de transmission materno-fœtale en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle (adapté de Dardé et Peyron, 2014 (22))

Le risque de transmission verticale est d'environ 30 %, tout âge gestationnel confondu (24). On estime qu'il est inférieur à 10 % lors du premier trimestre, environ 30 % lors du second trimestre pour atteindre entre 60 et 70 % lors du dernier trimestre de grossesse. A la toute fin de la grossesse, durant les dernières semaines le risque peut même atteindre 80 % (22). Pour une séroconversion lors de la période periconceptionnelle, le risque est d'environ 1 % (43).

II.2.3. Aspects cliniques de la toxoplasmose congénitale

Chez la femme enceinte immunocompétente, la toxoplasmose se manifeste de la même manière que chez l'adulte immunocompétent. Elle peut être asymptomatique ou être responsable de légers symptômes (asthénie, fièvre, polyadénopathies...). Toutefois, il est nécessaire d'effectuer une surveillance rapprochée des femmes enceintes séronégatives à cause du risque de transmission à l'enfant. Lors de l'infection du fœtus, les signes cliniques sont variables. Ils vont d'une infection infra-clinique, à une atteinte cérébrale sévère ou à une perte du fœtus (6).

II.2.3.1. Sévérité de l'atteinte selon l'âge gestationnel au moment de l'infection

A l'inverse du risque de transmission, la sévérité de l'atteinte fœtale diminue avec l'âge gestationnel de la contamination maternelle. Plus l'infection maternelle est précoce, plus l'atteinte fœtale sera sévère.

Une contamination durant le premier trimestre de grossesse peut être responsable d'une fausse couche ou d'une grave infection chez le fœtus, tandis qu'une contamination à la fin de la grossesse entrainera principalement des cas de toxoplasmose congénitale asymptomatique ou infra-clinique. Toutefois, il existe des cas de toxoplasmose congénitale asymptomatique chez des enfants dont la mère a été infectée durant le premier trimestre de sa grossesse (15).

En prenant en compte le risque de transmission materno-fœtale, et le risque de signes cliniques, les différentes études ont permis de mettre en évidence une période où le risque global d'atteinte fœtale est grand. La période « dangereuse » se situe entre la 20^{ème} et la 32^{ème} SA avec un risque maximal aux alentours de la 26^{ème} SA [Figure 24] (1).

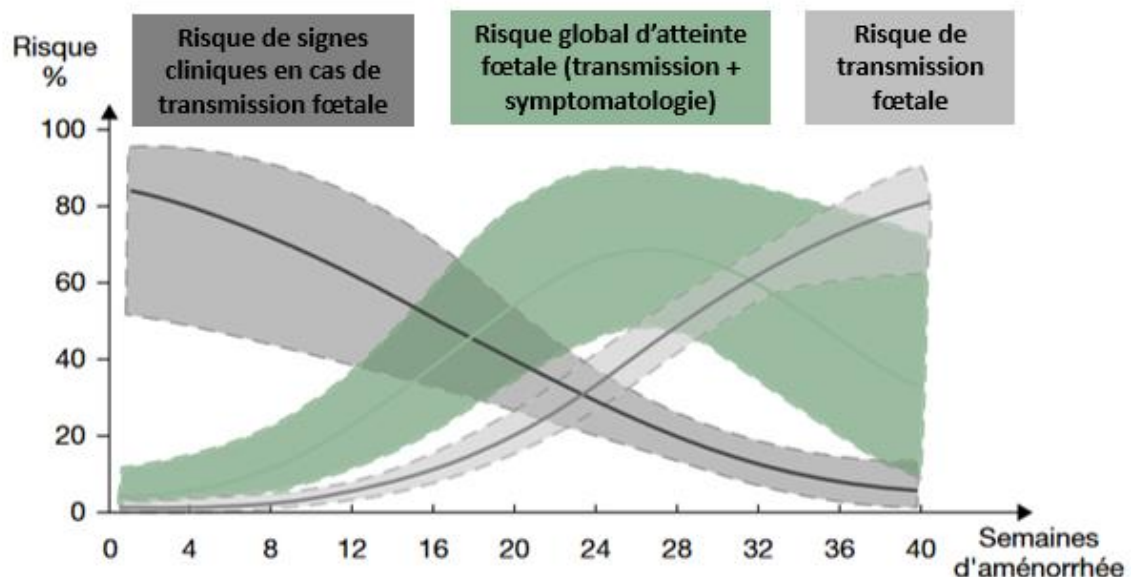


Figure 24 : Risque global d'atteinte fœtale en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle (1)

En France, grâce aux moyens de prévention et au programme national de dépistage de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, les formes graves sont de plus en plus rares.

En 1974, Desmots a proposé une classification des signes cliniques de la toxoplasmose congénitale (33). On distingue alors quatre types d'atteintes :

- La toxoplasmose congénitale sévère
- La toxoplasmose congénitale modérée
- La toxoplasmose congénitale infra-clinique
- La toxoplasmose congénitale disséminée

II.2.3.1.1. Toxoplasmose congénitale sévère

La toxoplasmose congénitale sévère survient principalement lorsque l'infection a lieu durant le premier trimestre de la grossesse. On peut toutefois noter des formes sévères lors d'infection au début du second trimestre. Une infection très précoce peut provoquer des fausses-couches ou une mort fœtale *in utero* conduisant à un avortement spontané. On estime que cela représente environ 1,5 % des fœtus infectés.

L'infection sévère est généralement décrite par deux tableaux cliniques : neurologiques et oculaires, pouvant être isolés ou associés. Les formes neuro-oculaires sont retrouvés chez environ 3 % des enfants nés vivants et conduisent à 4,5 % d'IMG. Les atteintes neurologiques se traduisent principalement par des microcéphalies, hydrocéphalies, dilatations ventriculaires (généralement bilatérales et symétriques), des calcifications intracrâniennes, une déficience intellectuelle plus ou moins marquée, une épilepsie, un déficit psychomoteur ainsi qu'une surdité. Au niveau oculaire, on peut observer une microphthalmie avec ou sans r tinocoro dite, cataracte, strabisme, névrite optique, nécrose rétinienne, ou uvéite. S'il y a une atteinte de la macula, une c civit  peut survenir. On peut également retrouver des convulsions généralisées, des troubles du tonus et de la déglutition, des problèmes respiratoires, ainsi qu'une atteinte hépatique (34). Pour les infections du début du second trimestre, à la naissance au niveau biologique on peut retrouver une anémie et une thrombocytopénie (34).

Ces signes peuvent être diagnostiqués durant la grossesse, à la naissance, ou bien plus tard dans la vie. De nos jours, l'imagerie (IRM ou échographie fœtale) permet le diagnostic anténatal de ces lésions. L'échographie permet de mettre en évidence deux types de lésions : les dilatations ventriculaires et les calcifications intracrâniennes représentés par des zones hyperdenses (1).

II.2.3.1.2. Toxoplasmose congénitale modérée

A la suite d'une infection survenant à la fin du deuxième trimestre ou durant le troisième trimestre de grossesse, une toxoplasmose congénitale modérée peut être observée. Elle concerne environ 8 % des enfants nés vivants. Le diagnostic de la toxoplasmose peut être établi durant la grossesse, à la naissance, ou plus tard dans l'enfance ou l'adolescence.

Elle se manifeste par des calcifications intracrâniennes (CIC) et/ou une r tinocoro dite. Les calcifications intracrâniennes isolées à la naissance sont associées à un risque accru de survenue d'une r tinocoro dite dans la petite enfance mais n'ont pas de conséquence sur le développement psychomoteur si un traitement est donné dès la naissance. On peut observer une hépato-splénomégalie, un ictère, ainsi qu'une thrombocytopénie (1).

Le pronostic est généralement bon, mais l'enfant peut présenter des lésions neurologiques ou oculaires irréversibles.

II.2.3.1.3. Toxoplasmose congénitale infra-clinique

Les formes infra-cliniques ou latentes représentent la grande majorité des cas si le fœtus est infecté durant le dernier trimestre de grossesse. En France, 85 % des enfants nés infectés présentent une forme infra-clinique.

On n'observe aucun signe clinique à la naissance. Le diagnostic est alors uniquement biologique. Dans de rares cas, on peut observer un ictère néonatal avec une hépatomégalie et une splénomégalie. Les patients peuvent développer une forme oculaire plus tard dans l'enfance ou l'adolescence dont la gravité est fonction de la localisation par rapport à la macula (1).

II.2.3.1.4. Toxoplasmose congénitale disséminée

Une toxoplasmose congénitale disséminée est une infection grave, où les atteintes viscérales sont multiples. On peut observer un exanthème maculo-papulaire, un œdème généralisé, une pneumonie, un ictère ainsi qu'une hépato-splénomégalie, des troubles endocriniens, une ascite (1). Les atteintes neurologiques ou oculaires typiques peuvent également être présentes. Chez le nouveau-né, une fièvre importante est observée.

Il s'agit d'une infection rare dont le pronostic est très mauvais. L'important retard mental et moteur entraîne un décès peu de temps après la naissance.

II.2.4. Dépistage et surveillance sérologique

La toxoplasmose est une pathologie bénigne, voire asymptomatique, dans la grande majorité des cas chez l'adulte immunocompétent. Le dépistage est donc essentiellement biologique. Afin de conclure sur le statut sérologique de la toxoplasmose, une détection des IgM et IgG spécifiques est obligatoire selon la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) (34). C'est l'apparition de ces immunoglobulines qui permet de prouver la séroconversion, et donc l'infection de la femme enceinte. En France, elles sont concernées par une obligation de dépistage. Une parfaite connaissance de la cinétique d'apparition des anticorps à la suite d'une primo-infection est essentielle afin d'avoir une bonne interprétation des résultats sérologiques et de détecter rapidement une infection durant la grossesse.

II.2.4.1. Programme de dépistage en France

La toxoplasmose congénitale étant potentiellement grave, la France a instauré en 1978 un programme national de prévention de cette pathologie (45). Un dépistage sérologique systématique des femmes a été instauré dans le cadre de l'examen pré-nuptial (décret n°78-396 du 17 mars 1978), puis au cours du premier examen prénatal (arrêté du 19 avril 1985) (15,46). Depuis le 1^{er} janvier 2008, l'obligation liée au dépistage pré-nuptial est supprimé (24). Le décret n°92-143 du 14 avril 1992 impose la réalisation d'un dépistage sérologique durant le premier trimestre de grossesse pour les femmes ne disposant pas de preuves écrites d'une immunité déjà acquise, et le suivi mensuel jusqu'à l'accouchement des femmes enceintes initialement séronégatives (30,47).

L'objectif de ce programme est que chaque femme enceinte connaisse son statut immunitaire vis-à-vis du toxoplasme avant la fin du premier trimestre de grossesse, afin de savoir si elles sont exposées ou non au risque de toxoplasmose. Les femmes séropositives ne peuvent normalement pas transmettre la maladie à leur enfant et sont donc exempt de suivi durant la grossesse (34). Les femmes enceintes séronégatives sont informées des règles

hygiéno-diététiques à suivre pour éviter une contamination durant la grossesse, ainsi que de l'importance de réaliser un suivi sérologique mensuel jusqu'à l'accouchement. Ce suivi permet de détecter rapidement toutes séroconversions maternelles afin de mettre en place rapidement un traitement spécifique. Cela permet de réduire la transmission verticale du parasite ainsi que la morbidité.

Le programme conseille également la réalisation d'une dernière sérologie, 2 à 4 semaines après l'accouchement. Elle permet de diagnostiquer des infections très tardives, sans anticorps au moment de l'accouchement, dont le risque de transmission est important (30).

En raison de la chute de l'incidence des cas de séroconversion toxoplasmique durant la grossesse, la pertinence de ce programme a été questionnée récemment. Une réévaluation par le Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français a eu lieu, et le groupe s'est prononcé en faveur de la poursuite du programme de prévention de la toxoplasmose congénitale. Il reste intéressant d'un point de vue médico-économique (43). Le programme de prévention et dépistage permet d'intervenir à différents niveaux (43,45) [Tableau 7].

Tableau 7 : Les différents niveaux de prévention du programme national de dépistage de la toxoplasmose congénitale

Prévention primaire	<ul style="list-style-type: none"> • Détermination du statut sérologique de la patiente ; • Suivi mensuel des femmes séronégatives ; • Mesures hygiéno-diététiques chez les femmes non immunisées contre la toxoplasmose afin d'éviter une contamination.
Prévention secondaire	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement prophylactique en cas de séroconversion afin de diminuer le risque de transmission fœtale ; • Diagnostic anténatal par amniocentèse avec PCR ; • Réalisation d'une IMG en cas de pronostic défavorable.
Prévention tertiaire	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement anténatal précoce ; • Traitement et suivi des enfants nés vivants et ayant une toxoplasmose congénitale.

Le programme de dépistage sérologique mensuel est spécifique à la France. Certains pays d'Europe tels que l'Autriche, la Lituanie, ou la Slovénie ont choisi de réaliser un dépistage prénatal trimestriel tandis que d'autres (Angleterre, Pays de Galle, Pays-Bas...) ne réalisent aucun dépistage systématique durant la grossesse (46).

II.2.4.2. Techniques de dépistage

Le dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte consiste en la recherche des IgM et des IgG. Il se fait grâce à des méthodes sérologiques, qui permettent grâce à un simple prélèvement sanguin la mise en évidence des anticorps anti-toxoplasmiques, ainsi que leurs dosages. Ces méthodes sont réalisées sur le sérum, c'est-à-dire la partie liquide du sang débarrassé de ses cellules et des protéines de la coagulation.

Selon la NABM révisée en 2019, l'examen doit comporter le titrage de deux isotypes d'immunoglobines par au moins deux techniques différentes (48). En cas de taux équivoque ou de suspicion d'infection récente, il convient de réaliser un nouveau contrôle par deux techniques différentes, dont au moins une doit être différente de celle utilisée lors du premier examen. Il est parfois recommandé, notamment en cas de séroconversion ou d'augmentation significative du titre d'anticorps d'effectuer une reprise en parallèle des deux sérums. Tous les sérums analysés doivent être conservés pendant au moins un an à -30°C (47,48).

Les tests de dépistage sont donc classés en deux catégories : ceux de dépistage dits « de première ligne », et ceux de confirmation appelés tests « de seconde ligne » (33).

La recherche initiale des anticorps durant le premier trimestre de grossesse est effectuée avec les tests de dépistage de première ligne. Il s'agit de techniques automatisées qui peuvent être effectués par tous les laboratoires polyvalents, et qui reposent sur des principes immunologiques différents tel que les techniques immunoenzymatiques type ELISA, les techniques d'agglutination, d'immunofluorescence ou celles utilisant la chimiluminescence (33,47). En France, la grande majorité des laboratoires utilise principalement les méthodes immunoenzymatiques (47). Le souci majeur de ces tests de dépistage est le manque de standardisation. En effet, pour un même échantillon, le dosage des anticorps peut être variable selon les techniques et les kits commerciaux utilisés. De plus, les résultats sont exprimés en unités internationales (UI), et ne tiennent donc pas compte de la méthode utilisée, ce qui peut représenter une source de confusion. Une comparaison des résultats obtenus avec deux techniques ou kits différents n'est donc pas possible. Pour réaliser la comparaison des titres d'anticorps entre deux sérums (prélevés à 2 ou 3 semaines d'intervalle), il faut donc le faire le même jour, avec la même méthode, le même lot de réactifs et dans la même série (34).

En fonction des résultats obtenus lors du premier dosage sérologique, il peut être nécessaire d'avoir recours à une méthode dite « de deuxième ligne » afin de confirmer le diagnostic. Il s'agit de tests plus pointus, qui sont généralement réalisés uniquement par les laboratoires experts. Les situations qui imposent la réalisation de ces tests de confirmation sont notamment la présence d'IgM lors de la première analyse, ou la présence d'IgG à faible taux. Les méthodes non immunoenzymatiques de type ISAgA-IgM ou IFI-IgM sont utilisés pour prouver le caractère spécifique à *T. gondii* des anticorps IgM trouvés. Le *dye-test*, ou le Western Blot (WB) sont, eux, utilisés lorsque des IgG ont été trouvés à un faible taux lors de la première analyse (33).

En présence d'IgM confirmée par le test de seconde ligne, et d'IgG anti-*Toxoplasma*, il est nécessaire de réaliser une mesure de l'avidité des IgG afin de dater l'infection. Cette datation, réalisée par les laboratoires de référence, est indispensable pour adapter la prise en charge en fonction des risques encourus. L'avidité correspond à la force de liaison entre les anticorps et les antigènes, et elle augmente au fur et à mesure de la réponse immunitaire humorale (49). La mesure de l'avidité des IgG est réalisée en étudiant la dissociation de la liaison Ag-Ac après traitement avec un agent dénaturant. L'urée est, actuellement, l'agent dénaturant le plus utilisé en pratique mais on peut également utiliser la guanidine ou le diéthylamine (49,50). La comparaison de l'absorbance obtenue sur une dilution du sérum avec et sans utilisation de l'agent dénaturant permet de déterminer l'indice d'avidité. Un indice d'avidité élevé permet d'exclure une infection récente (< 4 mois) alors qu'un indice faible ou intermédiaire ne permet ni d'exclure une infection récente, ni de l'affirmer car une avidité faible peut persister pendant plus d'un an (34). Il est important de noter que l'instauration d'un

traitement précoce peut retarder la maturation de l'avidité des IgG, et donc l'interprétation du résultat de cette dernière peut devenir compliquée (34).

Il existe une autre méthode pouvant être utilisée afin de dater l'infection : l'agglutination différentielle. Cette méthode reste toutefois peu utilisée en pratique. Les IgG produites durant l'infection peuvent être soit dirigés vers les antigènes membranaires de *T. gondii* (antigène AC), soit contre les antigènes solubles (antigène HS). En début d'infection, les IgG se dirigent vers les deux types d'antigènes à des taux comparables. Au bout de 6 à 12 mois, la réponse anticorps dirigés contre les antigènes AC diminue et finit par se négativer alors que les IgG anti-antigènes solubles persistent à des taux plus ou moins élevées (33,50). L'agglutination différentielle permet de comparer les titres d'IgG obtenus par agglutination avec deux préparations de toxoplasmes fixés soit par le formol (antigène HS), soit par le méthanol (antigène AC). Un rapport HS/AC supérieur à 4 permet d'exclure une infection datant de moins de 6 mois (33).

II.2.4.3. Cinétique des anticorps durant la primo-infection

Une primo-infection à *T. gondii* entraîne l'apparition d'anticorps spécifiques dans le sérum. Il existe 4 isotopes d'immunoglobulines différents : IgM, IgG, IgA et IgE. Chaque isotype apparaît plus ou moins tardivement à la suite d'une infection et leur persistance dans le temps est également différente [Figure 25]. Il existe une phase de latence de quelques jours, où aucun anticorps n'est présent, entre la contamination et le début de la réponse immunitaire. Il est nécessaire de connaître la cinétique de ces anticorps afin d'analyser correctement les examens sérologiques réalisées durant la grossesse, et de détecter une éventuelle séroconversion. La séroconversion correspond à l'apparition d'IgM puis d'IgG spécifique, et permet de dépister une primo-infection toxoplasmique.

Afin de dépister cette séroconversion, on étudie principalement le titre des immunoglobulines G et M. L'étude des immunoglobulines A et E présente moins d'intérêt. Le titre des anticorps est généralement exprimés en UI/ml (24).

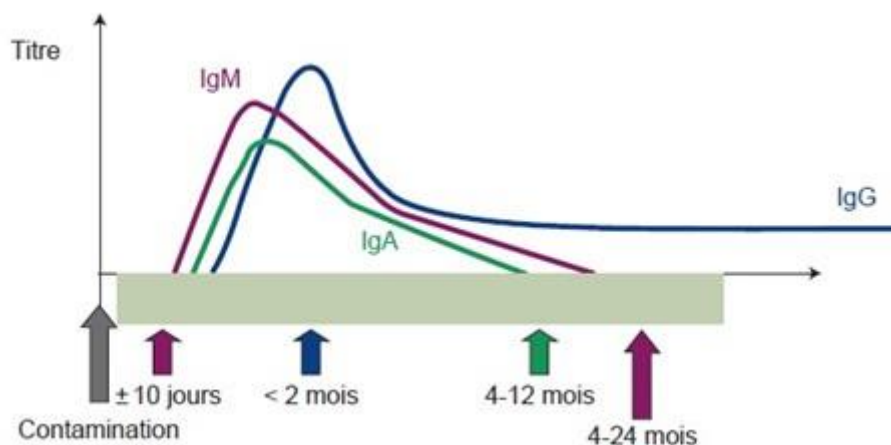


Figure 25 : Evolution des taux d'anticorps à la suite d'une primo-infection (24)

II.2.4.3.1. Les IgM

Les immunoglobulines M sont les premières à apparaître lors d'une infection. Elles apparaissent au plus tard à la fin de la première semaine après la contamination et atteignent un plateau en un mois (24). On observe une diminution en un à six mois, mais avec les

nouvelles techniques d'analyse (ISAgA, ELISA...) elles peuvent rester détectables pendant un an voire plus chez certains patients (50). Chez 25 % des sujets, les IgM deviennent négatives en moins de 7 mois. Cependant, il existe de très rares cas (1 à 2 cas par an en France) où les IgM disparaissent en 3 mois ou sont quasiment indétectables (34).

II.2.4.3.2. Les IgG

Les IgG spécifiques apparaissent dans les 2 à 3 semaines qui suivent l'infection. Cependant, dans certains cas on a noté un retard dans l'apparition des IgG pouvant aller jusqu'à 1 mois. La phase de plateau est atteinte en 2 à 3 mois, avant d'observer une diminution lente et progressive. Elles persistent toute la vie à des taux variables selon les patients. Ce taux résiduel peut varier lors de l'apparition d'une maladie intercurrente ou d'une nouvelle infestation (24). Les IgG sont responsables du maintien de l'immunité à long terme chez l'hôte (34).

Leur apparition, et l'observation d'une augmentation significative de leur titre entre deux sérologies, couplées à la présence d'IgM, permet d'affirmer le caractère récent de l'infection.

II.2.4.3.3. Les IgA et IgE

Chez la femme enceinte, la recherche de ces immunoglobulines n'est pas systématique.

Les IgA sont produites durant la première semaine suivant l'infection, approximativement en même temps que les IgM, et atteignent un plateau en 1 mois. Leur durée de vie est généralement inférieure à 9 mois (34). Toutefois leur présence est inconstante. Leur synthèse est très variable d'un individu à l'autre, et on ne retrouve pas d'IgA dans environ 5 % des séroconversions (51). Leur synthèse rapide et leur courte présence permet parfois de différencier une infection récente d'une infection ancienne. De plus, ne passant pas la barrière placentaire, leur présence dans le sang des nouveau-nés peut permettre de diagnostiquer une infection congénitale à la naissance.

La synthèse des IgE n'est pas systématique lors d'une primo-infection. Leur présence n'est jamais recherchée en pratique.

II.2.4.4. Interprétation des résultats

Pour interpréter les résultats des tests sérologiques, on tient compte de la présence ou l'absence d'IgM et d'IgG, de leur cinétique d'évolution, ainsi que des techniques utilisées. Il en découle quatre profils sérologiques différents :

- Absence d'IgM et absence d'IgG
- Présence d'IgM et absence d'IgG
- Absence d'IgM et présence d'IgG
- Présence d'IgM et présence d'IgG

II.2.4.4.1. Absence d'IgM et d'IgG

L'absence d'IgM et d'IgG lors de l'examen sérologique réalisé durant le premier trimestre indique l'absence d'immunité spécifique vis-à-vis du toxoplasme. La femme enceinte peut donc contracter la toxoplasmose durant sa grossesse, et éventuellement la transmettre au fœtus. Cette absence de protection impose la réalisation d'une surveillance

sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement et le respect strict des règles hygiéno-diététiques [Figure 26]. Si la sérologie reste négative durant toute la grossesse, il est recommandé de réaliser une dernière sérologie 2 à 4 semaines après l'accouchement afin de détecter une séroconversion de fin de grossesse ayant pu passer inaperçue. Lors de la réalisation de cette sérologie post-accouchement, il est important de regarder si la patiente a eu une transfusion (sang, plaquettes...) lors de l'accouchement. En effet, une transfusion peut potentiellement entraîner l'apparition d'anticorps spécifiques à des taux plus ou moins élevés (34).

Pour les femmes en âge de procréer, la réalisation d'une sérologie lors de la prescription d'une contraception peut être utile. De même, pour les femmes ayant un premier test négatif, il est nécessaire de faire un contrôle sérologique à l'arrêt de la méthode contraceptive (47).

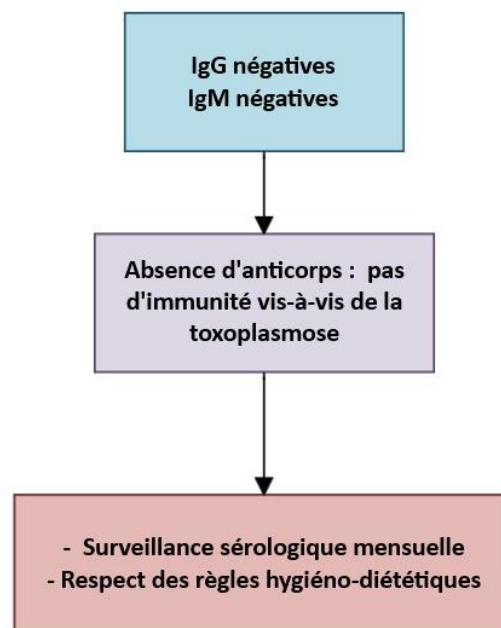


Figure 26 : Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec IgM et IgG négatives (adapté de Villard et al., 2010 (47))

II.2.4.4.2. Présence d'IgM et absence d'IgG

La détection d'IgM dans le sérum couplé à l'absence d'IgG impose la réalisation d'une seconde technique de détection des IgM dite « analyse de confirmation » [Figure 27]. Une méthode différente de celle utilisée lors de la première analyse doit être employée (47).

Si l'analyse de confirmation indique un taux d'IgM négatif, la présence initiale d'IgM peut correspondre à des IgM naturelles non spécifiques détectant des antigènes ubiquitaires ou à une interférence. Cependant, les différents tests utilisés peuvent présenter des efficacités variables en termes de précocité de détection. Il n'est alors pas possible d'exclure une infection récente. Il est nécessaire de réaliser un second contrôle sérologique une ou deux semaines après. Si les résultats de ce second sérum font encore état d'un taux d'IgM négatif, l'hypothèse d'IgM naturelles ou d'une interférence tend à se confirmer. Plus le délai entre les deux prélèvements est important, plus cette hypothèse est plausible.

Au contraire, si les IgM sont encore positives avec la méthode de confirmation, une infection récente est probable. Cependant, pour qu'une séroconversion soit confirmée, il faut

pouvoir noter l'apparition d'IgG spécifiques. D'autres prélèvements (à 7 et 15 jours) sont alors réalisés afin de rechercher la présence d'IgG (34). L'apparition d'IgG, dans le premier sérum ou dans celui utilisé pour le contrôle sérologique des IgG à 1 ou 2 semaines d'intervalle, prouve la séroconversion toxoplasmique chez la femme enceinte. La prise en charge médicale sera alors adaptée en fonction de l'âge gestationnel (47).

Si les résultats des contrôles de confirmation sont identiques aux résultats initiaux (IgM positives et IgG négatives par deux techniques différentes), il s'agit d'IgM naturelles non spécifiques ou d'une interférence. La patiente devra alors réaliser une sérologie tous les mois, et suivre les mesures hygiéno-diététiques afin d'éviter de contracter l'infection (47).

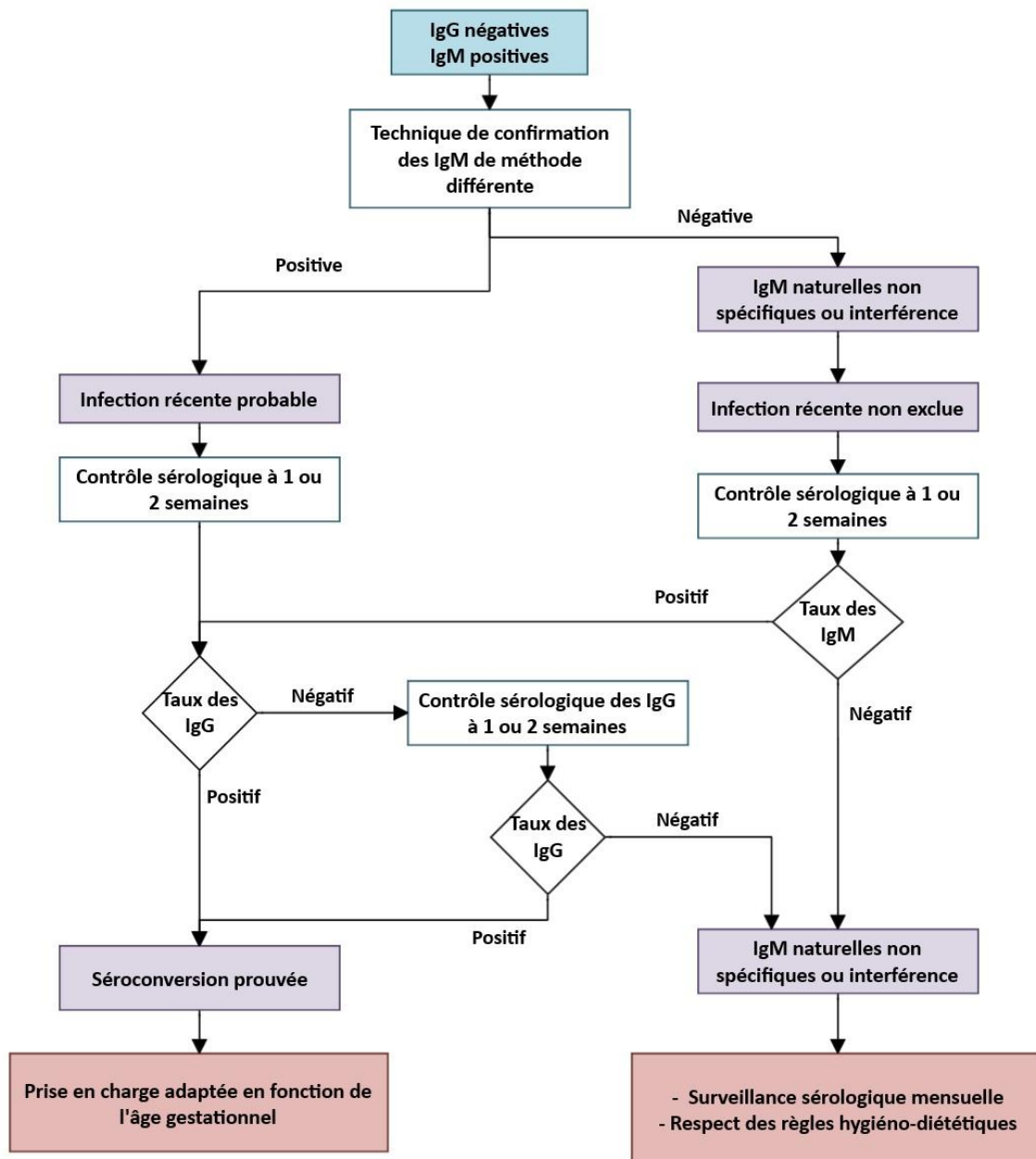


Figure 27 : Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec IgM positives et IgG négatives (adapté de Villard et al., 2010 (47))

II.2.4.4.3. Absence d'IgM et présence d'IgG

La présence d'IgG et l'absence d'IgM, avec une confirmation de la stabilité du taux des IgG à 3 semaines d'intervalle est le signe d'une infection ancienne [Figure 28]. Si la sérologie a été effectuée durant le premier trimestre, on peut éliminer toute primo-infection maternelle durant la grossesse. Si elle a eu lieu plus tardivement durant la grossesse, il n'est pas possible d'exclure totalement une infection récente avec disparition rapide des IgM. En cas d'augmentation du titre des IgG entre les deux prélèvements, il convient de dater l'infection en mesurant l'avidité des IgG sur le premier sérum. Si l'avidité est élevée, on peut conclure à une probable réactivation d'une infection ancienne. Chez les femmes immunodéprimées, une surveillance peut alors être nécessaire. Si l'avidité est basse ou intermédiaire, une infection récente avec disparition rapide des IgM ne peut pas être exclue. Les primo-infections avec disparition des IgM en moins de 3 mois étant extrêmement rares, si l'imagerie fœtale est normale, on ne pousse pas obligatoirement les investigations. Une recherche des IgA peut également être effectuée afin de statuer sur le statut récent de l'infection (34).

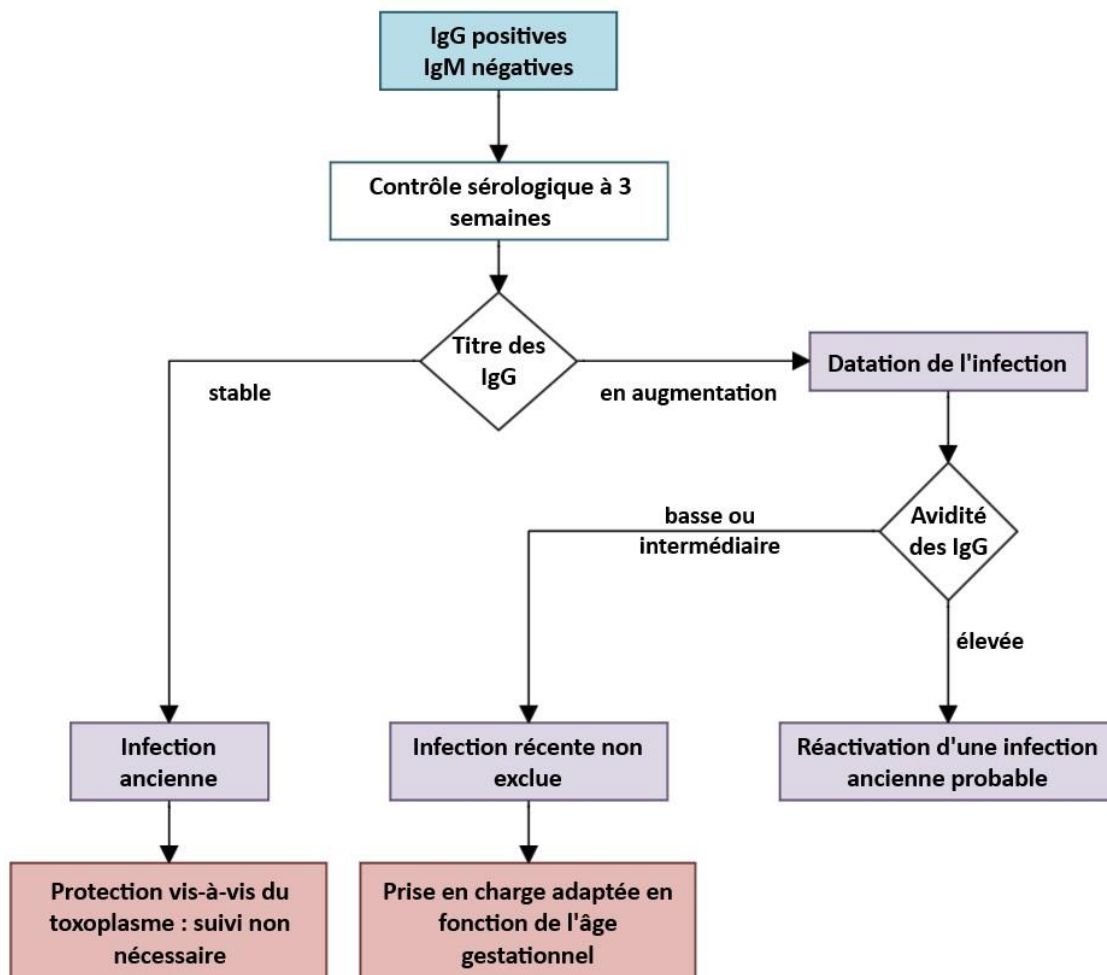


Figure 28 : Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec IgM négatives et IgG positives (adapté de Villard et al., 2010 (47))

Dans de rares cas, la présence d'IgG n'est pas certaine. En effet, le titre en IgG peut se situer dans la zone grise de la technique employée. Ce profil sérologique associant un titre en IgG ambiguë et l'absence d'IgM ne permet pas de conclure sur le statut immunitaire de la patiente vis-à-vis de la toxoplasmose. Il convient alors de réaliser une technique de confirmation des IgG par une méthode différente [Figure 29]. En pratique, on utilise le plus souvent le test de détection ultra-sensible LDBIO-TOXO II IgG® qui présente une spécificité et une sensibilité proche de 100 % (34). Trois conclusions sont possibles selon le résultat de cette méthode de confirmation :

- Si le titre en IgG est négatif, on notera l'absence d'anticorps spécifiques chez la patiente. Elle ne sera alors pas protégée pour la toxoplasmose, et devra réaliser un suivi sérologique mensuel durant sa grossesse. Un respect des règles hygiéno-diététiques sera également nécessaire.

- Si le titre en IgG est positif, une infection ancienne est alors fortement probable.

- Si le titre en IgG est encore une fois situé dans la zone grise de la technique de recherche, il n'est toujours pas possible de tirer de conclusion sur le profil sérologique de la patiente. Il est alors recommandé de transmettre le sérum à un laboratoire expert afin de réaliser des techniques complémentaires.

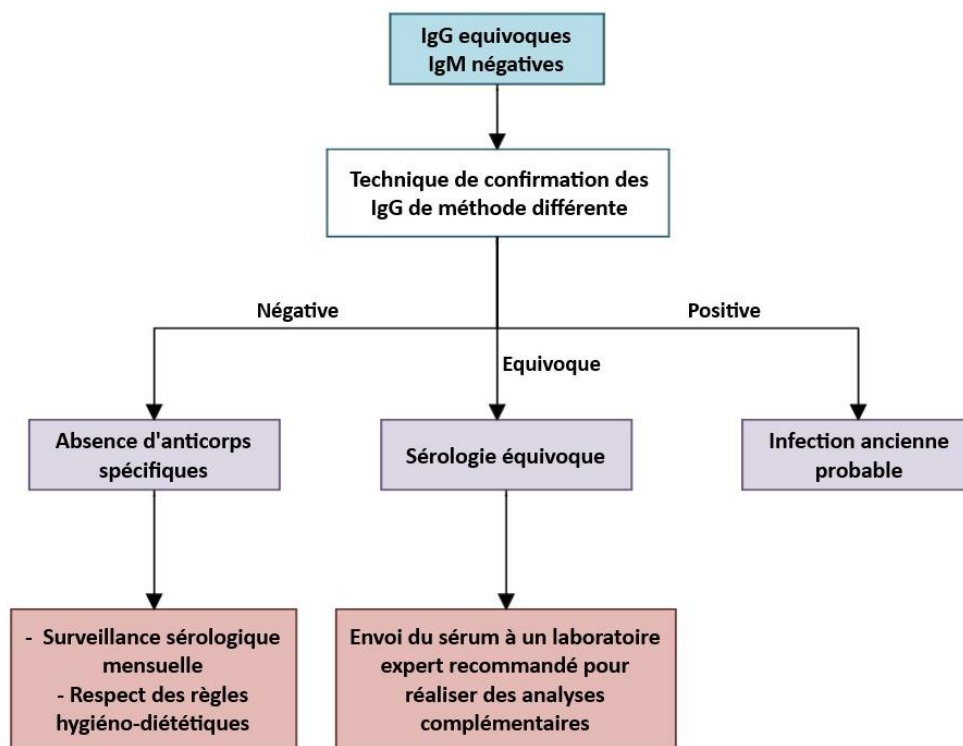


Figure 29 : Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec IgM négatives et IgG équivoques (adapté de Villard et al., 2010 (47))

II.2.4.4.4. Présence d'IgM et d'IgG

La présence d'IgM et d'IgG dans le sérum impose de dater l'infection par rapport au début de la grossesse afin de déterminer le risque pour le fœtus [Figure 30]. Il faut rechercher des sérums ou des résultats antérieurs afin de comparer les titres des immunoglobulines. Une analyse de confirmation des IgM avec une méthode différente doit être réalisée. Si l'analyse indique un taux d'IgM négatif, la présence initiale d'IgM pouvait correspondre à des IgM

persistantes d'une infection ancienne, à des IgM non naturelles ou à une interférence. En cas d'analyse de confirmation positive une infection récente est probable (34).

Il est alors nécessaire de mesurer l'avidité des IgG afin d'exclure ou non une infection récente :

- Si l'avidité des IgG est élevée, on peut exclure une infection récente (< 4 mois). Toutefois, il est nécessaire de réaliser un contrôle sur un 2^{ème} sérum à 3 semaines d'intervalle. Si le titre des IgG est stable, l'infection récente est exclue (47).

- Si l'avidité des IgG est basse ou intermédiaire, il n'est pas possible d'exclure une infection récente. Il convient de réaliser un deuxième prélèvement à 2 ou 3 semaines d'intervalle afin d'évaluer la cinétique du taux d'anticorps. Si le taux des IgG est stable, on estime que l'infection remonte à plus de 2 à 3 mois avant l'analyse du premier sérum. Au contraire, si une augmentation significative du taux d'IgG est observée, on estime que l'infection date de moins de 2 à 3 mois avant le premier prélèvement. Il est nécessaire de regarder si un traitement précoce a été mis en place car ce dernier peut entraîner une diminution voir une abolition de l'augmentation possible du taux d'IgG (34).

Les résultats sont à interpréter en fonction de la date de début de grossesse et la prise en charge sera adapter en fonction de l'âge gestationnel.

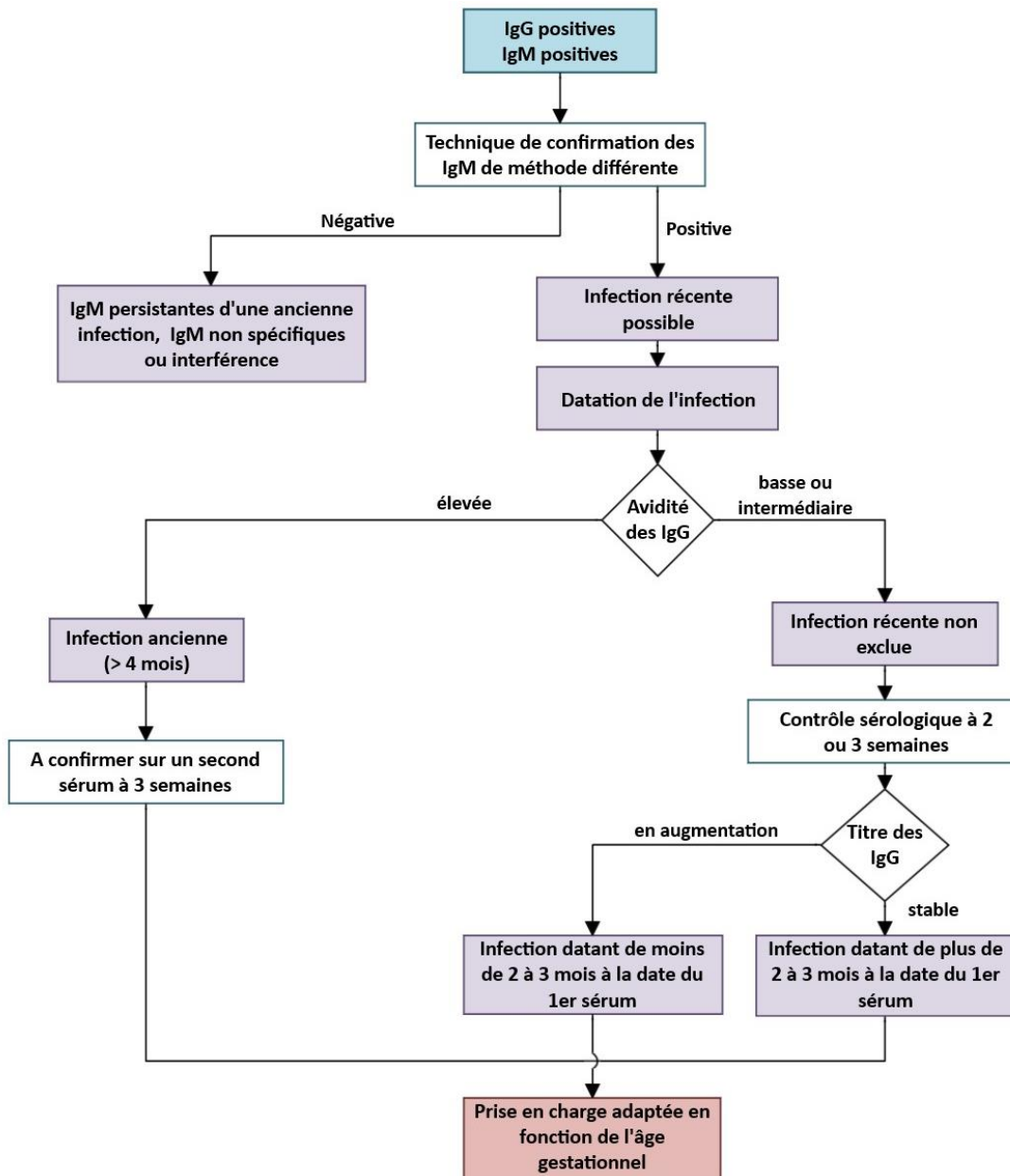


Figure 30 : Conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives (adapté de Villard et al., 2010 (47) (34))

II.2.5. Diagnostic d'une toxoplasmose congénitale

Lors de la découverte d'une séroconversion chez la mère durant la grossesse ou en cas de suspicion d'infection toxoplasmique, il convient de rechercher une infection chez le fœtus, et/ou chez le nouveau-né à la naissance. Le diagnostic de la toxoplasmose congénitale peut être prénatal (DPN), néonatal et postnatal.

Selon les données recensées entre 2007 et 2018 par le CNR toxoplasmose, grâce à l'association de ces diagnostics, environ deux tiers des infections sont diagnostiquées à la naissance, 90 % avant la fin du 1^{er} mois de vie, 95 % avant la fin du 3^{ème} mois, et 5 % le sont plus tardivement par une surveillance au cours de la première année de vie (34,46).

II.2.5.1. Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal a été mis au point en 1985 par Fernand Daffos, Francois Forestier *et al.* Il était d'abord réalisé sur le sang fœtal, mais le geste étant risqué, sa pratique a ensuite été généralisée sur le liquide amniotique (1). Aujourd'hui, le DPN est fondé sur la recherche du parasite dans le liquide amniotique soit par techniques de biologie moléculaire (PCR) et/ou par inoculation à la souris, et sur la réalisation d'échographie fœtale ainsi que d'une IRM dans certains cas (46).

Il permet de proposer des interruptions médicales de grossesse sur des éléments objectifs et donc d'éliminer les IMG injustifiées. Ces dernières ne sont plus systématiquement proposées aux femmes faisant une séroconversion durant la grossesse dans la mesure où 70 % des enfants issus de ces grossesses sont indemnes. Son second objectif est le dépistage rapide des fœtus infectés afin de mettre en œuvre rapidement un traitement *in utero*.

Un résultat positif permet de confirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale, mais à l'inverse un résultat négatif ne permet pas d'exclure totalement l'infection. En effet, dans environ 10 à 30 % des cas le DPN apparaît négatif alors que le fœtus est infecté, ce qui justifie la réalisation d'une surveillance échographique mensuelle et la poursuite d'un traitement préventif jusqu'à l'accouchement (15).

II.2.5.1.1. Amniocentèse

En cas d'infection maternelle confirmée, l'amniocentèse est proposée à partir de 18 semaines d'aménorrhée (SA). L'examen doit être effectué au minimum 4 semaines après la date présumée de l'infection (46). Il s'agit du temps nécessaire au parasite pour rejoindre le compartiment fœtal, par conséquent un examen trop précoce pourrait entraîner un résultat faussement négatif. De même, un faux négatif peut également survenir lorsque la concentration parasitaire dans le liquide est très faible (< 20 parasites/mL) (34). Un traitement antiparasitaire, notamment par pyriméthamine et sulfamide (P-S), mis en place précocement peut faire baisser cette concentration (43). En cas d'infection en toute fin de grossesse, l'amniocentèse n'est pas obligatoirement pratiquée (1).

L'amniocentèse correspond à une ponction de liquide amniotique afin de rechercher l'ADN parasitaire dans ce dernier. La ponction se fait à l'aide d'une aiguille introduite dans la poche des eaux à travers la paroi abdominale, sous contrôle échographique. Dix à vingt mL de liquide amniotique suffisent pour réaliser les analyses afin de mettre en évidence le parasite, et pour conserver une partie pour la bibliothèque légale (34). Après prélèvement le liquide doit être conservé à 4°C et doit être amené à un laboratoire spécialisé dans les 24h (1). Les examens et analyses doivent être réalisés par un laboratoire agréé, et après consentement écrit de la patiente. Ces dernières doivent être averties des risques rares (< 0,3 %) liés à la réalisation de l'examen : fausse-couche ou accouchement prématuré selon le terme (43). Ces risques sont maximaux dans les 10 jours qui suivent l'examen. Les dispositions légales concernant les analyses afin d'établir un diagnostic chez le fœtus sont précisées dans le décret n°95-559 du 6 mai 1995 (15).

Pour rechercher la présence du parasite dans le liquide amniotique, deux techniques peuvent être utilisés : la PCR ou l'inoculation à la souris (15). La culture cellulaire, un temps utilisée est aujourd'hui abandonnée à cause de sa réalisation délicate, de son temps de réponse long, et de son manque de sensibilité (33).

De nombreuses études ont montré une corrélation entre la quantité de toxoplasme présent dans le liquide amniotique et la gravité de l'atteinte fœtale, notamment lors de contaminations ayant eu lieu avant 20 SA (46).

II.2.5.1.1.1. PCR

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) est une méthode de biologie moléculaire largement utilisée depuis plus de 20 ans (15). Elle a permis de faire des progrès importants en matière de diagnostic de la toxoplasmose. Le principe de cette méthode est simple : elle permet d'obtenir un grand nombre de copies d'une séquence d'ADN choisie après amplification *in vitro*. La méthode de référence est la PCR en temps réel (qPCR) qui permet de suivre en direct la quantité d'ADN amplifiés (34).

La PCR présente une excellente spécificité (proche de 100 %), ainsi qu'une très bonne sensibilité (plus de 90 % depuis la mise en place des qPCR (43,46)). Les méthodes n'étant pas standardisées, la sensibilité peut légèrement différer en fonction des méthodes d'extraction de l'ADN utilisées, du gène cible choisi, des séquences d'amorces et des sondes (15). Il s'agit d'une méthode rapide (6 heures en cas de PCR classique, et moins de 2h lors de la réalisation d'une qPCR) (15). De plus, la présence d'un seul parasite dans le liquide amniotique peut engendrer une réaction positive. La charge parasitaire dans le liquide amniotique est variable, dans 46 % des cas elle est inférieure à 10 parasites/mL, dans 30 % elle est comprise entre 10 et 100 parasites/mL et dans 24 % elle est supérieure à 100 parasites/mL dont 8 % où elle est supérieure à 1 000 parasites/mL (15).

La principale séquence cible des méthodes PCR est la séquence rep-529 qui est répétée jusqu'à 300 fois dans le génome du parasite (34). C'est actuellement la cible la plus utilisée par les laboratoires français, et celle qui présente les meilleurs résultats en termes de sensibilité. Les autres régions cibles peuvent être la séquence B1 ou un gène codant pour la sous-unité 18S de l'ADN ribosomal, répétés respectivement 35 et 110 fois dans le génome du parasite (1).

En cas de PCR positive, un traitement est rapidement mis en place, et sera poursuivi jusqu'à l'accouchement et après la naissance chez l'enfant (43).

II.2.5.1.1.2. Inoculation à la souris

L'isolement du toxoplasme par inoculation à la souris fut la première technique utilisée pour le diagnostic (1). Elle reste aujourd'hui une technique de référence pour isoler le parasite.

Le principe consiste à inoculer par injection intrapéritonéale du liquide amniotique prélevé chez la patiente à six souris initialement saines, et à réaliser des contrôles sérologiques 4 à 6 semaines plus tard afin de regarder si les souris ont développé des anticorps (1). Une sérologie positive chez au moins une souris indique la présence du parasite dans le liquide amniotique. Le cerveau des souris est alors prélevé afin de rechercher la présence de kystes toxoplasmiques, ce qui permettra de confirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale.

La sensibilité de cette méthode est d'environ 60 à 70 %, ce qui la rend moins sensible que la PCR. La spécificité est quant à elle de 100 %. De plus, cette méthode pouvant prendre jusqu'à 6 semaines, elle est également moins rapide que la PCR (1,46). C'est pour cette raison qu'aujourd'hui elle est principalement utilisée pour son intérêt épidémiologique. Elle permet

l'isolement des souches de *T. gondii* et leur conservation pour des études de virulence et de typage (1,46).

II.2.5.1.2. Echographie

L'échographie fœtale n'est pas à proprement parler un examen de dépistage, il s'agit plutôt d'un examen d'évaluation pronostique du fœtus (43). Elle permet de détecter les différentes anomalies de développement fœtal. Elle doit être réalisée par un médecin échographiste référent dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) (43).

En cas d'amniocentèse négative, la surveillance échographique sera mensuelle. Si l'infection fœtale est démontrée à la suite de l'amniocentèse, une échographie sera réalisée tous les 15 jours afin de détecter rapidement tout signe sévère de maladie fœtale (46). La présence de signes échographiques n'est pas obligatoirement associée à un mauvais pronostic (43).

Les signes évocateurs de toxoplasmose congénitale pouvant être observés lors de l'échographie sont les suivants : calcifications intracrâniennes, dilatation ventriculaire, hydrocéphalie, abcès cérébraux, augmentation de l'épaisseur du placenta, épanchement péricardique ou pleural, ascite, hépatosplénomégalie, présence d'un intestin hyperéchogène, ainsi qu'un retard de croissance intra-utérin (43,46). Ils peuvent être isolés ou associés. Ces signes sont généralement visibles plusieurs semaines après l'infection fœtale. Si l'échographie a mis en évidence des signes cérébraux, il peut être utile de compléter l'examen par la réalisation d'une IRM.

Une échographie qui ne présente pas d'anomalie ne permet pas d'exclure totalement une infection fœtale, car les formes infracliniques de la maladie sont nombreuses. En cas d'infection fœtale prouvée, et en présence d'anomalies échographiques sévères cérébrales ou viscérales une interruption médicale de grossesse peut être proposée aux parents.

II.2.5.2. Le diagnostic néonatal

Le diagnostic néonatal est systématiquement réalisé chez tout nourrisson dont la mère a fait une séroconversion durant la grossesse, même si le diagnostic *in utero* s'est révélé négatif. En effet, comme dit précédemment, le DPN peut comporter jusqu'à 30 % de faux négatifs. De plus, dans le cas d'une séroconversion survenant en fin de grossesse, le DPN n'est pas obligatoirement réalisé, et le diagnostic sera donc fait à la naissance.

Le dépistage néonatal repose sur la recherche du parasite dans le placenta et/ou le sang du cordon par PCR et/ou par inoculation à la souris, la détection sérologique des anticorps spécifiques chez le nouveau-né, la réalisation d'examens cliniques et d'imagerie médicale (46). La comparaison du profil immunologique mère-enfant peut également être un élément clé pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale. Du fait qu'une IMG soit proposée lors du DPN pour les formes sévères, seulement 10 à 15 % des nouveau-nés contaminés présentent des signes cliniques à la naissance (46). Les diagnostics parasitologiques, sérologiques, et la réalisation d'imagerie sont donc essentiels et présentent un grand intérêt (1).

Lors de la réalisation du diagnostic néonatal, il est important de garder à l'esprit que la prise d'un traitement anténatal peut entraîner des répercussions sur les diagnostics parasitologiques et sérologiques à la naissance. En effet, selon une étude l'ADN du toxoplasme est moins détecté chez les femmes qui ont pris une association pyriméthamine et

sulfamide durant la grossesse que chez celles qui ont pris de la spiramycine seule (1). De même, la sensibilité de détection des IgM à la naissance semble liée aux traitements maternels : des IgM sont retrouvés chez 43 % des enfants après traitement maternel par spiramycine contre 75 % pour ceux dont la mère a pris l'association P-S (1).

II.2.5.2.1. Recherche du parasite

A la naissance, la recherche du parasite se fait à partir de fragment de placenta et/ou de sang du cordon prélevé sur anticoagulant. En cas de DPN positif, la recherche de toxoplasme dans le placenta est inutile (34).

Pour que la technique ait une bonne sensibilité, il faut prélever entre 100 et 200 grammes de placenta, voir le placenta entier dans certains cas (1). Ce dernier doit subir un traitement avant d'être analysé. Il est généralement prétraité à l'aide d'une solution trypsique avant de lancer les analyses. Ce pré-traitement étant très fastidieux, la recherche d'ADN parasitaire sur placenta est parfois abandonnée dans certains centres au profit de la recherche à partir de liquide amniotique prélevé à la naissance au moment de la rupture de la poche des eaux (34). La sérologie sur le liquide amniotique périnatal présente approximativement la même performance que celle obtenue avec le placenta. Par conséquent, elle pourrait remplacer un jour l'examen du placenta dans le cadre du diagnostic néonatal (34).

Comme pour le liquide amniotique dans le cadre du DPN, la recherche du parasite peut se faire par PCR et/ou par inoculation à la souris.

II.2.5.2.1.1. PCR

L'examen du placenta par PCR présente une spécificité de près de 100 % et une sensibilité de l'ordre de 25 à 79 % selon les techniques (34). Cette dernière varie en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection. En effet, la sensibilité est plus importante dans le cas d'une infection durant le troisième trimestre de grossesse plutôt que lors d'une infection du premier trimestre. Cela s'explique par le fait que l'exposition du parasite au traitement prophylactique de la femme enceinte soit plus courte en cas d'infection tardive (1). On peut retrouver jusqu'à 10 % de faux positifs donc la détection isolée de l'ADN ne permet pas de conclure formellement sur le diagnostic de toxoplasmose congénitale.

La PCR sur sang du cordon, ou directement sur le sang veineux de l'enfant, bien que très spécifique, présente une faible sensibilité (34).

II.2.5.2.1.2. Inoculation à la souris

Il s'agit de prélever 1 à 2 mL de placenta prétraité et de l'injecter aux souris par voie intrapéritonéale. Comme pour le diagnostic prénatal, la réponse peut prendre plusieurs semaines. C'est pour cette raison qu'on utilise l'inoculation à la souris davantage pour isoler les souches que pour permettre un réel diagnostic. La sensibilité est d'environ 67 % (22).

II.2.5.2.2. Sérologie

Le dépistage sérologique repose sur la recherche d'anticorps spécifiques anti-*Toxoplasma gondii* chez l'enfant. Afin de les mettre en évidence, on utilise préférentiellement les méthodes d'immunocaptures ELISA et/ou ISAgA car ce sont elles qui présentent la meilleure sensibilité (1). Selon les études, la sensibilité de détection des IgM et/ou IgA se situe entre 50 et 65 %. Lors d'une recherche couplée IgM et IgA, la sensibilité

augmente à plus de 70 % (46). La sérologie peut être réalisée à partir du sang du cordon à la naissance ou directement avec le sérum de l'enfant à partir de quelques jours de vie (34).

Les anticorps IgM et IgA ne traversent pas la barrière placentaire, donc leurs présences dans le sérum du nouveau-né est la preuve d'une infection congénitale. Leur détection dans le sang du cordon à la naissance indique théoriquement la synthèse *in utero* d'anticorps par le fœtus. Cependant, cela doit être confirmé par un nouvel examen sérologique réalisé à partir du sang du nouveau-né à la fin de la première semaine de vie car le sang du cordon peut contenir des IgM et IgA maternelles transmises accidentellement par effraction placentaire lors de l'accouchement (1). Les IgG pouvant passer la barrière placentaire peuvent donc être transmis par la mère. Par conséquent, leur présence ne permet pas d'affirmer l'infection néonatale.

Afin de confirmer l'infection fœtale, il faut mettre en évidence la présence d'IgM et d'IgA. Leurs présences dépend du moment de la séroconversion maternelle et donc de la potentielle transmission fœtale. Les IgA sont fortement rencontrées pour des séroconversions du 1^{er} et 2^{ème} trimestre alors que les IgM sont plus fréquemment détectées lors d'infection du 3^{ème} trimestre (1). La non-détection d'immunoglobulines A et M n'exclut pas une infection fœtale. Il existe deux situations où les IgA et IgM sont absentes mais où il peut y avoir une contamination fœtale :

- En cas de contamination fœtale précoce durant la grossesse : le fœtus peut avoir synthétisé les anticorps très tôt *in utero* et leurs taux ont diminué pour se trouver en dessous du seuil de détection à la naissance.
- En cas de contamination tardive (durant le dernier mois de grossesse) : la synthèse d'anticorps n'a alors pas encore commencé. Des contrôles sérologiques doivent alors être effectués dans les semaines qui suivent la naissance

De même, comme énoncé précédemment, la prise d'un traitement anténatal maternel par l'association P-S peut être à l'origine d'un résultat faussement négatif.

II.2.5.2.2.1. Comparaison du profil immunologique mère-enfant

La comparaison des profils immunologiques mère-enfant permet de mettre en évidence la synthèse d'anticorps spécifiques IgM et IgG par l'enfant (52). Ce test est particulièrement intéressant en cas d'IgM et/ou IgA spécifiques négatifs, et il permet d'augmenter la sensibilité du diagnostic néonatal (46). Afin de différencier les anticorps néosynthétisés par le fœtus des anticorps maternels transmis, on utilise le Western Blot ou l'ELIFA. Le test consiste à déposer en parallèle les sérums de la mère et de l'enfant sur deux bandes de nitrocellulose où des antigènes parasitaires sont ensuite déposés en fonction de leurs poids moléculaires (22). On cherche alors à mettre en évidence une relation antigène-anticorps présent dans les sérums analysés.

Pour les IgG, la présence de bandes uniquement chez l'enfant, ou de bandes d'intensité plus forte chez ce dernier, confirme le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Pour les IgM, leur seule présence chez l'enfant permet de confirmer le diagnostic. Toutefois, la lecture de ce test peut parfois s'avérer difficile. Pour la détection d'IgG spécifique du nouveau-né à la naissance, ce test présente une sensibilité de 50 % environ (80 % pour les trois premiers mois de vie). Elle augmente légèrement quand on associe la détection d'IgM (34).

Un WB positif (A) indique un profil immunologique différent entre la mère et l'enfant. Par conséquent, les anticorps IgG et IgM sont synthétisés par le fœtus. Au contraire, un WB négatif (B) indique un profil identique entre la mère et l'enfant. On note alors l'absence d'anticorps IgG et IgM néosynthétisés par l'enfant [Figure 31] (52).

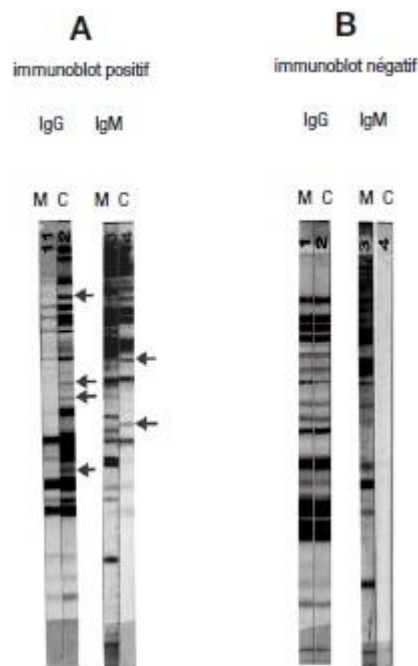


Figure 31 : Comparaison des profils immunologiques mère-enfant révélés par Western Blot. Comparaison réalisée avec du sang maternel (M) et le sang du cordon (C) (52)

A la suite des examens sérologiques, la présence d'anticorps néosynthétisés dans le sérum est la preuve d'une toxoplasmose congénitale. Il convient alors de mettre rapidement en place un traitement médicamenteux. Au contraire, une sérologie négative à la naissance ne permet pas d'exclure totalement une infection. Il convient de réaliser un suivi sérologique durant toute la première année de vie de l'enfant.

II.2.5.2.3. Bilan clinique et réalisation d'examens d'imagerie médicale

Le bilan réalisé à la naissance comporte trois principaux éléments : un examen clinique neurologique, un examen ophtalmologique par fond d'œil ainsi que la réalisation d'une échographie transfontanellaire (1).

A la naissance, plus de 80 % des nouveau-nés naissent sans signe clinique (46). Cela s'explique par le fait qu'une IMG est proposée en cas de formes graves détectées lors du DPN. Cependant, des formes sévères peuvent être rapportées. On peut observer la triade symptomatique : calcifications intracrâniennes, chorioretinite, et hydrocéphalie. Des formes graves généralisées avec une hépatosplénomégalie, une anémie, une thrombopénie, un ictère, un purpura, une pneumonie, une myocardite, une encéphalite, des lésions cérébrales (microcéphalie, convulsions et retard psychomoteur) et oculaires (strabisme, micro- ou macrophtalmie peuvent également être observés, notamment pour des séroconversions maternelles en début de grossesse (22). *T. gondii* pouvant affecter tous les organes une multitude d'atteintes peuvent être observées.

Les signes cliniques n'étant pas observés dans la grande majorité des cas à la naissance, il convient de réaliser des examens paracliniques afin de ne pas passer à côté d'un

diagnostic précoce. La réalisation d'une échographie transfontanellaire permet de mettre en évidence une éventuelle hydrocéphalie, ainsi que les calcifications intracrâniennes qui sont représentées par des lésions hyperéchogènes denses et qui ont pu passer inaperçues lors du DPN [Figure 32] (22,34). Afin de compléter l'examen cérébral, on peut réaliser une IRM ou un scanner. Ils permettent d'évaluer l'importance des dilatations ventriculaires, et de statuer sur l'état du tissu cérébral restant (22). Dans de très rares situations, une ponction lombaire peut être réalisée. Elle est uniquement pratiquée lors de la présence d'une encéphalite afin de mettre en évidence le parasite dans le liquide céphalo-rachidien (22).

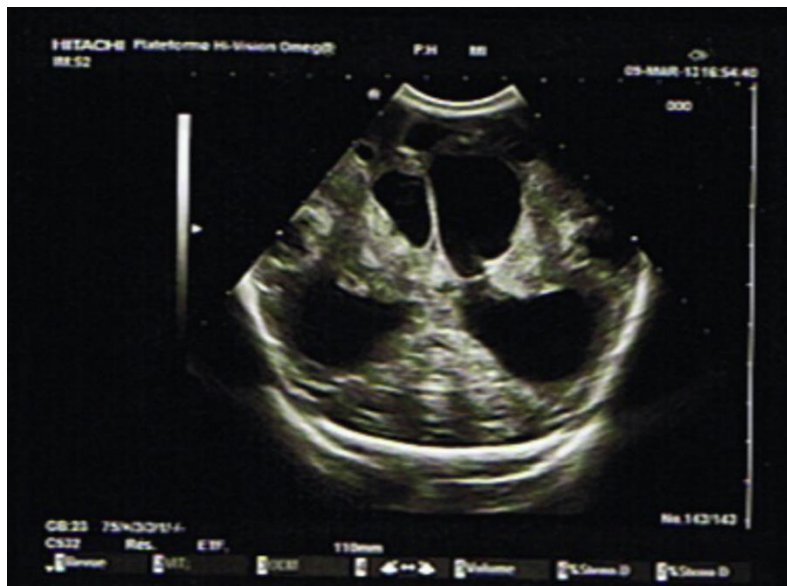


Figure 32 : Echographie transfontanellaire montrant une dilatation des ventricules, des nodules hyperéchogènes et un épanchement péri-cérébral (53)

La réalisation d'un fond d'œil (FO) durant le premier mois de vie permet de détecter les lésions ophtalmiques. Il permet notamment de mettre en évidence les rétinochoroïdites du pôle postérieur. Cet examen ne permet pas toujours d'observer les lésions rétiniennes périphériques qui peuvent passer inaperçues (22). L'absence de lésion au FO ne permet donc pas d'écarter une toxoplasmose oculaire de façon définitive. En cas d'infection congénitale avérée, l'enfant devra avoir un suivi ophtalmologique strict.

II.2.6. Molécules utilisées pour le traitement de la toxoplasmose congénitale

En théorie, le médicament idéal afin de combattre le toxoplasme devrait être : parasiticide *in vivo* et *in vitro*, actif sur les tachyzoïtes et les bradyzoïtes, avoir une très bonne diffusion tissulaire et notamment dans les tissus riches en parasite tel que le cerveau, les yeux et le placenta, et ne pas être toxique ou tératogène (1). Mais en pratique, aucune molécule ne répond à tous ces critères. Actuellement, aucun des médicaments sur le marché n'est actif sur les kystes (54).

Les médicaments utilisés pour la prise en charge d'une séroconversion chez la mère et d'une toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né sont peu nombreux : spiramycine, sulfamides (sulfadiazine, sulfadoxine...), pyriméthamine, qui peuvent être utilisés seuls ou en association. Le traitement de référence de la toxoplasmose est l'association de la pyriméthamine et d'un sulfamide. La majorité des médicaments commercialisés ne possédant pas de conditionnement pédiatrique, pour le traitement de la toxoplasmose congénitale chez

l'enfant, il convient de faire préparer le traitement par une pharmacie spécialisée avec des posologies adaptées au poids de l'enfant avec révision tous les deux mois (54).

II.2.6.1. La spiramycine

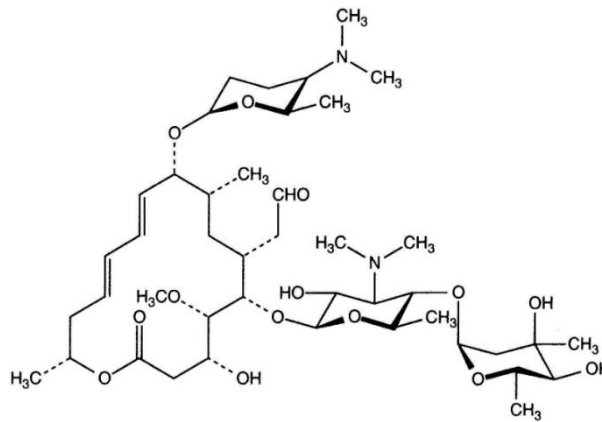


Figure 33 : Structure chimique de la spiramycine (55)

La spiramycine est un antibiotique antibactérien de la famille des macrolides. Elle possède une faible action parasitostatique sur *T. gondii* (43,54). Elle est commercialisée sous le nom de Rovamycine®, et se présente sous forme de comprimés dosés à 1,5 ou 3 millions d'unités internationales (MUI).

Elle serait uniquement efficace lors de la phase précoce de colonisation du placenta par le parasite. Cette molécule ne passe que très faiblement la barrière foeto-placentaire, c'est pour cette raison qu'elle est seulement utilisée en prophylaxie afin de limiter la transmission materno-fœtale du parasite (43). En revanche, elle possède une très bonne diffusion tissulaire dans le placenta, et sa forme active persiste dans les tissus.

Les avantages majeurs de la spiramycine sont qu'elle est très bien tolérée, elle ne présente aucune toxicité à doses thérapeutiques et n'est pas tératogène (1). Les principaux effets indésirables recensés avec la spiramycine sont des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées...), ou des troubles cutanés. Chez les patients possédant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), son utilisation n'est pas recommandée à la suite de très rares cas d'anémie hémolytique. Les macrolides (donc la spiramycine) peuvent entraîner une augmentation de l'intervalle QTc, il convient donc d'être prudent lors de l'administration de spiramycine chez les patients ayant des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QTc (hypokaliémie, hypomagnésémie, insuffisance cardiaque, bradycardie, infarctus du myocarde, traitement concomitant avec des médicaments allongeant l'intervalle QTc...) (54).

La spiramycine peut être utilisée, si nécessaire, tout au long de la grossesse.

II.2.6.2. Les inhibiteurs de la synthèse d'acide folique

Les inhibiteurs de la synthèse d'acide folique sont principalement représentés par les molécules de la famille des sulfamides (sulfadiazine, sulfadoxine...) et la pyriméthamine. Ils sont utilisés en association afin d'obtenir une efficacité maximale en agissant sur deux enzymes consécutives intervenant dans la chaîne de synthèse de l'acide folique. La pyriméthamine a une action sur la dihydrofolate réductase (DHFR) tandis que les sulfamides jouent, eux, sur la dihydroptéroate synthase (DHPS) (54).

Lors de l'utilisation d'inhibiteurs de l'acide folique, il est nécessaire d'éviter dans la mesure du possible l'association avec d'autres molécules ayant également une action sur le métabolisme de l'acide folique tels que le triméthoprim ou le méthotrexate (hormis l'association entre molécules parasitaires visant à traiter la toxoplasmose).

II.2.6.2.1. Les sulfamides

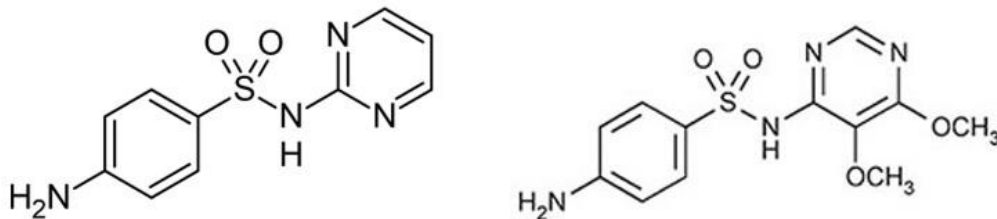


Figure 34 : Structure chimique de la sulfadiazine (à gauche) et de la sulfadoxine (à droite) (56,57)

Les antibiotiques de la famille des sulfamides retrouvés pour le traitement de la toxoplasmose sont principalement la sulfadiazine et la sulfadoxine. Ils sont toujours utilisés en association avec une autre molécule antiprotozoaire, habituellement la pyriméthamine. Ils permettent la destruction des tachyzoïtes en inhibant la dihydroptéroate synthase (DHPS) qui est un précurseur de l'acide dihydrofolique (54). Il s'agit de molécules franchissant facilement la barrière foeto-placentaire, et qui peuvent donc être utilisées lorsqu'une infection fœtale est confirmée.

La sulfadiazine, commercialisée sous le nom d'Adiazine® comprimés dosés à 500 mg, est le plus courant des sulfamides pour le traitement de la toxoplasmose. Théoriquement, l'utilisation de cette molécule est réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 10 kg. Cependant, son utilisation est fréquemment retrouvée dès la naissance dans le cadre de la prise en charge d'une toxoplasmose congénitale (54). Les principales contre-indications de cette molécule sont la présence d'un déficit en G6PD en raison du risque d'hémolyse, la présence d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère ainsi que d'une hypersensibilité aux sulfamides, ou une allergie au blé autre que la maladie cœliaque. Des effets indésirables rares mais graves de types cutanées peuvent survenir : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique), syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), pouvant apparaître jusqu'à six semaines après le début du traitement (58). Chaque patient traité par sulfadiazine devra alors être informé des signes évocateurs de ces affections cutanées, et en cas d'apparition de l'un de ces signes le traitement devra être immédiatement arrêté. Des nausées, des diarrhées, des douleurs abdominales, des céphalées, un rash, une urticaire ainsi qu'une augmentation des transaminases, et des lithiases urinaires peuvent également être des effets indésirables de cette molécule. Afin de prévenir le risque de lithiase urinaire, il est recommandé de boire abondamment durant le traitement (2 litres par 24h) (43). Des troubles hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique, neutropénie, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, purpura) dont la fréquence est inconnue, peuvent également être retrouvés lors de traitement au long cours. C'est pour cette raison qu'un contrôle hématologique doit être réalisé régulièrement durant toute la durée du traitement. Le patient doit être prévenu du risque de photosensibilisation avec la sulfadiazine.

L'utilisation d'Adiazine[®], peut être envisagée si besoin quel que soit le terme de la grossesse. Les études chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène (fentes palatines), mais les données cliniques chez la femme n'ont pas confirmé un éventuel effet malformatif ou foetal (58).

La sulfadoxine est uniquement utilisée en association avec la pyriméthamine. Il s'agit d'un sulfamide à longue durée d'action qui en déplaçant la bilirubine de ses sites de liaison avec les protéines peut favoriser l'apparition d'un ictère nucléaire (1). L'intérêt principal de l'utilisation d'un sulfamide retard réside dans une fréquence de prise moindre et donc potentiellement une meilleure observance. Les contre-indications de cette molécule sont la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique sévères. Les effets indésirables pouvant être observés sont les mêmes que ceux de la sulfadiazine : troubles gastro-intestinaux, manifestations cutanées, anomalies hématologiques et augmentation des transaminases (59).

II.2.6.2.2. La pyriméthamine

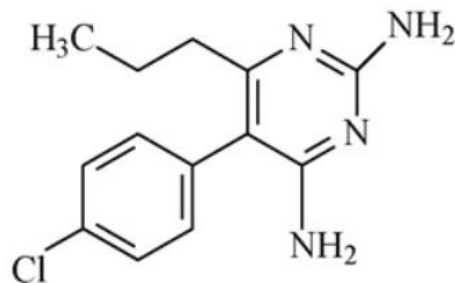


Figure 35 : Structure chimique de la pyriméthamine (60)

La pyriméthamine, commercialisée sous le nom de Malocide[®], est un antiprotozoaire qui en inhibant le métabolisme de l'acide folique entraîne une destruction des tachyzoïtes (61). Initialement utilisée pour le traitement du paludisme, elle est aujourd'hui considérée comme étant la molécule la plus active contre le toxoplasme de par sa forte activité parasiticide (1,43). Elle possède un excellent passage transplacentaire. Elle se présente sous la forme de comprimés dosés à 50 mg, et a pour seule indication le traitement de la toxoplasmose grave (de l'adulte, ou congénitale). Dans cette indication, elle doit toujours être administrée en association avec un autre antiprotozoaire. Son utilisation seule est réservée à la prophylaxie chez le sujet immunodéprimé.

La pyriméthamine ne doit pas être administrée chez les patients souffrants d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère ainsi que chez les sujets présentant une allergie au blé autre que la maladie cœliaque (61). Les principaux effets indésirables pouvant être rencontrés avec la pyriméthamine sont des troubles gastro-intestinaux (anorexie, crampes, abdominales, vomissements...) ainsi que des tremblements ou des crises convulsives dont la fréquence n'est pas connue. Les troubles digestifs pouvant également être des signes inauguraux d'un surdosage, il est important de vérifier la posologie chez le patient (54). Lors d'un traitement prolongé et à fortes doses, des signes de déficit en acide folinique peuvent apparaître : thrombopénie, granulopénie, anémie mégaloblastique. Ils sont classiquement observés après une semaine de traitement (1). A la moindre apparition d'une anomalie biologique à la prise de sang le traitement doit être temporairement arrêté. Le traitement est repris lorsque les taux sanguins sont revenus à la normale. Pour limiter le risque de troubles hématologiques et en cas de prise quotidienne de cet antifolate, du folinate de calcium doit

être administrés conjointement à raison de 25 mg deux fois par semaine et une numération de la formule sanguine doit être réalisée tous les 15 jours (43).

L'utilisation du Malocide® n'est pas conseillée durant les trois premiers trimestres de grossesse, en raison d'un effet tératogène mis en évidence lors d'étude chez les animaux (61). En revanche, son utilisation lors des deuxième et troisième trimestres de grossesse ne pose pas de problème, et est même nécessaire en cas de diagnostic prénatal positif.

II.2.6.2.3. Les associations de molécules

L'association de deux molécules ayant une action sur le métabolisme de l'acide folique permet de potentialiser leur action, et entraîne une meilleure réponse vis-à-vis de la destruction des tachyzoïtes. De plus, l'association est intéressante car les deux molécules passent la barrière hémato-méningée ce qui permet d'obtenir une concentration thérapeutique au niveau du LCR (1). De l'acide folinique sera également toujours associé afin de diminuer les effets indésirables hématologiques liée à un déficit en folate.

Les associations les plus courantes sont :

- pyriméthamine (Malocide®) + sulfadiazine (Adiazine®) qui est l'association la plus utilisée pour le traitement fœtal en cas de DPN positif. Elle semble également plus efficace que la spiramycine sur la transmission materno-fœtale de *T. gondii* (1). Son action antiparasitaire est rapide dans les différents organes (et notamment le cerveau). L'ajout du sulfamide à la pyriméthamine permet de multiplier son activité antiparasitaire par six (1). Par conséquent des doses plus faibles, et donc mieux tolérées de pyriméthamine sont utilisées. Le principal effet secondaire du traitement par cette association sont les neutropénies qui sont réversibles après diminution ou arrêt du traitement. Dans une étude comprenant 46 enfants atteints de toxoplasmose congénitale, 50 % des patients ont au moins eu un épisode de neutropénie pendant l'année de traitement (1).
- pyriméthamine (Malocide®) + sulfadoxine qui présente un réel intérêt dans les traitements au long cours. La sulfadoxine étant un sulfamide retard le nombre de prises sera diminué. Jusqu'en 2017, un médicament associant les deux molécules existait (Fansidar® qui contenait 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine par comprimé). N'étant plus disponible, l'association est aujourd'hui réalisée sur demande.
- sulfaméthoxazole + triméthoprime (en association dans Bactrim®, Bactrim Forte®) : il s'agit d'une association qui est encore peu utilisée mais qui a fait l'objet d'étude pour la prise en charge de la toxoplasmose congénitale durant la grossesse (43). Actuellement, cette association est surtout utilisée dans la prophylaxie des réactivations toxoplasmiques chez le sujet immunodéprimé, ainsi que pour le traitement curatif dans certaines situations. Le principal intérêt du triméthoprime réside dans sa faible toxicité hématologique comparativement à celle de la pyriméthamine. Cependant, son action parasiticide semble 10 à 100 fois inférieure à celle de la pyriméthamine (43).

II.2.6.3. L'acide folinique

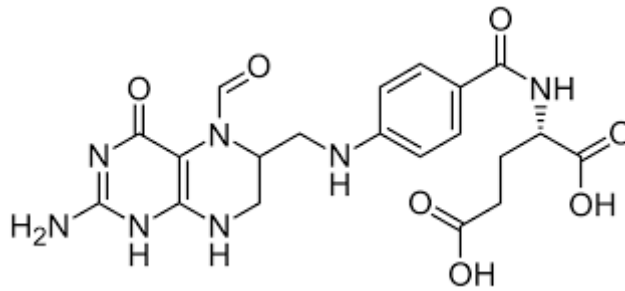


Figure 36 : Structure chimique de l'acide folinique (62)

L'acide folinique ne possède pas d'action antiparasitaire. Il est indiqué pour prévenir et corriger l'hématotoxicité induite par la pyriméthamine lors d'un traitement au long cours ou à forte dose (63). Il est commercialisé sous le nom de Lederfoline[®] en comprimés dosés à 5, 15 et 25 mg, et de Folinoral[®] en gélules dosées à 5 ou 25 mg. La posologie dépend de la dose de pyriméthamine administrée. Lorsqu'il s'agit d'un traitement à fortes doses la posologie usuelle est de 10 à 25 mg par jour (pouvant être augmentée jusqu'à la dose maximale de 50mg par jour), et lors d'un traitement à faible dose de pyriméthamine, la posologie est de 30 à 75 mg par semaine. Chez l'enfant, elle est de 5 à 10 mg tous les deux à quatre jours (63).

II.2.6.4. Autres molécules

D'autres molécules, bien que beaucoup moins utilisées, sont parfois indiquées dans le traitement de la toxoplasmose. On peut notamment citer la clindamycine (Dalacine[®]) ou l'azithromycine (Zithromax[®], Ordipha[®]) pour le traitement de la toxoplasmose oculaire, et l'atovaquone (Wellvone[®]) dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale en cas d'intolérance aux sulfamides (54). Cependant, aucune de ces molécules n'a été étudiée dans cette indication chez la femme enceinte. Pour les macrolides, en tenant compte des données issues de leur utilisation dans d'autres indications, on sait qu'ils peuvent être utilisés durant la grossesse, mais pour l'atovaquone le nombre de données est insuffisant. De plus, bien que présentant une concentration minimale inhibitrice (CMI) basse, l'atovaquone possède une mauvaise biodisponibilité par voie orale qui nécessite une surveillance régulière des concentrations sériques (34). La clindamycine peut, elle, être à l'origine d'effets indésirables cutanés, digestifs ou hépatiques graves pouvant conduire à l'arrêt du traitement (34).

II.2.7. Prise en charge d'une séroconversion au cours de la grossesse

En France, la prise en charge thérapeutique des séroconversions en cours de grossesse est bien codifiée (1). Il y a une politique de prise en charge anténatale quasiment unique en Europe (seules certaines régions d'Italie et la Belgique en proposent également une), ainsi qu'une prise en charge des enfants présentant une toxoplasmose congénitale à la naissance (1). Il n'y a pas de recommandations cliniques officielles mais des groupes de travail émettent régulièrement des recommandations. Ces dernières ont récemment été actualisées par un groupe de spécialistes impliqué dans la prise en charge de la toxoplasmose (Groupe PLM : Paris-Lyon-Marseille) (43). Chaque centre peut adapter localement la conduite à tenir.

En cas de séroconversion durant la grossesse et/ou d'infection fœtale, il est important d'informer correctement le couple sur la prise en charge. Le suivi sera réalisé par un

obstétricien d'un CPDPN. En cas d'infection fœtale prouvée, il est nécessaire de choisir un lieu d'accouchement adapté, et de prévoir les bilans (clinique, biologique, par imagerie) à la naissance. Au contraire, en cas d'amniocentèse négative, il faut également informer le couple du risque minime de toxoplasmose congénitale et de la nécessité de réaliser un suivi sérologique chez l'enfant.

II.2.7.1. Prise en charge durant la grossesse

Lors de la confirmation d'une séroconversion chez la femme enceinte, deux types de traitement peuvent être mis en place : un traitement préventif afin de limiter le risque de passage transplacentaire du parasite, et un traitement curatif en cas d'infection fœtale confirmée. La prise en charge dépendra de l'âge maternel au moment de la séroconversion. Pour une infection maternelle ayant lieu tôt durant la grossesse, le risque de transmission fœtale est plus faible que lors d'une infection tardive, mais la sévérité de l'atteinte fœtale peut être, elle, plus importante.

II.2.7.1.1. Infection périconceptionnelle

Dans le cas d'une infection periconceptionnelle, il faut distinguer les infections antéconceptionnelles, et les infections post-conceptionnelles.

Même si la durée maximale de la phase de parasitémie est peu connue, et est variable selon la souche parasitaire incriminée, on estime que les infections antéconceptionnelles, c'est-à-dire intervenant dans le mois avant la conception entraîne un risque de transmission materno-fœtale presque nul. Pour les femmes immunodéprimées, le risque peut aller jusqu'à deux mois avant la conception (34). Si la femme ne présente pas d'immunodépression, ou n'a pas de signes cliniques très marqués, il n'est pas nécessaire de réaliser un suivi particulier tout au long de la grossesse. La mise en place d'un traitement n'est également pas justifiée (43).

Les infections post-conceptionnelles précoces sont les infections datées entre la conception et la 6^{ème} SA. Le risque de transmission est alors très faible (3 à 4 %) mais si une infection fœtale survient, cette dernière peut être gravissime. Par précaution, la conduite à tenir sera donc la même que lors d'une séroconversion maternelle intervenant durant le premier trimestre de grossesse. S'il n'est pas possible de confirmer, ou d'infirmer une infection post-conceptionnelle, il est recommandé de réaliser un suivi échographique rapproché (tous les mois) ainsi qu'un suivi sérologique de l'enfant à la naissance (43). La réalisation de l'amniocentèse n'est pas conseillée mais peut être réalisée en cas d'angoisse parentale (43). La mise en place d'un traitement par spiramycine est souvent discutée, et le protocole peut être différent selon les centres (34,43).

II.2.7.1.2. Infection maternelle survenant avant la 32^{ème} SA

Lorsqu'on suspecte une séroconversion maternelle avant la 32^{ème} semaine d'aménorrhée, un traitement préventif est immédiatement débuté, en attendant la réalisation de l'amniocentèse à partir de 18 SA et minimum 4 semaines après la date présumée de la séroconversion. Pour les infections maternelles intervenant avant la 14^{ème} SA, on utilise la spiramycine à la posologie de 1 comprimé à 3 MUI, 3 fois par jour aux repas (43). Pour celles intervenant entre la 14^{ème} SA et la 32^{ème} SA, le protocole est dépendant selon les centres. Les dernières recommandations préconisent l'utilisation directe d'une association de pyriméthamine et de sulfadiazine, en l'absence de contre-indications, et en cas de présence

d'IgM et IgG spécifique à la sérologie. Si la sérologie montre la présence d'IgM sans IgG, la spiramycine sera utilisée jusqu'à l'apparition éventuelle des IgG.

Si le résultat de l'amniocentèse est négatif, il est préconisé de continuer le traitement préventif jusqu'à l'accouchement et de réaliser une échographie chaque mois afin de prévenir le passage transplacentaire tardif du parasite. Pour les infections avant la 14^{ème} SA, dans certains cas, un arrêt du traitement prophylactique par spiramycine peut être envisagée (43). Pour celle ayant commencé avec une association P-S, au bout de 4 semaines de traitement, un relais par spiramycine seule est généralement observé afin d'améliorer la tolérance.

En cas d'amniocentèse positive, la prise en charge dépend de l'âge gestationnel au moment de l'infection, de la présence de signes échographiques, de la charge parasitaire dans le liquide amniotique pour les infections avant 20 SA, et du résultat de l'IRM si elle est réalisée (1). Si le pronostic est péjoratif, une interruption médicale de grossesse peut être réalisée. En cas d'IGM, une biopsie fœtale peut être réalisée afin de confirmer l'étiologie toxoplasmique (34) Dans le cas où la grossesse est poursuivie, un traitement curatif est mis en place jusqu'à la naissance, et une surveillance échographique bimensuelle devra être réalisée. Le traitement permet de limiter les signes d'infection et les séquelles (notamment oculaires et cérébrales) chez le nouveau-né. Il y aurait une relation entre la précocité du traitement *in utero* et la diminution du risque de séquelles sévères durant la première année de vie, il est donc nécessaire de commencer le traitement le plus rapidement possible (1). En France, on utilise une association de pyriméthamine et d'un sulfamide. Il existe deux associations différentes :

- Pyriméthamine (50 mg/jour) + Sulfadiazine (6 comprimés à 500 mg par jour, en deux prises) (43,64) ;
- Pyriméthamine + Sulfadoxine : elle est de moins en moins utilisée depuis le retrait du marché de Fansidar®, et est actuellement réalisée uniquement sur demande. Les gélules doivent contenir 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine. La posologie est de 2 gélules tous les 7 jours (64).

Cependant, pour des séroconversions précoces intervenant durant le premier trimestre de grossesse, la pyriméthamine ne doit pas être utilisée en raison de son potentiel effet tératogène.

En cas d'intolérance au traitement, on peut observer une fenêtre thérapeutique avec un relais de 15 jours par spiramycine qui est globalement mieux tolérée (1). Afin de limiter les effets toxiques hématologiques de la pyriméthamine, il est nécessaire de suivre une supplémentation en acide folinique (50 mg par semaine), et de réaliser au minimum deux fois par mois une numération de la formule sanguine (43).

Les ruptures de médicaments représentant aujourd'hui un réel problème de santé publique, le groupe de travail PLM a récemment proposé des alternatives pour remplacer l'association pyriméthamine-sulfadiazine en cas de rupture de stock (43) :

- BactrimForte® (800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprime) : 1 comprimé matin et soir ;
- Pyriméthamine (50 mg/jour) + Azithromycine (250 mg, 2 fois par jour).

L'efficacité des traitements préventifs ou curatifs est difficile à évaluer. Les résultats des différentes études sont souvent contradictoires et présentent souvent des biais considérables. Selon une étude, une administration précoce de spiramycine chez la femme faisant une séroconversion durant la grossesse permettrait de limiter de 50 à 60 % le risque de transmission materno-fœtale (1). L'étude SYROCOT (systematic review on congenital toxoplasmosis sur l'efficacité du traitement prophylactique publiée en 2007 avait permis de confirmer la présence d'une corrélation entre traitement précoce et risque de transmission. En effet, on a observé une diminution significative du risque de transmission lorsque le traitement était débuté dans les 3 semaines suivant la seconversion comparativement à un début 8 semaines après (1). Mais par la suite dans l'étude européenne de cohorte (EMSCOT), ainsi que dans une étude portant sur une cohorte lyonnaise, le lien entre traitement prophylactique et diminution du taux de transmission n'a pas été prouvé.

Plus récemment, des études ont montré un taux de transmission plus faible lors de l'utilisation de pyriméthamine et d'un sulfamide par rapport à celui observé lors de l'utilisation de spiramycine (43).

Pour le traitement curatif, l'étude SYROCOT n'a pas mis en évidence une efficacité du traitement *in utero*. En effet, il n'y a pas eu de différence mise en avant chez les bébés selon qu'il ait eu un traitement anténatal ou non. Toutefois, dans cette étude les enfants n'ont été suivi qu'un an ce qui est trop court pour détecter des lésions ophtalmologiques pouvant apparaître des années après (1). Afin de pouvoir affirmer ou infirmer sur l'efficacité des traitements prophylactiques ou curatifs, il faudrait réaliser des essais thérapeutiques randomisés contre placebo, ce qui n'est pas envisageable compte tenu de la sévérité potentielle de cette pathologie.

Dans le cas particulier des femmes enceintes immunodéprimées, et notamment celle ayant le VIH, un traitement empirique par pyriméthamine et sulfadiazine est immédiatement commencé lorsqu'on suspecte une toxoplasmose évolutive (1).

II.2.7.1.3. Infection maternelle survenant après la 32^{ème} SA

Pour une séroconversion intervenant durant le 3^{ème} trimestre de grossesse, le risque de transmission fœtale est élevé. La recherche de l'ADN parasitaire dans le liquide amniotique n'est pas systématique. Toutefois, elle est recommandée car elle détermine la prise en charge du nouveau-né, pour lequel la réalisation d'un diagnostic de toxoplasmose congénitale à la naissance n'est pas toujours simple (43).

En France, la plupart des centres agréés pour la prise en charge des toxoplasmoses congénitales proposent directement un traitement par une association de pyriméthamine et d'un sulfamide avec ou sans réalisation d'une amniocentèse (1). En cas de présence d'IgM isolés sans IgG, il convient d'utiliser la spiramycine en attendant une éventuelle séroconversion (43). La réalisation d'une échographie mensuelle est recommandée. Les différentes études ont montré qu'il n'y avait pas de bénéfice à déclencher prématurément l'accouchement (43).

II.2.7.2. Prise en charge à la naissance

La prise en charge à la naissance dépend des résultats des examens de diagnostics réalisés chez le nouveau-né, afin de confirmer ou non la présence d'une toxoplasmose congénitale.

II.2.7.2.1. Toxoplasmose congénitale suspectée

Dans le cas d'une toxoplasmose congénitale suspectée à la naissance, s'il n'y a pas d'arguments en faveur d'une infection congénitale, on ne traite pas. En effet, en cas de DPN négatif (ou non réalisé), si l'examen clinique, l'échographie transfontanellaire, et les examens ophtalmologiques sont normaux, et que le bilan biologique réalisé à la naissance est négatif, la règle est de ne pas administrer de traitements (1).

Il convient de réaliser des examens sérologiques régulièrement durant la première année de vie (à un mois de vie puis tous les deux à trois mois) afin de suivre le taux d'IgG spécifique transmis par la mère (34). La disparition des IgG spécifiques, qui intervient généralement en 6 à 8 mois, permet d'écartier définitivement le diagnostic de toxoplasmose congénitale, et la surveillance clinique, biologique, et ophtalmologique ne sera pas poursuivie. Au contraire, si les IgG persistent au-delà d'un an, c'est la preuve tardive d'une infection congénitale.

II.2.7.2.2. Toxoplasmose congénitale confirmée

En cas de toxoplasmose congénitale confirmée, un traitement post-natal sera administré au nouveau-né. L'objectif de ce traitement est de diminuer la fréquence et la sévérité des séquelles à long terme. Le traitement de référence est l'administration conjointe de pyriméthamine et d'un sulfamide (sulfadiazine ou sulfadoxine) [Tableau 8]. La spiramycine n'est pas utilisée car elle ne diffuse pas au niveau cérébral. Selon les centres, le type de sulfamide utilisé, la posologie de pyriméthamine ainsi que la durée du traitement varient (1). Dans certains centres, on utilise deux sulfamides différents successivement : l'association pyriméthamine et sulfadiazine est utilisée pendant 2 mois, suivi de l'association pyriméthamine et sulfadoxine pendant 10 mois (54).

Tableau 8 : Traitement post-natal par une association de pyriméthamine et d'un sulfamide (34,46,54)

Traitement Forme Clinique	Pyriméthamine + Sulfadiazine	Pyriméthamine + Sulfadoxine	Acide folinique
Forme infraclinique ou modérée	<u>Pyriméthamine</u> : 2 mg/kg le premier jour puis 1 mg/kg/jour pendant 2 mois puis 1 mg/kg 3 fois par semaine pendant 10 mois	<u>Pyriméthamine</u> : 1,25 mg/kg tous les 10 jours pendant 12 à 24 mois	15 mg par semaine (3 fois 5mg) pendant toute la durée du traitement par P-S.
	<u>Sulfadiazine</u> : 100 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises journalières pendant 12 mois		
Forme sévère	<u>Pyriméthamine</u> : 2 mg/kg le premier jour puis 1 mg/kg/jour pendant 6 mois puis 1 mg/kg 3 fois par semaine pendant 6 mois	<u>Sulfadoxine</u> : 25 mg/kg tous les 10 jours pendant 12 à 24 mois	
	<u>Sulfadiazine</u> : 100 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises journalières pendant 12 mois		

On cherche actuellement à évaluer l'efficacité d'un traitement court (trois mois) par rapport à un traitement long (douze mois) chez les enfants asymptomatiques atteints de toxoplasmose congénitale via un essai clinique hospitalier (PHRC Toscane) (54).

Lors de l'administration du traitement, une numération de la formule sanguine doit être réalisée chaque mois afin de surveiller l'apparition de troubles hématologiques. En cas de thrombopénie ou de neutropénie, une fenêtre thérapeutique peut être instaurée. Si on note l'apparition d'un effet secondaire cutané, le traitement est alors immédiatement et définitivement interrompu (34).

En plus du traitement médicamenteux, l'enfant devra avoir un suivi ophtalmique strict afin de détecter rapidement d'éventuelles lésions oculaires (diminution de l'acuité visuelle, strabisme, cataracte, glaucome, décollement de rétine, microphthalmie...) pouvant apparaître jusqu'à plusieurs années après l'infection. Les atteintes ophtalmologiques peuvent apparaître chez tous les enfants infectés sans lien avec la date de l'infection maternelle. Le suivi ophtalmologique commence dès le premier mois de vie, et sera réalisé tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 1 an, tous les 6 mois jusqu'à 7-8 ans et enfin tous les ans jusqu'à l'adolescence (34).

II.2.8. Les différentes mesures prophylactiques

Pour les femmes enceintes séronégatives lors du dépistage du premier trimestre, il est nécessaire d'éviter toute primo-infection toxoplasmique durant la grossesse. La prévention primaire passe alors par le respect des règles hygiéno-diététiques. Les femmes concernées doivent alors recevoir des conseils, et de la documentation sur les mesures préventives, afin de diminuer le risque de contamination par le toxoplasme.

Une liste de recommandations a été publiée dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) de 1996, et a reçu l'approbation du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) (1). Toutefois, ces recommandations doivent être constamment réévaluées, et peuvent évoluer en fonction de données épidémiologiques concernant la toxoplasmose et des habitudes liées aux modes de vie des femmes. D'après des études réalisées entre 1990 et 1999, le taux de femmes enceintes qui connaissaient au moins 2 modes de contamination variait entre 35 et 96 % (1). En 2009, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rappelé les mesures préventives ainsi que l'importance de les diffuser aux femmes enceintes séronégatives.

Les recommandations ciblent l'alimentation, le contact avec les chats et l'environnement, ainsi que des mesures d'hygiène générales [Tableau 9].

II.2.8.1. Liées à l'alimentation

Une grande partie des mesures prophylactiques contre la toxoplasmose concerne l'alimentation. Des études épidémiologiques indiquent que la prise quotidienne d'un repas par jour en dehors du domicile est un des principaux facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose (24). Cela s'explique par le fait que lors d'un repas à l'extérieur les mesures d'hygiène ainsi que la cuisson des aliments sont difficilement contrôlables.

Il existe de nombreuses règles essentielles à respecter afin de limiter les risques de contracter l'infection :

- Manger de la viande bien cuite (et notamment pour celle de mouton, de bœuf, de porc ou de cheval) : cuisson d'au moins 67°C sur toute l'épaisseur de la viande (52), ou consommer de la viande congelée (à une température inférieure à -12°C pendant 3 jours). Une viande bien cuite est une viande présentant un aspect extérieur doré, voir marron, un centre rose très clair, et qui ne laisse échapper aucun jus rosé (47) ;
- Eviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée, ainsi que de charcuterie crue ;
- Eviter la cuisson des viandes au four à micro-ondes ;
- Laver abondamment à l'eau les fruits, les légumes ainsi que les plantes aromatiques avant de les manger, et notamment lorsqu'ils sont mangés crus ;
- Peler les fruits avant de les consommer ;
- En dehors du domicile, ne consommer que de la viande bien cuite et éviter la consommation de crudités. Privilégier la consommation de légumes cuits et de volaille ou de poisson ;
- Avoir une bonne hygiène des ustensiles de cuisines et des plans de travail avec une désinfection régulière.

D'autres mesures, devant faire l'objet d'une évaluation complémentaire, sont parfois retrouvées dans certaines études. La consommation de fruits de mer crus est généralement déconseillée car des oocystes ont déjà été retrouvés dans des mollusques filtreurs (34). De même, l'eau peut également représenter une source d'infection. Même si en France, aucune épidémie liée à la consommation d'eau du robinet n'a été recensée, une étude a montré la présence d'ADN parasitaire dans respectivement 7 % et 9 % des échantillons d'eau de surface et d'eau de puits (34). La consommation de lait de chèvre cru est par précaution déconseillée, car elle a déjà été à l'origine de cas de toxoplasmose (47,65).

II.2.8.2. Liées à l'environnement

Il existe également des mesures prophylactiques liées à l'environnement, et à la présence de chats que l'on peut suivre afin de diminuer le risque de contamination. Contrairement aux idées reçues, la présence d'un chat domestique n'est pas un facteur de risque significatif d'acquisition de la toxoplasmose. Cela peut avoir plusieurs explications : d'une part le fait que cette notion soit très répandue entraîne des grandes précautions chez les personnes détenant un chat, et d'autre part, le fait que seuls les jeunes chats faisant une primo-infection éliminent pendant quelques semaines des oocystes qui nécessitent en plus une sporulation dans le milieu extérieur. Avoir un chat domestique, ne sortant pas du domicile, et nourri avec des aliments industriels ne constitue donc pas un surrisque (24). Toutefois, il est conseillé aux femmes ayant un chat, si elles ne peuvent pas déléguer la tâche, de porter des gants lors du nettoyage de la litière ou de matériel susceptible d'être contaminés par les excréments, et de réaliser une désinfection quotidienne de ces derniers avec de l'eau bouillante pendant cinq minutes (45). Une attention toute particulière doit être portée aux jeunes chats qui chassent ainsi qu'aux chats errants.

En plus des mesures liées à la présence d'un chat, des mesures liées à l'environnement doivent être suivies par les femmes séronégatives afin d'éviter l'infection toxoplasmique. Il est nécessaire de porter des gants pour jardiner ou lors de tout contact avec de la terre.

II.2.8.3. Règles d'hygiène générale

Les recommandations ciblent également des mesures d'hygiène générale personnelle. Il faut bien se laver les mains. Un bon lavage des mains se fait avec du savon, pendant au moins 30 secondes et avec un brossage des ongles. Il est nécessaire de réaliser ce lavage :

- Avant la préparation et la prise d'un repas ;
- Après la manipulation de viande crue ou de crudités souillées ;
- Après un contact direct avec des animaux, et notamment les félidés ;
- Après avoir jardiné ou eu un contact avec de la terre.

Une étude cas-témoin réalisée en France en 1995 par Baril *et al* a identifié la consommation de viande de mouton ou de bœuf mal cuite, la mauvaise hygiène des mains, et la consommation de crudités en dehors du domicile comme les trois principaux facteurs de risques d'acquisition de la toxoplasmose (1,65).

Il existe des idées fausses quant à certaines mesures de précaution. De fait, la consommation de poisson, les griffures de chat ou la consommation de lait de vache ainsi que de fromage ne sont pas des facteurs de risque d'acquisition de cette zoonose. De même, l'utilisation d'eau vinaigrée pour le lavage des légumes, ou d'eau de javel pour le nettoyage de la litière ne constituent pas une garantie supplémentaire (65).

Tableau 9 : Synthèse des recommandations de prévention de la toxoplasmose chez les femmes enceintes (1,34)

	A faire	A éviter	Précisions
Recommandations indispensables			
Hygiène générale	Lavage soigneux des mains après la manipulation de viande crue, de végétaux souillés, après contact avec les animaux (chats ++), après jardinage, et avant la préparation et la prise de repas	Porter les mains à la bouche	Brossage des ongles recommandés
Hygiène domestique	Porter des gants pour jardiner ou lors de tout contact avec de la terre Nettoyer la litière du chat chaque jour à l'eau bouillante et avec port de gants Privilégier la nourriture industrielle (croquettes) pour les chats	Avaler de l'eau au cours d'activités aquatiques en plein air Contacts rapprochés avec chatons (notamment ceux chassant) et chats errants Nourrir avec des restes de viandes mal cuites	
Hygiène alimentaire	Manger de la viande bien cuite Congélation de la viande avant consommation saignante Laver abondamment des fruits, légumes et plantes aromatiques avant consommation (et notamment s'ils sont mangés crus) Manger cuits préférentiellement Laver abondamment les ustensiles de cuisine et les plans de travail	Consommation de viande rouge, de viande marinée, fumée, ou grillée Cuisson au micro-onde Congélation des végétaux (inefficaces en prévention) Manger des fruits, légumes, ou plantes aromatiques crus non lavés	Viande bien cuite : T°C à cœur de 67°C Congélation : T° < -12°C pendant 3 jours minimum
Recommandations complémentaires			
Repas en dehors du domicile	Consommation de viande bien cuite	Consommation de viande saignante, ou de charcuterie crue	
	Consommation de légumes cuits	Eviter les crudités, les fruits non lavés et pelés	
Autres recommandations (Précautions)			
Hygiène alimentaire		Lait de chèvre cru	Risque exceptionnel
		Fruits de mer (huitres, mollusques crus, moules) crus	Risque hypothétique

III. Enquête auprès des femmes en âge de procréer du bassin de Brive-la-Gaillarde (19)

III.1. Introduction et objectifs

Durant la réalisation de ce travail, nous nous sommes rendu compte que la toxoplasmose est une maladie pouvant être grave lorsqu'elle survient chez la femme enceinte : elle peut transmettre la maladie au fœtus ce qui peut être à l'origine de conséquences plus ou moins sévères en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'infection.

En début de grossesse, chaque femme enceinte doit être informée par un professionnel de santé (médecin, gynécologue, sage-femme...) de l'obligation de réaliser un dépistage avant la fin du premier trimestre de grossesse afin de connaître son statut sérologique vis-à-vis du toxoplasme. En cas de sérologie négative, elles doivent être informées de la nécessité de réaliser un dépistage chaque mois durant toute la grossesse, et 2 à 4 semaines après l'accouchement (afin de détecter une éventuelle séroconversion tardive). Elles doivent également être informées des différentes mesures prophylactiques à respecter afin d'éviter de contracter cette pathologie. Les femmes ayant une sérologie initialement positive au début de la grossesse ne sont pas à risque, elles ne sont donc pas concernées par le programme mensuel de dépistage et le respect des règles hygiéno-diététiques.

On peut se demander si chaque femme en âge de procréer et particulièrement les femmes enceintes sont suffisamment informées sur cette pathologie. En pratique, peu de données sur les réelles connaissances des femmes sont disponibles. Une enquête auprès des femmes en âge de procréer vivant dans le bassin de Brive-la-Gaillarde a été réalisée afin de faire le point sur leurs connaissances. Le premier objectif va être de regarder l'influence de divers paramètres sur le niveau de connaissance générale sur cette pathologie :

- Données épidémiologiques tels que l'âge, la PCS (Professions et Catégories Socioprofessionnelles), le niveau d'étude ainsi que le lieu d'habitation ;
- Grossesse : le fait d'être enceinte favorise-t-il la recherche d'information ? De même, les connaissances sont-elles plus importantes chez les femmes ayant eu plusieurs grossesses en comparaison à celle en ayant eu une seule ? Durant une grossesse, les connaissances s'améliorent-elles avec l'avancée de la grossesse ?
- Statut sérologique vis-à-vis du toxoplasme : les femmes séronégatives possèdent-elles plus de connaissances que celle déjà immunisées contre la toxoplasmose ?

Le second objectif sera de regarder si les différentes mesures prophylactiques sont bien connues par la population étudiée. Pour finir, durant la réalisation de ce travail nous nous sommes rendus comptes que la séroprévalence augmente avec l'âge des sujets. Nous regarderons alors si la population étudiée suit cette tendance.

III.2. Méthodologie

III.2.1. Population d'étude

Cette étude, réalisée entre le 25 novembre 2019 et le 31 janvier 2020, concernait toutes les femmes en âge de procréer vivant à Brive-la-Gaillarde (19) et dans un rayon de 10

kilomètres aux alentours, soit une estimation d'environ 15500 personnes. La période de procréation va de l'apparition des premières menstruations (ménarche) à la ménopause. Il est difficile de définir une classe d'âge correspondant à cette période car elle peut différer selon chaque femme. Selon l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques), la période de procréation est définie par la classe d'âge de 15 à 49 ans. C'est cette tranche d'âge qui sera retenue comme critère d'inclusion dans l'étude.

III.2.2. Descriptif du questionnaire

Le questionnaire réalisé comprend 29 questions qui se présentent sous différentes formes : questions à choix uniques, à choix multiples, ou réponses ouvertes. Le nombre de questions pouvait varier en fonction des réponses données. Le questionnaire est présenté en annexe 1.

Il est séparé en 5 parties :

- la première partie (8 questions) concerne les données épidémiologiques ;
- la seconde partie (7 questions) questionne les femmes sur leurs connaissances générales sur la toxoplasmose ;
- la troisième partie (8 questions) concerne le dépistage de la toxoplasmose durant la grossesse ;
- la quatrième partie (5 questions) interroge les femmes sur les différentes mesures prophylactiques à respecter, et sur leurs communication ;
- la cinquième partie comporte une seule question qui interrogeait les femmes sur leur souhait d'avoir plus d'informations sur cette pathologie.

Un espace « commentaire » est disponible à la fin du questionnaire pour recueillir les questions ou impressions des participantes.

Le questionnaire a été réalisé en version papier avec le logiciel Microsoft® Word, ainsi qu'en version numérique avec l'outil Google® Forms. Un papier avec un code QR a également été réalisé. Il suffisait aux personnes souhaitant répondre de scanner le code QR afin d'accéder directement au questionnaire numérique. La version papier avec son code QR était distribué aux patientes de la pharmacie des 3 Provinces à Brive. Chaque questionnaire papier rempli a vu ses réponses retranscrites dans le questionnaire numérique afin de faciliter l'analyse des données. Concernant le questionnaire numérique, une fois le lien généré, il a été diffusé sur les réseaux sociaux afin de viser un plus grand nombre de personnes.

A la fin du questionnaire numérique, un lien menant à une fiche d'information sur la toxoplasmose et la grossesse réalisée par le réseau périnatal AURORE était présent. Cette fiche d'information est présentée en annexe 2.

III.2.3. Analyse statistique

Toutes les données recueillies ont été rassemblées dans la base de données Microsoft® Excel. Des tris-croisés ont été réalisés afin d'analyser les données. Avec l'aide du langage de programmation R®, des tests exacts de Fisher ont été réalisés avec un seuil de signification de 5 %. On a donné une réplication aux tests afin d'améliorer les résultats.

III.3. Résultats

Entre le 25 novembre 2019 et le 31 janvier 2020, 234 réponses ont pu être obtenues. On estime à 7500 le nombre de personnes ayant été touchées par le questionnaire, soit un taux de réponses de 3,1 %. Cependant, seulement 232 réponses sont exploitables. En effet, deux réponses ont été exclues car l'âge des participantes (12 et 58 ans) ne rentrait pas dans les critères d'inclusion [Figure 37]. L'analyse sera donc effectuée sur les 232 réponses restantes.

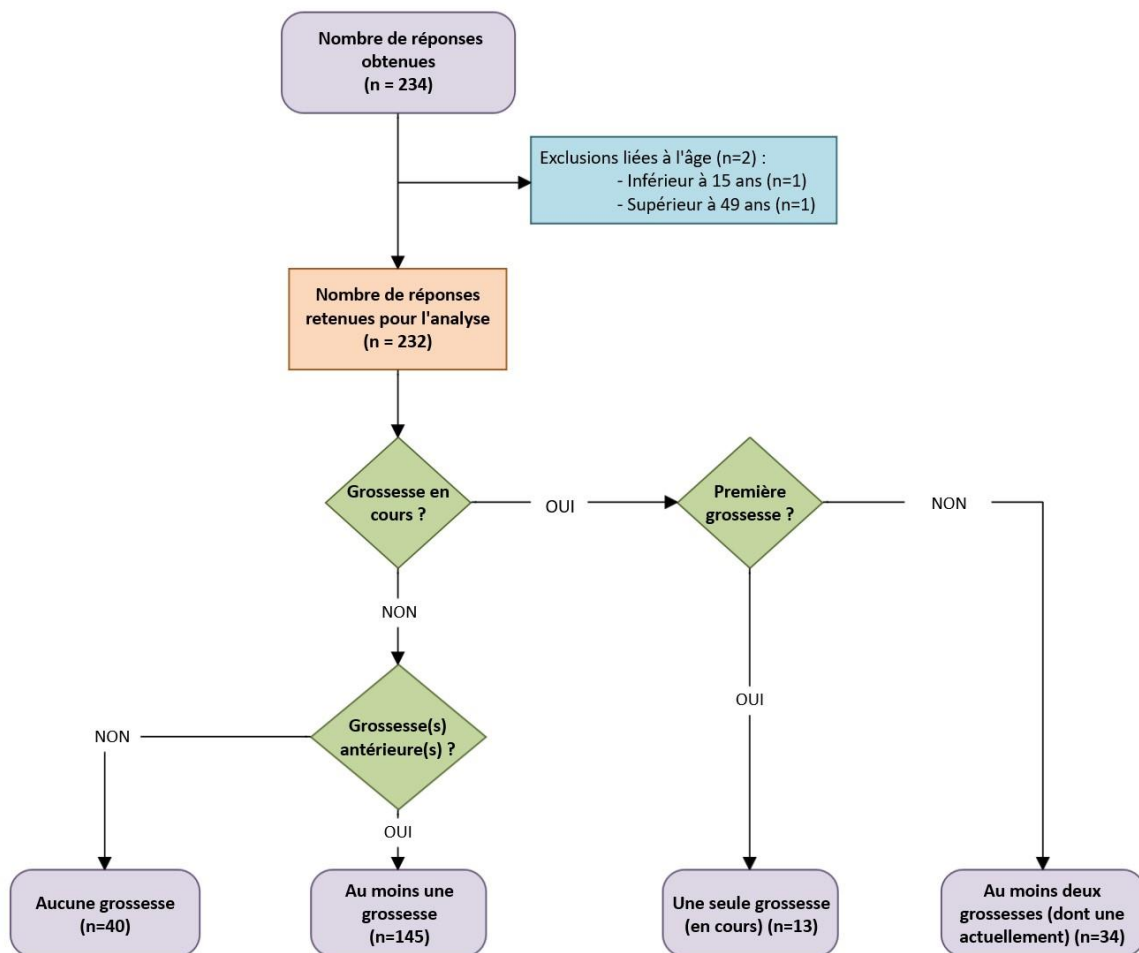


Figure 37 : Logigramme présentant la population de l'étude et les critères d'exclusion

Les résultats détaillés du questionnaire sont présentés en annexe 3.

III.3.1. Description de la population étudiée

Les données retenues pour l'étude sont issues des réponses de 232 femmes âgées de 19 à 47 ans. Les classes d'âge les plus représentées sont les 25-29 ans (n=70 soit 30,17 %) et les 30-34 ans (n=69 soit 29,74 %) [Figure 38]. La moyenne d'âge de la population est de 30,22 ans. La variance est égale à 30,59 et l'écart-type est de 5,54.

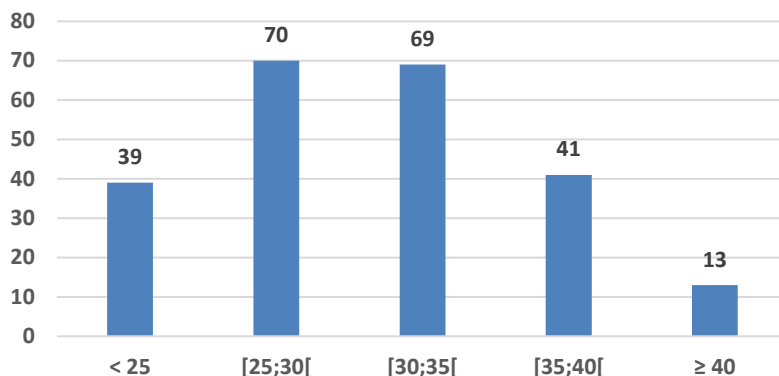


Figure 38 : Nombre de participantes en fonction des différentes classes d'âge

Concernant la zone d'habitation, 3 catégories ont été définies : milieu rural correspondant à une population de moins de 2000 habitants, milieu semi-urbain avec une population comprise entre 2000 et 5000 habitants et enfin le milieu urbain défini par une population de plus de 5000 habitants. Près de la moitié des femmes (n=109 soit 46,98 %) vivent en milieu rural, suivi du milieu urbain et semi-urbain avec respectivement 34,05 % (n=79) et 18,97 % (n=44) des participantes.

Parmi les 232 participantes, les niveaux d'étude les plus représentés sont le niveau licence (n=94 soit 40,52 %) et le niveau bac (n=59 soit 25,43 %) qui représentent à eux deux près de deux tiers des réponses. Concernant la PCS, la grande majorité des répondantes sont des employées (n=94 soit 40,52 %), suivies dans une moindre proportion par les professions médicales et paramédicales (n=37 soit 15,95 %), les sans-professions (n=32 soit 13,79 %), et les professions intermédiaires (n=24 soit 10,34 %).

Ces résultats sont rapportés dans les figures ci-dessous [Figure 39].

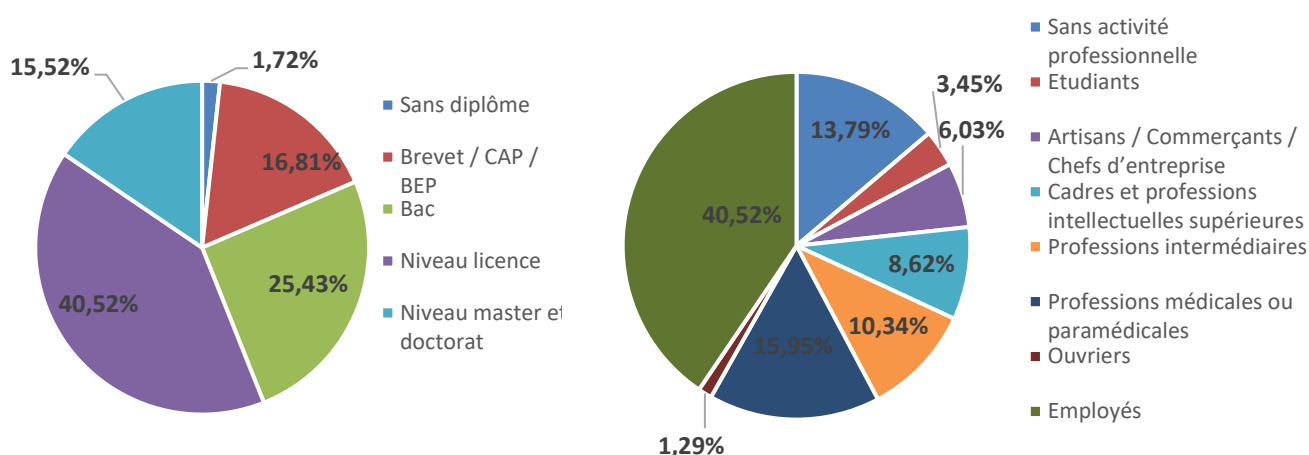


Figure 39 : Répartition des sujets en fonction du niveau d'étude (à gauche) et de la profession et catégorie socio-professionnelle (à droite)

Parmi les participantes, 17,24 % (n=40) n'ont jamais eu de grossesse, 5,60 % (n=13) ont eu une seule grossesse, 62,5 % (n=145) ont au moins eu une grossesse, et 14,66 % (n=34) ont au moins eu deux grossesses [Figure 37]. Pour les femmes actuellement

enceintes (n=47), près de la moitié (n=22 soit 46,81 %) se situent dans le troisième trimestre de grossesse, tandis que 27,66 % (n=13) et 25,53 % (n=12) sont respectivement dans le premier et deuxième trimestres.

Concernant le statut immunitaire des participantes, sur les 182 personnes ayant réalisé un dépistage au début d'une grossesse, la plus grande partie d'entre elles sont séronégatives (n= 149 soit 81,87 %) [Figure 40].

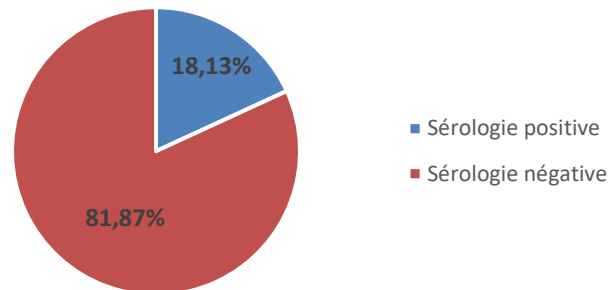


Figure 40 : Répartition des participantes en fonction du statut sérologique vis-à-vis du toxoplasme

III.3.2. Influence des données épidémiologiques sur les connaissances générales

Chaque femme répondant au questionnaire a dû indiquer son âge, son niveau d'étude, sa PCS, ainsi que son lieu de vie. On peut donc se demander si les diverses données épidémiologiques exercent une influence sur les connaissances des femmes en âge de procréer. Pour répondre à ces interrogations, on a retenu les réponses à trois questions différentes : « Quelle est la cause de cette maladie ? », « Peut-on transmettre cette maladie au fœtus ? » et « Comment le dépistage se fait-il ? ».

III.3.2.1. Âge

Si on réalise un tri croisé entre l'âge des participantes et les réponses aux différentes questions retenues, on obtient à chaque fois un résultat statistiquement significatif selon le test exact de Fisher ($p \leq 0,05$). Il y a donc vraisemblablement une corrélation entre l'âge et le niveau de connaissance.

Pour commencer, on a questionné les participantes sur la cause de cette pathologie. On remarque alors que 45,26 % des femmes savent que la toxoplasmose est une maladie parasitaire. Pour 34,48 % des femmes cette pathologie est causée par une bactérie alors que seulement 3,45 % d'entre elles ont répondu « un virus » [Tableau 10]. Les analyses statistiques permettent de mettre en évidence un premier problème : sur les 3,45 % des femmes qui pensent que la maladie est causée par un virus, 62,5 % ont plus de 40 ans. Dans cette catégorie d'âge, le nombre de réponses entre « un virus » et « un parasite » est égal. Les analyses mettent également en lumière une certaine méconnaissance chez les femmes âgées de moins de 25 ans. En effet, dans cette catégorie d'âge, 35,90 % des femmes pensent que la cause de la maladie est une bactérie, alors que seulement 30,77 % ont donné la bonne réponse.

Tableau 10 : Répartition des réponses à la question « Quelle est la cause de cette pathologie ? » en fonction de l'âge

Cause de la maladie Classe d'âge	Ne sait pas	Un parasite	Un virus	Une bactérie	Total
< 25	11	12	2	14	39
[25 ; 30[8	35	0	27	70
[30 ; 35[12	32	1	24	69
[35 ; 40[7	21	0	13	41
≥ 40	1	5	5	2	13
Total	39	105	8	80	232

Lorsqu'on les questionne sur la possibilité de transmission de cette pathologie au fœtus durant la grossesse, on remarque qu'une très grande majorité des femmes (91,81 %) savent que la toxoplasmose est une maladie transmissible. Parmi les 8,19 % restants, 2,16 % possèdent une mauvaise information en pensant que la maladie n'est pas transmissible au fœtus, et 6,03 % des femmes ne savent pas si la toxoplasmose peut être transmise au fœtus ou non [Tableau 11].

Les sujets de plus de 40 ans ainsi que ceux ayant moins de 25 ans sont ceux qui possèdent le moins de bonnes réponses avec respectivement 84,62 % et 82,05 %. On observe que chez les moins de 25 ans, il s'agit plutôt d'un défaut d'information (avec 6 réponses « ne sait pas » soit 15,38 % des réponses de cette classe d'âge) plutôt que d'une mauvaise information.

Tableau 11 : Répartition des réponses à la question « Peut-on transmettre cette maladie au fœtus ? » en fonction de l'âge

Transmission au fœtus Classe d'âge	Non	Oui	Ne sait pas	Total
< 25	1	32	6	39
[25 ; 30[0	67	3	70
[30 ; 35[1	64	4	69
[35 ; 40[2	39	0	41
≥ 40	1	11	1	13
Total	5	213	14	232

A la question « Comment le dépistage se fait-il ? », 227 réponses ont été retenues (les cinq autres résultats ont été exclus car ils comportaient plusieurs choix alors qu'il s'agissait d'une question à choix unique). Les résultats mettent en évidence qu'environ neuf femmes sur dix (92,51 %) savent que le dépistage de cette pathologie se fait grâce à une prise de sang. 5,29 % des participantes ne connaissent pas la technique de dépistage, tandis que 2,20 % des femmes possèdent une information erronée [Tableau 12].

Voici les résultats obtenus :

Tableau 12 : Répartition des réponses à la question « Comment le dépistage se fait-il ? » en fonction de l'âge

Technique de dépistage Classe d'âge	Ne sait pas	Par une analyse d'urine	Par une prise de sang	Total
< 25	9	0	29	38
[25 ; 30[1	2	66	69
[30 ; 35[1	2	64	67
[35 ; 40[0	0	41	41
≥ 40	1	1	10	12
Total	12	5	210	227

Comme pour les questions précédentes, les analyses statistiques montrent que les femmes ayant un âge inférieur à 25 ans ou supérieur à 40 ans, sont celles qui possèdent les taux de bonne réponse les moins élevés (respectivement 76,32 % et 83,33 %). On remarque cependant que pour les moins de 25 ans il s'agit avant tout d'un manque de connaissance. En effet, près d'un quart des femmes (24,32 %) de cette classe d'âge ne connaissent pas la méthode utilisée afin de dépister la toxoplasmose.

III.3.2.2. Niveau d'étude et catégorie socioprofessionnelle

Lorsqu'on réalise un tri croisé entre le niveau d'étude d'abord, puis la PCS ensuite, avec les réponses aux trois questions retenues, les résultats obtenus sont considérés comme non significatifs par le test exact de Fisher ($p \geq 0,05$). Au vu de cela, ces deux données épidémiologiques ne semblent donc pas posséder une influence sur le niveau de connaissance.

Sans que cela soit réellement significatif diverses données peuvent être mise en avant dans ces études statistiques. Lorsqu'on tient compte du niveau d'étude et des réponses à la question « Quelle est la cause de cette pathologie ? », on remarque que les connaissances semblent augmenter avec le niveau d'étude. Environ la moitié des personnes possédant une licence, un master ou un doctorat savent que la toxoplasmose est une maladie parasitaire [Figure 41]. On obtient également un taux de bonne réponse de 75 % chez les

femmes ne possédant pas de diplôme, mais le nombre de sujets (n=3) étant moindre dans cette catégorie le résultat est moins probant.

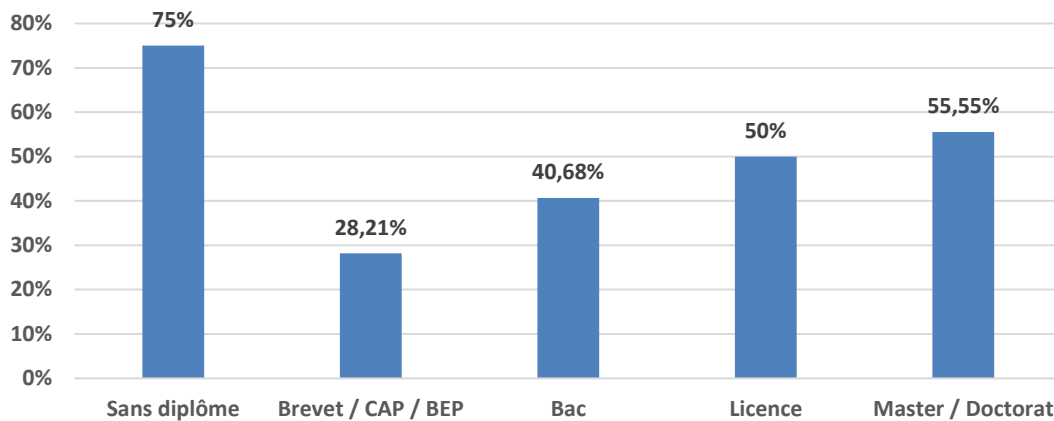


Figure 41 : Pourcentage de réponse "Un parasite" à la question « Quel est la cause de cette pathologie ? » en fonction du niveau d'étude des participantes

Les participantes ayant arrêté les études après le brevet, un CAP, ou un BEP sont 43,59 % à avoir répondu « une bactérie » alors qu'elles sont seulement 28,21 % à avoir répondu « un parasite ».

Pour les questions « Peut-on transmettre cette maladie au fœtus ? » et « Comment le dépistage se fait-il ? », on remarque que les personnes sans diplôme sont celles qui possèdent les moins bonnes connaissances avec un taux de bonnes réponses de 75 % (ce taux atteint plus de 90 % pour les autres catégories).

Lors de la réalisation de tri croisé entre la PCS, et les résultats aux différentes questions, on remarque que les résultats obtenus sont très variables selon les questions. Globalement, les personnes sans-professions ne possèdent pas de très bonnes connaissances, ou manquent de connaissance (un quart d'entre elles ne connaissent pas la cause de la toxoplasmose par exemple). Parmi les employées, un plus grand nombre de personnes pensent que la pathologie est causée par une bactérie (44,68 %) par rapport à un parasite (35,11 %). Cependant, elles sont bien informées sur les techniques de dépistage et pour la très grande majorité d'entre elles (91,49 %), elles savent que cette pathologie est transmissible au fœtus.

III.3.2.3. Lieu de vie

Si on réalise un tri croisé entre l'âge des participantes et les réponses aux différentes questions retenues, on obtient à chaque fois un résultat statistiquement significatif selon le test exact de Fisher ($p \leq 0,05$). Il y a donc vraisemblablement une faible corrélation la zone d'habitation des participantes et les connaissances.

A la question concernant la cause de cette pathologie, le pourcentage de bonnes réponses augmente avec la densité de population. Il est de 40,37 % dans la population rurale, de 45,45 % pour la population semi-urbaine, et de 51,90 % pour la population urbaine [Tableau 13]. Dans la population rurale, le pourcentage de réponse en faveur d'une bactérie est plus élevé (46,79 %), que celui de la réponse « parasite » (40,37 %).

Tableau 13 : Répartition des réponses à la question « Quelle est la cause de cette pathologie ? » en fonction du lieu d'habitation

Cause de la maladie Milieu d'habitation	Ne sait pas	Un parasite	Un virus	Une bactérie	Total
Milieu rural (< 2000 habitants)	11	44	3	51	109
Milieu semi-urbain (2000 - 5000 habitants)	10	20	2	12	44
Milieu urbain (> 5000 habitants)	18	41	3	17	79
Total	39	105	8	80	232

Pour la question concernant le risque de transmission au fœtus, les résultats sont inversés par rapport à la première question. En effet, ce sont les participantes habitant en milieu rural qui ont le pourcentage de bonnes réponses le plus élevé (97,25 %). Pour le milieu semi-urbain et urbain ce pourcentage est sensiblement pareil avec respectivement 86,36 % et 87,34 % de bonnes réponses [Tableau 14].

Tableau 14 : Répartition des réponses à la question « Peut-on transmettre cette maladie au fœtus ? » en fonction du lieu d'habitation

Transmission au fœtus Milieu d'habitation	Non	Oui	Ne sait pas	Total
Milieu rural (< 2000 habitants)	2	106	1	109
Milieu semi-urbain (2000 - 5000 habitants)	2	38	4	44
Milieu urbain (> 5000 habitants)	1	69	9	79
Total	5	213	14	232

De plus, on remarque une forte proportion de personnes ayant répondu « ne sait pas » dans la population urbaine (11,39 % des femmes vivant en milieu urbain). Elle représente plus

de la moitié (64,28 %) des participantes ne sachant pas si la maladie peut se transmettre ou non.

Voici les résultats obtenus lorsqu'on réalise un tri croisé entre le milieu d'habitation et la méthode de dépistage :

Tableau 15 : Répartition des réponses à la question « Comment le dépistage se fait-il ? » en fonction du lieu d'habitation

Technique de dépistage Milieu d'habitation	Ne sait pas	Par une analyse d'urine	Par une prise de sang	Total
Milieu rural (< 2000 habitants)	2	1	101	104
Milieu semi-urbain (2000 - 5000 habitants)	1	2	41	44
Milieu urbain (> 5000 habitants)	9	2	68	73
Total	12	5	210	227

Le pourcentage de bonne réponse est quasiment égal entre la population semi-urbaine et urbaine (respectivement 93,18 % et 93,15 %), et il est légèrement plus bas pour la population vivant en zone rurale (97,12 %). On note cependant que 12,33 % des femmes vivant en zone urbaine ne savent pas la réponse.

Comme dit précédemment, le lieu de vie possède une influence sur le niveau de savoir selon les tests statistiques. Cependant, on remarque que selon les questions posées, la tendance n'est pas toujours la même. Par conséquent, il est difficile de conclure réellement sur l'impact de cette donnée épidémiologique.

III.3.3. Influence du nombre et du trimestre de grossesses sur les connaissances générales

Chaque participante à ce questionnaire à dû indiquer si elle était actuellement enceinte, et son trimestre de grossesse le cas échéant. De même, elles ont dû répondre quant à l'existence ou non d'une grossesse antérieure. De ce fait, nous pouvons regarder si le nombre de grossesses ainsi que le trimestre de grossesse possède une influence sur le niveau de connaissance.

III.3.3.1. Nombre de grossesses

En étudiant les réponses à différentes questions en fonction du nombre de grossesses, on peut regarder si le fait d'avoir eu une ou des grossesses apporte des connaissances sur cette pathologie.

- Quelle est la cause de cette pathologie ?

Les résultats obtenus sont considérés comme significatifs selon le test exact de Fisher ($p \leq 0,05$).

En regardant les résultats à cette question concernant la cause de la toxoplasmose, on remarque que le pourcentage de réponses en faveur d'un parasite n'est pas fortement lié au nombre de grossesses. En effet, il est de 45 % pour les femmes n'ayant jamais eu de grossesse, de 46,21 % pour celle ayant au moins eu 1 grossesse, et de 50 % pour celle ayant au moins eu 2 grossesses. C'est le pourcentage de bonnes réponses chez les femmes ayant eu une seule grossesse qui pose un problème. Elles sont seulement 23,08 % à savoir que la toxoplasmose est une maladie parasitaire. Dans cette catégorie, la plus grande majorité (69,23 %) possède une information erronée en pensant qu'il s'agit d'une maladie bactérienne.

Chez les femmes n'ayant jamais eu de grossesse, on observe un manque de connaissance, avec un pourcentage élevé (35 %) de personnes ne connaissant pas la réponse.

Tableau 16 : Répartition des réponses à la question « Quelle est la cause de cette pathologie ? » en fonction du nombre de grossesses

Cause de la maladie Nombre de grossesses	Ne sait pas	Un parasite	Un virus	Une bactérie	Total
0 grossesse	14	18	1	7	40
1 seule grossesse	1	3	0	9	13
Au moins 1 grossesse	17	67	7	54	145
Au moins 2 grossesses	7	17	0	10	34
Total	39	105	8	80	232

- Le dépistage est-il obligatoire durant une grossesse ?

Une très grande majorité des femmes (87,5 %) savent que le dépistage est obligatoire durant la grossesse. Pour 5,60 % des participantes il n'est pas obligatoire, et les 6,90 % restants ne connaissent pas la réponse. Voici les réponses obtenues :

Tableau 17 : Répartition des réponses à la question « Le dépistage est-il obligatoire durant une grossesse ? » en fonction du nombre de grossesses

Obligation de dépistage Nombre de grossesses	Ne sait pas	Non	Oui	Total
0 grossesse	9	2	29	40
1 seule grossesse	0	0	13	13
Au moins 1 grossesse	6	8	131	145
Au moins 2 grossesses	1	3	30	34
Total	16	13	203	232

Les résultats obtenus sont considérés comme significatifs selon le test exact de Fisher ($p \leq 0,05$). Il y a donc une différence de niveau de connaissance selon de nombre de grossesses.

Les femmes ayant déjà eu une ou des grossesses possèdent une meilleure connaissance quant à l'obligation de dépistage par rapport à celles n'ayant jamais eu de grossesse. Dans cette dernière catégorie, elles sont 72,5 % à penser que le dépistage est obligatoire durant la grossesse, alors que ce taux est de 90,63 % chez les participantes ayant déjà eu une ou plusieurs grossesses. En revanche, l'augmentation du nombre de grossesses ne semble pas jouer sur le niveau de connaissance.

Pour les femmes n'ayant jamais eu de grossesse, il s'agit davantage d'un manque d'information (22,5 % ne savent pas si le dépistage est obligatoire ou non) plutôt que de la détention de fausses informations (5 % seulement pensent que le dépistage n'est pas obligatoire). Un autre problème mis en avant avec cette question est le fait que dans les 5,60 % des femmes pensant que le dépistage n'est pas obligatoire, 84,62 % ont déjà eu des grossesses. Il y a donc eu une mauvaise communication quant au dépistage devant être réalisé durant la grossesse.

- Comment le dépistage se fait-il ?

Si on réalise un tri croisé entre le nombre de grossesses et les réponses concernant la technique de dépistage utilisée, les résultats obtenus par le test exact de Fisher sont considérés comme statistiquement significatifs ($p \leq 0,05$). Voici les réponses obtenues :

Tableau 18 : Répartition des réponses à la question « Comment se fait le dépistage ? » en fonction du nombre de grossesses

Technique de dépistage Nombre de grossesses	Ne sait pas	Par une analyse d'urine	Par une prise de sang	Total
0 grossesse	8	1	31	40
1 seule grossesse	0	0	13	13
Au moins 1 grossesse	3	3	134	140
Au moins 2 grossesses	1	1	32	34
Total	12	5	210	227

Comme pour la question précédente, on remarque que les connaissances quant à la technique de dépistage sont plus importantes chez les femmes ayant déjà été enceintes. En effet, le pourcentage de femmes sachant que le dépistage se fait par une prise de sang est de 77,5 % pour les femmes n'ayant jamais eu de grossesse, alors qu'il est de 95,72 % pour celles ayant déjà eu une ou des grossesse(s). En revanche, encore une fois, le nombre de grossesses pour celles en ayant déjà eu, ne semble pas influencer les réponses. Le pourcentage de bonnes réponses est de 100 % pour les femmes ayant eu une seule grossesse, de 95,71 % pour celles ayant eu au moins une grossesse, et de 94,18 % pour celles ayant au moins eu deux grossesses.

Sur les 5,17 % de femmes ne sachant pas comment se fait le dépistage de la toxoplasmose, 66,67 % n'ont jamais été enceintes. Cela représente 20 % des réponses données par les femmes n'ayant jamais eu de grossesse. On peut donc penser que le fait d'être enceinte augmente le niveau de connaissance.

- Lors d'une grossesse, quand le dépistage doit-il se faire ?

Il ressort des réponses à cette question que très peu de femmes (18,53 %) savent qu'il faut réaliser une dernière sérologie après l'accouchement afin de détecter les infections tardives de la grossesse. En effet, la majorité d'entre elles pensent que le dépistage se fait uniquement durant les trois trimestres de la grossesse (53,45 %). Environ une femme sur cinq (20,26 %) pense que ce dernier doit être effectué uniquement durant les deux premiers trimestres et 7,76 % des participantes ne connaissent pas la réponse à cette question.

Voici les réponses obtenues si on tient compte du nombre de grossesses :

Tableau 19 : Répartition des réponses à la question « Lors d'une grossesse, quand le dépistage doit-il se faire ? » en fonction du nombre de grossesses

Durée du dépistage Nombre de grossesses	Ne sait pas	Uniquement pendant les 2 premiers trimestres	Pendant les 3 trimestres	Pendant les 3 trimestres et il doit aussi être poursuivi après l'accouchement	Total
0 grossesse	14	11	9	6	40
1 seule grossesse	0	0	10	3	13
Au moins 1 grossesse	3	35	81	26	145
Au moins 2 grossesses	1	1	24	8	34
Total	18	47	124	43	232

Les résultats obtenus par le test exact de Fisher sont considérés comme statistiquement significatifs ($p \leq 0,05$).

Cette dernière question confirme ce qui a été énoncé précédemment. Les informations quant à la durée du dépistage sont plus importantes chez les femmes ayant déjà été enceintes par rapport à celles n'ayant jamais eu de grossesse. En effet, 15 % des femmes avec aucune grossesse savent que le dépistage se fait durant les trois trimestres et après l'accouchement alors que ce taux est de 19,27 % chez les femmes ayant déjà été enceintes. Chez ces dernières le nombre de grossesses influe peu sur la réponse.

Les femmes n'ayant jamais eu de grossesse manquent de connaissances quant à la durée de dépistage de la toxoplasmose : 35 % d'entre elles ne savaient pas quand le dépistage doit se faire. Dans cette catégorie de participantes, on remarque que la plus grande majorité d'entre elles (27,5 %) pense que le dépistage se réalise pendant les deux premiers trimestres de grossesse uniquement.

On remarque également que pour 24,14 % des femmes ayant déjà au moins une grossesse, l'information possédée est erronée en pensant que le dépistage se fait uniquement les deux premiers trimestres.

III.3.3.2. Trimestre de grossesse

Pour les femmes qui étaient enceintes au moment du sondage, nous connaissons leur trimestre de grossesse lors de la réponse. On peut donc se demander si l'avancement de la grossesse influence le niveau de connaissance des femmes. Pour répondre à cette interrogation, nous avons étudié les réponses à plusieurs questions.

En réalisant un tri croisé entre le trimestre de grossesse et les résultats à plusieurs questions, puis en réalisant un test exact de Fisher, on remarque que les résultats obtenus

sont toujours considérés comme non significatifs ($p \geq 0,05$). Le trimestre de grossesse ne semble donc pas corrélé aux connaissances.

Toutefois, les résultats mettent en évidence un problème : 8 femmes actuellement enceintes (soit 17,02 % d'entre elles) ne connaissent pas la cause de la toxoplasmose. On observe que 42,55 % d'entre elles savent que la toxoplasmose est une maladie parasitaire. Cependant, elles sont quasiment le même nombre (40,43 %) à penser qu'il s'agit d'une maladie bactérienne. Cela traduit un manque d'information donnée au début de la grossesse quant à la cause de cette pathologie. Concernant cette dernière, on remarque également que les femmes étant dans le premier trimestre pensent majoritairement (61,54 %) que la toxoplasmose est une maladie provenant d'une bactérie.

Les femmes enceintes possèdent globalement de bonnes informations concernant la technique de dépistage, le risque de transmission de cette pathologie au fœtus et l'obligation de dépistage indépendamment de leur trimestre de grossesse. Concernant la durée du dépistage, près de 3 femmes sur 4 (72,34 %) pensent qu'il doit être réalisé pendant les trois trimestres de grossesse, et seulement 23,40 % des femmes enceintes connaissent la nécessité de réaliser une sérologie après l'accouchement. Ce pourcentage augmente avec le trimestre de grossesse, ce qui est un résultat logique et attendu [Figure 42].

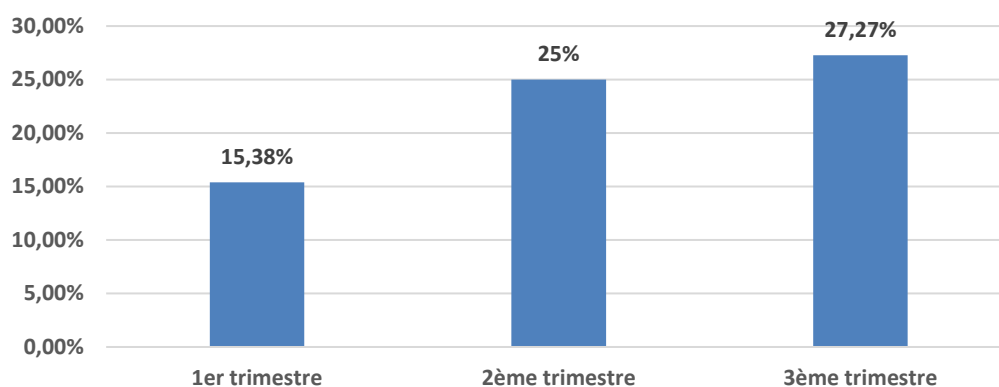


Figure 42 : Pourcentage de réponse « Pendant les 3 trimestres et il doit aussi être poursuivi après l'accouchement » à la question « Quand le dépistage doit-il se faire ? » en fonction du trimestre de grossesse

Le sondage met également en évidence que près de 5 % des femmes enceintes pensent que la toxoplasmose est non transmissible au fœtus, ou que le dépistage n'est pas obligatoire durant la grossesse. Même si ce pourcentage reste minime, il est essentiel de nos jours que chaque femme soit correctement informée sur cette pathologie.

III.3.4. Influence du statut sérologique sur les connaissances générales

Les femmes séronégatives étant à risque durant la grossesse, on peut donc logiquement penser que leurs connaissances seront supérieures à celle qui sont déjà immunisées. Afin de voir si cela se confirme dans la population de femme ayant répondu à ce questionnaire, on va regarder les réponses à plusieurs questions en fonction du statut sérologique.

Lorsqu'on a questionné les participantes sur leur résultat sérologique, un premier problème a été soulevé : il y a quelques participantes ($n=3$) qui ne connaissent pas leur statut sérologique. Il est pourtant essentiel de le connaître car ce dernier conditionne la conduite à tenir durant la grossesse.

Les analyses statistiques effectués avec les réponses à différentes questions ne mettent pas réellement en évidence une corrélation entre le statut sérologique et le niveau de connaissance. En effet, pour la grande majorité des questions, les tests exacts de Fisher sont considérés comme non significatif ($p \geq 0,05$). Ainsi, le fait d'être séronégative ne semblent pas apporter plus de connaissance quant à la cause de la toxoplasmose, la connaissance du risque de transmission, la technique de dépistage, ou encore l'absence d'un vaccin. Toutefois, les résultats mettent en évidence divers problèmes :

- Près de 7 % des femmes séronégatives pense que la toxoplasmose est une maladie non transmissible ou ignore la réponse ;
- Environ un tiers (30,30 %) des femmes qui sont immunisées pensent qu'elles peuvent recontracter cette pathologie ;
- Concernant la technique de dépistage, 75 % des réponses en faveur d'une analyse d'urine sont issues des personnes séronégatives.

Même si ces différents pourcentages sont faibles, on remarque que certaines femmes ne sont pas correctement informées.

Au contraire, le statut sérologique semble avoir une réelle influence sur les connaissances quant à la durée de dépistage. Voici les résultats obtenus à cette question :

Tableau 20 : Répartition des réponses à la question « Lors d'une grossesse, quand le dépistage doit-il se faire ? » en fonction du statut sérologique

Durée du dépistage Statut sérologique	Ne sait pas	Uniquement pendant les 2 premiers trimestres	Pendant les 3 trimestres	Pendant les 3 trimestres et il doit aussi être poursuivi après l'accouchement	Total
Séronégative	2	20	94	33	149
Séropositive	0	12	18	3	33
Total	2	32	112	36	182

Les résultats obtenus par le test exact de Fisher sont considérés comme statistiquement significatifs ($p \leq 0,05$). Ce résultat met en évidence que 22,18 % des femmes séronégatives savent que le dépistage doit être réalisé pendant les trois trimestres et à l'accouchement alors que ce pourcentage est de seulement 9,09 % chez les femmes immunisées. Il s'agit d'un résultat logique et attendu car les femmes séronégatives sont tenues à l'obligation mensuel de dépistage. On remarque toutefois que même chez ces dernières, la grande majorité (63,09 %) ignore la nécessité de réaliser le dépistage post-accouchement, et que 13,42 % pensent même que le dépistage se fait uniquement durant les deux premiers trimestres de grossesse.

III.3.5. Connaissances des mesures prophylactiques de la toxoplasmose

Les règles hygiéno-diététiques sont un élément clé que chaque femme enceinte séronégative doit connaître afin d'éviter de contracter la pathologie durant la grossesse. Lors de l'étude, on a questionné les femmes sur leurs connaissances des différentes mesures.

On remarque alors que les connaissances des femmes sont correctes. En effet, le pourcentage de bonnes réponses global est de 77,89%. Les mesures qui sont les moins bien connues sont « Eviter de manger des crudités en dehors du domicile » et « Eviter au maximum le contact physique direct avec un chien » avec respectivement 56,47% et 71,12% de bonnes réponses. En effet, près d'un tiers des femmes pensent que le fait de manger des crudités en dehors du domicile ne comportent pas de risque. Au contraire, plus de 9 femmes sur 10 connaissent la nécessité de bien faire cuire la viande et de laver les fruits et les légumes avant de les manger crus.

Les mesures prophylactiques devant être respectées par les femmes enceintes et non protégées vis-à-vis du toxoplasme, on peut donc penser que ce sont elles qui les connaissent le mieux. Lorsque l'on regarde les résultats aux différentes questions concernant les mesures de prévention, on remarque une faible corrélation entre le nombre de grossesses et le niveau de connaissance. En effet, lors de la réalisation de tris-croisés entre les réponses et le nombre de grossesses, les résultats obtenus sont considérés comme statistiquement significatif selon le test exact de Fisher ($p \leq 0,05$) [Tableau 21]. Les résultats mettent en avant de moins bonnes connaissances chez les femmes en âge de procréer par rapport aux femmes ayant déjà eu des grossesses. Par exemple, 89,58 % de ces dernières savent qu'il est nécessaire de porter des gants pour jardiner alors que le taux est de seulement 47,5 % chez les femmes en âge de procréer n'ayant encore jamais eu de grossesse. De même, 76,04 % des femmes ayant déjà eu des grossesses savent qu'avoir des contacts physiques avec un chien n'entraîne pas de risque vis-à-vis de cette pathologie, alors qu'une femme sur cinq parmi celles ayant jamais eu d'enfant pense le contraire. Chez ces dernières, c'est avant tout un manque de connaissance, plutôt que de mauvaise connaissance, qui est mis en avant avec un pourcentage de réponse global « Ne sait pas » qui est de 25 %.

Lorsqu'on regarde les résultats à ces questions en fonction du statut sérologique, contrairement à ce que l'on pourrait penser, on n'observe pas de corrélation entre ce dernier et le niveau de connaissance. Les résultats obtenus sont majoritairement considérés comme non significatifs par le test exact de Fisher ($p \geq 0,05$). Toutefois, on peut voir qu'une plus grande proportion de femmes non immunisées (79,19 %) connaît la nécessité de laver les surfaces et les ustensiles de cuisine avant et après utilisation par rapport aux femmes déjà protégées (57,58 %). La même observation peut être faite avec la nécessité de porter des gants pour jardiner, et d'éviter de manger des crudités en dehors du domicile. Concernant, la nécessité de bien faire cuire la viande afin de détruire les éventuelles kystes toxoplasmique, le résultat inverse est observé. En effet, toutes les femmes protégées sont conscientes de cette mesure alors qu'elles sont 95,30 % chez les séronégatives à connaître cette mesure.

Tableau 21 : Répartition des réponses aux questions concernant les mesures prophylactiques selon le nombre de grossesses

	Vrai	Faux	Ne sait pas	Total
Eviter au maximum le contact physique direct avec un chien				$p = 0,0007274$
0 grossesse	8	19	13	40
1 seule grossesse	0	10	3	13
Au moins une grossesse	18	111	16	145
Au moins 2 grossesses	8	25	1	34
Total	34	165	33	232
Eviter au maximum le contact physique direct avec un chat				$p = 0,0211$
0 grossesse	28	4	8	40
1 seule grossesse	11	2	0	13
Au moins une grossesse	111	29	5	145
Au moins 2 grossesses	23	9	2	34
Total	173	44	15	232
Porter des gants pour jardiner				$p = 8e-07$
0 grossesse	19	8	13	40
1 seule grossesse	12	1	0	13
Au moins une grossesse	129	9	7	145
Au moins 2 grossesses	31	0	3	34
Total	191	18	23	232
Laver les fruits et légumes avant de pouvoir les manger crus				$p = 0,001827$
0 grossesse	31	3	6	40
1 seule grossesse	13	0	0	13
Au moins une grossesse	141	1	3	145
Au moins 2 grossesses	34	0	0	34
Total	219	4	9	232

III.3.6. Influence de l'âge sur la séroprévalence

Durant la réalisation de ce travail, nous nous sommes rendus compte que le taux de séroprévalence était significativement lié à l'âge (cf II.2.1.2, [Tableau 4]). Avec les réponses à ce questionnaire, nous connaissons pour chaque participante son âge ainsi que son statut sérologique (en cas de réalisation d'une biologie au début d'une grossesse).

La séroprévalence globale de la population étudiée est de 18,13% [Tableau 22]. La population étudiée ne suit pas la même tendance observée lors de l'ENP de 2010. En effet, on remarque que dans la population étudiée ce sont les sujets de moins de 25 ans qui ont la séroprévalence la plus élevée. Entre 25 et 39 ans, on observe une très légère augmentation du taux de positivité, avant que ce dernier diminue pour les participantes de plus de 40 ans.

Tableau 22 : Séroprévalence de la toxoplasmose chez les participantes à l'étude en fonction de la classe d'âge

Classe d'âge	Nombre de sujets	Séroprévalence
< 25	14	28,57 %
[25 ; 30[57	14,04 %
[30 ; 35[62	17,74 %
[35 ; 40[38	21,05 %
≥ 40	11	18,18 %

III.4. Discussion

Les résultats énoncés précédemment sont acceptables mais pas entièrement satisfaisants. En effet, ils mettent en évidence un manque d'information vis-à-vis de la toxoplasmose chez certaines femmes. Plusieurs grandes conclusions peuvent être tirées de cette étude. Premièrement, l'âge exerce une influence sur le niveau de connaissance. Deuxièmement, les femmes ayant déjà eu une ou des grossesses ont un niveau de savoir supérieur aux femmes nulligestes. Troisièmement, il n'y a pas de corrélation entre le statut sérologique au début de la grossesse et les connaissances. Ensuite, l'étude met en avant de bonnes connaissances globales des mesures prophylactiques. Pour finir, dans la population étudiée la séroprévalence n'est pas liée à l'âge.

Nous allons confronter les différents résultats obtenus aux données issues de la littérature. Toutefois, en France, les données récentes dans la littérature sont rares et proviennent majoritairement de travaux de mémoire ou de thèse.

III.4.1. Influence de l'âge sur le niveau de connaissances

Comme décrit ci-dessus, le niveau de connaissance est variable selon l'âge de la femme. On pourrait penser que le savoir augmente progressivement avec l'âge. Cependant, les résultats ne confirment pas cette hypothèse. En effet, les femmes de plus de 40 ans sont celles qui possèdent le plus d'informations erronées. Cela est d'autant plus problématique qu'il s'agit de femmes ayant déjà eu des grossesses et qui ont donc été concernés par cette pathologie. L'âge avancé peut justement être une première explication à cela. En effet, on peut penser qu'elles ne se sentent actuellement plus concernés par cette problématique et elles ont donc oublié les données acquises lors de leurs précédentes grossesses. De même, la moindre utilisation des nouveaux moyens de communication et d'information (internet, réseaux sociaux...) par cette catégorie d'âge peut être une seconde hypothèse à ce manque de connaissance.

Une autre catégorie de femmes est concernée par une méconnaissance de la toxoplasmose. Il s'agit des sujets ayant moins de 25 ans. Cependant, dans cette catégorie d'âge on remarque qu'il s'agit d'avantage d'un manque de connaissances plutôt que de la détention d'informations erronées. La principale hypothèse permettant d'expliquer cela est que

la majorité d'entre elles n'ont pas encore eu de grossesse, et ne se sentent donc pas concernés par la problématique.

Dans la littérature, des résultats inverses sont retrouvés. En effet, deux études réalisées en 2011 et 2020 par Cécile Thomas et Bérénice Trofimoff, pour leur mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'état de sage-femme, ne mettent pas en évidence un lien significatif entre l'âge et le niveau de connaissance (66,67).

III.4.2. Influence du nombre de grossesses sur les connaissances

Les résultats de l'étude mettent en évidence une augmentation du niveau de connaissance avec l'apparition d'une grossesse. Il s'agit d'un résultat attendu car chaque femme enceinte doit être informée vis-à-vis de cette pathologie par un professionnel de santé au début de la grossesse. Un résultat semblable a été montré par l'enquête réalisée par Bérénice Trofimoff (67).

Cependant, on remarque que des femmes ayant déjà eu une ou des grossesses manquent d'informations quant à certaines mesures essentielles à connaître concernant le dépistage et la prévention de cette pathologie. En effet, une petite proportion d'entre elles pensent que le dépistage n'est pas obligatoire durant la grossesse, qu'il doit être uniquement réalisé durant les deux premiers trimestres de grossesse, ou qu'il se fait avec une analyse d'urine. Plusieurs hypothèses peuvent être émises afin d'expliquer cela. Premièrement, les femmes enceintes savent qu'elles doivent réaliser une prise de sang durant la grossesse, mais elles ne savent pas réellement l'utilité de cette dernière, soit par manque d'information, soit par manque d'implication dans la grossesse. De même, afin de prévenir l'apparition de certaines pathologies pouvant apparaître durant la grossesse (tels que le diabète gestationnel par exemple), les femmes doivent régulièrement réaliser des analyses d'urine. De ce fait, pour les mêmes raisons que précédemment, elles savent qu'elles réalisent cet examen durant la grossesse sans réellement savoir pourquoi, ce qui peut expliquer les réponses « par une analyse d'urine » à la question concernant la méthode de dépistage. Deuxièmement, le manque d'information ou la détention d'informations erronées peut également venir de femmes qui avaient un statut sérologique positif vis-à-vis du toxoplasme lors de leur première grossesse, et qui sont donc non concernées par ces différentes mesures.

Pour les femmes ayant déjà été enceintes, le nombre de grossesses n'influence pas le niveau de connaissance. Concernant les femmes n'ayant jamais eu de grossesse, on remarque une méconnaissance de cette pathologie. Ce résultat rejoint celui évoqué avec les moins de 25 ans précédemment, car la plus grande majorité des femmes n'ayant pas eu de grossesse sont également celles qui ont moins de 25 ans. Il s'agit, encore une fois, d'un manque de connaissance plutôt que de la détention d'informations erronées. De ce fait, de par l'âge et l'absence de grossesse, elles ne se sentent pas concernées par cette pathologie.

III.4.3. Influence du statut sérologique sur les connaissances

Les femmes ayant un dépistage positif au début de la grossesse sont immunisées contre la toxoplasmose, elles ne sont donc pas concernées par le programme de dépistage mensuel, et le respect des règles hygiéno-diététiques durant la grossesse. On pourrait donc logiquement penser qu'elles sont moins informées que les femmes non protégées vis-à-vis de cette pathologie. Cependant, les résultats obtenus ne mettent pas en évidence une différence significative de savoir entre ces deux catégories. Il est difficile de conclure quant à la cause de ce résultat. Toutefois, des hypothèses peuvent être émises. Il peut y avoir des femmes qui

étaient séronégatives lors de leur première grossesse, qui ont donc dû respecter le programme de dépistage, et qui sont devenues séropositives ensuite. De même, on remarque que les femmes séronégatives sont globalement moins bien informées qu'elles ne devraient l'être. De ce fait, on peut se demander si ce sont les femmes séropositives qui possèdent de bonnes connaissances ou si au contraire ce sont les femmes non-immunisées qui n'en possèdent pas assez. En effet, les résultats mettent en évidence un manque d'information vis-à-vis de certaines données essentielles à connaître : on peut noter par exemple que près de 7 % des femmes non protégées pensent que la toxoplasmose est une maladie qui ne peut pas être transmise au fœtus ou ignorent la réponse. Cela met en évidence qu'une information clé de cette pathologie n'est pas parvenue à ces femmes.

Peu de données quant à l'influence du statut sérologique sur les connaissances sont disponibles dans la littérature. Cependant, l'absence de corrélation a également été retrouvée dans le mémoire de Bérénice Trofimoff (67). Dans notre travail, un faible pourcentage de femmes (1,62 %) ne connaissait pas son statut sérologique, ce qui était déjà problématique. Ce taux est encore plus élevé dans les études de Bérénice Trofimoff et de Cécile Thomas avec respectivement 6 % et 15 % des femmes qui ignoraient ce statut (66,67). Cela met en évidence un réel manque de communication quant aux résultats biologiques et ce qu'ils impliquent. On peut se demander comment une femme peut s'approprier les différentes mesures prophylactiques sans connaître son statut immunitaire.

III.4.4. Connaissances des mesures prophylactiques

Les résultats de l'enquête mettent en évidence une bonne connaissance des règles hygiéno-diététiques chez les femmes en âge de procréer. Cependant, les mesures sur lesquelles elles ont été questionnées durant l'étude sont très générales et concernent, pour la plupart, la prévention de plusieurs pathologies et non pas seulement de la toxoplasmose. Il est donc difficile de statuer sur les connaissances vis-à-vis des règles concernant l'infection toxoplasmique seule. L'enquête a mis en évidence de meilleures connaissances chez les femmes ayant déjà vécu une ou plusieurs grossesses, ce qui est un résultat attendu. Cependant, elle ne montre pas une corrélation entre le savoir et le statut sérologique vis-à-vis de la toxoplasmose. Cela peut permettre de renforcer l'hypothèse énoncée ci-dessus concernant le fait que les mesures prophylactiques ne soient pas propres à la toxoplasmose. En effet, cela implique qu'une femme déjà immunisée contre cette pathologie, respecte les mêmes mesures afin de prévenir l'apparition d'une autre pathologie.

En France, les enquêtes menées sur les connaissances des recommandations par les femmes sont assez anciennes. Cependant dans trois enquêtes sur quatre réalisées dans les années 1990, le niveau de connaissance était considéré comme satisfaisant (6). Contrairement à notre étude, ces études mettaient en évidence des connaissances supérieures chez les femmes non-immunisées. Cependant, la majorité des études issues de la littérature concernaient uniquement les femmes enceintes et le recueil d'information se faisait principalement après qu'elles aient reçu des documents d'informations (6). Cela peut expliquer la différence observée avec notre étude.

Il est toutefois important de noter qu'une bonne connaissance des mesures prophylactiques ne se traduit pas toujours pas un comportement approprié (6). En effet, bien que consciente des règles à appliquer certaines femmes ne mesurent pas le risque : elles ne se sentent pas vulnérables, ou pensent qu'un simple traitement suffirait à éviter toutes conséquences graves pour l'enfant.

III.4.5. Taux de séroprévalence en fonction de l'âge

Dans la population générale, les différentes études effectuées depuis de nombreuses années (et notamment les ENP) montrent une augmentation de la séroprévalence avec l'âge des sujets (26). Il s'agit d'un constat logique car la toxoplasmose est une maladie immunisante qui possède un taux de mortalité faible.

En 2016, le taux de séroprévalence globale en France était de 31,3 % (20). L'Enquête Nationale Périnatale de 2010 a mis en évidence une séroprévalence de 42,02 % dans la région Limousin (26). Il s'agit de pourcentages largement supérieurs à celui retrouvé dans ce travail. En effet, dans la population étudiée, on note une séroprévalence de 18,13 %. De plus, l'augmentation de la séroprévalence avec l'âge n'est également pas retrouvée au cours de cette étude. En effet, une forte prévalence est observée chez les participantes de moins de 25 ans, alors que cette dernière est globalement faible chez les plus de 40 ans. Les divergences retrouvées avec ces deux classes d'âge peuvent avoir comme explication un faible nombre de sujets dans ces catégories (respectivement 14 et 11 participantes), donc le résultat observé peut être moins représentatif.

Concernant les différences observées avec les résultats issus de l'ENP de 2010, il est difficile de conclure quant à leurs causes. Une mauvaise compréhension de la question et un choix de réponses peu judicieux (« Je suis porteuse », « Je ne suis pas porteuse ») peut être à l'origine de quelques erreurs quant aux réponses des participantes. De plus, étant donné que certaines femmes pensent que la toxoplasmose est une maladie que l'on peut contracter plusieurs fois, elles ne s'estiment pas porteuses lors de la réalisation du sondage. Lors de l'ENP de 2010, les données recueillies pour l'étude l'ont été de manière fiable et par des professionnels de santé donc le pourcentage d'erreur était très faible.

III.4.6. Limites de l'enquête

Les conclusions principales de l'enquête ont été énoncées ci-dessus. Toutefois, il est important de noter que les résultats peuvent contenir certaines limites. En effet, plusieurs biais ont été observés. Une même personne pouvait répondre plusieurs fois au questionnaire donc cela peut constituer un premier biais. De même, la grande majorité des participantes ont répondu au questionnaire numérique, on peut donc se demander si elles se sont renseignées sur cette pathologie avant de répondre.

Une mauvaise compréhension des questions, et des choix de réponses, peut également être à l'origine d'un biais. Comme énoncé ci-dessus, la question concernant le résultat du dépistage comportait deux choix principaux « Je suis déjà porteuse de la maladie » et « Je ne suis pas porteuse de la maladie ». Il aurait été plus judicieux d'insérer les termes « immunisé » ou « protégé » dans le choix de réponse afin d'améliorer la compréhension.

Concernant les questions sur les règles prophylactiques, ces règles étant très générales et pour la plupart logiques, une question ouverte (à la place d'un vrai/faux) aurait pu amener des résultats plus représentatifs sur les réelles connaissances des participantes.

L'enquête a été menée uniquement chez les femmes en âge de procréer. Pour conclure quant à la cause du manque d'information observée chez certaines personnes, il faudrait compléter par un questionnaire auprès des professionnels de santé. La réalisation de ce dernier permettrait de savoir si c'est l'information délivrée par les professionnels de santé qui est incomplète voire absente, ou si le manque d'implication de la femme enceinte qui entraîne ce déficit de connaissance.

III.5. Place du pharmacien d'officine dans la prévention de la toxoplasmose

Le pharmacien d'officine est un véritable acteur de santé publique. Facilement accessible, il peut jouer un rôle important dans la prévention primaire de certaines pathologies chez les populations à risque. C'est notamment le cas de la toxoplasmose pour les femmes enceintes. Pour les femmes non immunisées, il est indispensable de les informer sur les mesures préventives à respecter durant la grossesse afin de limiter le risque de contamination.

Au comptoir, il peut être difficile de repérer les femmes enceintes au début de leur grossesse, sachant qu'elles ne le déclarent pas toujours. C'est potentiellement lors de l'avancée de leur grossesse qu'elles le disent. Dans ce cas, elles ont normalement déjà reçu des informations et des conseils par leur médecin ou leur gynécologue. Cependant, le pharmacien d'officine peut compléter les informations reçues ou faire un rappel, toujours nécessaire, de ces dernières.

Les ordonnances comportant la prescription d'acide folique, de médicaments antinauséux spécifiques à la grossesse (Cariban® ou Xonvea®) ou de vitamines de grossesse notamment peuvent permettre d'identifier les femmes enceintes. De plus, depuis le 7 novembre 2022, des entretiens visant les femmes enceintes peuvent être réalisés en officine. Même s'ils concernent principalement les risques liés à l'utilisation de médicaments durant la grossesse, ils peuvent être une première approche avec la patiente. Ils permettent également d'identifier les femmes enceintes. Une discussion sur la toxoplasmose peut alors être initiée.

En plus de l'information orale, un document écrit comportant notamment les informations générales sur la toxoplasmose et ses mesures de prévention, peut être remis à la femme enceinte non immunisée. Il est important de délivrer des informations claires, précises et complètes sans toutefois tomber dans le surplus d'information. La réalisation d'atelier à destination des femmes enceintes sur les moyens de prévention de la toxoplasmose (mais aussi d'autres pathologies qu'elles peuvent contracter durant la grossesse) peut être un élément à travailler afin de renforcer les connaissances des femmes sur cette pathologie. De plus, cela permet d'intégrer pleinement le pharmacien d'officine comme un acteur important dans la prévention primaire.

Une proposition de document écrit pouvant être distribué aux femmes enceintes ou à celles ayant un projet de grossesse est présentée est annexe 4.

Conclusion

Le programme de prévention et de dépistage de la toxoplasmose congénitale mis en place dans les années 1970 en France a permis une diminution du nombre de cas observés chaque année. De plus, il permet le dépistage précoce des cas de toxoplasmose congénitale et amène à une prise en charge adaptée. Les séquelles observées chez les enfants et les adolescents sont donc grandement diminuées. La séroprévalence diminuant progressivement depuis une cinquantaine d'années, de plus en plus de femmes sont concernées par cette problématique de santé publique. Le programme de prévention passe par l'information aux femmes enceintes sur cette pathologie, par la nécessité de dépistage ainsi que le respect des règles hygiéno-diététiques.

Au cours de cette étude nous avons vu que les femmes en âge de procréer du bassin de Brive-la-Gaillarde sont globalement bien informées sur les connaissances générales et sur les règles prophylactiques à respecter. Des résultats attendus et logiques ont été mis en évidence, comme un niveau de connaissance plus important chez les femmes ayant déjà eu une ou plusieurs grossesses. Toutefois, l'enquête ne met pas en évidence de lien entre le statut sérologique et le niveau de connaissance comme on aurait pu le penser.

Malgré les bonnes connaissances générales, on observe qu'une minorité de femmes possèdent encore de mauvaises informations, ce qui peut être problématique lors de leur grossesse. De nos jours, avec la multiplication des moyens d'information, aucune femme enceinte séronégative ne devrait ignorer que la toxoplasmose est une maladie transmissible qui peut avoir de graves conséquences sur le fœtus.

Il est essentiel que lors de la déclaration de grossesse chaque femme enceinte soit informée vis-à-vis de cette pathologie par un professionnel de santé. Le pharmacien d'officine peut également jouer un rôle important dans cette prévention primaire. Il est nécessaire d'impliquer la patiente dans cette prévention et de lui expliquer ce qu'implique le résultat sérologique réalisé en début de grossesse. En plus de la diffusion d'information par voie orale, il peut être nécessaire de lui transmettre des documents écrits ou de lui indiquer comment s'en procurer. La mise à disposition d'une plaquette d'information à destination des femmes enceintes peut être un élément à travailler pour essayer d'améliorer les connaissances de ces dernières.

Références bibliographiques

1. Davenel S, Galaine J, Guelet B, Marteil S, Robert-Gangneux F. La toxoplasmose congénitale en France en 2009. 2022;29:26.
2. Ferguson DJ. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. Mem Inst Oswaldo Cruz. mars 2009;104(2):133-48.
3. Dubey JP. The history of *Toxoplasma gondii*--the first 100 years. J Eukaryot Microbiol. déc 2008;55(6):467-75.
4. ondrej.zicha(at)gmail.com OZ. BioLib: Biological library [Internet]. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.biolib.cz/en/image/id175141/>
5. Dubey JP. 1 - The History and Life Cycle of *Toxoplasma gondii*. In: Weiss LM, Kim K, éditeurs. *Toxoplasma gondii* [Internet]. London: Academic Press; 2007 [cité 17 mai 2020]. p. 1-17. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123695420500039>
6. Derouin F, Bultel C, Roze S, Thomann C, Ribeiro F. Coordination rédactionnelle. :318.
7. Bertranpetit E. Sur l'origine de *Toxoplasma gondii* : approches phylogénétiques et spatialement-explicite pour la détermination de l'origine géographique d'un parasite ubiquiste. :150.
8. Beck HP, Blake D, Dardé ML, Felger I, Pedraza-Díaz S, Regidor-Cerrillo J, et al. Molecular approaches to diversity of populations of apicomplexan parasites. International Journal for Parasitology. janv 2009;39(2):175-89.
9. Blaga R, Aubert D, Perret C, Geers R, Djokic V, Villena I, et al. Animaux réservoirs de *Toxoplasma gondii* : état des lieux en France. Revue Francophone des Laboratoires. déc 2015;2015(477):35-52.
10. Dardé ML, Villena I, Pinon JM, Beguinot I. Severe Toxoplasmosis Caused by a *Toxoplasma gondii* Strain with a New Isoenzyme Type Acquired in French Guyana. J Clin Microbiol. janv 1998;36(1):324.
11. Tenter AM, Barta JR, Beveridge I, Duszynski DW, Mehlhorn H, Morrison DA, et al. The conceptual basis for a new classification of the coccidia. International Journal for Parasitology. mai 2002;32(5):595-616.
12. Blaga R, Djokic V, Ducry T, Ortis N, Halos L, Durand B, et al. Étude de la contamination par *Toxoplasma gondii* des viandes ovines, bovines et porcines – résultats des plans de surveillance pour les années 2007, 2009 et 2013. :5.
13. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. Clin Microbiol Rev. avr 1998;11(2):267-99.
14. Bouhali LE. Toxoplasmose et grossesse. :116.
15. Bessières MH, Cassaing S, Fillaux J, Berrebi A. Toxoplasmose et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires. 1 mai 2008;2008:39-50.

16. Keeley A, Soldati D. The glideosome: a molecular machine powering motility and host-cell invasion by Apicomplexa. *Trends in Cell Biology*. oct 2004;14(10):528-32.
17. Cours [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/toxoplasmose/site/html/3.html#3>
18. Boireau P, Guillot J, Polack B, Vallée I, Chermette R. Risques parasitaires liés aux aliments d'origine animale. *Revue Française des Laboratoires*. déc 2002;2002(348):71-89.
19. Dubey JP, Kotula AW, Sharar A, Andrews CD, Lindsay DS. Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. *J Parasitol*. avr 1990;76(2):201-4.
20. BIORISK2016SA0271Fi.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2016SA0271Fi.pdf>
21. Dumètre A, Dardé ML. How to detect *Toxoplasma gondii* oocysts in environmental samples? *FEMS Microbiol Rev*. déc 2003;27(5):651-61.
22. Dardé ML, Peyron F. Toxoplasme et toxoplasmose. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. déc 2014;27(6):294-308.
23. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology*. oct 2009;39(12):1385-94.
24. Paris L. Toxoplasmose. *EMC - Traité de médecine AKOS*. janv 2009;4(3):1-7.
25. NOGAREDA F, LE STRAT Y, VILLENA I, DE VALK H, GOULET V. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980–2020: model-based estimation. *Epidemiol Infect*. août 2014;142(8):1661-70.
26. Tourdjman M, Strat YL. // TOXOPLASMOSIS AMONG PREGNANT WOMEN IN FRANCE: TRENDS IN SEROPREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS BETWEEN 1995 AND 2010. :9.
27. 074000530.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/074000530.pdf>
28. Berthélémy S. Toxoplasmose et grossesse. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2014;53(541):43-5.
29. Kodjikian L. Toxoplasmose et grossesse. *Journal Français d'Ophtalmologie*. mai 2010;33(5):362-7.
30. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. avr 2012;25(2):264-96.
31. Giordano LFC, Lasmar EP, Tavora ERF, Lasmar MF. Toxoplasmosis transmitted via kidney allograft: case report and review. *Transplantation Proceedings*. mars 2002;34(2):498-9.
32. Buzoni-Gatel D, Dubremetz JF, Werts C. Manipulation du système immunitaire par le parasite *Toxoplasma gondii*. *Med Sci (Paris)*. févr 2008;24(2):191-6.
33. Carole G. Haute Autorité de santé. 2017;80.

34. Robert-Gangneux F, Dion S. Toxoplasmose de la femme enceinte. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. oct 2020;33(5):209-20.
35. Bastien P. Diagnostic biologique de la toxoplasmose pulmonaire - Biological diagnosis of pulmonary toxoplasmosis. 2004;(1):4.
36. Dion S, Guillaume Barbe P, Leman S, Camus V, Dimier-Poisson I. Schizophrénie et toxoplasmose. *Med Sci (Paris)*. août 2009;25(8-9):687-92.
37. toxoplasmose.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <http://medecinotropical.free.fr/cours/toxoplasmose.pdf>
38. Magalhaes E, Mourvillier B, Neuville M, Soubirou JF, Voiriot G, Smonig R, et al. Toxoplasmose cérébrale. *Réanimation*. mai 2015;24(3):337-43.
39. May Th, Lucet JC, Derouin F, Tirard V. 2 — Toxoplasmose pulmonaire et autres localisations (oculaires exclues) : sur quels critères cliniques, radiologiques et biologiques s'appuient ces diagnostics ? *Médecine et Maladies Infectieuses*. oct 1993;23:709-15.
40. Epelboin L, Chroboczek T, Mosnier E, Abboud P. L'infectiologie en Guyane : le dernier bastion de la médecine tropicale française. :17.
41. Delair E. Toxoplasmose oculaire : les bons réflexes. 2013;5.
42. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 1 juill 2013;91(7):501-8.
43. Mandelbrot L, Kieffer F, Wallon M, Winer N, Massardier J, Picone O, et al. Toxoplasmose pendant la grossesse : proposition actuelle de prise en charge pratique. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. oct 2021;49(10):782-91.
44. CNR Toxoplasmose » Surveillance de la Toxoplasmose [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/?page_id=246
45. Pelloux. Toxoplasmose congénitale : prévention chez la femme enceinte et prise en charge du nouveau-né. *Archives de Pédiatrie*. févr 2002;9(2):206-12.
46. 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;39(5):530-8.
47. Villard O, JUNG-ÉTIENNE J, Bernard C, Franck J, FRICKER-HIDALGO H, GODINEAU N, et al. Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010: Conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépisage. *Feuillets de biologie*. 1 janv 2010;52.
48. Journal officiel. JO009-1101191.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://anofel.net/wp-content/uploads/2019/01/JO009-1101191.pdf>
49. fulltext.pdf [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://api.istex.fr/ark:/67375/6H6-NC89ZR3L-M/fulltext.pdf?auth=ip,fede&sid=ebsco,istex-view>
50. TOXOPLASMOSE.pdf [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TOXOPLASMOSE.pdf>

51. Bessières MH, Roques C, Berrebi A, Barre V, Cazaux M, Séguéla JP. IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Pathol.* juill 1992;45(7):605-8.
52. Bessieres MH, Berrebi A, Cassaing S, Roques C, Rolland M, Seguela JP. Diagnostic anténatal de la toxoplasmose. *Revue Française des Laboratoires.* mars 1998;1998(301):53-7.
53. Calamy L, Goudjil F, Godineau N, Bolot P. Toxoplasmose congénitale sévère secondaire à une réactivation toxoplasmique chez une mère infectée par le VIH. *Archives de Pédiatrie.* févr 2015;22(2):181-4.
54. Dardé ML, Fougère É, Buxeraud J. Les médicaments de la toxoplasmose. *Actualités Pharmaceutiques.* déc 2018;57(581):22-6.
55. Monographie - Spiramycine adipate - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=275&codeLangue=EN-en#>
56. Sulfadiazine, dihydropteroate synthetase inhibitor (CAS 68-35-9) (ab142669) [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.abcam.com/sulfadiazine-dihydropteroate-synthetase-inhibitor-ab142669.html>
57. agico. Sulfadoxine introduction, characteristics, uses, categories [Internet]. Avada Construction. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.sellchems.com/products/api/sulfadoxine-cas-2447-57-6-2/>
58. Fiche info - ADIAZINE 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66265330>
59. Résumé des caractéristiques du produit - FANSIDAR, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61856062&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamie>
60. Vieira E, Cestari A, Oliveira C, Lima P, Almeida L. Thermodynamics of pyrimethamine and sulfadiazine binding to a chitosan derivative. *Thermochimica Acta - THERMOCHIM ACTA.* 1 juill 2007;459:9-11.
61. Fiche info - MALOCIDE 50 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67961885>
62. Acide folinique. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_folinique&oldid=196659020
63. Fiche info - FOLINORAL 5 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67479020>
64. Toxoplasmose-maternelle-et-congénitale-Validé-29.01.2019.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.aurore-perinat.org/wp-content/uploads/2017/07/Toxoplasmose-maternelle-et-cong%C3%A9nitale-Valid%C3%A9-29.01.2019.pdf>

65. depistages_prenatals_obligatoires_argu_vf.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistages_prenatals_obligatoires_argu_vf.pdf
66. Thomas C. Toxoplasmose et grossesse: connaissances et comportements des femmes enceintes. :80.
67. Trofimoff B. Connaissances des femmes enceintes concernant la prévention hygiéno-diététique de la listériose et de la toxoplasmose. :106.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire à destination des femmes en âge de procréer sur leurs connaissances sur la toxoplasmose.....	121
Annexe 2. Fiche d'information réalisée par le réseau périnatale AURORE à disposition des participantes au questionnaire	125
Annexe 3. Résultats détaillés du questionnaire à destination des femmes en âge de procréer vivant dans le bassin de Brive-la-Gaillarde (19)	128
Annexe 4. Document pouvant être remis par le pharmacien d'officine aux femmes enceintes ou à celles ayant un projet de grossesse	137

Annexe 1. Questionnaire à destination des femmes en âge de procréer sur leurs connaissances sur la toxoplasmose

Que savez-vous concernant la toxoplasmose ?

Bonjour,

Dans le cadre de ma thèse d'exercice en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie, je vous propose ce questionnaire afin de réaliser un état des lieux des connaissances des femmes en âge de procréer et des femmes enceintes sur la toxoplasmose.

Ce sondage permettra de savoir si elles sont correctement informées sur cette maladie, et les améliorations qui peuvent être faites à ce sujet.

Ce questionnaire est strictement **anonyme**. Pour renvoyer le questionnaire ou pour toutes questions ou renseignements : noemie.verlhac@etu.unilim.fr

Merci d'avance pour votre participation essentielle à ce travail à propos des connaissances sur la toxoplasmose.

Les questions en italiques* (17, 18, 19, 20, 21, 26, 27) concernent uniquement les femmes actuellement enceintes ou celles qui l'ont été antérieurement (tenir compte de la 1^{ère} grossesse).

PARTIE 1 : Données épidémiologiques

1. Êtes-vous actuellement enceinte ? Oui Non
2. Si oui :
 - Est-ce votre première grossesse ? Oui Non
 - Date de début de grossesse :
3. Si non, avez-vous déjà été enceinte antérieurement : Oui Non
4. Quel âge avez-vous ?
5. Quel est votre niveau d'étude ? *(Une seule réponse possible)*

<input type="checkbox"/> Sans diplôme	<input type="checkbox"/> Niveau licence (Bac + 2, Bac + 3)
<input type="checkbox"/> Brevet / CAP / BEP	<input type="checkbox"/> Niveau master (bac + 5)
<input type="checkbox"/> Bac	<input type="checkbox"/> Niveau doctorat (bac + 8)
6. Quelle est votre catégorie socio – professionnelle ? *(Une seule réponse possible)*
 - Sans profession
 - Etudiant
 - Exploitant agricole
 - Artisan / Commerçant / Chef d'entreprise
 - Cadre et professions intellectuelles supérieures (professions libérales, ingénieurs...)
 - Professions intermédiaires (enseignants, techniciens, agents de maîtrise...)
 - Professions médicales ou paramédicales
 - Ouvrier
 - Employé

7. Vous vivez plutôt en ? (Une seule réponse possible)

- Milieu urbain (> 5000 hab)
- Milieu semi-urbain (2000-5000 hab)
- Milieu rural (< 2000 hab)

PARTIE 2 : Connaissance sur la toxoplasmose

8. Avez-vous déjà entendu parler de cette maladie ? Oui Non

9. Quelle est la cause de cette maladie ? (Une seule réponse possible)

- Une bactérie
- Un virus
- Un parasite
- Ne sait pas

10. On peut contracter plusieurs fois cette maladie :

- Vrai Faux Ne sait pas

11. Quels sont les risques pour la maman si elle la contracte durant sa grossesse ?

	Vrai	Faux	Ne sait pas
Troubles oculaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fièvre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles digestifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ganglions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aucun risque grave pour la maman	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. On peut transmettre cette maladie au fœtus :

- Vrai Faux Ne sait pas

13. Existe-t-il des risques pour le fœtus ? Oui Non Ne sait pas

14. Si oui, lesquels ?

	Vrai	Faux	Ne sait pas
Fausse-couche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retard psychomoteur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte oculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Surdité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Convulsions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malformation des membres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PARTIE 3 : Le dépistage

15. Le dépistage est-il obligatoire durant une grossesse ? Oui Non Ne sait pas

16. Comment se fait-il ? (Une seule réponse possible)

- Par une analyse d'urine Radio / IRM / Scanner
 Par une prise de sang Ne sait pas
 Par une ponction lombaire

17. Avez-vous eu un dépistage au début de votre grossesse ?*

- Oui Non Ne sait pas

18. Si oui, quel était le résultat ?*

- Je suis déjà porteuse de la maladie Ne sait pas
 Je ne suis pas porteuse de la maladie

19. Réalisez-vous une prise de sang régulièrement durant votre grossesse ?* Oui Non

20. Si oui, à quelle fréquence ?* (Une seule réponse possible)

- Chaque semaine Autre :
 Chaque mois
 Chaque trimestre

21. Vous a-t-on expliqué la nécessité de ce dépistage et l'interprétation des résultats ?

- Oui Non

22. Lors d'une grossesse, quand le dépistage doit-il se faire ? (Une seule réponse possible)

- Uniquement pendant les 2 premiers trimestres
 Pendant les 3 trimestres
 Pendant les 3 trimestres et il doit être aussi poursuivi après l'accouchement
 Ne sais pas

Partie 4 : Mesures de prévention

23. Il existe un vaccin : Vrai Faux Ne sait pas

24. Il est nécessaire de respecter des mesures de prévention pour éviter de contracter cette maladie :

- Vrai Faux Ne sait pas

25. Pour éviter de la contracter, il faut :

	Vrai	Faux	Ne sait pas
Laver les fruits et légumes avant de pouvoir les manger crus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eviter de manger des crudités en dehors du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bien faire cuire la viande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Porter des gants pour jardiner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eviter au maximum le contact physique direct avec un chat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eviter au maximum le contact physique direct avec un chien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laver les surfaces et les ustensiles de cuisine après utilisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26. Avez-vous été informée de ces mesures durant votre grossesse ?*

Oui Non Ne sait pas

Si oui, comment :

Professionnels de santé

Internet

Amis / Famille

Magazines / Livres

27. Auriez-vous aimé recevoir plus d'informations avant et pendant votre grossesse ?*

Oui Non

Commentaires :

.....
.....

Merci d'avoir pris quelques instants afin de répondre à ce questionnaire.

Annexe 2. Fiche d'information réalisée par le réseau périnatale AURORE à disposition des participantes au questionnaire



TOXOPLASMOSE et GROSSESSE

Fiche d'information *



* Cette fiche présente des informations générales et ne se substitue en aucun cas à la discussion avec le médecin ou la sage-femme qui aura en charge votre grossesse et votre accouchement.

Qu'est-ce que la toxoplasmose ?

La toxoplasmose est une maladie due à un parasite très répandu dans la nature, appelé toxoplasme. On s'infecte en mangeant de la viande mal cuite ou des légumes et des fruits contaminés. On peut aussi contracter la maladie lorsqu'on a des parasites sur les doigts, ce qui se passe après avoir manipulé de la viande crue ou avoir jardiné sans gants. Lorsque l'on se contamine, on ne présente généralement aucun signe clinique, mais pendant la grossesse, la maladie peut être grave pour le fœtus. Les contaminations de début de grossesse ne donnent que très rarement des contaminations fœtales.

Au contraire, pour les contaminations de fin de grossesse la contamination du fœtus est fréquente mais la plupart du temps sans signes cliniques.

Lorsque la sérologie de la toxoplasmose est positive (présence d'anticorps), cela veut dire que l'on est durablement protégé contre la maladie. C'est la raison pour laquelle, si une femme n'est pas immunisée contre la toxoplasmose (sérologie négative), on contrôlera cet examen tous les mois jusqu'à l'accouchement et on lui demandera d'observer certaines précautions.

Toxoplasmose de la femme enceinte : les bonnes pratiques

Dès que vous envisagez d'avoir un enfant, demandez à votre médecin ou votre sage-femme de vous prescrire une sérologie de la toxoplasmose

1. Votre sérologie est positive.

Gardez précieusement ce résultat.

Quand vous serez enceinte, vous le montrerez à votre gynécologue ou sage-femme qui saura que vous êtes protégée, et il ne sera pas utile de vous surveiller pendant votre grossesse.

2. Votre sérologie est négative.

Dès que vous serez enceinte, faites très rapidement une sérologie de la toxoplasmose.

A- Cette sérologie de la toxoplasmose pratiquée en tout début de grossesse est positive. Vous vous êtes infectée entre les deux tests. Votre médecin ou votre sage-femme vérifiera que vous avez bien contracté la maladie avant le début de la grossesse, et il n'y a donc aucun risque. Plus cet examen est pratiqué tôt dans la grossesse, plus il est facile de savoir si vous vous êtes contaminée avant d'être enceinte. Si la contamination s'est produite au début de la grossesse, reportez vous au paragraphe "Contamination en cours de grossesse".

B- Cette sérologie de la toxoplasmose pratiquée en tout début de grossesse est négative. Il est important d'observer les règles suivantes pour éviter de vous contaminer au cours de la grossesse :

- Manger de la viande bien cuite (67°C au cœur du morceau) ou congelée.
- Lavez bien les fruits et les légumes.
- Lavez-vous les mains après avoir manipulé de la viande crue et/ou avoir jardiné. Il est conseillé de jardiner avec des gants.
- Ne manipulez pas la litière du chat.
- Faites une sérologie de la toxoplasmose chaque mois jusqu'à l'accouchement, dans le même laboratoire d'analyses médicales.

- Si toutes vos sérologies sont négatives, y compris celle pratiquée le jour de l'accouchement, vous n'êtes pas contaminée, il n'y a aucun risque pour votre enfant.
- Si votre sérologie devient positive en cours de grossesse, vous vous êtes contaminée.



Contamination en cours de grossesse

- ▶ Ne vous affolez pas : dans 70% des cas, la maladie ne se passe pas au fœtus.
- ▶ Ne vous culpabilisez pas, vous n'avez pas choisi d'attraper la maladie, cela se voit chez des femmes qui ont scrupuleusement observé les règles de prévention.
 - Eviter de trop en parler autour de vous ou de regarder Internet. Vous aurez souvent des informations erronées et faussement alarmistes. Votre médecin ou sage-femme et votre biologiste sont là pour vous conseiller.

Qu'allez-vous faire :

Jusqu'à l'accouchement

- Très vite, votre médecin prescrira un antibiotique (Rovamycine) pour votre bébé.
- Ensuite, en fonction de la date de contamination, on pratiquera ou non une amniocentèse. Cet examen consiste à prélever du liquide amniotique afin de détecter la présence du parasite.
- On fera également une échographie de morphologie fœtale, pour voir l'état du fœtus.
- En fonction des résultats de ce bilan, voici les attitudes que l'on vous proposera :
 - les résultats de l'amniocentèse sont négatifs, l'échographie de morphologie fœtale est normale : Poursuivez la Rovamycine jusqu'à l'accouchement
 - les résultats de l'amniocentèse sont positifs et l'échographie est normale. Le bébé est contaminé, mais ne présente pas d'anomalie. On vous donnera un antibiotique plus fort qui aidera le bébé à lutter contre l'infection et on surveillera de façon très régulière son développement. Tant que l'échographie est normale il n'y a aucune raison d'envisager une interruption de grossesse.
 - l'amniocentèse est positive et l'échographie montre des anomalies au niveau du cerveau du bébé. Cela arrive très rarement (moins de 1% des cas) ; on précisera alors les conséquences possibles de ces constatations et l'on envisagera, avec vous, la suite de la surveillance et de la grossesse.

A la naissance

- Vous arrêtez de prendre des antibiotiques, ce n'est pas vous que l'on traitait mais votre bébé.
- Même si les examens faits pendant la grossesse ne montraient rien, votre bébé aura un bilan non traumatisant : échographie transfontanellaire, fond d'œil et prise de sang à 3 jours de vie. Si le bébé est contaminé, on lui prescrira un traitement pendant un an. Si le bébé n'est pas contaminé, on le surveillera pendant la première année (sérologie). Passé ce délai, si les tests sont négatifs on pourra être certain qu'il n'a pas été contaminé et on cessera toute surveillance. N'oubliez pas que dans ce cas vous êtes immunisée et vous ne craignez plus d'être contaminée lors d'une prochaine grossesse.
- Si le bébé est contaminé, on surveillera ses yeux (examen du fond de l'œil jusqu'à la fin de son adolescence), car il pourra dans de rares cas développer des lésions de l'œil. Ces lésions sont la plupart du temps sans conséquences pour la vision. Nous n'avons jamais observé d'enfants aveugles à cause de la toxoplasmose.



L'avenir d'un bébé contaminé pendant la grossesse

La plupart du temps excellent. Dans notre expérience (plus de 400 enfants contaminés dont les plus âgés ont aujourd'hui plus de 20 ans), ces enfants ont un développement psychomoteur normal ; 25% d'entre eux présentent des cicatrices rétinienne, le plus souvent sans répercussion sur la vision.

En conclusion

- ▶ Il faut faire une sérologie de la toxoplasmose dès que l'on envisage une grossesse.
- ▶ Si on n'est pas protégée, il faut suivre pendant toute la grossesse des règles d'hygiène alimentaire et faire contrôler sa sérologie tous les mois jusqu'à l'accouchement.
- ▶ Il est très important de retenir, que lorsque l'on contracte la toxoplasmose en cours de grossesse, dans la majorité des cas, le bébé n'est pas contaminé.
- ▶ On a la possibilité de détecter les malformations fœtales avant la naissance grâce à l'échographie.
- ▶ On envisage une interruption médicale de grossesse que devant des anomalies à l'échographie (moins de 1% des cas).
- ▶ Si vous vous contaminez en cours de grossesse, ne vous culpabilisez pas, votre médecin ou votre sage-femme sont là pour vous conseiller.

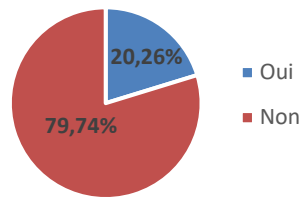
Pour en savoir plus, consultez le site Internet d'information :
<http://grossesse-toxoplasmose.univ-lyon1.fr>

En lien sur le site du Réseau périnatal AURORE :
<https://www.aurore-perinat.org/fiches-dinformation-reseau-aurore/>

Annexe 3. Résultats détaillés du questionnaire à destination des femmes en âge de procréer vivant dans le bassin de Brive-la-Gaillarde (19)

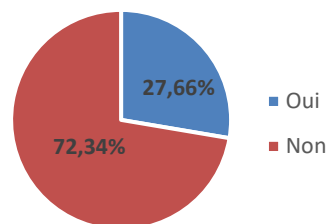
Question 1 : Etes-vous actuellement enceinte ?

Non	185
Oui	47
Total	232



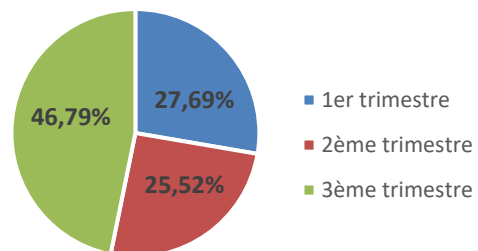
Question 2 : Si oui, est-ce votre première grossesse ?

Non	34
Oui	13
Total	47



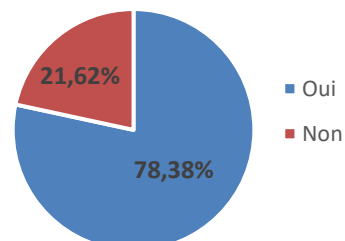
Question 3 : Trimestre de grossesse

1 ^{er} trimestre	13
2 ^{ème} trimestre	12
3 ^{ème} trimestre	22
Total	47

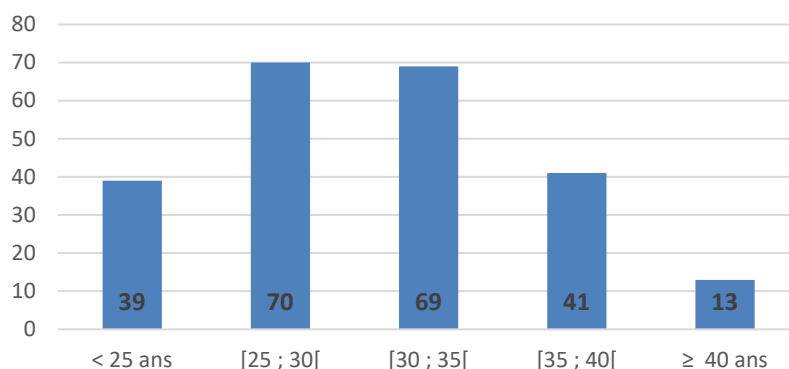


Question 4 : Si vous n'êtes pas enceinte actuellement, l'avez-vous déjà été dans le passé ?

Oui	145
Non	40
Total	185

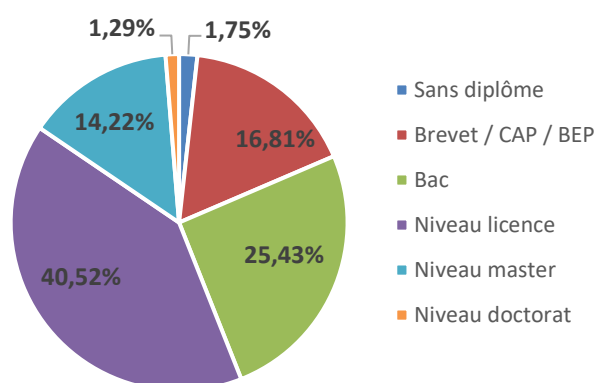


Question 5 : Quel âge avez-vous ?



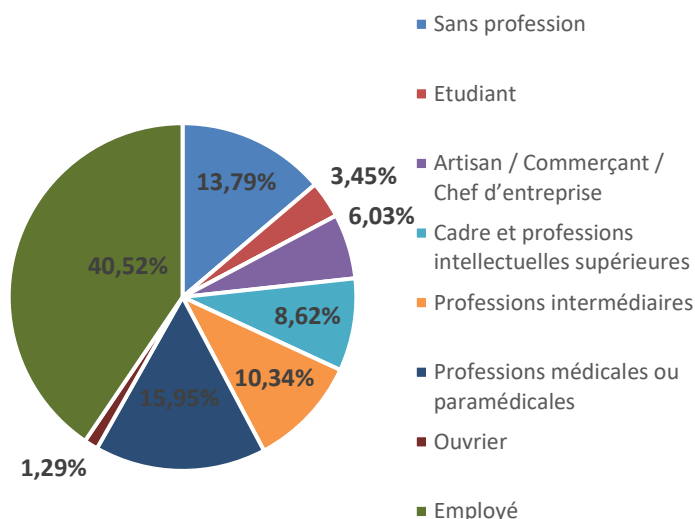
Question 6 : Quel est votre niveau d'étude ?

Sans diplôme	4
Brevet / CAP / BEP	39
Bac	59
Niveau licence (Bac + 2, Bac + 3)	94
Niveau master (Bac + 5)	33
Niveau doctorat (Bac + 8)	3
Total	232



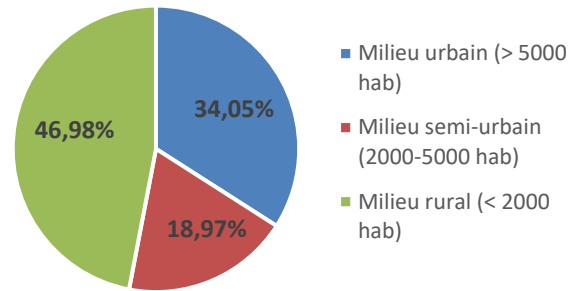
Question 7 : Quelle est votre profession et catégorie socio-professionnelle ?

Sans profession	32
Etudiants	8
Exploitants agricoles	0
Artisans / Commerçants / Chefs d'entreprise	14
Cadres et professions intellectuelles supérieures	20
Professions intermédiaires	24
Professions médicales ou paramédicales	37
Ouvriers	3
Employés	94
Total	232



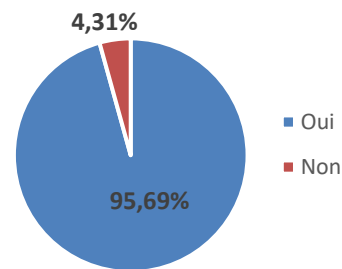
Question 8 : Vous vivez plutôt en ?

Milieu urbain (> 5000 hab)	79
Milieu semi-urbain (2000-5000 hab)	44
Milieu rural (< 2000 hab)	109
Total	232



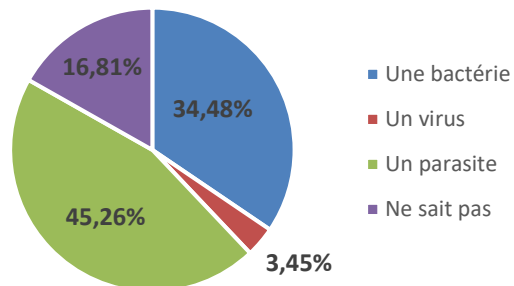
Question 9 : Avez-vous déjà entendu parler de cette maladie ?

Oui	222
Non	10
Total	232



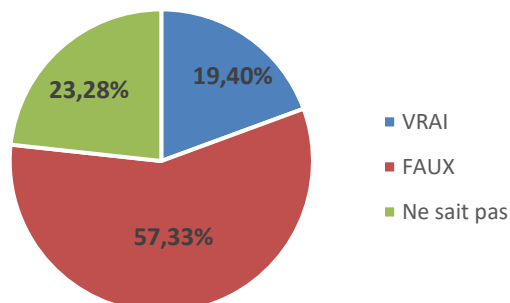
Question 10 : Quelle est la cause de cette maladie ?

Une bactérie	80
Un virus	8
Un parasite	105
Ne sait pas	39
Total	232

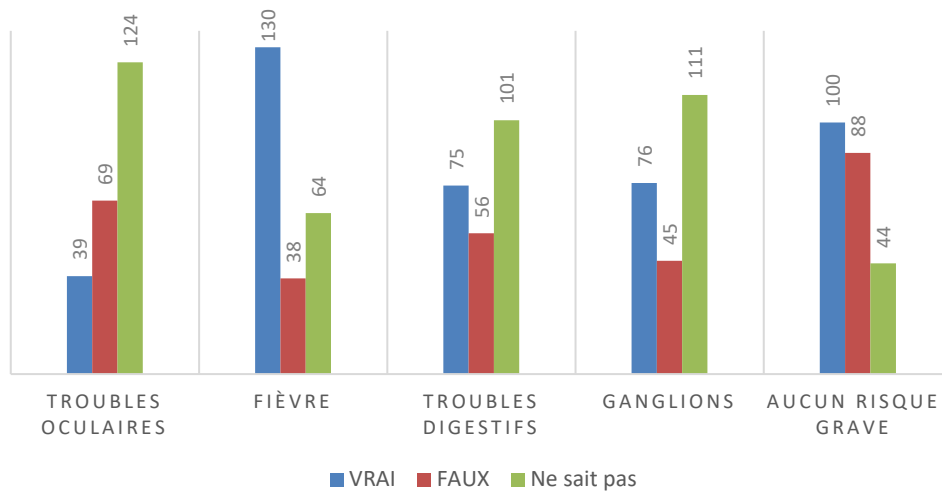


Question 11 : On peut contracter plusieurs fois cette maladie :

Vrai	45
Faux	133
Ne sait pas	54
Total	232

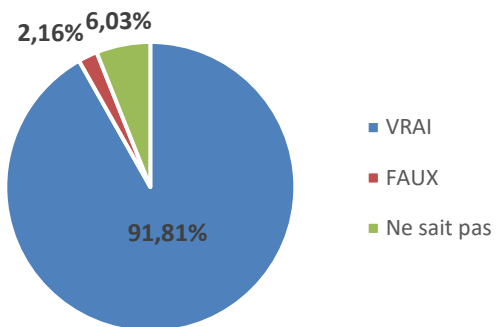


Question 12 : Quels sont les risques pour la maman si elle la contracte durant sa grossesse ?



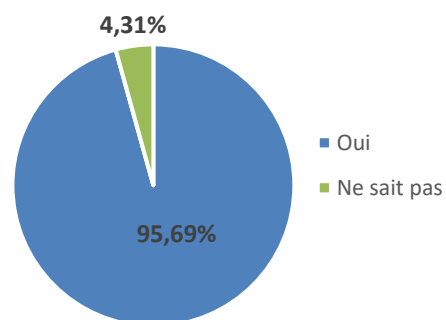
Question 13 : On peut transmettre cette maladie au fœtus :

Vrai	213
Faux	5
Ne sait pas	14
Total	232

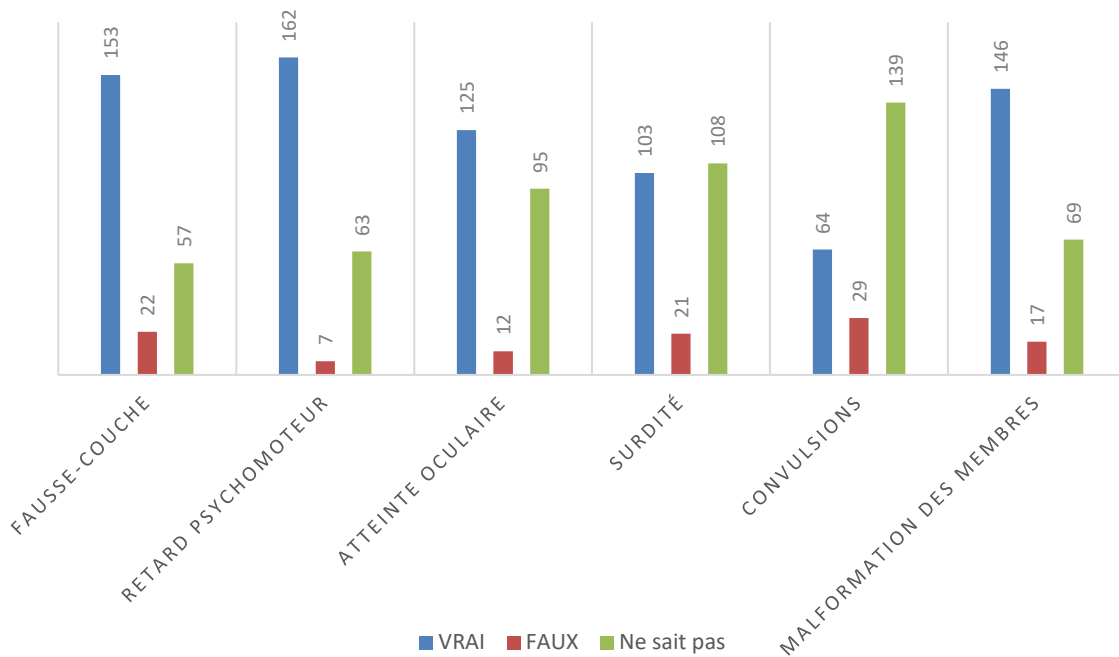


Question 14 : Existe-t-il des risques pour le fœtus ?

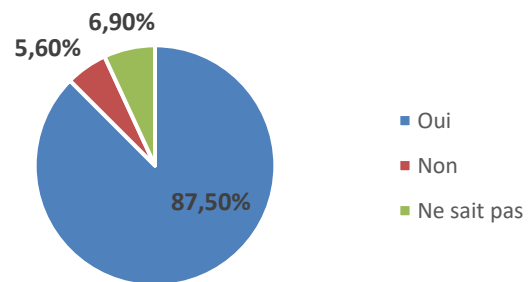
Oui	222
Non	0
Ne sait pas	10
Total	232



Question 15 : Si oui, lesquels ?

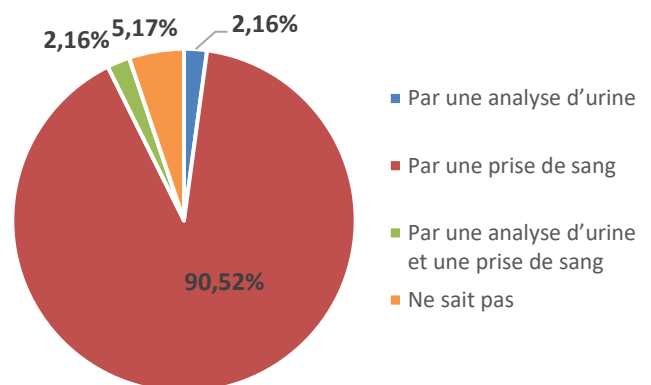


Question 16 : Le dépistage est-il obligatoire durant une grossesse ?



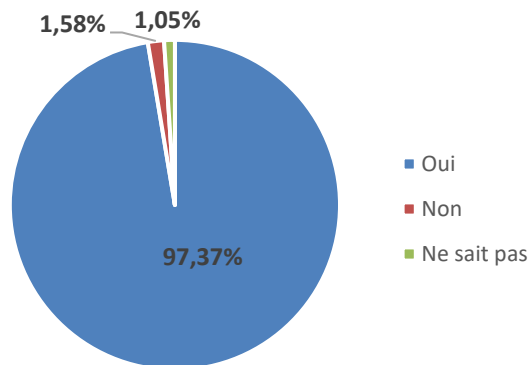
Question 17 : Comment se fait-il ?

Par une analyse d'urine	5
Par une prise de sang	210
Par une analyse d'urine et une prise de sang	5
Par une ponction lombaire	0
Radio / IRM / Scanner	0
Ne sait pas	12
Total	232



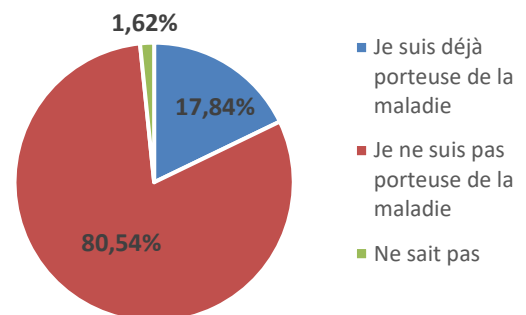
Question 18 : Avez-vous eu un dépistage au début de votre grossesse ? (Question qui concerne uniquement les femmes ayant déjà eu une ou des grossesses, en tenant compte de la première grossesse pour les réponses)

Oui	185
Non	3
Ne sait pas	2
Total	190



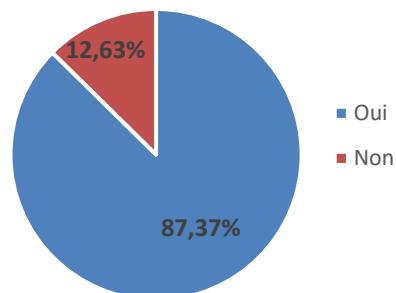
Question 19 : Si oui, quel était le résultat ?

Je suis déjà porteuse de la maladie	33
Je ne suis pas porteuse de la maladie	149
Ne sait pas	3
Total	185



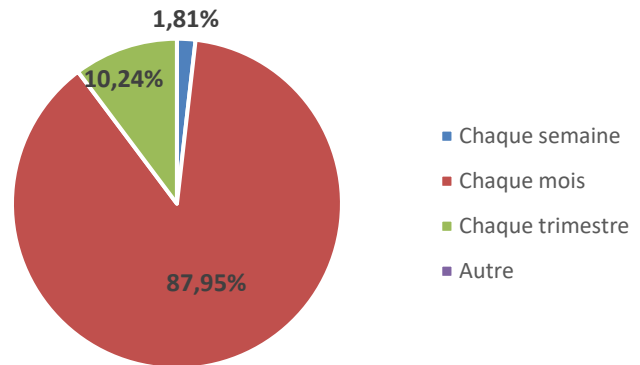
Question 20 : Réalisez-vous une prise de sang régulièrement durant votre grossesse ?

Oui	166
Non	24
Total	190



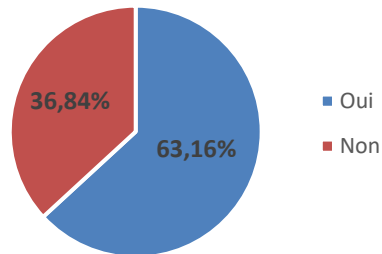
Question 21 : Si oui, à quelle fréquence ?

Chaque semaine	3
Chaque mois	146
Chaque trimestre	17
Autre	0
Total	166

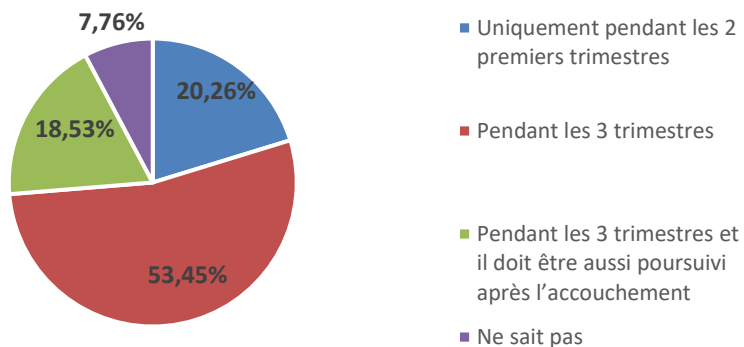


Question 22 : Vous a-t-on expliqué la nécessité de ce dépistage et l'interprétation des résultats ?

Oui	120
Non	70
Total	190



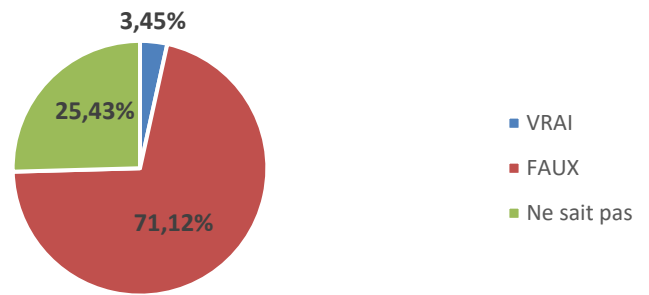
Question 23 : Lors d'une grossesse, quand le dépistage doit-il se faire ?



Uniquement pendant les 2 premiers trimestres	47
Pendant les 3 trimestres	124
Pendant les 3 trimestres et il doit être aussi poursuivi après l'accouchement	43
Ne sait pas	18
Total	232

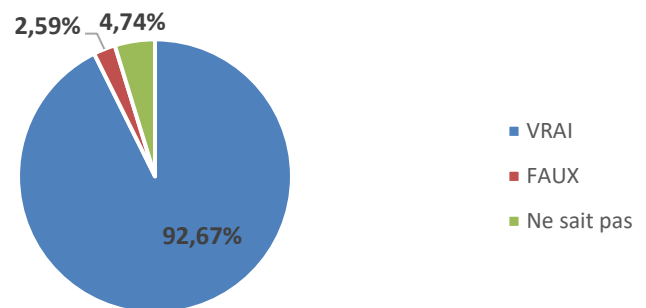
Question 24 : Il existe un vaccin :

Vrai	8
Faux	165
Ne sait pas	59
Total	232

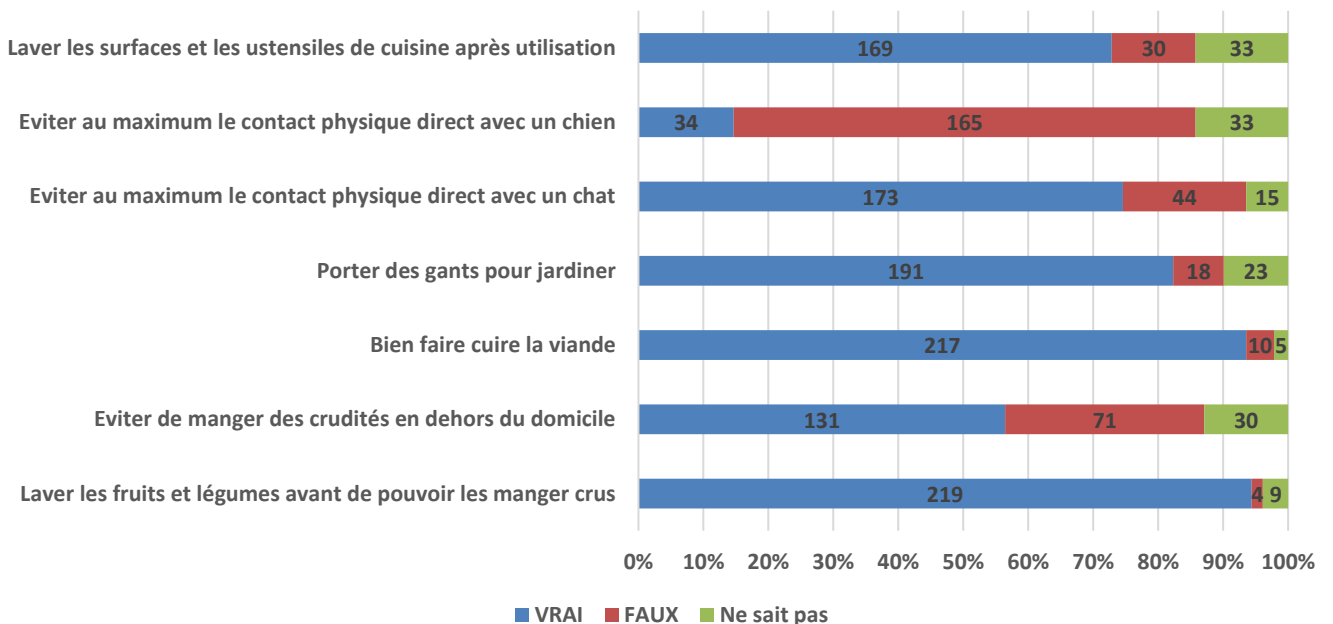


Question 25 : Il est nécessaire de respecter des mesures de prévention pour éviter de contracter cette maladie :

Vrai	215
Faux	6
Ne sait pas	11
Total	232

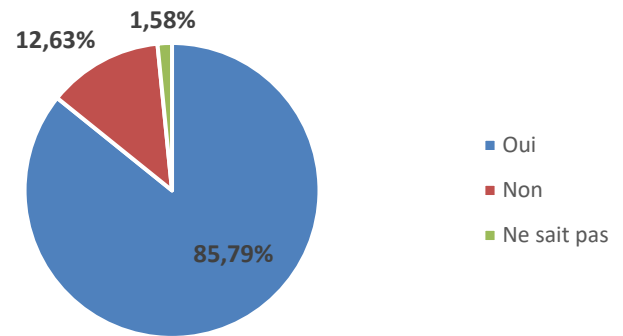


Question 26 : Pour éviter de la contracter, il faut :

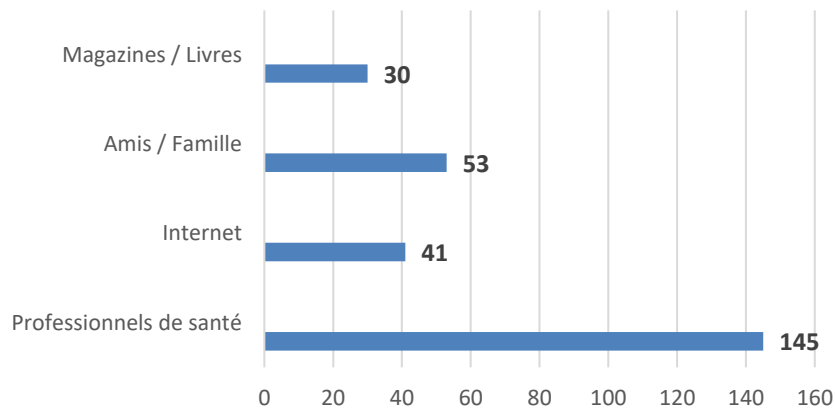


Question 27 : Avez-vous été informée de ces mesures durant votre grossesse ?

Oui	163
Non	24
Ne sait pas	3
Total	190



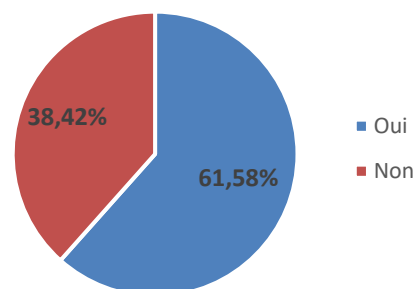
Question 28 : Si oui, comment ?



Professionnels de santé	145
Internet	41
Amis / Famille	53
Magazines / Livres	30

Question 29 : Auriez-vous aimé recevoir plus d'informations avant et pendant votre grossesse ?

Oui	117
Non	73
Total	192



Annexe 4. Document pouvant être remis par le pharmacien d'officine aux femmes enceintes ou à celles ayant un projet de grossesse

TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE

- La toxoplasmose est une **maladie** causée par un **parasite** : *Toxoplasma gondii*. Ce parasite peut infecter l'Homme et un grand nombre d'espèces animales et notamment le **chat**, qui joue un rôle majeur dans la dissémination de *Toxoplasma gondii*.
- Chez l'Homme, l'infection est bénigne dans la grande majorité des cas (90 %), mais elle peut être grave si elle survient chez la **femme enceinte**. En effet, il s'agit d'une **maladie transmissible au fœtus**.
- La toxoplasmose est une **maladie immunisante**, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une pathologie que l'on **attrape qu'une seule fois**. A la suite de l'infection, la maladie sommeille en nous, et notre corps produit des anticorps afin d'éviter une nouvelle contamination. Si vous avez déjà contracté la toxoplasmose avant votre grossesse, vous êtes **immunisées** et il n'y a **aucun risque de transmission** à votre bébé. C'est la **primo-infection** intervenant chez la femme enceinte qui est problématique.



Conduite à tenir au début de la grossesse

Au **début de votre grossesse**, vous devez réaliser une **prise de sang** afin de savoir si vous êtes protégées vis-à-vis de cette maladie.

Sérologie négative : Je suis à risque de contracter cette maladie durant la grossesse.

Sérologie positive : Je suis déjà porteuse de la maladie, je suis donc immunisée.



Je dois :

- ✓ Réaliser une **prise de sang chaque mois** durant toute la grossesse et 2 à 4 semaines après l'accouchement pour détecter rapidement une contamination afin d'avoir une prise en charge optimale.
- ✓ Respecter des **règles hygiéno-diététiques** afin de limiter le risque de contamination.

Les mesures de prévention



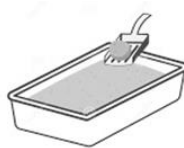
Bien se laver les mains avant chaque repas, et fréquemment dans la journée (notamment après avoir manipulé de la terre, de la viande crue,...).



Bien laver les surfaces et les ustensiles de cuisine avant et après chaque utilisation.



Ne pas consommer de viande peu ou pas cuite (sauf si elle a été préalablement congelée), ainsi que de la charcuterie. Éviter la cuisson au four à micro-ondes.



Porter des gants pour nettoyer la litière du chat (et se laver les mains correctement après). Nettoyer la litière tous les jours à l'eau bouillante pendant 5 minutes.



Bien nettoyer les fruits, légumes et plantes aromatiques avant de les consommer et éviter d'en consommer en dehors du domicile.



Porter des gants pour jardiner et pour tout contact avec de la terre.

En cas d'infection durant la grossesse

Si malgré le respect des mesures de prévention vous contractez cette pathologie, **ne culpabilisez pas**. L'infection maternelle n'entraîne pas obligatoirement une infection pour le bébé.

Le **risque de transmission au fœtus** dépend de votre stade de grossesse : si vous êtes au début de la grossesse, le risque est faible. Si vous êtes à la fin de la grossesse, le risque est plus important car votre placenta est plus perméable. Cependant, les risques pour votre enfant augmentent en cas de contamination précoce durant la grossesse.



Que va-t-il se passer ?

Vous allez prendre des **antibiotiques** afin de **limiter le risque de transmission au fœtus**.



En fonction de votre date de contamination, vous réaliserez ou non une **amniocentèse** (prélèvement de liquide amniotique afin de rechercher le parasite) afin de regarder si votre enfant est contaminé.



En cas de contamination fœtale

Si le parasite a été retrouvé dans le liquide amniotique, cela signifie que votre bébé est infecté par le toxoplasme. Heureusement, seulement environ **1% des enfants contaminés présenteront des signes cliniques**.

Quelle va être la conduite à tenir ?



Vous devrez prendre d'autres **antibiotiques** afin de traiter l'infection de votre bébé et de limiter les potentielles séquelles.

Vous allez devoir réaliser une **échographie de morphologie fœtale** afin de détecter d'éventuelles anomalies chez le bébé. En cas d'anomalies retrouvées lors d'une échographie, votre docteur ou gynécologue vous indiquera si nécessaire les conséquences et discutera avec vous de la suite de la grossesse et de la surveillance.



En cas de question sur cette pathologie et sur les **règles hygiéno-diététiques à respecter afin de limiter le risque d'infection, n'hésitez pas à contacter votre pharmacien !**

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Toxoplasmose et grossesse : état des lieux des connaissances des femmes en âge de procréer du bassin de Brive-la-Gaillarde en 2021

La toxoplasmose est une maladie cosmopolite due à un parasite, *Toxoplasma gondii*. La toxoplasmose congénitale est due à une contamination transplacentaire du fœtus par le parasite à la suite d'une primo-infection ou d'une réactivation de l'infection chez la femme enceinte. Malgré une diminution du nombre de cas en France depuis une cinquantaine d'année, la toxoplasmose congénitale reste aujourd'hui un problème de santé publique. Les femmes enceintes non-immunisées avant la grossesse peuvent transmettre la maladie au fœtus, ce qui peut avoir de graves conséquences sur ce dernier. La prévention de cette pathologie repose sur la réalisation d'une sérologie mensuelle ainsi que sur les respects des règles hygiéno-diététiques afin de limiter le risque de contracter l'infection. Il est donc nécessaire que chaque femme enceinte soit correctement informée sur cette pathologie et ses risques. Dans la littérature, peu de données sont disponibles quant au réel niveau de connaissance des femmes enceintes. Par l'intermédiaire d'un questionnaire destinée aux femmes en âge de procréer vivant dans le bassin de Brive-la-Gaillarde (19), nous avons tenté de faire un état des lieux de leurs connaissances. Nous avons pu constater que les connaissances globales sont suffisantes. Cependant, des connaissances essentielles quant à cette pathologie sont méconnus par une minorité des participantes.

Mots-clés : *Toxoplasma gondii*, toxoplasmose congénitale, grossesse, épidémiologie, prévention, enquête, connaissance, Corrèze

Toxoplasmosis and pregnancy : an overview of the knowledge of the woman of reproducing age living in the basin of Brive-la-Gaillarde (France)

Toxoplasmosis is a cosmopolitan disease caused by a parasite, *Toxoplasma gondii*. Congenital toxoplasmosis is caused by transplacental contamination of the fetus by the parasite subsequent to a primary infection or reactivation of the infection in the pregnant woman. Despite a decrease in the number of cases in France for the past fifty years, congenital toxoplasmosis is still a remaining public health issue. Non-immune pregnant women may transmit the disease to the fetus, which can have serious consequences for the latter. The prevention of this pathology rests on monthly serology tests and the respect of hygienic and dietary rules in order to limit the risk of contracting the infection. Hence, it is required that each pregnant woman be properly informed about this pathology and its risks. In the literature, few data are available as to the real level of knowledge of pregnant women. Through a survey intended for women of reproductive age living in the basin of Brive-la-Gaillarde (France), we attempted to provide an overview of their knowledge. We could observe that the overall knowledge is sufficient. Nevertheless, essential knowledge about this pathology is unknown to a minority of the study participants.

Keywords : *Toxoplasma gondii*, congenital toxoplasmosis, pregnancy, epidemiology, prevention, survey, knowledge, France, Corrèze.

