

Performances et limites de l'imagerie anténatale dans l'infection congénitale à toxoplasmes

F. JACQUEMARD

Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal,
Hôpital Américain de Paris, NEUILLY-SUR-SEINE.

LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Le développement du diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale, suite au dépistage systématique des séroconversions maternelles, a entraîné une modification considérable des formes cliniques pédiatriques. En effet, les formes historiques étaient seules décrites antérieurement, les formes infracliniques ne pouvant être identifiées. Ces formes historiques associaient des anomalies neurologiques sévères (hydrocéphalie mais aussi microcéphalie), à l'origine de crises convulsives, de retard mental sévère, des troubles visuels mais aussi auditifs sévères.

Le diagnostic prénatal (DPN) de la toxoplasmose congénitale est actuellement bien codifié, son développement ayant fait suite à l'instauration d'un dépistage systématique des séroconversions maternelles.

Après datation de la séroconversion et confirmation de son caractère pergravidique, le DPN repose sur la réalisation d'une amniocentèse pour recherche dans le liquide amniotique (LA) du toxoplasme en PCR et par inoculation à la souris, pas avant 18 SA et au moins 6 semaines après la séroconversion maternelle. Ce délai de 6 semaines peut être un peu raccourci en cas de séroconversion du 3^e trimestre de la grossesse. En effet, la réalisation d'une amniocentèse même en fin de grossesse permet d'avoir en cas d'infection fœtale une certitude sur la conduite à tenir et permet aux pédiatres de traiter sans délai le nouveau-né. Les mises sous traitement systématique sans réaliser d'amniocentèse ne sont pas conseillées à notre avis car aboutissant à un traitement à l'aveugle et à des situations malaisées sur le plan pédiatrique en cas d'enfant asymptomatique, pour lequel on ne sait pas s'il a été ou non infecté et s'il doit ou non être traité.

Le pronostic d'un fœtus infecté dépend à la fois :
– du terme de l'infection maternelle, les infections de la première moitié de grossesse étant celles qui font le plus courir le

risque de séquelles neurodéveloppementales, en particulier les infections des 10 premières semaines de grossesse,
– de la charge parasitaire du liquide amniotique : en cas de quantification supérieure à 100 copies/mL de LA le risque est très significativement augmenté (OR: 25,1; IC 95 % : 4,4-143,1) [1],
– de l'existence de signes échographiques anormaux [2].

Dans notre expérience, des lésions de nécrose cérébrale sont retrouvées de manière constante avec présence d'abcès lorsque l'infection a eu lieu avant la 10^e semaine de gestation, qu'il existe ou non une dilatation ventriculaire secondaire. Elles sont parfois d'emblée étendues. Les lésions focales de nécrose cérébrale peuvent se calcifier au cours de leur évolution.

Certaines, localisées dans la région de l'aqueduc de Sylvius, peuvent entraîner son obstruction, à l'origine d'une dilatation ventriculaire dont l'apparition peut être rapide, en l'espace de quelques jours. Il peut exister des lésions de nécrose cérébrale majeure qui, si elles ne sont pas localisées en région périventriculaire, n'entraînent pas l'apparition d'une hydrocéphalie (ou de manière retardée).

La répétition des examens pendant toute la grossesse est fondamentale, même si le résultat du diagnostic prénatal a été négatif. En effet, du fait du risque faible mais non négligeable de transmission retardée, il est impératif de surveiller les fœtus considérés comme non infectés à la recherche de signes évocateurs d'infection congénitale, dont l'existence ferait discuter une deuxième amniocentèse (exceptionnellement réalisée dans notre expérience).

LES DILATATIONS VENTRICULAIRES (fig. 1)

L'étude des signes échographiques retrouvés chez 32 fœtus infectés, publiée en 1989, mettait en évidence 48 % de fœtus présentant une dilatation ventriculaire lorsque l'infection

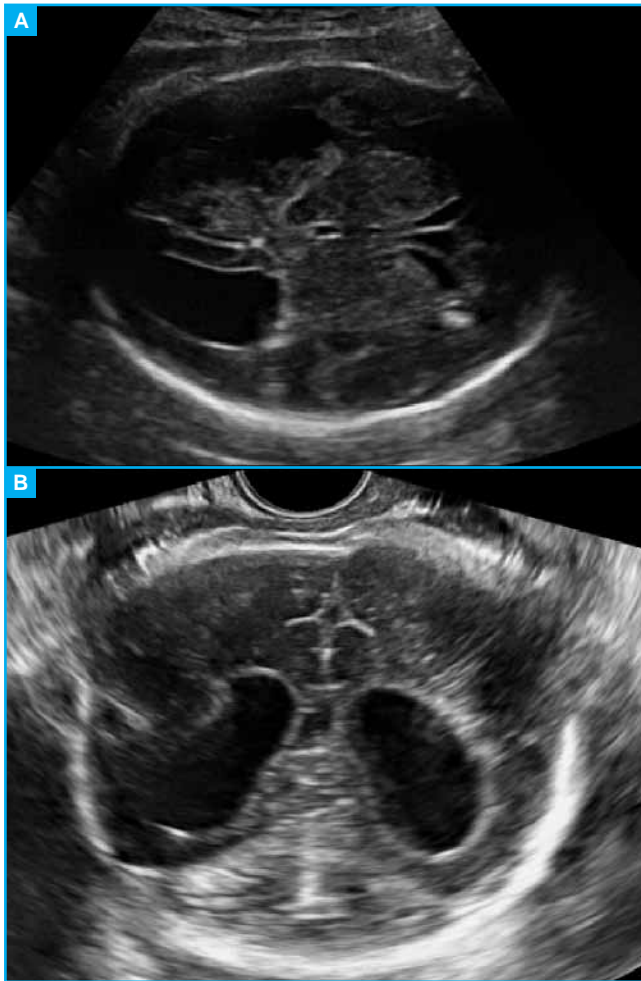


Fig. 1 : Toxoplasmose congénitale contractée au 1^{er} trimestre de la grossesse. **A :** dilatation ventriculaire à 30 SA. **B :** coupe frontale.

maternelle avait eu lieu avant 16 SA, et 12 % quand elle avait eu lieu entre 17 et 20 SA, pouvant donc apparaître après la réalisation du diagnostic prénatal.

Les dilations ventriculaires retrouvées chez les fœtus infectés sont habituellement bilatérales, symétriques, et rapidement évolutives, débutant souvent au niveau des cornes postérieures des ventricules latéraux. L'atteinte isolée d'un trou de Monro peut entraîner une dilatation unilatérale. Les lésions peuvent apparaître dans les semaines qui suivent la réalisation du diagnostic prénatal, d'où la nécessité de répéter les examens.

LES IMAGES HYPERDENSES INTRACRANIENNES (fig. 2)

Faussement appelées calcifications, elles correspondent à des foyers de nécrose parfois peu calcifiés au moment de la réalisation de l'examen, et sont donc difficiles à visualiser. Pen-

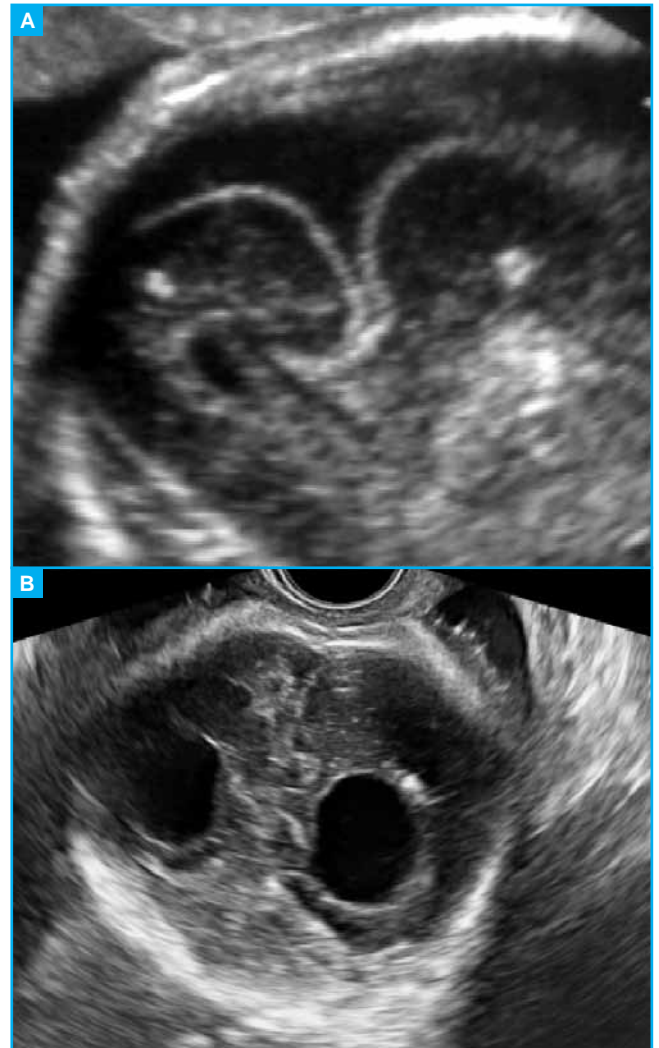


Fig. 2A : Images hyperdenses intracrâniennes (infection maternelle à 14 SA, traitement parasiticide depuis 23 SA, examen à 30 SA). **B :** coupe frontale.

dant la grossesse, elles doivent être recherchées systématiquement, non seulement sur le plan de coupe du diamètre bipariétal, mais surtout par voie transfontanellaire en incidences frontales et sagittales. En cas de présentation céphalique, les images réalisées par voie endovaginale sont de très bonne qualité. Elles sont mieux visualisées en échographie transfontanellaire après la naissance à l'aide de sondes à haute fréquence (7,5 MHz) ou en tomodensitométrie. S'il était classique que le nombre et la situation des images hyperdenses intracrâniennes soient sous-estimés durant la grossesse, l'amélioration des techniques ultrasonores doit maintenant permettre d'obtenir dans la majorité des cas une bonne corrélation entre l'imagerie anténatale et l'imagerie postnatale. Ces images ne sont pas visualisées en IRM, mais sont au mieux visualisées par le scanner postnatal qui en permet la localisation exacte et le décompte exhaustif.

LES IMAGES INTESTINALES HYPERDENSES

L'existence d'images intestinales hyperdenses est également rencontrée en cas de toxoplasmosse congénitale. Elle doit faire entraîner une démarche de diagnostic prénatal à la recherche des autres causes possibles (anomalie chromosomique, hypoxie fœtale sévère, mucoviscidose, infection à CMV). Il est fréquemment observé une augmentation de l'épaisseur du placenta, plus rarement des hyperdensités à son niveau. Une hépatomégalie et des hyperdensités intrahépatiques sont souvent observées quand il existe une augmentation des GGT fœtales. Il peut également être observé une ascite, un épanchement pleural ou péricardique.

La surveillance d'un fœtus infecté par le toxoplasme et sous traitement parasiticide doit être réalisée toutes les deux semaines, à la recherche d'une dilatation ventriculaire débutante ou d'images hyperdenses intracrâniennes.

LE PRONOSTIC

Le pronostic des fœtus infectés par le toxoplasme et présentant des anomalies échographiques dépend du type des données échographiques et de leur caractère évolutif : ainsi, l'existence d'une hydrocéphalie est en faveur d'un mauvais pronostic neurodéveloppemental, la présence isolée de calcifications intracrâniennes chez un fœtus infecté lors d'une infection du deuxième trimestre de la grossesse n'est a priori pas corrélée à l'installation de troubles neurologiques. La réalisation d'une IRM in utero peut être envisagée en cas de doute diagnostique à l'échographie. Même si elle paraît sans intérêt dans la mise en évidence des images calcifiées intracrâniennes, elle peut cependant être proposée pour éliminer la présence d'une pathologie malformative neurologique associée (anomalie de la gyration, anomalie de la migration cellulaire). Dans le cas d'une dilatation modérée et non évolutive des ventricules latéraux, le plus probable est qu'il s'agisse d'une simple colpocéphalie si les images restent stables et non associées. En cas de doute, la normalité de l'IRM est un argument rassurant supplémentaire.

Le pronostic visuel est difficile à établir durant la grossesse, puisqu'il n'existe pas de technique d'imagerie fœtale permettant d'évaluer l'atteinte rétinienne.

Il est donc nécessaire de se fonder sur les données anatomo-pathologiques recueillies lors d'interruptions médicales de grossesse, ainsi que sur les constatations pédiatriques.

L'atteinte rétinienne observée dans les infections fœtales contractées durant le premier trimestre de la grossesse est bilatérale, évolutive, avec un risque important d'altération grave de la fonction visuelle. Plus tard dans la grossesse et sous traitement par Malocide Adiazine, elle est le plus souvent modérée et n'affectant pas le pronostic visuel si le traitement parasiticide a été instauré tôt et sous réserve d'un traitement postnatal adapté (un an actuellement) et d'une surveillance ophtalmologique régulière jusqu'à la puberté. La présence d'images hyperdenses intracrâniennes a été statistiquement corrélée à l'existence de lésions de chorio-rétinites (Véronique Mirlesse, revue *Médecine Fœtale et Echographie en Gynécologie*).

Les indications d'IMG en rapport avec un fœtus infecté par le toxoplasme découlent des formes cliniques sévères décrites ci-dessus. Dans notre expérience, la majorité des fœtus infectés dans les 10 premières semaines de grossesse ont des atteintes sévères et nous acceptons la demande d'IMG présentée par les parents si elle est formulée. Avant 16 SA, plus de 50 % des fœtus présentent une dilatation ventriculaire, de mauvais pronostic, et il y a de grandes incertitudes sur le plan oculaire chez les autres. Si les parents désirent poursuivre la grossesse, l'existence d'une charge parasitaire faible est un élément rassurant, mais ils doivent être prévenus des incertitudes neurodéveloppementales et oculaires et de la possibilité d'un retard d'apparition d'images anormales sous traitement parasiticide. L'IRM dans ce cas sera réalisée au 3^e trimestre de la grossesse.

En dehors de ces cas particuliers, les discordances écho-IRM sont exceptionnelles, et un suivi échographique régulier suffit à confirmer en cas d'infection de la 2^e moitié de grossesse le bon développement cérébral sous traitement parasiticide bien conduit.

AU TOTAL

L'étude des signes échographiques des fœtus atteints de toxoplasmosse congénitale doit s'inscrire dans le contexte actuel d'évaluation des pratiques de diagnostic prénatal en matière de pathologie infectieuse fœtale.

Depuis la méta-analyse publiée en 2007 [3] concernant 25 études de cohorte entre 1980 et 2005, 1 438 femmes traitées et 550 fœtus infectés et concluant à une faible évidence de l'efficacité des traitements anténatals, de nombreuses questions ont fait jour concernant l'efficacité de la prise en charge

de la toxoplasmose congénitale en France, mais également de son opportunité alors que l'incidence de la toxoplasmose per-gravidique est en diminution. Il convient de souligner les nombreux biais méthodologiques et la difficulté d'évaluer des pratiques et de comparer des attitudes observées. Ainsi, l'étude de Freeman (mai 2008) ne retrouve aucun intérêt aux traitements quels qu'ils soient, mais inclut des enfants n'ayant eu qu'un fond d'œil à la naissance et dont on ne connaît donc pas le pronostic oculaire.

La comparaison de groupes de nouveau-nés traités pendant la grossesse est difficile. Les fœtus infectés tardivement et mis tard sous traitement parasiticide ont manifestement un meilleur pronostic que ceux infectés précocement pendant la grossesse, où le délai d'instauration d'un traitement parasiticide peut se révéler primordial. Ainsi, l'étude publiée par François Kieffer à l'Institut de Puériculture de Paris [4] en janvier 2008 a l'intérêt de présenter une série importante (300 enfants traités par une seule et même équipe). 22 d'entre eux avaient des calcifications cérébrales à la naissance et 12 % des lésions de chorioretinite.

Les risques de chorioretinite significatifs étaient :

- le délai supérieur à 8 semaines entre la séroconversion maternelle et le traitement,
- le sexe féminin,
- l'existence de calcifications cérébrales à la naissance.

Ces résultats sont la conséquence d'une attitude coordonnée entre traitement anténatal et postnatal. Ils ne doivent pas conduire à penser que du fait du petit nombre de séquelles oculaires, le problème de la toxoplasmose congénitale n'est plus d'actualité. L'étude de Phan de septembre 2008 [5], décrivant chez 25 enfants symptomatiques à l'âge de 1 an et non encore traités des pourcentages de nouvelles lésions très élevés (72 %), avec 52 % de nouvelles lésions centrales sur la rétine, permet de mesurer le travail accompli pour arriver aux résultats présentés par F. Kieffer.

CONCLUSION

Il importe donc, parallèlement à la mise en place d'essais thérapeutiques randomisés visant à mieux évaluer l'impact des traitements parasitocides, de ne pas perdre de vue la gravité potentielle des lésions oculaires de toxoplasmose congénitales, et de garder à l'esprit que du point de vue pédiatrique, plus tôt le traitement sera débuté en anténatal, moindres seront les séquelles sur le plan oculaire. Cela suppose la poursuite du dépistage des séroconversions maternelles, leur datation, la mise en œuvre du diagnostic prénatal, le traitement précoce des fœtus infectés, leur surveillance échographique selon les critères détaillés plus haut, afin d'arriver, comme le montre la série homogène et importante publiée par F. Kieffer, à une prévention effective et validée des lésions sévères de toxoplasmose congénitale oculaire. □

BIBLIOGRAPHIE

1. ROMAND S *et al.* Maternal infections acquired before 20 weeks with a parasitic load greater than 100/mL of AF have the highest risk of severe fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 2004 ; 190 : 797.
2. HOHLFELD P, MACALEESE J, CAPELLA-PAVLOVSKI M, GIOVANGRANDI Y, THULLIEZ P, FORESTIER F, DAFFOS F. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1991 ; 1 : 241-4.
3. SYROCOT (Systematic Review On Congenital Toxoplasmosis) study group, THIEBAUT R, LEPROUST S, CHENE G, GILBERT R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 2007 ; 369 : 115-22.
4. KIEFFER F, WALLON M, GARCIA P, THULLIEZ P, PEYRON F, FRANCK J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*, 2008 ; 27 : 27-32.
5. PHAN L, KASZA K, JALBRZIKOWSKI J, NOBLE AG, LATKANY P, KUO A, MIELER W, MEYERS S, RABIAH P, BOYER K, SWISHER C, METS M, ROIZEN N, CEZAR S, SAUTTER M, REMINGTON J, MEIER P, MCLEOD R. Toxoplasmosis Study Group. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol*, 2008 ; 146 : 375-384. Epub 2008 Jul 10.

Remerciements à Fernand Daffos, Véronique Mirlesse, Philippe Thulliez, François Kieffer.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.