



**Protocole de prévention et de contrôle de la
toxoplasmose congénitale au Nunavik.**

**Direction de la santé publique
Centre de santé Tulattavik de l'Ungava
Centre de santé Inuulitsivik**

**Rédaction
Jean-François Proulx
Médecin-conseil
Direction de la santé publique du Nunavik**

Juin 1999

**Ce document provient du Manuel régional de santé publique en ligne
Direction de la Santé publique pour le Nunavik**

 Version PDF réalisée le : 7 janvier 2002
 Disponible sur Internet au <http://www.rrsss17.gouv.qc.ca/santepub/>

AVANT-PROPOS

Le présent protocole est le résultat du travail d'un sous-groupe du Comité régional de prévention clinique composé de Luc Larrivée, médecin dans l'Ungava, Anne-Marie Uhler, médecin dans l'Hudson et Jean-François Proulx, médecin-conseil à la Direction de la santé publique du Nunavik. Il s'appuie sur les protocoles antérieurs^{1,2} et vient clarifier les conduites recommandées en particulier en ce qui concerne l'interprétation des résultats de dépistage et les modalités d'intervention en cas de séroconversion lors de la grossesse. Il a fait l'objet de consultations et d'une session de concertation^{3,4} tenue au Laboratoire de santé publique du Québec en février 1998 impliquant les responsables de santé publique, des laboratoires, des milieux cliniques du Nunavik ainsi que des consultants en obstétrique et en pédiatrie (voir liste des participants à l'annexe I). Il reflète le consensus établi avec l'ensemble de ces services.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
Historique.....	1
Raison d'être.....	1
ÉLÉMENTS CLINIQUES.....	2
Infection postnatale.....	2
Infection congénitale.....	2
Diagnostic.....	3
Traitement.....	3
ÉPIDÉMIOLOGIE.....	4
Dans le monde.....	4
Au Nunavik.....	4
Sources et vecteurs.....	5
Recherches en cours.....	6
PROTOCOLE DE DIAGNOSTIC.....	7
PROTOCOLE D'INTERVENTION.....	7
ÉLÉMENTS DE PRÉVENTION.....	8
Information du public.....	8
Dépistage.....	9
Counselling.....	9
Immunisation.....	10
CONCLUSION.....	11
RÉFÉRENCES.....	12
ANNEXES	
I Liste des participants. Réunion de concertation 02-98..	15
II Algorithme diagnostique.....	16
III Algorithme d'intervention.....	19
IV Suivi néonatal. Protocole de l'Hôp. de Mtl. pour enfants	22
V Système de classification et définition de cas.....	25
VI Correspondance Drs N. Tremblay et M. Boucher.....	34

INTRODUCTION

Historique

Le Nunavik est la seule région du Québec où un programme de prévention et de contrôle de la toxoplasmose congénitale a été développé et appliqué à ce jour. Amorcé dans l'Ungava en 1982, le programme s'est étendu à l'ensemble de la région suite à la survenue d'une éclosion en 1987⁵. Ce programme comprend des éléments d'information du public et des professionnels, un protocole de dépistage prénatal, le counselling alimentaire des femmes enceintes non immunes, un protocole d'investigation et d'intervention auprès des femmes qui séroconvertissent en cours de grossesse ainsi qu'auprès de leur enfant et, finalement, des orientations de recherche.

Raison d'être

Bien qu'il n'y ait pas eu d'évaluation formelle du programme depuis sa mise en place, un ensemble d'information supporte le maintien de celui-ci. En premier lieu, la toxoplasmose congénitale représente un problème de santé publique d'importance au Nunavik tant au niveau de sa fréquence relative que de sa sévérité. Une analyse rétrospective récente de dossiers périnataux (Proulx, Larrivée, Couillard et Poirier 1997) avec prescription de spiramycine (Hudson 1996-1997) ou suspects de séroconversion (Ungava, Arbour 1989-1994) a permis de mettre en évidence trois cas de séroconversion confirmée⁶ et 18 cas d'infection maternelle probable⁶ ou possible⁶ en cours de grossesse. Par ailleurs, depuis 1990, malgré la mise en application du programme, au moins 2 enfants auraient présenté des signes cliniques d'infection congénitale. Autre élément essentiel, un test de dépistage acceptable et de bonne validité⁷ existe, lequel permet d'identifier les mères chez qui counselling alimentaire et suivi sérologique sont indiqués. Enfin, l'identification précoce de l'infection en cours de grossesse permet la conduite d'interventions susceptibles de limiter le nombre d'enfants atteints ou l'importance des lésions^{8, 9, 10}.

ÉLÉMENTS CLINIQUES¹¹

Chez l'humain, l'infection est le plus souvent asymptomatique. Toutefois, à l'occasion, des atteintes sévères peuvent être observées. L'infection peut être congénitale ou acquise plus tard dans la vie.

Infection postnatale

Les symptômes cliniques de la toxoplasmose sont non spécifiques et la maladie peut être confondue avec plusieurs autres types d'infections. La lymphadénite représente la forme clinique la plus fréquente de la toxoplasmose postnatale^{12, 13}. Tous les ganglions peuvent être touchés mais de façon plus fréquente et caractéristique, les ganglions cervicaux profonds sont atteints. Ces derniers peuvent être sensibles à la palpation. Ils disparaissent en quelques semaines ou mois. En phase aiguë, l'adénite pourra être accompagnée de fièvre, de malaises généraux, de fatigue, de douleurs musculaires, de mal de gorge ou de céphalée. La toxoplasmose est une cause importante de décès chez les sidéens, le plus souvent des suites de la réactivation d'une toxoplasmose latente antérieurement acquise^{14,15}. Dans ces cas, les atteintes cérébrales dominent. Il est important de documenter l'infection chez la femme enceinte car cela permet l'amorce d'investigations et de traitements appropriés de nature à limiter la transmission au fœtus.

Infection congénitale

En cas d'infection maternelle, même asymptomatique, une parasitémie transitoire survient et des lésions focales sont susceptibles de se développer sur le placenta. De là, le fœtus peut s'infecter. Le taux de transmission de l'infection au fœtus suite à l'infection maternelle est généralement évalué entre 15% et 50 % en l'absence de traitement^{8,9,16}. Au départ, il s'agira d'une infection systémique, puis les atteintes se localiseront au cerveau. La sévérité de la maladie est reliée au stade de la grossesse au moment de l'infection maternelle. Une proportion élevée d'avortements spontanés survient suite à l'infection foetale sévère acquise au premier trimestre. Entre 5% et 20% des enfants qui naissent infectés auront des séquelles portant atteinte à la qualité de vie et nécessitant des soins de santé à long terme^{8,16,17}.

**Toxoplasmose clinique chez l'enfant
en relation avec le moment de l'infection chez la mère^a**

Trimestre	Enfants avec toxoplasmose (%)			nombre
	sévère	légère	subclinique	
Premier	40	50	10	10
Deuxième	17.7	45	37	62
Troisième	2.7	28.7	68.5	108
Indéterminé	16.6	20.6	56.6	30

a Couvreur et al. (1984)¹⁸

Plusieurs types d'atteintes peuvent être observées chez les enfants infectés. Les moins touchés pourront n'être affectés que d'une diminution de l'acuité visuelle alors que les enfants atteints de formes sévères seront susceptibles de présenter les 3 signes majeurs de la maladie: chorioretinite, hydrocéphalie, et calcifications intracrâniennes. Il va sans dire que l'impact socio-économique en terme de souffrances et les coûts de santé générés par les soins aux enfants atteints de cécité et de retard mental sont immenses.

Diagnostic

Puisque le tableau clinique de l'infection postnatale est le plus souvent inexistant ou à tout le moins non spécifique, le diagnostic de toxoplasmose doit être établi par des méthodes biologiques (inoculation à des animaux de laboratoire ou par culture tissulaire), sérologiques (détection d'anticorps spécifiques) ou histologiques (identification du parasite au moyen de colorations et visualisation au microscope). Un examen au moyen de la PCR est maintenant disponible en regard de certains types de spécimens (ex: liquide amniotique)¹⁹. En pratique, dans le contexte du présent protocole, le diagnostic maternel sera établi au moyen de sérologies sériées alors que l'infection foetale ou infantile pourra nécessiter le recours à une combinaison de méthodes.

Traitement

Spiramycine, sulfadiazine et pyriméthamine sont utilisées^{20,21,22}. La spiramycine atteint des concentrations tissulaires élevées chez la mère particulièrement au niveau placentaire mais n'en franchit

pas la barrière. Ce produit est aussi moins létal contre le parasite que les deux autres, quoique aucun ne soit complètement efficace. Ces produits doivent être utilisés de façon prolongée. L'atténuation de la transmission du parasite ou de la sévérité des lésions, tout en maintenant les effets secondaires à un niveau minimal (nausées-thrombocytopenie-leucopénie), restent les objectifs du traitement. On évalue que l'administration du traitement réduit le nombre d'enfants atteints de malformation de 20% à 60% par rapport à l'absence de traitement^{8, 9, 10,16}.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans le monde

La prévalence de l'infection varie grandement d'une population à l'autre dans le monde. De 16 à 40% aux États-Unis et au Royaume-Uni, la prévalence atteindrait 50 à 80% en Amérique Centrale et du Sud de même qu'en Europe continentale¹¹. Une étude conduite en 1995 auprès de 124 travailleurs en milieu de garde dans le Toronto métropolitain établissait à 4,6% la prévalence (IFA > 1:16) de l'infection chez les travailleurs nés au Canada et à 23,1% celle des travailleurs nés à l'extérieur du Canada²³. L'Autriche et la France, où des programmes de dépistage prénatal systématiques sont en vigueur, ont des taux de prévalence chez l'adulte de l'ordre de 50%¹¹.

Au Nunavik

Une étude conduite chez les Cris et les Inuits²⁴ de 1984 à 1986 au moyen de l'analyse de 2,600 sérums consécutifs non sélectionnés indiquait que 48 % des échantillons inuits et 12% des échantillons cris étaient au dessus du titre diagnostique. Quarante pour-cent (40%) des 372 échantillons analysés provenant d'Inuit âgés de 17 à 40 ans s'avéraient être au-dessus du titre diagnostique. Cette proportion atteignait 61% chez les plus de 40 ans. La prévalence des marqueurs de l'infection toxoplasmique était relativement homogène d'une communauté inuite à l'autre.

Un relevé des dossiers de naissance de 1996 et 1997 (Proulx, Bohamed, Déry) est actuellement en cours d'analyse, laquelle permettra une évaluation plus récente et spécifique de la

prévalence de l'infection chez les femmes enceintes de la région. Au Nunavik (Ungava 1989–1994 et Hudson 1996–1997), l'incidence de la séroconversion en cours de grossesse, a été estimée entre 1.2% et 8.6% de l'ensemble des naissances à partir des observations de Proulx, Larrivée, Couillard et Poirier, selon que l'on ne retienne que les cas prouvés⁶ où l'ensemble de ceux chez qui le diagnostic n'a pu être éliminé (cas probables⁶ et possibles⁶) en raison de l'impossibilité de déterminer si l'infection a été acquise avant ou après la conception.

Sources et vecteurs

La toxoplasmose est causée par le parasite *Toxoplasma gondii*. Pratiquement tous les animaux à sang chaud peuvent servir d'hôtes intermédiaires mais seuls les félinés, et particulièrement le chat, sont les hôtes définitifs. Ces derniers excrètent les oocystes dans leurs selles lesquels peuvent survivre dans l'environnement pendant des mois. En plus de la transmission congénitale, l'humain peut s'infecter en consommant directement ces oocystes dans l'eau ou à la surface d'aliments contaminés, ou encore en consommant de la viande crue ou insuffisamment cuite contenant la forme tissulaire du parasite (bradyzoïtes) provenant d'un animal infecté. La cuisson et le gel des produits alimentaires sont considérés généralement efficaces comme mesures de prévention de l'infection^{10, 25}. Fumer, sécher ou saler la viande n'éliminent pas le risque d'infection.

Il n'y a que très peu de chats (moins d'une trentaine) au Nunavik²⁶ et les félinés sauvages sont inexistantes, du moins dans la partie la plus septentrionale du territoire²⁷.

Suite à la survenue en salve de 5 cas de séroconversion en grossesse, une étude épidémiologique²⁸ conduite à Kuujuaq en 1987 et 1988 auprès de 22 femmes ayant accouché dans l'année, soit 75 % du total, n'a trouvé aucune corrélation avec le contact de chats, leurs litières ou le sol potentiellement infecté par les selles de chats. Par ailleurs, le dépeçage de fourrures, la consommation de viande de phoque séchée, de viande de caribou crue plus d'une fois par semaine en grossesse et de foie de phoque étaient associés à la séroconversion.

Suite à cette étude, les sérums de 25/40 caribous furent trouvés positifs, quoique avec de faibles titres (1:2 à 1:16 au Sabin-Feldman dye test), pour la présence d'anticorps antitoxoplasma. Une étude plus récente²⁹ des sérums de quelques 268 caribous n'a relevé que 4 résultats positifs (1.5%) en utilisant un test d'agglutination modifié (Dubey). Par ailleurs, les sérums de 14% (4/28) des phoques, 4,2% (1/24) des oies, et 2,5% (2/79) des ptarmigans soumis à l'analyse ont présenté des titres d'anticorps variant de 1:25 à 1:50, au-delà du seuil de positivité. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, la validation des méthodes sérologiques utilisées chez les espèces fauniques du Nunavik étant en cours, notamment en regard de la spécificité.

Recherches en cours

Quelques projets de recherche sont en cours dont les résultats viendront faciliter l'orientation du programme.

En raison de la persistance fréquente des IgM, et ce, plusieurs mois suite à l'infection, il est parfois difficile de dater le moment d'acquisition de cette dernière. Cet état de fait est susceptible d'induire un certain nombre d'interventions qu'il serait possible d'éviter si un test était développé et rendu disponible permettant d'évaluer plus précisément le moment d'acquisition de l'infection maternelle. En l'absence d'un tel test, il pourrait être pertinent de connaître le statut préconceptionnel des jeunes femmes (15-17 ans). La pertinence d'étendre le dépistage à ce groupe d'âge doit être fondée, entre autres, sur une connaissance adéquate de la prévalence actuelle de l'infection en fonction de l'âge. L'analyse en cours des données issues des dossiers périnataux (Proulx, Bohamed, Déry) de 1996 et 1997 permettra d'obtenir cette information, du moins pour ce qui est du créneau d'âges 18-35 ans.

La connaissance des vecteurs de l'infection au Nunavik ainsi que des modes de transmission méritent une attention particulière. La cueillette et l'analyse d'échantillons sériques additionnels de la faune du Nunavik est en cours, sous la coordination du Centre de recherche du Nunavik (Société Makivik).

Finalement, une meilleure connaissance de la fidélité des femmes enceintes non immunes ou infectées aux mesures de prévention

préconisées ainsi que de ses déterminants serait aussi utile afin d'améliorer l'information du public, la formation des cliniciens et l'adéquation des mesures mises de l'avant.

PROTOCOLE DE DIAGNOSTIC

Les versions anglaise et française de l'algorithme diagnostique chez la femme enceinte sont présentées à l'annexe II.

Le prélèvement pour dépistage sérologique d'anticorps IgG et IgM devrait être fait le plus tôt possible en grossesse chez toutes les femmes enceintes qui n'ont jamais eu de résultat positif dans le passé. Si le résultat de ce premier test est négatif, la sérologie sera répétée aux trois mois, et ce, jusqu'à un dernier prélèvement 1 mois post-partum.

Le dépistage n'est pas requis si un résultat, antérieur à la présente grossesse, s'est révélé positif (peu importe la valeur du titre des IgG).

La confirmation de séroconversion nécessite la conduite de tests en parallèle sur des prélèvements de dates différentes. À cette fin, les laboratoires de deuxième ligne (Hôpital général de Montréal) comme de référence (Laboratoire de Santé Publique du Québec, auquel est soumis tout spécimen IgM positif), s'assurent de garder en réserve une portion des sérums soumis à l'analyse. Monsieur Michel Couillard du LSPQ est disponible en tout temps pour discuter des résultats d'analyse. Il peut être rejoint au 514-457-2070, poste 227. En cas de résultat suspect ou positif susceptible de nécessiter une action immédiate, Monsieur Couillard communiquera directement par téléphone avec le médecin dont le nom apparaît sur le formulaire de réquisition.

PROTOCOLE D'INTERVENTION

Les versions anglaise et française du protocole d'intervention lors de séroconversion récente chez la femme enceinte sont présentées à l'annexe III.

Toute infection acquise après la dixième semaine de grossesse mérite une attention particulière et une orientation du traitement de concert avec la personne affectée. Dans les circonstances où l'interruption de grossesse est impossible ou non souhaitée, de la spiramycine sera administrée et une investigation sera conduite à 18 semaines (où le plus tôt après ce stade) de façon à déterminer la présence ou non d'une infection foetale requérant une intensification du traitement.

Cette investigation comprend une échographie en milieu spécialisé ainsi qu'un prélèvement amniotique à être acheminés au LSPQ. L'investigation peut être conduite le même jour (les mardis) auprès de la clinique d'infectiologie périnatale du docteur Marc Boucher à l'Hôpital Sainte-Justine. Un contact téléphonique du médecin traitant au Docteur Boucher (514-345-4706) ainsi qu'auprès de M. Donald Murphy ou de M. Michel Couillard (LSPQ: 514-457-2070) est requis avant référence à Montréal afin d'assurer la coordination de l'intervention. Une note du médecin traitant faisant état, entre autres, de tous les résultats de sérologie obtenus doit accompagner la patiente lors de la consultation. Les recommandations du Docteur Boucher seront communiquées par écrit au médecin traitant. Au besoin, le service aux patients facilitera la transmission rapide de l'information entre les parties. Au terme de l'investigation, le suivi pré, per et postnatal sera assuré par les équipes usuelles de soins et de consultants.

ÉLÉMENTS DE PRÉVENTION

Information du public

La Direction de la santé publique et le Comité régional sur l'alimentation et la santé ont un rôle à jouer dans l'information du public en matière d'enjeux alimentaires. En raison des larges bénéfices socio-sanitaires associés à l'alimentation "traditionnelle", l'approche générale adoptée par ces instances en est une de soutien aux pratiques alimentaires en autant que ces dernières ne comportent pas de risques avérés pour la santé. En regard de la toxoplasmose, seule la manipulation des produits

fauniques et la consommation des viandes locales crues ou insuffisamment cuites s'avèrent à risque pour les femmes enceintes non immunes. Compte tenu de ce fait et du manque de connaissance quant aux vecteurs et modes de transmission de la toxoplasmose au Nunavik, les efforts d'information se sont, pour le moment, limités aux seules femmes enceintes.

Dépistage

La prévention de la toxoplasmose congénitale au Nunavik repose essentiellement sur le présent protocole de dépistage et d'intervention. Le counselling aux femmes enceintes de statut sérologique inconnu ou négatif constitue le volet fondamental du programme de prévention primaire.

Counselling

Les éléments suivants font partie du counselling des femmes enceintes avec un statut sérologique inconnu ou négatif en regard de la toxoplasmose:

- a) explications quant à la nature de l'infection lorsqu'acquise en cours de grossesse ainsi que des risques pour le fœtus;
- b) la manipulation ou la consommation de viande locale crue ou insuffisamment cuite provenant d'un animal contaminé causent l'infection, laquelle est le plus souvent asymptomatique chez l'adulte. Il n'y a pas de façon simple de savoir si un animal ou une viande donnée sont porteurs du parasite ou non;
- c) la congélation profonde (-12,4 C pendant trois jours ou -20.0 C pendant deux jours) ou encore la cuisson adéquate de la viande sont nécessaires pour détruire le parasite qui cause l'infection;
- d) une femme enceinte, sauf si elle est immune contre *Toxoplasma gondii*, devrait éviter tout contact direct avec la viande locale non cuite ou non adéquatement congelée et s'assurer que les comptoirs et ustensiles ayant servi à dépecer la viande soient bien lavés en cours et après usage;

- e) une femme enceinte, sauf si elle est immune contre *Toxoplasma gondii*, devrait éviter la consommation d'oeufs locaux non cuits;
- f) une femme enceinte, sauf si elle est immune contre *Toxoplasma gondii*, devrait éviter tout contact avec les chats ou leurs litières. Si elle possède un chat, elle devrait le garder en permanence à l'intérieur, ne lui donner accès à aucune viande crue, surtout celle de petits rongeurs sauvages. Quelqu'un d'autre devra être chargé de nettoyer la litière et la désinfecter (5 minutes avec eau presque bouillante);
- g) les aliments locaux demeurent les meilleures sources nutritives pour tous et particulièrement pour les femmes enceintes, à la condition d'éviter, pour celles qui sont non immunes contre *Toxoplasma gondii*, de manipuler la viande fraîche ou de la consommer sans cuisson adéquate, à moins qu'elle n'ait été suffisamment congelée auparavant. Aucune contrainte ne s'applique à la consommation de poisson cru;
- h) toute personne, et plus particulièrement la femme enceinte, devrait être encouragée à se laver fréquemment les mains avant, en cours et suite à la préparation des aliments ainsi qu'avant les repas.

Immunisation.

Aucun vaccin n'existe pour usage chez l'humain. Les jeunes filles et les femmes non enceintes sont encouragées à manipuler et à consommer diverses viandes locales crues de façon à s'immuniser naturellement avant la grossesse. Une telle pratique pourra toutefois être reconsidérée en fonction du rythme d'introduction du VIH dans la région.

En regard de la consommation des viandes locales, en accord avec les pratiques usuelles au Nunavik, toute viande d'un prédateur terrestre (renard, loup, ours) sera bien cuite avant consommation en raison de la forte prévalence de *Trichinella nativa* chez ces espèces. La viande de morse pourra être consommée crue à la condition que l'animal dont elle provient ait été testé pour la présence de *Trichinella* (voir programme régional de prévention et de contrôle de la trichinellose).

CONCLUSION

Les informations actuellement disponibles soutiennent la pertinence du maintien d'un programme de prévention et de contrôle de la toxoplasmose dans la région. Le présent protocole, destiné à soutenir l'information et l'exercice des cliniciens dans le cadre du suivi périnatal, est le résultat du consensus de pratique établi entre les partenaires du réseau de la santé concernés.

Les efforts de recherche doivent être accrus en vue d'améliorer les pratiques préventives.

Tout commentaire ou suggestion de nature à améliorer le contenu du programme ou le présent document devraient être adressés à: Jean-François Proulx, MD, coordonnateur en maladies infectieuses à la Direction régionale de la santé publique:

téléphone: (418) 666-7000, poste 482

télécopieur: (418) 666-2776

courriel: jfproulx@cspq.qc.ca

courrier postal: 2,400 d'Estimauville, Beauport. Qué. G1E 7G9.

RÉFÉRENCES

1. Toxoplasmosis prevention. Update. Comité de périnatalité. Conseil des médecins, dentistes, pharmaciens et sages-femmes. Centre de santé Inuulitsivik. Puvirnituaq. 08-1992. 8 p.
2. Protocole de suivi anténatal. Centre de santé Tulattavik de l'Ungava. Kuujuuaq. Septembre 1996. 22 p.
3. Direction de la santé publique du Nunavik et Laboratoire de santé publique du Québec. Toxoplasmose et grossesse au Nunavik. Document préparatoire. Réunion de travail. 05-02-1998. 16 p.
4. Direction de la santé publique du Nunavik et Laboratoire de santé publique du Québec. Toxoplasmose et grossesse au Nunavik. Compte-rendu. Réunion de travail. 05-02-1998. 4 p.
5. McDonald J.C., Gyorkos, T.W., Alberton B., MacLean J.D., Richer G., Juranek D. An outbreak of Toxoplasmosis in Pregnant Women in Northern Québec. *The Journal of Infectious Diseases* 1990;161:769-774.
6. Lebech, M., Joyson, D.H.M., Seitz, H.M., Thulliez, P., Gilbert, R.E., Dutton, G.N., Øvlisen, B., Petersen, E. Classification System and Case Definitions of *Toxoplasma gondii* Infection in Immunocompetent Pregnant Women and Their Congenitally Infected Offspring. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*, 1996, 15:799-805.
7. Petithory J.C. et al., Le sérodiagnostic de la toxoplasmose: Étude comparative multicentrique d'une gamme étalon, par les différents tests actuels et avec expression des résultats en unités internationales. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1996, 74(3):291-298.
8. Mombro M, Petathoner C, Leone A, et al. Congenital toxoplasmosis: 10 year follow-up. *Eur J Pediatr* 1995;154:635-9.
9. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy, pathophysiology of congenital disease. In: Thallhammer O, Baumgarten K, Pollak A, eds. *Perinatal medicine: sixth Eurpoen Congress*. Stuttgart: Thieme, 1979:51-60.
10. Couvreur J, Thulliez P, Daffos F, et al. In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamin-sulfadiazine. *Fetal Diagn Ther* 1993;8:45-50.
11. Dubey J.P. Toxoplasmosis, sarcocystosis, isosporosis, and cyclosporiasis. in *Zoonoses*. Ed. by Palmer S.R., Soulsby L. and Simpson D.I.H., Oxford University Press, 1998. Chap. 46 p.579-597.
12. Teutsh, S.M., Juranek, D.D., Sulzer, A., Dubey, J.P., and Sikes, R.K. (1979). Epidemic toxoplasmosis associated with infected cats. *New England Journal of Medicine*, 300, 695-9.

13. Benenson, M.W., Takifuji, E. T., Lemon, S.M., Greenup, R.L., Sulzer, A.J. (1982). Oocyst transmitted toxoplasmosis associated with ingestion of contaminated water. *New England Journal of Medicine*, 307, 666–9.
14. Luft, B.J., Hafner, R., Korzun, A.H., Leport, C., Antonishkis, D., and Bosler, E.M., (1993). Toxoplasmosis encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal of Medicine*, 329,995–1000.
15. Rabaud, C., May, T., Amiel, C., Katlama, C., Leport, C., and Ambroise-Thomas, P. (1994). Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French National Survey, *Medicine* 73, 306–14.
16. Eskild, A., Oxman, A., Magnus, P., Bjørndal, A., Bakketeig, L.S. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *Journal of Medical Screening* 1996;3:188–194.
17. Berrebi A, Kobush WE, Bessières MH, et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet* 1994;344:36–9.
18. Couvreur, J., Desmots, G., Tournier, G., and Szusterkac, M. (1984). Étude d'une série homogène de 210 cas de toxoplasmose congénitale chez des nourissons âgés de 0 à 11 mois et dépistés de façon prospective. *Annales de Pédiatrie (Paris)*, 31,815–19.
19. Lettre du LSPQ aux médecins microbiologistes–infectiologues et aux Coordonnateurs en maladies infectieuses des Directions de santé publique. 1997.
20. Guerina, N.G., Hsu, W.H., Meissner, H.C., et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* 1994;330:1858–63.
21. Mcauley, J., Boyer, K.M., Patel, D., et al. Early and longitudinal evaluation of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial. *Clin Infect Dis* 1994;18:38–72.
22. Remington, J.S., McLeod, R., and Desmots, G. (1995). Toxoplasmosis. In *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, (ed. J.S. Remington and J.O. Klein), (4th edn.), pp 140–267. Saunders Company, Philadelphia.
23. Ford-Jones, E., et al. Seroprevalence of toxoplasma antibody in a Toronto population. *Can J Infect Dis* Vol 7 No 5 September/October 1996. pp. 326–328.
24. Tanner, CE., Staudt, M., Adamowski, R., Lussier, M., Bertand, S., Prichard, RK. Seroepidemiological Study for Five Different Zoonotic Parasites in Northern Québec. *Canadian Journal of Public Health*, Vol. 78, July/August 1987.
25. Kotula, A.W., Dubey, J.P., Sharar, C.D., Andrews, S., Shen, K., and Lindsay, D.S. Effect of Freezing on Infectiosity of *Toxoplasma Gondii* Tissue Cysts in Pork. *Journal of Food Protection*, Vol 54, No 9. pp 687–690, September 1991.

26. Tumanowicz, K., Ministère de l'Agriculture des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec. Rapport de tournée. Automne 1997. Programme d'immunisation contre la rage. Mars 1998.
27. Ministère de Communications. Gouvernement du Québec. Le Nord du Québec. Profil régional. Deuxième édition. 1984.
28. Pেকেles, G.S., McDonald, J.C., Gyorkos, T.W., Alberton, B., MacLean, J.D., Richer, G., Juranek, D. An outbreak of congenital toxoplasmosis in Northern Québec. *Circumpolar Health*, 1990, pp 360–362.
29. Lettre du Dr Daniel Leclair du Centre de recherche du Nunavik au Dr Serge Déry, Directeur de la santé publique du Nunavik. 15-10-1998.

ANNEXE I.

Programme de dépistage prénatal de la toxoplasmose au Nunavik

Réunion de travail du 05 février 1998 au Laboratoire de santé publique
du Québec

Liste des participants

Marc Boucher, Hôpital Sainte-Justine

Gilles Delage, Laboratoire de santé publique du Québec

Michel Couillard, Laboratoire de santé publique du Québec

Luc Larrivée, Centre de santé Tulattavik de l'Ungava (Kuujjuaq)

Michael Libman, Hôpital général de Montréal

Jane McDonald, Hôpital de Montréal pour Enfants

Louise Poirier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Jean-François Proulx, Direction de la santé publique du Nunavik

Yves Robert, Laboratoire de santé publique du Québec

Louise Trudel, Laboratoire de santé publique du Québec

Serge Déry, Directeur régional de la santé publique (Nunavik)

Theresa Gyorkos, Service d'épidémiologie clinique, Hôpital général de Montréal

NB Les personnes suivantes ou un représentant de leur service n'ont pu
participer à la réunion:

Alice Benjamin, Hôpital Royal Victoria

Johanne Morel, Hôpital de Montréal pour Enfants

Anne-Marie Uhler, Centre de santé Inuulitsivik (Puvirnitug)

ANNEXE II.

**Programme de prévention de la toxoplasmose congénitale
au Nunavik**

Algorithme diagnostique chez la femme enceinte

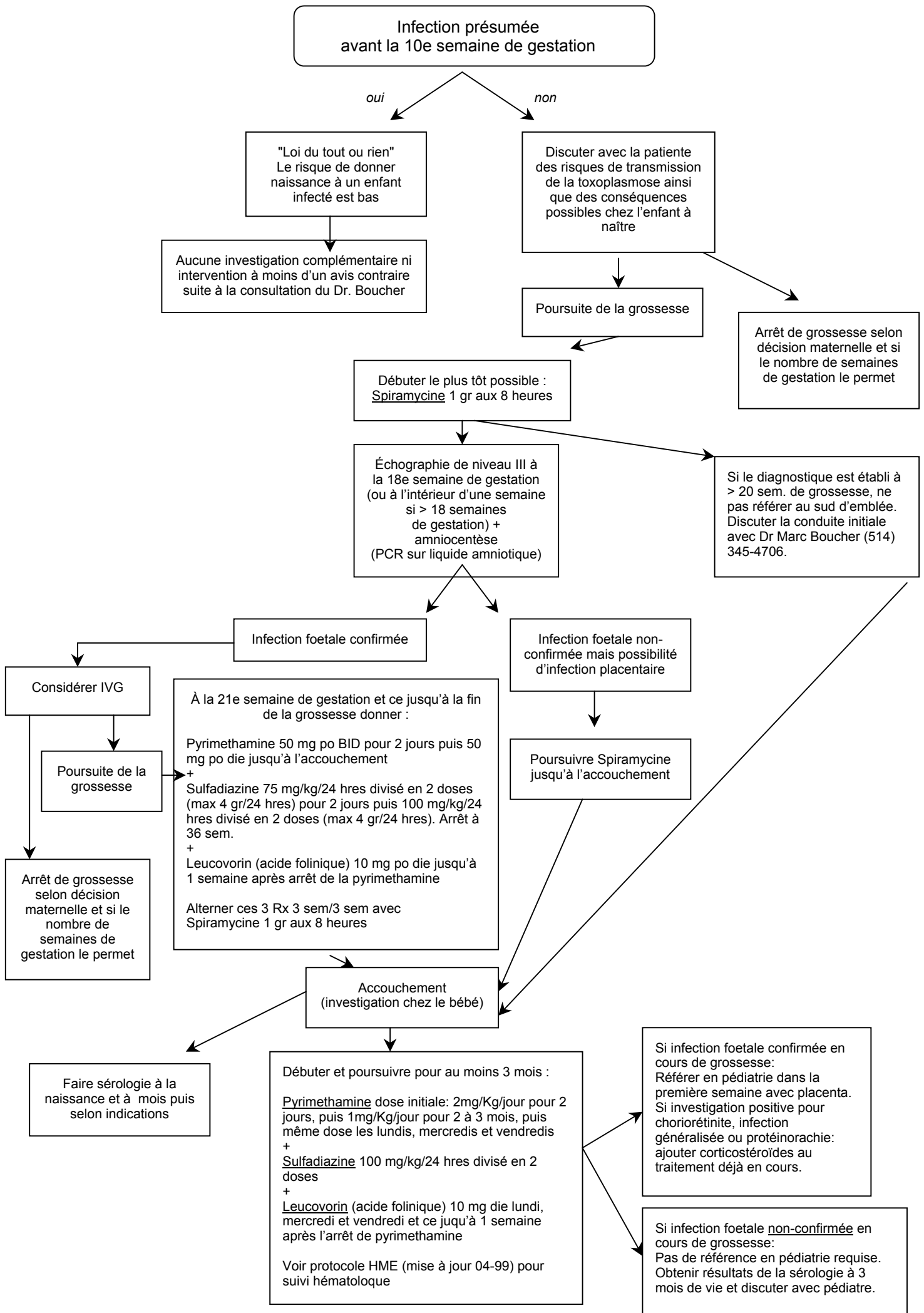
**Nunavik program for the prevention of
congenital toxoplasmosis**

Algorithm. Diagnosis of toxoplasmosis in pregnancy

**Direction de la santé publique du Nunavik
Centre de santé Tulattavik de l'Ungava
Centre de santé Inuulitsivik**

Juin 1999

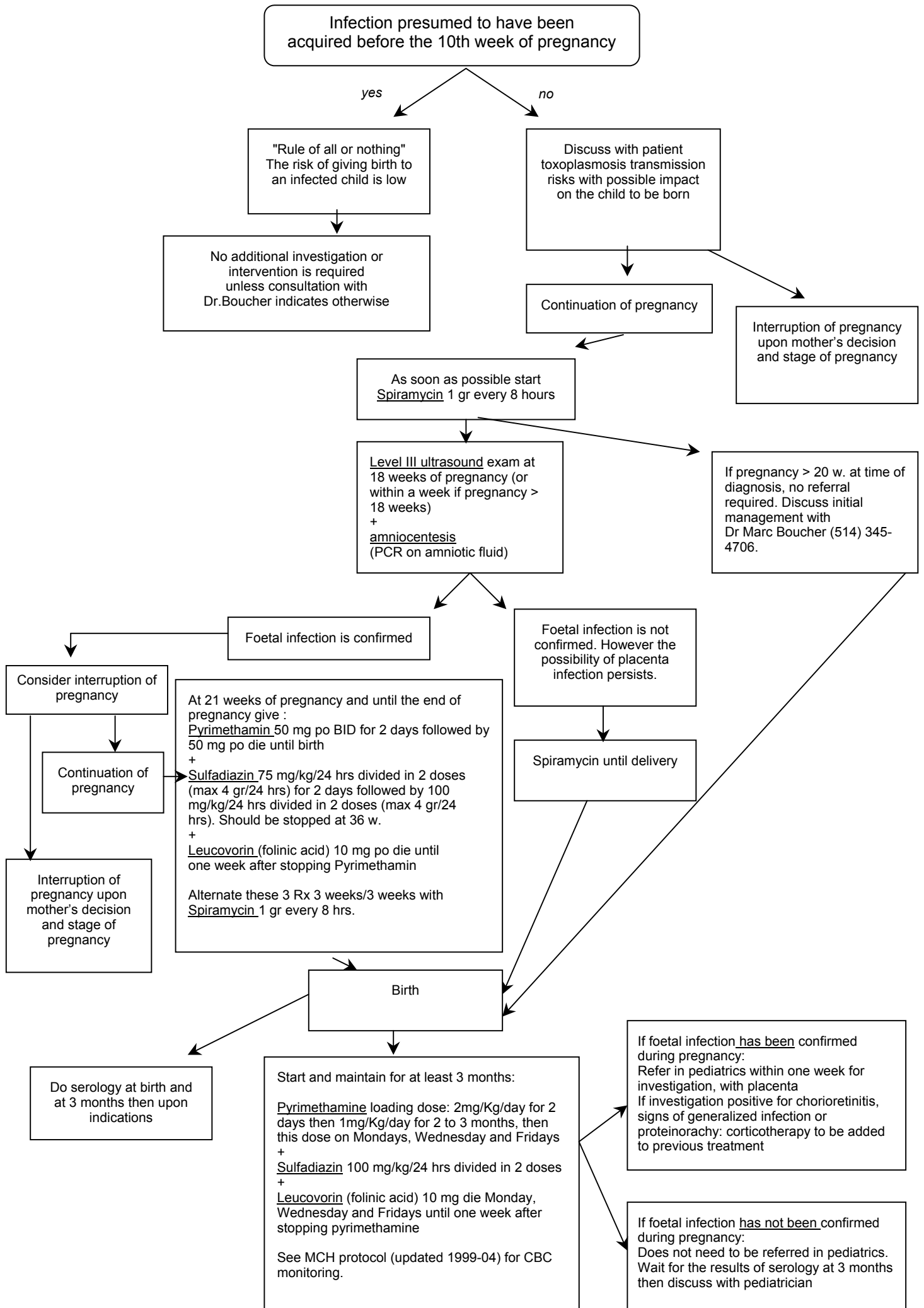
**Programme de prévention de la toxoplasmose congénitale au Nunavik.
Protocole d'intervention.
Séroconversion récente chez la femme enceinte.**



N.B. Pour toute question relative au suivi de grossesse, communiquer avec Dr Marc Boucher, obstétricien (Ste-Justine) au 514-345-4706. Pour le suivi pédiatrique, communiquer avec le Dr Jane McDonald ou Dr Johanne Morel (HME) 514-934-4400.

**Direction de la santé publique/Nunavik
Centre de santé Inuulitsivik
Centre de santé Tulattavik
Approbation CPC, 13-05-99**

Nunavik program for the prevention of congenital Toxoplasmosis. Intervention protocol. Recent seroconversion in pregnancy (mother).



N.B. For all questions on the follow-up in pregnancy, contact Dr Marc Boucher, obstetrician (Ste-Justine) at 514-345-4706. For follow-up in pediatrics, contact Dr Jane McDonald or Dr Johanne Morel (MCH) at 514-934-4400.

**Direction of Public Health/Nunavik
Inuulitsivik Health Centre
Tulattavik Health Centre
Approved CPC, 99-05-13**

ANNEXE III.

**Programme de prévention de la toxoplasmose congénitale
au Nunavik
Protocole d'intervention
Séroconversion récente chez la femme enceinte**

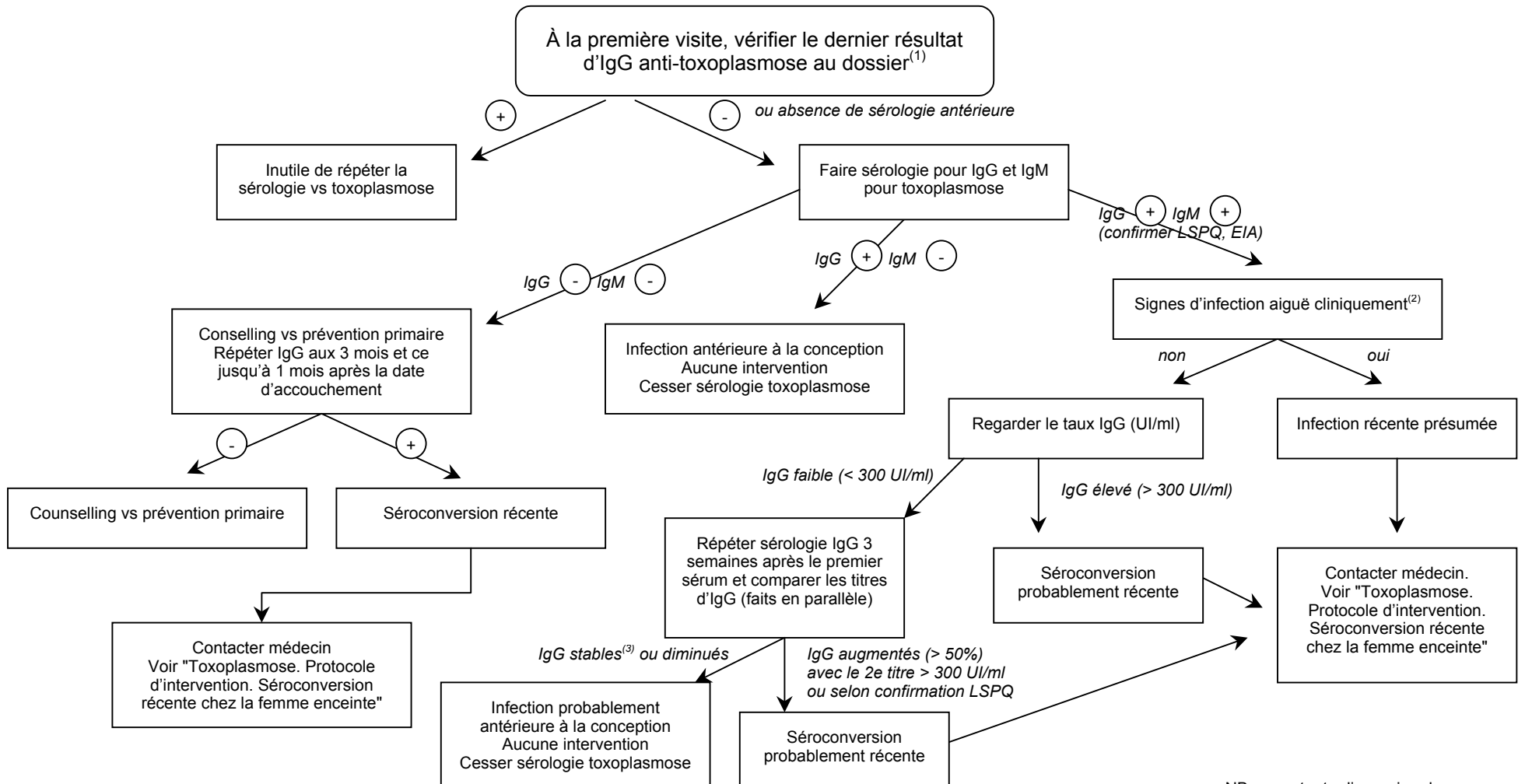
**Nunavik program for the prevention of
congenital toxoplasmosis
Intervention protocol
Recent seroconversion in pregnancy (mother)**

**Direction de la santé publique du Nunavik
Centre de santé Tulattavik de l'Ungava
Centre de santé Inuulitsivik**

Juin 1999

**Programme de prévention de la toxoplasmose congénitale au Nunavik.
Algorithme diagnostique chez la femme enceinte.**

Direction de la santé publique/Nunavik
Centre de santé Inuitsivik
Centre de santé Tulattavik
Laboratoire de santé publique
du Québec
Approbation CPC, 13-05-99



(1) IgG - = 0
IgG + = peu importe la valeur du titre d'anticorps

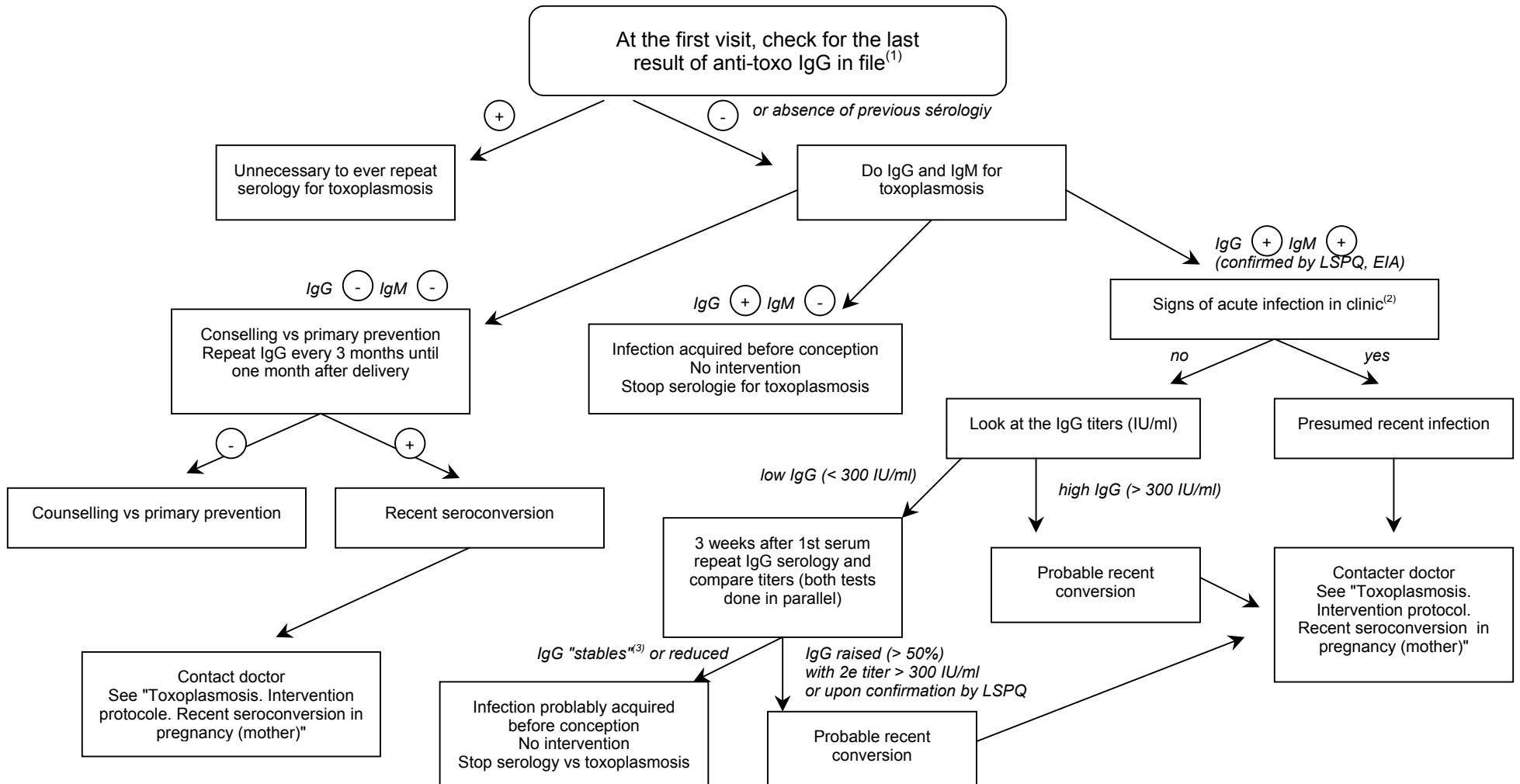
(2) Apparition d'adénopathies locales (cervicales) ou généralisées (simples ou multiples, symptomatiques ou non) depuis la date présumée de la conception (avec ou sans état fébrile/ avec ou sans syndrome d'allure mononucléosique).

(3) "stable" = titre d'IgG identique ou élévation en deça des critères diagnostiques

NB : pour toute discussion des résultats sérologiques, communiquer avec Michel Couillard (LSPQ) 514-457-2070 poste 227

Nunavik program for the prevention of congenital toxoplasmosis
Algorithm. Diagnosis of toxoplasmosis in pregnancy

Direction of public Health/Nunavik
 Inuulitsivik Health Centre
 Tulattavik Health Centre
 Laboratoire de santé publique du Québec
 Approved CPC, 99-05-13



(1) IgG - = 0
 IgG + = whatever value of antibody titer

(2) Development of local (neck) or generalized adenopathy, (unique or numerous, symptomatic or not), since the presumed date of conception (with or without fever/with or without "mononucleose like syndrome".)

(3) "stable" IgG = titers unchanged or raised though inferior to diagnostic criterias

NB : for discussion of any problematic results, contact Michel Couillard (LSPQ) 514-457-2070 extension 227

ANNEXE IV.

**Programme de prévention de la toxoplasmose congénitale
au Nunavik**

**Nunavik program for the prevention of
congenital toxoplasmosis**

**Infants with in utero exposure to toxoplasmosis
MCH protocol (Revision, April 1999)**

**Direction de la santé publique du Nunavik
Centre de santé Tulattavik de l'Ungava
Centre de santé Inuulitsivik**

Juin 1999

**INFANTS WITH IN UTERO EXPOSURE TO TOXOPLASMOSIS
MCH PROTOCOL (REVISION, APRIL 1999)**

1. Assessment of newborns :

- Maternal history including dates and results of toxoplasma serology and toxoplasmosis treatment, if any during pregnancy
- Exam of newborn including documentation of gestational age, head circumference, hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy, icterus, petechiae, rash, microphthalmia and seizures
- Investigations : CBC
Serum for toxoplasmosis IgG and IgM titers (can be done on cord blood)

Note : A positive IgM at this point denotes infection with toxoplasma ; a negative titer does not rule it out.

A child with a positive IgM should be referred to the MCH for further evaluation.

- Treatment : all newborns with a positive maternal history of conversion of toxo titers during pregnancy should be started on the following treatment :

Pyrimethamin loading dose : 2mg/Kg/day for 2 days then 1mg/Kg/day for 2 or 3 months, then this dose on Mondays, Wednesdays and Fridays
Sulfadazin 100 mg/kg/24 hrs divided in 2 doses
Leucovorin (folinic acid) 10 mg die Monday, Wednesday and Friday until one week after stopping Pyrimethamin

- Follow up :

Check CBC 3 days after starting therapy ; then once weekly X 4 ; then monthly if remains normal

If neutrophil count drops to $< 750/\text{mm}^3$ or
platelet count drops to $< 100,000/\text{mm}^3$ or
hemoglobin drops to $< 80 \text{ g/L}$ (not related to iron deficiency)

HOLD above treatment and start : spiramycin 100 mg/kg/day q 12 h. Continue spiramycin for 4 weeks, then if the bone marrow has recovered, re-introduce the original treatment. If the child has known CNS or eye involvement, spiramycin may not be effective ; try to re-introduce the initial treatment after 2 weeks if possible.

If CBC shows cell counts dropping and close to but not yet at the above levels, do CBC 2 x per week.

Adjust medication dosages as child grows.

The child should be seen in clinic monthly. At that visit, check growth of head circumference, development and look for signs of hydrocephaly. If signs of hydrocephalus are observed, the child should be referred to the MCH for further evaluation.

For a documented infection, it is currently recommended to treat for a full year.

2. At 3 months of age

As noted above, if the initial IgM was positive, the child has confirmed congenital toxoplasmosis and needs to be treated with all three drugs for a total of one year. He should already have been to the MCH for a complete work-up. The repeat titers are for interest only.

All other children with a history of maternal conversion of toxo titers during pregnancy should be on treatment until results of the 3 months serology are available.

- a. If the IgM is positive, whatever the IgG, we should assume that the child has contracted congenital toxoplasmosis, refer him to the MCH for further work-up and treat him for one year.
- b. If the IgM remains negative and :
 - The IgG is negative or very low (< 10 IU) : we can consider that this child has not contracted toxo in utero. We can discontinue treatment. We should probably repeat titers at the age of 6 months to confirm our conclusion.
 - the IgG has decreased but remains above 10 IU or has remained the same. This does not rule out congenital toxo as it could represent a drop in passively acquired antibodies before there is much IgG antibody production by the child, especially if the infection was acquired late in pregnancy. In this case, if the child is clinically asymptomatic, we should continue treatment and monthly follow-up and repeat serology at the age of 6 months.
 - The IgG has increased, this suggests intra-uterine infection. We should continue treatment for a total of one year and refer the child to the MCH for further evaluation.

3. At 6 months of age

If the diagnosis is still in question, repeat the serology. If the titers are negative or < 10 IU and the child is asymptomatic, he is unlikely to be infected. We can probably safely discontinue treatment. We should probably repeat titers at the age of 9 months to confirm our conclusion. All other children should be discussed with the pediatrician and/or infectious disease specialist.

4. Long-term follow-up

All children in whom the diagnosis has not been excluded at the time of the visit, should be seen by the visiting pediatrician and ophthalmologist.

Children with documented infections should be treated for a full year ideally with the triple regimen (pyrimethamine-sulfadiazine-folinic acid). They should be followed by the pediatrician at each visit, by the ophthalmologist at ages 1-2-3-5-10 and 15 years (as reactivation of the disease might be picked up only by ophthalmologic exam) and by the audiologist as soon as they can be tested up North and then at age 5, 10 and 15 years.

It would be interesting for the visiting pediatrician and for the department of Infectious Diseases at the MCH if the pediatrician had possibility of seeing all children whose mother has conversion of titers during pregnancy to record the incidence of infection and the outcome of these children. It would contribute to further our understanding of this complex and challenging disease.

Should there be any question, the pediatrician working for the North or the infectious disease specialist at the MCH can be reached for discussion.

D. Moore, M.D. ; May 1990

Revision. J. Morel, M.D. ; April 1999

ANNEXE V.**Programme de prévention de la toxoplasmose congénitale
au Nunavik**

**Système de classification et définitions de cas de
l'infection à *Toxoplasma gondii* chez la femme enceinte
immunocompétente ainsi que chez l'enfant infecté
congénitalement
(Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1996, 15:799–805)**

**Nunavik program for the prevention of
congenital toxoplasmosis**

**Classification system and case definition of *Toxoplasma
gondii* infection in immunocompetent pregnant women and
their congenitally infected offspring.
(Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1996, 15:799–805)**

**Direction de la santé publique du Nunavik
Centre de santé Tulattavik de l'Ungava
Centre de santé Inuulitsivik**

Juin 1999

Classification System and Case Definitions of *Toxoplasma gondii* Infection in Immunocompetent Pregnant Women and Their Congenitally Infected Offspring

M. Lebech¹, D.H.M. Joynson^{2*}, H.M. Seitz³, P. Thulliez⁴, R.E. Gilbert⁵, G.N. Dutton⁶, B. Øvlisen⁷, E. Petersen¹

Classification systems and case definitions provide the foundations upon which clinical and epidemiological studies are based. The European Research Network on Congenital Toxoplasmosis acknowledged the lack of such a system or definitions within its field of interest and established a working group to address the issue. Congenital *Toxoplasma gondii* infection was defined as occurring in four separate patient groups: pregnant women, fetuses, infants, and individuals > 1 year of age. The likelihood of *Toxoplasma gondii* infection was separated into five mutually exclusive categories: definite, probable, possible, unlikely, and not infected. Inclusion within a specific category is dependent upon the case definition, which is in turn derived from criteria based on serological, parasitological, and clinical information. Notes are included within the classification not only to clarify the definitions, but also to improve the reliability and quality of diagnosis. The goal is to construct a system that encompasses all aspects of congenital toxoplasmosis, which is applicable to different countries and health services, suitable for large epidemiological studies, aids the diagnosis and management of individual cases, and lends itself to computerisation.

Toxoplasma gondii infection in the immunocompetent person is normally of little consequence: it is frequently asymptomatic, with lymphadenopathy occurring in only about 20% of cases. This may be accompanied by other symptoms and signs such as pyrexia, myalgia, night sweats, sore throat, and, occasionally, hepatosplenomegaly (1). Clinical

disease usually resolves within a few weeks or months. Rarely, symptoms persist for many years due to chronic active infection (2).

A primary infection in the pregnant woman potentially presents a much more serious problem, because in about 40% of cases, the parasite is transmitted to the fetus. If the fetal infection occurs early in pregnancy, then miscarriage or severe disease can result. The classic triad of signs, i.e. hydrocephalus (or microcephaly), retinochoroiditis, and cerebral calcification may be present, but any combination may be found. If infection occurs in the last trimester, the neonate is usually born with a subclinical infection and clinically will appear normal (3). However, most of these children will develop signs of congenital infection, usually retinochoroiditis, by the second decade of life (4, 5). As acute primary infection in immunocompetent pregnant women is usually asymptomatic, detection is invariably based upon serology. Thus,

¹Laboratory of Parasitology, Statens Seruminstitut, Artillerivej 5, DK-2300 Copenhagen S, Denmark.

²Toxoplasma Reference Laboratory, Public Health Laboratory, Singleton Hospital, Sgeti, Swansea SA2 8QA, UK.

³Institut für Medizinische Parasitologie, Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn, Germany.

⁴Laboratoire de la Toxoplasmose, Institut de Puericulture, 26 Boulevard Brune, F-75014 Paris, France.

⁵Department of Paediatric Epidemiology, Institute of Child Health, University of London, 30 Guildford Street, London WC1N 1EH, UK.

⁶West Glasgow Hospitals University NHS Trust, Western Infirmary, Dumbarton Road, Glasgow G11 6NT, UK.

⁷Gynacologie/Obsteric Department, Hillerød Gygehus, DK-3400 Hillerød, Denmark.

in the absence of a screening programme for *Toxoplasma gondii* infection, many infections will be missed (6).

Serological diagnosis of primary maternal infection is clear cut when there is evidence of seroconversion, but a more common scenario is to find specific toxoplasma IgM antibody consistent with recent infection in the first serum sample. This antibody can be detected for one year or longer after the infection (3). Timing the onset of infection, therefore, is very important, and this usually necessitates the services of a specialist toxoplasma laboratory where other tests such as the dye test (7), IgG avidity (8, 9), or differential agglutination (10) may be employed.

Fetal infection can only be established definitely by culture of the organism (the term culture is taken to include both tissue culture and mouse inoculation) or histopathological demonstration of parasites in fetal tissues or by demonstration of specific toxoplasma DNA in amniotic fluid, fetal blood, or tissues. The diagnostic value of a finding of specific toxoplasma IgM and/or IgA in fetal blood is reduced by the risk of contamination by maternal blood.

Although there have been no randomised control trials, there is general agreement that treatment of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy and in the newborn reduces both the risk of maternal-fetal transmission and later sequelae in infected children (1). Debate continues, however, about the most appropriate treatment regimen, as placebo-controlled trials in this particular patient group are considered by most workers in the field to be unethical. The exact benefit of treatment, however, cannot be determined with certainty, as a true comparison of current and previous studies of efficacy of treatment is not possible because neither case definitions nor a uniform classification system that includes diagnostic criteria exist for *Toxoplasma gondii* infection.

The European Research Network on Congenital Toxoplasmosis, whose members come from 53 centres in 18 European countries, recognised the current increasing interest in this particular area and established a working group (comprising medical microbiologists, epidemiologists, and clinicians) in order to produce a classification system and case definitions for *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring, encompassing all aspects of congenital toxoplasmosis and harmonising reports and studies. (It is

important to note that this classification system is not applicable to immunosuppressed individuals.) The goal was to design a system that would be relatively simple in its construction and easily understood so that it could be used as an aid by medical staff who do not have specialised knowledge of *Toxoplasma gondii* infection. The classification system has been designed with the intention that it be suitable not only for large epidemiological studies but also for the collection of data by a local toxoplasma centre.

Patient Groups

Congenital *Toxoplasma gondii* infection involves a range of clinical presentations. It entails infection of the mother, transmission of the parasite to the fetus, and the consequences of infection in the neonate or the older child/adult. It was decided, therefore, that the best approach would be to define infection as occurring in four separate patient groups: (i) the pregnant woman, encompassing a period of two months prior to conception through parturition; (ii) the fetus which includes tissue recovered in utero and after a miscarriage, an abortion, or a stillbirth; (iii) the infant; and (iv) individuals > 1 year of age for whom no information is available for the first year of life.

Categories of Infection

Five mutually exclusive categories of the probability of infection can be considered: (i) definite infection; (ii) probable infection; (iii) possible infection; (iv) unlikely to have been infected; and (v) not infected.

The case definitions (presented below) for inclusion in the "definite" and "not infected" categories are considered absolute and leave no room for doubt. The other three categories are subjective. The case definitions have been allocated to each specific category in the context that in "probable infection" strong evidence of infection is available, but absolute proof is lacking, while in "possible infection" the evidence is suggestive but incomplete; and in the "unlikely to have been infected" category there is little to support the diagnosis, but infection cannot be completely excluded. When applying this classification system, it must be appreciated that an individual case can initially be allocated to one category, but addition-

Table 1: Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring.

Patient group	Category of infection	Case definition
1. Primary maternal infection during pregnancy	1.1 Definite	1.1.1 Seroconversion – both samples taken after conception. ^a
		1.1.2 Positive culture from maternal blood. ^b
		1.1.3 Confirmed congenital infection in offspring.
	1.2 Probable	1.2.1 Seroconversion – first sample taken within 2 months before conception.
		1.2.2 Significant rise of IgG titres, and presence of IgM and/or IgA. ^c
		1.2.3 High IgG titres, presence of IgM and/or IgA, and onset of lymphadenopathy during pregnancy. ^c
		1.2.4 High IgG titres and presence of IgM and/or IgA in second half of pregnancy. ^c
	1.3 Possible	1.3.1 Stable high IgG, without IgM, in second half of pregnancy. ^c
		1.3.2 High IgG and presence of IgM and/or IgA in first half of pregnancy. ^c
	1.4 Unlikely	1.4.1 Stable low IgG, with or without IgM. ^c
		1.4.2 Stable high IgG, without IgM, in early pregnancy. ^c
	1.5 Not infected	1.5.1 Seronegative (during pregnancy).
		1.5.2 Maternal preconception seropositive sample.
		1.5.3 Positive IgM and/or IgA without appearance of IgG. ^c
	2. Fetal infection	2.1 Definite
2.1.2 Histopathological demonstration of parasites in fetal tissue.		
2.1.3 Demonstration of toxoplasma DNA in amniotic fluid or in fetal blood or fetal tissue.		
2.2 Probable		2.2.1 Positive IgM and/or IgA in fetal blood. ^d
		2.2.2 Persistent ultrasound findings and definite or probable primary maternal infection during pregnancy. ^{e,f}
2.3 Possible		2.3.1 Persistent ultrasound findings and possible primary maternal infection during pregnancy. ^{e,f}
		2.3.2 No positive fetal findings, but definite primary maternal infection during pregnancy. ^f
2.4 Unlikely		2.4.1 No positive fetal findings, but possible primary maternal infection during pregnancy. ^f
		2.4.2 No positive fetal findings, but possible primary maternal infection during pregnancy. ^f
2.5 Not infected		2.5.1 Seronegative mother.
		2.5.2 Positive IgM and/or IgA in mother without appearance of IgG. ^c
		2.5.3 Maternal preconception seropositive sample.
3. Congenital infection in infants	3.1 Definite	3.1.1 Positive culture from cord blood or body tissues obtained within the first 6 months of life. ^g
		3.1.2 Confirmed histopathological demonstration of parasites in body tissues obtained within the first 6 months of life. ^g
		3.1.3 Rise in IgG titres within the first 12 months of life, with or without clinical signs of the classic triad.
		3.1.4 Persistently positive IgG beyond the first 12 months of life, with or without clinical signs of the classic triad. ^{h,j}
		3.1.5 Positive IgM within the first 6 months of life. ^{l,j}
		3.1.6 Positive IgA within the first 6 months of life. ^k

(continued on next page)

Table 1, continued: Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring.

Patient group	Categorie of infection	Case definition	
4. Individuals over 1 year of age (for whom no information is available for the first year of life).	3.2 Probable	3.2.1 Positive culture from placental tissue. ^b	
		3.2.2 IgM positive between 6 and 12 months, but no previous serological test results for comparison.	
		3.2.3 Retinochoroiditis and/or hydrocephalus/cerebral calcification and definite primary maternal infection during pregnancy, no other results available. ^l	
		3.3 Possible	3.3.1 Retinochoroiditis and/or hydrocephalus/cerebral calcification, but no infant serological tests or knowledge of maternal infection. ^l
			3.3.2 One of the clinical signs of the triad present, positive IgG, but no knowledge of maternal infection.
	3.4 Unlikely	3.4.1 Continuous decline in IgG titre without IgM and/or IgA, with or without clinical signs up to the first 6 months of life, without treatment.	
	3.5 Not infected	3.5.1 Seronegative within the first 12 months of life, without treatment. ^m	
		3.5.2 Seronegative 6 months after finishing treatment.	
	4.1 Definite	4.1.1 Not applicable.	
		4.2 Probable	4.2.1 Typical retinochoroiditis and IgG positive patient, definite primary maternal infection during pregnancy. ^l
			4.2.2 Typical retinochoroiditis with hydrocephalus and/or cerebral calcification. ^l
		4.3 Possible	4.3.1 Typical retinochoroiditis and IgG positive patient, maternal IgG positive or unknown. ^l
		4.4 Unlikely	4.4.1 Not applicable.
	4.5 Not infected	4.5.1 Seronegative offspring.	
		4.5.2 Seronegative mother.	
4.5.3 Maternal seropositive sample preconception.			

^a Should be confirmed by third sample.

^b Culture includes both tissue culture and mouse inoculation.

^c At least two samples taken three weeks apart during pregnancy.

^d Risk of contamination by maternal blood reduces diagnostic value.

^e Ventricular dilation and/or echogenic intracerebral lesions.

^f If ultrasound alone is performed, classification is not possible.

^g Primary infection of infant up to 6 months of age considered very unlikely.

^h IgG titres may be modified by treatment.

ⁱ Ideally, infants should be tested monthly.

^j Excluding sample within the first two days of life.

^k Excluding samples in the first ten days of life.

^l Retinochoroiditis should be confirmed by an ophthalmologist.

^m Very rarely, trace levels of IgG may be found for a few more months.

General Note: Ideally, tests should be confirmed by another method or by another laboratory. It is the responsibility of the laboratory performing the test to define high and low IgG titres, but a titre equal to or greater than 300 IU is generally considered high. Specific anti-toxoplasma chemotherapy may modify a rise in IgG titres.

al information can, in due course, result in its re-allocation to another category. It is also hoped that this categorisation will enable clinicians to identify key elements in the diagnosis of congenital *Toxoplasma gondii* infections.

Case Definitions

The agreed criteria upon which case definitions are based are narrow, but absolute. If the appropriate criteria are not available, then an individu-

al case cannot be placed within the classification system. The case definitions are derived from three sources of information, detailed below.

1. *Serological Status.* This is determined by the result of specific toxoplasma antibody analysis enabling comparison of antibody levels in at least two consecutive serum samples obtained three or more weeks apart. Ideally, these findings are confirmed by a third sample. With fetal blood sampling, of course, only one sample is normally available. In view of the different types of serological tests employed in laboratories from different countries, the working group decided that it would be inappropriate to delineate diagnostic laboratory criteria and that the interpretation and significance of the results of serological testing should be the responsibility of the laboratory performing those tests. However, IgG levels equal to or greater than 300 IU are generally considered high. Ideally, test results should be confirmed by another method and/or another laboratory. It is recommended that, whenever possible, the involvement of a specialist toxoplasma laboratory should be sought both for individual patients and for research studies.
2. *Parasitological Status.* This is determined either by the histopathological demonstration of parasites in tissues, the culture of the organism by tissue culture, or mouse inoculation, or by the detection of specific toxoplasma DNA from a variety of tissues or body fluids.
3. *Clinical Status.* In the pregnant woman, this will be determined by the presence or absence of clinical features. The best marker of acute infection is lymphadenopathy, usually cervical, and this is the only clinical finding used in this section of the classification. In the fetus, an assessment of clinical status depends upon the use of ultrasound and the demonstration of persistent findings of ventricular dilation and/or echogenic intracerebral lesions. Less specific ultrasound findings such as increased thickness of the placenta, ascites, pleural effusions, and echogenic intrahepatic lesions are not used in the classification.

It is important to note that if there is no knowledge of maternal serological characteristics, and the only investigation performed has been fetal ultrasound, then it is not possible to use this system alone to classify fetal infection.

In the neonate, the classic triad of signs, i.e. hydrocephalus or microcephaly, retinochoroiditis, and

cerebral calcification, may be present, but any combination may be found. These are the only signs and symptoms used in the classification. In individuals over 1 year of age, the appearance typical of toxoplasmic retinochoroiditis is the usual finding and should be confirmed by an ophthalmologist. (Definitions of ocular toxoplasmosis are not included in this classification system.)

The classification system is presented in Table 1. Brief notes are included in order to clarify the case definitions and improve the reliability and quality of the diagnosis.

Discussion

Classification systems and case definitions are regarded as important tools by both epidemiologists and clinicians, since the accurate description of a condition not only improves the quality, collection, and analysis of specific data, but also permits meaningful comparisons to be made between studies from different centres and geographical areas. For example, it enables researchers to refer similar categories of patients to specific tests or treatment protocols. Clinically, such systems clarify diagnostic requirements, thus, leading to informed decisions about the management of individual patients, as in the case of HIV infection in adults and adolescents (11). An important criterion in producing a case definition in this classification is the result of serological investigation. As there are many different types of serological assays for toxoplasma with varying specificities and sensitivities, the working group concluded that the classification system should not recommend particular assays or require specific antibody test results in order to make a serological diagnosis. The responsibility for confirming the reliability and accuracy of the results rests with the laboratory performing the test. It must be stressed, however, that the laboratory should have experience in this field and use appropriate methods with quality control and quality assurance schemes (where available).

Results should be confirmed by another serological method and/or by another laboratory recognised in the field of *Toxoplasma gondii* infection. A diagnosis based on a solitary serum sample is considered inadequate and, whenever possible, must be confirmed by testing a second sample in parallel. Because of the implications of the finding of seroconversion for the pregnant woman, the

working group recommends that this be confirmed by a third sample. Other working groups in the Research Network are evaluating diagnostic methods for *Toxoplasma gondii* infection, and it is anticipated that their reports will be published in due course.

Because the immunological response to *Toxoplasma gondii* infection may vary among individuals, and since different assay systems can detect antibodies for varying periods of time, case definitions of a "definite" primary infection during pregnancy are very narrow; namely, seroconversion when both serum samples are taken after conception, positive from maternal blood, and confirmed congenital infection in the offspring. Recurrent parasitaemia in an immunocompetent individual is considered a very rare phenomenon and, thus, is not included in the classification system. It is recognised that the demonstration of a rise in titres, the presence of acute-phase antibodies, and IgG avidity testing may strongly suggest a primary maternal infection occurring during or just before pregnancy, but, as the results are not absolute, such infection must be classed as "probable." A maternal preconception sample (taken 2 or more months before conception) that is only IgG seropositive, results in a "not-infected" classification. Except for the onset of lymphadenopathy during pregnancy, clinical symptoms in the pregnant woman are relatively nonspecific and cannot be considered as contributing to the diagnostic classification.

Classification of fetal infection is possible only if amniotic fluid, fetal blood, or fetal tissue are used for the demonstration of *Toxoplasma gondii* infection, or if fetal ultrasound screening is combined with the results of serological tests in the mother. The diagnostic value of serological tests in the fetus (12) is reduced because of the risk of contamination from maternal blood during cordocentesis, and this is reflected within the classification. Gammaglutamyltransferase activity and leucocyte, eosinophil and platelet counts in fetal blood are nonspecific tests, and merely provide indirect evidence of infection. Recent work has clearly demonstrated the vital role that specific toxoplasma DNA detection [in particular the polymerase chain reaction (PCR) test] in amniotic fluid can play in the diagnosis of fetal infection (13). The theoretical possibility that contamination by maternal blood may invalidate this PCR test does not appear to have been borne out in practice. The PCR test of amniotic fluid may well result, in time, in cordocentesis becoming a redundant investigative pro-

cedure in this particular context. However, because of the risk of false results, this test should be limited at present to specialised laboratories with considerable experience in the use of PCR and the detection of *Toxoplasma gondii* infection.

The definitive diagnosis of congenital toxoplasmosis in infants or babies born to mothers with known or suspected *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy can be difficult. Material for parasitological examination or serial blood samples for serological testing is not always available. In addition, the serological diagnosis is complicated by the presence of maternal toxoplasma IgG, which crosses the placenta and can be detected in the infant's blood for up to the first year of life or even a little longer. Therefore, only the detection of parasites in neonatal tissue or body fluids, the presence of specific IgM antibodies within the first six months of the infant's life, a rise in specific IgG antibodies within the first 12 months of life, or the persistence of specific IgG antibodies after 12 months of age or longer can be construed as being indicative of a congenital infection (3). The presence of specific toxoplasma IgA within the first six months of life is also taken as an indication of congenital infection (14); however, very rarely a false-positive result may occur in the first days of life (unpublished data). Primary infection in a child under 6 months of age is considered very unlikely. It is important to note that specific anti-toxoplasma chemotherapy with pyrimethamine and sulphonamides may modify the IgG response of the infant and the mother (3), and that this may apply to other anti-toxoplasma chemotherapeutic agents as well. In such cases the child should be followed for at least six months after treatment. If it remains seronegative, the child is classified as "not infected". Untreated children can be classified as "not infected" if they become seronegative within the first 12 months of life. (Very rarely, trace levels of IgG may be found for a few more months in such infants.)

The clinical signs of the classic triad of hydrocephalus, retinochoroiditis, and cerebral calcification presenting together or in any combination are considered to have particular diagnostic value and are used in the case definitions. Other manifestations of congenital infection, which may include jaundice, rash, pyrexia, lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly, are not as specific and are not considered to have such a significant diagnostic role. Therefore, these have not been included in the classification system.

There will be patients aged 1 year and over who present with a potential diagnosis of congenital toxoplasmosis and for whom no information regarding the first year of life is available. In these circumstances, it is impossible to categorise such a *Toxoplasma gondii* infection as "definite" congenital infection. An individual who is seronegative or has a mother who either is seronegative or had a seropositive preconception sample is classified in this system as "not congenitally infected."

Retinchoroiditis typical of *Toxoplasma gondii* infection is an important clinical finding, but such an observation should be confirmed by an ophthalmologist. Case definitions specific to ocular toxoplasmosis are not, however, included in this classification system.

Reactivation of a latent *Toxoplasma gondii* infection has been reported in immunosuppressed pregnant women, but this classification system is applicable only to immunocompetent individuals.

The European Research Network on Congenital Toxoplasmosis believes that the classification system presented here will facilitate the development of uniform clinical and laboratory diagnoses. This should be of benefit not only to future research into congenital toxoplasmosis, but also to clinicians who will be caring for mothers or children with suspected *Toxoplasma gondii* infection. The network recognises that this classification system and the case definitions may be adapted for specific epidemiological studies, for clinical use, and for setting local laboratory diagnostic criteria. However, ideally, any local modifications should be minor, since otherwise the benefits accruing from a common classification system will be diminished or lost.

Acknowledgements

This report was produced by a working party of the European Research Network on Congenital Toxoplasmosis, a concerted action under the BIOMED I programme PL921572 of the Commission of the European Union. D.H.M.J. would like to thank Mrs. Lynne Ray, Swansea Public Health Laboratory, for her assistance in the production of this manuscript.

References

1. Ho-Yen DO, Joss AWL: Human toxoplasmosis. Oxford University Press, Oxford 1993, p. 56-75.
2. O'Connell S, Guy EC, Dawson SJ, Francis JM, Joynson DHM: Chronic active toxoplasmosis in an immunocompetent patient. *Journal of Infection* 1993, 27: 305-310.
3. Remington JS, Mcleod R, Desmonts SG: Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO (ed): *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. WB Saunders, Philadelphia, 1995, p. 140-267.
4. Wilson CB, Remington JS, Staquos Reynolds DW: Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. *Paediatrics* 1980, 66: 767-774.
5. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, De Roever-Bonner H: Results of 20-year follow-up congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986, i: 254-256.
6. Lebech M, Larsen SO, Petersen E: Prevalence, incidence and geographical distribution of *Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women in Denmark. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1993, 25: 751-756.
7. Sabin AB, Feldman HA: Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). *Science* 1948, 108: 660-663.
8. Hedman K, Lappalainen M, Seppä E, Makela O: Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *Journal of Infectious Diseases* 1989, 59: 736-740.
9. Joynson DHM, Payne RA, Rawel BK: Potential role of IgG avidity for diagnosing toxoplasmosis. *Journal of Clinical Pathology* 1990, 43: 1032-1033.
10. Dannemann BR, Vaughan WC, Thulliez P, Remington JS: Differential agglutination test for the diagnosis of recently acquired infection with *Toxoplasma gondii*. *Journal of Clinical Microbiology* 1990, 28: 1928-1933.
11. Centers for Disease Control: Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definitions for AIDS among adolescents and adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1992, 42: 1-19.
12. Desmonts G, Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlousky M, Thulliez P, Chartier M: Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1985, i: 500-504.
13. Hohlfed P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M: Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase chain reaction test on amniotic fluid. *New England Journal of Medicine* 1994, 331: 695-699.
14. Bessières MH, Roques C, Berrebi A, Barre V, Cazaux M, Sèguèla JP: IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *Journal of Clinical Pathology* 1992, 45: 605-608.

ANNEXE VI.

**Programme de prévention de la toxoplasmose congénitale
au Nunavik**

Correspondance

**Dr Normand Tremblay
(Régie régionale de la santé
et des services sociaux du Nunavik)**

et

**Dr Marc Boucher, obstétricien
(Hôpital Ste-Justine)**

Avril et mai 1999

Kuujjuaq, le 14 avril 1999

Docteur Marc Boucher,
Obstétricien,
Hôpital Ste-Justine,
3175 Chemin Côte-Sainte-Catherine,
Montréal. (Qué.)
H3T 1C5

Objet: Votre participation au protocole de prévention et de contrôle de la toxoplasmose au Nunavik.

Docteur Boucher,

Comme vous le savez, le Nunavik est la seule région du Québec à avoir mis en place et à soutenir un programme de prévention et de contrôle de la toxoplasmose congénitale comprenant, entre autres, un dépistage systématique des marqueurs de l'infection en début de grossesse.

Le protocole régional prévoit, en cas d'infection maternelle présumée ou avérée après la dixième semaine de grossesse, une investigation à être conduite vers la 18^e semaine comprenant une consultation en milieu spécialisé appuyée d'une échographie de type III ainsi que d'une amniocentèse [spécimens envoyés à Polo Alto (USA) via le LSPQ] visant à confirmer ou infirmer l'infection foetale.

Étant donnée votre expérience et celle de votre équipe dans ce type de service et suite aux recommandations en ce sens du Comité régional de prévention clinique et du docteur Jean-François Proulx, coordonnateur en maladies infectieuses à la Direction de la santé publique, nous aimerions pouvoir compter sur votre support lorsque des telles investigations sont requises et convenir avec vous des modalités afférentes.

Il est à prévoir que de 2 à 8 investigations de ce type devront être conduites annuellement. Idéalement les femmes devraient pouvoir ne séjourner à Montréal qu'un minimum de temps. Elles pourraient, la plupart du temps, être accompagnées lors de la consultation par une infirmière ou un interprète du Service aux patients inuits à Montréal. Une note clinique rédigée par le médecin traitant et incluant un relevé complet des sérologies disponibles serait mise à votre disposition au moment de la consultation. Le médecin traitant aura, au préalable, discuté avec vous de la pertinence de la référence et vous aurez ensemble convenu de la date de consultation. Un rapport écrit de la consultation sera acheminé au médecin traitant. Compte

tenu des délais postaux, toute intervention jugée prioritaire sera communiquée sur le champ au Service aux patients qui verra à en assurer le suivi, y compris auprès des équipes de soins au Nunavik. Le suivi obstétrical ou pédiatrique ultérieur à cette consultation sera assuré par les cliniciens du Nunavik appuyés du réseau usuel de consultants.

Le docteur Jean-François Proulx, de la Direction de la santé publique vous a probablement déjà fait parvenir copie du protocole régional de prévention et de contrôle de la toxoplasmose congénitale. Vos commentaires sur ce documents, et plus spécifiquement sur les 2 algorithmes qu'il contient en annexe serait appréciés et pourraient être acheminés, au besoin, au Docteur Proulx, 2,400 d'Estimauville, Beauport. Qué. G1E 7G9. Téléphone: (418)666-7000, poste 482; télécopieur: (418)666-2776.

Quant-à moi, j'attends votre réponse, en votre nom et celle de votre équipe, afin d'officialiser cette collaboration avec les milieux cliniques et de santé publique de notre région.

Espérant qu'il vous sera possible de répondre favorablement à ces requêtes, recevez, docteur Boucher, l'expression de nos sentiments les meilleurs



Normand Tremblay, médecin conseil

cc Dr Jean-François Proulx, Direction de la santé publique
Dr Nathalie Boulanger, DSP, Centre de santé Tulatavik de l'Ungava
Dr Vinh Luu Hoai, DSP, Centre de santé Inuulitsivik
Francine Hudon, Directrice, Planification et Programmation
Serge Auclair, Directeur des Services communautaires, Centre de santé Inuulitsivik

Montréal, le 17 mai 1999

D^r Normand Tremblay
Médecin conseil
Régie régionale de la santé et des
Services sociaux Nunavik
Boîte postale 900
Kuujuaq (Québec) J0M 1C0

Objet: Notre participation au protocole de prévention et de contrôle de la
toxoplasmose au Nunavik

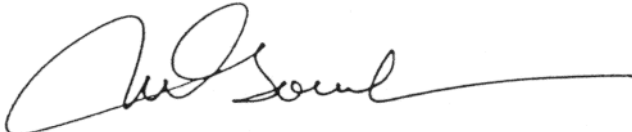
Cher docteur,

Je m'excuse de n'avoir pu répondre plus tôt à la vôtre du 14 avril 1999. Des contingences de nature académique ont retardé la mise à jour de mon courrier.

La présente est donc pour confirmer l'acceptation du mandat de participer, en tant que médecin conseil et collaborateur, dans le suivi et l'investigation des patientes enceintes présentant des problèmes de toxoplasmose et provenant de Nunavik.

J'ai déjà pris connaissance du plan d'investigation et des algorithmes soumis par le docteur Jean-François Proulx. Mes commentaires lui ont déjà été acheminés.

J'espère donc que notre collaboration soit des plus fructueuse, et vous prie d'agréer, cher docteur, mes salutations distinguées.



Marc Boucher, MD, FRCSC
Obstétricien-Gynécologue
Chef du service de médecine foeto-maternelle
Hôpital Sainte-Justine, CHU mère-enfant

MB/acd

c.c.: -D^r Jean-François Proulx, Direction de la santé publique