Toxoplasmose chez la femme enceinte

Vingt ans pour renoncer au dépistage systématique

Pratiqué comme un examen de routine durant la grossesse, le dépistage de la toxoplasmose congénitale est sensé détecter l'infection du fœtus et permettre ainsi son traitement précoce. Il aura fallu quelque vingt ans pour abolir cette pratique non fondée sur l'évidence.

*Groupe suisse de travail sur la toxoplasmose congénitale**

* Prof. P.-A. Raeber, (ancien chef de la division Maladies transmissibles de l'Office fédéral de la santé publique, Berne); Dr E. Altpeter, Office fédéral de la santé publique; Prof. H. U. Bucher, Klinik für Neonatologie, UniversitätsSpital Zürich; Prof. I. Hoesli, University Children's Hospital, Basel; Prof. P. Hohlfeld, Département de Gynécologie-Obstétrique-Génétique, Centre hospitalier universitaire Lausanne; Prof. C. Kind, Ostschweizer Kinderspital, St-Gall; Prof. C. Rudin, University Children's Hospital, Basel; Dr B. Vaudaux, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

La toxoplasmose est une maladie infectieuse causée par un parasite microscopique, *Toxoplasma gondii*, dont l'hôte définitif est le chat. Il n'existe pas de vaccin contre cette maladie. L'humain est avant tout contaminé en mangeant de la viande crue ou insuffisamment cuite. L'atteinte est dans la majorité des cas bénigne, le plus souvent ganglionnaire et non douloureuse. Elle mobilise une immunité durable qui limite la progression parasitaire aux tissus nerveux, musculaire et rétinien sous forme de kystes quiescents. Lorsqu'une femme enceinte contracte l'infection, elle peut transmettre le parasite à l'enfant à naître, causant dans certains cas des lésions graves. Lorsque la mère fait une séroconversion en cours de grossesse, l'infection du fœtus est parfois détectable. Détecter la toxoplasmose congénitale (TC) chez les femmes enceintes séronégatives afin de pouvoir traiter précocement le fœtus par un dépistage systématique, c'est là tout le débat. Les arguments en défaveur d'un tel programme ont été abondamment discutés en Suisse et ailleurs. En Suisse, on peut identifier deux temps forts à cette saga, celui des questions et celui des réponses. Le présent article résume le long parcours d'une problématique complexe où les hypothèses historiques sont réfutées par un système de surveillance rigoureuse et des données patiemment collectées au fil des décennies.

Le temps des questions

«Faut-il introduire un programme de prévention de la TC en Suisse?» C'est par cette interrogation que s'ouvrait un supplément de quelque 120 pages du Journal Suisse de Médecine en 1995, consacré à la revue des connaissances en la matière [1]**. On disposait alors de données historiques sur la transmission du parasite de la mère à l'enfant, combinées avec une étude de séroprévalence menée chez les femmes enceintes entre 1990 et 1991: au risque de 1,21 % de séroconversion chez 54% de femmes enceintes non encore immunes, donc susceptibles d'être infectées par *T. gondii* durant la grossesse, on attendait chaque année en Suisse 548 séroconversions en cours de grossesse, dont 40 enfants à naître avec une chorio-rétinite symptomatique, 18 avec des lésions cérébrales (convulsions, hydrocéphalie, microcéphalie, calcifications intracrâniennes) et 2,7 cas de décès [2].

Le dépistage était obligatoire dans les pays voisins (tests mensuel en France, trimestriel en Autriche [3, 4]), tandis que l'Angleterre et le Danemark notamment y avaient renoncé [5]. Il y avait là matière à discussion, et l'unité de doctrine butait donc sur plusieurs questions: fallait-il recommander ou ne pas recommander le dépistage? Si oui, sur une base mensuelle ou trimestrielle? Quels standards sérologiques éprouvés adopter? Comment mettre en évidence l'infection fœtale sans risques pour le fœtus? Que croire de l'efficacité d'une thérapie maternelle à visée fœtale?

On doit ajouter à ces questions que la valeur prédictive des tests biologiques même spécifiques employés en situation de faible prévalence est souvent désastreuse en termes de faux positifs. En bref, les critères généraux de screening proposés en 1968 déjà par Jungner et Wilson et mis à jour quarante ans plus tard n'étaient toujours pas remplis [6, 7].

En conclusion, le Groupe de travail sur la toxoplasmose congénitale recommandait, faute de mieux, d'exercer le contrôle de la TC sur trois niveaux de la prévention:

- *Prévention primaire:* recommandation aux femmes enceintes d'éviter les sources alimentaires et environnementales du parasite;
- *Prévention secondaire:* recommandation aux médecins de dépister l'infection récente chez la femme enceinte au moyen d'un test *trimestriel* et instaurer un traitement anti-infectieux précoce en cas de séroconversion;
- *Prévention tertiaire:* limiter les dégâts chez le nouveau-né par un programme de surveillance clinique et thérapeutique.

Ce texte de consensus plutôt large s'achevait en revanche par la liste des progrès scientifiques à réaliser face aux questions posées [8].

Le temps des réponses

«Une nouvelle stratégie pour la Suisse». C'est ainsi que le Groupe de travail sur la toxoplasmose congé-

** Les références se trouvent sous www.bullmed.ch → Numéro actuel ou → Archives → 2014 → 9.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Pierre-Alain Raeber
Université de Fribourg
Département de médecine
Ch. du Musée 8
CH-1700 Fribourg

pierre-alain.raeber[at]ne.ch

nitale titrait en 2008 sa nouvelle position quant à la toxoplasmose durant la grossesse et l'enfance [9]. Entre temps, la plupart des hypothèses formulées en 1995 en *défaveur* du dépistage se voyaient confirmées par la revue européenne de grande envergure à laquelle la Suisse a participé activement: Eurotoxo*. L'analyse de plusieurs milliers de publications montrait clairement que les stratégies pour réduire l'incidence de la TC, mises en place dans les différents pays européens, la Suisse comprise, n'étaient pas fondées sur l'évidence [10]. Ce n'est pas le lieu ici de reprendre l'argumentation complète d'alors; rappelons cependant deux éléments importants:

- Le système de surveillance des maladies rares de l'enfance (*The Swiss Pediatric Surveillance Unit*, SPSU) dénonçait le modèle historique décrit plus haut: le nombre de cas observés est au moins dix fois inférieur au nombre de cas attendus. En quatre années d'observation, la SPSU a permis d'identifier 15 cas de TC certains, soit moins de quatre cas par an en moyenne [11].
- Au plan de la prévention *secondaire*, le traitement antiparasitaire de la mère infectée en cours de grossesse, ne reposait sur aucune évidence solidement étayée en termes de réduction de la transmission verticale, ainsi que l'a démontré une méta-analyse de la Collaboration Cochrane [12].

L'analyse de plusieurs milliers de publications montrait que les stratégies pour réduire l'incidence de la TC n'étaient pas fondées sur l'évidence.

La faible incidence observée et l'absence d'effet thérapeutique démontré invalidaient les arguments en faveur d'un programme de prévention *secondaire* de la TC et partant, le dépistage de routine. Le Groupe suisse de travail sur la toxoplasmose a développé alors une nouvelle approche stratégique.

Puisqu'on ne pouvait plus recommander la prévention secondaire, il fallait en informer les médecins et les laboratoires impliqués dans le suivi des grossesses, renforcer la prévention primaire et poursuivre la surveillance. A ce titre, il eut été imprudent d'abandonner le contrôle d'une pathologie grave, bien que peu fréquente, sans maintenir une période de monitorage.

La consigne a été reprise dans le Forum médical suisse en 2009 sous le titre plus incisif: «Abandon du dépistage de la toxoplasmose durant la grossesse» [13]. Reprenant l'argumentaire connu, l'article adressé au corps médical n'hésitait pas à parler du dépistage sauvage de la TC pratiqué jusqu'ici en Suisse. Toutefois, le Groupe de travail relevait que le manque d'évidence en faveur d'un effet du traitement antiparasitaire ne signifie pas nécessairement l'absence d'un effet.

Cinq années de surveillance

La SPSU a donc poursuivi sa surveillance, tandis que les services compétents des facultés de médecine de Bâle et de Lausanne la suivaient dans leur bassin spécifique de natalité. Sous la conduite de l'Hôpital pour enfants des deux Bâles, de l'Hôpital pour enfants de la Suisse orientale (St-Gall) et de l'OFSP, la SPSU a dressé le bilan de 7 enfants répondant à la définition de cas:

- 1 prématuré en 2009 né et décédé à la 30e semaine;
- 2 enfants en 2010 dont un montrait une chorio-rétinite ancienne et l'autre des calcifications intracérébrales;
- 1 cas possible en 2011, non confirmé par la suite;
- 3 cas en 2012, dont: 1 cas de chorio-rétinite active associant des cicatrices et des calcifications intracérébrales, alors que la mère avait reçu un traitement antiparasitaire à partir de la 30e semaine de grossesse; 1 décès intra-utérin sur toxoplasmose symptomatique.

Dans la région bâloise et le bassin lausannois, l'incidence des cas recensés s'est révélée remarquablement similaire, soit 1 diagnostic de toxoplasmose congénitale pour 2300 et 2270 naissances, respectivement 1 cas symptomatique pour 16250 et 14000 naissances. Entre 1982 et 2009, la séroprévalence chez la femme enceinte a reculé dans la région bâloise de 53% à 25% [14, 15, 16].

En conclusion, les données de surveillance attestent que l'infection toxoplasmique des femmes enceintes et l'atteinte congénitale sont en régression depuis une vingtaine d'année en Suisse et ne contredisent pas l'abandon de la prévention *secondaire* instauré en 2008.

Retour à Hippocrate

Après les longs débats sur la prévention *primaire, secondaire* et *tertiaire* de la TC, le temps est venu d'appliquer la prévention *quaternaire* qui consiste à prévenir un interventionnisme médical non nécessaire (*primum non nocere*). Cette notion millénaire est une pierre d'angle de toutes les disciplines de la médecine [17].

En juin 2011, le Département fédéral de l'intérieur communiquait en conséquence la modification suivante dans la liste des prestations médicales: «A l'avenir, les coûts générés pour le contrôle de la toxoplasmose congénitale pendant la grossesse seront uniquement pris en charge en cas de suspicion de l'infection, et non plus dans le cadre des examens de routine (dépistage)» [18]. En d'autres termes, le dépistage systématique n'est à ce jour plus pris en charge par l'assurance obligatoire de soins. En revanche, cette nouvelle disposition laisse au médecin

* Eurotoxo a réuni des experts autour des quatre thèmes principaux relatifs à la TC: les stratégies nationales de prévention; les facteurs de risque en cours de grossesse; l'efficacité des approches préventives; les méthodes diagnostiques et thérapeutiques à disposition. L'objectif d'Eurotoxo était de faire l'inventaire des connaissances disponibles et de proposer une recherche qui pourrait fonder des bases stratégiques futures et consensuelles, fondées sur l'évidence scientifique.

toute la latitude nécessaire pour investiguer les signes d'appel de l'infection à toxoplasme (par exemple, une anomalie à l'échographie prénatale) ou les situations à risques chez la femme enceinte: asthénie, adénopathies, épisodes fébriles, l'exposition systématique à un risque alimentaire d'ordre culturel bien identifié [19], etc.

«Le dépistage systématique n'est à ce jour plus pris en charge par l'assurance obligatoire de soins.»

La vie ou la vue

D'un point de vue de santé publique, la question paraît réglée. Mais il faut revenir sur le doute scientifique mentionné plus haut: si les travaux d'Eurotoxo soulignent le manque d'évidence concernant l'efficacité du traitement prénatal de la toxoplasmose, on manque d'études comparatives permettant d'affirmer son inefficacité. En termes statistiques, le fait de ne pas pouvoir réfuter l'hypothèse nulle ne signifie pas que l'hypothèse alternative soit fausse, comme le rappelle justement un auteur [20].

Une tension demeure ainsi, suivant la mission première du clinicien. D'une part, le gynécologue-obstétricien sait *a priori* que la séroconversion documentée par le dépistage appliqué au grand nombre met en péril l'existence de fœtus en bonne santé: par l'effet d'annonce sur la mère, par les investigations qui s'imposent, par les effets indésirables d'une thérapie de longue durée, par le potentiel de toxicité et de tératogénicité du médicament [21] et par l'interruption éventuelle de la grossesse. De l'autre, l'ophtalmologue appelé *a posteriori* à traiter des cas rares, mais dramatiques de choriorétinite, plaide à juste titre pour un traitement antiparasitaire précoce, destiné à prévenir des lésions oculaires irréversibles. Quitte à faire l'impasse sur la preuve formelle de l'efficacité de cette prophylaxie médicamenteuse.

Pour parvenir à un résultat sans équivoque dans ce contexte très marqué par les opinions, il faudrait recruter plusieurs centaines de cas d'infection fœtale, instaurer en cours de grossesse un traitement comparé (sulfadiazine-pyriméthamine, spiramycine, placebo) et suivre la cohorte sur le long terme [22]. Une telle étude est imaginable à l'échelle d'un continent ou dans une situation épidémique [23], moyennant qu'un dépistage systématique et rigoureux soit déjà en place. Même la Haute Autorité de Santé française, qui recommande toujours la sérologie mensuelle toxoplasmique chez les femmes enceintes, instaurée par décret depuis la fin des années 1970 [3], n'est pas en mesure de modifier cet état de fait [24]. *A fortiori*, on ne peut pas justifier, la mise sur pied d'un programme (inter)national de dépistage, au prétexte de réaliser une telle étude.

Point final?

On peut s'étonner qu'une prestation *non* fondée sur l'évidence prenne plus de temps à être démantelée – quelques vingt ans – qu'il en a fallu pour l'adopter. L'inertie du système et la résistance au changement n'expliquent pas tout et il faut y voir un ensemble complexe de paramètres, notamment:

- Le dépistage de la TC n'a jamais été institué en Suisse comme un programme national de santé publique, avec des objectifs précis qu'on aurait pu mesurer et réévaluer à chaque législature. L'absence d'unité de doctrine a conduit au contraire les services universitaires à apprécier diversement la situation, et les médecins formés ont 'naturellement' perpétué cette diversité dans leur pratique. A titre d'exemple, la faculté de médecine de Bâle n'a jamais procédé au dépistage prénatal, alors que ce dernier était bien implanté en Suisse romande.
- Considéré comme un progrès médical au bénéfice du couple mère-enfant, le dépistage de la TC est devenu avec le temps un acquis social qu'on n'abandonne pas à la légère. A ceci s'ajoute l'appropriation par les intéressées de 'leur test', sensibilisées qu'elles peuvent être par l'information spécifique délivrée aux femmes enceintes.
- Le remboursement du dépistage de la TC par l'assurance obligatoire de soins n'a jamais été mis en question avant 2011, attendu que le test pouvait être en tout temps justifié par un éventuel signe d'appel. Les caisses-maladie n'en ont pas contesté la pratique à large échelle avant la décision du Département fédéral de l'intérieur [17]. Sa mise en question n'était pas non plus dans l'intérêt des laboratoires d'analyses.

A l'instar de bien des pays européens et nord-américains [25], il est improbable que la Suisse revienne un jour en arrière. La page semble tournée. Définitivement.

Références

1 Schw Med Wochensch. 1995;125 (Suppl. 65).

2 Zuber P, Jacquier P. Epidémiologie de la toxoplasmose: situation au niveau mondial. Schw Med Wochensch. 1995;125 (Suppl. 65):19S–22S.

3 République française. Code de la santé publique: articles R2122-2–2122-5, décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré- et postnatal.

4 Coradello H, Thalhammer O. Toxoplasmose-Screening bei Schwangeren in Österreich. Z-Geburtshilfe-Perinatol. 1984;188:197–200.

5 Raeber PA, Biedermann K, Just M, Zuber P. Die Prävention der Toxoplasmose in Europa. Schw Med Wochensch. 1995;125 (Suppl. 65):96S–02SS.

6 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization Public Health Papers. 1968;34.

7 Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp B, Déryc Véronique. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008;86:4.

8 Raeber PA, Berger R, Biedermann K, Billo N, Extermann P, Hartmann D, et al. La prévention de la toxoplasmose congénitale en Suisse – Texte de consensus du Groupe de travail «Toxoplasmose congénitale» de l'Office fédéral de la santé publique. Schw Med Wochensch. 1995;125 (Suppl. 65):113S–20S.

9 Swiss Working Group on congenital toxoplasmosis. Toxoplasmosis during pregnancy and infancy – a new approach for Switzerland. Swiss Med Wkly. 2008;138 (Suppl) 168):1–8.

10 http://eurotoxo.isped.u-bordeaux2.fr

11 Kind C and the Swiss Pediatric Surveillance Unit. Symptomatische konnatale Toxoplasmose. Häufigkeit in der Schweiz 1995–1996. Schw Med. Wochensch. 1996;126 (Suppl 87):5S.

12 Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 1999; Issue 3. Art. No.: CD001684. DOI: 10.1002/14651858.CD001684 Review content assessed as up-to-date: 27 FEB 2006.

13 Groupe suisse de travail sur la toxoplasmose. Abandon du dépistage de la toxoplasmose durant la grossesse. Une brève explication. Forum Med Suisse. 2009;9 (5):105–106.

14 Rudin C, Kind C, Altpeter E. Toxoplasmose congénitale symptomatique. Office fédéral de la santé publique. Rapport annuel. 2011;19–21.

15 Signorell LM, Seitz D, Merkel S, Berger R, Rudin C. Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in northwestern Switzerland 1982–1999. Pediatric Infectious Disease Journal. 2006;25(2):123–8.

16 Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU). 2012. SPSU Statistik http://www.bag.admin.ch/

17 Kuehlein T, Sghedoni D, Visentin G, Gérvas J, Jamoulle M. La prévention quaternaire, une tâche du médecin généraliste. PrimaryCare. 2010;10:350–53.

18 Département fédéral de l'intérieur. Modifications décidées pour les prestations médicales, les analyses, les moyens et les appareils. Communiqué de presse. 21.6.2011.

19 Flatt A, Shetty N. Seroprevalence and risk factors for toxoplasmosis among antenatal women in London: a re-examination of risk in an ethnically diverse population. Europ J Public Health. 2012;June 13:1–5.

20 Sagel U, Krämer A, Mikolajczyk R. Blind periodes in screening for toxoplasmosis in pregnancy in Austria – a debate. BMC Infectious diseases. 2012;12:118 http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/118.

21 Derouin F. Anti-toxoplasmosis drugs. Curr Opin Investig Drugs. 2012:1368–74.

22 Chêne G, Thiébaud R. Options for trials of pre- and post-natal treatments for congenital toxoplasmosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1009;104:299–304.

23 Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Oréfice F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. Emerg Infect Dis. 2003;9:55–62.

24 Haute Autorité de Santé. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Synthèse Octobre 2009. url: www.has-sante.fr

25 Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008;47(4):554–66.