

DEPISTAGE NEONATAL DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE : ETUDE PROSPECTIVE.

E. Ben Hamida Nouaïli*, S. Chaouachi*, N. Meftah*, Rafika Bardi***, Rachida Sfar**, Zohra Marrakchi*.

* Service de Néonatalogie. ** Service de Gynécologie-obstétrique B. *** Service d'Immunologie. Hôpital Charles Nicolle de Tunis

E. Ben Hamida Nouaïli, S. Chaouachi, N. Meftah, R Bardi, R. Sfar, Z. Marrakchi.

DEPISTAGE NEONATAL DE LA TOXOPLASMOSE
CONGÉNITALE. ETUDE PROSPECTIVE.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°03) : 196 - 199

E. Ben Hamida Nouaïli, S. Chaouachi, N. Meftah, R Bardi, R. Sfar, Z. Marrakchi.

NEONATAL SCREENING OF CONGENITAL
TOXOPLASMOSIS. PROSPECTIVE STUDY.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°03) : 196 - 199

R É S U M É

Prérequis : La toxoplasmose congénitale est une embryofœtopathie résultant d'une primo-infection maternelle au cours de la grossesse par le toxoplasma gondii. Les formes infra cliniques sont les plus fréquentes et sont souvent secondaires à une séroconversion de fin de grossesse. Elles risquent de ce fait de passer inaperçues en l'absence d'un dépistage systématique du couple mère nouveau-né à la naissance.

Le but de ce travail était de dépister à la naissance les séroconversions de fin de grossesse chez des mères connues séronégatives.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective allant du 07/02/03 au 30/06/04 réalisée au service de Néonatalogie de l'hôpital Charles Nicolle. Une sérologie toxoplasmique a été prélevée à la naissance pour tout couple nouveau-né/mère connue séronégative au cours de la grossesse. Le sérodiagnostic a été réalisé par la technique d'hémagglutination plus ou moins associée à la technique d'Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 385 mères soit 388 couples mères / nouveau-nés ont été définitivement inclus.

Résultats : La méthode d'hémagglutination a mis en évidence 20 séropositivités franches chez 20 couples mère/nouveau-né (un taux d'Immunoglobulines G (Ig G) > 1/320). L'ELISA pratiquée sur ces 20 prélèvements de couples mères/nouveau-nés a décelé la présence d'Immunoglobulines M (Ig M) chez quatre nouveau-nés permettant de retenir le diagnostic de toxoplasmose congénitale et de les mettre sous traitement spécifique. L'évolution clinique et sérologique était normale dans trois cas. Un rebond sérologique, à l'âge de deux ans, a été mis en évidence chez un enfant qui a développé au cours de l'évolution une chorioretinite au niveau d'un œil.

Conclusion : Cette étude souligne l'intérêt du contrôle sérologique de la toxoplasmose à l'accouchement chez les mères connues séronégatives et chez leurs nouveau-nés.

S U M M A R Y

Background : While toxoplasmosis infection in women is often benign, transmission of maternal infection to the fetus can lead to severe sequelae. Because the majority of patients with acute toxoplasmosis are asymptomatic, a systematic serologic screening program will be needed with monthly serologic screening of all seronegative pregnant women until delivery.

The aim of this study was to identify cases of congenital toxoplasmosis among all live births of women found to be seronegative in pregnancy once at least.

Methods : During a prospective study period of 16 months (from 07/02/2003 to 30/06/2004) we conducted a neonatal screening of all live births of women found to be seronegative in pregnancy once at least. Peripheral samples were obtained from every couple mother/infant. Serological methods performed for diagnosis of toxoplasma specific IgM and IgG antibodies were Hemagglutination and Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: Four cases of congenital toxoplasmosis were diagnosed after birth. All cases were asymptomatic and a specific treatment was started soon after diagnosis. The clinical and serologic evolution was normal in three cases. A serologic rebound at two years was reported in one case with a chorioretinitis in the examination of the ocular fundus.

Conclusion: Neonatal as well as maternal screening during pregnancy and at birth should be systematic to prevent, diagnose and treat early the affected neonates usually asymptomatic.

M O T S - C L É S

toxoplasmose congénitale, séroconversion, sérodiagnostic, dépistage, prévention

KEY - WORDS

Congenital toxoplasmosis, serodiagnosis, screening, prevention.

تشخيص داء المقوسات الخلقي عند الولدان

الباحثون : ابن حميدا - ن. شواشي - س. مفتاحي - ن. باردي - ر. سفار - ر. مراكشي - ز.

الهدف من هذه الدراسة هو التشخيص عند الولادة للتحويل المصلي لآخر الحمل لدى الأمهات المعروفات بالسلبية المصلية. اشتملت دراستنا على 385 حالة وقع تشخيص داء المقوسات الخلقي لدى أربع ولدان وضعوا تحت العلاج المناسب وكان التطور السريري والمصلي طبيعيا في 3 حالات بينما تعرض الطفل الرابع إلى نكسة مصلية في سن الثانية وأصيب بالتهاب في الشبكية والمشيمية تؤكد من خلال هذه الدراسة على ضرورة المراقبة المصلية لداء المقوسات عند الولادة لدى الأمهات المعروفات بالسلبية المصلية ولدى الولدان

الكلمات الأساسية : داء المقوسات الخلقي - التحويل المصلي - التشخيص المصلي - الوقاية

La toxoplasmose congénitale est une embryofœtopathie résultant d'une primo-infection maternelle au cours de la grossesse par le toxoplasma gondii. Les conséquences de l'infection fœtale sont variables, allant des atteintes cérébrales sévères à des formes infra cliniques [1,2]. En Tunisie, toutes les étapes de la prévention ne sont pas systématiques à commencer par l'identification du statut sérologique vis à vis de la toxoplasmose, et le suivi sérologique régulier des femmes séronégatives jusqu'à l'accouchement.

Le but de notre étude était de dépister à la naissance des cas de toxoplasmose congénitale chez des nouveau-nés dont les mères étaient étiquetées séronégatives au cours de leurs grossesses mais chez qui la séroconversion est passée inaperçue faute d'un suivi sérologique régulier.

MATERIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au service de Néonatalogie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis durant la période comprise entre le 07-02-03 et le 30-06-04, soit une durée totale de 16 mois.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec les équipes du service de Gynécologie-Obstétrique B et du laboratoire d'Immunologie au sein du même hôpital.

Nous avons inclus toute femme ayant eu une naissance vivante et ayant été étiquetée au cours de sa grossesse comme "non immunisée" contre la toxoplasmose.

Nous avons retenu le statut "non immunisée" sur les arguments suivants :

* La négativité d'anticorps spécifiques sur un résultat de laboratoire signant l'absence d'immunité quelque soit la date du prélèvement au cours de la grossesse.

* Un compte-rendu médical, une lettre d'accouchement ou le carnet de santé mentionnant l'absence d'immunité.

Nous avons exclu toutes les situations d'interruptions médicales de grossesse, les mères dont le statut sérologique vis à vis de la toxoplasmose était non documenté et les mères ayant accouché d'un mort-né. Trois cent quatre vingt cinq mères soit 388 couples mères / nouveau-nés ont été définitivement inclus.

Chaque mère incluse et son (/ou ses) nouveau-né(s) ont été prélevés, durant le premier jour de vie, par ponction veineuse sur tube sec. Les prélèvements ont été ensuite acheminés au laboratoire d'immunologie pour être centrifugés en vue des examens sérologiques. Un consentement oral a été obtenu auprès des mères prélevées avant tout prélèvement sanguin.

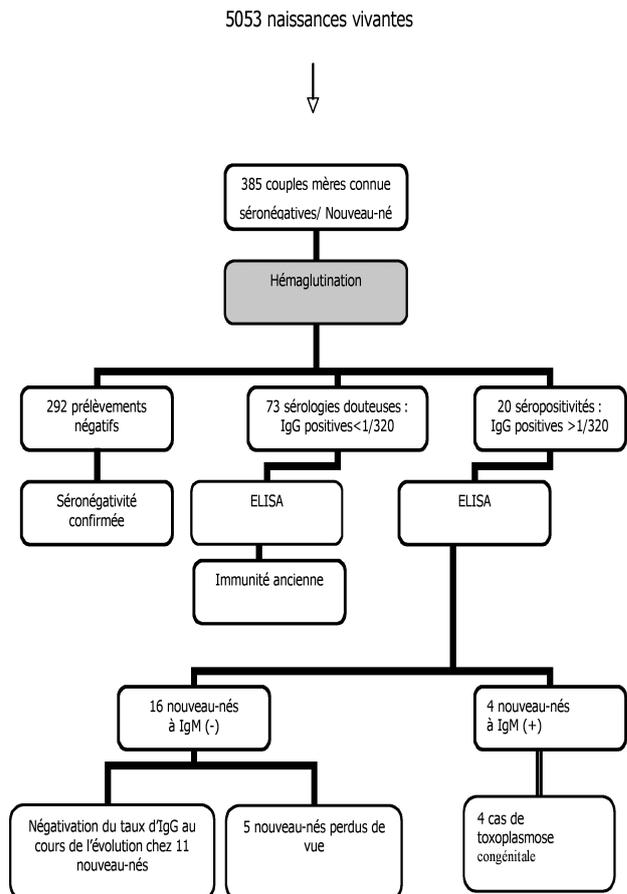
Les techniques utilisées pour le diagnostic sérologique étaient l'Hémagglutination et l'Enzyme-linked immunosorbent assay indirecte (ELISA). Tous les couples mères/ nouveau-nés ont bénéficié d'un sérodiagnostic d'orientation par la technique d'Hémagglutination. En cas de diagnostic de toxoplasmose congénitale, une réévaluation clinique complète, une échographie transfontanellaire (ETF), un fond d'œil (FO) et une ponction lombaire (PL) ont été systématiquement pratiqués. Une trithérapie spécifique (pyriméthamine, sulfadiazine et acide folinique) a été aussitôt entreprise pour une durée de 1 à 2 ans en fonction de la discontinuité imposée par des perturbations hématologiques ou une mauvaise observance.

Un suivi à la consultation externe, mensuel la première année puis trimestriel la deuxième année, a été entrepris.

RÉSULTATS

La séronégativité toxoplasmique a été confirmée à l'accouchement chez 292 mères soit dans 76 % des cas. Une immunité ancienne a été retenue chez 73 mères soit dans 19 % des cas. (Fig 1)

Figure 1 : Résultats du dépistage sérologique néonatal



La méthode d'hémagglutination a mis en évidence 20 séropositivités franches chez 20 couples mère/nouveau-né (un taux d'Immunoglobulines G (IgG) > 1/320). (Fig 1)

L'ELISA alors pratiquée sur ces 20 prélèvements de couples mères/nouveau-nés a décelé la présence d'Immunoglobulines M (IgM) chez quatre nouveau-nés, nous permettant ainsi de retenir le diagnostic de toxoplasmose congénitale de façon définitive.

Tous ces nouveau-nés, dont deux issus d'une grossesse gémellaire dizygote, étaient asymptomatiques à la naissance avec un bilan lésionnel normal. Dans tous les cas, la

séroconversion était estimée avoir eu lieu au dernier trimestre sur la base de la date de la dernière sérologie négative.

L'évolution clinique et sérologique était normale dans trois cas. (Tableau I)

Un rebond sérologique (ré-apparition d'IgM et ré-ascension des IgG), à l'âge de deux ans, a été mis en évidence dans un cas (observation 4) où une mauvaise observance du traitement parasiticide a été notée motivant la reprise du traitement pour une durée totale de deux ans. Le suivi ophtalmologique était normal même au moment du rebond sérologique. Un fond d'œil à l'âge de trois ans a montré des séquelles de chorioretinite au niveau d'un œil. (Tableau I)

Par ailleurs, 16 nouveau-nés avaient un taux fortement positif d'IgG à l'hémagglutination (>1/320) sans que la méthode ELISA ne mette en évidence d'IgM sur ces mêmes prélèvements.

Parmi ces 16 nouveau-nés, 11 ont été régulièrement suivis avec un examen clinique et un bilan lésionnel initial comprenant FO et ETF normaux. L'évolution sérologique s'est caractérisée par une stabilisation puis dégression jusqu'à négativation du titre des anticorps IgG tout en gardant un taux d'IgM négatif. Les cinq autres nouveau-nés ayant des IgG positifs avec à l'ELISA des IgM négatifs ont été perdus de vue.

Discussion :

Ce travail a mis en évidence 4 cas de toxoplasmose congénitale asymptomatiques, par le seul dépistage des nouveau-nés des mères étiquetées séronégatives, sans prendre en considération les situations, de loin les plus fréquentes, à statut sérologique inconnu. Ceci témoigne du risque majeur de méconnaître le diagnostic en dehors d'un programme de dépistage systématique.

La Tunisie constitue un pays à haut risque d'infection

toxoplasmique étant donné la haute prévalence dans la population générale estimée à 58-67 %. Une femme en âge de procréer sur deux est exposée au risque de contamination [3]. Malgré ce contexte épidémiologique à haut risque, l'identification du statut sérologique des femmes enceintes vis à vis de la toxoplasmose n'est pas de pratique systématique.

Le sérodiagnostic au cours de la grossesse vise tout d'abord à détecter les femmes enceintes séronégatives, donc exposées au risque de séroconversion. Une fois identifiées, ces patientes à risque doivent être informées des mesures prophylactiques, les quelles peuvent réduire le risque d'attraper la toxoplasmose par deux tiers [4-5]. A côté des mesures hygiéno-diététiques, une surveillance sérologique devrait être mise en route à raison d'une sérologie mensuelle jusqu'à l'accouchement. L'objectif est alors de déceler le plus tôt possible une séroconversion de façon à engager précocement les mesures diagnostiques et thérapeutiques adaptées. L'intérêt du contrôle sérologique de fin de grossesse réside dans le diagnostic des cas asymptomatiques de toxoplasmose congénitale faisant suite à des séroconversions de fin de grossesse où le risque de contamination fœtale est élevé, estimé à 90 % pour les infections des 2-3 dernières semaines de gestation [6].

La majorité des nouveau-nés atteints sont asymptomatiques à la naissance et leur infection risque de passer inaperçue en dehors d'un dépistage systématique à la naissance. S'ils ne sont pas diagnostiqués et traités, ils vont développer des séquelles durant l'enfance et à l'âge adulte [6-7]. Dans notre série, tous les nouveau-nés atteints étaient asymptomatiques d'où l'intérêt de les avoir identifiés et traités précocement. En effet, plus le traitement parasiticide est démarré précocement, meilleur est le pronostic [8].

Tableau 1 : Caractéristiques des différents cas de toxoplasmose congénitale

Observations	1	2	3	4
sexe	féminin	féminin	masculin	féminin
Age gestationnel (SA)	41	37	37	38
Age mère (ans)	19	28	28	34
Gestité/parité	1/1	1/2	1/2	2/2
Poids de naissance (g)	3650	2700	2600	3350
Périmètre crânien (cm)	35	34	34	35
A la naissance	Asymptomatique			
Examen clinique	Asymptomatique			
IgM				
(mère)	(-)	(+)	(+)	(+)
(nouveau-né)	(+)	(+)	(+)	(+)
IgG				
(mère)	350	1280	1280	850
(nouveau-né)	150	700	2560	1250
PL		Normale		
FO		Normale		
ETF		Normale		
Evolution	Bonne	Bonne	Bonne	Mauvaise observance du traitement Rebond sérologique à 2 ans Séquelles de chorioretinite à 3 ans

Nombreux auteurs ont rapporté des cas d'atteinte simultanée des jumeaux où le tableau clinique est souvent concordant pour les monozygotes et généralement discordant pour les dizygotes avec l'un symptomatique et l'autre pauci ou asymptomatique [9]. Dans notre série les 2 deux jumeaux atteints étaient dizygotes (de sexe différents) ; ils étaient asymptomatiques avec une évolution favorable sous traitement. La survenue d'un rebond sérologique, dans un cas de notre série, a été suivie une année plus tard par l'apparition de lésions séquellaires de chorioretinite et ce malgré la reprise du traitement parasiticide. En effet, la contamination intra-utérine par *Toxoplasma gondii* s'accompagne de l'enkystement de ce parasite dans de nombreux tissus fœtaux. La structure des kystes et le faible métabolisme des bradyzoïtes qu'ils contiennent expliquent la durée de survie dans l'organisme du parasite à ce stade et la difficulté de leur éradication par un traitement approprié. La réactivation des bradyzoïtes est à l'origine des diffusions locales ou générales observées plus tard chez l'enfant, voire chez l'adulte, chez qui elle peut entraîner des complications cliniques ainsi que l'élévation du taux des anticorps spécifiques [10]. L'absence de mise en évidence au fond d'œil ou par imagerie

cérébrale de nouvelles lésions au décours de la plupart des rebonds sérologiques ne permet pas d'éliminer une multiplication parasitaire d'extension très limitée ou située dans une zone d'exploration plus difficile [10].

La limite principale de cette étude est la technique sérologique utilisée de première intention : l'hémagglutination qui manque de sensibilité. Actuellement, les techniques d'Enzyme Linked Immuno Filtration Assay (ELIFA) et du Western Blott permettent de comparer les anticorps maternels et les anticorps néoformés IgG-IgM voire IgA, augmentant ainsi la sensibilité des techniques sérologiques en période néonatale [11-12].

CONCLUSION

La mise en évidence de quatre cas de toxoplasmose congénitale asymptomatiques, qui auraient passés inaperçus faute d'un dépistage anténatal et néonatal systématiques, souligne l'intérêt du contrôle sérologique de la toxoplasmose à l'accouchement chez les mères connues séronégatives et chez leurs nouveau-nés. Ceci permettra de dépister les séroconversions passées inaperçues et les cas de toxoplasmose congénitale afin d'instaurer précocement le traitement adapté.

RÉFÉRENCES

1. Freij BJ, Sever JL. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev* 1991 ;12 :227.
2. Guerina NG, Hsu H-W, Meissner HC, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital toxoplasma gondii infection. *N Engl J Med* 1994;330:1858.
3. Bouratbine A, Siala E, Chahed MK, Aoun K, Ben Ismail R. Sero-epidemiologic profile of toxoplasmosis in northern Tunisia. *Parasite*. 2001 ;8:61-6.
4. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case control study. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Br Med J* 2000; 321:142-7.
5. Conyn-van Spaendonck MA, van Knapen F. Choices in preventive strategies: experience with the prevention of congenital toxoplasmosis in The Netherlands. *Scand J Infect Dis* 1991; 84:51-8.
6. Couvreur J. Le problème de la toxoplasmose congénitale. L'évolution sur quatre décennies. *Presse Med* 1999; 28:753-7.
7. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al. Toxoplasmosis. In :Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:205.
8. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M et al. Early and longitudinal evaluation of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial. *Clin Infect Dis* 1994; 18:38-72
9. Peyron F., Ateba A.B, Wallon M. et al. - Congenital toxoplasmosis in twins: a report of fourteen consecutive cases and comparison with published data. *Pediatr. infect. Dis. J.* 2003;22: 695-70.
10. Fortier B, Coignard-Chatain C, Dao A et al. Etude des poussées cliniques évolutives et des rebonds sérologiques d'enfants atteints de toxoplasmose congénitale et suivis durant les deux premières années de vie. *Arch Pédiatr* 1997 ;4 :940-946.
11. Chumpitazi BFF, Boussaid A, Pelloux H, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by immunoblotting and relationship with other methods *J Clin Microbiol* 1995.; 33:1479.
12. Tissot Dupont D, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, et al. Usefulness of western blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:122.