

3 TOXOPLASMOSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE. MESURES DE SURVEILLANCE

Les examens sérologiques systématiques visent à reconnaître les femmes dépourvues d'anticorps spécifiques et donc exposées au risque de toxoplasmose.

Sérologie positive avant la grossesse

La présence d'IgG spécifiques avant la grossesse, démontrée au mieux sur deux prélèvements et authentifiée par le certificat prénuptial ou le carnet de santé dispense de toute surveillance ultérieure, sauf s'il existe un contexte particulier (immunodépression, infection par le VIH...)

Sérologie inconnue ou négative aux examens antérieurs

Faire une sérologie le plus tôt possible en début de grossesse.

Les différentes situations à envisager et leurs interprétations sont résumées dans le tableau ci-dessous.

• Diagnostic de la toxoplasmose congénitale

Toute toxoplasmose maternelle acquise pendant la grossesse expose le fœtus au risque d'infection par transmission transplacentaire des parasites. Le diagnostic est réalisé *in utero* ou après la naissance, par la mise en évidence du toxoplasme ou par l'étude de la réponse humorale spécifique.

• Diagnostic anténatal

Les performances de la recherche du génome toxoplasmique par PCR ont permis de se dispenser depuis plusieurs années de l'analyse du sang fœtal prélevé par cordocentèse.

La recherche d'une infection du fœtus ne repose plus dorénavant que sur la seule étude du liquide amniotique, celui-ci étant prélevé à partir de la 18ème semaine d'aménorrhée et 4 semaines au moins après la date présumée de l'infection maternelle.

INTERPRETATION ET CONDUITE A TENIR

Commentaires

1b Les séroconversions sans IgM sont très rares si elles sont recherchées par une technique sensible (immunocapture). En particulier, une acquisition passive d'anticorps (transfusion de plasma, injection d'immunoglobulines) doit être éliminée avant d'admettre, avec grande prudence, ce diagnostic. Réactivation sérologique : (cf. 2b).

1d et **4b** Dans certains cas, rares, les IgG apparaissent jusqu'à 2 mois après les IgM. Il faut alors utiliser différentes techniques de recherche des IgG. Après 2 mois, l'hypothèse d'IgM non spécifiques peut être retenue.

2 Un contrôle sérologique peut permettre de mettre en évidence une primo-infection sans IgM décelable (très rare) ou une augmentation du titre des IgG chez un sujet anciennement infecté (réactivation sérologique).

2b Les réactivations observées chez les sujets immuno-déprimés justifient un bilan clinique et radiologique et un suivi sérologique. En cas de grossesse, une virose (mononucléose infectieuse) ou un déficit immunitaire méconnu sera recherché (cf. 1b)

1^{er} prélèvement

1	IgG 0	IgM 0
	<ul style="list-style-type: none"> • Non protégée, • Surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement • Conseils d'hygiène et de diététique 	

2^{ème} prélèvement

1a	1b	1c	1d
IgG 0 IgM 0	IgG + IgM 0	IgG + IgM +	IgG 0 IgM +
<ul style="list-style-type: none"> • Non protégée • Surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement • Conseils d'hygiène et de diététique 	<ul style="list-style-type: none"> • Erreur possible ! • Primo-infection sans IgM (très rare) • Anticorps passifs (transfusion, injection de gammaglobulines) • Réaction sérologique (IgG non détectées sur le premier sérum) 	<ul style="list-style-type: none"> • Séroconversion 	<ul style="list-style-type: none"> • Séroconversion très probable
<p>Par prudence</p> <p>Retester les 2 premiers sérums et étudier un 3^e prélèvement sans délai</p>			<p>Contrôle jusqu'à l'apparition des IgG qui peut exceptionnellement être retardée de plus de 3 semaines</p>

L'examen du liquide amniotique par PCR est rapide, le résultat pouvant être obtenu en quelques heures. Un résultat positif prouve définitivement l'infection congénitale. Une recherche de toxoplasmes par inoculation à la souris (délai de réponse : 3 à 6 semaines) est toujours réalisée conjointement pour pallier aux rares faux négatifs de la PCR. Ces deux techniques sont parfois complétées par une recherche de parasites en culture cellulaire lorsque le prélèvement de liquide amniotique est hémorragique, la présence de sang pouvant inhiber l'amplification.

Malgré la fiabilité de l'ensemble de ces méthodes d'analyse du liquide amniotique, on considère qu'environ 30% des infections congénitales (dont le diagnostic est porté après la naissance) ne sont pas détectées en période anténatale. Des amniocenteses effectuées trop tôt (< 4 semaines) après l'infection maternelle, mais surtout des passages transplacentaires retardés du parasite, voire même jusqu'à l'accouchement, expliquent ces résultats négatifs.



Echographie transvaginale pratiquée à 32 semaines d'aménorrhée (SA).

Coupe sagittale transfontanellaire montrant une dilatation ventriculaire faisant suite à une infection maternelle survenue entre 12 et 16 SA.
Coll. F. Jacquemard, Institut de Puériculture de Paris.



Echographie transvaginale (26 SA).

Coupe para-sagittale transfontanellaire montrant des calcifications cérébrales. Infection maternelle entre 14 et 18 SA.
Coll. F. Jacquemard, Institut de Puériculture de Paris.

2	IgG + IgM 0	3	IgG + IgM +	4	IgG 0 IgM +
<ul style="list-style-type: none"> • Infection ancienne très probable • Contrôle par prudence dans 3 semaines 		<ul style="list-style-type: none"> • Contrôles dans 10 jours et / ou 21 jours • Rechercher les signes cliniques, des résultats de sérologies antérieures et d'éventuels sérums conservés 			

2a	2b	3a	3b	4a	4b
Titre stable des IgG :	Ascension des IgG : (Rare)	IgG stables à 10 et 21 jours	Ascension des IgG	Apparition des IgG	Absence d'IgG à 21 jours
<ul style="list-style-type: none"> • Infection ancienne • Arrêt de la surveillance 	<ul style="list-style-type: none"> • Primo-infection sans IgM ? (très rare) • Réactivation sérologique ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmose évoluant depuis au moins 2 mois avant le 1^{er} prélèvement 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmose récente, acquise généralement moins de 2 mois avant le 1^{er} prélèvement 		<ul style="list-style-type: none"> • IgM non-spécifiques ? (très probable) • Toxoplasmose récente avec apparition très retardé des IgG
Pour tenter de trancher <input type="checkbox"/> S'aider de techniques complémentaires : avidité des IgG, agglutination différentielle. <input type="checkbox"/> Rechercher des résultats antérieurs. <input type="checkbox"/> Rechercher des signes cliniques. <input type="checkbox"/> Rechercher d'éventuels sérums conservés.		Pour une meilleure précision Par prudence Retester les 2 premiers sérums et étudier un 3e prélèvement sans délai		Nouveau contrôle après 3 semaines	

• Diagnostic postnatal

La recherche d'une toxoplasmose congénitale s'impose lorsque l'amniocentèse n'a pas été effectuée ou lorsqu'elle était négative.

a A la naissance

Le diagnostic repose alors sur la mise en évidence du parasite et/ou sur la réponse humorale spécifique propre à l'enfant. Aucun des examens n'ayant une sensibilité diagnostique parfaite, ils sont généralement mis en œuvre simultanément.

Recherche du parasite

Elle est effectuée sur le placenta, le sang de cordon ou éventuellement le sang périphérique de l'enfant, par inoculation à la souris, ou culture cellulaire (difficile en raison de la toxicité de l'inoculum sur les cellules de culture). Dans cette indication, la PCR est en cours d'évaluation.

Réponse humorale

Le sérum du nouveau-né contient des anticorps d'origine maternelle, transmis physiologiquement (IgG) ou accidentellement par effraction placentaire (IgM, IgA), et éventuellement des anticorps produits par l'enfant infecté. Les méthodes sérologiques doivent s'efforcer de les différencier.

- Soit en recherchant des anticorps IgM et IgA qui normalement ne franchissent pas la barrière placentaire. Peu de troupes commerciales sont utilisables dans ce contexte clinique sans comporter un risque notable de résultats faussement négatifs. La plupart d'entre elles sont destinées à l'étude de sérums d'adultes et leurs seuils ne sont donc pas adaptés aux taux plus faibles de ces isotypes chez l'enfant. De plus, leur emploi dans ces conditions n'a été que rarement validé par le fabricant. Avec les méthodes appropriées (ISAGA et certaines troupes EIA), la mise en évidence de l'un de ces isotypes témoigne d'une infection congénitale. Il est nécessaire cependant, vu le risque de transmission accidentelle d'anticorps maternels, de confirmer leur production par l'enfant sur un prélèvement fait après le deuxième jour de vie pour les IgM et après le dixième jour pour les IgA.

- Soit en mettant en évidence dans le sang de l'enfant, par ELIFA ou Western blot, des anticorps G, M ou A ayant des spécificités antigéniques différentes de celles de la mère.
- Soit en comparant les charges immunitaires (rapport IgG spécifiques/IgG totales) de la mère et de son enfant.



Chorioretinite toxoplasmique

Foyer récent sus-papillaire.

Coll. E. Bloch-Michel

Hôpital Kremlin Bicêtre

b Surveillance de l'enfant

Lorsque le bilan biologique réalisé à la naissance est négatif, une surveillance sérologique, comprenant une recherche d'IgM, d'IgA et un titrage des IgG avec calcul de la charge immunitaire, est poursuivi mensuellement pour vérifier l'absence d'infection congénitale.

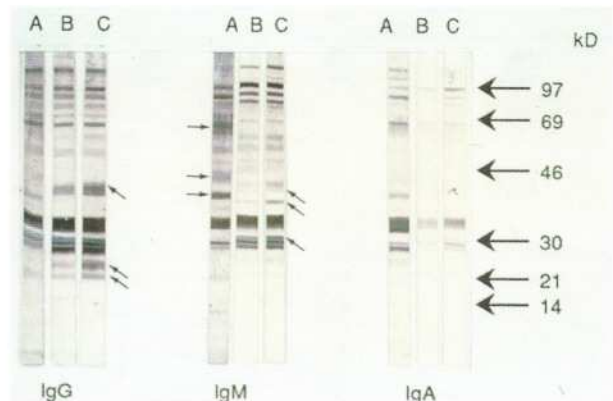
Si l'enfant n'est pas infecté, le catabolisme des anticorps IgG transmis par la mère entraîne une diminution régulière de leur titre jusqu'à négativation définitive. Celle-ci survient dans la plupart des cas en moins de 10 mois.

En cas d'infection, il peut être observé une apparition secondaire d'IgM ou d'IgA spécifiques et nécessairement une remontée des titres d'IgG, celle-ci se produisant quelques semaines ou quelques mois après la naissance. Cette synthèse d'IgG spécifiques est plus rapidement démontrée par la détermination mensuelle de la charge immunitaire.

c Diagnostic tardif

Des rechutes cliniques de l'infection congénitale, essentiellement oculaires, peuvent survenir tardivement, éventuellement jusqu'à l'âge adulte.

Chez le sujet connu comme infecté *in utero*, l'apparition d'une chorioretinite, même tardive, ne justifie généralement pas une confirmation biologique du diagnostic. Dans les autres cas, la preuve de l'origine toxoplasmique peut être fournie par la mise en évidence d'une synthèse locale d'IgG spécifiques en comparant la charge immunitaire de l'humeur aqueuse avec celle du sérum correspondant. Plus rarement, la PCR peut être positive sur le prélèvement alors qu'une production d'anticorps n'est pas démontrée.



Immunoblot *T. gondii*. Toxoplasmose congénitale.

Comparaison des profils d'anticorps IgG, IgM et IgA dans le sérum de la mère (A), du cordon (B) et de l'enfant à J10 (C). Noter la présence des anticorps maternels transmis (bandes identiques chez la mère et l'enfant en IgG) et celle de bandes supplémentaires dans le sang de cordon, pour les isotypes IgA et IgM.

Coll. Dr J. Franck,

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Marseille.