

Prise en charge de la toxoplasmose chez l'enfant

Bernard Vaudaux*, Christoph Rudin**, Thomas Ferry*, Christian Kind***

Introduction

Le risque de séroconversion toxoplasmique en cours de grossesse a considérablement diminué en Suisse au cours des deux dernières décennies, passant de 1.2% au début des années 1990 à **0.13% actuellement¹⁾**. Ce constat a amené l'Office fédéral de la santé publique à publier, en décembre 2008, une recommandation de **ne plus effectuer de dépistage sérologique de la toxoplasmose durant la grossesse²⁾**. Cette recommandation est confortée par le fait que, malgré une période d'observation d'une vingtaine d'années, il n'existe aucune évidence que le traitement antiparasitaire de la séroconversion chez la femme enceinte réduise le risque de transmission transplacentaire ou que le traitement postnatal préemptif dès la naissance de l'enfant asymptomatique réduise le nombre de manifestations aiguës ultérieures³⁾.

Cela étant, le risque de toxoplasmose aiguë gestationnelle n'est pas nul et, sur l'ensemble du pays, on s'attend à observer annuellement environ 33 enfants avec une infection congénitale dont 4 ou 5 présenteront des manifestations dès la naissance⁴⁾. Les pédiatres sont donc susceptibles de s'occuper d'enfants suspects de toxoplasmose congénitale et le présent travail leur suggère une attitude différenciée selon les circonstances du diagnostic et l'âge de l'enfant.

D'un point de vue pragmatique, il est utile de distinguer trois catégories de patients, appelant chacune une attitude différente:

1. Les nouveau-nés et nourrissons < 12 mois suspects d'infection prénatale en raison d'une toxoplasmose chez leur mère en cours de grossesse
2. Les nouveau-nés et nourrissons < 12 mois chez qui le diagnostic est évoqué en raison d'une manifestation clinique

* Département médico-chirurgical de pédiatrie, CHUV, Lausanne

** Universitätskinderhospital beider Basel, Basel

*** Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

3. Les enfants ≥ 12 mois chez qui le diagnostic est évoqué en raison d'une manifestation clinique.

Nouveau-nés et nourrissons < 12 mois suspects d'une infection prénatale en raison d'une toxoplasmose chez leur mère en cours de grossesse

Cette catégorie comprend les enfants dont la mère a fait une toxoplasmose aiguë confirmée ou suspectée durant la grossesse. **L'infection maternelle est considérée comme confirmée si une séroconversion (IgG, IgM ou IgA) est documentée durant la grossesse. Le terme de séroconversion implique obligatoirement la détection d'une classe d'anticorps dont l'absence était documentée auparavant.** Dans tous les autres cas de figure, et notamment si on détecte durant la grossesse la présence d'IgM (et/ou IgA) sans notion de séroconversion, l'infection maternelle ne peut être que suspectée. En effet, compte tenu de la grande sensibilité des méthodes sérologiques actuelles et de la faible probabilité de survenue en Suisse d'une toxoplasmose aiguë en cours de grossesse, la seule présence

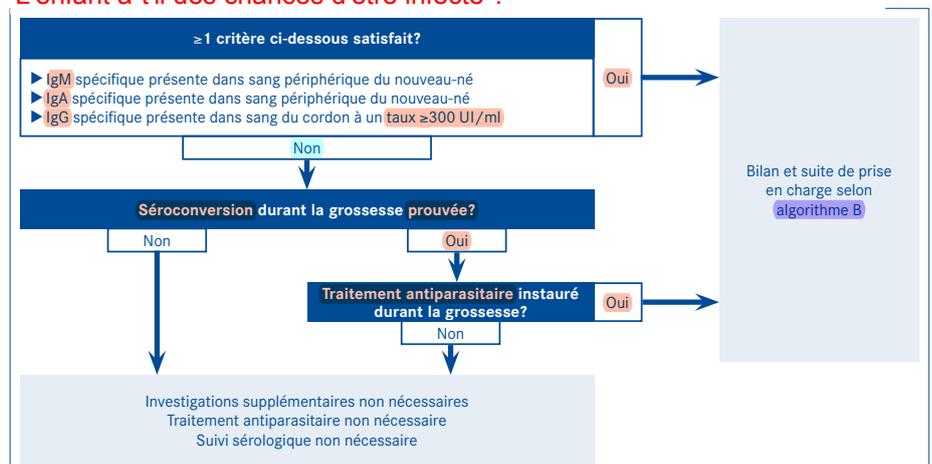
d'IgM et/ou IgA chez une femme enceinte n'indique pas nécessairement une infection gestationnelle.

Globalement considérés, les enfants de cette catégorie ont une faible probabilité d'être infectés. En conséquence, il est utile de rechercher chez eux un éventuel «facteur de risque» (*algorithme A*) signalant une probabilité accrue d'infection et justifiant un bilan plus poussé à la recherche d'anomalies non détectables par le simple examen clinique. Les facteurs de risque reconnus sont la présence d'IgM et/ou IgA spécifique dans le sang périphérique, un taux d'IgG spécifique dans le sang du cordon* ≥ 300 UI/mL et une séroconversion maternelle IgG documentée en cours de grossesse. Le traitement antiparasitaire durant la grossesse figure comme facteur de risque en raison de sa capacité à atténuer la réponse immunitaire chez la femme enceinte, avec pour conséquence une sous-estimation de la probabilité d'infection chez le nouveau-né quand celle-ci est fondée sur la seule mesure du taux des IgG spécifiques. Les enfants sans aucun facteur de risque ont une probabilité d'infection congénitale très faible et ne requièrent pas d'investigations supplémentaires, ni de traitement, ni même un suivi sérologique (*algorithme A*).

A l'inverse, les enfants avec un facteur de risque doivent subir un bilan complémentaire. Ce bilan est toujours indiqué car la plupart des manifestations de l'infection toxoplasmique prénatale sont infra-

* Si le taux des anticorps IgG antitoxoplasmiques dans le sang du cordon n'a pas été mesuré, la mesure dans le sang périphérique est représentative de celle du sang du cordon jusqu'à la fin de la deuxième semaine de vie

L'enfant a-t-il des chances d'être infecté ?

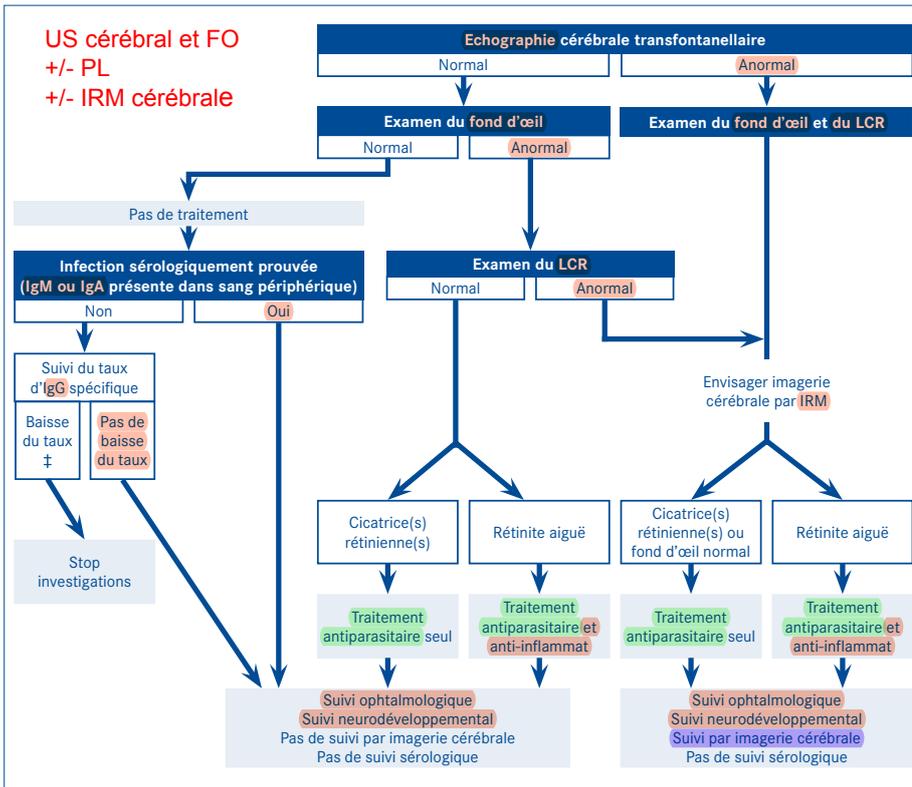


Algorithme A: Evaluation des facteurs de risque chez l'enfant suspect d'infection prénatale en raison d'une toxoplasmose maternelle en cours de grossesse

L'utilisation du sérum du cordon pour détecter un IgM anti-T. gondii n'est pas recommandée parce qu'elle donne lieu à de faux résultats positifs causés par la contamination par le sang maternel. Tous les résultats positifs obtenus par le sang du cordon devraient être confirmés par un spécimen récolté par ponction veineuse du nouveau-né-Paediatr Child Health Vol 4 No 2 March 1999

Recherche d'une néosynthèse d'IgG et/ou d'IgM dans le sang de cordon ou le sang périphérique de l'enfant par comparaison des profils mère-enfant en immunoblot ou ELIFA, entre J0 et J3, à J15 et J30 (puis M2 +/- M3 si le diagnostic reste indéterminé à J30)-HAS 2017

L'enfant a-t-il des lésions qu'il faut traiter ?



Algorithme B: Bilan et prise en charge chez l'enfant suspect d'infection prénatale en raison d'une toxoplasmose maternelle en cours de grossesse.

‡ Le calcul de la charge immunitaire permet souvent d'apprécier plus rapidement la baisse du taux des IgG antitoxoplasmiques sériques. La charge immunitaire est calculée par la formule suivante: «quantité d'IgG spécifiques (UI/mL)» divisée par «quantité totale d'IgG (mg/mL)». Elle est exprimée en UI/mg.

cliniques et décelables exclusivement par un examen spécialisé. On ne peut donc jamais se fier à un examen clinique standard normal pour déclarer l'enfant «asymptomatique». Le bilan doit systématiquement comporter une échographie cérébrale transfontanellaire et un examen du fond d'œil. En cas d'anomalie à l'un d'eux, un examen du liquide céphalorachidien est indiqué.

L'analyse du bilan (algorithme B) permet de déterminer l'indication au traitement, le type de traitement et la nature du suivi. L'existence d'une seule anomalie justifie un traitement antiparasitaire (tableau 1), un suivi ophtalmologique et un suivi neurodéveloppemental** et, uniquement en cas d'anomalie à l'imagerie cérébrale, un suivi par imagerie cérébrale. L'indication au traitement antiparasitaire doit être dissociée de la confirmation sérologique car l'absence d'IgM ou IgA anti-toxoplasmique ne permet pas d'exclure formellement une toxoplasmose prénatale. L'existence d'un processus inflammatoire aigu justifie un

** L'expression «suivi neurodéveloppemental» n'implique pas nécessairement le recours au spécialiste en neuropédiatrie ou en pédiatrie du développement. Ce suivi peut être assuré par le pédiatre praticien.

traitement anti-inflammatoire en plus de la thérapie antiparasitaire (tableau 1).

Les enfants dont le bilan est normal ne requièrent pas de traitement mais un suivi. La nature du suivi dépend du niveau de confirmation de l'infection (algorithme B):

- **Infection confirmée par la mise en évidence d'IgM ou IgA spécifique dans le sang périphérique:** suivi ophtalmologique et neurodéveloppemental. Le suivi du taux des anticorps serait inutile (car l'infection est définitivement prouvée) et trompeur (puisqu'un rebond sérologique ne correspond pas nécessairement à une réactivation de la maladie).
- **Infection non confirmée:** suivi des anticorps IgG antitoxoplasmiques. Ce suivi a pour objectif de déterminer si l'enfant est infecté ou non. Sur le principe, la persistance des anticorps IgG à un taux identique ou croissant durant les premiers mois indique une production d'immunoglobuline antitoxoplasmique propre à l'enfant, et signe une infection prénatale, alors que la baisse progressive du taux indique que les anticorps sont d'origine maternelle. Logiquement, les enfants chez qui l'infection est ainsi confirmée doivent faire l'objet d'un suivi ophtalmologique et neurodé-

Traitement antiparasitaire

Le traitement antiparasitaire repose sur l'administration simultanée de pyriméthamine et sulfadiazine. Il doit être commencé dès connaissance du diagnostic et poursuivi jusqu'à l'âge de 12 mois.

Pyriméthamine	Posologie	Administration	Présentation
	1 mg/kg	1 jour sur 2* En 1 prise	Comprimés: 25 mg (sécables)
Sulfadiazine	Posologie	Administration	Présentation
	100 mg/kg (max 1 g)	1 jour sur 2* En 2 prises	Suspension non commercialisée en Suisse mais pouvant être confectionnée à partir de comprimés 500 mg pour obtenir une suspension titrant 200 mg/mL

* Pyriméthamine et sulfadiazine sont administrés le même jour

ou

La sulfadiazine étant susceptible d'entrer en compétition avec la bilirubine pour la liaison aux protéines plasmatiques, elle est contre-indiquée chez le nouveau-né ictérique ou susceptible de le devenir. Si le traitement antiparasitaire doit être entrepris chez un nouveau-né ictérique ou de moins de 2 semaines, il est préférable de recourir à la spiramycine (en lieu et place de l'association pyriméthamine-sulfadiazine) jusqu'à résolution de l'ictère ou jusqu'à la fin de la 2^{ème} semaine.

Spiramycine	Posologie	Administration	Présentation
	50 mg/kg	Tous les jours En 2 prises	Suspension non commercialisée en Suisse mais disponible par l'intermédiaire d'une pharmacie internationale

et

L'action anti-acide folique de la pyriméthamine et de la sulfadiazine étant susceptible de provoquer une anémie et une neutropénie lors de traitement au long cours, il est recommandé de proposer une substitution sous forme d'acide folinique.

Acide folinique	Posologie	Administration	Présentation
	5 mg	1 jour sur 2** En 1 prise	Comprimés 15 mg

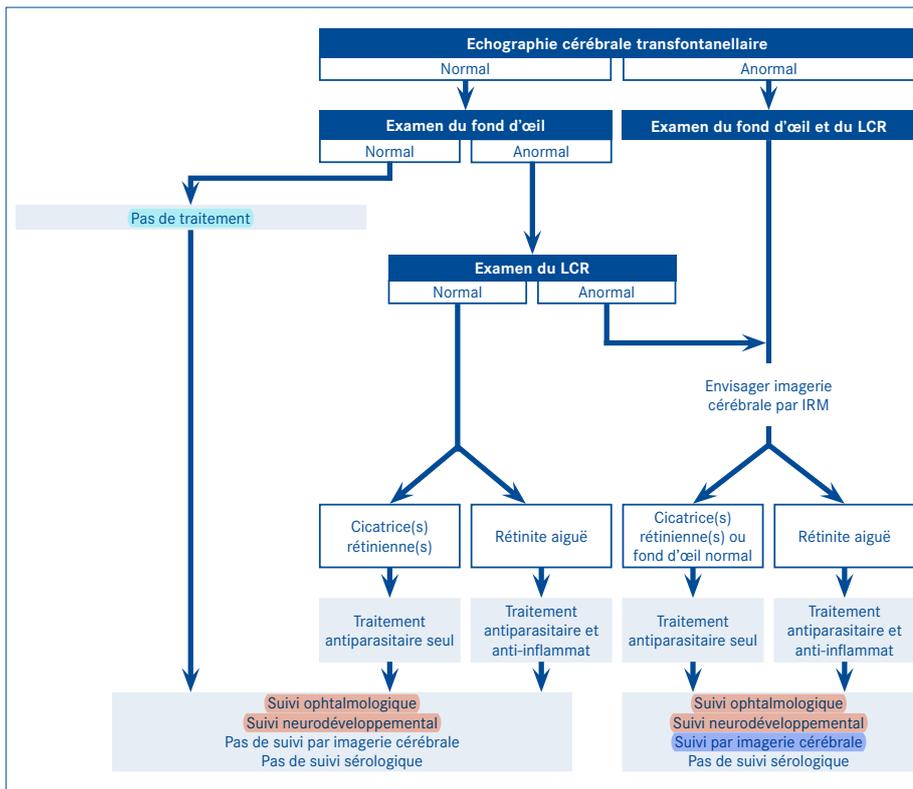
** L'acide folinique est administré en alternance avec pyriméthamine-sulfadiazine

Traitement anti-inflammatoire

Le traitement anti-inflammatoire n'est indiqué que si l'enfant présente un ou plusieurs foyers de chorioretinite aiguë et repose sur la prednisone. Sa durée est dictée par l'état inflammatoire de la rétine et est généralement comprise entre 4 et 6 semaines.

Prednisone	Posologie	Administration	Présentation
	1 mg/kg	Tous les jours En 1 ou 2 prises	Gouttes (prednisolone) 10 mg/mL

Tableau 1: Traitement de la toxoplasmose congénitale avant l'âge de 12 mois



Algorithme C: Bilan et prise en charge chez l'enfant suspect d'infection prénatale en raison d'une manifestation clinique ou d'une sérologie IgM (ou IgA) antitoxoplasmique positive

loppemental alors que, chez les autres, la suspicion de toxoplasmose congénitale peut être définitivement abandonnée. Le suivi sérologique pose toutefois un problème pratique important dans la mesure où l'observation d'une modification de taux interprétable avec sécurité requiert passablement de temps et peut constituer une assez longue période d'incertitude.***

Nouveau-nés et nourrissons < 12 mois chez qui le diagnostic est évoqué en raison d'une manifestation clinique ou d'une sérologie IgM (ou IgA) spécifique positive

Dans cette tranche d'âge, l'évocation du diagnostic de toxoplasmose correspond *ipso facto* à une suspicion d'infection congénitale car la probabilité d'infection acquise est quasiment nulle compte tenu des conditions épidémiologiques actuelles en Suisse.

La présence d'IgM (ou IgA) antitoxoplasmique dans le sang périphérique de l'enfant

*** Le calcul de la charge immunitaire permet souvent d'apprécier plus rapidement la baisse du taux des IgG antitoxoplasmiques sériques. La charge immunitaire est calculée par la formule suivante: «quantité d'IgG spécifiques (UI/mL)» divisée par «quantité totale d'IgG (mg/mL)». Elle est exprimée en UI/mg.

est une preuve irréfutable de l'infection. L'existence d'une manifestation clinique compatible en présence d'une sérologie IgG spécifique positive est considérée comme un critère diagnostique suffisant car l'absence d'IgM et d'IgA n'exclut pas le diagnostic d'infection prénatale.

Dans l'une ou l'autre situation, il est indispensable d'effectuer systématiquement une échographie cérébrale transfontanelle (ou une IRM selon les circonstances) et un examen du fond d'œil. En cas d'anomalie à l'un ou l'autre, un examen du liquide céphalorachidien est également indiqué. L'analyse du bilan (*algorithme C*) permet de déterminer l'indication au traitement, sa nature et le type de suivi. L'absence de toute anomalie justifie de ne pas entreprendre de traitement mais appelle tout de même un suivi ophtalmologique et neurodéveloppemental. Toutefois, prenant en compte la nécessité d'un suivi très prolongé et la faible probabilité de résultat IgM faussement positif, si la décision repose sur la seule présence d'IgM, il est raisonnable d'en vérifier la positivité sérologique sur un deuxième échantillon sanguin obtenu peu après le premier. A l'inverse, la présence d'une anomalie justifie un traitement antiparasitaire (*tableau 1*), un suivi ophtalmologique et

neurodéveloppemental (et, uniquement en cas d'anomalie à l'imagerie cérébrale, un suivi par imagerie cérébrale). L'observation d'un processus inflammatoire aigu appelle un traitement anti-inflammatoire associé à la thérapie antiparasitaire (*tableau 1*).

Enfants ≥ 12 mois chez qui le diagnostic est évoqué en raison d'une manifestation clinique

La problématique de la toxoplasmose au-delà du premier anniversaire est beaucoup plus diverse que chez l'enfant plus jeune. Les grandes lignes de la prise en charge de la toxoplasmose chez l'enfant immunocompétent sont résumées ci-dessous.

- 1) La toxoplasmose peut être une infection acquise aiguë, une réactivation d'infection acquise ancienne ou encore une réactivation d'infection congénitale. L'infection acquise aiguë se manifeste couramment sous forme d'état grippal, d'adénopathies cervicales, de syndrome mononucléosique ou de foyer(s) de chorioretinite active. La réactivation d'une infection acquise ancienne, de même que celle d'une infection congénitale, se manifeste quasi-exclusivement sous forme de foyer(s) de chorioretinite active.
- 2) La chorioretinite active est la seule manifestation inquiétante de la toxoplasmose chez l'enfant immunocompétent. Elle est associée à une morbidité importante et, selon la localisation et l'étendue du foyer, est susceptible d'avoir des séquelles fonctionnelles sérieuses.
- 3) Le pédiatre n'a habituellement pas les moyens de diagnostiquer une chorioretinite mais peut en déceler des signes d'alerte et référer l'enfant à l'ophtalmologue au premier signe:
 - Strabisme d'apparition récente
 - Plainte de vision floue, baisse de l'acuité visuelle
 - Myodésopsies (mouches volantes, corps flottants...)
 Ces signes ne sont pas spécifiques. Leur présence ne correspond donc pas nécessairement à une chorioretinite active mais justifie toujours amplement un avis ophtalmologique.
- 4) La morphologie des foyers de chorioretinite active permet le plus souvent d'en déterminer la nature toxoplasmique mais ne permet pas de déterminer l'origine

Traitement antiparasitaire après l'âge de 12 mois

Le traitement antiparasitaire n'est indiqué que s'il y a une manifestation inflammatoire aiguë attribuable à la toxoplasmose (essentiellement sous forme de foyer de chorioretinite). Une telle manifestation peut correspondre soit à une infection acquise, soit à une réactivation d'infection congénitale. Dans l'un et l'autre cas, le traitement est identique et repose sur l'administration simultanée de pyriméthamine et sulfadiazine.

La durée du traitement antiparasitaire est en principe analogue à celle du traitement inflammatoire et le plus souvent comprise entre 4 et 6 semaines.

Pyriméthamine	Posologie	Maximum	Administration	Présentation
Entre 1 et 2 ans 11 mois	1 mg/kg	25 mg	Tous les jours En 1 prise	Comprimés: 25 mg (sécables)
Entre 3 et 6 ans 11 mois	Jour 1 & 2: 2 mg/kg	50 mg		
	Dès jour 3: 1 mg/kg	25 mg		
Dès 7 ans	Jour 1 & 2: 100 mg Dès jour 3: 25-50 mg			
Sulfadiazine	Posologie	Maximum	Administration	Présentation
Entre 1 et 2 ans 11 mois	150 mg/kg	1.5 g	Tous les jours En 2 prises	<ul style="list-style-type: none"> Suspension non commercialisée en Suisse mais pouvant être confectionnée à partir de comprimés 500 mg pour obtenir une suspension titrant 200 mg/mL Comprimés 500 mg
Entre 3 et 6 ans 11 mois	150 mg/kg	2 g		
Dès 7 ans	2-4 g			

Traitement anti-inflammatoire

Le traitement anti-inflammatoire est toujours primordial puisque qu'il s'agit par définition de patients présentant un foyer inflammatoire aigu rétinien. Il repose sur la prednisone. Sa durée est dictée par l'état inflammatoire observé sur le fond d'oeil et est habituellement comprise entre 4 et 6 semaines.

Prednisone	Posologie	Maximum	Administration	Présentation
	1 mg/kg	80 mg	Tous les jours En 1 ou 2 prises	Gouttes (prednisolone) 10 mg/mL Comprimés (prednisone) 1, 2, 5, 20 & 50 mg

Tableau 2: Traitement de la toxoplasmose après l'âge de 12 mois

de l'infection. L'existence d'une réponse sérologique spécifique IgM ou IgA concomitante au phénomène aigu plaide en faveur d'une infection acquise mais l'absence d'une telle réponse ne l'exclut pas.

- La chorioretinite active justifie toujours un traitement antiparasitaire et anti-inflammatoire (tableau 2).
- Les manifestations extra-oculaires de la toxoplasmose n'appellent en principe pas de traitement chez l'enfant immuno-compétent.
- La découverte de calcifications intracrâniennes ou de cicatrices rétinienne compatibles avec une infection congénitale ne justifie pas un bilan complet et n'appelle pas un traitement antiparasitaire préemptif prolongé (au contraire de ce qui est préconisé pour le nourrisson de moins de 12 mois).
- La découverte de cicatrices rétinienne compatibles avec une infection congénitale appelle un suivi ophtalmologique.
- En présence d'épisodes récidivants de chorioretinite active, il est possible d'envisager un traitement préemptif intermittent prolongé de cotrimoxazole*** qui est commencé à l'issue du traitement de l'épisode aigu⁵.

***1 dose tous les 3 jours sous forme de: Suspension 8 mg triméthoprime et 40 mg sulfaméthoxazole/mL: 1 dose = 0.375 mL/kg ou Cp 160 mg triméthoprime et 800 mg sulfaméthoxazole: 1 dose = 1cp

Références

- Rudin C, Boubaker K, Raebler PA, Vaudaux B, Bucher HC, Garweg JG & al. Swiss Med Weekly 2008; 138 (Suppl 168): 1-8.
- <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/05571/index.html?lang=fr> (F)
- <http://eurotox.isped.u-bordeaux2.fr>
- Vaudaux B & Rudin C. Paediatrica 2009; 20: 25-6 (F)
- Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, Holland GN, Victoria CG, Horta BL & al. Am J Ophthalmol 2002; 134: 41-6.

Correspondance

Dr Bernard Vaudaux
Service de pédiatrie
DMCP
1011 CHUV-Lausanne
Bernard.Vaudaux@chuv.ch