



Diagnostic et prise en charge de la toxoplasmose pendant la grossesse

Pr Ag Rym Ben Abdallah

Laboratoire Parasitologie-Mycologie

Institut Pasteur Tunis

Rappel théorique

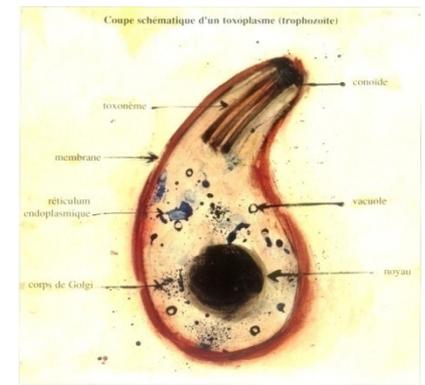
INTRODUCTION

- Zoonose
- Due à un Protozoaire:
Toxoplasma gondii
- Cosmopolite
- Fréquente en Tunisie
- Bénigne chez le sujet immunocompétent
- **Grave** chez le sujet immunodéprimé
et chez la **femme enceinte**

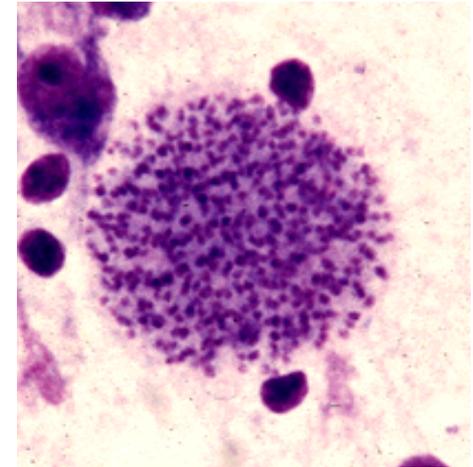


Le Parasite

Tachyzoïte: forme proliférative de multiplication intracellulaire



Le kyste (Brazzoïtes): forme de quiescence (tissus nerveux, muscles)



Oocystes (sporozoïtes): forme de résistance

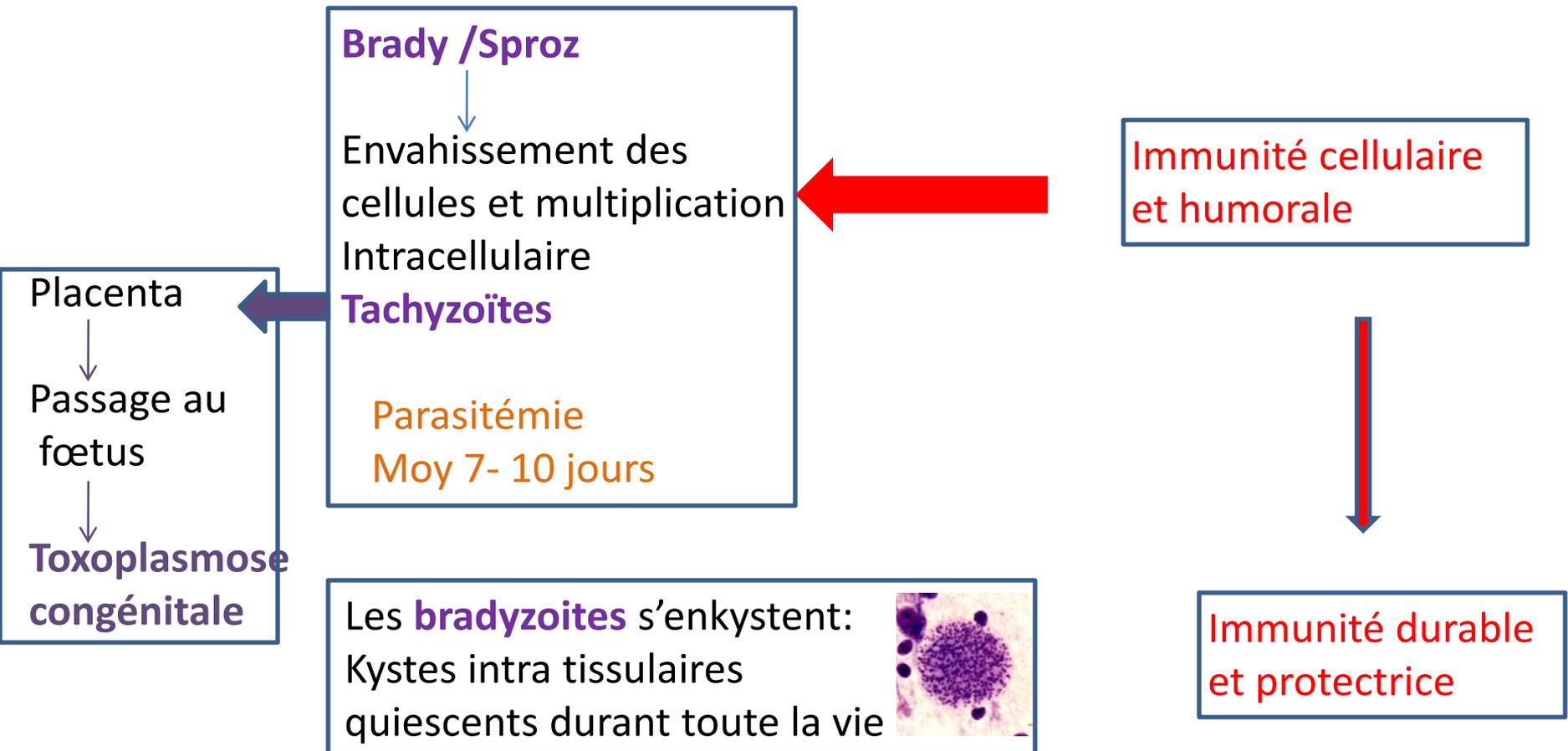


Modalités de contamination

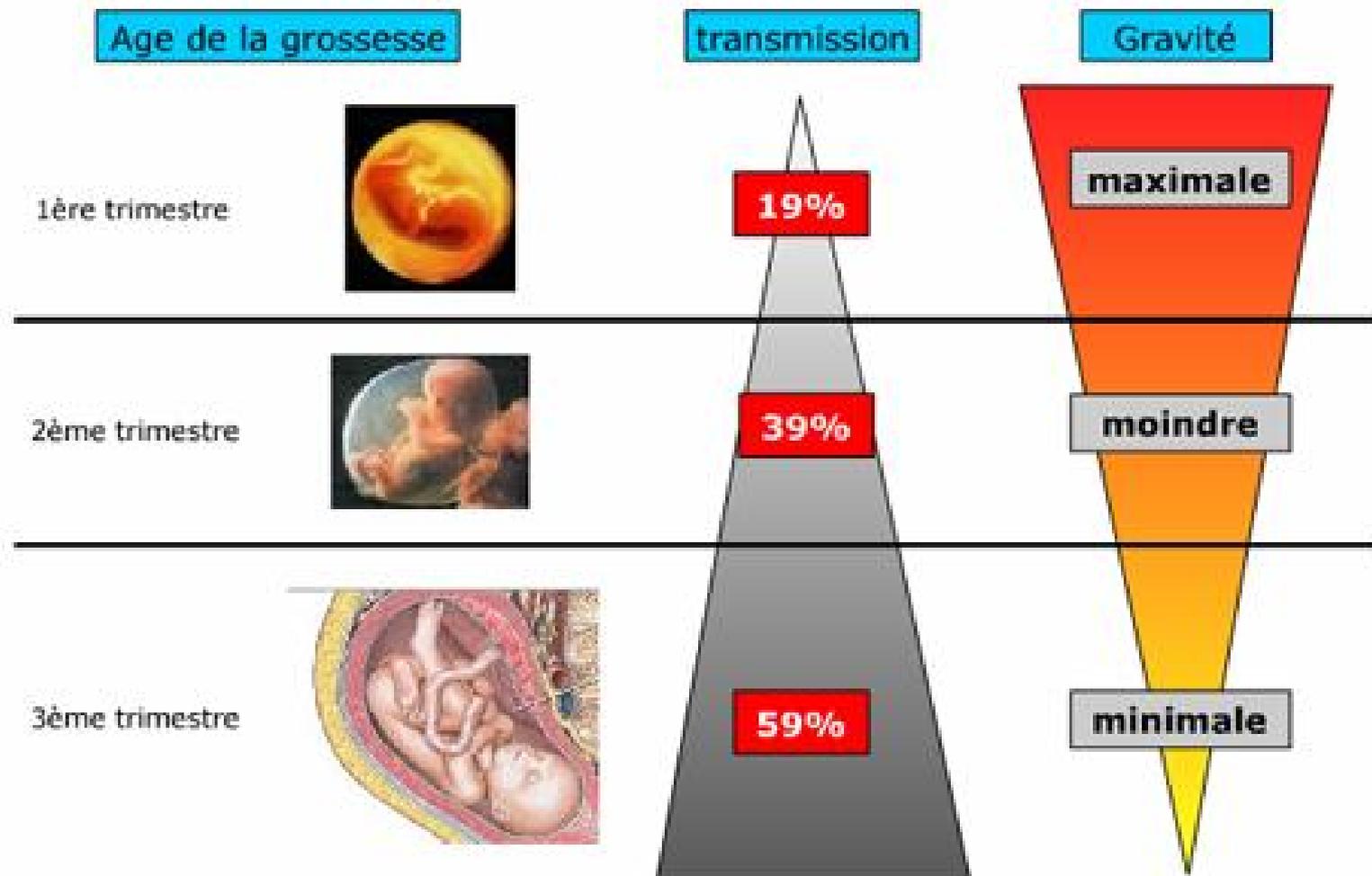
- Ingestion de viande insuffisamment cuite (Kystes)
- Ingestion d'aliments souillés (oocystes)
- Transplacentaire (Tachyzoïtes)
- Transplantation (Moelle/organes)
- Accidentelle (Tachyzoïtes)
- Transfusion sanguine (Tachyzoïtes)

Pathogénie et clinique

Primo-infection toxoplasmique pendant la grossesse



Le risque de passage foetal augmente avec l'âge de la grossesse mais la gravité des lésions diminue



Toxoplasmose congénitale

Infection en début
de grossesse



Passage des
tachyzoites

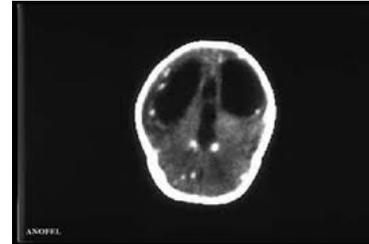


SI immature

- Hydrocéphalie
- Calcifications
- Mort fœtal in utéro
- Avortement
- choriorétinite



Fig 1 : TDM. Hydrocéphalie.



Grossesse menée à terme: naissance
Enfant malformé



Toxoplasmose congénitale

Infection en fin
de grossesse

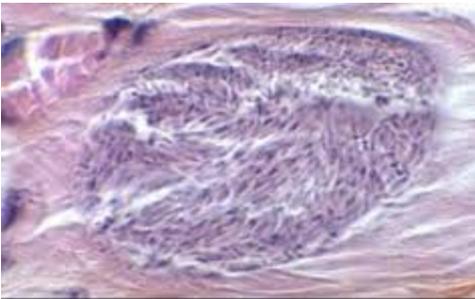


Passage des
tachyzoïtes



SI + mature

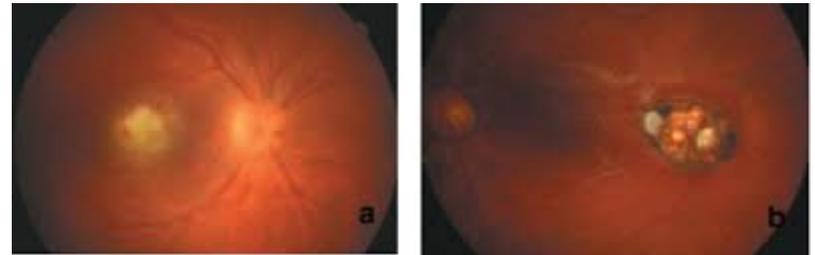
Enkystement au niveau
de la rétine



Naissance
Enfant normal



Fond d'œil: **choriorétinite**



Naissance
Adolescence
Adulte

Diagnostic biologique

Dépistage sérologique de la toxoplasmose pendant la grossesse

Sérologie de la toxoplasmose

=

examen **obligatoire** dans le bilan **prénatal**

Recherche systématique des anticorps anti-toxoplasmiques: **IgG** et **IgM**

Techniques utilisées

- Dye test: test de référence, IgG/IgM/IgA
- Immunofluorescence indirecte: spécifique, IgG /IgM
- Agglutination directe / Agglutination sensibilisée/
Hémagglutination
- **ISAGA** (Immuno Sorbent Agglutination Assay): sensible, IgM, IgA
- **ELISA** (E nzyme L inked I mmuno S orbent A ssay) : sensible+++
 - Indirecte (IgG)
 - Double sandwich (IgM)
 - Avidité des IgG**

Avidité des IgG

Dater l'infection toxoplasmique

Tester l'affinité des IgG vis-à-vis à *Toxoplasma gondii*

$$\text{Indice d'Avidité (IA)} = \frac{\text{DO avec urée}}{\text{DO sans urée}} \quad \text{Lecolier et al.}$$

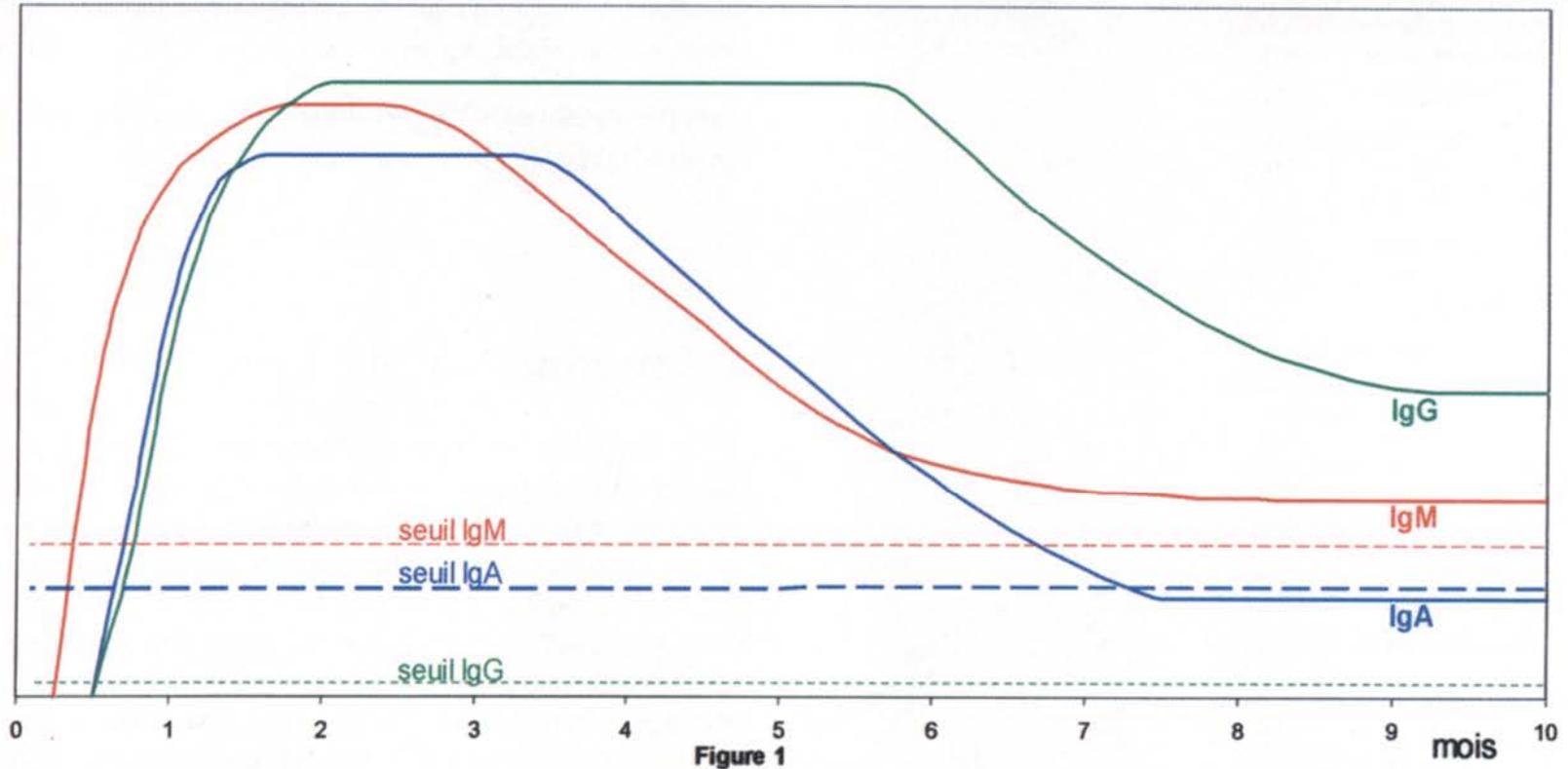
Biorad : IA < 0,4 faible avidité

0,4 < IA < 0,5 avidité intermédiaire

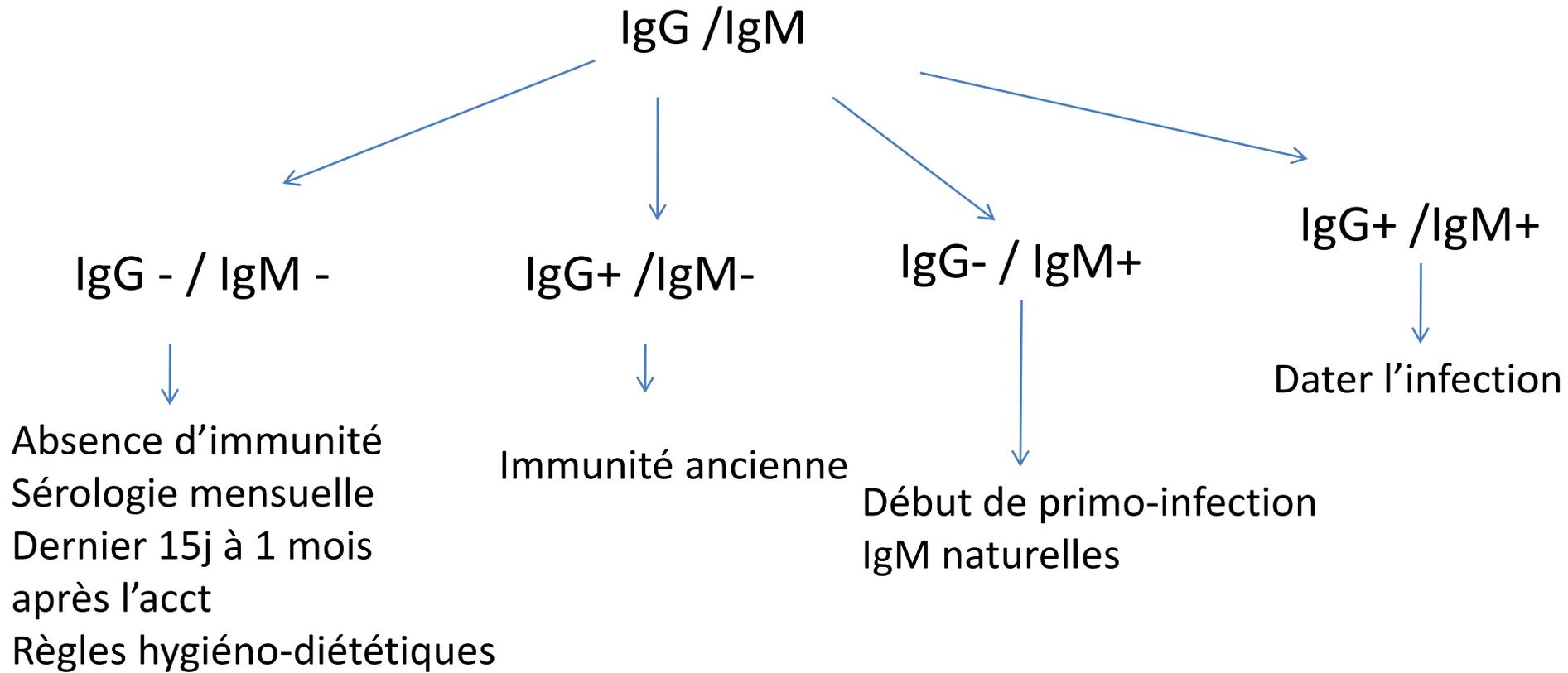
IA > 0,5 forte avidité

Exclue une infection récente de moins de 20 semaines

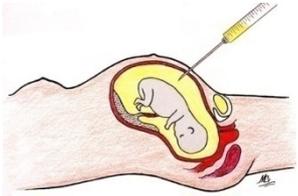
Figure 1 / Cinétique d'évolution des anticorps IgC, IgM et IgA au cours d'une toxoplasmose évolutive (schéma théorique).



Stratégie du diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte



Diagnostic anténatal: recherche de l'ADN parasite au niveau du liquide amniotique



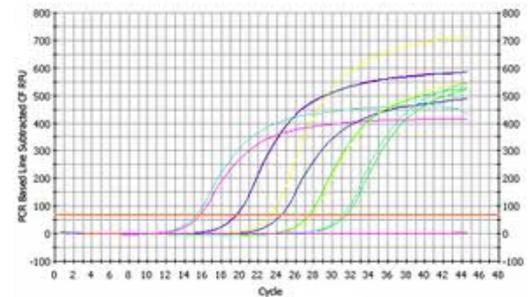
- Ponction du liquide amniotique

- **Inoculation à la souris**



- **PCR**

- sensible
- rapide
- PCR qualitative (1989) → Faux positifs
- PCR quantitative ++++(spécifique, ↓risque contamination)



Stratégie du diagnostic de la toxoplasmose congénitale pendant la grossesse

Résultat PCR

```
graph TD; A[Résultat PCR] --> B[Positif: TC]; A --> C[Négatif]; A --> D[Quelque soit le résultat de la PCR]; B --> B1[Arrêt ttt préventif]; B --> B2[ttt curatif]; B --> B3[Échographies++]; C --> C1[Poursuite ttt préventif jusqu'à l'accouchement]; C --> C2[Échographies++]; D --> D1[Anomalies fœtales à l'échographie]; D --> D2[Proposer une ITG]; D --> D3[Consentement parents+++];
```

Positif: **TC**

Arrêt ttt préventif
ttt curatif
Échographies++

Négatif

Poursuite ttt préventif jusqu'à l'accouchement
Échographies++

Quelque soit le résultat de la PCR

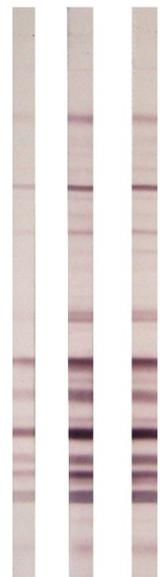
Anomalies fœtales à l'échographie
Proposer une ITG
Consentement parents+++

Diagnostic néo et postnatal de la toxoplasmose congénitale

- Bilan clinique: FO, ETF, Rx crâne
- Recherche du parasite ou de son ADN au niveau du placenta:
PCR / inoculation à la souris
- Bilan sérologique:
 - ELISA IgG /IgM
 - ISAGA IgM
 - **Western blot (profil comparatif)**

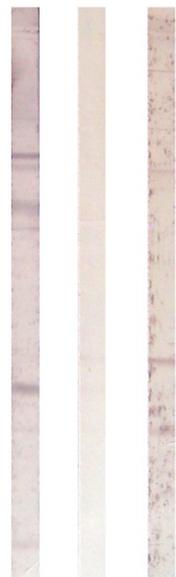
Western blot: IgG /IgM (Profil comparatif)

Profil comparatif mère-bébé, bébé-bébé



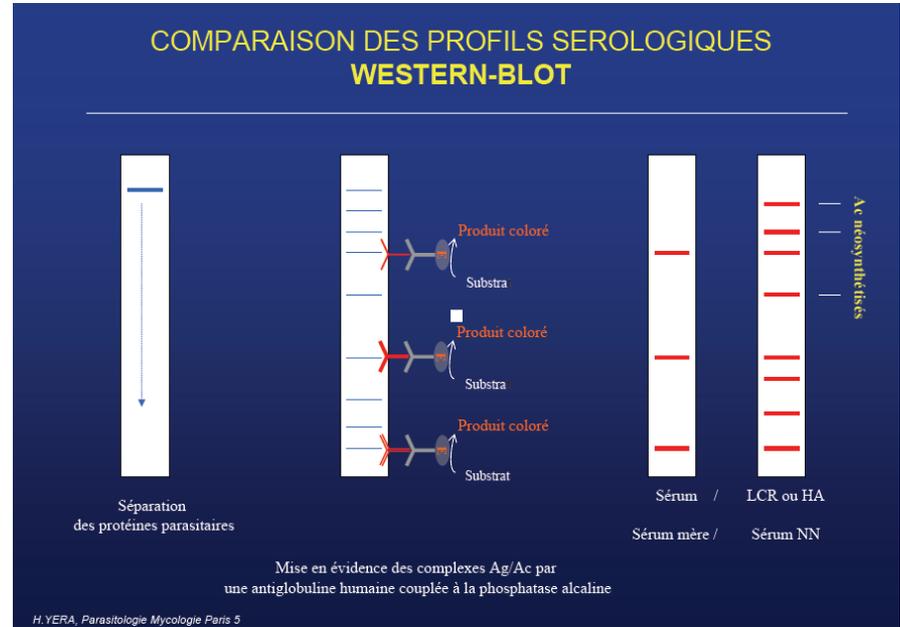
m j1 j10

IgG



m j1 j10

IgM



Stratégie du diagnostic de la toxoplasmose congénitale à la naissance

Diagnostic anténatal négatif ou non pratiqué



Inoculation du placenta à la souris/PCR

ELISA IgG / IgM ISAGA IgM

Sérum mère /sang du cordon/J1: profil comparé (western blot)



Suivi sérologique ultérieur de l'enfant

Prélèvement j10, M1, pour sérologie standard et

Profil immunologique comparé des sérums du bébé



Suivi sérologique ultérieur de l'enfant

Sérologies mensuelles par sérologie standard

jusqu'à disparition des IgG maternelles

Cas clinique

Cas clinique

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à **16 SA** a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG 50 UI/ml ELISA IgM positive

Que pensez- vous de ce profil sérologique?

A- Primo-infection toxoplasmique pendant la grossesse

B- Primo-infection toxoplasmique récente

C- Primo-infection toxoplasmique récente probable

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à 16 SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG 50 UI/ml ELISA IgM positive

Quel examen demandez-vous **sur ce prélèvement** pour s'orienter vers ce diagnostic?

Mesure de l'avidité des IgG

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à 16 SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG 50 UI/ml ELISA IgM positive

Indice d'avidité des IgG = 0,3

Quelle est votre conclusion?

A- Primo-infection toxoplasmique pendant la grossesse

B- Primo-infection toxoplasmique récente

C- Ce résultat ne permet pas d'exclure une infection toxoplasmique de moins de 20 semaines. Sérologie à contrôler dans 15 jours

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à 16 SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG **50** UI/ml ELISA IgM positive

Indice d'avidité des IgG = **0,3**

Le 1/02/2013: ELISA IgG **350** UI/ml ELISA IgM positive

Interprétez ce résultat

Élévation significative du titre d'IgG

Il s'agit d'une infection toxoplasmique évoluant depuis moins de 3 mois

Vu l'âge de la grossesse, il s'agit d'une primo-infection toxoplasmique pendant la grossesse

Mme F, âgée de 29 ans, la sérologie toxoplasmique pratiquée à **16** SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG **50** UI/ml ELISA IgM positive

Indice d'avidité des IgG = 0,3

Le 1/02/2013: ELISA IgG **350** UI/ml ELISA IgM positive

Quelle est la probabilité de passage du parasite vers le fœtus?

La primo-infection est survenue probablement entre T1-T2, le risque de transmission materno-fœtale est environ de 30%.

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à 16 SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG 50 UI/ml ELISA IgM positive

Indice d'avidité des IgG = 0,3

Le 1/02/2013: ELISA IgG 350 UI/ml ELISA IgM positive

Devant la survenue de l'infection toxoplasmique chez cette parturiente, pendant la grossesse, Quelle est votre conduite à tenir?

Traitement préventif par spiramycine (9MU/j en 3 prises)

Surveillance échographique rapprochée

Prévoir le diagnostic anténatal

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à 16 SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG 50 UI/ml ELISA IgM positive
Indice d'avidité des IgG = 0,3

Le 1/02/2013: ELISA IgG 350 UI/ml ELISA IgM positive

Vous recevez le liquide amniotique , comment le testez vous, que vérifiez vous?

Recherche de *Toxoplasma gondii* par PCR

Terme de la grossesse >18 SA

Délai entre la date présumée de l'infection et l'amniocentèse est > 4 semaines

Acheminement direct au laboratoire

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à 16 SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG 50 UI/ml ELISA IgM positive
Indice d'avidité des IgG = 0,3

Le 1/02/2013: ELISA IgG 350 UI/ml ELISA IgM positive
PCR sur liquide amniotique: **Positif**

Échographie fœtale: normale

Interprétez ce résultat et indiquez votre conduite à tenir

Il s'agit d'une toxoplasmose congénitale

Il faut changer la spiramycine pour un traitement curatif

Il faut renforcer la surveillance échographique

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à 16 SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG 50 UI/ml ELISA IgM positive

Indice d'avidité des IgG = 0,3

Le 1/02/2013: ELISA IgG 350 UI/ml ELISA IgM positive

PCR sur liquide amniotique: **Positif**

Échographie fœtale: normale

Dans ce cas que prescrivez-vous à cette parturiente?

Malocide[®] (pyriméthamine) 1 cp à 50mg/jour

Adiazine[®] (sulfadiazine) 6 cp à 500mg/jour en trois prises

Léderfoline[®] 25mg (acide folinique) 2 cp tous les 7 jours

ou

Fansidar[®] (Pyriméthamine et sulfadoxine) 1 cp/20Kg tous les 10 jours

Léderfoline[®] 25mg (acide folinique) 2 cp tous les 7 jours

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à 16 SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG 50 UI/ml ELISA IgM positive

Indice d'avidité des IgG = 0,3

Le 1/02/2013: ELISA IgG 350 UI/ml ELISA IgM positive

PCR sur liquide amniotique: **Positif**

Échographie fœtale: normale

Quels sont les effets secondaires qui peuvent survenir chez cette parturiente et quelles sont les modalités de surveillance?

Des effets secondaires cutanés rares mais sévères (syndrome de Lyell) sont possibles avec les Sulfamides
Hématologiques avec les deux molécules (risque d'agranulocytose)

Pendant le traitement:

Contrôler la NFS avant la première prise puis tous les 15 jours

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à 16 SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG 50 UI/ml ELISA IgM positive

Indice d'avidité des IgG = 0,3

Le 1/02/2013: ELISA IgG 350 UI/ml ELISA IgM positive

PCR sur liquide amniotique: **Négatif**

Échographie fœtale: normale

Devant une PCR négatif et l'absence d'anomalies à l'échographie fœtale, quelle sera votre conduite à tenir?

Il n'y a pas le toxoplasme dans le liquide amniotique mais cela n'écarte pas une toxoplasmose congénitale

Surveillance échographique renforcée

Continuer le traitement préventif jusqu'à l'accouchement

Insister sur le contrôle du bébé à la naissance

Mme F, âgée de 29 ans, sa sérologie toxoplasmique pratiquée à 16 SA a montré les résultats suivants:

Le 16/01/2013: ELISA IgG 50 UI/ml ELISA IgM positive

Indice d'avidité des IgG = 0,3

Le 1/02/2013: ELISA IgG 350 UI/ml ELISA IgM positive

PCR sur liquide amniotique: **Négatif**

Échographie fœtale: normale

La parturiente va bientôt accoucher, l'obstétricien vous demande ce qu'il doit prélever et vous envoyer pour tester l'enfant.
Répondez à sa question

Sérologie chez le nouveau-né (tube sec)

ELISA IgG ELISA IgM

ISAGA IgM

Western blot (en plus un tube sec pour la mère)

Pas de traitement chez le nouveau-né

PCR sur liquide amniotique: **Négatif**

Échographie fœtale: normale

Accouchement le 24/06/2013 d'un bébé apparemment sain

Résultat du bilan sérologique du nouveau-né à J1 de vie

ELISA IgG= 100 UI/ml

IgM-

ISAGA M-

Western Blot -

Interprétez ce résultat.

Le bilan sérologique est négatif

Il s'agit probablement des IgG maternelles

Est-ce que vous pouvez écarter le diagnostic de la TC?

Non

PCR sur liquide amniotique: **Négatif**

Échographie foétale: normale

Accouchement le 24/06/2013 d'un bébé apparemment sain

Résultat du bilan sérologique du nouveau-né à J1 de vie

ELISA IgG= 100 UI/ml IgM- ISAGA M-

Western Blot -

A quel rythme vous surveillez ce bébé? Et quelles sont les techniques que vous allez utiliser pour chaque contrôle?

Un suivi sérologique du bébé s'impose

J10, J30: ELISA, ISAGA, WB

Sérologie mensuelle techniques classiques

Durée: jusqu'à disparition des IgG maternelles

Voici les résultats des différentes sérologies pratiquées chez ce bébé

Age	ELISA IgG	ELISA IgM	ISAGA IgM	WB IgG IgM
J1	100 UI/ml	Négative	Négative	Négatif
J10	90 UI/ml	Négative	Négative	Négatif
1 mois	85 UI/ ml	Négative	Négative	Négatif
2 mois	60 UI/ml	Négative	Négative	
3 mois	45 UI/ml	Négative	Négative	
4 mois	23 UI/ml	Négative	Négative	
5 mois	<6 UI/ml	Négative	Négative	

Que pensez vous de ces résultats?

Disparition des IgG maternelles

TC à écarter

Dernier contrôle 1 mois après