

# *Toxoplasmose et grossesse en 2018*

Pr Olivier Picone, Pr Laurent Mandelbrot  
Service de Gynécologie-Obstétrique  
Hôpital Louis Mourier, Colombes  
Université Paris 7 Diderot



Groupe de Recherche sur les  
Infections pendant la Grossesse



ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS



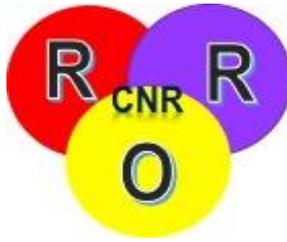
Centre Pluridisciplinaire  
de Diagnostic Prénatal  
LEONARD DE VINCI



université  
**PARIS**  
DIDEROT



Groupe de Recherche sur les  
Infections pendant la Grossesse

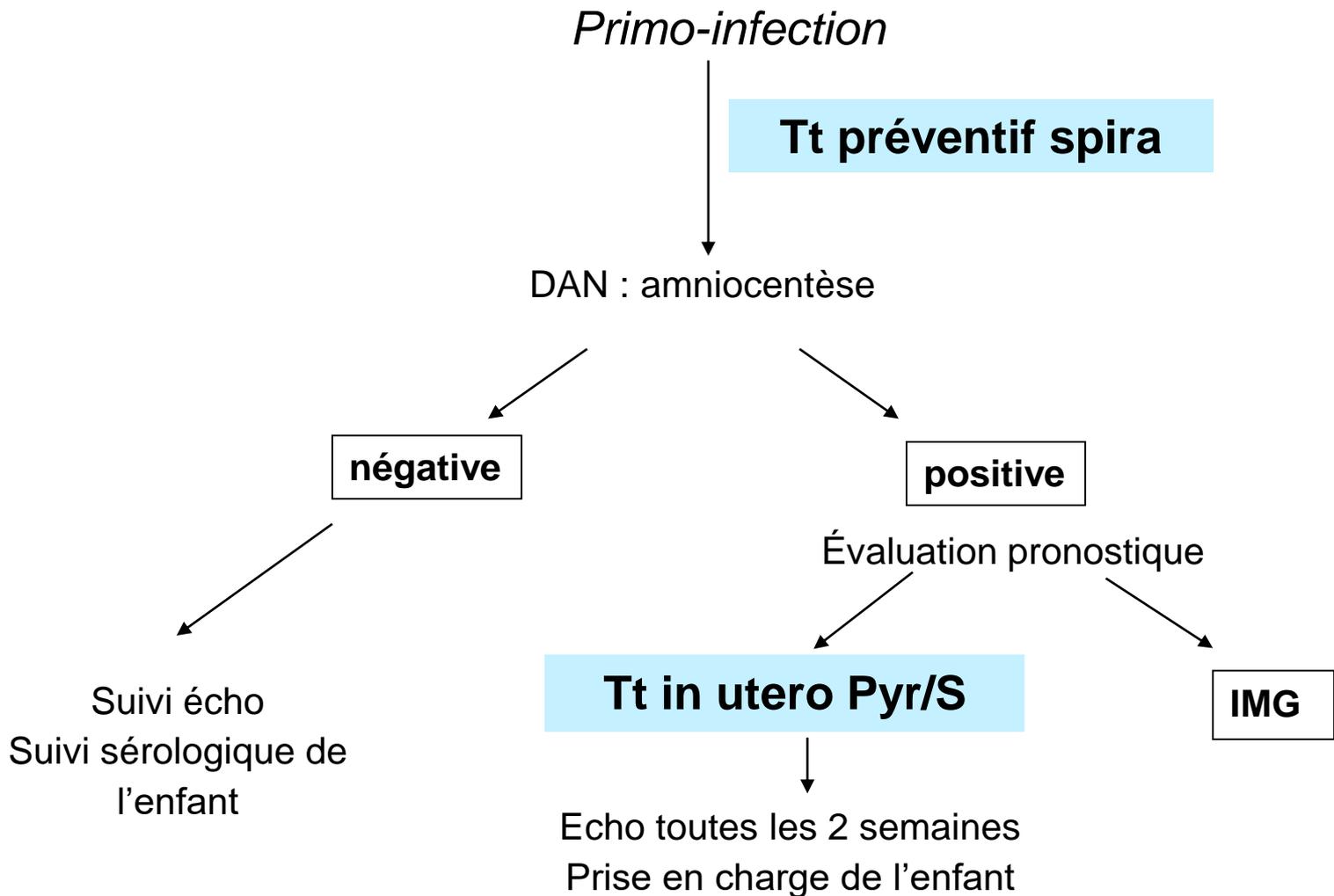


# Toxoplasmose et grossesse

## Actualités en 2018

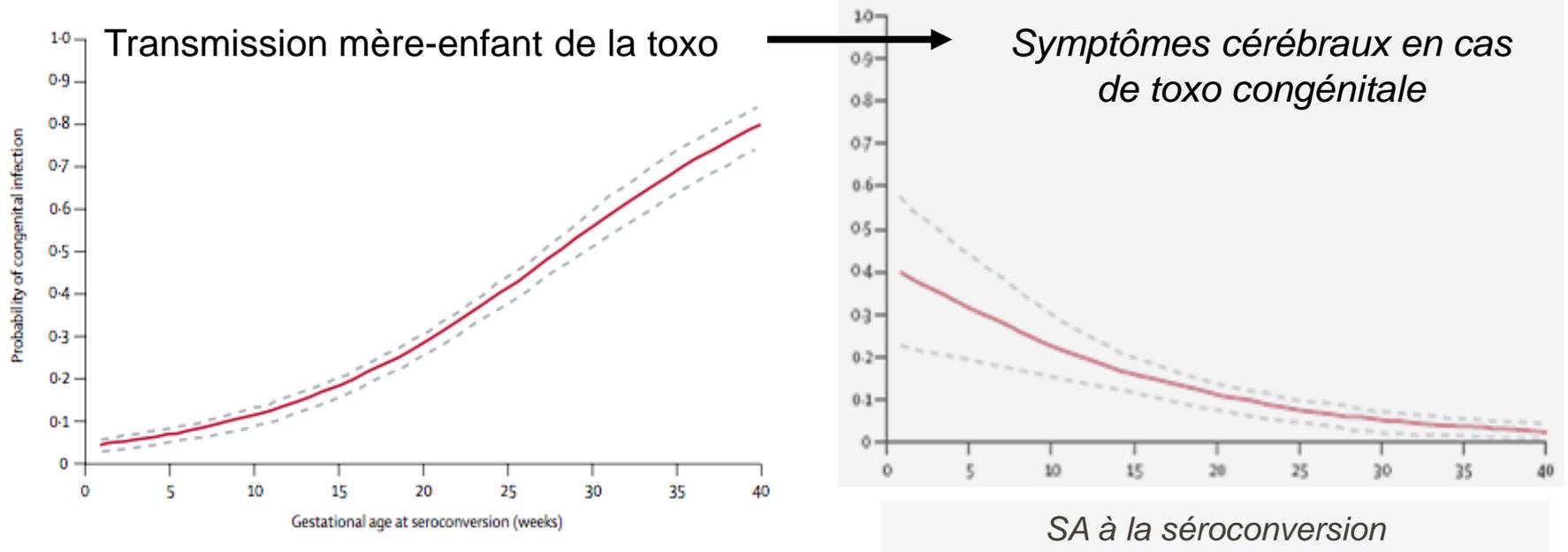
Christelle VAULOUP-FELLOUS  
Service de Virologie, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud  
Faculté de médecine Paris-Sud  
CNR des infections rubéoleuses materno-fœtales  
[Christelle.vauloup@aphp.fr](mailto:Christelle.vauloup@aphp.fr)

# ***Toxoplasmose pendant la grossesse : prise en charge en France***



**Mais est-ce si simple?**

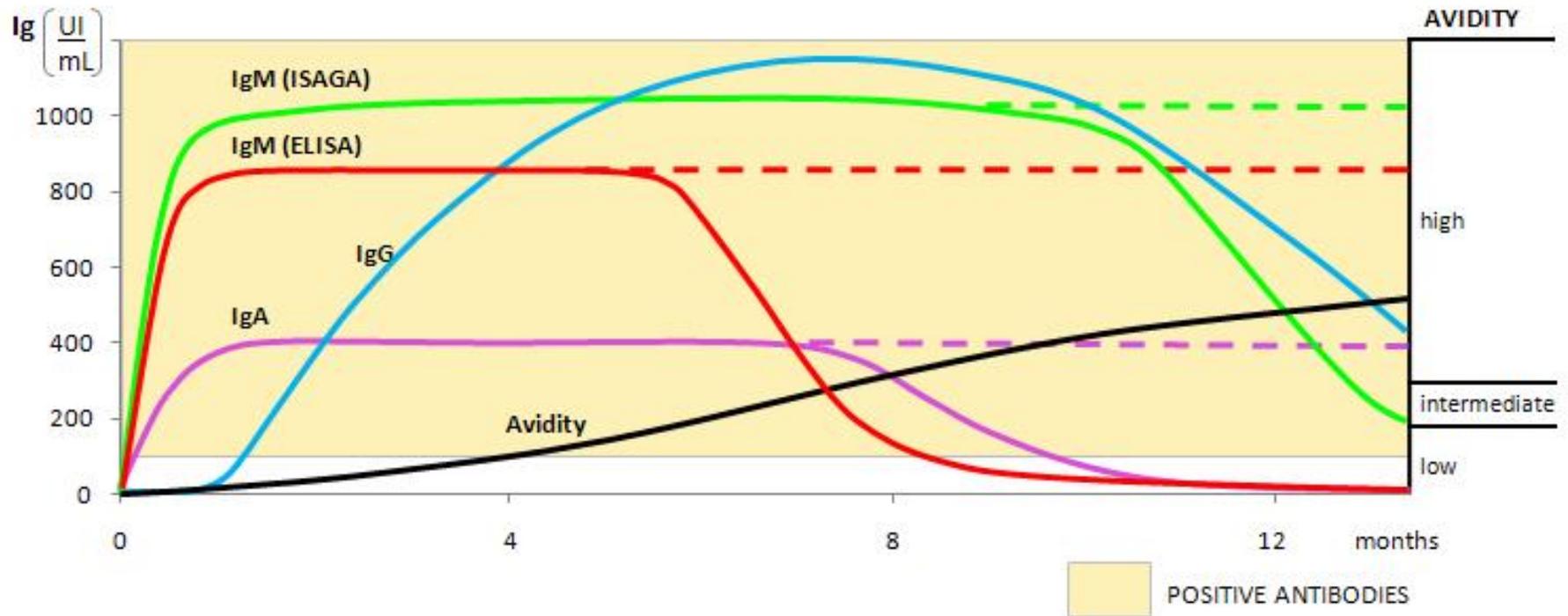
# Les questions cliniques diffèrent selon le terme à la séroconversion



SYROCOT. Lancet, 2007

# ***Diagnostic sérologique***

# CINETIQUE DES ANTICORPS



# Corrélation entre les réactifs IgG

Techniques	I Moyenne UI/ml	II Moyenne UI/mL	III Moyenne UI/mL
Abbott Architect (3)	<b>35</b>	<b>13</b>	<b>3.8</b>
Abbott AxSYM (3)	<b>64</b>	<b>23</b>	-
Siemens Immulite (8)	<b>196</b>	<b>49</b>	<b>7</b>
Beckman Access/DXI (10.5)	<b>219</b>	<b>75</b>	<b>11.6</b>
bioMérieux Vidas (8)	<b>189</b>	<b>73</b>	<b>8</b>
DiaSorin Liaison XL (8.8)	<b>200</b>	<b>70</b>	<b>164</b>
Roche Cobas 6000/Elecsys/ Modular (30)	<b>2015</b>	<b>387</b>	<b>110</b>

# Persistance d'IgM spécifiques

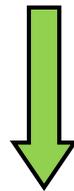
-Habituellement, des mois, voire des années

-IgM transitoires (moins d'un mois)

1% des primo-infections ?

# Stabilité des anticorps

Titres stables d'anticorps sur 2 sérums  
prélevés à un mois d'intervalle



**Infection > 2 mois**  
(à partir du sérum le plus ancien)

# Stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire

Date		Toxo	CMV
		Seuil G: 10.5 Seuil M:1 Seuil Av: 0.3	Seuil G: 0.6 Seuil M: 30 Seuil Av: 0.3
28-07-05	IgG	60	>22
	IgM	<b>2.17</b>	<b>213</b>
	<i>Avidité</i>	<i>0.68</i>	<i>0.45</i>
21-09-05	IgG	85.5	>22
	IgM	0.73	15.3

Octobre 2005: Diagnostic de maladie de Lyme

# *METHODES SEROLOGIQUES DE DATATION*

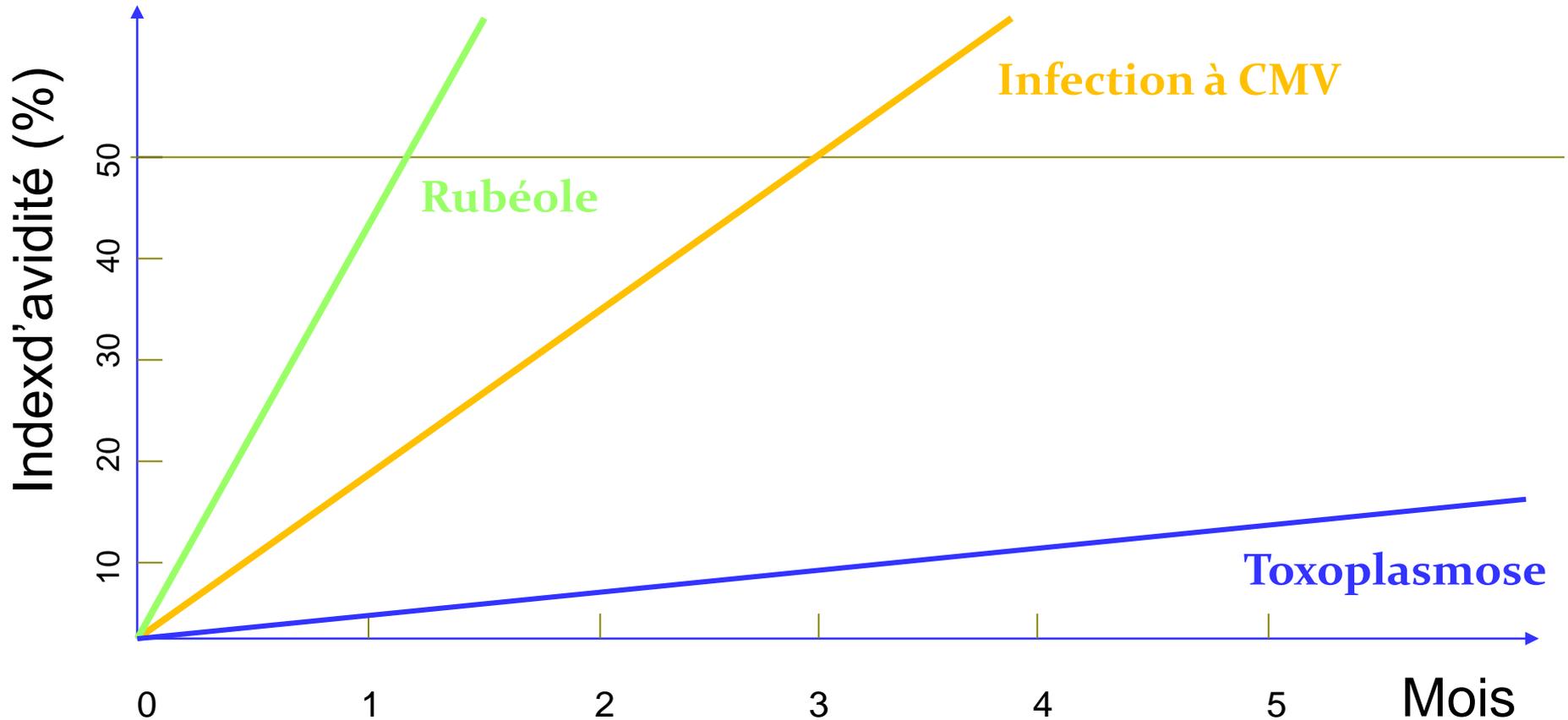
## *Confrontation de techniques complémentaires*

**IgM => Utilisation des différences de sensibilité entre les tests**

**IgG => ELISA plus ou moins riche en antigène membranaire (Ac antimembranes plus précoces qu'Ac anticytoplasmes)**

**Avidité des IgG => test d'exclusion d'une infection récente**

# Mesure de l'avidité des IgG



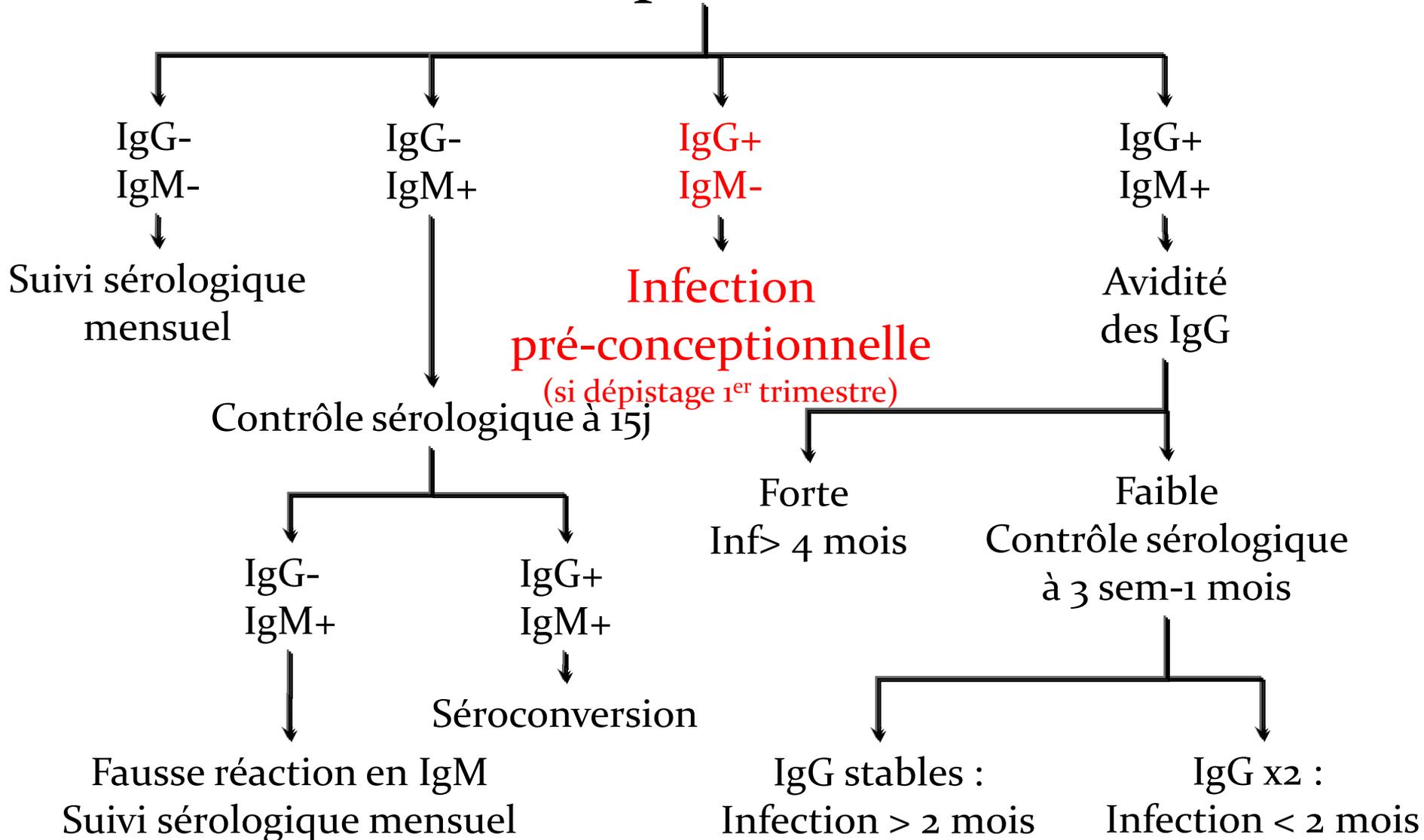
# Maturation de l'avidité des IgG

index d'avidité Vidas	Infection	
	< 4mois	> 4mois
< 0.30	190	91
> 0.30	0	92
Total	190	183

IA > 0.30 : infection de moins de 4 mois exclue

IA < 0.30 : datation impossible

# Interprétation du dépistage systématique Toxoplasmose



# ***Que faire devant un dépistage IgG+IgM+ au 1<sup>e</sup> trimestre ?***

- **Commencer par dater l'infection maternelle ++**
- **Si toxoplasmose de début de grossesse : traitement prophylactique, proposer l'amniocentèse à 18 SA**
- **Si toxoplasmose périconceptionnelle :**
  - **risque de transmission faible mais il existe**
  - **pas de loi du tout ou rien**
  - **discuter l'amniocentèse (bénéfice/risque) avec la patiente**

# Diagnostic prénatal

Recherche de toxoplasmes dans le liquide amniotique par **PCR**

Au minimum 4 semaines après la contamination maternelle

A partir de 18 SA

spécificité 100% - sensibilité > 90%

# ***Prévention Transmission***

# ***Prévention de la transmission mère-enfant du toxoplasme ?***

- **Pas d'essai randomisé contrôlé**
- **Etude rétrospective historique** : *Desmonts & Couvreur NEJM 1974*
- **Efficacité non démontrée dans études de cohorte** :
  - *Foulon et al (AJOG 1999), Gilbert et al (IJE 2001), EMSCOT (BJOG 2003), Peyron F (Cochrane 2005), SYROCOT (Lancet 2007)*
- **Impossible de conclure avec les études d'observation en raison des biais méthodologiques entre prescriptions et age gestationnel, le déterminant majeur de transmission**

# ***Prévention de la transmission mère-enfant du toxoplasme ?***

- **Pas d'essai randomisé contrôlé**
- **Etude rétrospective historique :**
  - *Desmonts & Couvreur NEJM 1974*
- **Efficacité non démontrée dans études de cohorte :**
  - *Foulon et al (AJOG 1999), Gilbert et al (IJE 2001), EMSCOT (BJOG 2003), Peyron F (Cochrane 2005), SYROCOT (Lancet 2007)*
- **Ce qui ne prouve pas que la prévention actuelle serait inefficace...**

# ***La prévention actuelle serait-elle donc inefficace ?***

## **Trop tard ?**

- **Après le passage transplacentaire**
- **Mais fenêtre d'opportunité possible, car transmission plus faible quand la prophylaxie est débutée dans les 8 semaines après la primo-inf**  
*(Syrocot Lancet 2007)*

## **Trop peu ?**

- **La spiramycine est un antiparasitaire peu actif**
- **Meilleure efficacité prophylactique de Pyr/sulfa ? Pas de réponse, études d'observation** *(Hotop. CID. 2012, Valentini, J Perinatol. 2015)*

# ***Efficacité du traitement in utéro après DAN positif ?***

**Pas de preuve directe (absence d'essai clinique contrôlé)**

**Pas de bénéfice du traitement prophylactique sur les symptômes (SYROCOT, 2007)**

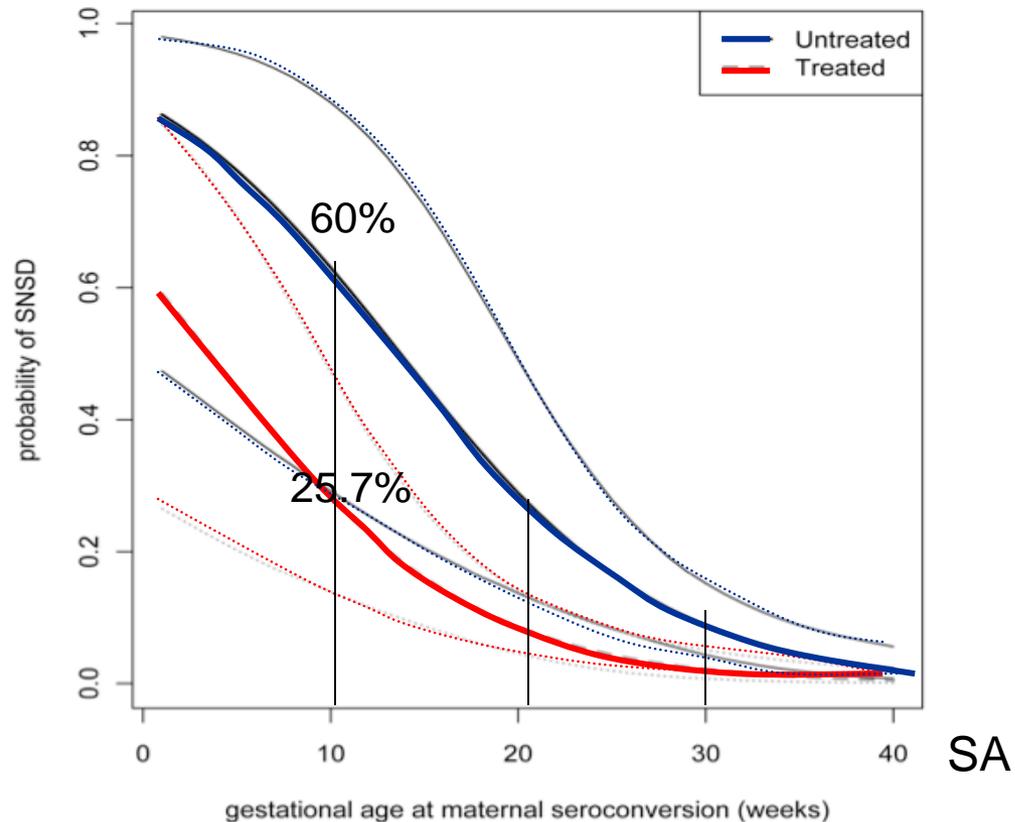
## **Arguments indirects :**

- **Analogie avec trt post-natal**
- **Trt précoce réduit le risque de séquelles (Foulon, 1999, Kieffer, 2008, Hotop, 2012)**
- **Diminution des signes cliniques chez les enfants suivis pour toxo congénitale après (17% vs 41%) (Wallon, 2013)**
- **Moins de signes cérébraux en cas de trt in utero (Cortina-Borja, EMSCOT, 2010)**

# Etude EMSCOT

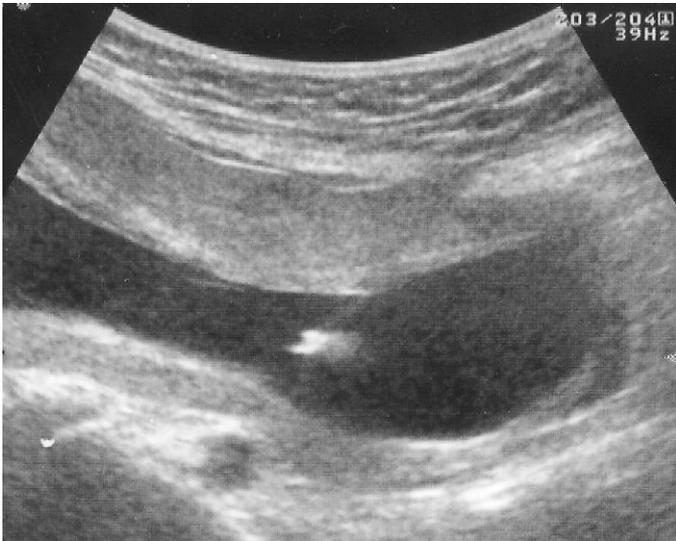
## Réduction des signes cérébraux en cas de traitement in utero

Probabilité de séquelles



Réduction du risque	33.3%	18.5%	5.7%
N de sujets à traiter NTT	3	6	18

# *Diagnostic prénatal*



- **Amniocentèse : PCR toxo sur LA**
  - Attendre > 1 mois après la primo-infection
  - Toujours après 18 SA
  - VPP=100%, VPN=98% (*Wallon 2010*)
- **Echographie initiale et suivi**

# ***Echographie prénatale***

***Prenatal ultrasound description of congenital toxoplasmosis***  
***Codaccioni C, Picone O, Jouannic JM, Benachi A, Senat MV, Tsatsaris V,***  
***Cuillier F, Baud D, Saliou AH, Benifla JL, Mandelbrot L***

**26 cases of congenital toxoplasmosis with US abnormalities.**

**The first signs appeared on average 7,2 weeks after maternal infection**

**The number of signs per case was 3 [range: 1; 12].**

**Thirteen fetuses (50%) had isolated brain damages.**

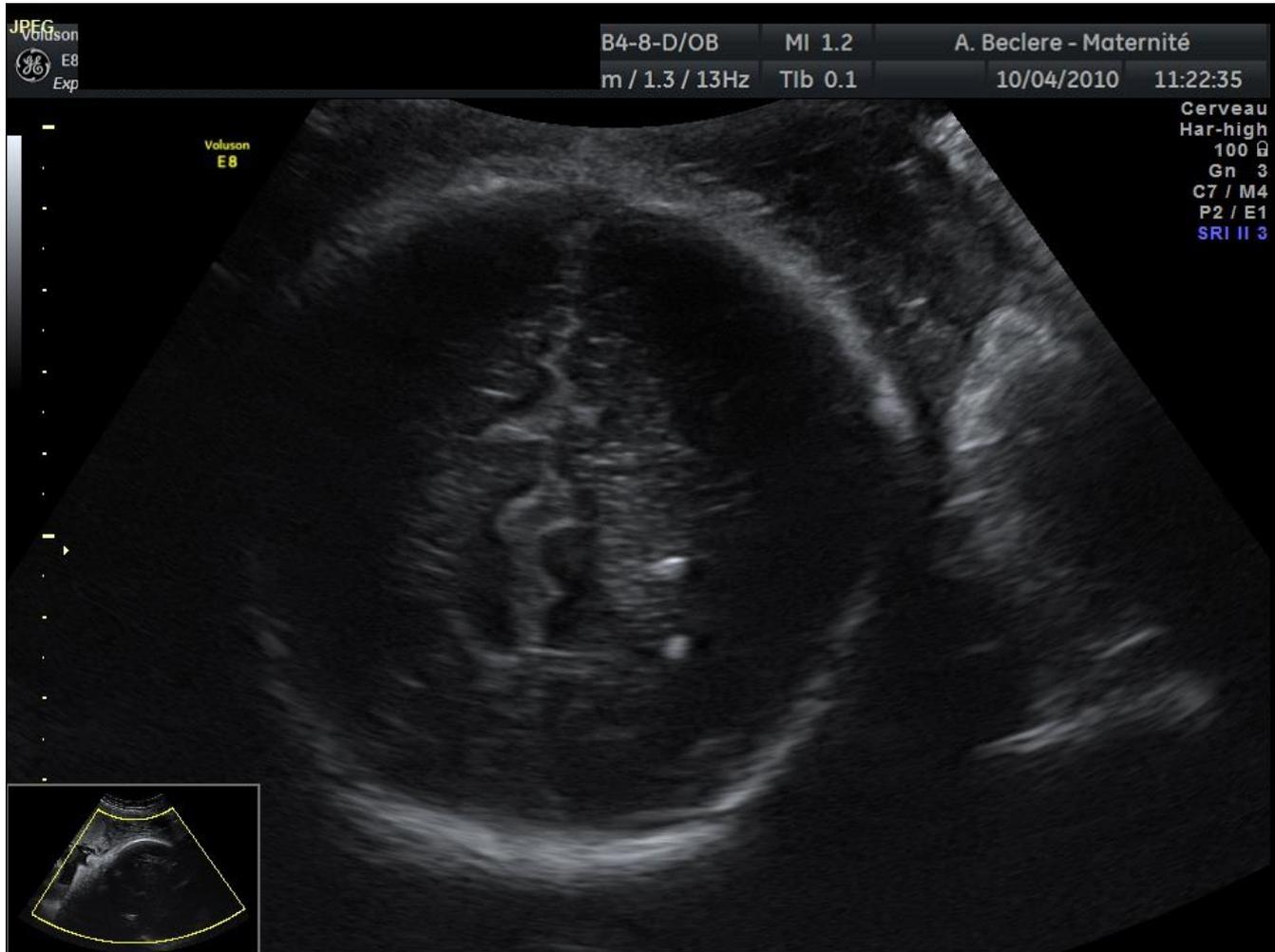
# ***Cerebral anomalies***

<b>Ventriculomegalies:</b>	<b>16/26</b>
<b>Intracranial densities:</b>	<b>18/26</b>
<b>Diffuse periventricular echogenicity</b>	<b>10/26</b>
<b>Periventricular cysts,</b>	<b>4/26</b>
<b>Microcephaly, callosal dysgenesis, septum cavum pellucidum agenesis and 1 short vermis.</b>	<b>1/26</b>

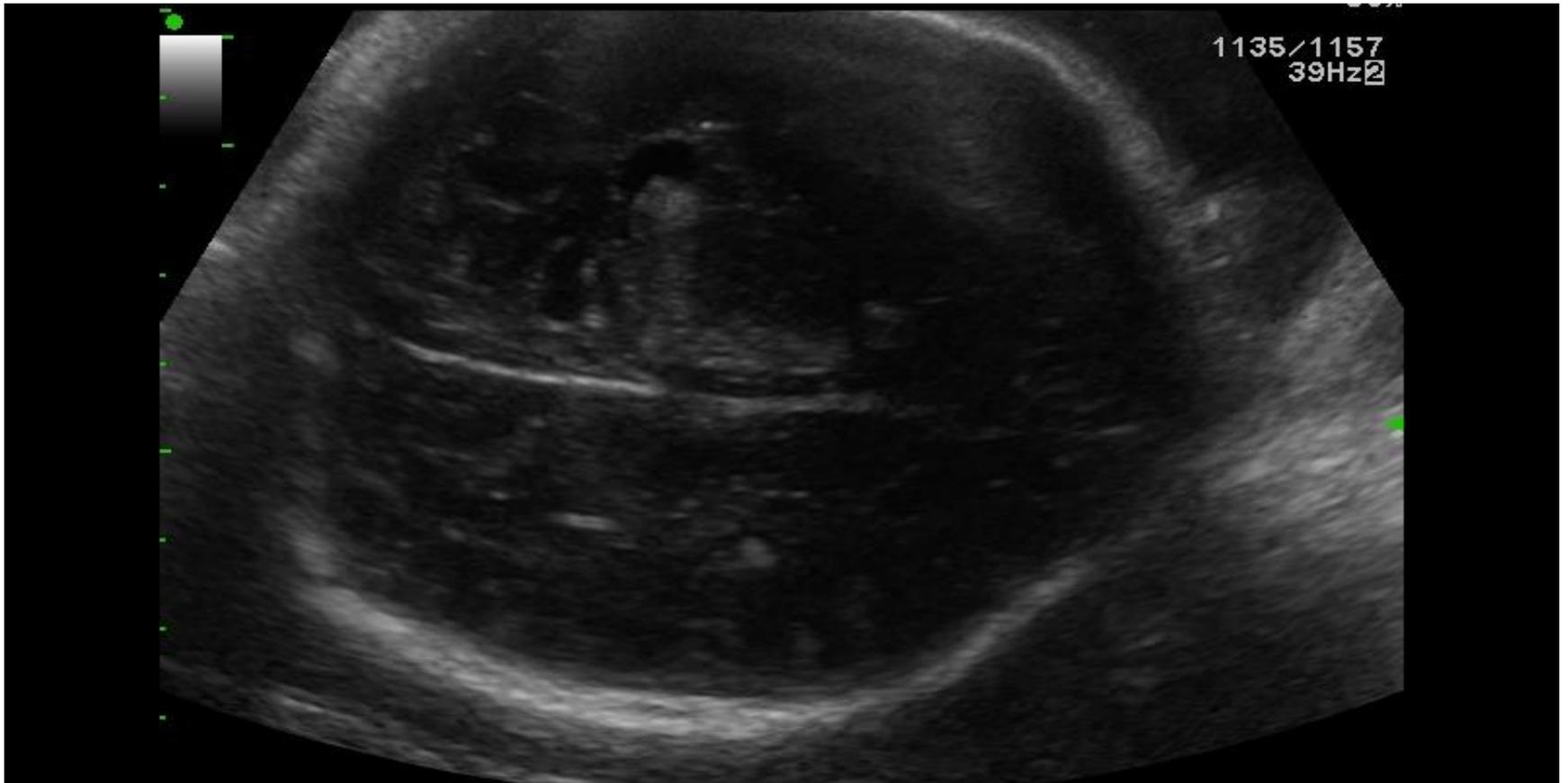
**Six cases (33,3%) of intracranial densities were isolated and twelve (66.6%) were associated with other signs.**

**All the ventriculomegalies progressed during follow-up ++++**

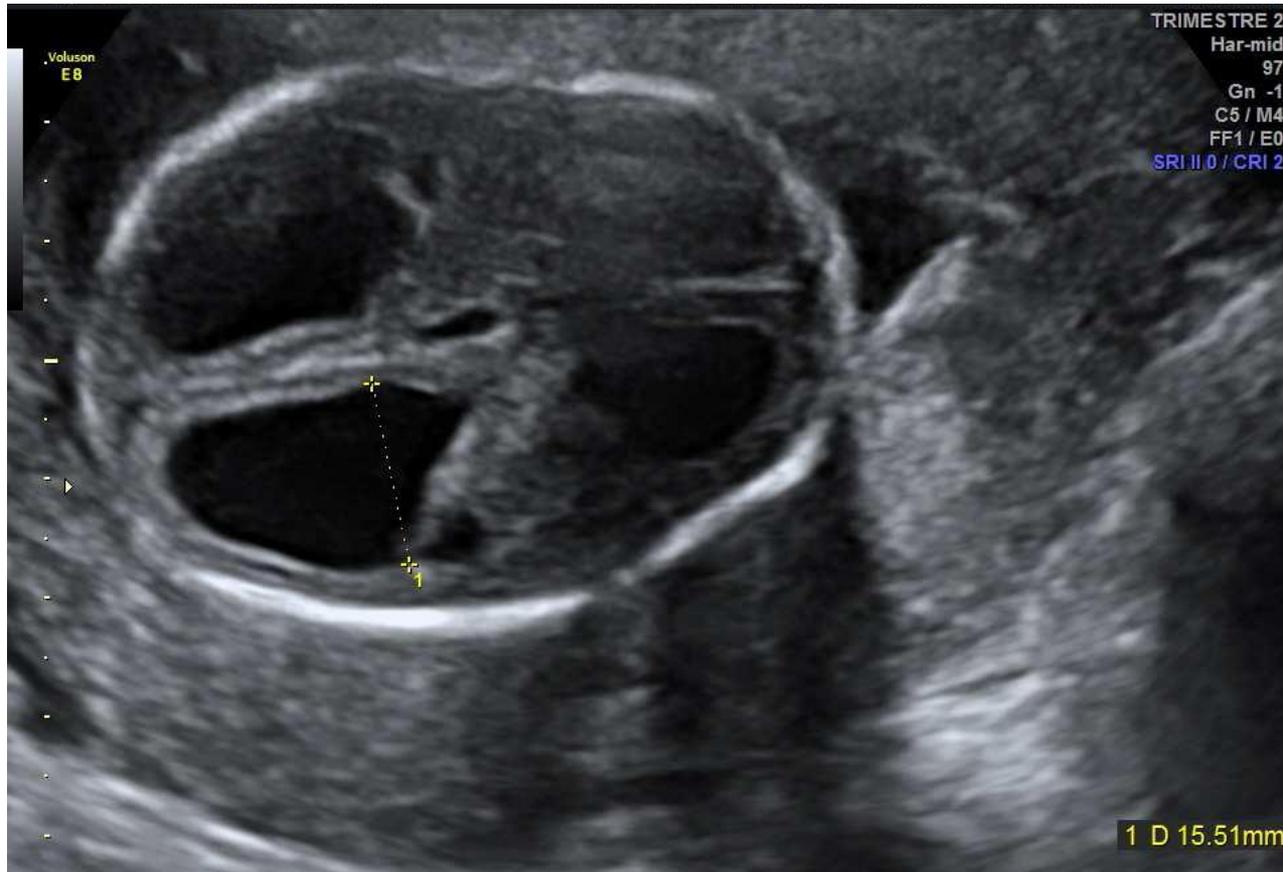
# Nodules intra-cérébraux



# ***Nodules intra-cérébraux***



# *Ventriculomégalie VL*





HdT-7.3Rx P:11.0 GB:62 DB:65

HITACHI CHU L  
ALOKA

HdT-7.3Rx P:7.78 GB:54 DB:65

1006/1036

Obst T2

Dist: 14.9mm  
Sonde:C35



HdT-7.3Rx P:7.78 GB:54 DB:65

HdT-7.3Rx

169/170

Obst T2

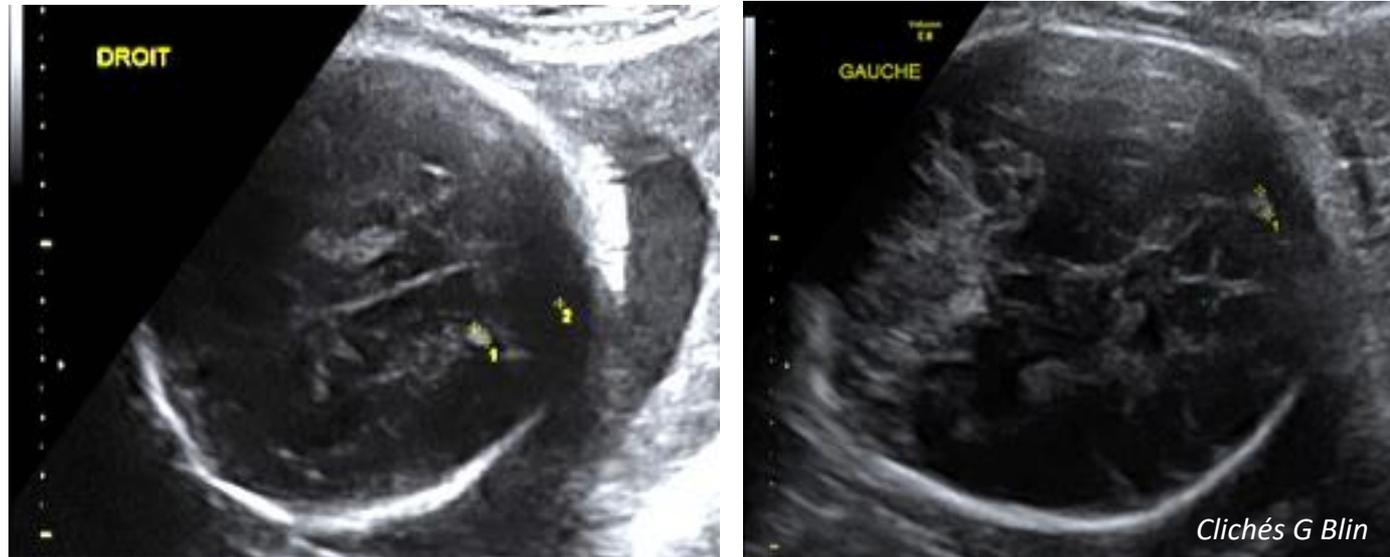
Sonde:C35

Obst T2

Sonde:C35

P:7.78 GB:54 DB:65					
aBIP:CFEF-97%	44.4mm	18s6j	1%ile	08-12-'16	
aPC:cfef 3-97	176mm	20s2j	167-205	28-11-'16	

# ***Densités intracérébrales isolées***



- **Neurological prognosis difficult to establish : good when not associated with hydrocephalus or other anomalies :**
  - *Dhombres et al. Fetal Diagn 2016* : 9 cases, 6 normal neurologic development, 1 visual impairment, 3 TOP
- **Relation with chorioretinitis :**
  - *Kieffer 2008 (n=300)* calcifications 7.3% at birth : **aOR chorioretinitis = 4.3**

# ***Extracerebral anomalies***

<b>Ascites</b>	<b>6/26</b>
<b>Intrauterine growth retardations</b>	<b>5/26</b>
<b>splenomegalies</b>	<b>4/26</b>
<b>Oligoamnios</b>	<b>4/26</b>
<b>Hyperechogenic bowel</b>	<b>3/26</b>
<b>Placental anomalies</b>	<b>3/26</b>
<b>Hepatomegalie</b>	<b>2/26</b>
<b>Polyhydramnios</b>	<b>2/26</b>

**All extracerebral signs were associated with cerebral abnormalities, except two cases of isolated fetal growth restriction.**

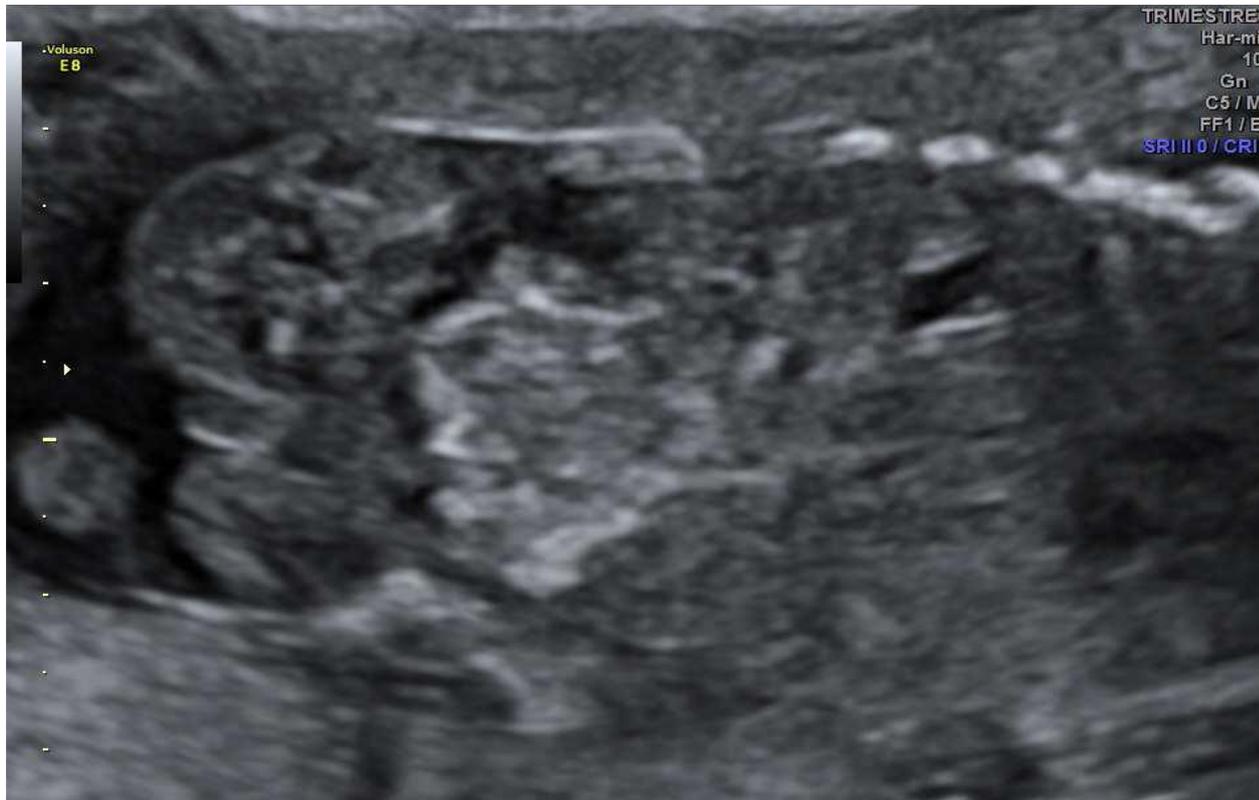
**Of the 26 fetuses, only 1 had stable lesions.**

# Placentite





# *Hyperéchogénicité intestinale*



# Ascite



# ***Surveillance échographique***

- **PCR NEG: TOUS les Mois**
  
- **POS: TOUS les 15 Jours**

# ***Traitement in utero de toxoplasmose***

## ■ **Posologies**

- **Pyriméthamine 50 mg : 1 cp / jour**
- **Sulfadiazine 500 : 3 cp (1,5 mg) x 2 / jour**
- *(Arrêt du Fansidar<sup>®</sup> en octobre 2017)*
- **Acide folinique 25 : 2 gélules (50 mg) / semaine**

## ■ **Conditions**

- **Information des femmes (couples)**
- **Hyperdiurèse alcaline (>2 litres/24h)**
- **Surveillance clinique (Lyell rare mais sévère)**
- **Surveillance biologique : Contrôler la NFS avant la première prise puis tous les 15 jours. En cas de neutropénie (PNN < 1500 / mm<sup>3</sup>), arrêt du traitement, poursuite ac folinique**
- **Echographie toutes les 2 semaines**

# ***Efficacité du traitement in utéro après DAN positif ?***

**Arguments indirects (absence d'essai clinique contrôlé) :**

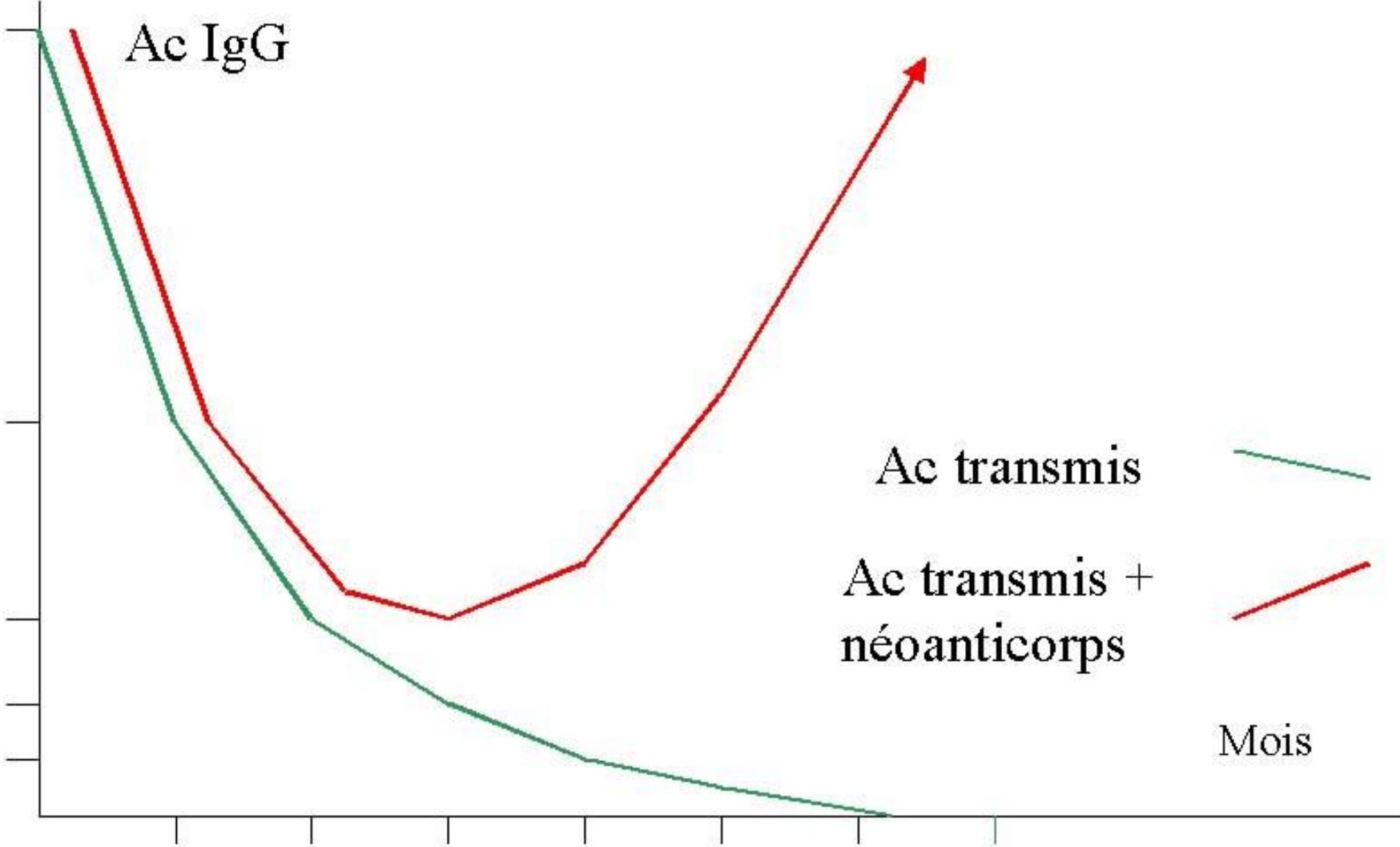
- ✓ **Analogie avec trt post-natal**
- ✓ **Trt précoce réduit le risque de séquelles** (*Foulon, 1999, Kieffer, 2008, Hotop, 2012*)
- ✓ **Diminution des signes cliniques chez les enfants suivis pour toxo congénitale après (17% vs 41%)** (*Wallon, 2013*)
- ✓ **Moins de signes cérébraux en cas de trt in utero en ajustant sur le terme** (*Cortina-Borja, EMSCOT, 2010*)

# Diagnostic néonatal

## Suivi sérologique

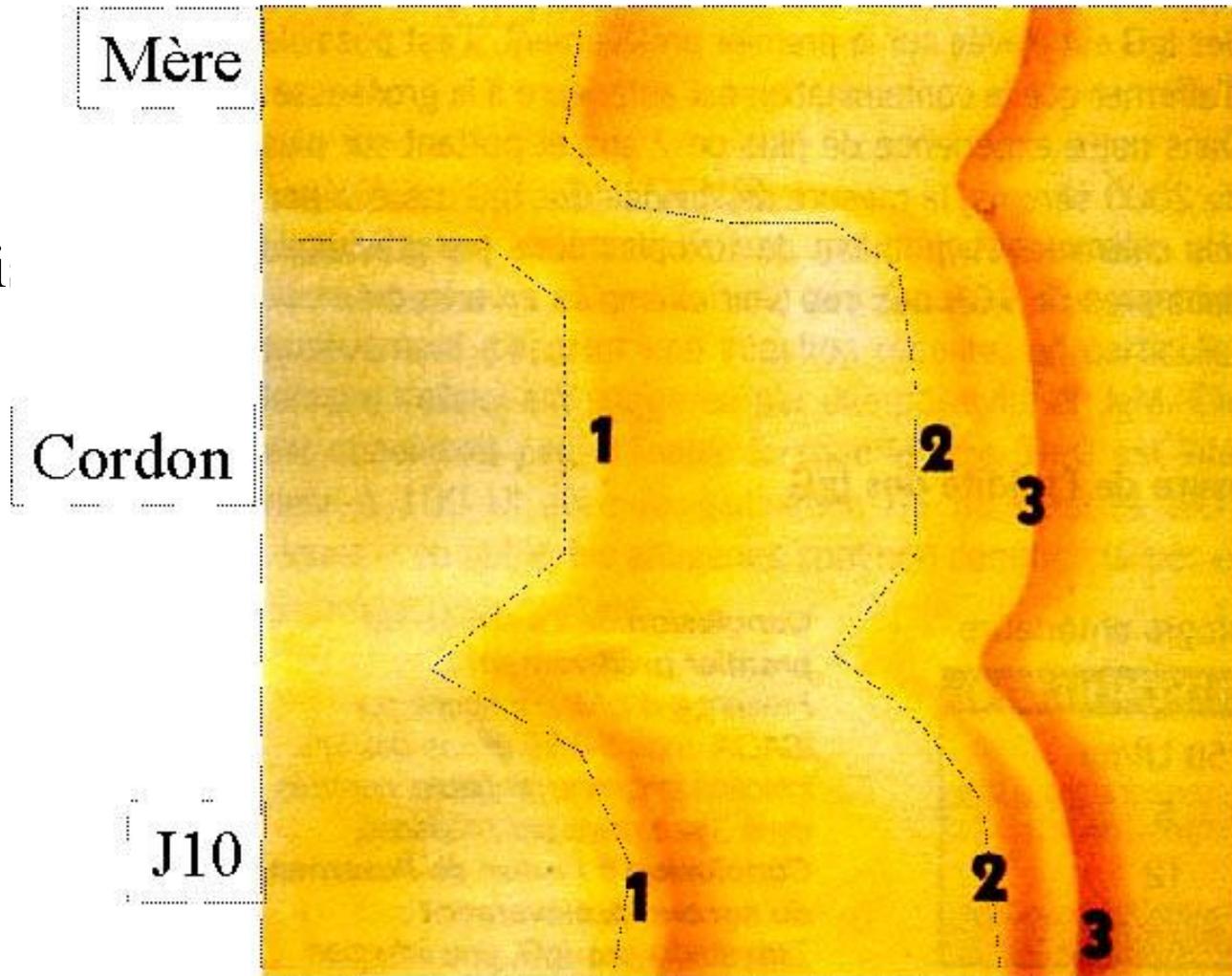
- **Anticorps IgG:**
  - Anticorps maternels transmis ou néoanticorps?
  - Cinétique en ELISA
- **Anticorps IgM, IgA = néoanticorps (après J10)**
- **Profils immunologiques comparés** entre mère et enfant
  - PIC-ELIFA,
  - PIC-WB

# Cinétique des anticorps IgG chez le nouveau-né



# PIC ELIFA

- 3 = Anticorps transmi
- 2 = Néoanticorps de même spécifité
- 1 = Néoanticorps de spécifité différente



# PIC-Western blot

Contamination 7ème mois de la grossesse

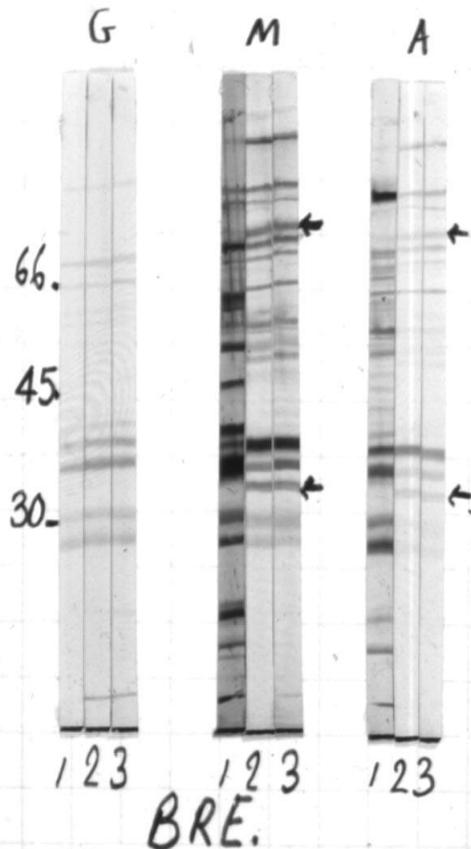
Western Blot toxoplasmose comparatif

Sérum Mère (1) / Sérum Cordon (2) / Sérum Enfant  
J10 (3)

IgG maternelles transmises

IgM et IgA dans le sang du cordon  
confirmées au 10ème jour de vie

Toxoplasmose congénitale





# ***TOXOGEST***

## ***Prevention of Congenital Toxoplasmosis With Pyrimethamine-Sulfadiazine vs. Spiramycine, A Randomized Trial***

**Laurent Mandelbrot,**

François Kieffer, Rémi Sitta, Hélène Laurichesse, Norbert Winer, Louis Mesnard, Alain Berrebi, Gwenaëlle Le Bouar, Jean-Paul Bory, Alexandra Benachi, Yves Ville, Franck Perrotin, Jean-Marie Jouannic, Florence Biquard, Claude d'Ercole, Véronique Houfflin-Debarge, Isabelle Villena, Rodolphe Thiébaud, for the Groupe d'étude Toxogest

***PHRC National***

*ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01189448*

# ***TOXOGEST : schéma général***

**Séroconversion toxo avérée  
Pas de traitement > 10 jours avant inclusion**

**Randomisation > 14SA**

**Groupe PS**

**Malocide 50 mg / j  
Adiazine 1 g x 3 /j  
Lederfoline 50 mg / sem**

**Groupe S**

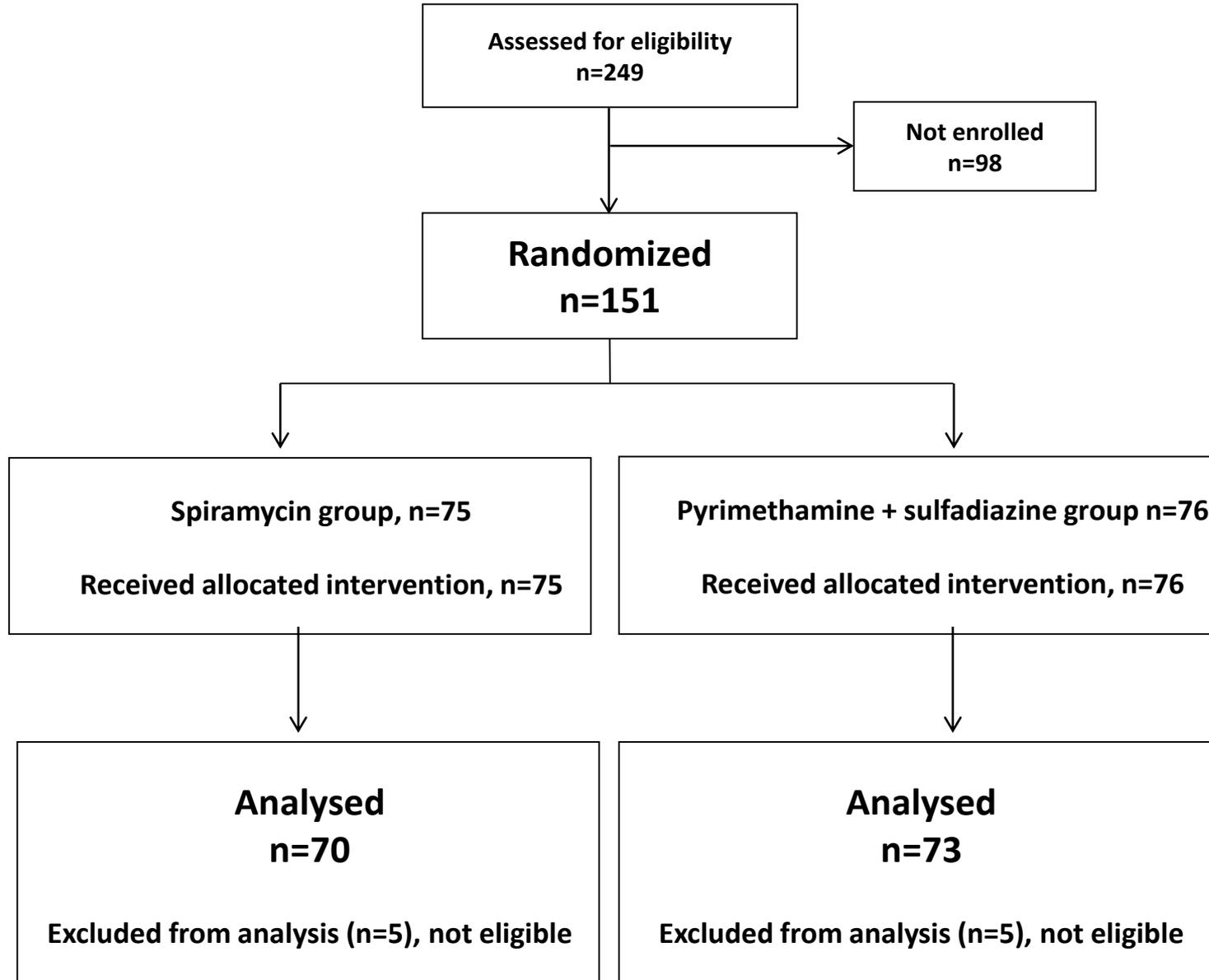
**Rovamycine 3M x3 /j**

**Amniocentèse**

**CAT usuelle**

**Critères de jugement : taux de transmission, tolérance**

# Flow chart



# Transmission

	Pyrimethamine + Sulfadiazine N=65		Spiramycine N=60		p
<b>Toxoplasmose Congénitale</b>	<b>12</b>	<b>18.5%</b> <b>[9.9; 30.0]</b>	<b>18</b>	<b>30.0%</b> <b>[18.8; 43.2]</b>	<b>0.147</b>
<i>18 enfants (12%) avec statuts indéterminé exclus de l'analyse</i>					

# ***Analyse multivariée de la transmission : interaction entre l'effet du traitement et le délai d'initiation***

	aOR de transmission (IC95%)	p
Age gestationnel à la seroconversion maternelle, pour +1 sem	1.19 (1.09 - 1.30)	$< 10^{-3}$
PS vs S, traitement initié < 3 sem (n = 34)	0.03 (0.00 - 1.63)	0,08
PS vs S, traitement initié $\geq$ 3 sem (n = 91)	1.20 (0.35 - 4.14)	0.77
Interaction pour la transmission par groupe et délai d'initiation		0.02

# ***Incidence des anomalies échographiques cérébrales***

- **Avant randomisation, pas d'anomalies cérébrales**
- **Apparition d'anomalies cérébrales :**
  - **6/70 (8.6%) dans le groupe spiramycine, 2 sévères avec IMG, 4 foyers hyperéchogènes**
  - **0/73 dans le groupe pyriméthamine/sulfadiazine (p=0.01)**

# ***Toxicités***

- **26 EIG (évènements indésirables graves) déclarés**
- **2 EIG attribuables aux médicaments de l'essai dans le groupe PS : toxidermies (dont une avec cytolyse hépatique), résolues sans complications après arrêt**
- **Incidence = 2/73 (3%)**
- **Pas de neutropénie ou autre toxicité hématologique sévère**

# ***TOXOGEST : discussion***

- **Premier essai randomisé sur la toxoplasmose périnatale**
- **Suggère que PS débuté rapidement après seroconversion maternelle réduirait le risque de transmission placentaire de T gondii**
- **Limite = manque de puissance**
- **Pas de placebo (non accepté en France) donc on ne sait pas si la spiramycine est utile ou non**
- **Application à la pratique clinique ? PS utilisé couramment dans certains pays après séroconversion aux 2e-3e trimestre**
- **Evaluation risques/bénéfices**
- **De nouvelles recherches sont nécessaires**
- **Envisager de nouveaux schémas de traitement prophylactique**

# ***Faut-il utiliser des traitements plus puissants en prophylaxie ?***

<b>Traitement</b>	<b>Efficacité parasiticide (sur trophozoïte) (F Derouin)</b>	<b>Tolérance maternofoetale</b>
<b>Spiramycine</b>	<b>parasitostatique faible (IC50 à 10x taux sérique)</b>	<b>bonne</b>
<b>Pyriméthamine + sulfadiazine (sulfadoxine)</b>	<b>le plus efficace synergie</b>	<b>toxicité hémato allergies</b>
<b>Cotrimoxazole (Bactrim°)</b>	<b>ensuite</b>	<b>moins toxique</b>
<b>Azithromycine ou clindamycine + PYR ou + atovaquone</b>	<b>action sur kystes-bradyzoïtes</b>	<b>non étudiés</b>

# ***Conclusions, Message clés:***

- **Le risque de transmission augmente avec le terme**
- **Les conséquences pour l'enfant diminuent avec le terme**
- **Infection congénitale Possible, mais rare, en cas**
  - **de primo-infection périconceptionnelle**
  - **Rare en cas de réinfection, réactivation (sauf immunodépression)**
- **En France: encore nécessité de dépister et traiter**