



HAL
open science

Toxoplasmosis and pregnancy [Toxoplasmose de la femme enceinte]

F. Robert-Gangneux, S. Dion

► **To cite this version:**

F. Robert-Gangneux, S. Dion. Toxoplasmosis and pregnancy [Toxoplasmose de la femme enceinte]. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2020, 33 (5), pp.209-220. 10.1016/j.jpp.2020.04.005 . hal-03016668

HAL Id: hal-03016668

<https://hal.science/hal-03016668>

Submitted on 17 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Toxoplasmose de la femme enceinte

Toxoplasmosis and pregnancy

F. Robert-Gangneux^{a,b,c} et S. Dion^{c,d}

a. Service de Parasitologie, UFR des Sciences Médicales, 2 Avenue du professeur Léon Bernard, 35043 Rennes cedex

b. Service de Parasitologie Mycologie, CHU de Rennes, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes cedex

c. UMR INSERM U1085, Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET), Rennes

d. Service de Parasitologie, UFR des Sciences Pharmaceutiques, 2 Avenue du professeur Léon Bernard, 35043 Rennes cedex

Auteur correspondant :

Florence Robert-Gangneux, Service de Parasitologie, UFR des Sciences Médicales, 2 Avenue du professeur Léon Bernard, 35043 Rennes cedex, e-mail florence.robert-gangneux@univ-rennes1.fr, tel. 02.23.23.44.99.

Liens d'intérêts : Les auteures déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt

Résumé

La toxoplasmose est une parasitose encore fréquente en France, dont il convient de ne pas méconnaître les manifestations cliniques, les conséquences à court ou à long terme, et les moyens diagnostiques. La prévention de la toxoplasmose congénitale repose sur un dépistage sérologique des femmes enceintes et des recommandations adaptées pour éviter une infection. Dans le contexte d'une primo-infection ou d'une suspicion d'infection précoce chez la femme enceinte, la datation est indispensable pour adapter la prise en charge en fonction du risque. Le traitement, éventuellement modifié après les résultats du diagnostic prénatal, permet de limiter la fréquence et la sévérité des infections congénitales. Dans tous les cas, même si la PCR toxoplasmose est négative dans le liquide amniotique, le dépistage postnatal est indispensable et repose essentiellement sur l'imagerie et le suivi sérologique du le nouveau-né pendant au moins 8 mois. Les techniques sérologiques sont variées et hétérogènes, et l'avis d'un laboratoire spécialisé est nécessaire, afin d'adapter au mieux la prise en charge de la femme enceinte et de son bébé.

Mots clés : *Toxoplasma gondii*, toxoplasmose congénitale, toxoplasmose oculaire, infection materno-foetale, prévention, traitement

Abstract

Toxoplasmosis is a parasitic infection still frequent in France, the clinical manifestations of which, the short- or long-term consequences, and the diagnostic tools should not be overlooked. The prevention of toxoplasmosis is based on serological screening of pregnant women and hygienic recommendations. When a primary infection is suspected or documented in a pregnant woman, the estimated time of infection is essential and allows to adapt patient management. The maternal treatment, possibly modified after the result of prenatal diagnosis, reduces the frequency of vertical transmission and the severity of congenital infection. Postnatal screening of neonates is necessary, even if *Toxoplasma* PCR is negative in the amniotic fluid, and is based on imaging and serological follow-up of the newborn during at least 8 months. The serological techniques are numerous and heterogeneous, and require careful interpretation when specific IgM are detected, taking advice from a reference laboratory to adapt the management of the pregnant woman and her baby.

Key words: *Toxoplasma gondii*, congenital toxoplasmosis, ocular toxoplasmosis, maternal-fetal infection, prevention, treatment

Introduction

Le protozoaire *Toxoplasma gondii* est un parasite cosmopolite à développement intracellulaire, pouvant être responsable d'une infection congénitale lorsque la primo-infection est acquise en cours de grossesse, ou dans certaines autres situations plus exceptionnelles. Dans la majorité des cas, l'infection est asymptomatique, et n'est mise en évidence que par la sérologie. En France, d'après les données de l'enquête nationale périnatale de 2010, il a pu être estimé que 1000 à 1300 femmes enceintes contractaient chaque année une toxoplasmose au cours de leur grossesse, soit une incidence de 2,1 à 2,5/1000 femmes séronégatives en début de grossesse (1). Actuellement, la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France est de l'ordre de 31 %, équivalente à la prévalence moyenne mondiale (2). Elle décroît régulièrement depuis les années 1970, où la fréquence des formes congénitales sévères avait motivé la mise en place d'un programme de prévention chez les femmes enceintes. Dans le même temps, la gravité de l'infection à toxoplasme chez les patients immunodéprimés a été décrite dans le milieu des années 1970, avec le concept de réactivation d'une infection ancienne latente fréquemment observée chez les patients infectés par le VIH. Aujourd'hui le nombre de cas annuels de toxoplasmose est relativement stable chez les patients VIH+ (150 à 200 cas de toxoplasmose cérébrale/an) (3), mais est en progression chez les patients immunodéprimés VIH- (4), avec une incidence supérieure à la toxoplasmose congénitale, maintenant bien maîtrisée.

La toxoplasmose est une menace infectieuse généralement bien connue de la femme enceinte, souvent vecteur de stress si l'interprétation des examens sérologiques reste floue ou mal expliquée. Cet article vise à préciser les facteurs de risque d'infection, la prévention, les modalités de suivi de la femme enceinte et le diagnostic d'infection congénitale.

Cycle parasitaire et modes de contamination humaine

Le parasite existe sous trois stades infectieux à développement intracellulaire : le tachyzoïte, stade de division rapide, le bradyzoïte, forme quiescente contenue dans les kystes tissulaires, et l'oocyste issu de la reproduction sexuée.

Le cycle de vie de *T. gondii* alterne entre des hôtes définitifs (félidés, principalement le chat en France), sièges de la reproduction sexuée et des hôtes intermédiaires (mammifères et oiseaux) assurant une réplication asexuée du parasite, mais il peut se transmettre également entre hôtes intermédiaires par prédation ou encore entre hôtes définitifs (5).

Les félidés se contaminent par ingestion de kystes parasitaires présents dans les tissus d'une proie. La paroi du kyste est détruite par les enzymes gastriques, libérant les bradyzoïtes, qui pénètrent dans les entérocytes où ils subissent un certain nombre de multiplications asexuées (schizogonie) évoluant spontanément vers le développement de schizontes, puis vers la formation de gamétocytes puis de gamètes mâles et femelles (gamétogonie) (5). Après fécondation, les oocystes formés dans les entérocytes sont libérés par la rupture de la cellule et excrétés sous forme non sporulée dans les excréments des félidés. Dans le milieu extérieur, ces oocystes vont subir une maturation en 2 (climat chaud et humide) à 5 jours (climat tempéré) et deviennent alors infectieux pour un hôte intermédiaire. L'excrétion d'oocystes commence 3 à 7 jours après l'infection du félidé, et peut continuer jusqu'à 20 jours. Les félidés infectés peuvent rejeter plus de 100 millions d'oocystes dans leurs excréments (6). Ils sont particulièrement résistants et demeurent viables dans un environnement humide pendant plus d'un an, ainsi qu'à des conditions environnementales extrêmes (congélation pendant plusieurs mois, nombreux désinfectants dont l'eau de javel) (7). Cette résistance associée à la contamination massive de l'environnement explique la possibilité d'infection d'un large éventail d'hôtes intermédiaires (herbivores, oiseaux, homme, rongeurs), trouvant leur nourriture au niveau du sol (prairie, graines, cultures), et de l'ensemble des vertébrés par ingestion d'eau contaminée.

Chez les hôtes intermédiaires, l'ingestion d'oocystes est suivie d'une libération des sporozoïtes qu'il contient, dans l'intestin. Ils pénètrent dans l'épithélium intestinal où ils se différencient en tachyzoïtes, qui se multiplient activement et gagnent la lame basale, puis envahissent les cellules dendritiques et macrophages résidents, dont ils se servent tel un cheval de Troie pour gagner la circulation lymphatique puis sanguine et disséminer dans tout l'organisme. Les tachyzoïtes pouvant envahir activement n'importe quel type de cellule nucléée, tous les organes peuvent potentiellement être touchés. Après cette phase aiguë et au plus tôt 7 à 10 jours après l'infection, les tachyzoïtes se transforment en bradyzoïtes, un stade quiescent de division ralentie, qui restent confinés au sein de kystes intracellulaires ; c'est le stade d'infection chronique. Les kystes persistent à vie, principalement dans le cerveau, la rétine ou les muscles.

Après ingestion de ces kystes tissulaires par un hôte intermédiaire par le biais de viande crue ou insuffisamment cuite, la paroi des kystes se rompt sous l'action des sucs digestifs, provoquant la libération de bradyzoïtes capables d'infecter l'épithélium intestinal du nouvel hôte et de se différencier en tachyzoïtes afin de poursuivre leur dissémination avant de s'enkyster dans les tissus. Ce mode de contamination assure la propagation de la parasitose chez les carnivores, dont l'homme. Chez l'homme, les bradyzoïtes quiescents peuvent se réactiver à la faveur d'une immunosuppression (médicamenteuse, VIH, congénitale, cancer ou hémopathie), et les kystes rompus peuvent libérer des tachyzoïtes qui vont reprendre une multiplication active et potentiellement redisséminer, induisant un tableau grave, souvent mortel sans traitement. Les kystes présents dans un organe transplanté à un receveur non immunisé peuvent être également à l'origine d'une infection sévère de type iatrogène.

Si la phase d'infection aiguë survient pendant la grossesse, le parasite peut coloniser le placenta lors de sa dissémination hématogène et passer dans le compartiment fœtal, induisant une infection congénitale.

Prévention de l'infection et de ses conséquences chez la femme enceinte

Recommandations d'hygiène

La contamination peut être évitée en suivant des mesures d'hygiène vis-à-vis des oocystes et des kystes. Des recommandations doivent être prodiguées aux femmes enceintes dont la sérologie s'avère négative en début de grossesse, afin d'éviter une infection potentiellement transmise à son fœtus. Ces recommandations ciblent la nourriture, le contact avec les chats, ainsi que des mesures d'hygiène générale (Tableau 1).

D'une manière générale, toutes les viandes de mammifères et de volaille sont considérées comme sources potentielles d'infection, dès lors qu'elles sont consommées crues ou insuffisamment cuites, sans congélation préalable.

L'eau est également une source potentielle d'infection, même si aucune épidémie liée à la consommation d'eau du robinet n'a été décrite en France, contrairement au Canada (8). Toutefois, une enquête a révélé la présence d'ADN de *Toxoplasma* dans 7 % des échantillons d'eau de surface et 9 % des échantillons d'eau de puits (9).

La consommation de coquillages crus est également déconseillée car le ruissellement d'eau douce peut contaminer l'eau de mer, où les oocystes restent viables longtemps (10), expliquant le fait qu'ils peuvent être retrouvés chez les mollusques filtreurs (11).

Enfin, la vigilance doit être accrue lors de la prise de repas hors du domicile, où les mesures d'hygiène sont difficilement contrôlables (12).

Suivi du statut sérologique des femmes enceintes

En France le décret n°92-143 du 14 avril 1992 impose de faire une première sérologie au cours du premier trimestre, et de contrôler mensuellement les femmes séronégatives jusqu'à l'accouchement.

Le but de ce suivi est de permettre un traitement rapide dès qu'une infection est documentée, afin d'éviter un passage transplacentaire du parasite. Une dernière sérologie réalisée 2 à 4 semaines après l'accouchement est également fortement conseillée, car elle permet de diagnostiquer des infections très tardives sans anticorps au moment de l'accouchement, mais avec un risque élevé de

transmission du fait de la parasitémie maternelle. Ce dépistage prénatal est considéré comme efficace d'un point de vue coût-bénéfice (13).

Manifestations cliniques chez l'adulte immunocompétent ou quand évoquer une toxoplasmose

La primo-infection toxoplasmique est asymptomatique dans plus de 80 à 90 % des cas chez les sujets immunocompétents dans les pays d'Europe, d'Amérique du Nord ou d'Asie (14). Dans les cas restants, les signes cliniques peuvent associer fièvre, adénopathies cervicales mobiles et indolores, avec parfois myalgies, asthénie plus ou moins prolongée ou encore chorioretinite (15). Le principal diagnostic différentiel à évoquer sera une mononucléose infectieuse ou une primo-infection à CMV, d'autant qu'une monocytose (syndrome mononucléosique) peut être observée sur le frottis sanguin. En Amérique du Sud, le tableau clinique peut être plus sévère, en raison de la virulence des souches rencontrées (génotypes atypiques), qui peuvent être responsables de pneumonie, myocardite, hépatite, méningo-encéphalite ou encore myosite, voire de formes disséminées parfois mortelles. En France, ces formes graves sont rapportées en Guyane Française ou importées du Brésil, et quelques cas ont été diagnostiqués en métropole suite à la consommation de viande de cheval importée d'Amérique du Sud (16). La fréquence élevée des toxoplasmoses oculaires acquises au sud du Brésil (21 % chez les personnes de plus de 13 ans) a également été attribuée aux génotypes circulant dans cette région (17).

Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte

Étant donné la fréquence des formes asymptomatiques hors Amérique du Sud, le diagnostic chez la femme enceinte repose sur le dépistage sérologique, base de la prévention de la toxoplasmose congénitale.

Il existe néanmoins un certain nombre d'écueils pouvant compliquer l'interprétation initiale ou au cours de ce suivi sérologique, dont les principaux sont abordés ci-dessous (Tableau 2).

Sérologie standard et interprétation

Des anticorps spécifiques de type IgM et IgA sont produits au cours de la première semaine suivant l'infection et atteignent un plateau en un mois. Les IgM spécifiques diminuent généralement en 1 à 6 mois ; elles deviennent négatives chez 25 % des patients en moins de 7 mois (18), mais restent souvent détectables pendant un an ou plus. Exceptionnellement (1 à 2 cas par an en France dans le cadre de la surveillance sérologique des femmes enceintes), les IgM peuvent disparaître dans les 3 mois ou être quasi-indétectables (19). Les IgA spécifiques, inconstantes, ont une durée plus courte, jusqu'à 9 mois maximum (20). Les IgG spécifiques apparaissent au minimum 2 semaines après les IgM. Elles atteignent un plateau en deux à trois mois, puis diminuent lentement pour persister toute la vie à des titres résiduels très variables selon les patients.

La nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) impose la détection des IgG et IgM spécifiques pour conclure sur le statut sérologique vis-à-vis de la toxoplasmose.

Les techniques de type ELISA (enzyme-linked immuno-sorbent assay) ou autre immuno-assay sont de loin les plus utilisées, car automatisées sur des plateaux techniques. Elles présentent des performances parfois hétérogènes, et des cinétiques et niveaux de détection des IgG ou IgM variables. Il en résulte que les résultats obtenus avec deux techniques différentes ne sont pas comparables, mais peuvent être parfois complémentaires. De ce fait, pour évaluer une cinétique des anticorps, il est nécessaire de doser les sérums séquentiels (prélevés à 2 à 3 semaines d'intervalle) le même jour avec le même lot de réactifs, et dans la même série.

En pratique, la présence d'IgG sans IgM, confirmée par la stabilité des IgG à 3 semaines d'intervalle, témoigne d'une infection ancienne, sous réserve que la première sérologie ait été effectuée avant 3 mois de grossesse, eu égard aux rares cas où les IgM disparaissent en 3 mois. Si la sérologie a été effectuée tardivement, il est impossible d'exclure formellement qu'une infection ait eu lieu au début de la grossesse, avec disparition ultérieure des IgM spécifiques. Toutefois, ces cas étant très rares, il est inutile de pousser les investigations plus avant (amniocentèse ou échographies rapprochées) si l'imagerie foetale est normale.

Comment interpréter la présence d'IgM ?

La présence d'IgM spécifiques lors de la première sérologie de début de grossesse nécessite une datation de l'infection par rapport à la conception, afin de déterminer le risque pour le fœtus et la nécessité d'un traitement maternel. Celle-ci est réalisée par une évaluation de l'avidité des IgG, ainsi que par l'appréciation de la cinétique des titres d'IgG analysés sur deux sérums prélevés à 2 ou 3 semaines d'intervalle en l'absence de traitement spécifique. En cas d'augmentation significative (doublement des IgG), on peut conclure à une infection contractée moins de 2 mois avant le premier prélèvement, mais il faut être conscient que le traitement peut réduire ou abolir l'augmentation du titre des IgG (21) (Tableau 2).

Au cours du suivi d'une patiente séronégative, l'apparition isolée d'IgM peut correspondre à une séroconversion débutante ou à la détection d'IgM non spécifiques ou « naturelles », qui peuvent apparaître spontanément en cours de grossesse en dehors de toute infection. Le suivi sérologique devra alors être resserré afin d'objectiver rapidement l'apparition d'IgG, déclenchant alors la mise sous traitement. Ces cas d'IgM naturelles sont beaucoup plus fréquents que les séroconversions sans IgM, et il est important d'attendre l'apparition d'IgG spécifiques pour confirmer la primo-infection.

Dans tous les cas, la NABM impose de contrôler la spécificité des IgM par une autre méthode. La mesure de l'avidité des IgG est indiquée si les IgM sont détectées par deux méthodes. Différents tests commerciaux sont disponibles et ont été évalués dans de nombreuses études (22,23). Lorsque l'indice d'avidité est élevé, on peut généralement exclure une infection survenue au cours des 4 derniers mois (période d'exclusion de nombreux tests). La connaissance de la date de grossesse permet au laboratoire de préciser si l'infection est antéconceptionnelle, et de combien de semaines, le cas échéant. En général, on peut exclure un risque fœtal si l'infection a été contractée plus de 4 à 5 semaines avant conception, sous réserve de l'absence de syndrome dysimmunitaire ou de traitement immunosuppresseur, où la période à risque peut aller jusqu'à 2 mois avant conception (24). En fait, la durée maximale de la phase parasitémique est peu connue chez l'homme et peut dépendre de la

souche du parasite, mais lors d'une étude chez des patients présentant une toxoplasmose aiguë avec adénopathies, l'ADN du parasite a été détecté chez 9/17 patients jusqu'à 5 semaines suivant les signes cliniques (25). Si l'on considère que cet ADN provient de toxoplasmes vivants, on peut donc considérer que cinq semaines après infection symptomatique, des parasites pourraient coloniser le placenta en cours de formation, peu après conception. Lorsque l'indice d'avidité est faible ou intermédiaire, l'interprétation est ambivalente puisqu'il ne peut pas exclure une infection contractée au cours des 4 derniers mois, mais ne peut pas non plus prouver que l'infection est récente, à moins qu'il ne soit extrêmement faible. À noter que l'instauration précoce d'un traitement spécifique retarde significativement la maturation de l'avidité des IgG et donc peut la rendre ininterprétable (26,27).

L'interprétation des sérologies, parfois délicate (Tableau 2), est à la charge du biologiste et peut s'appuyer sur les recommandations du Centre National de Référence (CNR) de la toxoplasmose (28). En règle générale, il est conseillé de demander une datation par un laboratoire de référence, afin d'approcher au maximum la date présumée de l'infection et la confronter à la date de grossesse, pour un conseil optimal. Une bonne interprétation sérologique en début de grossesse est essentielle afin d'éviter un stress ou une amniocentèse inutiles.

Les résultats d'IgG sont négatifs dans un laboratoire et positifs dans un autre

Tous les immuno-assays présentent un seuil de positivité et un seuil de « zone grise » distinguant les titres d'IgG dont l'interprétation est incertaine, des négatifs. En pratique, les sérums à faible concentration d'IgG peuvent donner des résultats variables en fonction des trousseuses utilisées (28). Il existe aussi des problèmes occasionnels de faux négatifs ou de faux positifs (29,30). Il est donc nécessaire de confirmer la spécificité des faibles taux d'IgG détectées à l'aide d'une technique ultrasensible. Cette recommandation est évidente dans le cas de don d'organes afin de définir si une chimioprophylaxie anti-toxoplasmique est nécessaire chez le receveur, mais est aussi valable chez les femmes enceintes pour déterminer si elles sont à risque de séroconversion ou éviter un suivi

mensuel inutile. En pratique, un test commercial est largement utilisé (LDBio WB Toxo GII®), et présente une spécificité de 100 % et une sensibilité de 99,2 % par rapport au dye-test, test de référence historique mais non pratiqué en routine (31). La confirmation d'IgG spécifiques, même à taux faible, est signe d'une infection ancienne et doit être interprétée comme une protection immune chez la femme enceinte. Si ce test n'a pas été effectué en début de grossesse, il n'est pas rare d'observer de fausses « seroconversions sans IgM » à l'accouchement lorsque la sérologie est effectuée dans un laboratoire différent. Dans tous les cas, il sera nécessaire de s'assurer que la patiente n'a pas été transfusée à l'accouchement. En effet, tout type de transfusion (plasma, culots globulaires, leucocytaires ou plaquettaires) ou injection d'immunoglobulines polyvalentes est susceptible d'apporter des anticorps spécifiques à taux plus ou moins élevé.

Prise en charge d'une séroconversion en cours de grossesse

Traitement et suivi échographique

En cas de séroconversion maternelle dûment documentée (IgG+/IgM+) en cours de grossesse, un traitement par spiramycine à raison de 3 x 3 MUI /j per os est mis en place dès que possible, et poursuivi jusqu'à l'accouchement (Tableau 3). En parallèle, la surveillance échographique est programmée mensuellement, afin de détecter d'éventuelles anomalies du développement fœtal qui conduiraient à envisager une modification du traitement ou interruption médicale de grossesse (IMG). Un diagnostic prénatal est proposé, à partir de 16 semaines de grossesse et au moins 4 semaines après infection.

Lorsque l'infection ne peut être datée de façon certaine, mais est suspectée (ou ne peut être exclue) dans les 4-6 semaines pré-conceptionnelles ou en tout début de grossesse (infection péri-conceptionnelle), le traitement par spiramycine est également la règle, mais l'amniocentèse n'est pas recommandée, sauf en cas d'apparition de signes échographiques (Figure 1).

Le dépistage mensuel des femmes enceintes permet de mettre en place rapidement un traitement spécifique en cas de séroconversion, et participe à la réduction de la transmission verticale du parasite et une diminution de la morbidité (32).

Diagnostic prénatal (DPN)

La PCR en temps réel (qPCR) est la méthode de choix pour mettre en évidence l'ADN parasitaire dans le liquide amniotique. En général, 10 à 20 mL sont nécessaires pour extraire l'ADN à partir d'un culot de centrifugation et conserver une biothèque légale.

Parmi les différents gènes ou séquences décrits comme cibles de PCR diagnostique, la séquence rep-529, donnée comme répétée 200 à 300 fois dans le génome de *Toxoplasma*, a montré les meilleures performances en terme de sensibilité, et est maintenant utilisée par la plupart des laboratoires de référence français (33). Malgré l'uniformisation de la cible utilisée en France, la diversité des méthodes de qPCR (choix des amorces, sondes, mix d'amplification, extraction, appareil) ne permet pas actuellement une standardisation, ni une quantification fiable des parasites. La valeur d'une quantification des charges parasitaires n'est à ce jour pas clairement démontrée en termes de pronostic clinique, et le rendu d'un résultat quantitatif n'est actuellement pas recommandé.

Les données recueillies annuellement en France depuis 2007 par le CNR Toxoplasmose, à travers le réseau des laboratoires experts accrédités pour le diagnostic prénatal (<http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/>) attestent d'une sensibilité du diagnostic prénatal d'environ 90 %. Il est maintenant admis que les résultats faussement négatifs du diagnostic prénatal sont probablement liés à de très faibles charges parasitaires dans le liquide amniotique (<20 parasites/mL) ou un transfert tardif de parasites à travers le placenta (corroboré par l'absence de signes cliniques chez le nouveau-né) (34). Le traitement maternel précoce pourrait réduire le passage de parasites dans le compartiment fœtal, expliquant les très faibles concentrations de parasites dans le liquide amniotique, de ce fait parfois non détectables. Au total, la qPCR sur liquide amniotique a une valeur prédictive négative >95% (35), et une valeur prédictive positive de 100 %.

Conduite à tenir post-amniocentèse

Lorsqu'une infection fœtale est documentée par un DPN positif, le traitement est modifié en faveur d'une association parasiticide à diffusion transplacentaire, classiquement pyriméthamine (Malocide®) + sulfadiazine (Adiazine®) (Tableau 3). Ce traitement peut également être donné d'emblée, lorsque la séroconversion maternelle survient au 3^{ème} trimestre et que l'amniocentèse n'est pas pratiquée. Toutefois, il n'existe pas de preuve à ce jour, d'un gain thérapeutique significatif. De même, un déclenchement anticipé, lorsque l'infection maternelle survient à une date proche du terme, n'a pas fait ses preuves pour éviter une transmission verticale, et n'est pas conseillé (36).

Bien que des résultats contradictoires aient été publiés sur l'efficacité du traitement anténatal, quel qu'il soit, une étude de cohortes a conclu qu'un traitement débuté dans les 3 semaines après la séroconversion réduisait la transmission mère-enfant par rapport à un traitement commencé plus de 8 semaines après (37). Le traitement maternel améliore également le pronostic fœtal, en réduisant le risque de séquelles neurologiques graves (38) et de lésions intracrâniennes, s'il est administré dans les 4 premières semaines suivant l'infection maternelle. Ces données sont confortées par une étude française, montrant une amélioration du pronostic depuis la mise en place des mesures de dépistage et de traitement anténatal (32).

En cas d'intolérance, les associations pyriméthamine + atovaquone (Wellvone®) ou pyriméthamine + clindamycine (Dalacine®) peuvent être envisagées, voire clindamycine + atovaquone. La clindamycine présente l'inconvénient d'effets secondaires cutanés, digestifs (colite pseudomembraneuse), ou hépatiques, imposant l'arrêt du traitement. L'atovaquone a des CMI (Concentrations Minimales Inhibitrices) basses *in vitro* (39), mais présente l'inconvénient de n'être commercialisée que sous forme orale, avec une biodisponibilité variable, rendant son maniement difficile. Elle peut néanmoins constituer une alternative thérapeutique en cas d'intolérance aux autres molécules, sous réserve d'un monitoring régulier des concentrations sériques.

Une IMG ne sera proposée qu'en cas d'anomalies échographiques attestant d'un pronostic fœtal sévère (Figure 1). La confirmation de l'étiologie toxoplasmique est souhaitable, par recherche d'ADN toxoplasmique sur des biopsies fœtales. L'examen anatomopathologique est également possible, mais manque de sensibilité ; il peut par contre caractériser les altérations tissulaires induites par l'infection.

Les faux négatifs du DPN (10 %) et le transfert tardif de parasites justifient de continuer la prise de spiramycine et de rechercher une toxoplasmose congénitale à la naissance de l'enfant en cas de DPN négatif.

Toxoplasmose congénitale

Données épidémiologiques et cliniques

La transmission materno-fœtale résulte d'une infection acquise par la mère en cours de grossesse. Exceptionnellement, la transmission peut se produire chez des femmes immunisées avant la grossesse, en cas de ré-infection par une souche virulente, en provenance notamment d'Amérique latine (40), ou lors d'une immunosuppression, par réactivation des kystes latents (SIDA, traitement immunosuppresseur) (41). Des souches virulentes (genotype Africa 1) circulent également en Afrique de l'Ouest, sans que l'on sache clairement pour l'instant leur impact chez les femmes enceintes (42). En France, sur plus de 800 souches provenant de cas de toxoplasmoses congénitales, 6 % sont des génotypes virulents atypiques ou recombinants (non II/non III), plus souvent associées à des toxoplasmoses congénitales disséminées avec atteintes multiviscérales, quel que soit le stade de grossesse (<http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/>).

Dans la plupart des cas français (94 %), la nature et la gravité des manifestations cliniques sont étroitement corrélées à la période gestationnelle de transmission materno-fœtale.

Au 1^{er} trimestre, l'infection peut être responsable de fausses couches et morts fœtales, estimées chez environ 1,5 % des fœtus infectés. Des formes graves neuro-oculaires, peuvent être également observées, se traduisent par des anomalies telles que microcéphalie, hydrocéphalie, dilatation

ventriculaire, retard mental, épilepsie, déficit psychomoteur, surdité, microphthalmie, cataracte, strabisme, névrite optique, nécrose rétinienne, uvéites et rétinoblastomes pouvant conduire à la cécité si les lésions rétiniennes affectent la macula (43). Ces formes sévères sont observées en France chez environ 3 % des enfants nés vivants après une toxoplasmose congénitale confirmée, et donnent lieu à 4,5 % d'IMG. La fréquence de la transmission verticale est de moins de 10 % des cas au 1^{er} trimestre. La barrière placentaire devient de plus en plus perméable au fil de la grossesse, avec un risque de transmission de l'ordre de 30 % au 2^{ème} trimestre, de 50-70 % en moyenne au 3^{ème} trimestre (44).

Durant le second trimestre, la gravité de l'infection fœtale est variable : l'échographie fœtale peut révéler des zones hyperéchogènes du mésentère, une hépatosplénomégalie ou des calcifications cérébrales. Les manifestations cliniques à la naissance peuvent inclure épilepsie, anémie, pétéchies liées à une thrombopénie, atteinte hépatique, pneumopathie ou rétinoblastome (43).

En fin de 2^{ème} trimestre ou au 3^{ème} trimestre, des formes « modérées » (environ 8 % des enfants nés vivants) sont observées avec une rétinoblastome et/ou des calcifications intracérébrales (CIC). Les CIC isolées à la naissance sont associées à un risque accru de survenue d'une rétinoblastome dans la petite enfance (45,46), mais n'ont pas de conséquences sur le développement psychomoteur de l'enfant sous réserve d'un traitement dès la naissance.

Les formes infracliniques ou latentes représentent la grande majorité des cas lorsque les fœtus sont infectés au cours du 3^{ème} trimestre (environ 85 % des enfants infectés nés en France) (47). Ces enfants indemnes de signes cliniques à la naissance peuvent développer ultérieurement une rétinoblastome.

En France, du fait du dépistage sérologique et du traitement maternel, mais aussi de l'interruption de grossesse lors d'infections fœtales sévères, le tableau clinique est souvent très modéré chez les bébés nés vivants (48). Le pronostic de la toxoplasmose congénitale est avant tout oculaire. L'âge au moment de la première manifestation oculaire s'échelonne de la naissance jusqu'à une vingtaine d'années (49). Cette évolution retardée impose une surveillance oculaire prolongée. En France,

malgré un traitement pré- et post-natal des enfants infectés, environ 1/4 d'entre eux développent une atteinte oculaire, avec un risque accru si l'infection maternelle est survenue plus précocement en cours de grossesse (50), s'il y a eu un retard au traitement maternel de plus de 8 semaines ou si le bébé est de sexe féminin (45). À l'inverse, les enfants sans rétinocoroïdite détectée à 4 mois sont à faible risque de développer des manifestations oculaires à 4 ans (51). L'âge médian de survenue des premières lésions est de 3 ans et les lésions sont le plus souvent unilatérales (70 % des cas) (50). De nouvelles lésions peuvent apparaître au cours du suivi dans environ 30 % des cas et jusqu'à 12 ans après la première lésion (50).

Les lésions rétiniennes sont beaucoup plus fréquentes (75 % des enfants), plus sévères et plus sujettes à récurrences dans certaines régions d'Amérique du Sud (Sud du Brésil, Colombie), du fait de la virulence des souches parasitaires (52).

Diagnostic de toxoplasmose congénitale à la naissance

Le dépistage postnatal des nouveau-nés est complémentaire au diagnostic prénatal ; il est essentiel quand le diagnostic prénatal n'a pas été effectué, et s'efforce de détecter des signes biologiques ou cliniques.

Bilan clinique et imagerie

L'examen clinique repose à la naissance, sur un examen clinique et neurologique complet. Une échographie transfontanellaire doit être réalisée pour détecter d'éventuelles CIC passées inaperçues à l'échographie anténatale. Elle peut être complétée en cas d'anomalie, par une tomodensitométrie (scanner cérébral), voire une IRM, pour préciser l'atteinte. Un fond d'œil est également réalisé au cours du premier mois de vie, à la recherche d'anomalies rétiniennes. En l'absence de signe biologique d'infection, le suivi ophtalmologique est optionnel si le suivi sérologique est bien conduit. Par contre, en cas d'infection prouvée, le fond d'œil sera répété deux à trois fois la première année, puis généralement deux fois par an pendant la petite enfance, et un suivi annuel ensuite, au moins jusqu'à l'adolescence.

Examen sérologique

La sérologie au cordon, prélèvement facile à réaliser et en quantité non limitante, est un élément essentiel ; elle permet la détection d'IgG, d'IgM et d'IgA anti-toxoplasmiques. Les anticorps de classe IgA et IgM, qui ne traversent pas la barrière placentaire, sont des marqueurs d'infection fœtale. Cependant, leur présence dans le sang du cordon peut refléter la contamination avec du sérum maternel lors de l'accouchement. La sensibilité de la détection d'IgA est d'environ 65% (2) ; celle des IgM varie entre 45 et 70 % selon les études, et l'association des deux isotypes augmente la sensibilité diagnostique à la naissance. La présence d'IgM ou d'IgA sur sang de cordon doit être contrôlée entre J3 et J10 avant de débiter un traitement.

Le western-blot (WB) comparatif mère-bébé compare les anticorps IgG et IgM révélés sous forme de profils de bandes, après incubation des sérums respectifs avec des antigènes parasitaires totaux séparés sur des bandelettes de nitrocellulose. Comme les IgG maternelles sont passivement transférées au fœtus, le simple dosage quantitatif ne permet pas de diagnostiquer l'infection fœtale, les IgG d'origine maternelle pouvant masquer une faible synthèse d'IgG par le nouveau-né infecté. Le WB comparatif permet une analyse qualitative des IgG ou des IgM spécifiques, présentes dans les sérums de la mère et du nouveau-né, par comparaison de leurs spécificités antigéniques, qui peuvent être différentes. Ce test a montré une sensibilité d'environ 50 % et 80 %, pour la détection d'IgG spécifiques au nouveau-né, à la naissance et dans les trois premiers mois de vie, respectivement, et augmente légèrement quand on associe la détection d'IgM (2). La lecture des profils de bandes est parfois délicate : lors de profils mère-enfant similaires, des bandes plus intenses chez le nouveau-né que chez la mère peuvent être observées chez des enfants non infectés. Le WB permet de confirmer facilement la contamination du sang de cordon avec du sang maternel, en révélant des profils d'IgM identiques.

PCR sur placenta ou liquide amniotique ou sang

L'examen parasitologique du placenta est l'un des outils biologiques habituels utilisés pour diagnostiquer une toxoplasmose congénitale à la naissance. Comme pour le diagnostic prénatal, la détection de parasites dans le placenta s'appuie sur la recherche d'ADN par qPCR. Les études rétrospectives montrent que l'examen du placenta a une sensibilité de 25 à 79 % et une spécificité de 90 à 100 % (2), selon les techniques utilisées. La VPP d'une PCR positive est élevée, de l'ordre de 90% (53–55) et parfois cet examen constitue le seul argument diagnostique néonatal (54,55)). Néanmoins la spécificité diagnostique n'étant pas de 100 %, il est délicat de débiter un traitement du bébé sur ce seul argument, mais il doit inciter à une surveillance rapprochée. En fait, la sensibilité et la VPP sont particulièrement élevées lorsque l'infection maternelle est survenue pendant le troisième trimestre (jusqu'à 87%, (54)), et compense la fréquente absence de diagnostic prénatal. Au total, le placenta peut contribuer au diagnostic précoce dans des situations où le dépistage prénatal n'a pas été effectué ou était négatif.

Toutefois, le procédé de traitement pré-analytique du placenta étant fastidieux, il constitue un frein à sa réalisation, et certains centres l'ont abandonné au profit de la PCR sur liquide amniotique réalisée à l'accouchement au moment de la rupture de la poche des eaux. La PCR, dans cette indication, a montré une sensibilité proche de 70 % pour des patients n'ayant pas bénéficié du diagnostic prénatal (56,57). Cette performance similaire à celle obtenue sur placenta, si elle était confirmée sur de plus larges effectifs, pourrait avantageusement remplacer l'examen du placenta.

Enfin, la PCR sur sang de cordon ou sang veineux de l'enfant, très spécifique, a cependant une faible sensibilité.

Au total, les résultats combinés de ces examens permettent de diagnostiquer l'infection dès la naissance chez environ un tiers des nouveau-nés (données cumulées 2007-2018 du réseau CNR Toxoplasmose).

Conduite à tenir et suivi ultérieur de l'enfant

Lorsque les éléments diagnostiques sont en faveur d'une infection congénitale, l'enfant est mis sous traitement aussi rapidement que possible après la naissance, ou dès qu'un argument diagnostique est obtenu (Tableau 4). En absence d'arguments, l'enfant est suivi sur le plan clinique, ophtalmique et surtout sérologique (Figure 2).

Contrôles sérologiques

La sérologie est répétée à un mois de vie, puis tous les deux à trois mois, pour surveiller la diminution des IgG anti-toxoplasmiques maternelles transmises, qui disparaissent généralement en 6 à 8 mois en l'absence d'infection. La persistance d'IgG au-delà d'un an est la preuve d'une synthèse autonome par l'enfant, et est donc également une preuve (tardive) d'infection congénitale. D'après les données déclaratives cumulées 2007-2018 du réseau CNR Toxoplasmose (<http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/>), ces diagnostics tardifs (entre 2 mois et 1 an) représentent 10 % des cas diagnostiqués en France, tandis que la moitié des bébés infectés sont dépistés au cours des deux premiers mois de vie. Les différents outils de diagnostic et les résultats attendus en cas d'infection sont résumés dans le Tableau 4.

Test de libération d'IFN- γ

Le test de libération d'IFN- γ , couramment utilisé pour le diagnostic de tuberculose, a été adapté pour le diagnostic postnatal de la toxoplasmose congénitale. Ce test est basé sur la mesure par ELISA de l'IFN- γ relargué après une stimulation *in vitro* de lymphocytes sanguins avec des antigènes bruts de *Toxoplasma*. Une étude sur 97 nourrissons de moins d'un an, dont 17 infectés congénitalement, a rapporté une sensibilité de 94 % et une spécificité de près de 99 % (15,58). Ce test a été le seul critère d'infection congénitale chez 2 enfants entre 3 semaines et 3 mois, mais il est à noter que, comme pour l'examen du placenta, il existe de rares faux positifs. Ce test pourrait faire partie du futur screening de toxoplasmose congénitale si sa fiabilité est confirmée. Cependant, son application en routine est délicate car aucun test commercial n'est disponible.

Traitement

Le traitement classique du nouveau-né infecté repose sur l'association pyriméthamine + sulfadiazine pendant un an (Tableau 3).

Un raccourcissement de la durée de traitement à 3 mois pour les bébés asymptomatiques est actuellement discuté, et fait l'objet d'une étude clinique en cours (PHRC TOSCANE <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016528-30/FR>).

En cas d'effets secondaires graves (cutanés), le traitement est interrompu définitivement. Un traitement par atovaquone peut se discuter. En cas de thrombopénie $<50\ 000$ plaquettes/mm³ ou de neutropénie <750 /mm³, une fenêtre thérapeutique est effectuée jusqu'à restauration de la lignée considérée. A noter que le traitement peut faire chuter, voire négativer la sérologie du bébé, qui se re-positivera après l'arrêt du traitement, parfois violemment. Cette réactivation sérologique, banale, ne doit pas faire reprendre le traitement, qui sera guidé par le fond d'œil, mais doit se normaliser au cours des 6-12 mois suivants (contrôle sérologique).

Conclusion

La toxoplasmose congénitale représente encore à l'heure actuelle une pathologie parasitaire autochtone fréquente en France. Même si depuis la mise en place du programme de prévention de la primo-infection à *T. gondii* chez les femmes enceintes dans les années 1970, son incidence ne cesse de baisser en France, environ 200 cas sont déclarés annuellement au CNR Toxoplasmose (non obligatoire). Le suivi et la prise en charge des cas de toxoplasmose congénitale permettent désormais d'aboutir dans la majorité des grossesses à des formes d'infection asymptomatiques chez l'enfant. Ces infections dites latentes peuvent cependant évoluer secondairement vers une forme oculaire d'où un suivi ophtalmologique une fois par an jusqu'à l'âge adulte.

Désormais bien connue, cette pathologie reste un facteur de stress important chez la femme enceinte car contrairement à d'autres pathologies à transmission materno-fœtale, comme la rubéole, il n'existe toujours pas de vaccin permettant une protection contre l'infection par *T. gondii*.

C'est pourquoi, il est important de maîtriser les modalités de suivi de la femme enceinte et le diagnostic d'infection congénitale. Les laboratoires de référence peuvent apporter une aide à l'interprétation diagnostique, en particulier la datation de l'infection, qui va conditionner la prise en charge.

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Prise en charge de la femme enceinte avec séroconversion toxoplasmique

Figure 2 : Prise en charge du bébé né d'une mère avec séroconversion toxoplasmique

Références

1. Nogareda F, Le Strat Y, Villena I, De Valk H, Goulet V. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980-2020: model-based estimation. *Epidemiol Infect.* août 2014;142(8):1661-70.
2. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* avr 2012;25(2):264-96.
3. Lot FP, Pinget R, Cazein F, Bernillon P, Leclerc M, Benyelles L, et al. Les pathologies inaugurales de sida, France, 2003-2010. *BEH.* 2011;43-44:454-8.
4. Robert-Gangneux F, Sterkers Y, Yera H, Accoceberry I, Menotti J, Cassaing S, et al. Molecular Diagnosis of Toxoplasmosis in Immunocompromised Patients: a 3-Year Multicenter Retrospective Study. *J Clin Microbiol.* 2015;53(5):1677-84.
5. Dubey JP. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* 1 juill 1998;28(7):1019-24.
6. Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis--recent developments. *Exp Parasitol.* janv 2010;124(1):10-25.
7. Rapport du groupe de travail, « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa, Groupe de travail. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. [Internet]. rapport AFSSA; 2005. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>
8. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC *Toxoplasma* Investigation Team. *Lancet.* 1997;350:173-7.
9. Villena I, Aubert D, Gomis P, Ferté H, Inglard J-C, Denis-Bisiaux H, et al. Evaluation of a strategy for *Toxoplasma gondii* oocyst detection in water. *Appl Environ Microbiol.* juill 2004;70(7):4035-9.

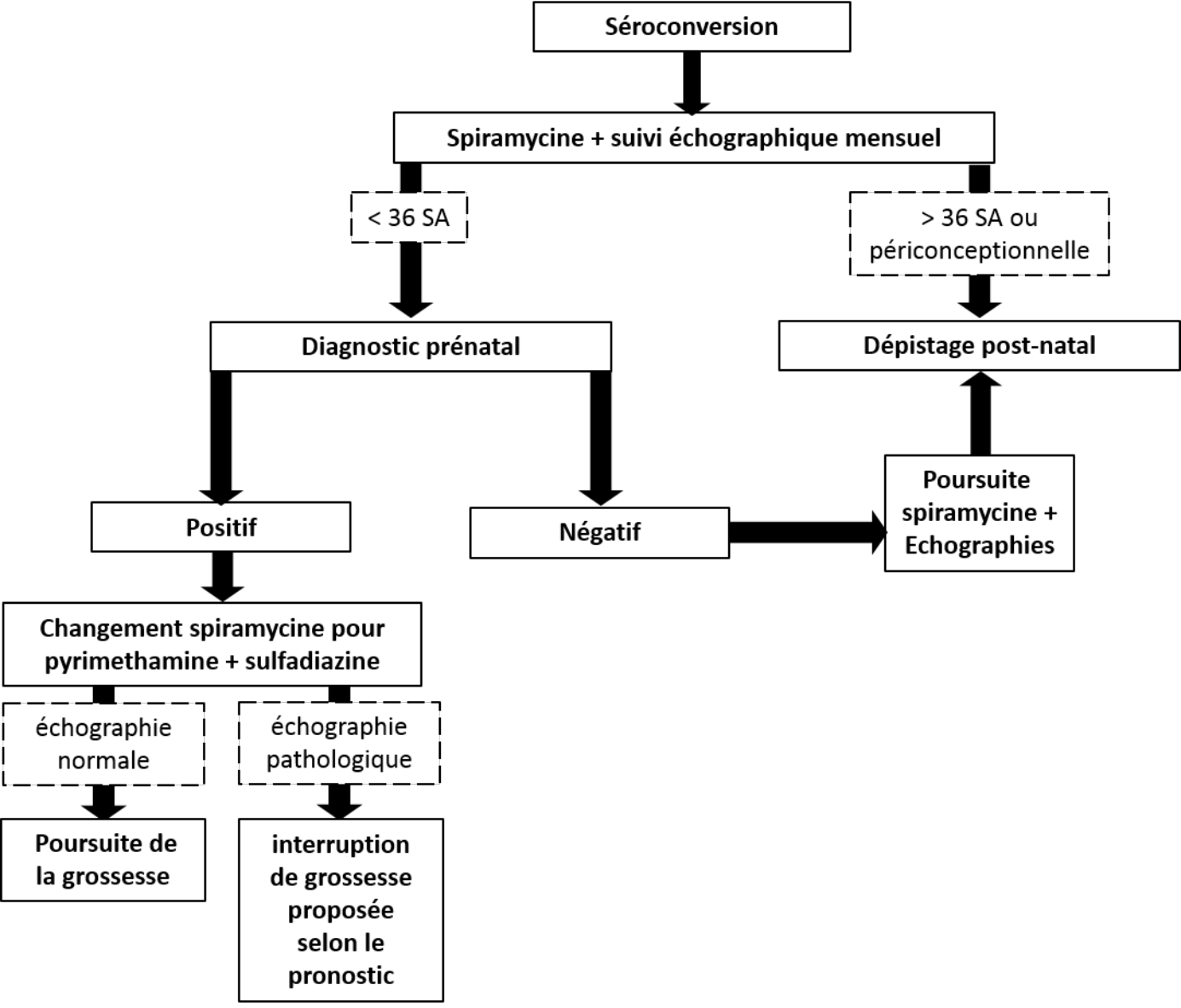
10. Lindsay DS, Dubey JP. Long-term survival of *Toxoplasma gondii* sporulated oocysts in seawater. *J Parasitol.* août 2009;95(4):1019-20.
11. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 sept 2009;49(6):878-84.
12. Baril L, Ancelle T, Goulet V, Thulliez P, Tirard-Fleury V, Carme B. Risk factors for *Toxoplasma* infection in pregnancy: a case-control study in France. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(3):305-9.
13. Binquet C, Lejeune C, Seror V, Peyron F, Bertaux A, Scemama O, et al. The cost-effectiveness of neonatal versus prenatal screening for congenital toxoplasmosis. *PLOS ONE.* 2019;14(9).
14. Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet.* 12 juin 2004;363(9425):1965-76.
15. Delair E, Monnet D, Grabar S, Dupouy-Camet J, Yera H, Brézin AP. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* déc 2008;146(6):851-5.
16. Pomares C, Ajzenberg D, Bornard L, Bernardin G, Housseine L, Darde M-L, et al. Toxoplasmosis and horse meat, France. *Emerg Infect Dis.* juill 2011;17(7):1327-8.
17. Khan A, Jordan C, Muccioli C, Vallochi AL, Rizzo LV, Belfort R, et al. Genetic divergence of *Toxoplasma gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil. *Emerg Infect Dis.* juin 2006;12(6):942-9.
18. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect.* juin 2004;132(3):541-8.
19. Fricker-Hidalgo H, Cimon B, Chemla C, Darde ML, Delhaes L, L'ollivier C, et al. *Toxoplasma* seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: myth or reality? A French multicenter retrospective study. *J Clin Microbiol.* juill 2013;51(7):2103-11.
20. Nascimento FS, Suzuki LA, Rossi CL. Assessment of the value of detecting specific IgA antibodies for the diagnosis of a recently acquired primary *Toxoplasma* infection. *Prenat Diagn.* 2008;28(8):749-52.

21. Lefevre-Pettazzoni M, Bissery A, Wallon M, Cozon G, Peyron F, Rabilloud M. Impact of spiramycin treatment and gestational age on maturation of *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol CVI*. mars 2007;14(3):239-43.
22. Murat JB, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Franck J, Pelloux H, Piarroux R. Evaluation of the new Elecsys Toxo IgG avidity assay for toxoplasmosis and new insights into the interpretation of avidity results. *Clin Vaccine Immunol*. nov 2012;19(11):1838-43.
23. Candolfi E, Pastor R, Huber R, Filisetti D, Villard O. IgG avidity assay firms up the diagnosis of acute toxoplasmosis on the first serum sample in immunocompetent pregnant women. *Diagn Microbiol Infect Dis*. mai 2007;58(1):83-8.
24. Desmots G, Couvreur J, Thulliez P. [Congenital toxoplasmosis. 5 cases of mother-to-child transmission of pre-pregnancy infection]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 29 sept 1990;19(31):1445-9.
25. Guy EC, Joynson DH. Potential of the polymerase chain reaction in the diagnosis of active *Toxoplasma* infection by detection of parasite in blood. *J Infect Dis*. juill 1995;172(1):319-22.
26. Lefevre-Pettazzoni M, Bissery A, Wallon M, Cozon G, Peyron F, Rabilloud M. Impact of spiramycin treatment and gestational age on maturation of *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol CVI*. mars 2007;14(3):239-43.
27. Meroni V, Genco F, Tinelli C, Lanzarini P, Bollani L, Stronati M, et al. Spiramycin treatment of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women impairs the production and the avidity maturation of T. *gondii*-specific immunoglobulin G antibodies. *Clin Vaccine Immunol CVI*. oct 2009;16(10):1517-20.
28. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. janv 2016;84(1):22-33.
29. Kaparos N, Favrat B, D'Acremont V. Fièvre, adénopathie : une situation clinique de toxoplasmose aigüe chez une patiente immunocompétente. *Rev Med Suisse*. 2014;10(452):6-8.

30. Simon L, Fillaux J, Guigon A, Lavergne R, Villard O, Villena I, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii*: analysis of false-positive IgG results and implications. *Toxoplasma p35 Study Group. Parasite.* 2020;27(7).
31. Franck J, Garin YJ-F, Dumon H. LDBio-Toxo II immunoglobulin G Western blot confirmatory test for anti-toxoplasma antibody detection. *J Clin Microbiol.* juill 2008;46(7):2334-8.
32. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital *Toxoplasma* Infection: Monthly Prenatal Screening Decreases Transmission Rate and Improves Clinical Outcome at Age 3 Years. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2013;56(9):1223-31.
33. Robert-Gangneux F, Belaz S. Molecular diagnosis of toxoplasmosis in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(4):330-9.
34. Robert-Gangneux F, Yera H, D’Herve D, Guiguen C. Congenital toxoplasmosis after a preconceptional or periconceptional maternal infection. *Pediatr Infect Dis J.* juill 2009;28(7):660-1.
35. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol.* avr 2010;115(4):727-33.
36. Wallon M, Kieffer F, Huissoud C, Peyron F. Cesarean delivery or induction of labor does not prevent vertical transmission of toxoplasmosis in late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* mai 2015;129(2):176-7.
37. Thiébaud R, Leproust S, Chene G, Gilbert R, SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients’ data. *The Lancet.* 2007;369(9556):115-22.
38. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study. *PLoS Med [Internet].* 12 oct 2010 [cité 27 sept 2019];7(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2953528/>

39. Meneceur P, Bouldouyre M-A, Aubert D, Villena I, Menotti J, Sauvage V, et al. In Vitro Susceptibility of Various Genotypic Strains of *Toxoplasma gondii* to Pyrimethamine, Sulfadiazine, and Atovaquone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1269-77.
40. Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé M-L, Cohen R, Dumètre A, Yera H, et al. Congenital Toxoplasmosis and Reinfection during Pregnancy: Case Report, Strain Characterization, Experimental Model of Reinfection, and Review. *J Infect Dis*. 15 janv 2009;199(2):280-5.
41. Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: the changing paradigm of congenital toxoplasmosis. *Parasitology*. déc 2011;138(14):1829-31.
42. Leroy J, Houze S, Dardé ML, Yéra H, Rossi B, Delhaes L, et al. Severe toxoplasmosis imported from tropical Africa in immunocompetent patients: A case series. *Travel Med Infect Dis*. nov 2019;
43. Remington, J.S., McLeod, R., Thulliez, P., Desmonts, G. Toxoplasmosis. Remington, JS and Klein, J, Eds, *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 5th WB Saunders, Philadelphia,. 2001;205-346.
44. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet Lond Engl*. 29 mai 1999;353(9167):1829-33.
45. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk Factors for Retinochoroiditis During the First 2 Years of Life in Infants With Treated Congenital Toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. janv 2008;27(1):27-32.
46. Peyron F, Garweg JG, Wallon M, Descloux E, Rolland M, Barth J. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2011;30(7):597-600.
47. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brezin AP, Thulliez P, et al. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 24 juin 2010;15(25).
48. Centre National de Référence de la Toxoplasmose. Plan du rapport annuel d'activité, année d'exercice 2018. 2019.

49. Mets MB, Holfels EM, Boyer KM, Swisher CN, Roizen NJ, Stein L, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(1):1-16.
50. Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, Cornu C, Vinault S, Quantin C, et al. Ophthalmic Outcomes of Congenital Toxoplasmosis Followed Until Adolescence. *Pediatrics.* 1 mars 2014;133(3):e601-8.
51. Freeman K, Tan HK, Prusa A, Petersen E, Buffolano W, Malm G, et al. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study. *Pediatrics.* mai 2008;121(5):e1215-1222.
52. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LMG, Tan HK, Wallon M, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 13 août 2008;2(8):e277.
53. Sterkers Y, Pratlong F, Albaba S, Loubersac J, Picot M-C, Pretet V, et al. Novel interpretation of molecular diagnosis of congenital toxoplasmosis according to gestational age at the time of maternal infection. *J Clin Microbiol.* déc 2012;50(12):3944-51.
54. Robert-Gangneux F, Dupretz P, Yvenou C, Quinio D, Poulain P, Guiguen C, et al. Clinical relevance of placenta examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* janv 2010;29(1):33-8.
55. Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart M-P, Schaal J-P, Equy V, Bost-Bru C, Pelloux H. Value of *Toxoplasma gondii* detection in one hundred thirty-three placentas for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2007;26(9):845-6.
56. Filisetti D, Yera H, Villard O, Escande B, Wafo E, Houfflin-Debarge V, et al. Contribution of neonatal amniotic fluid testing to diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* mai 2015;53(5):1719-21.
57. Delhaes L, Yera H, Ache S, Tsatsaris V, Houfflin-Debarge V. Contribution of molecular diagnosis to congenital toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juin 2013;76(2):244-7.
58. Chapey E, Wallon M, Debize G, Rabilloud M, Peyron F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by using a whole-blood gamma interferon release assay. *J Clin Microbiol.* janv 2010;48(1):41-5.



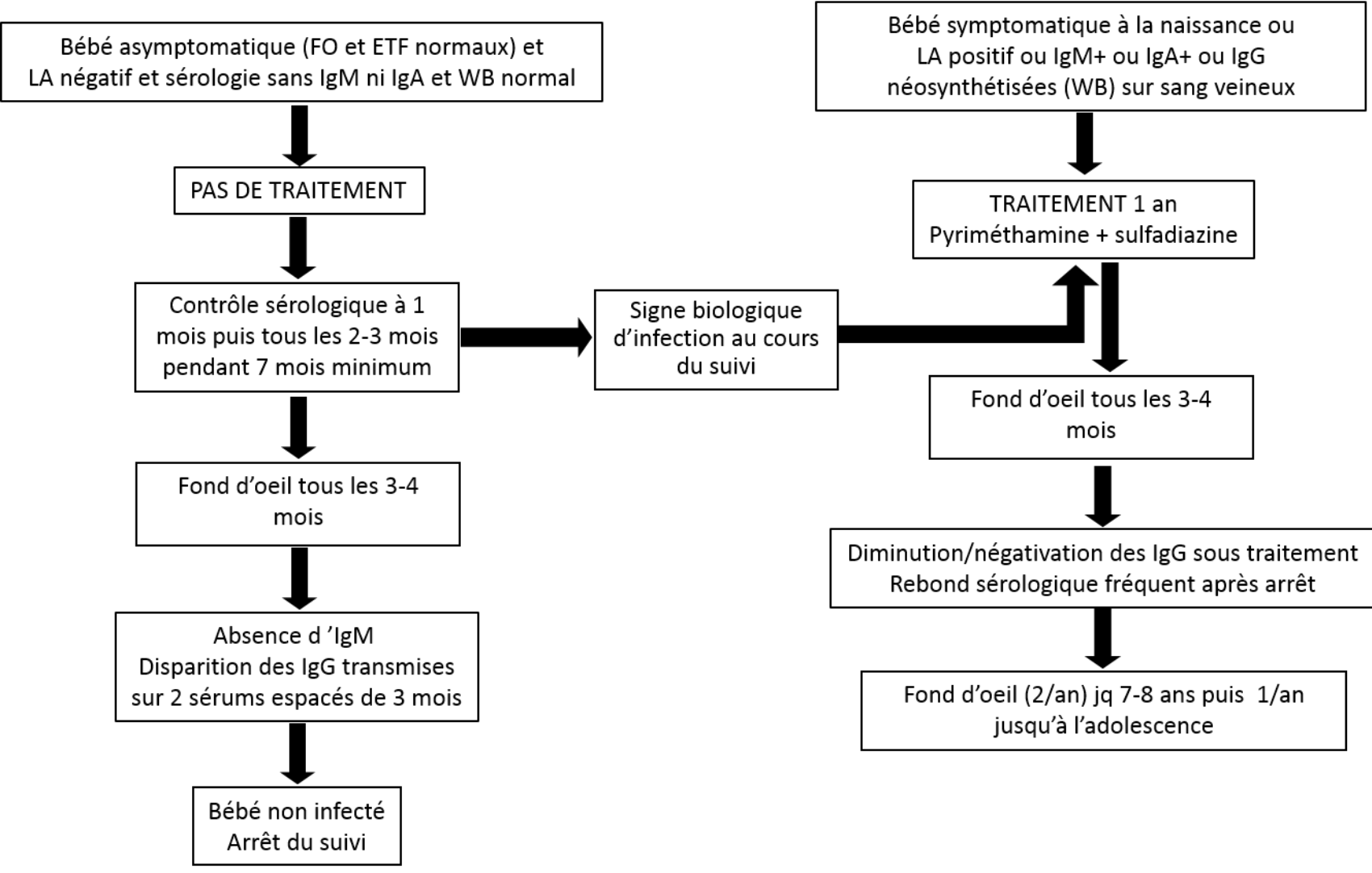


Tableau 1 : Recommandations d'hygiène pour éviter de contracter une toxoplasmose

Risque	A faire	A ne pas faire
Viande	Bien cuire (pas de jus rosé à la coupe) ou Congeler au moins 15 jours avant consommation saignante	Cuire au micro-onde Manger saignante ou crue Consommer charcuterie artisanale séchée ou fumée
Légumes, aromates et fruits récoltés à même le sol	Bien laver avant consommation crue A manger cuits	Congeler (inefficace en prévention) Manger des fruits ou des légumes crus non lavés
Boissons	Boire de l'eau minérale ou filtrée	Boire de l'eau de puits Boire du lait de chèvre non pasteurisé
Coquillages	Consommer cuits	Eviter crus
Chat	Nourrir aux croquettes Changer la litière tous les 2 ou 3 jours, avec gants et port de masque	Nourrir avec des restes de viande mal cuite Contacts rapprochés avec chatons, les chats errants ou autres félidés
Milieu extérieur	Porter des gants pour jardiner Brosser les ongles après contact avec la terre	Avaler de l'eau au cours d'activités aquatiques en plein air
Hygiène générale	Lavage soigneux des mains après manipulation de viande crue ou contact avec les animaux (chats+++) ou activités extérieures, et avant la préparation des repas	Porter les mains à la bouche

Tableau 2 : Interprétation de la sérologie chez la femme enceinte et conduite à tenir

Résultat sérologique	Que faire ?	Interprétation selon les examens complémentaires
IgM + IgG -	<ul style="list-style-type: none"> Contrôler les IgM par une deuxième technique 	<ul style="list-style-type: none"> IgM- : probablement non spécifiques, continuer le suivi sérologique mensuel IgM+ : faire d'autres prélèvements (J7/J15) pour voir l'apparition des IgG ⇒ IgG+ : séroconversion avérée ⇒ IgG- : continuer le suivi (J30, J45) : toujours IgG- : probables IgM non spécifiques
IgM + IgG +	<ul style="list-style-type: none"> Contrôler les IgM par une deuxième technique : Test d'avidité des IgG pour dater l'infection : Contrôle à 2-3 semaines d'intervalle : 	<ul style="list-style-type: none"> IgM- : possibles IgM persistantes (infection ancienne) ou non spécifiques, à évaluer en fonction de la date de grossesse IgM+ : possible infection récente, à dater avec l'avidité des IgG Avidité forte : infection ancienne > 4 mois (à rapporter à la date de grossesse) Avidité faible ou intermédiaire : Infection récente possible, pas d'indication sur l'évolutivité de l'infection Si titre IgG doublé : infection récente < 2 mois Si titre en IgG identique : infection ancienne > 2 mois avant le 1^{er} sérum
IgM - IgG +	<ul style="list-style-type: none"> Prélèvement à 2-3 semaines d'intervalle pour confirmer stabilité du titre en IgG 	<ul style="list-style-type: none"> IgG+ à titre stable/IgM- : Infection ancienne, suivi ultérieur inutile IgG+ titre doublé/IgM- : réactivation sérologique ou exceptionnelle primo-infection récente sans IgM : faire une avidité des IgG et/ou doser les IgA ⇒ Avidité forte : réactivation sérologique sans conséquence en l'absence d'immunodépression ⇒ Avidité faible ou intermédiaire : possible infection récente (confirmée par IgA+ le cas échéant)
IgM - IgG -	<ul style="list-style-type: none"> Faire un suivi sérologique mensuel 	<ul style="list-style-type: none"> Absence d'immunité Infection très récente (non détectable au moment du prélèvement) : justifie un dernier prélèvement 2 à 3 semaines après l'accouchement

Tableau 3. Traitement de 1^{ère} ligne de la femme enceinte et du nouveau-né

Situation clinique	Molécule	Schéma	Durée
Femme enceinte avec séroconversion avérée ou fortement suspectée	Spiramycine	1 g (3 MU) x3/j	Jusqu'à l'amniocentèse et/ou accouchement
Femme enceinte avec DPN positif ou anomalies échographiques	Pyriméthamine + sulfadiazine + acide folinique	50 mg/j 1 à 2 g/j x3 50 mg/sem	Jusqu'à l'accouchement
Nouveau-né avec Toxoplasmose congénitale sévère ¹	Pyriméthamine + sulfadiazine + acide folinique	2mg/kg/j [1j], puis 1mg/kg/j [6 mois] puis 1mg/kg x3/sem [6 mois] 100 mg/kg/j 15 mg/sem (3 x 5 mg)	1 an
Nouveau-né avec Toxoplasmose congénitale asymptomatique ou bénigne ²	Pyriméthamine + sulfadiazine + acide folinique	2mg/kg/j [1j], puis 1mg/kg/j [2 mois] puis 1mg/kg x3/sem [10 mois] 100 mg/kg/j 15 mg/sem (3 x 5 mg)	1 an

p.o. : *per os* ; j : jour ; sem : semaine ; DPN: diagnostic prénatal

¹ atteinte sévère si signes neurologiques, ≥ 3 CIC et/ou >1 lésion oculaire

² atteinte bénigne si absence de signes neurologiques, < 3 CIC et/ou 1 lésion oculaire

Tableau 4 : critères diagnostiques de toxoplasmose congénitale

Absence de toxoplasmose congénitale si	Diagnostic d'une toxoplasmose congénitale si
Diagnostic anténatal négatif et Absence d'IgM et/ou IgA à la naissance ou au cours du suivi et Profil immunologiques comparés IgG (WB) identiques et Disparition totale des IgG transmises <u>en moins d'un an en l'absence de traitement</u>	Diagnostic anténatal positif ou : Présence d'IgM et/ou IgA à la naissance (confirmé par WB) ou au cours du suivi ou Profils immunologiques comparés (WB) dysharmonieux (IgG néosynthétisées) entre 0 et 2 mois ou Persistance d'IgG spécifiques à un an