



Toxoplasmose

DEFINITION

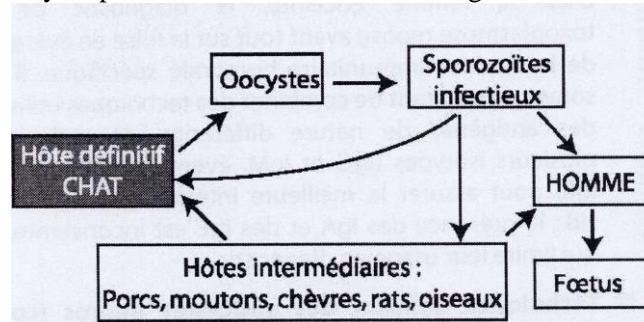
La toxoplasmose est une affection due à un sporozoaire, *Toxoplasma gondii*. En fonction de l'hôte infecté, le toxoplasme se présente sous différentes formes :

Le tachyzoïte (forme *Toxoplasma*) est un organisme de 5-10µm sur 3-4 µm, piriforme, arqué et à extrémité effilée. Il se multiplie rapidement dans les macrophages. Il est très fragile dans le milieu extérieur.

Le bradyzoïte (cystozoïte) a une structure voisine du précédent. La multiplication est lente dans les cellules du tissu cérébral et musculaire où les bradyzoïtes se regroupent sous forme de kystes.

L'ocyste mesure 15 µm sur 10µm. Résistant, il mature dans le sol pour donner deux sporocystes contenant 4 **sporozoïtes** chacun. Le sporozoïte ressemble au tachyzoïte.

Le cycle parasitaire est résumé dans la figure 1 ci-dessous.



L'hôte définitif du toxoplasme est le chat, qui présente une infection du tube digestif et qui élimine les oocystes. Ces derniers évoluent dans le sol pour donner des sporozoïtes infectieux qui sont ingérés soit par l'hôte définitif (cycle court), soit par des hôtes intermédiaires (mammifères dont l'homme, oiseaux-cycle long) chez lesquels les bradyzoïtes s'enkystent.

BIOPATHOLOGIE

EPIDEMIOLOGIE

En France, les données récentes (2003) font état de 44% de séroprévalence contre le toxoplasme chez l'adulte.

La présence d'anticorps IgG indique l'existence d'une infection antérieure avec persistance de kystes qui se traduit par une « immunité ».

La contamination se produit :

Soit par ingestion d'oocystes telluriques (eau, aliments, mains souillées). Les oocystes résistent plusieurs mois dans le sol. Ils sont tués par la chaleur, la dessiccation, la congélation ;

Soit par ingestion de kystes infectieux contenus dans de la viande insuffisamment cuite. La présence de kystes est largement répandue dans la viande de boucherie.

La transmission maternofoetale peut être la conséquence d'une primo-infection toxoplasmique survenant pendant la grossesse. On estime actuellement en France le risque à 2.5 primo-infections pour 1000 grossesses.

Chez le sujet immunodéprimé anciennement infecté par le toxoplasme, la transformation des bradyzoïtes contenus dans les kystes sous forme de tachyzoïtes (réactivation) qui essaient par voie sanguine est fonction du degré d'altération de l'immunité cellulaire.

CLINIQUE

Toxoplasmose acquise chez le sujet immuno-compétent : l'infection est le plus souvent asymptomatique. La forme subaiguë se traduit, après une incubation de quelques jours, par un tableau de fièvre modérée et prolongée avec adénopathies cervicales et syndrome mononucléosique. L'évolution vers la guérison est habituelle, avec persistance des kystes. Cette dernière permet le maintien d'une immunité durable, non stérilisante, mais protectrice contre toute nouvelle contamination. L'immunité est objectivée par la présence d'anticorps IgG.

Les formes compliquées (oculaires, cardiaques, pulmonaires ou cérébrales) sont exceptionnelles.

Transmission materno-fœtal : la toxoplasmose congénitale : l'atteinte embryofœtale fait suite à la colonisation du placenta par le toxoplasme au cours de la phase septicémique. Le risque de passage transplacentaire est faible avant le 4^{ème} mois, mais lorsqu'il se produit, il peut provoquer la mort *in utero* ou la naissance d'un enfant présentant des troubles psychomoteurs graves avec calcifications intracrâniennes, hydrocéphalie, convulsions, troubles végétatifs, et troubles oculaires (choriorétinite pigmentaire). Les formes généralisées (atteinte hépatique avec ictère néonatal, hémorragies muqueuses) ont un pronostic très sombre. L'infection fœtale est plus fréquente au cours de la seconde partie de la grossesse. Les conséquences sont réputées moins graves (choriorétinite pigmentaire, crise convulsives, retard psycho-moteur). La toxoplasmose peut être latente et asymptomatique à la naissance, mais se révéler ultérieurement (lésions oculaires après plusieurs années).

Toxoplasmose de l'immunodéprimé : chez les patients atteints de SIDA, il s'agit le plus souvent de la réactivation des kystes cérébraux. Elle se traduit par des lésions du cortex avec fièvre, céphalées, troubles du comportement et lésions oculaires. Chez les patients transplantés, la transformation des bradyzoïtes en tachyzoïtes qui essaient par voie sanguine peut entraîner une toxoplasmose aiguë disséminée consécutive, soit à la réactivation des kystes du receveur, soit à l'apport de kystes par le greffon.

INDICATION DE LA RECHERCHE

Diagnostic étiologique d'un syndrome mononucléosique ou d'une adénopathie.

Exploration d'un syndrome fébrile chez le transplanté ou la femme enceinte.

Exploration d'un syndrome neurologique, d'une choriorétinite surtout chez le sujet immunodéprimé et le jeune enfant.

Exploration d'une anomalie fœtale.

Diagnostic étiologique d'une pathologie congénitale (forme septicémique, forme localisée).

Détermination du statut sérologique toxoplasmique chez la femme enceinte, un receveur et un donneur potentiel de greffon.

Surveillance de la femme enceinte.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Statut immunitaire, séropositivité VIH éventuelle, état de grossesse, anomalies échographiques, type et début des signes cliniques ?

METHODES DE DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC DIRECT

Examen histo-cytologique : il s'agit de la mise en évidence des toxoplasmes dans les lésions tissulaires, soit après coloration, soit après marquage par un anticorps monoclonal fluorescent. C'est une méthode peu sensible, les parasites étant le plus souvent peu nombreux.

Inoculation à la souris : elle peut être réalisée sur tous les types de prélèvements. Les résultats sont obtenus en 30 à 45 jours après autopsie et mise en évidence des toxoplasmes dans les kystes cérébraux. On peut essayer de détecter les parasites dans le liquide de lavage péritonéal à partir du 7^{ème} jour après inoculation.

Isolement sur culture cellulaire : cette technique est sensible aux contaminations bactériennes, mais elle peut permettre la mise en évidence des toxoplasmes en quelques jours par inoculation de cellules fibroblastiques embryonnaires humaines (MRC5 ou équivalent). Les toxoplasmes sont visualisés après coloration au Giemsa ou marquage par anticorps fluorescent.

Détection du génome viral : elle est réalisée par PCR à partir de la plupart des prélèvements. Les techniques les plus sensibles ciblent des séquences géniques répétées. La détection de l'ADN toxoplasmique dans le liquide amniotique signe la contamination materno-fœtale. La quantification de la charge virale par PCR en temps réel permettrait d'apprécier la gravité potentielle de la contamination.

DIAGNOSTIC INDIRECT

Chez les sujets non immunodéprimés, et en particulier chez la femme enceinte, le diagnostic de la toxoplasmose repose avant tout sur la mise en évidence de la réponse immunitaire humorale spécifique. Il est souvent important de combiner des techniques utilisant des antigènes de nature différents, de rechercher plusieurs isotypes (IgG et IgM, éventuellement IgA et IgE) pour assurer la meilleure interprétation possible.

NB : la présence des IgA et des IgE est inconstante, ce qui limite leur usage en diagnostic.

Techniques utilisant des antigènes figurés (corps toxoplasmiques)

Dye test (Sabin et Feldman) : il est fondé sur la lyse des toxoplasmes vivants obtenus à partir du liquide péritonéal de souris infectées par les anticorps en présence de compléments humain frais. La lecture se fait au microscope en contraste de phase. Longtemps considéré comme référence, ce test lourd et coûteux n'est plus pratiqué que par des laboratoires très spécialisés.

Agglutination directe (Fulton) : il met en jeu l'agglutination d'une suspension de toxoplasmes inactivés par le formol par les anticorps. La technique peut être sensibilisée (ADS) par traitement préalable des toxoplasmes par la trypsine. On teste le sérum natif et après traitement par le 2-mercapto-éthanol pour avoir, d'après la différence des titres obtenus, une estimation de la présence éventuelle d'anticorps IgM. Le test est simple à réaliser et à lire, mais les résultats peuvent être approximatifs. Il est actuellement peu pratiqué.

Le test HS/AC implique la comparaison des titres d'anticorps obtenus par agglutination de toxoplasmes fixés par le formol (HS) et par l'acétone ou le méthanol (AC), ces derniers étant réputés plus précoces.

Agglutination après immunocapture : la réaction ISAgA (*Immuno-Sorbent Agglutination Assay*) est une variante de l'agglutination directe, mais après capture des anticorps IgM, éventuellement IgA, sur phase solide sensibilisée par un anticorps anti-IgM (-IgA) humaines.

En cas de positivité, les parasites sont uniformément répartis sous forme de voile tapissant le fond de la cupule réactionnelle. L'image obtenue permet d'établir un score (0 à 12). Ce test est simple à réaliser, il n'est pas influencé par la présence éventuelle de facteur rhumatoïde. Il est commercialisé. Très sensible, il permet de détecter précocement la présence des IgM anti-toxoplasme, mais reste positif de nombreux mois.

Immunofluorescence indirecte (IFI) : c'est un test classique utilisant des toxoplasmes formolés fixés sur une lame. En fonction de l'anti-immunoglobuline marquée utilisée, il permet de détecter les différents

isotypes d'anticorps (test de Remington pour la détection et le titrage des IgM). Il est simple à réaliser mais la lecture nécessite un observateur entraîné. Les réactifs sont commercialisés.

Techniques utilisant des antigènes solubles

Agglutination passive : cette technique disponible sur le marché est simple et rapide. Elle utilise des particules de latex recouvertes d'antigène parasitaire. Elle est réalisée sur une plaque de verre et la lecture se fait après quelques minutes à l'œil nu. Elle est sensible mais cependant sujette au phénomène de zone (résultat faussement négatif en cas de présence d'anticorps à taux élevé) et elle ne différencie pas les différents isotypes d'anticorps.

On peut aussi utiliser des hématies de mouton recouvertes d'antigène toxoplasmique. La réaction est effectuée en plaque de microtitration et peut être quantifiée.

Tests enzymo-immunologiques (EIA) : très répandus actuellement, avec de multiples variantes disponibles commercialement, en format manuel ou automatisé. Ils utilisent des antigènes solubles dont la nature et le mode de préparation différent, ce qui peut nuire à la standardisation des résultats. La technique EIA permet de quantifier les anticorps IgG et IgM. Dans ce dernier cas, il existe des tests indirect, avec révélation par un anticorps anti-IgM humaines marqué, et des tests par immunocapture, qui évitent la compétition avec les anticorps anti-IgG et l'interférence des facteurs rhumatoïdes. La quantification des anticorps IgM varie en fonction des modalités de calcul des index de positivité.

Avidité des anticorps : la mesure de l'indice d'avidité des anticorps repose sur la détermination des anticorps IgG avant et après traitement du complexe antigène-anticorps par une solution concentrée d'urée. Un indice d'avidité élevé exclut l'existence d'une toxoplasmose de primo-infection récente.

INTERPRETATION

CINETIQUE DES ANTICORPS

Les anticorps IgM sont les premiers à apparaître dans les jours qui suivent l'infection. Cependant, la présence des IgM ne peut pas être systématiquement interprétée comme le témoin d'une infection récente. En effet, les nouvelles techniques d'immunocapture (ISAgA ou ELISA de deuxième génération) détectent des IgM 6 mois voire 1 ans et plus, après l'épisode infectieux initial.

Les anticorps IgG apparaissent dans les 2 ou 3 semaines qui suivent l'infection. Les techniques qui utilisent le toxoplasme entier (*Dye test*, agglutination directe sensibilisée, immunofluorescence indirecte) dépistent plus précocement les anticorps que les tests qui utilisent un antigène soluble, extrait après lyse du parasite (ELISA, agglutination). En effet, lors d'une primo-infection, la réponse humorale est d'abord dirigée contre les antigènes membranaires puis, ensuite, contre les antigènes cytoplasmiques. Les résultats devraient être exprimés en unités internationales (UI). La standardisation des résultats des différentes techniques à l'aide du standard international de référence se heurte à la difficulté de conversion des titres en UI qui est plus ou moins fiable selon la nature de l'antigène (antigène membranaire ou soluble). En général, l'analyse en parallèle de 2 sérums prélevés à distance (3 semaines), dans le même laboratoire, par la même technique et dans la même série, permet une interprétation fiable. En particulier, un taux d'anticorps IgG positif stable évoque *a priori* une infection antérieure à 2 mois.

DIAGNOSTIC DE LA PRIMO-INFECTION TOXOPLASMIQUE RECENTE

L'évolution des anticorps est représentée sur la figure 3. Le meilleur critère est la mise en évidence d'une séroconversion IgG. En cas d'infection récente, la concentration des IgG dirigés contre les antigènes membranaires est significativement plus élevée que celle des IgG dirigées contre les antigènes solubles. La mesure de l'avidité des anticorps IgG est utilisée pour aider à différencier infection primaire et ancienne ; cette recherche est particulièrement indiquée chez la femme enceinte. Dans ce cas, il faut si possible disposer d'un sérum prélevé le plus précocement possible après le début de la grossesse (figure 4). La présence d'anticorps IgM est un signe d'alerte, mais doit être relativisée en fonction de la technique utilisée. La durée de positivité des IgM par IFI est plus courte que par immunocapture

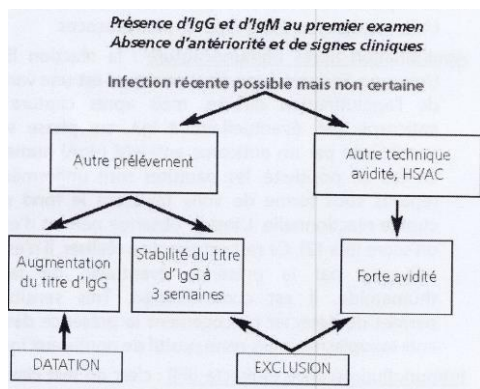


Fig 3 (d'après B.Fortier)

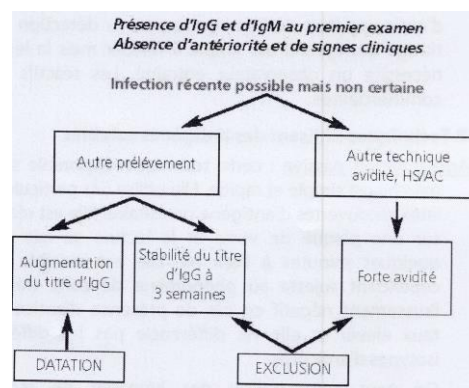


Fig 4 (d'après Ph. Thulliez)

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION MATERNO-FOESTALE

En cas de primo-infection survenue ou envisagée en cours de grossesse, ou sur constatation d'anomalies échographiques (ventricules cérébraux, foie), la recherche du toxoplasme dans le liquide amniotique est indiquée. Le prélèvement ne doit pas être effectué avant la 20^{ème} semaine d'aménorrhée et au moins 6 semaines après la date de la primo-infection maternelle si celle-ci peut être évaluée. La détection est réalisée par inoculation à la souris, par culture cellulaire et surtout à l'heure actuelle par PCR. Un résultat négatif n'exclut pas la possibilité de passage différé du parasite à travers la barrière placentaire. C'est pourquoi il est important de respecter un délai suffisant avant de pratiquer l'amniocentèse. La quantification de la charge toxoplasmique dans le liquide amniotique par PCR en temps réel pourrait aider à apprécier la gravité potentielle de l'atteinte fœtale.

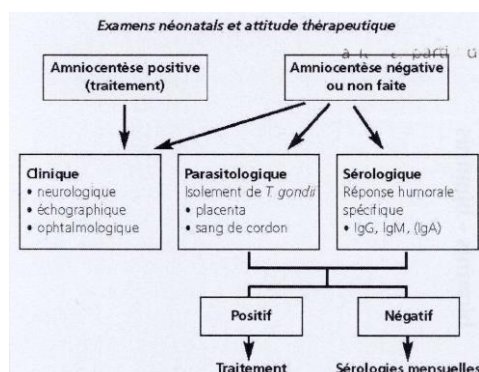
DIAGNOSTIC ET SUIVI DU NOUVEAU-NE SUSPECT DE TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE (figure 5)

Le diagnostic repose :

- Sur la mise en évidence du parasite à partir du placenta, du sang de l'enfant ou du sang de cordon par PCR et/ou inoculation à la souris et culture cellulaire ;
- Sur l'étude différentielle des anticorps élaborés par l'enfant et ceux transmis naturellement par la mère :

Recherche des anticorps IgM et IgA qui ne franchissent pas la barrière placentaire, détermination des charges immunitaires respectives et spécificité différente des anticorps enfant-mère par ELIFA ou immuno-empreinte.

Si tous ces examens n'orientent pas *a priori* vers une contamination, le suivi doit être mensuel. Les anticorps maternels transmis s'éliminent en 10-12 moi. En cas d'infection différée, on observe une remontée des IgG de l'enfant et une augmentation de la charge immunitaire.



DIAGNOSTIC D'UNE REACTIVATION TOXOPLASMIQUE

La réactivation de foyers toxoplasmiques latents peut survenir chez les immunodéprimés et en cas de rechute à distance d'une toxoplasmose congénitale. La sérologie habituelle est en règle générale peu contributive ; il faut avoir recours à la recherche des marqueurs de réplication du parasite (inoculation,

culture PCR) et à la mise en évidence de la synthèse locale d'anticorps dans l'humeur aqueuse ou le LCR, en comparant leur charge immunitaire avec celle du sérum ou en utilisant la technique ELIFA ou l'immuno-empreinte.

TRAITEMENT

CURATIF

En cas de toxoplasmose subaiguë, traiter par spiramycine pendant 1 mois.

En cas de toxoplasmose suspectée chez la femme enceinte, commencer le traitement par spiramycine comme ci-dessus et attendre le résultat de la recherche du parasite dans le liquide amniotique :

- Si elle est négative, poursuivre par prudence la spiramycine pendant toute la durée de la grossesse ;
- Si elle est positive, et en cas d'anomalies échographiques, l'interruption thérapeutique de grossesse est proposée. Si la grossesse est poursuivie, la spiramycine est arrêtée et remplacée par l'association pyriméthamine-sulfadiazine à laquelle on adjoint de l'acide folinique pendant 3 semaines par trimestre, avec relais par spiramycine jusqu'à la naissance. La pyriméthamine est contre-indiquée pendant le 1^{er} trimestre de grossesse.

Chez le nouveau-né suspect de toxoplasmose, le traitement dépend des résultats biologiques :

Si la recherche du toxoplasme et des IgM toxoplasmiques sont négatives, effectuer un suivi jusqu'à négativation des anticorps maternels ;

Si le diagnostic de toxoplasmose congénitale est positif ou si l'on assiste à la ré-ascension des anticorps chez l'enfant, utiliser l'association décrite ci-dessus.

Chez le sujet immunodéprimé, traiter par pyriméthamine-sulfadiazine, puis instaurer un traitement d'entretien à demi-dose de ces deux produits pour éviter les rechutes. Dans la toxoplasmose oculaire, le traitement est identique (1 à 2 mois). Les corticoïdes peuvent être utilisés dans les chorioretinites maculaires.

PREVENTIF

- Il n'existe pas de vaccin contre la toxoplasmose
- Dépistage et surveillance des femmes non immunisées pendant leur grossesse avec une sérologie de la toxoplasmose mensuelle de la date de déclaration de la grossesse jusqu'à l'accouchement (arrêté du 19 avril 1985 complété par le décret n°94-144 du 11 février 1992).
- Précautions d'hygiène : bien se laver les mains avec brossage des ongles avant et après tout manipulation d'aliments, après avoir jardiné ou touché des objets souillés par de la terre et après avoir touché des animaux. Les crudités doivent être bien lavées pour éliminer toute trace de terre. Chaque manipulation d'aliments doit être suivie d'un lavage des mains, des surfaces et des ustensiles utilisés. Une bonne cuisson est nécessaire pour détruire les kystes éventuellement présents dans la viande : une viande « bien cuite » perd sa couleur rouge et devient beige-rosée à cœur (température atteinte supérieure à 68°C). S'il y a un chat au domicile, la litière doit être changée tous les jours, en mettant des gants.

Source: 2013 Biomnis – Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées