

TOXOPLASMOSE :

Prise en charge maternelle et néonatale

A noter : Pour des précisions concernant les prélèvements biologiques se référer au référentiel RSN spécifique « toxoplasmose diagnostic biologique chez la femme et chez le nouveau-né » mis à jour en juin 2021.

1 - Prise en charge d'une séroconversion maternelle toxoplasmique per-gravidique.

1.1 - Diagnostic sérologique et suivi échographique.

Une séroconversion toxoplasmique n'est avérée qu'en cas d'apparition d'IgM et d'IgG.

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.

La patiente doit alors être prise en charge, en lien avec un **CPDPN** (information du couple et décision d'amniocentèse avec un obstétricien, évaluation pronostique avec un suivi obstétrico-pédiatrique, suivi de l'enfant avec un pédiatre).

Lors du suivi échographique, les principaux signes cérébraux sont les foyers intracérébraux échogènes, les ventriculomégalies, plus rarement des abcès volumineux. Les principaux signes extra-cérébraux sont l'ascite, l'intestin hyperéchogène, l'hépatosplénomégalie. Ces signes peuvent être isolés ou associés.

La présence de signes échographiques n'est pas toujours associée à un pronostic défavorable mais tout signe doit faire l'objet d'une évaluation et d'un suivi en CPDPN.

L'IRM peut être envisagée, après 32 SA, pour compléter l'analyse de signes cérébraux visualisés à l'échographie.

1.2 - Séroconversion en péri-conceptionnelle (jusqu'à 6 SA).

La période péri-conceptionnelle s'étend de 1 mois avant la conception et 1 mois après la conception soit 6 SA. Autant que possible, il faut tenter de distinguer :

- **Séroconversion ante conceptionnelle (dans le mois avant la conception) :** risque de transmission materno-fœtal quasi nul (sauf en cas d'infection très parlante cliniquement ou de souches rares très virulentes) et ne nécessite pas de suivi ni de traitement sauf chez les patientes immunodéprimées.
- **Séroconversion post conceptionnelle précoce (de la conception à 6 SA) :** risque de toxoplasmose congénitale minimale mais les conséquences peuvent être sévères. La conduite à tenir peut-être la même que pour une séroconversion du 1^{er} trimestre de grossesse mais elle doit être discutée, définie avec la patiente.

Lorsqu'il est impossible d'affirmer ni d'exclure une infection post-conceptionnelle devant des IgG et IgM positifs, à la 1^{ère} 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 conseillés, mais sont envisageables en cas d'angoisse parentale.

1.3 - Séroconversion au 1er trimestre de grossesse (6 SA à 14 SA).

- Traitement préventif à débiter sans délai : Spiramycine (Rovamycine®) : 1cp à 3 MUI X 3/ jour au cours d'un repas soit 9 MUI/j.
- Echographie diagnostique à 18 SA avant amniocentèse.
- Amniocentèse, après 18 SA, et toujours au moins quatre semaines après la primo-infection.
 - **Si la PCR est négative**, arrêt de la spiramycine envisageable après une durée de traitement prophylactique de plus de 4 semaines. L'enfant devra être suivi en post-natal jusqu'à la confirmation de l'absence de toxoplasmose congénitale (négativisation complète des IgG).
 - **Si la PCR est positive**, remplacer le traitement par pyriméthamine / sulfadiazine et supplémentation folinique jusqu'à l'accouchement, et suivi de la grossesse coordonnée par un obstétricien du CPDPN.
- Surveillance échographique mensuelle en cas de PCR négative sinon bimensuelle.

1.4 - Séroconversion au 2^{ème} trimestre de grossesse (14 à 32 SA).

- Traitement préventif :
 - S'il n'y a pas d'IgG, possibilité de mettre en place un traitement préventif par Spiramycine (Rovamycine®) : 1cp à 3 MUI X 3/ jour au cours d'un repas soit 9 MUI/j) jusqu'à l'infirmité ou la confirmation de la séroconversion.
 - Si la séroconversion est confirmée, il est conseillé de mettre en place, en l'absence de contre-indication, un traitement par Pyriméthamine/Sulfadiazine jusqu'à l'accouchement :
 - ▲ Malocide ® : 1 cp de 50mg / jour ;
 - ▲ Adiazine ® : 3cp de 500 mg x 2 / j soit 3 g / jour ;
 - ▲ Folinoral ® : 2 gélules de 25mg / semaine.Surveillance par NFS/ plaquettes (risque de pancytopenie) bimensuelle.
- Amniocentèse après 18 SA et toujours au moins quatre semaines après la primo-infection.
 - **Si la PCR est négative**, on poursuit ou on revient à la spiramycine jusqu'à la naissance, après 4 semaines de traitement par Pyriméthamine/Sulfadiazine. L'enfant devra être suivi en post-natal jusqu'à la confirmation de l'absence de toxoplasmose congénitale (négativisation complète des IgG).
 - **Si la PCR est positive**, on débute ou poursuit le traitement par Pyriméthamine / Sulfadiazine jusqu'à la naissance avec un suivi de la grossesse coordonné par un obstétricien du CPDPN.
- Surveillance échographique mensuelle en cas de PCR négative sinon bimensuelle.

1.5 - Séroconversion au 3^{ème} trimestre de grossesse (≥ 33 SA).

- Traitement préventif : Pyriméthamine/Sulfadiazine jusqu'à l'accouchement selon les mêmes modalités qu'au paragraphe 1.4.
- Amniocentèse recommandée sauf en cas de difficultés techniques, au moins quatre semaines après la primo-infection, afin de déterminer la prise en charge précoce du nouveau-né.
 - **Si la PCR est négative**, soit on revient à la spiramycine (risque malformatif peu important) soit on reste sous Pyriméthamine/Sulfadiazine si le traitement est bien toléré jusqu'à la naissance.
 - **Si la PCR est positive**, poursuite Pyriméthamine/Sulfadiazine.
- Surveillance échographique mensuelle en cas de PCR négative sinon bimensuelle.

1.6 - Bilan à l'accouchement.

- **Prélèvements à transmettre dans un laboratoire expert** (laboratoires de Parasitologie-Mycologie des CHU d'Angers et de Nantes pour les Pays de la Loire selon la définition de l'HAS).
- **Sang de la mère** à l'accouchement (5 ml sur tube sec) : sérologies IgG, IgM, IgA et comparaison profil immunologique comparés mère/ enfant par Western-Blot avec bilan sanguin néonatal ;
- **Placenta** (en totalité) sans conservateur : analyse par PCR uniquement. La transmission du placenta doit être rapide vers le laboratoire et en attendant il doit être conservé à 4° C (ne pas le congeler).
- **Sang de cordon** (3 ml sur tube sec sans gel et 5 ml sur tube EDTA) : Dosage IgG, IgM, IgA et PCR.
- Une PCR peut également être réalisée sur liquide amniotique s'il est prélevé à l'accouchement.

2 - Prise en charge néonatale de toxoplasmose congénitale

2.1 - Bilan à la période néonatale.

2.1.1 - Indications.

- Nouveau-nés dont la mère a fait une **séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse** quelle que soit la date de séroconversion (y compris une séroconversion péri conceptionnelle) et quel que soit le résultat du diagnostic biologique prénatal ;
- Nouveau-nés dont la mère, séronégative vis-à-vis de la toxoplasmose pendant la grossesse, s'est positivée (contrôle effectué à l'accouchement).

2.1.2 - Examens.

- **Bilan** entre J3 et J4, dans l'idéal avec le test de Guthrie, (à renouveler entre J10 et J15) (3 ml sur tube sec) : sérologies IgG, IgM, IgA spécifiques et profils immunologiques comparés mère-enfant par western-blot.

Critères de diagnostic néonatal de toxoplasmose congénitale :

- Détection d'IgM ou d'IgA anti-Toxoplasma sur sang à J3/J4 confirmée entre J10/J15 ;
- Et/ou néosynthèse d'IgG et/ou d'IgM anti-Toxoplasma sur sang de l'enfant ;
- Et/ou PCR positive dans le sang de cordon.

Après réception résultats PCR placenta et sang de cordon :

- Examen ophtalmologique (fond d'œil) dans les premières semaines de vie (idéalement avec l'utilisation d'une RETCAM) (A discuter, au cas par cas, en cas de séroconversion du 1^{er} trimestre et PCR négative) ;
- Echographie transfontanellaire (A discuter, au cas par cas, en cas de séroconversion du 1^{er} trimestre et PCR négative) ;
- En cas d'atteinte oculaire ou neurologique : scanner cérébral ou IRM ;
- Ponction lombaire (pour une recherche d'hyperprotéinorachie) à réaliser uniquement en cas de signes d'appel échographique anténatal (calcifications cérébrales ++ ou hydrocéphalie) et à discuter en cas d'anomalies du fond d'œil.

2.2 - Surveillance de l'enfant.

3 tableaux de toxoplasmose congénitale :

- Toxoplasmose congénitale grave (rare) : macrocéphalie, hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes, atteintes oculaires surtout avec rétinocoroïdite pigmentaire voire des sepsis néonataux.
- Toxoplasmose congénitale « bénigne » : atteinte de l'œil (rétinocoroïdite pigmentaire) à la naissance ou dans l'enfance.
- Toxoplasmose congénitale latente : se manifeste uniquement sur la biologie de l'enfant (80-90 % des cas de toxoplasmose congénitale en France).

2.2.1 - Indications.

- Enfant né de mère ayant présenté une séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse : surveillance jusqu'à négativation des IgG (environ 1an).
- Enfant ayant présenté des signes biologiques de toxoplasmose congénitale (même si la toxoplasmose est infraclinique) : surveillance **clinique et ophtalmologique** au-delà de la 1^{ère} année.

2.2.2 - Surveillance clinique et sérologique.

Le suivi sérologique des enfants doit être poursuivi **jusqu'à négativation complète** pour affirmer qu'il n'a pas été contaminé.

- Première sérologie (IgG, IgM, IgA) de contrôle à J10/J15 selon les résultats des prélèvements au cordon et à J3 puis à 3 semaines de vie ou 1 mois (3 ml sur tube sec).
- Contrôles sérologiques et fond d'œil, tous les 3 mois, jusqu'à 1 an, puis, si pas de négativation complète des sérologies, tous les 6 mois jusqu'à 3 ans et ensuite 1 fois par an à vie (rythme calqué sur celui des consultations).
- Contrôles sérologiques à analyser dans le même laboratoire expert (CHU Angers ou Nantes) (sérothèque).
- **Il est capital de surveiller l'enfant jusqu'à négativation complète de la sérologie pour affirmer qu'il n'a pas été contaminé.**

Pour permettre une interprétation optimale des résultats des analyses biologiques, il est important que le biologiste dispose de la totalité des informations cliniques et paracliniques. Il est donc souhaitable que les conclusions des examens cliniques, imagerie et ophtalmologiques soient communiqués régulièrement au laboratoire qui assure le suivi biologique de l'enfant.

2.2.3 – Traitement.

- **Indications / Objectif.**

Toxoplasmose congénitale confirmée (marqueurs biologiques ou cliniques).

Eviter ou limiter la survenue de chorioretinites secondaires chez les enfants asymptomatiques à la naissance.

Traitement habituel de 12 mois, à discuter, au cas par cas, selon l'évolution clinique et biologique faite à 6 mois.

- **Modalités**

Pyriméthamine (Malocide®) (comprimé à 50mg) : 1mg/kg/jour pendant les 2 premiers mois puis 0.5 mg/kg/jour les mois suivants dans les formes pauci ou asymptomatiques. Dans les atteintes sévères, la posologie de 1mg/kg/j est maintenue pendant 6 mois.

ET

Sulfadiazine (Adiazine®) (comprimé à 500 mg) : 100mg/kg/jour en 2 prises.

Avec acide folinique : 25 mg tous les 3-4 jours.

Folinate de calcium (Dakota®) ampoule sous forme injectable de 5 et 25 mg à donner per os ou Folinoral® ou Osofolate ® gélules de 5 et 25 mg.

Au-delà de 5 kg, le Fansidar® (Pyriméthamine+Sulfadoxine) prescrit auparavant, tous les 10 jours a été définitivement retiré du marché en novembre 2016. Il est possible, selon les disponibilités du produit, de prescrire son équivalent (impérativement en DCI) avec demande de préparation de gélules de poudre à usage pharmaceutique de **Pyriméthamine et de Sulfadoxine** adaptées au poids de l'enfant : pyriméthamine 0.875 mg/kg/7j + sulfadoxine 17.5 mg/kg/7j associé à folinate de calcium® ou Osofolate ® ou Folinoral® : 2x25 mg tous les 7 jours, en commençant le même jour.

En l'absence de poudre, il faut discuter l'introduction d'azithromycine ou poursuivre le traitement pyriméthamine et sulfadiazine.

Corticothérapie Célestène® 10 gouttes/kg/j pour les indications ophtalmologiques (choriorétinite œdémateuse évolutive) en concertation avec les pédiatres pendant un mois à dose dégressive.

- **Surveillance des effets secondaires du traitement Pyriméthamine/ Sulfadiazine.**

Effets secondaires essentiellement hématologiques (neutropénie) par effet anti-folinique de la pyriméthamine, toujours réversible.

NFS et plaquettes tous les 8 à 15 jours si Malocide® et Adiazine®, pendant un mois puis une fois par mois.

- Si Neutrophiles entre 750 à 1000/mm³ : continuer le traitement antiparasitaire et donner 10 mg par jour de Folate de calcium® ou de Folinoral® ;
- Si Neutrophiles < 750 mm³ : arrêter le traitement antiparasitaire et donner 10 à 25 mg par jour de Folate de calcium® ou de Folinoral® pendant 8 jours. Reprendre le traitement quand les neutrophiles sont > 100 / mm³ ;
- Attention au déficit en G6PD si origine ethnique en faveur.

Effets dermatologiques : en cas de manifestations cutanées sévères (toxidermie en lien avec les sulfamides) arrêt définitif du traitement.

2.2.4 Surveillance à long terme.

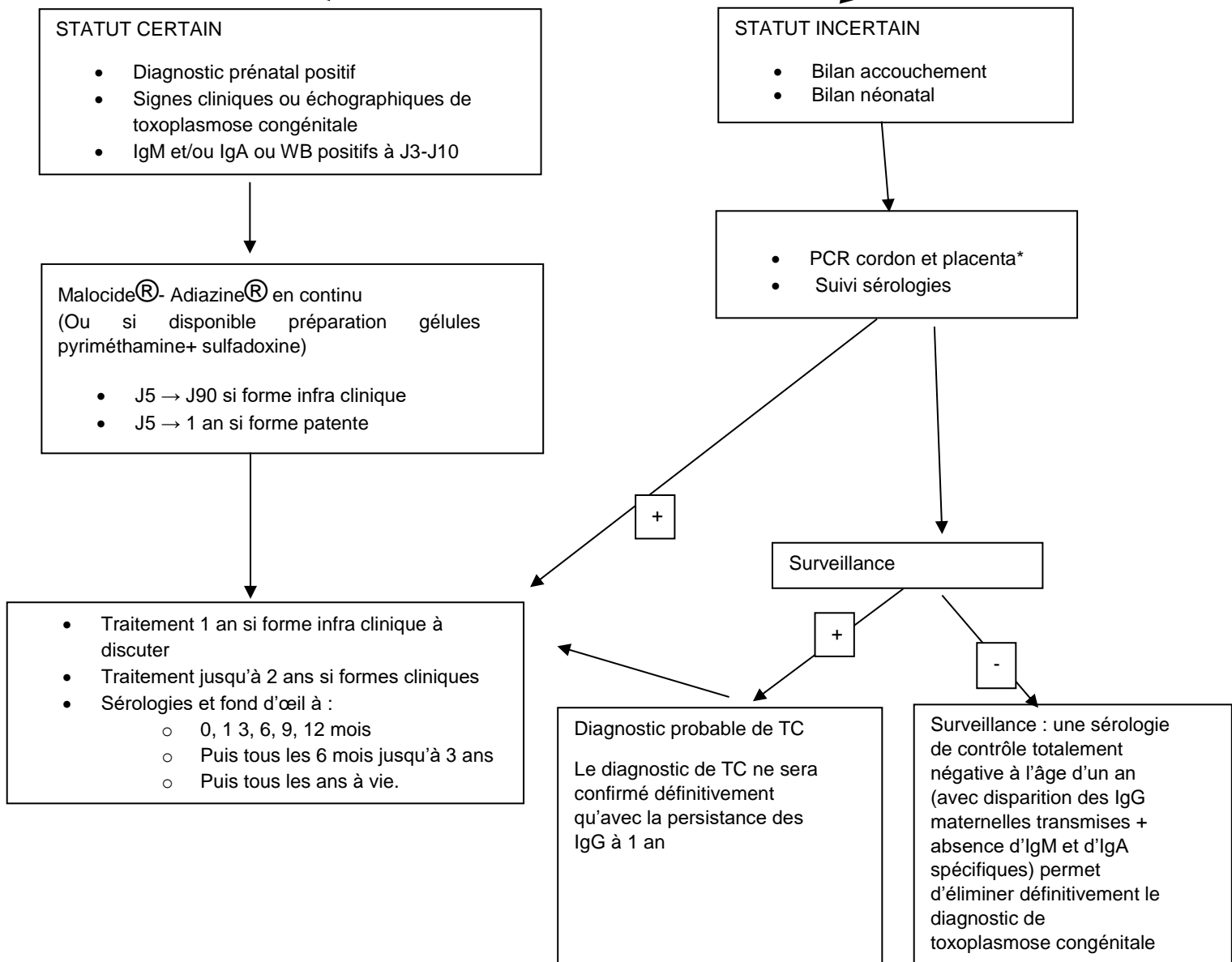
Surveillance ophtalmologique tous les 3 mois avec la sérologie et surveillance clinique les 2 premières années puis tous les 6 mois jusque 3 ans et annuellement à vie.

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 (Azithromycine) 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.

DIAGNOSTIC DE TOXOPLASMOSE CONGENITALE (TC) DU NOUVEAU NE



* Une PCR positive dans le placenta apporte une forte présomption de toxoplasmose congénitale mais doit être confirmée par la positivité d'un autre test.

Annexe :

Recommandations pour la prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte AFFSA. Décembre 2005.

Synthèse actualisée des recommandations de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte

Recommandations indispensables		Précisions
Hygiène personnelle	Se laver les mains : - surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou avoir jardiné, - avant chaque repas.	Brossage des ongles recommandé.
Hygiène domestique	Porter des gants pour jardiner ou pour tout contact avec de la terre.	
	Faire laver chaque jour, par une autre personne, le bac à litière du chat avec de l'eau bouillante, ou porter des gants.	Faire particulièrement attention aux jeunes chats, surtout s'ils chassent, et aux chats errants.
Hygiène alimentaire	Bien cuire tout type de viande (y compris la volaille et le gibier). En pratique, une viande bien cuite a un aspect extérieur doré, voire marron, avec un centre rose très clair, presque beige et ne laisse échapper aucun jus rosé.	Une viande bien cuite correspond à une température à cœur comprise entre 68 et 72°C. Éviter la cuisson des viandes au four à micro-ondes.
	Lors de la préparation des repas, laver à grande eau les légumes et les plantes aromatiques, surtout s'ils sont terreux et consommés crus.	Précautions particulièrement renforcées pour les végétaux constamment souillés par de la terre et consommés crus; radis, salade, fraises, champignons.
	Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail.	
Recommandations complémentaires		Précisions
Congélation	La congélation des denrées d'origine animale à des températures inférieures à -18°C (surgélation) permet la destruction des kystes, et peut être proposée comme recommandation complémentaire de prévention	
Repas en dehors du domicile	Ne consommer de viande que bien cuite. Éviter les crudités. Préférer les légumes cuits.	
Autres recommandations (relevant de la précaution)		Précisions
Aliments déconseillés	Lait de chèvre cru.	Risque exceptionnel mais avéré.
	Viande marinée, saumurée ou fumée.	Risque potentiel.
	Huîtres, moules et autres mollusques consommés crus.	Risque hypothétique à confirmer.

Document référent : Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation Afssa 2005

Mise à jour : Dr F. BIQUARD, Dr C. BOSCHER, Dr MT. CHEVE, Pr N WINER.

Références en ordre alphabétique :

1. Ambroise-Thomas P, Schweitzer M, Pinon JM, Thiebaugeorges O. Prevention of congenital toxoplasmosis in France. Risk assessment. Results and perspectives of prenatal screening and newborn follow up. Bull Acad Natl Med. 2001;185(4):665-83; discussion 684-8.
2. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis Handb Clin Neurol. 2013; 112: 1099-1101.
3. Mandelbrot and the toxogest study group. Am J Obstet Gynecol. 2018; 219 (4): 386.e1-386.e9.
4. Mandelbrot L, Kieffer F, Wallon M, Winer N, Massardier J, Picone O, Fuchs F, Benoist G, Garcia-Meric P, Lollivier C, Paris L, Piarroux R, Villena I, Peyron F. Toxoplasmose pendant la grossesse : proposition actuelle de prise en charge. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie ; 2021 Sous Presse.
5. 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): 315-319.
6. Peyron F and al Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Pathogens 2019, 8, 24.

A voir également : référentiel RSN spécifique « toxoplasmose diagnostic biologique chez la femme et chez le nouveau-né » mis à jour juin 2021.