

Jeudi 14 Février 2013
16h30-17h30
Dr Stéphane BRETAGNE
RT : Hélène SOUCHU
RL : Dov TAIEB

UE 9 : Agents infectieux

Cours n°20

LA TOXOPLASMOSE

I. Physiopathologie

1. *Toxoplasma gondii*
2. *Cycle de coccidie*
3. *La contamination humaine*
4. *Le complexe apical de T. gondii*

II. La toxoplasmose maternelle et congénitale

1. *Épidémiologie*
2. *Répartition géographique*
3. *Infection congénitale et signes cliniques selon le terme*
4. *Imagerie fœtale*
5. *Le diagnostic de primo-invasion chez la femme enceinte*
6. *Surveillance sérologique d'une femme enceinte*
7. *Conseils hygiéno-diététiques à une femme séronégative*
8. *Séroconversion pendant la grossesse*
9. *Toxoplasmose acquise en début de grossesse*

III. Toxoplasmose et immunodépression

1. *Mécanismes et conséquences*
2. *Patients VIH positifs*
3. *Greffe de moelle osseuse*
4. *Greffe d'organe solide*

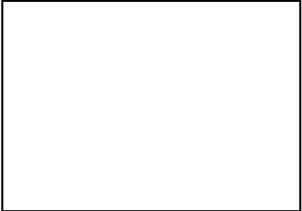
La **toxoplasmose** est une maladie infectieuse due à un parasite, *Toxoplasma gondii*.

I. Physiopathologie

1. *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii est un parasite protozoaire (donc unicellulaire), par conséquent à la biologie on ne retrouvera pas d'hyperéosinophilie. Plus précisément, il appartient :

- ✓ Au règne des Protistes
- ✓ À l'embranchement des Apicomplexa (sporozoaires)
- ✓ À la classe des Coccidea
- ✓ À l'ordre des Eimariida
- ✓ À la famille des Sarcocystidae

(Vous pouvez à nouveau dessiner un lama -----> )

Le **chat**¹ est l'hôte définitif, chez qui a lieu la phase sexuée. Les hôtes intermédiaires, eux, sont très nombreux.

2. Cycle de coccidie

Le cycle du parasite est relativement simple.

Le chat (hôte définitif) avale un objet du milieu extérieur contaminé par les coccidies.

Les parasites rentrent dans les entérocytes, se multiplient puis permettent la formation de gamètes males et femelles qui se rencontrent. Ces derniers donnent des œufs (ookystes) libérés ensuite dans la nature.

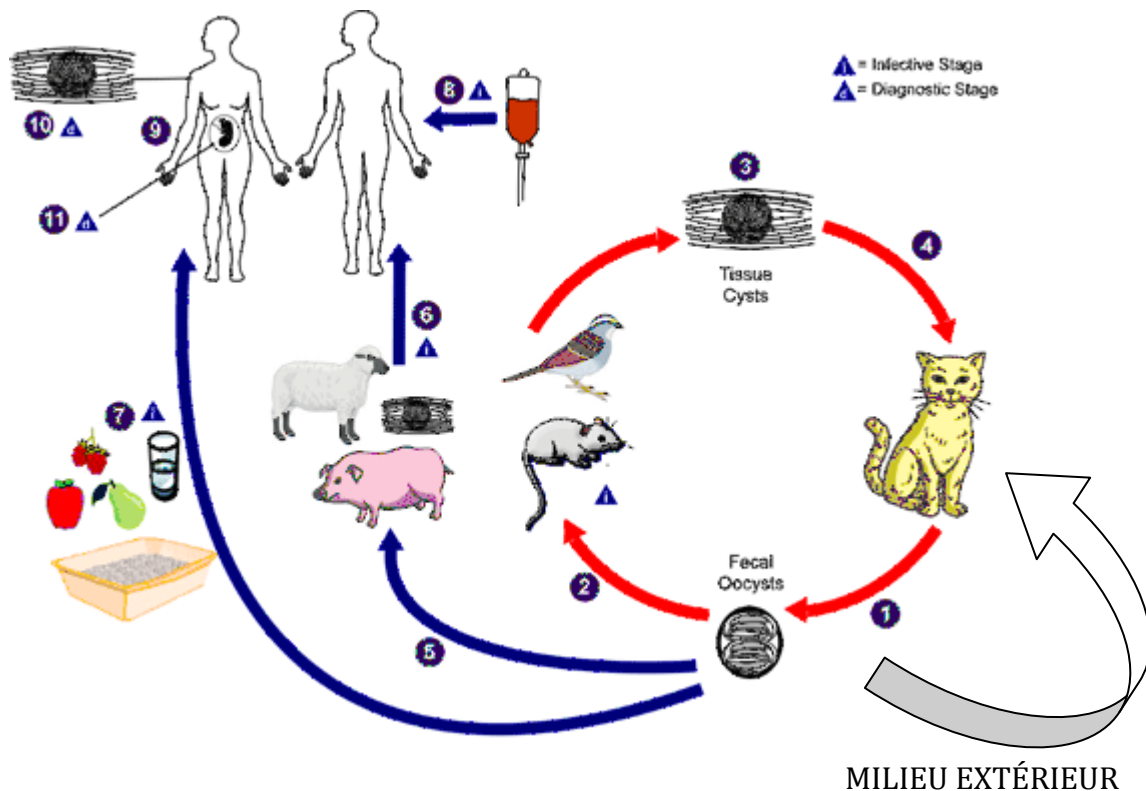
Après maturation des œufs dans le milieu extérieur, ils sont à nouveau avalés par l'hôte définitif et retournent dans son tube digestif.

La coccidie de l'Homme est *Isospora belli*, elle possède le même cycle décrit ci-dessous, à la différence que l'hôte définitif est l'Homme et non le chat.

Le succès évolutif de *Toxoplasma gondii* repose sur l'optimisation (par la sélection naturelle) de son cycle. En effet, si *T. gondii* est avalé par un autre animal que le chat (par exemple un oiseau ou un rongeur), il est capable de s'y enkyster, principalement dans les muscles et le cerveau. Il reste sous cette forme jusqu'à ce que l'animal se fasse manger par le chat, dont les entérocytes seront reconnus par *T. gondii* pour reprendre son cycle. De plus, dans la souris, des études ont montré que les kystes de *T. gondii* modifiaient le comportement de l'animal et la rendaient plus curieuse. Ainsi, quand la souris entend du bruit, au lieu de se cacher elle va voir ce qu'il se passe, ce qui augmente sa probabilité de se faire manger... Donc, **le parasite influe sur les hôtes intermédiaires et leur comportement.**

Les oiseaux et les rongeurs ne sont pas les seuls hôtes intermédiaires de *T. gondii*. En effet, on retrouve également le cochon et le mouton, qui peuvent être soit contaminés en avalant un œuf de parasite du milieu extérieur, soit en mangeant un oiseau ou un rongeur contaminés.

¹ En réalité, l'hôte définitif est le féliné : il inclut le chat, le lion, le tigre, etc.



3. La contamination humaine

Ces cochons et ces moutons peuvent être également mangés par l'Homme, qui devient infecté à son tour avec des kystes de *T. gondii*. Il faut donc bien comprendre que **la place de l'Homme dans le cycle de *T. gondii* est purement accidentelle** (si *T. gondii* espère se faire un jour avaler par un chat en restant enkysté dans un homme, il peut attendre encore longtemps...).

La présence de kystes de *T. gondii* n'est pas particulièrement toxique pour l'Homme (environ 30 à 40% des gens sont contaminés par la toxoplasmose sans le savoir), sauf pour **les femmes enceintes et les immunodéprimés** chez qui la **phase de multiplication** du parasite est dangereuse.

Dans les cas des femmes enceintes, le parasite peut s'avérer dangereux pour le fœtus, dont l'organisme ne possède pas de résistance organisée.

En Angleterre, la séroprévalence de la toxoplasmose est faible : entre 20 et 30%. En France, elle est de 80%. Cela s'explique sûrement par la forte consommation française de mouton peu cuit (contrairement aux anglais qui le mangent très cuit). Ainsi, le mode de contamination humaine est probablement plus dû à la **consommation de viande peu cuite** (en particulier le mouton) qu'à la contamination par le milieu extérieur.

Comme pour les souris, on se demande si *T. gondii* a une influence sur le cerveau humain. Des études ont tendance à montrer par exemple que les séropositifs ont plus d'accidents de voiture que les autres...

Concernant les caractéristiques histologiques, les tachyzoïtes présents chez l'Homme (par exemple dans le LCR) apparaissent en banane avec un noyau, ils mesurent 4 microns maximum. On les observe dans des restes de globule blanc après éclatement lors du frottis.

4. Le complexe apical de *T. gondii*

Les tachyzoïtes de *T. gondii* sont des eucaryotes avec un **complexe apical** permettant aux parasites de rentrer dans les cellules, en particulier dans les globules blancs : le parasite recouvre la cellule à infester, roule, bascule en avant grâce à son complexe apical et rentre dans la cellule. Cela lui permet de pénétrer dans l'hôte via la formation d'une vacuole, qui le protège des macrophages.

II. La toxoplasmose maternelle et congénitale

1. Épidémiologie

La séroprévalence de la toxoplasmose chez la femme enceinte est la plus élevée en France (54,3% en 1995), même si elle est en nette diminution depuis plusieurs années. Cette diminution s'explique par les modifications de production alimentaire : on continue certes à manger du mouton peu cuit, mais (*pour caricaturer*) ce dernier vient d'Irlande, est entreposé en congélation pendant 6 mois ce qui permet la mort du parasite. De ce fait, la législation en place (assez stricte du fait de la séroprévalence importante) pourrait changer quand elle aura suffisamment baissé.

La séroprévalence chez les femmes diminue mais, paradoxalement, le risque pour la femme enceinte d'être contaminée diminue également.

Certes, si la séroprévalence (donc le fait d'être déjà infecté) diminue, il y a plus de femmes susceptibles de contracter la toxoplasmose pendant qu'elles sont enceintes (*on verra par la suite que c'est précisément cette situation qui est dangereuse pour le fœtus*). Cependant, cela signifie surtout que le parasite circule de moins en moins, donc que le risque d'infection diminue.

Ainsi, à l'époque où la séroprévalence était très élevée, le faible nombre de femmes sérotoxogènes avait un très haut risque d'être infecté pendant la grossesse.

- ✓ Le risque de séroconversion est compris entre 0,5 à 1,5%.
- ✓ Nombre de femmes infectées pendant la grossesse : 1300 à 4000/an.
- ✓ Risque de transmission materno-fœtale : 30%.
- ✓ Nombre d'infections congénitales : 400 à 1200/an.

2. Répartition géographique

La répartition de la séroprévalence chez les femmes enceintes est inégale sur le territoire français.

- ✓ Dans les pays pyrénéens, elle est supérieure à 65% (les animaux mangés sont élevés dans la montagne par les habitants eux-mêmes).
- ✓ Dans les régions où l'élevage est inexistant, la séroprévalence est très basse car nous mangeons des viandes ayant transité en congélation pendant des mois.

3. Infection congénitale et signes cliniques selon le terme

Le risque d'infection congénitale augmente avec la durée de la grossesse. En effet, plus le placenta est gros, plus il est facile pour le parasite de passer au travers.

À l'inverse, **la gravité des signes cliniques du fœtus en cas de transmission de l'infection diminue avec la durée de la grossesse.** Si le parasite passe en début de

grossesse, les conséquences sont catastrophiques avec des lésions majeures, tandis que s'il passe en fin de grossesse le fœtus peut se défendre et les conséquences seront moins graves (atteintes oculaires comme une chorioretinite toxoplasmique par exemple).

Les malformations fœtales peuvent aboutir à des avortements spontanés. Ce sont justement ces avortements qui ont conduit les néozélandais à développer des vaccins anti-toxoplasmose chez le mouton, pour des raisons économiques. Le vaccin anti-toxoplasmose n'existe pas chez l'Homme.

4. Imagerie fœtale

En cas de transmission congénitale, l'échographie ou le scanner peuvent mettre en évidence :

- ✓ Une dilatation des ventricules cérébraux
- ✓ Des calcifications ventriculaires (la calcification est une particularité des kystes de toxoplasmose)

5. Le diagnostic de primo-invasion chez la femme enceinte

Il faut tout d'abord se méfier, car la primo-invasion est le plus souvent cliniquement **asymptomatique** (il y a de temps en temps une fièvre ou un syndrome mononucléosique). Le diagnostic de la toxoplasmose est donc **sérologique**.

Cinétique de la réponse humorale :



- ✓ Les IgA reflètent la réponse de la porte d'entrée digestive à *T. gondii*.
- ✓ Les IgM sont très variables d'un individu à l'autre.
- ✓ La présence continue d'IgG signe une séropositivité.

Les kystes de *T. gondii* dans l'organisme restent vivants et stimulent en permanence le système immunitaire, donc une femme séropositive va empêcher le kyste de grandir (sans le détruire complètement) et surtout elle va empêcher qu'une infection parasitaire se développe à nouveau.

Ainsi, **une femme séropositive qui tombe enceinte n'a pas une grossesse à risque.**
C'est l'infection en cours de grossesse qui est dangereuse.

6. Surveillance sérologique d'une femme enceinte

La surveillance sérologique d'une femme enceinte est obligatoire. Il faut tester les IgG et les IgM. Le laboratoire doit donner les résultats en Unités Internationales pour les IgG afin de pouvoir comparer la grossesse en cours n'importe où (mais il n'y a pas d'UI pour les IgM).

Le sérum doit être conservé pendant 1 an.

Femme séropositive	Femme séronégative
IgG positives résiduelles. Confirmer sur un deuxième prélèvement pour « éliminer les erreurs » d'étiquetage. Pas de mesures particulières.	Surveillance mensuelle. Dernier test à l'accouchement : <ul style="list-style-type: none">- Sur sang maternel +++- Et non sur le sang de cordon.

Le test à l'accouchement sur sang maternel permet de s'assurer qu'il n'y a pas eu de contamination en fin de grossesse (pendant lequel, on le rappelle, le passage est beaucoup plus important).

7. Conseils hygiéno-diététiques à une femme séronégative

- ✓ Éviter la consommation de viande crue ou saignante : préférer la viande très cuite ou préalablement congelée.
- ✓ Laver soigneusement les fruits, les légumes et les plantes aromatiques ainsi que les ustensiles et les surfaces ayant servi à la préparation des repas.
- ✓ Porter des gants pour jardiner, se laver les mains régulièrement.
- ✓ Faire nettoyer tous les jours, par une autre personne, le bac à litière du chat ; ne pas lui donner de la viande crue.

8. Séroconversion pendant la grossesse

Le problème qui se pose sera de dater la contamination (avant ou après la conception ?).

- ✓ On réalise une cinétique des anticorps (IgG, IgM et IgA)
- ✓ On caractérise les IgG par avidité (c'est un test générique, basé sur le principe que plus l'infection est ancienne, plus les IgG sont avides pour l'antigène testé)
- ✓ On peut réaliser des explorations néonatales.

9. Toxoplasmose acquise en début de grossesse

La conduite à tenir est la suivante :

- ✓ Amniocentèse à partir de 18 SA : on réalise une PCR
- ✓ Traitement à la spiramycine jusqu'à l'accouchement si l'amniocentèse est négative. Ce traitement est historique, en fait il ne sert à rien à part « tranquilliser la femme enceinte et surtout le médecin »...

- ✓ Si l'infection foetale est démontrée : on remplace la spiramycine par de la pyriméthamine et des sulfamides² jusqu'à l'accouchement.

Attention quand même à ne pas dramatiser, même si la femme enceinte est infectée en cours de grossesse, la transmission foetale reste un évènement rare.

- ✓ Surveillance échographique.

Si l'échographie révèle des anomalies, l'indication d'interruption de grossesse est à discuter.

III. Toxoplasmose et immunodépression

1. Mécanisme et conséquences

Quand le parasite pénètre dans le corps humain, il s'enkyste dans les muscles striés, le cœur et le cerveau et reste vivant (*rappelez-vous, T. gondii espère encore se faire bouffer par un chat...*). Chez un individu normal, la multiplication parasitaire est contrôlée par le système immunitaire.

Si le système immunitaire devient défaillant, il y a une **réactivation des kystes latents**. Le parasite redémarre, se remultiplie. Les bradyzoïtes³ (phase latente du parasite, enkysté) deviennent des tachyzoïtes³ (phase de multiplication rapide du parasite). Ce phénomène est observé dans certaines immunodépressions (pas toutes), notamment pour le VIH.

Ici, la notion de patient à risque se réfère donc aux séropositifs pour *T. gondii*. Le suivi des modifications des taux d'anticorps est difficile étant donné que ce sont des patients immunodéprimés ou transfusés.

2. Patients VIH positifs

La prévalence est fonction des pays. En France, c'est la deuxième infection parasitaire (après la pneumocytose), biologiquement elle se traduit par une **concentration en CD4 inférieure à 150/mm³**.

La localisation est principalement cérébrale, d'ailleurs en imagerie c'est dans le cerveau que l'expression de la toxoplasmose est la plus évidente.

On peut mettre en place des traitements, ainsi qu'une prophylaxie primaire ou secondaire.

Au scanner avec injection de produit de contraste, on voit un **abcès avec renforcement périphérique**, typique de la toxoplasmose chez un patient VIH.

3. Greffe de moelle osseuse

Lors d'une greffe de moelle osseuse, on irradie les globules blancs du receveur pour les remplacer par ceux du donneur.

Les patients à risque sont :

- ✓ **Un donneur séronégatif et un receveur séropositif**
- ✓ **Un receveur séropositif**

² Même s'ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte.

³ Brady/tachyzoïtes : c'est simple, pensez à la racine grecque du mot.

Si le receveur est séropositif à la toxoplasmose, cela signifie qu'il possède des kystes de *T. gondii* dans son organisme. L'irradiation induit alors la destruction des globules blancs capables de lutter contre ces kystes, qui redeviennent capables de se multiplier.

- ✓ Avec un donneur sérotoxonegatif, la transfusion de globules blancs ne permet pas de lutter contre l'infection car ces derniers ne savent pas reconnaître *T. gondii*.
- ✓ À l'inverse, si le donneur est également séropositif, les globules blancs ayant généralement une bonne mémoire, ils s'avèrent souvent efficaces contre *T. gondii*.

La sérologie pré-greffe est donc très importante pour détecter les cas de patients à risque.

Devant une fièvre non documentée, on fait une recherche par PCR quantitative.

La prophylaxie reste fondamentale, surtout chez les patients receveurs sérotoxopositifs.

4. Greffe d'organe solide

Les greffes d'organes solides concernent le cœur et le foie.

Les patients à risque sont :

- ✓ **Un donneur positif et un receveur négatif (contamination par le greffon)**
- ✓ **Un receveur positif**

Ces cas à risque sont donc contrôlés par les sérologies dans les programmes de greffe.

Conclusion

La toxoplasmose est une parasitose majeure en France, et concerne :

- ✓ Les risques d'infection congénitale (la surveillance des grossesses est encadrée par la législation et a lieu en centre spécialisé)
- ✓ L'infection de l'immunodéprimé (surtout pour le SIDA), c'est une des premières causes parasitaires.



Jzma s'en fout, elle est allergique aux chats et végétarienne...

DEDICACES

Au **BDA** qui a donné un sens à ma P2/D1

Alexander (tu peux parler, toi aussi tu kiffes grave être en premier !), **Camille** pour le miel, les potins post-soirée et Berlin, bref tout ce qui rend ces années beaucoup trop géniales, **Greux** et son accueillante chauffeuse, aux CDK - **Eytan** grâce à qui le chemin est devenu tellement plus intéressant que l'arrivée, **Nassim** mon coup de cœur inespéré et **Dov** pour Gainsbourg, Dylan et Ferré - **Pauline** le couteau-Suisse, **Marmouze** la force (corse) tranquille, **Alexis** qui n'a jamais réussi à pincer sa fillotte, **Matthieu** qui, lui, a réussi, **Léa** délicieusement perchée, petite **Cambou**, **Adrien** (on l'aura faite cette soirée à 15 euros !), **Arthur** le colombophile et **Maxence**, grand amateur de TR, **Quentin** mon éternel modèle malgré lui et malgré moi, à « la chambre des filles du BDA » du ski 2012 dont je ne suis pas ressortie indemne : **Léa** (Souche Ière du nom), **Juliette**, princesse **Marie-Vic'**, **Audrey** et **Pauline**², **Albin** et sa 2CV, **Ludo** (oh toi...), **Schumi** mon parrain BLOND.

Aux carabins de notre cuvée

Dumard (tu m'exaspères autant que je t'adore), à la Gros Lard Team, en particulier ceux qui ont ambiancé le car BDA : **Alioune**, **Sonia**, **Ruben** et **Jérémy** qui a porté chance à Kiki-WEI, également **Sandra**, bobo-hipster-retro **Gressens** et son verbe acide, **Luc** le despote, **Théo** pire co-pilote de la Terre, **Xavier** et sa mère, **PY**, **Aymeric**.

Aux nouveaux (plus si nouveaux que ça)

Benjamin mon super fillot BLOND (décidemment), **Claudon**, **Mellie**, **Yoann** et son euphonium, **Valentin**, **Stan** et sa mèche, **Alexis**, **Kiki**, **Luc** – l'homme qui surgit de derrière le bar de la Franchise en rugissant (true story), **Laura**.

À la **LJB** !

Aux copains de master.

Au BDS, à l'AVC, à Ebisol, à la Fanfare, au Tuto et au BYC qui redonnent chaque jour des couleurs à Bichat. Aux anciens des assos qui nous ont transmis l'envie faire kiffer.

À ceux qui ne liront pas cette dédicace et c'est bien dommage...

Anne-Laure ma plus grande bromance, **Sophie** et **Fanny** et ce fichu concours, **Amy**, **Serge/Lucien**, **Tarantino**, **Brel** et **Barbara** et leur mélancolie, aux perms devant la BU dans le froid, aux apremis chaleureux dans la 23, à **Mark Zuckerberg** qui a ruiné ma productivité, aux lendemains de soirée, aux Mayas qui s'étaient plantés.