

Toxoplasmose et grossesse en 2018

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



Groupe de Recherche sur les
Infections pendant la Grossesse



ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS



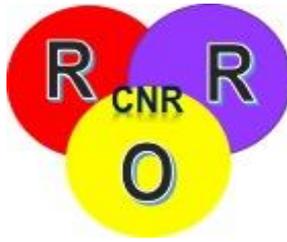
Centre Pluridisciplinaire
de Diagnostic Prénatal
LEONARD DE VINCI



université
PARIS
DIDEROT



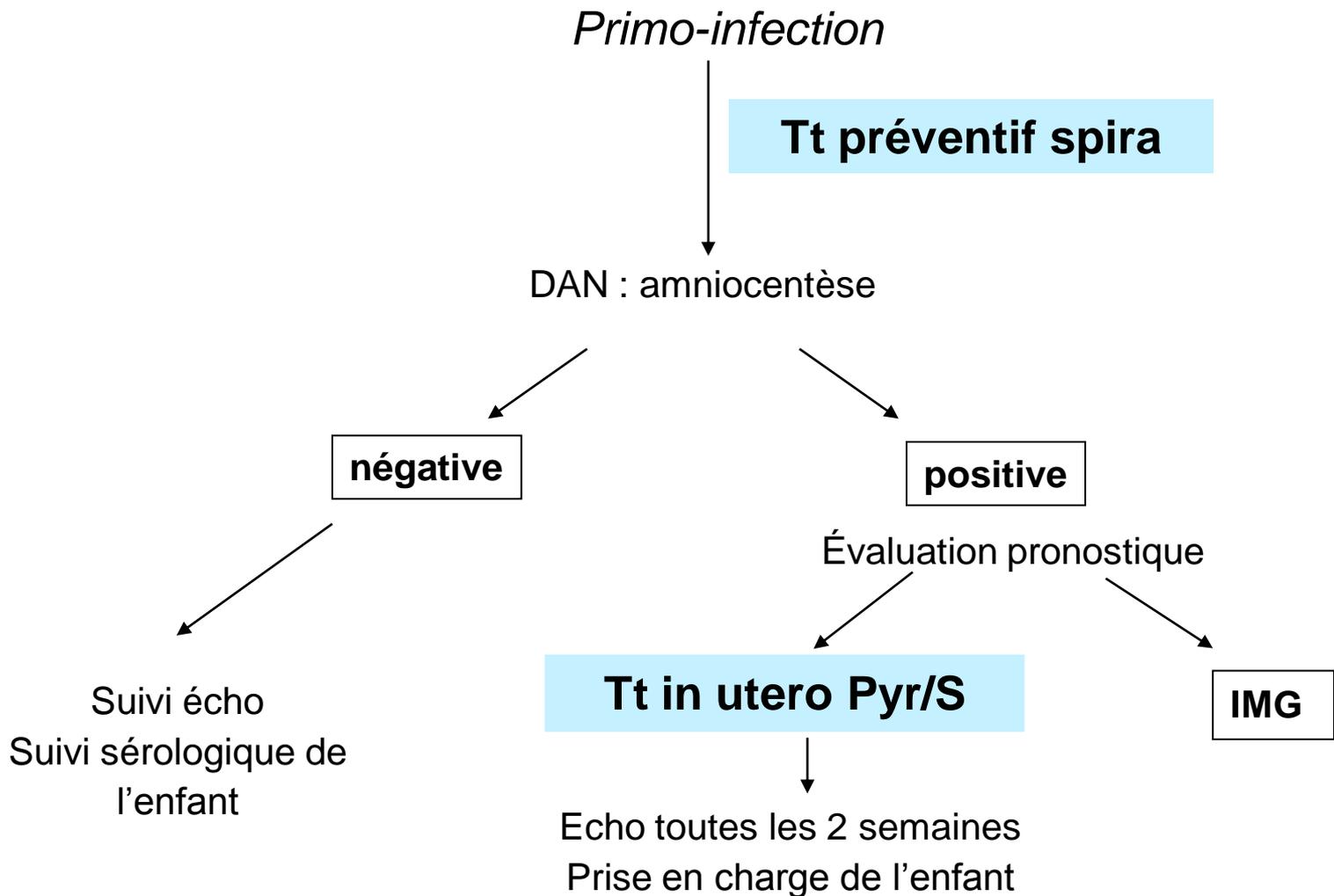
Groupe de Recherche sur les
Infections pendant la Grossesse



Toxoplasmose et grossesse Actualités en 2018

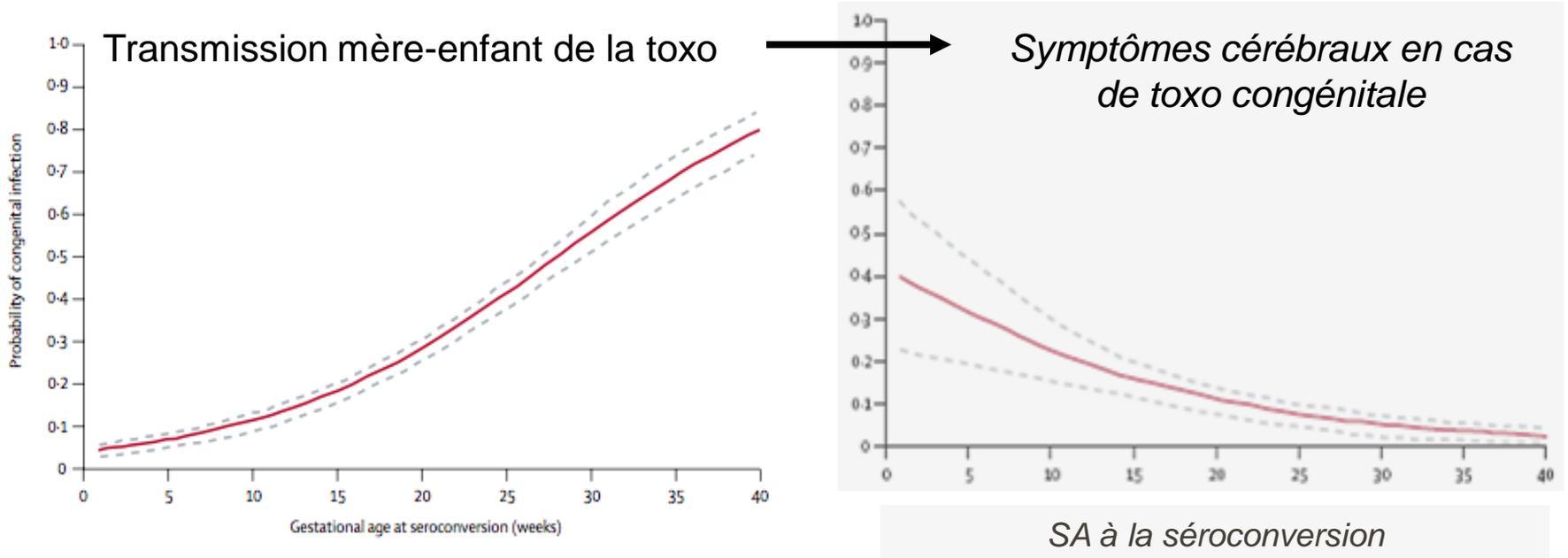
Christelle VAULOUP-FELLOUS
Service de Virologie, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud
Faculté de médecine Paris-Sud
CNR des infections rubéoleuses materno-fœtales
Christelle.vauloup@aphp.fr

Toxoplasmose pendant la grossesse : prise en charge en France



Mais est-ce si simple?

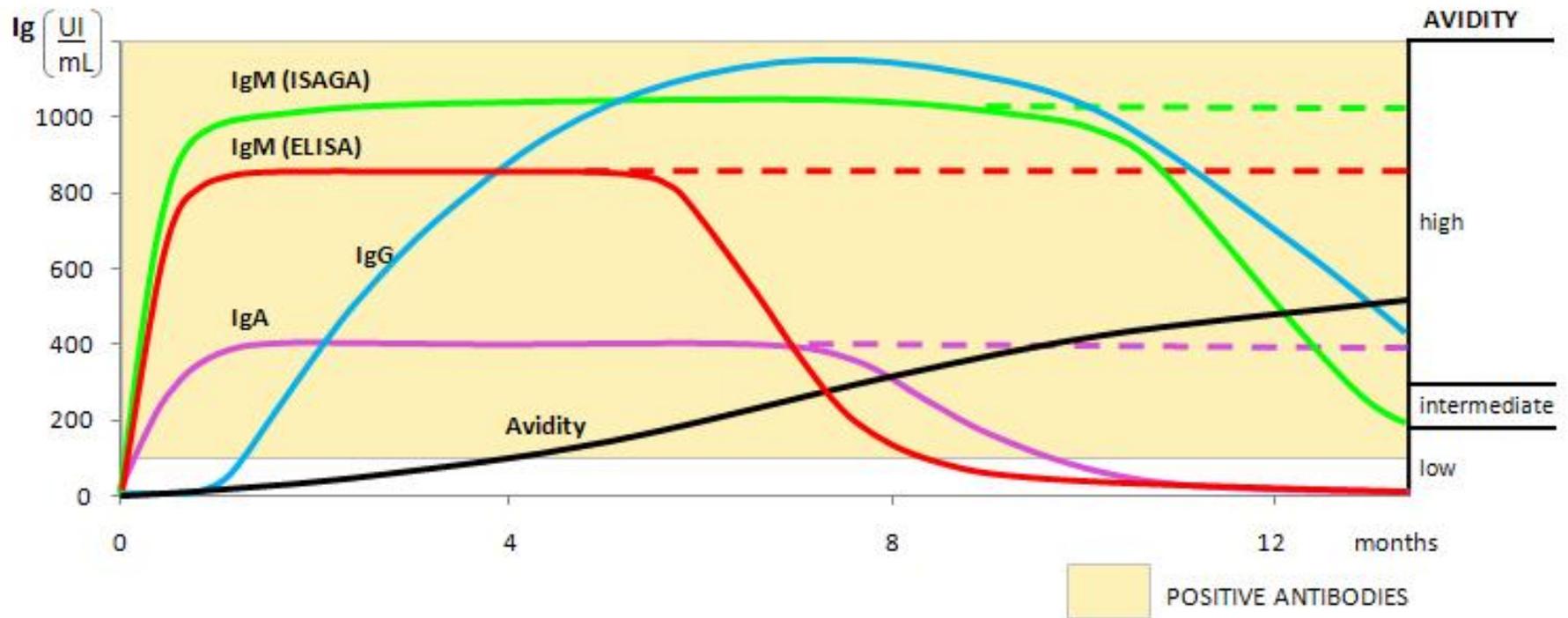
Les questions cliniques diffèrent selon le terme à la séroconversion



SYROCOT. Lancet, 2007

Diagnostic sérologique

CINETIQUE DES ANTICORPS



Corrélation entre les réactifs IgG

Techniques	I Moyenne UI/ml	II Moyenne UI/mL	III Moyenne UI/mL
Abbott Architect (3)	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

Persistance d'IgM spécifiques

-Habituellement, des mois, voire des années

-IgM transitoires (moins d'un mois)

1% des primo-infections ?

Stabilité des anticorps

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



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

Stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire

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

Octobre 2005: Diagnostic de maladie de Lyme

METHODES SEROLOGIQUES DE DATATION

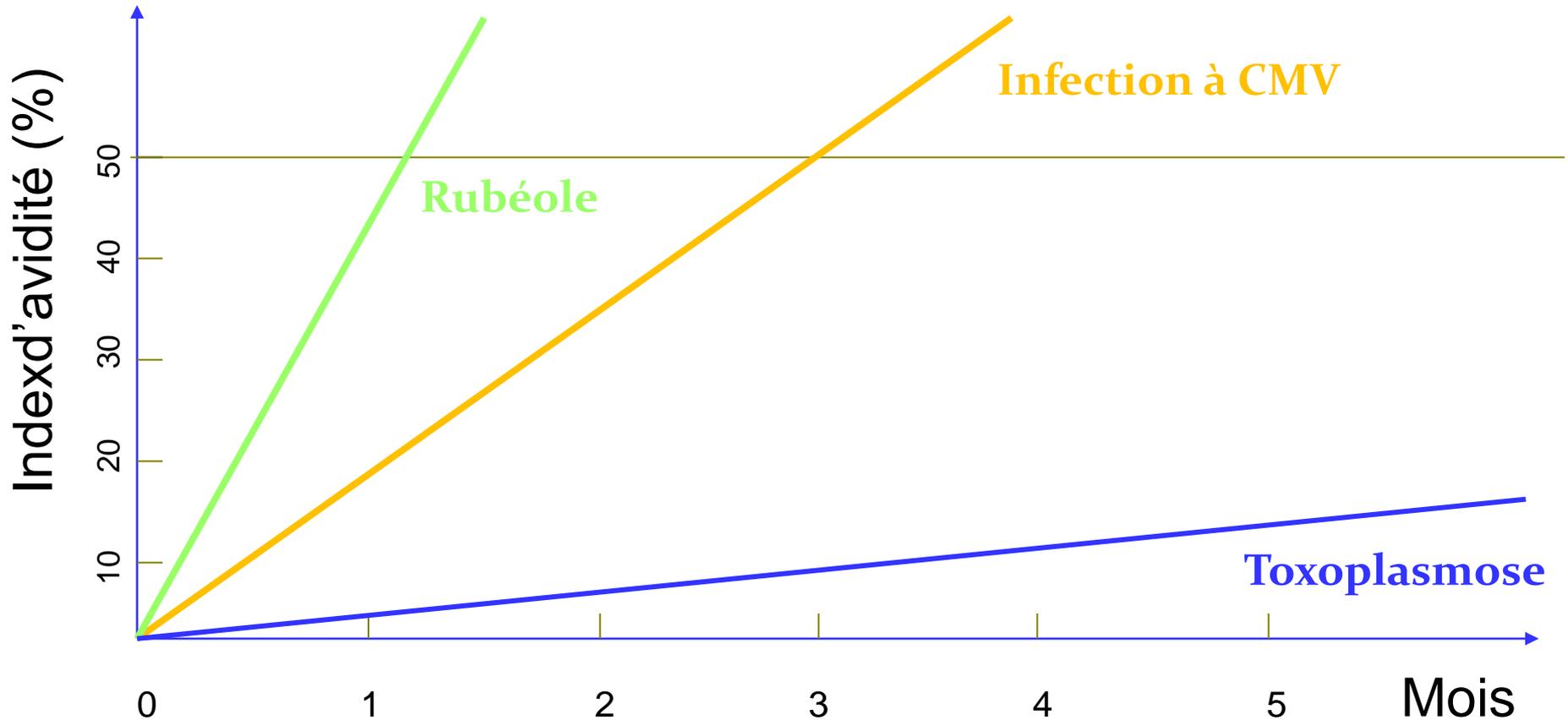
Confrontation de techniques complémentaires

IgM => Utilisation des différences de sensibilité entre les tests

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

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

Mesure de l'avidité des IgG



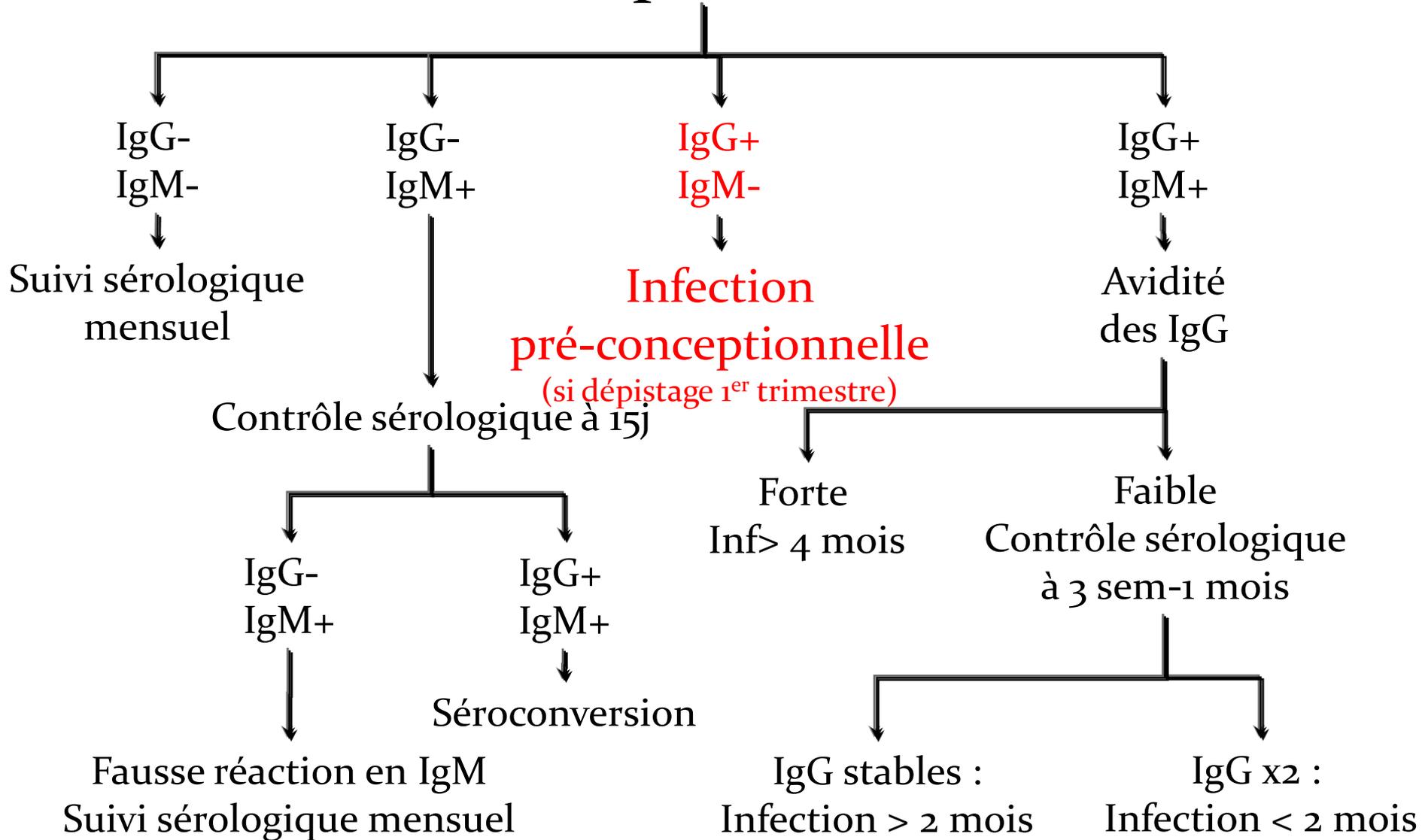
Maturation de l'avidité des IgG

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

IA > 0.30 : infection de moins de 4 mois exclue

IA < 0.30 : datation impossible

Interprétation du dépistage systématique Toxoplasmose



Que faire devant un dépistage IgG+IgM+ au 1^e trimestre ?

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

Diagnostic prénatal

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

Au minimum 4 semaines après la contamination maternelle

A partir de 18 SA

spécificité 100% - sensibilité > 90%

Prévention Transmission

Prévention de la transmission mère-enfant du toxoplasme ?

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

Prévention de la transmission mère-enfant du toxoplasme ?

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

La prévention actuelle serait-elle donc inefficace ?

Trop tard ?

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

Trop peu ?

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

Efficacité du traitement in utéro après DAN positif ?

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

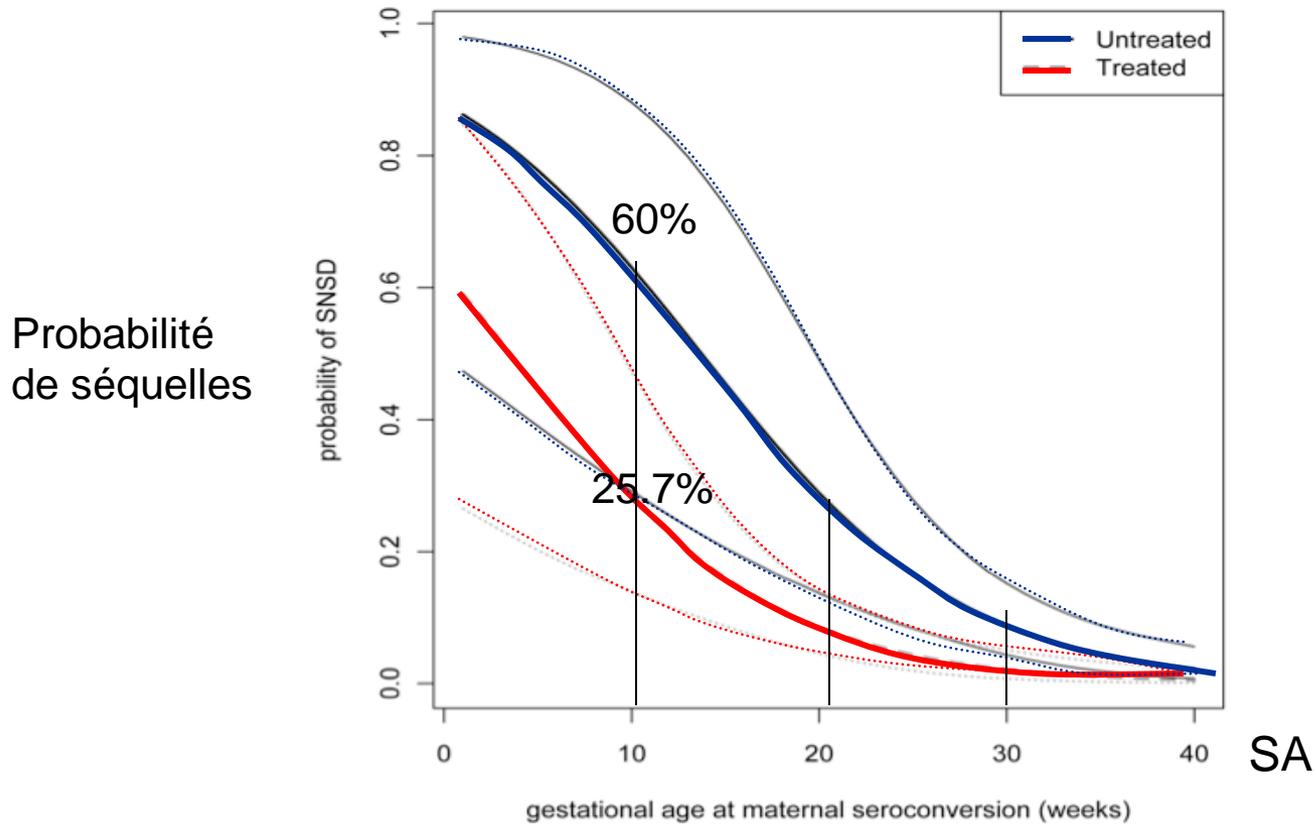
Pas de bénéfice du traitement prophylactique sur les symptômes (SYROCOT, 2007)

Arguments indirects :

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

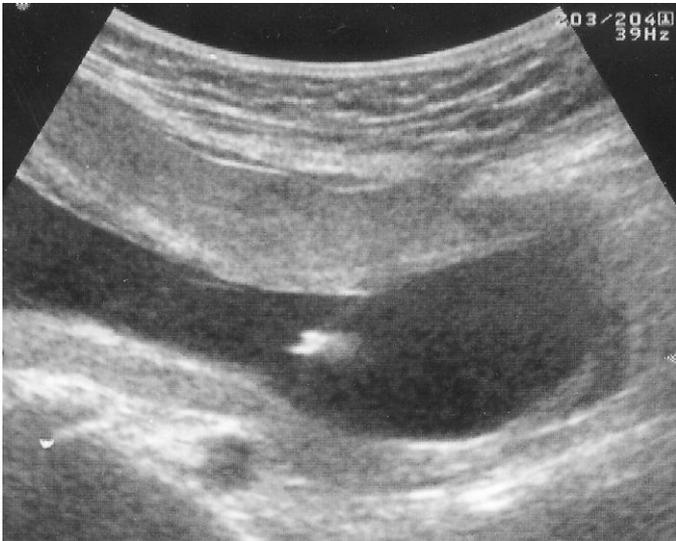
Etude EMSCOT

Réduction des signes cérébraux en cas de traitement in utero



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

Diagnostic prénatal



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

Echographie prénatale

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

26 cases of congenital toxoplasmosis with US abnormalities.

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

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

Thirteen fetuses (50%) had isolated brain damages.

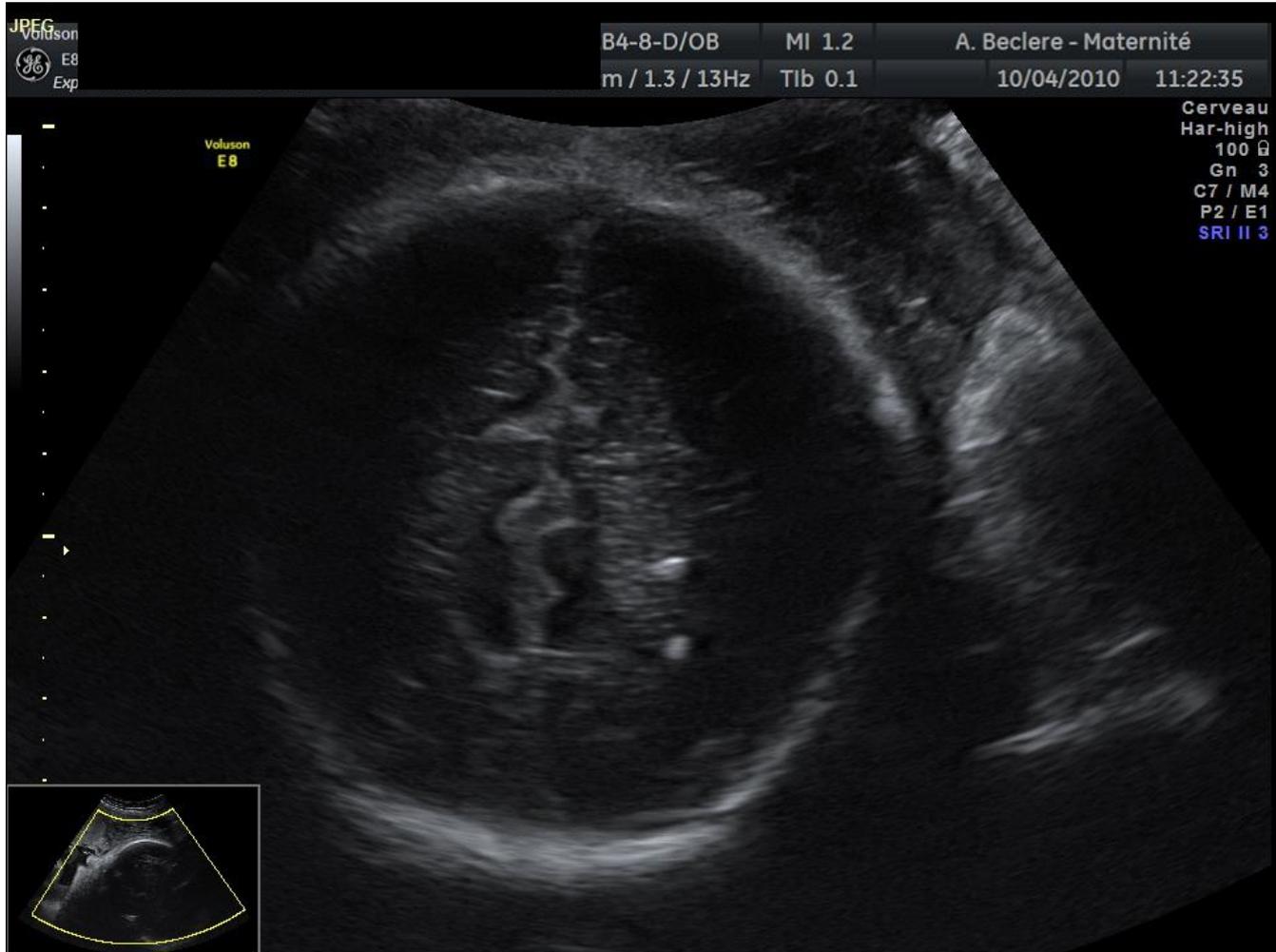
Cerebral anomalies

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

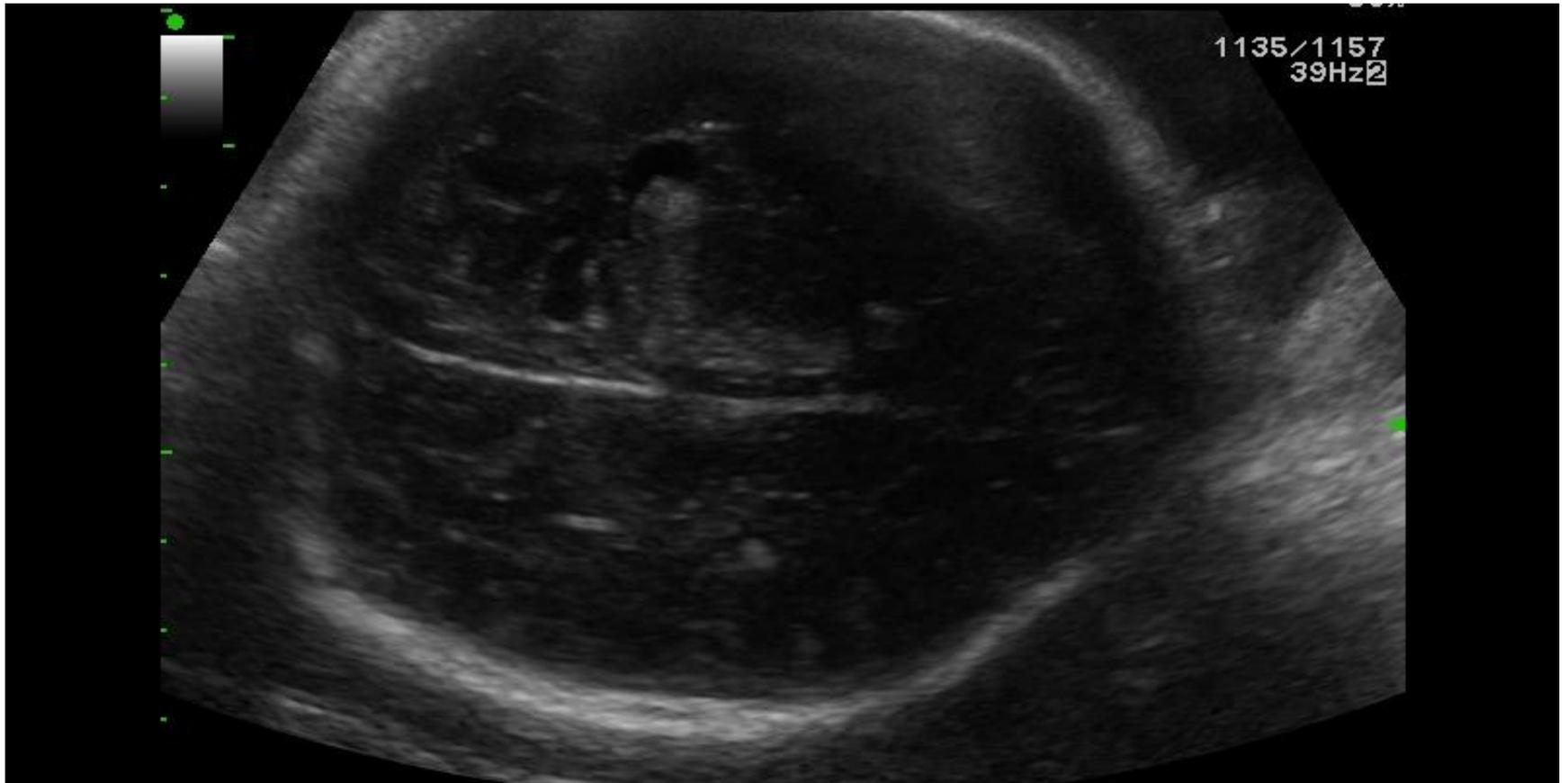
Six cases (33,3%) of intracranial densities were isolated and twelve (66.6%) were associated with other signs.

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

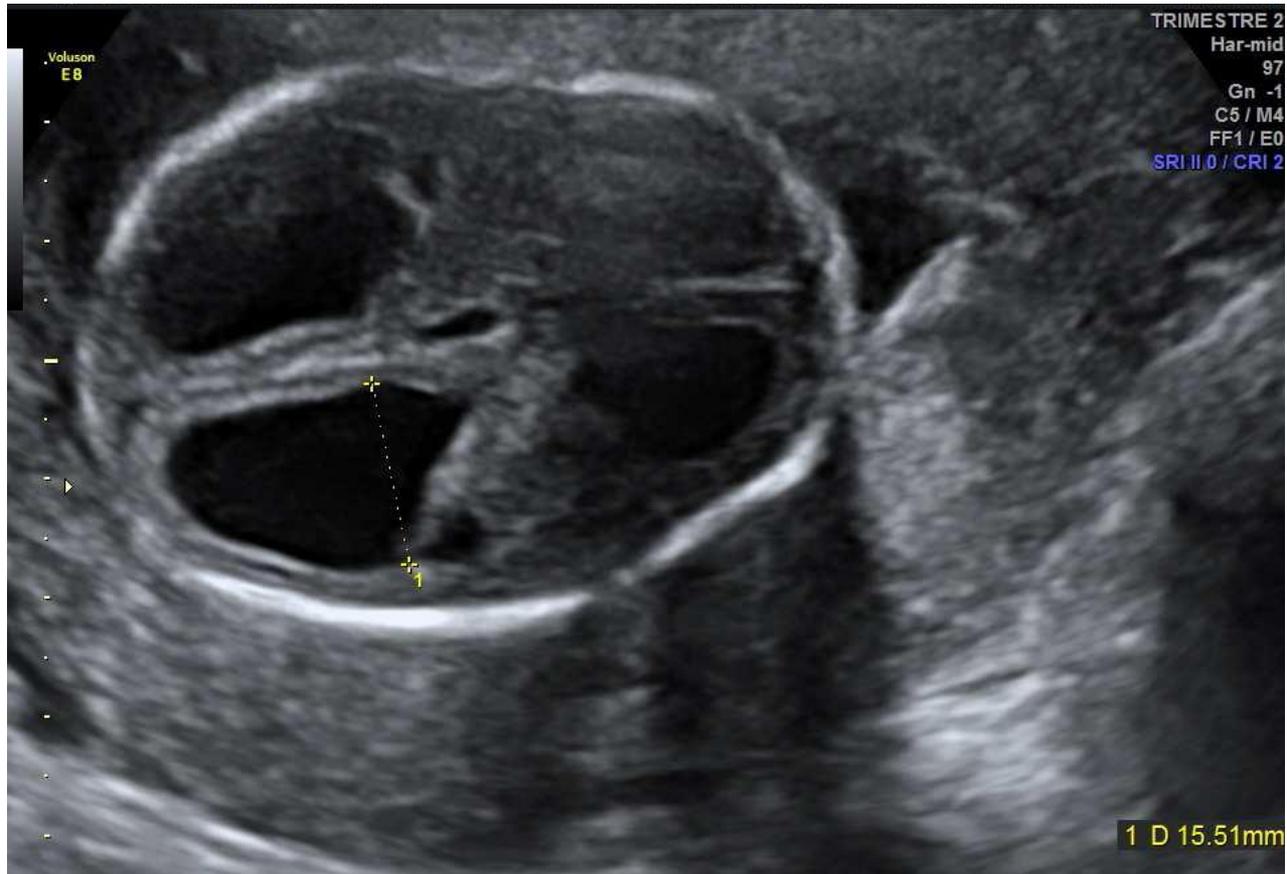
Nodules intra-cérébraux



Nodules intra-cérébraux



Ventriculomégalie VL





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

HITACHI CHU L
ALOKA

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

1006/1036

Obst T2

Dist: 14.9mm
Sonde:C35

Obst T2

Sonde:C35



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

HdT-7.3Rx

169/170

Obst T2

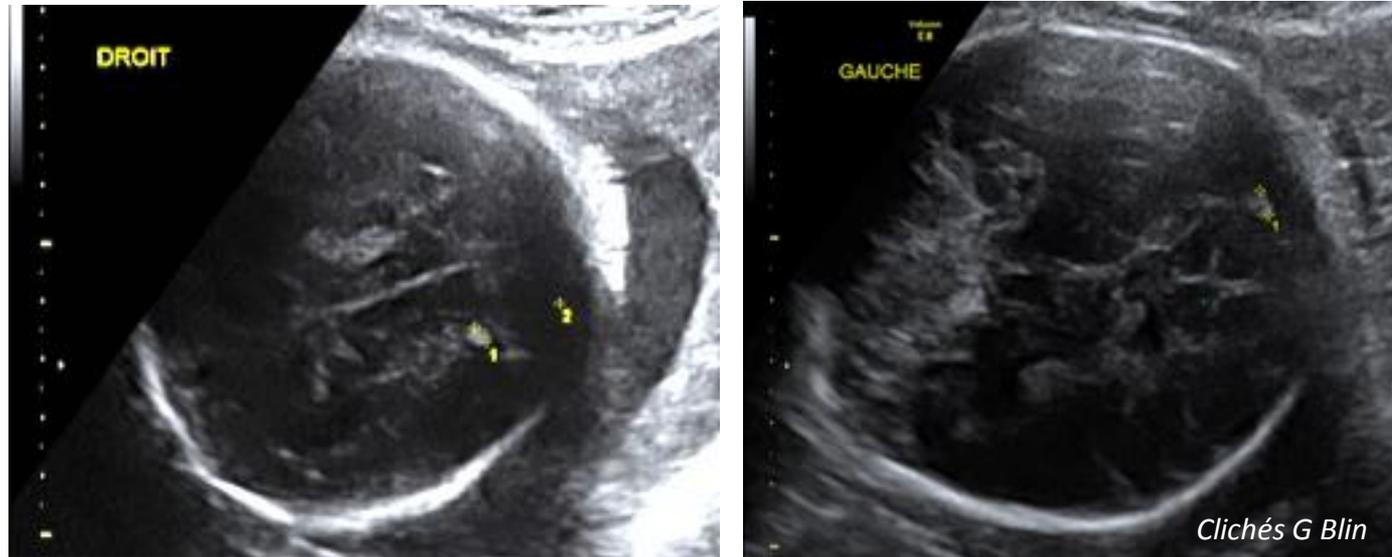
Sonde:C35

Obst T2

Sonde:C35

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

Densités intracérébrales isolées



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

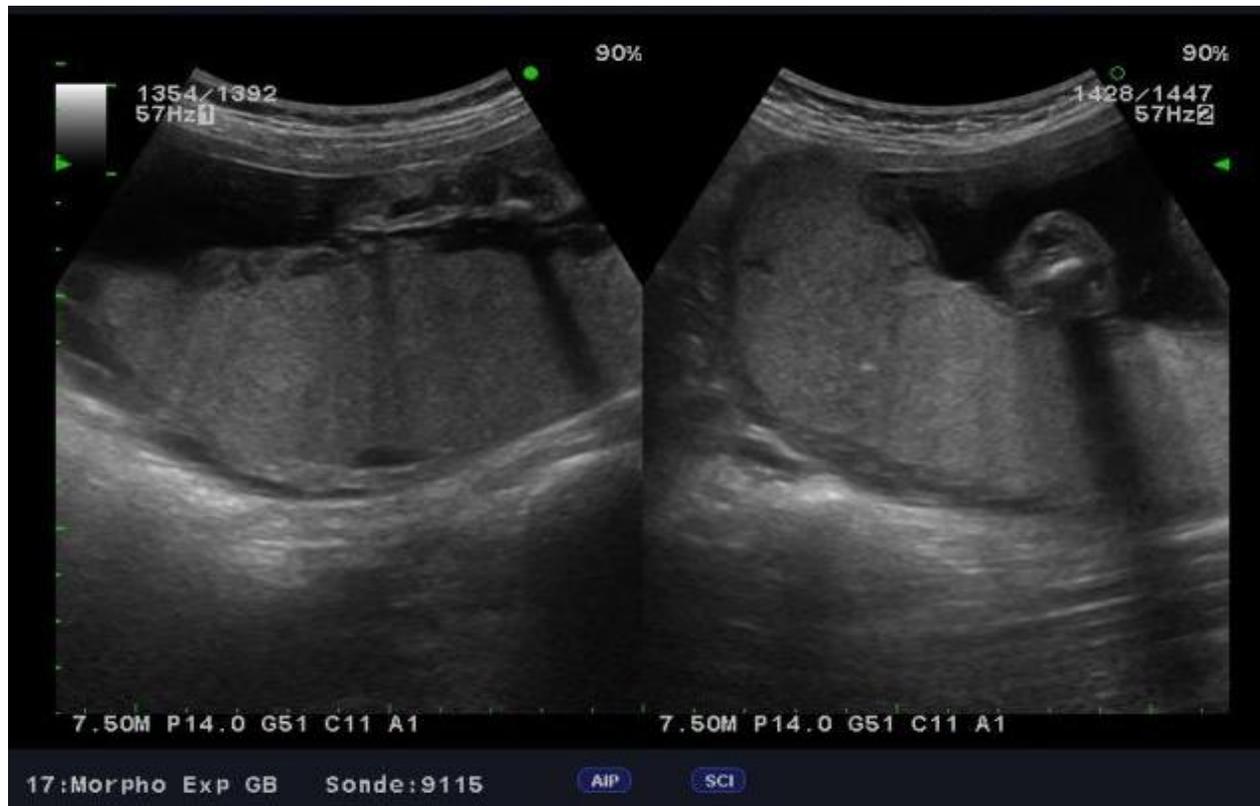
Extracerebral anomalies

Ascites	6/26
Intrauterine growth retardations	5/26
splenomegalies	4/26
Oligoamnios	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.

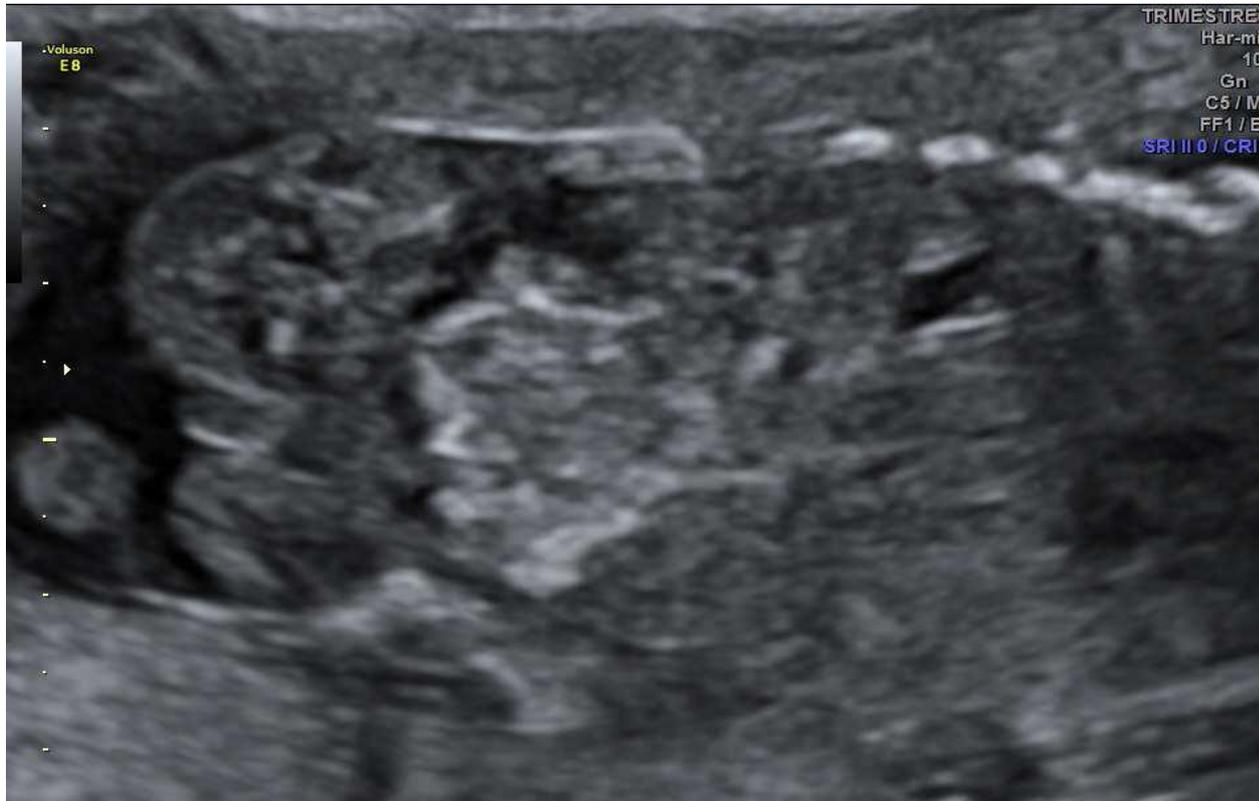
Of the 26 fetuses, only 1 had stable lesions.

Placental





Hyperéchogénicité intestinale



Ascite



Surveillance échographique

- **PCR NEG: TOUS les Mois**

- **POS: TOUS les 15 Jours**

Traitement in utero de toxoplasmose

■ **Posologies**

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

■ **Conditions**

- **Information des femmes (couples)**
- **Hyperdiurèse alcaline (>2 litres/24h)**
- **Surveillance clinique (Lyell rare mais sévère)**
- **Surveillance biologique : Contrôler la NFS avant la première prise puis tous les 15 jours. En cas de neutropénie (PNN < 1500 / mm³), arrêt du traitement, poursuite ac folinique**
- **Echographie toutes les 2 semaines**

Efficacité du traitement in utéro après DAN positif ?

Arguments indirects (absence d'essai clinique contrôlé) :

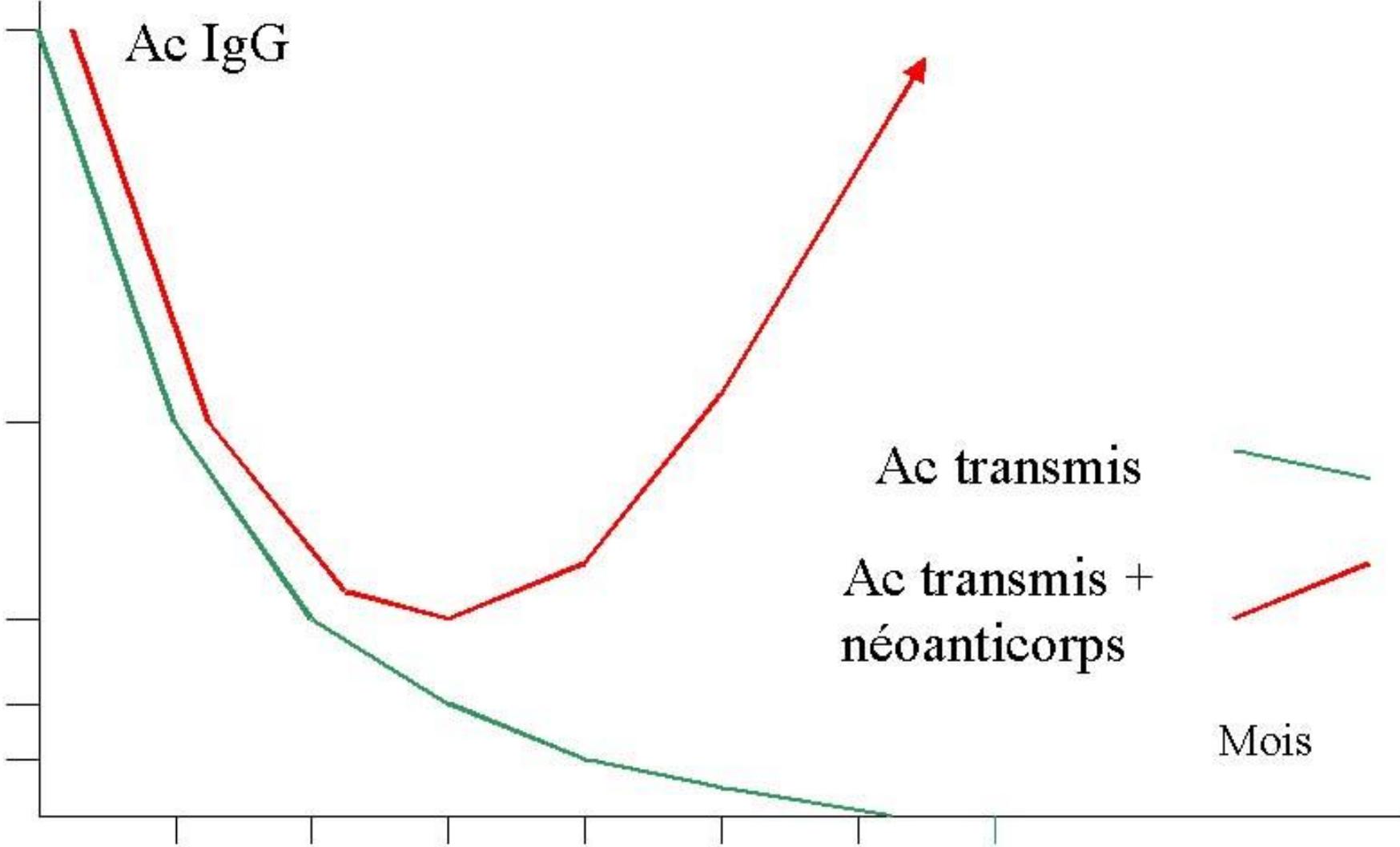
- ✓ **Analogie avec trt post-natal**
- ✓ **Trt précoce réduit le risque de séquelles** (*Foulon, 1999, Kieffer, 2008, Hotop, 2012*)
- ✓ **Diminution des signes cliniques chez les enfants suivis pour toxo congénitale après (17% vs 41%)** (*Wallon, 2013*)
- ✓ **Moins de signes cérébraux en cas de trt in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

Diagnostic néonatal

Suivi sérologique

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

Cinétique des anticorps IgG chez le nouveau-né



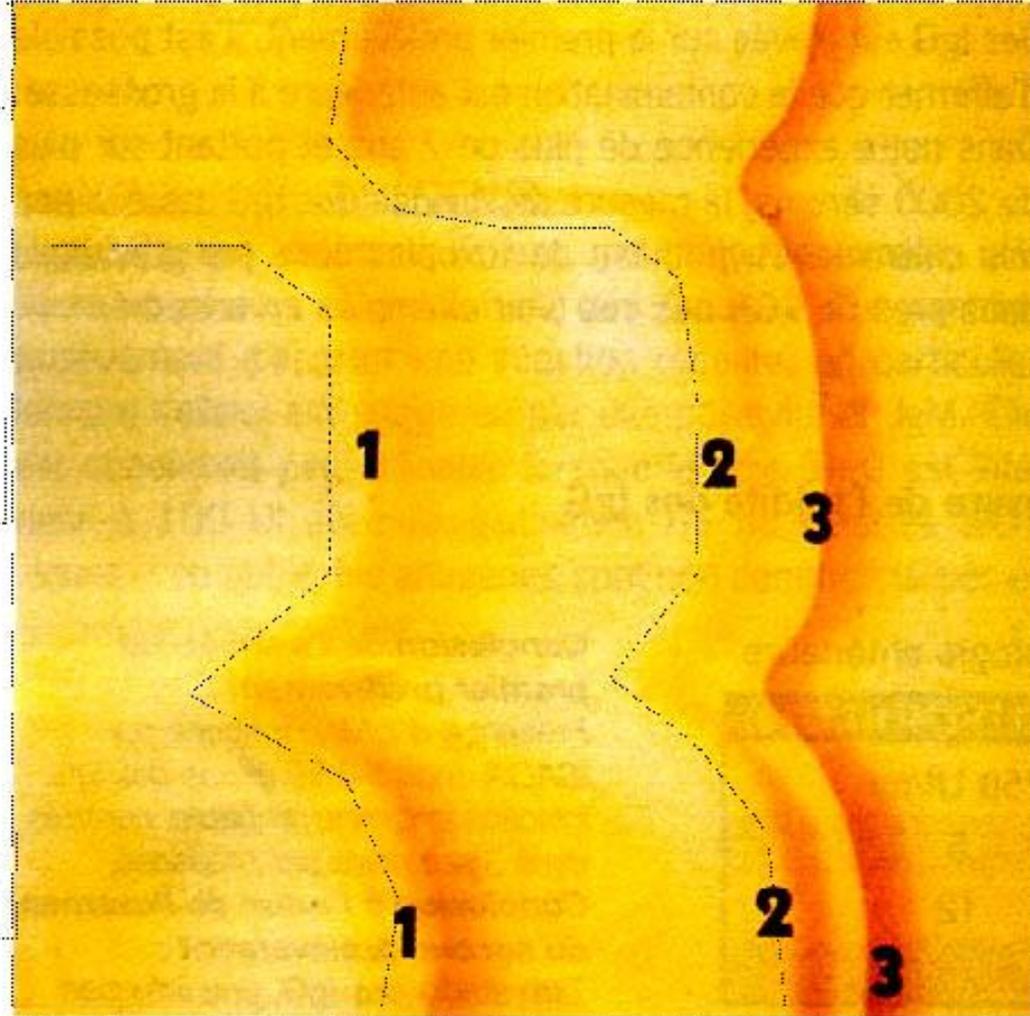
PIC ELIFA

Mère

Cordon

J10

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



PIC-Western blot

Contamination 7ème mois de la grossesse

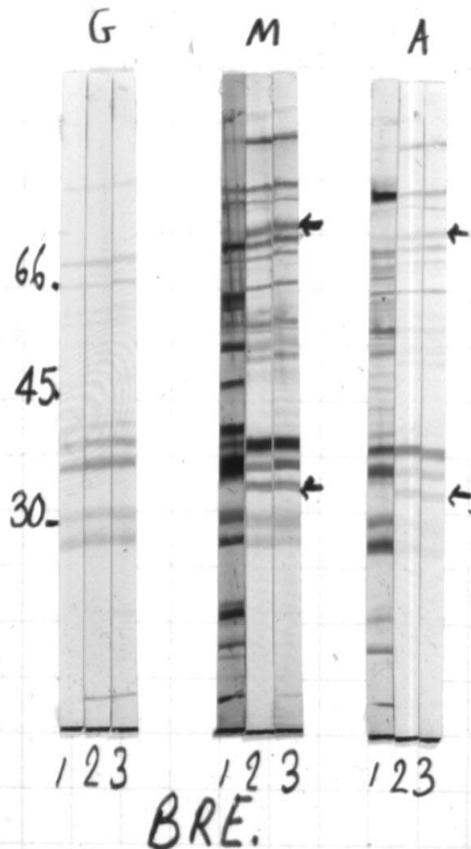
Western Blot toxoplasmose comparatif

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

IgG maternelles transmises

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

Toxoplasmose congénitale





TOXOGEST

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

Laurent Mandelbrot,

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

PHRC National

ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01189448

TOXOGEST : schéma général

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

Randomisation > 14SA

Groupe PS

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

Groupe S

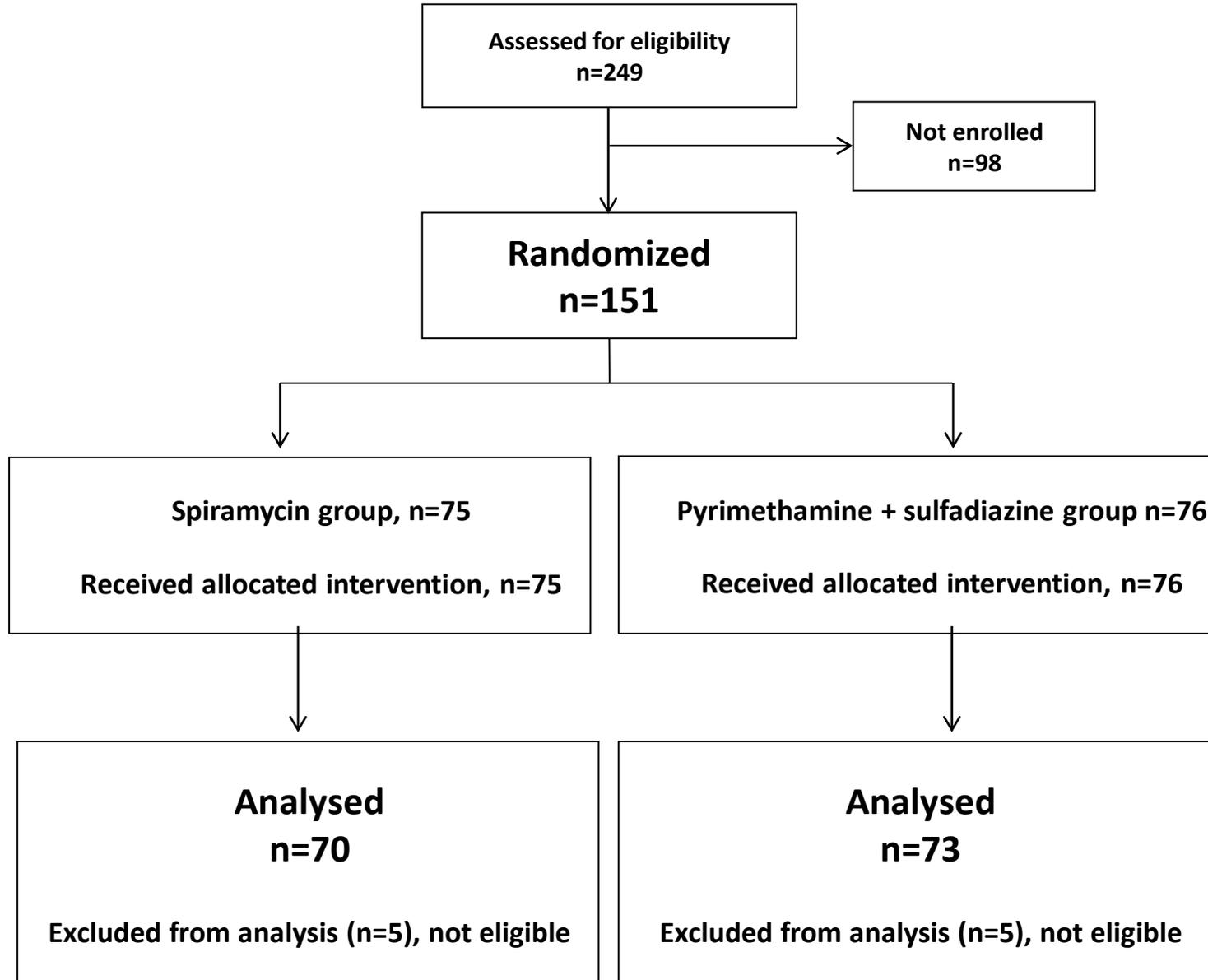
Rovamycine 3M x3 /j

Amniocentèse

CAT usuelle

Critères de jugement : taux de transmission, tolérance

Flow chart



Transmission

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

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

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

Incidence des anomalies échographiques cérébrales

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

Toxicités

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

TOXOGEST : discussion

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

Faut-il utiliser des traitements plus puissants en prophylaxie ?

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

Conclusions, Message clés:

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