

# Toxoplasmose

**Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie  
(ANOFEL)**

**2014**

## Table des matières

Introduction.....	5
1. Le parasite.....	5
2. Cycle.....	6
3. Modes de contamination.....	7
4. Répartition géographique, épidémiologie.....	7
5. La toxoplasmose chez l'homme.....	8
6. Toxoplasmose acquise post-natale du sujet immunocompétent .....	8
6.1. Clinique et éléments d'orientation biologique.....	8
6.2. Diagnostic sérologique : méthodes et interprétation.....	8
6.3. Traitement.....	10
7. Toxoplasmose de l'immunodéprimé .....	10
7.1. Clinique.....	10
7.2. Quels patients ?.....	11
7.3. Dispositions légales et recommandations.....	11
7.4. Diagnostic biologique.....	11
7.5. Traitement.....	11
8. Toxoplasmose congénitale .....	12
8.1. Définition et risque.....	12
8.2. Prévention : dispositions légales et recommandations.....	13
8.3. Prévention : mesures prophylactiques (circulaire de 1983).....	13
8.4. Clinique.....	13
8.5. Diagnostic anténatal.....	14
8.6. Diagnostic néonatal.....	14
8.7. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la grossesse à risque.....	16
8.8. Prise en charge diagnostique et thérapeutique à la naissance.....	16
9. Cas particulier de la toxoplasmose oculaire.....	16

## Objectifs ENC

- **Item 8. Éthique médicale :**
  - Décrire les principes éthiques et l'argumentation d'une décision d'interruption volontaire ou médicale de grossesse (IVG / IMG) ; les questions posées par le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire (DPN/DPI).
  - Décrire les principes éthiques et les procédures règlementaires du don d'organe (donneur décédé et don d'organes entre vifs).
  - Décrire les principes éthiques de la recherche biomédicale : protection des personnes et régulation, collections et règles en vigueur sur la conservation des éléments et produits du corps humain, centres de ressources biologiques, sérothèques.
  - Décrire les principes éthiques du consentement aux soins : non opposition et consentement oral (libre et éclairé), procréation médicalement assistée (voir item 18), tests génétiques (voir item 43), exercice en équipe pluriprofessionnelle.
  - Décrire les principes éthiques et les modalités pratiques de la protection des malades vulnérables (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice, mandat de protection future).
  - Décrire les principes éthiques lors des phases palliatives ou terminales d'une maladie, aborder de façon appropriée avec le malade et son entourage les notions d'obstination déraisonnable et de limitation thérapeutique, de sédation.
  
- **Item 26. Prévention des risques fœtaux : infection, médicaments, toxiques, irradiation. Connaître les spécificités de l'épidémiologie (cycle), de la physiopathologie et des modalités de transmission de la toxoplasmose :**
  - Expliquer les éléments de prévention vis à vis des infections à risque foetal.
  - Préciser les particularités de la pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte et les risques des médicaments durant la grossesse.
  - Donner une information sur les risques liés au tabagisme, à l'alcool, à la prise de médicaments ou de drogues (substances psycho-actives), à l'irradiation maternelle pour la mère et le fœtus.
  
- **Item 79. Altération de la fonction visuelle (voir item 127) :**
  - Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents et principes de traitement.
  - Citer sur les particularités chez le sujet âgé.
  
- **Item 89. Déficit neurologique récent (voir item 335) :**
  - Diagnostiquer un déficit neurologique récent.
  - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge, notamment en unité neurovasculaire en cas de suspicion d'accident vasculaire cérébral.
  
- **Item 144. Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte :**
  - Diagnostiquer la cause. Conduire le diagnostic étiologique d'une fièvre aiguë.
  - Connaître les indications et les modalités du traitement symptomatique d'une fièvre aiguë.
  - Identifier les situations d'urgence et celles imposant l'hospitalisation d'un patient fébrile.
  
- **Item 148. Méningites, méningoencéphalites chez l'adulte et l'enfant :**
  - Connaître l'épidémiologie des méningites et encéphalites chez l'adulte et l'enfant.
  - Diagnostiquer un purpura fulminans (voir item 328), une méningite, une méningoencéphalite.
  - Connaître les principaux agents infectieux responsables de méningites, de méningoencéphalites, d'abcès cérébraux.
  - Connaître la conduite à tenir dont le traitement en urgence face à un purpura fulminans, une suspicion de méningite ou de méningoencéphalite, au domicile, au cabinet médical et aux urgences hospitalières.
  - Hiérarchiser les examens complémentaires en cas de suspicion de méningite, de

méningoencéphalite.

- Interpréter le résultat d'un examen du liquide céphalorachidien.
  - Connaître le traitement de première intention d'une méningite communautaire présumée bactérienne.
  - Connaître les recommandations de la prophylaxie des infections à méningocoque dans l'entourage d'un cas de méningite à méningocoque.
- **Item 151. Infections broncho pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant :**
    - Connaître la prévalence et les agents infectieux.
    - Diagnostiquer les complications et connaître les critères d'hospitalisation ainsi que les traitements des bronchites aiguës, des bronchiolites, des exacerbations de BPCO et des pneumonies communautaires,
    - Connaître le traitement de la pneumonie à pneumocoque.
- **Item 165. Infections à VIH :**
    - Informer et conseiller en matière de prévention de la transmission du VIH.
    - Connaître les situations justifiant la prescription d'une sérologie VIH.
    - Interpréter les résultats d'une sérologie VIH et en annoncer le résultat.
    - Reconnaître une primo infection par le VIH.
    - Prévenir et reconnaître les principales complications infectieuses associées au VIH.
    - Connaître et savoir dépister les principales complications non infectieuses associées au VIH.
    - Connaître les grands principes du traitement antirétroviral, de son suivi et de son observance.
    - Dépister une infection à VIH au cours de la grossesse et en organiser la prise en charge.
- **Item 169. Zoonoses :**
    - Diagnostiquer et connaître les principes du traitement des principales zoonoses : brucellose, fièvre Q, leishmaniose, toxoplasmose, maladie de Lyme, maladie des griffes du chat, pasteurellose, rickettsioses, tularémie, échinococcose (hydatidose)
    - Connaître et expliquer les mesures préventives contre la rage.
- **Item 173. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant :**
    - Prescrire et surveiller un traitement anti-infectieux.
- **Item 185. Déficit immunitaire :**
    - Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte.
    - Savoir diagnostiquer un déficit immunitaire commun variable.
- **Item 187. Fièvre chez un patient immunodéprimé :**
    - Connaître les situations d'urgence et les grands principes de la prise en charge.
    - Connaître les principes de la prise en charge en cas de fièvre aiguë chez un patient neutropénique.
    - Connaître les principes de prévention des infections chez les patients immunodéprimés.
- **Item 206. Pneumopathie interstitielle diffuse :**
    - Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse.
- **Item 213. Syndrome mononucléosique :**
    - Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant un syndrome mononucléosique et justifier les premiers examens complémentaires les plus pertinents.
- **Item 216. Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant :**

- Devant une ou des adénopathies superficielles, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- **Item 296. Tumeurs intracrâniennes :**
  - Diagnostiquer une tumeur intracrânienne.
  - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
- **Item 337. Malaise, perte de connaissance, crise comitiale chez l'adulte :**
  - Diagnostiquer un malaise, une perte de connaissance, une crise comitiale chez l'adulte.
  - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge pré-hospitalière et hospitalière (posologies).
- **Item 338. État confusionnel et trouble de conscience chez l'adulte et chez l'enfant :**
  - Diagnostiquer un état confusionnel et un trouble de la conscience.
  - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge pré-hospitalière et hospitalière.

## Introduction

On regroupe sous le nom de toxoplasmose toutes les manifestations cliniques ou biologiques dues au toxoplasme, protozoaire parasite de classe des Coccidies dont le nom est *Toxoplasma gondii*. C'est une parasitose cosmopolite qui fait l'objet, en France, de dispositions légales spécifiques que tout médecin doit connaître et appliquer.

## 1. Le parasite

***Toxoplasma gondii* existe sous trois formes évolutives différentes :**

- Une forme végétative appelée tachyzoïte (**figure 1**) ou trophozoïte, parasite intracellulaire obligatoire de 6 à 8 µm de long sur 3 à 4 µm en forme d'arc qui peut parasiter toutes les cellules de l'organisme, dont celles du système des phagocytes multinucléés, au sein desquelles il va se multiplier rapidement.
- Le bradyzoïte qui résulte du stade tachyzoïte au cours de son évolution chez l'hôte intermédiaire. Morphologiquement très proche il s'en distingue par un métabolisme ralenti conduisant à un état de latence. Les bradyzoïtes sont regroupés au sein de kystes (**figure 2**) où ils sont inaccessibles aux défenses immunitaires et aux traitements actuels. Ils siègent principalement dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et les cellules rétinienne.
- Le sporozoïte est le résultat de la reproduction sexuée qui a lieu dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif. Morphologiquement peu différent des autres stades infectieux, il est contenu dans des oocystes sporulés qui peuvent survivre sur le sol plus d'un an dans un climat humide.

**Figure 1 : Tachyzoïtes de *Toxoplasma gondii***



Figure 2 : Kyste toxoplasmique à l'état frais, rompu

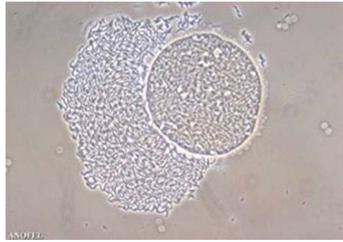
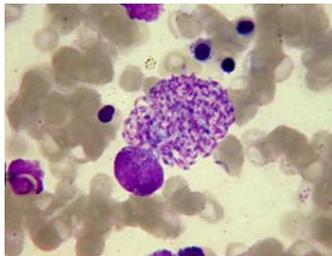


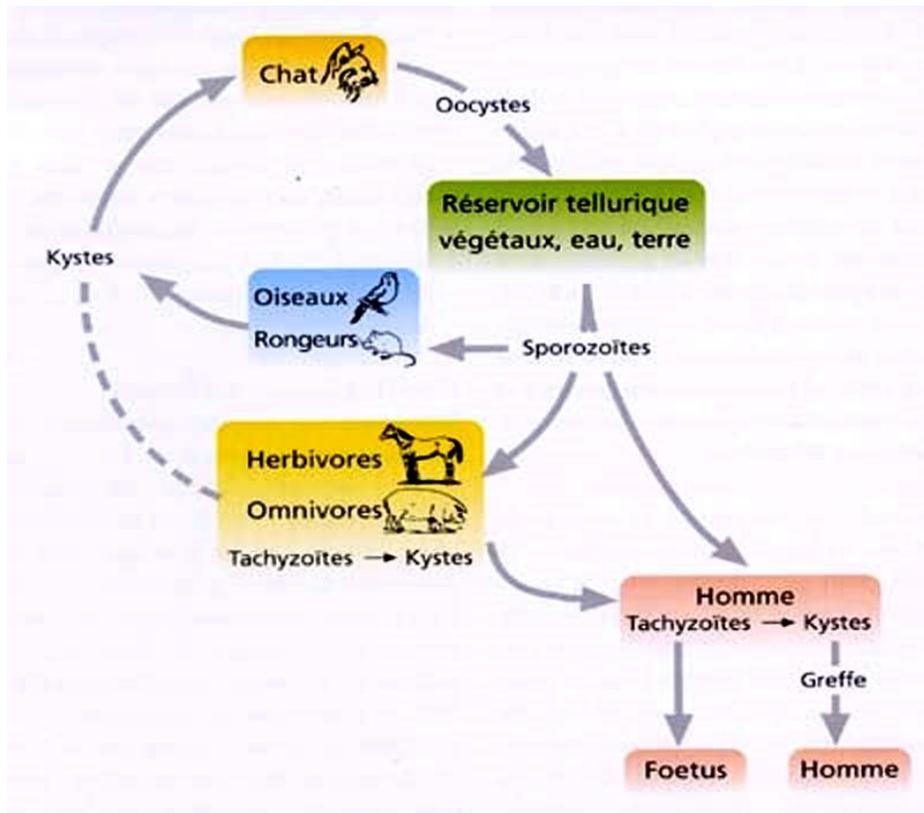
Figure 2 bis : Kyste toxoplasmique coloré au Giemsa sur un frottis de moelle



## 2. Cycle

Le cycle (**figure 3**) complet du toxoplasme fonctionne entre, d'une part le chat et les félidés sauvages qui sont les hôtes définitifs et d'autre part les autres animaux à sang chaud (homéothermes) tous susceptibles d'être hôte intermédiaire hébergeant les formes asexuées. Les félidés se contaminent en chassant les hôtes intermédiaires (oiseaux, mammifères) qui eux même se contaminent à partir des oocystes présents sur le sol, les végétaux ou dans les eaux de boisson. Une particularité originale au toxoplasme est la possibilité d'un cycle asexué ne faisant pas intervenir d'hôte définitif, le parasite passant d'un hôte intermédiaire à un autre par l'ingestion de kystes contenus dans la chair d'animaux carnivores ou herbivores.

Figure 3 : Cycle de *Toxoplasma gondii*



### 3. Modes de contamination

La contamination de l'homme s'effectue selon trois modalités principales :

- **Transmission par absorption d'ocystes** : cette contamination est essentiellement indirecte par consommation de fruits et légumes crus mal lavés ou d'eau de boisson contaminée, et à cause d'une hygiène des mains insuffisante après contact avec le sol (jardinage) ou les animaux.
- **Transmission par des kystes** : la contamination se fait par consommation de viandes fumées, saumurées ou insuffisamment cuites (en particulier le mouton), les kystes n'étant détruits que par une cuisson de la viande à 65°C ou une congélation inférieure à -12°C pendant 3 jours au moins. Ce sont également les kystes qui sont impliqués dans la transmission par transplantation d'organe d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose vers un receveur négatif avant la greffe.
- **Transmission par les tachyzoïtes** : le tachyzoïte est une forme fragile, détruite dans le milieu extérieur et par le suc gastrique. C'est l'agent de la transmission transplacentaire, responsable de la toxoplasmose congénitale. C'est également le tachyzoïte qui est responsable des exceptionnels cas de transmission par transfusion, possibles si le donneur était en pleine phase parasitémique d'une toxoplasmose.

#### Modes de contamination en France : place du chat

En pratique, en France, le facteur de risque principal d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes séronégatives sont la consommation de mouton et la prise quotidienne d'un repas en dehors du domicile, occurrence qui ne permet pas le contrôle soigneux du lavage des crudités ni de la cuisson des viandes. La présence d'un chat dans l'entourage n'apparaît pas comme un facteur de risque ; plusieurs explications peuvent être proposées à cette constatation paradoxale :

- Les seuls chats représentant un risque sont les jeunes animaux qui chassent pour se nourrir. Un chat d'appartement urbain, nourri avec des aliments industriels, ne représente pas un « danger toxoplasmique ».
- Par ailleurs, les chats n'éliminent des ocystes que pendant quelques semaines au cours de leur vie, lors de la primo-infection. Ces ocystes doivent séjourner un certain temps (2 à 5 jours) dans le milieu extérieur pour être infectants car ils sont émis non sporulés.
- Enfin, la plupart des femmes enceintes, associant chat et toxoplasmose, prennent de grandes précautions à l'égard de cet animal.

### 4. Répartition géographique, épidémiologie

La toxoplasmose est cosmopolite, sa prévalence augmente avec l'âge et varie en fonction de l'environnement et des habitudes alimentaires.

Dans les pays développés, la contamination est essentiellement liée à la consommation de viande infectée. La prévalence est faible, en général inférieure à 25%, dans les pays où la viande est consommée bien cuite (Royaume-Uni, Scandinavie, Amérique du Nord). En France et en Allemagne, en raison des habitudes de consommation de viandes saignantes ou fumées les chiffres sont plus élevés, de l'ordre de 40 à 60%. Cependant, la prévalence diminue régulièrement depuis les années 60 en raison de l'élévation du niveau général d'hygiène et des nouvelles habitudes alimentaires (congélation des aliments). Les dernières données françaises (2010) font état d'une séroprévalence de 36.7% chez les femmes enceintes. Il existe des disparités régionales, les chiffres variant de 30% dans les zones montagneuses à climat hivernal froid (Vosges, Jura, Massif Central, Alpes) à plus de 50% dans le Sud-Ouest, l'île de France et les départements d'outre-mer.

En Asie du Sud-Est et au Japon la prévalence est très faible, inférieure à 10%, de l'ordre de 20 à 30% dans le sous-continent indien et au Proche Orient.

Dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique la contamination est plutôt liée à l'absorption d'ocystes issus de chats domestiques et de félinés sauvages. La prévalence est faible dans les zones où le climat est chaud et sec, peu favorable à la survie des ocystes sur le sol, elle est élevée, jusqu'à 80% parfois, dans les

régions humides.

## 5. La toxoplasmose chez l'homme

L'expression clinique de la toxoplasmose est liée aux interactions hôte-parasite et sera différente en fonction de l'état immunitaire du patient et de la souche de parasite en cause. On distingue trois grandes entités cliniques :

1. La toxoplasmose acquise post-natale du sujet immunocompétent
2. La toxoplasmose du sujet immunodéprimé.
3. La toxoplasmose congénitale

Cette distinction clinique a également des conséquences diagnostiques. Schématiquement, chez l'immunocompétent le diagnostic repose sur la sérologie ; chez l'immunodéficient (adulte immunodéprimé ou fœtus immuno-immature) le diagnostic repose sur la recherche directe du parasite. Chez le nouveau-né, à la frontière des deux situations précédentes, les deux approches diagnostiques sont complémentaires et nécessaires.

## 6. Toxoplasmose acquise post-natale du sujet immunocompétent

Elle est asymptomatique dans plus de 80% des cas.

Les formes symptomatiques associent fièvre, adénopathies et asthénie. Le patient va présenter une fébricule pendant quelques jours ou quelques semaines qui va disparaître spontanément. Les adénopathies sont plus volontiers cervicales, peu volumineuses, mais les autres territoires ganglionnaires peuvent être atteints. L'asthénie peut être profonde et persister plusieurs mois. L'évolution est habituellement bénigne et la guérison spontanée. Un syndrome mononucléosique et une accélération de la vitesse de sédimentation sont habituels mais non spécifiques. Le diagnostic de certitude est basé sur la sérologie.

Des formes plus graves de toxoplasmose acquise ont été rapportées récemment chez des immunocompétents, avec en particulier des localisations oculaires, neurologiques voire disséminées comme chez les immunodéprimés, ayant pu conduire au décès du patient. Les rares cas de ces formes graves décrits en France trouvaient leur origine principalement en Guyane, avec pour facteur de risque la consommation de viande de gibier sauvage. Ce sont des souches de toxoplasme circulant dans un environnement éloigné de l'homme et mal adaptées à lui qui sont en cause.

### 6.1. Clinique et éléments d'orientation biologique

Elle est asymptomatique dans plus de 80% des cas.

Les formes symptomatiques associent fièvre, adénopathies et asthénie. Le patient va présenter une fébricule pendant quelques jours ou quelques semaines qui va disparaître spontanément. Les adénopathies sont plus volontiers cervicales, peu volumineuses, mais les autres territoires ganglionnaires peuvent être atteints. L'asthénie peut être profonde et persister plusieurs mois. L'évolution est habituellement bénigne et la guérison spontanée. Un syndrome mononucléosique et une accélération de la vitesse de sédimentation sont habituels mais non spécifiques. Le diagnostic de certitude est basé sur la sérologie.

Des formes plus graves de toxoplasmose acquise ont été rapportées récemment chez des immunocompétents, avec en particulier des localisations oculaires, neurologiques voire disséminées comme chez les immunodéprimés, ayant pu conduire au décès du patient. Les rares cas de ces formes graves décrits en France trouvaient leur origine principalement en Guyane, avec pour facteur de risque la consommation de viande de gibier sauvage. Ce sont des souches de toxoplasme circulant dans un environnement éloigné de l'homme et mal adaptées à lui qui sont en cause.

### 6.2. Diagnostic sérologique : méthodes et interprétation

#### **Méthodes**

Le code de nomenclature des actes de biologie médicale (arrêté du 3 avril 1986) impose la recherche systématique des IgG et des IgM pour le diagnostic sérologique de la toxoplasmose.

Pour les IgG la technique de référence reste le Dye Test ; en routine les techniques les plus utilisées sont les techniques immuno-enzymatiques dont l'ELISA, l'immunofluorescence indirecte (IFI), les techniques immuno-enzymatiques dont l'ELISA et l'agglutination sensibilisée. Le résultat est exprimé en unités internationales par millilitre (UI/ml).

Pour les IgM la classique IFI (Test de Remington) est aujourd'hui remplacée par des méthodes basées sur le principe de l'immunocapture, la technique de référence étant l'immunocapture-agglutination, plus connue sous le nom d'ISAgA, acronyme formé à partir de l'anglais immuno-sorbent agglutination assay. Le résultat est exprimé sous forme d'un index.

Pour des raisons liées à l'absence de standardisation des réactifs, le résultat écrit doit mentionner le réactif utilisé, son producteur et les valeurs seuils. Le biologiste doit de plus rédiger une conclusion argumentée. Pour les mêmes raisons, aucune conclusion correcte ne peut être tirée de la comparaison de deux résultats de sérologie de la toxoplasmose qui n'auraient pas été effectués en parallèle dans le même laboratoire et par la même technique.

### Interprétation

Classiquement les IgM apparaissent les premières, au plus tard à la fin de la première semaine suivant la contamination. Les IgG apparaissent habituellement à partir du huitième jour et s'élèvent progressivement pour atteindre un plateau à partir du deuxième mois. Les titres diminuent ensuite lentement. Les IgG persistent toute la vie à un taux résiduel. La toxoplasmose évolutive peut être affirmée par l'étude de deux sérums espacés de 15 à 20 jours mettant en évidence une séroconversion (premier sérum négatif, second sérum positif), ou la présence d'IgM avec une élévation significative du titre des IgG entre le premier et le second sérum titrés en parallèle.

*C'est l'apparition des IgG qui permet d'affirmer la séroconversion ; il est exceptionnel que leur délai d'apparition excède trois semaines. L'apparition d'une réaction positive en IgM de façon isolée ne suffit pas au diagnostic de séroconversion car elle peut être liée à des réactions intercurrentes non spécifiques ou à des IgM naturelles. Pour être significative, une élévation du titre des IgG implique au moins deux dilutions (de raison 2) d'écart avec les méthodes par dilution (IFI par exemple) ; en ELISA l'élévation à considérer comme significative varie selon les troupes mais un doublement du titre est le minimum à considérer. Si, par exemple, une patiente à un titre d'IgG à 60 UI/ml sur un premier prélèvement puis 105 UI/ml deux semaines plus tard, cette variation ne peut être considérée comme significative.*

Les techniques actuelles détectant les IgM de façon persistante, la présence de cet isotype ne permet pas d'affirmer une toxoplasmose évolutive. Un travail plus fin sur les IgG (détermination du coefficient d'avidité, agglutination différentielle) associé parfois à la recherche des IgA spécifiques permet le plus souvent de trancher entre une infection récente ou ancienne.

#### *Evolutions techniques récentes :*

*En raison des évolutions techniques récentes, la plupart des laboratoires étudient en première intention l'avidité des IgG quand, sur un premier sérum, on détecte la présence concomitante d'IgG et d'IgM antitoxoplasmiques. L'avidité des IgG, autrement dit la force de liaison antigène-anticorps, augmente avec le temps dans les semaines suivant la primo-infection puis se stabilise. Elle peut être quantifiée par le rapport de la densité optique (DO) obtenue en réalisant la technique après lavage avec un agent dissociant (en pratique une solution d'urée) sur la DO obtenue en réalisant la technique avec le tampon de lavage habituel (sans agent dissociant) pour un même sérum. Quand l'index obtenu est élevé l'infection est considérée comme ancienne, la durée d'exclusion dépendant de la technique et des réactifs utilisés. Par contre une avidité faible ne permet pas d'affirmer une infection récente, certains patients conservant de façon persistante une avidité faible.*

## 6.3. Traitement

La toxoplasmose acquise postnatale du sujet immunocompétent guérit le plus souvent sans traitement. En cas d'asthénie importante le traitement classique associe la spiramycine (Rovamycine®, 1,5 MUI/10 kg par jour en pédiatrie, 6 à 9 MUI par jour chez l'adulte) à l'acide ascorbique (1 g/j) pendant un mois. L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est certainement plus efficace mais il y a peu de données bibliographiques dans cette indication.

Seules les rares formes graves dues à des souches virulentes justifient un traitement plus puissant identique à celui prescrit chez l'immunodéprimé. Cette décision relève du spécialiste.

## 7. Toxoplasmose de l'immunodéprimé

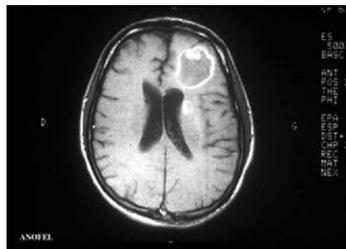
### 7.1. Clinique

C'est une maladie grave, constamment mortelle sans traitement sauf les formes oculaires isolées qui peuvent conduire à la cécité. Les descriptions classiques distinguent les formes localisées et les formes disséminées mais la réalité est souvent moins tranchée.

#### Toxoplasmose localisée :

- La localisation la plus fréquente est cérébrale (**figure 4**) ; le tableau clinique est celui d'un abcès. La symptomatologie associe des céphalées persistantes, une fièvre dans 50% des cas et secondairement un déficit focalisé en rapport avec la localisation du ou des abcès. Une crise comitiale inaugurale est possible. La révélation sous forme d'une crise comitiale est fréquente.

Figure 4 : Toxoplasmose de l'immunodéprimé : Abcès cérébral



- La seconde localisation la plus fréquente est oculaire (**figure 5**). Le patient se plaint d'une baisse d'acuité visuelle, d'impression de « mouches volantes » et d'une rougeur oculaire. Le diagnostic est ophtalmologique. Au cours de l'infection par le VIH une localisation cérébrale est associée dans 40% des cas.
- La toxoplasmose pulmonaire se traduit par une pneumopathie fébrile dyspnéisante évoquant la pneumocystose.
- Le tachyzoïte de *T. gondii* pouvant pénétrer dans n'importe quel type de cellules, la littérature est riche de cas rapportés dans les localisations les plus diverses, le diagnostic étant apporté par l'examen anatomo-pathologique, l'inoculation à l'animal ou la biologie moléculaire.

Figure 5 : Toxoplasmose de l'immunodéprimé : Chorioretinite toxoplasmique



## **Toxoplasmose disséminée :**

Le problème est celui d'une fièvre isolée dont le diagnostic n'est parfois fait que sur les localisations viscérales secondaires.

## **7.2. Quels patients ?**

Deux situations différentes sont possibles en matière d'immunodépression :

1. La réactivation d'une toxoplasmose ancienne chez les patients souffrant d'un déficit important de l'immunité cellulaire T. En pratique il s'agit le plus souvent de patients infectés par le VIH avec des CD4 inférieurs à 100/mm<sup>3</sup> ou de patients greffés de moelle, sans prophylaxie. Peuvent également être concernés les patients atteints de cancers ou de syndromes lymphoprolifératifs ; les chimiothérapies anticancéreuses et la corticothérapie sont des éléments favorisant mais des cas ont été décrits au cours de maladie de Hodgkin avant la mise au traitement ou très à distance de celui-ci.
2. Une primo-infection le plus souvent secondaire à une transmission par le greffon lors de la greffe d'un organe solide d'un donneur séropositif pour la toxoplasmose vers un receveur négatif en pré-greffe. L'organe le plus souvent en cause est le myocarde (risque >50% en cas de mis-match).

## **7.3. Dispositions légales et recommandations**

Afin d'organiser au mieux la prise en charge de ces situations, la loi française (décret n°97-928 du 9 octobre 1997) impose le dépistage sérologique (donneur et receveur) pour tout prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine.

Le rapport de prise en charge des personnes infectées par le VIH recommande le dépistage systématique de la toxoplasmose lors du bilan initial. Si ce dépistage est négatif, le patient doit être informé des mesures prophylactiques (circulaire de 1983, voir Chapitre 18) et une surveillance sérologique semestrielle doit être instaurée. Si ce dépistage est positif, une prophylaxie primaire doit être prescrite lorsque le taux de CD4 est inférieur à 100/mm<sup>3</sup>.

En pratique, dans toutes les situations d'immunodépression, existantes ou programmées, le statut sérologique à l'égard de la toxoplasmose doit être établi avant toute prescription susceptible d'interférer dans les résultats (transfusion ou perfusion d'immunoglobulines).

## **7.4. Diagnostic biologique**

Chez les patients réactivant une toxoplasmose ancienne la sérologie ne permet jamais d'affirmer que l'épisode clinique aigu est bien en rapport avec la toxoplasmose, elle permet seulement d'envisager le diagnostic comme possible et c'est la recherche du parasite, ou l'efficacité du traitement d'épreuve, justifié devant un tableau d'abcès cérébral, qui confirmeront le diagnostic. La recherche du toxoplasme peut être faite par coloration optique, marquage avec des anticorps monoclonaux, inoculation à l'animal ou PCR à partir de n'importe quel prélèvement biologique (LBA, LCR, sang périphérique, moelle...).

Dans les cas de primo-infection (contamination par le greffon) la sérologie reste contributive, toutefois avec un retard d'apparition des anticorps en rapport avec les traitements immuno-suppresseurs, ce qui justifie la recherche directe en cas de signe clinique évocateur.

Par contre, chez les greffés d'organe solide séropositifs pour le toxoplasme en pré-greffe, une réactivation sérologique portant sur les IgG est possible en post-greffe, parfois accompagnée de la réapparition des autres isotypes, mais le plus souvent sans conséquence clinique.

## **7.5. Traitement**

Le traitement d'attaque de référence est l'association pyriméthamine (Malocide®, 50 à 75 mg/j, après une dose de charge de 100 mg le premier jour) et sulfadiazine (Adiazine®, 4 à 6 g/j). Dans 40 à 60 % des cas ce traitement est cause d'effets indésirables :

- exanthème, volontiers fébrile, cédant le plus souvent sous traitement symptomatique. Une surveillance clinique rigoureuse est nécessaire du fait du risque de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell.
- toxicité hématologique principalement due à la pyriméthamine.

L'alternative à la sulfadiazine, en cas d'intolérance, est la clindamycine (2,4 g/j). L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (10-50 mg/kg, 15-75 mg/kg IV la première semaine en cas de trouble de conscience), utilisable par voie veineuse ou orale, a une efficacité équivalente, une meilleure tolérance et peut être instaurée en première intention. Quel que soit le traitement choisi, il sera maintenu en attaque pendant 3 à 6 semaines avec une prescription systématique d'acide folinique 25 mg/j pour en prévenir les effets secondaires hématologiques.

La prophylaxie primaire comme secondaire est réalisée par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®), à la posologie de 1 cp à 160 mg/800 mg par jour.

## 8. Toxoplasmose congénitale

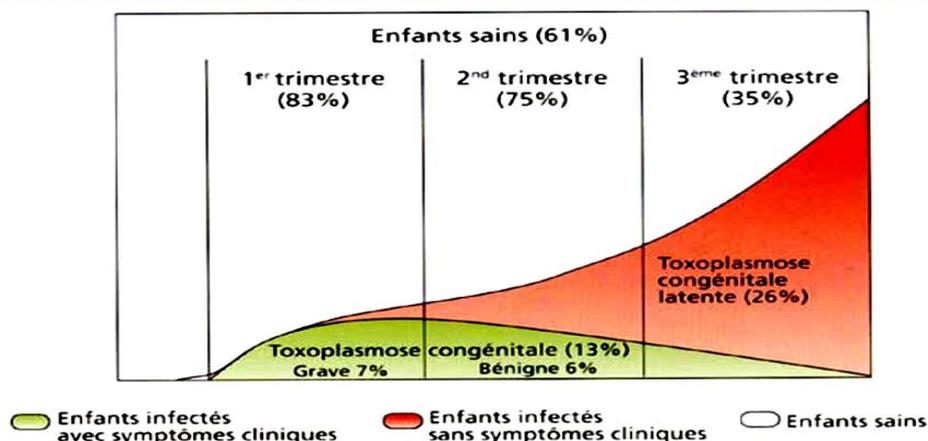
### 8.1. Définition et risque

Elle résulte de la contamination du fœtus au cours de la grossesse. La circonstance la plus habituelle est la survenue d'une primo-infection chez la femme enceinte, mais la transmission peut également se produire lors d'une récurrence parasitémique chez une femme enceinte immunodéprimée (toxoplasmose de réactivation). En France, on estime entre 2500 et 4000 le nombre de séroconversions durant la grossesse chaque année. Environ 300 toxoplasmoses congénitales sont notifiées chaque année au Centre National de Référence (3 à 4 cas pour 10.000 grossesses). Le risque de transmission verticale est globalement de l'ordre de 30%, sans traitement ; il augmente avec le terme, à l'inverse de la gravité de l'atteinte fœtale qui diminue (**figure 6**). Il faut également savoir qu'il existe un risque de transmission en cas de contamination périconceptionnelle (même antérieure à la conception) car la parasitémie initiale peut persister plusieurs semaines.

*En cas de séroconversion en cours de grossesse, si la mère n'est pas traitée, le risque de transmission verticale est grossièrement de 15% au premier trimestre, 30% au second et 60% au troisième trimestre. Si la mère est correctement prise en charge et traitée (Chapitre 22) le risque est de l'ordre de 1% dans la période périconceptionnelle, inférieur à 4% avant la dix-septième semaine d'aménorrhée et de 20 à 100% entre la 17<sup>ième</sup> semaine et le terme selon l'âge de la grossesse. Les formes graves de toxoplasmose congénitales sont observées principalement pour des séroconversion du début de la grossesse ; plus le terme est avancé lors de la contamination de la mère, plus le risque de forme grave diminue au profit des formes bénignes ou latentes (Chapitre 9).*

Figure 6 : Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose

#### Risque de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale en fonction du terme de la grossesse



## 8.2. Prévention : dispositions légales et recommandations

La France a mis en place depuis 1978 un programme de prévention de certaines maladies congénitales. Pour la toxoplasmose, le programme repose sur le dépistage sérologique des femmes enceintes qui est obligatoire lors de la déclaration de la grossesse, au cours du premier trimestre. L'obligation du dépistage prénatal a été supprimée au 01/01/2008.

Si le dépistage est négatif, le suivi sérologique mensuel est obligatoire jusqu'à l'accouchement. Les sérums doivent être conservés congelés 12 mois. La femme doit être informée des mesures prophylactiques (circulaire du 27/09/1983-Chapitre 18). Afin de ne pas méconnaître une contamination de l'extrême fin de la grossesse, le dernier contrôle sérologique doit être fait 2 à 3 semaines après la délivrance (problème du délai d'apparition des anticorps) ; ce dernier point, sur lequel parasitologues et obstétriciens sont d'accord, ne figure pas encore dans la législation.

## 8.3. Prévention : mesures prophylactiques (circulaire de 1983)

Ces mesures se déduisent aisément du cycle du parasite. La liste mise à jour des recommandations est la suivante :

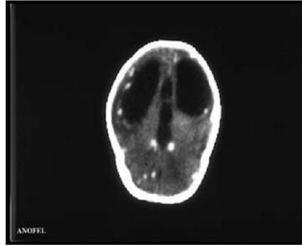
- Bien cuire la viande (bœuf, mouton, porc, cheval, gibier...) c'est à dire une cuisson d'au moins 65°C dans toute l'épaisseur de la viande. Éviter la consommation de viande marinée, fumée ou grillée (comme cela peut être le cas pour la viande de gibier). La congélation de la viande à une température de -12°C au minimum pendant 3 jours ou surgélation à -18°C tuent les kystes, mais la durée doit tenir compte de l'épaisseur de la pièce de viande (la viande surgelée étant sans risque).
- Lors de la préparation des repas : laver soigneusement les légumes et les plantes aromatiques surtout s'ils sont terreux et consommés crus. Laver soigneusement les ustensiles de cuisine, ainsi que le plan de travail. Se laver les mains après contact avec des légumes, des fruits ou de la viande crue et avant de passer à table. Une bonne hygiène des mains et des ustensiles de cuisine est importante pour éviter la transmission de la toxoplasmose pendant la grossesse.
- Lors des repas pris en dehors du domicile (au restaurant ou chez des amis): éviter la consommation de crudités et préférer les légumes cuits. La viande doit être consommée bien cuite.
- Éviter les contacts directs avec les objets qui pourraient être contaminés par les excréments de chat (comme les bacs de litières, la terre) et porter chaque fois des gants en cas de manipulation de ces objets. Désinfecter les bacs des litières de chat avec de l'eau bouillante.
- Éviter le contact direct avec la terre et porter des gants pour jardiner. Se laver les mains après des activités de jardinage même si elles sont protégées par des gants.

## 8.4. Clinique

La toxoplasmose congénitale peut être responsable d'avortement. Si la grossesse est menée à son terme, on décrit traditionnellement trois présentations cliniques :

- La toxoplasmose congénitale grave est une encéphalo-méningo-myélite (**figure 7**) qui s'observe dès la naissance et correspond à une contamination en début de grossesse. On décrit classiquement deux formes cliniques, la première associant une macrocéphalie avec hydrocéphalie, des calcifications intra-crâniennes et une atteinte oculaire sous forme d'une chorioretinite pigmentaire, la seconde se présentant sous forme d'un tableau d'infection néo-natale grave (fièvre, ictère, hépato-splénomégalie), au pronostic péjoratif. Ces formes graves sont actuellement rarement observées en France compte tenu des modalités modernes de prise en charge de la séroconversion chez les femmes enceintes.

**Figure 7 : Toxoplasmose congénitale : - Macrocéphalie avec Hydrocéphalie - Calcifications intracrâniennes**



- La toxoplasmose congénitale bénigne (dégradée ou retardée), secondaire à une contamination plus tardive au cours de la grossesse, est diagnostiquée dès la naissance ou au cours de la petite enfance. Les éléments du diagnostic clinique sont un retard psychomoteur, l'installation progressive d'une hydrocéphalie, la survenue de convulsions et d'une chorioretinite pigmentaire.
- La toxoplasmose congénitale latente concerne des nouveaux-nés cliniquement normaux à la naissance chez qui le diagnostic est uniquement biologique. Cette forme représente environ 80% des toxoplasmoses congénitales en France. Le traitement précoce de ces cas évite leur possible évolution secondaire vers une forme oculaire ou neurologique retardée.

## 8.5. Diagnostic anténatal

Il n'est pas justifié de proposer systématiquement l'interruption de la grossesse à une femme enceinte faisant une séroconversion toxoplasmique dans la mesure où la majorité des enfants issus de ces grossesses seront indemnes (globalement 70%). La prise en charge correcte de ces cas nécessite de faire le diagnostic de l'infection fœtale. Le diagnostic anténatal repose sur la surveillance échographique et l'amniocentèse. L'échographie ne permettant que la visualisation d'anomalies déjà constituées c'est l'amniocentèse avec inoculation du liquide amniotique à la souris et PCR qui permet de confirmer l'atteinte fœtale. De façon empirique on recommande un délai d'un mois entre la contamination maternelle et la date de la ponction (délai placentaire nécessaire au passage du parasite de la mère vers l'enfant) qui ne sera faite au plus tôt qu'à partir de la dix-huitième semaine d'aménorrhée. La positivité de la PCR et/ou de l'inoculation à la souris permet d'affirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Par contre un résultat négatif n'exclut pas l'atteinte fœtale, les données bibliographiques faisant état d'environ 35% de faux négatifs, essentiellement en cas de séroconversion survenue au 1<sup>er</sup> ou au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.

## 8.6. Diagnostic néonatal

Les moyens biologiques du diagnostic néo-natal doivent être mis en route pour tous les nouveaux-nés dont les mères ont une histoire sérologique suspecte en cours de grossesse, avec un diagnostic anténatal négatif ou non pratiqué. Ces moyens associent la recherche du parasite et la sérologie. Ils sont associés également à un bilan clinique comportant la réalisation d'un fond d'oeil et d'une échographie transfontanellaire.

La recherche du parasite est toujours pratiquée de façon indirecte, par inoculation à la souris ou PCR. Les produits biologiques étudiés sont le placenta, le sang de cordon. La sérologie de l'enfant à la naissance (sang du cordon) n'est pas vraiment contributive car la détection d'IgM ou d'IgA peut être due à une effraction de sang maternel vers l'enfant lors de l'accouchement. A ce stade c'est le profil immunologique comparé mère/enfant (par western-blot (figure 8) ou la technique ELIFA (figure 9)) qui permettra d'évoquer le diagnostic par la présence de systèmes précipitants propres à l'enfant. Au-delà de quelques jours de vie, la présence d'IgM ou d'IgA spécifiques permettra d'affirmer la toxoplasmose congénitale. A l'inverse, l'absence de ces isotypes ne permet en aucun cas de récuser la toxoplasmose congénitale.

Si le diagnostic n'est pas porté à la naissance, l'organisation du suivi sérologique est la suivante: J10, M1, M2, M3. Cette procédure permet de diagnostiquer 94% des toxoplasmoses congénitales au cours des 3 premiers mois. Toutefois, dans 6% des cas, le diagnostic de toxoplasmose congénitale sera porté sur la persistance des IgG au-delà du troisième mois de vie, à M4, M6, M9 et M12.

Pour affirmer l'absence de toxoplasmose congénitale, la surveillance doit être poursuivie jusqu'à disparition complète des anticorps transmis par la mère (moins d'une année) (figure 10).

Figure 8 : Toxoplasmose congénitale : Diagnostic néonatal

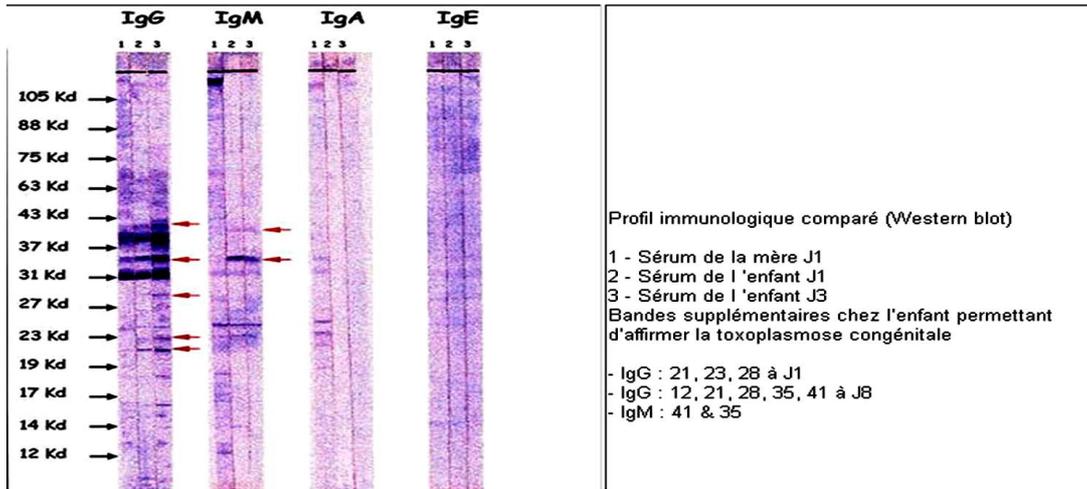


Figure 9 : PIC ELIFA IgG Mère-Enfant - Enfant atteint

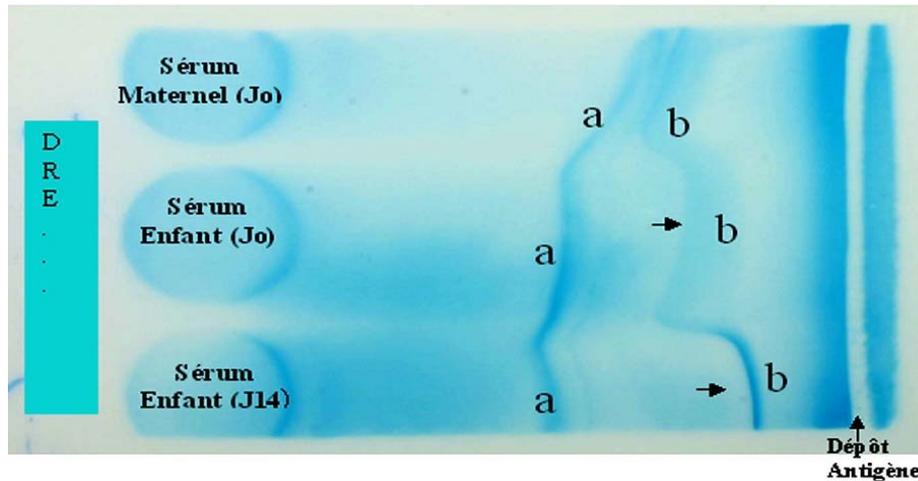
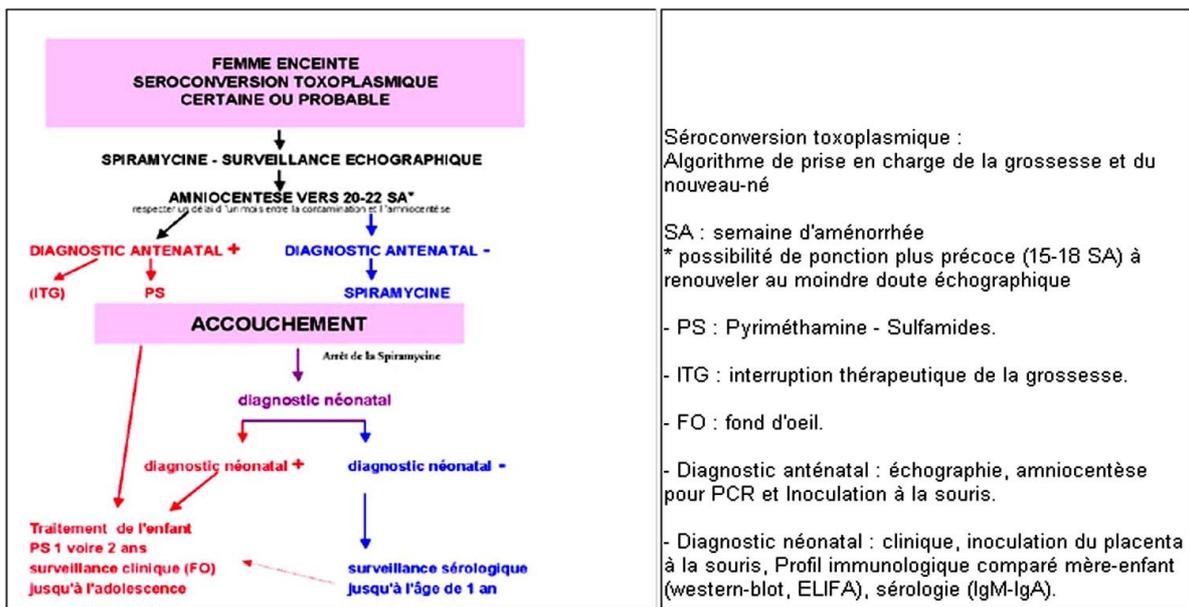


Figure 10 : Séroconversion toxoplasmique



## 8.7. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la grossesse à risque

En cas de séroconversion en cours de grossesse, il faut prescrire à la femme un traitement par spiramycine 9 millions d'unités/j, instaurer une surveillance échographique et programmer l'amniocentèse. Le traitement vise à réduire le risque global de transmission verticale ; il réduirait également le risque de toxoplasmose congénitale (TC) grave. **Si le diagnostic anténatal est positif la femme sera traitée par une association pyriméthamine-sulfadiazine** aux mêmes posologies que l'immunodéprimé, en continu, jusqu'à l'accouchement. Pour réduire le nombre de prises médicamenteuses on peut prescrire l'association pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®) à la posologie de 1 cp/20kg tous les 10 jours. Dans tous les cas il ne faut pas omettre d'associer l'acide folinique. L'interruption thérapeutique de la grossesse n'est justifiée qu'en cas d'anomalie échographique.

Si le diagnostic anténatal est négatif, le traitement par spiramycine sera poursuivi jusqu'à l'accouchement (**voir figure 10**).

## 8.8. Prise en charge diagnostique et thérapeutique à la naissance

Si le diagnostic de toxoplasmose congénitale a été établi par le diagnostic anténatal l'enfant doit être traité en continu par pyriméthamine-sulfamides pendant au moins 1 an. Le suivi clinique (développement psychomoteur et examen du fond d'œil) sera poursuivi jusqu'à l'âge adulte. Si le diagnostic anténatal n'a pas été pratiqué ou était négatif il faut mettre en route les modalités du diagnostic néonatal (Chapitre 21). Dans l'attente du résultat de ce diagnostic l'enfant ne recevra aucun traitement antitoxoplasmique et en particulier la traditionnelle prescription de spiramycine doit être proscrite. L'établissement du diagnostic de toxoplasmose congénitale quels qu'en soit la date et les moyens au cours des premiers mois de la vie implique un traitement d'un an par pyriméthamine et sulfamides avec les mêmes modalités de suivi que celle décrites plus haut.

## 9. Cas particulier de la toxoplasmose oculaire

Classiquement tous les cas de toxoplasmose oculaire (TO) diagnostiqués chez un enfant ou un adulte jeune immunocompétent étaient considérés comme la manifestation tardive d'une toxoplasmose congénitale méconnue jusque-là. On sait toutefois aujourd'hui qu'une toxoplasmose acquise post-natale de l'immunocompétent peut donner lieu à des localisations oculaires, parfois retardées de plusieurs mois après la primo-infection. Chez les patients immunodéprimés c'est la deuxième localisation la plus fréquente après les localisations cérébrales. Dans tous les cas **le diagnostic est principalement ophtalmologique**. En cas de doute, des arguments en faveur du diagnostic peuvent être apportés par l'étude de l'humeur aqueuse après ponction de la chambre antérieure. Les techniques utilisées sont la PCR et la sérologie avec la recherche d'une synthèse locale d'anticorps objectivée par le calcul du coefficient de Desmouls ou de Goldmann-Witmer et le profil immunologique comparé sérum/humeur aqueuse par western-blot. La positivité de ces examens est un bon argument pour le diagnostic de TO ; leur négativité ne permet pas de le récuser formellement. La PCR et le profil immunologique comparé sont également réalisables sur le vitré. Le traitement est le même que celui de la toxoplasmose de l'immunodéprimé.

### Points essentiels

- Evoquer la toxoplasmose devant un syndrome mononucléosique.
- Faire pratiquer le sérodiagnostic de la toxoplasmose en début de grossesse puis tous les mois en cas de négativité.
- Connaître les mesures prophylactiques à exposer aux femmes enceintes et aux immunodéprimés séronégatifs pour la toxoplasmose.
- Prescrire un traitement par spiramycine en cas de suspicion de séroconversion chez une femme enceinte et l'adresser à un service spécialisé pour un diagnostic anténatal.
- Organiser le suivi biologique des enfants suspects de toxoplasmose congénitale pendant la première année de vie, et le poursuivre jusqu'à l'âge adulte si le diagnostic est confirmé.
- Evoquer le diagnostic de toxoplasmose chez un immunodéprimé présentant des céphalées persistantes, fébriles ou non, avec ou sans signes de localisation.