

Actualités et controverses thérapeutiques dans la toxoplasmose au cours de la grossesse

L. MANDELBROT¹, I. VILLENA², R. THIEBAUT³, G. CHENE³, F. DEROUIN⁴, A. BREZIN⁵, F. KIEFFER⁶, P. THULLIEZ⁷

¹ Hôpital Louis Mourier, COLOMBES et Université Diderot Paris 7, PARIS.

² Laboratoire de Parasitologie-Mycoologie, CNR de la Toxoplasmose, Hôpital Maison Blanche, CHU, REIMS.

³ Département de Santé Publique, Université BORDEAUX II.

⁴ Service de Parasitologie, Hôpital Saint-Louis et Université Diderot Paris 7, PARIS.

⁵ Service d'Ophtalmologie, Hôpital Cochin, PARIS.

⁶ Service de Pédiatrie, Institut de Puériculture, PARIS.

⁷ Laboratoire de Parasitologie, Institut de Puériculture, PARIS.

La prévention de la toxoplasmose congénitale en France est un paradoxe unique en médecine prénatale. Le dépistage sérologique mensuel est une obligation légale depuis 30 ans. En cas de séroconversion, une conduite à tenir débutant par la prescription de spiramycine est ancrée dans nos habitudes, au point d'être la réponse exigée de l'étudiant aux examens, voire à implication médico-légale pour un médecin. Or il n'y a jamais eu de recommandation de pratique clinique de la Haute Autorité de Santé ou d'une société savante française ou internationale. La raison en est simple, l'efficacité des traitements anti-parasitaires pour prévenir la toxoplasmose congénitale n'a jamais été prouvée. Le seul moyen de le faire sera de réaliser enfin de véritables essais thérapeutiques avec un groupe contrôle.

CONTEXTE HISTORIQUE

La prévention de la toxoplasmose congénitale a malheureusement donné lieu à une succession de contre-exemples fondés sur le "bon sens" et l'ignorance. D'abord, les grossesses ont été interrompues du seul fait d'une séroconversion, voire même de présence d'IgM à la sérologie du premier trimestre (rappelons la formule de F. Audibert IgM = IMG), jusqu'à ce que F. Daffos mette au point au début des années 1980 le premier diagnostic anténatal [1]. Ensuite, elles ont été interrompues pour simple infection fœtale jusqu'à ce que A. Berrebi [2] et d'autres osent poursuivre des grossesses avec fœtus infectés et qu'on définisse des éléments pronostiques assez fiables.

Le rationnel pour le dépistage est actuellement fondé sur cinq éléments :

- des règles hygiéno-diététiques [3] pour les femmes séronégatives,
- en cas de séroconversion, un traitement prophylactique par spiramycine,
- un diagnostic anténatal par amniocentèse avec test PCR,
- une IMG envisagée en cas de pronostic défavorable,
- dans les autres cas d'infection fœtale, un traitement par pyriméthamine + sulfamide.

L'attitude thérapeutique est variable dans les autres pays européens. Notamment, aucun traitement prénatal n'est proposé dans certains pays (Grande-Bretagne, Danemark et Scandinavie, Pologne), alors qu'en Autriche, un traitement par pyriméthamine + sulfadiazine est institué d'emblée en cas de séroconversion. Cette dernière attitude est parfois également pratiquée en France lors de séroconversions du troisième trimestre de grossesse.

Devant l'absence de preuve de l'efficacité des traitements utilisés, on assiste à une remise en cause du dépistage systématique. En Suisse, il vient d'être supprimé [4]. En France, un rapport de la HAS a été mandaté pour répondre à la question du maintien ou non du dépistage sous sa forme actuelle, dont les conclusions sont attendues prochainement.

POURQUOI TRAITER ?

L'objectif ultime est d'éviter les toxoplasmoses congénitales sévères, avec hydrocéphalie, fœtopathie (atteinte hépatique,

hématologique, parfois ascite...), ou une chorioretinite entraînant une cécité. Le moyen le plus sûr est de prévenir la transmission, et en cas d'échec de traiter l'infection chez le fœtus et chez l'enfant.

Le traitement antiparasitaire peut se situer à ces deux niveaux :

- traitement in utero des fœtus infectés, visant à atténuer les séquelles chez l'enfant,
- traitement prophylactique (prévention secondaire) en cas de séroconversion, pour réduire le risque de transmission materno-fœtale.

LE TRAITEMENT IN UTERO EST-IL EFFICACE ?

Il n'y a pas de preuve directe, car il n'a jamais été réalisé d'essai clinique du traitement in utero après DAN positif contre un groupe contrôle comparable, donc randomisé.

L'attitude actuelle en cas d'infection fœtale diagnostiquée par une PCR positive sur le liquide amniotique dépend d'une évaluation pronostique qui tient compte de l'âge gestationnel au moment de l'infection maternelle, de l'apparition de signes échographiques, de la charge parasitaire dans le liquide pour les infections avant 20 semaines [5, 6], et éventuellement d'une IRM. Lorsque le pronostic est très péjoratif, une interruption médicale de grossesse est envisageable. Dans les cas où la grossesse est poursuivie, un traitement associant la pyriméthamine avec un sulfamide (sulfadiazine ou sulfadoxine) est proposé en relais de la spiramycine [7-9].

Il existe plusieurs arguments indirects en faveur de ce traitement in utero :

- l'attitude postnatale de traitement par pyriméthamine + sulfamide, bien qu'il faille être prudent devant l'absence d'essai thérapeutique contrôlé et compte tenu de la variabilité des schémas thérapeutiques proposés, avec des durées de 3, 12 ou 24 mois ; un essai thérapeutique pédiatrique est d'ailleurs proposé pour répondre à cette question,
- la diminution du nombre d'enfants suivis pour des formes sévères de toxoplasmose congénitale, mais on peut évoquer des biais tels que la diminution de l'incidence des séroconversions et les IMG pratiquées pour les formes graves,
- la comparaison avec les cohortes des Etats-Unis, où la morbidité due à la toxoplasmose congénitale reste élevée par rapport à la France, mais il y a un biais de recrutement en l'absence de dépistage, car seuls les cas symptomatiques sont diagnostiqués et suivis.

Force est de constater que les arguments indirects sont loin d'être concluants.

Plusieurs études de cohorte ont rapporté le suivi d'enfants ayant eu un diagnostic anténatal positif et traités in utero :

- La première est celle de P. Hohlfeld *et al.* [7], qui portait sur une série de 89 toxoplasmoses fœtales. Ils ont été comparés avec une série historique ayant reçu un traitement anténatal par spiramycine. Tout d'abord, il faut souligner qu'il y a eu 34 IMG, soit 38 %. Sur 52 grossesses poursuivies, 43 l'ont été avec un traitement par pyriméthamine/sulfamide. Avec un suivi médian de 19 mois, les résultats étaient, pour les infections du 1^{er} trimestre, 67 % de formes infracliniques avec pyriméthamine/sulfadiazine vs 10 % avec la spiramycine seule. Au 2^e trimestre, il y avait 77 % de formes infracliniques avec pyriméthamine/sulfadiazine vs 37 % avec la spiramycine seule. A. Brézin a trouvé des résultats compatibles avec ceux-ci sur une petite série bénéficiant d'un suivi prolongé à 4,5 ans [10].

- Plusieurs études ont montré une relation entre la précocité du traitement in utero par pyriméthamine/sulfamide et la diminution du risque de séquelles, en particulier sévères [9], F. Kieffer [11] a trouvé qu'un traitement prénatal ou néonatal débuté plus de 8 semaines après la séroconversion est un facteur de risque d'une lésion rétinienne avant 2 ans (OR 2,54).

- Plus récemment, deux études multicentriques ont apporté des arguments qui ne sont pas en faveur de l'efficacité du traitement in utero [12, 13]. Ces deux études portent sur l'incidence des chorioretinites, avec un recul moyen de 5 ans et de 8 ans, respectivement. Or l'incidence observée en France, malgré un dépistage anténatal mensuel et un traitement in utero des fœtus infectés, n'est pas plus faible que dans des pays européens qui font un dépistage anténatal sans contrôle mensuel, ni ceux qui pratiquent un dépistage purement postnatal, donc sans possibilité de traitement in utero.

Ces données sont insuffisantes pour conclure, car le pronostic de la toxoplasmose congénitale est très multifactoriel, dépendant notamment du moment de la séroconversion maternelle. Le risque d'une forme grave est d'autant plus élevé que la contamination est précoce dans la gestation [1, 14, 15] (*fig. 1*).

Le pronostic dépend aussi de facteurs génétiques [16] et, selon la souche toxoplasmique responsable de l'infection [13, 17], les souches de type II prédominantes en France étant moins virulentes que les souches observées en Amérique du Sud.

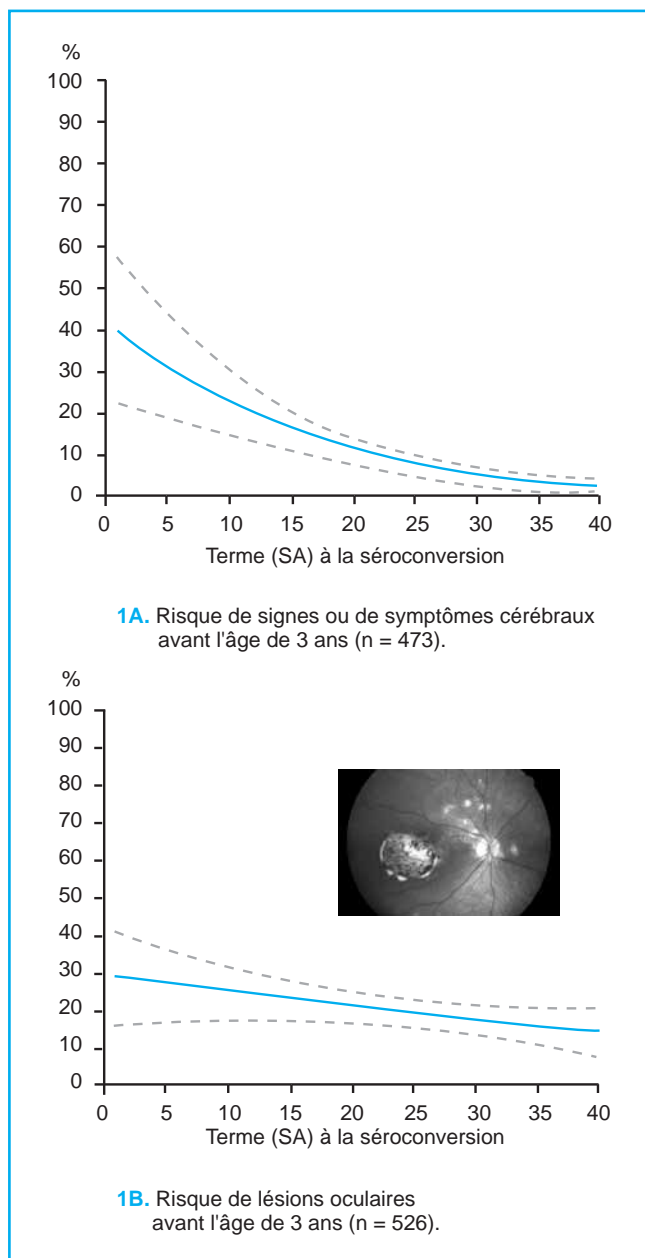


Fig. 1: Risque de signes cliniques chez les enfants ayant une toxoplasmose congénitale selon la date de séroconversion maternelle, d'après SYROCOT [15].

Dans la grande méta-analyse du groupe SYROCOT [15], une analyse concerne le risque de signes cliniques à 1 an chez les enfants infectés. Elle ne trouve pas de différence selon qu'il y ait eu ou non un traitement anténatal (l'odds ratio ajusté comparant les cas traités versus non traités = 1,11, IC 95 % : 0,61-2,02). Cette étude est la première méta-analyse portant sur l'efficacité du traitement in utero. Il ne s'agit pas uniquement d'une étude du traitement in utero après une amniocentèse positive. En effet, le traitement maternel par spiramycine ou

par pyriméthamine-sulfamide pouvait débuter avant le diagnostic anténatal, et en cas de diagnostic anténatal positif, la mère pouvait poursuivre son traitement antérieur ou débuter l'association pyriméthamine-sulfamide. Cela explique que le groupe ayant reçu spiramycine puis pyriméthamine-sulfamide ait le plus mauvais pronostic, car il correspond aux fœtus ayant un diagnostic prénatal positif et pour lesquels le risque d'atteinte était jugé élevé. D'autre part, le suivi postnatal à 1 an est court pour les signes ophtalmologiques. Surtout, l'étude souffre de la même problématique que celles dont elle dérive, c'est-à-dire un effectif de femmes témoins (non traitées) faible expliquant l'amplitude de l'OR. Les résultats négatifs de la méta-analyse ne sont donc pas sans appel.

DONNEES EXISTANTES CONCERNANT LA PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNOFETALE DE *T. GONDII*

Aucun n'essai clinique randomisé n'a montré l'efficacité de ces traitements pour la prévention de la transmission de l'infection à *T. gondii*. L'attitude thérapeutique en vigueur en France depuis 30 ans est fondée principalement sur l'étude princeps de Desmonts et Couvreur en 1974 [14], qui suggérait un effet protecteur du traitement prophylactique par spiramycine. Il s'agissait d'une étude observationnelle sans ajustement sur l'âge de la grossesse. Les auteurs eux-mêmes l'ont d'ailleurs reconnu dans leur discussion, et l'éditorial de Harry A. Feldman, dans le même numéro du *New England Journal of Medicine*, concluait déjà à l'époque que "le mieux qu'on puisse dire pour ce médicament (la spiramycine) à ce jour est qu'il nécessite d'être mieux étudié".

En effet, on ne peut mettre en évidence un effet thérapeutique sans tenir compte du moment de la séroconversion. L'incidence de la transmission augmente fortement à mesure que la séroconversion est plus tardive passant de 6 % à 13 semaines d'amé-norrhée (SA) à 72 % à 36 SA [12] (fig. 2). Ainsi, les études d'observation comportent des biais considérables, notamment parce que le fait de traiter, le type de traitement et le délai de mise sous traitement sont dépendants du terme de la séroconversion.

La méta-analyse du groupe SYROCOT discutée ci-dessus a étudié l'impact du traitement prophylactique sur la transmission mère-enfant [15]. Ce n'est ni une revue de la littérature, ni une simple méta-analyse, mais une véritable étude collaborative sur 1438 mères traitées où les données individuelles de 26 cohortes ont été réunies dans une même base de données, ce qui a permis d'étudier les effets du traitement en ajustant pour les facteurs de risque de transmission et de

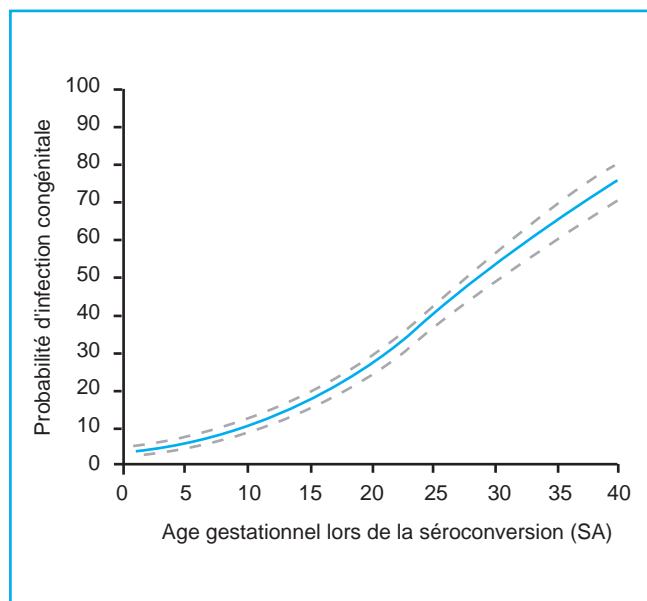


Fig. 2 : Le principal facteur de risque de transmission est le terme à la séroconversion, d'après SYROCOT [15].

séquelle, notamment l'âge gestationnel de la séroconversion. L'analyse publiée n'a porté que sur les femmes traitées avant tout diagnostic anténatal, en excluant les femmes non traitées. Après ajustement, il y avait une diminution significative du risque de transmission lorsque le traitement prophylactique était débuté rapidement après la séroconversion. La transmission était plus faible lorsque le traitement était débuté dans les 3 semaines suivant la séroconversion, comparativement à un début plus de 8 semaines après la séroconversion (**tableau I**). Une limite de l'analyse est le manque de précision du délai entre la séroconversion et le début de

Variable	OR	95 % CI	p
Début du traitement maternel à partir de la séroconversion			0,05
< 3 semaines (n = 311)	0,48	0,28 ; 0,80	
3- semaines (n = 442)	0,64	0,40 ; 1,02	
5-8 semaines (n = 359)	0,60	0,36 ; 1,01	
≥ 8 semaines (n = 324)	Ref.	Ref.	
Type de traitement (Spiramycine vs pyriméthamine-sulfamide)	0,79	0,55 ; 1,13	0,19
Terme de séroconversion (pour chaque semaine supplémentaire)	1,15	1,12 ; 1,17	< 10 ⁻⁴

Tableau I : SYROCOT : risque de transmission. Analyse multivariée – mères traitées. (n = 1438 mères, 398 fœtus/enfants infectés).

Effet du traitement	Nb de femmes	Odds ratio	95 % intervalles de confiance
Séroconversions			
Avec traitement	681	1,0	
Sans traitement	62	0,59	0,26-1,25
Séroconversion après 27 SA			
Avec traitement	61	1,0	
Sans traitement	34	0,74	0,22-2,62
* Ajusté pour l'âge gestationnel de la séroconversion et pour l'âge maternel.			

Tableau II : Impact du traitement préventif sur la transmission mère-enfant ? (d'après EMSCOT [18]).

traitement, car si en France les sérologies étaient mensuelles, dans d'autres pays elles étaient trimestrielles ou simplement réalisées en début de grossesse et à l'accouchement. Il n'a pas été montré de relation entre la transmission et le type de traitement (spiramycine ou pyriméthamine/sulfamide).

La publication du *Lancet*, s'étant limitée aux femmes traitées, n'a donc pas pu répondre directement à la question de l'efficacité de la spiramycine pour prévenir la transmission. Dans une analyse préliminaire de SYROCOT, les résultats ne montraient aucun effet protecteur de la prophylaxie des séroconversions, et même curieusement un taux de transmission ajusté sur le terme plus élevé en cas de prophylaxie (R. Thiébaud, communication orale, Eurotoxo). De même, l'étude collaborative européenne (EMSCOT) publiée en 2003 [18] a comparé le taux de transmission entre les femmes traitées (n = 1102) et les non-traitées (n = 106, soit seulement 8,8 % de l'effectif) (**tableau II**). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Le fait que l'étude ne mette pas en évidence d'effet préventif du traitement est d'autant plus marquant que les patientes non traitées avaient plus souvent que les patientes traitées des séroconversions de fin de grossesse, donc à particulièrement haut risque de transmission. De même, une autre étude collaborative publiée par Foulon *et al.* [9] n'a montré aucune différence significative de transmission selon que la mère ait reçu ou non un traitement prophylactique. Enfin, dans une grande cohorte lyonnaise [19], le traitement prophylactique n'était pas associé à une diminution du taux de transmission (odds ratio 1,06 ; IC 95 % : 0,61-1,19).

Malgré les diverses études de cohorte et l'étude SYROCOT, l'efficacité des traitements pour prévenir la toxoplasmose congénitale n'est pas prouvée. Tous les auteurs soulignent le

fait que les données existantes, sans groupe comparatif valable, posent un problème méthodologique insurmontable à cause des biais inhérents à la prise en charge des patientes. De même, tous les auteurs concluent à la nécessité d'un essai thérapeutique randomisé.

LE CONCEPT MEME DE PREVENTION DE LA TRANSMISSION MATERNOFETALE EST-IL PROMETTEUR ?

L'absence de preuve de l'efficacité ne signifie par que la prophylaxie est inutile, car il n'y a pas non plus de preuve d'une absence d'efficacité. Mais il est possible que le traitement antiparasitaire soit inefficace pour deux types de raisons :

- l'antiparasitaire choisi est trop peu actif, la spiramycine ayant un effet antiparasitaire modeste,
- le traitement prophylactique intervient trop tard alors que le parasite est déjà passé dans la circulation fœtale.

Pour répondre au premier argument, il est possible de tester un traitement antiparasitaire plus actif, comme nous le détaillerons ci-dessous. La possibilité d'interrompre la transmission mère-enfant repose sur des arguments expérimentaux, cliniques et épidémiologiques :

- la physiopathologie de la transmission mère-enfant, bien démontrée dans les modèles expérimentaux animaux [20], fait intervenir l'infection du trophoblaste par des tachyzoïtes, suivi d'un passage à travers la barrière placentaire. Le délai entre la primo-infection de la mère et l'infection fœtale semble variable,
- certains arguments cliniques suggèrent que ce passage pourrait être plus ou moins retardé, notamment l'existence de placentas infectés sans infection fœtale et des cas de toxoplasmose congénitale alors que la recherche de parasite dans le liquide amniotique était négative,
- les données de l'étude SYROCOT apportent un élément en faveur de cette hypothèse, car la seule différence statistiquement significative est une transmission plus faible en cas de traitement débuté rapidement après la séroconversion maternelle.

FAUT-IL POURSUIVRE LE TRAITEMENT EN CAS DE DIAGNOSTIC ANTENATAL NEGATIF ?

Le diagnostic prénatal est réalisé par une amniocentèse [21], qui est faite au moins 4 semaines après la séroconversion et pas avant 18 SA, et repose sur la PCR [6, 22, 23]. Les performances de la PCR se sont considérablement améliorées dans les dernières années. Sa spécificité ne pose aucun problème à

condition de respecter les critères de qualité [24]. Quant à sa sensibilité, l'existence de faux négatifs est bien connue [5, 25]. Pour les expliquer, peuvent être incriminés à la fois une transmission retardée [26] et des problèmes techniques. La PCR est aujourd'hui optimisée par l'utilisation de plus grands volumes d'échantillons de liquide amniotique, l'utilisation de la PCR temps réel, et par les choix de primers et de gènes à amplifier [27]. Dans une publication très récente [28], elle atteint même 100 % en utilisant le gène 529-pb [29] versus 88 % pour le gène B1, utilisé auparavant. Ce gène cible plus répété que le gène B1 est choisi par la majorité des équipes faisant du diagnostic anténatal de la toxoplasmose (données CNR, non publiées).

Lorsque le diagnostic est négatif, la surveillance est poursuivie jusqu'à la naissance en raison du risque de faux négatif. Toutefois, on peut remettre en cause l'intérêt de poursuivre le traitement prophylactique antiparasitaire jusqu'à l'accouchement lorsque le diagnostic anténatal négatif a été fait dans des conditions optimales.

COMMENT PRENDRE EN CHARGE UNE SEROCONVERSION AU 3^e TRIMESTRE ?

Le risque de transmission est très élevé, mais le risque de séquelles graves est proportionnellement plus faible. Il n'y a pas de données suffisantes pour trancher entre plusieurs attitudes possibles :

- diagnostic anténatal et traitement en fonction du résultat,
- traitement par pyriméthamine-sulfamide sans faire de diagnostic anténatal,
- simple expectative en attendant la naissance.

Au vu de l'amélioration de la sensibilité de la PCR, on peut envisager de prendre en charge les séroconversions du 3^e trimestre de façon équivalente à celles du 2^e trimestre, avec un traitement prophylactique (qui reste à valider), un diagnostic anténatal, puis un traitement in utero en cas d'infection.

CHOIX D'UN TRAITEMENT PREVENTIF DE LA TRANSMISSION MERE-ENFANT DE *T. GONDII*

Les possibilités pour un essai de phase 3 sont limités par le faible nombre de molécules actives sur *T. gondii*, et, pour certaines d'entre elles (atovaquone, azithromycine, roxithromycine, clarithromycine), par le manque d'information sur leur tolérance chez la femme enceinte et le fœtus [30].

- La **spiramycine** est bien tolérée, mais a une activité parasitostatique très progressive en fonction de la concentration.

- La **pyriméthamine** est très efficace (parasiticide) sur le tachyzoïte, sans action sur les kystes. Sa toxicité est liée à son activité sur le métabolisme de l'acide folique chez l'humain, pouvant entraîner une thrombopénie, une anémie macrocytaire, une neutropénie, voire une agranulocytose. La prévention de ces désordres hématologiques est assurée par l'administration concomitante d'acide folinique. Une surveillance hématologique est indispensable (numération formule sanguine hebdomadaire à mensuelle).

- Le **triméthoprime** est efficace et sans toxicité hématologique importante, mais son activité est cependant 10 à 100 fois inférieure à celle de la pyriméthamine.

- Les **sulfamides** (sulfadiazine, sulfaméthoxazole et sulfadoxine) sont parasitostatiques, et ne sont pas utilisés en monothérapie. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'allergie aux sulfamides ou de déficit en G6PD.

- Parmi les différentes **associations d'antiparasitaires**, seules les associations entre un inhibiteur de la DHFR (essentiellement la pyriméthamine) et un sulfamide ont fait la preuve d'une grande efficacité sur *T. gondii*. Cette efficacité est liée au fait que les deux médicaments agissent en cascade sur la voie de synthèse des folates, produisant un effet synergique remarquable et permettant ainsi de potentialiser l'effet parasiticide. Cet effet synergique permet également d'utiliser un plus faible dosage de pyriméthamine et donc de limiter les risques hématotoxiques.

Trois associations sont disponibles: pyriméthamine-sulfadiazine (Malocid + Adiazine), pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar) et triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole, ou Bactrim):

- L'association **pyriméthamine-sulfadiazine** est celle pour laquelle le plus grand nombre d'informations est disponible, que ce soit in vitro, in vivo et chez l'Homme (en particulier pour le traitement de la toxoplasmose chez les immunodéprimés). Toutes ces études concordent sur la très remarquable efficacité de cette association et la rapidité de l'activité antiparasitaire dans les différents organes, notamment le cerveau. Cette association est actuellement la plus utilisée en thérapeutique fœtale lorsque le diagnostic prénatal est positif [7, 8]. Dans un modèle animal chez le singe, la combinaison pyriméthamine/sulfamide était très largement plus efficace sur la transmission materno-fœtale que la spiramycine [31].

- L'association **pyriméthamine-sulfadoxine** est une alternative possible, mais les données sont bien plus limitées. De plus, le sulfamide retard, qui a l'intérêt de réduire le nombre de prises, est un inconvénient en cas d'effets secondaires dus au sulfamide.

- L'association **triméthoprime-sulfaméthoxazole** pourrait être proposée en raison de sa bonne tolérance, y compris chez la femme enceinte, mais elle est moins efficace expérimentalement et cliniquement.

PROJET D'ESSAI THERAPEUTIQUE

Nous proposons un essai thérapeutique, dont tous les auteurs s'accordent à déplorer l'absence à ce jour. Il s'agit d'un essai clinique, randomisé, selon deux groupes parallèles, sans insu, multicentrique, national.

1. – Hypothèse et objectifs de l'essai

L'hypothèse réside sur une plus grande efficacité de l'association pyriméthamine-sulfadiazine que la spiramycine pour diminuer le risque de transmission materno-fœtale du toxoplasme, en limitant la phase d'infection du placenta par les tachyzoïtes, avant l'installation de l'infection chez le fœtus lui-même.

La spiramycine est choisie car il s'agit du traitement utilisé depuis 30 ans en France. Elle est comparée à la combinaison pyriméthamine-sulfadiazine dans la mesure où cette combinaison est la plus efficace sur *T. gondii*.

L'objectif principal est de comparer l'efficacité du traitement prénatal, débuté dès le diagnostic de séroconversion toxoplasmique, par l'association pyriméthamine-sulfadiazine versus la spiramycine, sur la réduction de transmission materno-fœtale de l'infection par *Toxoplasma gondii*.

Les objectifs secondaires sont:

- décrire les effets indésirables et comparer leur fréquence dans les deux groupes de traitement,
- étudier l'effet du délai de mise en place du traitement anténatal sur le risque de transmission.

Par ailleurs, l'incidence des signes cliniques chez les enfants infectés pourrait être moindre chez les femmes du groupe pyriméthamine-sulfadiazine par rapport au groupe spiramycine, du fait d'un traitement très précoce de l'infection.

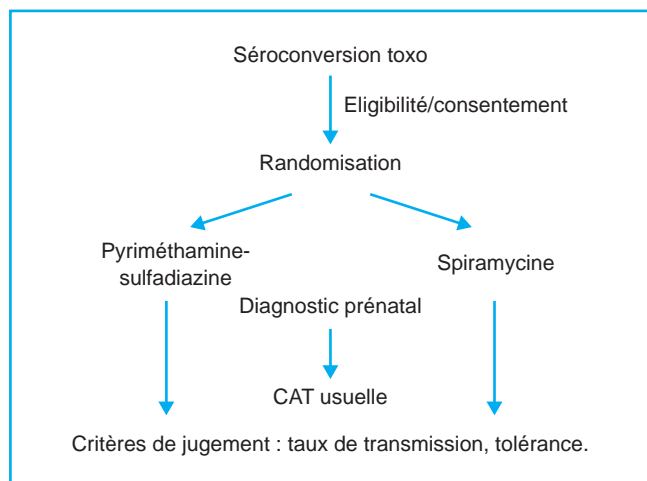


Fig. 3: Projet d'essai thérapeutique randomisé.

2. – Conduite pratique de l'essai (fig. 3)

Le recrutement repose sur les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal et les laboratoires du Centre National de Référence de la Toxoplasmose, afin d'organiser le recrutement et le début de traitement le plus rapidement possible après constatation de la séroconversion maternelle.

Les critères d'inclusion sont : âge ≥ 18 ans, séroconversion de toxoplasmose après 12 semaines d'aménorrhée chez une femme séronégative en début de grossesse et consentement éclairé écrit et signé.

Le traitement sera débuté le plus rapidement possible après le diagnostic de séroconversion. Une amniocentèse est réalisée après 18 semaines d'aménorrhée (SA), 4 semaines après la date estimée de primo-infection. Un suivi échographique mensuel et un suivi biologique régulier de la tolérance au traitement sont effectués.

En cas de résultat négatif de l'amniocentèse, le traitement peut être arrêté à condition que l'amniocentèse ait eu lieu plus de 4 semaines après la séroconversion, et que la durée de traitement ait été d'au moins 4 semaines. Le délai avant l'amniocentèse est celui habituellement recommandé; quant à la durée de traitement de 4 semaines, il est arbitraire, basé sur le délai raisonnable entre la mise en route du traitement prophylactique et le résultat de l'amniocentèse. Cette stratégie a été déterminée en vue de réduire le risque de survenue d'effets secondaires, notamment dans le groupe de femmes traitées par pyriméthamine-sulfadiazine. La raison pour laquelle la prophylaxie est poursuivie aujourd'hui malgré une amniocentèse négative est le risque de résultat faussement négatif. Or un délai d'un mois

paraît largement suffisant pour que la parasitémie maternelle soit devenue négative, et devrait (sans que cela soit démontré) suffire pour supprimer la présence du parasite dans le placenta. En pratique, la valeur prédictive négative d'un résultat de PCR négatif suite à l'amniocentèse est supérieure à 85 % dans les séries anciennes [5], et approcherait 100 % avec les techniques actuelles [28, 29], comme nous l'avons précisé ci-dessus. Le risque de cette stratégie dans le cadre de l'essai est de sous-estimer l'effet des traitements si un nombre significatif d'infections survenait après l'interruption des traitements. Le nombre de "faux négatifs" sera suivi attentivement par le comité de pilotage et le cas échéant le comité de surveillance de l'essai. Ainsi, si l'essai démontre la supériorité de l'association pyriméthamine-sulfadiazine, celle-ci deviendrait le schéma de référence, et il est important de limiter le risque de survenue d'effets secondaires indésirables graves.

En cas de diagnostic d'infection fœtale, ces traitements pourront être modifiés en vue d'une prescription systématique de pyriméthamine-sulfadiazine ou pyriméthamine-sulfadoxine ou toute autre attitude thérapeutique décidée par le médecin. En effet, le critère de jugement principal aura déjà été mesuré (transmission de l'infection de la mère à l'enfant), l'attitude ultérieure n'aura donc pas de conséquence sur l'objectif principal de l'essai. Il est probable que l'essai ne sera pas assez puissant pour étudier l'effet différentiel des attitudes thérapeutiques sur la survenue de signes cliniques chez les enfants infectés.

Les enfants seront tous suivis un an, et en cas d'infection, ils seront traités et suivis au long cours selon les habitudes de chaque équipe médicale, indépendamment du présent protocole.

3. – Calcul des effectifs nécessaires

Le risque de transmission materno-fœtale de l'infection augmente avec l'âge gestationnel au moment de la séroconversion. Ainsi, le taux de transmission moyen est de l'ordre de 30 %. Il faut noter que les toxoplasmoses périconceptionnelles, dont le diagnostic est suspecté par la présence d'IgM dès le premier trimestre et une faible avidité des IgG, sont à faible risque de transmission. Ainsi, si l'on ne tient compte que des séroconversions prouvées, c'est-à-dire avec une sérologie initiale négative en début de grossesse, le taux moyen de transmission est estimé autour de 40 %. Il faudrait 165 patientes par groupe pour montrer une réduction du taux de transmission de 40 % dans le groupe de référence à 25 % dans le groupe efficace (rapport de cotes de 0,48) avec un risque de première espèce de 5 % et une puissance statistique de 80 %. Le nombre total de femmes à inclure est donc de 330.

4. – Justification des choix méthodologiques

L'essai est randomisé pour éviter tout biais, notamment d'indication. Un essai sans groupe placebo a été choisi en tenant compte des difficultés prévisibles d'un essai contre placebo en termes d'acceptabilité.

Le choix est fait de ne pas traiter en double insu pour des raisons pratiques: pour faciliter la prise en charge en cas d'effet indésirable grave (évitant la procédure de levée d'insu), à cause de la difficulté d'obtenir les placebos correspondant pour chacun des médicaments, et pour limiter le coût de l'étude.

Si l'étude ne montre pas de différence entre les deux schémas thérapeutiques, on évoquera en premier lieu une absence d'efficacité des deux traitements sur la transmission mère-enfant, car au vu des études in vivo et in vitro l'efficacité de la pyriméthamine-sulfadiazine sur le parasite est très supérieure à celle de la spiramycine. On ne pourra toutefois pas exclure définitivement qu'il ne s'agit pas d'une efficacité équivalente des deux traitements. Néanmoins, si la mise en route précoce d'un traitement était associée à une diminution du taux de transmission, il s'agirait d'un argument indirect en faveur de son efficacité.

En revanche, en cas de supériorité de la pyriméthamine-sulfadiazine, on disposera d'un argument concluant pour le choix d'un traitement efficace sur la transmission materno-fœtale et la prévention de la toxoplasmose congénitale, nous incitant à modifier nos pratiques.

CONCLUSION

Il y a un débat international sur la politique de Santé publique à mener pour la prévention de la toxoplasmose congénitale. L'élément crucial est la possibilité de diminuer l'incidence et la gravité de la maladie par des traitements antiparasitaires. Plusieurs pays ont renoncé à tout programme de dépistage anténatal, la Suisse venant tout récemment de le supprimer. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a été saisie pour faire de nouvelles recommandations sur le dépistage prénatal de la toxoplasmose congénitale (stratégies et modalités de réalisation). Après avoir remis en cause les fondements mêmes du dépistage sérologique de la toxoplasmose au vu des critères de l'OMS, le groupe d'experts s'oriente vers les recommandations suivantes:

– l'abandon du caractère obligatoire de la sérologie, mais le maintien de sa proposition systématique,

– la prise en charge des femmes en lien avec des centres spécialisés en cas de séroconversion,
– la réalisation d'essais cliniques pour déterminer l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques anténatales.

Le moment est donc venu, et la France porte la responsabilité d'engager une telle étude. Nous avons désormais des structures permettent une prise en charge cohérente et son évaluation: les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et le Centre National de Référence de la Toxoplasmose (CNR) regroupant la plupart des laboratoires français impliqués dans le diagnostic anténatal. La réalisation d'un essai thérapeutique nécessitera une diffusion large de l'information et un travail en réseau entre ces centres et les médecins (généralistes, gynécologues et obstétriciens) et les laboratoires qui sont en première ligne lors du dépistage d'une séroconversion de toxoplasmose. □

BIBLIOGRAPHIE

1. DAFFOS F, FORESTIER F, CAPELLA-PAVLOVSKY M, THULLIEZ P, AUFRANT C, VALENTI D, COX WL. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med*, 1988; 318: 271-5.
2. BERREBI A, KOBUCH WE, BESSIERES MH, BLOOM MC, ROLLAND M, SAR-RAMON MF, ROQUES C, FOURNIE A. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet*, 1994; 344: 36-9.
3. AFSSA Groupe de travail "Toxoplasma gondii". Toxoplasmose: état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, décembre 2005. Disponible sur <http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-toxoplasmose.pdf>
4. Office fédéral de la santé publique de la Confédération Helvétique (<http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/05571/index.html?lang=fr>)
5. ROMAND S, WALLON M *et al.* Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol*, 2001; 97: 296-300.
6. WALLON M, LIOU C *et al.* Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ*, 1999; 318: 1511-4.
7. HOHLFELD P, DAFFOS F *et al.* Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr*, 1989; 115: 765-9.
8. COUVREUR J, THULLIEZ P, DAFFOS F, AUFRANT C, BOMPARD Y, GESQUIERE A, DESMONTS G. In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamine-sulfadiazine. *Fetal Diagn Ther*, 1993; 8: 45-50.
9. FOULON W, VILLENA I, STRAY-PEDERSEN B, DECOSTER A, LAPPALAINEN M, PINON JM, JENUM PA, HEDMAN K, NAESSENS A. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 410-5.
10. BREZIN AP, THULLIEZ P, COUVREUR J, NOBRE R, MC LEOD R, METS MB. Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 2003; 135: 779-84.
11. 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.
12. FREEMAN K, TAN HK, PRUSA A, PETERSEN E, BUFFOLANO W, MALM G, CORTINA-BORJA M, GILBERT R. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study. *Pediatrics*, 2008; 121: e1215-22.

13. GILBERT RE. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008 ; 2 : e277.
14. DESMONTS G, COUVREUR J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med*, 1974 ; 290 : 1110-6.
15. 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.
16. JAMIESON SE *et al.* Genetic and epigenetic factors at COL2A1 and ABCA4 influence clinical outcome in congenital toxoplasmosis. *PLoS ONE*. 2008 ; 3 : e2285.
17. AJZENBERG D, COGNE N, PARIS L, BESSIERES MH, THULLIEZ P, FILISETTI D, PELLOUX H, MARTY P, DARDE ML. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis*, 2002 ; 186 : 684-9.
18. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG*, 2003 ; 110 : 112-20.
19. GILBERT RE, GRAS L, WALLON M, PEYRON F, ADES AE, DUNN DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol*, 2001 ; 30 : 1303-8.
20. ABBASI M, KOWALEWSKA-GROCHOWSKA K, BAHAR MA, KILANI RT, WINKLER-LOWEN B, GUILBERT LJ. Infection of placental trophoblasts by *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis*, 2003 ; 188 : 608-16.
21. BINQUET C, WALLON M, METRAL P, GADREAU M, QUANTIN C, PEYRON F. Séroconversion toxoplasmique chez la femme enceinte : Les différentes attitudes françaises. *Presse Medicale*, 2004 ; 33 Part 1 : 775-9.
22. DUPOUY-CAMET J, BOUGNOUX ME, LAVAREDA DE SOUZA S, THULLIEZ P, DOMMERGUES M, MANDELBROT L, ANCELLE T, TOURTE-SCHAEFER C, BENAROUS R. Comparative value of polymerase chain reaction and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Ann Biol Clin*. 1992 ; 50 : 315-9.
23. COSTA JM, ERNAULT P, GAUTIER E, BRETAGNE S. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *Prenat Diagn*, 2001 ; 21 : 85-8.
24. KAISER K, VAN LOON A, PELLOUX H, FERRANDIZ J, PICOT S, WALLACE P, PEYRON F. Multicenter proficiency study for detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid by nucleic acid amplification methods. *Clinica Chimica Acta*, 2007 ; 375 : 99-103.
25. THALIB L, GRAS L, ROMAND S, PRUSA A, BESSIERES MH, PETERSEN E, GILBERT RE. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG*, 2005 ; 112 : 567-74.
26. VILLEN A I, BORY JP *et al.* Congenital toxoplasmosis : necessity of clinical and ultrasound follow-up despite negative amniocentesis. *Prenatal Diagnosis*, 2003 ; 23 : 1098-99.
27. BASTIEN P, PROCOP GW, REISCHL U. Quantitative real-time PCR is not more sensitive than "conventional" PCR. *J Clin Microbiol*, 2008 ; 46 : 1897-900.
28. KASPER DC, SADEGHI K, PRUSA AR *et al.* Quantitative real-time polymerase chain reaction for the accurate detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, In Press, Corrected Proof, Available online 6 November 2008.
29. HOMAN WL, VERCAMMEN M, DE BRAEKELEER J, VERSCHUEREN H. Identification of a 200- to 300-fold repetitive 529 bp DNA fragment in *Toxoplasma gondii*, and its use for diagnostic and quantitative PCR. *Int J Parasitol*, 2000 ; 30 : 69-75.
30. DEROUIN F. Anti-toxoplasmosis drugs. *Curr Opin Investig Drugs*, 2001 ; 2 : 1368-74.
31. SCHOONDERMARK-VAN DE VEN EM, MELCHERS WJ, GALAMA JM, MEUWISSEN JH, ESKES TK. Prenatal diagnosis and treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infections: an experimental study in rhesus monkeys. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1997 ; 74 : 183-8.

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