

### Toxoplasmose

Professeur Pierre Aubry

Texte mis à jour le 20/12/2013

#### 1. Introduction

La toxoplasmose, parasitose ubiquitaire et cosmopolite, est une anthroponose due à un protozoaire : *Toxoplasma gondii*. Autrefois redoutée dans sa forme congénitale, actuellement sa localisation cérébrale est au premier plan avec l'épidémie de VIH/Sida.

La maladie est le plus souvent latente. Elle n'est patente que chez certains sujets non immunisés, les nouveaux-nés infectés *in utero* ou les immunodéprimés, en particulier les sidéens.

Depuis les années 1980, la toxoplasmose est devenue un important problème de santé publique dans les régions tropicales à cause de sa fréquence et de sa gravité au cours de l'infection à VIH/Sida.

Les femmes enceintes constituant un groupe à risque, la séroprévalence a été particulièrement étudiée chez les femmes en âge de procréer : elle était, par exemple, de 52,1% à Antananarivo (Madagascar) en 1996 dans une population comportant une large majorité de femmes (2 166 sur 2 354). La séroprévalence varie dans chaque pays selon la zone d'étude. On observe une décroissance de la séroprévalence de la toxoplasmose dans de nombreux pays depuis 20 ans.

#### 2. Epidémiologie

*Toxoplasma gondii* est un protozoaire intracellulaire qui appartient à la famille des coccidies. Au cours de son cycle évolutif, le toxoplasme présente trois stades infectieux : les tachyzoïtes, forme à multiplication rapide intracellulaire; les bradyzoïtes regroupés au sein des kystes, forme de résistance intracellulaire et les sporozoïtes, présents au sein des oocystes, forme de résistance dans le milieu extérieur. Le tachyzoïte a une forme de croissant de 6 à 8 µm de long sur 3 à 4 µm de large. Le bradyzoïte est semblable au tachyzoïte, mais plus petit. L'oocyste est la forme sexuée de reproduction de *T. gondii*, il n'est présent que dans le tube digestif du chat et des félinés sauvages qui constituent les hôtes définitifs du parasite. Les oocystes libèrent 4 sporozoïtes qui parasitent le système réticulo-endothélial où se développent les tachyzoïtes. Les tachyzoïtes s'entourent d'une membrane qui s'épaissit formant des kystes. Le kyste toxoplasmique est une structure sphérique intracellulaire qui peut mesurer 5 à 100 µm et contenir jusqu'à un millier de bradyzoïtes. Il peut se former dans n'importe quel type cellulaire, mais persiste préférentiellement dans les neurones, les astrocytes, les cellules musculaires et les cellules rétinienne.

*T. gondii* est un des parasites les plus répandus non seulement sur le plan géographique, mais aussi sur le plan zoologique. Les réservoirs de parasites sont à la fois des réservoirs animaux multiples (mammifères et oiseaux, hôtes intermédiaires), mais aussi des réservoirs tellurique et hydrique. Le mode de transmission à l'homme est l'ingestion de kystes contenus dans de la viande insuffisamment cuite (principalement viande de mouton, de porc, de gibier), et plus rarement par absorption d'oocystes contenus dans des aliments (végétaux crus) ou de l'eau (eau de rivière) contaminés par des fèces de chat ou de félinés sauvages.

Le cycle parasitaire de la toxoplasmose comprend donc deux phases :

- une reproduction sexuée ou gamogonie qui se déroule chez les félinés, hôtes définitifs,
- une reproduction asexuée ou schizogonie qui se déroule chez de nombreux hôtes intermédiaires (mammifères, oiseaux, hommes).

La toxoplasmose est ubiquitaire. Sa prévalence chez l'humain varie selon la géographie. Dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique du sud où la contamination se fait en majorité par la bouse des oocystes souillant le sol, les zones au climat chaud et sec ont une faible prévalence souvent inférieure à 10%, alors que les zones humides ont une prévalence élevée entre 60 et 80%. Dans les pays à haut niveau de vie d'Europe et d'Amérique du nord, où la majorité des contaminations est liée à l'ingestion de viandes infestées, la prévalence dépend de la cuisson des viandes : faible dans les pays où la viande est consommée bien cuite (moins de 25%), élevée dans les pays où la viande est consommée peu cuite (40 à 60%). En Asie du sud-est, la prévalence est en général faible de 2 à 10%.

#### 3. Physiopathologie

Après ingestion de kystes ou d'oocystes, les bradyzoïtes ou les sporozoïtes sont libérés par digestion et pénètrent dans les cellules intestinales, s'y transforment en tachyzoïtes qui disséminent par voie sanguine

ou lymphatique dans l'organisme. La réponse immunitaire contrôle progressivement la multiplication du parasite et aboutit à l'arrêt de sa dissémination. Elle favorise, par ailleurs, la transformation des tachyzoïtes en bradyzoïtes et l'apparition des kystes dans certains tissus, en particulier le cerveau, le cœur et les muscles. Les kystes peuvent persister, quiescents, parfaitement bien tolérés pendant la vie entière. Ils peuvent se rompre et libérer des bradyzoïtes, qui entretiennent alors la formation d'anticorps. Chez le sujet immunocompétent le phénomène est contenu localement par les mécanismes de la défense immunitaire et l'infection reste asymptomatique. Lors d'une immunodépression, les bradyzoïtes libérés se multiplient et détruisent de proche en proche les éléments cellulaires avoisinants : on assiste à une reviviscence des infections chroniques latentes à partir des kystes déjà présents. La toxoplasmose des patients immunodéprimés, déjà connue chez les malades atteints de cancers et de syndromes lymphoprolifératifs, a acquis un regain d'intérêt durant les années 1980, en raison de la fréquence croissante des greffes de moelle, des transplantations d'organes et surtout de l'épidémie de sida.

#### 4. Clinique

Si la gravité de la toxoplasmose de l'immunodéprimé et de la toxoplasmose congénitale sont bien établies, la toxoplasmose est chez l'immunocompétent une maladie classiquement bénigne, voire asymptomatique.

##### 4.1. La toxoplasmose acquise du sujet l'immunocompétent

**4.1.1. La forme asymptomatique** est très fréquente (plus de 80% des cas), y compris chez la femme enceinte chez laquelle le suivi sérologique systématique permet de détecter la primo-infection sans aucun élément clinique d'orientation.

**4.1.2. La primo-infection symptomatique** se déclare après une période d'incubation de 10 à 23 jours sous forme d'un syndrome mononucléosique associant des adénopathies préférentiellement cervicales postérieures, un rash cutané, une fébricule, une asthénie et une élévation des monocytes avec des lymphocytes hyperbasophiles. L'évolution est spontanément résolutive.

**4.1.3. Les toxoplasmoses localisées** sont rares chez les sujets immunocompétents. La méningite toxoplasmique se rencontre chez l'enfant et l'adolescent, le LCR présente une réaction de type lymphocytaire. La toxoplasmose est une cause de myocardite aiguë, révélée par des douleurs rétrosternales et un essoufflement. Des formes myalgiques avec élévation des enzymes musculaires peuvent poser un problème différentiel avec une myosite. Des atteintes ophtalmologiques à type de chorioretinite, d'uvéïte peuvent être observées au décours de toxoplasmoses acquises chez les sujets immunocompétents.

**4.1.4. Des formes sévères de primo-infection** ont été rapportées en Guyane française en rapport avec un cycle sylvestre mettant en jeu les félidés sauvages et leurs proies. Le tableau clinique consiste en un syndrome infectieux avec une fièvre élevée, une atteinte marquée de l'état général, une hépatosplénomégalie, et au minimum une atteinte viscérale, essentiellement une atteinte pulmonaire bilatérale qui débouche sur un tableau de détresse respiratoire aiguë dans près d'un tiers des cas, en l'absence de traitement. Les atteintes cérébrale et/ou cardiaque sont inconstantes.

**4.1.5. Des réinfestations** ont été rapportées, habituellement asymptomatiques, de rares formes symptomatiques étant expliquées par une forte charge parasitaire lors des réinfections

##### 4.2. La toxoplasmose acquise du patient immunodéprimé.

La toxoplasmose est, en cas d'immunodépression, une infection grave. La toxoplasmose est une infection opportuniste majeure au cours du sida. Avant le développement des thérapeutiques antirétrovirales, on estimait que 50% des sujets VIH positifs étaient amenés à déclarer une toxoplasmose, manifestation inaugurale du sida dans 20% des cas, le plus souvent sous sa forme cérébrale, lorsque le taux des CD4+ est inférieur à 100/mm<sup>3</sup>.

**4.2.1. La toxoplasmose cérébrale**, localisation la plus fréquente, se caractérise par une atteinte polymorphe et sans spécificité, avec toutefois deux tableaux cliniques principaux : la forme encéphalitique diffuse et la forme pseudo tumorale à type d'abcès cérébral. La forme encéphalitique diffuse est d'allure subaiguë, débutant volontiers de façon insidieuse, marquée par des troubles de la vigilance, des céphalées et de la fièvre. Le tableau peut être plus évocateur avec atteinte d'un nerf crânien, un trouble de l'équilibre ou un déficit moteur. La forme pseudo tumorale est de début plus brutal, avec des signes déficitaires variables en fonction des localisations : hémiparésie ou hémiparésie, hémianopsie, aphasie, syndrome cérébelleux, atteinte d'un ou de plusieurs nerfs crâniens. Des crises comitiales localisées ou généralisées, des troubles de conscience sont fréquents. Dans la plupart des cas, une fièvre (38,5°C, 39°C) est présente. Le diagnostic de la toxoplasmose cérébrale repose sur des arguments cliniques et d'imagerie médicale (scanner, IRM). Le scanner montre une ou plusieurs images en cocarde formée d'une hypodensité (nécrose) entourée d'un anneau hyperdense (réaction inflammatoire) lui-même dans une zone hypodense (œdème cérébral).

#### 4.2.1. D'autres atteintes localisées sont rapportées :

- la toxoplasmose rétinienne est la seconde localisation la plus fréquente, associée à une atteinte cérébrale dans environ 40% des cas, avec une hyalite et une inflammation du segment antérieur de l'œil dans 2/3 des cas,
- la toxoplasmose pulmonaire se traduit par une pneumopathie fébrile dyspnéisante et des opacités interstitielles à la radiographie pulmonaire,
- la toxoplasmose cardiaque va de la tachycardie ventriculaire à la péricardite chronique constrictive ou à l'insuffisance cardiaque congestive.

La toxoplasmose disséminée se traduit par une fièvre avec des localisations viscérales secondaires les plus diverses.

Dans une étude récente menée à Dakar, la toxoplasmose cérébrale de l'adulte a une fréquence de 2,7% sur l'ensemble des patients infectés par le VIH (26/965) dans un service de maladies infectieuses.

#### 4.3. La toxoplasmose congénitale

La transmission materno-foetale est déterminée par le passage transplacentaire du parasite. Elle se produit au décours d'une parasitémie maternelle. Les femmes enceintes constituent un groupe à risque.

La toxoplasmose congénitale peut entraîner la mort in utero, l'accouchement prématuré ou à terme d'un enfant présentant un tableau de toxoplasmose polyviscérale mortelle si la contamination foetale est précoce.

La contamination du fœtus au cours de la deuxième moitié de la grossesse peut être à l'origine d'atteintes néo-natales neuro-oculaires, avec comitialité, méningo-encéphalite, hydrocéphalie, ou plus rarement microcéphalie, troubles du tonus et chorioretinite pouvant être associées à une microphthalmie, et, plus rarement, à une cataracte. L'évolution se fait vers un retard psychomoteur et des séquelles graves.

Les formes mono-symptomatiques néo-natales traduisent une atteinte neuro-ophtalmologique cicatricielle sous forme de calcifications intracrâniennes ou de chorioretinite.

Les formes infracliniques latentes sont les plus fréquentes et s'observent chez plus de la moitié des enfants. Elles peuvent se révéler tardivement à l'adolescence ou à l'âge adulte.

### 5. Diagnostic

Le diagnostic biologique est direct par la mise en évidence des toxoplasmes dans les préparations colorées par le Giemsa lent (biopsies, LCR, LBA, ...). La RT-PCR n'a une bonne sensibilité que dans la toxoplasmose disséminée. Elle est en particulier décevante dans la toxoplasmose cérébrale (de l'ordre de 60%), qu'elle soit pratiquée dans le sérum ou dans le LCR.

Le diagnostic indirect est sérologique : Dye-test, immunofluorescence indirecte, ELISA, ISAGA (*Immunosorbent agglutination assay*). Les IgM permettant de dépister des infections récentes sont au maximum dans les premières semaines après l'infection et régressent rapidement, classiquement en moins de quatre semaines. Toutefois, avec les techniques d'immunocapture, les IgM persistent 6 à 12 mois, voire plus après la conversion. Les IgG atteignent leur maximum en 2 à 3 mois, restent en plateau quelques mois, puis régressent sans disparaître complètement. Le diagnostic de toxoplasmose aiguë repose sur l'observation de l'ascension significative du titre des IgG en 3 à 4 semaines d'intervalle, associée à la présence d'IgM. Lorsque la réponse d'IgG atteint la phase en plateau, il est impossible de dater précisément le début de l'infection par les techniques sérologiques. Les tests d'avidité des IgG permettent la datation des séroconversions. Une forte avidité permet l'exclusion d'une infection récente (datant de moins de quatre mois). Ces tests sont particulièrement utiles chez la femme enceinte.

Chez l'immunodéprimé, le dosage des IgG est peu sensible pour poser le diagnostic d'une toxoplasmose évolutive. Une étude récente a montré l'intérêt du dosage des IgE dans le diagnostic d'une toxoplasmose évolutive. Le dosage des IgM par la méthode ELISA est aussi efficace pour différencier une toxoplasmose infection d'une toxoplasmose active chez l'immuno-déprimé. Ces dosages sont rarement disponibles en zone tropicale, l'approche diagnostique reposant sur le contexte épidémiologique, les aspects tomodynamiques et l'épreuve thérapeutique.

### 6. Traitement

Le traitement doit débuter dès la suspicion du diagnostic. Le traitement de première intention est basé sur l'association de pyriméthamine (Malocide®) : 0,75 à 1 mg/kg/j, de sulfadiazine (Adiazine®) 100 mg/kg/j et d'acide folique (Léderfoline®) qui doit être systématique compte tenu des effets secondaires hématologiques fréquents. La durée du traitement d'attaque est de 6 semaines. L'efficacité du traitement est observée dès le 10<sup>ème</sup> jour. C'est souvent dans les pays en développement, où le diagnostic de certitude n'est pas possible, un traitement d'épreuve qu'il faut débuter le plus tôt possible.

Les traitements alternatifs sont l'association pyriméthamine + clindamycine à la dose de 30 mg/kg/j (en cas de contre-indication à la sulfadiazine) ou l'atovaquone (750 mg/8 heures pendant 21 jours).

L'épreuve thérapeutique avec administration du cotrimoxazole (association triméthoprime-sulfaméthoxazole)

est un argument diagnostique souvent utilisé en zone tropicale.

Le traitement de la toxoplasmose en l'absence d'immunodépression n'est généralement pas nécessaire et est recommandé seulement en cas d'atteinte d'organes vitaux.

## 7- Prophylaxie de la toxoplasmose

### 7.1. Prophylaxie générale

Elle repose sur l'éducation sanitaire des populations et sur le respect des bonnes pratiques hygiéniques et alimentaires, notamment sur les risques liés à certaines pratiques alimentaires comme la consommation de viande peu cuite ou de végétaux crus mal lavés.

### 7.2. Prophylaxie chez la femme enceinte

Chez la femme enceinte, le test sérologique doit être effectué précocement ou lors de la déclaration de la grossesse, afin d'éviter une éventuelle séroconversion ainsi qu'une transmission fœtale.

Pour éviter les risques de la toxoplasmose congénitale, la femme enceinte séronégative doit suivre certaines recommandations afin d'en épargner les risques à son fœtus :

- consommer la viande bien cuite pour éviter l'ingestion possible de kystes de *T. gondii*.
- suivre une hygiène alimentaire stricte (lavage des fruits et légumes) afin d'éviter l'ingestion d'oocystes,
- éviter tout contact avec un chat.

### 7.3 Prophylaxie de la toxoplasmose chez le sidéen

La prophylaxie primaire par cotrimoxazole doit être débutée dès que le taux des CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> : 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole. Cette posologie est doublée si le taux des CD4 est inférieur à 100/mm<sup>3</sup>.

La prophylaxie secondaire consiste en un traitement d'entretien à demi dose par pyriméthamine + adiazine (ou clindamycine) tant que dure le déficit immunitaire. En cas de restauration immunitaire sous traitement antirétroviral, la prophylaxie secondaire est arrêtée si les CD4 sont supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>. Le pronostic dépend de l'infection à VIH/Sida, selon la possibilité ou non d'un traitement antirétroviral.

## Références

- Ripert C. Toxoplasmose. In Epidémiologie des maladies parasitaires. Tome 1. Protozooses3. Opportunistes. Editions Médicales Nationales. C. Ripert, coordonnateur. 1996, pp. 355-393.
- Fortier B., Dao A., Ajana G. Toxoplasme et toxoplasmoses. Encycl. Med. Chir. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier S.A.S. Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 6-509-A-10, Pédiatrie 4-330-A-10, 2000, 14 p.
- Pfister P., Dromigny J.A. Avidité des IgG anti-*Toxoplasma gondii*. Etude afin d'obtenir un nouvel arbre décisionnel dans le dépistage de la maladie. *Arch. Inst. Pasteur de Madagascar*, 2001, 67, 57-60.
- Dardé M.L., Paris L. Toxoplasmose. In Epidémiologie des maladies parasitaires. Tome 3. Opportunistes. Editions Médicales Nationales. C. Ripert, coordonnateur. 2003, pp. 315-338.
- Breurec S., Berlioz-Arthaud A., Baumann F., Miéjelle M., Billaud F. Estimation de la séroprévalence de la toxoplasmose chez 2 416 femmes en âge de procréer suivies à l'Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2004, 97, 271-173.
- Carme B., Demar-Pierre M. La toxoplasmose en Guyane française : particularités (néo)tropicales d'une parasitose cosmopolite. *Méd. Trop.*, 2006, 66, 495-503.
- Pedersen MG, Stevens H, Pedersen CB, Norgaard-Pedersen B., Mortensen P.B. Toxoplasma infection and later development of schizophrenia in mothers. *Am. J. Psychiatry*, 2011, 168, 814-821.
- Brownback K.R., Crosser M.S., Simpson S.Q. A 49-year old man with chest pain and fever after returning from France. *Chest*, 2012, 141, 1618-1621.
- Oudounda M., Magne C., MOUNGUENGUI D., Gaudong Mbethe L; Nzenze J.R. Morbimortalité chez les patients infectés par le VIH à l'hôpital militaire de Libreville, Gabon. *Méd Santé Trop*, 2012, 22, 334-335
- Cissoko Y., Seydi M., Fortes-Deguenorivo L. et al. Profil actuel de la toxoplasmose cérébrale en milieu hospitalier à Dakar. *Méd. Santé Trop.*, 2013, 23, 197-201.