

TOXOPLASMOSE DURANT LA GROSSESSE ET L'ENFANCE

UNE NOUVELLE STRATEGIE POUR LA SUISSE

Groupe suisse de travail sur la toxoplasmose congénitale

Rudin C, Boubaker K, Raeber PA, Vaudaux B, Bucher HU, Garweg JG, Hoesli I, Kind C, Hohlfeld P

Introduction

Au cours de ces dernières années, des doutes importants ont surgi concernant l'efficacité du dépistage et du traitement de la toxoplasmose durant la grossesse. Ces doutes concernent les bénéfices attendus aussi bien en termes de transmission materno-fœtale qu'en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité néonatale. Dans le cadre d'une initiative européenne (EUROTOXO), une analyse exhaustive de plusieurs centaines de publications scientifiques a été conduite. Cette revue a montré un manque d'évidence scientifique pour de nombreux aspects de la toxoplasmose congénitale. Il est apparu aussi clairement que les stratégies mises en place dans les différents pays européens pour réduire l'incidence et les conséquences de la toxoplasmose congénitale ne résisteraient pas à une analyse scientifique basée sur l'évidence.

L'argumentation qui va suivre est la proposition d'un changement de paradigme pour la Suisse et le résultat d'une conférence nationale de consensus à laquelle ont participé des experts confirmés de différentes spécialités comprenant la gynécologie-obstétrique, la pédiatrie et la néonatalogie, l'infectiologie, l'ophtalmologie, la médecine de laboratoire ainsi que des représentants de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP).

RETROSPECTIVE DE LA DERNIERE DECADE

Les hypothèses de 1995

Il y a douze ans, l'OFSP a constitué un groupe de travail dont la mission était de proposer une stratégie de prévention optimale pour la toxoplasmose congénitale en Suisse sur la base des connaissances scientifiques disponibles. Un effort important a été fourni sous la direction de l'OFSP et le résultat de ces analyses a été publié dans un supplément du Journal Suisse de Médecine en 1995¹. Se basant sur une étude incluant 9'059 femmes, représentant 11,8% des naissances annuelles nationales dans 23 sur 26 cantons, la séroprévalence de la toxoplasmose avait été déterminée à 46%. Le risque calculé de séroconversion durant les neuf mois de grossesse correspondait à 1,21%, le nombre attendu de nouveau-nés atteints de toxoplasmose congénitale devant se situer à 248 par année en Suisse. Considérant que 75% des enfants sont asymptomatiques à la naissance, il avait été estimé qu'il fallait s'attendre à la naissance de 40 enfants présentant une chorioretinite et des possibles troubles de la vision, 18 enfants avec des lésions cérébrales et 2,7 cas de décès associé à la toxoplasmose par année.

Nombre de cas de toxoplasmose congénitale observés en Suisse depuis 1982

Deux études locales d'observation menées récemment contredisent ces prédictions en présentant des chiffres beaucoup plus bas. La première a été effectuée dans le cadre de la Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU) dans 38 services de pédiatrie des hôpitaux suisses entre 1995 et 1998. Elle rapporte 15 cas certains de toxoplasmose congénitale, ce qui correspond à 4 cas par an durant les 4 années d'observation². Dans une autre étude, plus de 64'000 échantillons de sang de cordons provenant de plus de 90% de tous les nouveau-nés des années 1982 à 1999 dans la région de Bâle ont été testés. Malgré l'augmentation de l'âge moyen des mères au moment de la naissance, la séroprévalence de la toxoplasmose a baissé continuellement durant la période d'observation de 53% (1982-1985) à 35% (1999). Durant la même période d'observation, l'incidence de la toxoplasmose congénitale a baissé de 0,08% à 0,012%. Au total, entre 1982 et 1999, 28 enfants présentant une toxoplasmose congénitale ont été identifiés, parmi lesquels seuls quatre étaient symptomatiques. Ce système de dépistage des nouveau-nés de la région de Bâle identifie donc un enfant présentant une toxoplasmose congénitale pour 2'300 naissances d'enfants vivants ou 1,5 cas par année, ce qui est clairement en dessous des chiffres attendus selon les estimations précédentes (225 pour 15'000³, respectivement 100 pour 15'000⁴). Une toxoplasmose congénitale avec symptômes cliniques ne s'observe que chez un enfant sur 16'250 naissances, ce qui correspond à l'observation d'un cas tous les 4.5 ans⁵. Une analyse rétrospective des données rassemblées dans la région de Lausanne durant 12 ans entre

1995 et 2006 confirme les chiffres présentés dans les deux études précédentes. Au total dans la région de Lausanne 37 cas de toxoplasmose congénitale démontrés au plan sérologique ont été observés, ce qui correspond à un cas d'infection pour 2'270 nouveau-nés vivants. Seul un enfant sur 14'000 enfants vivants présentait des symptômes de toxoplasmose congénitale⁶.

Stratégie et rapport coût/bénéfice en Suisse

Lors de la parution du numéro spécial du Journal Suisse de la Médecine en 1995, les experts conclurent que la prévention primaire (réduction du risque de contact avec *Toxoplasma gondii* durant la grossesse) et secondaire (traitement de la toxoplasmose aiguë durant la grossesse) constituaient la stratégie la plus prometteuse pour réduire l'incidence de la toxoplasmose congénitale. Déjà à l'époque, la faible incidence de la toxoplasmose congénitale avait fait redouter qu'un dépistage systématique ne résiste pas à une analyse coût/bénéfice. Un test à chaque trimestre de la grossesse était alors considéré comme le plus favorable au plan des coûts⁷. En outre, les experts avaient renoncé à recommander un dépistage général. La liberté avait été laissée aux gynécologues-obstétriciens de tester les patientes enceintes. Cependant, selon les chiffres mis à disposition par SantéSuisse, les femmes enceintes subissent en moyenne deux recherches d'anticorps anti-Toxoplasma durant la grossesse.

Stratégies possibles de prévention

Une infection primaire aiguë à *Toxoplasma gondii* durant la grossesse peut être transmise au fœtus et entraîner une toxoplasmose congénitale. Cette dernière peut menacer le développement psychomoteur de l'enfant et peut également entraîner une cécité^{8,9}. Afin de diminuer l'incidence et la sévérité de la toxoplasmose congénitale, des stratégies de prévention primaire, secondaire et tertiaire ont été proposées.

Prévention primaire

Les stratégies de prévention primaire ont pour but de réduire le nombre d'infections congénitales en diminuant la probabilité de maladies aiguës maternelles durant la grossesse. Les patientes reçoivent des conseils avant ou très tôt en cours de grossesse sur la façon d'éviter un contact avec *Toxoplasma gondii*¹⁰.

Prévention secondaire

Plusieurs pays ayant une incidence plus élevée comme l'Autriche ou la France ont basé leur stratégie de réduction de la transmission verticale et de la morbidité liée à la toxoplasmose congénitale sur la prévention secondaire en instaurant des programmes de dépistage et de

traitement de la toxoplasmose aiguë en cours de grossesse¹¹. En cas de séroconversion, un traitement par spiramycine est introduit et une amniocentèse proposée. En présence d'une infection du fœtus confirmée par le diagnostic prénatal, le traitement est remplacé par une association de pyriméthamine avec un sulfamide. En cas de symptômes de toxoplasmose sévère, la possibilité d'une interruption de grossesse est discutée. En France, une étude portant sur 603 cas de séroconversion maternelle identifiés par le dépistage systématique a montré un taux de transmission vertical global de 29%. Il y avait une relation directe entre le risque de transmission et l'âge gestationnel avec 2% de transmission à la huitième et 6% de transmission à la douzième semaine de grossesse. Par la suite, on observe une augmentation régulière du risque de transmission jusqu'au terme de la grossesse, où elle atteint 81%. A l'inverse, le risque que l'enfant présente une toxoplasmose symptomatique est nettement moins important en fin de grossesse. Ce risque était de 61% lors de séroconversion maternelle à la 13^e semaine, alors qu'il n'était que de 25% à 26 semaines et à peine 9% à la 36^e semaine de grossesse¹². La connaissance du moment exact de la séroconversion maternelle est donc d'une importance capitale pour renseigner les femmes enceintes sur les risques de transmission et de morbidité pour leur enfant et constitue également un facteur important lorsqu'on juge les résultats des études cliniques.

Des études ont montré une réduction significative de la transmission verticale à la suite d'un traitement anti-parasitaire de la mère lors de toxoplasmose aiguë en cours de grossesse^{13,14,15,16,17}. Dans d'autres, un tel effet n'était pas démontrable^{18,19,20,21}. En réalité Wallon et al., après une revue exhaustive de 2'591 publications, n'en ont trouvé que 9 correspondant à leurs critères stricts d'inclusion^{8-15,25}. Ils concluent qu'il n'y a pas d'évidence que le traitement des femmes enceintes ayant présenté une séroconversion puisse diminuer le risque d'infection fœtale ou améliorer le pronostic des enfants atteints^{22,23}. Il n'existe pas d'étude randomisée et dans la plupart des études, les cas étaient comparés à des groupes contrôles historiques, ce qui fait qu'une comparaison directe des différentes thérapies n'est simplement pas possible. Un autre problème concerne l'amniocentèse, la PCR présentant une sensibilité et une spécificité qui peut varier de façon importante entre les laboratoires^{24,25}.

Prévention tertiaire

Par l'identification précoce et le traitement des enfants infectés après la naissance, la prévention tertiaire vise à diminuer la fréquence et la sévérité des symptômes de la toxoplasmose congénitale. Les partisans de cette forme de prévention se basent sur le fait que la majorité des enfants ne présentent pas de symptômes cliniques à la naissance et que ces derniers se développent ultérieurement dans le cadre du suivi²⁶.

EUROTOXO²⁷

Une initiative paneuropéenne

En raison du doute grandissant sur l'efficacité de la prévention primaire, secondaire et tertiaire de la toxoplasmose congénitale, une initiative européenne intitulée EUROTOXO a été initiée par trois institutions : l'Institute of Child Health, London, UK, le Staten Serum Institute, Copenhague, Danemark et l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement, Bordeaux, France.

Des experts confirmés de toute l'Europe et des représentants de toutes les disciplines concernées par la toxoplasmose ont été invités à participer à une revue des connaissances scientifiques disponibles afin de proposer de futurs projets de recherche et d'identifier les bases des stratégies futures de prévention de la toxoplasmose congénitale. Le but de cette initiative était d'obtenir un consensus basé sur l'évidence en matière de prévention, respectivement de prise en charge de la toxoplasmose congénitale et de proposer un plan pour la recherche future dans ce domaine.

Méthodes

Quatre panels d'experts internationaux ont étudié intensivement la littérature à disposition et ont analysé des milliers de publications selon des critères précis. L'objectif était de faire un état des lieux des connaissances concernant la toxoplasmose en Europe, des différentes stratégies nationales de prévention, des facteurs de risque de développer une toxoplasmose aiguë en cours de grossesse, de l'efficacité de la prévention primaire, secondaire et tertiaire, de la disponibilité des molécules antiparasitaires et de l'efficacité du traitement ainsi que de la fiabilité, de la qualité et des risques potentiels des méthodes diagnostiques à disposition.

Différences géographiques

La séroprévalence de la toxoplasmose chez les jeunes femmes et l'incidence de la toxoplasmose congénitale varie beaucoup d'une région européenne à l'autre. En France par exemple, la prévalence de la toxoplasmose congénitale symptomatique est de 2 à 3 cas pour 1'000 naissances vivantes, ce qui correspond à une prévalence 20 fois plus élevée qu'aux USA (1/10'000 naissances vivantes)²⁵. Les données montrent que l'importance de la toxoplasmose congénitale est moindre dans le nord de l'Europe par rapport au reste du continent. La prévalence de la toxoplasmose est également plus faible en milieu urbain qu'en campagne. Elle augmente progressivement avec l'âge, mais a diminué au cours des dernières décades, tout en variant en fonction de l'environnement géographique. Ainsi les immigrantes d'Asie et d'Afrique ont un risque d'infection plus élevé que les autochtones en raison d'une faible prévalence dans ces populations.

Voies d'infection

Seules quelques études basées sur l'évidence se sont intéressées aux voies d'infection de *Toxoplasma gondii* chez les femmes enceintes. Toutes les données soutiennent l'hypothèse que la voie digestive est de loin la plus importante, que ce soit lors de la préparation ou la consommation de nourriture. Sur la base de données provenant de sept pays européens (Belgique, Danemark, France, Italie, Norvège, ex-Yougoslavie et Suisse), le risque semble dépendre des habitudes alimentaires, des standards d'hygiène et des modes de vie des populations étudiées. Dans toutes les régions, le goût pour la viande peu cuite ou crue est un des facteurs de risque les plus importants. Toutes les sortes de viandes sont concernées (du bœuf au mouton en passant par le gibier). Pour la viande de porc, les résultats sont contradictoires. En outre, la volaille a été clairement identifiée comme une source d'infection. Le rôle de la consommation de viande congelée ou salée demeure inconnu. La transmission lors de manipulation de terre semble constituer un très faible risque. La possession d'un jeune chat a été identifiée dans une étude comme un facteur de risque, mais semble de toute façon ne pas jouer de rôle essentiel.

Efficacité de la prévention primaire

Le résultat de l'analyse des données à disposition concernant l'efficacité de la prévention primaire chez les femmes enceintes reflète la faiblesse de la littérature à ce sujet. Un grand nombre de déficits ont été enregistrés dans les études, en particulier la définition inexacte de l'intervention proposée et l'absence de groupe contrôle. Une étude de cohorte rapporte une réduction significative du nombre de séroconversions chez les femmes enceintes en Belgique, cependant sans groupe contrôle. Il y a deux études qui ont étudié l'augmentation des connaissances sur les voies d'infection et les modifications du comportement. Cependant, dans les deux études, le nombre de patientes était trop faible pour en tirer des conclusions statistiquement significatives. La conclusion d'EUROTOXO est que la prévention primaire a un effet potentiel réel sur la diminution des infections congénitales, mais de nouvelles études, mieux planifiées et améliorées en matière de contenu des recommandations sont nécessaires. En effet, les recommandations présentées dans le cadre de la prévention primaire sont basées sur d'anciennes données et sont donc dépassées.

Un grand nombre de stratégies de prévention

Dans beaucoup de domaines, cette partie de l'analyse a donné des résultats décevants. Il y a un manque évident de connaissances, illustré par le très grand nombre de politiques de prévention mises en place dans les différents pays européens. Cinq pays ont développé un

système de dépistage prénatal obligatoire chez les patientes séronégatives, que ce soit au travers de tests mensuels (France, Italie) ou trimestriels (Autriche, Lituanie, Slovaquie). Le National Institute for Clinical Excellence (NICE) recommande pour la Grande-Bretagne de ne pas procéder au dépistage de la toxoplasmose. Cette recommandation est basée sur le fait que les désavantages d'un tel dépistage (par exemple traitement inutile, interruption de grossesse chez des fœtus non infectés, respectivement asymptomatiques, stress et angoisse en raison de la répétition des tests chez la mère et chez l'enfant en période pré- et post-natale) dépassent potentiellement les bénéfices (réduction du nombre de toxoplasmoses congénitales)²⁸. Un dépistage néonatal a été introduit aux USA durant une décennie²⁵. Le Danemark également, se basant sur une étude pilote, a introduit et généralisé le dépistage de tous les nouveau-nés depuis 1999³⁰. Ce programme a cependant été abandonné à l'été 2007, car aucun effet du traitement n'a pu être démontré sur la fréquence des complications ultérieures d'une toxoplasmose oculaire chez les enfants présentant ou non ce type de lésion à la naissance²⁹. Dans la plupart des autres pays européens, il n'y a aucune recommandation officielle ou une recommandation formelle de ne pas effectuer de dépistage. Cependant, si l'on considère l'ensemble des pratiques, il y a de nombreux pays où se pratique un dépistage prénatal ou néonatal non organisé.

Les auteurs de la Revue Cochrane ont identifié 3'332 articles sur le thème, mais aucun d'entre eux ne remplissaient les critères d'inclusion (étude contrôlée randomisée). Ils ont conclu à l'absence de preuves de l'efficacité du traitement prénatal de la mère présentant une toxoplasmose aiguë en matière de réduction du risque de transmission verticale. Ils recommandent donc, de ne pas introduire de dépistage systématique en dehors d'études contrôlées dans les pays où ce traitement n'est pas effectué de routine³⁰.

SIGNIFICATION DES METHODES DE DEPISTAGES ET DE DIAGNOSTICS (EUROTOXO)²⁷

De très nombreuses études décrivent les possibilités diagnostiques, mais peu d'entre elles permettent une estimation fiable de la qualité effective des différents tests qui sont utilisés dans le cadre du dépistage, respectivement du diagnostic.

Dépistage des séroconversions maternelles et diagnostic prénatal

La qualité de la littérature est à nouveau insuffisante et il manque un bon test de référence. La démonstration d'anticorps IgM spécifiques devrait être la méthode de choix pour le diagnostic primaire avec une bonne sensibilité des méthodes à disposition (pratiquement 100% pour la méthode ISAGA). Cependant, il y a également un taux important de résultats faussement positifs (6%). La détermination de l'avidité des anticorps IgG anti-toxoplasmose a considérablement amélioré la routine diagnostique d'une toxoplasmose aiguë en début de grossesse chez les patientes présentant des IgM positives. En particulier, cette méthode permet d'exclure une infection en cours de grossesse chez bon nombre de femmes, qui sinon, auraient été considérées comme récemment infectées sur la base d'IgM positives ou d'un Dye-Test fortement positif. Le test d'avidité peut être effectué simplement dans tout laboratoire de microbiologie, mais nécessite cependant une meilleure standardisation de la méthode et de plus, beaucoup de femmes enceintes ont une avidité faible sur de longues périodes. En Italie, pays pratiquant le dépistage systématique de la toxoplasmose durant la grossesse, une répétition des tests sérologiques et une réinterprétation (en considérant l'ensemble des résultats) chez 542 couples mère-enfant a montré que la proportion de résultats faussement positifs était de 90% alors que pour les séroconversions, le taux était de 12%³¹.

Risques liés au dépistage prénatal

En 2005, une étude prospective randomisée décrivant les risques associés à l'amniocentèse en comparaison avec un groupe contrôle a été publiée³². Une étude conduite en 1986 avait démontré un risque associé de perte fœtale de 1% (IC 95% : 0,3 à 1,5) par rapport à un groupe contrôle. Sur la base des études contrôlées à disposition, une amniocentèse effectuée au deuxième trimestre de la grossesse implique un risque ajouté de perte fœtale de l'ordre de 0,6% (IC 95 % : 0,3 à 0,9). Des saignements vaginaux, une perte de liquide amniotique et de très rares blessures fœtales constituent les autres complications possibles de l'amniocentèse. Quelques études ont également mis en évidence une association avec des complications néonatales (syndrome de détresse respiratoire néonatale idiopathique) et

des complications orthopédiques. Ces dernières surviennent particulièrement lors d'amniocentèses effectuées avant la 15^e semaine de grossesse. Quoiqu'il en soit, on peut en conclure que le nombre de pertes fœtales suivant l'amniocentèse dépasse significativement le nombre de cas de toxoplasmose congénitale évités³³.

Conséquences psychologiques du dépistage prénatal

Les conséquences psychologiques potentielles du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose congénitale comprennent les angoisses parentales suscitées par des erreurs de diagnostic ainsi que l'insécurité qui suit l'annonce d'un diagnostic de toxoplasmose congénitale avec toutes les questions concernant le pronostic. Les stratégies de dépistage utilisant des tests fréquents sont plus susceptibles de susciter de l'angoisse chez les parents en raison du nombre de résultats faussement positifs. Un test de dépistage positif, en particulier en tout début de grossesse, peut correspondre à une infection aiguë pré-conceptionnelle. Dans ce cas, le risque d'infection fœtale est extrêmement faible. Quoiqu'il en soit les résultats du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose congénitale demeurent incertains et induisent souvent des angoisses substantielles et inutiles et ont également d'autres conséquences psychologiques chez les femmes concernées et leur famille³².

Diagnostic prénatal

Seules cinq des 13 publications s'intéressant à la qualité des différents tests de diagnostic prénatal ont une bonne qualité méthodologique. La technique PCR a clairement amélioré la fiabilité du diagnostic prénatal, mais la sensibilité globale reste en dessous de 83%. La spécificité de la PCR est d'environ 100% dans les laboratoires de référence, mais des valeurs beaucoup plus faibles ont été décrites dans quelques autres laboratoires. La qualité est donc très dépendante du laboratoire. Des études récentes ont montré qu'un laboratoire de référence utilisant la PCR et l'isolation classique du parasite dans le liquide amniotique obtenait une sensibilité de 91% et une spécificité de 99%. Ce procédé ne donne de résultat définitif que 6 semaines plus tard. La durée exacte de la parasitémie après une infection aiguë à *Toxoplasma gondii* n'est pas connue. Une PCR négative dans le liquide amniotique 4 semaines après une séroconversion maternelle peut donc correspondre à un cas de transmission retardée³⁴.

Diagnostic chez les enfants à la naissance

Les meilleures études permettent de constater qu'un diagnostic post-natal chez les enfants dont la mère a présenté une séroconversion en cours de grossesse peut être effectué de façon fiable par la détermination des anticorps IgM et IgA. Néanmoins, les tests sérologiques effectués avant la fin de la première année de vie ne sont pas très performants. Ainsi, la

sensibilité chez les nourrissons est limitée et varie entre 52 et 66%. L'utilisation conjointe d'un ISAGA (IgM) et d'un ELISA (IgA) semble la meilleure méthode. D'autres procédés combinent ces méthodes avec la technique ELIFA (recherche d'anticorps spécifiques d'origine maternelle) ou un Immunoblot. Grâce à la combinaison de ces différents tests, la sensibilité atteint 96% durant les trois premiers mois de vie.

Dépistage néonatal

Seules deux études, l'une au Danemark et l'autre en Suisse ont été effectuées pour étudier la fiabilité des différentes méthodes. Le dépistage néonatal se base sur la démonstration de la présence d'IgM et d'IgA spécifiques. La sensibilité de la démonstration des anticorps IgM seuls est faible, mais en combinant la détermination des IgM et des IgA une sensibilité de 94% et une spécificité de 99,9% peut être obtenue^{5,35}. Comme démontré par Gilbert et al., la capacité de détection est au plus haut durant les deux premières semaines de vie et diminue par la suite. Sur la base de publications récentes (données EMSCOT), la fiabilité de la recherche des IgM et des IgA semble faible, en particulier lors de séroconversion maternelle en début de grossesse³⁶.

Conclusions concernant les tests

En résumé, force est de constater que les tests utilisés aussi bien dans le cadre du dépistage que du diagnostic ont une capacité insuffisante et qu'il manque une standardisation des méthodes utilisées. Un autre aspect important de la prévention secondaire concerne les risques liés à la méthode et en particulier les dangers de perte fœtale suite à une amniocentèse.

Efficacité du traitement prénatal

Pour ce qui concerne la thérapie anti-parasitaire, il n'y a pas d'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique chez l'enfant ou la femme enceinte. Les concentrations sériques de spiramycine se situent en dessous des concentrations minimales inhibitrices. Il n'y a aucune étude contrôlée et randomisée concernant le traitement en cours de grossesse et aucune évidence à disposition démontrant qu'un tel traitement a un effet important sur le risque de transmission. De la même manière, il est impossible de juger de l'effet du traitement prénatal sur la présence de signes cliniques ou de symptômes en raison des insuffisances méthodologiques des études publiées.

Efficacité de la thérapie post-natale

Les preuves manquent dans ce domaine également, en particulier pour l'association pyriméthamine/sulfamide qui entraîne d'autre part une fréquence élevée d'effets secondaires

chez les enfants. Il n'y a qu'une étude contrôlée et randomisée provenant du Brésil démontrant un effet du cotrimoxazole sur l'incidence de la chorioretinite en comparaison avec des enfants non traités³⁷.

IMPLICATION DES RESULTATS D'EUROTOXO POUR LA STRATEGIE SUISSE

Habitudes et anciennes conceptions

En Suisse, un dépistage opportuniste est effectué en début de grossesse et l'on peut admettre qu'approximativement 90% des femmes sont testées pour des anticorps anti-toxoplasmose au cours de leur grossesse. Dans certaines régions, des notices décrivant les conseils concernant la prévention primaire sont distribuées, mais leur contenu se base sur les connaissances classiques des voies d'infection et ne tient pas compte des données plus récentes. Il manque également un consensus national et l'information peut varier d'une région à l'autre. Le diagnostic d'une toxoplasmose aiguë en cours de grossesse se base sur la mise en évidence d'une séroconversion, respectivement sur l'étude de la dynamique des anticorps (IgG et IgM) et plus récemment sur la détermination de l'avidité des IgG. Dans de nombreux cas, en particulier lorsque l'étude se base seulement sur la détermination des IgG et des IgM, il s'agit en fait d'une suspicion de toxoplasmose aiguë et non pas de cas démontrés. Il en découle que de nombreuses femmes reçoivent un traitement anti-parasitaire suite à l'interprétation douteuse des résultats du dépistage. Le traitement des femmes enceintes varie dans les différents centres avec, en Suisse allemande, l'utilisation de faibles doses de pyriméthamine et sulfadoxine, sans diagnostic prénatal. En Suisse romande, la spiramycine est prescrite jusqu'au moment du diagnostic prénatal. Les nouveau-nés subissent des investigations cliniques et sérologiques à la naissance. Ces investigations comprennent un examen des yeux ainsi qu'une échographie transfontanellaire et dans quelques centres une ponction lombaire en cas de toxoplasmose congénitale démontrée. Le traitement des nourrissons présentant une suspicion ou un diagnostic de toxoplasmose congénitale varie dans les différents centres nationaux. Dans certains services, les enfants suspects de toxoplasmose congénitale et les enfants infectés mais asymptomatiques sont traités par de faibles doses de pyriméthamine et sulfadoxine (Fansidar®), alors que les enfants symptomatiques reçoivent des cycles de 4 semaines de traitement à la spiramycine en alternance avec 4 semaines d'une association de pyriméthamine, sulfadiazine et acide folinique à haute dose. Dans la plupart des cas, les enfants sont traités durant une année, au moins jusqu'à disparition des anticorps d'origine maternelle. Enfin, chez les enfants infectés, un test d'audition et un examen oculaire annuel sont effectués jusqu'à l'âge adulte.

Estimation fiable de l'importance de la toxoplasmose congénitale en Suisse

En Suisse, il y a 73'000 naissances par an. En utilisant les résultats de l'étude de sang de cordons de la région de Bâle, cela signifie qu'on peut s'attendre à 32 cas de toxoplasmose congénitale en Suisse (1 pour 2'300 naissances vivantes) et 4,5 nouveau-nés/nourrissons symptomatiques (Bâle : 1/16'250 naissances vivantes). Le deuxième chiffre correspond exactement aux données récoltées entre 1995 et 1998 dans le cadre du SPSU². A Bâle, entre janvier 1991 et décembre 1999, 71 femmes présentant une toxoplasmose démontrée ou fortement suspecte en cours de grossesse ont été identifiées parmi 39'622 grossesses⁵. Ces résultats correspondent exactement aux observations effectuées dans la région de Lausanne⁶. On peut en déduire que parmi les 73'000 naissances annuelles de Suisse, il y a au plus 130 femmes qui présentent une toxoplasmose aiguë en cours de grossesse.

Risques et bénéfices

Considérant le faible nombre de cas identifiés, le dépistage incomplet et non systématique ainsi que la fiabilité limitée des tests utilisés pour l'identification d'une toxoplasmose aiguë, la probabilité est importante qu'un nombre significatif de femmes ne sont pas dépistées ou sont inutilement traitées en raison d'une suspicion et non d'une confirmation de toxoplasmose aiguë en cours de grossesse. De plus, considérant que l'évidence à disposition ne montre aucun effet certain du traitement de la toxoplasmose durant la grossesse sur le taux de transmission vertical ou la morbidité foetale et néonatale, il est probable que le dépistage tel qu'il est pratiqué en Suisse n'apporte aucun bénéfice. A l'inverse, il est même fort probable qu'un tel dépistage entraîne une angoisse et une insécurité importantes chez les femmes présentant une suspicion de toxoplasmose aiguë en cours de grossesse. Vu la très faible morbidité induite et le nombre plus faible encore de cas observés en Suisse durant les dernières années, le diagnostic prénatal est vraisemblablement associé à un risque plus important que ses bénéfices éventuels.

Cependant, un petit bénéfice...

Même s'il n'y a aucune évidence que le traitement durant la grossesse réduit la transmission verticale ou modifie la morbidité ou la mortalité foetale et néonatale, cela ne signifie pas que l'on puisse exclure tout bénéfice avec certitude. C'est la raison pour laquelle il est important de proposer un système de surveillance afin de détecter d'éventuels changements inattendus si les stratégies concernant la toxoplasmose devaient se modifier dans notre pays.

Un nouveau concept

Comme démontré par les études suisse et danoise, un dépistage à la naissance associant la recherche d'anticorps spécifiques IgM et IgA est fiable avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 99,9%^{5,27}. Le Danemark XXX où la prévalence de la toxoplasmose est de 2,1/10'000 naissances vivantes a déjà publié les résultats des deux étapes de son programme de dépistage national pour la toxoplasmose congénitale. En utilisant les anticorps spécifiques IgG, IgM et IgA, une toxoplasmose congénitale a été diagnostiquée chez 55/262'012 nouveau-nés (1/4'780). Douze des 47 enfants investigués (1/21'909) présentaient des signes de toxoplasmose congénitale en particulier des lésions de chorioretinite ou des calcifications intracrâniennes. Un enfant a présenté une hydrocéphalie, des calcifications intracrâniennes et des lésions de chorioretinite. Une chorioretinite touchant la macula a été observée sur 9,6% des yeux à la naissance et 15,6% à l'âge d'un an³⁸. Le programme danois n'a pas permis de montrer la moindre influence de l'identification et du traitement des enfants infectés sur la morbidité oculaire ultérieure durant les années 1999 à 2007, raison pour laquelle la campagne de dépistage a été abandonnée en 2007²⁹. En réalité il n'existe qu'une seule étude ayant démontré de façon convaincante un effet du cotrimoxazole sur le nombre de récurrences d'épisodes de chorioretinite³⁷. De fait, comme pour le traitement durant la grossesse, il n'y a pas d'évidence de bénéfice du traitement des enfants atteints de toxoplasmose congénitale. Malgré cela, il serait naturellement peu acceptable pour les pédiatres de ne pas traiter les enfants présentant une infection symptomatique alors qu'il existe des médicaments potentiellement efficaces. Se basant sur l'expérience clinique, on peut cependant prétendre que les enfants symptomatiques à la naissance devraient être identifiés sans programme de dépistage néonatal des anticorps.

CHANGER DE PARADIGME EST RAISONNABLE

Lorsque l'évidence manque

Le manque d'évidence ne signifie pas nécessairement qu'une intervention ou un traitement n'a absolument aucun effet. Cette constatation ne simplifie pas l'émergence de nouvelles recommandations. Cependant, les doutes exprimés sur le dépistage non organisé pratiqué actuellement en Suisse parlent fortement en faveur d'une stratégie qui correspondra à un changement de paradigme dans le domaine de la toxoplasmose congénitale.

Etape 1

Considérant la faible incidence de la toxoplasmose congénitale, la très faible morbidité induite, l'efficacité douteuse voire inexistante des traitements et les risques associés de toutes les interventions possibles durant la grossesse, l'évidence à disposition permet de conclure qu'une prévention secondaire ne peut plus être recommandée. Il faut donc renoncer à l'ensemble des tests de dépistage sérologique visant à la prévention de la toxoplasmose congénitale avant et pendant la grossesse.

Etape 2

La prévention primaire doit être intensifiée et des informations basées sur l'évidence, décrivant les sources les plus importantes de toxoplasmose et les principales voies d'infection doivent être distribuées à toutes les femmes présentant un désir de grossesse, si possible avant ou au plus tard au début de la grossesse.

Etape 3

Enfin, le système de surveillance doit être adapté afin de pouvoir identifier rapidement toute influence négative de ce changement de paradigme sur l'incidence et la morbidité de la toxoplasmose congénitale.

Comme le dépistage néonatal systématique utilisant les cartes de Guthrie a été démontré comme inefficace au Danemark, le groupe de travail suisse pour la toxoplasmose propose de maintenir les deux programmes de surveillance existant.

Les enfants symptomatiques avec une toxoplasmose congénitale diagnostiquée en post-partum doivent être traités, cependant avec la très ferme recommandation que ces enfants soient, dans toute la mesure du possible, inclus dans des études internationales qui comparent l'effet potentiel des différents médicaments.

La toxoplasmose congénitale doit être à nouveau notifiée dans le cadre du SPSU.

RECOMMANDATIONS

- Publication d'un article de consensus (pédiatres, obstétriciens, spécialistes de médecine de laboratoire, autorités sanitaires)
- Rédaction d'une notice nationale décrivant les recommandations pour la prévention de la toxoplasmose aiguë en cours de grossesse et distribution à tous les obstétriciens et aux femmes avec désir de grossesse ou enceintes.
- Abandon des tests sérologiques concernant la toxoplasmose avant et pendant la grossesse. Pour ce changement de paradigme, une campagne d'information intensive doit être menée auprès des médecins impliqués dans le suivi des grossesses et auprès des responsables de laboratoires de diagnostic.
- Poursuite de la surveillance spécifique à Bâle et Lausanne pour cinq années supplémentaires.
- Réactivation du système de surveillance SPSU pour la toxoplasmose congénitale.
- Traitement des enfants présentant une toxoplasmose congénitale symptomatique - dans la mesure du possible, inclusion de ces enfants dans des études internationales concernant le traitement.

REFLEXIONS POUR LA MISE EN PLACE

Il est évident qu'un tel changement de paradigme ne se fera pas du jour au lendemain. Le jour de la publication de ces nouvelles recommandations, de nombreuses femmes seront déjà enceintes et auront déjà subi des tests au début de la grossesse. Certaines d'entre elles seront négatives pour la toxoplasmose et s'attendent à un suivi en cours de grossesse. D'autres femmes recevront certainement un traitement anti-parasitaire en raison d'une possible infection aiguë durant la grossesse. Il va de soi que ces patientes ne devraient pas subir d'inquiétudes supplémentaires et dans ces cas, il semble raisonnable de s'en tenir à la procédure prévue. Il est certain aussi qu'il faudra du temps pour que les nouvelles recommandations remplacent les différentes consignes développées localement et

les automatismes des tests effectués lors du diagnostic de grossesse. Le groupe de travail suisse contre la toxoplasmose s'attend à ce que cette nouvelle stratégie nécessite un à deux ans avant d'être pleinement appliquée.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Philippe Sudre, médecin cantonal de Genève ainsi que Peter Helbling de l'Office fédéral de la santé publique pour l'évaluation du manuscrit et leurs précieux commentaires.

-
- ¹ Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1995; 125: Suppl. 65, 3S-120S
- ² Kind C and Swiss Paediatric Surveillance Unit. Symptomatische konnatale Toxoplasmose: Häufigkeit in der Schweiz 1995–1996 (abstr). *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(suppl 87):5S.
- ³ Frenkel JK. Toxoplasmosis. *Pediatr Clin North Am.* 1985;32:917–932.
- ⁴ Jacquier P, Hohlfeld P, Vorkauf H, Zuber P. Epidemiology of toxoplasmosis in Switzerland: national study of seroprevalence monitored in pregnant women 1990–1991. *Schweiz Med Wochenschr Suppl.* 1995; 65:29S–38S.
- ⁵ Signorell LM., Seitz D., Merkel S., Berger R., Rudin C.: Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in northwestern Switzerland 1982–1999. *Pediatric Infectious Disease Journal* 25(2): 123-128 (2006)
- ⁶ Vaudaux B. personal communication
- ⁷ Sagmeister M, Gessner U, Kind C, Horisberger B (1995): Kosten-Nutzen-Analyse des Screenings auf kongenitale Toxoplasmose. *Schweiz Med Wochenschr Suppl.* 65:103S–112S.
- ⁸ Desmonts G, Couvreur J: Congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1974;290:1110-6
- ⁹ 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;115:765-9
- ¹⁰ Mittendorf R, Pryde P, Herschel M, Williams MA: Is routine antenatal toxoplasmosis screening justified in the United States? Statistical considerations in the application of medical screening tests. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42(1):163-75
- ¹¹ Foulon W, Naessens A, Derede M: Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *Am J Perinatol* 1994;11(1):57-62
- ¹² Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counseling. *Lancet* 1999;353:1829-33
- ¹³ Douche C, Benabdesselam A, Mokhtari F, Le Mer Y. Value of prevention of congenital toxoplasmosis. *J Fr Ophtalmol* 1996; 19: 330-334
- ¹⁴ Knerer B, Hayde M, Gratz G, Bernaschek G, Strobl W, Pollak A. Direct detection of *Toxoplasma gondii* with polymerase chain reaction in diagnosis of fetal toxoplasma infection. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107: 137-140
- ¹⁵ Excler JL, Piens MA, Maisonneuve H, Pujol E, Garin JP. Dépistage de la toxoplasmose acquise chez la femme enceinte et de la toxoplasmose congénitale chez le nouveau-né. *Lyon Med* 1985; 253: 33-38
- ¹⁶ Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmose congénitale. *Ann de Pédiatr (Paris)* 1984; 31: 805-809
- ¹⁷ Roux C, Desmonts G, Mulliez N, Gaulier M, Tufferaud G, Marmor D, et al. Toxoplasmosis and pregnancy. Evaluation of 2 years of prevention of congenital toxoplasmosis in the maternity ward of Hôpital Saint-Antoine (1973-1974). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1976; 5: 249-264
- ¹⁸ Lambotte R, Bassleer J, Beaudouin PH, Senterre J, Lhoist R. Toxoplasmose congénitale: évaluation du bénéfice thérapeutique prénatal. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1976; 5: 265-269
- ¹⁹ Thoumsin H, Senterre J, Lambotte R. Twenty-two years of screening for toxoplasmosis in pregnancy: Liege-Belgium. *Scand J Infect Dis* 1992; 84(suppl): 84-85
- ²⁰ Kräubig H. Präventive Behandlung der konnatalen Toxoplasmose. In: Kirchhoff H, Kräubig H, eds. *Toxoplasmose. Praktische Fragen und Ergebnisse.* Stuttgart: Georgthieme Verlag, 1966

-
- ²¹ Wallon M, Peyron F, Lebech M, Petersen E, Gilbert R, Dunn D. Prenatal treatment and the risk of congenital toxoplasmosis: preliminary findings from two cohort studies [abstract No 94.] European Society for Research in Pediatrics annual meeting, Szeged, Hungary 1997. *Pediatr Res* 1997; 42: 400
- ²² Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F: Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511-4
- ²³ Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P: *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001684
- ²⁴ Pratlong F, Boulot P, Villena I, Issert E, Tamby I, Cazenave J, Dedet JP. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of the biological parameters in a cohort of 286 patients. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996 Jun;103(6):552-7
- ²⁵ Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*. 1994 Sep 15;331(11):695-9
- ²⁶ Guerina N, Hsu H, Meissner C, Maguire J, Lynfield R, Stechenberg B, et al: Neonatal serologic screening and early treatment fo congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* 1994;330(26):1858-63
- ²⁷ <http://eurotox.isped.u-bordeaux2.fr>
- ²⁸ Antenatal care: routine care fort he healthy pregnant woman, NICE, October 2003: <http://www.nice.org.uk/pdf/CG6 ANC NICEguideline.pdf>
- ²⁹ Bénard A., Petersen E., Salamon R et al.: *Euro Surveill*. 2008 ; 13(18)
- ³⁰ Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P: *Cochrane Database of Systematic Review* 1999; Issue 3
- ³¹ Martinelli P, Agnagni A, Maruotti GM (2007): Screening for toxoplasmosis in pregnancy. *Lancet* 369:823-4
- ³² Khosnhood B, de Vigan K., Goffinet F., Leroy V (2007): Prenatal screening and diagnosis of congenital toxoplasmosis : a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo screening. *Prenatal diagnosis* March 22 (Epub ahead of print)
- ³³ Bader TJ, Macones GA, Asch DA (1997): Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 90:457-64
- ³⁴ Gay-Andreieu F, Marty P, Sournies G, de Laforte TD, Peyron F (2003): Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of ultrasound follow-up. *Prenatal diagnosis* 23:558-60
- ³⁵ Lebech, M., O. Andersen, et al. (1999). "Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group." *Lancet* 353(9167): 1834-7.
- ³⁶ Gilbert RE, Thalib L, Tan HK, et al for the European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT) 2007; 14:8-13
- ³⁷ Silveira C, Belfort RJR, Muccioli C, Holland GN, Victora CG, Horta BL, Fei Yu, Nussenblatt RB. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *American journal of ophthalmology*. 2002; 134 (1): 41-46
- ³⁸ Schmidt DR, Hogh B, Andersen O, Fuchs J, Fledelius, Petersen E (2006): The National Neonatal Screening Program for Congenital Toxoplasmosis in Denmark: a result from the initial four years, 1999-2002. *Arch Dis Child* 91:661-5