

15 - Toxoplasmose congénitale

1 Généralités

L'infection maternelle est généralement très discrète chez le sujet immunocompétent. Dans 90% des cas, elle est asymptomatique et passe inaperçue.

1.1 Actualités épidémiologiques

Séroprévalence en baisse chez les femmes enceintes:
→ 44% en 2003 (1)

Séroconversions de 3 à 7 /1000 grossesses
→ 2700 à 6000 séroconversions/an en France

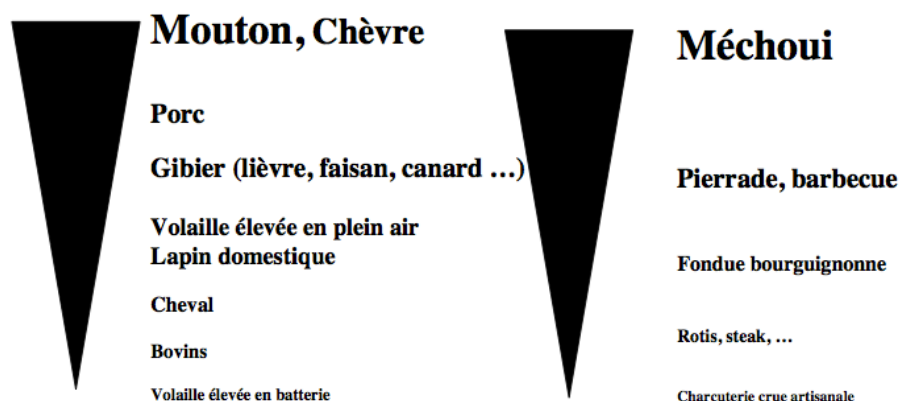
Transmission materno-foetale dans **29% des cas (2)**
→ Toxoplasmose congénitale dans **1 / 1000** grossesses
→ Correspondant à une incidence de **750 à 1000** cas/an en France

1.2 Modes de contamination de *Toxoplasma Gondii*

1. Manque d'hygiène générale (oocystes ou kystes) et absorption accidentelle de *T.gondii*
 - Hygiène insuffisante des mains
 - Contact avec la terre (jardinage, agriculteur)
 - Contact avec le chat (litière, ou chat directement)
 - Contact avec la viande (préparation, découpage)
2. Consommation : Crudités et fruits (oocystes)
3. Consommation : Viande crue et mal cuite (kystes)

Note : chat à domicile et nettoyage de litière non significatifs en terme de contamination.

La contamination se fait majoritairement par consommation de viande crue ou mal cuite.



Note : ATTENTION : au restaurant on ne maîtrise pas la cuisson et la propreté de la viande.

En Résumé : viande crue 30-60% des cas, et manque d'hygiène 6 à 17% des cas.

Pharmatudes

2 Diagnostic

Pour que l'enfant développe une toxoplasmose congénitale il faut deux conditions :

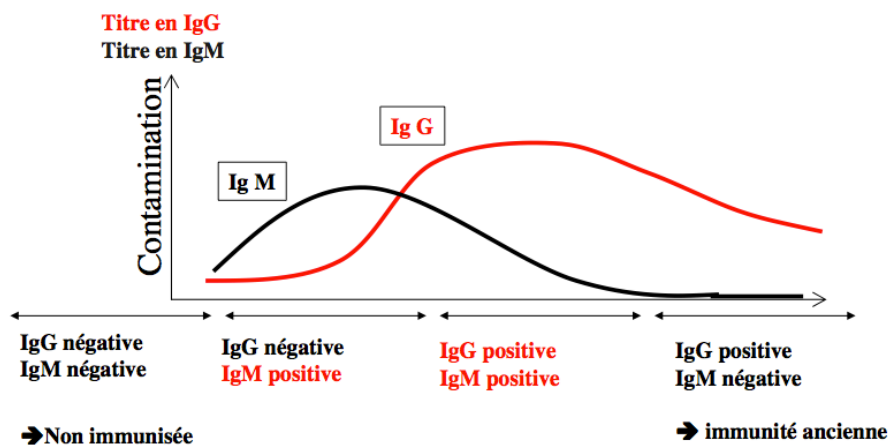
- **Première étape : Primo-infection pendant la grossesse**
= Prouver et dater précisément l'infection maternelle
→ **Diagnostic indirect** → **Suivi sérologique mensuel**
- **Deuxième étape : Transmission Materno-fœtale**
= Prouver la transmission materno-fœtale : Ponction de L.A.
→ **Diagnostic direct** du parasite par **PCR**, **inoculation à la souris**

2.1 Première étape

Depuis 1978 la France a instauré un programme de dépistage biologique obligatoire qui comprend :

- ⇒ Une sérologie pré-nuptiale
- ⇒ Une sérologie durant le 1^{er} trimestre de grossesse
- ⇒ Un suivi sérologique mensuel des femmes enceintes séronégatives

2.1.1 Différentes sérologies possibles



2.1.2 Caractérisation des Immunoglobulines

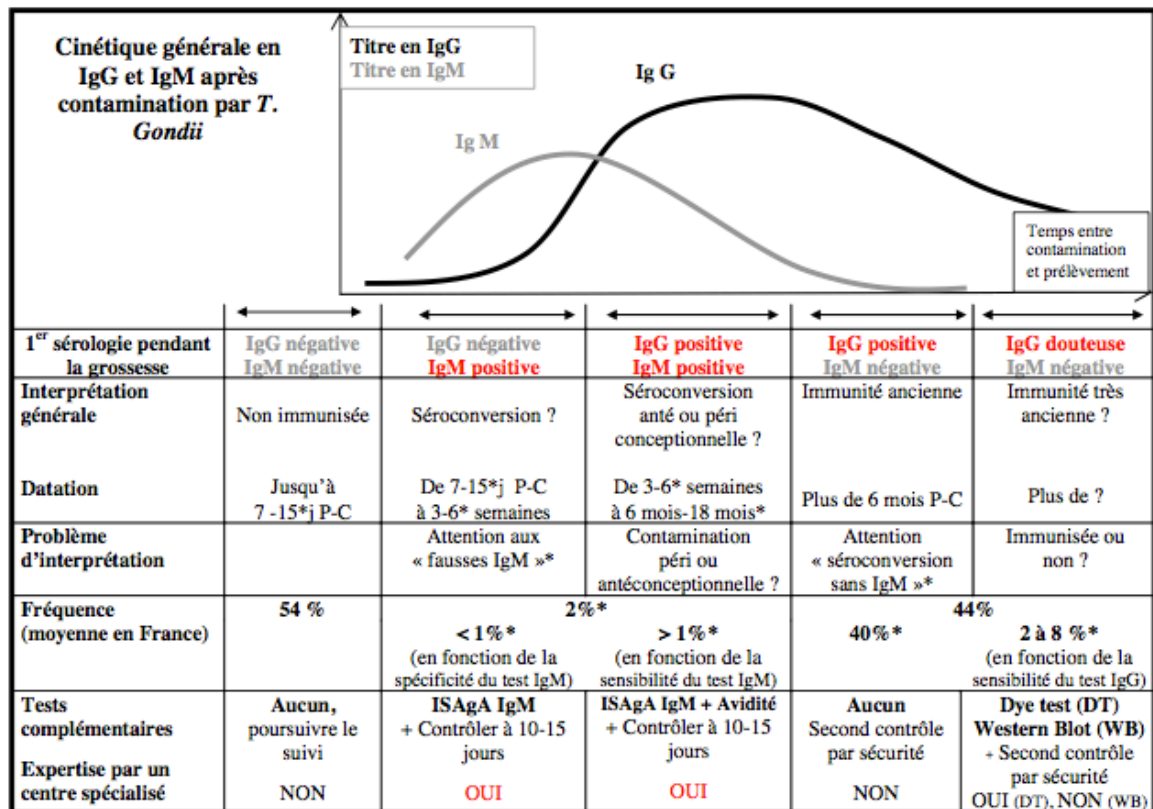
Note : Les IgG sont en général très spécifiques alors que les IgM sont précoces et sensibles mais peu spécifiques.

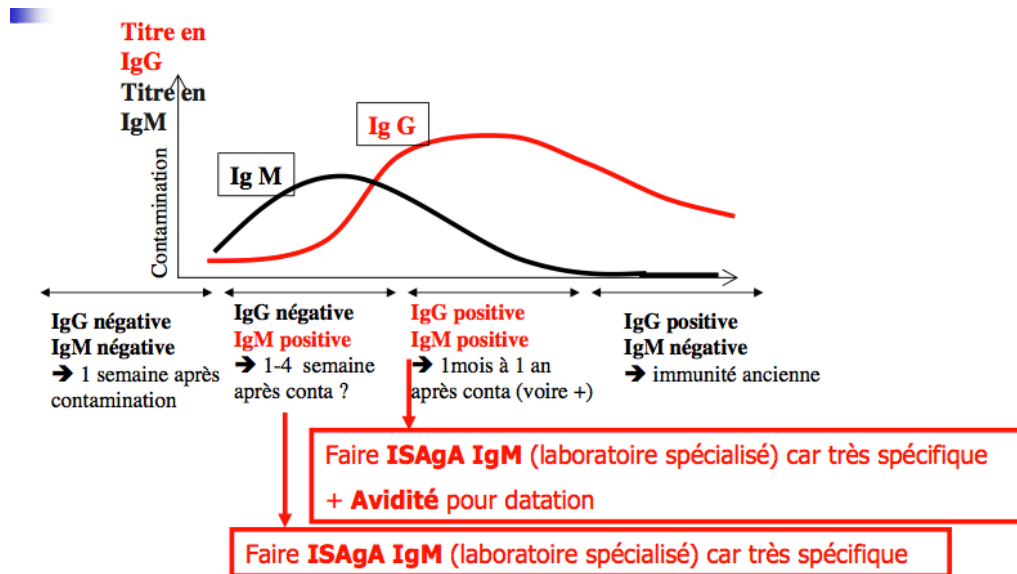
Les IgG :

- ⇒ Très nombreuses techniques automatisées et fiables.
- ⇒ Très spécifiques donc pas de faux positifs.
- ⇒ Mais peu sensible donc on peut compléter par une seconde technique type Western Blot ou IFI.
- ⇒ Note : attention aux IgG passives par transfusions ou injection de gammaglobulines.

Les IgM :

- ⇒ Les techniques automatisées sont très sensibles et précoces.
- ⇒ Mais PEU spécifiques donc beaucoup de faux positif. On fait donc une seconde technique : ISAGA qui est plus spécifique.
- ⇒ On recherchera aussi les IgG si les IgM sont +
- ⇒ Si on a IgM + et IgG + on fera une mesure de l'avidité (= méthode pour dater la contamination).

2.1.3 Que faire si présence d'IgM ?



On voit que si on a Positivité des IgM & des IgG on fait un test d'avidité qui va nous permettre de dater la contamination qui peut avoir eu lieu entre 1 mois et 1 an voir plus.

- Si Avidité élevée ($>0,30$): immunité ancienne
- Si Avidité faible ($<0,30$): → **non interprétable**

Une avidité faible peu signifier soit une contamination récente et donc potentiellement à risque OU une contamination très ancienne donc le taux d'IgG aurait diminué au cours du temps.

Note : C'est une technique très fiable.

Note : L'IgM N'EST PAS SYNONYME DE SÉROCONVERSION CHEZ LA FEMME ENCEINTE

2.1.4 Exemples concrets :

Exemple n°1 :

- Grossesse 3 mois : IgG = 0, IgM = 0
 - Suivi sérologique nécessaire
- Grossesse 4 mois : IgG = 0, IgM = 0
- Grossesse 5 mois : IgG = 0, IgM = 12 (seuil 1)
 - **ISAgA (Spécificité IgM) ++++++**
 - Traitement par Rova Grossesse
 - Contrôle à 5,5 mois :
IgG = 9 (seuil 6) , IgM = 18
- Vrai séroconversion pendant la grossesse
0,3 à 0,4% des femmes enceintes

Exemple n°2 :

Pharmaétudes

- Grossesse 3 mois : IgG = 239, IgM = 5,5 (Pos)
 - **ISAgA (Spécificité IgM) ++++++**
 - **Avidité : 0,35 (forte)**
 - Pas de Traitement par Rova = grossesse normale = contamination antérieure à la grossesse.
 - Correspond à **1%-1,5%** des suivis de grossesse

Exemple n°3 :

- Grossesse 3 mois : IgG = 0 IgM = 1,5 (Pos)
 - **ISAgA (Spécificité IgM) : négatif (ou 0)**
 - Pas de Traitement par Rova = grossesse normale = poursuivre le suivi sérologique à 15 jours puis normalement.
 - Correspond à **0,5-1%** des suivis de grossesse
 - **IgM + : n'affolez pas la patiente, mais expertise obligatoire** par un laboratoire spécialisé

2.2 Deuxième étape :

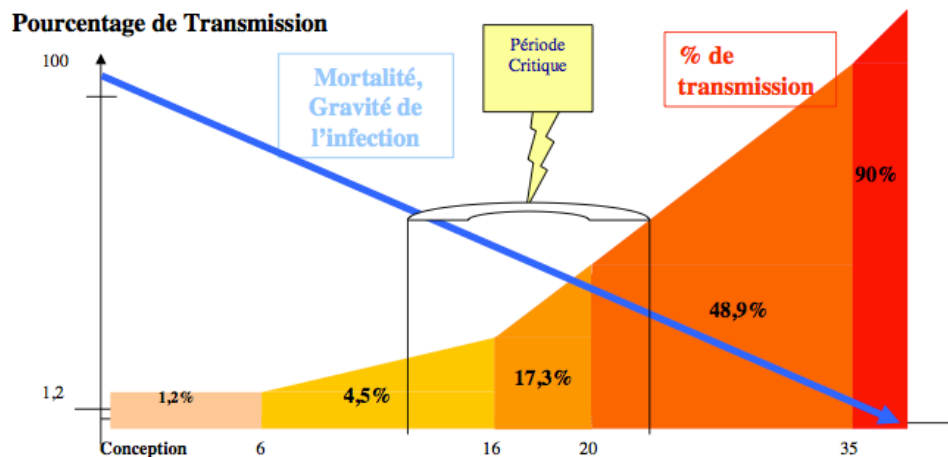
- Il faut prouver la transmission materno-fœtale (TMF) qui a lieu dans 29% des cas.

1er trimestre : transmission < 10 %, très souvent perte fœtale

2ème trimestre : transmission 30 %, atteinte grave possible

3ème trimestre : transmission >50 %, atteinte infraclinique

La **PERIODE CRITIQUE** se situe entre **10 & 24 SEMAINE D'AMENORHEES** car cette période combine un **RISQUE ACCRU** de transmission et une **GRAVITE IMPORTANTE** de la pathologie.



2.2.1 Diagnostic anté-natal

Ponction de Liquide Amniotique (L.A.)

après 4 semaines après contamination ou après 18 SA

→ Diagnostic **direct** du parasite par **PCR**, **inoculation à la souris**

→ **Sensibilité imparfaite : 80 %**

Note : l'inoculation à la souris peut permettre

d'affirmer un diagnostic de toxoplasmose lorsque la PCR est négative mais il faut 45 jours pour que la culture de toxoplasma gondii soit effective.

2.2.2 Diagnostic post-natal (à la naissance)

Placenta : ==> Diagnostic direct du parasite par **PCR**, **inoculation à la souris**

Suivi sérologique mère et enfant :

→ **Sensibilité imparfaite (80 % à la naissance, 95% à 2 mois et 100% à 1 an)**

2.2.3 Les techniques de diagnostic direct

⇒ **Inoculation à la souris**

⇒ **La PCR +++ :** sensible à 80% elle permet de différencier les différentes souches pathogènes.

Contamination	Gravité	Fréquence TMF (%)	Sb (%) PCR-LA	Suivi pédiatrique (Toxo +)(%)
1 ^{er} trimestre	++++ (FC spontanée)	10%	→ 40% TMF différée ?	→ < 5%
2 ^{ème} trimestre	+++ (Malformation, Calcification)	30 %	→ 95%	→ 20 %
3 ^{ème} trimestre	+/- (Infraclinique)	> 50 %	→ 60 %	→ 75 %

2.2.4 Suivi pédiatrique

Pharmaetudes

Intérêt du suivi :

- ⇒ Car à la naissance l'infection du nouveau né est infra-clinique dans 90% des cas si contamination tardive.
- ⇒ Car si la contamination se fait en fin de grossesse on ne fait pas de prélèvement de liquide amniotique (car risque invasif).
- ⇒ Car la PCR n'a une sensibilité que de 80%.
- ⇒ Car en l'absence de suivi et de traitement il peut y avoir des lésions tardives pour l'enfant.

Exemples concrets :

Exemple n°1 :

■ Cas 1

Contamination maternelle à 33 SA, diagnostic 37 SA.

Serologie Mère	IgG (>6)	IgM(>1)	Enfant	IgG (>6)	IgM (>1)
Naissance	79	13,2		122	0,1
5 jours	65	9,4		89	0,11
1 mois	60	8,9		98	0,2
4 mois	61	7,7		272	5,5
				→ TMF, diagnostic tardif	
				→ Intérêt de l'analyse du placenta	

Exemple n°2 :

■ Cas 2

Contamination à 15 SA, l'accouchement

Serologie Mère	IgG	IgM
Naissance	67	0,1
5 jours	65	0,1
2 mois	360	0,8
4 mois	250	0,7
6 mois	218	0,7
9 mois	190	0,6
12 mois	158	0,5

3 Prise en charge

Sérologie de toxoplasmose de la patiente négative à 12 SA

Sérologie mensuelle jusqu'à l'accouchement et dans le mois suivant l'accouchement.

Recommandations hygiénodietétiques :

- ⇒ Se laver les mains avant chaque repas,
- ⇒ Laver soigneusement les fruits et légumes souillés de terre,
- ⇒ Consommer la viande bien cuite et / ou après un séjour de plusieurs jours au congélateur,
- ⇒ Éviter les contacts avec les chats et leur litière pendant la grossesse.

Les sérologies réalisées à 16 et 20 SA sont négatives, MAIS la 4ème sérologie, à 24 SA est positive.

- ⇒ On a IgG = 400 UI / ml et présence d'IgM.
- ⇒ L'examen clinique de la femme enceinte est normal.

La mère présente une toxoplasmose asymptomatique qui est la forme la plus fréquente chez l'adulte. La séroconversion est survenue au cours du 5^e mois (20 SA) nous sommes donc dans la période critique et le risque de contamination foetale est de l'ordre de 10 à 20 % . .

Risques foetaux : toxoplasmose congénitale avec,

- ⇒ malformation cérébrale : hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes, microcéphalie,
- ⇒ atteintes oculaires : chorioretinite, microphthalmie, cataracte,
- ⇒ atteinte hépatique (plus rare) : hépatomégalie, ascite.

On place la mère sous Spiramycine (Rovamycine*) per os, 9 g par jour jusqu'à l'accouchement.

- ⇒ Traitement parasitostatique d'efficacité certaine mais limitée : réduit de moitié le risque de contamination foetale.

On doit ensuite rechercher si il y a eu ou non une atteinte foetale :

Echographies répétées, au moins mensuelles, à la recherche de : hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes, microcéphalie, hépatomégalie, ascite.

- ⇒ Les complications oculaires ne sont pas détectables in utero.

Amniocentèse, au moins 4 semaines après la séroconversion, et recherche du toxoplasme dans le liquide amniotique par PCR.

Notes : L'inoculation à la souris, bien que globalement moins sensible que la PCR, est utile en cas de PCR négative.

L'amniocentèse comporte un risque de perte foetale de 1 %. Elle a supplanté le prélèvement de sang foetal qui nécessite un opérateur très expérimenté et comporte un risque de perte foetale de 1 à 2 %.

A ce moment là 2 cas de figure :

1- La recherche du toxoplasme dans le liquide amniotique est négative :

Le **foetus est actuellement indemne** mais une transmission maternofoetale secondaire du toxoplasme (bien que rare) ne peut pas être écartée :

- ⇒ Le traitement par spiramycine doit être poursuivi jusqu'à l'accouchement. La surveillance échographique doit être poursuivie jusqu'à l'accouchement.

2- La recherche du toxoplasme dans le liquide amniotique est positive :

Ce résultat **affirme la toxoplasmose congénitale**, mais **ne permet pas d'en préciser la gravité**.

Le traitement parasitostatique par **spiramycine** doit être remplacé par une association **pyriméthamine- sulfamide FANSIDAR®** :

- ⇒ Traitement per os (posologie et durée variables selon les équipes),

⇒ **Associé à de l'acide folinique LEDERFOLDINE®**

⇒ Sous stricte surveillance, en particulier hématologique (risque d'agranulocytose) et dermatologique (syndrome de Lyell).

Ce traitement a une activité parasiticide puissante. Malgré le caractère exceptionnel de ces complications, leur gravité explique qu'il n'est habituellement pas prescrit sans preuve de la contamination foetale.

⇒ La surveillance échographique doit être poursuivie jusqu'à l'accouchement.

Interruption volontaire de grossesse : les indications de l'interruption médicale de grossesse (IMG) se sont beaucoup raréfiées. La preuve de la transmission maternofoetale, après amniocentèse, est une condition nécessaire mais non suffisante.

L'IMG sera discutée au cas par cas mais n'apparaît pleinement légitime que dans les séroconversion précoces (premier trimestre) ou associées à la présence de signes échographiques de gravité (tels que hydrocéphalie ou microcéphalie).

Elle suppose le consentement éclairé de la patiente et l'accord écrit d'un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Dernière possibilité : La recherche du toxoplasme dans le liquide amniotique a été négative et la surveillance clinique et échographique ultérieure de la grossesse a été normale.

Prise en charge à la naissance :

Recherche d'une transmission maternofoetale tardive (survenue après l'amniocentèse) :

- ⇒ sérologie et recherche du toxoplasme par PCR chez le nouveau-né,
- ⇒ inoculation du sang du cordon à la souris.
- ⇒ Recherche du toxoplasme par PCR
- ⇒ et inoculation à la souris de liquide amniotique prélevé lors de l'accouchement.
- ⇒ Bilan néonatal.

Sont indispensables : **examen clinique**, en particulier neurologique et mesure du périmètre crânien, fond d'oeil, radiographie du crâne et échographie transfontanellaire, **biologie hépatique**.
Selon les cas : électroencéphalogramme, ponction lombaire, scanner.

Traitement :

- ⇒ **Enfant indemne :** surveillance de la sérologie IgG de l'enfant.
- ⇒ **Enfant atteint :** traitement curatif par association pyriméthamine-sulfamide pendant 1 an. Surveillance régulière et prolongée, en particulier biologique et ophtalmologique.