

Toxoplasmose maternelle et congénitale : conduite diagnostique et thérapeutique

Protocole du groupe de travail sur la toxoplasmose congénitale : Hôpitaux de Lyon⁽¹⁾, Hôpitaux de Marseille⁽²⁾, Hôpitaux de Paris⁽³⁾

1ère partie

Conduite à tenir pendant la grossesse

Ce protocole s'applique aux femmes enceintes ayant présenté une primo-infection toxoplasmique confirmée par un laboratoire pouvant estimer précisément la date d'infection. Deux règles générales (HAS 2009) :

- en cas de doute sur une primo-infection toxoplasmique, prendre l'avis d'un laboratoire expert.
- en cas de primo-infection toxoplasmique confirmée, prendre l'avis d'un centre expert.

En cas de primo-infection toxoplasmique maternelle, le diagnostic prénatal repose sur l'amniocentèse et l'échographie.

Le traitement répond à 2 objectifs : prévention et traitement de l'infection fœtale.

La conduite à tenir doit être adaptée selon l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle : très rare mais grave en début de grossesse, l'infection fœtale est plus fréquente et souvent infra clinique lors des infections maternelles de fin de grossesse.

En fonction des résultats sérologiques, on distingue 2 situations :

A- Séroconversion maternelle documentée (sérologies négatives puis positives), la prise en charge est à adapter en fonction du terme.

B- Séroconversion maternelle suspectée ; la première sérologie faite en cours de grossesse est positive (présence d'IgM isolées ou associées à des IgG). La datation de l'infection maternelle par rapport à la conception est parfois difficile surtout en cas de première sérologie tardive.

A. SEROCONVERSION MATERNELLE DOCUMENTEE

Diagnostic de l'infection

Les sérologies, initialement négatives, se positivent. La confirmation de l'infection maternelle nécessite de mettre en évidence l'apparition d'IgG. L'apparition isolée d'IgM ne suffit pas à confirmer l'infection récente (réaction non spécifique possible). Eventuellement demander un contrôle dans un laboratoire expert (*Reco HAS 2009*).

1. Traitement prophylactique

A prescrire sans délai

- **Spiramycine (Rovamycine®)** 9 millions d'unités /jour en 3 prises soit 1 comprimé à 3 M matin, midi et soir

2. Amniocentèse

- A partir de 18 SA et 4 semaines après la date d'infection maternelle, estimée à mi-temps entre la dernière sérologie négative et la première positive
- Seulement si la séroconversion est confirmée avec apparition d'IgG spécifiques.
- Information de la patiente (couple) des bénéfices et des risques (taux de fausse couche ou d'accouchement prématuré selon le terme estimé à 0,5%). Tenir compte du risque d'infection fœtale mais aussi de l'angoisse des parents (effet rassurant d'une amniocentèse négative).
- Adresser au laboratoire agréé pour le diagnostic anténatal un tube sec de 10ml de liquide amniotique pour PCR (et éventuellement un deuxième tube de 10 ml pour inoculation à la souris). Joindre le consentement signé par la patiente et une photocopie de son attestation de sécurité sociale. Prévenir le laboratoire de la date de réalisation de l'amniocentèse.

3. Amniocentèse positive :

Arrêter la spiramycine et mettre en route le traitement parasiticide *in utero*, jusqu'à l'accouchement

- a. Deux schémas thérapeutiques possibles pour l'instant. (Le Fansidar® ne sera plus commercialisé à partir d'octobre 2017).

Malocide®	Pyriméthamine	1 cp à 50 mg / jour
Adiazine®	Sulfadiazine	6 cp à 500 mg / jour en 2 prises
Folinoral 25®	Acide folinique	2 gélules à 25 mg par semaine

Ou

Fansidar®	Pyriméthamine et sulfadoxine	2 cp tous les 10 jours
Folinoral 25®	Acide folinique	2 gélules à 25 mg par semaine

Le Folinoral 25® est disponible en officine et *remboursé*. L'acide folique (Spéciafoldine®) n'est pas efficace

b. Surveillance du traitement :

- Assurer une hyperdiurèse alcaline (au moins 2 litres par 24 heures avec un pH urinaire > 6.5).
- **Surveillance clinique** : des effets secondaires rares mais sévères (Syndrome de Lyell) sont possibles avec les deux types de traitement. Ceux provoqués par l'association Malocide® et Adiazine® seraient moins graves, sans que cela ait été clairement démontré.
- **Surveillance biologique** : Contrôler la NFS avant la première prise puis tous les 15 jours. En cas de neutropénie (PN < 1500 / mm³), arrêter le traitement et poursuivre l'administration d'acide folinique. Contrôler la NFS 15 jours plus tard, et reprendre le traitement lorsque les PN sont >1500 / mm³.

c. Echographies bimensuelles

- **En cas d'anomalies échographiques** : demander l'avis d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal. Si les lésions sont sévères (hydrocéphalie), une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être discutée avec les parents. Si la grossesse est poursuivie, continuer le traitement parasiticide.

4. Amniocentèse négative :

Poursuivre jusqu'à l'accouchement le traitement par spiramycine, échographies mensuelles.

Pour l'enfant, bilan périnatal systématique (cf. partie postnatale)

5. Amniocentèse non faite :

Idem à Amniocentèse négative

6. Cas particulier : séroconversion tardive :

A partir de 33 SA, particulièrement à l'approche du terme

- **Si une amniocentèse est réalisable**, cf. conduite à tenir précédente. La réalisation d'un diagnostic anténatal est souhaitable, car une PCR positive permettra de traiter dès la naissance.
- **Si amniocentèse non réalisable**, donner un traitement parasiticide *in utero* selon l'un des 2 protocoles (et le surveiller) jusqu'à l'accouchement.
- Il n'y a pas de bénéfice à déclencher prématurément l'accouchement.

B. SEROCONVERSION MATERNELLE SUSPECTEE

Diagnostic et datation de l'infection

Présence d'IgG et IgM sur la première sérologie réalisée en cours de grossesse : infection avant ou après la conception ? si après, à quel terme ? afin de pouvoir évaluer le risque fœtal.

Datation de l'infection : C'est le rôle du laboratoire expert, sa tâche est d'autant plus difficile que la sérologie est tardive. Souvent un prélèvement de contrôle est nécessaire pour estimer l'augmentation ou la stabilité des taux d'anticorps. Penser à demander si un prélèvement antérieur pour dosage de β HCG a été pratiqué et le sérum conservé. La présence d'IgM isolées ou associées à des IgG ne permettent pas d'affirmer une infection récente. Dans le premier cas, attendre l'apparition d'IgG pour confirmer la séroconversion. Seul un indice d'avidité des IgG élevé permet d'affirmer une infection de plus de 3 ou 4 mois, un indice bas ne suffit pas pour conclure à une toxoplasmose récente. Parfois, l'interrogatoire peut révéler d'éventuels signes cliniques évocateurs mais non spécifiques (adénopathies cervicales postérieures).

Quatre situations sont à envisager

1. Infection en-deçà du premier mois de grossesse

La conduite à tenir est la même qu'en cas de séroconversion. **cf section A**

2. Primo-infection péri-conceptionnelle probable ou certaine

Il s'agit d'une infection survenue au cours d'une période s'étendant entre un mois avant et un mois après la conception

a. Traitement prophylactique : Spiramycine (Rovamycine®) 9 millions d'unités /jour en 3 prises soit 1 comprimé à 3 M U matin, midi et soir

b. Amniocentèse :

- A partir de 18 SA
- A discuter en termes de bénéfice/risque avec les futurs parents : risque de toxoplasmose congénitale faible (1 % environ), à mettre en balance avec le risque de l'amniocentèse, mais tenir compte de l'angoisse du couple.

c. Conduite à tenir selon le résultat de l'amniocentèse : cf. section A

3. Primo-infection de datation imprécise dont on ne peut pas exclure qu'elle ait eu lieu en période péri-conceptionnelle

- La date d'infection ne peut qu'être estimée sur un intervalle de temps, la règle est de retenir la situation la moins favorable pour le fœtus (date de contamination la plus tardive).
- Le Rapport bénéfice/risque est en faveur d'une attitude peu invasive, à discuter avec les futurs parents en tenant compte de leur angoisse.
- On recommande un suivi attentif par échographies mais pas de traitement par spiramycine ni d'amniocentèse systématiques. Par prudence un suivi de l'enfant après la naissance est conseillé (cf partie post natale)

4. Primo-infection datant de plus d'un mois avant la grossesse :

- Suivi habituel de la mère et du fœtus (sauf cas particulier, tel que déficit immunitaire maternel, toxoplasmose récente fortement symptomatique ou découverte d'un signe de fœtopathie infectieuse à une échographie de dépistage).

(1) Lyon : Service de Parasitologie, Hôpital de la Croix Rousse, 69004 Lyon. Tél. : 04 72 07 18 72.

Pr M. Wallon (martine.wallon@chu-lyon.fr) - Pr F. Peyron (francois.peyron@chu-lyon.fr)

(2) Marseille : Service de Parasitologie, Hôpital de la Timone, 13005 Marseille. Tél. : 04 91 38 60 90.

Dr C. L'Ollivier (Coralie.Lollivier@ap-hm.fr) - Pr R. Piarroux (renaud.piarroux@ap-hm.fr),

**Service de Médecine néonatale : Dr P. Garcia-Meric (patricia.garcia@ap-hm.fr).
Tel : 04 91 38 40 42.**

Consultations d'Ophtalmologie : Dr E. Hadjadj (eve.hadjadj@ap-hm.fr). Tel : 04 91 74 65 65

(3) Paris : Service de Néonatalogie, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris. Tél : 01 71 73 86 43.

Dr F. Kieffer (francois.kieffer@aphp.fr).

Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Louis Mourier, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes

Tel : 01 47 60 63 39.

[Pr L. Mandelbrot](mailto:laurent.mandelbrot@aphp.fr) (laurent.mandelbrot@aphp.fr).

**Parasitologie-Mycologie, Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière/Charles Foix,
47 & 83 boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13. Tel : 01 42 16 01 12.**

Dr L. Paris(luc.paris@aphp.fr)

Dernière Mise à jour janvier

2017

Toxoplasmose maternelle et congénitale : conduite diagnostique et thérapeutique

Protocole du groupe de travail sur la toxoplasmose congénitale : Hôpitaux de Lyon⁽¹⁾, Hôpitaux de Marseille⁽²⁾, Hôpitaux de Paris⁽³⁾

2^{ème} partie

Conduite à tenir chez un enfant suspect ou atteint de toxoplasmose congénitale

Bilan systématique à la naissance

- Examen clinique
- **Examens paracliniques** : Fond d'œil et échographie transfontanellaire. La ponction lombaire n'est pas utile dans la majorité des cas.
- **Sérologie toxoplasmique mère - enfant au sang du cordon ou à J3.**

Les sérologies sont à adresser à un laboratoire spécialisé utilisant des techniques validées chez le nouveau-né : Recherche d'Ig M et d' IgA spécifiques, Western blot comparatif mère /enfant. Les IgG passent le placenta, elles ne sont pas un marqueur de toxoplasmose congénitale. Leur négativation dans la première année est indispensable pour éliminer la maladie. Sur le sang du cordon, la spécificité des sérologies est mauvaise, la présence d'IgM et/ou IgA devra systématiquement être recontrôlée sur le sang de l'enfant.

D'autres examens sont pratiqués par certaines équipes en plus de ce bilan : Une recherche de parasites par PCR sur le placenta, le sang du cordon ou le liquide amniotique à l'accouchement ; ces prélèvements sont faciles à réaliser mais donnent des résultats très variables.

Que l'enfant soit contaminé ou non, il n'y a aucune contre-indication à l'allaitement maternel ni aux vaccinations.

A. Toxoplasmose congénitale suspectée

(Situation la plus fréquente en France : 75 % des cas)

Bilan néonatal négatif (et s'il a été réalisé : bilan anténatal négatif). Un suivi sérologique est indispensable pour confirmer l'absence de toxoplasmose congénitale : sérologie à 1 mois de vie puis tous les 2 mois, jusqu'à la négativation complète des IgG (d'origine maternelles) qui doit survenir avant l'âge d'un an. Il doit être réalisé dans le même laboratoire pour établir des cinétiques cohérentes.

Si le diagnostic de toxoplasmose congénitale est démontré par l'évolution sérologique (synthèse d'IgG, d'IgM et/ou d'IgA), instaurer un traitement et une surveillance selon l'un des protocoles proposés au paragraphe suivant.

Cas particulier des contaminations maternelles tardives : Le bilan à la naissance peut être faussement négatif **Ne pas débiter de traitement présomptif** pour éviter de masquer des marqueurs diagnostiques, mais effectuer une surveillance sérologique rapprochée. On conseille un contrôle à 1 mois, 2 mois puis tous les 2 mois jusqu'à négativation totale des sérologies. En cas d'apparition de marqueurs de toxoplasmose congénitale, débiter le traitement. Des sérologies positives à l'âge de 1 an signent une toxoplasmose congénitale.

B. Toxoplasmose congénitale confirmée

(Diagnostic anténatal et/ou néonatal et/ou postnatal positif)

1- Traitement

a. Traiter en continu pendant 12 mois selon l'un des trois protocoles suivants :

• 1

Malocide®	Pyriméthamin e	1 mg / kg / jour en 1 prise pendant 2 mois puis 0.5 mg/kg / jour
Adiazine®	Sulfadiazine	100 mg / kg / jour en 2 prises
Folinoral 25®	Acide folinique	1 gélule à 25 mg 2 fois par semaine en débutant le jour du traitement

ou

• 2

Fansidar®	Pyriméthamin e	1,25 mg / kg tous les 10 jours
disponible jusqu'en octobre 2017	Sulfadoxine	25 mg / kg tous les 10 jours
Folinoral 25®	Acide folinique	2 gélules à 25 mg tous les 7 jours

ou

- 3

Pour tenir compte

- 1) de la possibilité d'effets secondaires plus graves sous Fansidar[®] que sous Malocide[®] et Adiazine[®]
- 2) du fait que ces effets surviendraient préférentiellement pendant les 2 premiers mois de traitement
- 3) de la simplicité de l'administration du Fansidar[®] (tous les 10 jours) qui favorise la compliance d'un traitement prolongé,

on peut proposer : **Malocide[®] et Adiazine[®] pendant deux mois**, pour tester la susceptibilité individuelle, **puis Fansidar[®] pendant 10 mois** (posologies : cf. tableaux ci-dessus)

Malocide[®], Adiazine[®], Fansidar[®] : gélules préparées par une pharmacie hospitalière en fonction du poids de l'enfant.

Folinoral 25 : gélules disponibles en officine et remboursées.

En cas de lésion oculaire active, des corticoïdes peuvent être prescrits sur avis ophtalmologique.

En raison de l'arrêt de commercialisation du Fansidar[®] à compter du mois d'octobre 2017, le recrutement dans l'étude Toscane (dont l'objectif est de comparer deux durées de traitement : 3 mois vs. 12) est suspendu en attendant la recherche d'une solution alternative.

b. Surveillance pendant le traitement

En fonction de l'ethnie et de la notion éventuelle d'un ictère hémolytique en période néonatale, s'assurer de l'absence de déficit en G6PD. En cas de déficit, contacter l'un des trois centres.

Contrôler la NFS à J0 et J15, puis une fois par mois. En cas de neutropénie ($PN < 800 / \text{mm}^3$), arrêter le traitement anti-toxoplasmique et poursuivre l'administration d'acide folinique. Contrôler la NFS 15 jours plus tard, et reprendre le traitement lorsque les polynucléaires neutrophiles sont $>800 / \text{mm}^3$.

Dans le cas de manifestations cutanées sévères : arrêt immédiat et définitif du traitement et contacter un des trois centres de référence.

Assurer une surveillance clinique, ophtalmologique et sérologique tous les 3 mois.

Des négativations transitoires de la sérologie peuvent survenir sous traitement : ne pas en tenir compte.

C. Après l'arrêt du traitement

Poursuivre la surveillance ophtalmologique

- tous les 3 mois pendant la deuxième année

- tous les 6 mois pendant la troisième année
- puis tous les ans, à vie.

Ne traiter qu'en cas de mise en évidence de lésions actives ou de récurrences à l'examen du fond d'œil. Dans ce cas, reprendre un traitement pendant 3 mois et contrôler la cicatrisation des lésions. Des corticoïdes peuvent être prescrits sur avis ophtalmologique en cas de lésion oculaire active.

NB : un rebond sérologique sans manifestation oculaire associée, très fréquent après l'arrêt du traitement, ne justifie pas la reprise du traitement.

(1) Lyon : Service de Parasitologie, Hôpital de la Croix Rouse, 69004 Lyon. Tél. : 04 72 07 18 72.

Pr. M. Wallon (martine.wallon@chu-lyon.fr) - Pr F. Peyron (francois.peyron@chu-lyon.fr)

(2) Marseille : Service de Parasitologie, Hôpital de la Timone, 13005 Marseille. Tél. : 04 91 38 60 90.

Dr. C. L'Ollivier (Coralie.Lollivier@ap-hm.fr) – Pr. R. Piarroux (renaud.piarroux@ap-hm.fr),

Service de Médecine néonatale : Dr. P. Garcia-Meric (patricia.garcia@ap-hm.fr).
Tel : 04 91 38 40 42.

Consultations d'Ophtalmologie : Dr. E. Hadjadj (eve.hadjadi@ap-hm.fr). Tel : 04 91 74 65 65

(3) Paris : Service de Néonatalogie, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris. Tél : 01 71 73 86 43.

Dr. F. Kieffer (francois.kieffer@trs.aphp.fr).

Service de Gynécologie Obstétrique Hôpital Louis Mourier, APHP - 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes. Tel : 01 47 60 63 39.

[Pr. L. Mandelbrot](mailto:laurent.mandelbrot@aphp.fr) (laurent.mandelbrot@aphp.fr).

Service de Parasitologie-Mycoologie, Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière/Charles Foix, 47 & 83 boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13.
Tel : 01 42 16 01 12.

Dr. L. Paris (luc.paris@aphp.fr)

Dernière Mise à jour janvier

2017