

THÉRAPEUTIQUE/THERAPEUTICS

Utilisation des antiparasitaires dans la prévention de la toxoplasmose congénitale: revue systématique et méta-analyse

Use of antiparasitic drugs in the prevention of congenital toxoplasmosis: systematic review and meta-analysis

Richard AMAGBÉGNON*, Aretas Babatoundé Nounnagnon TONOUHÉWA, Magalie DAMBRUN, Célia DECHAVANNE, Aurore OGOUYEMI-HOUNTO, Florence MIGOT-NABIAS, Marie-Laure DARDÉ, Aurélien MERCIER, Dorothée KINDÉ-GAZARD*

RÉSUMÉ **Introduction** Dans le cadre de la prévention de l'infection congénitale à *Toxoplasma gondii*, l'utilisation optimale des molécules à activité antiparasitaire telles que la spiramycine et les associations pyriméthamine-sulfadiazine, cotrimoxazole ou pyriméthamine-sulfadoxine en période prénatale demeure un défi majeur pour limiter la transmission materno-fœtale et réduire les effets liés à l'infection congénitale.

Matériel et méthodes. Une revue systématique des études de cohortes, publiées entre 2000 et 2023, a été menée afin d'avoir une perception globale du risque de transmission materno-fœtale chez les femmes enceintes présentant une infection primaire à *Toxoplasma gondii* traitée ou non. Ce risque de transmission materno-fœtale évalué chez les femmes soumises à un régime thérapeutique correspond au taux d'échec thérapeutique.

Résultats. Le risque de transmission materno-fœtale global moyen était estimé à 49 % (IC 95 %, 36-63 %) chez les femmes enceintes infectées en cours de grossesse et ne bénéficiant d'aucun traitement à visée anti-toxoplasmique lorsque les femmes étaient catégorisées en fonction des régions de résidence ou en fonction des systèmes de santé disposant d'une stratégie de prise en charge prénatale ou non. Pour les groupes de femmes enceintes traitées par spiramycine ou par la combinaison pyriméthamine-sulfadiazine, les taux d'échec thérapeutique global moyens étaient respectivement de 16 % (IC 95 %, 7-26 %) et de 11 % (IC 95 %, 3-22 %) lorsque les femmes étaient stratifiées en fonction des régions de résidence ou si le système de santé avait une stratégie de dépistage prénatal systématique ou non. L'infection congénitale induit plusieurs atteintes dont la fréquence peut être réduite par la prise en charge de l'infection maternelle. Quant aux régimes thérapeutiques tels que les associations pyriméthamine-sulfadoxine ou sulfaméthoxazole-triméthoprim, les données sont insuffisantes pour une méta-analyse.

Conclusion. Le taux d'échec thérapeutique des anti-toxoplasmiques standards peut être réduit en agissant de façon précoce sur plusieurs facteurs reconnus. La surveillance et l'évaluation des politiques de traitement de l'infection primaire per gravidique doivent être renforcées dans chaque système de santé pour implémenter une stratégie de prévention secondaire mieux adaptée.

Mots clés: *Toxoplasma gondii*, Transmission materno-fœtale, Échec thérapeutique, Spiramycine, Pyriméthamine-sulfadiazine, Cotrimoxazole, Pyriméthamine-sulfadoxine

ABSTRACT **Introduction.** In the context of preventing congenital *Toxoplasma gondii* infection, optimizing the use of antiparasitic molecules, such as spiramycin, pyrimethamine-sulfadiazine combinations, cotrimoxazole, and pyrimethamine-sulfadoxine, during the prenatal period is a significant challenge in limiting maternal-fetal transmission and reducing associated effects.

Materials and methods. A systematic review of cohort studies published between 2000 and 2023 was conducted to determine the overall risk of mother-to-fetus transmission in pregnant women with primary *Toxoplasma gondii* infection, whether they are treated or not. The risk of maternal-fetal transmission in women undergoing treatment corresponds to the treatment failure rate.

Results. The average overall risk of maternal-fetal transmission was estimated at 49% (95% CI, 36%-63%) among pregnant women infected during pregnancy who did not receive anti-toxoplasma treatment. This risk was assessed by categorizing the women according to their region of residence or whether their healthcare system had a prenatal care strategy. Among groups of pregnant women treated with spiramycin or pyrimethamine-sulfadiazine, the average overall treatment failure rates were 16% (95% CI, 7%-26%) and 11% (95% CI, 3%-22%), respectively, when the women were stratified according to region of residence or whether the healthcare system had a routine prenatal screening strategy. Congenital infection can cause several disorders, and the frequency of these disorders can be reduced by treating the maternal infection. There is insufficient data for a meta-analysis of treatment regimens such as pyrimethamine-sulfadoxine or sulfamethoxazole-trimethoprim combinations.

Conclusion. The failure rate of standard anti-*Toxoplasma* treatments can be reduced by addressing several recognized risk factors early on. Each healthcare system must strengthen the monitoring and evaluation of treatment policies for primary infection per pregnancy in order to implement a more appropriate secondary prevention strategy.

Key Words: *Toxoplasma gondii*, Maternal-fetal transmission, Treatment failure, Spiramycin, Pyrimethamine-sulfadiazine, Cotrimoxazole, Pyrimethamine-sulfadoxine

Introduction

La toxoplasmose congénitale (TC) est un problème de santé publique encore négligé dans plusieurs pays [30,33]. L'infection congénitale se produit lorsqu'une femme séronégative pour la toxoplasmose contracte l'infection en cours de grossesse. L'incidence de la TC est plus élevée aux États-Unis, en Amérique du Sud et en Afrique en raison de l'absence de prise en charge prénatale contrairement à certains pays européens où il existe un programme de dépistage, d'éducation sanitaire des femmes enceintes séronégatives et de traitement prénatal systématique [9,42]. En l'absence d'une prise en charge optimale, la mort fœtale peut survenir ou les nouveau-nés peuvent présenter des séquelles irréversibles et tardives, notamment de type rétinobulbairite [24,40]. Les molécules actives vis-à-vis du toxoplasme sont peu nombreuses. Les macrolides sont généralement utilisés en période prénatale dans l'infection maternelle primaire possible ou probable à *Toxoplasma* [34]. Le macrolide le plus fréquemment utilisé est la spiramycine (SPI) qui se concentre dans le placenta pour limiter le passage transplacentaire des tachyzoïtes et prévenir la transmission materno-fœtale [33]. Lorsque l'infection primaire est suspectée par la détection d'anticorps IgM ou IgA chez une femme enceinte séronégative, ou confirmée comme certaine par l'apparition des IgG spécifiques, les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique sont utilisés en période prénatale pour bloquer la transmission materno-fœtale. Ils le sont également pour limiter les conséquences liées à l'infection congénitale, laquelle est révélée par la détection d'ADN du toxoplasme dans le liquide amniotique après une amniocentèse recommandée après 18 semaines d'aménorrhée et au moins 4 semaines après l'infection [14,39]. Les antifolates les plus utilisés sont la pyriméthamine et la sulfadiazine (PSZ), peu accessibles dans de nombreux systèmes sanitaires en Afrique. Certains auteurs proposent d'emblée l'usage systématique de l'association pyriméthamine-sulfadiazine dès la découverte de l'infection primaire probable à partir du 2^e trimestre de grossesse [9,29]. D'autres antiparasitaires sont peu

Introduction

Congenital toxoplasmosis (CT) remains a neglected public health problem in several countries [30, 33]. CT occurs when a seronegative woman contracts the infection during pregnancy. CT is more prevalent in the United States, South America, and Africa due to inadequate prenatal care. In contrast, some European countries have screening programs, educate seronegative pregnant women, and provide systematic prenatal treatment [9,42]. Without optimal care, fetal death may occur, or newborns may experience irreversible and delayed sequelae, particularly retinitis-choroiditis [24,40]. Few molecules are active against *Toxoplasma*. Macrolides are generally used during the prenatal period in cases of possible or probable primary maternal infection with *Toxoplasma* [34]. The most commonly used macrolide is spiramycin (SPI), which concentrates in the placenta to limit the transplacental passage of tachyzoites and prevent mother-to-fetus transmission [33]. When primary infection is suspected based on the detection of IgM or IgA antibodies in a seronegative pregnant woman or is confirmed by the appearance of specific IgG antibodies, folic acid synthesis inhibitors are used during the prenatal period to block maternal-fetal transmission. These inhibitors are also used to mitigate the effects of congenital infection, which is indicated by the presence of *Toxoplasma* DNA in the amniotic fluid following amniocentesis. Amniocentesis is recommended after 18 weeks of amenorrhea and at least four weeks after infection [14,39]. The most commonly used antifolates are pyrimethamine and sulfadiazine (PSZ), which are not widely available in many African health systems. Some authors recommend systematically using the pyrimethamine-sulfadiazine combination as soon as a probable primary infection is detected in the second trimester of pregnancy [9,29]. Other antiparasitic drugs are rarely used: sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX/TMP), which is prescribed as a prophylactic treatment, and pyrimethamine-sulfadoxine (PSX), which is used for treatment [3,10]. Pyrimethamine-sulfadoxine is generally available

utilisés à savoir : l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMX/TMP) prescrit en traitement prophylactique et l'association pyriméthamine-sulfadoxine (PSX) pour le traitement [3,10]. La pyriméthamine-sulfadoxine est généralement accessible dans les pays d'endémie palustre en Afrique subsaharienne comme étant un antiparasitaire recommandé en traitement préventif intermittent du paludisme chez la femme enceinte [22]. Une supplémentation en acide folinique est admise dans le cas d'usage des sulfamides [1,39]. Plusieurs auteurs rapportent un effet bénéfique du traitement précoce et du type de traitement sur le risque de transmission materno-fœtale par rapport aux groupes de femmes qui ne reçoivent aucun traitement [33].

Cependant, des échecs thérapeutiques et cliniques surviennent avec l'utilisation de ces antiparasitaires [15,33]. De récentes études multicentriques européennes montrent que le traitement de l'infection congénitale en période postnatale ne prévient pas l'apparition ou les rechutes des lésions oculaires [17,29]. En l'absence de signes cliniques à la naissance, les enfants congénitalement infectés peuvent, malgré un traitement, développer à long terme des atteintes oculaires récurrentes [18]. Plusieurs facteurs peuvent influencer la survenue de ces récurrences. La virulence des souches du parasite, le faible statut socio-économique, un retard dans la détection de l'infection primaire et dans la mise en route du traitement semblent contribuer à une issue défavorable pour le nouveau-né et plus encore pour l'adolescent [18]. Des études antérieures rapportent un taux de rechute des lésions chez les enfants traités qui peut monter jusqu'à 30 % pour les cohortes européennes tandis que pour les enfants sud-américains, ce taux peut excéder 70 % [18]. Au regard de ces différents aspects, l'utilisation des antiparasitaires en période prénatale demeure un défi capital dans la lutte contre l'infection congénitale afin de limiter la transmission materno-fœtale et les séquelles liées à la toxoplasmose. Il s'avère nécessaire de déterminer quel serait le traitement le mieux adapté chez la femme enceinte pour réduire au maximum le risque de transmission materno-fœtale. La présente étude se propose de répondre à cette interrogation au travers d'une revue systématique des études de cohortes publiées entre 2000 et 2023 sur le traitement prénatal de la toxoplasmose chez la femme enceinte.

in malaria-endemic countries in sub-Saharan Africa as an antiparasitic recommended for the intermittent preventive treatment of malaria in pregnant women [22]. Folic acid supplementation is permitted when sulfonamides are used [1,39]. Several authors report that early treatment and the type of treatment have a beneficial effect on the risk of mother-to-child transmission compared to groups of women who receive no treatment [33]. However, therapeutic and clinical failures occur with the use of these antiparasitic drugs [15,33]. Recent European multicenter studies show that treating congenital infection in the postnatal period does not prevent the onset or recurrence of eye lesions [17,29]. Congenitally infected children may develop recurrent eye damage in the long term, even with treatment, in the absence of clinical signs at birth [18]. Several factors may influence the occurrence of these recurrences. These factors include the virulence of the parasite strains, low socioeconomic status, and delays in detecting the primary infection and initiating treatment. These factors appear to contribute to an unfavorable outcome for newborns and even more so for adolescents [18]. Previous studies report relapse rates of up to 30% for treated European children, while for South American children, this rate can exceed 70% [18]. Given these findings, using antiparasitic drugs during the prenatal period is crucial to limiting mother-to-fetus transmission and the sequelae associated with toxoplasmosis. It is crucial to identify the most effective treatment for pregnant women to minimize the risk of transmission from mother to fetus. This study aims to address this issue by conducting a systematic review of cohort studies published between 2000 and 2023 regarding the prenatal treatment of toxoplasmosis in pregnant women.

Méthodologie

Selon les recommandations du protocole PRISMA [32], nous avons effectué une revue bibliographique afin d'identifier les travaux de recherche ayant porté sur l'efficacité des antiparasitaires utilisés chez la femme enceinte pour le traitement préventif ou curatif de la toxoplasmose congénitale. Les recherches ont été effectuées dans quatre bases de données bibliographiques : Cochrane library, Pubmed, Scopus et Google scholar. Dans chacune de ces bases de données, les mots-clés spécifiés étaient : (*Toxoplasma* OR toxoplasmosis) AND (treatment OR therapy OR drug therapy) AND (pregnant).

Sur la base du titre et du résumé, l'ensemble des travaux de recherche identifiés dans les bases de données *via* les mots clés spécifiés plus haut ont été étudiés et une partie a été incluse dans la synthèse quantitative selon les critères d'éligibilité suivants :

1. il s'agissait d'une étude de cohorte publiée de 2000 à 2023 même lorsque les données recueillies étaient antérieures, et ayant évalué un antiparasitaire pour prévenir la transmission materno-fœtale de l'infection à *T. gondii*;
2. le traitement s'était déroulé en période prénatale chez la femme ;
3. l'instauration du traitement prophylactique était subordonnée à une infection maternelle primaire possible ou probable ;
4. l'instauration du traitement curatif en période prénatale était subordonnée à une infection maternelle primaire certaine ;
5. le traitement prophylactique utilisé était la SPI ou le SMX/TMP ;
6. le traitement curatif était constitué de l'une des combinaisons thérapeutiques : (i) PSZ ou (ii) PSX avec une supplémentation en acide folinique. Ces traitements étaient initiés à partir du second trimestre de grossesse en remplacement de la chimioprophylaxie à la SPI lorsque l'infection maternelle primaire était certaine ;
7. le contrôle de l'infection congénitale avait été effectué en période prénatale par la détection de l'ADN de *T. gondii* dans le liquide amniotique ou en période néonatale ou postnatale par la détection des IgM ou IgA antitoxoplasmiques durant les six premiers mois de vie ou la persistance ou l'augmentation des IgG néoformées pendant la première année de vie. La confirmation de l'absence de toxoplasmose congénitale nécessite la constatation d'une sérologie négative vers l'âge d'un an ;

Methodology

In accordance with the PRISMA protocol recommendations [32], we conducted a literature review to identify studies on the efficacy of antiparasitic drugs used to prevent or treat congenital toxoplasmosis in pregnant women. The search was conducted in four bibliographic databases: The Cochrane Library, PubMed, Scopus, and Google Scholar. The specified keywords used in each database were: *Toxoplasma* OR toxoplasmosis AND treatment OR therapy OR drug therapy AND pregnant.

Based on the titles and abstracts, we reviewed all the research identified in the databases via the specified keywords, and we included some of it in the quantitative synthesis according to the following eligibility criteria:

1. it was a cohort study published between 2000 and 2023 that evaluated an antiparasitic drug to prevent maternal-fetal transmission of *T. gondii* infection, even if the collected data was older;
2. treatment took place during the prenatal period in women;
3. the initiation of prophylactic treatment depended on possible or probable primary maternal infection;
4. The initiation of curative treatment during the prenatal period was contingent on a confirmed primary maternal infection.
5. The prophylactic treatment used was SPZ or SMX/TMP;
6. Curative treatment consisted of one of the following therapeutic combinations: (i) PSZ or (ii) PSX with folic acid supplementation. These treatments were initiated in the second trimester of pregnancy, replacing SPI chemoprophylaxis when a primary maternal infection was confirmed.
7. Congenital infection was monitored prenatally by detecting *T. gondii* DNA in the amniotic fluid. During the neonatal or postnatal period, it was monitored by detecting anti-*toxoplasma* immunoglobulin M (IgM) or immunoglobulin A (IgA) during the first six months of life, or by monitoring the persistence or increase of newly formed immunoglobulin G (IgG) during the first year of life. Confirmation of the absence of congenital toxoplasmosis requires a negative serology test around one year of age.
8. The number of cases of mother-to-fetus transmission after treatment in pregnant women was reported in the studies.

8. le nombre de cas de transmission materno-foétale après traitement chez les femmes enceintes était disponible dans les études.

Par ailleurs, les revues de littérature ou méta-analyses, les études transversales et celles publiées avant l'année 2000 étaient exclues.

Pour chaque étude éligible, les données suivantes ont été extraites dans un tableur Excel: nom du premier auteur, année de publication, pays dans lequel la recherche a été effectuée, taille de l'échantillon, méthode de diagnostic utilisée, traitement préventif ou curatif administré, nombre de femmes infectées pendant la grossesse et soumises au traitement, période d'infection maternelle, nombre de cas d'infections transmises après traitement.

Chaque étude éligible était située par rapport à la région d'étude et à la stratégie de prévention recommandée par le système de santé dans la prévention de l'infection prénatale. Certains systèmes de santé ont adopté une stratégie de dépistage prénatal systématique (DPN) et d'autres n'avaient pas de recommandation nationale (PDR) en matière de prévention de l'infection congénitale. Ces données permettent d'évaluer le risque de transmission materno-foétale de la toxoplasmose qui rend compte de la capacité de *T. gondii* à infecter le nouveau-né par franchissement de la barrière transplacentaire pendant la grossesse. Ce risque de transmission peut être évalué dans le groupe des infections maternelles non traitées; ce même risque évalué après traitement des cas d'infection maternelle primaire est assimilé au taux d'échec thérapeutique.

L'agrégation des taux de transmission pour les cas d'infection maternelle primaire non traités ou soumis au régime thérapeutique ainsi que la comparaison de leurs efficacités ont été effectuées en utilisant l'approche méta-analytique *via* le logiciel statistique R Software version 3.8. L'hétérogénéité entre les études a été évaluée en utilisant l'indice d'hétérogénéité I^2 de Higgins où $I^2 < 0,25$ traduit une hétérogénéité faible, I^2 compris entre 0,25 et 0,5 indique une hétérogénéité modérée et $I^2 > 0,5$ une hétérogénéité importante [12]. Tenant compte d'une valeur de I^2 calculée, qui était supérieure à 50 %, le modèle à effet aléatoire a été utilisé pour grouper les différents risques de transmission observés pour chaque traitement. Enfin, une analyse des différents taux d'échec thérapeutique en fonction des régimes étudiés a été réalisée par rapport aux variables « région d'étude » ou « stratégie nationale de prévention » par le biais d'une analyse de sous-groupes.

Furthermore, literature reviews, meta-analyses, cross-sectional studies, and studies published before 2000 were excluded.

The following data were extracted from each eligible study and entered into an Excel spreadsheet: name of the first author, year of publication, country in which the research was conducted, sample size, diagnostic method used, preventive or curative treatment administered, number of women infected during pregnancy who underwent treatment, period of maternal infection, number of cases of infection transmitted after treatment.

Each eligible study was categorized by study region and the recommended prevention strategy of the health system for preventing prenatal infection. Some health systems adopted a routine prenatal screening strategy (PNS), while others had no national guidelines (NNG) for preventing congenital infection. These data allow us to evaluate the risk of maternal-fetal transmission of toxoplasmosis, reflecting the ability of *T. gondii* to infect newborns by crossing the transplacental barrier during pregnancy. The risk of transmission in the group of untreated maternal infections is equated with the treatment failure rate.

We performed a meta-analysis using the statistical software R (version 3.8) to aggregate transmission rates for cases of primary maternal infection that were either untreated or treated, as well as to compare their effectiveness. Heterogeneity between studies was assessed using the I^2 statistic, where $I^2 < 0.25$ indicates low heterogeneity, I^2 between 0.25 and 0.5 indicates moderate heterogeneity, and $I^2 > 0.5$ indicates high heterogeneity. Since the calculated I^2 value was greater than 50%, the random effects model was used to group the different observed transmission risks for each treatment. Finally, a subgroup analysis was performed to examine the relationship between treatment failure rates and the variables "study region" or "national prevention strategy."

Résultats

Au total, 1 266 articles ont été identifiés dans les différentes bases de données bibliographiques. Mais, seules 16 études de cohortes publiées entre 2000 et 2023 étaient éligibles sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion préétablis (Fig. 1). Ces études prenaient en compte 4 178 cas documentés d'infection possible, probable ou certaine, contractée pendant la grossesse en Europe, en Amérique du Sud, en Turquie et en Autriche (Fig. 2). Pour ce qui concerne le type de régime thérapeutique, 2 852 femmes enceintes présentant une infection maternelle primaire étaient soumises à la SPI, 385 à l'association PSZ, 80 à l'association PSX, 243 à l'association SMX/TMP et 618 femmes enceintes n'avaient été soumises à aucun régime thérapeutique (NT). Les différents régimes adoptés sont résumés dans le Tableau I. Pour ce qui concerne le régime SMX/TMP, trois études menées en Italie étaient éligibles. Ces études permettaient de recenser 97, 70 et 76 cas d'infection maternelle primaire pour respectivement 8, 4 et 2 cas de transmission materno-fœtale post traitement. Pour le régime PSX, deux études réalisées en France étaient éligibles et rapportaient respectivement 60 et 20 cas d'infection maternelle primaire pour 8 cas de transmission materno-fœtale post traitement pour la seconde (Tableau I). Ces données n'étaient pas suffisantes pour entreprendre une vérification de l'homogénéité entre les études afin de mener aisément une méta-analyse. Ce tableau comporte également les données des cas de transmission materno-fœtale avérés chez ces femmes présentant une infection maternelle primaire. Plusieurs tests sérologiques ont été utilisés pour le dépistage de l'infection maternelle en cours de grossesse. Il s'agit notamment des méthodes ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*), ISAGA (*Immuno-Sorbent Agglutination Assay*), IFAT (*Indirect Fluorescent Antibody Test*), CMIA (*Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay*) et MEIA (*Microparticle Enzyme Immuno-Assay*). Pour le dépistage de l'infection fœtale, certaines études avaient associé au diagnostic clinique des tests sérologiques de détection des anticorps IgM, IgA ou d'anticorps IgG néoformés chez le nouveau-né. D'autres études avaient établi le diagnostic de l'infection congénitale par l'utilisation de la PCR sur le liquide amniotique après amniocentèse ou sur le sang du cordon ou l'inoculation aux souris.

Results

A total of 1,266 articles were identified across various bibliographic databases. However, only 16 cohort studies published between 2000 and 2023 met the pre-established inclusion and exclusion criteria (Fig. 1). These studies accounted for 4,178 documented cases of possible, probable, or confirmed infections acquired during pregnancy in Europe, South America, Turkey, and Austria (Fig. 2). Regarding the treatment regimen, 2,852 pregnant women with a primary maternal infection received SPI; 385 received PSZ; 80 received PSX; 243 received SMX/TMP; and 618 received no treatment. The different regimens adopted are summarized in Table I. Regarding the SMX/TMP regimen, three studies conducted in Italy were eligible. These studies identified 97, 70, and 76 cases of primary maternal infection and 8, 4, and 2 cases of post-treatment maternal-fetal transmission, respectively. Two studies conducted in France were eligible for the PSX regimen and reported 60 and 20 cases of primary maternal infection, respectively. The second study reported eight cases of post-treatment mother-to-fetus transmission (Table I). However, these data were insufficient to verify homogeneity between the studies, making it difficult to conduct a meta-analysis. The table also includes data on confirmed cases of maternal-fetal transmission in women with primary maternal infection. Several serological tests were used to screen for maternal infection during pregnancy. These included ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), ISAGA (*immuno-sorbent agglutination assay*), IFAT (*indirect fluorescent antibody test*), CMIA (*chemiluminescent microparticle immunoassay*), and MEIA (*microparticle enzyme immunoassay*). Some studies have used a combination of clinical diagnosis and serological tests to screen for fetal infection. These tests detect IgM, IgA, or newly formed IgG antibodies in newborns. Other studies have used PCR on amniotic fluid

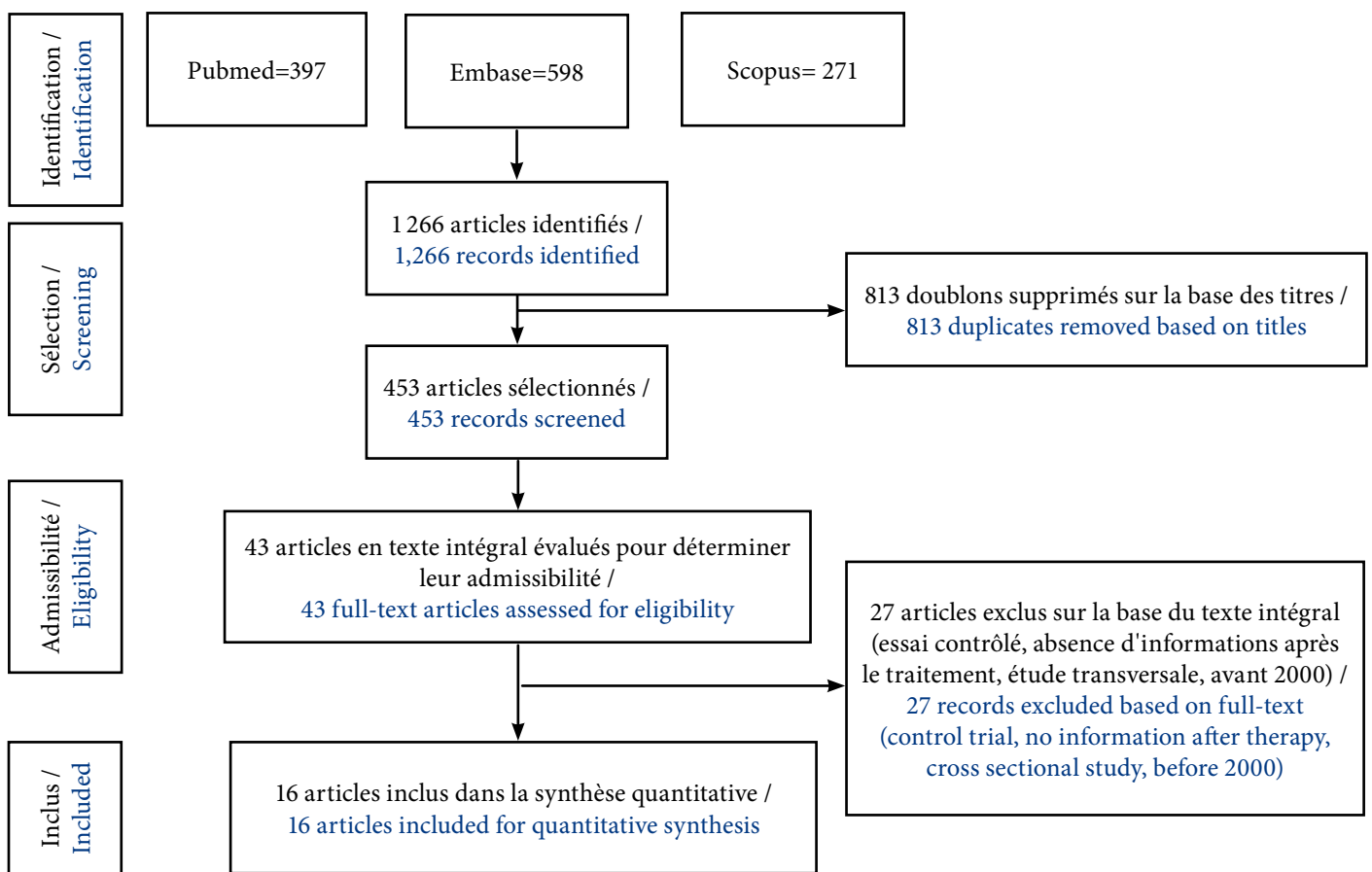


Figure 1 : Organigramme de la revue systématique portant sur les schémas thérapeutiques

Figure 1: Flow chart of a systematic review of therapeutics regimens

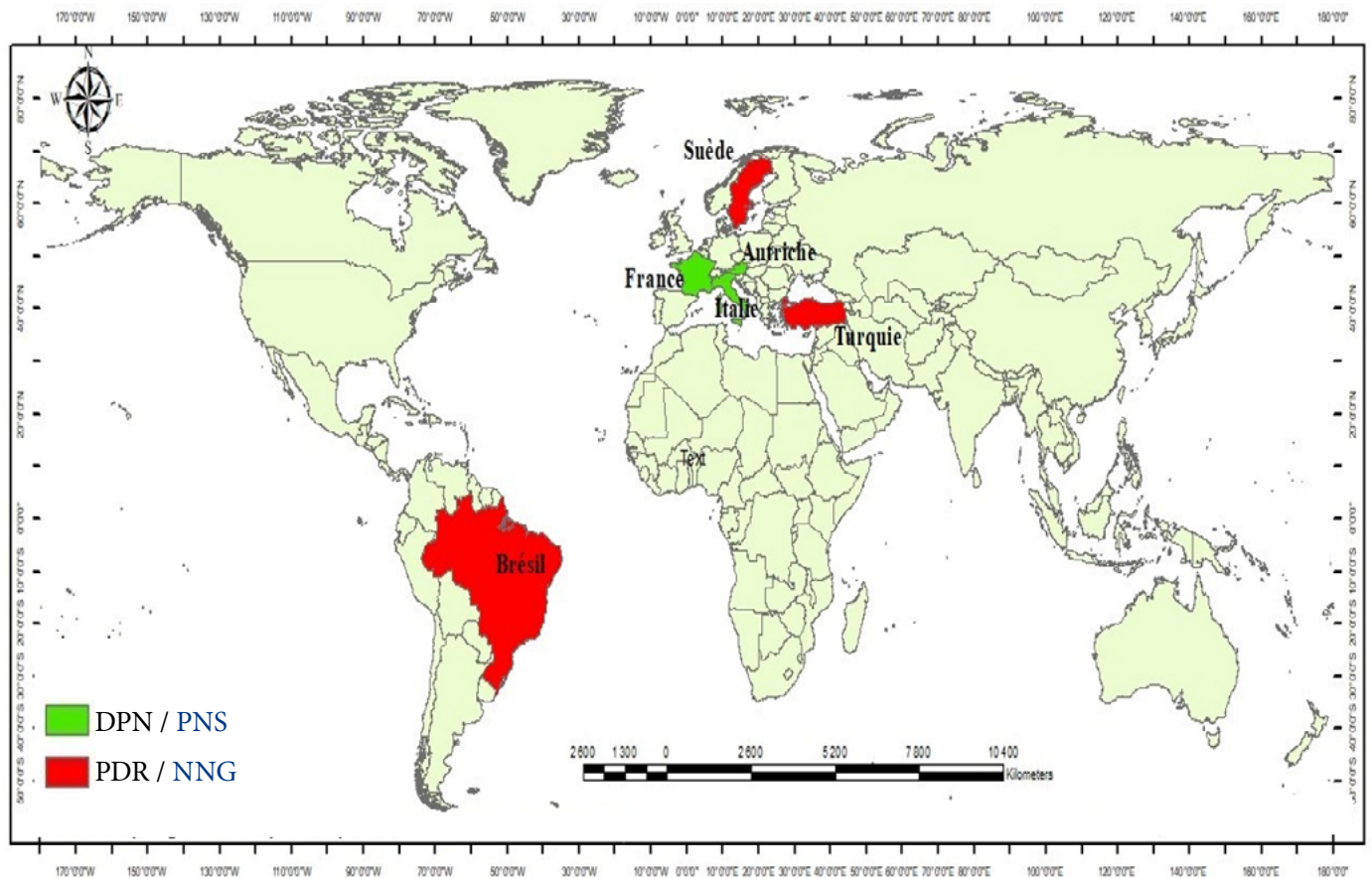


Figure 2 : Cartographie des pays éligibles pour l'étude

Figure 2: Map of countries eligible for the study

Tableau I: Données des 16 articles retenus pour l'analyse des régimes standard de traitement de la toxoplasmose (à suivre)

Table I: Data from 16 articles selected for analysis of standard toxoplasmosis treatment regimens (to be continued)

Auteurs / Authors	Type d'étude / Type of study	Pays / Country	Stratégie nationale / National strategy	Année de publication / Year of publication	Région d'étude / Study region	Période de collecte des données / Data collection period	Critères d'infection chez les mères* / Criteria for infection in mothers*	Nombre d'infections maternelles primaires / Number of primary maternal infections	Traitement / Treatment	Nombre de TC** / Number of CT**	Période du diagnostic de TC / Period of CT diagnosis
Gomes Ferrari Strang 2023 [20]	Cohorte / Cohort	Brésil / Brazil	PDR / NNS	2023	Amérique du Sud / South America	2017-2021	Probable, certaine / Probable, certain	28	PSZ	1	Néo et post-natale / Neo- and postnatal
								20	SPI	3	
								13	NT	7	
Buonsenso 2022 [10]	Cohorte / Cohort	Italie / Italy	DPN / PNS	2022	Europe / Europe	1992-2019	Possible, probable, certaine / Possible probable, certain	97	SMX/TMP	8	Néo et post-natale / Neo- and postnatal
								55	SPI	11	
								8	PSZ	1	
Damar Cakirca 2022 [13]	Cohorte / Cohort	Turquie / Turkey	PDR / NNS	2022	Europe-Asie / Europe-Asia	2016-2022	Probable / Probable	87	SPI	1	Néo et postnatale / Neo- and postnatal
								13	NT	4	
Bartholo 2020 [6]	Cohorte / Cohort	Brésil / Brazil	PDR / NNS	2020	Amérique du Sud / South America	2014-2016	Probable, certaine / Probable, certain	23	SPI	4	Anté et post-natale / Ante- and postnatal
								3	NT	1	
Avci 2016 [4]	Cohorte / Cohort	Turquie / Turkey	PDR / NNS	2015	Europe-Asie / Europe-Asia	Avant 2015	Probable, certaine / Probable, certain	55	SPI	0	Prénatale / Prenatal
								6	NT	4	
Avelino 2014 [5]	Cohorte / Cohort	Brésil / Brazil	PDR / NNS	2014	Amérique du Sud / South America	2003-2011	Probable, certaine / Probable, certain	120	SPI	70	Néo et postnatale / Neo- and postnatal
								115	NT	84	
Rodrigues 2014 [38]	Cohorte / Cohort	Brésil / Brazil	PDR / NNS	2014	Amérique du Sud / South America	2004-2011	Possible, probable / Probable, certain	44	SPI	27	Néo et postnatale / Neo- and postnatal
								24	NT	19	
Valentini 2015 [44]	Cohorte / Cohort	Italie / Italy	DPN / PNS	2015	Europe / Europe	1992-2011	Possible Probable, certaine / Possible probable, certain	43	SPI	9	Néo et postnatale / Neo- and postnatal
								10	PSZ	1	
								70	SMX/TMP	4	

Tableau I : Données des 16 articles retenus pour l'analyse des régimes standard de traitement de la toxoplasmose (suite)

Table I: Data from 16 articles selected for analysis of standard toxoplasmosis treatment regimens (continued)

Fricker-Hidalgo 2013 [16]	Cohorte / Cohort	France	DPN	2013	Europe / Europe	2002-2011	Probable / Probable	22	SPI	0	Néo et postnatale
Campello Porto et Duarte 2012 [11]	Cohorte / Cohort	Brésil / Brazil	PDR	2012	Amérique du Sud / South America	1994-2009	Probable, certaine / Probable, certain	210	SPI	17	Néo et postnatale
								35	PSZ	1	
								242	NT	40	
Bessièrès 2009 [7]	Cohorte / Cohort	France / France	DPN	2009	Europe / Europe	1994-2005	Probable, certaine / Probable, certain	60	PSX	0	Néo et postnatale
								216	SPI	66	
Prusa 2015 [36]	Cohorte / Cohort	Autriche / Austria	DPN	2015	Europe / Europe	1992-2008	Probable / Probable	1 007	SPI	87	Néo et postnatale
								63	NT	32	
Valentini 2009 [43]	Cohorte / Cohort	Italie / Italy	DPN	2009	Europe / Europe	Avant 2009 / Before 2009	Possible / Possible	76	SMX/TMP	2	Néo et postnatale
								74	SPI	0	
Mazzola 2007 [31]	Cohorte / Cohort	Italie / Italy	DPN	2007	Europe / Europe	1999-2004	Probable, certaine / Probable, certain	47	SPI	8	Anténatale
								2	PSZ	0	
								9	NT	3	
Gilbert 2003 [19]	Cohorte / Cohort	France, Italie / France, Italy	DPN	2003	Europe / Europe	1996-2000	Possible, probable, certaine / Possible probable, certain	800	SPI	82	Néo-postnatale
								195	PSZ	55	
								94	NT	58	
		Autriche/ Austria	DPN	2003	Europe / Europe	1996-2000	Certaine / Certain	107	PSZ	2555	
Bessièrès 2001 [8]	Cohorte / Cohort	France / France	DPN	2001	Europe / Europe	1986-1996	Possible, probable / Possible probable	12	NT	4	Néo-postnatale
								20	PSX	8	
								29	SPI	14	
Total								24	NT	11	
								4 178		772	

SPI : Spiramycine / [Spiramycin](#), PSZ : Pyriméthamine-sulfadiazine / [Pyrimethamine-sulfadiazine](#), PSX : Pyriméthamine-sulfadoxine / [Pyrimethamine-sulfadoxine](#)SMX/TMP : Sulfaméthoxazole-triméthoprime / [Sulfamethoxazole-trimethoprim](#)NT : Non traité / [Not treated](#), DPN : Dépistage prénatal systématique / [PNS: Routine prenatal screening](#), PDR : Pas de recommandations nationales / [NNR: No national guidelines](#)*Classification de Lebech et al. [25] / [Classification by Lebech et al. \[25\]](#) **TC : toxoplasmose congénitale / [CT: congenital toxoplasmosis](#)

Cette méta-analyse rapporte un taux d'échec thérapeutique global moyen, dans les cas d'infection maternelle primaire traités à la SPI, de 16 % (IC 95 %, 7-26 %) pour 2 852 cas d'infection maternelle primaire, dont 30,7 %, 56,6 % et 12,7 % provenaient respectivement des régions Amérique du Sud (Brésil), Europe (France, Italie, Autriche, Suède) et Europe-Asie (Turquie) avec une hétérogénéité significative entre les régions ($I^2=95,6\%$, $p<0,01$) (Fig. 3). Le taux d'échec thérapeutique intra-région était estimé à 30 % (IC 95 % 10-55 %) pour 417 cas d'infection maternelle primaire traités en région Amérique du Sud avec une grande variabilité entre les études menées dans cette région (hétérogénéité $I^2=96,9\%$ ($p<0,01$)). Pour ce qui concerne les études menées en région européenne, un taux d'échec thérapeutique de 14 % (IC 95 %, 5-25 %) était observé pour 2 293 cas d'infection maternelle primaire traités avec une grande variabilité entre les études ($I^2=93,3\%$ ($p<0,01$)). Dans la région Europe-Asie et plus précisément en Turquie, cette méta-analyse relate un taux d'échec thérapeutique à la SPI estimé à 0,5 % (IC 95 %, 0-28 %) pour 142 cas d'infection maternelle primaire traités avec une absence d'hétérogénéité entre les études ($p>0,05$).

Le taux d'échec thérapeutique global moyen chez les femmes enceintes soumises au régime PSZ a été estimé à 11 % (IC 95 % 3-22 %) pour 385 cas d'infection maternelle primaire certaine, dont 33,4 % et 66,6 % provenaient respectivement des régions Amérique du Sud et Europe avec une forte hétérogénéité entre les régions ($I^2=75,7\%$, $p<0,01$) (Fig. 4). Nos résultats exprimaient un taux d'échec thérapeutique de 3 % (IC 95 % 0-10 %) pour 63 cas d'infection maternelle primaire certaine traités à la PSZ avec une absence de variabilité entre les études menées en Amérique du Sud ($I^2=0\%$, $p>0,05$). Pour ce qui concerne les études menées en région européenne, le taux d'échec thérapeutique était de 22 % (IC 95 % 17-28 %) pour 322 cas d'infection maternelle primaire certaine traités à la PSZ avec une variabilité non significative entre les différentes études ($I^2=0\%$, $p>0,05$).

Le risque de transmission materno-foetale global moyen le plus élevé a été observé dans les cas d'infection maternelle primaire non traités. Ce risque de transmission calculé par le modèle à effet aléatoire était de 49 % (IC 95 % 36-63 %) pour 618 cas d'infection maternelle primaire dont 42,6 %, 44,2 % et 13,2 % respectivement dans les régions Amérique du Sud, Europe et Europe-Asie (Turquie), rapportant une grande variabilité entre les études inter-régions ($I^2=93,1\%$, $p<0,01$) (Fig. 5).

after amniocentesis, cord blood, or inoculation in mice to diagnose congenital infection.

This meta-analysis reports an overall average treatment failure rate of 16% (95% CI, 7-26%) for 2,852 cases of primary maternal infection. Of these cases, 30.7% were from South America (Brazil), 56.6% were from Europe (France, Italy, Austria, and Sweden), and 12.7% were from Europe-Asia (Turkey). There was significant heterogeneity between regions ($I^2=95.6\%$, $p<0.01$) (Fig. 3). The intra-regional treatment failure rate was estimated at 30% (95% CI, 10%-55%) for 417 cases of primary maternal infection treated in South America. There was considerable variability between studies conducted in this region ($I^2=96.9\%$, $p<0.01$). Regarding studies conducted in Europe, a treatment failure rate of 14% (95% CI, 5%-25%) was observed for 2,293 cases of primary maternal infection, with considerable variability between studies ($I^2=93.3\%$, $p<0.01$). In the Europe-Asia region, specifically Turkey, the meta-analysis reported an estimated SPI treatment failure rate of 0.5% (95% CI, 0-28%) for 142 cases of primary maternal infection, with no heterogeneity between studies ($p>0.05$).

The overall mean treatment failure rate for pregnant women receiving PSZ was estimated at 11% (95% CI, 3-22%) for 385 cases of confirmed primary maternal infection. Of these cases, 33.4% were from South America, and 66.6% were from Europe. There was high heterogeneity between regions ($I^2=75.7\%$, $p<0.01$) (Fig. 4). Our results showed a treatment failure rate of 3% (95% CI, 0%-10%) for 63 cases of confirmed primary maternal infection treated with PSZ. There was no variability between studies conducted in South America ($I^2=0\%$, $p>0.05$). Regarding studies conducted in Europe, the treatment failure rate was 22% (95% CI, 17%-28%) for 322 cases of confirmed primary maternal infection treated with PSZ. There was no significant variability between the different studies ($I^2=0\%$, $p>0.05$).

The highest overall average risk of mother-to-fetus transmission was observed in cases of untreated primary maternal infection. Using the random effects model, the calculated risk of transmission was 49% (95% CI: 36%-63%) for 618 cases of primary maternal infection. Of these cases, 42.6%, 44.2%, and 13.2% occurred in South America, Europe, and the Europe-Asia region (Turkey), respectively. There was high variability between interregional studies ($I^2=93.1\%$, $p<0.01$) (Fig. 5). This variability was reflected in intraregional studies through significant heterogeneity in South America ($I^2=97\%$, $p<0.01$) and moderate

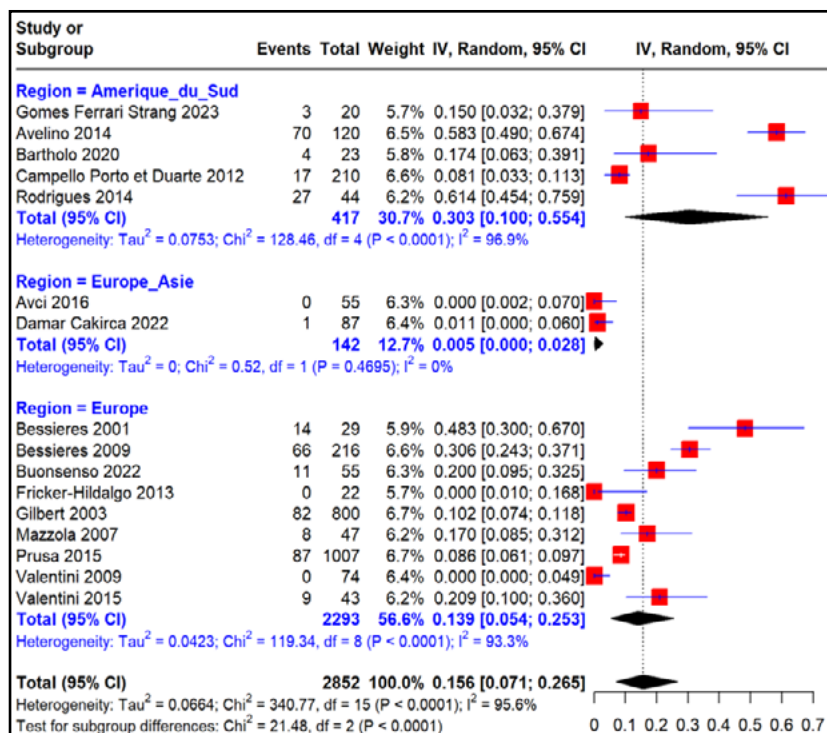


Figure 3 : Taux d'échec thérapeutique après traitement à la spiramycine en fonction des régions d'étude

Figure 3: Therapeutic failure rate after spiramycin treatment, by study region

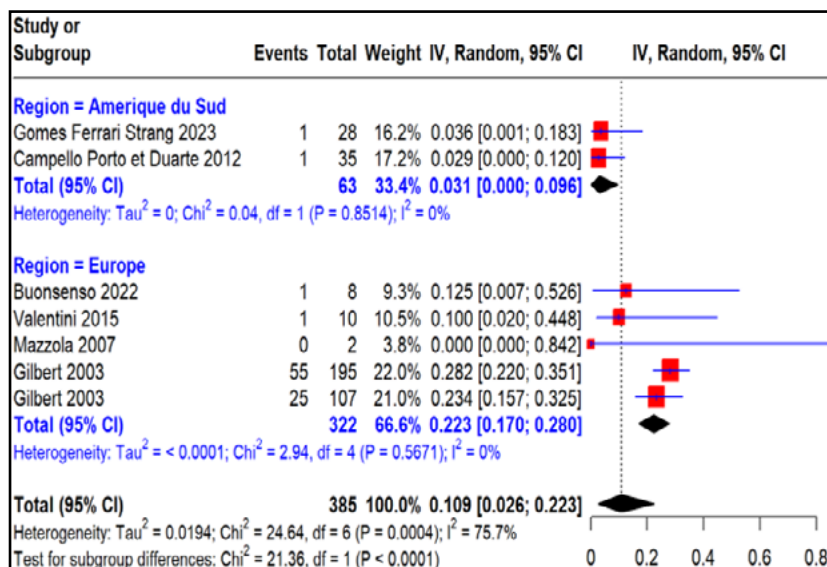


Figure 4 : Taux d'échec thérapeutique après traitement à la pyriméthamine-sulfadiazine en fonction des régions d'étude

Figure 4: Therapeutic failure rate after pyrimethamine-sulfadiazine treatment, by study region

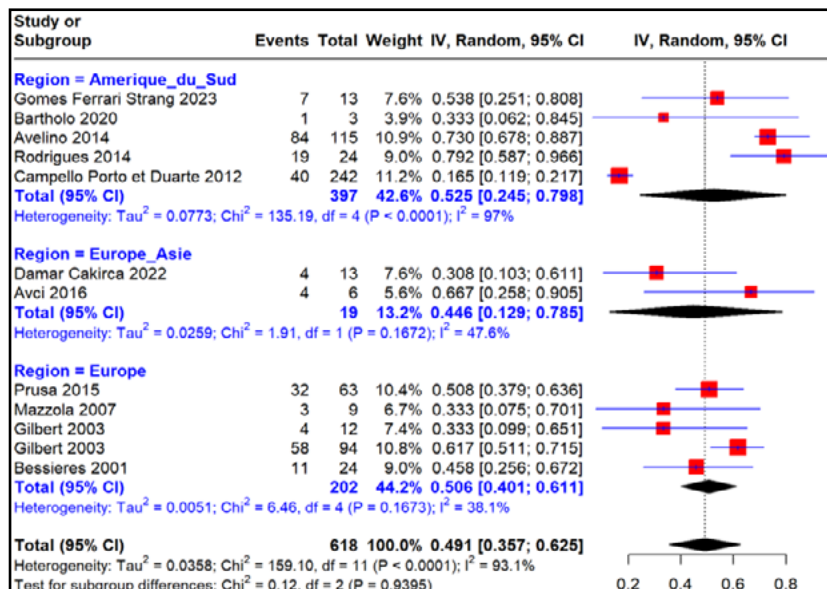


Figure 5 : Risque de transmission materno-foetale des cas d'infection maternelle primaire non traités en fonction des régions d'étude

Figure 5: Risk of maternal-fetal transmission in untreated cases of primary maternal infection, by study region

Cette variabilité s'est répercutée sur les études intra-régions à travers une hétérogénéité importante en région Amérique du Sud ($I^2=97\%$, $p<0,01$) et une hétérogénéité modérée en région européenne ($I^2=38,1\%$, $p>0,05$) comme en région Europe-Asie ($I^2=47,6\%$, $p>0,05$). Le risque de transmission materno-fœtale était de 52 % (IC 95 % 24-80 %) pour 397 cas d'infection maternelle primaire non traités en région Amérique du Sud, de 51 % (IC 95 % 40-61 %) pour 202 cas d'infection maternelle primaire non traités en région européenne et de 45 % (IC 95 % 13-78 %) pour 19 cas d'infection maternelle primaire non traités en région Europe-Asie.

La stratification des données en fonction des stratégies relate un taux d'échec thérapeutique global moyen à la SPI de 16 % (IC 95 %, 7-26 %) pour 2852 cas d'infection maternelle primaire dont 43,4 % et 56,6 % provenaient respectivement des pays disposant de stratégie PDR et DPN (Fig. 2) avec une grande variabilité entre les stratégies ($I^2=95,6\%$, $p<0,01$) (Fig. 6). Pour les systèmes de santé PDR (Brésil, Turquie, Suède), le taux d'échec thérapeutique était de 18 % (IC 95 % 3-41 %) pour 559 cas d'infection maternelle primaire traités à la SPI avec une hétérogénéité significative entre les études ($I^2=97,1\%$ ($p<0,01$)). Pour ce qui concerne les pays disposant stratégie DPN (France, Autriche, Italie), le taux d'échec thérapeutique était de 14 % (IC 95 %, 4-25 %) pour 2293 cas d'infection maternelle primaire traités à la SPI avec une grande variabilité entre les études ($I^2=93,3\%$, $p<0,01$).

En considérant les femmes enceintes soumises au régime PSZ, le taux d'échec thérapeutique global moyen a été estimé à 11 % (IC 95 % 3-22 %) pour 385 cas d'infection maternelle primaire certaine traités, dont 33,4 % et 66,6 % proviennent respectivement des pays disposant de stratégie PDR et DPN avec une hétérogénéité importante ($I^2=75,7\%$, $p<0,01$) entre les études menées en système PDR ou DPN (Fig. 7). Pour les études menées dans les systèmes de santé de stratégie PDR, le taux d'échec thérapeutique était estimé à 3 % (IC 95 % 0-10 %) pour 63 cas d'infection maternelle primaire certaine traités à la PSZ avec une absence d'hétérogénéité entre les études ($I^2=0\%$, $p>0,05$). Dans les systèmes de santé disposant de stratégie DPN, le taux d'échec thérapeutique était de 22 % (IC 95 % 17-28 %) pour 322 cas d'infection maternelle primaire certaine traités à la PSZ avec une absence d'hétérogénéité entre les études ($I^2=0\%$, $p>0,05$).

heterogeneity in the European ($I^2=38.1\%$, $p>0.05$) and Europe-Asia ($I^2=47.6\%$, $p>0.05$) regions.

The risk of mother-to-fetus transmission was 52% (95% CI: 24%-80%) for 397 cases of untreated primary maternal infection in South America, 51% (95% CI: 40%-61%) for 202 cases in Europe, and 45% (95% CI: 13%-78%) for 19 cases in Europe-Asia.

Stratifying the data by strategy revealed an average treatment failure rate of 16% (95% CI, 7-26%) for 2,852 cases of primary maternal infection. Of these cases, 43.4% and 56.6% occurred in countries with NNG and PNS strategies, respectively (Fig. 2). However, there was significant variability between strategies ($I^2=95.6\%$, $p<0.01$) (Fig. 6). For NNG health systems (Brazil, Turkey, and Sweden), the treatment failure rate was 18% (95% CI, 3%-41%) for 559 cases of primary maternal infection treated with SPI. There was significant heterogeneity between studies ($I^2=97.1\%$, $p<0.01$). In countries with a PNS strategy (France, Austria, and Italy), the treatment failure rate was 14% (95% CI, 4%-25%) for 2,293 cases of primary maternal infection treated with SPI. There was high variability between studies ($I^2=93.3\%$, $p<0.01$). For pregnant women undergoing PSZ treatment, the overall average treatment failure rate was estimated at 11% (95% CI: 3%-22%) for 385 cases of confirmed primary maternal infection. Of these cases, 33.4% and 66.6% originated from countries with NNG and PNS strategies, respectively. However, there was significant heterogeneity ($I^2=75.7\%$, $p<0.01$) between studies conducted in NNG or PNS systems (Fig. 7). For studies conducted in health systems with NNG strategy, the estimated treatment failure rate was 3% (95% CI 0-10%) for 63 cases of confirmed primary maternal infection treated with PSZ. There was no heterogeneity between these studies ($I^2=0\%$, $p>0.05$). In health systems with PNS strategy, the treatment failure rate was 22% (95% CI: 17%-28%) for 322 cases of confirmed primary maternal infection treated with PSZ; again, there was no heterogeneity between studies ($I^2=0\%$, $p>0.05$). For studies in health systems employing both NNG and PNS strategies, the treatment failure rates were 49% (95% CI: 29%-69%) for 428 untreated cases of primary maternal infection, with high heterogeneity between studies ($I^2=94.9\%$, $p<0.01$), and 53% (95% CI: 43%-63%) for 190 cases of untreated primary maternal infection, with moderate heterogeneity ($I^2=33.3\%$, $p>0.05$) (Fig. 8).

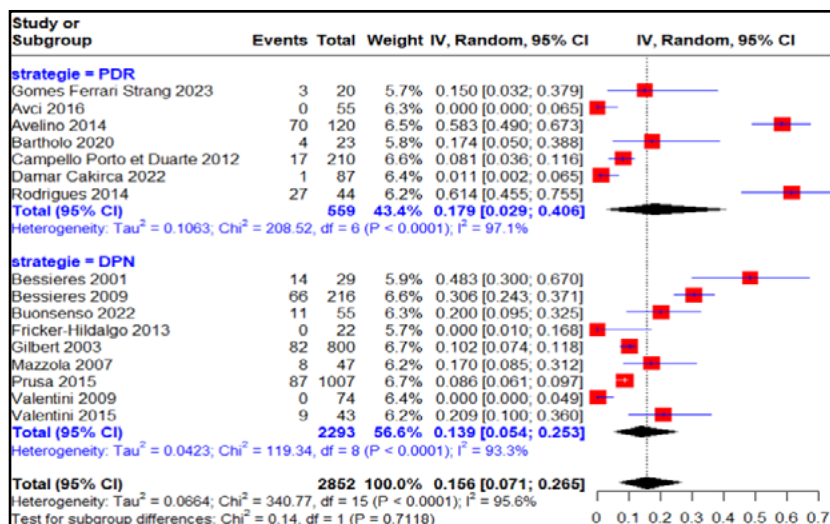


Figure 6 : Taux d'échec thérapeutique après traitement à la spiramycine en fonction de la stratégie nationale

Figure 6: Therapeutic failure rate after spiramycin treatment according to national strategy

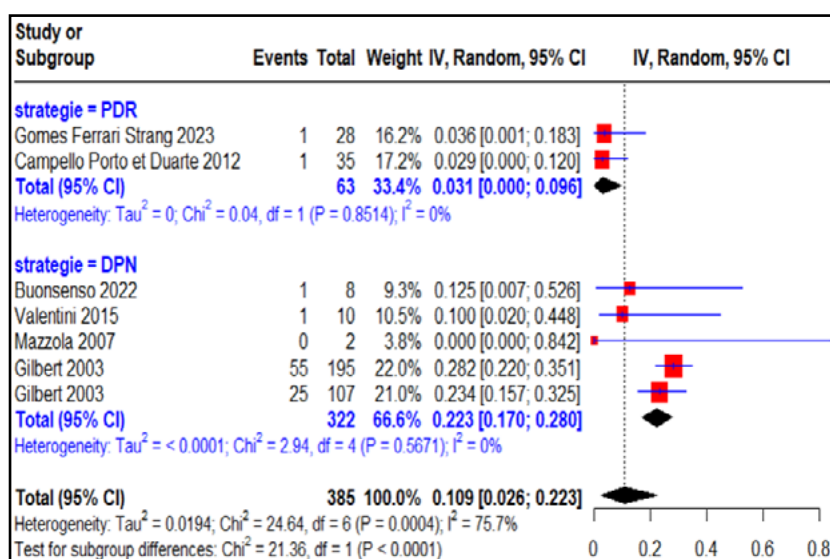


Figure 7 : Taux d'échec thérapeutique après traitement à la combinaison pyriméthamine-sulfadiazine en fonction de la stratégie nationale

Figure 7: Therapeutic failure rate after pyrimethamine-sulfadiazine treatment according to national strategy

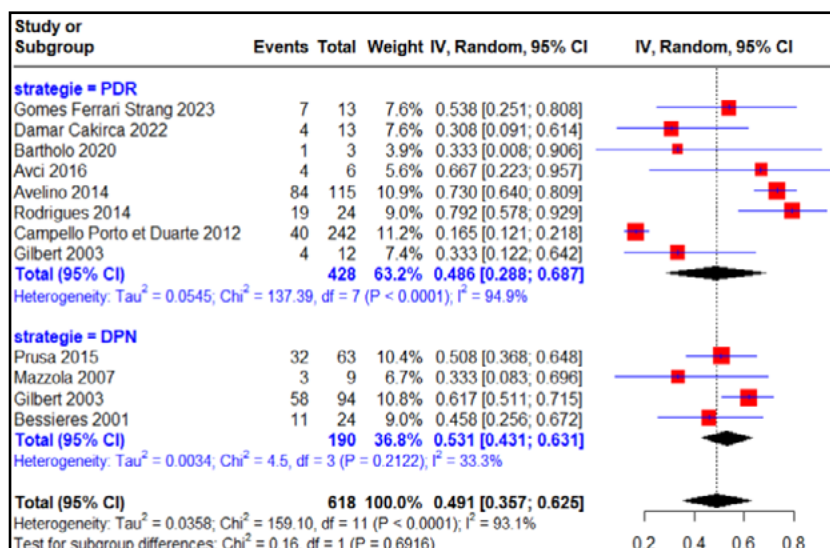


Figure 8 : Risque de transmission materno-foetale des cas d'infection maternelle primaire non traités en fonction de la stratégie nationale

Figure 8: Risk of maternal-fetal transmission of untreated cases of primary maternal infection according to national strategy

Pour les études menées en système de santé disposant de stratégie PDR et DPN, les taux d'échec thérapeutique étaient respectivement de 49 % (IC 95 % 29-69 %) pour 428 cas d'infection maternelle primaire non traités avec une forte hétérogénéité entre les études ($I^2=94,9\%$, $p<0,01$) et de 53 % (IC 95 % 43-63 %) pour 190 cas d'infection maternelle primaire non traités avec une hétérogénéité modérée ($I^2=33,3\%$, $p>0,05$) (Fig. 8).

Discussion

Dans cette méta-analyse, nous avons déterminé le risque de transmission verticale de l'infection primaire à *T. gondii* chez les femmes enceintes non traitées et estimé le taux d'échec thérapeutique en fonction des antiparasitaires utilisés. Ces données ont été stratifiées en fonction des régions d'étude et de l'existence ou non de stratégies nationales de dépistage prénatal de l'infection.

Le risque de transmission verticale global moyen en l'absence de prise en charge des cas d'infection primaire à *Toxoplasma* rapporté par notre méta-analyse est de 49 % (IC 95 % 36-63 %) et reste similaire à celui trouvé dans une autre étude méta-analytique publiée en 2021 [50,7 % (IC 95 % 31,2-70 %, $p<0,001$)] [33]. Ceci traduit la capacité du parasite à infecter le fœtus lorsque la femme est contaminée pendant la grossesse et implique la nécessité d'une prise en charge des cas d'infection maternelle primaire.

La SPI est un antiparasitaire généralement bien toléré qui s'accumule dans le placenta chez la femme enceinte pendant plusieurs semaines et a une activité parasitostatique [27]. Cet antibiotique à activité antiparasitaire utilisé en prophylaxie de l'infection congénitale reste le traitement de référence en première intention de l'infection maternelle primaire à *Toxoplasma* [33]. Dans ce cas, son utilisation révèle un taux d'échec thérapeutique global moyen de 16 % (IC 95 %, 7-26 %) avec une hétérogénéité significative entre les études ($I^2=95,6\%$, $p<0,01$) lorsque les données étaient analysées en fonction des régions d'étude ou des stratégies nationales. Ce taux d'échec reste inférieur à ceux de 19,5 % (IC 95 %, 14-25,5 %, $p<0,001$) et de 30 % ($p>0,05$) que rapportent respectivement une étude méta-analytique regroupant 33 études (32 cohortes et une étude transversale) publiées entre 1974 et 2016 et un essai clinique sur l'efficacité de la SPI [28,33]. Ces différences enregistrées peuvent s'expliquer par plusieurs raisons: i) les divergences dans l'instauration du traitement à la SPI; ii) les données utilisées dans

Discussion

This meta-analysis determined the risk of vertical transmission of primary *T. gondii* infection in untreated pregnant women and estimated the treatment failure rate based on the antiparasitic drugs administered. We stratified these data according to study regions and the presence or absence of national prenatal screening strategies for the infection.

Our meta-analysis found that the overall average risk of vertical transmission in the absence of primary *Toxoplasma* infection management is 49% (95% CI 36%-63%), which is similar to the risk found in another meta-analysis published in 2021 (50.7%, 95% CI 31.2%-70%, $p<0.001$) [33]. These results reflect the parasite's ability to infect the fetus when the woman becomes infected during pregnancy, which underscores the importance of managing cases of primary maternal infection.

SPI is an antiparasitic drug that is generally well-tolerated and accumulates in the placenta of pregnant women over several weeks. It has parasitostatic activity [27]. This antibiotic, which has antiparasitic properties, is used to prevent congenital infection and remains the first-line treatment for primary maternal infection with *Toxoplasma* [33]. In this case, the overall average treatment failure rate is 16% (95% CI, 7-26%), but there is significant heterogeneity between studies ($I^2=95.6\%$, $p<0.01$) when the data are analyzed according to study regions or national strategies. This failure rate is lower than the rates of 19.5% (95% CI, 14-25.5%, $p<0.001$) and 30% reported, respectively, in a meta-analysis of 33 studies (32 cohorts and one cross-sectional study) published between 1974 and 2016 and in a clinical trial on the efficacy of SPI [28,33]. Several possible explanations exist for these differences. First, there may be differences in the initiation of SPI treatment. Second, the data used in our meta-analysis are more recent (collected from 1986 to 2022 and published between 2000 and 2023) and may reflect the beginning of treatment optimization in certain

notre méta-analyse sont plus récentes (collectées de 1986 à 2022 et publiées entre 2000 et 2023) et peuvent traduire un début d'optimisation des traitements dans certains systèmes de santé. D'autres auteurs ont rapporté un taux de transmission verticale de 9,9 % (IC 95 % 5,9 %-16,2 %) chez les femmes traitées à la SPI seule ou associée à d'autres molécules [45]. Ce taux d'échec thérapeutique à la SPI inférieur à celui obtenu pourrait s'expliquer par le fait que les articles éligibles dans notre méta-analyse ont souffert d'un biais lié à l'absence de distinction entre les cas d'infection primaire possible et les cas d'infection primaire probable, alors que cette clarification pourrait permettre de juger de la fiabilité et de la qualité du diagnostic et faciliter la gestion des cas [25]. Le taux d'échec thérapeutique à la SPI est plus élevé en région Amérique du Sud [30 % (IC 95 % 10-55)] qu'en région européenne [14 % (IC 95 % 5-25)] et en Turquie [0,5 % (IC 95 %, 0-28)]. Ces taux d'échec sont associés à une variabilité élevée ($I^2 > 90\%$, $p < 0,01$) dans les régions Amérique du Sud et Europe. Le taux d'échec thérapeutique à la SPI élevé en Amérique du Sud peut être lié à un ou plusieurs facteurs : le retard dans l'instauration du traitement ; la charge parasitaire élevée ; la circulation de souches différentes du type II ou atypiques en Amérique du Sud (ainsi qu'en Afrique) responsables de cas sévères de toxoplasmose chez l'immunocompétent liés à un plus grand tropisme oculaire [21,37]. Le taux d'échec thérapeutique à la SPI en fonction des stratégies était élevé [18 % (IC 95 % 3-41 %)] pour les pays ne disposant pas de stratégie de dépistage prénatal systématique (PDR) par rapport à ceux qui en disposent (DPN) [14 % (IC 95 %, 4-25 %)] et était associé à une hétérogénéité significative entre les études menées selon les deux types de stratégie. Cette situation pouvait s'expliquer par :

1. l'existence de programmes rigoureux d'éducation primaire et de dépistage prénatal systématique dans les pays de stratégie DPN, traduisant une précocité dans la détection des cas d'infection maternelle primaire ou dans la prise en charge thérapeutique ;
2. une meilleure vigilance des professionnels de santé ou des populations dans les pays de stratégies DPN que dans les pays de stratégie PDR ;
3. la différence dans l'observance du traitement [23,26] ;
4. un nombre important de cas d'infection maternelle primaire détectés dans les pays de stratégie DPN, alors que bon nombre de cas

healthcare systems. Other authors have reported a vertical transmission rate of 9.9% (95% CI: 5.9%-16.2%) in women treated with SPI alone or in combination with other molecules [45]. The rate of therapeutic failure with SPI, lower than that obtained, could be explained by the fact that articles eligible for our meta-analysis were biased by the lack of distinction between possible and probable primary infection cases. This distinction could help assess the reliability and quality of the diagnosis and facilitate case management [25]. The treatment failure rate with SPI is higher in South America (30%, 95% CI: 10-55) than in Europe (14%, 95% CI: 5-25) and Turkey (0.5%, 95% CI: 0-28). These failure rates are associated with high variability ($I^2 > 90\%$, $p < 0.01$) in South America and Europe. The high rate of treatment failure with SPI in South America may be linked to one or more of the following factors: delayed initiation of treatment, high parasite load, and circulation of different type II or atypical strains in South America (as well as in Africa), which are responsible for severe cases of toxoplasmosis in immunocompetent individuals and are linked to greater ocular tropism [21,37]. The rate of treatment failure with SPI was higher for countries with NNG, (18% [95% CI, 3-41%]) compared to countries with PNS (14% [95% CI, 4-25%]). This difference was associated with significant heterogeneity between studies conducted according to the two types of strategies. This could be explained by the following:

1. Rigorous primary education and routine prenatal screening programs in the PNS strategy countries reflect the early detection of primary maternal infection cases and therapeutic management.
2. There is greater vigilance among health-care professionals and populations in the PNS strategy countries than in the NNG strategy countries.
3. There are differences in treatment adherence [23,26].
4. A significant number of cases of primary maternal infection are detected in the PNS strategy countries, while many cases appear to be overlooked in the NNG strategy countries (56.6% versus 43.4% of primary maternal infection cases).

The parasitocidal effect of the PSZ combination reduces vertical transmission further when treatment is initiated in the second trimester or later [33].

semblent être occultés dans les pays de stratégie PDR (56,6 % *versus* 43,4 % cas d'infection maternelle primaire).

L'effet parasiticide de la combinaison PSZ diminuerait davantage la transmission verticale lorsque le traitement est initié à partir du deuxième trimestre [33]. Dans notre méta-analyse, le taux d'échec thérapeutique global moyen à la PSZ rapporté [11 % (IC 95 % 3-22 %); $I^2 > 75,7\%$, $p < 0,01$] lorsque l'analyse est faite en fonction des régions d'étude ou en fonction des stratégies nationales, était inférieur à celui de 18,5 % ($p > 0,05$) rapporté dans un essai clinique multicentrique sur l'efficacité de la PSZ [28]. Ce taux élevé pourrait traduire un retard dans l'instauration du traitement parasiticide. En effet, le traitement commencé dans les 3 semaines suivant la séroconversion réduit la transmission mère-enfant par rapport au traitement commencé après 8 semaines. Il peut aussi être le reflet d'un âge gestationnel plus élevé au moment de la séroconversion associé à un risque accru de transmission materno-fœtale [27,41]. Au regard des données rapportées par région, les taux d'échec thérapeutique à la PSZ plus élevés en Europe [22 % (IC 95 % 17-28)] qu'en région Amérique du Sud [3 % (IC 95 % 0-10)] pourraient traduire le fait que la majorité des pays concernés dans les études européennes (excepté la Suède) dispose de stratégie DPN permettant de diagnostiquer plus de cas d'infection maternelle primaire certaine que dans les pays d'Amérique du Sud à stratégie PDR. Le taux d'échec thérapeutique à la PSZ plus élevé dans les régions Europe, Océanie ou dans les pays disposant de stratégie DPN, peut également traduire des cas de séroconversion primaire détectés à un âge gestationnel plus avancé [21]. L'accessibilité de la PSZ étant difficile dans de nombreux pays, il aurait été intéressant de pouvoir évaluer l'efficacité de PSX sur le toxoplasme, d'autant qu'elle possède un effet parasiticide sur le toxoplasme et est utilisée dans plus de 37 pays d'endémie palustre en Afrique subsaharienne en traitement préventif intermittent du paludisme chez la femme enceinte [3,22]. L'utilisation de prises répétées de PSX après le premier trimestre de grossesse, administrée à un mois d'intervalle jusqu'à l'accouchement, est recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé et prescrite par les directives du Programme national de lutte contre le paludisme au Bénin [22,35] pour contribuer à la réduction des infections palustres contractées pendant la grossesse. Cette intervention pourrait-elle être un facteur favorisant dans la prévention de la toxoplasmose congénitale ? Il faut souligner l'absence d'études africaines dans

In our meta-analysis, the reported overall average treatment failure rate for PSZ [11% (95% CI 3-22%); $I^2 > 75.7\%$, $p < 0.01$] when the analysis was performed according to study regions or national strategies, was lower than the 18.5% ($p > 0.05$) reported in a multicenter clinical trial on the efficacy of PSZ [28]. This high rate may reflect a delay in initiating antiparasitic treatment. Indeed, treatment initiated within three weeks of seroconversion reduces mother-to-child transmission compared to treatment initiated after eight weeks. It may also reflect a higher gestational age at seroconversion, which is associated with an increased risk of maternal-fetal transmission [27,41]. Examining the data by region reveals higher PSZ treatment failure rates in Europe (22% [95% CI 17-28]) than in South America (3% [95% CI 0-10]). This could reflect the fact that most countries included in European studies (except Sweden) have PNS strategies that diagnose more cases of confirmed primary maternal infection than South American countries with NNG strategies do. The higher rate of treatment failure with PSZ in Europe, Oceania, and countries with PNS strategies may also reflect cases of primary seroconversion detected at a more advanced gestational age [21]. Since PSZ is difficult to access in many countries, evaluating the effectiveness of PSX on *Toxoplasma* would be interesting, especially since PSX has a parasitocidal effect on *Toxoplasma* and is used in more than 37 malaria-endemic countries in sub-Saharan Africa for intermittent preventive treatment of malaria in pregnant women [3,22]. The World Health Organization and the National Malaria Control Program in Benin [22,35] recommend the use of repeated doses of PSX after the first trimester of pregnancy, administered at one-month intervals until delivery to help reduce malaria infections contracted during pregnancy. Could this intervention contribute to the prevention of congenital toxoplasmosis? It should be noted that this meta-analysis does not include any African studies. Other molecules, such as azithromycin, cotrimoxazole, and clindamycin, which are used by some clinicians as antibiotics [2,45] and are more readily available than PSZ in many countries, could increase the range of molecules that can be used. However, insufficient data prevented conclusions from being drawn about their effectiveness in this meta-analysis.

cette méta-analyse. D'autres molécules telles que l'azithromycine, le cotrimoxazole ou la clindamycine, utilisées par certains cliniciens comme antibiotiques [2,45] et plus facilement accessibles dans de nombreux pays que la PSZ, pourraient permettre d'augmenter la gamme de molécules utilisables. Cependant, l'insuffisance de données n'a pas permis de tirer des conclusions sur leur efficacité dans cette méta-analyse.

Conclusion

L'amélioration de la prévention de l'infection congénitale à *Toxoplasma* doit résider dans une synergie d'actions entre l'éducation sanitaire, le diagnostic précoce de l'infection primaire péri-conceptionnelle ou conceptionnelle et la prise en charge thérapeutique optimale. Notre étude montre la réduction du risque de transmission materno-foetale par la mise en place d'un traitement en cas d'infection toxoplasmique, malgré la persistance d'un certain taux d'échec thérapeutique. Le taux d'échec thérapeutique des différents traitements à visée anti-*Toxoplasma* reste difficile à évaluer en l'absence d'algorithme diagnostique et thérapeutique harmonisé dans les différents pays. Des études multicentriques sur différents continents permettraient d'apprécier l'ampleur du niveau de transmission materno-foetale afin d'implémenter des politiques de prévention de l'infection congénitale mieux adaptées.

Remerciements

Cette recherche a été menée pour la prévention de l'infection congénitale à *T. gondii* au profit des praticiens et des décideurs et dans le cadre du projet ANR IntroTox (17-CE35-0004). Nous tenons à remercier tous les chercheurs qui y ont contribué pour le bien-être des populations.

Financement de l'étude

Cette étude n'a reçu aucun financement.

Conclusion

Improvements in preventing congenital toxoplasmosis must be based on a combination of health education, early diagnosis of primary periconceptional or periconceptional infection, and optimal therapeutic management. Despite the persistence of a certain rate of treatment failure, our study shows that the risk of mother-to-fetus transmission can be reduced by implementing treatment for *Toxoplasma* infection. However, the treatment failure rate of various anti-*Toxoplasma* treatments is difficult to assess due to the lack of a harmonized diagnostic and therapeutic algorithm across different countries. Multicenter studies on different continents would allow us to evaluate the extent of maternal-fetal transmission and implement more effective prevention policies.

Acknowledgments

This research, conducted as part of the ANR IntroTox project (17-CE35-0004), aims to prevent congenital *T. gondii* infection and benefit practitioners and decision-makers. We thank all the researchers who contributed to this project for the well-being of the population.

Funding

This study received no funding.

Contribution des auteurs et autrices

Richard AMAGBÉGNON : rédaction du protocole, revue bibliographique, sélection des articles, extraction des données, analyses statistiques, rédaction du manuscrit.

Aretas Babatoundé Nounnagnon TONOUHÉWA, Magalie DAMBRUN, Célia DECHAVANNE : rédaction du protocole, revue bibliographique, sélection des articles, extraction des données, analyses statistiques, lecture et correction du manuscrit.

Aurore OGOUYEMI-HOUNTO, Florence MIGOT-NABIAS, Marie-Laure DARDÉ, Aurélien MERCIER, Dorothée KINDÉ-GAZARD : validation du protocole, relecture et validation de la version finale.

Contribution of the authors

Richard AMAGBÉGNON: Protocol drafting, literature review, article selection, data extraction, statistical analysis, and manuscript writing.

Aretas Babatoundé Nounnagnon TONOUHÉWA, Magalie DAMBRUN, Célia DECHAVANNE: Protocol drafting, literature review, article selection, data extraction, statistical analysis, and manuscript reading and correction.

Aurore OGOUYEMI-HOUNTO, Florence MIGOT-NABIAS, Marie-Laure DARDÉ, Aurélien MERCIER, and Dorothée KINDÉ-GAZARD contributed to protocol validation and proofreading of the final version.

Conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Auteurs et autrices / Authors

Richard AMAGBÉGNON* (1, amagbegnonrichard@yahoo.fr), Aretas Babatoundé Nounnagnon TONOUHÉWA (2, tonouhewaaretas@gmail.com), Magalie DAMBRUN (3, magalie.dambrun@ird.fr), Célia DECHAVANNE (3, celia.dechavanne@ird.fr), Aurore OGOUYEMI-HOUNTO (4, aurorefel@yahoo.fr), Florence MIGOT-NABIAS (3, florence.migot-nabias@ird.fr), Marie-Laure DARDÉ (5, mllauredarde@gmail.com), Aurélien MERCIER (5, aurelien.mercier@unilim.fr), Dorothée KINDÉ-GAZARD* (4, darskg2012@gmail.com)

1. Centre hospitalier universitaire de la mère et de l'enfant-Lagune (CHU-MEL), 01 BP 107 Cotonou, Bénin
2. Unité de recherche sur les maladies transmissibles (URMAT), Université d'Abomey-Calavi, 01 BP 2009, Cotonou, Bénin
3. Université Paris Cité, IRD, Inserm, MERIT, 75006 Paris, France
4. Service de microbiologie du Centre national hospitalier universitaire - Hubert Koutoukou MAGA (CNHU-HKM), Université d'Abomey-Calavi (UAC), Faculté des sciences de la santé (FSS), Bénin
5. Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT - Épidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale, Institut d'épidémiologie et de neurologie tropicale, OmegaHealth, CHU de Limoges, 87025 Limoges, France

Auteur correspondant et autrice correspondante:
amagbegnonrichard@yahoo.fr, darskg2012@gmail.com

Références / References

1. Antczak M, Dzitko K, Długońska H. Human toxoplasmosis-Searching for novel chemotherapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2016 Aug;82:677-84. doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.041.
2. Antonucci R, Cuzzolin L, Locci C, Dessole F, Capobianco G. Use of Azithromycin in Pregnancy: More Doubts than Certainties. *Clin Drug Invest*. 2022 Nov;42(11):921-935. doi: 10.1007/s40261-022-01203-0.
3. Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, Breckenridge A, Carneiro I, Critchley J, Danquah I, Dodo A, Kobbe R, Lell B, May J, Premji Z, Sanz S, Sevene E, Soulaymani-Bècheikh R, Winstanley P, Adjei S, Anemana S, Chandramohan D, Issifou S, Mockenhaupt F, Owusu-Agyei S, Greenwood B, Grobusch MP, Kremsner PG, Macete E, Mshinda H, Newman RD, Slutsker L, Tanner M, Alonso P, Menendez C. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with

- sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: a pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1533-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61258-7.
4. Avci ME, Arslan F, Çiftçi Ş, Ekiz A, Tüten A, Yildirim G, Madazli R. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(13):2073-6. doi: 10.3109/14767058.2015.1074998.
5. Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, Castro AM. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*. 2014 Jan 18;14:33. doi: 10.1186/1471-2334-14-33.
6. Bartholo BBGR, Monteiro DLM, Rodrigues NCP, Trajano AJB, de Jesus NR, Cardoso FFO, de Souza FM, Werner H, Araujo Júnior E. Treatment of Acute Toxoplasmosis in Pregnancy: Influence in the Mother-to-Child Transmission. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020 Dec;42(12):1505-1510. doi: 10.1016/j.jogc.2020.04.021.
7. Bessièrès MH, Berrebi A, Cassaing S, Fillaux J, Cambus JP, Berry A, Assouline C, Ayoubi JM, Magnaval JF. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Mar;104(2):389-92. doi: 10.1590/s0074-02762009000200038.
8. Bessièrès MH, Berrebi A, Rolland M, Bloom MC, Roques C, Cassaing S, Courjault C, Séguéla JP. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Jan;94(1):37-45. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00300-6.
9. Bollani L, Auriti C, Achille C, Garofoli F, De Rose DU, Meroni V, Salvatori G, Tzialla C. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. *Front Pediatr*. 2022 Jul 6;10:894573. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00300-6.
10. Buonsenso D, Pata D, Turriziani Colonna A, Iademaro M, De Santis M, Masini L, Conti G, Molle F, Baldascino A, Acampora A, Luciano R, Gallini F, Valentini P. Spiramycin and Trimethoprim-Sulfamethoxazole Combination to Prevent Mother-To-Fetus Transmission of *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnant Women: A 28-Years Single-center Experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 May 1;41(5):e223-e227. doi: 10.1097/INF.0000000000003469.

11. Campello Porto L, Duarte EC. Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994-2009. *Int J Infect Dis.* 2012 Jul;16(7):e480-6. doi: 10.1016/j.ijid.2012.01.016.
12. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Hétérogénéité dans les synthèses méthodiques et méta-analyses. *Minerva.* 2007;6(10):160.
13. Damar Çakırca T, Can İN, Deniz M, Torun A, Akçabay Ç, Güzelçiçek A. Toxoplasmosis: A Timeless Challenge for Pregnancy. *Trop Med Infect Dis.* 2023 Jan 13;8(1):63. doi: 10.3390/tropicalmed8010063.
14. Dardé ML, Fougere E, Buxeraud J. Les médicaments de la toxoplasmose. *Actualités Pharmaceutiques.* 2018 ;57:22-26.
15. Doliwa C, Xia D, Escotte-Binet S, Newsham EL, Sanya J S, Aubert D, Randle N, Wastling JM, Villena I. Identification of differentially expressed proteins in sulfadiazine resistant and sensitive strains of *Toxoplasma gondii* using difference-gel electrophoresis (DIGE). *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2013 Jan 5;3:35-44. doi: 10.1016/j.ijpddr.2012.12.002.
16. Fricker-Hidalgo H, Cimon B, Chemla C, Darde ML, Delhaes L, L'Ollivier C, Godineau N, Houze S, Paris L, Quinio D, Robert-Gangneux F, Villard O, Villena I, Candolfi E, Pelloux H. *Toxoplasma* seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: myth or reality? A French multicenter retrospective study. *J Clin Microbiol.* 2013 Jul;51(7):2103-11. doi: 10.1128/JCM.00169-13.
17. Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. Prise en charge de la toxoplasmose congénitale en France: données actuelles. *Presse Med.* 2010 May;39(5):530-8. doi: 10.1016/j.lpm.2009.09.016.
18. Garweg JG, Kieffer F, Mandelbrot L, Peyron F, Wallon M. Long-Term Outcomes in Children with Congenital Toxoplasmosis-A Systematic Review. *Pathogens.* 2022 Oct 15;11(10):1187. doi: 10.3390/pathogens11101187.
19. Gilbert R, Gras L; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG.* 2003 Feb;110(2):112-20. doi: 10.1016/s1470-0328(02)02325-x.
20. Gomes Ferrari Strang AG, Ferrar RG, Falavigna-Guilherme AL. Gestational toxoplasmosis treatment changes the child's prognosis: A cohort study in southern Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023 Sep 29;17(9):e0011544. doi: 10.1371/journal.pntd.0011544.
21. Hérault E, Pérez O, Laiche T, Consortium CNR Toxoplasmose, Mercier A, Yera H. P14-5 - Toxoplasmose sévère chez l'immunocompétent: revue mondiale et épidémiologie de cas du CNR Toxoplasmose. *J Epidemiol Popul Health.* 2024;72. doi: 10.1016/j.jep.2024.202729.
22. Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, Naidoo I, Roper C, Mulokozi A, MacArthur JR, Luntamo M, Ashorn P, Doumbo OK, ter Kuile FO. Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013 Feb 13;309(6):594-604. doi: 10.1001/jama.2012.216231.
23. Konstantinovic N, Guegan H, Stājner T, Belaz S, Robert-Gangneux F. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. *Food Waterborne Parasitol.* 2019 Apr 1;15:e00036. doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00036. Erratum in: *Food Waterborne Parasitol.* 2020 Dec 15;21:e00105. doi: 10.1016/j.fawpar.2020.e00105.
24. Kravetz J. Congenital toxoplasmosis. *BMJ Clin Evid.* 2010 Jun 28;2010:0906.
25. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, Ovlisen B, Petersen E. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996 Oct;15(10):799-805. doi: 10.1007/BF01701522.
26. Maldonado YA, Read JS; Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics.* 2017 Feb;139(2):e20163860. doi: 10.1542/peds.2016-3860.
27. Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenat Diagn.* 2020 Dec;40(13):1693-1702. doi: 10.1002/pd.5758.
28. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, Berrebi A, Le Bouar G, Bory JP, Cordier AG, Ville Y, Perrotin F, Jouannic JM, Biquard F, d'Ercole C, Houfflin-Debarge V, Villena I, Thiébaud R; TOXOGEST Study Group. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct;219(4):386.e1-386.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.031.
29. Mandelbrot L, Kieffer F, Wallon M, Winer N, Massardier J, Picone O, Fuchs F, Benoist G, Garcia-Meric P, L'Ollivier C, Paris L, Piarroux R, Villena I, Peyron F. Toxoplasmose pendant la grossesse: proposition actuelle de prise en charge pratique. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2021 Oct;49(10):782-791. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.003.
30. Maquera-Afaray J, Luna-Vilchez M, Salazar-Mesones B, Chiara-Chilet C, Cordero-Campos A, López JW. Congenital toxoplasmosis with severe neurological disease in a referral hospital in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2022 Apr-Jun;39(2):208-213. doi: 10.17843/rpmesp.2022.392.10897.
31. Mazzola A, Casuccio A, Romano A, Schimmenti MG, Titone L, Di Carlo P. Diagnostic problems and postnatal follow-up in congenital toxoplasmosis. *Minerva Pediatr.* 2007 Jun;59(3):207-13.
32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336-41. doi: 10.1016/j.ijssu.2010.02.007. Erratum in: *Int J Surg.* 2010;8(8):658. PMID: 20171303
33. Montoya JG, Laessig K, Fazeli MS, Siliman G, Yoon SS, Drake-Shanahan E, Zhu C, Akbary A, McLeod R. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies. *Eur J Med Res.* 2021 Dec 11;26(1):143. doi: 10.1186/s40001-021-00606-7.
34. Paquet C, Yudin MH, Allen VM, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E, Money DM, Murphy KE, Ogilvie G, Paquet C, Schalkwyk J van, Senikas V. 2013. Toxoplasmose pendant la grossesse: Prévention, dépistage et traitement. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35:80-1. doi: 10.1016/S1701-2163(15)31054-9.
35. Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) du Bénin. 2015. 51_Directives-PEC-version--rvisé-Juin-2015-BENIN. 43p.
36. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clin Infect Dis.* 2015 Jan 15;60(2):e4-e10. doi: 10.1093/cid/ciu724.
37. Robert-Gangneux F, Dion S. Toxoplasmose de la femme enceinte. *J Pédiatrie Pueric.* 2020;33(5):209-20. doi: 10.1016/j.jpp.2020.04.005.
38. Rodrigues IM, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. *BMC Infect Dis.* 2014 Jun 24;14:349. doi: 10.1186/1471-2334-14-349.
39. Serranti D, Buonsenso D, Valentini P. Congenital toxoplasmosis treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Feb;15(2):193-8.
40. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, Kupz A, Miller CM, van Dooren GG. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2021 Feb;51(2-3):95-121. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.11.001.
41. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group; Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2007 Jan 13;369(9556):115-22. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60072-5.
42. Torerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2013 Jul 1;91(7):501-8. doi: 10.2471/BLT.12.111732.
43. Valentini P, Annunziata ML, Angelone DF, Masini L, De Santis M, Testa A, Grillo RL, Speziale D, Ranno O. Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Mar;28(3):297-300. doi: 10.1007/s10096-008-0612-5. Erratum in: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Jul;28(7):879.
44. Valentini P, Buonsenso D, Barone G, Serranti D, Calzedda R, Ceccarelli M, Speziale D, Ricci R, Masini L. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *J Perinatol.* 2015 Feb;35(2):90-4. doi: 10.1038/jp.2014.161.
45. Wei HX, Wei SS, Lindsay DS, Peng HJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-*Toxoplasma gondii* Medicines in Humans. *PLoS One.* 2015 Sep 22;10(9):e0138204. doi: 10.1371/journal.pone.0138204.