

PRISE EN CHARGE D'UNE SEROCONVERSION TOXOPLASMIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE

MANAGEMENT OF TOXOPLASMOSIS SEROCONVERSION DURING PREGNANCY

H. KHAIRI, M. FEKIH.

Service de Gynécologie Obstétrique - CHU Farhat Hached, Sousse.

Correspondance :

Pr. Hédi Khairi
Service de Gynécologie Obstétrique
CHU Farhat Hached - Sousse.

I- INTRODUCTION

La Toxoplasmose est l'une des affections parasitaires les plus fréquentes. Si elle est généralement bénigne, sa survenue pendant la grossesse peut être grave en raison du risque de lésions du système nerveux central du fœtus.

La primo-infection toxoplasmique peut entraîner chez le fœtus un avortement, une mort foetale in utero ou une toxoplasmose congénitale (TC) dont la gravité varie selon la date de la contamination maternelle [1, 2, 3, 4, 5].

Ainsi, la TC peut aller des formes graves, neurologiques en particulier, irréversibles voire mortelles, à des formes infracliniques susceptibles de donner à distance des lésions oculaires responsables de cécité.

L'infection foetale ne peut se développer qu'en fonction de conditions pathogéniques bien précises [1] :

- La parasitémie maternelle qui précède le développement de l'immunité lors d'une primo-infection.

- La placentopathie toxoplasmique avec une colonisation du placenta par des toxoplasmes qui est plus fréquente en fin de grossesse quand l'organe est plus développé et mieux irrigué.

- La contamination foetale qui est très variable en fonction de la virulence des parasites et surtout de la réponse immunitaire de l'hôte.

Le risque d'infection croît régulièrement du début à la fin de la grossesse [5, 6, 7, 8], au contraire de la gravité qui diminue au fur et à mesure, les séquelles foetales étant plus importantes lors d'infections précoces (tableau I).

Tableau I: Pronostic foetal de l'infection toxicologique maternelle

Epoque de l'infection maternelle	Risque foetal de transmission	Risque foetal de gravité
périconceptionnelle	Faible ~1%	Risque maximal
Avant 16 semaines d'aménorrhée	- important - mère traitée : 5% - mère non traitée : 15%	Risque maximal
Après 16 semaines d'aménorrhée	- maximal - 20% entre 16 - 20 SA - plus de 90% à terme.	D'autant moindre que l'infection est plus proche du terme.

SA : semaine d'aménorrhée

II- EPIDEMIOLOGIE

Le taux de séroconversion en cours de grossesse est estimé entre 3 et 6‰ en Tunisie [9]. Ce taux reste mal évalué du fait de l'irrégularité du suivi et du coût des examens sérologiques. Dans une thèse récente réalisée à Tunis, le taux des séroconversions était de 0,9‰ [10]. Le taux de toxoplasmose congénitale retrouvé dans cette série était de 21 pour 10 000 naissances vivantes [10]. En France, l'incidence des séroconversions est estimé à environ 1,5‰ [8]. Environ 15% des enfants contaminés in utero présenteront une pathologie sévère à la naissance (hydrocéphalie, chorioretinite, calcifications cérébrales) et 85% seront asymptomatiques à la naissance mais peuvent développer des séquelles ultérieurement en l'absence de traitement [8].

III- CONFIRMER LA SEREOCONVERSION TOXOPLASMIQUE

Le Diagnostic est facile quand les sérologies d'une patiente précédemment identifiée négative montrent l'apparition d'immunoglobulines spécifiques (Ig M et/ou Ig G) ou lorsqu'il y a une augmentation significative du taux des anticorps Ig G testés dans deux prélèvements séquentiels testés en parallèle avec présence d'Ig M (tableau 2).

Tableau II : Diagnostic facile de séroconversion

1 ^{er} prélèvement		2 ^{ème} prélèvement	interprétation
Ig G	IgM	Ig G (3 semaines)	Séroconversion+++
Négatif	Négatif	Positif	Séroconversion récente
Modéré	Positif	Elevé	

Le diagnostic de séroconversion toxoplasmique peut poser un problème dans certains cas.

Quelles sont les sérologies à problèmes ?

La présence d'Ig M spécifiques sur un premier sérum n'est plus synonyme de toxoplasmose évolutive [7]. En effet, les techniques immuno-enzymatiques très sensibles permettent de dépister des Ig M spécifiques bien au delà du stade aigu de l'infection, plusieurs mois à plus d'un an après la contamination. Ces Ig M sont qualifiées de résiduelles, leur titre est faible et leur présence complique l'interprétation des résultats sérologiques. De plus, au cours de l'infection toxoplasmique la cinétique des anticorps est variable selon la technique mise en œuvre pour les rechercher ; à cela viennent s'ajouter des réponses en anticorps très variables d'un individu à l'autre, d'où l'interprétation des résultats quelque fois difficile à formuler sur une seule sérologie.

Les sérologies à problème chez une femme enceinte sont [8] :

- première sérologie présentant des titres faibles d'Ig G et d'Ig M spécifiques : toxoplasmose récente avec réponse faible en Ig M ou bien toxoplasmose ancienne, voire Ig M résiduelles.

- un titre élevé d'Ig G spécifiques et stables avec présence d'Ig M : phase de plateau d'Ig G, habituellement atteint au minimum deux mois après la contamination et pendant plusieurs mois.

Dans ces cas là, des examens complémentaires sont indispensables pour dater la contamination maternelle.

IV- DATATION DE LA CONTAMINATION MATERNELLE

Les examens complémentaires sont basés sur la cinétique des anticorps (Ig E et Ig A spécifiques), le couplage de deux techniques complémentaires

pour le titrage des Ig G spécifiques et surtout le test d'avidité des Ig G spécifiques.

Au cours de la réponse immunitaire, les anticorps augmentent leur force de liaison à l'antigène et l'avidité désigne cette force avec laquelle un anticorps multivalent se lie à un antigène multivalent. Dans les maladies infectieuses, dont la toxoplasmose, l'avidité croît ainsi avec le temps, ce qui permet de dater l'infection.

Une avidité forte (>0,3) permet d'exclure une infection récente datant de moins de 4 mois. Un indice faible ou intermédiaire ne permet pas de conclure.

Un deuxième prélèvement, 3 semaines après est alors nécessaire.

L'augmentation significative du titre des Ig G et des Ig M spécifiques est le témoin d'une contamination récente datant de moins de 2 mois à la date du premier prélèvement.

Un taux stable d'Ig G permet d'affirmer que la contamination remonte à plus de 2 mois au premier prélèvement.

V- DIAGNOSTIC ANTENATAL

Le diagnostic de séroconversion étant posé, un traitement anti-parasitaire instauré avant la naissance peut diminuer le risque d'apparition de séquelles ultérieures [5].

Il est donc important de pouvoir disposer d'un diagnostic anténatal fiable pour établir le diagnostic d'infection fœtale, débiter un traitement adapté et orienter la surveillance et la prise en charge prénatale et postnatale.

En attendant la réalisation du diagnostic anténatal, il convient de prescrire un traitement parasitostatique par la Spiramycine, 9 millions d'unités par jour, afin de diminuer le risque de passage placentaire des toxoplasmes. Dans le cas de contaminations tardives, un traitement parasiticide par l'association pyriméthamine + sulfadoxine peut être d'emblée instauré [5].

Le diagnostic anténatal repose sur deux types d'explorations : morphologiques et biologiques.

L'échographie faite par un référent permet de détecter des anomalies témoignant d'une atteinte fœtale (dilatation ventriculaire, calcifications parenchymateuses périventriculaires, encéphalomalacie multikystique, hyperéchogénicité intestinale, hépatomégalie, ascite, épaississement placentaire, épanchements pleuraux...).

Une échographie normale n'élimine pas une toxoplasmose congénitale évolutive ; les chorioretinites ne sont pas accessibles à un diagnostic échographique [4].

L'IRM cérébrale fœtale est un examen très utile en complément de l'échographie pour dépister ou préciser des lésions cérébrales. Certaines équipes

la proposent s'il existe un doute échographique et de façon systématique aux alentours de 32 semaines d'aménorrhée.

L'amniocentèse proposée à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée avec un délai minimum de quatre semaines entre la date de contamination et la ponction, procure des outils biologiques (liquide amniotique) pour :

- **Inoculation à la souris** : réponse en 6 semaines, bonne sensibilité, isolement de la souche.

- **Recherche d'ADN toxoplasmique par Polymérase Chain Reaction (PCR)** : réponse en 48 heures, sensibilité : 65-80%, spécificité : 100%. Les performances de la PCR sur liquide amniotique sont très bonnes entre 17 et 26 semaines d'aménorrhée et moins bonnes pour les infections survenant en début et en fin de grossesse.

L'inoculation à la souris permet d'améliorer ainsi la sensibilité du diagnostic de l'infection fœtale [7].

Actuellement, il n'y a plus de place à la cordocentèse quelque soit le terme de la grossesse.

Le pronostic anténatal repose essentiellement sur l'imagerie (lésions échographiques majeures, lésions cérébrales à l'IRM). Certaines équipes ont trouvé par ailleurs une corrélation entre la charge parasitaire (quantification d'ADN par PCR sur liquide amniotique) et la gravité des lésions fœtales [11].

VI- CONDUITE A TENIR

Au terme de ce bilan prénatal, le diagnostic anténatal est soit [5] :

- **Négatif**, il faudra alors poursuivre le traitement par la spiramycine à la dose de 9 millions d'unités par jour jusqu'à la fin de la grossesse et réaliser une surveillance échographique mensuelle. L'objectif de ce traitement est de renforcer la barrière placentaire et limiter le passage transplacentaire de *Toxoplasma gondii*. Ceci permet une diminution du risque de transmission parasitaire au fœtus de 50 à 60% des cas (le risque passe de 60% sans traitement à 23% sous traitement). Son intérêt majeur réside dans son innocuité chez les femmes enceintes et le nouveau né. C'est une molécule parasitostatique qui présente un tropisme cellulaire et tissulaire élevé au niveau du placenta, du foie, de la rate et du cerveau. En cas d'intolérance à la spiramycine, la roxithromycine est prescrite.

- **Positif**, on modifiera alors le traitement avec introduction d'une thérapeutique parasiticide par l'association pyriméthamine + sulfadoxine en présence d'une imagerie fœtale normale avec une surveillance échographique tous les 15 jours [3,5]. Plusieurs protocoles ont été proposés :

* Pyriméthamine (50 mg/j) + Adiazine (3 g/j) : cures de 3 semaines alternées avec 3 semaines de Spiramycine.

* Pyriméthamine, 25 mg et Sulfadoxine, 500 mg : 2 cp toutes les semaines.

Cures de 3 semaines alternées avec la Spiramycine ou toutes les semaines jusque en fin de grossesse. L'adjonction d'acide folique doit être systématique, 50 mg par semaine.

Les effets secondaires peuvent être graves avec des réactions cutanées allergiques graves (Syndrome de Lyell...) et anomalies hématologiques. D'où la nécessité d'une surveillance maternelle hématologique tous les quinze jours.

Une interruption médicale de grossesse sera discutée avec la patiente dans le cadre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic anténatal en présence d'anomalies échographiques fœtales majeures, essentiellement cérébrales entre 8 et 32 semaines d'aménorrhée. L'interruption médicale de grossesse en cas de contamination précoce (avant 8 semaines d'aménorrhée) est sujet de controverse.

En post-natal, même si le traitement in utero a été bien suivi, il faut suivre ces enfants sur le plan sérologique et cliniquement sur le plan cérébral et oculaire pendant plusieurs années. Un bilan clinique et radiologique doit être pratiqué systématiquement à la naissance (un diagnostic prénatal négatif n'exclut pas une toxoplasmose fœtale). Une échographie trans-fontanelle, une radiographie du crâne, un fond d'œil par ophtalmologue expérimenté et une IRM cérébrale si anomalies à l'échographie seront pratiquées à la naissance.

Le bilan biologique est très important car souvent les toxoplasmoses congénitales sont asymptomatiques. Il repose sur :

- la recherche du parasite sur le placenta et sang du cordon,

- la recherche d'anticorps spécifiques sur sang du cordon et sang périphérique,

- les profils immunologiques comparés mère-enfant par Western-Blot qui permet de différencier les anticorps maternels transmis des anticorps synthétisés par le nouveau-né. La présence de spécificités supplémentaires chez l'enfant permet d'affirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale.

Un bilan négatif à la naissance n'élimine pas formellement une contamination de l'enfant. Il est indispensable de poursuivre une surveillance sérologique mensuelle. La durée du traitement en cas de bilan néonatal positif est d'au moins un an.

VII- CONCLUSION

La primo-infection toxoplasmique au cours de la

grossesse expose au risque de passage trans-placentaire de toxoplasme et à une foetopathie parfois sévère. En absence d'immunoprophylaxie, la prévention de la toxoplasmose congénitale demeure aujourd'hui basée sur trois approches principales : une prévention primaire basée sur des règles hygiéno-diététiques pour prévenir l'infection maternelle ; une prévention secondaire qui consiste à traiter l'infection maternelle pour limiter le passage placentaire et une prévention tertiaire qui consiste à dépister précocement une atteinte congénitale et prescrire un traitement diffusant chez le fœtus et atteignant les lésions viscérales infracliniques chez l'enfant.

Récemment les progrès du diagnostic biologique, et en particulier l'avènement de la technique PCR remettent en cause les stratégies diagnostiques existantes au profit de l'amniocentèse.

Ainsi, le traitement in utero a permis d'éviter un grand nombre d'interruptions de grossesse abusives, cette dernière solution ne devant aujourd'hui être proposée qu'en cas de lésions organiques détectées lors de la surveillance échographique.

REFERENCES

1. Coureur J, Cottin JF. Toxoplasmose en 1994. Méd. Armée 1994 ; 22 : 373-8.
2. Desmots G, Courreur J. Toxoplasmose congénitale : Etude prospective de l'issue de grossesse de 542 femmes atteintes de toxoplasmoses acquises en cours de gestation. Sem Hôp Paris 1986 ; 62 : 1418-22.
3. Garin JP, Mojon M, Piers M, Chevalier N. Surveillance et traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau né. Pédiatrie 1989 ; 44 : 705-12.
4. Abboud P, Harika G, Seniez D, Gabriel R, Bednarrezyk L, Chemla C, Quereux C. Signes échographiques de la foetopathie toxoplasmique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997 ; 26 : 40-4.
5. Giovangrandi Y, Costa JM, Malka D. Maladies infectieuses au cours de la grossesse, toxoplasmose et grossesse : diagnostic, prévention, risques fœtaux, conséquences thérapeutiques. Rev Prat 1995 ; 45 : 2065-83.
6. Halafed P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase chain reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med 1994 ; 331 : 695-99.
7. Jenum PA, Stra Y, Pedersen B. Development of specific immunoglobulins G, M and A following primary *toxoplasma gondii* infection in pregnant women. J Clin Microbiol, 1998 ; 36: 2907-13.
8. Piratlong F. Toxoplasmose et grossesse: le point sur le suivi sérologique. Gynecol Obstet Fert 2002 ; 30 : 237-43.
9. Trabelsi L. La toxoplasmose acquise et congénitale : aspects épidémiologiques, cliniques et sérologiques. Thèse Médecine, Faculté de Médecine - Sfax (Tunisie), 1999, N°1840.
10. Ben Amara A . La toxoplasmose congénitale : aspects épidémiologiques, cliniques et sérologiques. Thèse Médecine, Faculté de Médecine - Tunis (Tunisie), 2001.
11. Romand S, Chosson M, Franck J et al. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *toxoplasma gondii*. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190(3) : 797-802.