

SECTION IV

ITEM 15.1

Toxoplasmose : prévention et prise en charge de la toxoplasmose congénitale

On regroupe sous le nom de toxoplasmose toutes les manifestations cliniques ou biologiques dues au toxoplasme (*Toxoplasma gondii*), parasite unicellulaire à développement intracellulaire obligatoire appartenant à l'embranchement des Apicomplexa.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

C'est une parasitose cosmopolite dont la séroprévalence augmente avec l'âge et varie selon la localisation géographique, le niveau socio-économique et les habitudes alimentaires. En France, environ 70 % des femmes enceintes ne sont pas immunisées contre *T. gondii* : la primo-infection pendant la grossesse expose au risque de toxoplasmose congénitale (TC) dont la prévalence est estimée autour de 3 à 4 cas pour 10000 naissances vivantes en France.

FORMES PARASITAIRES

T. gondii peut se présenter sous trois formes :

► le trophozoïte ou tachyzoïte : forme invasive qui se multiplie dans n'importe quelle cellule nucléée, principalement monocytes et cellules dendritiques, permettant au parasite de circuler dans le sang lors de la primo-infection toxoplasmique. Le tachyzoïte est responsable de la transmission materno-fœtale de la toxoplasmose;

► le kyste : constitué de bradyzoïtes (formes latentes), il est responsable d'une immunité protectrice mais aussi de réactivation de l'infection en cas d'immunodépression cellulaire. Les lieux privilégiés de l'enkystement sont les cellules musculaires et cérébrales;

► l'oocyste : forme de dissémination environnementale du parasite qui résulte du cycle de reproduction sexuée de *T. gondii*, il est excrété dans les fèces des hôtes définitifs (félidés).

CYCLE PARASITAIRE

Le cycle parasitaire (figure 15.1.1) comporte un cycle sexué chez les hôtes définitifs (chats et autres félidés) et une

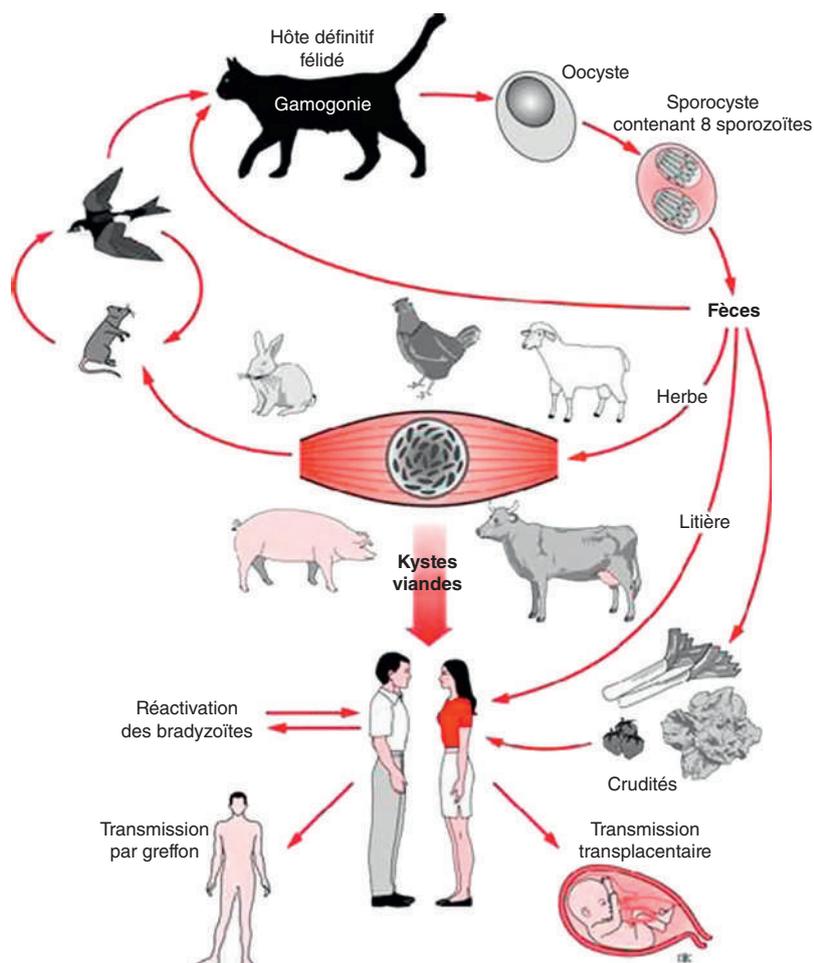


Figure 15.1.1 Cycle de *Toxoplasma gondii*

Source : Bernard Fortier, Anne Dao, Fayza Ajana. Toxoplasme et toxoplasmoses. EMC - Maladies infectieuses 2000;16(2):1-13 [Article 8-509-A-10].

multiplication asexuée qui s'effectue chez les hôtes intermédiaires (vertébrés dont l'Homme). Les félidés se contaminent en se nourrissant d'hôtes intermédiaires (oiseaux, mammifères) qui se sont eux-mêmes contaminés à partir des oocystes présents sur le sol, les végétaux ou dans l'eau. Les oocystes issus du cycle sexué et excrétés par l'hôte définitif sporulent dans le milieu extérieur et deviennent infestants en 2 à 5 jours.

Une particularité du toxoplasme est la possibilité d'un cycle incomplet ne faisant pas intervenir d'hôte définitif, le parasite passant d'un hôte intermédiaire à un autre par l'ingestion de kystes contenus dans la chair d'animaux carnivores ou herbivores.

Il existe d'autres modes de contamination pour l'Homme dont la transmission verticale mère-enfant, et la transplantation d'organes.

PRIMO-INFECTION DE LA FEMME ENCEINTE

Les tachyzoïtes induisent une infection aiguë au cours de laquelle le toxoplasme dissémine par voie hématogène à travers tous les organes. La primo-infection à *T. gondii* chez la femme enceinte immunocompétente est asymptomatique dans 80 à 90 % des cas. Les formes apparentes se manifestent le plus souvent sous forme d'un syndrome pseudo-grippal, avec un risque accru de TC.

TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE

La TC survient au décours de la primo-infection : les tachyzoïtes traversent le placenta et infectent le fœtus. Le risque de transmission materno-fœtale est estimé globalement autour de 30 % mais il augmente fortement avec l'âge gestationnel, passant de 1 % environ en période périconceptionnelle à 15 % au 1^{er} trimestre, 44 % au 2^e trimestre et 71 % à la fin du 3^e trimestre de grossesse. La TC est d'autant plus grave que le fœtus est infecté précocement.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA TC CHEZ LE FŒTUS ET LE NOUVEAU-NÉ (NN)

Trois présentations cliniques sont décrites pour la TC :

- ▶ la TC sévère, peu fréquente, à type de fœtopathie généralisée avec ou sans hydrocéphalie, ne concerne que les infections du 1^{er} et du 2^e trimestres;
- ▶ la TC bénigne peut survenir quel que soit l'âge gestationnel et se manifeste par une atteinte oculaire dès la naissance ou au cours de la petite enfance;
- ▶ la TC latente, de diagnostic uniquement biologique, concerne les NN infectés, asymptomatiques à la naissance. Cette forme représente entre 80 et 90 % des TC en France.

DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose sur la recherche d'anticorps spécifiques anti-*Toxoplasma* et/ou sur la recherche directe du parasite ou de son ADN. En France, la détection des IgG et des IgM anti-*Toxoplasma* au cours du premier trimestre de la grossesse est obligatoire chez toute femme dont l'immunité vis-à-vis de *T. gondii* n'est pas connue.

TECHNIQUES SÉROLOGIQUES DE DEPISTAGE

La recherche des IgG et des IgM est systématique pour le diagnostic sérologique de la toxoplasmose. Les techniques automatisées les plus utilisées en routine sont les techniques immunoenzymatiques basées sur la méthode ELISA (basée sur une méthode d'immucapture pour les IgM), et ses dérivés (ELFA, chimiluminescence).

MESURE DE L'AVIDITÉ DES IGG

Le test de mesure d'avidité des IgG est utilisé pour faciliter la datation de l'infection et exclure une toxoplasmose récente : il exprime la force de liaison des anticorps à l'antigène et repose sur le rapport de la concentration d'IgG mesurée avec et sans urée qui est un agent dissociant de la liaison antigène-anticorps. Le test est basé sur l'augmentation progressive de l'affinité d'un anticorps pour sa cible antigénique au cours de la réponse immunitaire après une infection aiguë. En fonction des tests, une forte avidité s'interprète comme une infection acquise dans les 3 à 5 mois précédant la date du prélèvement. A contrario, une avidité faible des IgG ne permet pas d'affirmer une infection récente.

IMMUNOEMPREINTE (OU WESTERN BLOT)

Cette technique présente actuellement deux applications pratiques dans le diagnostic de la toxoplasmose :

- ▶ confirmer la présence des IgG ou des IgM quand les techniques initiales apparaissent douteuses et/ou discordantes;
- ▶ comparer les profils immunologiques des sérums de la mère et de son enfant afin de détecter une différence entre les antigènes parasitaires reconnus par les anticorps de l'enfant et ceux reconnus par les anticorps de sa mère (bandes supplémentaires sur le western blot du sérum du NN non présentes sur le western blot du sérum maternel) signant ainsi une néosynthèse (IgG et/ou IgM) d'anticorps chez le NN.

NB : seules les IgG maternelles traversent la barrière fœto-placentaire et sont transmises de la mère à l'enfant à l'opposé des autres classes d'Ig.

CINÉTIQUE DES ANTICORPS SPÉCIFIQUES ANTI-TOXOPLASMA ET SUIVI SÉROLOGIQUE EN PRATIQUE

- ▶ Les IgM apparaissent classiquement les premières (figure 15.1.2), au plus tard à la fin de la 1^{re} semaine suivant l'infection. Leur niveau augmente jusqu'à un pic vers 1 à

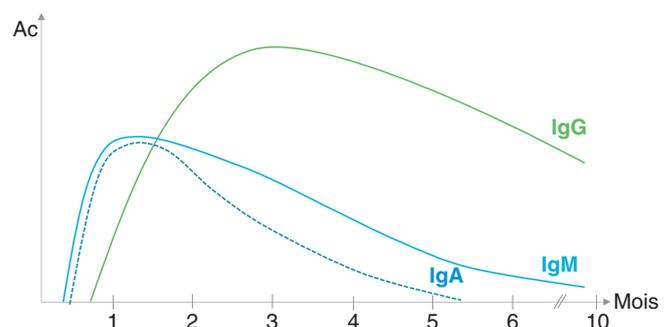


Figure 15.1.2 Cinétique d'apparition des anticorps

2 mois post-infection. Leur négativation survient en moins de 7 mois chez environ 25 % des patients mais les méthodes actuelles de détection permettent généralement de les détecter jusqu'à un an post-infection, voire davantage.

► Les IgA (dont la recherche n'est plus réalisée en pratique courante) apparaissent habituellement entre la 1^{re} et la 2^e semaine, disparaissant généralement plus rapidement que les IgM.

► En fonction des individus et de la sensibilité des techniques utilisées, les IgG sont détectées environ 2 à 3 semaines post-infection et sont maximales après environ 2 à 3 mois,

elles diminuent ensuite mais persistent toute la vie à un niveau résiduel.

► Une toxoplasmose évolutive (primo-infection) doit être suspectée en présence d'IgM et peut être affirmée par l'étude en parallèle, dans le même laboratoire avec la même technique, de 2 sérums prélevés à 15 à 20 jours d'intervalle, mettant en évidence soit :

- une séroconversion : absence d'IgG dans le premier (négatif), apparition d'IgG dans le second sérum (positif);
- une élévation significative du titre des IgG entre le premier et le second sérum (figure 15.1.3).

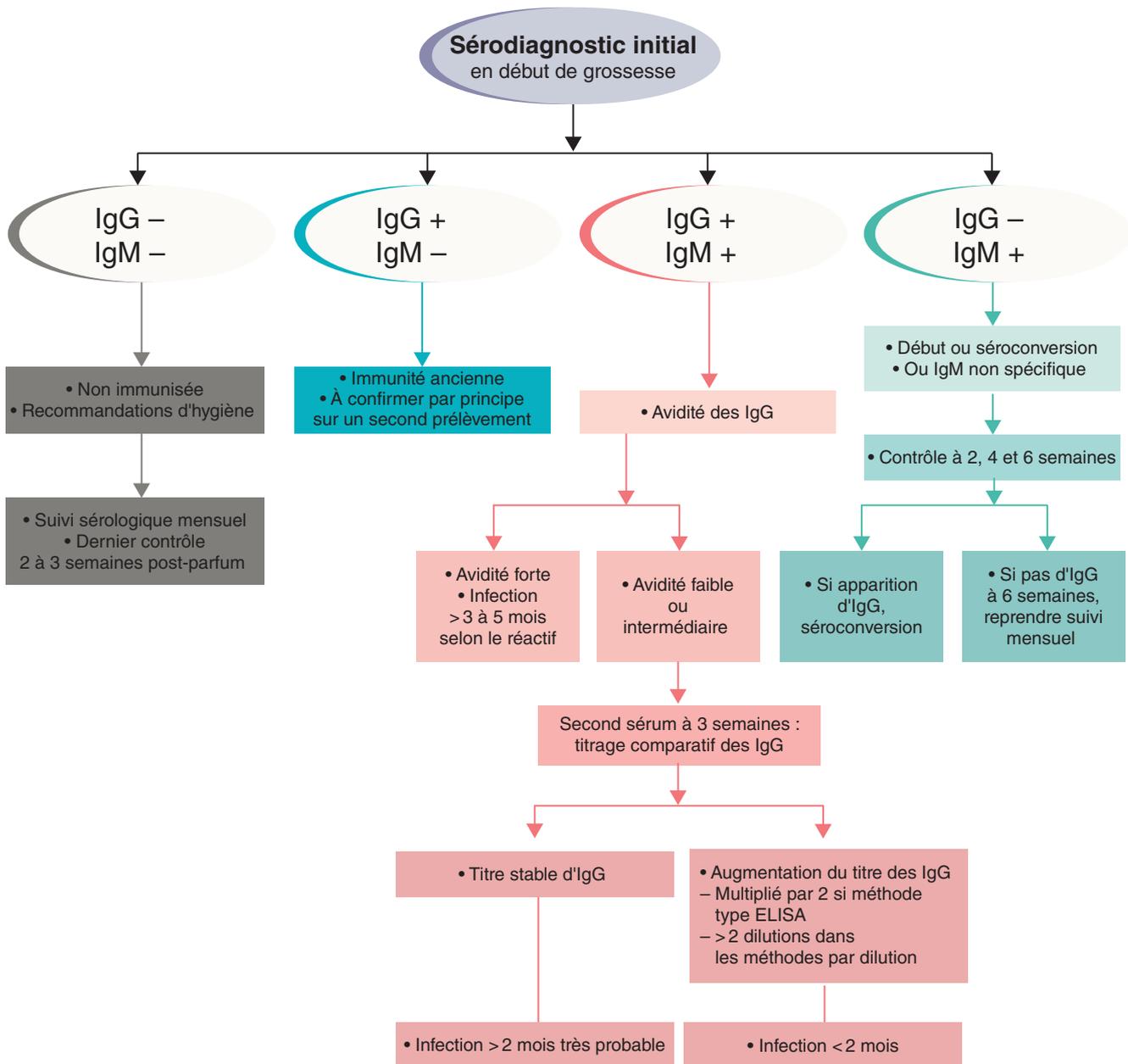


Figure 15.1.3 Résumé de l'interprétation des profils sérologiques de la toxoplasmose obtenus par les méthodes de dépistage

Source : Yerah, et al. *Diagnostic biologique de la toxoplasmose congénitale*. Rev Fr Lab 2015;470:65-72.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE ET TRAITEMENT DE LA TOXOPLASMOSE

PRISE EN CHARGE ANTÉNATALE

Lorsqu'une primo-infection est confirmée chez la mère :

- un traitement préventif du passage fœto-placentaire du parasite est mis en place en fonction de l'âge de la grossesse : spiramycine au 1^{er} trimestre, pyriméthamine-sulfadiazine (+ acide folinique) à partir du 2^e trimestre (figure 15.1.4);
- le diagnostic prénatal (DPN) de TC repose sur la recherche de l'ADN de *Toxoplasma* par PCR quantitative dans le liquide amniotique (LA). La ponction de LA (amniocentèse) n'est proposée qu'à partir de 16 semaines de grossesse (équivalent à 18 semaines d'aménorrhée) et au moins 4 semaines après la date présumée de l'infection maternelle. La PCR a une très

forte valeur prédictive positive mais, a contrario, un résultat négatif n'exclut pas totalement la possibilité d'une TC.

En fonction du résultat du DPN, le traitement médicamenteux est adapté : si DPN négatif, poursuivre la spiramycine jusqu'à l'accouchement (après un minimum de 4 semaines de pyriméthamine-sulfadiazine si séroconversion survenue après le 1^{er} trimestre); si DPN positif et grossesse évolutive : pyriméthamine-sulfadiazine (+ acide folinique) avec suivi échographique tous les 15 jours :

- un suivi échographique mensuel est mis en œuvre pour vérifier l'absence de signes morphologiques d'atteinte fœtale : anasarque, calcifications intracrâniennes, dilatation des ventricules cérébraux, hydrocéphalie;
- l'interruption médicale de grossesse (IMG) n'est généralement réservée qu'aux rares cas de TC sévères.

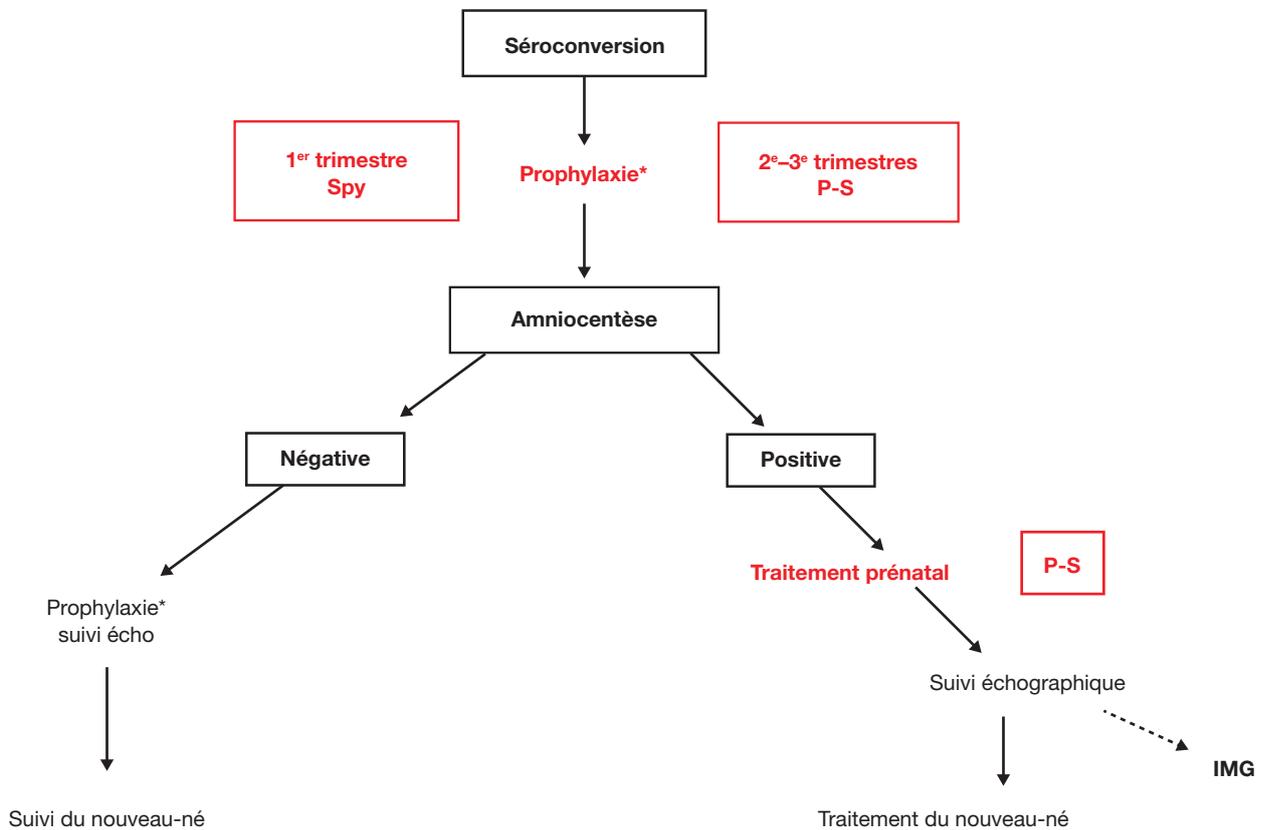


Figure 15.1.4 Conduite à tenir en cas de séroconversion de toxoplasme

Spy : spiramycine; P-S : pyriméthamine + sulfadiazine + acide folinique; IMG : interruption médicale de grossesse; * Spiramycine.

D'après Mandelbrot L, et al. *Toxoplasme pendant la grossesse: proposition actuelle de prise en charge pratique.* *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2021;49(10):782-91.

PRISE EN CHARGE POSTNATALE

Tout enfant né d'une mère ayant fait ou suspectée d'avoir fait une primo-infection toxoplasmique en cours de la grossesse doit bénéficier d'un bilan néonatal comprenant :

- ▶ un examen clinique;
- ▶ un bilan paraclinique associant une échographie transfontanellaire à la recherche d'anomalies cérébrales et un examen du fond d'œil à la recherche d'une chorioretinite;
- ▶ une recherche d'ADN du toxoplasme par PCR sur le sang de cordon ombilical ou le sang périphérique ou dans le LA prélevé lors de l'accouchement : une PCR positive confirme le diagnostic de TC. Une PCR positive dans le placenta n'apporte qu'une forte présomption de TC;
- ▶ un bilan sérologique basé sur la détection des anticorps anti-*Toxoplasma*. Ce bilan est en faveur d'une infection du NN si :
 - détection des IgM dans le sang du cordon ombilical ou dans le sang périphérique,
 - néosynthèse d'IgG et/ou IgM mise en évidence par comparaison des western blots mère/enfant.

Pour affirmer l'absence de TC, un suivi régulier est instauré pour s'assurer de la décroissance du titre des IgG sériques de l'enfant (et transmises par sa mère durant la grossesse), et ce jusqu'à disparition complète et définitive des anticorps (à l'âge de 9 à 12 mois). À l'inverse, une augmentation ou une stagnation du titre des IgG sur des prélèvements successifs avant l'âge de 1 an ou une persistance des IgG à 1 an est en faveur d'une TC.

Si des arguments biologiques sont présents à la naissance, ou si le DPN est positif, un traitement par l'association pyriméthamine-sulfamide-acide folinique est mis en place pour 1 an avec surveillance de la toxicité hématologique. Au cours de cette période, l'enfant sera suivi sur le plan clinique et ophtalmologique.

PRÉVENTION PRIMAIRE PRÉCONISÉE POUR LES FEMMES ENCEINTES SÉRONÉGATIVES

* Mesures hygiéno-diététiques pour éviter l'infection par les kystes :

- ▶ ne pas consommer de viande mal cuite, en particulier du mouton et de l'agneau;
- ▶ la viande doit être cuite à cœur ou avoir été congelée pendant minimum 3 jours;
- ▶ se laver les mains après avoir manipulé de la viande crue;
- ▶ nettoyer les surfaces et les ustensiles ayant été en contact avec de la viande crue.

* Mesures hygiéno-diététiques pour éviter l'infection par les oocystes :

- ▶ si présence d'un chat au domicile, sa litière doit être changée quotidiennement pour éviter la sporulation des éventuels oocystes présents, par la femme enceinte à condition qu'elle porte des gants et qu'elle se lave les mains ensuite, ou de préférence par un tiers;
- ▶ porter des gants au moment de manipuler des substances (sable, terre) ou des ustensiles potentiellement contaminés par des fèces de chat et bien se laver les mains et les ongles par la suite;
- ▶ bien peler ou laver les fruits et légumes consommés crus et éviter les coquillages crus;
- ▶ consommer de l'eau embouteillée.

QCM**QCM 1**

Quelles sont les propositions vraies concernant votre interprétation pour les résultats suivants suite à un dépistage sérologique de la toxoplasmose effectué chez une femme âgée de 25 ans avec un projet de grossesse ?

- IgM anti-*Toxoplasma* (seuil de négativité < 0,65 [index]; seuil de positivité \geq 0,65 [index]). Résultat : 0,06 (index).
- IgG anti-*Toxoplasma* (seuil de négativité < 1,6 UI/mL; seuil de positivité \geq 2,9 UI/mL. Résultat : 0,10 UI/mL.
- A Absence d'IgG et d'IgM
- B Mettre en place un suivi sérologique toxoplasmique mensuel dès à présent
- C S'assurer de l'absence de grossesse en cours
- D Informer la patiente du risque d'infection toxoplasmique fœtale si l'infection a lieu lors d'une grossesse
- E Informer sur les mesures hygiéno-diététiques à suivre pour éviter une contamination toxoplasmique

QCM 2

Suite à une sérologie toxoplasmique réalisée chez une femme à l'accouchement à 40 semaines de grossesse sans suivi sérologique ni antécédents, quelle interprétation faites-vous des résultats suivants ?

- IgM anti-*Toxoplasma* (seuil de négativité < 0,65 [index]; seuil de positivité \geq 0,65 [index]). Résultat : 2,58 (index).
- IgG anti-*Toxoplasma* (seuil de négativité < 1,6 UI/mL; seuil de positivité \geq 2,9 UI/mL). Résultat : 112 UI/mL.
- Avidité des IgG (avidité forte \geq 0,300). Résultat : faible [0,048]).
- A Présence d'IgG et d'IgM en faveur d'une immunité ancienne
- B L'avidité des IgG toxoplasmiques ne permet pas d'exclure formellement une infection au cours de la grossesse
- C Il est indispensable d'effectuer un contrôle sérologique dans 2 à 3 semaines
- D Une suspicion de séroconversion durant la grossesse doit être évoquée
- E Un bilan clinico-biologique doit être réalisé chez l'enfant à la naissance à la recherche d'une toxoplasmose congénitale

QCM 3

Concernant les résultats suivants d'un premier bilan de dépistage de la toxoplasmose chez une femme enceinte de 20 SA, quelle est votre interprétation ?

- IgM anti-*Toxoplasma* (seuil de négativité \leq 1 [index]; seuil de positivité \geq 1 [index]). Résultat : 3,7 (index).
- IgG anti-*Toxoplasma* (seuil de négativité \leq 1,6 UI/mL; seuil de positivité \geq 2,9 UI/mL). Résultat : 0,20 UI/mL.
- A Présence d'IgG et d'IgM toxoplasmiques
- B Une infection toxoplasmique récente ne peut être exclue
- C Il convient de mesurer l'avidité des IgG
- D La cinétique des IgM confirmera le caractère aigu de l'infection
- E La réalisation d'un contrôle sérologique à 2 semaines est préconisée

Cas clinique

Une femme, enceinte dont la date du début de grossesse est le 15 janvier 2024, présente les résultats de sa sérologie de toxoplasmose du 1^{er} mars 2024 :

- IgM : index de 2,22 (seuil de positivité > 0,6);
- IgG : 112,6 UI/mL (seuil de positivité > 2,9);
- avidité des IgG : faible à 0,035 (forte si > 0,300).

Questions

- A** Quelles sont votre interprétation des résultats et les mesures à prendre qui en découlent ?
- a Patiente ayant une probable immunité ancienne.
 - b Profil sérologique en faveur d'une toxoplasmose assez récente.
 - c Une toxoplasmose périconceptionnelle ne peut être exclue.
 - d Sérologie à renouveler tous les mois jusqu'à l'accouchement et 1 mois après.
 - e Un contrôle sérologique est souhaitable dans 2 semaines.

- B** Quelle est la signification immunologique et pratique de l'avidité des IgG anti-*Toxoplasma* ?
- C** Prescririez-vous un suivi de la cinétique des anticorps c'est-à-dire en pratique une sérologie de contrôle (justifiez votre réponse) ?
- D** Cette patiente doit-elle suivre des mesures hygiéno-diététiques de prophylaxie concernant la toxoplasmose ?