

# Sérodiagnostic de la toxoplasmose en 2010 : conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage

O. VILLARD<sup>(1)</sup>, J. JUNG-ÉTIENNE<sup>(1)</sup>, B. CIMON<sup>(2)</sup>, J. FRANCK<sup>(3)</sup>,  
H. FRICKER-HIDALGO<sup>(4)</sup>, N. GODINEAU<sup>(5)</sup>, S. HOUZE<sup>(6)</sup>, L. PARIS<sup>(7)</sup>,  
H. PELLOUX<sup>(4)</sup>, I. VILLENA<sup>(8)</sup>, E. CANDOLFI<sup>(1)</sup> ET LE RÉSEAU  
DU CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DE LA TOXOPLASMOSE<sup>(9)</sup>.

## RÉSUMÉ

La primo-infection toxoplasmique est bénigne ou cliniquement inapparente dans plus de 80 % des cas, c'est pourquoi la sérologie représente la base du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose. La législation française impose la détection des anticorps IgG et IgM. Le biologiste est souvent confronté à des difficultés d'interprétation des résultats, notamment lors de la surveillance de la femme enceinte. Or, c'est une étape essentielle dans la prévention de la toxoplasmose congénitale car, à partir des conclusions de l'analyse sérologique, découle toute la conduite à tenir ultérieure, à la fois prénatale et postnatale. Ce guide a ainsi pour objectif d'aider les biologistes praticiens polyvalents à adopter la démarche la plus adaptée face aux problèmes quotidiens posés par le diagnostic sérologique de la toxoplasmose.

**MOTS CLÉS :** *Toxoplasma gondii*, diagnostic sérologique, guide d'interprétation.

- (1) Institut de Parasitologie et de Pathologie Tropicale de Strasbourg, Université de Strasbourg, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 3 rue Koeberlé, F-67000 Strasbourg.
- (2) Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Centre Hospitalier Universitaire, 4 rue Larrey, 49933 Angers cedex 9.
- (3) Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital de la Timone, 264 rue Saint Pierre, 13385 Marseille cedex 05.
- (4) Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Centre Hospitalier Universitaire A Michallon BP 217 38043 Grenoble cedex.
- (5) Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Centre Hospitalier de Saint-Denis, 2 rue du Docteur Pierre Delafontaine, BP 279, 93205 Saint-Denis Cedex.
- (6) AP-HP Hôpital BICHAT-Claude Bernard, laboratoire de Parasitologie-Mycologie, 46 rue Henri Huchard, 75008 Paris Cedex 18.
- (7) AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, laboratoire de Parasitologie-Mycologie, 47-83 bd de l'hôpital 75651 Paris cedex 13.
- (8) Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Maison Blanche, Centre Hospitalier Universitaire, 45 rue Cognacq-Jay, 51092 Reims Cedex.
- (9) Les membres du réseau du Centre National de Référence de la Toxoplasmose sont listés à la fin de l'article.

## I. - INTRODUCTION

La toxoplasmose est une affection ubiquitaire due à *Toxoplasma gondii*, protozoaire intracellulaire. Lorsqu'elle survient au cours de la grossesse, elle peut entraîner des atteintes plus ou moins graves chez le fœtus. Le risque de transmission augmente avec l'âge gestationnel alors que la gravité de l'atteinte fœtale diminue au cours de la grossesse. En effet, en cas de séroconversion au cours du premier trimestre, le risque de toxoplasmose congénitale est de 4 à 14 % se traduisant par des atteintes sévères. Ce risque atteint 70 à 80 % au cours du troisième trimestre mais se traduit en général par des formes infra-cliniques chez le nouveau né (1).

La séroprévalence de la toxoplasmose en France chez les femmes en âge de procréer a été estimée à 43,8 % en 2003 lors d'une enquête réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) (2).

Un système de surveillance de la toxoplasmose congénitale par notification des cas a été mis en place en 2007 par le Centre National de Référence (CNR) de la toxoplasmose en collaboration avec l'InVS. L'analyse des notifications en 2007 (272 cas dont 234 enfants nés vivants) a permis de déterminer une prévalence de la toxoplasmose congénitale à la naissance de 0,29 pour mille naissances et celle des formes graves à 0,01 pour mille naissances en 2007 (3).

La primo-infection toxoplasmique est bénigne ou cliniquement inapparente dans plus de 80 % des cas, c'est pourquoi la sérologie représente la base du dépistage et du diagnostic de la toxoplasmose (4). La détermination du statut immunitaire de la future mère vis-à-vis du toxoplasme avant la conception permettrait de limiter les difficultés d'interprétation des sérologies au cours de la grossesse.

## II. - DÉPISTAGE ET PRÉVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE EN FRANCE

La prévention de la toxoplasmose congénitale repose en France sur un programme de surveillance sérologique des femmes enceintes, obligatoire depuis 1978. Ce programme a pour objectifs d'établir le statut immunologique de la patiente vis-à-vis de la toxoplasmose, d'identifier les femmes enceintes non immunes afin de limiter le risque de contamination au cours de la grossesse (par des mesures d'hygiène alimentaire) et de diagnostiquer le plus précocement possible une séroconversion maternelle en cours de grossesse afin de proposer une prise en charge adaptée. La circulaire ministérielle du 27 septembre 1983 recommande l'information des femmes enceintes non immunes sur les moyens de prévention contre la toxoplasmose.

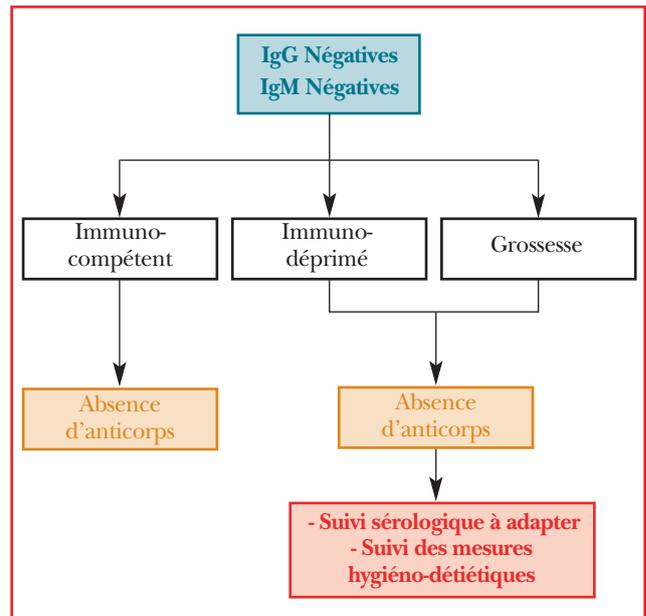


Fig. 1 - Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG négatives.

## III. - MESURES HYGIÈNO-DIÉTÉTIQUES

Parmi les mesures préconisées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) en 2005 et reprises dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) publié en octobre 2009 (5), on distingue :

– Les mesures indispensables dont l'efficacité est prouvée :

- ▀ Bien cuire la viande dans toute son épaisseur à une température de 67°C. En pratique, une viande bien cuite a un aspect extérieur doré, voire marron, avec un centre rose très clair, presque beige et ne laisse échapper aucun jus rosé. L'efficacité de la cuisson au four à micro-ondes pour détruire les kystes n'est pas prouvée.
- ▀ Laver à grande eau les fruits et légumes consommés crus (radis, salade, fraises, champignons...).
- ▀ Se laver les mains, surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre, après avoir jardiné et avant chaque repas.
- ▀ Porter des gants pour jardiner ou pour tout contact avec de la terre.
- ▀ Faire laver, chaque jour, par une autre personne, le bac à litière du chat avec de l'eau bouillante, ou porter des gants.
- ▀ Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail.

– Les mesures complémentaires recommandées :

- ▀ Congeler les denrées d'origine animale à des températures inférieures à -18°C (congélation pendant au moins 3 jours à -18°C).

Lors des repas en dehors du domicile, ne consommer que de la viande bien cuite ; éviter les crudités et préférer les légumes cuits.

– À titre de précaution, sont déconseillés les aliments suivants :

- ▀ Lait de chèvre cru.
- ▀ Viande marinée, saumurée ou fumée.
- ▀ Huîtres, moules et autres mollusques consommés crus.

#### IV. - LÉGISLATION APPLICABLE AU LABORATOIRE POUR LE SÉRODIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE

Le décret 92-144 du 14 février 1992 impose un dépistage sérologique de la toxoplasmose avant la fin du premier trimestre de la grossesse en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise, ainsi qu'un suivi sérologique mensuel des femmes enceintes séronégatives jusqu'à l'accouchement.

Dans la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM, 2004-4724), l'examen doit comporter le titrage d'au moins 2 isotypes différents d'immunoglobulines (dont les IgG) par au moins deux techniques. Un nouveau contrôle par au moins deux techniques différentes est préconisé en cas de taux limite ou de suspicion d'une infection récente. Cet examen est réalisé à l'initiative du directeur de laboratoire et doit comprendre au moins une technique différente de celle utilisée lors du premier examen. Une reprise en parallèle des deux sérums est préconisée en cas de séroconversion ou d'augmentation significative du taux des anticorps.

Le laboratoire doit en outre mentionner sur son compte-rendu la nature exacte des techniques utilisées avec leur valeur seuil, et a l'obligation de conserver à -30°C tous les sérums analysés pendant au moins 1 an. Le résultat doit être accompagné d'une interprétation du profil sérologique ainsi que des modalités du suivi sérologique, le cas échéant.

#### V. - TECHNIQUES UTILISÉES DANS LE DÉPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE

Le choix des techniques doit être fait en parfaite connaissance de la cinétique de production des anticorps afin d'interpréter au mieux les résultats sérologiques obtenus. On distingue les techniques de première intention,

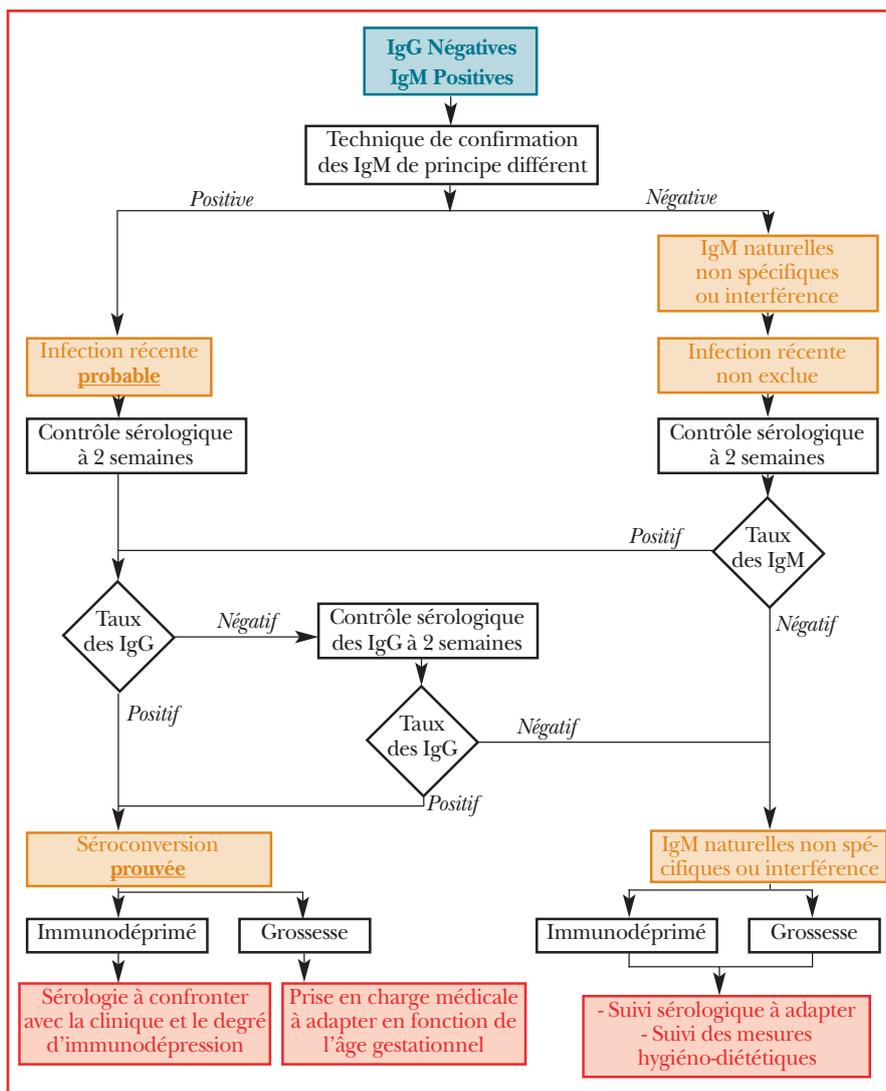


Fig. 2 - Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM positives et des IgG négatives.

ou de dépistage, et les techniques complémentaires de deuxième intention mises en œuvre lorsque les résultats obtenus par les tests de dépistage soulèvent un problème d'interprétation.

#### A) Les techniques de dépistage ou « de première intention »

De nombreuses techniques basées sur des principes immunologiques différents (agglutination, immunofluorescence, immunoenzymologie) peuvent être utilisées en première intention dans le sérodiagnostic de la toxoplasmose. Toutefois, à l'heure actuelle en France, la majorité des laboratoires utilise des techniques immunoenzymatiques automatisées de détection des IgG et des IgM pour effectuer ce dépistage.

Pour les IgG, les résultats sont exprimés en unités internationales (UI), ce qui peut être source de confusion. En effet, l'expression en UI suggère une standardisation des valeurs observées qui, en réalité, n'est pas le cas actuellement. En d'autres termes, il n'y a pas de correspondance stricte entre les titres obtenus par les multiples trousses

commercialisées qui font appel à des réactifs différents. Cette donnée doit impérativement être prise en compte lorsqu'il convient de comparer les titres en anticorps de sérums successifs, ce qui a été rappelé dans une note de l'Afssaps ([www.afssaps.fr/Infos de securite/Autres mesures de securite/Point sur la serologie de la toxoplasmose](http://www.afssaps.fr/Infos%20de%20securite/Autres%20mesures%20de%20securite/Point%20sur%20la%20serologie%20de%20la%20toxoplasmose)) qui indique que la cinétique des anticorps à partir de sérums successifs ne peut être interprétée correctement qu'au sein d'un même système analytique (ou même trousse de sérodiagnostic).

### B) Les techniques complémentaires

Ces techniques de deuxième intention ne sont réalisées qu'en présence de certains profils IgG/IgM observés à l'issue du dépistage, et ont pour objectifs de compléter et de clarifier l'interprétation sérologique afin d'adapter la prise en charge clinique et thérapeutique ultérieure. Elles sont multiples et leur choix de mise en œuvre est conditionné essentiellement par le profil IgG/IgM de dépistage. L'interprétation des résultats nécessite de bien connaître les limites propres à chaque méthode et elles sont en général réalisées au sein de laboratoires experts.

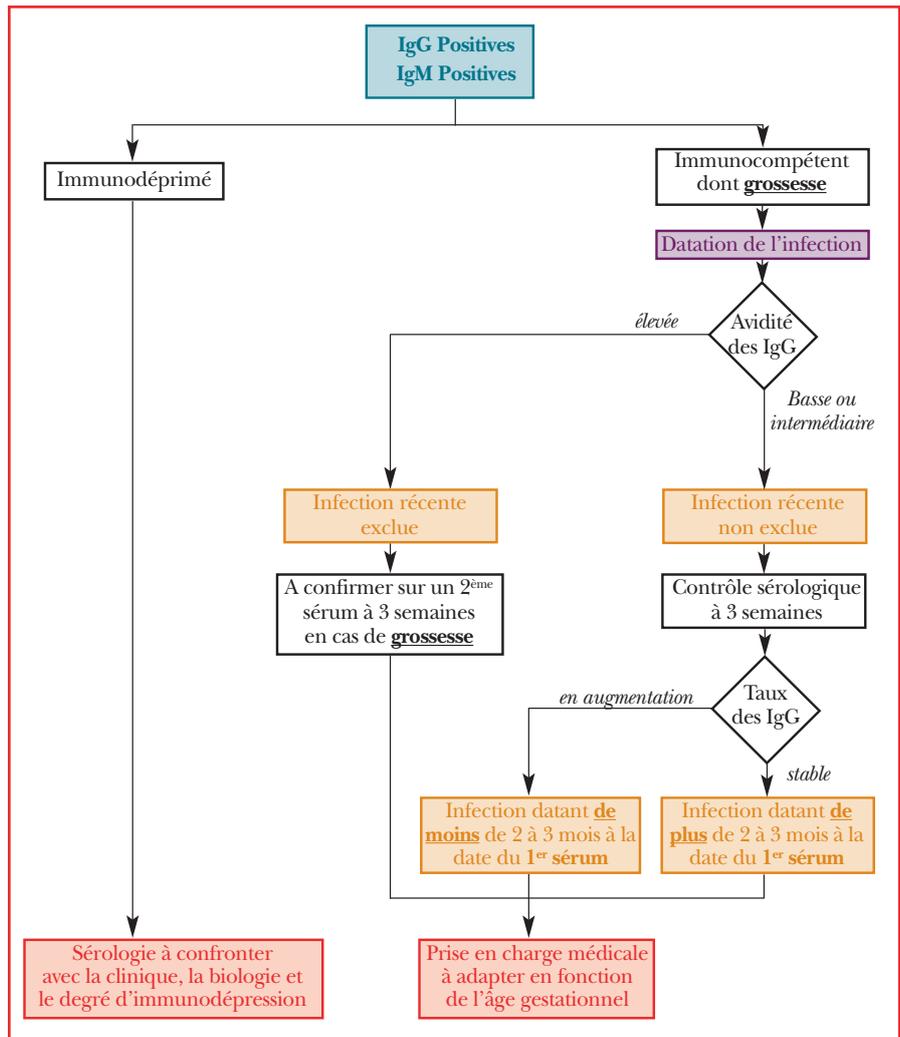


Fig. 3 - Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM et des IgG positives.

## VI. - CONDUITE À TENIR ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS SÉROLOGIQUES

### Situation 1 : absence de détection d'IgG et d'IgM (Figure 1)

On conclura à l'absence d'anticorps spécifiques chez le sujet. Dans le cas d'une femme enceinte, il conviendra de poursuivre une surveillance sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après, et de recommander le suivi strict des mesures hygiéno-diététiques. Dans le cas d'une femme en âge de procréer, il est utile de prévoir un contrôle sérologique lors de la prescription d'une contraception et à l'arrêt de celle-ci en cas de première sérologie négative.

### Situation 2 : absence de détection d'IgG mais avec détection d'IgM (Figure 2)

Il convient alors de réaliser une seconde technique de détection des IgM de principe différent. Deux situations peuvent ensuite se présenter :

- Si la technique de confirmation est négative et qu'il s'agit d'un premier sérum, la présence d'IgM avec une seule technique peut correspondre à des IgM naturelles non spécifiques détectant des antigènes ubiquitaires (6) ou à une interférence (7). Cependant, les performances des techniques détectant des IgM sont variables surtout en terme de précocité de détection. Un début de séroconversion ne peut être totalement exclu et la sérologie doit être contrôlée sur un 2<sup>ème</sup> sérum espacé de 1 à 2 semaines. Si les résultats du deuxième sérum sont identiques au premier, l'hypothèse première d'IgM naturelles ou d'une interférence tend à se confirmer. Cette hypothèse sera d'autant plus facilement confortée que le délai entre les 2 prélèvements est important. Pour une femme enceinte il convient de poursuivre la surveillance sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement et un mois après, et de recommander le suivi des mesures hygiéno-diététiques.
- Si la technique de confirmation est positive et qu'il s'agit d'un premier sérum, une infection récente est très probable. Cependant la présence d'IgM positives, même avec 2 techniques, n'exclut pas définitivement l'hypo-

thèse de la présence d'IgM naturelles non spécifiques ou d'une interférence. En effet les deux techniques peuvent en théorie présenter les mêmes défauts de spécificité (7). Ainsi il est recommandé que la technique complémentaire de confirmation soit d'un principe totalement différent. Si une infection récente est évoquée, un contrôle sérologique dans un délai de 1 à 2 semaines, puis un suivi rapproché, sont à mettre en place jusqu'à la confirmation ou non de la séroconversion.

Une séroconversion toxoplasmique ne peut être confirmée que par l'apparition d'IgG spécifiques qui survient dans un délai inférieur à 1 mois dans la majorité des cas, ce délai pouvant varier en fonction des techniques utilisées et de la mise en place éventuelle d'un traitement (8). Dans le cas d'une femme enceinte, des mesures diagnostiques et thérapeutiques de la toxoplasmose congénitale, adaptées à l'âge gestationnel, doivent être mises en place après discussion avec le clinicien.

Si les résultats du deuxième sérum sont identiques à ceux du premier (IgG négatives et IgM positives par 2 techniques différentes), il s'agit d'IgM naturelles non spécifiques ou d'une interférence et il convient là aussi de poursuivre la surveillance sérologique. Par contre, si en complément des IgM, une apparition d'IgG est observée lors de ce contrôle, il s'agit alors d'une séroconversion avérée et chez une femme enceinte, une prise en charge médicale adaptée à l'âge gestationnel doit être instaurée dès cette confirmation du diagnostic.

### Situation 3 : présence d'IgG et d'IgM (Figure 3)

Pour la femme enceinte, il est nécessaire de dater l'infection par rapport au début de la grossesse. Il convient de rechercher des sérums ou des résultats antérieurs et, en absence d'antériorité il est recommandé de réaliser une mesure de l'avidité des IgG si le titre des IgG le permet.

- Si l'avidité des IgG est élevée, on pourra exclure une infection récente (en fonction de la période d'exclusion du réactif utilisé). En cas de grossesse, un contrôle de confirmation à 3 semaines est recommandé. Si le titre des IgG est stable, on conclura à une infection ancienne. Les résultats sont à interpréter en fonction de la date de début de la grossesse et la prise en charge médicale doit être adaptée à l'âge gestationnel.
- Si l'avidité des IgG est intermédiaire ou basse, ces résultats

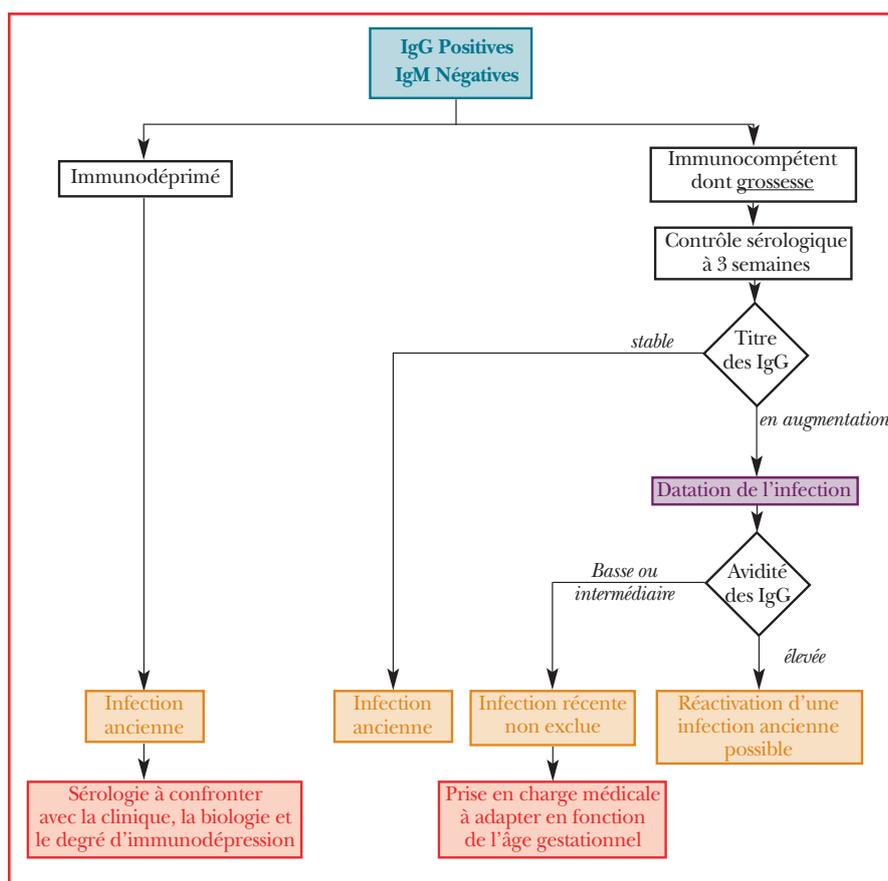


Fig. 4 - Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG positives.

tats ne permettent pas d'exclure une infection récente et seule la cinétique des anticorps réalisée sur un deuxième prélèvement à 3 semaines d'intervalle permettra de dater l'infection. En présence d'IgG stables, on pourra conclure à une infection datant probablement de plus de 2 ou 3 mois par rapport à la date du premier sérum (en fonction du réactif utilisé). Si une augmentation significative des IgG (doublement du titre en UI/mL) est observée, l'infection date alors de moins de 2 à 3 mois. La prise en charge de la femme enceinte sera à adapter en fonction de l'âge gestationnel.

### Situation 4 : présence d'IgG positives et absence d'IgM (Figure 4)

En absence d'antériorité lors de la grossesse, il convient de contrôler la sérologie sur un second sérum prélevé à 3 semaines d'intervalle. Si le titre des IgG est stable, on conclura à une infection ancienne. Si le titre des IgG augmente, il est recommandé de dater l'infection par la détermination de l'avidité des IgG sur le premier sérum (si le titre le permet). En cas d'avidité élevée, on pourra conclure à une probable réactivation sérologique d'une infection ancienne. Si l'avidité est intermédiaire ou basse, une infection récente sans IgM ou avec IgM fugaces ne peut être exclue et la prise en charge médicale devra être adaptée à l'âge gestationnel.

### Situation 5 : présence d'IgG équivoques et d'IgM négatives (Figure 5)

Ce profil sérologique associant un titre en IgG équivoque (dans la zone grise de la technique employée) et l'absence d'IgM, soulève le problème du statut immunitaire exact du patient vis-à-vis du toxoplasme, et donc, dans le cas particulier d'une femme enceinte, de la justification à poursuivre ou non sa surveillance lors de sa grossesse. En pratique, face à ce profil sérologique, il est recommandé de réaliser une deuxième technique de détection des IgG de principe différent.

- Si la deuxième technique est négative, on conclura à l'absence d'anticorps spécifiques. Il conviendra alors de poursuivre le suivi sérologique chez la femme enceinte jusqu'à l'accouchement, ainsi qu'un mois après. Ce suivi sera assorti des recommandations hygiéno-diététiques décrites. Dans le cas d'une femme en âge de procréer, il sera conseillé un contrôle sérologique lors de la prescription d'une contraception, ainsi qu'à l'arrêt de cette dernière.
- Si la deuxième technique est positive, on conclura à une infection ancienne probable. Ces résultats sont à confirmer chez la femme enceinte sur un sérum prélevé à 3 semaines d'intervalle.
- Si la deuxième technique est équivoque, il est recommandé de transmettre le sérum à un laboratoire expert pour la réalisation de techniques complémentaires.

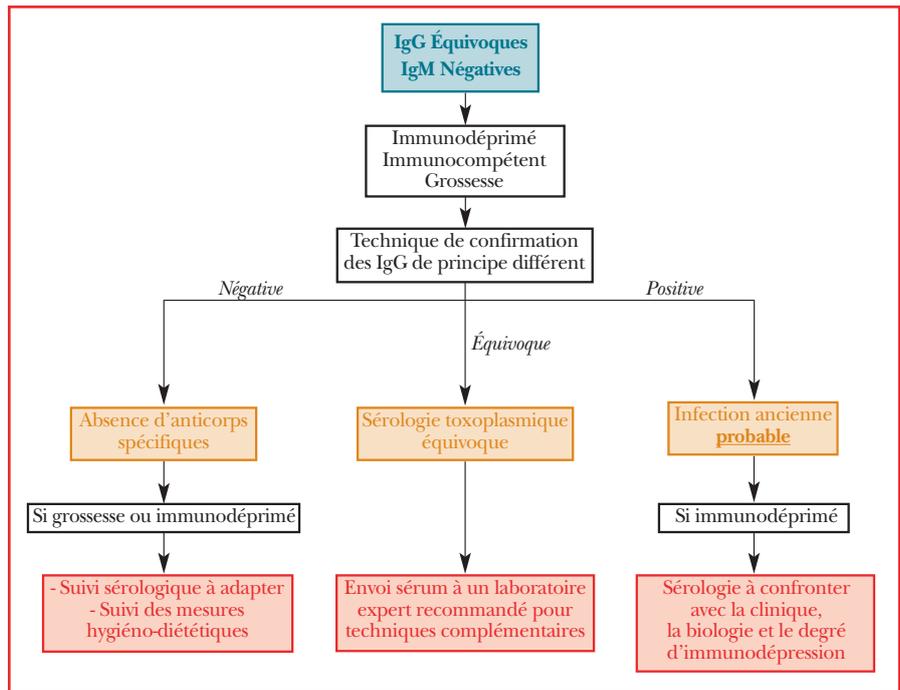


Fig. 5 - Interprétation et conduite à tenir face à une sérologie de la toxoplasmose avec des IgM négatives et des IgG équivoques.

Comme le montre l'évaluation du programme de surveillance nationale publiée récemment par le CNR (3), le bilan de la politique de prévention de la toxoplasmose congénitale mise en place en 1978 est globalement positif, se traduisant notamment par un taux très faible de formes symptomatiques et l'extrême rareté des formes graves à la naissance. Des efforts restent cependant à fournir sur le plan biologique, et c'est dans ce contexte que s'inscrit cette publication qui vise à homogénéiser les pratiques d'interprétation du sérodiagnostic de la toxoplasmose en France afin d'améliorer encore la surveillance des femmes enceintes et, par la même, la prévention de la toxoplasmose congénitale.

### Remerciements

Nous remercions Thomas Steinmetz pour la mise en forme iconographique et son implication dynamique dans la réalisation des objectifs du CNR ainsi que l'ensemble des membres du réseau pour leur contribution à la réalisation de ce document.

Liste des membres et des centres (par ordre alphabétique) du Centre National de Référence sur la toxoplasmose : A. Totet (CHU Amiens), B. Cimon (CHU Angers), E. Scherrer (CHU Besançon), B. Couprie (CHU Bordeaux), G. Nevez and D. Quinio (CHU Brest), C. Duhamel (CHU Caen), B. Carne (CHU Cayenne), A. Bonnin, B. Cuisenier and F. Dalle (CHU Dijon), M.P. Brenier-Pinchart, H. Fricker-Hidalgo and H. Pelloux (CHU Grenoble), S. Azia (CHU Guadeloupe), L. Delhaes (CHU Lille), D. Ajzenberg and M.L. Dardé (CHU Limoges), J. Franck and R. Piarroux (CHU Marseille), N. Desbois (CHU Martinique), P. Bastien and F. Pratlong (CHU Montpellier), M. Machouart (CHU Nancy), F. Gay-Andrieu (CHU Nantes), N. Ferret and P. Marty (CHU Nice), S. Houze (CHU Paris)

### VII. - CONCLUSION

Le biologiste est souvent confronté à des difficultés d'interprétation dans le sérodiagnostic de la toxoplasmose, notamment lors de la surveillance chez la femme enceinte. Or, c'est une étape essentielle dans la prévention de la toxoplasmose congénitale car, à partir des conclusions de l'analyse sérologique, découle toute la conduite à tenir ultérieure, à la fois prénatale et postnatale. Ce guide a ainsi pour objectif d'aider les biologistes praticiens polyvalents à adopter la démarche la plus adaptée face aux problèmes quotidiens posés par le diagnostic sérologique de la toxoplasmose.

N'ont pas été traitées dans ce guide, l'interprétation des résultats sérologiques lors du suivi des enfants suspects de toxoplasmose congénitale et l'interprétation du diagnostic de la toxoplasmose oculaire. Ces cas particuliers qui requièrent le plus souvent l'intervention d'un laboratoire spécialisé, feront l'objet d'un travail complémentaire au sein du CNR.

Bichat), T. Ancelle and H. Yera (CHU Paris Cochin), F. Derouin, J.F. Garin and J. Menotti (CHU Paris St Louis), S. Brun and L. Paris (CHU Paris Salpêtrière), N. Godineau (CHU Paris St Denis), P. Roux (CHU Paris St Antoine), J. Berthonneau and M.H. Rodier (CHU Poitiers), D. Aubert, C. Chemla and I. Villena (CHU Reims), F. Gangneux (CHU Rennes), L. Favennec (CHU Rouen), P. Flori (CHU St Etienne), E. Candolfi, D. Filisetti and O. Villard (CHU Strasbourg), M.H. Bessières and S. Cassaing (CHU Toulouse), T.H. Duong (CHU Tours).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008, **47** (4) : 554-566.
- (2) Berger F. La toxoplasmose en France chez la femme enceinte : séroprévalence et estimation de l'incidence à partir d'enquêtes nationales. Université Paris XI 2005.
- (3) Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brezin AP, Thulliez P, Wallon M, King L, Goulet V. Congenital toxoplasmosis in France in 2007 : first results from a national surveillance system. *Euro Surveill* 2010, **15** (25).
- (4) Montoya JG: Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002, **185** Suppl 1 : S73-82.
- (5) Haute Autorité de Santé : Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. In: Recommandations en santé publique. Saint Denis La Plaine, 2009.
- (6) Konishi E. Naturally occurring immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii* in Japanese populations. *Parasitology* 1991, **102** Pt 2 : 157-162.
- (7) Garry DJ, Elimian A, Wiencek V, Baker DA. Commercial laboratory IgM testing for *Toxoplasma gondii* in pregnancy: a 20-year experience. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005, **13** (3) : 151-153.
- (8) Meroni V, Genco F, Tinelli C, Lanzarini P, Bollani L, Stronati M, Petersen E. 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* 2009, **16** (10) : 1517-1520.