



Bài giảng về Toxoplasma và thai nghén năm 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



Risques
& grossesse
DHU





BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

National Hospital of Obstetrics and Gynecology



Groupe de Recherche sur les
Infections pendant la Grossesse



Comprendre le monde,
construire l'avenir®



Thực trạng Nhiễm toxoplasma trong lúc mang thai

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



Thái độ xử trí nhiễm Toxoplasma khi mang thai ở Pháp

Nhiễm lần đầu

Điều trị dự phòng bằng spiram

DAN : amniocentèse

Âm tính

Dương tính

Đánh giá tiên lượng

Siêu âm theo dõi
Làm xét nghiệm huyết thanh cho con

Điều trị Pyr/S

IMG

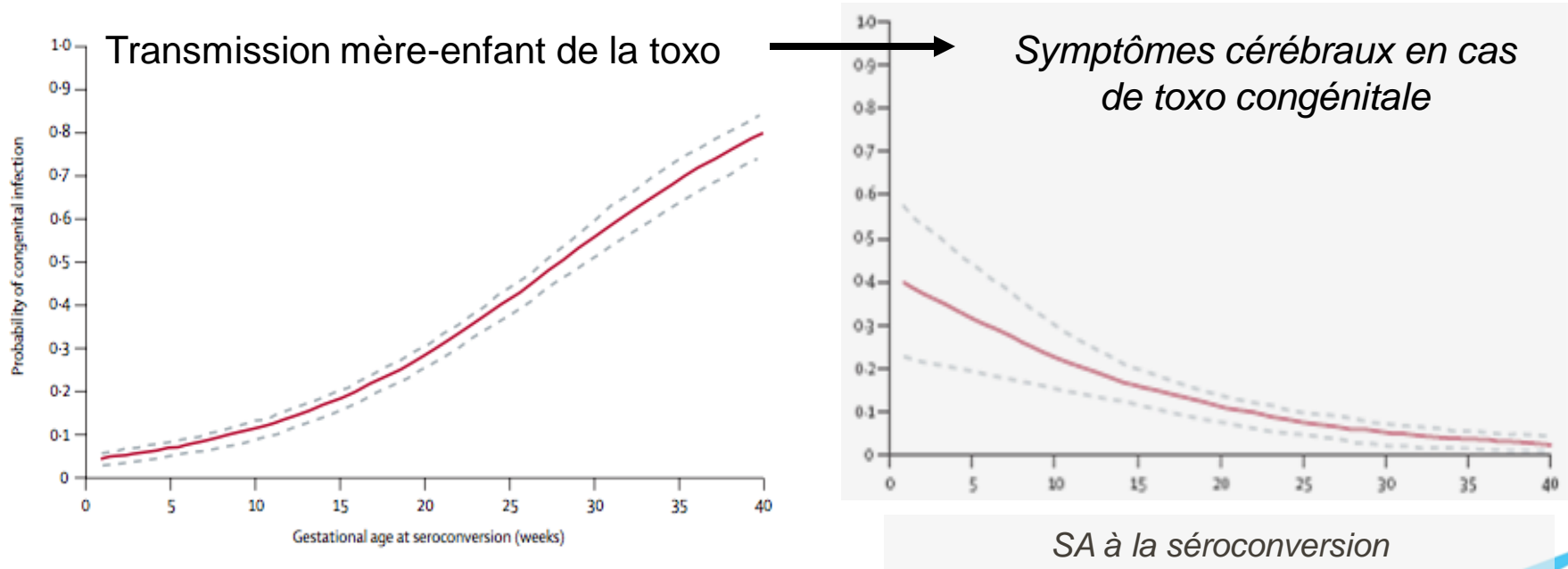
Siêu âm mỗi hai tuần
Theo dõi đứa bé



Nhưng thái độ xử trí có đơn giản không?



Những câu hỏi về lâm sàng tùy thuộc vào giai đoạn chuyển đổi huyết thanh



SYROCOT. Lancet, 2007



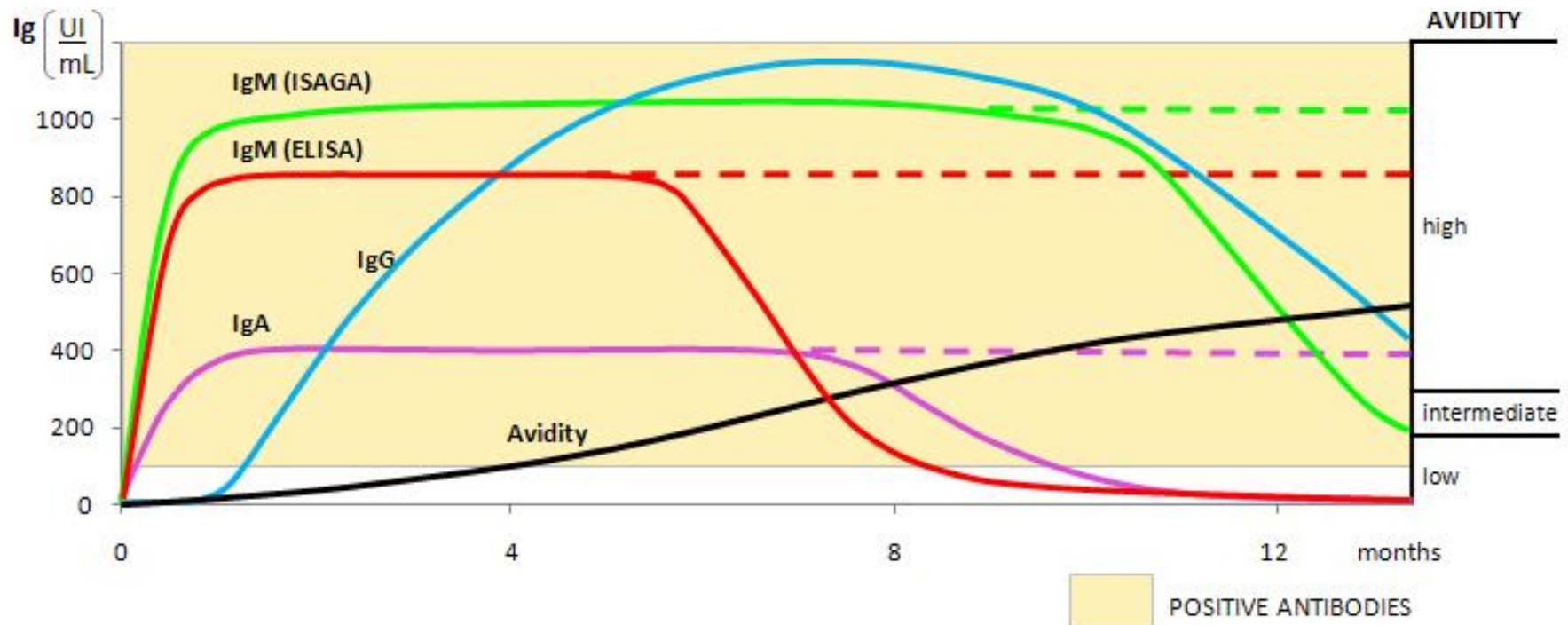
BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG
National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Chẩn đoán bằng huyết thanh





Sự biến đổi của Kháng thể





Mối tương quan giữa các IgG phản ứng

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



Sự tồn tại kéo dài của IgM đặc hiệu

-Như thông thường, hay kéo dài vài tháng, thậm chí vài năm

-IgM tồn tại tạm thời (ít hơn 1 tháng)

1% trong tổng số mới mắc ?



Sự ổn định của các kháng thể

Định lượng sự bền vững của kháng thể nhờ
2 lần xét nghiệm máu cách nhau 1 tháng



Đã mắc bệnh > 2 tháng
(từ lần lấy máu sớm nhất)



Sự kích thích nhiều nhân tố không đặc hiệu của hệ miễn dịch

Ngày		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	2.17	213
	Avidité	0.68	0.45
21-09-05	IgG	85.5	>22
	IgM	0.73	15.3

Tháng 10 năm 2005: Chẩn đoán xác định bệnh Lyme



Các phương pháp lượng giá huyết thanh *Sự thách thức về kỹ thuật bổ xung*

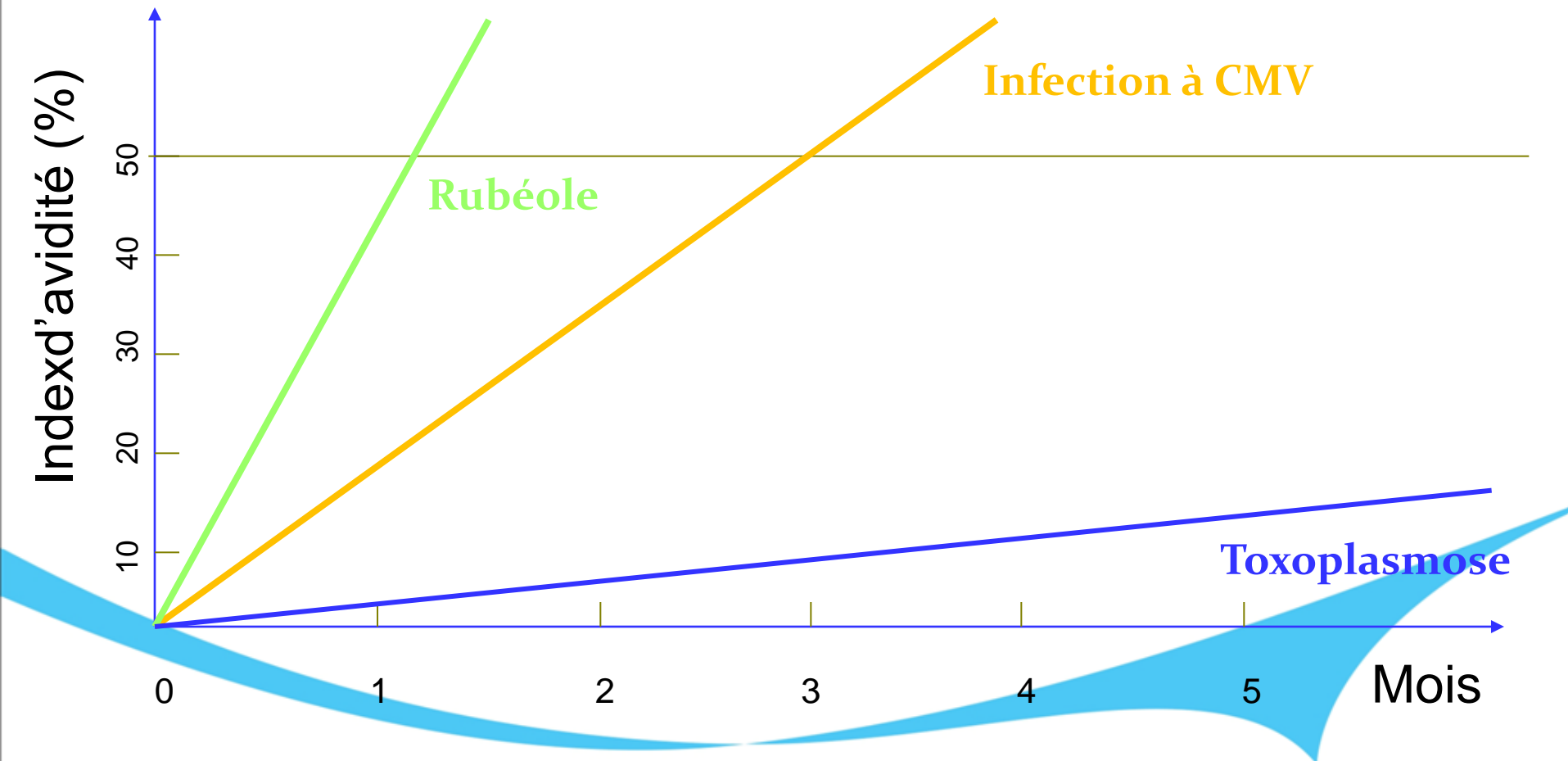
IgM => Sự khác biệt về độ nhạy giữa các test

IgG => ELISA phụ thuộc vào sự có mặt nhiều hay ít của kháng thể của màng (kháng thể màng xuất hiện sớm hơn kháng thể bào tương)

Ái lực của IgG => test loại trừ nhiễm trùng toxo mới



Đánh giá sự biến đổi của IgG





Sự biến đổi của ái lực với IgG

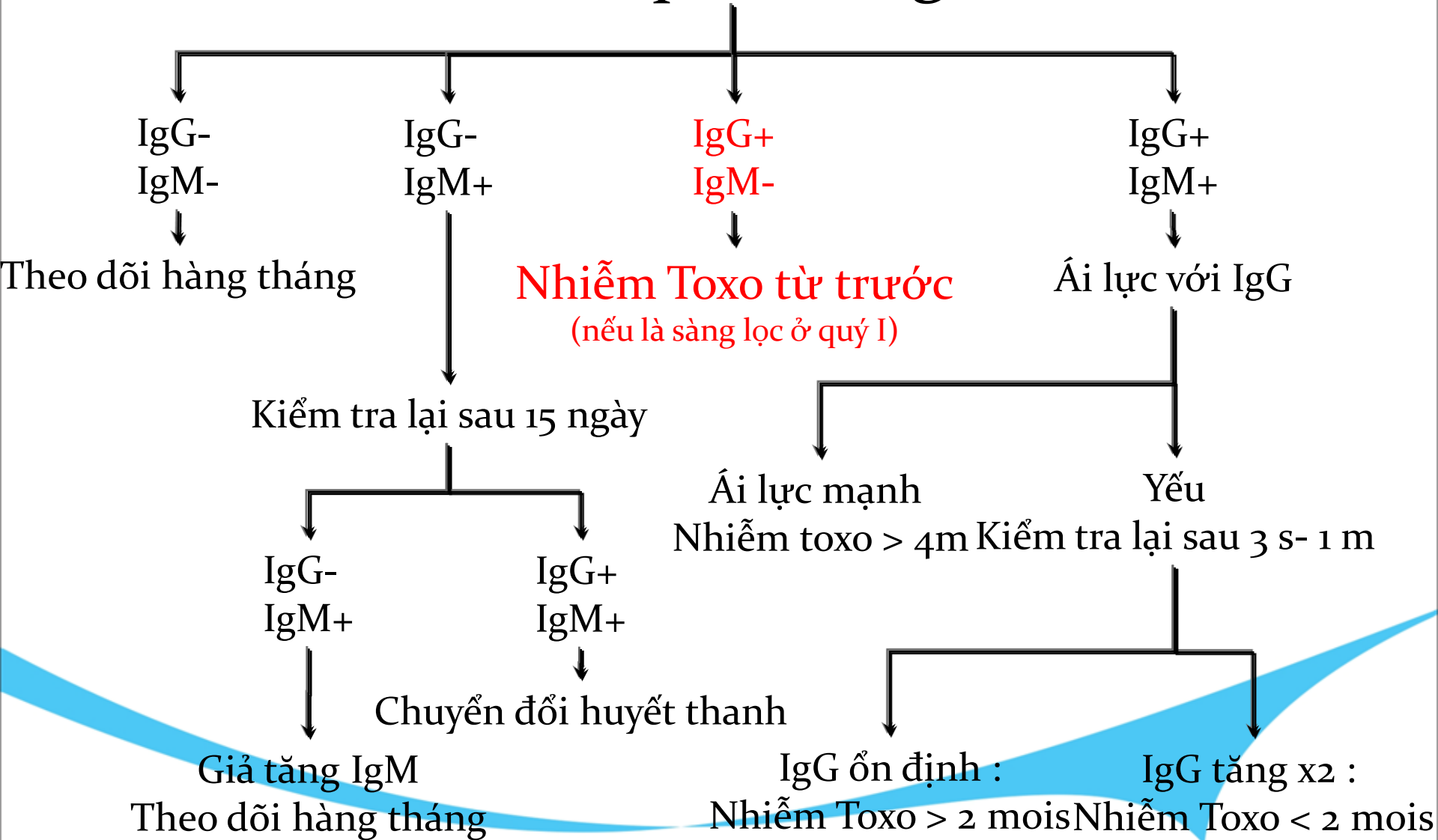
Chỉ số ái lực Vidas	Nhiễm Toxo	
	< 4 tháng	> 4 tháng
< 0.30	190	91
> 0.30	0	92
Total	190	183

IA > 0.30 : nhiễm toxo dưới 4 tháng bị loại trừ

IA < 0.30 : không thể xác định được thời điểm nhiễm toxo



Giải thích kết quả xét nghiệm Toxo





Thái độ xử trí khi sàng lọc IgG+IgM+ trong 3 tháng đầu ?

- **Đầu tiên là xác định thời điểm người mẹ nhiễm toxo ++**
- **Nếu mắc toxo ngay từ đầu thì phải điều trị dự phòng, chọc ối lúc thai 18 tuần.**
- **Nếu nhiễm Toxo từ trước khi mang thai thì:**
 - **nguy cơ lây truyền cho con thấp**
 - **risque de transmission faible mais il existe**
 - **không tuân theo quy luật gì**
 - **cân nhắc khả năng chọc ối (lợi ích/ nguy cơ)**



Chẩn đoán trước sinh

PCR dịch ối tìm toxo

Tối thiểu 4 tuần sau khi mẹ nhiễm toxo

Từ tuần thứ 18 trở đi

Độ đặc hiệu 100% - độ nhạy > 90%



BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG
National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Dự phòng lây truyền mẹ- con





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**



Dự phòng lây truyền Toxo từ mẹ sang con ?

- Chưa có nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên
- **Nghiên cứu hồi cứu :**
 - *Desmots & Couvreur NEJM 1974*
- **Hiệu quả không rõ ràng trong các NC thuần tập:**
 - *Foulon et al (AJOG 1999), Gilbert et al (IJE 2001), EMSCOT (BJOG 2003), Peyron F (Cochrane 2005), SYROCOT (Lancet 2007)*
- **Cũng không có bằng chứng là các phương pháp phòng ngừa hiện nay không có hiệu quả...**



Việc phòng ngừa hiện nay có phải là không hiệu quả?

Quá muộn?

- Sau khi toxo xâm nhập qua bánh rau
- Cửa sổ điều trị dự phòng có hiệu quả được tính là khoảng 8 tuần sau khi nhiễm toxo lần đầu, khả năng lây truyền sẽ giảm đi. (*Syrocot Lancet 2007*)

Quá ít ?

- Spiramycine là một thuốc kháng ký sinh trùng hiệu quả không cao
- Có phải kết hợp KS Pyr/sulfa có hiệu quả hơn? Chưa có câu trả lời chính xác Pas de réponse, études d'observation (*Hotop. CID. 2012, Valentini, J Perinatol. 2015*)



Hiệu quả điều trị trước sinh sau khi đã chẩn đoán dương tính với toxo?

Không có bằng chứng tin cậy (thiếu các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng)

Không có hiệu quả điều trị dự phòng các triệu chứng (SYROCOT, 2007)

Các vấn đề còn gây tranh cãi:

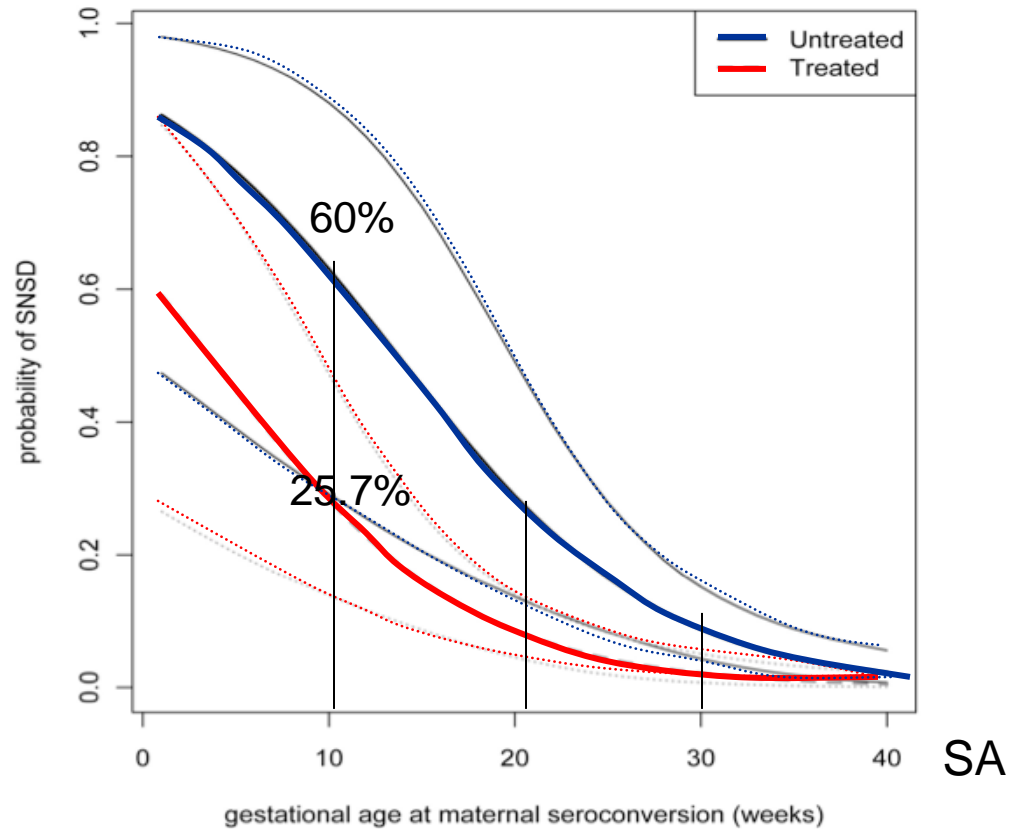
- **Có nên điều trị sau khi sinh ?**
- **Điều trị sớm có làm giảm các biến chứng** (*Foulon, 1999, Kieffer, 2008, Hotop, 2012*)
- **Làm giảm các triệu chứng lâm sàng ở trẻ nhiễm toxo bẩm sinh (17% vs 41%)** (*Wallon, 2013*)
- **Điều trị sớm làm giảm các biến chứng ở não** (*Cortina-Borja, EMSCOT, 2010*)



Nghiên cứu EMSCOT

Giảm các biến chứng não nhờ điều trị trước sinh sớm

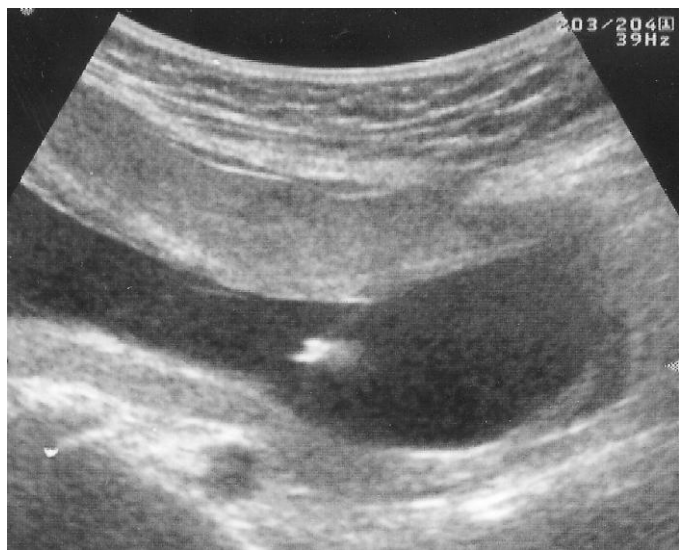
Khả năng
biến chứng



Sự giảm nguy cơ	33.3%	18.5%	5.7%
N de sujets à traiter NTT	3	6	18



Chẩn đoán trước sinh



- **Chọc ối: làm PCR tìm toxo trong nước ối**
 - Thời điểm thực hiện ít nhất là một tháng sau thời kỳ sơ nhiễm
 - Luôn thực hiện sau 18 SA
 - VPP=100%, VPN=98% (*Wallon 2010*)
- Theo dõi trên siêu âm



BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG
National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Siêu âm trước sinh





Hình ảnh siêu âm trước sinh của nhiễm toxo bẩm sinh

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

26 trường hợp nhiễm toxo bẩm sinh với bất thường trên siêu âm

Triệu chứng đầu tiên xuất hiện vào khoảng 7,2 tuần sau khi người mẹ nhiễm toxo, trung bình mỗi trường hợp có 3 dấu hiệu trên siêu âm [dao động từ 1-12 dấu hiệu]

12 trường hợp (50%) xuất hiện tổn thương não đơn độc.



Cerebral anomalies

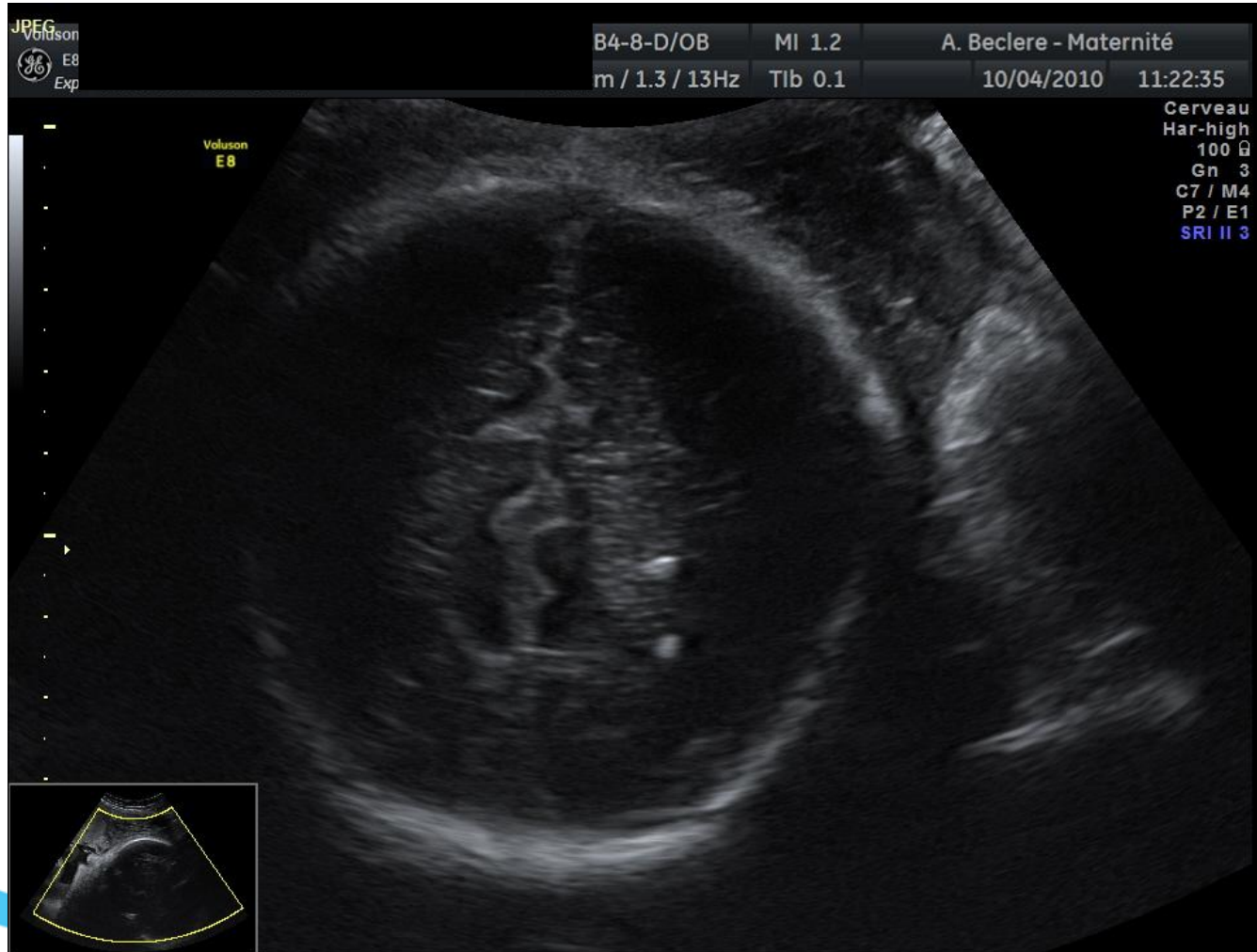
Ventriculomegalies:	16/26
Điểm canxi hóa trong não:	18/26
Tăng âm lan tỏa trong não thất	10/26
Nang quanh não thất,	4/26
Não nhỏ, thiếu sản thể chai, không có vách trong suốt và thùy nhộng ngắn.	1/26

6 cas (33,3%) có canxi hóa trong não thất đơn độc và 12 (66.6%) có xuất hiện kèm các triệu chứng khác.

Tất cả các trường hợp giãn não thất đều tiến triển tốt trong quá trình theo dõi

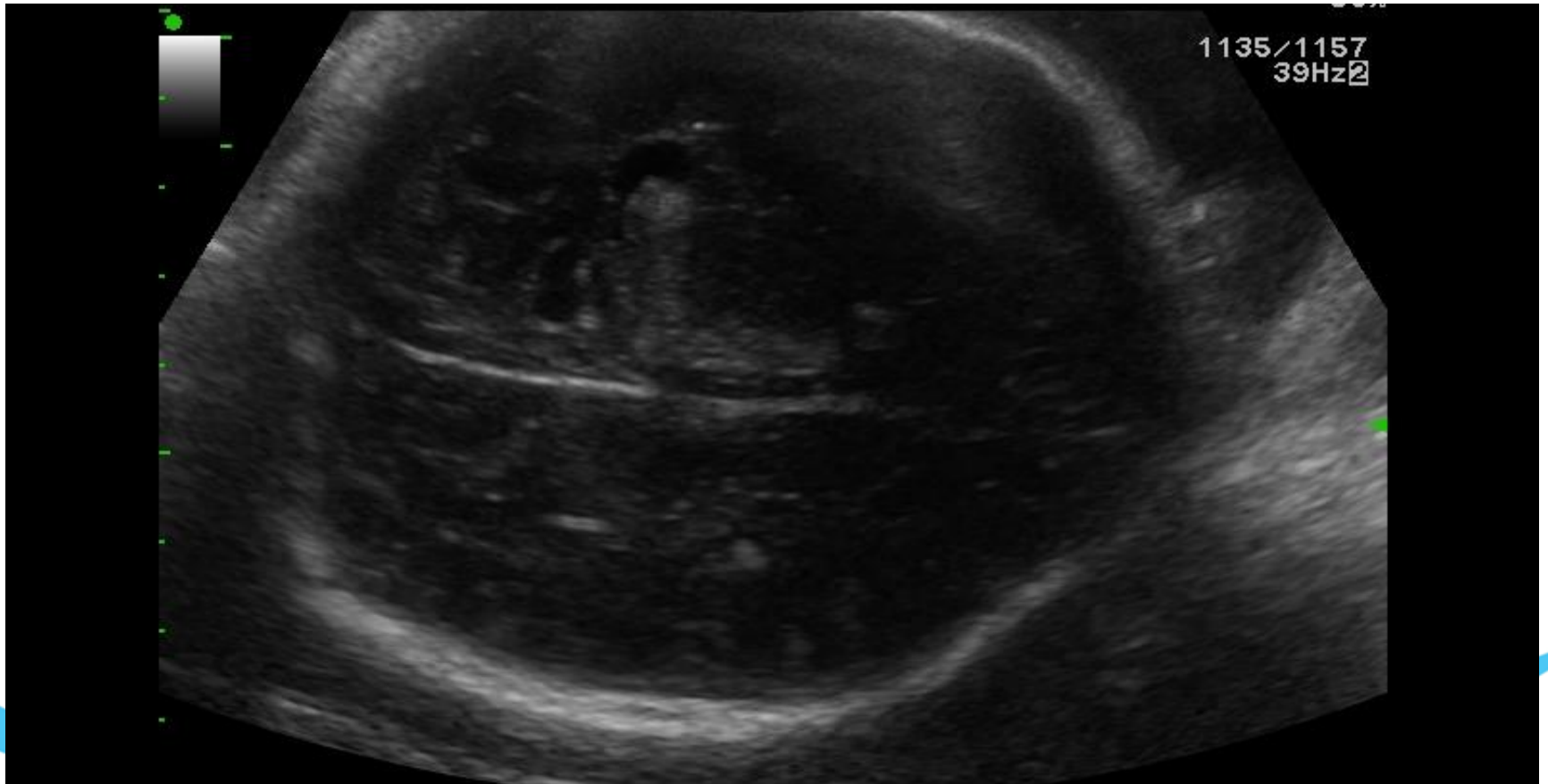


Nốt tăng âm trong não



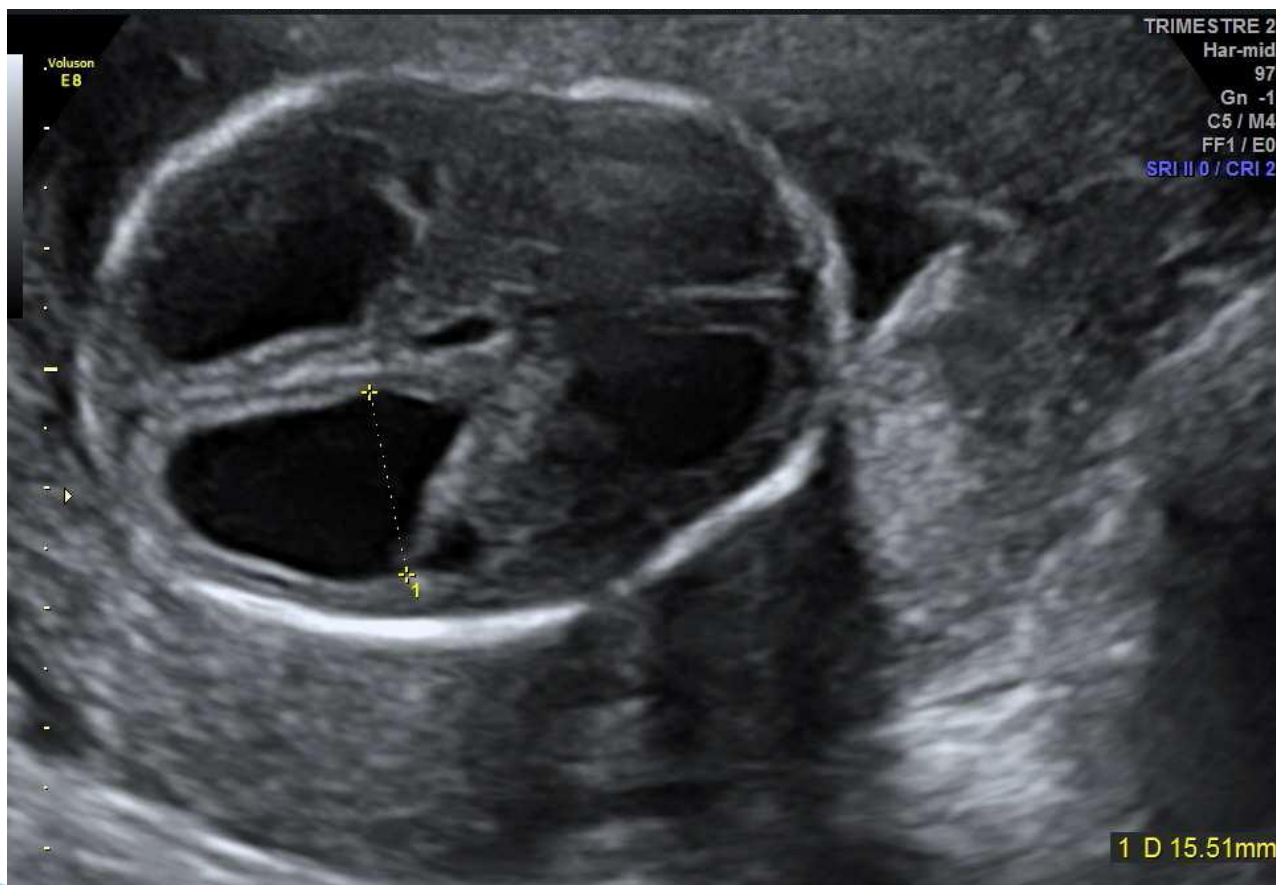


Nốt tăng âm trong não





Giãn não thất bên





BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

National Hospital of Obstetrics and Gynecology

HITACHI ALOKA CHU LOUIS MOURIER

VP_13256
Jourdain Aurelie

:35A : AG: 21s1j

13-07-'16
12:23:44

PA:80% 15 FPS



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

112/127

Obst T2
HITACHI ALOKA

Sonde:C35

VP_13256
Jourdain Aurelie

:35A : AG: 21s1j

13-07-'16
12:27:56

PA:80% 24 FPS



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

83/85

Obst T2

Sonde:C35

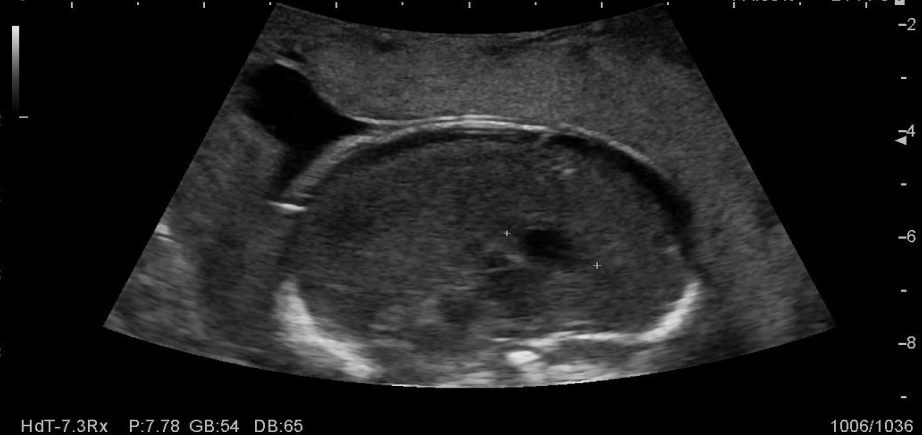
HITACHI ALOKA CHU LOUIS MOURIER

VP_13256
Jourdain Aurelie

:35A : AG: 21s1j

13-07-'16
12:26:08

PA:80% 24 FPS



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

1006/1036

Obst T2
Dist: 14.9mm
Sonde:C35

HITACHI ALOKA CHU LOUIS MOURIER

VP_13256
Jourdain Aurelie

:35A : AG: 21s1j

13-07-'16
12:25:04

PA:80% 24 FPS



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

169/170

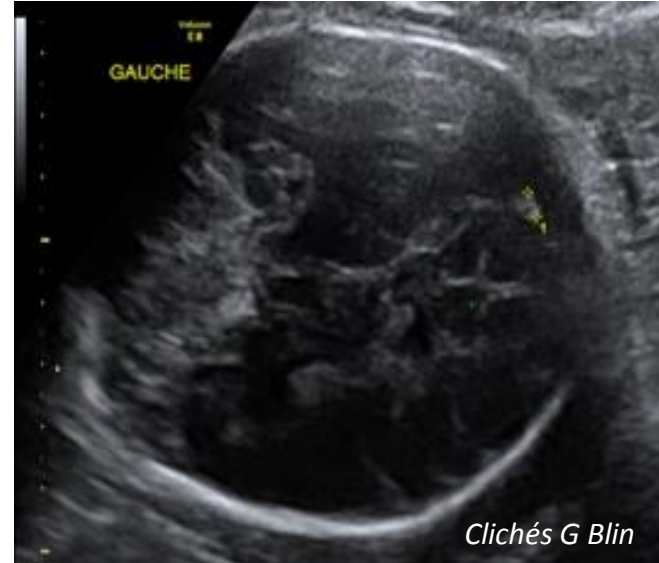
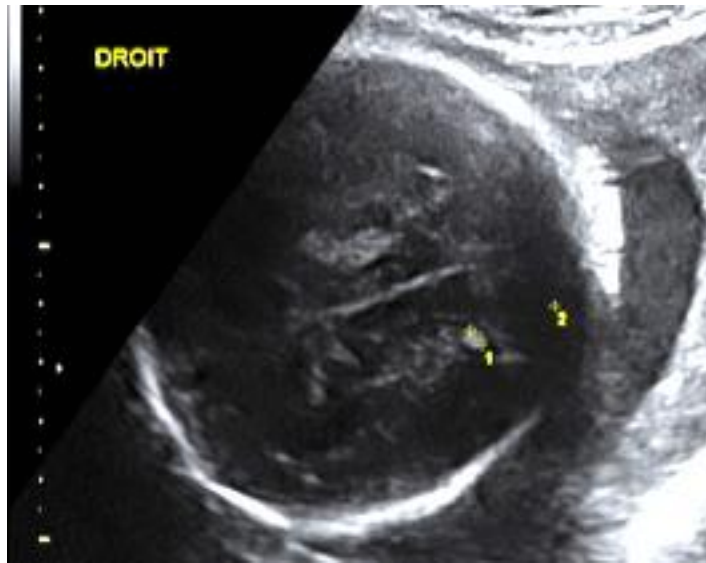
Obst T2

Sonde:C35

aBIP:CFEF-97%	44.4mm	18s6j	1%ile	08-12-'16
aPC:cfeF 3-97	176mm	20s2j	167-205	28-11-'16



Tăng âm trong não đơn độc



- **Khó mà đưa ra tiên lượng trong trường hợp này : Tiên lượng tốt nếu không kèm theo các bất thường khác :**
 - *Dhombres et al. Fetal Diagn 2016* : 9 cases, 6 cas bình thường, 1 thị lực kém, 3 đình chỉ thai nghén
- **Có liên quan với viêm võng mạc :**
 - *Kieffer 2008 (n=300)* calcifications 7.3% at birth : **aOR chorioretinitis = 4.3**



Bất thường ngoài hệ thần kinh trung ương

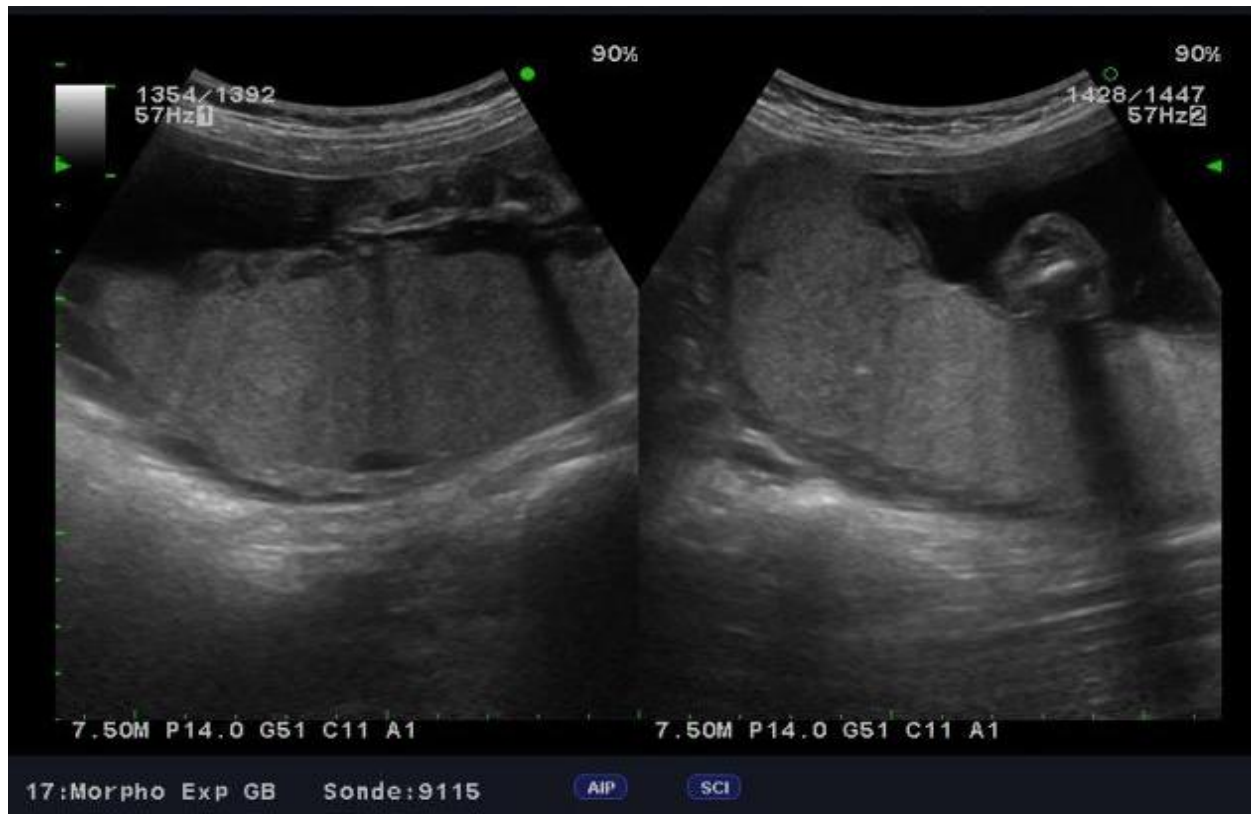
Tràn dịch màng bụng	6/26	
Thai chậm phát triển trong tử cung	5/26	
Lách to	4/26	
Thiếu ối		4/26
Hyperechogenic bowel		3/26
Placental anomalies	3/26	
Hepatomegalie	2/26	
Polyhydramnios		2/26

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.



Nhiễm trùng bánh rau





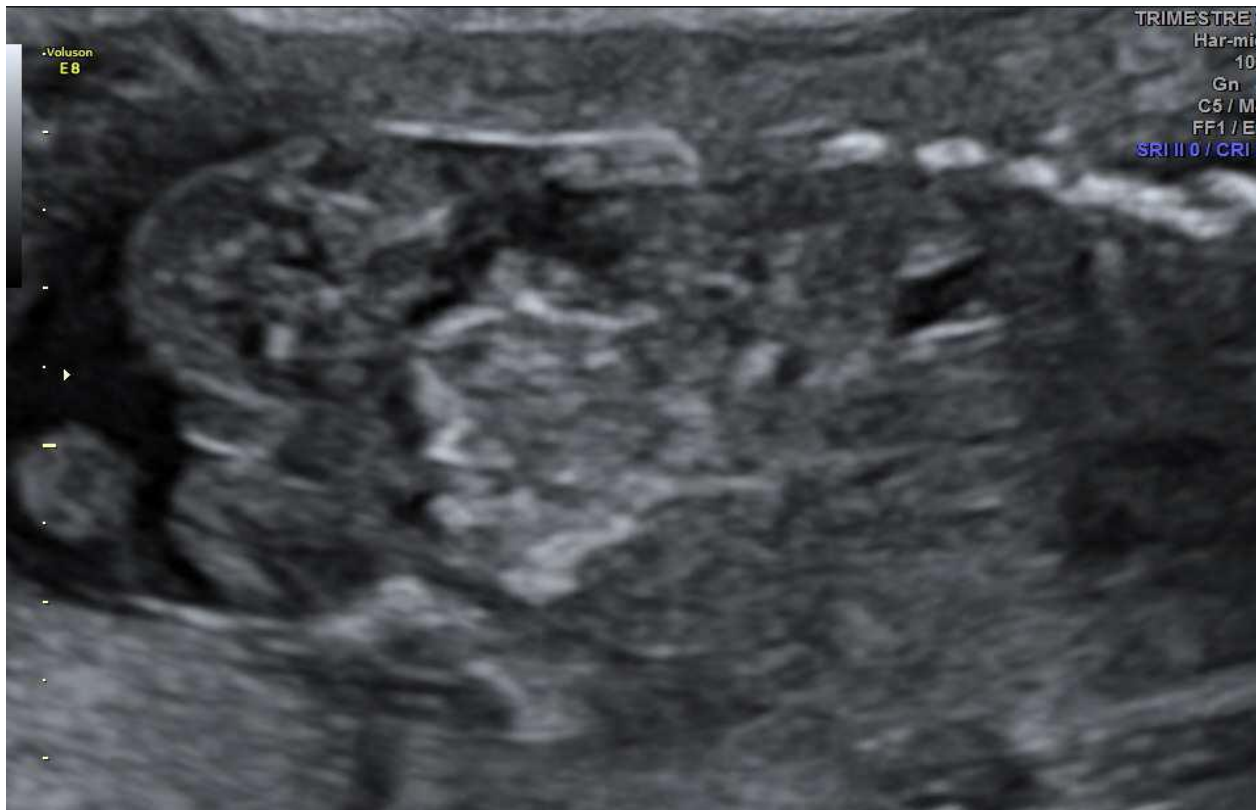
BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

National Hospital of Obstetrics and Gynecology





Ruột non tăng âm vang



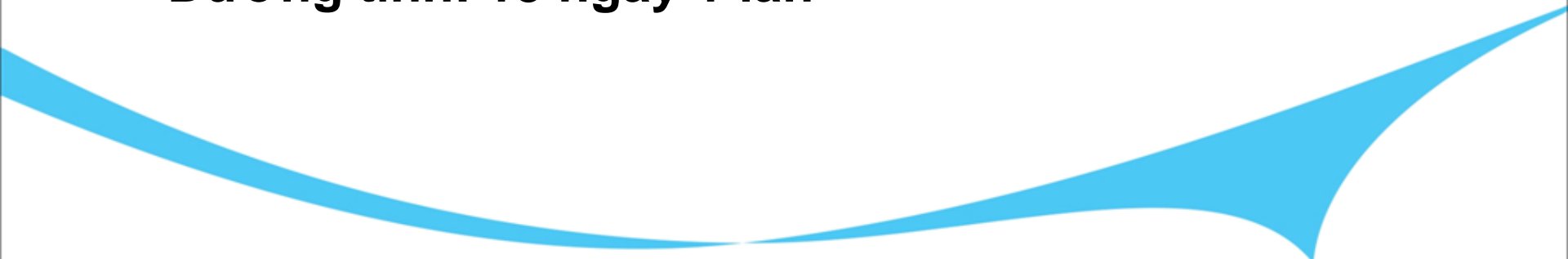


Tràn dịch màng bụng





Siêu âm theo dõi

- **Chọc ối, làm PCR toxo âm tính: SA 1 tháng 1 lần**
 - **Dương tính: 15 ngày 1 lần**
- 



Điều trị nhiễm toxo

- **Liều dùng**
 - **Pyrimethamine 50 mg : 1 cp / jour**
 - **Sulfadiazine 500 : 3 cp (1,5 mg) x 2 / jour**
 - *(Arrêt du Fansidar[®] en octobre 2017)*
 - **Acide folinique 25 : 2 gélules (50 mg) / semaine**
- **Điều kiện**
 - **Thông tin của người mẹ/ cả cha và mẹ**
 - **Đái nhiều (do kiểm hóa) (>2 litres/24h)**
 - **Theo dõi các triệu chứng lâm sàng (Lyell hiếm nhưng nặng nề)**
 - **Xét nghiệm máu : Làm NFS trước lần dùng thuốc đầu tiên và sau đó cứ 15 ngày 1 lần. Trong trường hợp giám BC đã nhân trung tính (PNN < 1500 / mm³), dừng điều trị, bổ sung acid folique**
 - **Siêu âm kiểm tra mỗi hai tuần**



Hiệu quả điều trị trước sinh sau khi đã chẩn đoán dương tính với toxo?

Còn tranh cãi (thiếu các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng)

- **Có nên điều trị sau khi sinh ?**
- **Điều trị sớm làm giảm các biến chứng** (*Foulon, 1999, Kieffer, 2008, Hotop, 2012*)
- **Làm giảm các triệu chứng lâm sàng ở trẻ nhiễm toxo bẩm sinh (17% vs 41%)**
(*Wallon, 2013*)
- **Điều trị tùy theo tuổi thai làm giảm các biến chứng ở não** (*Cortina-Borja, EMSCOT, 2010*)



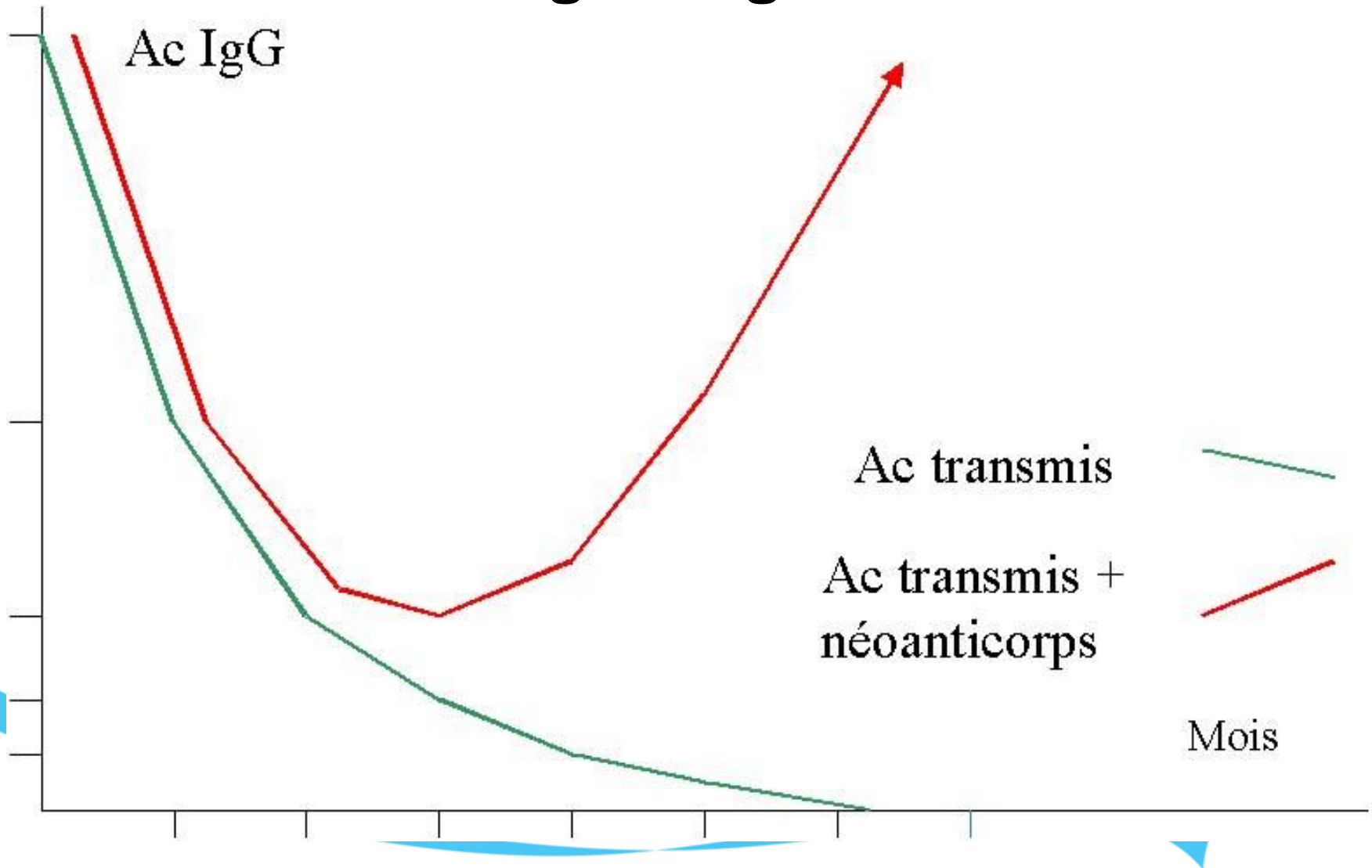
Chẩn đoán cho sơ sinh

Xét nghiệm huyết thanh

- **Anticorps IgG:**
 - Anticorps của mẹ truyền cho hay em bé tự sinh ra?
 - Theo dõi sự biến đổi qua xét nghiệm ELISA
- **Anticorps IgM, IgA** = Do em bé sinh ra sau ngày thứ 10
- **So sánh yếu tố miễn dịch** giữa mẹ và bé
 - PIC-ELIFA,
 - PIC-WB



Biểu đồ kháng thể IgG ở trẻ sơ sinh





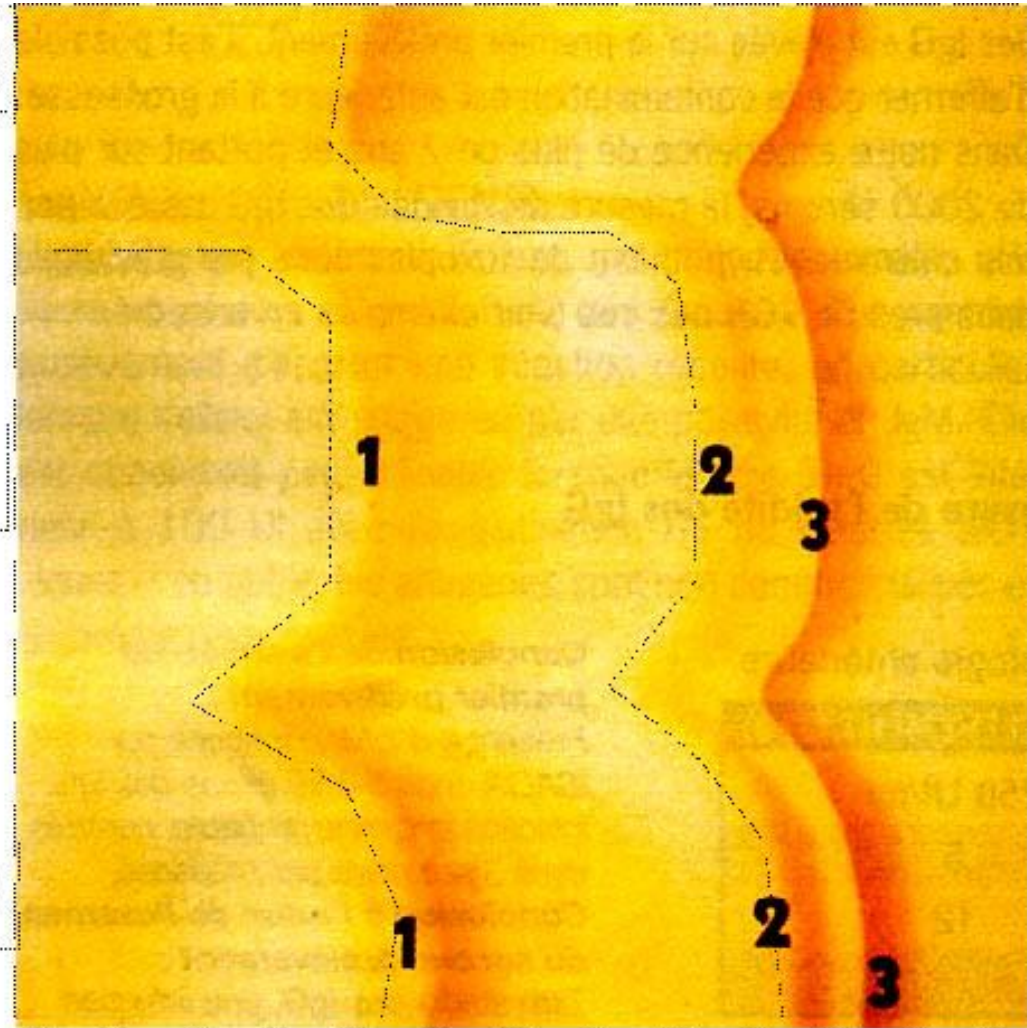
PIC ELIFA

Mère

Cordon

J10

3 = KT mẹ truyền
2 = KT sơ sinh cùng
dòng với mẹ
1 = KT sơ sinh khác
dòng





PIC-Western blot

Nhiễm trùng khi mang thai tháng thứ 7

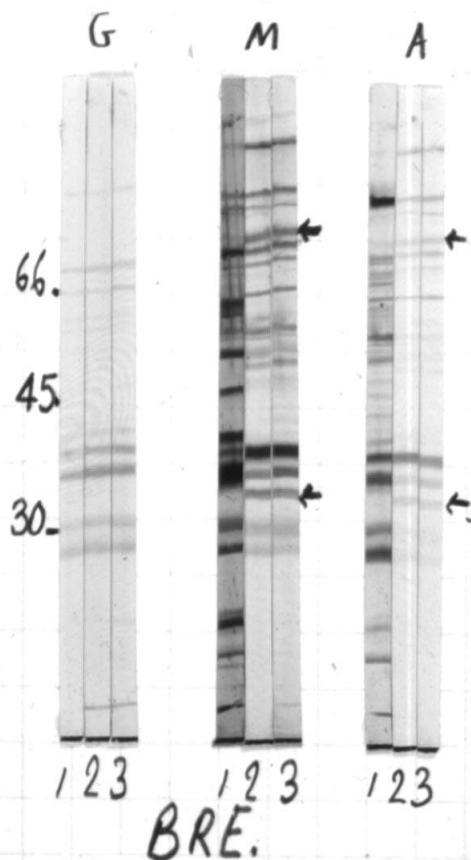
So sánh các thời điểm dùng Western Blot tìm toxoplasma

Huyết thanh mẹ (1) / Huyết thanh máu dây rốn (2) / Huyết thanh trẻ sơ sinh ngày 10 (3)

IgG từ mẹ truyền qua

IgM et IgA trong máu cuống rốn khẳng định lại nhờ xét nghiệm ngày thứ 10 sau sinh

Toxoplasmose bẩm sinh





BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

National Hospital of Obstetrics and Gynecology



Oral Concurrent 3 Feb 1, 2018 1:15-1:30 PM Grand Ballroom D-E, Dallas, TX

TOXOGEST

Nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên điều trị phòng ngừa Toxoplasma bẩm sinh bằng Pyrimethamine-Sulfadiazine so với Spiramycine

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

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



TOXOGEST : So đồ chung

**Chuyển đổi huyết thanh toxo được xác nhận
Chưa điều trị gì trong vòng 10 ngày trước đó**

Chọn ngẫu nhiên tuổi thai > 14SA

Groupe PS

Groupe S

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

Rovamycine 3M x3

/j

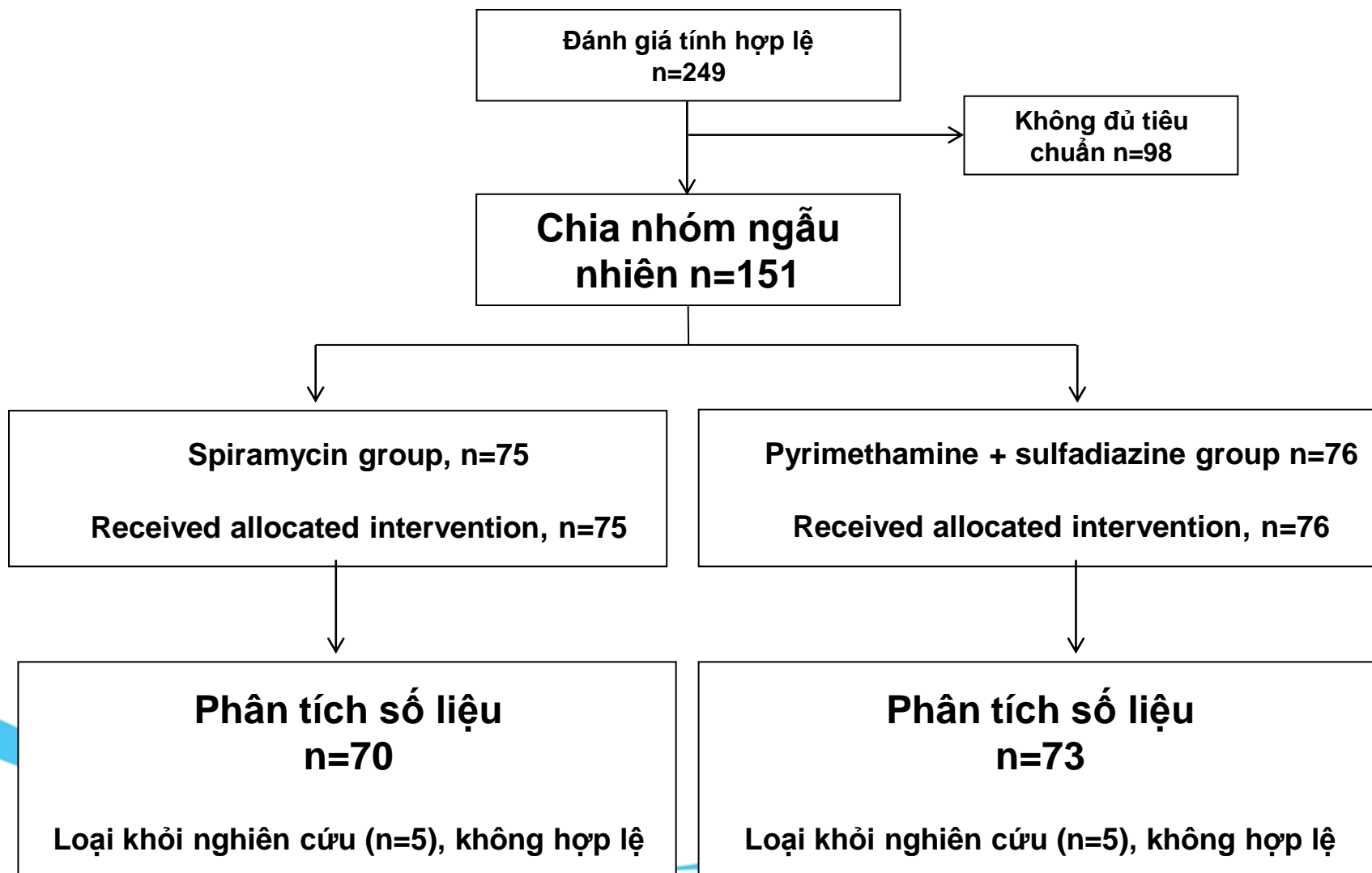
Chọc ối

Xét nghiệm thường quy

Tiêu chí đánh giá: tỷ lệ lây truyền, khả năng dung nạp



Tóm lược





Xác định tỷ lệ lây truyền mẹ- con

	Pyrimethamine + Sulfadiazine N=65		Spiramycine N=60		p
Toxoplasma Bẩm sinh	12	18.5% [9.9; 30.0]	18	30.0% [18.8; 43.2]	0.147
<i>18 trẻ (12%) bị loại khỏi nghiên cứu</i>					



Phân tích đa biến sự lây nhiễm mẹ-con: tương quan giữa hiệu quả điều trị và thời gian bắt đầu điều trị

	aOR de transmission (IC95%)	p
Tuổi thai lúc mẹ có hiện tượng chuyển đổi huyết thanh, pour +1 sem	1.19 (1.09 - 1.30)	$< 10^{-3}$
PS vs S, bắt đầu điều trị < 3 sem (n = 34)	0.03 (0.00 - 1.63)	0,08
PS vs S, bắt đầu điều trị \geq 3 sem (n = 91)	1.20 (0.35 - 4.14)	0.77
Tương quan đối với sự lây truyền bởi nhóm và thời gian bắt đầu điều tr		0.02



Tỷ lệ mắc các dị tật não được phát hiện trên siêu âm

- Trước thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên, chưa phát hiện bất thường.
- Xuất hiện bất thường về não :
 - 6/70 (8.6%) trong nhóm spiramycine, 2 nặng phải đình chỉ thai nghén, 4 trường hợp có ổ tăng âm trong não
 - 0/73 trong nhóm pyrimethamine/sulfadiazine ($p=0.01$)



Độc tính của thuốc

- **26 EIG (tác dụng không mong muốn trầm trọng) được thông báo**
- **2 EIG do thuốc trong nhóm thử đối với PS : tổn thương ở da (trong đó có một cas tăng men gan), không để lại biến chứng sau khi ngừng thuốc**
- **Tỷ lệ mắc = 2/73 (3%)**
- **Không làm giảm bạch cầu đa nhân trung tính hoặc các độc tính về huyết học nghiêm trọng khác**



TOXOGEST : Bàn luận

- Thử nghiệm ngẫu nhiên đầu tiên về toxo trong thời kỳ sinh đẻ
- Ủng hộ giả thiết cho rằng bắt đầu điều trị bằng P/S ngay sau khi có chuyển đổi huyết thanh mẹ sẽ làm giảm sự lây truyền qua bánh rau của T Gondii.
- Limite = manque de puissance
- Hạn chế là nghiên cứu chưa đủ mạnh
- Chưa có nhóm giả dược (không được chấp nhận ở Pháp) do đó chúng ta không biết là spiramicyn có tác dụng hay không.
- Cách áp dụng trong lâm sàng thế nào ? PS được sử dụng thường quy trong nhieeuf quốc gia sau khi có sự chuyển đổi huyết thanh vào quý 2- quý 3.
- Đánh giá nguy cơ/ hiệu quả.
- Đòi hỏi có các nghiên cứu chuyên sâu hơn.
- Phải xây dựng phác đồ điều trị dự phòng mới hơn.



Có nên sử dụng phương pháp điều trị mạnh hơn để dự phòng?

Traitement	Hiệu quả diệt ký sinh trùng (trên trophozoïte) (F Derouin)	k/n dung nạp mẹ-con
Spiramycine	hiệu quả kém (IC50 à 10x taux sérique)	tốt
Pyrimethamine + sulfadiazine (sulfadoxine)	hiệu quả tốt hơn cộng gộp hai k/s	nhễm độc gan dị ứng
Cotrimoxazole (Bactrim°)	còn đang nghiên cứu	ít độc tính hơn
Azithromycine ou clindamycine + PYR ou + atovaquone cứu	tác dụng trên nang-bradyzoïtes	chưa nghiên



Kết luận và kiến nghị:

- **Nguy cơ lây truyền tăng lên cùng tuổi thai**
- **Nhưng hậu quả nặng nề đối với thai thì giảm đi**
- **Nhiễm trùng bẩm sinh: có thể, mà hiếm, chủ yếu trong trường hợp:**
 - **Nhiễm trùng xảy ra lúc thụ thai**
 - **Hiếm gặp nhiễm trùng lại lặp đi lặp lại (ngoại trừ nếu bị suy giảm miễn dịch)**
- **Ở Pháp: Vẫn còn cần sàng lọc và điều trị**