



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Point de vue d'expert

Toxoplasmose pendant la grossesse : proposition actuelle de prise en charge pratique

Toxoplasmosis in pregnancy: Practical Management

L. Mandelbrot^{a,b,c,d,*}, F. Kieffer^{d,e}, M. Wallon^{f,g}, N. Winer^h, J. Massardier^{g,i}, O. Picone^{a,b,c,d},
F. Fuchs^{j,k,l}, G. Benoist^m, P. Garcia-Mericⁿ, C. L'Ollivier^o, L. Paris^p, R. Piarroux^{p,q},
I. Villena^{r,s}, F. Peyron^{f,g}

^a AP-HP hôpital Louis-Mourier service de gynécologie-obstétrique, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes France

^b Université de Paris, Paris, France

^c Inserm IAME-U1137, Paris, France

^d FHU PREMA, Paris, France

^e Assistance Publique-hôpitaux de Paris, hôpital Armand Trousseau, Service de néonatalogie, Paris, France

^f Hospices Civils de Lyon, hôpital de la Croix-Rousse, service de parasitologie-Mycologie Médicale, Lyon, France

^g INSERM U1028-CNRS UMR 5292, université Claude-Bernard, université Lyon-1, Bron, France

^h Centre hospitalier universitaire de Nantes, service de gynécologie-obstétrique, et NUN, INRA, UMR 1280, Phan Université de Nantes, 44000 Nantes, France

ⁱ Hospices civils de Lyon, hôpital de la Croix-Rousse, service de gynécologie-obstétrique, Lyon, France

^j Service de gynécologie obstétrique CHU de Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371, avenue du Doyen Gaston-Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France

^k Inserm, CESP Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, U1018, Reproduction et Développement de l'enfant, 94807 Villejuif, France

^l Institut Desbrest d'épidémiologie et de santé publique, UMR inserm - université de Montpellier, Montpellier, France

^m Obstetrics and gynecology, Caen university Hospital, 14000 Caen, France

ⁿ Assistance Publique-hôpitaux de Marseille, service de médecine néonatale, hôpital de la Conception, Marseille, France

^o Aix Marseille Université, IRD, AP-HM, SSA, VITROME, IHU Méditerranée Infection, Marseille, France

^p Assistance Publique-hôpitaux de Paris, hôpital Pitié-Salpêtrière, service de Parasitologie, Paris, France

^q Sorbonne Université, IPLESP UMR 1136, inserm, Paris, France

^r Service de parasitologie-mycologie, centre national de référence de la toxoplasmose, centre de ressources biologiques toxoplasma, CHU Reims, Reims, France

^s EA 7510, laboratoire parasitologie-mycologie, université Reims Champagne -Ardenne, Reims, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 1^{er} novembre 2020

Mots clés :

Toxoplasmose
Congénitale
Grossesse
Transmission mère-enfant
Foetopathies
Diagnostic anténatal
Amniocentèse
Prophylaxie
Traitement in utero
Spiramycine
Piriméthamine
Sulfamides

RÉSUMÉ

Si la toxoplasmose congénitale paraît bénigne en France de nos jours, c'est notamment grâce au traitement précoce des femmes enceintes, des fœtus et des nouveau-nés. Ainsi, le programme de dépistage et de prévention français est maintenu malgré la chute d'incidence de la toxoplasmose. En cas de suspicion de séroconversion, le diagnostic sérologique est parfois délicat, surtout en cas de présence d'IgM au premier trimestre, nécessitant l'avis d'un laboratoire expert. En cas de séroconversion maternelle, la femme doit être orientée rapidement vers un centre expert, qui décidera avec elle d'un traitement et d'un diagnostic anténatal. Bien qu'il n'y ait pas de preuve irréfutable, de nombreux éléments plaident en faveur d'un traitement prénatal prophylactique actif débuté le plus tôt possible (idéalement dans les 3 semaines suivant la séroconversion) pour réduire les risques de transmission materno-fœtale et de symptômes chez l'enfant. Aujourd'hui, les traitements de première intention en prévention de la transmission materno-fœtale sont : (1) avant 14 SA, la spiramycine ; (2) à partir de 14SA une association pyriméthamine et sulfamide (P-S). Dans un deuxième temps, les résultats d'une amniocentèse permettent de guider la prise en charge prénatale et néonatale. En cas d'infection fœtale, l'initiation le plus tôt possible d'un traitement par P-S permet de réduire les risques d'atteintes cérébrales ou oculaires. Des recherches sont encore nécessaires pour valider de nouvelles approches de prévention de la toxoplasmose congénitale.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurent.mandelbrot@aphp.fr (L. Mandelbrot).

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.003>

2468-7189/© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS.

A B S T R A C T

Keywords:

Toxoplasmosis
Congenital
Pregnancy
Mother-to-child transmission
Fetal infection
Prenatal diagnosis
Amniocentesis
Fetal therapy
Spiramycin
Pyrimethamine
Sulfonamides

The burden of congenital toxoplasmosis has become small in France today, in particular as a result of timely therapy for pregnant women, fetuses and newborns. Thus, the French screening and prevention program has been evaluated and recently confirmed despite a decline over time in the incidence of toxoplasmosis. Serological diagnosis of maternal seroconversion is usually simple but can be difficult when the first trimester test shows the presence of IgM, requiring referral to an expert laboratory. Woman with confirmed seroconversion should be referred quickly to an expert center, which will decide with her on treatment and antenatal diagnosis. Although the level of proof is moderate, there is a body of evidence in favor of active prophylactic prenatal treatment started as early as possible (ideally within 3 weeks of seroconversion) to reduce the risk of maternal-fetal transmission, as well as symptoms in children. The recommended therapies to prevent maternal-fetal transmission are: (1) spiramycin in case of maternal infection before 14 gestational weeks; (2) pyrimethamine and sulfadiazine (P-S) with folic acid in case of maternal infection at 14 WG or more. Amniocentesis is recommended to guide prenatal and neonatal care. If fetal infection is diagnosed by PCR on amniotic fluid, therapy with P-S should be initiated as early as possible or continued in order to reduce the risk of damage to the brain or eyes. Further research is required to validate new approaches to preventing congenital toxoplasmosis.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

Le dépistage sérologique de la toxoplasmose chez la femme enceinte est obligatoire en France, alors qu'il est très peu pratiqué dans d'autres pays. En raison d'une chute de l'incidence des cas de séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse [1], la pertinence de ce dépistage a été réévaluée récemment par un groupe de travail du Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français [2]. Au vu des données scientifiques [3], ce groupe s'est prononcé en faveur de la poursuite du programme de prévention de la toxoplasmose congénitale. Avec une prophylaxie et un traitement prénatals efficaces, un programme de dépistage prénatal reste intéressant d'un point de vue médico-économique [4,5] En effet, le dépistage permet d'intervenir à plusieurs niveaux successifs :

- la prévention primaire par des mesures hygiéno-diététiques pour les femmes séronégatives ;
- le traitement prophylactique en cas de séroconversion ;
- le diagnostic anténatal par amniocentèse avec PCR ;
- le traitement anténatal précoce en cas d'infection fœtale ;
- l'interruption médicale de grossesse en cas de pronostic très défavorable ;
- le traitement et le suivi des enfants ayant une toxoplasmose congénitale.

En France environ 70 % des femmes enceintes ne sont pas immunisées contre *T. gondii*, et 0,2 % d'entre elles vont s'infecter au cours de la grossesse. Le risque de transmission materno-fœtale augmente fortement avec l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle, passant de 1 % environ en période périconceptionnelle à 15 % au 1^e trimestre, 44 % au 2^e trimestre et 71 % à la fin du 3^e trimestre [6]. La plupart des toxoplasmoses congénitales sont asymptomatiques à la naissance. Les formes sévères, à type de fœtopathies généralisées ou avec une hydrocéphalie, sont peu fréquentes et ne concernent que les infections du 1^e et du 2^e trimestre [7]. Les atteintes oculaires sont plus fréquentes, de l'ordre de 30 % avec un suivi de 10 ans [8]. Elles peuvent survenir quel que soit l'âge gestationnel de l'infection et se manifester de façon différée jusqu'à l'âge adulte, mais le risque de cécité est faible [8].

La HAS a émis des recommandations concernant la toxoplasmose pendant la grossesse en 2009 [9] et 2017 [10], qui mettent l'accent sur la prévention primaire et l'orientation de toute femme ayant une séroconversion suspectée ou confirmée, rapidement

vers une équipe ayant une expertise reconnue, en lien avec un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

2. Diagnostic sérologique de l'infection maternelle

L'interprétation des sérologies est le plus souvent aisée du fait du dépistage systématique en France, mais la datation voire le diagnostic d'une infection maternelle peuvent s'avérer délicats, nécessitant le recours à un laboratoire expert en parasitologie [10]. Lorsque la sérologie a été réalisée en préconceptionnel, l'interprétation est plus simple.

2.1. Sérologie initiale au premier trimestre

IgG et IgM négatifs : la patiente est non-immunisée, il faut donner les conseils hygiéno-diététiques classiques et suivre la sérologie tous les mois. En cas de sérologie négative pendant toute la grossesse, il est inutile de faire une sérologie au cordon, mais il est recommandé par la HAS de contrôler la sérologie maternelle à l'accouchement car les séroconversions de fin de grossesse sont à haut risque de transmission [11].

Présence d'IgG sans IgM : il est possible de conclure, avec un risque d'erreur [11] minime, à une infection antérieure à la grossesse.

Présence d'IgG et IgM (Fig. 1) : il faut estimer la datation de l'infection maternelle, qui peut être récente ou ancienne. En premier lieu, il faut rechercher une sérologie effectuée avant la grossesse ou rechercher un sérum antérieur conservé (pour β HCG par exemple). L'interrogatoire retrouve parfois un potentiel contact (voyage, séjour à la campagne) ou des signes cliniques (fièvre, adénopathies cervicales postérieures). Un contrôle sérologique à 2 ou 3 semaines d'intervalle, ainsi qu'un test d'avidité des IgG sur le premier sérum et l'avis d'un laboratoire expert sont nécessaires pour dater l'infection. Si l'avidité est élevée, il est possible de conclure que l'infection date de plus de 3 à 5 mois selon les réactifs [35]. Lorsque l'avidité est faible, une infection récente est possible mais pas certaine, car la maturation de l'avidité peut prendre plusieurs mois [12,13]. Il faut contrôler le taux des anticorps après 3 semaines avec étude des sérums en parallèle par la même technique dans le même laboratoire. Si le titre des IgG augmente de façon significative ($\times 2$ ou plus), le parasitologue pourra conclure à une infection datant de moins de 2 mois. Lorsque le taux des anticorps est stable, l'infection est plus ancienne (> 2 mois par rapport à la première sérologie) [11]. La datation est

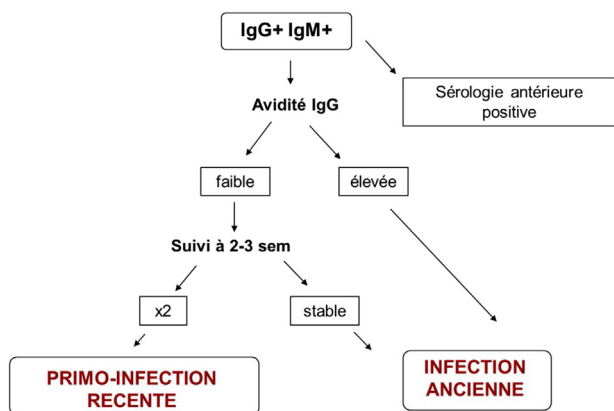


Fig. 1. Estimation de la date d'infection maternelle en cas de première sérologie de grossesse avec présence d'IgG et d'IgM anti-toxoplasme.

d'autant moins précise que la première prise de sang est tardive dans la grossesse.

2.2. Suivi sérologique mensuel chez une femme séronégative

Apparition d'IgM et d'IgG : il s'agit d'une séroconversion vraie. La date de l'infection maternelle est estimée à mi-chemin entre la sérologie positive et la dernière sérologie négative, ce qui peut être affiné par les laboratoires experts.

Apparition d'IgM isolées : la mise en évidence d'IgG spécifiques de la toxoplasme est nécessaire pour confirmer la séroconversion [11,14]. Les IgM seules ne permettent donc pas d'attester d'une primo infection, car elles peuvent être non-spécifiques. Il faut prendre l'avis d'un laboratoire expert. En cas d'apparition d'IgM isolées proche de l'accouchement, il faut réaliser une sérologie maternelle et une sérologie au sang du cordon avec comparaison des profils anticorps mère-enfant et une sérologie de contrôle à 1 mois post partum.

Tableau 1

Administration et surveillance des principaux traitements utilisés dans la toxoplasme pendant la grossesse [20,36].

| Médicament | Mécanisme d'action | Posologie | Effets secondaires | Précautions |
|---|---|---|---|--|
| Protocole 1: spiramycine spiramycine (Rovamycine [®]) | Macrolide Inhibiteur de la translation de protéines Faible activité parasitostatique Passage placentaire faible, accumulation dans le placenta | 1 comprimé à 3 millions d'unités matin, midi et soir aux repas | Habituellement bien tolérée Troubles gastro-intestinaux Rarement allongement du QT avec arythmie | Rares contre-indications: allergie, syndrome du QT long Eviter en cas de déficit en G6PD (discuter avec centre expert) |
| Protocole 2: pyriméthamine + sulfonamide (P-S) pyriméthamine (Malocide [®]) | Inhibition de la synthèse d'acide folique (dihydrofolate reductase) Synergie avec les sulfamides Bon passage placentaire | 1 cp à 50 mg/jour | Toxicité médullaire: leucopénie, thrombopénie, anémie macrocytaire Risque malformatif au 1 ^e trimestre | Acide folinique NFS avant la première prise puis tous les 15 jours. En cas de neutropénie (PN < 1500/mm ³), arrêter le traitement et poursuivre l'acide folinique. Contrôler la NFS 15 jours plus tard, et reprendre le traitement lorsque les PN sont > 1500/mm ³ En cas de rash ou réaction allergique: arrêt du traitement Eviter au 1 ^e trimestre |
| Sulfadiazine (Adiazine [®]) | Inhibition de la synthèse d'acide folique (dihydroptéroate synthetase) Synergie avec la pyriméthamine Bon passage placentaire | 6 cp à 500 mg/jour en 2 prises | Eruptions cutanées. Rares cas de syndromes de Lyell et Stevens-Johnson Cristallurie | Acide folinique Eviter en cas de déficit en G6PD (discuter avec centre expert) Hyperdiurèse alcaline (au moins 2 litres par 24 heures avec un pH urinaire > 6,5) En cas de rash ou réaction allergique: arrêt du traitement L'acide folique (Spéciafoldine [®]) n'est pas efficace |
| Acide folinique (Folinoral 25 [®]) | Supplémentation en folates | 50 mg (2 gélules à 25 mg) par semaine | - | L'acide folique (Spéciafoldine [®]) n'est pas efficace |

Apparition d'IgG isolées sans IgM : il peut s'agir d'un changement de seuil de détection, de technique de dosage (les techniques n'étant pas standardisées, des discordances de statut sérologique sont possibles dans les taux faibles), d'une erreur de saisie, ou de la conséquence d'un traitement par immunoglobulines polyvalentes, exceptionnellement d'une primo-infection sans IgM [15]. Il faut demander un contrôle des sérums en parallèle dans un laboratoire expert.

3. Traitement antiparasitaire

3.1. Quels sont les traitements disponibles ?

Parmi les traitements étudiés chez l'adulte et l'enfant [16-18], le traitement de référence de la toxoplasme est la combinaison de pyriméthamine et d'un sulfamide (P-S) [19]. Il s'agit du traitement également utilisé chez le nouveau-né. Pendant la grossesse, seuls 3 types de traitement ont fait l'objet d'études, l'association P-S, la spiramycine et dans une moindre mesure le cotrimoxazole [20] (Tableau 1).

La spiramycine est bien tolérée, mais son activité parasitostatique est faible. Elle s'accumule dans le placenta, mais a peu de passage transplacentaire et n'est pas efficace sur la toxoplasme fœtale. Elle est utilisée uniquement comme traitement prophylactique.

La pyriméthamine est très efficace, avec une forte activité parasiticide sur le tachyzoïte mais aucune activité sur les kystes, avec un bon passage transplacentaire.

Le triméthoprime est efficace et sans toxicité hématologique importante, mais son activité parasiticide est 10 à 100 fois inférieure à celle de la pyriméthamine.

Les sulfamides (sulfadiazine, sulfaméthoxazole et sulfadoxine) sont parasitostatiques sur les tachyzoïtes, et ont un bon passage transplacentaire.

Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR) (voir Tableau 1) (essentiellement la pyriméthamine) et les sulfamides

sont synergiques car ils agissent en cascade sur la voie de synthèse des folates. Leurs associations sont d'une grande efficacité sur *T. gondii*. Trois associations existent : pyriméthamine-sulfadiazine, pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar[®], actuellement non disponible, l'association devant être produite sur demande) et triméthoprime-sulfaméthoxazole (co-trimoxazole).

L'association pyriméthamine-sulfadiazine est bien étudiée in vitro, in vivo et en clinique, en particulier pour le traitement de la toxoplasmose chez les immunodéprimés. L'activité antiparasitaire est rapide et remarquablement efficace dans les différents organes, notamment le cerveau. En revanche, elle n'est pas efficace sur les formes tardives avec kystes. Le cotrimoxazole a été peu étudié chez la femme enceinte dans cette indication, et semble moins efficace expérimentalement que l'association P-S.

Concernant les autres médicaments actifs contre *T. gondii*, aucun n'a été étudié dans cette indication chez la femme enceinte. Au plan de la tolérance foeto-maternelle, les macrolides, notamment l'azithromycine et la clindamycine peuvent être prescrits pendant la grossesse compte tenu de l'expérience de leur utilisation pour d'autres indications. A l'inverse il n'y a pas de donnée de tolérance pour l'atovaquone.

3.2. Tolérance maternelle des traitements anténataux de la toxoplasmose par P-S

La toxicité de la pyriméthamine est liée à son activité sur le métabolisme de l'acide folique, pouvant entraîner une thrombopénie, une anémie macrocytaire, une neutropénie voire une agranulocytose, dont la prévention repose sur l'administration concomitante d'acide folinique-et pas folique (qui serait inefficace). Les sulfamides sont contre-indiqués en cas d'allergie aux sulfamides (réactions allergiques rares mais pouvant être graves, syndrome de Lyell, DRESS syndrome) ou de déficit en G6PD. La tolérance de P-S chez la femme enceinte est globalement bonne. Dans l'étude TOXOGEST [21], il y a eu 3 % d'allergies cutanées réversibles et aucun cas d'hématotoxicité. Dans le registre autrichien [22] une réaction allergique et 4 autres cas d'intolérance à P-S ont été notés sur 1007 cas. Dans une cohorte allemande [23] il y a un cas d'hypersensibilité à la sulfadiazine et dans une étude de cohorte européenne EMSCOT [24] le traitement a été arrêté ou suspendu en raison d'effets secondaires chez 3,4 % des femmes traitées par P-S.

3.3. Tolérance foetale

La tolérance foetale après traitement P-S est bonne, notamment aucune toxicité hématologique n'a été rapportée.

La pyriméthamine étant anti-folique, l'exposition pendant la période de la conception jusqu'à 6SA augmente le risque de défaut de fermeture du tube neural. La supplémentation en acide folinique (et non en acide folique) devrait prévenir ce risque. Par prudence, la pyriméthamine est contre-indiquée au premier trimestre.

Il a été par ailleurs suggéré que l'utilisation de sulfamides en période prénatale immédiate pourrait entraîner des icteres néonataux. En fait, une grande expérience avec P-S dans la prévention du paludisme et surtout du cotrimoxazole chez les femmes infectées par le VIH indique que les sulfamides peuvent être utilisés jusqu'à terme, en surveillant le nouveau-né.

3.4. Efficacité du traitement préventif de la transmission materno-foetale du toxoplasme

La spiramycine est utilisée comme prophylaxie en France depuis 40 ans, suite aux travaux de Desmonts et Couvreur [25,26]. Il n'y a jamais eu d'essai contre placebo et les études

rétrospectives étaient entachées d'un biais d'indication, faute d'ajustement sur l'âge gestationnel, qui est le déterminant majeur du risque de transmission.

Une méta-analyse a conclu que les études réalisées jusqu'en 2001 étaient toutes de qualité insuffisante [27]. L'étude de cohorte européenne EMSCOT [24] puis la méta-analyse SYROCOT [28] n'ont pas montré d'efficacité (ni d'inefficacité) des traitements prophylactiques. Tout de même, l'étude SYROCOT apporte un argument indirect pour l'efficacité puisque la transmission était plus faible lorsque le traitement prophylactique était débuté rapidement dans les 3 semaines suivant la séroconversion, comparativement à un début plus de 8 semaines après la séroconversion maternelle [28]. La cohorte lyonnaise [29] a mis en évidence une diminution du taux de transmission après la mise en place d'un suivi et d'un traitement prophylactique plus rapides.

Plus récemment, des données d'études rétrospectives ont suggéré que la prophylaxie par P-S serait efficace, par rapport à l'absence de traitement ou à un traitement par spiramycine, après ajustement sur le trimestre de grossesse [22,30,31] (Tableau 2). Ces études présentent des biais d'indication, une datation souvent imprécise de l'infection maternelle, ainsi qu'une prise en compte incomplète de l'âge gestationnel dans l'analyse multivariée. Dans une autre étude rétrospective [32] la transmission a été étudiée selon l'utilisation de trois traitements différents, spiramycine, P-S et spiramycine-cotrimoxazole (Sp-C) ; le taux de transmission était plus faible sous Sp-C ou P-S que sous spiramycine.

Le premier et seul essai clinique multicentrique randomisé à ce jour, TOXOGEST (PHRC français), a étudié l'efficacité de la prophylaxie par P-S comparativement à la spiramycine [21]. Un total de 143 patientes ont été incluses dans 36 centres en France, à partir de 14 SA avec pour principaux critères d'éligibilité une séroconversion vraie avec positivation des IgG et l'absence de traitement antiparasitaire de plus de 10 jours antérieurement. Il montre une tendance à une efficacité supérieure de P-S, puisque le taux de transmission était de 12/65 dans le groupe P-S (18,5 %), vs 18/60 dans le groupe spiramycine (30 %, $p = 0,147$), correspondant à un Odds ratio (OR) = 0,53 (95 % CI 0,23-1,22) (Fig. 2). Les enfants des 2 groupes dont le statut non-infecté n'a pas été confirmé ($n = 18$) ont été exclus de l'analyse principale. La différence n'était pas statistiquement significative possiblement par manque de puissance de l'étude. L'association était renforcée après ajustement ($p = 0,03$ pour le test d'interaction) lorsque le traitement a été débuté dans les 3 semaines suivant la séroconversion. Dans un commentaire sur l'essai Toxogest, Montoya [33] a conclu que l'évidence apportée par cette étude plaide en faveur d'un traitement prophylactique par P-S pour toute séroconversion maternelle après 14 SA. Le nombre de femmes enceintes à traiter par P-S pour éviter un cas de toxoplasmose congénitale, dans les hypothèses de l'essai Toxogest, est de 8,7.

L'existence d'une « fenêtre d'opportunité » entre la primo-infection maternelle et le passage du parasite chez le fœtus, qui peut être évoqué à partir des données épidémiologiques sur la précocité du traitement, est soutenue par des données expérimentales [34]. Le passage transplacentaire de *T. gondii* peut être retardé après une phase d'infection placentaire. Il a été rapporté que la présence du parasite dans le placenta était réduite par P-S par rapport à spiramycine [35].

3.5. Efficacité du traitement anténatal de la toxoplasmose congénitale

En cas de diagnostic anténatal de toxoplasmose congénitale, la pratique établie est de traiter par P-S jusqu'à l'accouchement, puis chez le nouveau-né [36].

Plusieurs arguments indirects sont en faveur d'un début le plus précoce possible du traitement de la toxoplasmose congénitale

Tableau 2

Effet du type de traitement prénatal sur le risque de transmission materno-foetale de toxoplasmose après séroconversion maternelle. Synthèse des résultats des principales études.

| Etude | Méthode | Nombre de patientes | Type de traitement | Transmission % (95 % CI) | Odds ratio (IC 95 %) |
|---|---|---------------------|--|--|--|
| Valentini et al., 2015 [32] | Retrospective, Italie | n = 123 | C-Spy, n = 70 Spy, n = 43 P-S, n = 10 | 5,7 % (ND) | 1 4,06 (1,02-16,10) 0,42 (0,03-5,94) |
| Austrian register, Prusa et al., 2017 [4] | Retrospective, Autriche | n = 1173 | P-S*, n = 1007 Autre, n = 103 Aucun, n = 63 | 8,6 % (6,9-10,4) 21,4 % (13,4-29,3) 50,8 (38,5-63,1) | 1 3,00 (1,13-7,94) 22,10 (7,8-62,53) |
| EMSCOT Gilbert et al., 2003 [24] ^a | Retrospective, collaboration européenne | n = 1208 | Tout traitement, n = 1102 Aucun traitement, n = 106 | ND | 1 0,57 (0,27-1,17) |
| Syrocot 2007 [6] ^a | Retrospective, collaboration européenne | n = 681 | P-S*, n = 233 Spy, n = 869 | ND | 1,10 (0,63-1,91) ^b 1 |
| Syrocot 2007 [6] ^a | Retrospective, collaboration européenne | n = 1438 | Spy, n = 255 P-S*, n = 67 | ND | 0,79 (0,55-1,13) ^b 1 |
| Avelino et al., 2014 [30] | Retrospective, Brésil | n = 235 | Spy, n = 120 Aucun, n = 115 | 58 % (70/120) 73 % (84/115) | 0,52 (0,3-0,9) 1 |
| Campello Porto et al., 2012 [31] | Retrospective, Brésil | n = 519 | Spy, n = 210 P-S, n = 53 Aucun, n = 242 | 8,1 % (17/210) 1,9 % (1/53) 16,5 % (40/242) | 1 0,19 (0,02-1,51) 2,36 (1,24-4,46) |
| Toxogest, Mandelbrot et al., 2018 [21] | Randomisé contrôlé, France | n = 143 | P-S, n = 73 Spy, n = 70 | 18,5 % (9,9-30,0) 30,0 % (18,8-43,2) | 0,53 (0,23-1,22) 1 |

IC: intervalle de confiance ; Spy: spiramycine ; P-S: pyriméthamine + sulfonamide ; C-Spy : cotrimoxazole + spiramycine ; ND : non disponible. *P-S seule ou en alternance avec Spy

^a Chevauchement (nombre de cas non précisé) entre les cas inclus dans les deux études

^b Ajusté sur l'âge gestationnel

avant la naissance. Au plan physiopathologique, le traitement administré dès la phase d'invasion par les tachyzoïtes a pour effet de réduire leur dissémination et la formation de kystes inaccessibles aux traitements, comme le démontre des études expérimentales chez l'animal [37].

Malgré l'absence d'essai randomisé, des données cliniques rétrospectives sont en faveur du traitement par P-S après diagnostic prénatal de toxoplasmose chez le fœtus. Hohlfeld et al. [38], ont rapporté une diminution de deux tiers des anomalies (principalement au fond d'œil) avec P-S vs Spiramycine et Foulon et al. [39], sur 64 nourrissons infectés, ont trouvé 3,5 % de séquelles graves après traitement in utero par P-S vs 20 % lorsque la mère n'avait pas reçu de P-S. A l'inverse, une large méta-analyse de données individuelles, la collaboration SYROCOT [40], n'a retrouvé aucune différence concernant les signes cliniques à l'âge d'un an chez les enfants infectés selon qu'il y ait eu ou non un traitement anténatal (Odds ratio (OR) ajusté = 1,11, IC95 % 0,61-2,02). Ces données sont limitées par le suivi postnatal court et le faible nombre de femmes pour chaque catégorie de traitement.

Une plus récente analyse de l'étude rétrospective multicentrique européenne EMSCOT [41], a porté sur 293 enfants ayant une toxoplasmose congénitale, issus de 14 centres européens (dont 7 en France). La proportion d'enfants ayant des anomalies cérébrales ou neurologiques, incluant les interruptions médicales de grossesse et les décès, était significativement diminuée en cas de traitement anténatal (Fig. 3), en ajustant sur la date supposée de l'infection maternelle (OR ajusté 0,24 ; IC95 % 0,07-0,71). Cette étude comporte des limites importantes, dont le faible nombre d'enfants symptomatiques et la définition assez large des signes et symptômes. Il faut signaler que de précédentes publications du groupe [42,43,44] ne montraient pas de bénéfice du traitement anténatal sur les manifestations cliniques chez l'enfant, mais ces analyses avaient exclu les interruptions médicales de grossesse.

La précocité de mise en route du traitement par P-S est associée à une diminution du risque de séquelles, en particulier sévères [6,39,42,45]. Notamment, Kieffer et al. [46] ont rapporté qu'un traitement prénatal ou néonatal débuté plus de 8 semaines après la séroconversion est un facteur de risque d'une lésion rétinienne avant l'âge de 2 ans (OR = 2,54). L'impact de la précocité du traitement sur les séquelles est un argument fort en faveur de l'efficacité du traitement antiparasitaire.

Enfin, l'essai TOXOGEST [21] montre dans un essai randomisé un impact du traitement in utero précoce. L'incidence des anomalies cérébrales était significativement plus faible dans le groupe P-S (0/73) que dans le groupe spiramycine (6/70, soit 8,6 %) (p = 0,01). Les anomalies étaient des foyers hyperéchogènes isolés dans 4 cas et des lésions sévères (ayant conduit à une IMG) dans 2 cas.

En revanche, il n'y a pas d'étude montrant une régression de signes échographiques, notamment d'une dilatation ventriculaire, sous traitement [47].

4. Diagnostic anténatal de la toxoplasmose congénitale par amniocentèse

Les objectifs du diagnostic prénatal sont importants :

- lorsque la PCR dans le liquide amniotique est positive, l'indication est posée d'un traitement par P-S jusqu'à la naissance et en postnatal chez l'enfant ;

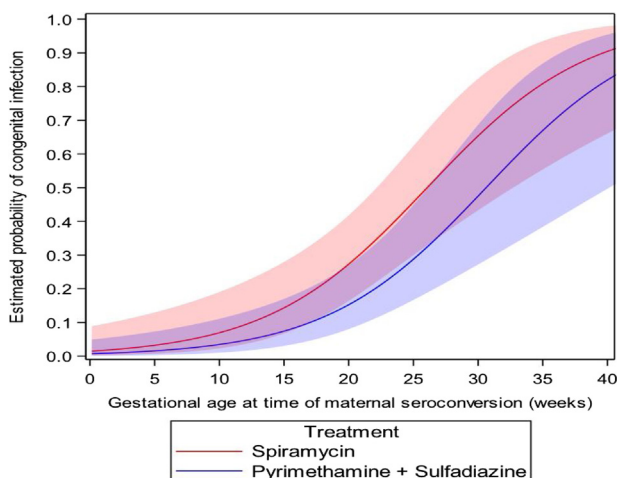


Fig. 2. Risque de transmission materno-foetale de *T gondii* selon l'âge gestationnel à la séroconversion maternelle dans l'essai Toxogest [21] : groupe pyriméthamine-sulfadiazine en bleu et groupe spiramycine en rouge, limites de l'IC 95 % hachurées.

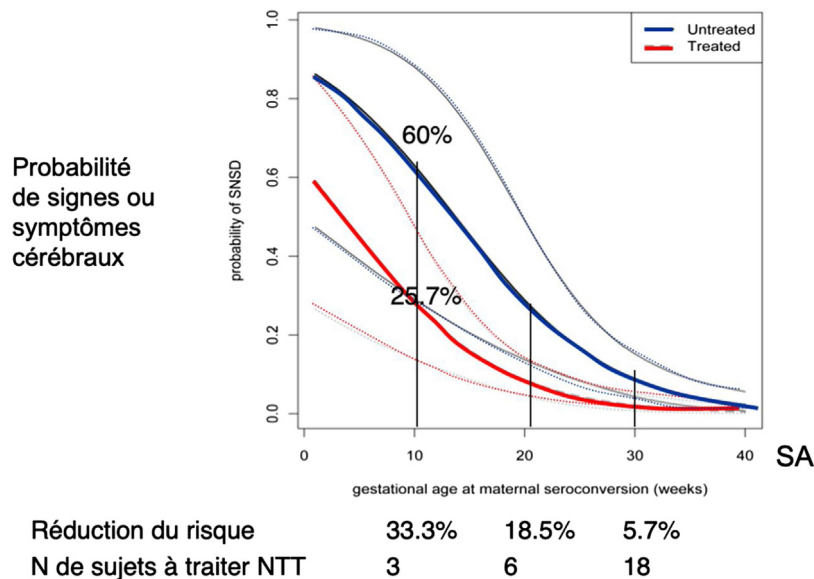


Fig. 3. Incidence de signes ou symptômes cérébraux selon le traitement prénatal, d'après Cortina-Borja et al. [41].

- en cas de PCR négative, cela permet de rassurer le couple parental.

L'indication de l'amniocentèse doit tenir compte du terme au moment de l'infection, qui détermine le risque foetal. La discussion avec la patiente et son consentement éclairé doivent considérer les risques (taux de fausse-couche ou d'accouchement prématuré selon le terme estimé < 0,3 %) [48].

La PCR sur liquide amniotique a une excellente spécificité (proche de 100 %) [49,50,51]. Quant à la sensibilité, elle est un peu moins bonne, d'environ 90 % [49,52]. Des faux négatifs peuvent survenir lorsque la concentration parasitaire est très faible dans le liquide amniotique. Cela peut être favorisé par un traitement antiparasitaire, en particulier par P-S [21]. La principale cause de « faux négatifs » semble être le passage placentaire du parasite survenant après l'amniocentèse [53]. En pratique, puisque le taux de passage placentaire du parasite dépend du terme, le risque post-test en cas de PCR négative sur le liquide amniotique après une amniocentèse négative est de à 1 % en cas d'infection maternelle des deux premiers trimestres et à 16 % en cas d'infection maternelle du 3ème trimestre [50].

Pour réduire le risque de résultats faux négatifs, il est conseillé de ne pas réaliser l'amniocentèse avant 18 SA, ni avec un intervalle inférieur à 4 semaines par rapport à la date estimée de l'infection maternelle (voir ci-dessus). L'analyse est réservée aux laboratoires ayant l'agrément de l'Agence de Biomédecine.

4.1. Suivi échographique foetal

La présence de signes échographiques n'est pas toujours associée à un pronostic défavorable. En France, où il y a un dépistage sérologique, l'échographie est un examen d'évaluation pronostique d'un foetus infecté et non de dépistage de la toxoplasmose. Elle doit être réalisée par un médecin échographiste référent dans le cadre d'un CPDPN. Les principaux signes cérébraux sont les foyers intracérébraux échogènes, les ventriculomégalies, plus rarement des abcès volumineux. Les principaux signes extracérébraux sont l'ascite, l'intestin hyperéchogène, l'hépatosplénomégalie. Ces signes peuvent être isolés ou associés [7]. D'autres signes plus rares sont décrits. Si les lésions cérébrales sont sévères, en particulier une hydrocéphalie, une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être discutée avec les parents dans le cadre

d'un CPDPN. La présence de foyers intracérébraux échogènes n'est pas un élément de mauvais pronostic lorsqu'ils sont isolés.

L'utilité de l'IRM n'est pas prouvée, mais elle peut être envisagée pour compléter l'analyse de signes cérébraux visualisés à l'échographie [7].

Les anomalies échographiques apparaissent généralement plusieurs semaines après l'infection foetale. Pour cela, un suivi échographique mensuel est généralement conseillé. L'échographie trimestrielle est suffisante en cas d'infection maternelle préconceptionnelle, car le risque d'infection foetale est faible.

En fonction du résultat de l'amniocentèse, le suivi échographique peut être espacé si la PCR est négative et doit être renforcé si la PCR est positive dans le liquide amniotique.

5. Conduites à tenir pratiques selon le terme

Il n'existe à ce jour aucune recommandation pour la pratique clinique officielle, mais un certain consensus de dégage [47] et un groupe interdisciplinaire de spécialistes impliqués dans la prise en charge de la toxoplasmose (groupe « PLM », Paris-Lyon-Marseille) a proposé des recommandations, qui ont été récemment actualisées [36] (Fig. 4).

La conduite à tenir générale doit être adaptée localement par chaque CPDPN. On distingue 4 grandes situations selon l'âge gestationnel de l'infection maternelle : les infections périconceptionnelles (où il faut distinguer les pré- et les post-conceptionnelles), la période avant 14 SA, la période 14-32 SA et la fin de grossesse, à partir de 33 SA.

5.1. Infection périconceptionnelle

Autant que possible, il faut tenter de distinguer les infections pré- et post-conceptionnelles (voir datation ci-dessus).

5.1.1. Séroconversion antéconceptionnelle (dans le mois avant la conception)

En l'absence d'immunosuppression ou d'une infection très parlante cliniquement (adénopathies multiples, syndrome grippal sévère), le risque de transmission materno-foetal est quasi-nul, ne justifiant pas de modifier le suivi habituel de la grossesse ni de traiter.

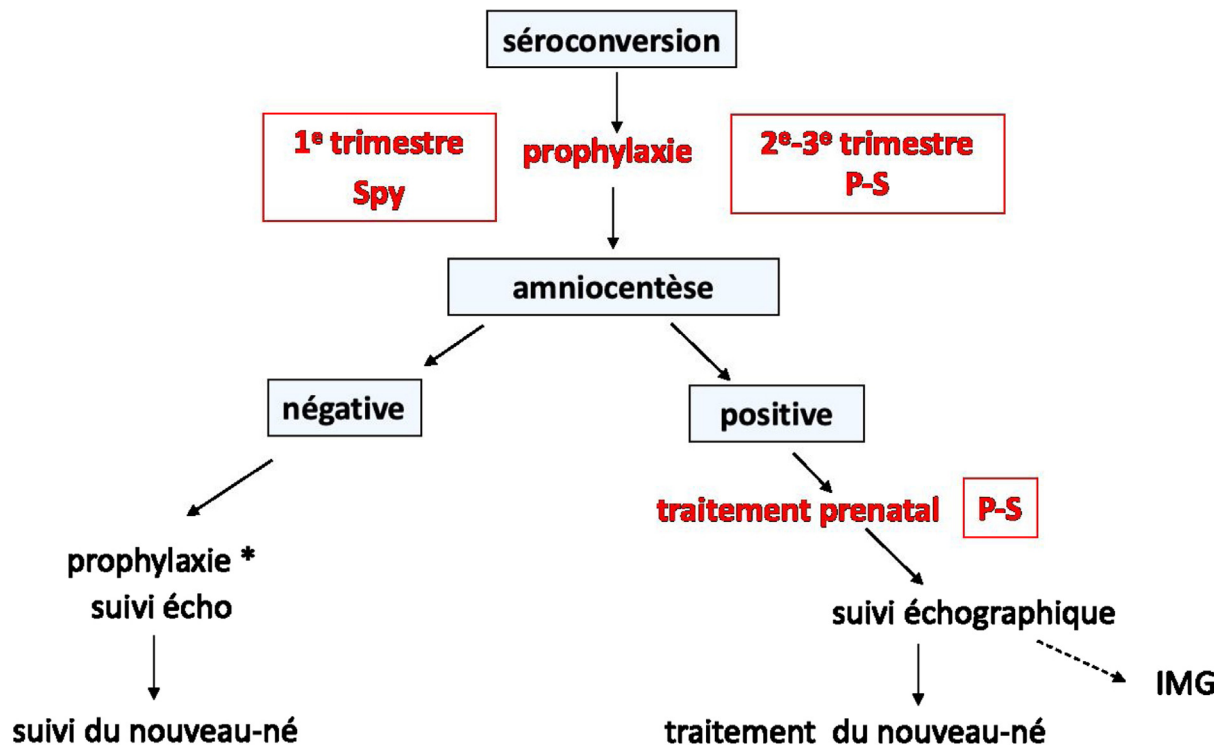


Fig. 4. Proposition de conduite à tenir en cas de séroconversion de toxoplasmose. Spy : spiramycine ; P-S : pyriméthamine+sulfadiazine+acide folinique ; *spiramycine, précisions dans le texte.

5.1.2. Séroconversion post-conceptionnelle précoce (certaine ou fortement suspectée), datée entre la conception et 1 mois après la conception (6 SA)

La probabilité de transmission materno-fœtale est faible (3-4 %), mais peut entraîner des lésions fœtales sévères. La conduite à tenir est la même que ci-dessous pour une séroconversion du premier trimestre.

Lorsqu'il est impossible d'affirmer ni d'exclure une infection postconceptionnelle devant des IgG et IgM positifs à la première sérologie disponible, un suivi attentif par échographies est recommandé, ainsi que le suivi sérologique de l'enfant après la naissance. La spiramycine et l'amniocentèse ne sont pas conseillées, mais sont envisageables en cas d'angoisse parentale.

5.2. Infection du premier trimestre 6-14 SA

Le risque de transmission est de l'ordre de 15 % et il y a un risque de formes sévères de toxoplasmose congénitale.

- traitement par spiramycine à débiter sans délai ;
- échographie diagnostique à 18 SA (avant l'amniocentèse) ;
- amniocentèse recommandée à 18 SA ;
- prise en charge selon le résultat PCR de l'amniocentèse :

5.2.1. PCR négative

Si la PCR est négative, on poursuit généralement la spiramycine jusqu'à l'accouchement. Toutefois, l'arrêt de la spiramycine est envisageable après une durée de traitement prophylactique de plus de 4 semaines, en poursuivant le suivi échographique trimestriel (voire mensuel) [47]. Le risque d'une toxoplasmose congénitale après une amniocentèse négative est très faible, mais nécessite un suivi postnatal de l'enfant jusqu'à confirmation de l'absence de toxoplasmose congénitale (disparition complète des anticorps maternels transmis).

5.2.2. PCR positive

Introduire P-S en remplacement de la spiramycine jusqu'à l'accouchement, échographie diagnostique toutes les 2 à 4 semaines, suivi de grossesse coordonné par un obstétricien du CPDPN.

En cas d'anomalies à l'échographie, discussion du pronostic en CPDPN selon les atteintes et leur évolution.

5.3. Séroconversion entre 14 SA et 32 SA

Le risque de transmission est de l'ordre de 50 % en moyenne, avec en cas d'infection fœtale, un potentiel de formes sévères qui diminuent avec le terme.

Traitement à débiter sans délai : en l'absence de contre-indication, proposer P-S en informant sur le bénéfice/risque estimé, en signalant l'alternative de la spiramycine.

Cas particulier d'IgM isolés sans IgG : avis du parasitologue, pas de P-S sans confirmation de la séroconversion objectivée par l'apparition des IgG spécifiques. Afin de privilégier un traitement précoce, la spiramycine est justifiée dans l'attente de confirmer une séroconversion par l'apparition des IgG ou de l'infirmier (voir ci-dessus).

Amniocentèse : à recommander, réalisée à partir de 18 SA et 4 semaines après la date estimée de primo-infection maternelle, soit le plus souvent 2 semaines après la sérologie positive (en cas de suivi régulier et de datation possible). En fonction des résultats de l'amniocentèse :

5.3.1. PCR négative

En raison du risque de passage retardé du parasite chez le fœtus, il convient de poursuivre une prophylaxie par spiramycine jusqu'à l'accouchement, après 4 semaines au total de P-S. Poursuivre les échographies mensuelles. Le risque d'une toxoplasmose congénitale après une amniocentèse négative est faible, mais nécessite un suivi postnatal de l'enfant (cf ci-dessus).

5.3.2. PCR positive

P-S jusqu'à l'accouchement, échographie diagnostique toutes les 2 semaines, suivi de grossesse coordonné par un obstétricien du CPDPN.

En cas d'anomalies à l'échographie, discussion du pronostic en CPDPN selon les atteintes et leur évolution.

5.4. Seroconversion tardive (> = 33 SA)

Le risque d'infection fœtale est élevé > 60 %–70 %, il n'y a pas de risque de lésion cérébrale mais il y a un risque oculaire en cas de toxoplasmose congénitale :

- traitement à débiter sans délai : en l'absence de contre-indication, P-S en informant sur les bénéfices/risques, à poursuivre jusqu'à l'accouchement ;
- cas particulier d'IgM isolés sans IgG : cf ci-dessus, prescrire spiramycine dans l'attente de la confirmation de la séroconversion ;
- amniocentèse : recommandée sauf difficulté technique ou refus par la patiente. Il y a de toutes façons une indication à traiter par P-S jusqu'à l'accouchement, mais la réalisation d'une amniocentèse détermine la prise en charge précoce du nouveau-né. En l'absence d'amniocentèse la plupart des diagnostics de toxoplasmose congénitale sont retardés de quelques semaines. En effet, le diagnostic sur du liquide amniotique recueilli à l'accouchement [54] est souvent impossible et les performances de la PCR et des sérologies au cordon, ainsi que celles réalisées chez le nouveau-né, sont moins bonnes que la PCR sur amniocentèse ;
- échographies mensuelles ;
- Il n'y a pas de bénéfice à déclencher prématurément l'accouchement [55].

Dans tous les cas, anticiper le suivi de l'enfant :

- amniocentèse avec PCR positive : consultation anténatale avec le pédiatre pour informer le couple, choisir le lieu d'accouchement, prévoir le bilan clinique et biologique et le traitement par P-S après la naissance ;
- amniocentèse non faite : informer le couple du suivi postnatal avec une surveillance immunologique régulière jusqu'à disparition complète des anticorps chez le nouveau-né et l'enfant (anticorps maternels transmis) ;
- amniocentèse avec PCR négative : informer le couple du risque résiduel de toxoplasmose, très faible si le terme de l'infection maternelle est précoce, mais qui approche 20 % en cas d'infection tardive et donc de la nécessité du suivi sérologique régulier de l'enfant jusqu'à confirmation de l'absence de toxoplasmose congénitale (disparition complète des anticorps maternels transmis).

5.5. Alternatives au traitement par P-S

Les ruptures de stock ou augmentations brutales de prix sont aujourd'hui une menace, même pour des médicaments placés sur la liste de médicaments indispensables de l'OMS, comme la sulfadiazine et la pyriméthamine, mais qui ne génèrent aucun profit.

Le groupe de travail PLM sur la toxoplasmose congénitale propose des alternatives thérapeutiques pour les traitements anténatals et postnataux. Le schéma P-S est alors remplacé par l'une des 2 alternatives suivantes :

- cotrimoxazole (Bactrim Forte®) 1 cp matin et soir + acide folinique 25 mg 2 par semaine, en l'absence de contre-indication.

Tableau 3

Points importants à retenir.

| Sérologies |
|---|
| Une bonne sérologie est une sérologie précoce |
| La présence d'IgM avec des IgG ne veut pas forcément dire infection récente |
| Une avidité basse ne signe pas forcément une infection récente |
| La présence d'IgM isolées n'est pas forcément une toxoplasmose débutante, il faut la détection d'IgG spécifiques pour conclure |
| Demander l'avis d'un laboratoire expert de parasitologie pour interpréter les sérologies |
| Traitement : |
| Débiter rapidement en cas de séroconversion |
| Prophylaxie par spiramycine avant 14 SA |
| Prophylaxie par P-S à partir de 14 SA |
| En cas de diagnostic anténatal de toxoplasmose congénitale (PCR positive dans le liquide amniotique) traiter par P-S jusqu'à l'accouchement |
| Diagnostic prénatal |
| Amniocentèse (pas avant 18 SA ni avant 4 semaines par rapport à la date estimée d'infection maternelle) |
| Proposer pour toute toxoplasmose documentée post-conceptionnelle, y compris proche du terme |
| Le suivi échographique fœtal permet d'établir le pronostic |
| Les indications d'IMG sont exceptionnelles (hydrocéphalie) |

- pyriméthamine 50 mg/j + azithromycine 250 × 2/j + acide folinique 25 mg x 2 mg/semaine

Il faut toujours contrôler la NFS en début de traitement puis tous les 15 jours.

Cette attitude est basée sur les rares données de la littérature (voir ci-dessus), et n'ont pas été validées. Elles ne sont justifiées que par l'impossibilité de prescrire les médicaments habituels.

Selon l'indication du traitement, les indications proposées sont :

- Traitement prophylactique, en cas d'infection maternelle ;
 - entre la conception et 14 SA : Spiramycine (à la posologie habituelle),
 - entre 14 SA et 32 SA + 6 j : Spiramycine ou cotrimoxazole + acide folinique ;
 - si amniocentèse positive : cf. traitement curatif,
 - si amniocentèse négative : spiramycine jusqu'à l'accouchement ;
- à partir de 33 SA : Cotrimoxazole + acide folinique ;
 - traitement curatif, en cas d'amniocentèse positive,
 - cotrimoxazole + acide folinique ou pyriméthamine + azithromycine + acide folinique.

6. Conclusion

Les données actuelles sont en faveur d'un traitement anti-parasitaire puissant débuté rapidement après une primo-infection maternelle par *T. gondii* pour réduire le risque de transmission placentaire et de séquelles. En cas d'infection au premier trimestre (Tableau 3), la spiramycine reste recommandée car la sécurité d'autres traitements n'est pas validée. Pour les infections maternelles survenant au cours des deuxième et troisième trimestres, nous proposons d'utiliser la combinaison pyriméthamine-sulfadiazine avec supplémentation en acide folinique, qui est le traitement le plus puissant, déjà utilisé dans d'autres pays.

Le suivi optimal comporte un diagnostic prénatal avec une amniocentèse et un suivi échographique. Si le résultat de la PCR de l'amniocentèse est négatif, notre pratique est de poursuivre une prophylaxie en raison de la possibilité d'une transmission placentaire survenant de manière retardée après l'amniocentèse. Si la PCR est positive, la pyriméthamine-sulfadiazine doit être poursuivie jusqu'à l'accouchement. Dans tous les cas, il faut prévoir

le suivi du nourrisson après la naissance. Les patientes doivent être informées et recevoir des conseils de soutien à chaque étape des soins et traitées avec leur consentement pleinement éclairé.

Il faut poursuivre la recherche d'un traitement hautement efficace sans aucun problème de tolérance pour la mère ou le fœtus. Les alternatives actuellement envisageables sont le cotrimoxazole, l'azithromycine ou la clindamycine, en association avec la pyriméthamine, mais il est souhaitable de rechercher d'autres perspectives. De nouvelles approches méthodologiques sont nécessaires. Un PHRC national est en cours pour analyser la base de données des systèmes de santé nationaux français, avec pour objectif de confirmer les tendances observées dans l'essai Toxogest en situation réelle sur une large population, avec un ajustement soigneux en fonction de l'âge gestationnel. Des études sont attendues dans d'autres parties du monde, notamment en Amérique du Sud et centrale et dans les Caraïbes, où l'incidence de la toxoplasmose est plus élevée et les souches de *T. gondii* sont plus virulentes.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Nogareda F, Les Y, Villena I, Dev H, Goulet V. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980–2020: model-based estimation. *Epidemiol Infect* 2013;1–10.
- [2] Picone O, Fuchs F, Benoist G, Binquet C, Kieffer F, Wallon M, et al. Toxoplasmosis screening during pregnancy in France: opinion of an expert panel for the CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(7):101814.
- [3] Binquet C, Lejeune C, Seror V, Peyron F, Bertaux AC, Scemama O, et al. The cost-effectiveness of neonatal versus prenatal screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS one* 2019;14(9):e0221709.
- [4] Prusa AR, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(7):e0005648.
- [5] Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(9):e1333.
- [6] Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. group Ss. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369(9556):115–22.
- [7] Codaccioni C, Picone O, Lambert V, Maurice P, Pomar L, Winer N, et al. Ultrasound features of fetal toxoplasmosis: a contemporary multicenter survey in 88 fetuses. *Prenat Diagn* 2020.
- [8] Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, Cornu C, Vinault S, Quantin C, et al. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics* 2014;133(3):e601–8.
- [9] H.A.S, HAdS. Recommandation en santé publique: Surveillance serologie toxoplasmose et rubéole durant la grossesse; 2009.
- [10] Santé HAd. Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte) la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal) et la toxoplasmose oculaire; 2017 [cited ; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-02/argumentaire_toxoplasmose_me_to.pdf].
- [11] Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;84(1):22–33.
- [12] Villard O, Breit L, Cimon B, Franck J, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, et al. Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20(2):197–204.
- [13] Murat JB, L'Ollivier C, Fricker Hidalgo H, Franck J, Pelloux H, Piarroux R. Evaluation of the new Elecsys Toxo IgG avidity assay for toxoplasmosis and new insights into the interpretation of avidity results. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19(11):1838–43.
- [14] Jost C, Touafek F, Fekkar A, Courtin R, Ribeiro M, Mazier D, et al. Utility of immunoblotting for early diagnosis of toxoplasmosis seroconversion in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(11):1908–12.
- [15] Fricker-Hidalgo H, Cimon B, Chemla C, Darde ML, Delhaes L, L'Ollivier C, et al. Toxoplasma seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: myth or reality? A French multicenter retrospective study. *J Clin Microbiol* 2013;51(7):2103–11.
- [16] Rajapakse S, Krishan Shivantham M, Samaranyake N, Rodrigo C, Deepika Fernando S. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. *Pathog Global Health* 2013;107(4):162–9.
- [17] 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;10(9):e0138204.
- [18] Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of toxoplasmosis: historical perspective, animal models, and current clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(4).
- [19] Derouin F. Anti-toxoplasmosis drugs. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2(10):1368–74.
- [20] Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenat Diagn* 2020.
- [21] Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine+sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(4):386e1–9.
- [22] Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992–2008. *Clin Infect Dis* 2015;60(2):e4–10.
- [23] Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2012;54(11):1545–52.
- [24] Gilbert R, Gras L. European Multicentre Study on Congenital T. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003;110(2):112–20.
- [25] Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(Suppl B):193–200.
- [26] Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974;290(20):1110–6.
- [27] Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD01684.
- [28] Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369(9556):115–22.
- [29] Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1223–31.
- [30] Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis* 2014;14:33.
- [31] 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;16(7):e480–6.
- [32] Valentini P, Buonsenso D, Barone G, Serranti D, Calzedda R, Ceccarelli M, et al. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *J Perinatol* 2015;35(2):90–4.
- [33] Montoya JG. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(4):315–9.
- [34] Abbasi M, Kowalewska-Grochowaska K, Bahar MA, Kilani RT, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. Infection of placental trophoblasts by *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis* 2003;188(4):608–16.
- [35] Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Schaal JP, Equy V, Bost-Bru C, Pelloux H. Value of *Toxoplasma gondii* detection in one hundred thirty-three placentas for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(9):845–6.
- [36] Peyron F, L'Ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and congenital toxoplasmosis: diagnosis and treatment recommendations of a french multidisciplinary working group. *Pathogens* 2019;8(1).
- [37] Schoondermark-van de Ven EM, Melchers WJ, Galama JM, Meuwissen JH, Eskes TK. Prenatal diagnosis and treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infections: an experimental study in rhesus monkeys. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74(2):183–8.
- [38] Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, MacAleese J, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989;115(5 Pt 1):765–9.
- [39] Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 1):410–5.
- [40] Thiebaut R, Leroy V, Alioum A, Binquet C, Poizat G, Salmi LR, et al. Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124(1):3–9.
- [41] Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med* 2010;7(10).
- [42] Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1309–13.
- [43] Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1303–8.
- [44] Freeman K, Tan HK, Prusa A, Petersen E, Buffolano W, Malm G, et al. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study. *Pediatrics* 2008;121(5):e1215–22.
- [45] Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of con-

- genital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005;94(12):1721–31.
- [46] Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(1):27–32.
- [47] Petersen EML. Toxoplasmosis and pregnancy. In: UpToDate, editor. UpToDate. Waltham, MA, USA: UpToDate; 2020.
- [48] Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54(4):442–51.
- [49] Robert-Gangneux F, Brenier-Pinchart MP, Yera H, Belaz S, Varlet-Marie E, Bastien P. Evaluation of toxoplasma ELITE MGB Real-Time PCR assay for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2017;55(5):1369–76.
- [50] de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, Guida L, Lopes Moreira ME. Performance of polymerase chain reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2016;11(4):e0149938.
- [51] Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huisoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010;115(4):727–33.
- [52] Toxoplasmose CNDR. Rapport du CNR Toxoplasmose. [cited 2020 ; Available from: <http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/>].
- [53] Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(2):264–96.
- [54] Filisetti D, Yera H, Villard O, Escande B, Wafo E, Houfflin-Debarge V, et al. Contribution of neonatal amniotic fluid testing to diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin microbiol* 2015;53(5):1719–21.
- [55] Wallon M, Kieffer F, Huisoud C, Peyron F. Cesarean delivery or induction of labor does not prevent vertical transmission of toxoplasmosis in late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;129(2):176–7.