



La Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse

27^{ème} CONGRÈS NATIONAL

4 & 5 Mai 2017
Tunis ARENA, Tunis
Les Berges du Lac 1

Toxoplasmose congénitale: nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire

Pr Ag. Rym Ben Abdallah – Laboratoire Parasitologie-Mycologie, Institut Pasteur de Tunis

Pr Ag. Sonia Ben Hamouda- Service Gynécologie, Hôpital Charles Nicolle

Pr Ag. Emira Ben Hamida- Service Néonatalogie, Hôpital Charles Nicolle

Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte
(Pr. Ag Rym Ben Abdallah)

Toxoplasmose congénitale: diagnostic et prise en charge en anténatal (Pr. Ag Sonia Ben Hamouda)

Toxoplasmose congénitale: Diagnostic et prise en charge en postnatal (Pr. Ag Emira Ben Hamida)

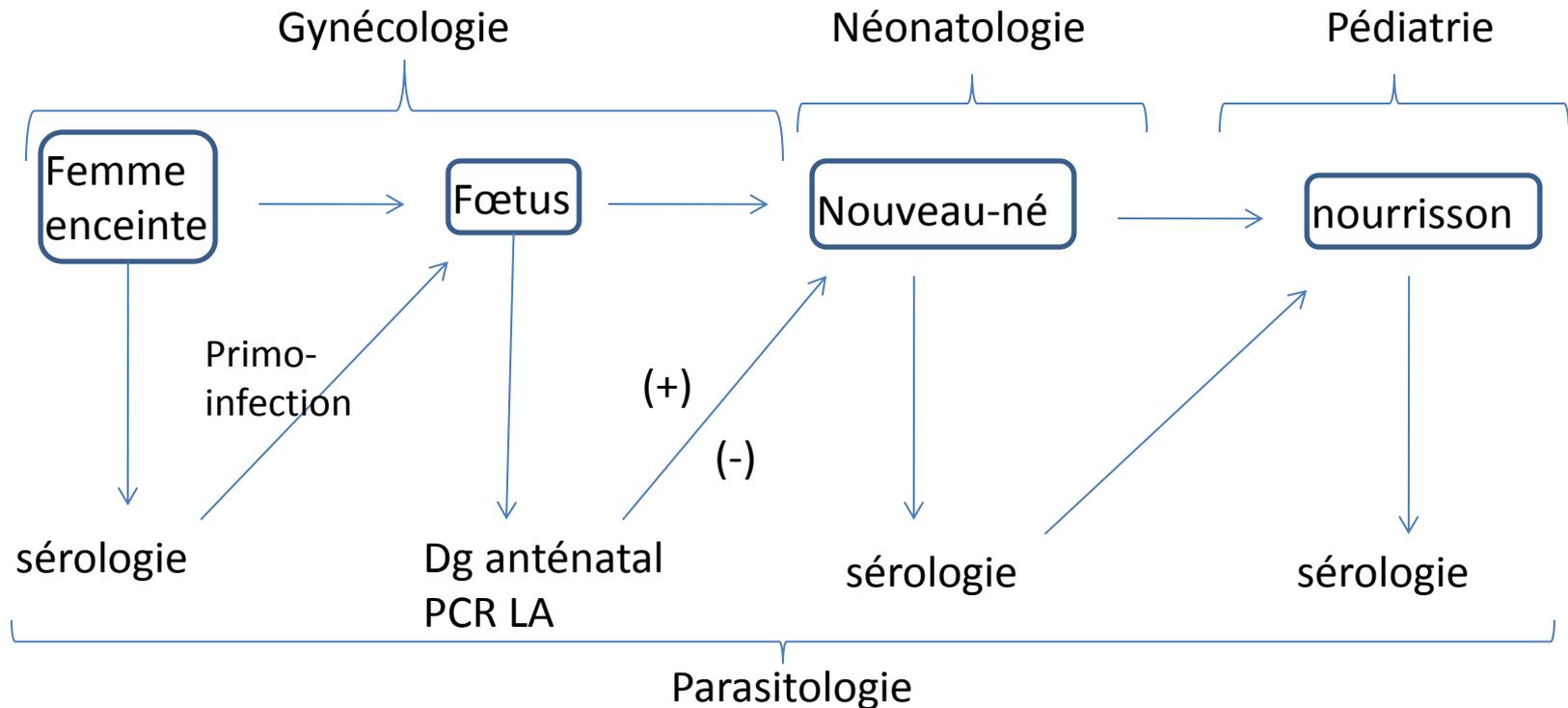
Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte

(Pr. Ag Rym Ben Abdallah)

Toxoplasmose congénitale: diagnostic et prise en charge en anténatal (Pr. Ag Sonia Ben Hamouda)

Toxoplasmose congénitale: Diagnostic et prise en charge en postnatal (Pr. Ag Emira Ben Hamida)

La prévention de la toxoplasmose congénitale reste un problème complexe mettant en jeu l'intervention de plusieurs partenaires et la sensibilisation des différents intervenants



- La prévention de la TC est basée sur le dépistage sérologique de la toxoplasmose pendant la grossesse
- Dépistage= Recherche systématique des IgG et des IgM anti-toxoplasmiques
- Pour connaître le statut immunitaire de la femme, il faut connaître la cinétique de l'évolution de ces deux isotypes
- Parfois, il faut savoir demander d'autres techniques complémentaires sur le premier prélèvement et/ou un deuxième contrôle à 3 semaines d'intervalle

Les méthodes du diagnostic sérologique

- La plupart des tests commercialisés reposent essentiellement sur des techniques immuno enzymatiques (ELISA)
- Ils varient beaucoup en termes de cinétique, en relation avec le type d'antigènes utilisés
- Ses variations rendent impossible la comparaison des résultats obtenus par des techniques différentes



Suivi au même laboratoire

Kits	Négatif	Zone grise	positif
LDBIO II [®]	< 3 bandes		≥3 bandes
Elecsys [®] /Cobas 8000	<1	$1 \leq x < 30$	≥30
TGS TA [®] /IDS-Isys	<1,5		≥1,5
Architect [®]	<1,6	$1,6 \leq x < 30$	≥3
VidasII [®] /Mini Vidas	<4	$4 \leq x < 8$	≥8
Platelia [®] /Evolis	<6	$6 \leq x < 9$	≥9
Liaison II [®] /Liaison XL	<7,2	$7,2 \leq x < 8,8$	≥8,8

Armengol C, Cassaing S, Roques-Malecaze C, Chauvin P, Iriart X, Berry A, Fillaux J. Time before Anti-Toxoplasma IgG seroconversion detection by seven commercial assays in French pregnant women. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017, 87:103-107

IgG (-) et IgM (-)
Femme non immunisée
Contrôle mensuel
15 jours à 1 mois après l'accouchement

IgG (+) et IgM (-)
Toxoplasmose ancienne probable
Contrôle dans 15 à 21 jours
Stabilité des IgG
Femme immunisée

IgG (+) et IgM (+)
Test d'avidité des IgG
Dater l'infection

IgG (-) et IgM (+)
Séroconversion ou IgM naturelles
Seule l'apparition des IgG permet de
confirmer la séroconversion

Cas n°1

- Femme âgée de 34 ans, primigeste

Résultats sérologie toxoplasmose

Terme	ELISA IgG	ELISA IgM
19/6/16	<6	neg
16/7/16	20	neg

?

Même laboratoire, même technique

Demander une technique de confirmation pour les IgG

Western blot confirmation (Toxo II IgG)

Toxoscreen IgG

Terme	ELISA IgG	ELISA IgM	Toxo II IgG
19/6/16	<6 UI/ml	nég	Absence de bandes
16/7/16	20 UI/ml	nég	Absence de bandes



IgG non spécifiques



Femme non immunisée

comment dans ce cas peut-on expliquer l'apparition de ces IgG?

- Problème de technique (échantillon au seuil de la positivité)
- Un désordre immunologique ou l'existence d'autres pathologies ayant conduit à la présence d'anticorps inhabituels
- Apparition d'IgG d'origine exogène:
 - injection de gammaglobulines
 - ou transfusion sanguine

Pelloux H, Fricker-Hidalgo H, Brochier G, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. 1999 Intravenous immunoglobulin therapy: confounding effects on serological screening for Toxoplasmosis during pregnancy. J. Clin. Microbiol 37:3423-3424

Fricker-Hidalgo H, Cimon B, Chemla C, Darde ML, Delhaes L et al. Toxoplasma seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: Myth or reality? A french multicenter retrospective study. J. Clin. Microbiol 2013, 51: 2103-2111.

Cas n°2

Terme	ELISA IgG	ELISA IgM	Toxo II IgG
19/6/16	<6 UI/ml	nég	Absence de bandes
16/7/16	20 UI/ml	nég	3 bandes spécifiques

Comment peut-on expliquer ce résultat?

Séroconversion sans IgM?

Pour confirmer notre hypothèse, quelles techniques complémentaires peut-on demander?

	Platelia IgG	Avidité des IgG	Platelia IgM	ISAGA IgM nég≤6
19/6/16	<6UI/ml		Nég	6
16/7/16	20UI/ml	faible	Nég	6
7/8/16	60UI/ml		Nég	6

Avidité des IgG faible avec une ascension significative des IgG
Séroconversion sans IgM



***Toxoplasma* Seroconversion with Negative or Transient Immunoglobulin M in Pregnant Women: Myth or Reality? A French Multicenter Retrospective Study**

H. Fricker-Hidalgo,^a B. Cimon,^b C. Chemla,^c M. L. Darde,^d L. Delhaes,^e C. L'Ollivier,^f N. Godineau,^g S. Houze,^h L. Paris,ⁱ D. Quinio,^j F. Robert-Gangneux,^k O. Villard,^l I. Villena,^c E. Candolfi,^l H. Pelloux²

Cas n°3

- Femme âgée de 26 ans, primigeste
- Sérologie de la toxoplasmose

	Platelia IgG	Platelia IgM
12/02/17	78UI/ml	2,1 (pos≥1)

Test d'avidité des IgG

- Femme âgée de 26 ans, primigeste
- Sérologie de la toxoplasmose

	Platelia IgG	Platelia IgM	IA
12/02/17	78UI/ml	2,1	0,6

(Platelia IA>0,5 infection datant de plus de 20 semaines)

Peut-on exclure une infection toxoplasmique pendant la grossesse chez cette femme?

Terme de la grossesse??????

- Femme âgée de 26 ans, primigeste, **16 SA**
- Sérologie de la toxoplasmose

	Platelia IgG	Platelia IgM	IA
12/02/17	78UI/ml	2,1	0,6

(Platelia IA>0,5 infection datant de plus de 20 semaines)

Peut-on exclure une infection toxoplasmique pendant la grossesse chez cette femme?

Quelle date à partir de laquelle on pourra écarter une toxoplasmose?

Des cas de Toxoplasmose congénitale ont été rapportés avec des séroconversions jusqu'à 2 mois avant la conception

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 : 248-250.

Fait clinique

Toxoplasmose maternelle anté-conceptionnelle et chorioretinite chez des jumelles

B. Boumahni*, H. Randrianivo**, H. Flodrops****, E. Kauffmann**, F. Sauve***, O. Chauvet****, M. Renouil*****, A. Fourmaintraux**

Congenital Toxoplasmosis Transmitted from an Immunologically Competent Mother Infected Before Conception

Nicolas Vogel, Michael Kirisits, Eric Michael, Howard Bach, Margaret Hostetter, Kenneth Boyer, Ross Simpson, Ellen Holfels, Joyce Hopkins, Douglas Mack, Marilyn B. Mets, Charles N. Swisher, Dushyant Patel, Nancy Roizen, Laszlo Stein, Mark Stein, Shawn Withers, Ernest Mui, Charles Egwuagu, Jack Remington, Ronald Dorfman, and Rima McLeod

From Michael Reese Hospital, The University of Illinois, Rush Medical School, The University of Chicago, Illinois Institute of Technology, Northwestern Children's Hospital, and Northwestern University, Chicago, Illinois; The University of Minnesota and Methodist Hospital, Minneapolis, Minnesota; Stanford University, Stanford, California; and National Eye Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

En pratique, si on a une avidité élevée sur un sérum prélevé au premier trimestre de la grossesse (jusqu'à 14SA) on sort de l'infection toxoplasmique périconceptionnelle et on peut écarter tout risque

Cas n°4

- Madame X âgée de 32 ans, G1 P1

	Platelia IgG	Platelia IgM
10SA	<6 UI/ml	nég
14 SA	<6 UI/ml	3,5 (pos≥1)

Séroconversion ou IgM non spécifiques?

Que qu'il faut-il faire?

1. Demander une deuxième sérologie 15 à 21 jours plus tard
2. Sur le même sérum, compléter par une autre technique qui permet une détection précoce des IgG anti-toxoplasmiques
 - Technique de dosage avec un seuil de détection des IgG bas (<4UI/ml (Toxoscreen))
 - Technique de western blot confirmation (Toxo II IgG)
3. La spécificité des IgM peut être confirmée par la technique ISAGA
Se:95%
Sp:61%

Article

Multicenter Evaluation of Strategies for Serodiagnosis of Primary Infection with *Toxoplasma gondii*

A. Roberts, K. Hedman, V. Luyasu, J. Zufferey, M.-H. Bessières, R.-M. Blatz, E. Candolfi, A. Decoster, G. Enders, U. Gross, E. Guy, M. Hayde, D. Ho-Yen, J. Johnson, B. Lécolier, A. Naessens, H. Pelloux, P. Thulliez, E. Petersen

Techniques positifs

Présence des IgG



Séroconversion certaine

Techniques négatifs

Persistance de la négativité des IgG



IgM naturelles



Sérologie à contrôler dans 15 jours



Si absence d'apparition des IgG, poursuivre
un rythme de surveillance de 15 jours
Jusqu'à un délai de 2 mois



Si absence d'apparition d'IgG, il faut poursuivre
la surveillance à un rythme mensuel

Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte
(Pr. Ag Rym Ben Abdallah)

Toxoplasmose congénitale: diagnostic et prise en charge en anténatal (Pr. Ag Sonia Ben Hamouda)

Toxoplasmose congénitale: Diagnostic et prise en charge en postnatal (Pr. Ag Emira Ben Hamida)

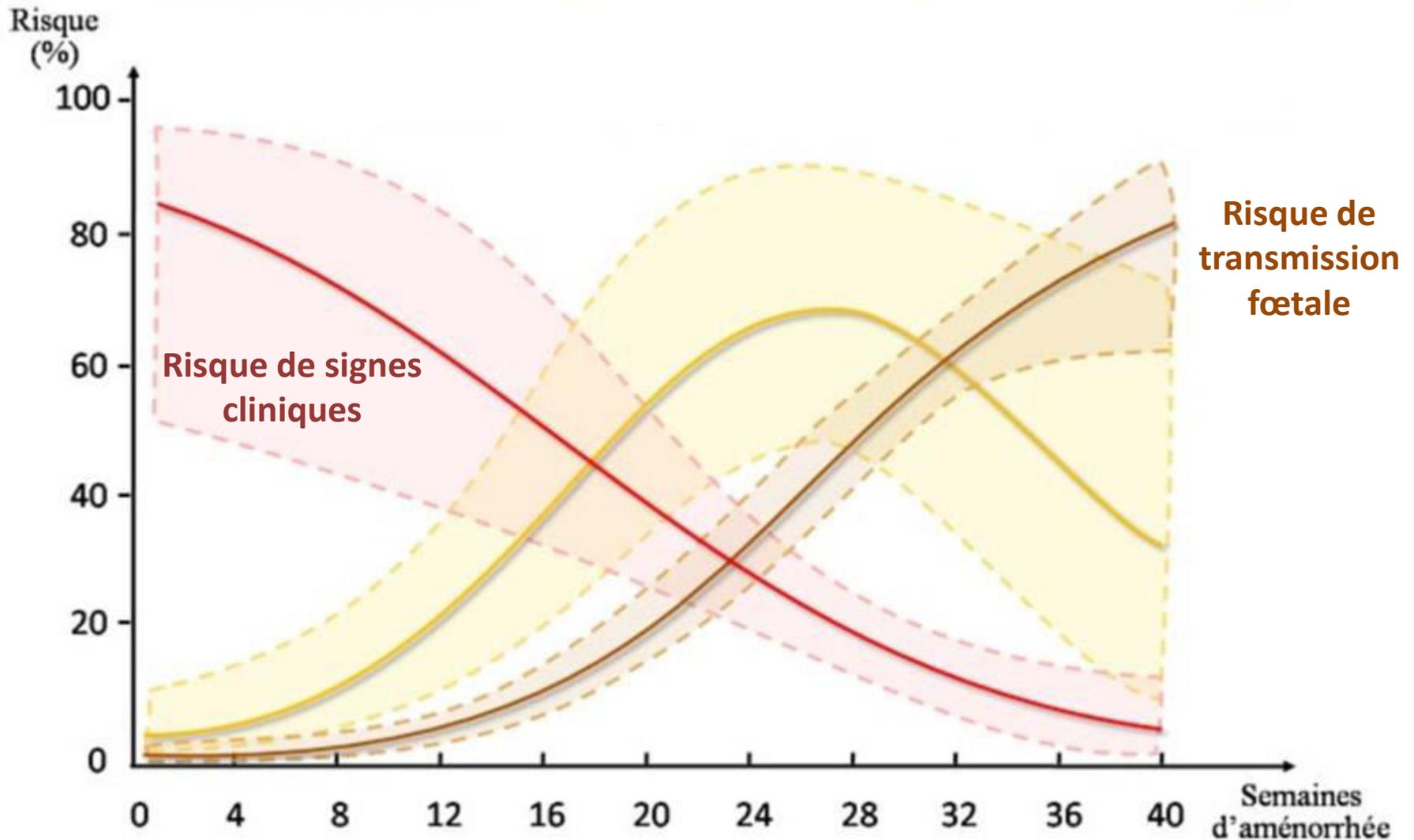
Statut sérologique de la femme enceinte

- Immunité ancienne
- Absence d'immunité
 - Surveillance sérologique mensuelle
 - Règles hygiéno-diététiques
 - Consommer viande bien cuite et/ou surgelée
 - Bien laver les crudités
 - Eviter le contact avec la litière des chats
 - Jardinage avec des gants
 - Se laver les mains ...

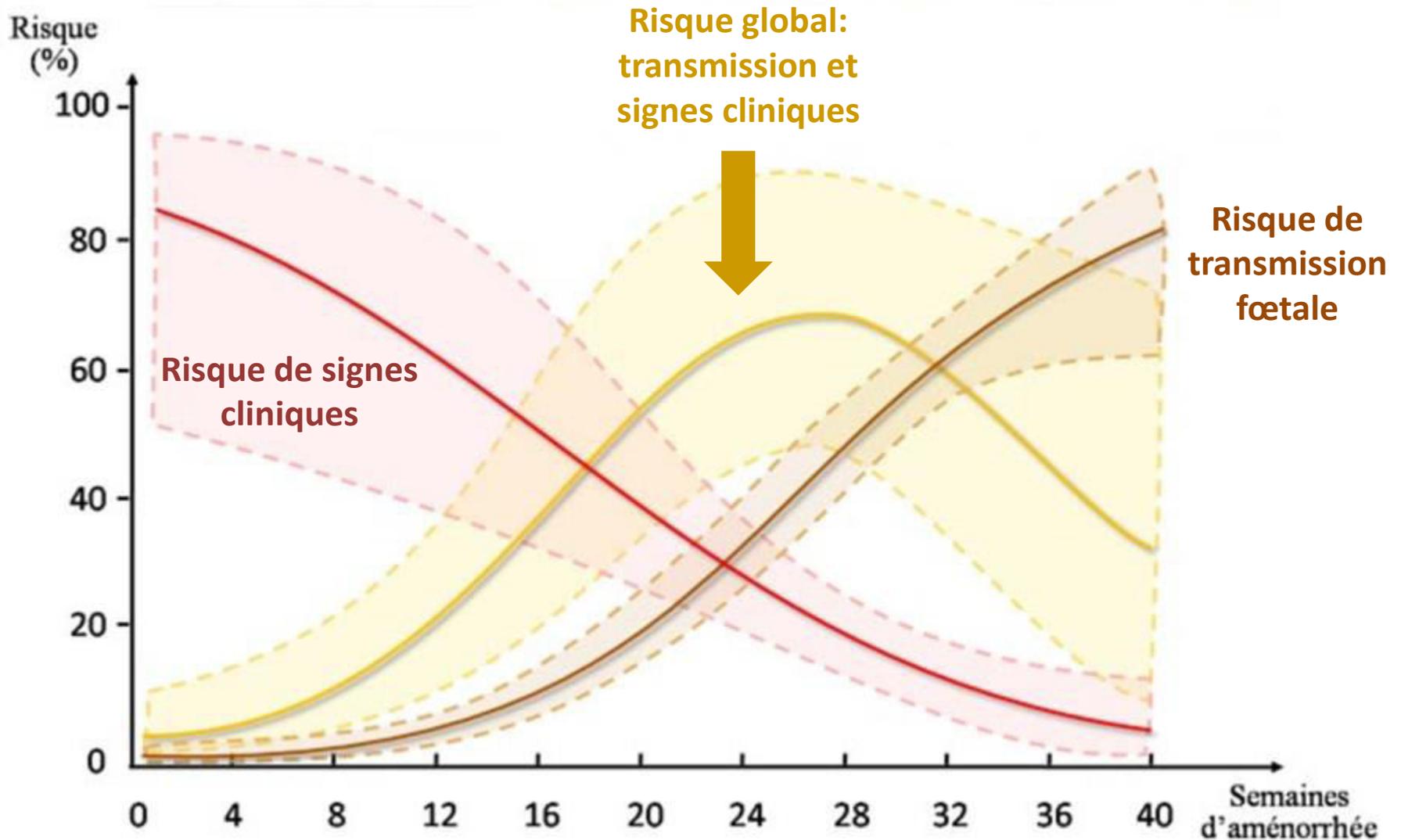
Séroconversion toxoplasmique

- Chez la femme enceinte
 - Transmission au placenta
 - Au moment de la parasitémie
 - En tout début d'infection
 - Transmission au fœtus
 - Retardée
 - Augmente avec l'âge gestationnel

Fréquence de l'infection foetale



Fréquence de l'infection foetale



Confirmation de l'infection foetale

- PCR
- Amniocentèse



- Pour éviter les faux négatifs
 - Après 18 SA
 - 4 semaines après séroconversion
 - Prélèvement pour chaque fœtus en cas de grossesse multiple

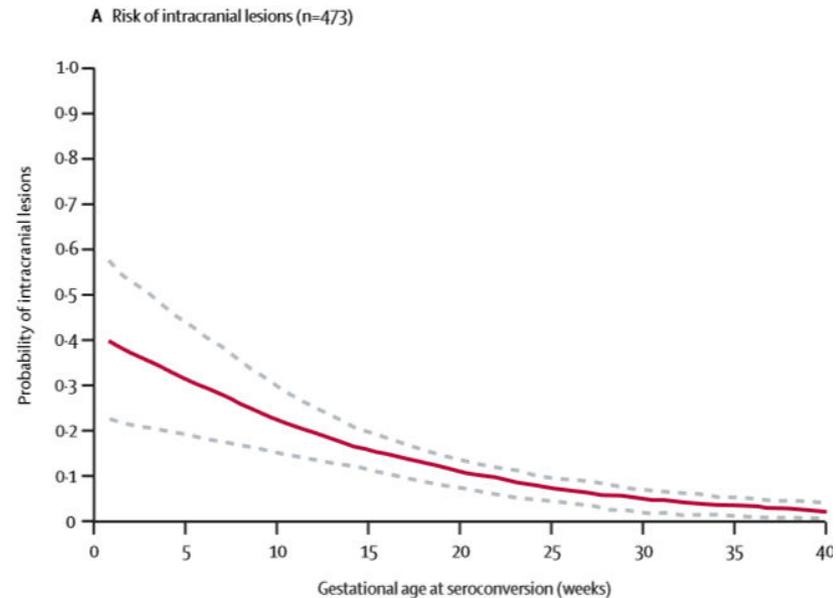
Le diagnostic anténatal (recherche de l'ADN parasitaire au niveau du liquide amniotique)

- PCR+++
 - Sensible
 - Rapide
- PCR qualitative (1989): FP+++
- **PCR quantitative**++
 - Spécifique (sonde)
 - Risque réduit de contamination
 - Cibles: gène B1, Rep 529
 - sensibilité: 85 à 97%, spécificité 100%

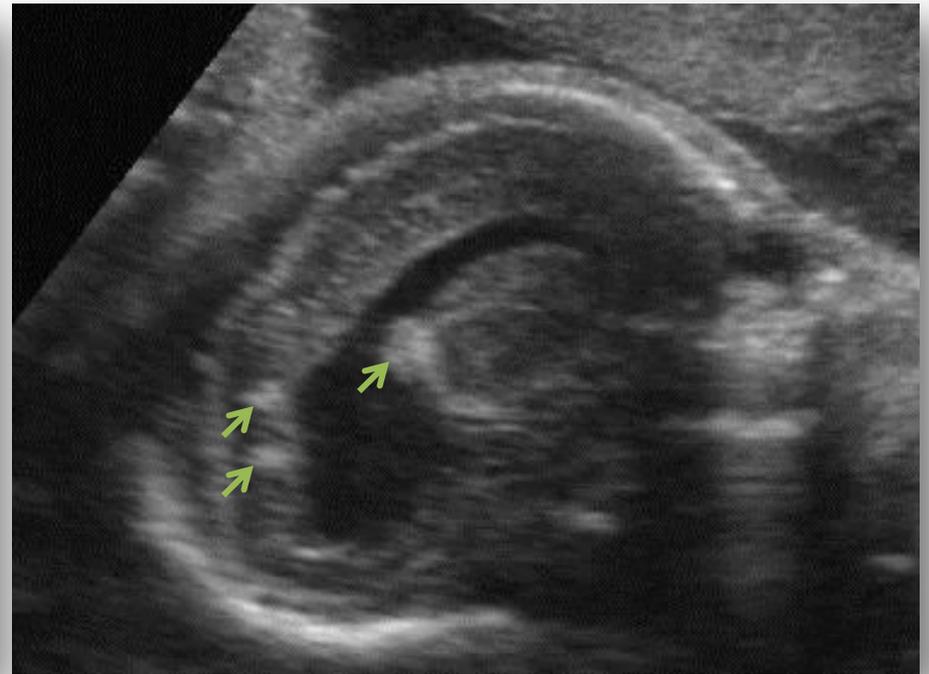
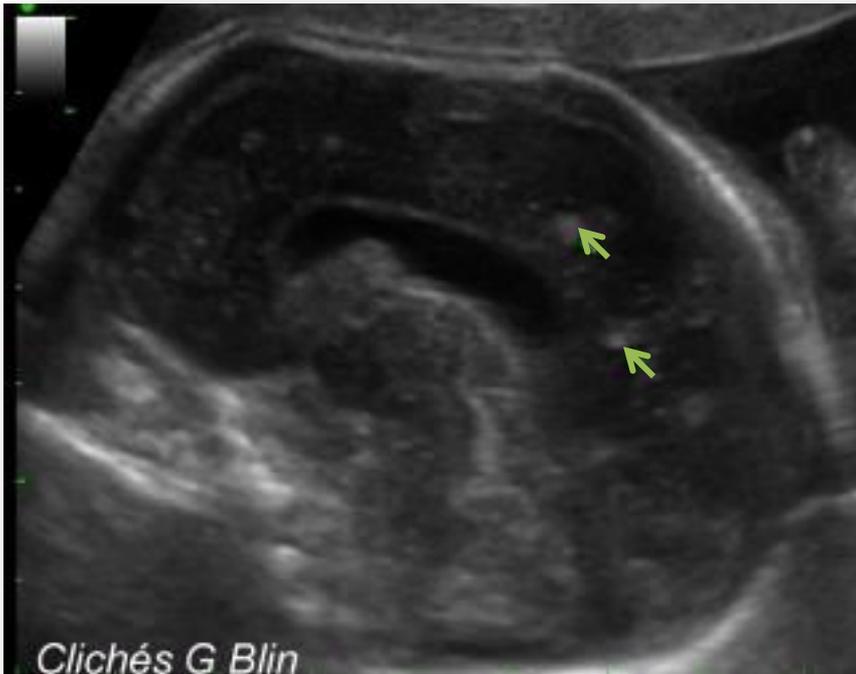
Conséquences de l'infection foetale

Atteinte cérébrale

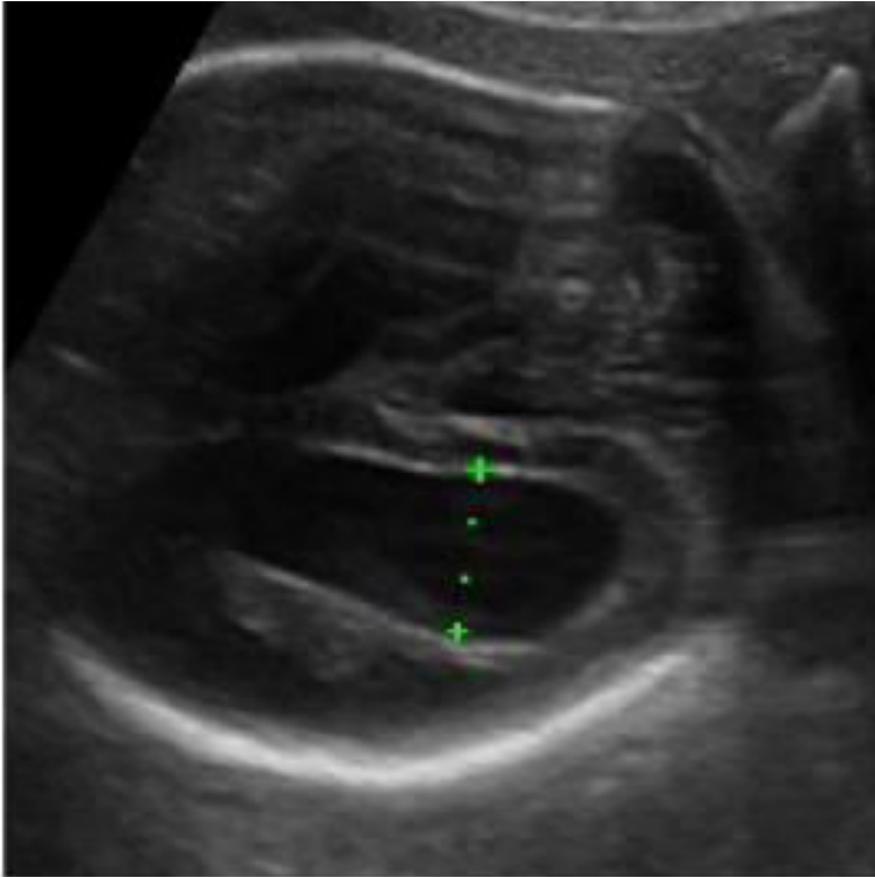
- D'autant plus grave et plus fréquente que la contamination est précoce
- Formes sévères:
 - fausse couche
 - mort fœtale in utéro
- Calcifications intracérébrales
- Ventriculomégalie
- Microcéphalie
- Atrophie cérébrale



Atteinte cérébrale

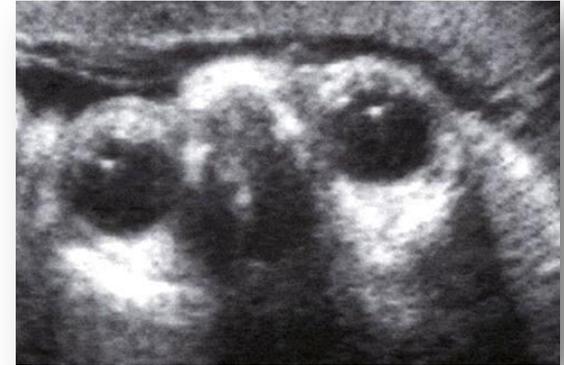


Atteinte cérébrale



Atteintes oculaires

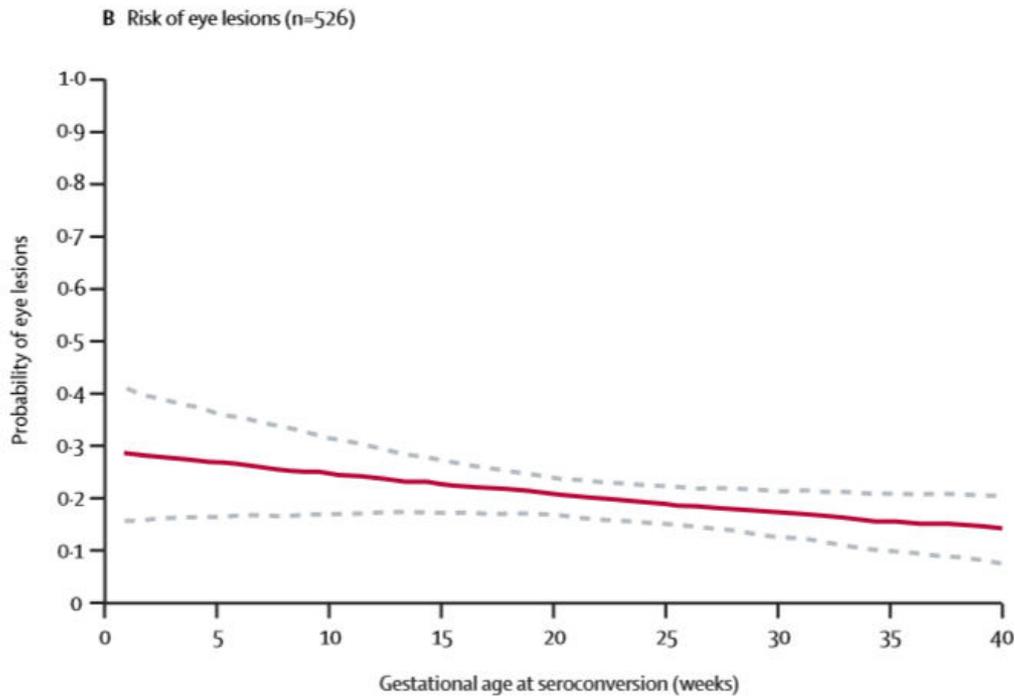
- Chorioretinite +++
- Microphthalmie, cataracte



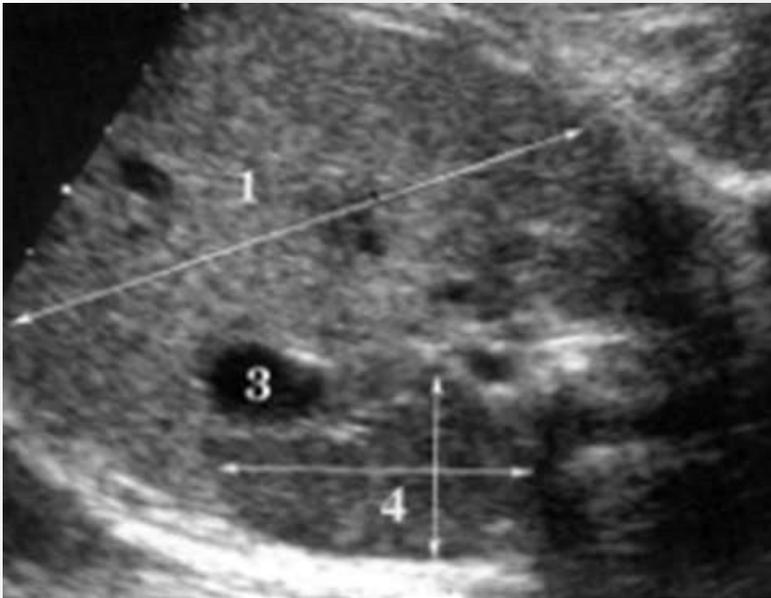
Cristallins normaux



cataracte



Autres atteintes foétales rares non spécifiques



Hépto-splénomégalie



Hyperéchogénicité des anses intestinales
Calcifications hépatiques

Autres atteintes foétales rares non spécifiques



Ascite foétale
Anasarque foëto-placentaire



placentomégalie

Thérapeutiques anténatales

Thérapeutiques anténatales

Spiramycine

- ***Rovamycine***[®]
 - Bonne concentration placentaire
 - mais pas dans le cerveau ou l'œil
 - Effet parasitostatique à concentrations élevées
 - Réduction la contamination foetale: 50 à 60%
 - Modifier l'ascension des anticorps: pas de prescription avant un diagnostic de certitude

Thérapeutiques anténatales

Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

- **Pyriméthamine: *Malocide*[®] (cp 50mg)**
 - Inhibiteur de la déhydrofolate réductase
 - Puissant effet antiparasitaire
 - Franchit la barrière placentaire
 - Effets indésirables: liés à son activité sur le métabolisme de l'acide folique
 - Leuconeutropénie, thrombopénie, anémie

Thérapeutiques anténatales

Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

- **Sulfamides**
 - Sulfadiazine: *Adiazine*[®] (cp 500mg)
 - Sulfadoxine
- Inhibiteurs de la déhydrofolate synthétase
- Franchissent la barrière placentaire
- Parasitostatiques, non utilisés en monothérapie
- Effets indésirables: leucopénie, réactions cutanées

Thérapeutiques anténatales

Les associations médicamenteuses

- Association
 - Sulfadiazine-pyriméthamine : **Adiazine[®]- Malocide[®]**
 - Sulfadoxine-pyriméthamine : **Fansidar[®]** (cp 500mg/25mg)
- Synergie par effet en cascade
- Effets indésirables conjugués
- Association systématique **d'acide folinique**:
Lederfoline[®] (cp à 25mg boite de 30)

Schémas thérapeutiques

- Politique de dépistage
 - Si séroconversion
 - Spiramycine , si PCR positive pyriméthamine-sulfamides
 - Pyriméthamine-sulfamides
- Pas de dépistage
 - Découverte d'anomalies échographiques
 - Enquête étiologique: séroconversion toxo et infection foetale
 - mise sous pyriméthamine-sulfamides

Efficacité du traitement

Efficacité du traitement

- Etudes avec des biais importants
 - Le fait de traiter
 - Type de traitement
 - Délai de mise sous traitement
 - Terme de séroconversion
- Méta-analyse SYROCOT: 26 études cohortes
- Impact du traitement sur transmission mère - enfant
- 1438 mères infectées au cours de la grossesse
- Femmes traitées avant diagnostic anténatal
- Exclusion des femmes non traitées

Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data

The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group*

	OR (95% CI)	p
Timing of prenatal treatment initiation		0.05
<3 weeks after seroconversion (n=312)	0.48 (0.28–0.80)	
>3 weeks and <5 weeks after seroconversion (n=442)	0.64 (0.40–1.02)	
>5 weeks and <8 weeks after seroconversion (n=360)	0.60 (0.36–1.01)	
≥8 weeks after seroconversion (n=324)	Ref	
Type of treatment (spiramycin vs PS)	0.79 (0.55–1.13)	0.19
Gestational age at maternal seroconversion (per week)	1.15 (1.12–1.17)	<0.0001
Latitude (for 5° higher)	0.71 (0.53–0.96)	0.03
Start of study period		0.14
After 1994	0.39 (0.15–1.05)	
Between 1991 and 1994	0.46 (0.17–1.21)	
Before 1991	Ref	

Model adjusted for gestational age at maternal seroconversion estimated by the integrated maximum likelihood method. PS=pyrimethamine-sulphonamide.

Table 2: Adjusted effect of the timing and type of prenatal treatment on the risk of mother-to-child transmission in European prenatal screening centres in subsample of treated mothers (n=1438 mothers, 398 infected children)

Lancet 2007 13;369(9556):115-22

Efficacité du traitement

- Étude prospective EMSCOT
 - 14 centres européens
 - 293 enfants ayant une toxoplasmose congénitale
 - Suivi médian de 4 ans

Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study

Table 1. Characteristics of universal prenatal screening protocols and patients in study centres.

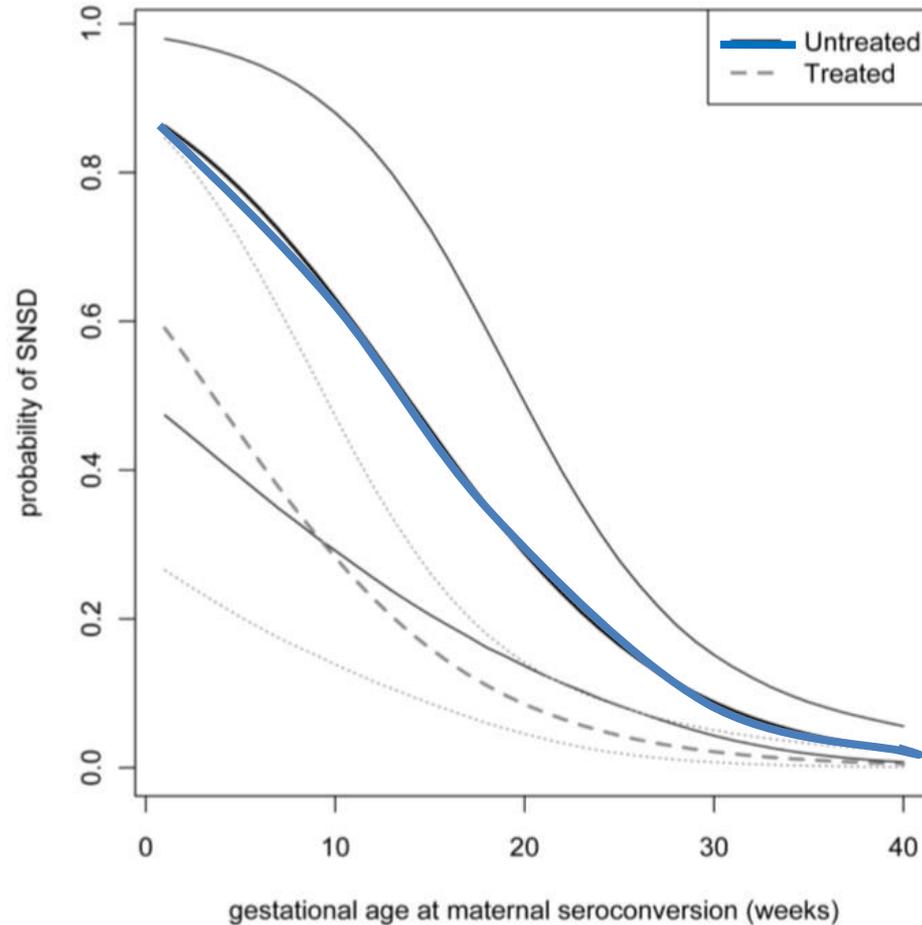
Prenatal Screening	France	Austria	Italy	All Prenatal Screening
Years of recruitment	1996–1999	1996–2000	1996–2000	
Centres	Lyon, Paris, Marseille, Toulouse, Nice, Reims, Grenoble	Vienna	Milan, Naples	
Screening and treatment schedules				
Testing regimen	PN monthly retesting	PN + retesting at 12, 20, 32 wk	PN monthly (Milan) or 3-monthly (Naples) retesting	
First prenatal treatment	Spiramycin	P&S after 15 wk	Spiramycin	
n Fetuses with congenital toxoplasmosis	182	24	15	221
Percent treated prenatally	85	88	93	86
SNSD cases	2+9 terminations	1	2	14
GASC (wk)				
Median imputed GASC (IQR)	29.0 (23.0–33.1)	18.8 (17.3–25.9)	18.5 (16.2–20.4)	27.3 (19.7–32.4)
Median interval (IQR)	4.0 (5.0–8.0)	17.1 (11.9–20.5)	12.6 (9.1–14.1)	5.4 (4.1–11.4)
Prenatal treatment				
Total treated	135	21	14	189
Percent spiramycin as first treatment	88	10	93	79
Median imputed GASC to treatment interval, wk (IQR)	2.9 (2.3–4.0)	11.0 (7.9–13.0)	5.9, (4.9–7.0)	3.1 (2.6–5.7)
Follow-up, y (IQR)	4.0 (3.2–4.8)	4.3 (4.0–5.1)	4.0 (1.0–4.1)	4.0 (3.2–4.7)

Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study

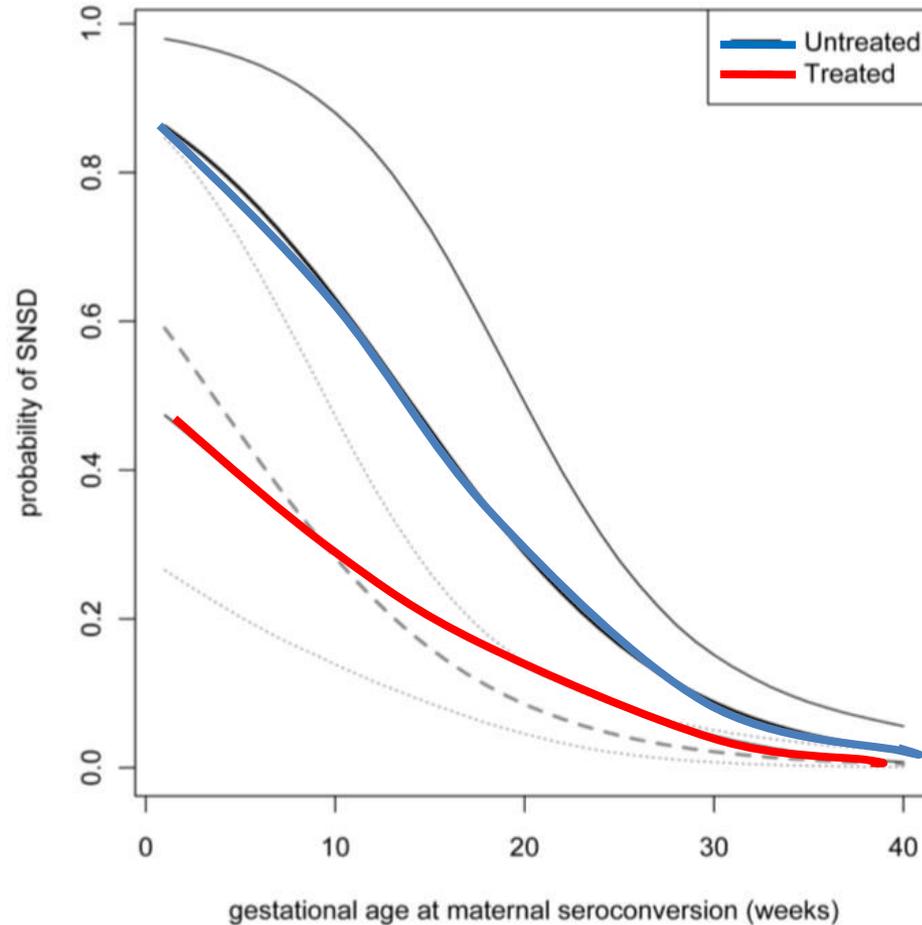
Table 2. Characteristics of neonatal screening protocols and patients in study centres.

Neonatal Screening	Sweden	Poland	Denmark	Denmark 1992–1996	All Neonatal Screening
Years of recruitment	1997–1998	1996–2000	1997–2000	1992–1996	
Centres	Stockholm, South Sweden	Poznan	Copenhagen	National study	
Screening and treatment schedules					
Testing regimen	Neo, IgG _R and IgM	Neo, IgM and IgA	Neo, IgM and IgA	Neo, IgG _R and IgM	
First prenatal treatment					
<i>n</i> Fetuses with congenital toxoplasmosis	3	29	14	26	72
Percent treated prenatally	0	0	0	0	0
SNSD cases	1	4	1	3	9
GASC (wk)					
Median imputed GASC (IQR)	27.9 (27.3–27.9)	27.6 (26.9–29.4)	26.9 (26.9–27.5)	27.5 (26.8–29.6)	27.3 (26.9–29.2)
Median interval (IQR)	28.1 (26.1–30.6)	38.4 (36.4–40.6)	40.0 (40.0–40.0)	31.1 (29.2–32.4)	36.4 (31.5–40.0)
Follow-up, y (IQR)	3.9 (3.8–4.6)	4.1 (3.9–4.3)	3.5 (3.2–3.9)	6.3 (4.9–6.4)	4.2 (3.5–6.1)

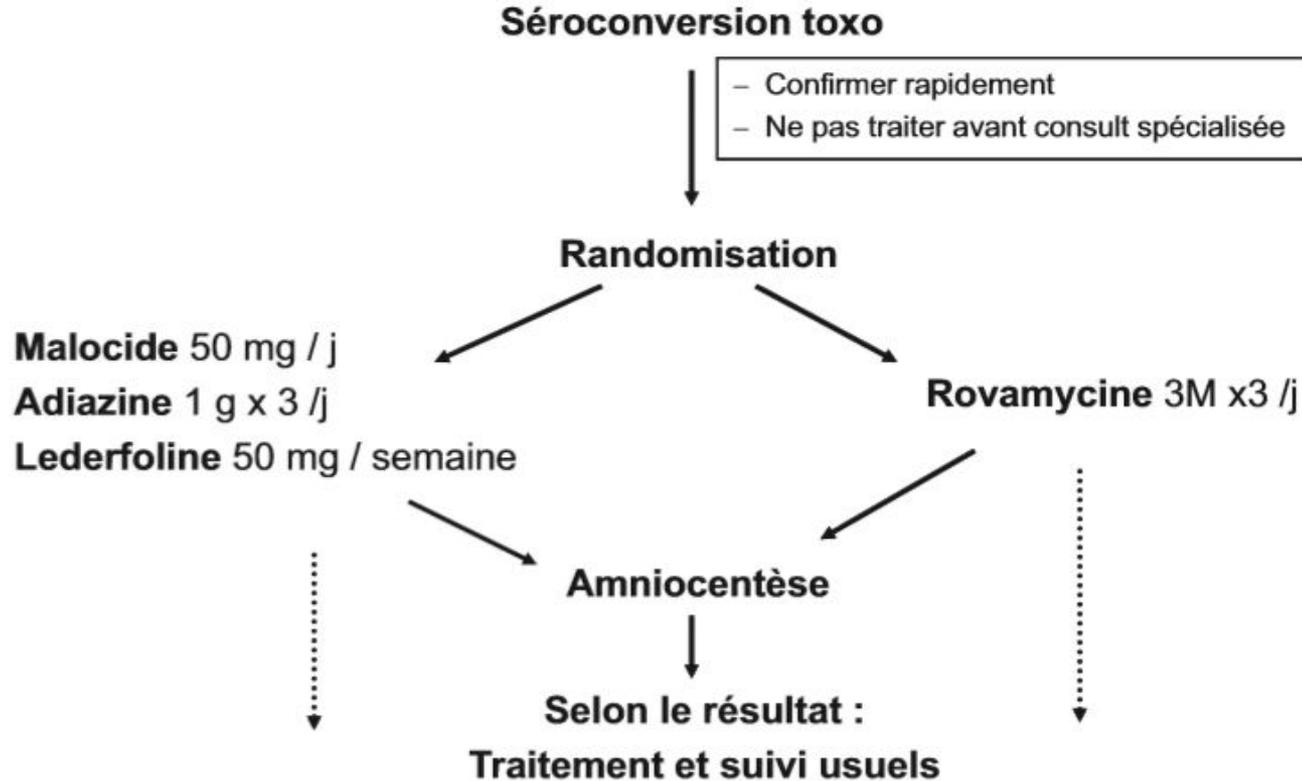
Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study



Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study



Essai TOXOGEST



Critères de jugement : taux de transmission, tolérance

Conduite à tenir en cas de séroconversion toxoplasmique

Devant une séroconversion

- Jusqu'à 2009 aucune recommandation des sociétés savantes

Devant une séroconversion

- Jusqu'à 2009 aucune recommandation des sociétés savantes
- 2009 *HAS*
- 2010 *Government of South Australia*
- 2013 *SOGC*

Devant une séroconversion

- Dater le plus précisément possible l'infection
- Débuter immédiatement un traitement par *Rovamycine*[®] 9 MUI/j
- Meilleure efficacité si prescription dans les trois semaines qui suivent la séroconversion

Séroconversion

au cours du **premier trimestre**

- Interruption de grossesse peut être acceptée avec consentement écrit des parents
- Poursuite de la grossesse
 - Informer les parents du faible risque d'atteinte fœtale
 - Probabilité de survenue de perte fœtale
 - Bon pronostic de l'infection congénitale si la grossesse se poursuit sans anomalies
 - Programmer un diagnostic anténatal

Séroconversion au cours du premier trimestre

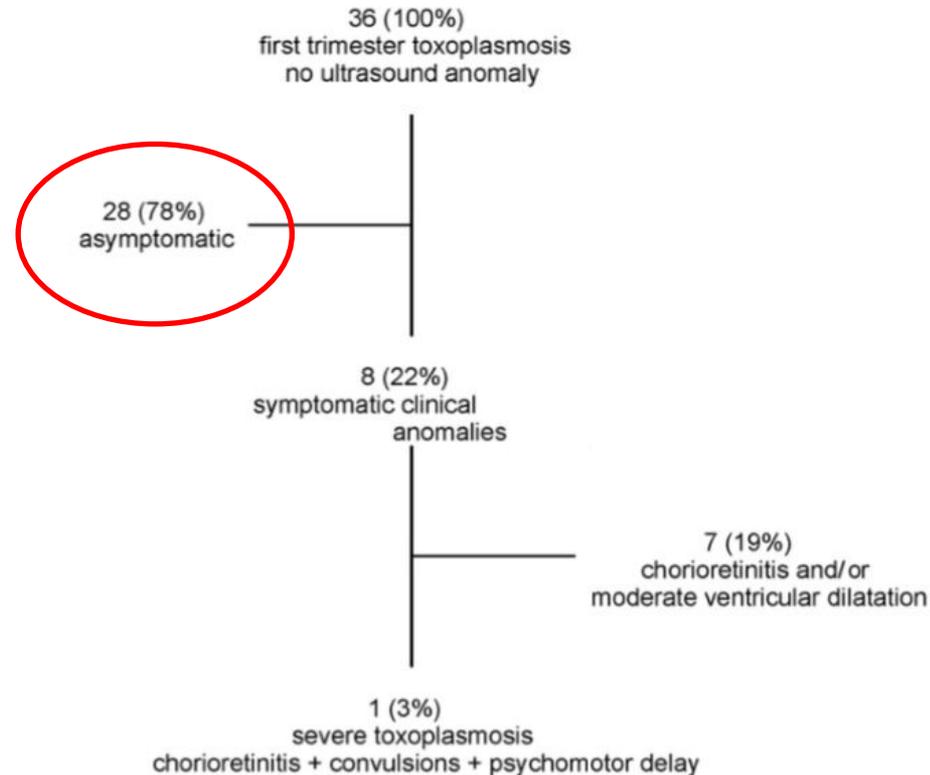


Fig. 1. Outcome of the 36 infants infected by *Toxoplasma gondii* during the first trimester of pregnancy and with normal ultrasound findings.

Séroconversion

au cours du 2^{ème} trimestre

- ou séroconversion du 1^{er} trimestre avec poursuite de la grossesse
- PCR sur liquide amniotique
- Prélèvement de LA
 - Après 18 SA
 - 4 semaines après séroconversion

Séroconversion

au cours du 2^{ème} trimestre

- PCR négative:
 - Poursuivre la *Rovamycine*[®] jusqu'à l'accouchement
 - Surveillance échographique mensuelle
 - Possibilité de transmission retardée du parasite
 - Prise en charge du nouveau né à la naissance

Séroconversion

au cours du 2^{ème} trimestre

- PCR positive
 - Adiazine[®] 3 gr/j
 - Malocide[®] 50 mg/j
 - Lederfoline[®] 50 mg une fois/semaine
- Échographie foetale tous les 15 jours
- NFS tous les 15 jours
- Proposer IMG en cas de signes échographiques

Séroconversion

au cours du 3^{ème} trimestre

- Deux attitudes
 - Stratégie de diagnostic anténatal comme au deuxième trimestre (PCR sur liquide amniotique)
 - Traitement d'emblée par l'association *Adiazine*[®]
Malocide[®] *Lederfoline*[®]

Diagnostic de la toxoplasmose chez la femme enceinte
(Pr. Ag Rym Ben Abdallah)

Toxoplasmose congénitale: diagnostic et prise en charge en anténatal (Pr. Ag Sonia Ben Hamouda)

Toxoplasmose congénitale: Diagnostic et prise en charge en postnatal (Pr. Ag Emira Ben Hamida)

A la naissance

Evolution entre 1949 et 1992

(Couvreur, 1999)

Nombre de cas étudiés	1949-1960 Avant le dépistage		1972-1981 Après le dépistage		1984-1992 Après le Dg PN	
	147		210		234	
	N	%	N	%	N	%
f. Sévères	92	62	30	14	8	3
F. Modérées	55	38	69	33	60	26
F. Infra cliniques	0	0	111	53	166	71

En Tunisie: à l'HCN:

- Sur 17 591 NT → 51.5 % immunisées, 17% sérologie inconnue
- 2010-2015: séroconversion: 2,18 pour 1000 grossesses
- **Toxoplasmose congénitale : 4 pour 10 000 NV**

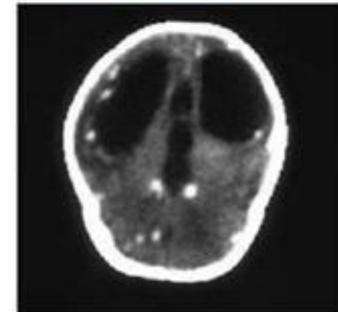
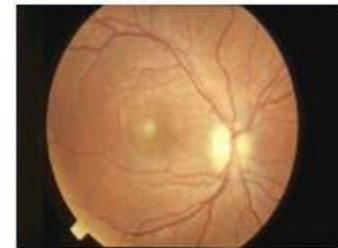
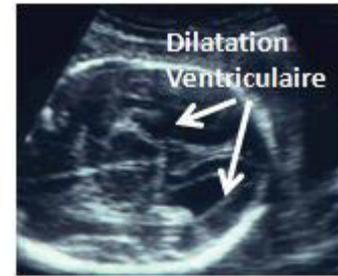
En France:

- Prévalence femmes enceintes : 54% → 36% en 2010
- Incidence 2,4 p1000 grossesses en 2009 → 0,8 p1000
- Toxoplasmose congénitale : 2,5 à 2,8 pour 10 000 NV

Aspects cliniques

Triade classique

- Hydrocéphalie
- Chorioretinite
- Calcifications intra crâniennes



Aspects cliniques et Pronostic

- **Septicémiques:** sévérité +++
 - Mort ou séquelles graves
- **Paucisymptomatiques:** sévérité variable
 - Mauvais pronostic neuro intellectuel
 - Hydrocéphalie
 - Calcifications cérébrales

Aspects cliniques et Pronostic

- **Formes infracliniques à la naissance**
 - Les plus fréquentes (> 70% des cas): Contaminations en fin de grossesse
 - A **dépister** par la sérologie et à **traiter** car **complications retardées possibles**
 - hydrocéphalie, retard psychomoteur
 - crises convulsives
 - **choriorétinite +++**

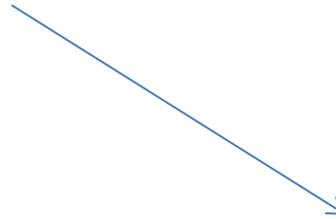
Aspects cliniques et Pronostic

- **Formes infracliniques à la naissance**
 - Les plus fréquentes (> 70% des cas): Contaminations en fin de grossesse
 - A **dépister** par la sérologie et à **traiter** car **complications retardées possibles**
 - hydrocéphalie, retard psychomoteur
 - crises convulsives
 - **choriorétinite +++**
 - **cécité**



Bilan systématique à la naissance

Séroconversion Toxoplasmique



**Diagnostic anténatal +
PCR sur LA**



**Toxoplasmose
congénitale**

- Examen clinique +++
- Un bilan sérologique
- Fond d'œil
- Echographie transfontanellaire
- Mise en route du traitement (poursuite du traitement!)

Séroconversion Toxoplasmique

```
graph TD; A[Séroconversion Toxoplasmique] --> B[Diagnostic anténatal (PCR sur LA) non fait ou négatif]; A --> C[Diagnostic anténatal + PCR sur LA]; C --> D[Toxoplasmose congénitale]
```

Diagnostic anténatal (PCR sur LA) non fait ou négatif

Diagnostic anténatal + PCR sur LA

Toxoplasmose congénitale

- Examen clinique +++
- Un bilan sérologique
- Fond d'œil
- Echographie transfontanellaire

- Séroconversion toxoplasmique avec:
 - Diagnostic anténatal non fait (PCR sur LA)
 - ou
 - Diagnostic anténatal négatif
 - **Sérologie néonatale ne montrant pas d'IgM chez le nouveau-né**

- Séroconversion toxoplasmique avec:
 - Diagnostic anténatal non fait (PCR sur LA)
 - ou
 - Diagnostic anténatal négatif
 - et
 - Sérologie postnatale ne montrant pas d'IgM chez le nouveau-né
- sérologie négative ?!**

- Séroconversion toxoplasmique avec:
 - Diagnostic anténatal non fait (PCR sur LA)
 - ou
 - Diagnostic anténatal négatif
 - et
 - Sérologie postnatale ne montrant pas d'IgM chez le nouveau-né
- sérologie négative ?!**

Interprétation prudente → Laboratoires spécialisés



- Méthodes peu sensibles →

Perte de temps = retard au démarrage du traitement = traitement moins efficace : moins de tachyzoïtes et plus de kystes sur lesquels le traitement n'est pas efficace!

Interprétation prudente → Laboratoires spécialisés



A la naissance

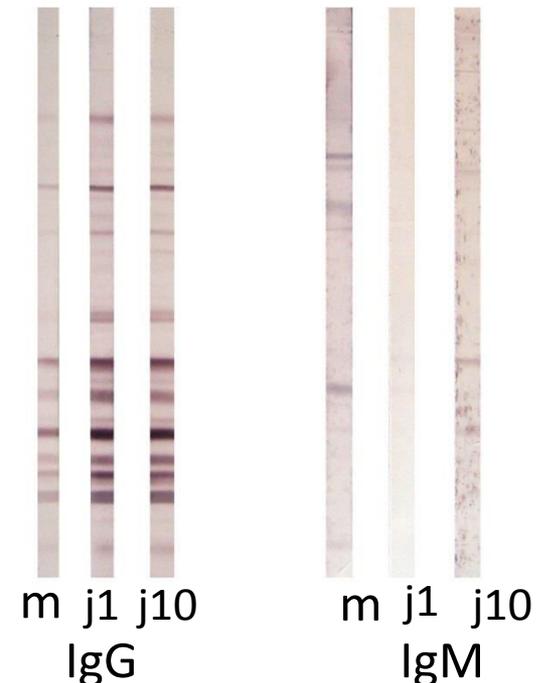
le diagnostic biologique de la toxoplasmose
congénitale est **sérologique**

Il repose sur la recherche des IgG et IgM anti-toxoplasmiques par:

- **ELISA** (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) : sensible++
-IgG et IgM

- **ISAGA** (Immuno Sorbent Agglutination Assay): IgM,
sensible++ (95%) spécificité (61%)

- **Western blot**: IgG /IgM (Profil comparatif)
Sensible ++(94%)
Spécificité (100%)



A la naissance

ELISA IgG /IgM

Western blot IgG /IgM en profil comparatif mère /bébé (j1)



J10 de vie /1mois

ELISA IgG /IgM

ISAGA IgM

Western blot en profil IgG /IgM en profil comparatif bébé /bébé



2mois /3 mois

ELISA IgG /IgM

ISAGA IgM

Western blot IgG en profil comparatif bébé /bébé



>4 mois, mensuel jusqu'à disparition des IgG maternelles (<1 an)

ELISA IgG /IgM

ISAGA IgM

Infection congénitale non prouvée à la naissance

- Séroconversion toxoplasmique
- et diagnostic anténatal négatif ou non fait (sur LA)
- et examen clinique normal
- et FO et ETF normaux
- et sérologie postnatale ne montrant **ni IgM ni IgG néoformés**

Infection congénitale non prouvée à la naissance

- Pas de traitement
- **MAIS** surveillance sérologique à M1 puis tous les mois jusqu'à négativation complète devant survenir avant l'âge de 1 an

Infection congénitale non prouvée à la naissance

- Pas de traitement
- Surveillance sérologique à M1 puis tous les mois jusqu'à négativation complète devant survenir avant l'âge de 1 an

Suivi sérologique dans le même laboratoire



Infection congénitale confirmée

- Diagnostic anténatal positif (PCR sur LA)
ou sérologie postnatale positive
- ± Présence de lésions de Chorioretinite
- ± Lésions cérébrales

Infection congénitale confirmée

- Diagnostic anténatal positif (PCR sur LA)
ou sérologie postnatale positive
- Présence de lésions de Chorioretinite
- Lésions cérébrales

→ Traitement dès le diagnostic, en continu pendant 12 mois

Traitement médical

- **Pyriméthamine (Malocide®) :**
 - Inhibiteur du métabolisme de l'acide folique dont l'effet est parasiticide sur *T. gondii*.
 - Demi-vie est de 64 heures.
 - La neutropénie est le principal effet secondaire prévenue par une supplémentation en acide folinique.
- **Sulfadiazine (Adiazine®) :**
 - Sulfamide inhibiteur du métabolisme de l'acide folique (effet synergique avec la pyriméthamine) → s'assurer d'un déficit en G6PD
 - Demi-vie est de 17 heures.
 - La neutropénie est l'effet secondaire le plus fréquent
- **Acide folinique**
 - Pas d'activité anti-parasitaire
 - Prévient en partie les neutropénies induites par la pyriméthamine.
- **Prednisone**
 - A discuter si chorioretinites évolutives ou hyperprotéinorachie >1g/dl

	forme infra clinique ou modérée	forme sévère
	absence de signes neurologiques et/ou <1 foyer oculaire et/ou ≤3 calcifications cérébrales	signes neurologiques et/ou >1 foyer oculaire et/ou > 3 calcifications cérébrales
Pyriméthamine Malocide®	1mg/kg/j pendant les deux premiers mois	1mg/kg/j pendant les six premiers mois
	Puis 1mg/kg, un jour sur deux pendant le reste de l'année	
Sulfadiazine Adiazine®	100mg/kg/j en 1 à 2 prises quotidiennes pendant 12 mois	
acide folinique	50mg en une prise per os / semaine pendant 12 mois ou 25 mg 2 fois par semaine	

WEIGH BABY EACH WEEK.
INCREASE MEDICATIONS ACCORDINGLY.

	SAMPLE LABEL:	SAMPLE LABEL:	SAMPLE LABEL:
MEDICATION:	Sulfadiazine	Pyrimethamine	Folic acid (calcium leukovorin)
CONCENTRATION:	100mg/ml*	2mg/ml*	5mg tablets
DISPENSE:	50ml	25ml	30 tablets
DOSAGE:	Sig: half baby's current weight equals number of ml given in AM and PM. eg. if baby weighs 5Kg give 2.5ml at 7AM and 2.5ml at 7PM.	Sig: half baby's current weight in Kg equals number of ml given once each day. eg. if baby weighs 5Kg give 2.5ml daily.	Sig: 10mg (2 tablets) on monday wednesday and friday. Crush and give with formula or apple juice in one dosage.

*Suspended in 2% sugar solution. Suspension at usual concentration must be made up each week. Store refrigerated.

En Tunisie: pas de formes galéniques pédiatriques



WEIGH BABY EACH WEEK.
INCREASE MEDICATIONS ACCORDINGLY.

Dispensing caps

Medication syringe marked with number of ml to be given in each dose during that week.

	<u>SAMPLE LABEL:</u>	<u>SAMPLE LABEL:</u>	<u>SAMPLE LABEL:</u>
<u>MEDICATION:</u>	Sulfadiazine	Pyrimethamine	Folic acid (calcium leukovorin)
<u>CONCENTRATION:</u>	100mg/ml*	2mg/ml*	5mg tablets
<u>DISPENSE:</u>	50ml	25ml	30 tablets
<u>DOUSAGE:</u>	Sig: half baby's current weight equals number of ml given in AM and PM. eg. if baby weighs 5Kg give 2.5ml at 7AM and 2.5ml at 7PM.	Sig: half baby's current weight in Kg equals number of ml given once each day. eg. if baby weighs 5Kg give 2.5ml daily.	Sig: 10mg (2 tablets) on monday wednesday and friday. Crush and give with formula or apple juice in one dosage.

*Suspended in 2% sugar solution. Suspension at usual concentration must be made up each week. Store refrigerated.

**En Tunisie: pas de formes galéniques pédiatriques
→ Risque d'intoxication**



Protocole d'administration de l'Adiazine®

- Ecraser.... comprimé(s) d'Adiazine®



- Diluer dans 10ml d'eau minérale



- Prélever ml à l'aide d'une seringue



- Administrer le médicament au patient



- Le médicament se prend 2 fois par jour : ré administrer ml le soir

Rq : les comprimés étant amers, ils peuvent être mélangés à un aliment (jus de fruit, yaourt, purée...)

Protocole d'administration de Malocide®

- Ecraser.... comprimé(s) de Malocide®



- Diluer dans 10 ml d'eau minérale



- Prélever ...ml à l'aide d'une seringue



- Administrer le médicament au patient



Le médicament se prend une seule fois par jour

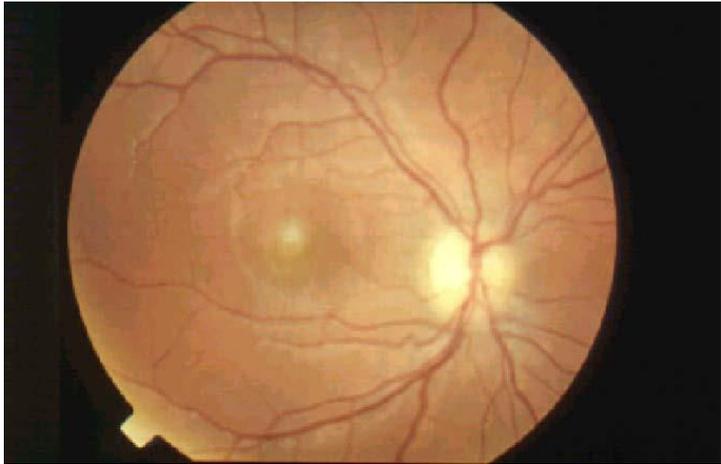
Surveillance pendant le traitement

- Contrôler la **NFS** à **J0** et **J15**, puis **/15 jours** pendant la période du traitement intensif **puis une fois par mois** jusqu'à la fin du traitement
- En cas de neutropénie (**PN < 1000/mm³**), **arrêter le traitement** anti-toxoplasmique et **poursuivre** l'administration d'**acide folinique**. Contrôler 15 jours plus tard.
- Reprendre le traitement lorsque les PN sont **> 1000 / mm³**

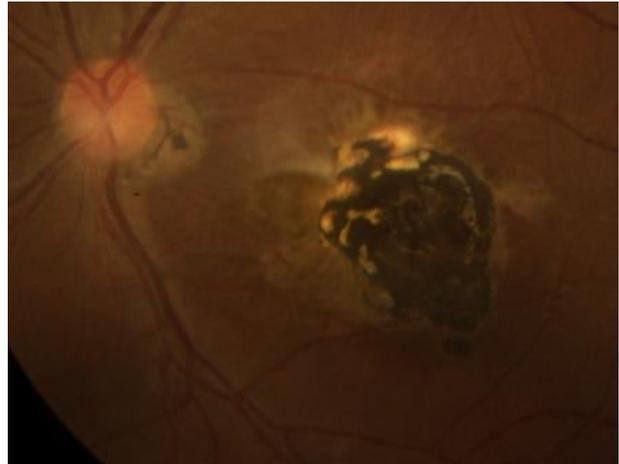
- Assurer une **surveillance clinique et sérologique tous les mois** pendant la durée du traitement
- **Après l'arrêt** du traitement : poursuivre la **surveillance clinique et ophtalmologique**

Surveillance ophtalmologique

- Segment antérieur: lampe à fente
- Segment postérieur:
 - ~~Ophthalmoscopie directe~~
 - **Ophthalmoscopie indirecte binoculaire**



Foyer de chorioretinite



**Foyer maculaire cicatriciel
pigmenté de toxoplasmose
congénitale**

Fréquence de l'examen ophtalmologique?

- Tous les 3 mois la première année
- Deux fois la deuxième année de vie
- Une fois par an au-delà de la deuxième année →?

Ophthalmic Outcomes of Congenital Toxoplasmosis Followed Until Adolescence

AUTHORS: Martine Wallon, MD, PhD,^a Justus G. Garweg, MD, PhD,^b Michal Abrahamowicz, PhD,^{c,d} Catherine Cornu, MD,^e Sandrine Vinault, LSc,^{f,g,h} Catherine Quantin, MD, PhD,^{i,j} Claire Bonithon-Kopp, MD, PhD,^{f,g,h} Stéphane Picot, MD, PhD,^a François Peyron, MD, PhD,^a and Christine Binquet, MD, PhD^{f,g,h}

^aHospices Civils de Lyon, Institut de Parasitologie et de Mycologie Médicale, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France; ^bSwiss Eye Institute and University of Bern, Bern, Switzerland; ^cDepartment of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, Montreal, Canada; ^dDepartment of Biostatistics, Reunion University (France), CHU de La Reunion, Centre d'Études Périnatales de l'Océan Indien, Saint-Pierre Cedex, France; ^eINSERM CIC 0201, Lyon, France; ^fINSERM, CIC1432, Dijon, France; ^gCHU de Dijon, Centre d'Investigation Clinique - module épidémiologie clinique, Dijon, France; ^hUniversité de Bourgogne,



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: In children with congenital toxoplasmosis, ocular lesions can be detected and may relapse after birth despite pre- and postnatal treatment. Long-term ocular outcome beyond puberty and associated prognostic factors are unknown due to limited follow-up.



WHAT THIS STUDY ADDS: Our study in 477 patients with treated congenital toxoplasmosis who were followed up to 22 years indicated that new ocular lesions can be detected well into adolescence (with a cumulative probability at 18 years of almost 50%), but they rarely cause severe visual impairment.

Fréquence de l'examen ophtalmologique?

- Tous les 3 mois la première année
- Deux fois la deuxième année de vie
- Une fois par an au-delà de la deuxième année → **à vie!**

- Si mise en évidence de **lésions actives** ou de récives à l'examen du **fond d'œil** → Reprendre le **traitement pendant 3 mois**
- Contrôler la cicatrisation des lésions
- **Un rebond sérologique** sans manifestation oculaire associée ne justifie **pas la reprise du traitement**

Conclusion

- Dépistage sérologique de la toxoplasmose est systématique pendant la grossesse (IgG et IgM, précoce (T1))
- Dès la confirmation de l'infection, mise sous traitement (3 semaines après l'infection)
- Programmer un diagnostic anténatal
- A la naissance, la plupart des cas sont asymptomatiques
- Intérêt du dépistage sérologique néonatal + bilan lésionnel
- Western blot en profil comparatif permet un diagnostic précoce de la TC
- Instauration rapide d'un traitement adéquat

Références

- Armengol C, Cassaing S, Roques-Malecaze C, Chauvin P, Iriart X, Berry A, Fillaux J. Time before Anti-Toxoplasma IgG seroconversion detection by seven commercial assays in French pregnant women. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017, 87:103-107
- Pelloux H, Fricker-Hidalgo H, Brochier G, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. 1999 Intravenous immunoglobulin therapy: confounding effects on serological screening for Toxoplasmosis during pregnancy. *J. Clin. Microbiol* 37:3423-3424
- Fricker-Hidalgo H, Cimon B, Chemla C, Darde ML, Delhaes L et al. Toxoplasma seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: Myth or reality? A french multicenter retrospective study. *J. Clin. Microbiol* 2013, 51: 2103-2111.
- Boumahni B, Randrianivo H, Flodrops H et al. Toxoplasmose maternelle anté-conceptionnelle et chorioretinite chez des jumelles. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004, 33: 248-250.
- Vogel N, Krustits M, Micheal E et al. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis* 1996, 23: 1055-60.
- Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007 13;369(9556):115-22
- Prevention de la transmission mère enfant de la toxoplasmose: perspectives. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2012; 40: 591- 98
- South Australian Perinatal Practice Guidelines toxoplasmosis in pregnancy. South Australian Maternal & Neonatal Clinical Network Last Revised: 30/06/15. cywhs.perinatalprotocol@health.sa.gov.au
- Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis *PLoS Med.* 2010
- Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(1 eSuppl A):S1–S7
- Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. P Valentini, D Buonsenso, G Barone, D Serranti, R Calzedda, M Ceccarelli, D Speciale, R Ricci, L Masini. *Journal of Perinatology* (2015) 35, 90– 94
- Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Haute Autorité de Santé – 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12 / depistages_prenatals_obligatoires_synthese_vf.pdf
- PEDIATRICS Volume 133, Number 3, March 2014
- NeoReviews Vol.16 No.4 April 2015
- Pierre Ambroise-Thomas. Congenital toxoplasmosis Scientific Background, Clinical Management and Control

**Merci pour
votre attention**

