

TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE : DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT (*TOXOPLASMOSIS AND PREGNANCY: DIAGNOSIS TO TREATMENT*)

FENOMANANA J¹, RAFAMANTANANTSOA S², FENOMANANA SM², RAJAONATAHINA D³,
RANDRIAMBELOMANANA JA³

¹ : Service de Biologie-CHRR Manakara Fianarantsoa

² : Service de Gynécologie Obstétrique-CHU Tanambao Tuléar

³ : Faculté de Médecine d'Antananarivo

RESUME

La toxoplasmose est une maladie parasitaire due à un protozoaire intracellulaire, le *Toxoplasma gondii*. Chez les femmes enceintes, la transmission verticale au fœtus constitue l'une des conséquences majeures de l'infection. Bien que rare, la toxoplasmose congénitale peut être à l'origine de maladie neurologique et oculaire grave, notamment le risque de cécité. Il est important de poser un diagnostic précoce et de déterminer le moment auquel l'infection s'est manifestée au cours de la grossesse, afin d'évaluer le risque de transmission fœtale. Le diagnostic repose essentiellement sur la sérologie. L'interprétation de la sérologie, souvent délicate, doit être maîtrisée afin de mettre en œuvre une prise en charge et un traitement optimaux.

Mots-clés: Toxoplasmose, grossesse, congénital, diagnostic, traitement

SUMMARY

The toxoplasmosis is a parasitic disease caused by *Toxoplasma gondii*. In pregnant women, one of the principal effect of this disease is the congenital toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis is infrequent, but may be severe by occasioning neurological and ocular affections such as blindness. Therefore, that is essential to diagnose toxoplasmosis as soon as possible in order to situate the beginning of this affection. This fact is needed to evaluate the possible effect to the fetus. The serology represents the detecting base of diagnostic, so, results interpretation must be dominated especially when monitoring pregnant woman. From the serologic testing conclusion, ensue all further main thing to be maintained, concerning treatment, both prenatal and postnatal.

Key words: Toxoplasmosis, pregnancy, congenital, diagnosis, treatment

INTRODUCTION

La toxoplasmose est une affection ubiquitaire due à *Toxoplasma gondii*, protozoaire intracellulaire obligatoire. Chez les femmes enceintes, la transmission verticale au fœtus constitue l'une des conséquences majeures de l'infection. Bien que rare, la toxoplasmose congénitale peut être à l'origine de maladie neurologique et oculaire grave, notamment le risque de cécité, ainsi que des anomalies cardiaques et cérébrales, voire, mort fœtale in utéro. [1]. Il est important de déterminer le moment auquel l'infection s'est manifestée au cours de la grossesse pour évaluer le risque de transmission fœtale et la mise en œuvre d'une prise en charge optimale.

LE PARASITE: *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii est un parasite protozoaire des animaux à sang chaud à développement endocellulaire obligatoire. Il présente au cours de son cycle trois stades infectieux :

- **Le sporozoïte:** forme retrouvée dans les oocystes
- **Le tachyzoïte:** forme de répllication rapide dans la phase aiguë de l'infection
- **Le bradyzoïte:** forme latente retrouvée en structure kystique dans les tissus

Le cycle parasitaire est complexe. L'hôte définitif du parasite est représenté par le chat et un passage dans un hôte intermédiaire (mammifères et oiseaux) est nécessaire. Le cycle compte une reproduction asexuée (dans l'épithélium digestif des chats) et une reproduction sexuée (chez l'hôte intermédiaire) [2-6].

Les chats se contaminent principalement en consommant de la chair animale (souris, oiseaux) enkystée par *T. gondii* ou, rarement, en consommant directement des oocystes se trouvant dans les selles d'autres chats [3-5].

Les chats infectés sont habituellement asymptomatiques et commencent à excréter des oocystes (jusqu'à un million par jour) dans leurs selles, une à deux semaines à la suite de leur exposition. Les oocystes survivent au sein de milieux chauds et humides (jardin, bac à sable, litière) demeurant infectieux pendant de nombreux mois. Les oocystes résistent à une exposition

à la congélation jusqu'à 18 mois [7-9]. Après l'ingestion par un hôte intermédiaire (dont l'être humain), les oocystes libèrent des sporozoïtes, lesquels se transforment en tachyzoïtes qui sont présents au cours de l'infection aiguë et sont en mesure d'envahir des cellules et de se répliquer. Ils font l'objet d'une vaste dissémination et circulent pendant trois à dix jours au sein de l'hôte immunocompétent avant de former des kystes dans les tissus [10-11].

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

La séroprévalence est élevée (> 50 %) au sein des pays où les gens consomment couramment de la viande crue (France, 54 %), ainsi que dans les régions tropicales de l'Amérique latine ou de l'Afrique subsaharienne où les chats sont nombreux et où le climat est favorable à la survie des oocystes [12,13]. Aux États-Unis, 15 % des femmes en âge de procréer (15 - 44 ans) sont infectées à *T. gondii*, l'incidence de la toxoplasmose congénitale étant estimée à 400 à 4 000 cas par an [14-15]. A Madagascar, les données épidémiologiques sont encore rares, toutefois, une étude menée dans un laboratoire d'Antananarivo auprès de femmes enceintes a trouvé une séroprévalence de la toxoplasmose de 83%. [16].

MODE DE TRANSMISSION [5-9-10]

Les principales voies de transmission sont :

- L'ingestion de viande crue ou mal cuite
- L'exposition à des selles de chat infectées par des oocystes
- la transmission verticale materno-fœtale
- La transfusion sanguine ou la greffe d'un organe provenant d'une personne infectée.

Pendant la grossesse, la consommation de viande crue ou mal cuite, d'eau contaminée et l'exposition à de la terre (jardinage sans gants) ou à la litière de chat constituent les mécanismes les plus couramment à l'origine de l'acquisition de cette infection [1,2,5].

PATHOGENIE

La transmission au fœtus survient principalement chez les femmes qui acquièrent leur infection primaire pendant la grossesse [16]. La transmission de la mère au fœtus survient entre un et quatre mois à la suite de la colonisation placentaire par des tachyzoïtes. Le placenta demeure infecté pendant la durée de la grossesse; ainsi, il peut agir à titre de réservoir fournissant

Correspondance: Docteur Jocya Fenomanana
CHRD Morondava
E-mail: jfenomanana@yahoo.fr

TOXOPLASMOSE ET GROSSESSE : DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT

des parasites viables au fœtus tout au long de la grossesse [5,6,7].

La toxoplasmose congénitale est le résultat de plusieurs évènements :

- Primo-infection maternelle
- Localisation placentaire du parasite
- Passage du toxoplasme dans la circulation fœtale

La toxoplasmose congénitale est caractérisée par la tétrade décrite par Sabin : chorioretinite, hydrocéphalie, calcification intracrânienne et convulsion.

Cinétique d'évolution des anticorps

- Les IgM

Ce sont les premiers anticorps synthétisés au cours de la primo-infection toxoplasmique. Ces immunoglobulines sont produites dès la première semaine, 8 à 10 jours après la contamination. Elles vont augmenter pendant le mois suivant, puis diminuer plus lentement, mais vont tout de même persister pendant une période variable selon les individus (figure 1).

- Les IgG

Les IgG ne sont détectées que secondairement, jusqu'à deux mois après la contamination, et elles n'atteignent leur maximum que plus tardivement, d'où une cinétique des IgG en plateau pendant plusieurs mois suite à l'infection parasitaire (figure 1), suivie d'une diminution et d'une persistance à un taux faible.

Quel que soit le taux d'IgG détecté, on considère l'immunité contre la toxoplasmose acquise quand ce taux est associé à une absence d'IgM [15-17]

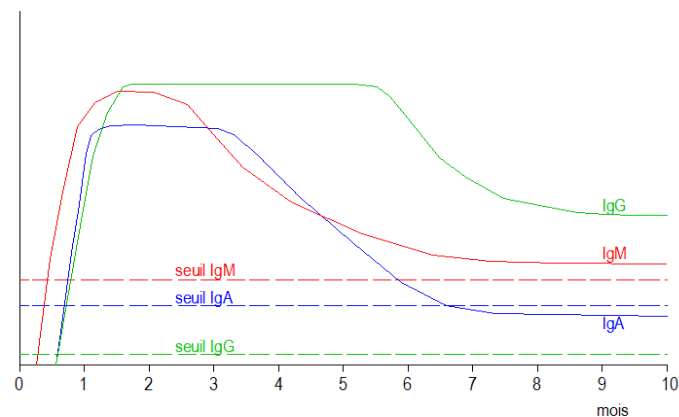


Figure 1 : Schéma théorique de la cinétique des anticorps IgG, IgM et IgA au cours d'une toxoplasmose évolutive

DIAGNOSTIC

Manifestations cliniques

La plupart des femmes enceintes (> 90 %) ayant acquis une infection à *T. Gondii* ne connaissent pas de symptômes manifestes et connaissent une récupération spontanée [12-13]. Seule une faible proportion d'entre elles en viendra à présenter des symptômes cliniques de la maladie. Le tableau clinique chez les femmes enceintes se manifeste le plus souvent sous forme de syndrome d'allure grippale (température subfébrile, malaise, lymphadénopathie) [11,12,14].

Interprétation sérologique d'une infection à *T. Gondii*

L'infection à *T. gondii* peut être identifiée par dépistage sérologique ou amniocentèse, ainsi que par la présence de constatations échographiques anormales.

La **sérologie** toxoplasmique est l'examen de mise en évidence et de quantification des anticorps spécifiques dirigés contre

Toxoplasma Gondii dans le sang (IgG et IgM) (tableau I). Les techniques immunoenzymatiques (ELISA) sont actuellement les plus utilisées par les laboratoires de biologie médicale car elles sont automatisables[18-19].

- En cas d'IgG négatives (Figure 2)

En cas d'IgG négatives, l'absence concomitante d'IgM objectivera l'absence d'une infection ou la présence d'une

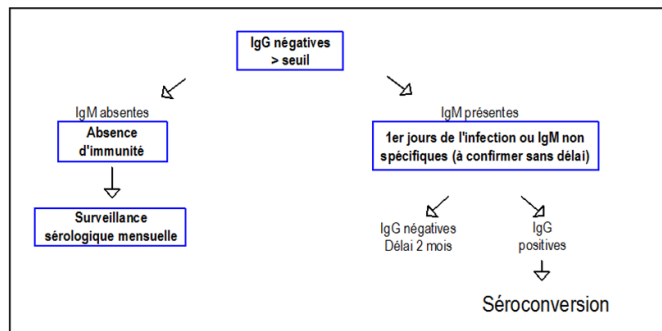


Figure 2 : Cas d'IgG négatives

infection aiguë extrêmement récente et donc l'absence d'immunité contre la toxoplasmose [2,20-21].

- En cas d'IgG positives (Figure 3)

Si les IgG sont positives. En cas de taux stables des IgG sur deux résultats de sérologie concomitants avec une absence d'IgM, on pourra affirmer une infection toxoplasmique ancienne et une immunité acquise.

En cas d'association d'IgG et d'IgM, une infection récente est probable. Le quadruplement des titres d'anticorps IgG d'un test à l'autre indique la présence d'une infection récente

Il ne faut jamais conclure rapidement à une primo-infection sur la seule présence d'IgM, il faut évaluer à la fois l'association ou non avec des IgG et l'évolution de leurs taux. En effet, dans cette situation, l'apparition secondaire d'IgG conclura à une séroconversion toxoplasmique [21].

Le test d'avidité des IgG [20] est une technique complémentaire utilisée fréquemment en complément de la quantification des anticorps pour dater la primo-infection.

Un indice d'avidité élevé va exclure une infection acquise dans les 4 mois précédents, tandis qu'une avidité faible

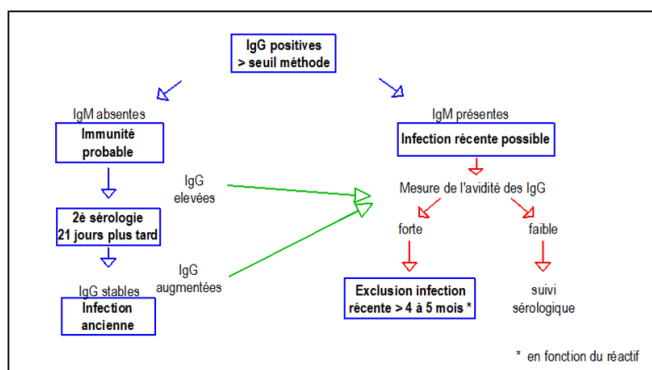


Figure 4 : Mesure de l'avidité des IgG

peut aiguiller vers une infection récente, sans pouvoir l'affirmer.

En cas d'avidité faible (Figure 4), une infection de moins de 4 mois ne pourra pas être exclue, ce qui imposera la continuité

du suivi sérologique pour affirmer ou non une séroconversion toxoplasmique per gravidique.

Une deuxième sérologie réalisée 3 semaines plus tard montrant un taux d'IgG stable sera en faveur d'une séroconversion ayant eu lieu 2 à 3 mois minimum avant le premier contrôle sérologique. Si le taux d'IgG augmente, on conclura à une infection récente, ayant eu lieu moins de 2 à 3 mois avant le début des contrôles sérologiques [21,22].

L'**amniocentèse** permet d'identifier la présence de *T. gondii* dans le liquide amniotique au moyen de l'amplification en chaîne par polymérase [23,26].

La décision à savoir si l'on aura recours ou non au dépistage diagnostique sera influencée par :

- le moment auquel l'infection primaire maternelle est diagnostiquée,
- l'incapacité de l'analyse sérologique à confirmer ou à exclure la présence d'une infection aiguë,
- la présence de constatations échographiques anormales semblant indiquer une toxoplasmose.

TRAITEMENT

Le traitement prénatal ne permet pas d'abaisser le risque de transmission, mais pourrait atténuer la gravité de la toxoplasmose congénitale [26,27].

À l'heure actuelle, il n'y a pas de données suffisantes pour confirmer que le traitement des mères en séroconversion pendant la grossesse permet de prévenir l'infection fœtale. [19,28-29]

- Lorsqu'une infection est présente chez la mère mais non chez le fœtus, la spiramycine est utilisée à des fins de prophylaxie fœtale, ce médicament est alors administrée à raison de 1 g (3 millions UI) par voie orale toutes les 8 heures [16, 28]. Elle est prescrite pour la durée de la grossesse lorsque l'amplification en chaîne par polymérase du liquide amniotique donne des résultats négatifs pour ce qui est de *T. gondii*. [29-34]
- Lorsque la présence d'une infection foetale a été confirmée ou est fortement soupçonnée, la pyriméthamine et la sulfadiazine sont utilisées aux fins de la prise en charge.
- Ce médicament ne devrait pas être utilisé au cours du premier trimestre, en raison de son potentiel tératogène.

Selon les recommandations actuelles :

1. La présence soupçonnée d'une infection récente chez une femme enceinte devrait être confirmée, avant la tenue d'une intervention, en soumettant des prélèvements à un laboratoire de référence en matière de toxoplasmose à des fins d'analyse au moyen de tests aussi précis que possible et dont les résultats pourront être correctement interprétés.

2. Lorsque la présence d'une infection aiguë est soupçonnée, un deuxième dépistage devrait être mené dans un délai de deux à trois semaines et la mise en œuvre immédiate sans attendre les résultats du deuxième dépistage d'un traitement à la spiramycine.

3. La présence d'une infection à *Toxoplasma gondii* devrait être soupçonnée chez les femmes enceintes qui présentent des constatations échographiques conformes à la présence possible d'une infection TORCH (toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus, herpès), y compris, entre autres, la calcification intracrânienne, la microcéphalie, l'hydrocéphalie, l'ascite, l'hépatosplénomégalie ou le retard de croissance intra-utérin; de plus, un dépistage devrait leur être offert.

4. Chaque cas mettant en cause une femme enceinte chez qui l'on soupçonne la présence d'une infection aiguë à *Toxoplas-*

ma gondii acquise pendant la grossesse devrait faire l'objet d'une discussion avec un spécialiste de la prise en charge de la toxoplasmose.

5. Lorsque la présence d'une infection maternelle a été confirmée, mais que l'on ne sait toujours pas si le fœtus est infecté, de la spiramycine devrait être offerte à des fins de prophylaxie fœtale (en vue de prévenir la propagation d'organismes de la mère au fœtus par l'intermédiaire du placenta).

6. La mise en œuvre d'un traitement antitoxoplasmique (spiramycine) chez les femmes enceintes immunocompétentes ayant déjà connu une infection à *Toxoplasma gondii* n'est pas nécessaire car elle a déjà acquis une immunité protectrice.

7. Un dépistage devrait être offert aux femmes qui sont immunodéficientes ou séropositives pour le VIH, en raison du risque de réactivation et d'encéphalite toxoplasmique.

8. Une femme n'étant pas enceinte qui reçoit un diagnostic d'infection aiguë à *Toxoplasma gondii* devrait se voir conseiller d'attendre six mois avant de tenter de devenir enceinte.

Chaque cas devrait être pris en considération de façon distincte, en consultation avec un spécialiste.

9. Des renseignements sur la prévention de l'infection à *Toxoplasma gondii* pendant la grossesse devraient être mis à la disposition de toutes les femmes qui sont enceintes ou qui planifient le devenir.

Sont considérées comme indispensables chez les femmes enceintes les mesures suivantes :

- Hygiène des mains surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou avoir jardiné ; avant chaque repas.
- Bien cuire tout type de viande, bien laver les légumes
- Sont déconseillés les aliments suivants : lait de chèvre cru, viande marinée, saumurée ou fumée, huîtres, moules et autres mollusques consommés crus[2,3,30,33].

Conclusion

La toxoplasmose est une parasitose le plus souvent bénigne chez le sujet immunocompétent. Pourtant, une primo-infection toxoplasmique maternelle pendant la grossesse peut s'avérer très dangereuse pour le fœtus, surtout lorsqu'elle survient en début de grossesse. Le diagnostic de séroconversion toxoplasmique ne peut être posé qu'après analyse de deux sérologies réalisées à 3 semaines d'intervalle. Un résultat positif unique n'a aucun poids dans l'affirmation du diagnostic. Un retard à la fois diagnostique et thérapeutique est engendré si la seconde sérologie est pratiquée trop tôt ou trop tard.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Haute Autorité de la Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Recommandation pour la pratique clinique. HAS 2016.
- [2] Caroline Paquet et al. Toxoplasmose pendant la grossesse : Prévention, dépistage et traitement. J Obstet Gynaecol Can.2013; 35(1): 80-81.
- [3] AFSSA.Toxoplasmose: Etat des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail Toxoplasma Gondii de l' Afssa, 2005: 3-18.
- [4] Bessières MH, Cossaing S, Fillaux J, et al. Toxoplasmose et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires 2008 ; 402 : 39-50.
- [5] Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 1996; 51.

- [6] Berger F, Goulet V, Le Strat Y et al. La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés. Institut de veille sanitaire 2003.
- [7] Ambroise-Thomas P, Schweitzer M, Pinon JM et al. La prévention de la toxoplasmose congénitale en France. Résultats et perspectives du dépistage anténatal et du suivi du nouveau-né. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 2001; 185 : 665-683.
- [8] Bessières MH, Berrebi A, Roques C et al. Toxoplasmose et grossesse in : Maladies infectieuses courantes à transmission materno-foetale. Éditions Doin, 2000: 245-286.
- [9] Remington JS, McLeod R, Thulliez P et al. Toxoplasmosis in: Remington JS Klein JO, Eds. Infectious diseases of the foetus and 68 newborn 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania : WB Saunders. 2001 : 205- 346.
- [10] Gras L, Gilbert R-E, Wallon M et al. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma Gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004 ; 132 (3) : 541-548.
- [11] Bessières MH, Chemla C, Cimon B et al. Les difficultés d'interprétations de la sérologie de la toxoplasmose. *Revue Francophone des Laboratoires* 2006; 383: 43-49.
- [12] Roberts A, Hedman K, Luyasu V et al. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *T. Gondii*. *European Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 2001; 20: 467- 474.
- [13] Jenum PA, Stray Pederson B. Development of specific immunoglobulins G, M and A following primary *T. Gondii* infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1998; 36(10): 2907- 2913.
- [14] Chen KT, Eskild A, Bresnahan M, et al Stray-Pedersen B, Sher A, Jenum PA. Previous maternal infection with *Toxoplasma gondii* and the risk of fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(2): 443-9.
- [15] Liesenfeld O, Press C, Montoya J ,et al. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol* 1997; 35(1):174-8.
- [16] Flori P, Chene G, Varlet MN, et al. *Toxoplasma gondii* serology in pregnant woman: characteristics and pitfalls. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009; 67(2):125-33.
- [17]. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; 185(1): 73-82.
- [18]. Romand S, Wallon M, Frank J et al. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001; 97:296-300.
- [19]. Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita* 2004; 40(1):81-8.
- [20]. Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4):843-7.
- [21]. Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353(9167):1829-33.
- [22]. Brown ED, Chau JK, Atashband S, et al A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73(5):707-11.
- [23]. Wallon M, Liou C, Garner P, et al. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999; 318(7197):1511-4.
- [24]. Peyron F, Wallon M, Liou C, et al Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; Issue 3. Art. No.: CD001684. DOI: 10.1002/14651858.CD001684.
- [25]. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, et al Why prevent,diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104(2):320-44.
- [26] Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, et al; European Toxoprevention Study Group (EUROTOXO). Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136(2):137- 45.
- [27] Carter AO, Gelmon SB, Wells GA, et al. The effectiveness of a prenatal education programme for the prevention of congenital toxoplasmosis. *Epidemiol Infect* 1989;103(3): 539-45.
- [28] Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ;(1):CD006171.
- [29] Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, et al. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care, *CMAJ* 2003;169:207-8.
- [30] Jones J, Lopez A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis. *Am Fam Physician* 2003; 67(10): 2131-8.
- [31] Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al.; Toxoplasmosis Study Group. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2):564-71.
- [32] Kravetz JD, Federman DG. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13(3):161-5.
- [33] Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7(1):107-37.
- [34] Garweg JG, Scherrer J, Wallon M, et al. Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. *BJOG* 2005; 112 (2):241-2.