

	Proposition de procédure médicale	
	RESEAU PERINAT GUYANE	PROTOCOLE NEONAT N°4
	« toxoplasmose congénitale »	
Rédigée d'après le Protocole du groupe de travail sur la toxoplasmose congénitale Lyon-Marseille-Institut de puériculture de Paris-nov 2010	Version : 1	Date de diffusion :
approuvé par : Dr A.FAVRE Médecine Néonatale, CHAR	approuvé par :	Validé par le conseil scientifique en date du 25 novembre 2011
approuvé par :	Date de modification	Total pages : 9

Transmission materno-foetale :

1.1. Le diagnostic de primo-infection chez la femme enceinte repose sur la sérologie mensuelle :

- **absence d'IgG - absence d'IgM : la patiente n'est pas immunisée ;**
Renouveler par écrit les conseils hygiéno-diététiques ;
Contrôler mensuellement la sérologie, la dernière devant être pratiquée à l'accouchement ou dans les jours qui suivent afin de ne pas méconnaître une infection des dernières semaines ;
Faire une nouvelle sérologie avant d'envisager une prochaine grossesse.
- **présence d'IgG - absence d'IgM : résultat en faveur d'une infection ancienne,** mais un taux élevé d'IgG (>300 UI) obtenu sur un premier sérum prélevé tardivement peut faire craindre une contamination du début de grossesse avec secondairement disparition des IgM ;
Renouveler la sérologie 3 semaines plus tard pour contrôler la stabilité du taux des IgG ;
Aucune surveillance sérologique ultérieure n'est alors indiquée (sauf immunodépression maternelle). **En cas de doute pratiquer un test d'avidité des Ig G** afin de préciser l'ancienneté de la séroconversion.
- **absence d'IgG - présence d'IgM : la conclusion ne peut être portée qu'après** étude comparative d'un second sérum prélevé 3 semaines après, sans avoir débuté le traitement par Rovamycine® (qui risquerait de retarder l'apparition des IgG).
- **présence d'IgG - présence d'IgM : s'il existe un test négatif antérieur,** la séroconversion doit être confirmée sur un nouveau prélèvement sans délai ; dans le cas contraire, une deuxième sérologie 3 semaines plus tard (sans avoir administré de traitement maternel) est indispensable pour conclure.

en cas de sérologie avec IgG > 3000UI/ml, faire PCR toxo chez la mère, penser à la toxoplasmose amazonienne et prendre l'avis d'un infectiologue

1.2. En cas de primo-infection maternelle. on estime globalement le risque de transmission foetale à $\frac{1}{4}$, soit 700 nouveaux fœtus nés vivants contaminés chaque année en France.

Le traitement maternel a pour but de limiter le passage transplacentaire du toxoplasme : l'infection fœtale est deux fois moins fréquente.

L'atteinte fœtale est d'autant plus sévère et moins fréquente que l'infection a été précoce pendant la grossesse.

Terme lors de l'infection maternelle	Taux de transmission materno-fœtale	Risque d'infection symptomatique avant l'âge de 3 ans
13 SA	6 %	61 %
26 SA	40 %	25 %
36 SA	72 %	9 %

1^{ère} partie : Conduite à tenir pendant la grossesse

1. Infection avant la 33^{ème} SA :

Conduite à tenir :

- **Spiramycine (Rovamycine®) : sans délai. 9M UI/jour en 3 prises**
- **Amniocentèse** pour prélèvement de liquide amniotique (LA) : (2 flacons de 10 cc) \geq 18 SA, en respectant un délai > 4 semaines entre la séroconversion et le prélèvement, permet la recherche du génome de toxoplasma gondii par PCR, méthode de choix car ayant d'excellentes spécificité (\approx 100%) et sensibilité, et un délai de réponse de quelques heures ; penser à joindre le consentement signé par la patiente.
- **Echographie de morphologie fœtale mensuelle.** En cas de doute sur une anomalie à l'échographie, une IRM fœtale pourra être pratiquée.

En fonction des résultats de l'amniocentèse et de l'échographie :

a. si l'échographie est normale et l'amniocentèse est négative :

Poursuivre jusqu'à l'accouchement : le traitement par Rovamycine® et la surveillance échographique mensuelle

b. si l'échographie est normale et l'amniocentèse est positive

Arrêter la Rovamycine® et traiter, en continu, jusqu'à l'accouchement, selon l'un des 2 protocoles suivants :

Malocide®	Pyriméthamine	1 cp à 50 mg/jour
Adiazine®	Sulfadiazine	6 cp à 500 mg/j en 2 prises
Folinoral 25®, Lederfoline 25®	Acide folinique	2 cp à 25 mg tous les 7 jours

ou

Fansidar®	Pyriméthamine et sulfadoxine	2 cp tous les 10 jours
Folinoral 25®, Lederfoline 25®	Acide folinique	2 cp à 25 mg tous les 7 jours

Mise en garde : des effets secondaires rares mais sévères (Syndrome de Lyell) sont possibles avec les deux types de traitement. Ceux provoqués par l'association Malocide® et Adiazine® seraient moins graves, sans que cela ait été clairement démontré.

NB : La Lederfoline 25® est la seule forme disponible en officine et remboursée. L'acide folique (Spéciafoldine®) n'est pas efficace.

Surveillance :

- contrôler la NFS avant la première prise puis tous les 15 jours : en cas de neutropénie (PN < 1500/mm³), arrêter le traitement et poursuivre l'administration d'acide folinique. Contrôler la NFS 15 jours plus tard, et reprendre le traitement si PN > 1500/mm³.
- Sous Malocide® et Adiazine®, assurer une diurèse alcaline abondante (> 2 l/24h avec un pH urinaire > 6.5)
- assurer une surveillance échographique mensuelle ou bimensuelle/ contexte

c. en cas d'anomalies fœtales cérébrales et/ou viscérales graves à l'échographie :

- le plus souvent, *dilatation ventriculaire* cérébrale débutant habituellement au niveau des cornes postérieures et d'évolution rapide, généralement bilatérale et symétrique :
- des zones hyperéchogènes intra-cérébrales ou intra-hépatiques,
- un épaissement placentaire,
- une ascite, des épanchements pleuro-péricardiques, une hépatomégalie, une hyperéchogénicité intestinale sont plus rares

Discuter une Interruption médicale de grossesse (IMG) avec les parents. Si la grossesse est poursuivie, donner un traitement renforcé selon l'un des deux protocoles précédents.

2. Infection à partir de la 33^{ème} SA :

Sans délai :

- **discuter l'amniocentèse** qui doit être réalisée rapidement
La positivité de la PCR permettra le traitement approprié de l'enfant dès la naissance, quel que soit le résultat du bilan néonatal.
- **sans attendre les résultats de l'amniocentèse : donner un traitement renforcé** selon l'un des 2 protocoles, en continu jusqu'à l'accouchement, *quels que soient les résultats de l'amniocentèse.*
- **Assurer une surveillance échographique**

2^{ème} partie : Pour le nouveau-né :

La qualité de la prise en charge materno-foetale a fait évoluer le **profil clinique néonatal de la toxoplasmose congénitale** :

- **la forme patente sévère** comporte une hydrocéphalie ou une microcéphalie, avec ou sans signes neurologiques : signes de localisation, encéphalopathie, retard intellectuel, convulsions, dilatation ventriculaire (3,4% des cas sur 234 cas consécutifs de 1984 à 1992, selon Couvreur).
- **la forme patente sans signe neurologique** (25,6%) comporte chorioretinite et/ou calcifications intra-crâniennes. La gravité tient à la sévérité de l'atteinte oculaire : une atteinte maculaire menace la vision uni ou bilatérale.
- **les formes infra-cliniques** sont les plus fréquentes (71%).

1. Bilan systématique à la naissance :

3.1. chez la mère :

- **prélèvement du placenta** pour recherche PCR : possible à Cayenne (laboratoire de parasitologie, rentrer en contact avec Dr AZNAR ou Dr BLANCHET pour modalités pratiques), conserver le placenta en totalité à + de 4° si nécessaire **refaire le point de la procédure placenta**
- **sérologie** à effectuer en même temps que l'enfant pour charge immunitaire.

3.2. chez l'enfant :

- **examen clinique**

- **sérologie sur sang veineux** pouvant être fait à J3 avec les dépistages : Ig G, M et charge immunitaire ;
- **fond d'oeil**
- **échographie transfontanellaire ± Rd de crâne** de F et de P.
- **TDM cérébrale** si anomalie

Que l'enfant soit contaminé ou non, il n'y a aucune contre-indication à l'allaitement maternel ni aux vaccinations

2. Infection congénitale non prouvée à la naissance :

- Diagnostic ante natal négatif ou non fait (PCR sur LA)
 - **et** sérologie post-natale ne montrant ni synthèse d'IGM ni d'IgA
 - **et** examen clinique normal
 - **et** ETF, FO : normaux
- ⇒ **Abstention thérapeutique (pas de Rovamycine®)**
- ⇒ **surveillance sérologique à M1 puis tous les 1-2 mois, jusqu'à négativation complète qui doit survenir avant l'âge de 1 an : le suivi sérologique dans le même laboratoire est indispensable pour établir une cinétique précise**
- ⇒ **faire une demande de prise en charge à 100% auprès de la CPAM au titre des ALD hors liste.**

3. Toxoplasmose congénitale confirmée :

L'évolution des **indications** s'est faite, durant ces dernières années, vers un traitement plus agressif mais réservé à un plus petit nombre d'enfants lorsque la toxoplasmose est prouvée :

- Diagnostic ante natal positif (PCR sur LA)
 - **ou** sérologie post-natale : présence d'IGM ou d'IgA spécifique ou rebond des IgG
 - **ou** analyse du placenta + : inoculation à la souris et/ou PCR
 - **ou** présence de lésion(s) de chorioretinite
 - **ou** lésions cérébrales
- ⇒ **traitement dès le diagnostic, en continu, pendant 1 an**
- ⇒ **différents protocoles existent : cf ci-après**
- ⇒ **faire une demande de prise en charge à 100% auprès de la CPAM au titre des ALD hors liste.**

1.

	forme infraclinique ou modérée absence de signes neurologiques et/ou <1 foyer oculaire et/ou ≤ 3 calcifications cérébrales	forme sévère signes neurologiques et/ou >1 foyer oculaire et/ou > 3 calcifications cérébrales
Pyriméthamine Malocide®	1mg/kg/j pendant les deux premiers mois	1mg/kg/j pendant les six premiers mois
	Puis 0,5mg/kg/j pendant le reste de l'année	
sulfadiazine Adiazine®	100mg/kg/j en 2 à 3 prises quotidiennes pendant 12 mois	
acide folinique : Lederfoline 50® Folinoral 25®	50mg en une prise per os / semaine pendant 12 mois ou 25 mg 2 fois par semaine	

Ou 2.

Fansidar®	Pyriméthamine Sulfadoxine	1,25 mg/kg tous les 10 jours 25 mg/kg tous les 10 jours
Lederfoline 50® Folinoral 25®	Acide folinique	50 mg tous les 7 jours ou 25 mg 2 fois par semaine

Ou 3.

Malocide® et Adiazine® pendant deux mois, pour tester la susceptibilité individuelle, puis Fansidar® pendant 10 mois (posologies : cf. tableaux ci-dessus)

Pyriméthamine (Malocide®) : il s'agit d'un inhibiteur du métabolisme de l'acide folique dont l'effet est parasiticide sur *T. gondii*. La demi-vie est de 64 heures. La pyriméthamine se présente en gélules à 5 mg. Les neutropénies sont le principal effet secondaire et sont prévenues par une supplémentation en acide folinique.

Sulfadiazine (Adiazine®) : ce sulfamide inhibe aussi un enzyme nécessaire au métabolisme de l'acide folique (effet synergique avec la pyriméthamine). Sa demi-vie est de 17 heures. Elle est contre-indiquée avec les autres sulfamides (Bactrim®, Pédiazole®) et en cas de déficit en G6PD (hémolyse). Les neutropénies sont l'effet secondaire le plus fréquent. Elle existe sous forme de cp adultes à 500mg, quadrisécables à donner en 2 à 3 prises quotidiennes en écrasant les comprimés avec un peu d'eau ou de lait.

Acide folinique (Folinoral®, Léderfonine®) gélules à 25mg (2 gélules par semaine) n'a aucune activité anti-parasitaire mais prévient en partie les neutropénies induites par la pyriméthamine. Les cellules humaines sont capables de synthétiser de l'acide tétrahydrofolique (métabolite actif majeur de l'acide folique) à partir de l'acide folinique, contrairement à *T. gondii*. **NE PAS DONNER D'ACIDE FOLIQUE PENDANT LE TRAITEMENT.**

Malocide®, Adiazine®, Fansidar® : gélules préparées par une pharmacie hospitalière en fonction du poids de l'enfant.

Lederfoline 50®, Folinoral 25® : est administrée en une/2 prise(s) per os par semaine. Remboursée si prescrite par un médecin hospitalier et délivrée par une pharmacie hospitalière.

Des corticoïdes (Prednisone 1mg/kg/j) peuvent être prescrits sur avis ophtalmologique.

Surveillance pendant le traitement :

- s'assurer de l'absence de déficit en G6PD avant traitement
- Contrôler la NFS à J0 et J15, puis / 15 jours pendant la période du traitement intensif puis /mois jusqu'à la fin du traitement.

En cas de neutropénie (PN < 800 /mm³), arrêter le traitement anti-toxoplasmique et poursuivre l'administration d'acide folinique. Contrôler 15 jours plus tard.

Reprendre le traitement lorsque les PN sont > 800 / mm³.

En cas de neutropénie récidivante, remplacer Adiazine® et pyriméthamine par du Fansidar® (association de pyriméthamine 1,25mg/kg/10j et de sulfadoxine 25 mg/kg/10j, soit $\frac{1}{4}$ cp/5kg/10j (cp quadrisécables) en association avec du Folinoral®).

- Dans le cas de manifestations cutanées graves, arrêt immédiat et définitif du traitement
- Assurer une surveillance clinique, ophtalmologique et sérologique tous les 3 mois pendant la durée du traitement.

Des négativations transitoires de la sérologie peuvent survenir sous traitement : ne pas en tenir compte.

Après l'arrêt du traitement : poursuivre la surveillance clinique et ophtalmologique

- tous les 3 mois pendant la deuxième année
- tous les 6 mois pendant la troisième année
- puis tous les ans, 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 pendant 3 mois et contrôler la cicatrisation des lésions.

NB : possibilité de lésion oculaire surtout vers la puberté, que l'enfant ait été traité ou pas (risque < 10% versus > 31%).

NB : un rebond sérologique sans manifestation oculaire associée ne justifie pas la reprise du traitement.

4. Cas des séroconversions tardive du 3^{ème} trimestre :

Pour les infections du troisième trimestre sans démonstration biologique à la naissance d'une infection de l'enfant, il y a deux possibilités avec pour chacune des avantages et des inconvénients :

Pas de traitement sans preuve biologique :

- Cela évite de traiter inutilement les 25% d'enfants non infectés et ne les expose pas aux effets secondaires du traitement.
- Inconvénient majeur, perte de temps pour les 75 % pour qui plus on démarre tard le traitement, plus son efficacité est réduite car il y a moins de tachyzoïtes et plus de kystes sur lesquels le traitement n'est pas efficace.

Traitement un mois puis suivi sérologique ou résultats éventuels de l'amniocentèse et/ou du placenta qui pourraient rectifier l'attitude thérapeutique :

- Avantage : prise en charge précoce à la phase active de la maladie (tachyzoïtes)
- inconvénient : chez certains enfants cela modifie durablement la réponse des IGG et des IgM avec une nécessité de suivi prolongé jusqu'à annulation complète pour être certain qu'ils n'ont pas de toxo.

Références bibliographiques

McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis : The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994;18:38-72.

ANNEXE : arbre décisionnel. Démarche diagnostique et thérapeutique en cas de séroconversion maternelle de toxoplasmose en cours de grossesse.

