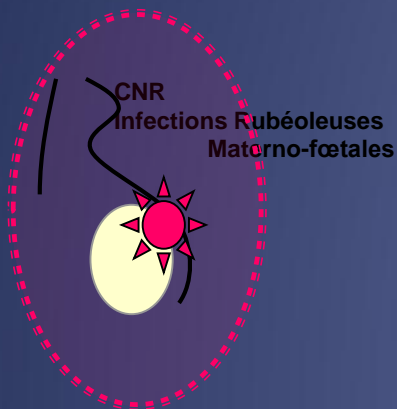


Toxoplasmose Rubéole



Christelle VAULOUP-FELLOUS

Faculté de Médecine Paris Sud

Service de Virologie du GH – Hôpitaux Universitaires Paris-Sud

CNR Infections Rubéoleuses Materno-fœtales

christelle.vauloup@aphp.fr

La toxoplasmose

- 55% de femmes non immunisées
- Asymptomatique ou symptômes peu spécifiques
- Incidence pendant la grossesse : 1000 cas/ans
- Infections congénitales < 300 cas/an (>80% asymptomatiques)
- **Dépistage systématique recommandé**

Risque foetal

- Transmission 10 à 80% selon le terme (moyenne 30%)
- > 80% des infections foetales sont asymptomatiques
- Infection foetale symptomatique:
 - Chorioretinite
 - Hydrocéphalie
 - Calcifications intracrâniennes

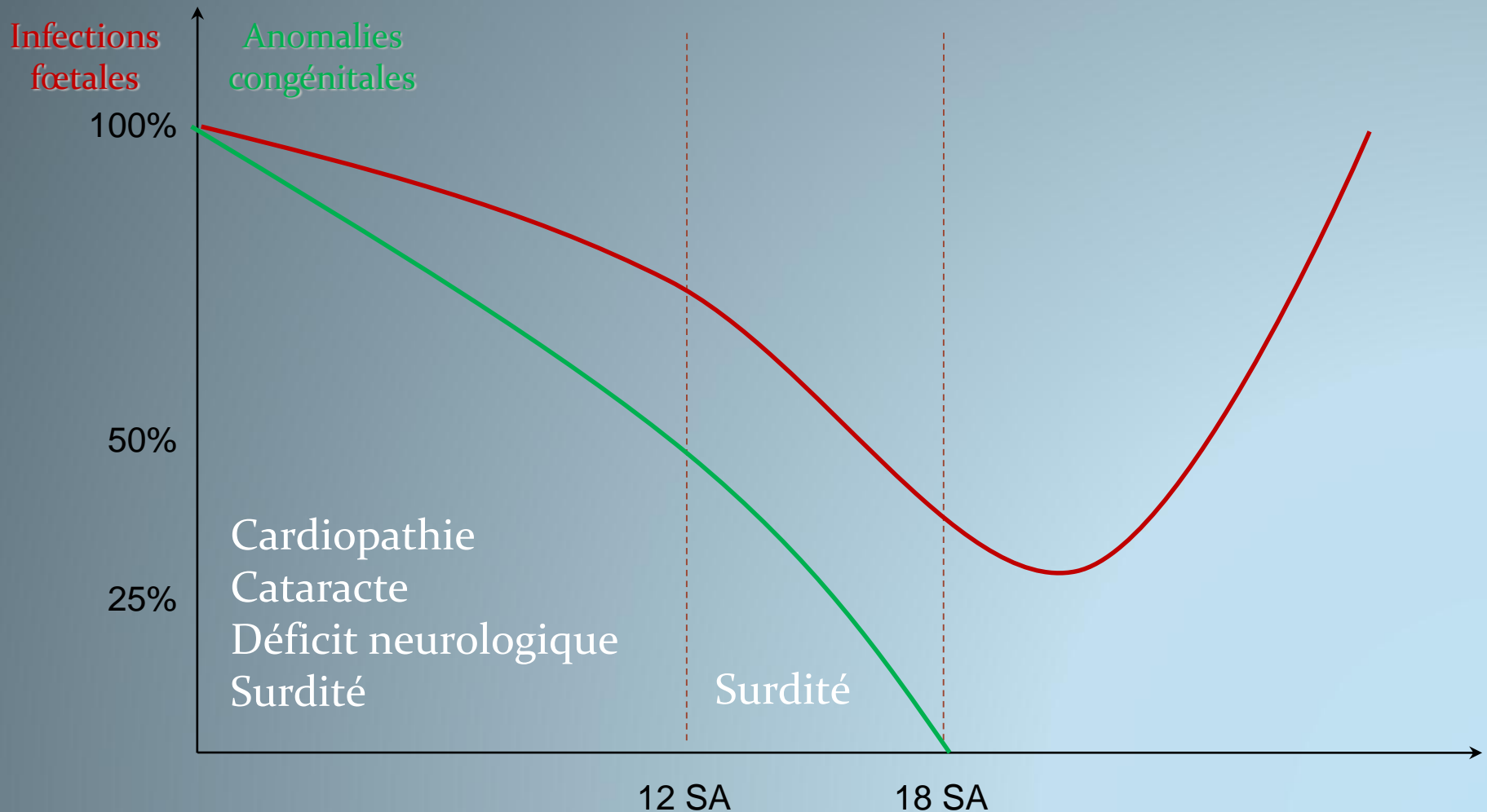
Mesures de prévention pour les femmes seronégatives

- Manger de la viande bien cuite ou préalablement congelée
- Éviter les fruits de mer consommés crus
- Eplucher ou bien laver les légumes, les fruits et les plantes aromatiques avant consommation
- Se laver les mains régulièrement en particulier après un contact avec la terre (jardinage), ou des aliments
- Éviter ou mettre des gants pour changer une litière de chat

La rubéole

- Séroprévalence > 95% (*femmes 18-40 ans*)
- Asymptomatique dans 50% des cas
- Incidence pendant la grossesse : 20 cas/an en France (2005-2010)
- 0-2 cas de RCM /an en France; IMG < 10 (2005-2010)
- Réinfection/ Vaccination: risque quasi nul
- **Dépistage systématique recommandé**

Conséquences cliniques de la transmission materno-fœtale



Recommandations vaccinales

Avis du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France (2015)

- ❖ Première vaccination (filles et garçons) avec le ROR:
 - à 12 mois
- ❖ Seconde vaccination (filles et garçons) avec le ROR:
 - entre 16 et 18 mois (<24)
- ❖ Deux doses de ROR chez les enfants, à un mois d'intervalle, en l'absence de vaccination antérieure avec le ROR
- ❖ Rattrapage avec le **ROR** pour les jeunes filles et les jeunes femmes non immunisées

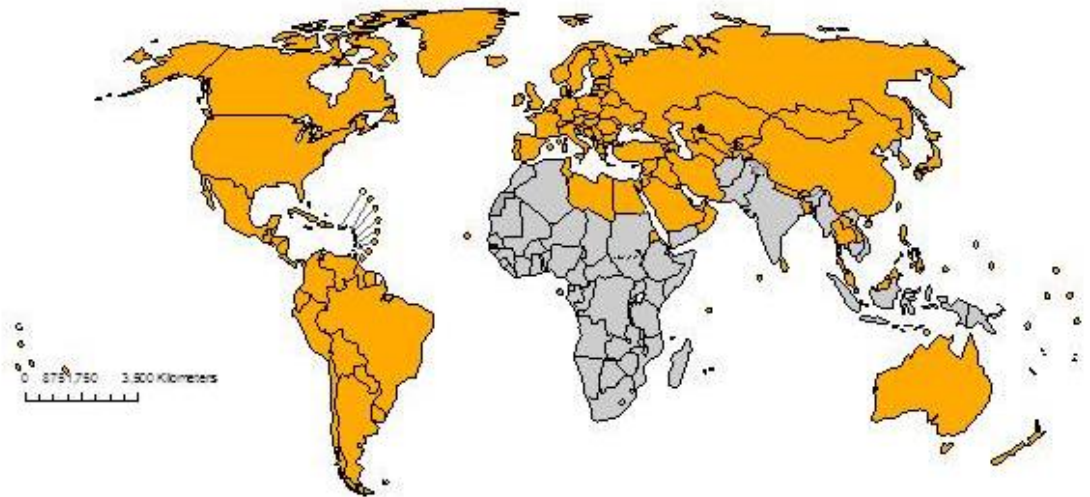
Vaccination dans le monde

Countries using rubella vaccine in their national immunization system

2012

134 countries

44% of birth cohort



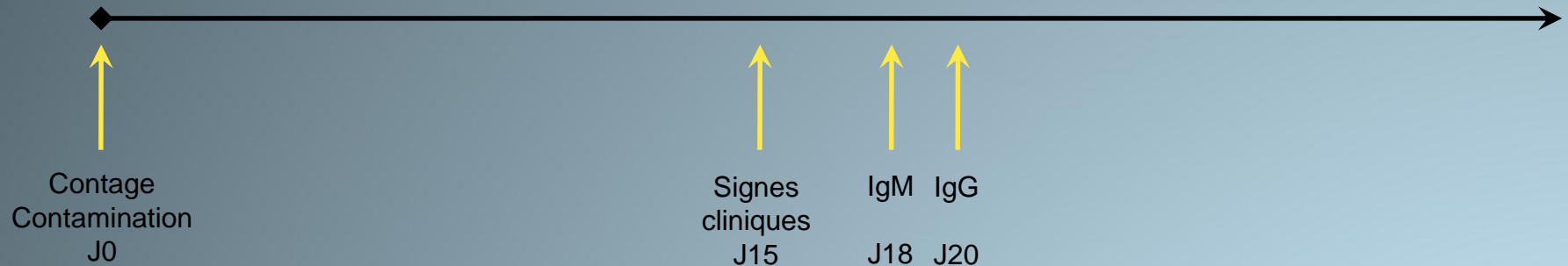
Source: WHO/IVB database and the "World Population Prospects: the 2010 Revision", New York, UN

194 WHO Member States. Date of slide: 26 July 2013

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2013. All rights reserved



Primo-infection maternelle



Au moment des signes cliniques, la sérologie peut être négative

En cas de primo-infection, les IgM apparaissent toujours avant les IgG

Diagnostic sérologique de l'infection maternelle

Séroconversion ?

Titre élevé d'IgG spécifiques ?

Signification d'un titre stable ?

Augmentation du titre des anticorps ?

Présence d'IgM spécifiques ?

Signification de l'absence d'IgM spécifiques ?



Séroconversion

Définition

1^{er} plvt: IgG -
2^{ème} plvt: IgG +

Circonstances

- Primo-infection
- Vaccination (rubéole)
- Discordance en techniques
- Variation du titre d'IgG autour du seuil - stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire
- Ac transmis de façon passive

Séroconversion (1)



Rubéole

Date	IgG spécifiques (UI/mL) (seuil: 10UI/mL)
02.06	Négatif: < 10 (6)
13.06	Positif: 110
19.06	Positif: 130

Date	IgM spécifiques (seuil: 1,2)	Avidité
02.06	Négatif (0.16)	
13.06	Equivoque (1.1)	88% (forte)
19.06	Positif (1.4)	91% (forte)

Séroconversion (2)

Madame L.

❖ Mai 2009, première grossesse

- sérologie rubéole, 30 juin, laboratoire A: < 10 UI/mL

Béclère: 10,5 UI/mL
seuil: 15 UI/mL

❖ FCS, juillet 2009

- Pas de vaccination

❖ Nouvelle grossesse, octobre 2009

- sérologie rubéole, 2 novembre, laboratoire B: 10 UI/mL

- sérologie rubéole, 10 décembre, laboratoire C: 224 UI/mL

Béclère: 11,7 UI/mL
seuil: 15 UI/mL

Explication (1)

Vérification de la spécificité des RV-IgG

Blot	DxI		Architect		VIDAS		Enzygnost		LXL		Cobas 6000		Centaur		Serion	
	Beckmann-Coulter		Abbott		bioMérieux		Siemens		Diasorin		Roche		Siemens			
	E: 10-14		E: 5-9		E: 10-15		E: 5-6		E: 5-9		N<10		E: 5-10		E: 10-20	
P	11,1	E	1,8	N	13	E	16	P	21,9	P	4,3	N	42,1	P	28,4	P
P	12,8	E	4,3	N	13	E	6	E	5,4	E	11,6	P	11,1	P	7,36	N
P	12,2	E	4,1	N	11	E	5	E	8,8	E	10,5	P	25,1	P	14,5	E
P	9,4	N	5	E	10	E	6	E	3,5	N	60,4	P	10,7	P	8,11	N
P	9,8	N	7,6	E	13	E	8	P	5,5	E	5	N	11,7	P	10,8	E
P	7,7	N	4,8	N	9	N	5	E	6,3	E	61,1	P	13,3	P	9,35	N
P	6,8	N	4,2	N	7	N	5	E	<3	N	11,8	P	9,3	E	6,1	N
P	8,9	N	5	E	14	E	8	P	5,7	E	41,2	P	17,1	P	10,6	E
P	8,3	N	4,8	N	11	E	8	P	8,8	E	11,4	P	13,6	P	12,1	E
P	12	E	4,1	N	12	E	7	P	8,6	E	7,7	N	23,5	P	12,5	E
P	12,2	E	7	E	10	E	13	P	4,9	N	500	P	14,1	P	10,8	E
P	9,5	N	6,1	E	12	E	8	P	4,4	N	19,2	P	7,4	E	11,4	E

Explication (2)



Toxo

Techniques	I Moyenne UI/ml	II Moyenne UI/mL	III Moyenne UI/mL
Abbott Architect (3)	35	13	3.8
Abbott AxSYM (3)	64	23	-
Siemens Immulite (8)	196	49	7
Beckman Access/DXI (10.5)	219	75	11.6
bioMérieux Vidas (8)	189	73	8
DiaSorin Liaison XL (8.8)	200	70	164
Roche Cobas 6000/Elecsys/ Modular (30)	2015	387	110

Signification d'un titre élevé: AUCUNE

Explication (3)

Résultats identiques quelle que soit la technique utilisée ??

Pourquoi ???

❖ Les antigènes



Virus
Protéines recombinantes
(« virus like particle », E1)

❖ Les anticorps



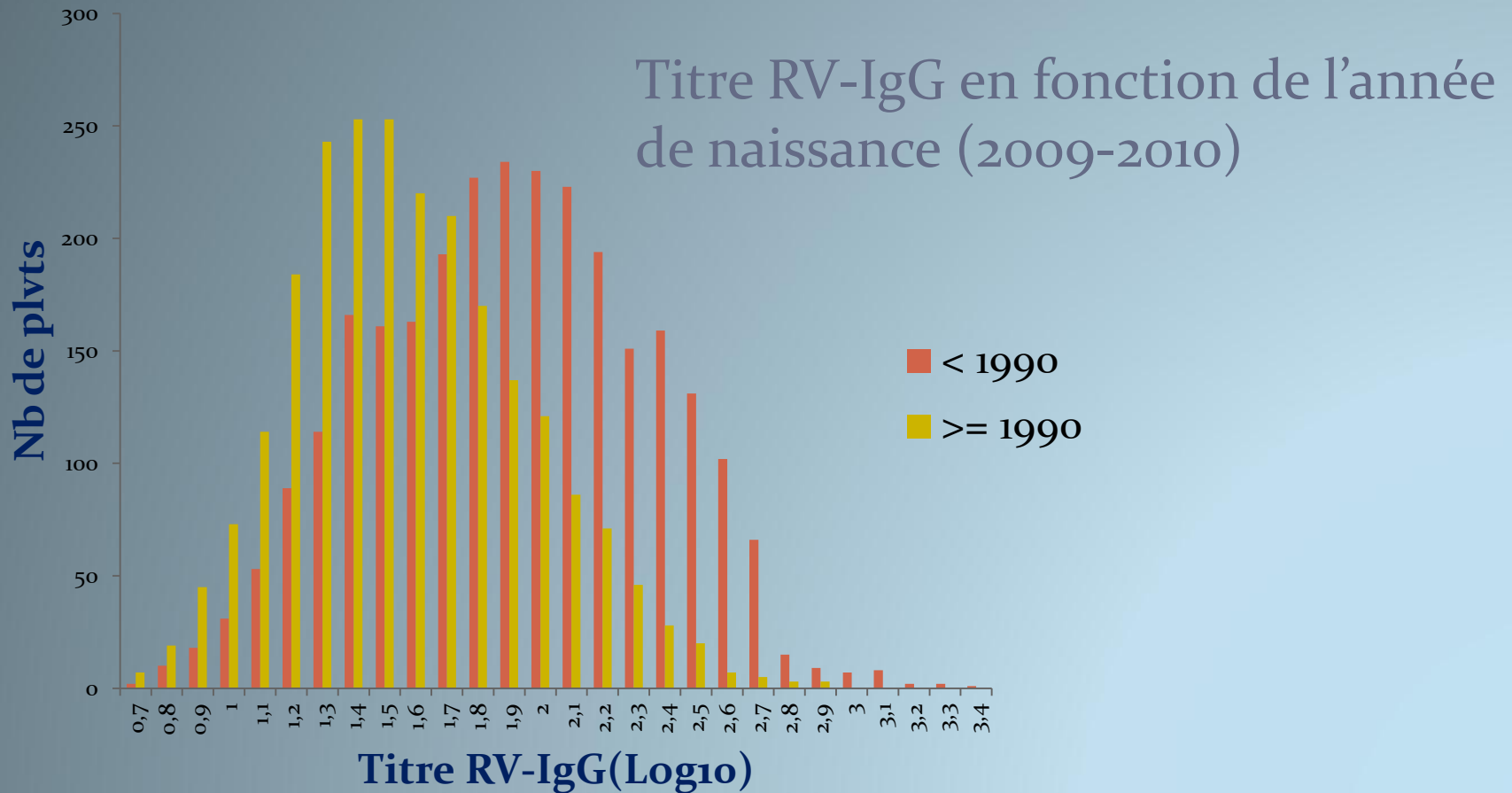
Spécificité, Concentration
Affinité, Origine, Marquage...

❖ Le format de la réaction



Indirect, Compétition
Immunocapture ...

Explication (4)



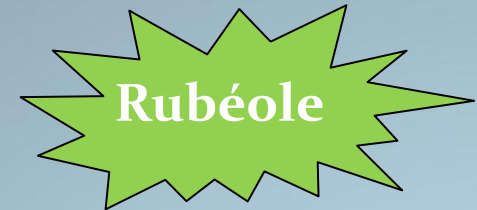
Stabilité des anticorps

=> Infection ancienne ?



Stabilité des anticorps (1)

- Date de grossesse: 10-04-10
- Eruption: 14-04-10



Date	IgG ELISA II seuil: 15 UI/mL	IgM seuil: 1.2
14.04.05	1	0.15
30.04.05	143	10.75
21.05.05	192	3.75

Pour les infections virales
**un titre stable d'anticorps ne permet pas d'exclure une primo-
infection récente**

Stabilité des anticorps (2)

Toxoplasmose

Titres stables d'anticorps sur 2 sérums
prélevés à un mois d'intervalle



Infection > 2 mois
(à partir du sérum le plus ancien)

Augmentation du titre des anticorps

Définition

Doublement du titre à 3 semaines d'intervalle

Circonstances

- Primo-infection
- Vaccination (rubéole)
- Stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire

Présence d'IgM spécifiques

« Toujours » observée dans les primo-infections récentes

Mais également et plus fréquemment suite à :

- la persistance des IgM
- une vaccination (rubéole)
- une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire

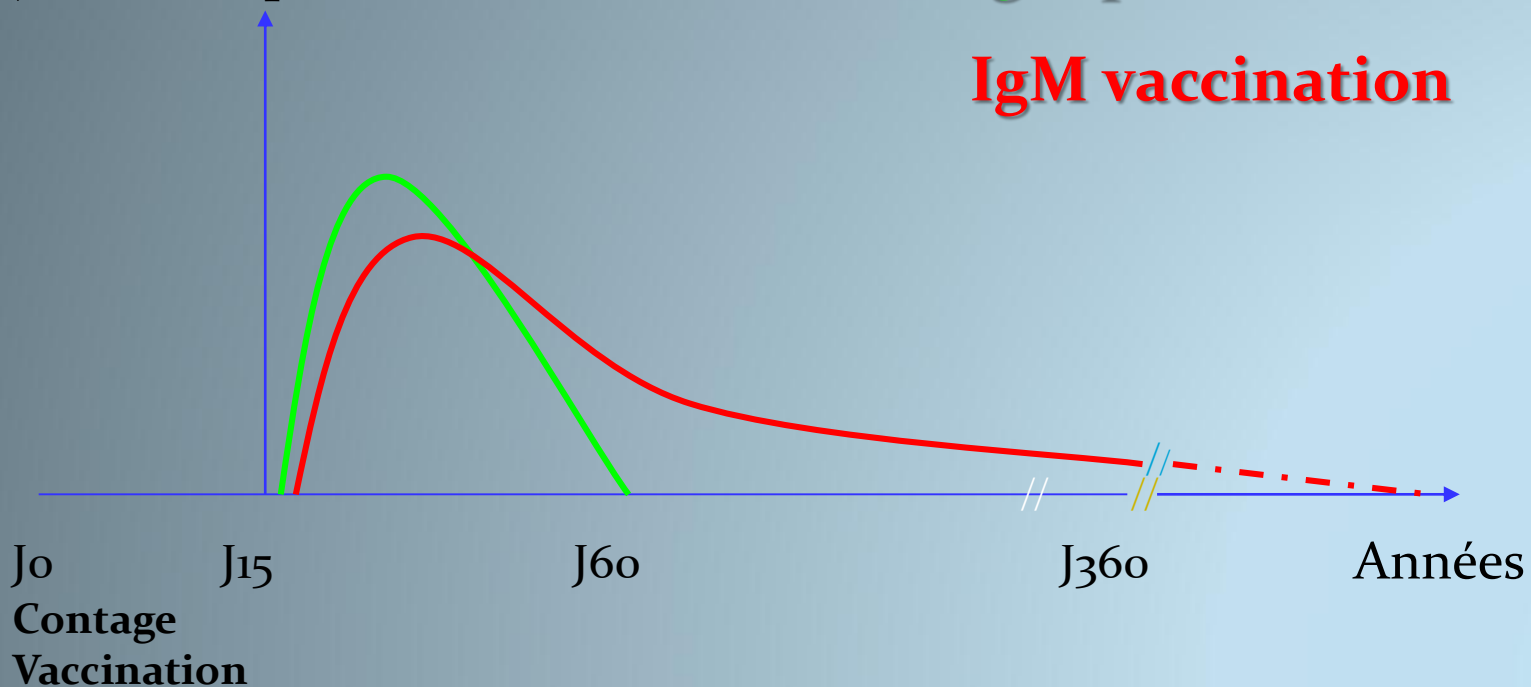
Persistance d'IgM spécifiques (1)

Rubéole

Eruption

IgM primo-infection

IgM vaccination



Persistance d'IgM spécifiques (4)



-Habituellement, des mois, voire des années

-IgM transitoires (moins d'un mois)

1⁰% des primo-infections ?

Stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire

Date	CMV Seuil G: 0,6 Seuil M: 30	HSV Seuil G: 1,1 Seuil M: 1,1	Parvo B19 Seuil G: 1,1 Seuil M: 1,1	Toxo Seuil G: 10.5 Seuil M: 1.0	Rubéole Seuil G: 15 Seuil M: 1,2	EBV Seuil EBV G: 20 Seuil VAC G: 40 Seuil VAC M: 20
08/09/11	G: <0,2 M: <8	G: 5,7 M < 0,5	G: 22 M: 0,1	G: 0.0 M: 0.1	G: 14,3 M: 0.23	EBNA G 175 VCA G 143 VAC M < 10
18/12/11	G: < 0,2 M: 14,9	/	/	G: 0.0 M: 0.1	G: 11.6 M: 0.20	
27/12/11	G: 0,4 M: 143	G: 7,4 M: 1,3	G: 32,9 M: 6,2	G: 0.0 M: 0.1	G: 22.8 M: 2.18	EBNA G 210 VCA G 277 VCA M 62.8
04/01/12	G: 1 M: 175 Avidité: très faible	G: 7,8 M: 3,3	G: 32 M: 7,3	G: 0.0 M: 0.0	G: 18.6 M: 2.16	EBNA G 221 VCA G 205 VCA M 141
18/01/12	G: 1.5 M: >240 Av faible	G: 5.2 M: 1,3	G: 26.3 M: 3.3	G: 0.1 M: 0.1	G: 19 M: 1.80	EBNA G 210 VCA G 144 VCA M >160
15/02/12	G: 1.4 M: 106 Av faible		G: 28.4 M: 2.4	G: 0.0 M: 0.1	G: 15.8 M: 0.18	EBNA G 203 VCA G 177 VCA M 88.4

Conduite à tenir...

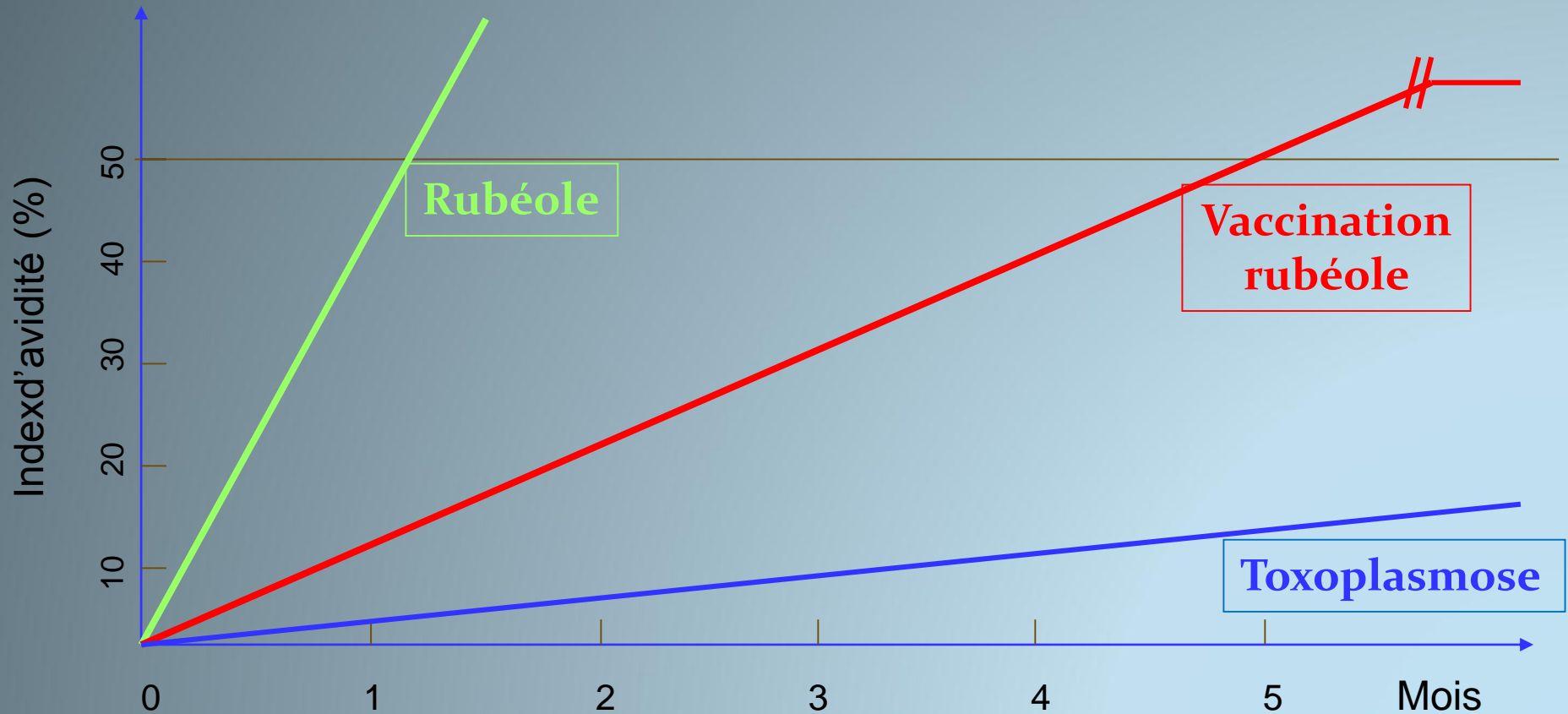
- Séroconversion
- Augmentation du titre des Ac
- Présence d'IgM

=> Examens complémentaires : mesure de l'avidité des IgG

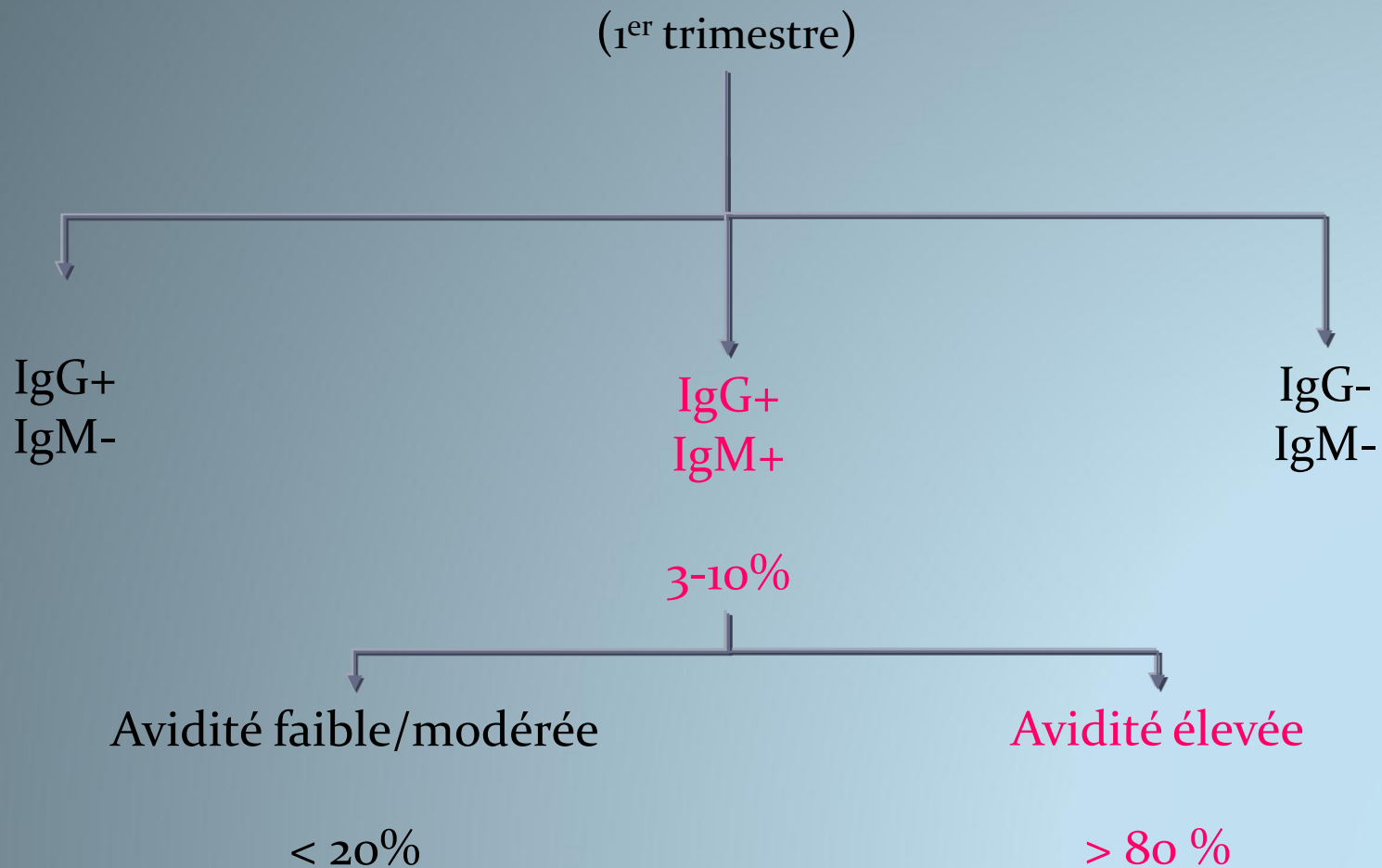
fonction de :

- l'ancienneté de l'infection
- de la technique utilisée
- du patient testé
- du germe en cause

Mesure de l'avidité des IgG



Présence d'IgM et mesure de l'avidité des IgG



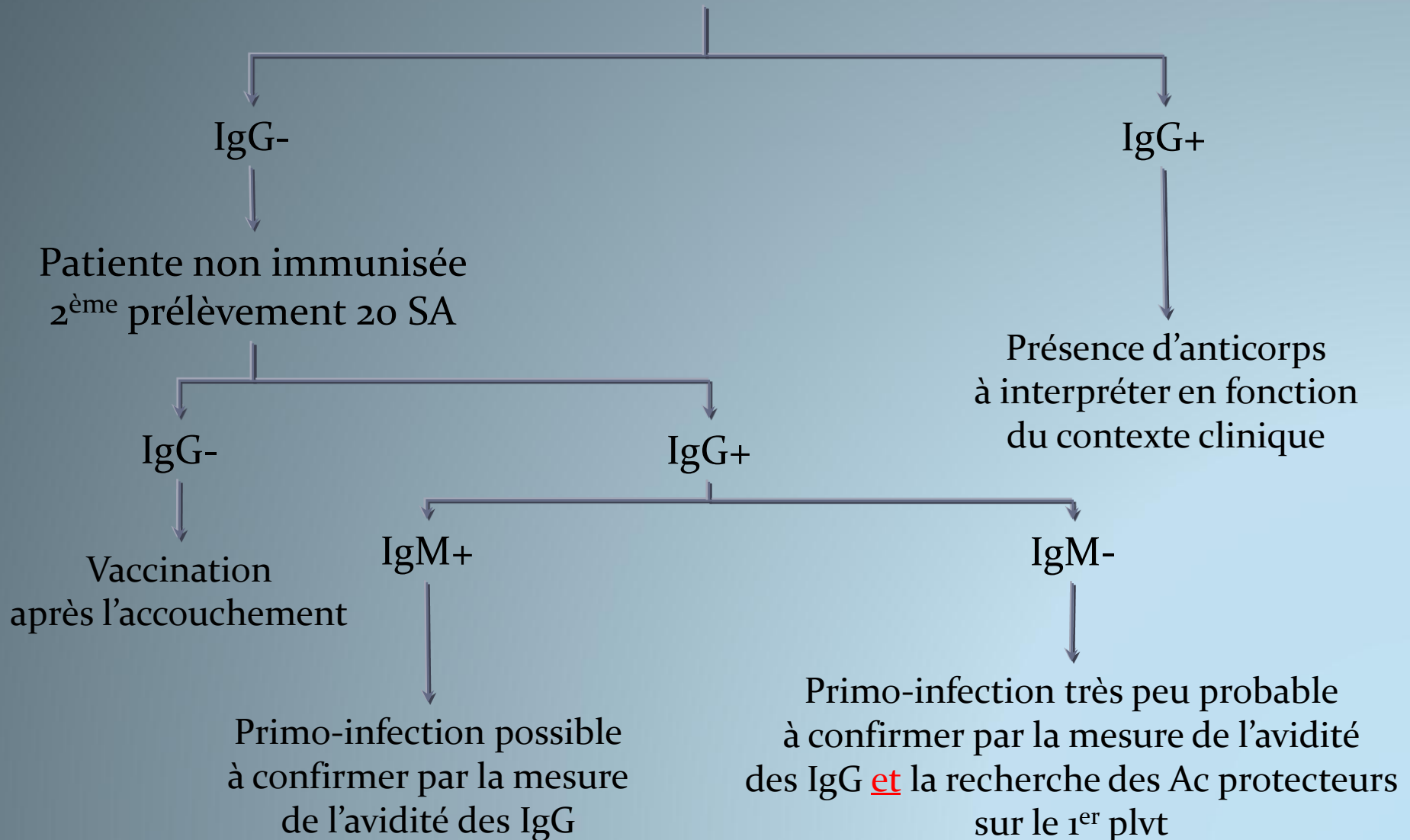
Avidité: limites du test

- Attention aux **titres faibles d'IgG**
=> avidité faussement faible
- Attention aux **performances** variables des kits utilisés
=> variation de l'interprétation
- Attention à l'interprétation de l'avidité **toxoplasmose**
=> diagnostic d'exclusion (pas de datation possible)

Dépistage systématique Rubéole – Recommandations HAS 2009

- **Objectif n° 1** : détermination du statut immunitaire
- **Objectif n° 2** : diagnostic d'une primo-infection dans une période à risque
- Dépistage systématique en début de grossesse par la recherche des IgG en l'absence de preuve écrite d'une immunité antérieure ou de preuve écrite de 2 doses de vaccin
- En cas de séronégativité initiale : recherche des IgG vers 20 SA
- Vaccination en post-partum des femmes seronégatives

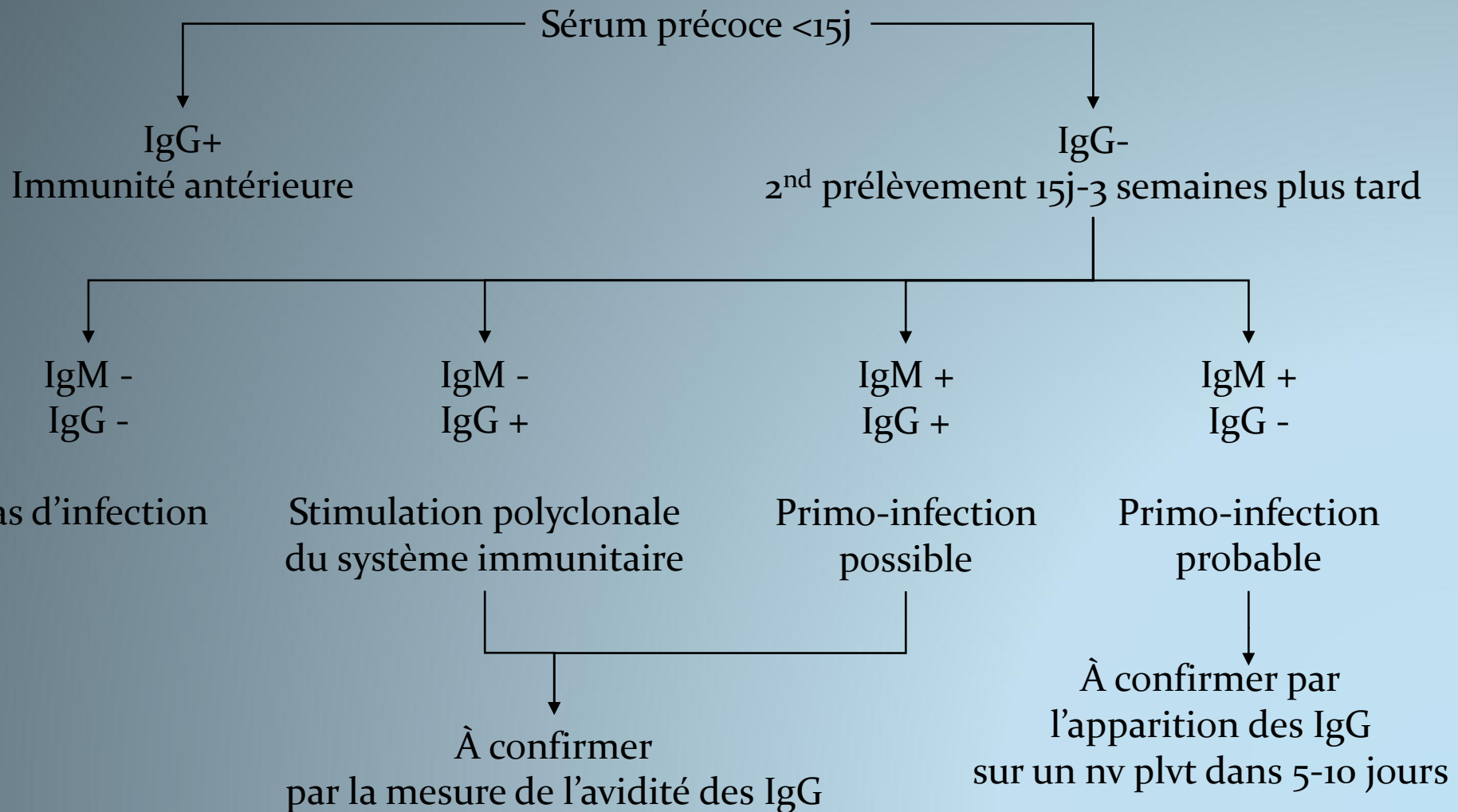
Interprétation du dépistage systématique Rubéole



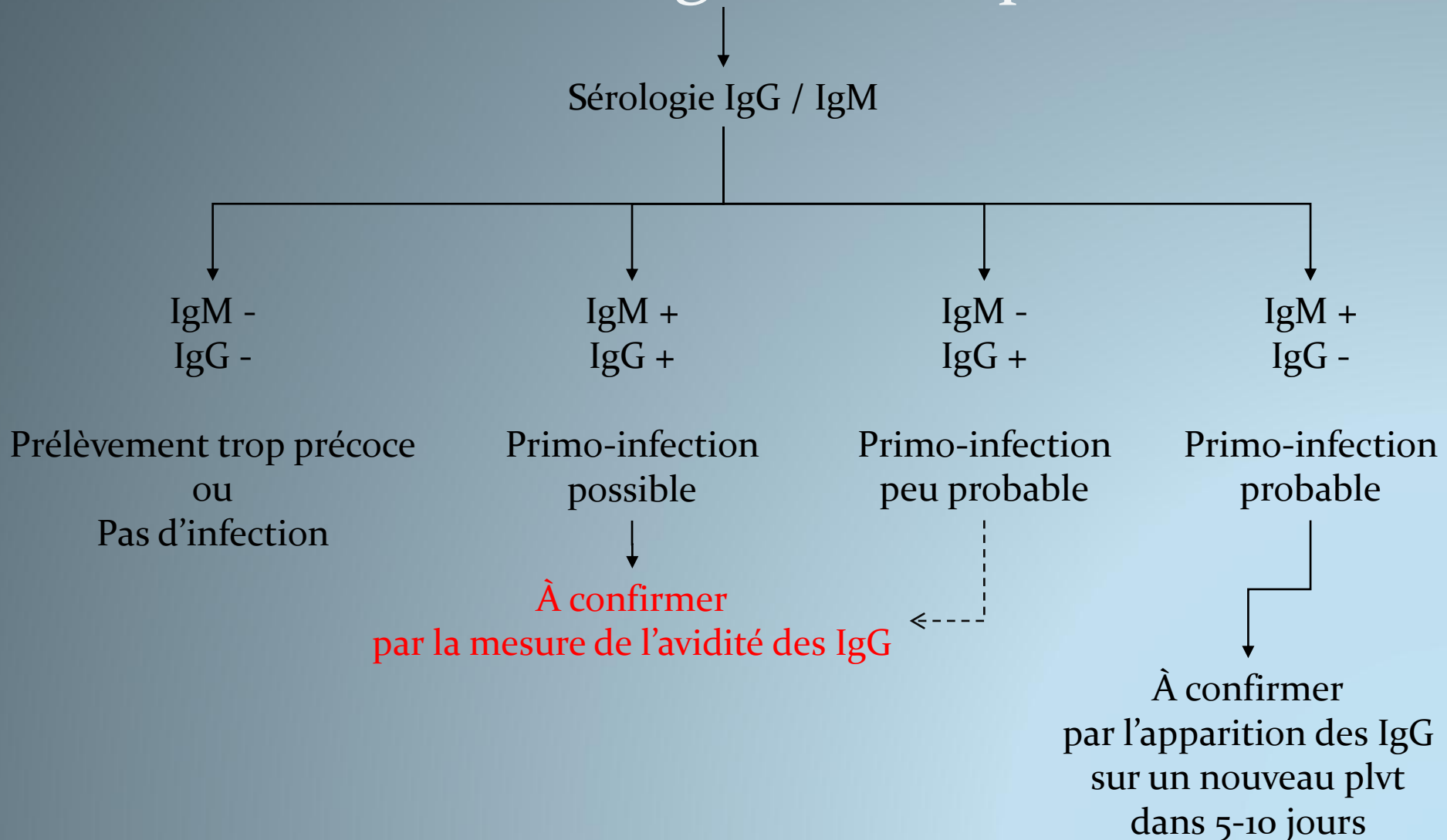
Interrogatoire...

- Notion de contagage
- Notion d'éruption
- Notion de voyage dans un pays à risque
- Preuves de vaccination (carnet de santé, grossesse antérieure)

Interprétation de la sérologie en cas de contage récent (< 15j) (infection possiblement asymptomatique)



Interprétation de la sérologie en cas de signes cliniques



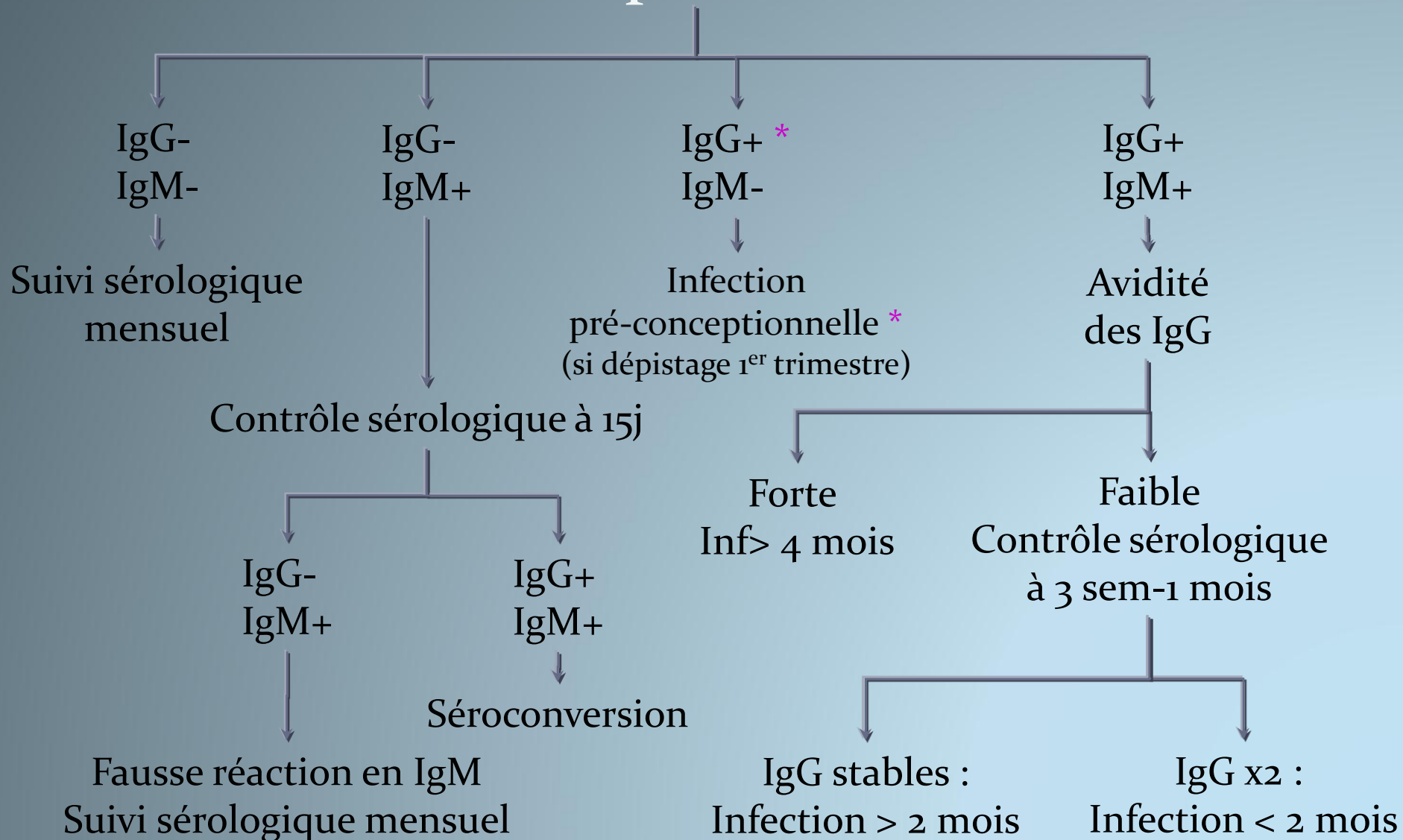
Rubéole - Prise en charge

- En cas d'infection maternelle confirmée avant 12 SA : gravité du pronostic fœtal +++
- => possible discussion IMG (avec ou sans DPN)
- En cas d'infection maternelle entre 12 et 18 SA => discuter l'interruption de grossesse en fonction des données précises de chaque cas et du DPN
- En cas d'infection maternelle après 18 SA => infection fœtale asymptomatiques; pas de prise en charge spécifique de la grossesse

Les nouveau-nés infectés excrètent du virus dans les sécrétions pharyngées, les urines, les selles durant des mois

=> les maintenir à distance des femmes enceintes séronégatives

Interprétation du dépistage systématique Toxoplasmose



Toxoplasmose

Recommandations HAS 2009

- Suspicion de toxoplasmose:
 - ✓ pas de traitement sans un avis expert +++
 - ✓ faire contrôler dans un laboratoire de référence
 - ✓ orienter dans un centre expert pour bilan et décision traitement

- Toxoplasmose maternelle confirmée
 - ✓ Mise sous Rovamycine
 - ✓ Proposer l'amniocentèse quelle que soit le terme de l'infection maternelle
 - ✓ Si DPN+: mise sous malocide/adiazine

Titres équivoques?

= présence d'Ac incertaine

⇒ Se placer dans la situation la plus à risque pour le patient

⇒ IgG rubéole equ et grossesse

⇒ IgG toxo equ et grossesse?

À considérer comme non immunisée

⇒ IgG toxo equ et VIH?

À considérer comme immunisé

Que faire du résultat d'un dépistage tardif (> 20SA) – Fallait-il le faire?

- Toxoplasmose:
 - ✓ Faire le dépistage
 - ✓ Si G-M- => suivi
 - ✓ Si G+ M- : on ne pourra pas exclure une contamination du début de grossesse => en cas de doute écho: proposer une amnio et/ou dépistage néo-natal (IgM/sérologies comparées mère-enfant)
- Rubéole:
 - ✓ Faire le dépistage
 - ✓ Si négatif => vaccination
 - ✓ Si positif: on ne pourra pas exclure une contamination du début de grossesse => en cas de doute à la naissance (PPN, éruption...) ou de situation épidémio à risque: proposer un dépistage néo-natal (IgM)

Diagnostic anté-natal

- Recherche des IgM spécifiques dans le sang fœtal
 - Sens > 95%; Spec 100% => Rubéole
 - Toxo: non
- Ponction de SgF au moins 6 sem après primo-infection maternelle et à partir de la 21ème SA
- Ou dès la constatation des anomalies échographiques

Diagnostic anté-natal

- Mise en évidence du génome dans le LA (PCR)
 - Spec > 95%
 - Sens > 95% si les conditions de prélèvement et de transport sont respectées:
- Ponction de LA au moins 6 sem après primo-infection maternelle et à partir de la 21ème SA
- Ou dès la constatation des anomalies échographiques
- Transport du prélèvement dans la **carboglance (rubéole)**

Conclusion

Diagnostic biologique fiable et peu couteux
(primo-infection maternelle)

Diagnostic pré- et/ou postnatal très fiable