Évaluation du Programme de dépistage de la toxoplasmose chez les femmes enceintes du Nunavik, 1994-2003

Élaine Lavoie, M.Sc.¹

Benoit Lévesque, MD, M.Sc., FRCPC¹⁻³

Jean-François Proulx, MD⁴

Jennifer Grant, MD⁵

Angéla Davys Ndassebe, B.Sc.^{1,2}

Suzanne Gingras, M.Sc.^{1,3}

Bruno Hubert, MD, M.Sc.¹⁻³

Michael Libman, MD, FRCPC⁵

RÉSUMÉ

Objectifs : 1) Évaluer la capacité du système de dépistage de l'infection par *Toxoplasma gondii* chez les femmes enceintes du Nunavik à identifier les séroconversions en cours de grossesse et à assurer le suivi des femmes et de leur enfant; et 2) évaluer les conséquences de l'infection congénitale par *Toxoplasma gondii*.

Participants : Femmes en âge de procréer et leurs enfants nés de janvier 1994 à septembre 2003.

Lieu : Nunavik.

Intervention : Les données sérologiques et d'hospitalisations ont permis d'identifier les cas potentiels d'infection pendant la grossesse et de toxoplasmose congénitale. Une révision des dossiers médicaux a été réalisée. Des statistiques descriptives concernant le suivi médical et le traitement des cas suspectés ont été compilées.

Résultats : 31 femmes ayant accouché de 32 enfants ont été identifiées comme cas potentiels. Selon les dossiers médicaux, 19 femmes avaient une infection potentielle pendant la grossesse, les autres étant clairement infectées avant la conception. Une femme a eu une séroconversion certaine. Cette femme ainsi que la plupart des 18 autres femmes avec une infection potentielle et leur enfant ont été traités de façon appropriée. À cause de données manquantes, il a été impossible de déterminer avec certitude le statut final de deux enfants. Le diagnostic d'infection congénitale a été rejeté chez les autres enfants.

Conclusion : Les femmes suspectées d'avoir été infectées et leur enfant ont généralement été pris en charge par le système de santé. Aucune séquelle de la toxoplasmose congénitale n'a été identifiée durant la période étudiée.

Mots clés : *Toxoplasma gondii*; toxoplasmose; dépistage; femmes enceintes

The translation of the Abstract appears at the end of this article.

1. Unité de recherche en santé publique, Centre de Recherche du CHUL, Québec, Québec

2. Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec

3. Institut national de santé publique du Québec, Québec

4. Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, Kuujuaq, Québec

5. Laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Général de Montréal (Centre universitaire de santé McGill), Montréal, Québec

Correspondance : Benoit Lévesque, Institut national de santé publique du Québec, 945, rue Wolfe, Québec (Québec) G1V 5B3, tél : 418-650-5115, poste 5214, téléc. : 418-654-3144, courriel : Benoit.levesque@inspq.qc.ca

Remerciements : Les auteurs sont membres d'ArcticNet, financé en partie par le Réseau des centres d'excellence du Canada, par le Centre Nasivvik pour la santé des Inuit et les changements environnementaux ainsi que le Programme scientifique de formation nordique. Nous tenons également à souligner la contribution de Laurent Bilodeau de la Commission d'accès à l'information du Québec ainsi que celle de Danièle Forest du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec pour l'obtention des données relatives au fichier des hospitalisations du Québec (Med-Echo). Enfin, nous remercions Valérie Messier et Catherine Plaziac pour leur contribution à la collecte des données.

La toxoplasmose, une parasitose transmise par *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), peut causer des manifestations cliniques importantes dans les cas d'infection congénitale¹. Ces manifestations sont diverses (surtout des atteintes neurologiques et oculaires)¹ et leur incidence varie selon la période durant laquelle la séroconversion est survenue, étant plus sévères lorsque l'infection survient au début de la grossesse². Malgré une littérature controversée, certaines données ont suggéré qu'un traitement approprié de la femme enceinte pourrait limiter le risque de transmission au fœtus^{3,4}.

Au Nunavik, la prévalence de l'infection par *T. gondii* est actuellement de près de 60 % dans la population des 18-74 ans⁵ et l'incidence de la séroconversion en cours de grossesse était estimée entre 1,2 % et 8,6 % de l'ensemble des naissances dans les années 90⁶. Les quelques cas de toxoplasmose congénitale observés au Nunavik à cette époque ainsi que la possibilité d'un lien entre la consommation de viande crue et la transmission de cette parasitose ont incité les autorités à instaurer un programme de prévention chez les femmes enceintes^{7,8}. Ce programme mise sur la prévention des facteurs de risque alimentaires et un dépistage sérologique même si, encore aujourd'hui, l'efficacité d'un tel dépistage reste à démontrer^{8,9}. Du au contexte particulier du Nunavik (éloignement géographique, roulement de personnel dans le système de santé), la continuité de ce programme de dépistage représente un défi. Depuis sa mise en place, aucune évaluation, autant du processus que de l'impact, n'a été réalisée. Pour la période couvrant janvier 1994 à septembre 2003, les objectifs de cette étude rétrospective étaient : 1) évaluer la capacité du système de dépistage de l'infection par *T. gondii* chez les femmes enceintes du Nunavik à identifier les séroconversions en cours de grossesse et à assurer le suivi des femmes et de leur enfant; et 2) évaluer les conséquences de l'infection congénitale par *T. gondii*.

MÉTHODE

Une base de données a été constituée pour identifier les infections potentielles par *T. gondii* en cours de grossesse, incluant : 1) les naissances survenues entre janvier 1994 et septembre 2003 dans les deux

TABLEAU I

Définitions utilisées pour identifier les cas d'infection potentielle pendant la grossesse à partir de la base de données globale, en fonction des résultats sérologiques pour *Toxoplasma gondii* chez les femmes enceintes du Nunavik (1994-2003)

Définition	Statut sérologique antérieur à la grossesse	Statut sérologique à la première visite prénatale	Statut sérologique aux visites subséquentes
Séroconversion certaine	Négatif ou aucune sérologie antérieure	IgG* : négatif IgM* : négatif	↑ IgG > 100 UI/ml
Séroconversion probable	Négatif ou aucune sérologie antérieure	IgG : < 240 UI/ml IgM : positif	IgG > 240 UI/ml et ↑ IgG > 50 % comparé à la première visite prénatale
Séroconversion possible	Négatif ou aucune sérologie antérieure	IgG : ≥ 240 UI/ml IgM : positif	ND†

* IgG et IgM : Immunoglobulines G et M spécifiques à *Toxoplasma gondii*

† ND : Non disponible

régions du Nunavik (Ungava et Hudson); 2) des informations concernant la mère respective de ces enfants (date de naissance et numéro de dossier hospitalier); et 3) les résultats sérologiques pour l'infection par *T. gondii* de ces femmes enceintes. Les infections potentielles pendant la grossesse ont été identifiées en fonction des critères sérologiques définis au tableau I. Ces infections potentielles incluent les séroconversions certaines, possibles et probables. Les enfants adoptés à la naissance ont été exclus car il était impossible de retracer leur mère biologique à partir des informations disponibles dans le fichier de naissance des enfants.

Pendant les mois de juin et juillet 2006, le dossier médical des participants a été identifié et consulté dans les établissements de santé du Nunavik : le Centre de santé Tulattavik (Hôpital de l'Ungava) et le Centre de santé Inuulitsivik (Hôpital de la Baie d'Hudson). Ces éléments étaient recherchés dans les dossiers au moyen de grilles standardisées : la date de naissance (mères et enfants), le village de résidence, l'histoire obstétricale et le suivi de grossesse, la date de diagnostic de l'infection potentielle à *T. gondii* et le traitement administré à la mère, le diagnostic d'infection congénitale potentielle à *T. gondii* au dossier de l'enfant, le traitement administré et le suivi médical du nouveau-né, incluant la confirmation ou le rejet du diagnostic suite au suivi sérologique de l'enfant ainsi que les conséquences de la toxoplasmose congénitale (rétinohorodite, autres lésions oculaires, hydrocéphalie, microcéphalie, atrophie cérébrale, calcifications intracrâniennes, épilepsie, troubles du tonus musculaire¹). Ces éléments ont permis à l'équipe de recherche de statuer sur le diagnostic de toxoplasmose. Toutes ces données ont été vérifiées jusqu'à la date la

plus tardive disponible au dossier. Après révision des dossiers, les femmes clairement infectées avant la grossesse ont été exclues. Les données recueillies ont été analysées de façon descriptive. Ce projet a été réalisé à la demande et en collaboration avec la Direction régionale de santé publique du Nunavik.

Dans un deuxième temps, le fichier des hospitalisations au Québec (Med-Echo) a été utilisé avec l'approbation de la Commission d'accès à l'information du Québec pour identifier les patients provenant du Nunavik hospitalisés pour une infection congénitale entre avril 1994 et mars 2003 (diagnostic principal ou secondaire; code 771.2 de la Classification internationale des maladies, CIM-9 : autre infection congénitale incluant la toxoplasmose et la listériose) répondant aux critères de sélection. Le dossier de ces patients a été révisé pour ne conserver que ceux comportant un diagnostic de toxoplasmose congénitale. Cela devait permettre de retracer des enfants déjà identifiés dans la base de données du Nunavik et possiblement d'autres cas de toxoplasmose congénitale qui auraient été manqués lors de la procédure d'identification des cas.

RÉSULTATS

Basé sur les critères sérologiques, 31 femmes et 32 enfants ont été identifiés comme des infections potentielles pour la période janvier 1994 – septembre 2003 à partir de 1 006 grossesses estimées chez des femmes séronégatives. Dix-neuf femmes ont gardé un diagnostic d'infection potentielle pendant la grossesse après révision des dossiers (tableau II) pour une incidence de 1,9 %, les 12 autres ayant clairement été infectées avant la grossesse. La description des 19 cas de séroconversion à *T. gondii*

pendant la grossesse est présentée au tableau III.

Une seule des 19 femmes a eu une séroconversion certaine identifiée à la 28^e semaine de grossesse (tableau III). Elle a reçu un traitement pour prévenir la transmission verticale de la 32^e semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement. L'échographie pelvienne était normale à 32 semaines de grossesse. L'enfant a reçu le traitement indiqué jusqu'à l'âge de 7 mois, où les anticorps contre *T. gondii* avaient diminué suffisamment pour éliminer la possibilité d'infection congénitale. Tous les examens physiques identifiés aux dossiers jusqu'à l'âge de 7 mois étaient normaux. Il ne semble donc pas y avoir eu d'infection congénitale chez cet enfant.

Concernant les 18 autres femmes, 14 avaient un dossier complet pour les données recherchées (tableau III). Une femme n'a eu aucun traitement pendant la grossesse documenté au dossier; il pourrait s'agir d'une séroconversion manquée. Son enfant était porteur d'une fente palatine (manifestation clinique non associée à la toxoplasmose) sans autre anomalie. Il n'a pas eu de diagnostic de toxoplasmose congénitale suspectée et n'a donc pas été traité. Aucune information relevée au dossier de l'enfant ne concernait un suivi pour la toxoplasmose. Cependant, les examens physiques de routine réalisés à 3 et 4 ans étaient normaux. Le détail du suivi médical après cet âge n'était pas disponible.

Parmi les quatre femmes ayant des données incomplètes au dossier concernant le suivi relié à la toxoplasmose (tableau III), deux ont finalement été considérées comme infectées avant la conception. L'information concernant un traitement préventif suivant la séroconversion en cours de grossesse n'a pas été trouvée au dossier de la troisième, mais l'enfant a été

TABLEAU II

Cas d'infection potentielle à *Toxoplasma gondii* selon les critères sérologiques et après révision des dossiers chez les femmes enceintes du Nunavik (1994-2003)

Définition	Nombre de cas selon les critères sérologiques	Nombre de cas après révision du dossier	Nombre de cas selon le trimestre d'infection (1 ^{er} /2 ^e /3 ^e)
Séroconversion certaine	1	1	0/1/0
Séroconversion probable	4	0	0
Séroconversion possible	26	18	8/8/2

TABLEAU III

Description des cas de séroconversion à *Toxoplasma gondii* pendant la grossesse identifiés à partir des critères sérologiques, après révision des dossiers chez les femmes enceintes du Nunavik (1994-2003)

Type de séroconversion après révision des dossiers (N)	Femme traitée*	Diagnostic identifié chez l'enfant	Enfant traité†	Diagnostic rejeté chez l'enfant‡
Séroconversion certaine (1)	1§	1	1	1
Séroconversion probable/possible avec information complète (14)	13	12	12	13
Séroconversion probable/possible avec information incomplète (4) ¶	1**	2	1††	1††

* Traitée à la spiramycine

† Traité selon le protocole en vigueur avec de la pyriméthamine, de la sulfadiazine, de l'acide folinique

‡ Diagnostic rejeté suite à des sérologies spécifiques à *Toxoplasma gondii* négatives

§ Traitée selon le protocole en vigueur pour une séroconversion à 28 semaines avec pyriméthamine, sulfadiazine, l'acide folinique et spiramycine

|| Une femme a été traitée puis est déménagée hors du Québec pendant la grossesse. À leur retour au Québec, les sérologies de l'enfant pour la toxoplasmose étaient négatives à l'âge de huit mois, alors le diagnostic a été rejeté

¶ Le diagnostic de séroconversion en cours de grossesse était fortement incertain chez deux femmes de sorte qu'il fut ultérieurement rejeté par l'équipe médicale à cette époque; la mère et l'enfant ne furent donc pas traités

** Données manquantes pour une femme

†† Données manquantes pour un enfant.

traité dès la naissance et le diagnostic fut rejeté. La quatrième femme a été traitée pendant la grossesse malgré un résultat négatif pour la recherche d'ADN de *T. gondii* dans le liquide amniotique et une exclusion d'infection congénitale par les cliniciens de l'époque. À la naissance, une possibilité de toxoplasmose congénitale a malgré cela été évoquée mais le dossier était incomplet après cet épisode. Il fut impossible de consulter le dossier courant dans le village de résidence de l'enfant.

La recherche comparative à partir des données obtenues du fichier Med-Echo a permis de retracer 5 cas déjà identifiés et 6 cas supplémentaires (4, autre infection que toxoplasmose; 2, toxoplasmose) pour les enfants nés durant la période à l'étude. Après étude des dossiers, aucun d'entre eux n'a finalement eu un diagnostic de toxoplasmose congénitale confirmé.

Globalement, des 19 dyades femme-enfant identifiées : 2 ont eu le diagnostic de séroconversion en cours de grossesse rejeté avant l'accouchement, 15 ont eu le diagnostic de toxoplasmose congénitale rejeté en raison d'une diminution des anticorps maternels après quelques mois de vie, 1 a eu un test PCR sur le liquide amniotique négatif pour *T. gondii* sans autre suivi et 1 pourrait être une séroconversion manquée. Aucun enfant n'a eu de manifestation clinique de la toxoplasmose clairement

documentée, à la date à laquelle son dossier a été révisé.

DISCUSSION

L'incidence de 1,9 % pour les infections potentielles en cours de grossesse au Nunavik témoigne de la circulation du parasite dans la population. Les comparaisons sont parfois difficiles en raison des variations méthodologiques, mais en France, elle serait de 0,2 % à 0,6 %¹, et une étude réalisée à New-York dans les années 70 montrait un taux de 0,6 %⁹. L'étude actuelle constitue le premier recensement de données cliniques sur la toxoplasmose chez les femmes enceintes du Nunavik et sur les conséquences d'une potentielle infection congénitale. Les données disponibles n'ont permis de documenter aucun cas de toxoplasmose congénitale sur les 19 cas potentiels d'infection durant la grossesse. Toutefois, certaines données manquantes ne permettent pas de confirmer hors de tout doute qu'il n'y a pas eu de transmission congénitale. Il convient de considérer certains éléments pour permettre une interprétation plus juste des résultats.

Dunn et al. ont observé un risque de transmission congénitale de la toxoplasmose de 29 %² suite à un dépistage sérologique mensuel leur permettant de docu-

menter la séroconversion chez les mères avec précision et de n'inclure que les séroconversions certaines. Dans l'étude actuelle, qui reposait sur une sérologie par trimestre, une seule femme a certainement été infectée pendant la grossesse, les autres cas identifiés étaient des séroconversions probables/possibles. De plus, si on suppose que les séroconversions sont survenues après la conception, seulement deux seraient survenues au troisième trimestre, au moment où la transmission verticale est la plus probable².

Il est connu qu'une infection en cours de grossesse peut se terminer par un avortement ou une mort à la naissance¹⁰. Dans notre projet, les séroconversions étaient identifiées à partir d'un fichier comportant uniquement les naissances vivantes. Ceci pourrait avoir mené à une sous-estimation du nombre de cas de séroconversion pendant la grossesse et donc du nombre de cas souffrant des conséquences de l'infection. Cependant, si on considère les résultats observés par Wallon et al., ces issues de grossesse semblent relativement peu fréquentes (3,5 % des séroconversions)¹⁰.

Il faut considérer que les enfants adoptés à la naissance ont été exclus. Ceci a occasionné une perte de données car la proportion des adoptions au Nunavik est d'environ 20 %¹¹, entraînant ainsi une sous-estimation du nombre de cas d'infections

potentielles en cours de grossesse. Cependant, il n'y a pas de raison de croire que la transmission congénitale observée dans cette étude ait été différente chez les enfants adoptés. Par ailleurs, le fichier Med-Echo n'a permis de documenter aucun cas de toxoplasmose congénitale confirmée durant la période à l'étude.

Concernant les enfants potentiellement infectés, il faut considérer que les dossiers étaient révisés jusqu'à la dernière date de consultation médicale disponible au dossier, la période de suivi étant ainsi différente pour chaque enfant. Puisque les manifestations de la toxoplasmose congénitale peuvent survenir jusqu'à l'adolescence¹², on pourrait avoir manqué leur survenue tardive. Toutefois, la disparition des anticorps maternels après 5 à 10 mois de vie serait un critère suffisant pour éliminer le diagnostic de toxoplasmose congénitale¹, ce qui a été observé chez tous les cas identifiés dont les données sérologiques étaient disponibles (n=15).

De janvier 1994 à septembre 2003, l'incidence des infections potentielles parmi les femmes séronégatives en début de grossesse est de l'ordre de 1,9 %. Considérant les difficultés inhérentes au Nunavik, les femmes susceptibles d'avoir été infectées pendant la grossesse et leur enfant ont généralement été identifiés et pris en charge. Aucune conséquence de la toxoplasmose congénitale n'a été observée au cours de la période à l'étude. Malgré les limites inhérentes à la méthode de collecte des données, ces résultats sont rassurants quant à la transmission congénitale de la toxoplasmose au Nunavik. Il est toutefois difficile d'attribuer ce résultat au seul dépistage sérologique et au traitement subséquent par rapport à d'autres mesures comme la sensibilisation des femmes enceintes à l'importance de bien cuire la viande. Nous croyons que ces résultats permettront tout de même d'aider les décideurs à faire des choix plus éclairés en rap-

port avec la prévention de la toxoplasmose congénitale.

RÉFÉRENCES

1. Groupe de travail sur "Toxoplasma gondii" de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Toxoplasmose: État des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Nancy, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. 2005.
2. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckam C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999;353:1829-33.
3. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: Systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *Br Med J* 1999;318:1511-14.
4. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: A meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115-22.
5. Messier V, Lévesque B, Proulx J-F, Ward BJ, Libman M, Couillard M, et al. *Nunavik Inuit Health Survey 2004 Qanuippitaa? How are we? Zoonotic Diseases, Drinking Water and Gastroenteritis in Nunavik: A Brief Portrait*. Québec, Institut national de santé publique du Québec et Direction régionale de la santé publique du Nunavik, 2007.
6. Proulx J-F. Protocole de prévention et de contrôle de la toxoplasmose congénitale au Nunavik. Québec, Direction régionale de la santé publique du Nunavik, 1999.
7. McDonald JC, Gyorkos TW, Alberton B, McLean JD, Richer G, Juranek D. An outbreak of toxoplasmosis in pregnant women in northern Quebec. *J Infect Dis* 1990;161:769-74.
8. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. *Treatments for Toxoplasmosis in Pregnancy*. Oxford, UK: Cochrane Database of Systematic Reviews, 1999.
9. Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, Navin TR, Jones JL. Preventing congenital toxoplasmosis. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:59-68.
10. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, Peyron F. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 2004;113:1567-72.
11. Pageau M, Ferland M, Déry S. Nos enfants. L'état de santé des enfants de 0-5 ans du Nunavik. Direction de santé publique, Régie régionale de la santé et des services sociaux Nunavik, 2003.
12. *Toxoplasmosis*. Dans : Remington JS, Klein JO, Baker C, Wilson C (Éds.), *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*, 5th edition. Philadelphia, PA: Saunders, 2006.

Reçu : 17 juillet 2007

Accepté : 11 mars 2008

ABSTRACT

Objectives: 1) To evaluate the efficacy of the *Toxoplasma gondii* screening program among Nunavik pregnant women in identifying seroconversions during pregnancy and performing an appropriate follow-up of the seroconverted women and their child; and 2) to evaluate the consequences of congenital *Toxoplasma gondii* infection.

Participants: Women of child-bearing age and their children born between January 1994 and September 2003.

Setting: Nunavik.

Intervention: Potential cases of infection during pregnancy and of congenital toxoplasmosis were identified on the basis of serologic and hospitalization data. A medical chart revision was then performed. Descriptive statistics regarding the medical follow-up and treatment of suspected cases were compiled.

Outcomes: 31 women who gave birth to 32 children were identified as potential cases. According to the medical charts, 19 women had a potential infection during pregnancy, the others were deemed to have been infected before conception. One woman had a definite infection. This woman and most of the 18 other potentially infected women and their children were treated appropriately. Because of missing data, it was impossible to determine with certainty the final status of two children. A diagnosis of congenital infection was rejected among the other children.

Conclusion: Women with suspected infection and their children were generally well managed by the health care system. No clinical effect of congenital toxoplasmosis was noted during the studied period.

Key words: *Toxoplasma gondii*; toxoplasmosis; screening; pregnant women