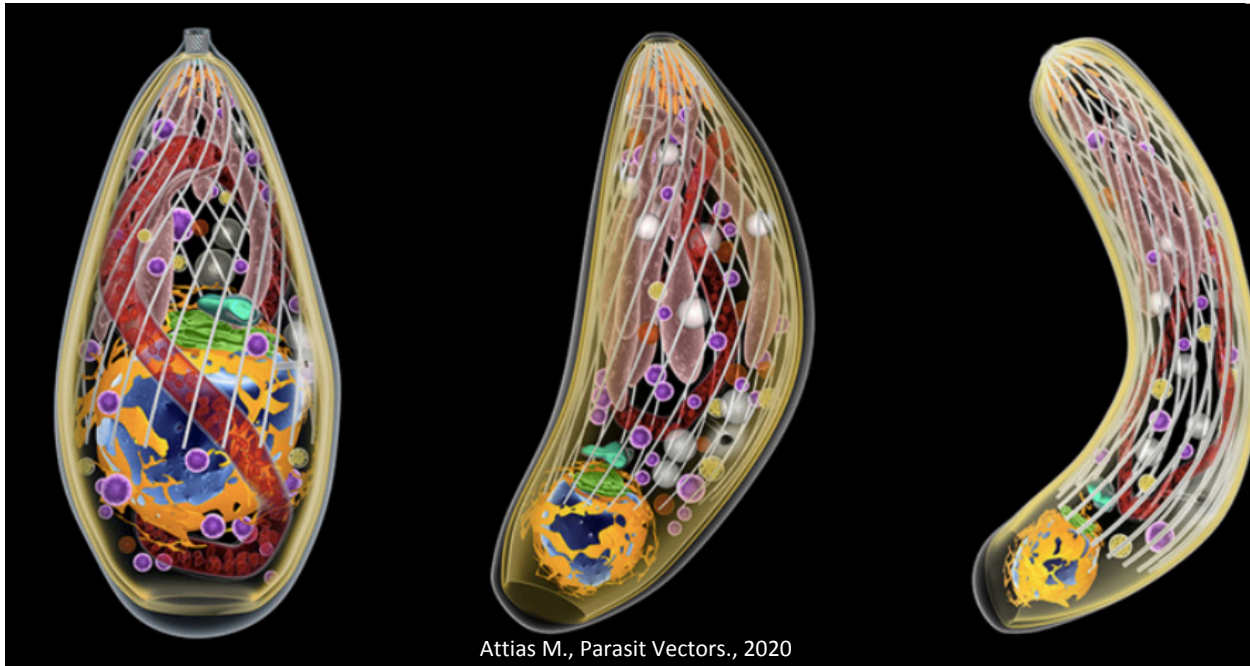


Toxoplasmose

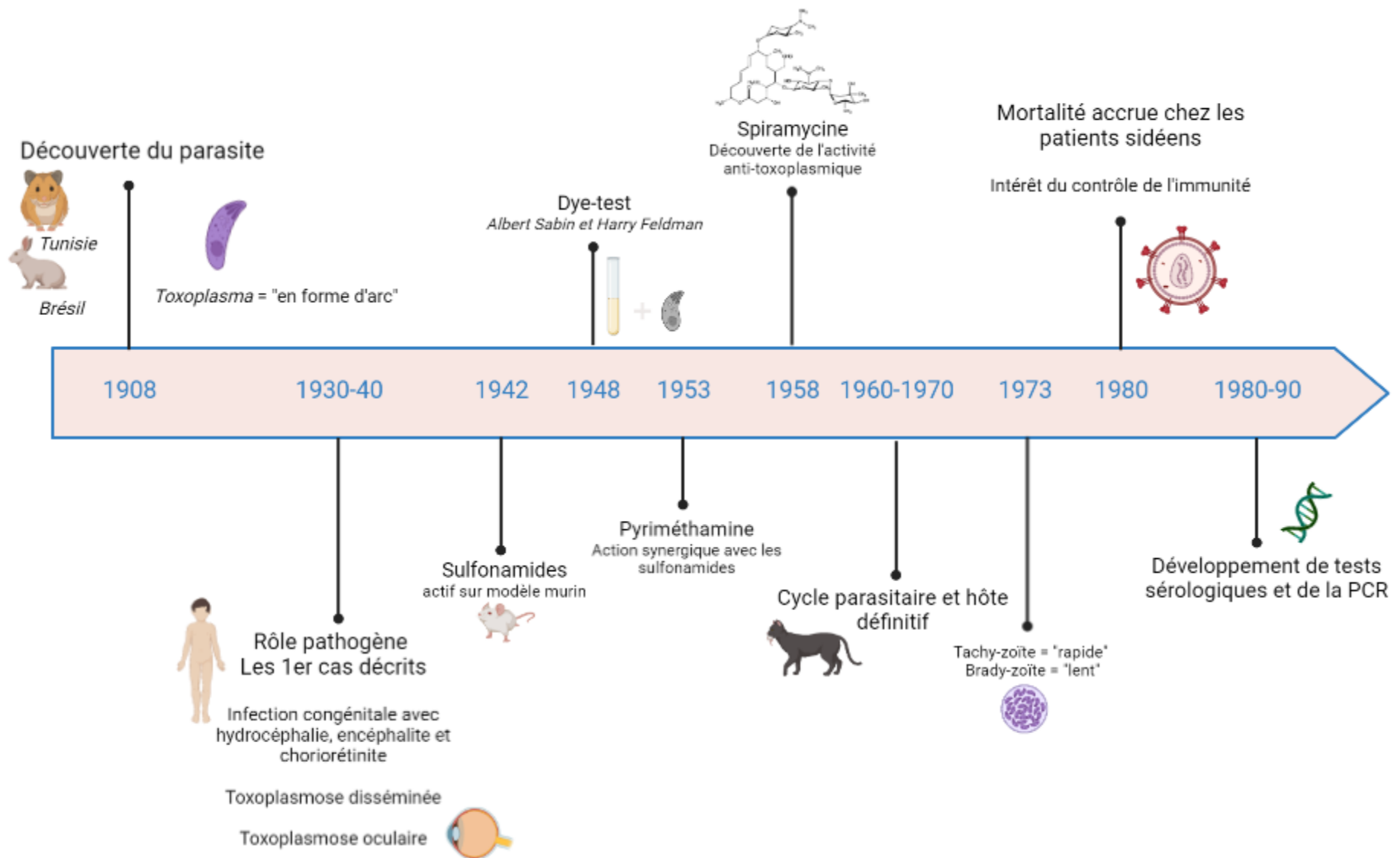


Attias M., Parasit Vectors., 2020

Dr CORDIER Camille
Assistant Hospitalier Universitaire
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie – CHU de Lille

Jeudi 09 février 2023

Toxoplasma gondii : une histoire vieille de 100 ans



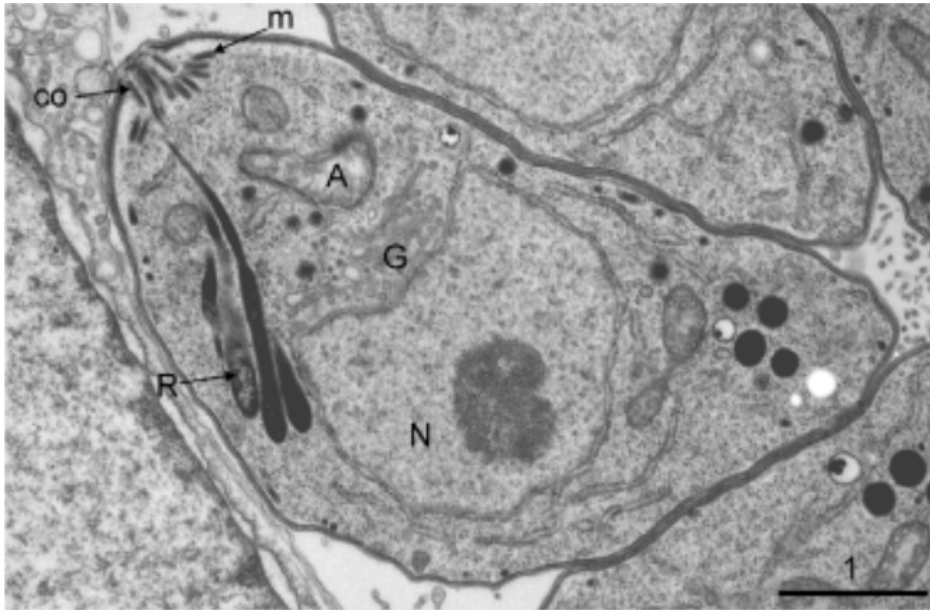
Toxoplasma gondii : un api...complexe

Parasite intracellulaire obligatoire

Protistes - Protozoaires

Phylum Apicomplexa - Complexe apical, rhoptries, micronèmes

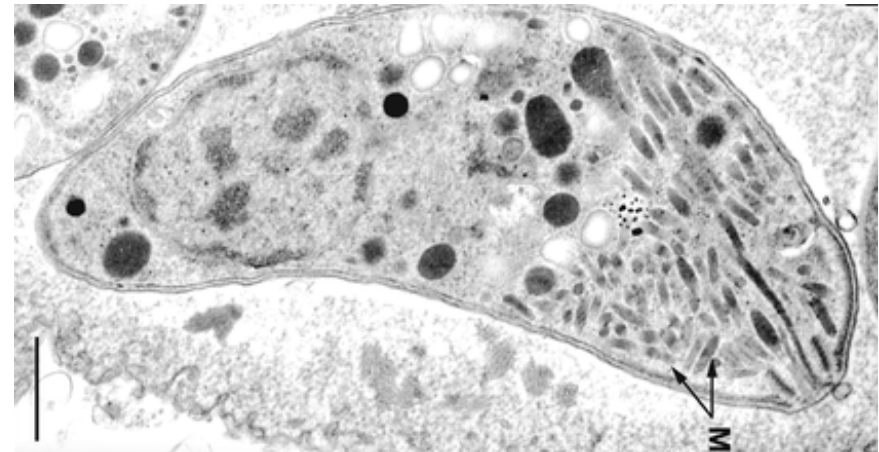
Dubremetz J. F., Cellular Microbiology, 2007



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

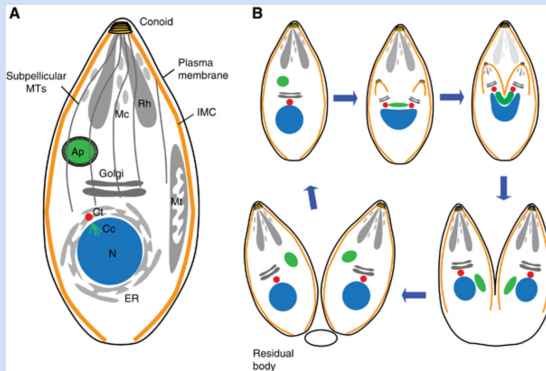
Tachyzoïte

Dissémination, phase aigüe

Cellules du système RE
(macrophages)

Forme asexuée, libre, fragile

Transmission materno-fœtale
Manifestations cliniques



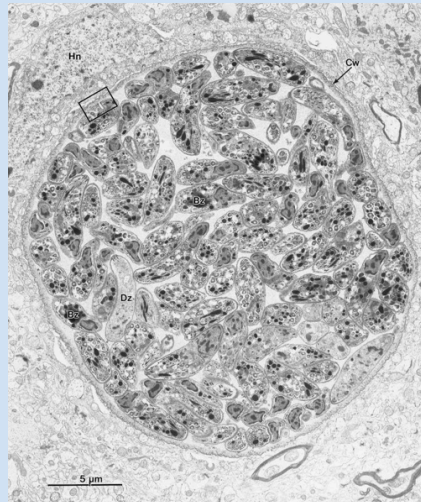
Jacot *et al.*, EMBO J., 2013

Bradyzoïte

Kyste intracellulaire

Latence (tissus pauvres en anticorps)

Forme de résistance



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

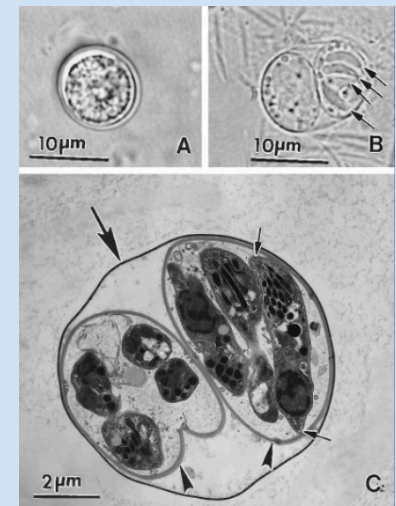
Oocyste

Produit de la reproduction sexuée
(félidés) = zoonose

Sporulation → 2 sporocystes
(2 x 4 sporozoïtes)

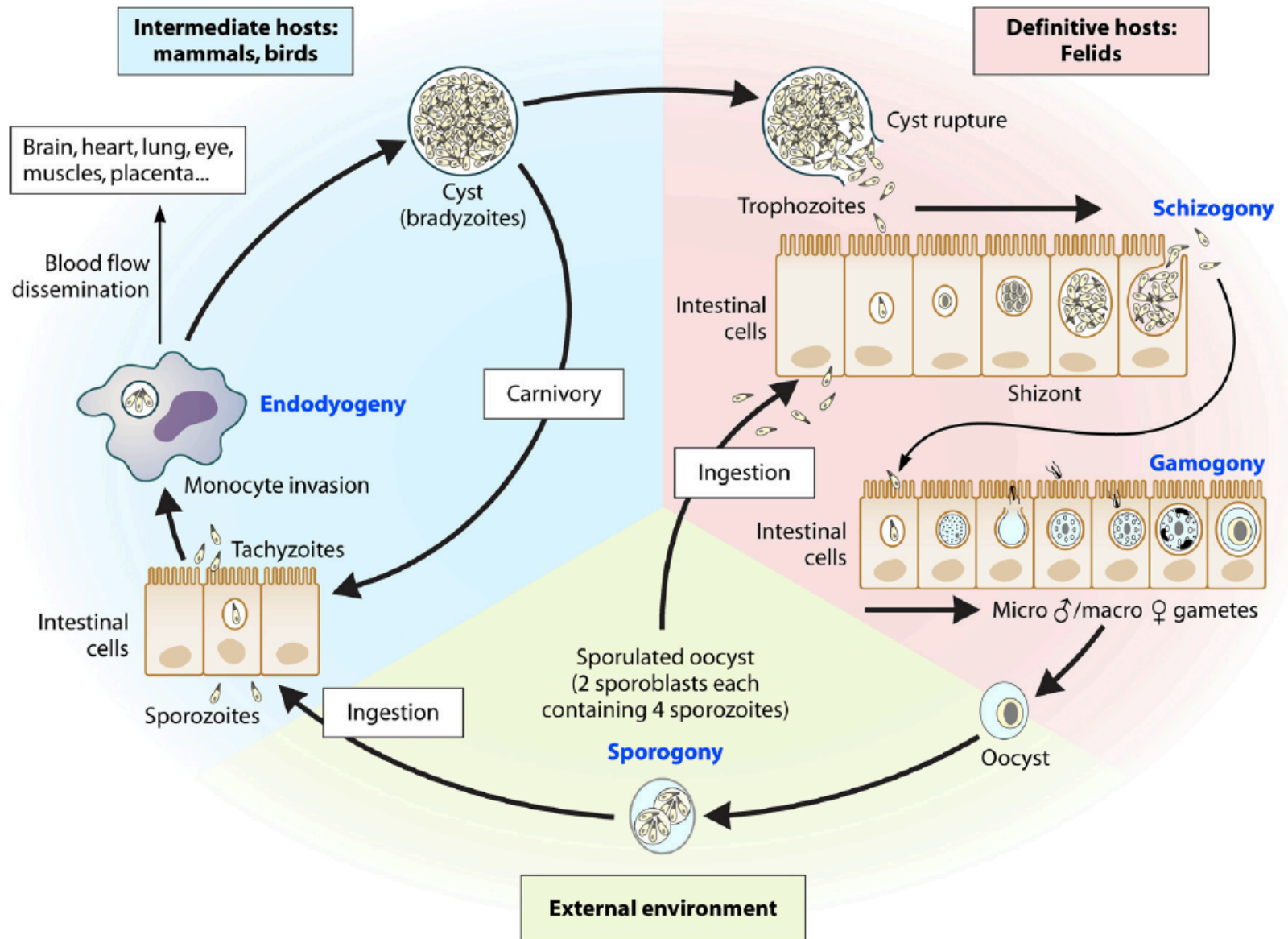
Milieu extérieur

Forme de résistance et de contamination

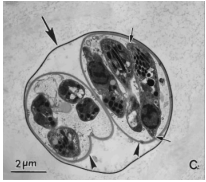


Dubey J. P. *et al.*, Clin Microbiol Rev., 1998

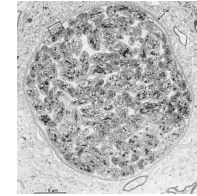
Toxoplasma gondii : cycle parasitaire



Toxoplasma gondii : physiopathologie



Oocystes
→ Sporozoïtes



Kystes tissulaires
→ Bradyzoïtes

Infestation

Invasion des cellules digestives

Forme tachyzoïte : multiplication rapide, cellules du SRE

Parasitémie – dissémination

Infection des cellules nerveuses, musculaires,
rétiniennes ...

Échappement immunitaire/inhibition de la
fusion phagolysosomiale

Forme bradyzoïte → enkystement
(SNC, muscles, œil)

Latence parasitaire

Réactivation
(déficit de l'immunité cellulaire)

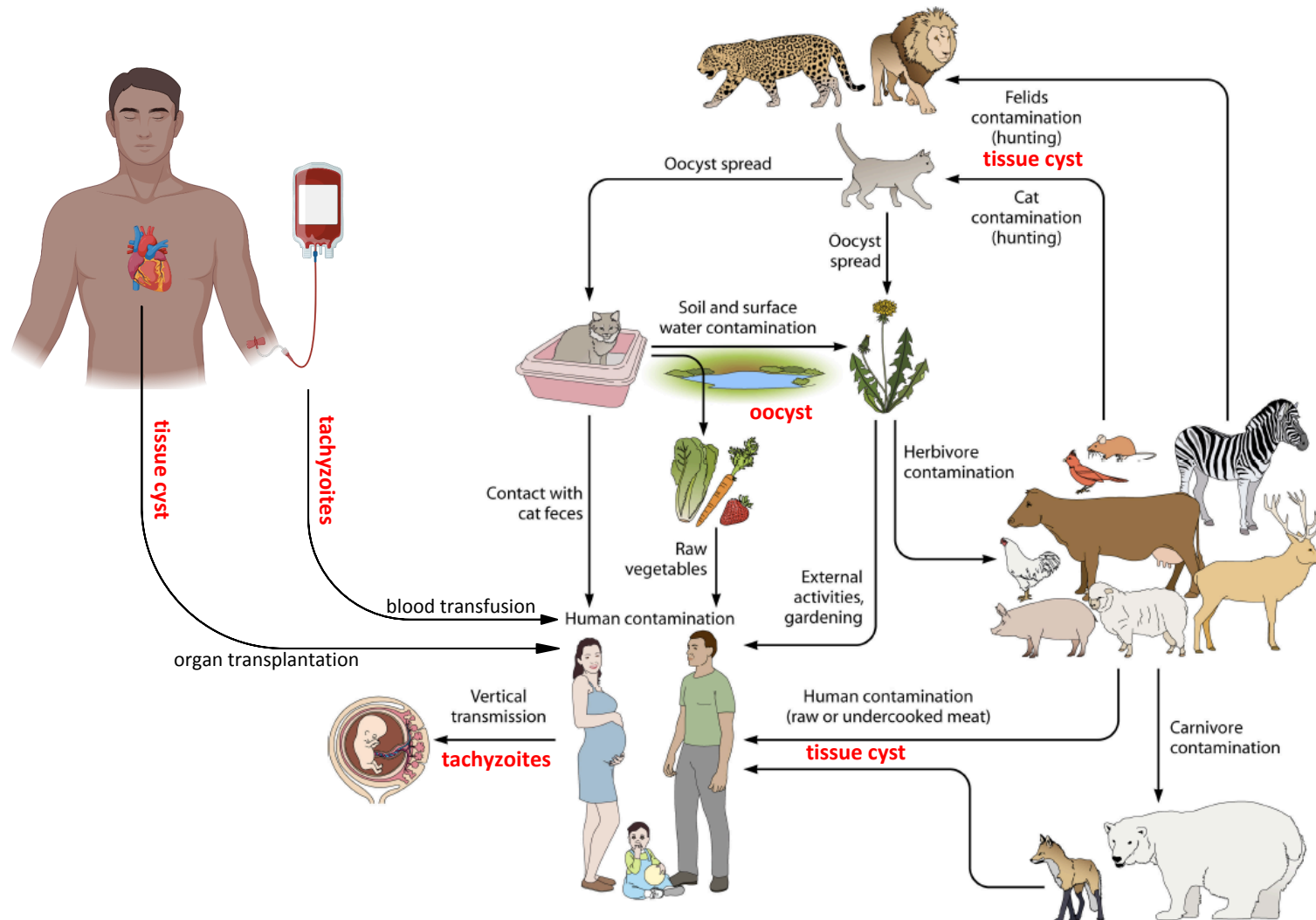
4 à 6 semaines

Toxoplasma gondii : sources de contamination

Ingestion d'oocystes matures contenant les sporozoïtes

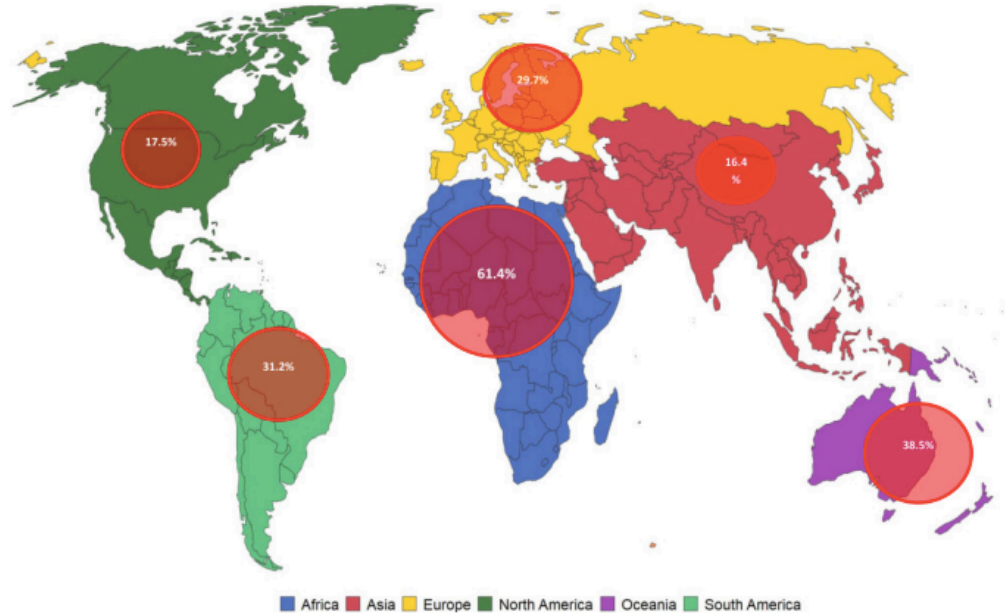
Ingestion de kystes contenant les bradyzoïtes

Transmission materno-fœtale des tachyzoïtes



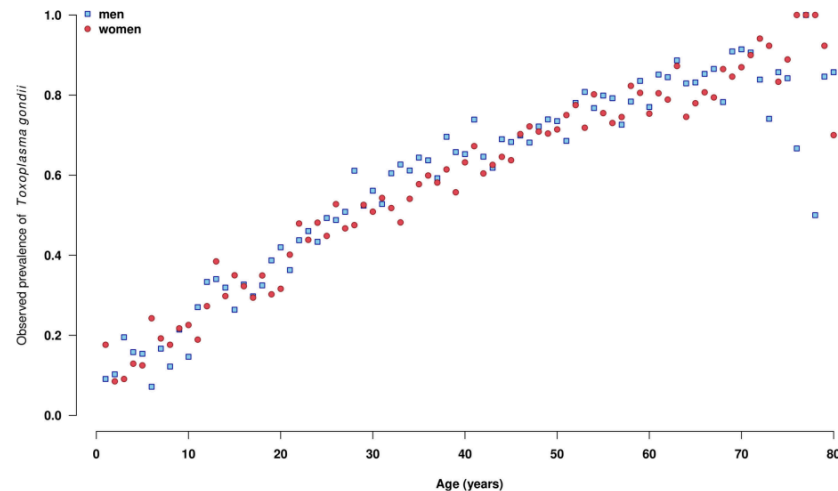
Toxoplasmose : épidémiologie

Prévalence mondiale de la toxoplasmose par continent (données issues d'une revue de la littérature)



Molan A. *et al.*, Tropical Biomedicine, 2019

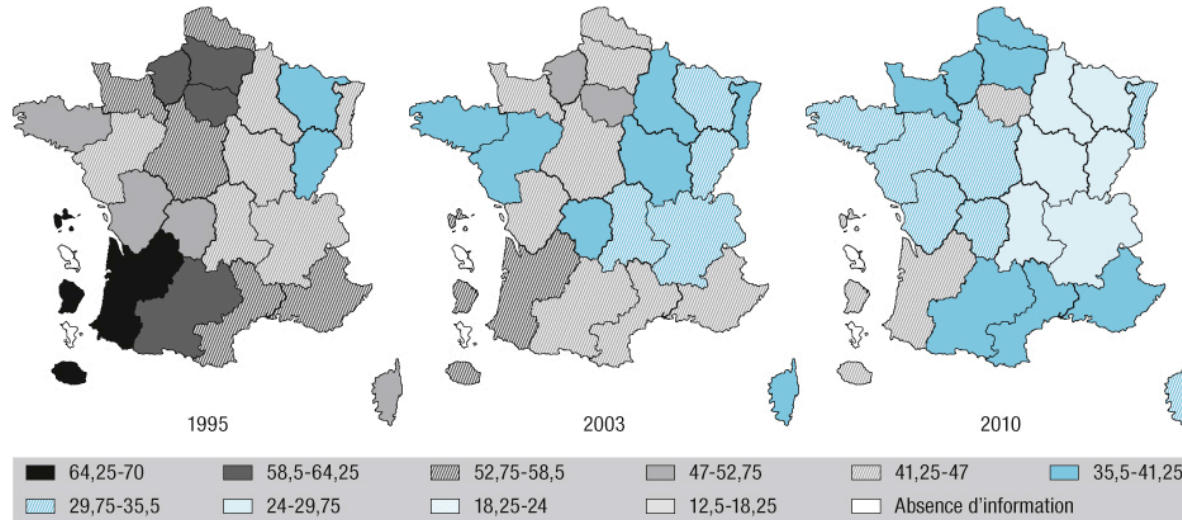
Prévalence observée de la présence d'anticorps anti-*T. gondii* selon l'âge à l'hôpital Saint-Louis (SL) entre 1997-2013



Guigue N. *et al.*, Frontiers in Microbiology, 2018

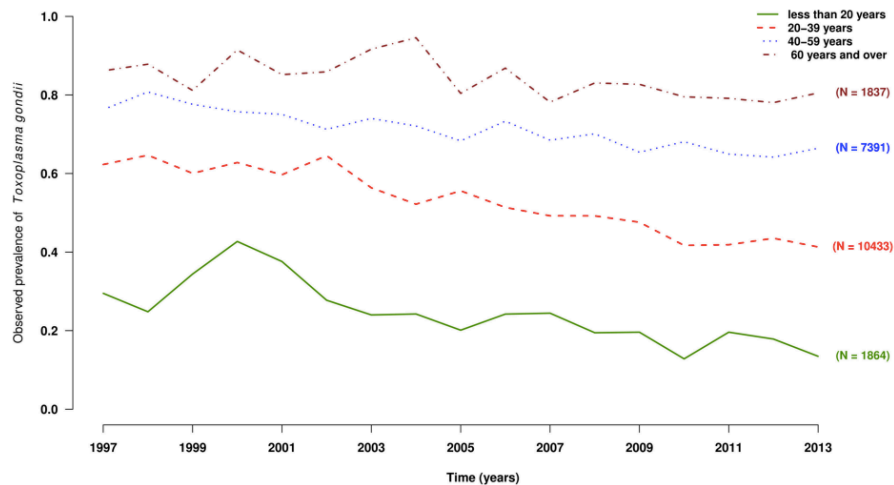
Toxoplasmose : épidémiologie

Évolution de la séroprévalence chez les femmes enceintes

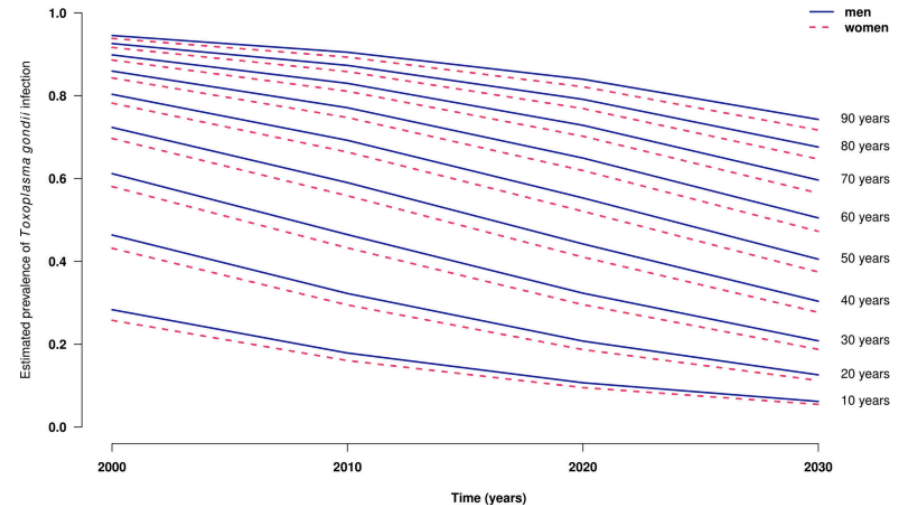


Enquêtes nationales périnatales (ENP) - InVS

Prévalence observée par groupes d'âge à l'hôpital SL



Séroprévalence estimée à l'hôpital SL entre 2000 et 2030



Toxoplasmose : différentes facettes cliniques

Toxoplasmose de l'immunocompétent

Asymptomatique (80-90 % cas)

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

Évolution bénigne et guérison spontanée

Formes aiguës (rares) atteintes
oculaire, cardiaque, musculaire, toxoplasmose disséminée

Sérologie

Toxoplasmose congénitale

Rares en France = 153 cas en 2017

Formes sévères rares

Sérologie mensuelle des femmes enceintes séronégatives

Prévalence = 33 % en 2017 en France

Biologie moléculaire en pré- et postnatal 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 (+ fréquentes), oculaires, pneumopathies

Formes disséminées
fièvre isolée ± localisations secondaires (pulmonaire, hépatique, cardiaque, ...)

Sérologie ± informative

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

Examen direct

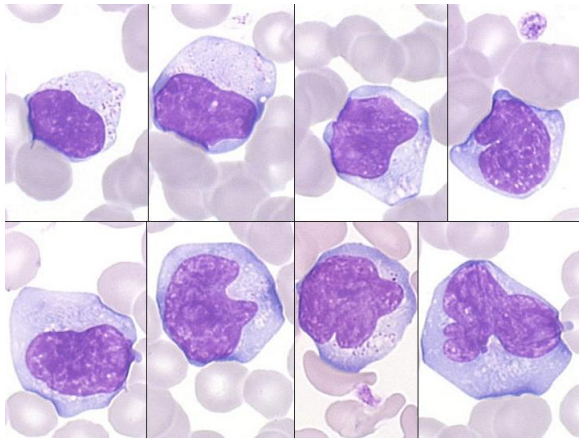
Toxoplasmose de l'immunocompétent : clinique

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 :

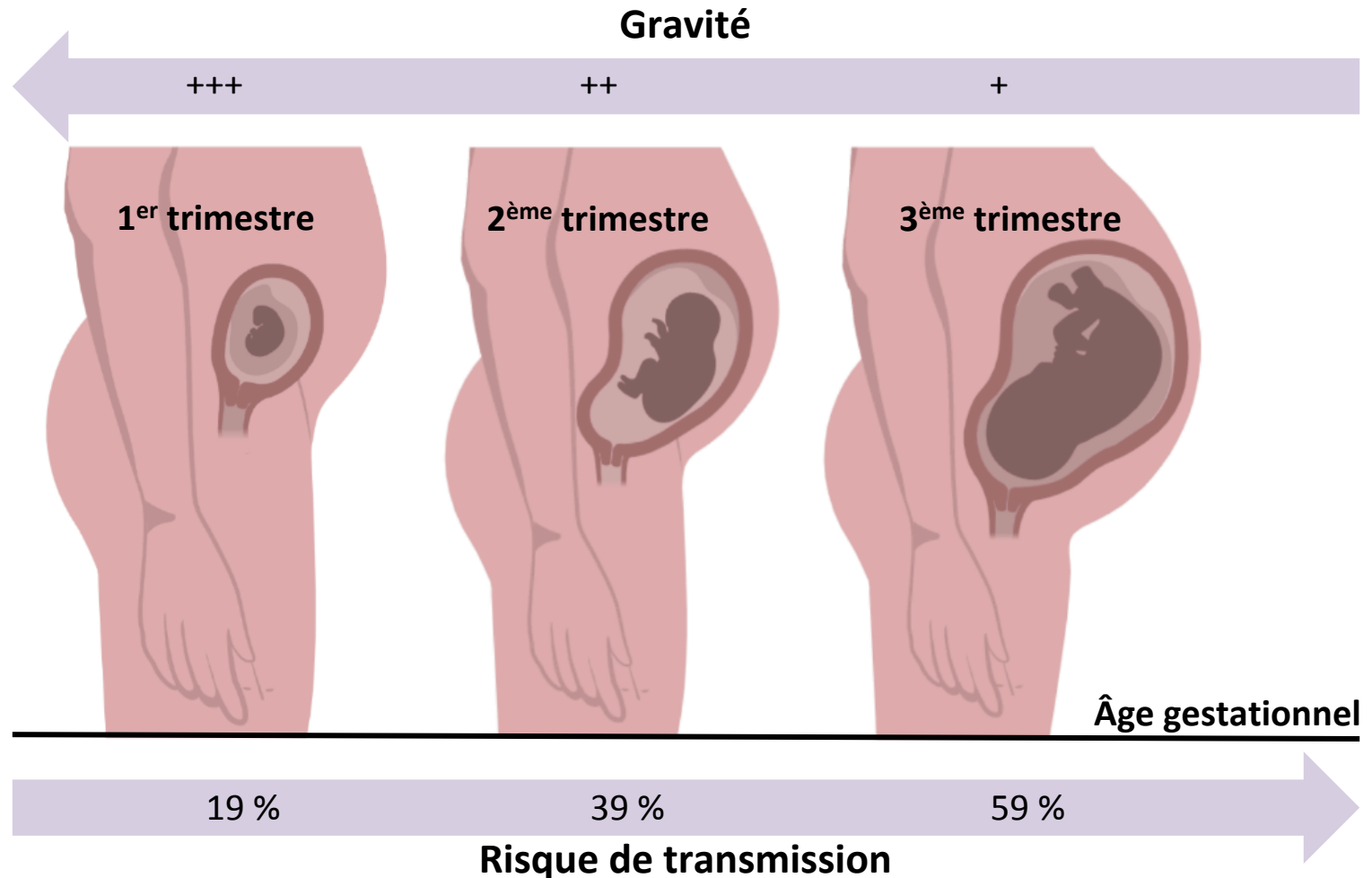
Formes sévères de toxoplasmose acquise après consommation de viande de gibier sauvage (souche atypique de zone tropicale)

Formes oculaires acquises récidivantes (rétinochoroïdites)

Toxoplasmose congénitale : physiopathologie

Risque de transmission et sévérité en fonction de la période 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

Méningo-encéphalite

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

Infection néonatale grave (fièvre, ictère, hépatosplénomégalie)

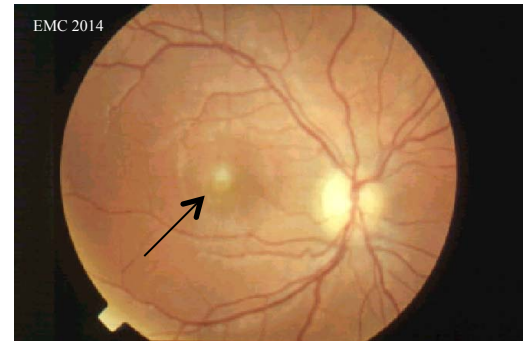


Enfant avec hydrocéphalie et microphthalmie

Formes bénignes

Diagnostic dès la naissance ou au cours de l'enfance

Rétinochoroïdite pigmentaire, plus rarement calcifications intracrâniennes sans retentissement clinique



Fond d'œil : lésion pigmentée

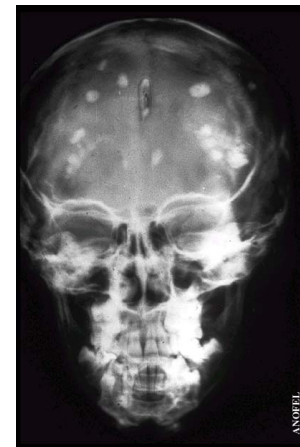
Toxoplasmose congénitale latente

80 % des formes en France +++

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

Traitement précoce limite les possibles évolutions secondaires (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

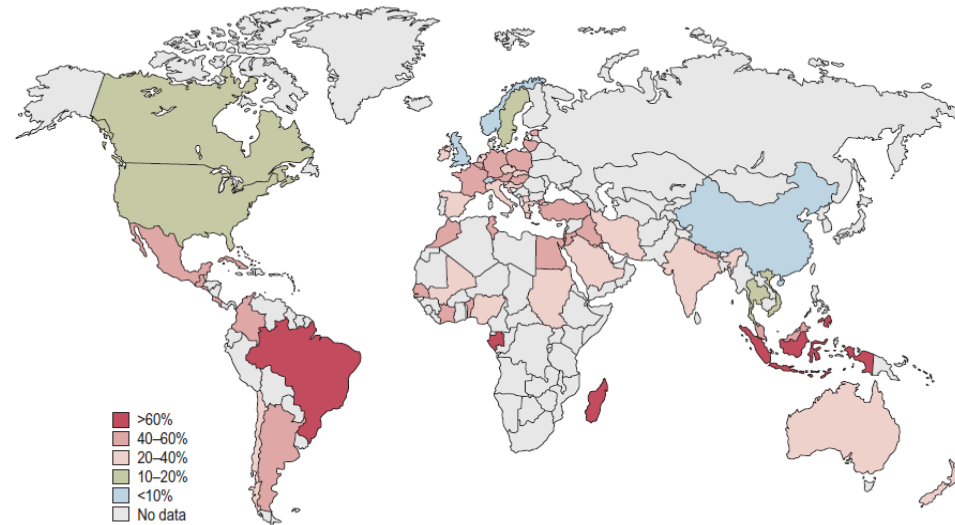
Recommandations de l'HAS (2009)

- **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 Eurotox, 2005 (99)

Pays	Politiques recommandées			Date de mise en place	Prise en charge assurantielle		Pratiques locales
	Prévention primaire	Dépistage	Fréquence		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 Kinderbetreuungsseld)	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 de la toxoplasmose chez la femme enceinte ou en âge de procréer
(modifié d'après Pappas G., Int J Parasitol., 2009)



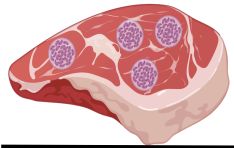
Toxoplasmose congénitale : sérologie



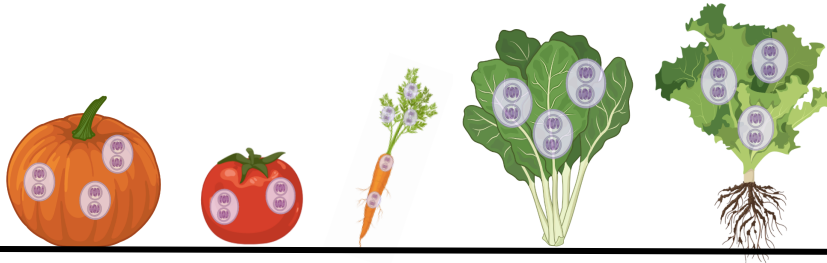
Incidence = 0,3 / 1 000 naissances vivantes

Recommandations de l'HAS (2009)

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



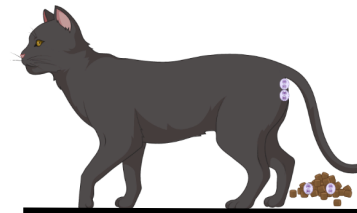
Cuisson/congélation de la viande



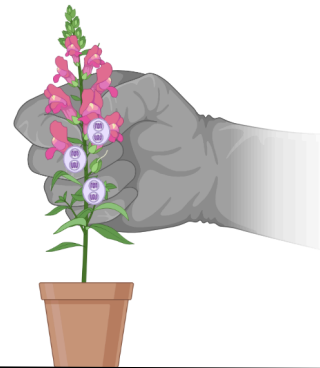
Lavage fruits/légumes crus



Lavage mains/ustensiles de cuisine

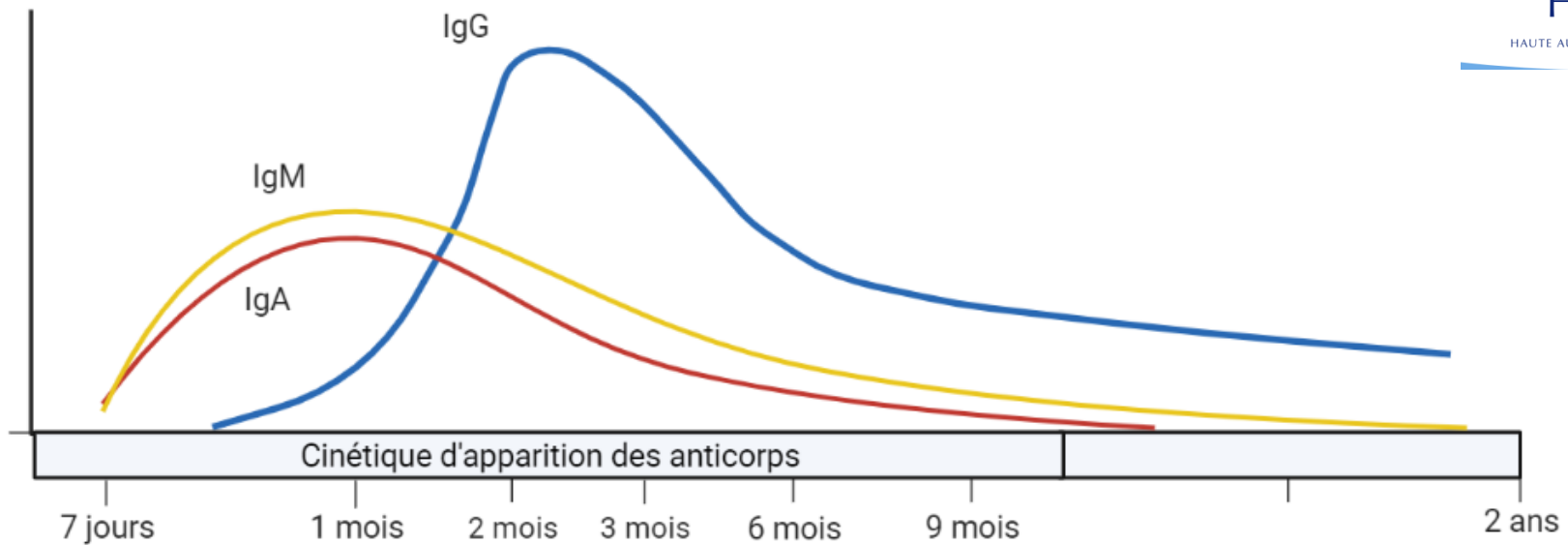


Lavage litière par une tierce personne



Jardinage avec des gants

Toxoplasmose congénitale : sérologie de la femme enceinte

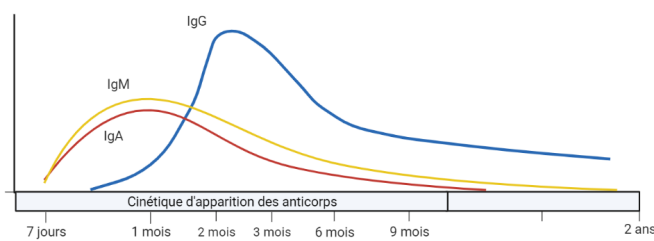


IgG - / IgM - : Absence d'anticorps → surveillance mensuelle

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

IgG - / IgM + : Infection récente probable → À contrôler 2-3 sem. après pour confirmer une séroconversion récente

Toxoplasmose congénitale : sérologie de la femme enceinte



IgG - / IgM +

Technique de confirmation des IgM de principe différent

Positive

Négative

Infection récente probable

Contrôle sérologique à
2 semaines

Taux des IgG

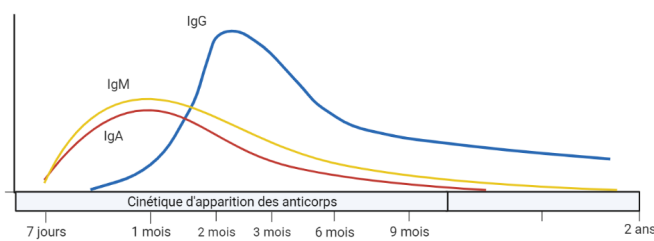
Positif

Séroconversion prouvée

**IgM naturelles non spécifiques ou
interférence**

**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

Élevé

Faible : une toxoplasmose récente ne peut être exclue

Traitement et surveillance foetale

Toxoplasmose congénitale : si séroconversion

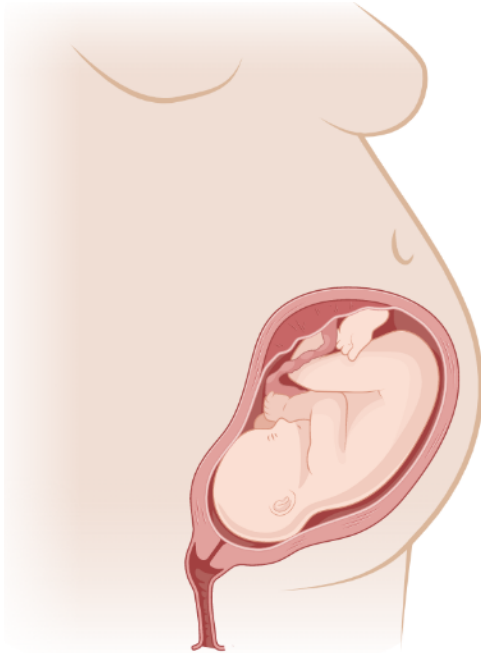
Sérologie – IgM / IgA
Western Blot comparé mère/enfant

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

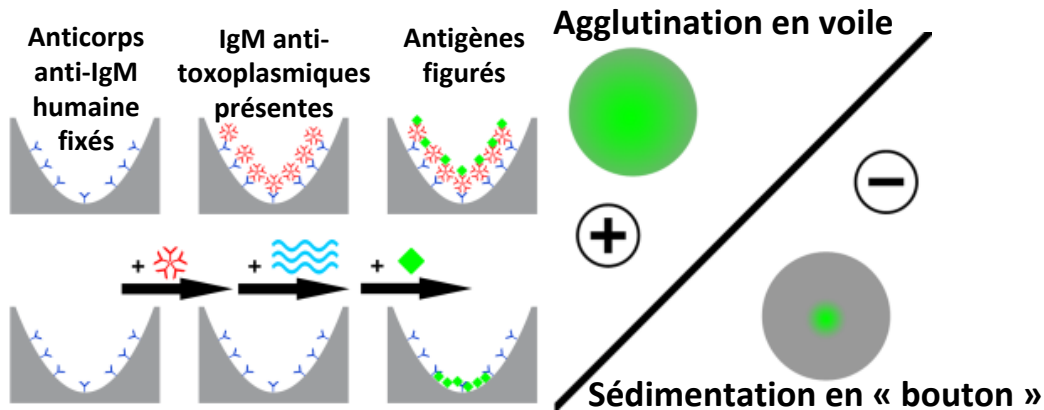
Suivi jusqu'à 1 an



Toxoplasmose congénitale : si séroconversion

Détection d'IgM et IgA

ISAGA (Immuno Sorbent Agglutination Assay)

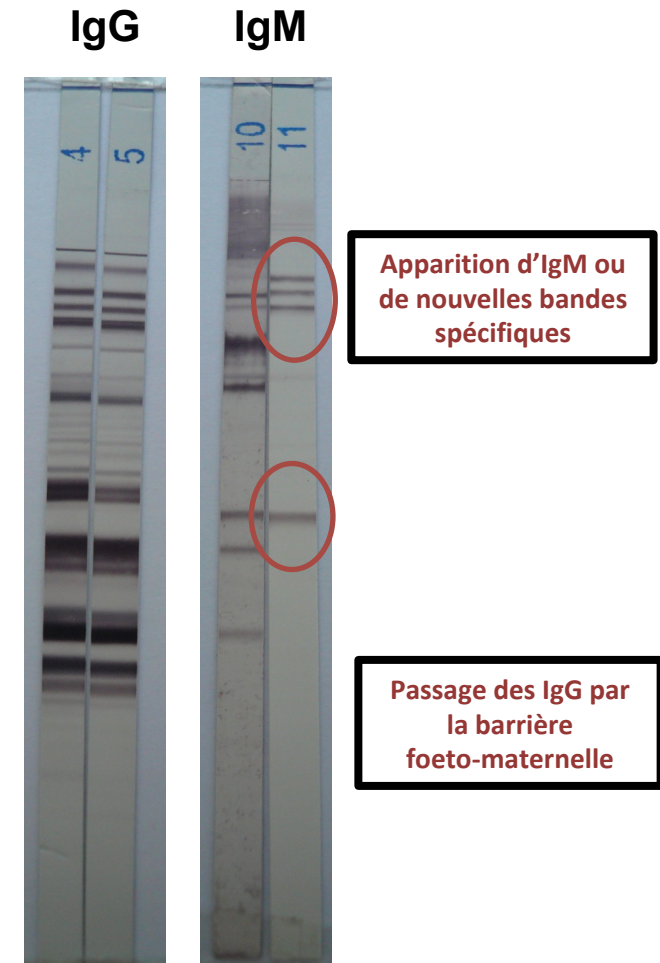


Antigènes figurés (toxoplasmes entiers formolés)
Sensibilité +++

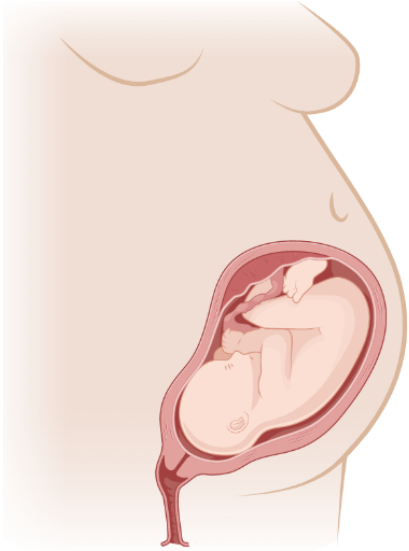
Western Blot

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®)

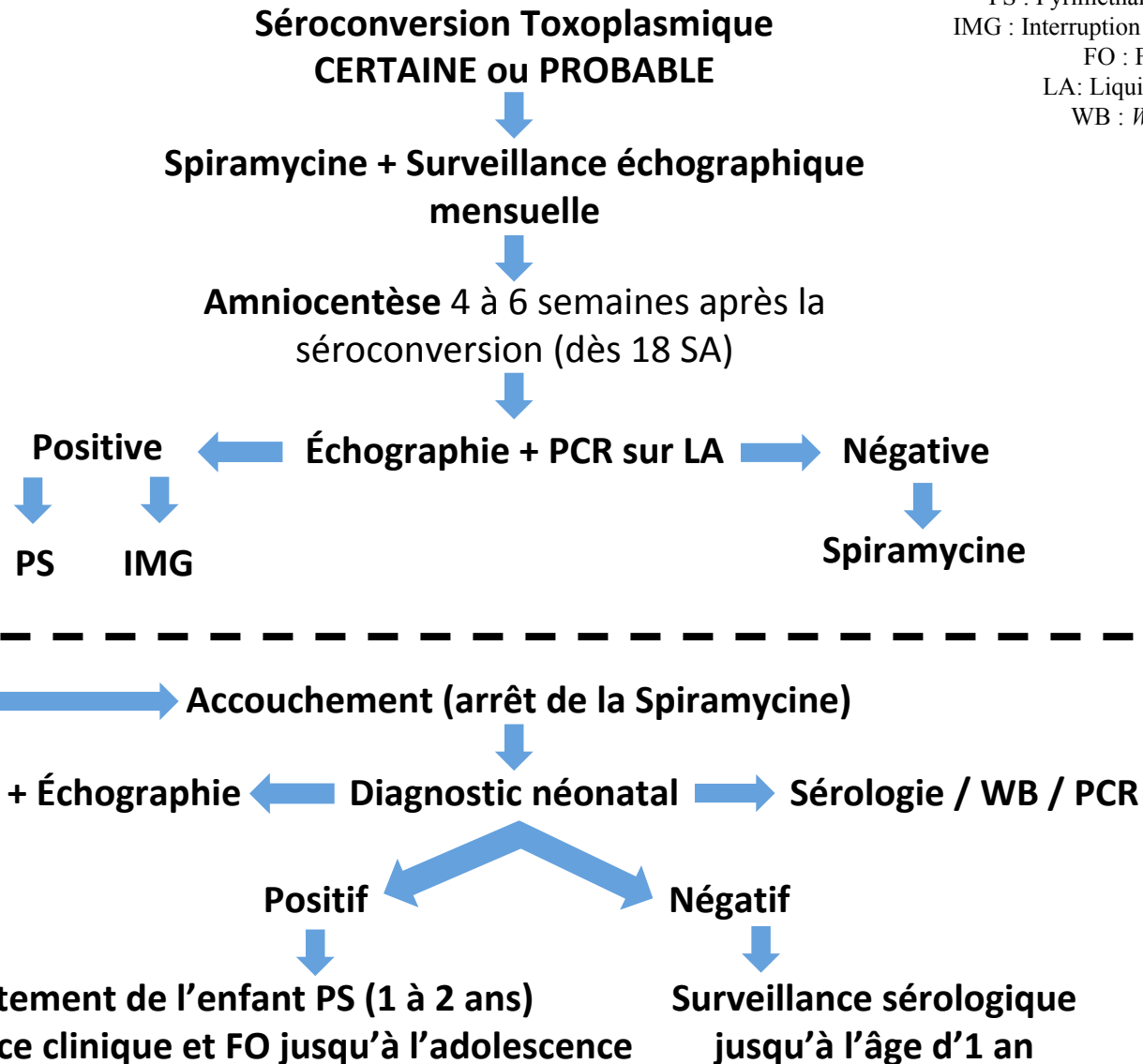


À l'accouchement

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

A medical illustration showing a fetus in the uterus. The fetus is curled in a fetal position, with its head at the bottom and its back towards the right. The uterus is shown in a cross-section, with the fetus inside. The placenta is attached to the lower part of the uterus. The illustration is in a soft, pinkish tone.

A cartoon illustration of a baby sitting on a light blue floor. The baby is bald, has a large belly, and is looking down at their hands. To the right of the baby, there is a large blue letter 'L' and a small black letter 'S' on the floor.



Toxoplasmose de l'immunodéprimé : toxoplasmose cérébrale

Scanner, IRM +++

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

« En cocarde »

Diagnostic biologique

PCR

Sérologie

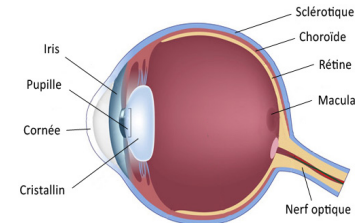


Toxoplasmose de l'immunodéprimé : toxoplasmose oculaire

Manifestations cliniques

Uvéite postérieure

Choriorétinite +++ = rétinite focale unilatérale, lésion pigmentée pré-existante, inflammation vitréenne



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

Pyriméthamine (MALOCIDE®) + Sulfadiazine (ADIAZINE®)

- ➔ Toxicité hématologique : acide folinique à associer
- ➔ Surveillances clinique et thérapeutique indispensables

ou

Pyriméthamine + Clindamycine (DALACINE®)

ou

Atovaquone (WELLVONE®)

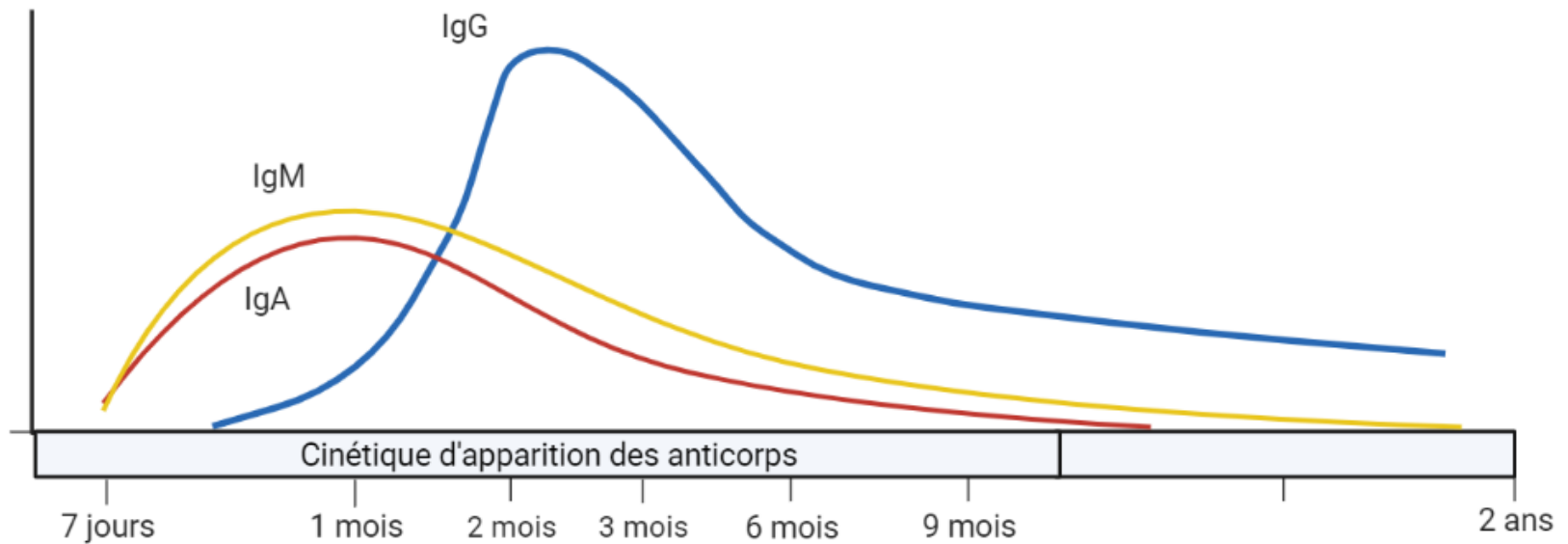
Traitement d'au moins 3 à 6 semaines puis traitement d'entretien poursuivi toute la durée de l'immunodépression

Prophylaxie primaire

Cotrimoxazole (BACTRIM®)

Toutes les molécules sont efficaces uniquement contre le stade tachyzoïte

Quelques bilans sérologiques au laboratoire



Cas n°1

Date de début de grossesse 27/02/02

	10/06/02	23/06/02	20/07/02
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

Date de début de grossesse 27/02/02

	10/06/02	23/06/02	20/07/02
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
au cours de la grossesse

Cas n°2

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	12
IgA (ISAGA)	12	12

Avidité des IgG anti-toxoplasmiques (24/01/02) : 0,316 (forte)

Cas n°2

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	12
IgA (ISAGA)	12	12

Avidité des IgG anti-toxoplasmiques (24/01/02) : 0,316 (forte)

Séroconversion avant la grossesse

Cas n°3

Date de début de grossesse 29/01/12, séroconversion le 05/10/12 (37 SA + 5j)

Pas d'amniocentèse

Bébé né le 29/10/12, sérologies :

	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

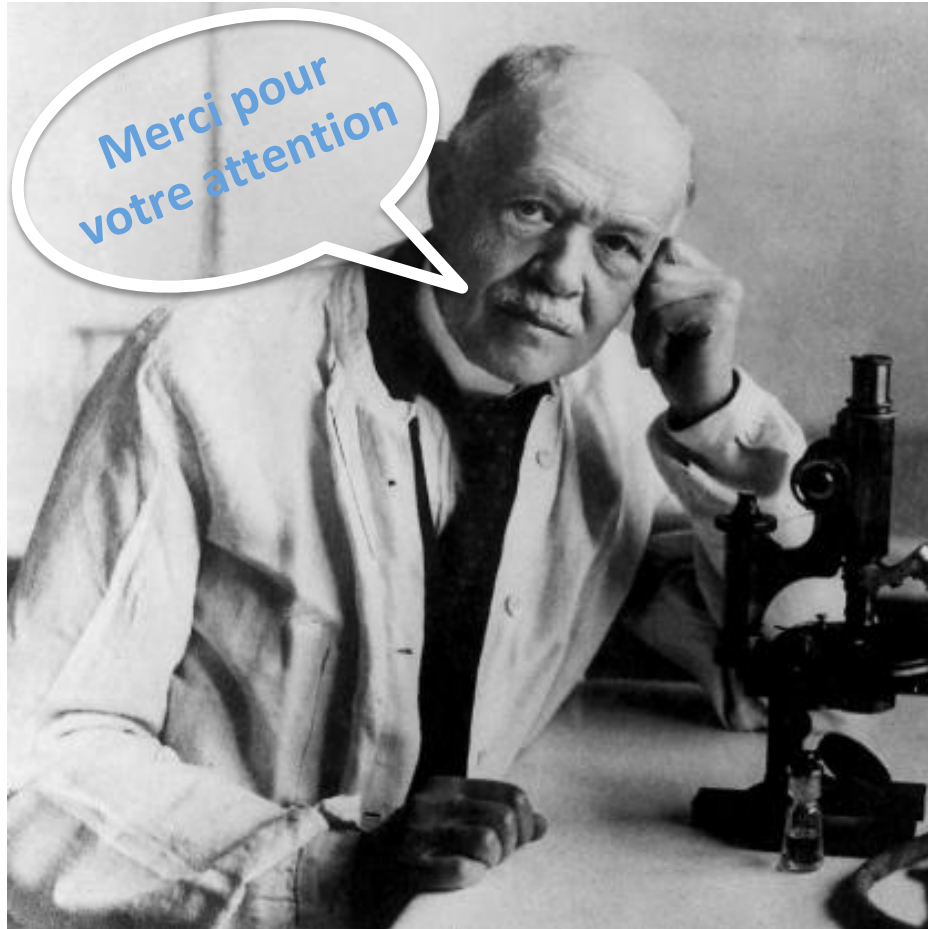
Date de début de grossesse 29/01/12, séroconversion le 05/10/12 (37 SA + 5j)

Pas d'amniocentèse

Bébé né le 29/10/12, sérologies :

	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



Charles Nicolle – Prix Nobel en 1928

**Centre de Biologie Pathologie (CBP)
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
CHU de Lille**



03.20.44.54.80



camille2.cordier@chu-lille.fr



lilleparasitelamyco