

Séroconversions maternelles de toxoplasmose : quoi de neuf en prénatal ?

RÉSUMÉ : La toxoplasmose congénitale résulte d'une transmission verticale de la mère au fœtus du parasite *Toxoplasma gondii* après une primo-infection maternelle. L'incidence de la toxoplasmose congénitale est de 200 à 300 cas annuels en France, soit 2,5 pour 10 000 naissances vivantes, en raison d'une diminution régulière de l'exposition de la population au parasite.

En prénatal, l'efficacité du traitement par spiramycine, prescrit après une séroconversion maternelle pour limiter le passage transplacentaire du toxoplasme, n'a pas été étayée par des études prospectives. Néanmoins, les résultats des études récentes s'accordent sur une efficacité à la condition d'un délai limité à quelques semaines entre l'infection maternelle et le début du traitement.

Pour autant, il n'y a pas d'indication à déclencher un accouchement ou à effectuer une césarienne après une séroconversion pendant les dernières semaines de grossesse. Les fœtus infectés après une séroconversion maternelle du premier trimestre et traités en prénatal comme en postnatal ont un bon pronostic à long terme si leurs échographies sont normales. La biologie moléculaire prend une place croissante dans le diagnostic prénatal et néonatal.



→ **F. KIEFFER, A. RENAULT**
Service de Néonatalogie,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

La toxoplasmose congénitale résulte d'une transmission verticale de la mère au fœtus après une primo-infection maternelle. Elle peut être responsable de lésions neurologiques et ophtalmologiques de sévérité variable. La prise en charge prénatale d'une séroconversion maternelle de toxoplasmose comporte habituellement la mise en route d'un traitement par spiramycine pour limiter le risque de transmission materno-fœtale, puis la réalisation d'une amniocentèse pour PCR. En cas de résultat négatif de la PCR, la spiramycine est poursuivie jusqu'à l'accouchement. Devant une PCR positive, elle est remplacée par une association de sulfamide (sulfadiazine ou sulfadoxine) et de pyriméthamine. Dans les deux cas, une surveillance

échographique au minimum mensuelle est organisée (*fig. 1*, page suivante). Bien que ce schéma général soit familial, il y a eu de nombreuses modifications et/ou améliorations ces dernières années.

Actualité de la prise en charge

1. Traitement par spiramycine

Après une séroconversion de toxoplasmose pendant une grossesse, la spiramycine est prescrite de façon large pendant des semaines ou des mois. Néanmoins, la preuve de son intérêt pour limiter le passage transplacentaire du parasite n'a jamais été

REVUES GÉNÉRALES

Prénatal

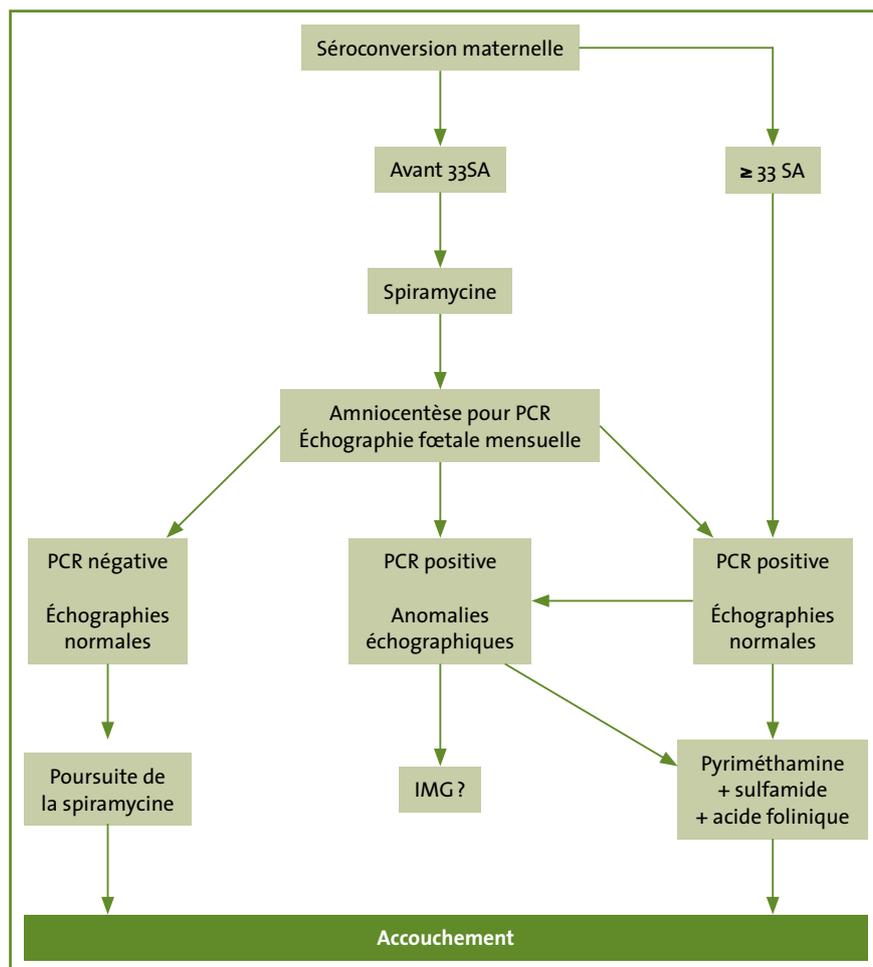


FIG. 1 : Démarche diagnostique et thérapeutique prénatale en cas de séroconversion maternelle de toxoplasmose en cours de grossesse.

étayée par un essai prospectif randomisé. L'article princeps de Desmonts et Couvreur, publié en 1974 dans le *New England Journal of Medicine*, suggérait un effet de réduction de la transmission materno-fœtale. Mais cette étude était biaisée, la proportion de femmes infectées au premier trimestre (période pendant laquelle le taux naturel de transmission est faible [1]) étant beaucoup plus importante dans le groupe des femmes traitées par spiramycine que dans le groupe des femmes non traitées.

Depuis la fin des années 90, de nombreuses études observationnelles

ont essayé d'en apporter la preuve, au moyen de traitements statistiques souvent complexes. Si leurs résultats sont souvent contradictoires, deux tendances s'en dégagent :

- un délai court (< 3 à 8 semaines selon les études) entre la séroconversion maternelle et le début du traitement est nécessaire pour réduire la transmission et/ou la sévérité de la toxoplasmose chez les enfants infectés [2-4] ;
- on observe une réduction du taux de transmission materno-fœtale et de la sévérité des enfants atteints d'une toxoplasmose congénitale après la mise en place d'un programme prénatal de dépistage et de prise en charge [5-7].

Une étude randomisée prénatale française, qui a comparé deux groupes de femmes enceintes ayant fait une séroconversion pendant leur grossesse – l'un recevant de la spiramycine, l'autre une association de pyriméthamine et de sulfadiazine avant la réalisation d'une amniocentèse (étude TOXOGEST) – vient de terminer ses inclusions. L'analyse est en cours et permettra peut-être de répondre même s'il n'y a pas eu de groupe témoin non traité pour des raisons éthiques.

2. Imagerie

L'imagerie prénatale reste fondée sur l'échographie qui visualise très bien les anomalies cérébrales secondaires à une toxoplasmose congénitale symptomatique, qu'il s'agisse d'une dilatation ventriculaire et/ou de lésions hyperéchogènes nodulaires intraparenchymateuses (**fig. 2**, page suivante). Une dilatation ventriculaire est corrélée à un mauvais pronostic à long terme, alors que la présence de lésions nodulaires multiples sans hydrocéphalie, comme celle de la **figure 3** (page suivante), peut s'accompagner d'un développement neurologique normal [8]. L'IRM apporte peu de renseignements complémentaires.

3. PCR

Le diagnostic biologique prénatal de l'infection fœtale repose sur l'amniocentèse, qui est effectuée à partir de 18 semaines d'aménorrhée (SA) et au moins 4 semaines après la date présumée de l'infection maternelle. La recherche du parasite est effectuée par *Polymerase chain reaction* (PCR). Les performances de cette technique ont été considérablement améliorées par l'introduction de la PCR en temps réel et par le changement de gène cible (remplacement du gène *B1* initialement retenu par une séquence "529-bp" beaucoup plus fréquemment exprimée dans le génome parasitaire). La PCR sur le



FIG. 2 : Échographie prénatale après une séroconversion maternelle au premier trimestre. Coupe sagittale. Dilatation ventriculaire associée des lésions nodulaires intraparenchymateuses (flèches).



FIG. 3 : Échographie prénatale à 26 SA après une séroconversion maternelle du premier trimestre. Coupe frontale. Lésion nodulaire intraparenchymateuse unique (flèche).

liquide amniotique a maintenant une sensibilité de plus de 90 % tout en ayant gardé une spécificité de 100 %, permettant d'affirmer l'infection de l'enfant dès la période prénatale [9, 10]. Les quelques faux négatifs persistants peuvent s'expliquer par un passage transplacentaire retardé du parasite ou par une charge parasitaire très faible, tous ces enfants étant asymptomatiques à la naissance [11]. L'inoculation du liquide amniotique à la souris en parallèle à la PCR a été progressivement abandonnée en raison de sa sensibilité bien moindre (50-60 %) et de son long délai de réponse (6 semaines *versus* quelques heures à quelques jours pour la PCR).

4. Cas particuliers des séroconversions maternelles de début et de fin de grossesse

- En cas de toxoplasmose congénitale acquise après une séroconversion maternelle au premier trimestre, l'indication d'une interruption médicale de grossesse systématique a été longtemps discutée, la moitié des fœtus ayant des formes sévères (mort fœtale *in utero*, hydrocéphalie) et l'autre moitié dont les échographies prénatales étaient normales et dont la grossesse avait été interrompue avaient des foyers de

nécrose cérébrale à l'examen fœtopathologique. Néanmoins, sur ces séries anciennes, aucun ou presque de ces fœtus n'avait reçu de traitement prénatal avec sulfamide et pyriméthamine. Le devenir à long terme (moyenne de 50 mois, extrêmes 1 an-12 ans) de 36 enfants, infectés au premier trimestre avec des échos prénatales normales et traités en pré comme en postnatal, a été publié en 2007. Cette étude a montré que 28 enfants (78 %) sont restés asymptomatiques, 7 (19 %) ont développé une chorioretinite sans baisse importante de l'acuité visuelle et 1 seul (3 %) a eu une forme sévère avec un retard psychomoteur et une atteinte oculaire bilatérale [12]. Une interruption de grossesse n'a donc plus de raison d'être acceptée pour un fœtus infecté après une primo-infection maternelle du premier trimestre si les échographies anténatales restent normales.

- À l'opposé, les séroconversions maternelles acquises dans les dernières semaines de grossesse s'accompagnent d'un taux de transmission materno-fœtal élevé, et la réalisation d'une amniocentèse n'est pas toujours possible, ce qui conduit beaucoup d'équipes à proposer d'emblée un traitement par pyriméthamine et sulfamide. Dans cette

situation, la possibilité de rechercher de l'ADN parasite par PCR sur du liquide amniotique prélevé à l'accouchement a été récemment publiée : la sensibilité de la PCR était de 68 % tout en gardant une spécificité de 100 %. Surtout, elle a permis dans 26 % des cas un diagnostic plus précoce qu'avec les techniques sérologiques [13]. En raison du risque élevé d'infection congénitale après une séroconversion maternelle acquise lors des dernières semaines de la grossesse, la réalisation d'une césarienne ou le déclenchement du travail ont parfois été proposés dans le but de réduire la transmission verticale. Une étude récente a montré l'inefficacité de cette approche [14]. Le passage transplacentaire du parasite intervient probablement de manière rapide à ce terme.

Actualités épidémiologiques

En plus de cette évolution de la biologie et de la prise en charge prénatales, l'épidémiologie de la toxoplasmose a également changé de façon importante.

La séroprévalence chez les femmes enceintes était très élevée en France dans les années 60 (83 % en 1965). Elle a ensuite été mesurée par des

REVUES GÉNÉRALES

Prénatal

POINTS FORTS

- ⇒ La séroprévalence des femmes françaises à l'accouchement vis-à-vis de la toxoplasmose diminue fortement depuis les années 60, ce qui augmente le coût du dépistage chez les femmes enceintes.
- ⇒ L'intérêt du traitement par spiramycine en prénatal pour limiter le passage transplacentaire n'est toujours pas étayé avec certitude.
- ⇒ Le pronostic à long terme des enfants infectés après une primo-infection maternelle de premier trimestre est bon, à condition d'être traités et d'avoir des échographies prénatales successives normales.
- ⇒ Il n'y a pas d'intérêt à déclencher l'accouchement ou de faire une césarienne après une séroconversion maternelle des dernières semaines de la grossesse.

enquêtes nationales périnatales (ENP) en 1995, 2003 et 2010. La prévalence d'une immunisation vis-à-vis de la toxoplasmose chez les femmes venant d'accoucher a constamment diminué : de 54,3 % en 1995 à 43,8 % en 2003 et 36,7 % en 2010. Des modélisations l'estiment à 26,7 % en 2020 [15]. La séroprévalence augmente avec l'âge maternel (24,8 % à 20 ans et 50 % à 40 ans), et varie selon les régions.

La décroissance régulière et importante de la séroprévalence dans la population traduit une exposition moindre au parasite due à plusieurs facteurs :

- un changement de l'alimentation des chats domestiques au profit de croquettes et d'aliments en conserve réduit le niveau d'infestation des chats urbains ;
- chez les animaux d'élevage, la part croissante d'animaux issus d'élevages industriels chez lesquels la séroprévalence est beaucoup plus faible que chez les animaux fermiers. Par exemple la séroprévalence est inférieure à 1 % pour les porcs industriels et supérieure à 30 % pour ceux issus d'élevages traditionnels ;
- chez l'homme, la consommation croissante de viande congelée, la diminution de 30 % de la consommation de

viande ovine entre 2000 et 2010 ont également contribué à cette baisse ;

- enfin, l'évolution des conditions de culture maraîchère des dernières décennies (sous serre, sur film plastique de paillage) va dans le sens d'une limitation du risque de contact avec les oocystes issus des déjections félines.

Ainsi, les 2/3 des femmes enceintes sont actuellement non immunisées contre la toxoplasmose, ce qui pourrait faire craindre une augmentation de l'incidence des séroconversions en cours de grossesse et donc des toxoplasmoses congénitales. En réalité, le phénomène est inverse, les nouveaux cas de toxoplasmose congénitale font l'objet d'une déclaration au centre national de référence de la toxoplasmose (réseau Toxosurv), et étaient de 270 en 2007 et de 202 en 2012 soit 2,5 pour 10 000 naissances vivantes. Cette importante évolution épidémiologique induit un coût croissant du dépistage tel qu'il est organisé en France, pour la détection d'un nombre de plus en plus faible de toxoplasmoses congénitales. Dans le contexte économique actuel, le rapport coût/efficacité de ce programme le fera probablement remettre en cause dans les années à venir par les autorités de tutelle.

Conclusion

La prise en charge des séroconversions maternelles de toxoplasmose en cours de grossesse est bien codifiée en France depuis le début des années 90. La PCR a pris une part croissante, permettant un diagnostic précoce de la toxoplasmose congénitale et l'amélioration du pronostic des enfants infectés. L'exposition de la population au parasite et donc l'incidence de la toxoplasmose congénitale se sont considérablement réduites durant les dernières décennies, rendant croissant le coût du programme de dépistage, et aboutira probablement à sa remise en cause dans sa forme actuelle.

Bibliographie

1. DUNN D, WALLON M, PEYRON F *et al.* Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*, 1999;353:1829-1833.
2. GRAS L, WALLON M, POLLAK A *et al.* Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr*, 2005;94:1721-1731.
3. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S *et al.* Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 2007;369:115-122.
4. KIEFFER F, WALLON M, GARCIA P *et al.* Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*, 2008;27:27-32.
5. WALLON M, PEYRON F, CORNU C *et al.* Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*, 2013;56:1223-1231.
6. AVELINO MM, AMARAL WN, RODRIGUES IM *et al.* Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*, 2014;14:33.

7. PRUSA AR, KASPER DC, POLLAK A *et al.* The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clin Infect Dis*, 2015;60:e4-e10.
8. MALINGER G, WERNER H, RODRIGUEZ LEONEL JC *et al.* Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn*, 2011;31:881-886.
9. WALLON M, FRANCK J, THULLIEZ P *et al.* Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol*, 2010;115:727-733.
10. BELAZ S, GANGNEUX JP, DUPRETZ P *et al.* A 10-year retrospective comparison of two target sequences, REP-529 and B1, for *Toxoplasma gondii* detection by quantitative PCR. *J Clin Microbiol*, 2015;53:1294-1300.
11. ROMAND S, WALLON M, FRANCK J *et al.* Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol*, 2001;97:296-300.
12. BERREBI A, BARDOU M, BESSIERES MH *et al.* Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007;135:53-57.
13. FILISETTI D, YERA H, VILLARD O *et al.* Contribution of neonatal amniotic fluid testing to the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*, 2015 Feb 18. [Epub ahead of print].
14. WALLON M, KIEFFER F, HUISSOUD C *et al.* Cesarean delivery or induction of labor does not prevent vertical transmission of toxoplasmosis in late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014 Dec 22. [Epub ahead of print]
15. NOGAREDA F, LE STRAT Y, VILLENA I *et al.* Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980-2020: model-based estimation. *Epidemiol Infect*, 2014;142:1661-1670.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.