

Suppression annoncée du dépistage de la toxoplasmose chez la femme enceinte en Suisse : position de Dianalabs

René Stricker, Radan Sitavanc, Floriane de Marval et Nadia Liassine

Septembre 2008



Réaction du laboratoire Dianalabs à la présentation du Professeur Patrick Hohlfeld lors de l'Assemblée annuelle de la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique à Interlaken du 26-28 Juin 2008 «Toxoplasmose : un nouveau paradigme» et contribution à l'analyse de l'utilité ou non du dépistage de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en Suisse.

Introduction

Lors de l'Assemblée annuelle de la SSGO qui s'est tenue à Interlaken du 26 au 28 juin 2008, le Professeur Patrick Hohlfeld, dans une communication intitulée «Toxoplasmose : un nouveau paradigme», a présenté les conclusions du travail d'un groupe d'experts, avant leur publication officielle par l'OFSP annoncée pour octobre 2008. **Les conclusions de ce travail sont d'abandonner tout dépistage et suivi de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en Suisse.** Les justifications avancées sont : le coût du dépistage ; la diminution de la séroprévalence de la toxoplasmose en Suisse ; l'inefficacité du traitement médicamenteux prescrit lors des séroconversions toxoplasmiques chez les femmes enceintes.

Surpris de ces recommandations basées sur des données incomplètes (telles qu'elles ont été présentées lors de cette communication), nous avons souhaité prendre connaissance du rapport d'experts. Malheureusement, il n'a pas été possible d'y avoir accès.

C'est donc sur la base des notes prises lors de la présentation, que nous présentons ici, au nom d'un devoir de réaction, notre contribution à l'analyse de l'utilité ou non d'un dépistage de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en Suisse. **Ce document du laboratoire Dianalabs ne prétend pas être un document exhaustif sur la toxoplasmose: ceci relève du travail d'experts. Il a pour objectif de présenter nos données chiffrées sur la toxoplasmose et notre réflexion sur le suivi de la toxoplasmose congénitale.**

Rappel toxoplasmose

La toxoplasmose congénitale résulte de la contamination du fœtus par *Toxoplasma gondii* au cours de la grossesse. Elle peut avoir des conséquences lourdes : avortement spontané, mort in utero, séquelles neurologiques et oculaires graves. La toxoplasmose congénitale a été reconnue comme problème de santé publique (en Suisse depuis 1995) et des mesures de dépistage et de prise en charge ont été proposées pour les femmes enceintes.

Le dépistage permet :

- **d'établir le statut immunitaire** des femmes en début de grossesse afin de déterminer si elles doivent ou non prendre des mesures de prévention primaire et bénéficier d'un suivi sérologique ;
- **de diagnostiquer une séroconversion** en cours de grossesse ;
- **de proposer aux femmes** présentant une séroconversion en cours de grossesse, **les mesures adéquates de prise en charge** : traitement et suivi néonatal ;
- **d'assurer le suivi des enfants** ayant eu une toxoplasmose congénitale en prévision de complications tardives, en particulier oculaires.

L'abandon total du dépistage de la toxoplasmose chez les femmes enceintes aurait pour conséquences :

- (A) **Ignorance du statut immunitaire en début de grossesse.** Toutes les femmes enceintes devraient appliquer les mesures de prévention primaire puisque le statut immunitaire ne serait plus connu : les 30 à 50 % de femmes enceintes immunes s'inquiéteraient inutilement et prendraient



sans justifications des mesures de précaution pendant 9 mois.

- (B) **Absence de diagnostic sérologique des infections en cours de grossesse:** si l'échographie permettra toujours de dépister certaines atteintes graves liées à la toxoplasmose, les atteintes demeurées inaperçues à l'échographie ne seront plus dépistées ni suivies, aucun traitement ne sera instauré, et aucun suivi ou traitement des nouveau-nés et des enfants à risque ne sera réalisé.

Arguments invoqués pour l'abandon de tout suivi de la toxoplasmose chez les femmes enceintes

1. **Une baisse importante de la séroprévalence est observée en Suisse.** Les chiffres avancés sont une baisse de la séroprévalence de 53% en 1982 à 35% en 1999 (étude bâloise), d'où une diminution des infections congénitales symptomatiques. Le Professeur Patrick Hohlfeld annonce, sur la base de données du service sentinelle¹, 4 à 5 cas symptomatiques par an, ce qui d'après lui ne justifie plus un programme de surveillance sérologique.
2. **Le traitement médicamenteux prescrit lors d'une séroconversion chez la femme enceinte n'aurait pas fait la preuve de son efficacité** pour la prévention des complications, et le dépistage serait donc plus anxiogène que réellement bénéfique.
3. **Coût élevé du dépistage :** le Professeur Patrick Hohlfeld ne fournit aucune donnée chiffrée du coût du dépistage actuel en Suisse. Précisons qu'aujourd'hui les schémas de suivi de la toxoplasmose congénitale varient d'un canton à l'autre.

Conclusion du Professeur Patrick Hohlfeld : ● Le rapport coût/efficacité d'un dépistage de la toxoplasmose en Suisse n'est pas en faveur de son maintien chez les femmes enceintes. Les recommandations futures se réduiront à une

prévention primaire. ● Cette décision sera annoncée dans une publication OFSP en octobre 2008. ● Les médecins gynécologues peuvent considérer que ce schéma sera applicable à partir du jour de cette présentation². ● Afin de suivre l'évolution de la toxoplasmose en Suisse, deux laboratoires - l'un à Lausanne et l'autre à Bâle - seront considérés comme des laboratoires de référence pour une surveillance locale.

Sur le sujet très sensible des infections congénitales, on constate que l'information (exacte ou non) circule déjà sur internet (**Forum grossesse**)

Profil : Fidèle

Posté le 17-07-2008 à 07:04:22

fabienneg Je sais pas si ça va te rassurer ou pas.

Profil : Fidèle

En Suisse, depuis peu nous ne faisons plus de prise de sang pour la toxo. Sauf au tout début. Car sauf si je me trompe pas, selon mon gygy (il y a une conférence sur le sujet) c'est plus grave de l'avoir au début que pendant la grossesse. Enfin peut être que sur le net tu trouveras plus ample renseignements sur google.ch en tout cas pour moi c'est plus de prise de sang pour la toxo.

Argumentaire de Dianalabs

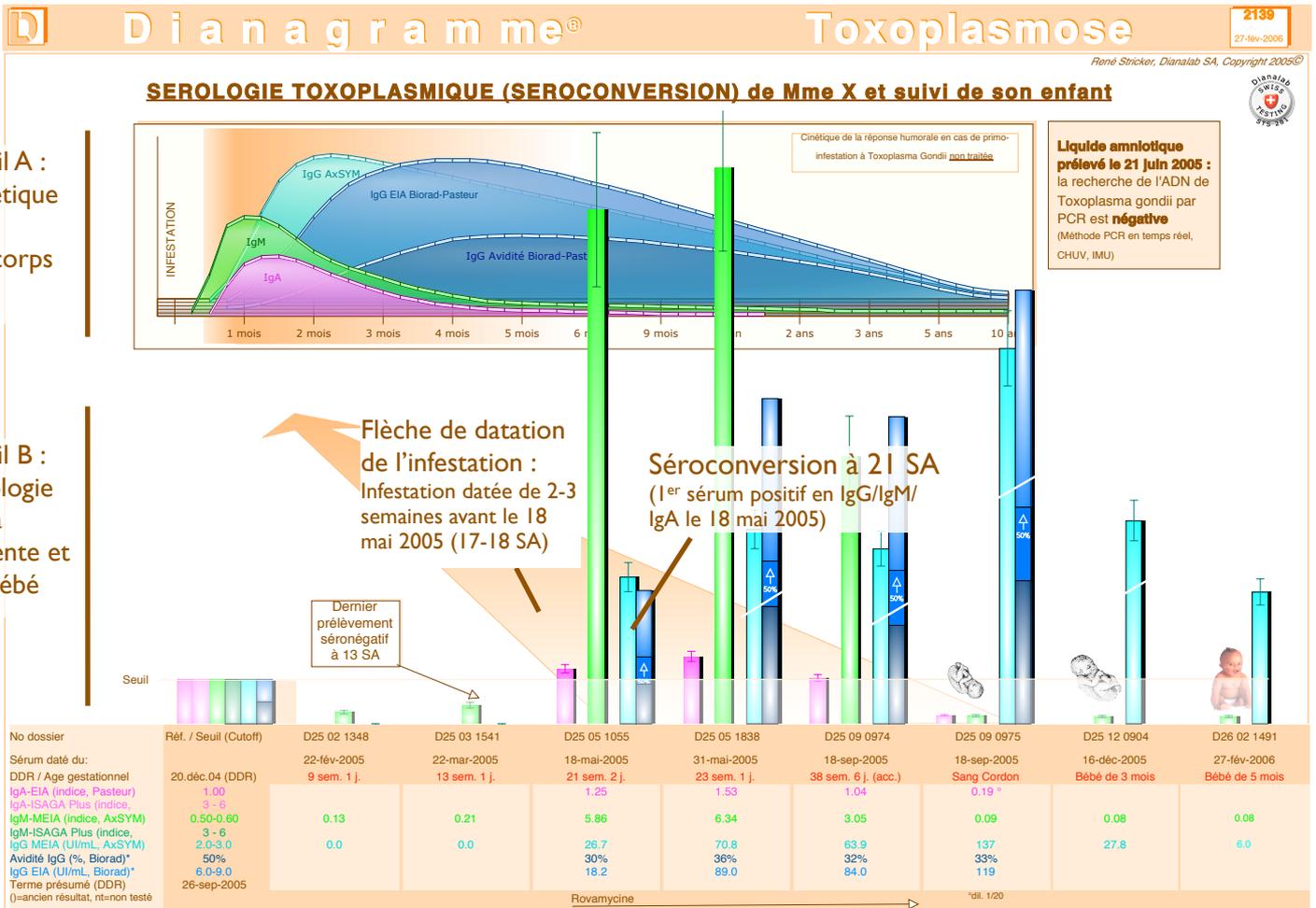
Dianalabs est un laboratoire spécialisé en sérologie de la femme enceinte depuis 1989. Ce laboratoire est reconnu comme laboratoire d'excellence dans ce domaine. Il collabore depuis sa création au développement de nouveaux réactifs (IgG, IgM recombinants, tests d'avidité (cf. posters Dianalabs), étude de la cinétique des anticorps au moyen de Dianagrammes® (cf. Figure 1 ci-dessus) afin d'améliorer la qualité du diagnostic sérologique et, ainsi, permettre de mieux différencier les patientes qui sont réellement à risque des patientes ne nécessitant pas un diagnostic prénatal (diminution des angoisses et des coûts). Il assure le suivi

¹ On sait que les déclarations par les services sentinelles sous-estiment la prévalence réelle des maladies.

² On s'étonne qu'une décision majeure de santé publique soit considérée comme effective avant même sa publication officielle.



Figure 1 : Un exemple de Dianagramme®



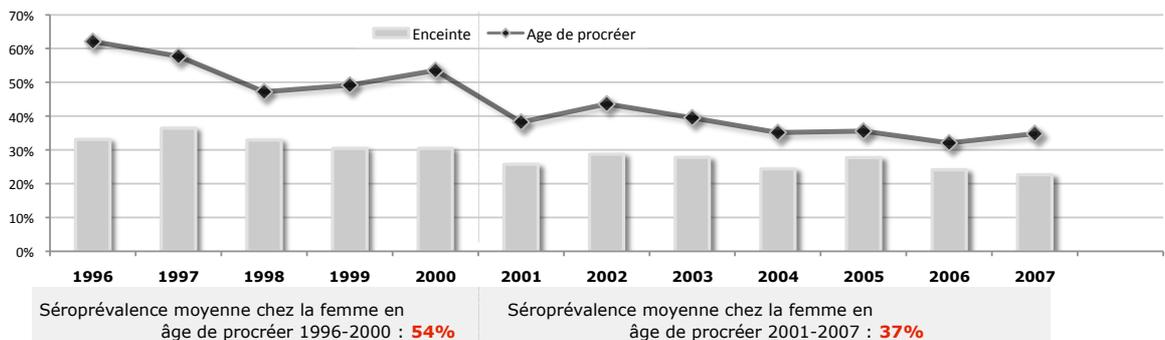
sérologique de 80% des femmes enceintes du canton de Genève.

Nos données chiffrées de séroprévalence (1996-2007), tableau 1 : nous avons étudié deux populations : les femmes en âge de procréer non enceintes qui effectuent un bilan de pré-grossesse et les femmes enceintes. En effet, comme nous ne disposons du résultat toxoplasmose que si l'analyse

a été prescrite par le médecin et que celui-ci ne demande pas une sérologie toxoplasmose chez une femme à l'immunité établie, on risquait, en se basant sur la seule population de femmes enceintes, de sous-estimer la séroprévalence réelle. **Une diminution de la séroprévalence est observée, tout particulièrement entre 2000 et 2001. La séroprévalence moyenne entre 1996 et 2000 est de 54% ; elle est de 37% entre 2001 et 2007. Ces**

Tableau 1 Séroprévalence des femmes en âge de procréer et des femmes enceintes, données dianalabs de 1996 à 2007

Nombre	4165	3724	3749	3742	3804	4269	3762	3721	3937	4695	4133	4000
Enceinte	33.1%	36.4%	32.9%	30.5%	30.5%	25.7%	28.7%	27.8%	24.4%	27.7%	24.2%	22.6%
Nombre	616	806	770	713	645	575	678	667	577	690	679	650
Age de procréer	62.1%	57.7%	47.2%	49.2%	53.6%	38.2%	43.6%	39.5%	35.1%	35.6%	32.1%	34.9%



Méthode : les séroprévalences ont été calculées à partir des résultats des dosages des réactifs TOXO IgG MEIA et IgM MEIA IMx/AxSYM, Abbott (Positif ≥ 3.0 UI/mL)



données confirment ce qui a été rapporté dans différents pays européens (réf. Berger) tout comme celles présentées par le Professeur Patrick Hohlfeld.

Nos données chiffrées des séroconversions (1996-août 2008), tableau 2 : un cas de toxoplasmose chez une femme enceinte est défini comme une séroconversion en cours de grossesse, ou une évolution sérologique (augmentation des taux d'IgG) avec un indice d'avidité faible (réf. Montoya). Les cas douteux (avidité faible mais taux d'IgG stables, infections diagnostiquées tardivement en cours de grossesse) et les cas adressés au laboratoire uniquement à titre de confirmation n'ont pas été comptabilisés. Il est à noter que le nombre de séroconversions à la fin du 3^e trimestre est sous-estimé, les dernières sérologies étant effectuées en général 2 à 8 semaines avant l'accouchement.

Dans notre laboratoire, le nombre moyen de séroconversions à *Toxoplasma gondii* en cours de grossesse est de 9 à 10 cas par année.

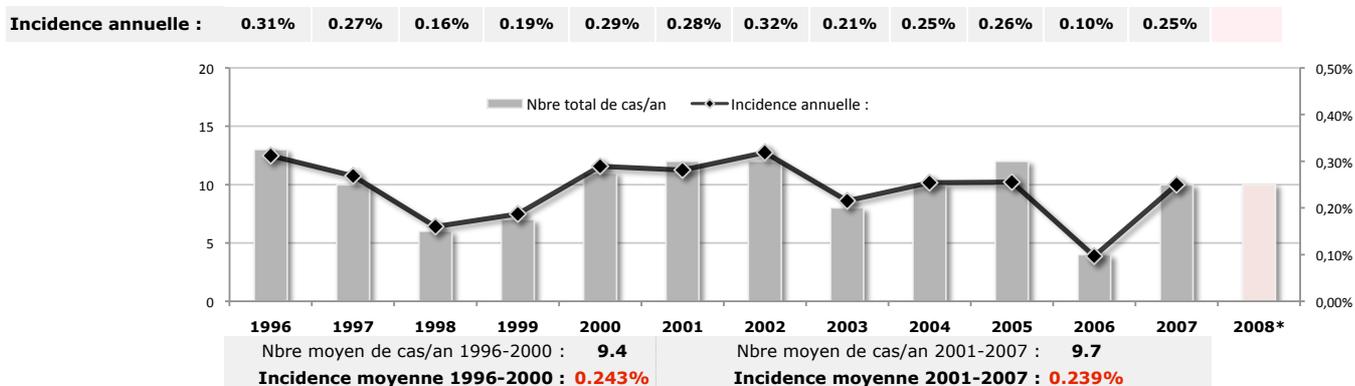
L'incidence varie de 0.10% à 0.31%, sans diminution continue mais avec des variations

annuelles. Nous n'observons pas de diminution significative du nombre de cas annuels de toxoplasmose chez la femme enceinte malgré la baisse de la séroprévalence.

Le développement ces dernières années de tests sérologiques comme l'avidité, ainsi que l'étude de la cinétique des anticorps, permettent de dater plus précisément la séroconversion au cours de la grossesse (voir Dianagramme®, figure 1) et de mieux évaluer le risque d'atteinte fœtale grave (réf. Montoya). On sait que le passage transplacentaire est moins fréquent au cours du premier trimestre, mais que les atteintes du fœtus sont plus graves ; inversement, le passage transplacentaire est plus fréquent au cours du dernier trimestre mais les atteintes fœtales moins sévères.

Traitement de la toxoplasmose congénitale : le seul fait que l'efficacité du traitement de la toxoplasmose en cours de grossesse suscite des controverses (réf. SYROCOT), ne permet pas de conclure à son inefficacité. Très récemment, Valentini et coll. ont montré l'efficacité d'un traitement antibiotique chez les femmes enceintes dans la prévention de la

Tableau 2 Taux d'incidence³ de la toxoplasmose des femmes enceintes suivies chez dianalabs à Genève ces 12 dernières années (1996-2007)



Toxoplasmoses en cours de grossesse classées par trimestre :

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008*
Nbre de grossesses suivies	4165	3724	3749	3742	3804	4269	3762	3721	3937	4695	4133	4000	
Séroconversion 1er trimestre ¹	2	2	1	2	5	3	6	5	2	5	2	2	3
Séroconversion 2e trimestre ¹	7	0	0	3	2	3	2	1	2	3	0	2	4
Séroconversion 3e trimestre ¹	3	1	0	0	1	3	2	0	1	1	0	2	0
Infestation ²	1	7	5	2	3	3	2	2	5	3	2	4	3
Nbre total de cas/an	13	10	6	7	11	12	12	8	10	12	4	10	10*

Légende :

- 1 Apparition d'IgG et d'IgM (IgA évent.) en cours de grossesse (un sérum négatif -> un sérum positif).
- 2 Infestation en cours de grossesse : pas de sérums séronégatifs en début de grossesse mais présence d'IgM (d'IgA évent.) + avidité faible associée à une augmentation des taux d'IgG sur un deuxième spécimen à un intervalle de 1-3 semaines.
- 3 Incidence = nbre total de cas/nombre de grossesses suivies
- * Données du 1er janvier 2008 au 31 août 2008.



toxoplasmose congénitale et de ses complications. Une autre étude récente (américaine), s'est intéressée au suivi d'enfants ayant eu une toxoplasmose congénitale non traitée et a démontré la gravité des infections oculaires évolutives (réf. Phan). **Ces données récentes ne sont pas en faveur de l'abandon du diagnostic et du traitement de la toxoplasmose chez les femmes enceintes** (réf. Montoya). Les enfants infectés ne seront plus diagnostiqués et traités, et davantage de complications, notamment oculaires, seront observées.

Mesures de prévention primaire : depuis 1996, le laboratoire Dianalabs met à disposition de toute femme enceinte suivie au laboratoire un carnet de grossesse qui contient, entre autres, les mesures de prévention primaire pour la toxoplasmose. Malgré la mise à disposition de ce carnet, nous n'observons aucune diminution d'incidence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes. Des séroconversions apparaissent chez des femmes informées des risques et qui respectent les recommandations actuelles. L'efficacité de ces mesures de prévention primaire n'est pas totale.

Laboratoires de référence à Lausanne et à Bâle : les raisons du choix de ces deux laboratoires de référence, tout comme leurs objectifs, n'ont pas été présentés et demeurent obscurs. Leurs données de prévalence et d'incidence de la toxoplasmose congénitale ne sont pas connues.

Seule la déclaration obligatoire des toxoplasmoses chez les femmes enceintes permettra de recueillir des données épidémiologiques fiables à l'échelle de la Suisse.

Conclusion de Dianalabs : la séroprévalence de la toxoplasmose a baissé à Genève ces 12 dernières années, évoluant de 54% avant 2000 à 37% depuis 2001. **Nous n'observons pas de baisse du nombre de cas d'infection en cours de grossesse, mais des fluctuations annuelles.** Le risque de s'infecter est vraisemblablement plus faible depuis quelques années, mais la population sensible augmente (réf. Berger).

L'efficacité du traitement antibiotique suscite des controverses. **Toutefois, est-il éthiquement acceptable de ne plus offrir un dépistage et un traitement en cours de grossesse alors que des publications récentes montrent leur efficacité ?**

Dans ces conditions, il paraît hasardeux de décider l'abandon total de toute surveillance de la toxoplasmose chez les femmes enceintes.

Il est vrai **qu'il manque des données sur la prévalence des infections congénitales et leurs manifestations chez les nouveaux-nés et les enfants.** En France, pays où le dépistage en cours de grossesse est mensuel, une importante étude a été lancée afin de déterminer la prévalence de la toxoplasmose congénitale. Le bilan de cette première année de surveillance sera réalisé au cours du deuxième semestre 2008 (réf. King). Il serait prudent d'en prendre connaissance avant d'émettre des recommandations.

Notre proposition :

- (A) **Ne pas arrêter le suivi de la toxoplasmose chez les femmes enceintes et harmoniser les pratiques dans les différents cantons.** Dans le domaine des maladies infectieuses, nous savons que les courbes de prévalence des maladies peuvent être inattendues avec parfois des variations régionales et annuelles importantes (cf. tableau 2) et qu'on peut voir resurgir une maladie qu'on pensait en voie de disparition. L'épidémiologie, les voies de transmission de la toxoplasmose ne sont pas complètement connues (réf. AFSSA). Aux USA, pays où il n'y a aucun suivi de la toxoplasmose chez les femmes enceintes, la toxoplasmose congénitale est classée parmi les «maladies négligées en raison de la pauvreté» (réf. Hotez). **Il ne s'agit pas de ne plus faire, ni de faire moins: il s'agit de faire mieux,** notamment en suivant les recommandations européennes «*The epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis needs to be improved in order to determine the true burden of disease and assess the need for and effectiveness of existing prevention programmes*», EUROTOXO study group, Eurosurveillance avril 2008 (réf. Bénard).
- (B) **Mettre en place un système de déclaration obligatoire des séroconversions toxoplasmiques en cours de grossesse et un suivi des cas de toxoplasmose congénitale.** Cette mesure avait déjà été recommandée lors de la réunion de consensus en 1995 (réf. Raeber). En Suisse, la rubéole congénitale est à déclaration



obligatoire depuis 1995. Il doit en être de même pour la toxoplasmose. Remarquons que la toxoplasmose en Suisse fait l'objet d'une déclaration obligatoire chez les animaux en tant qu'«épizootie à surveiller jouant un certain rôle dans le commerce international» (réf. OVF). On a du mal à comprendre qu'on en fasse moins pour la connaissance de l'infection et sa prise en charge dans la population humaine que dans la population animale.

Conclusion :

Abandonner tout dépistage de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en Suisse est une décision importante et non justifiée en l'état actuel des connaissances. Il est à craindre que cette décision détermine une prise en charge médicale différente des femmes enceintes, basée sur leur niveau de connaissance du risque de la toxoplasmose congénitale (les femmes informées étant à même d'exiger un suivi sérologique) et/ou leur situation économique (le dépistage ne sera plus remboursé systématiquement par l'assurance maladie) et/ou leur situation géographique (les femmes enceintes de Bâle et Lausanne seront-elles seules à bénéficier d'un dépistage ?). Cette situation institue une médecine à plusieurs vitesses, inacceptable d'un point de vue de santé publique.

Il n'en demeure pas moins que **la question du rapport coût-efficacité d'un programme de santé publique est une question légitime.** Pour y répondre, il est indispensable de disposer, ou de se donner les moyens de disposer, d'informations fiables. Ce n'est que sur la base de données scientifiques et médicales incontestables que pourra être prise la décision responsable de la poursuite ou non d'un dépistage de la toxoplasmose congénitale.

Références

AFSSA (agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « toxoplasma gondii » de l'AFSSA. Décembre 2005.

Bénard A. and coll. Survey of european programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. Eurosurveillance, avril 2008, 13, 15.

Berger F. and coll. Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et de l'incidence et facteurs associés, 1995-2003. BEH thématique 14-15, avril 2008.

Hotez PJ. Neglected infections of poverty in the United States of America. Plos Negl Trop Dis, 2008 Jun, 2 : e256.

King L. and coll. La toxoplasmose congénitale: mise en place d'un dispositif de surveillance en France. BEH thématique 14-15, avril 2008.

Montoya J.G. and coll. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clinical Infectious Diseases, 2008 Aug, 47 : 554-566.

Office Vétérinaire Fédéral (OVF), liste des maladies.

Office Vétérinaire Fédéral (OVF), toxoplasmose, mars 2005.

Phan L. et coll. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. Am J Ophthalmol, 2008 Sep, 146 : 375-384.

Raeber P.A. La prévention de la toxoplasmose congénitale en Suisse. Texte de consensus du groupe de travail. Schweiz Med Wochenscher 1995, 125 (suppl. 65) : 1135-1205.

SYROCOT study group et coll. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet, 2007 jan, 369 : 115-122.

Valentini P. et coll. Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008 Aug.



Posters Dianalabs

Poster and presentation ECCMID 2-7 avril 2005 “Genetic Engineering of the *Toxoplasma gondii* P30 (SAG1) Antigen for Improved Antibody Detection in Immunoassays” G.T. Maine, C. Patel, T. Bliese, S. Ginsburg, Abbott Diagnostic Division, Abbott Park, IL USA. J.-M. Pinon, D. Aubert, Laboratoire de Parasitologie, CHU Maison Blanche, Reims, France. R. Stricker, R. Stricker, Dianalab SA, Geneve, Switzerland

Poster and presentation ECCMID, Nice, 2 april 2006, “Preliminary evaluation of the Abbott ARCHITECT anti-cytomegalovirus IgG, IgM and IgG avidity assays”, G.T. Maine, I. Curdt, J. Herzogenrath, H. Braun, R. Eichler, H. Christ, M. Hausmann, Rn. Stricker; Rt. Stricker; T. Lazzarotto (Abbott Park, US; Wiesbaden, DE; Dianalab, Geneva, CH; Bologna, IT)

Poster and presentation ECCMID, Nice, 2 april 2006 “Development of human anti-rubella IgG and IgM assays for the Abbott ARCHITECT Instrument”, G.T. Maine, R. Vickstrom, K. Krishnan, J. Prostko, Z. Kogan, J. Morey, J. Lagedrost, J. Jacob, Rn. Stricker; Rt. Stricker; B. Pustowoit (Abbott Park, US; Dianalab, Geneva, CH; Leipzig, DE)

Poster and presentation ECCMID, Nice, 2 april 2006 “Preliminary evaluation of the Abbott ARCHITECT anti-toxoplasma IgG, IgM and IgG avidity assays”, G.T. Maine, S. Hsu, C. Patel, D. Smith, J. Munoz, M. Gardiner, M. Palafox, E. Frias, L. Gu, M. Wilson, R. Holzman, Rn. Stricker; Rt. Stricker (Abbott Park, US; Dianalab, Geneva, CH)

Evaluation of the Abbott ARCHITECT CMV Panel in Pregnant Women with Primary CMV Infection, G.T. Maine¹, R.N. Stricker², R.T. Stricker² ¹Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL; ²Dianalabs, Geneva, Switzerland^{2s}

Annual Conference on Congenital CMV Infection and Disease, Atlanta, Georgia • November 5-7, 2008

