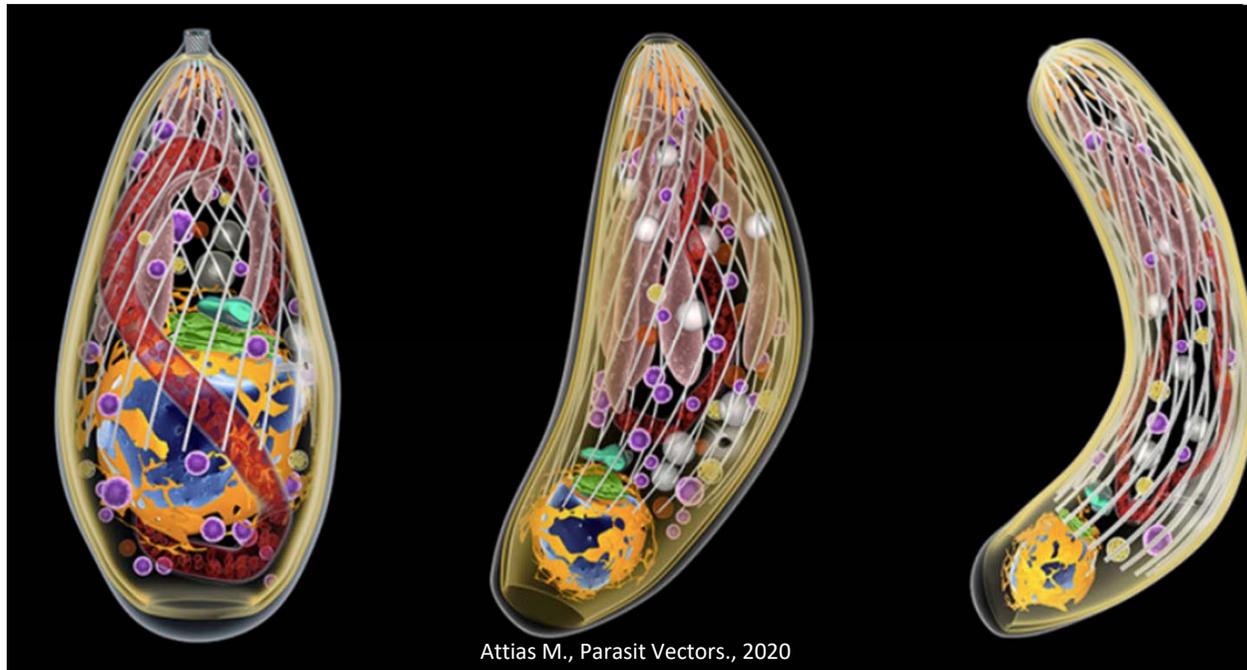
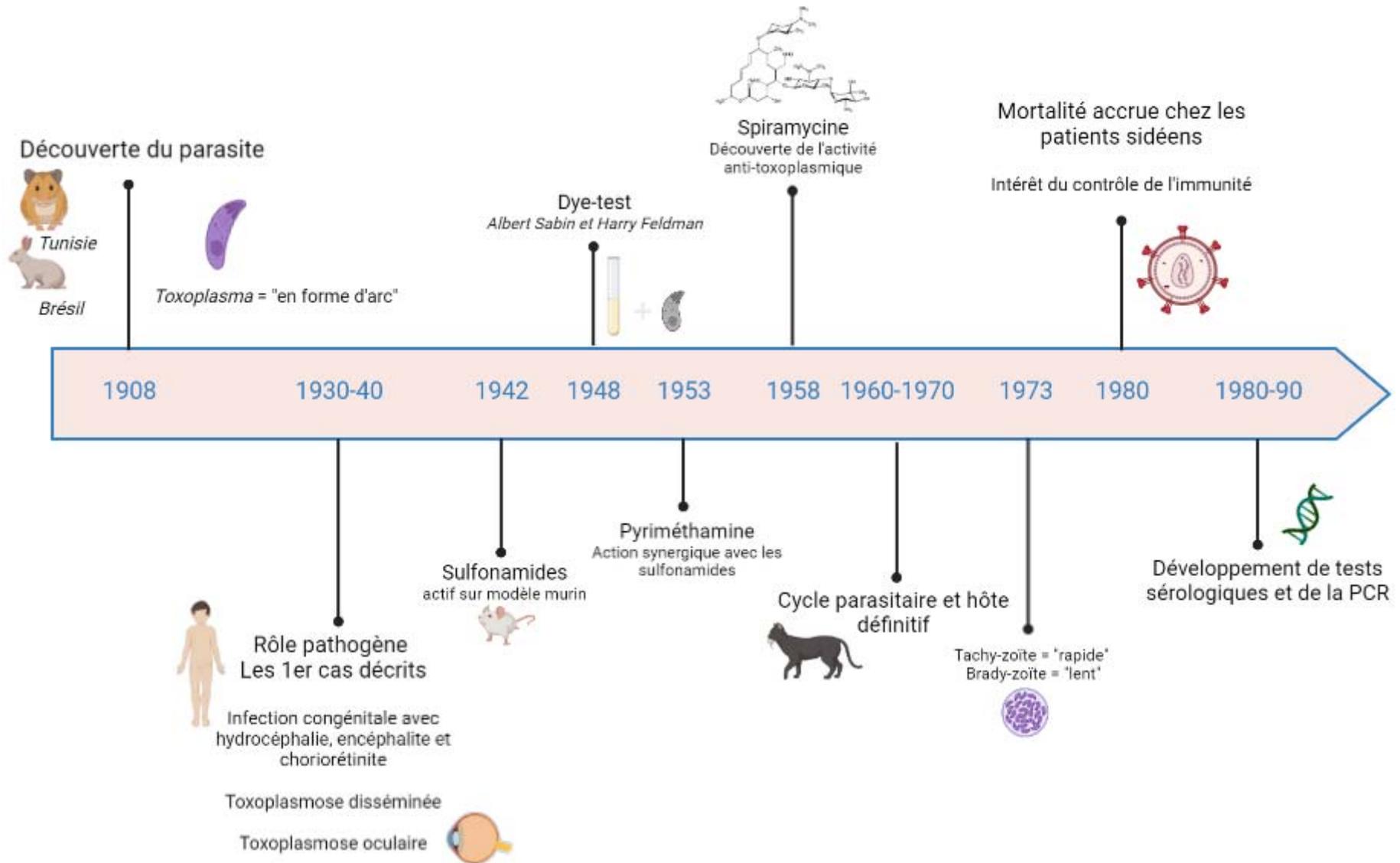


Toxoplasmose



CORDIER Camille
Laboratoire de Parasitologie-Mycoologie – CHU de Lille
camille2.cordier@chru-lille.fr
Jeudi 17 février 2022

Toxoplasma gondii : une histoire vieille de 100 ans



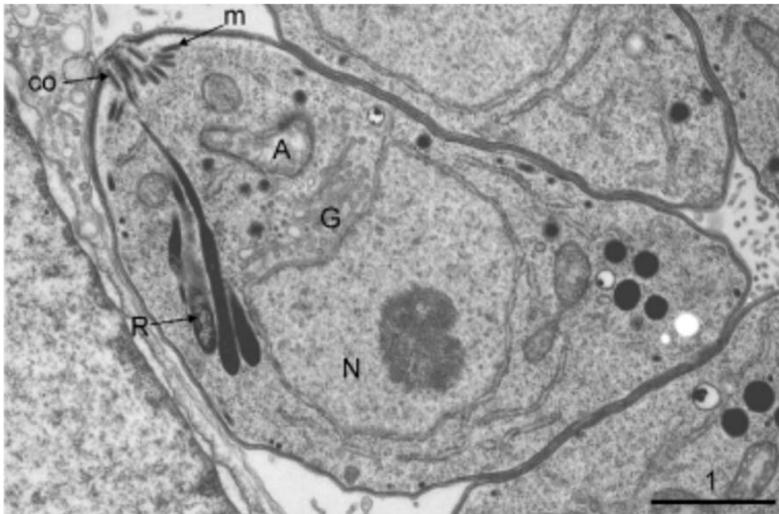
Toxoplasma gondii : un api...complexe

Parasite intracellulaire obligatoire

Protistes - Protozoaires

Phylum Apicomplexa - Complexe apical, rhoptries, micronèmes

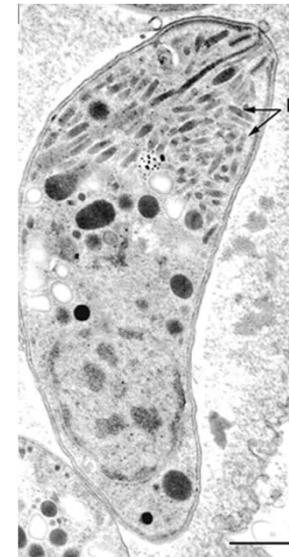
Dubremetz J. F., Cellular Microbiology, 2007



Tachyzoïte *T. gondii*

A, apicoplast; co, conoid; G, golgi; m, micronemes; N, nucleus; R, rhoptries. Échelle = 1 μ m.

Dubremetz J. F., International Journal for Parasitology, 2009



Bradyzoïte *T. gondii*

Micronemes (M). Échelle = 500 nm.

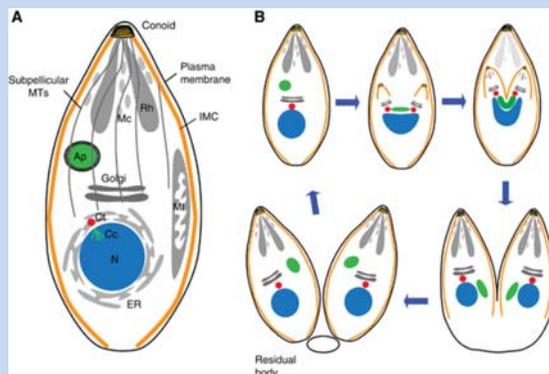
Toxoplasma gondii : différentes formes

Tachyzoïte

Dissémination, phase aigüe

Cellules du système RE
(macrophages)

Forme asexuée, libre, fragile



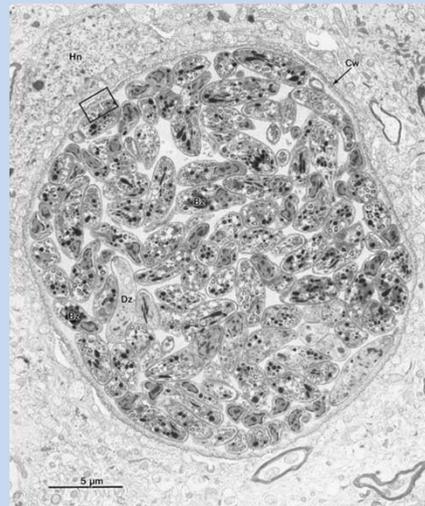
Jacot *et al.*, EMBO J., 2013

Bradyzoïte

Kyste intracellulaire

Latence (tissus pauvres en
anticorps)

Forme de résistance



Dubey J. P. *et al.*, Clin Microbiol Rev., 1998

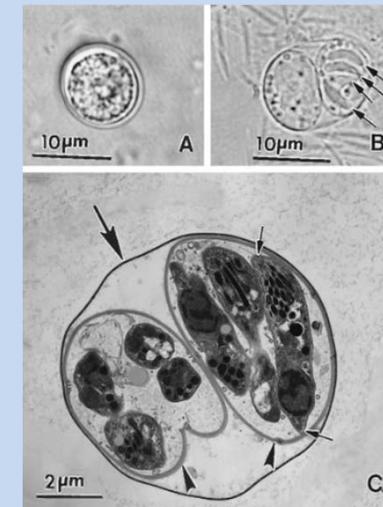
Oocyste

Produit de la reproduction sexuée
(félidés) = **zoonose**

Sporulation → 2 sporocystes (2 x
4 sporozoïtes)

Milieu extérieur

Forme de résistance et de
contamination



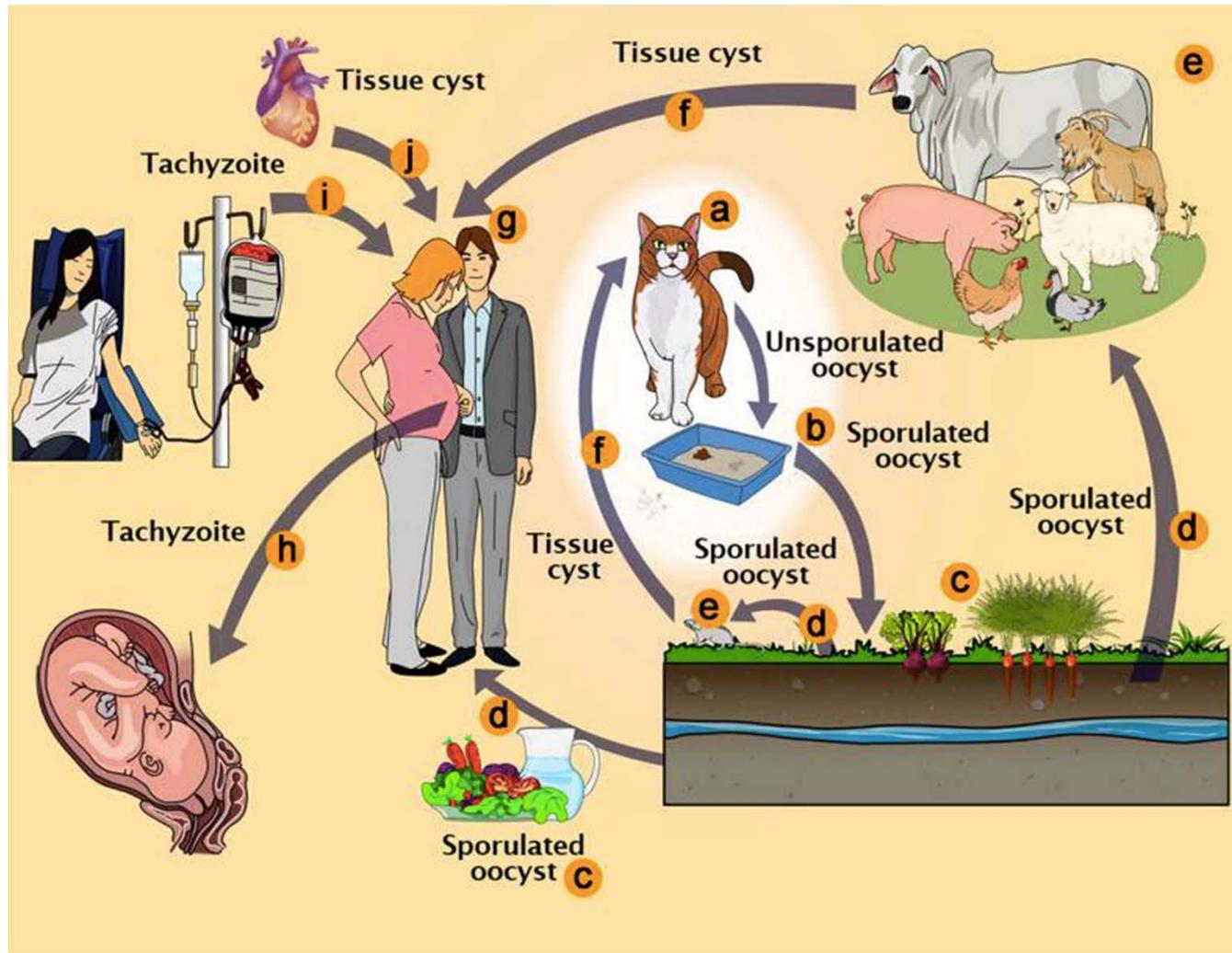
Dubey J. P. *et al.*, Clin Microbiol Rev., 1998

Toxoplasma gondii : sources de contamination

Ingestion d'ocystes matures contenant les sporozoïtes

Ingestion de kystes contenant les bradyzoïtes

Transmission materno-fœtale des tachyzoïtes

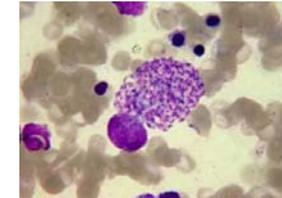


Toxoplasma gondii : physiopathologie



Oocystes
→ Sporozoïtes

Kystes tissulaires
→ Bradyzoïtes



Forme tachyzoïte : multiplication rapide, cellules du SRE

Invasion des cellules digestives

Parasitémie – dissémination

Infection des cellules neurologiques,
musculaires, rétine...

Échappement immunitaire/ inhibition de la
fusion phagolysosomiale

Forme bradyzoïte → Enkystement
(muscles, œil, SNC)

Latence parasitaire

Réactivation
(déficit de l'immunité
cellulaire)

4 à 6 semaines

Toxoplasma gondii : différentes facettes cliniques

Toxoplasmose congénitale (TC)

Rares en France = 153 cas de TC en 2017

Formes sévères rares

Sérologie mensuelle des femmes enceintes séronégatives

Prévalence = 33% en 2017 en France

Biologie moléculaire en pré- et post-natal si séroconversion

Sérologie du bébé si séroconversion (mère)

Toxoplasmose de l'immunodéprimé

Primo-infection **ou** réactivation

Déficit de l'immunité cellulaire T
VIH CD4 < 100/mm³ / greffe de moelle / transplantation d'organes / maladie de Hodgkin, lupus sous corticothérapie, ...

Formes localisées

cérébrales (+ fréquente), oculaires, pneumopathies

Formes disséminées

fièvre isolée ± localisations secondaires (pulmonaires, hépatiques, cardiaques,...)

Sérologie peu informative

Biologie moléculaire (LBA, LCR, humeur aqueuse, biopsie ganglionnaire)

Examen direct

Toxoplasmose de l'immunocompétent

Asymptomatique (80-90% cas)

Syndrome pseudo-grippal / mononucléosique (15-20%) : fièvre, adénopathies, asthénie

Évolution bénigne et guérison spontanée

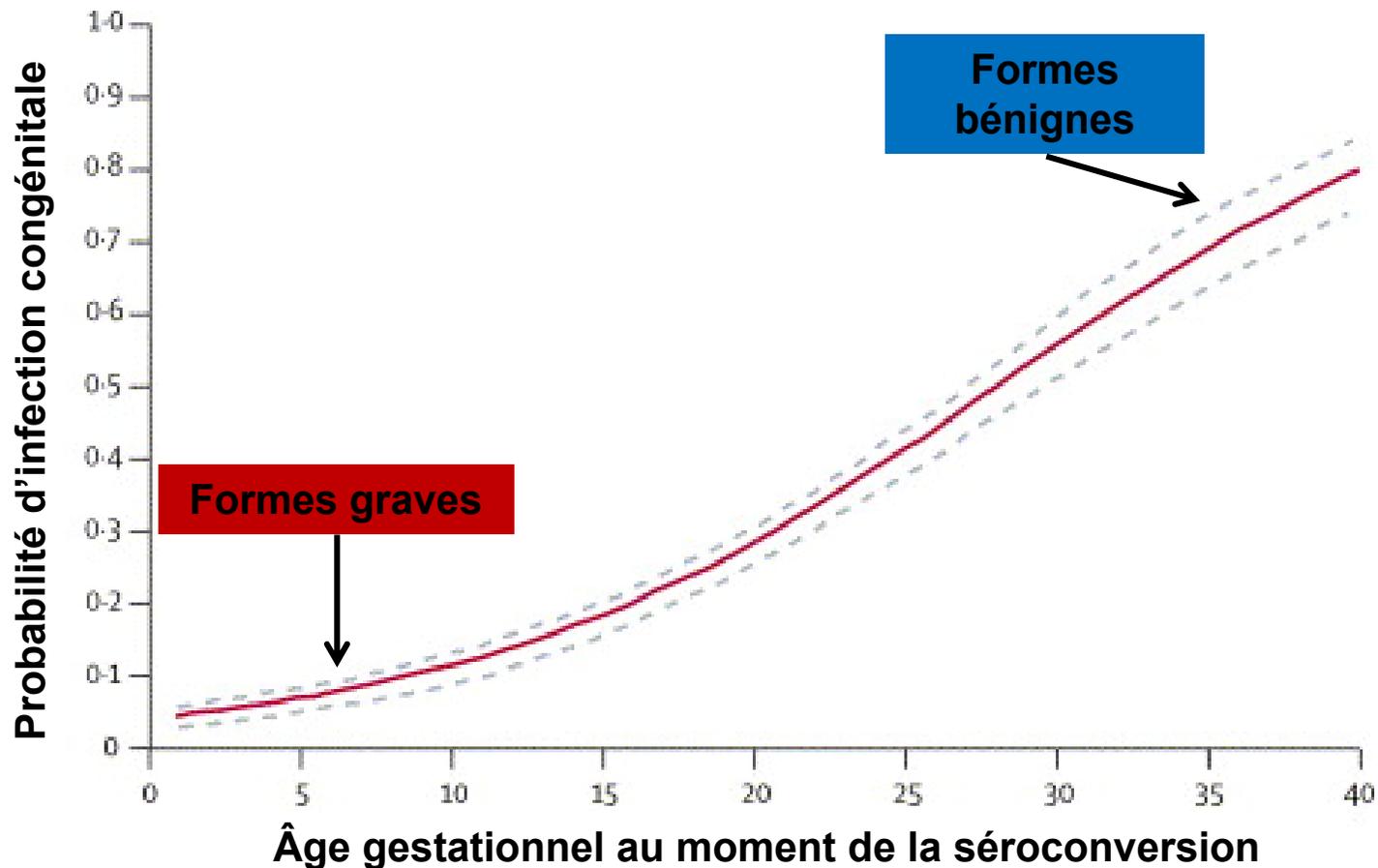
Formes aiguës (rares) *oculaire, atteintes cardiaques, musculaires, toxoplasmose disséminée*

Sérologie

Toxoplasmose congénitale : physiopathologie

Risque de transmission et symptomatologie en fonction de la date de la primo-infection maternelle

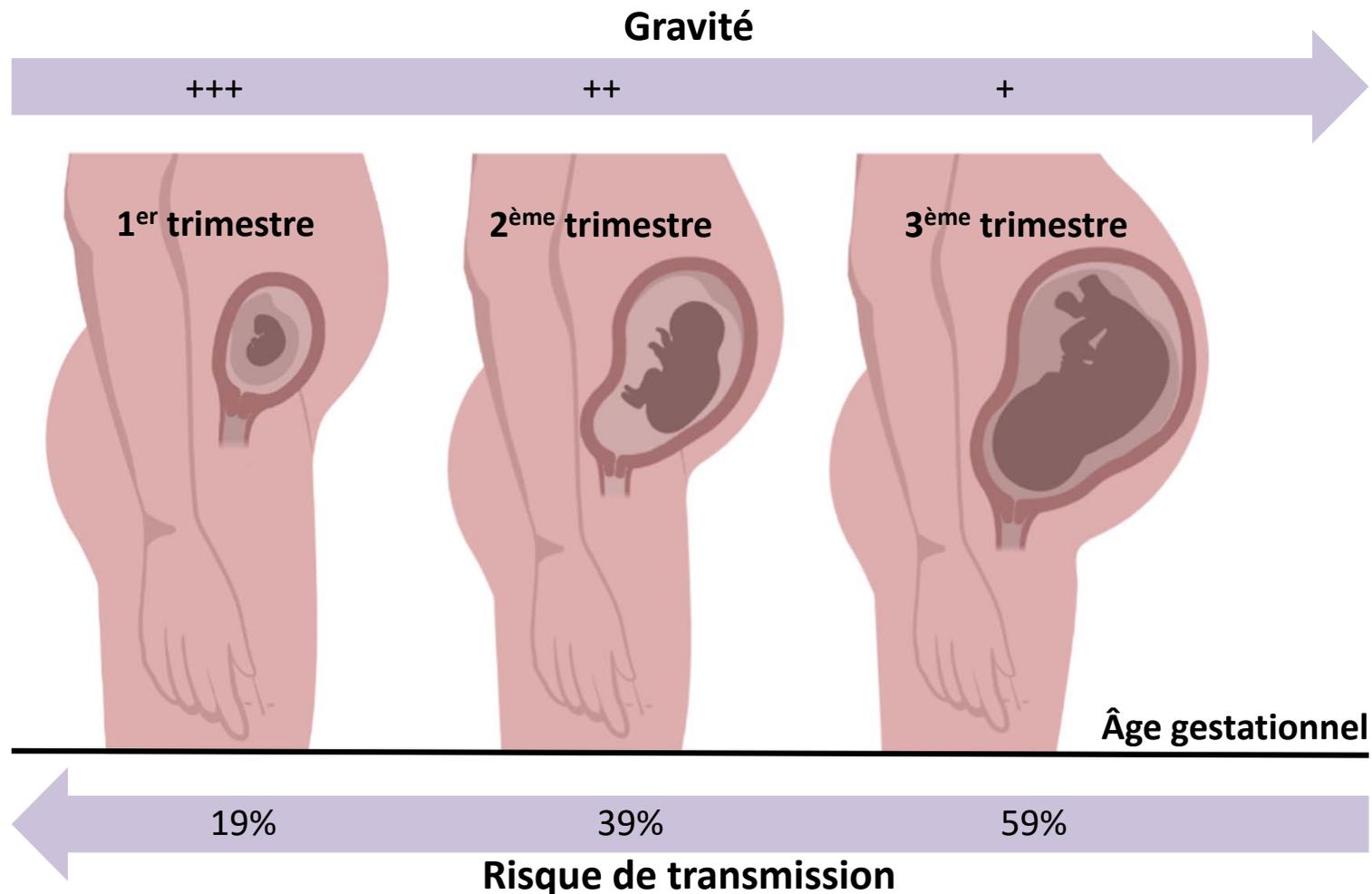
Sévérité de l'infection fœtale inversement corrélée au risque de transmission



Toxoplasmose congénitale : physiopathologie

Risque de transmission et symptomatologie en fonction de la date de la primo-infection maternelle

Sévérité de l'infection fœtale inversement corrélée au risque de transmission



Toxoplasmose congénitale : spectre clinique



Formes graves (rares)

Avortement spontané
Méningoencéphalite

Triade = **macrocéphalie** et **hydrocéphalie**, **calcifications intracrâniennes**, **rétinobulbochoroïdite pigmentaire**

Infection néonatale grave (fièvre, ictère, hépatosplénomégalie)



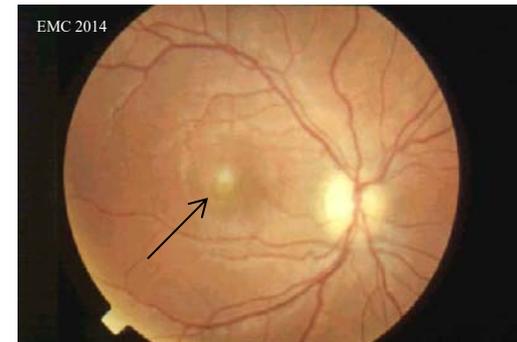
Enfant avec hydrocéphalie et microphthalmie



Formes bénignes

Diagnostic dès la naissance ou au cours de l'enfance

Rétinobulbochoroïdite pigmentaire, plus rarement calcifications intracrâniennes sans retentissement clinique



Fond d'œil : lésion pigmentée

Toxoplasmose congénitale latente

80% des formes en France+++

Nouveau-nés cliniquement normaux à la naissance chez qui le diagnostic est **uniquement biologique**

Traitement précoce limite leur possible évolution secondaire (forme oculaire/neurologique retardée)

Atteinte oculaire possible tout au long de la vie dans 25% des cas (suivi clinique avec FO une fois par an jusqu'à l'âge adulte)



Radiographie du crâne : calcifications cérébrales

Toxoplasmose congénitale : sérologie

Incidence = 0,3 / 1 000 naissances vivantes

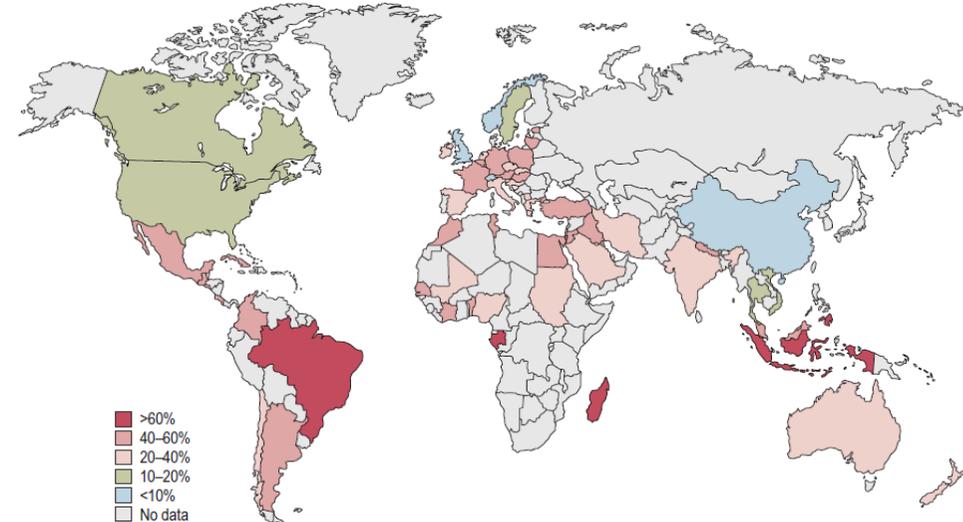
Recommandations de l'HAS (2009)

- **Sérologie toxoplasmique** à la première consultation prénatale (IgG & IgM spécifiques)
- Séronégativité → **mesures de prévention et sérologie mensuelle**

Tableau 13. Politiques nationales et pratiques locales de prévention de la toxoplasmose congénitale en Europe en 2005 d'après Eurotoxo, 2005 (99)

| Pays | Politiques recommandées | | | | Prise en charge assurantielle | | Pratiques locales |
|------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|---|--------------|--|
| | Prévention primaire | Dépistage | Fréquence | Date de mise en place | Dépistage | DPN et soins | |
| Allemagne | Information | Pas de recommandation | - | - | - | - | Dépistage prénatal tous les 3 mois après recommandation en 1992 par le German Advisory Board Toxoplasmosis and Pregnancy |
| Angleterre et pays de Galles | Information | Pas de dépistage | - | - | - | - | - |
| Autriche | Information | Dépistage prénatal | Tous les 3 mois | 1975 | 100 % (Mutter-Kind-Pass puis Kinderbetreuungseid) | 100 % | Dépistage prénatal tous les 3 mois Tests de dépistage : dye-test ou IFAT |
| Belgique | Information | Pas de recommandation | - | - | 100 % | 100 % | Dépistage prénatal tous les 3 mois et à la naissance |
| Chypre | Information | Pas de recommandation | - | - | - | - | Dépistage prénatal en début de grossesse |
| Danemark | Information | Dépistage néonatal | - | 1999 | - | - | Dépistage néonatal avec recherche IgM sur carte PCU |
| Ecosse | Pas d'information | Pas de dépistage | - | - | - | - | - |
| Estonie | Pas d'information | Pas de recommandation | - | - | - | - | - |
| Finlande | Information | Pas de recommandation | - | - | - | - | Dépistage prénatal ad-hoc |
| France | Information | Dépistage prénatal | Tous les mois | 1978 | 100 % | 100 % | Dépistage prénatal mensuel |
| Grèce | Pas d'information | Pas de recommandation | - | - | - | - | Dépistage prénatal tous les 3 mois |
| Hongrie | ND | Pas de recommandation | - | - | - | - | - |
| Irlande | Pas d'information | Pas de recommandation | - | - | - | - | - |

Séroprévalence mondiale des cas de *T. gondii* chez la femme enceinte ou en âge de procréer (modifié d'après Pappas G, Int J parasitol, 2009)

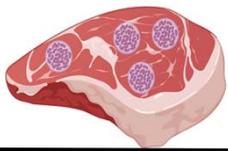


Toxoplasmose congénitale : sérologie

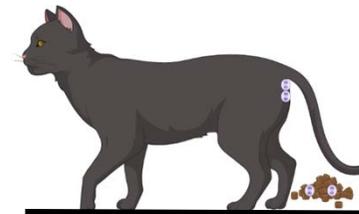
Incidence = 0,3 / 1 000 naissances vivantes

Recommandations de l'HAS (2009)

- **Sérologie toxoplasmique** à la première consultation prénatale (IgG & IgM spécifiques)
- Séronégativité → **mesures de prévention et sérologie mensuelle**



Cuisson/congélation de la viande



Lavage litière par une tierce personne



Lavage fruits/légumes crus



Jardinage avec des gants

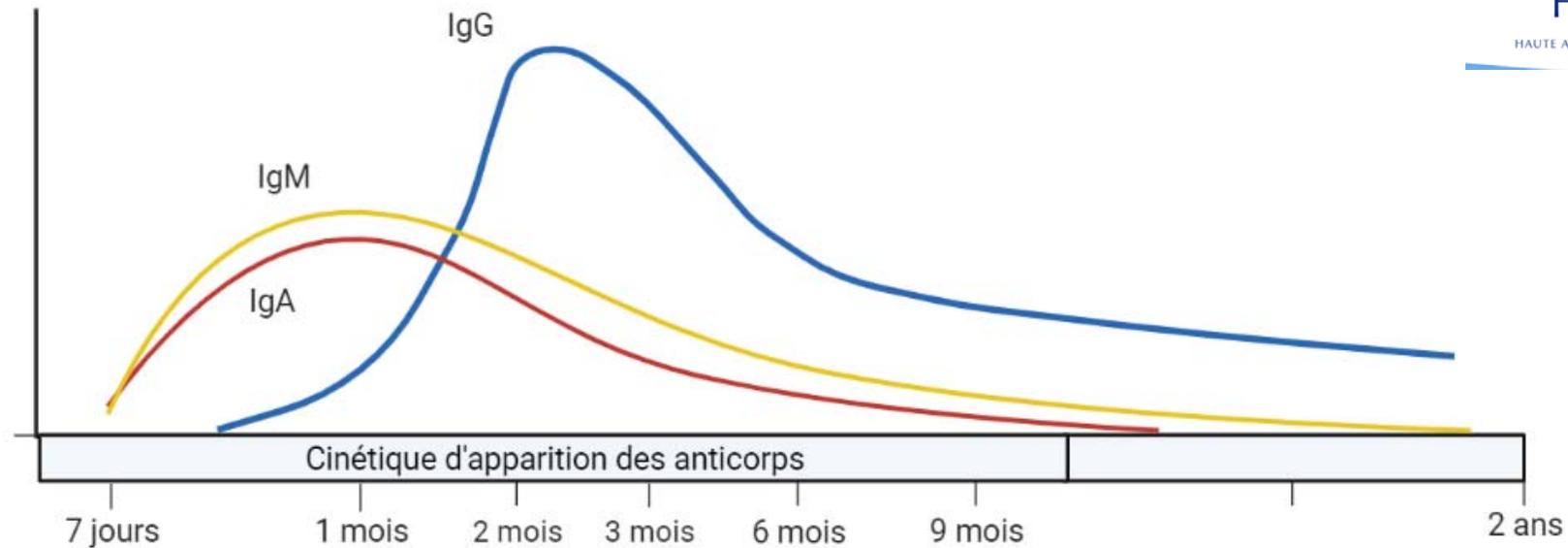


Lavage mains/ustensiles de cuisine

Toxoplasmose congénitale : sérologie de la femme enceinte

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

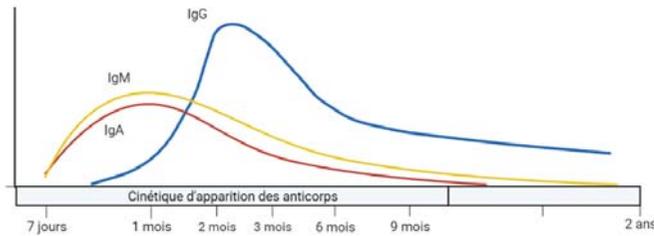


IgG - / IgM - : Absence d'anticorps → surveillance mensuelle

IgG + / IgM - : Infection ancienne probable → À contrôler 3 sem. après pour confirmer

IgG - / IgM + : Infection récente → Contrôle 1 sem. et 3 sem. après pour confirmer une séroconversion débutante

Toxoplasmose congénitale : sérologie de la femme enceinte



IgG - / IgM +

Technique de confirmation des IgM de principe différent

Positive

Négative

Infection récente probable

IgM naturelles non spécifiques ou interférence

Contrôle sérologie à 2 semaines

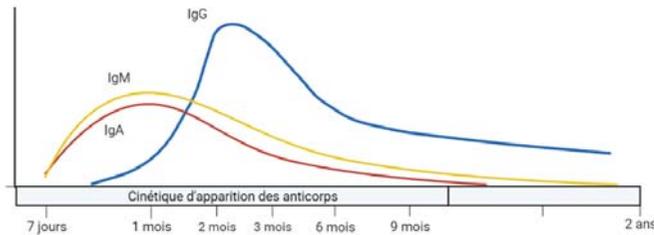
Taux des IgG

Positif

Séroconversion prouvée

À confirmer sur un nouveau prélèvement à 3 semaines

Toxoplasmose congénitale : sérologie de la femme enceinte



IgG + / IgM +

Contrôle à 3 semaines

Stabilité du titre des IgG

Ascension des IgG = Toxoplasmose acquise récente

Délai entre 1^{er} prélèvement et date de début de grossesse

< 2 mois

> 2 mois et < 4 mois

Mesure de l'indice d'Avidité

Toxoplasmose antéconceptionnelle

Elevé

Faible : une toxoplasmose récente ne peut être exclue

Traitement et surveillance foetale

Toxoplasmose congénitale : si séroconversion

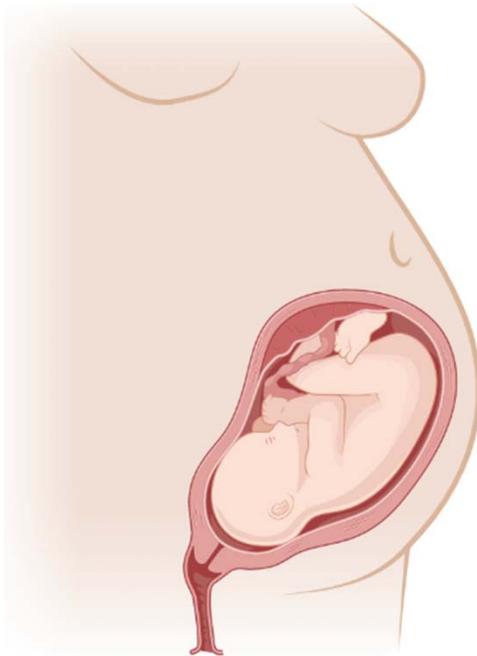
Sérologie – IgM / IgA
Western Blot comparé mère/enfant

Biologie moléculaire - PCR

Diagnostic prénatal

Suivi échographique mensuel

Amniocentèse 4 à 6 semaines après la séroconversion
(dès 18 SA)



Diagnostic néonatal

Fond d'œil, échographie
transfontanellaire

PCR : Liquide amniotique +++, sang
de cordon, placenta, sang du bébé

Sérologie : sérum du bébé, sang de
cordon

Diagnostic postnatal

Sang du bébé

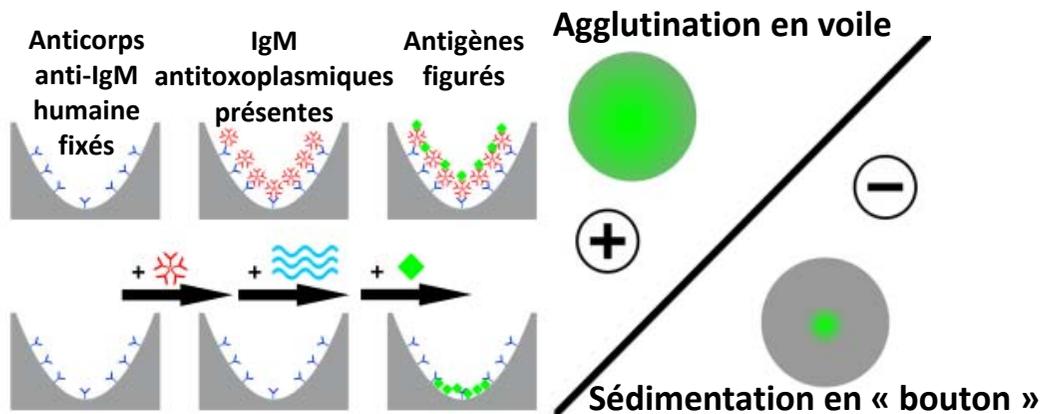
Suivi jusqu'à 1 an



Toxoplasmose congénitale : si séroconversion

Détection d'IgM et IgA

ISAGA (Immuno Sorbent Agglutination Assay)

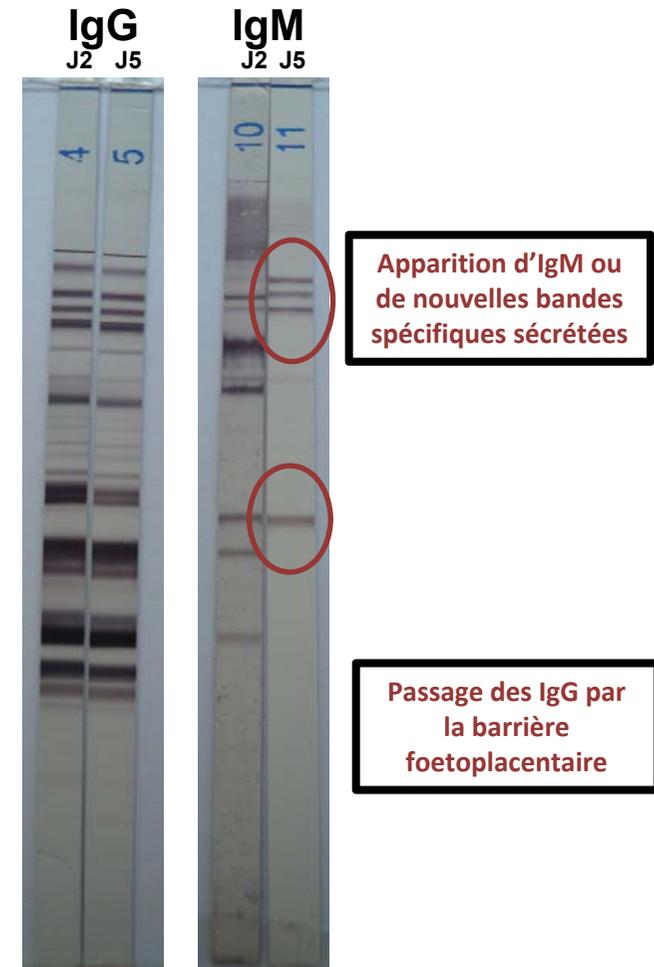


Antigènes figurés (toxoplasmes entiers formolés)
Sensibilité +++

Western Blot

Profils comparés mère/enfant

Antigènes de *T. gondii* fixés sur une bande de nitrocellulose



Toxoplasmose congénitale : traitement



Au cours de la grossesse

Séroconversion maternelle = Spiramycine (ROVAMYCINE®) jusqu'à l'accouchement

Diagnostic anténatal positif = Pyriméthamine (MALOCIDE®) + Sulfadiazine (ADIAZINE®)

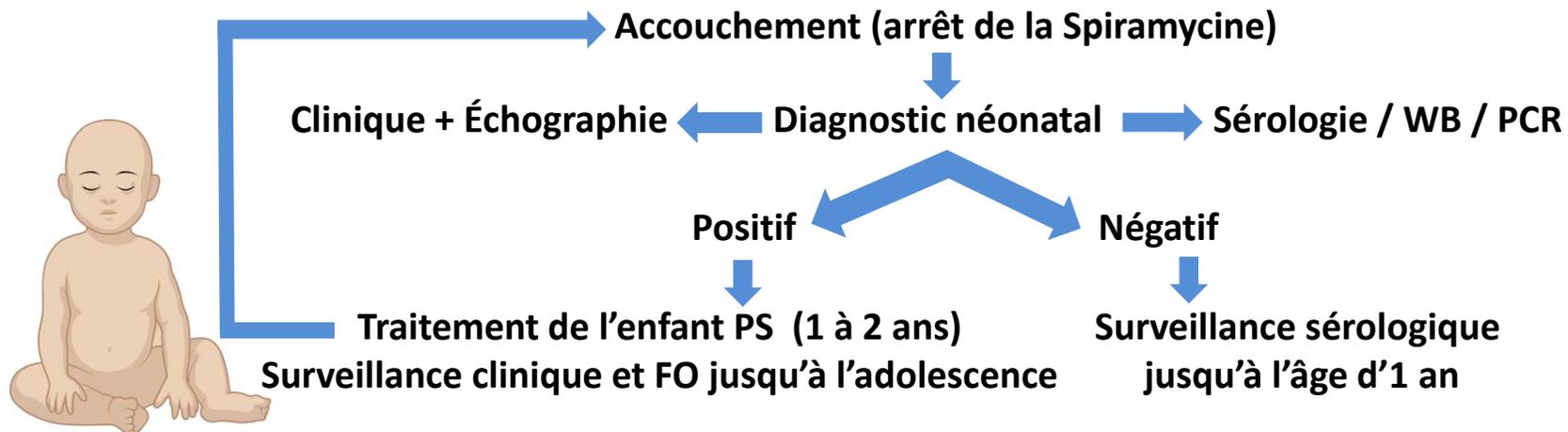
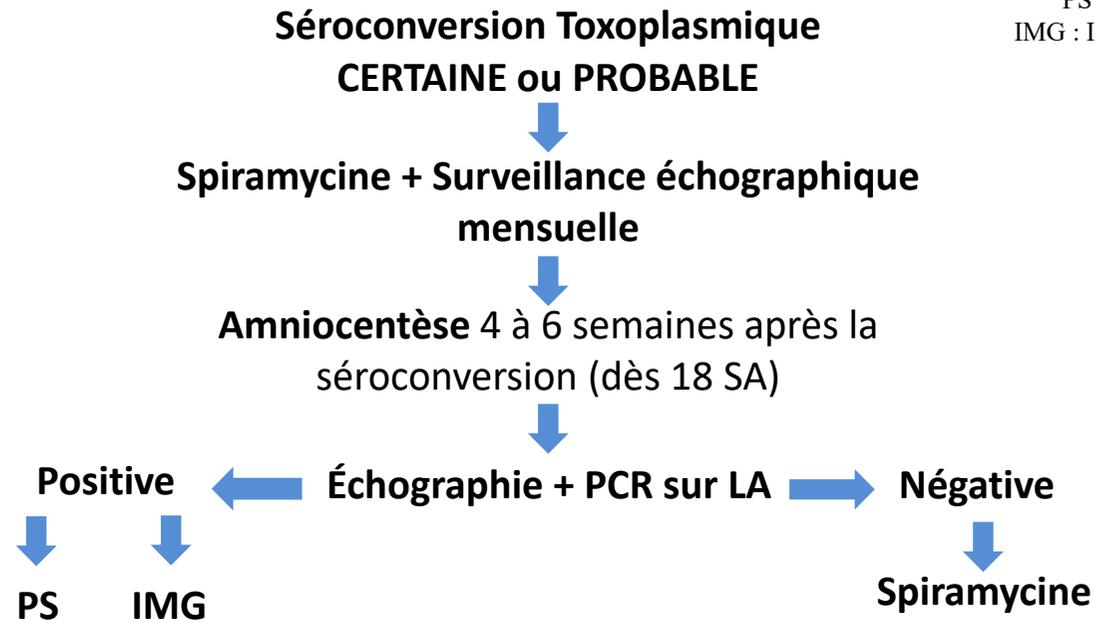


À l'accouchement

Traitement de l'enfant par Pyriméthamine (MALOCIDE®) + Sulfadiazine (ADIAZINE®) pendant 1 à 2 ans si toxoplasmose congénitale confirmée (diagnostic anténatal, néonatal ou postnatal)

Toxoplasmose congénitale : algorithme de prise en charge d'une séroconversion (Anofel 2017)

PS : Pyriméthamine-Sulfadiazine
 IMG : Interruption Médicale de Grossesse
 FO : Fond d'œil
 LA: Liquide amniotique
 WB : Western blot



Toxoplasmose de l'immunodéprimé : toxoplasmose cérébrale

Scanner, IRM +++

Images hypodenses (nécrose) cernées par des zones hyperdenses (inflammation)

« En cocarde »

Diagnostic biologique

PCR

Sérologie sur sérum

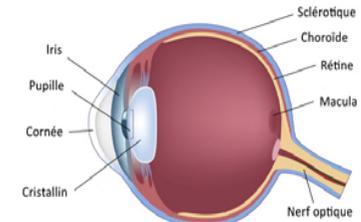


Toxoplasmose de l'immunodéprimé : toxoplasmose oculaire

Manifestations cliniques

Uvéite postérieure

Choriorétinite +++ = rétinite focale unilatérale, lésion pigmentée préexistante, inflammation vitrénne



Diagnostic principalement ophtalmologique

Forme typique de toxoplasmose oculaire au fond d'œil : foyer actif blanchâtre, satellite d'une lésion pigmentée



Diagnostic biologique

Sérologie sur sérum + humeur aqueuse

Western-blot

PCR sur humeur aqueuse

} recherche d'une synthèse locale d'anticorps

Toxoplasmose de l'immunodéprimé : traitement

Traitement

Pyriméthamine (MALOCIDE®) + Sulfadiazine (ADIAZINE®)

- Toxicité hématologique : acide folinique à associer
- Surveillance clinique et thérapeutique indispensable

ou

Pyriméthamine + Clindamycine (DALACINE®)

ou

Atovaquone (WELLVONE®)

Traitement de 3 à 6 semaines puis traitement d'entretien à demi dose poursuivi toute la durée de l'immunodépression

Prophylaxie primaire

Cotrimoxazole (BACTRIM®)

Toutes les molécules sont efficaces uniquement contre le stade tachyzoïte

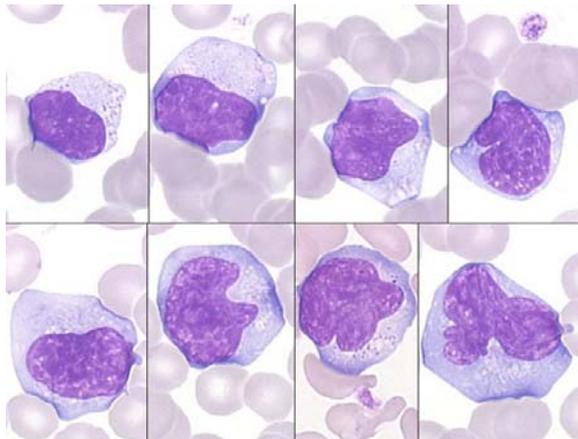
Toxoplasmose de l'immunocompétent : clinique

Asymptomatique dans plus de 80-90% des cas +++

Forme symptomatique (syndrome mononucléosique) associant :

Fièvre + Adénopathie + Asthénie

Évolution habituellement **bénigne** et guérison spontanée



Frottis : >10% Lymphocytes hyperbasophiles (activés)



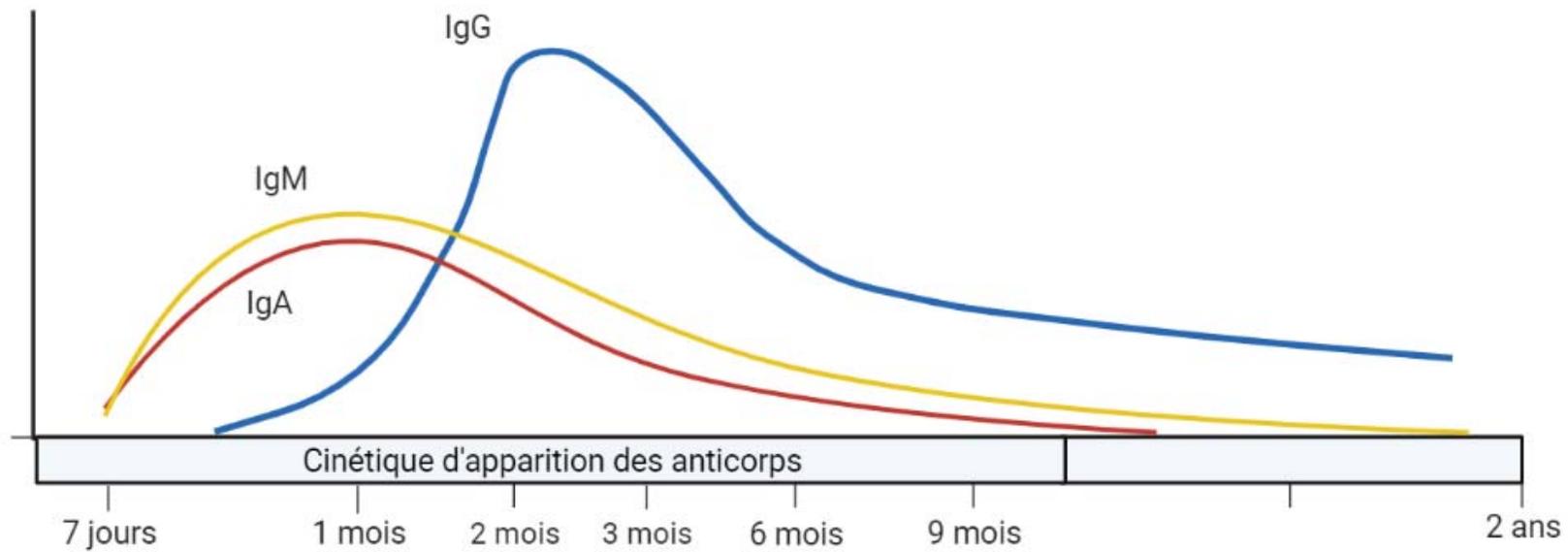
Adénopathie cervicale postérieure

Formes plus rares :

Formes sévères de toxoplasmose acquise après consommation de viande de gibier sauvage (souche atypique zone tropicale)

Formes oculaires acquises récidivantes (rétino-choroïdites)

Quelques bilans sérologiques au laboratoire



Cas n°1

Femme enceinte DDG 27/02

| | 10/06 | 23/06 | 20/07 |
|-------------|-----------------|------------------|-----------------|
| IgG (ELISA) | <2 UI/ml | 6,1 UI/ml | 38 UI/ml |
| IgM (ELISA) | 0,22 (-) | 0,31 (+) | 0,42 (+) |
| IgM (ISAGA) | 12 | 12 | 12 |
| IgA (ISAGA) | 0 | 12 | 12 |

Cas n°1

Femme enceinte DDG 27/02

| | 10/06 | 23/06 | 20/07 |
|-------------|-----------------|------------------|-----------------|
| IgG (ELISA) | <2 UI/ml | 6,1 UI/ml | 38 UI/ml |
| IgM (ELISA) | 0,22 (-) | 0,31 (+) | 0,42 (+) |
| IgM (ISAGA) | 12 | 12 | 12 |
| IgA (ISAGA) | 0 | 12 | 12 |

Séroconversion toxoplasmique

Cas n°2

Date de naissance 30/11/69

Date de début de grossesse 10/12/01

| | 24/01/02 | 15/02/02 |
|-------------|-----------|-----------|
| IgG (ELISA) | 120 UI/ml | 130 UI/ml |
| IgM (ELISA) | 0,459 | 0,343 |
| IgM (ISAGA) | 12 prés. | 12 prés. |
| IgA (ISAGA) | 12 prés. | 12 prés. |

Avidité des IgG (16.02.02) : 0,316 (forte)

Seuils

IgG (ELISA): seuil de positivité = 4UI/mL

IgM (ELISA): $DO < 0,207$ = négatif; $0,207 \leq DO \leq 0,257$: équivoque; $DO > 0,257$: positif

Cas n°2

Date de naissance 30/11/69

Date de début de grossesse 10/12/01

| | 24/01/02 | 15/02/02 |
|-------------|-----------|-----------|
| IgG (ELISA) | 120 UI/ml | 130 UI/ml |
| IgM (ELISA) | 0,459 | 0,343 |
| IgM (ISAGA) | 12 prés. | 12 prés. |
| IgA (ISAGA) | 12 prés. | 12 prés. |

Avidité des IgG (16.02.02) : 0,316 (forte)

Seuils

IgG (ELISA): seuil de positivité = 4UI/mL

IgM (ELISA): $DO < 0,207$ = négatif; $0,207 \leq DO \leq 0,257$: équivoque; $DO > 0,257$: positif

Séroconversion avant la grossesse

Cas n°3

DDG 29/01/12, séroconversion le = 05/10/12 (37 SA+5j)

Pas d'amniocentèse

Bébé né le 29/10/12

| | 30/10/12 | 08/11/12 | 20/12/12 |
|--------------------|-----------|----------|----------|
| IgG (ELISA) | 3,2 UI/ml | 16 UI/ml | 65 UI/ml |
| IgM (ELISA) | 0,02 (-) | 0,11 (+) | 0,06 (+) |
| IgM (ISAGA) | 12 | 12 | 6 |
| IgA (ISAGA) | 0 | 6 | 12 |

Cas n°3

DDG 29/01/12, séroconversion le = 05/10/12 (37 SA+5j)

Pas d'amniocentèse

Bébé né le 29/10/12

| | 30/10/12 | 08/11/12 | 20/12/12 |
|--------------------|-----------|----------|----------|
| IgG (ELISA) | 3,2 UI/ml | 16 UI/ml | 65 UI/ml |
| IgM (ELISA) | 0,02 (-) | 0,11 (+) | 0,06 (+) |
| IgM (ISAGA) | 12 | 12 | 6 |
| IgA (ISAGA) | 0 | 6 | 12 |

Toxoplasmose congénitale