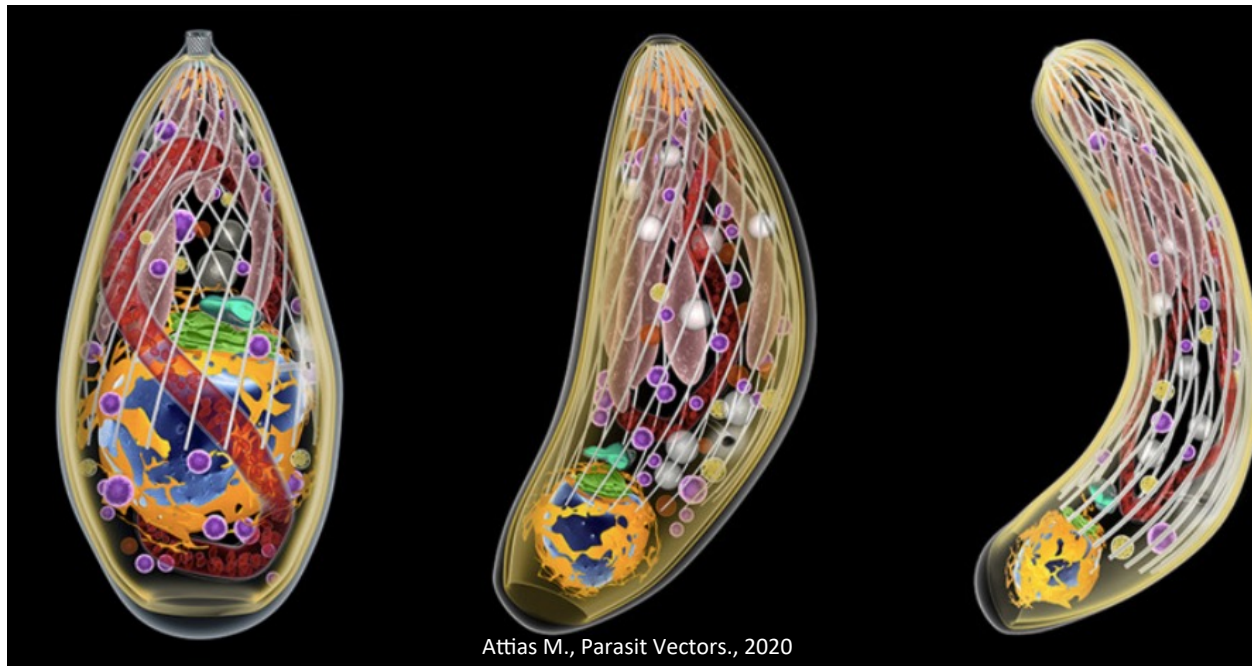


Infections à *Toxoplasma gondii*

Mécanismes physiopathologiques de l'infection aiguë et des récurrences



Dr CORDIER Camille

Assistant Hospitalier Universitaire – Laboratoire de Parasitologie-Mycologie – CHU de Lille

Judi 15 février 2024

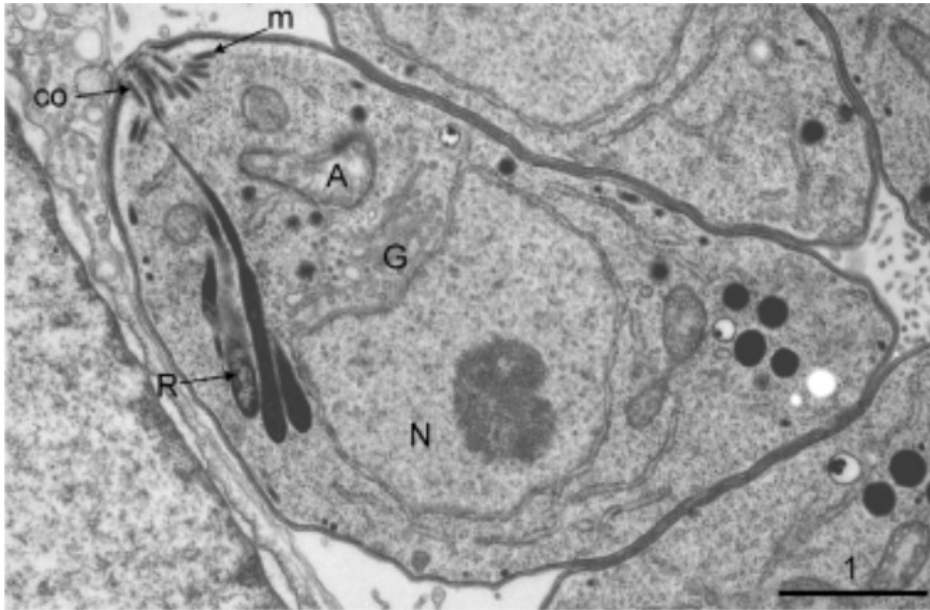
Toxoplasma gondii : un api...complexe

Parasite intracellulaire obligatoire

Protistes - Protozoaires

Phylum Apicomplexa - Complexe apical, rhoptries, micronèmes

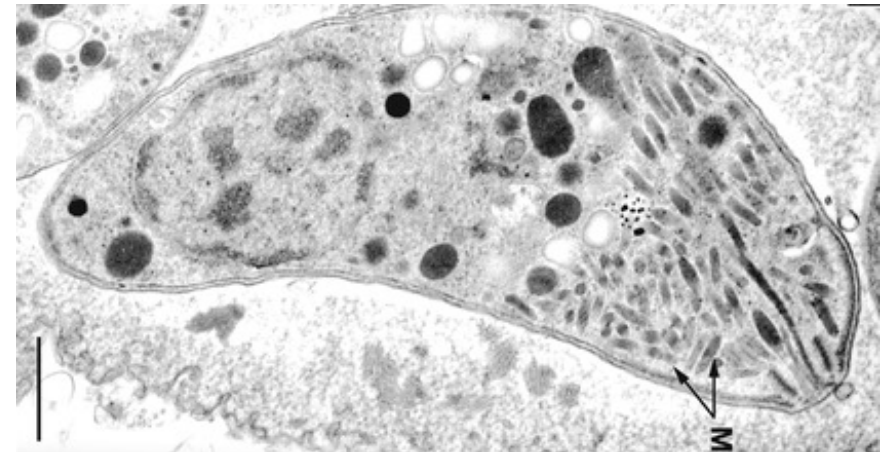
Dubremetz J. F., Cellular Microbiology, 2007



Tachyzoïte *T. gondii*

A, apicoplast; co, conoid; G, golgi; m, micronemes; N, nucleus; R, rhoptries. Échelle = 1 μ m.

Dubremetz J. F., International Journal for Parasitology, 2009



Bradyzoïte *T. gondii*

Micronemes (M). Échelle = 500 nm.

Toxoplasma gondii : différentes formes

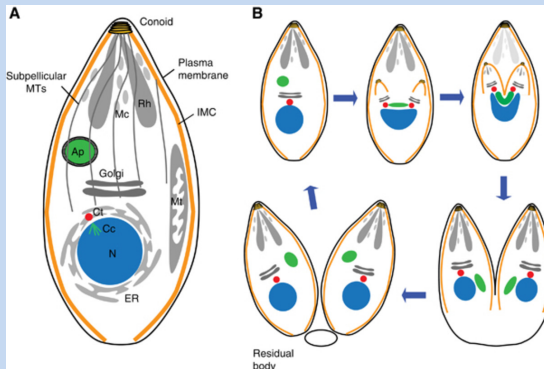
Tachyzoïte

Dissémination, phase aigüe

Cellules du système RE
(macrophages)

Forme asexuée, libre, fragile

Transmission materno-fœtale
Manifestations cliniques



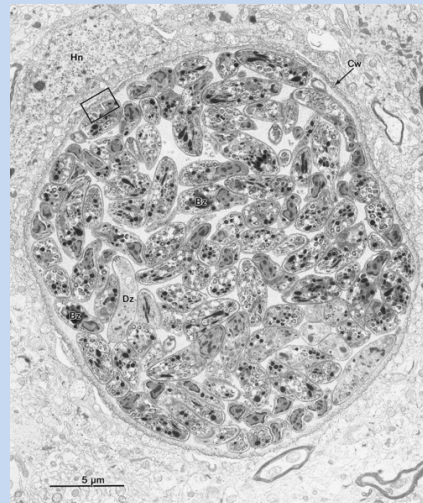
Jacot *et al.*, EMBO J., 2013

Bradyzoïte

Kyste intracellulaire

Latence (tissus pauvres en anticorps)

Forme de résistance



Dubey J. P. *et al.*, Clin Microbiol Rev., 1998

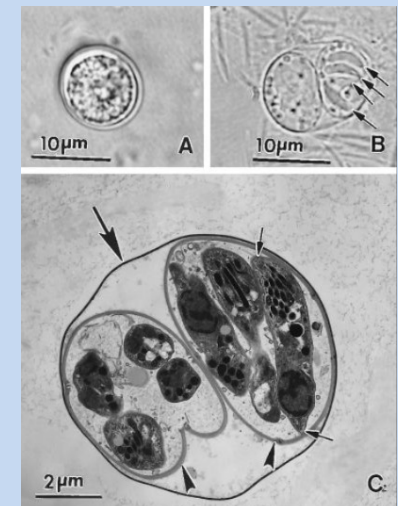
Oocyste

Produit de la reproduction sexuée
(félidés) = zoonose

Sporulation → 2 sporocystes (2 x 4 sporozoïtes)

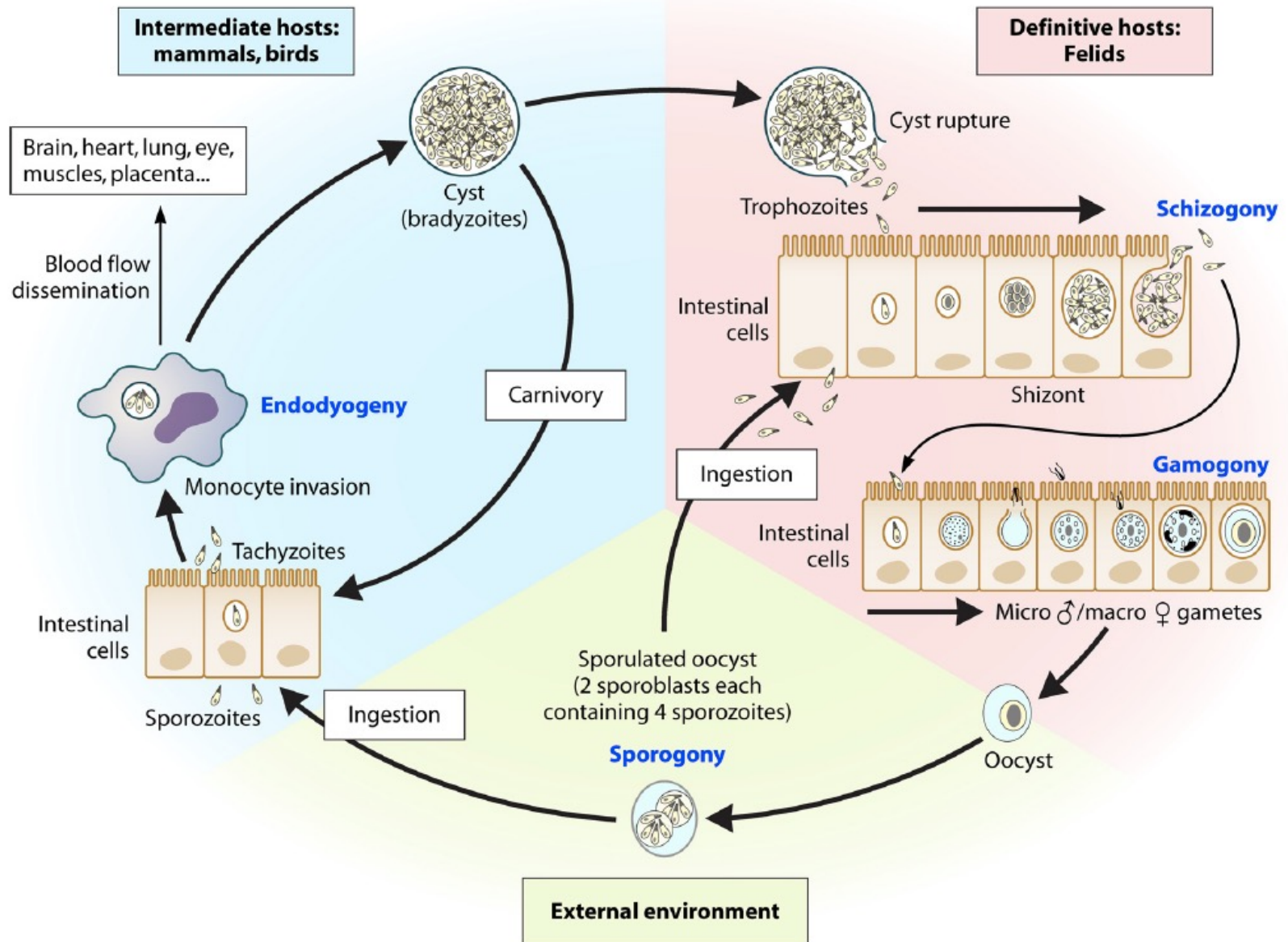
Milieu extérieur

Forme de résistance et de contamination

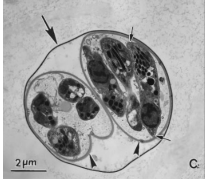


Dubey J. P. *et al.*, Clin Microbiol Rev., 1998

Toxoplasma gondii : cycle parasitaire

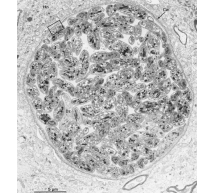


Toxoplasma gondii : physiopathologie



Oocystes

→ Sporozoïtes



Kystes tissulaires

→ Bradyzoïtes

Infestation

Invasion des cellules digestives

Forme tachyzoïte : multiplication rapide, cellules du SRE

Parasitémie – dissémination

Infection des cellules neurologiques, musculaires, rétiniennes ...

Échappement immunitaire/inhibition de la fusion phagolysosomiale

Forme bradyzoïte → enkystement
(muscles, œil, SNC)

Latence parasitaire

4 à 6 semaines

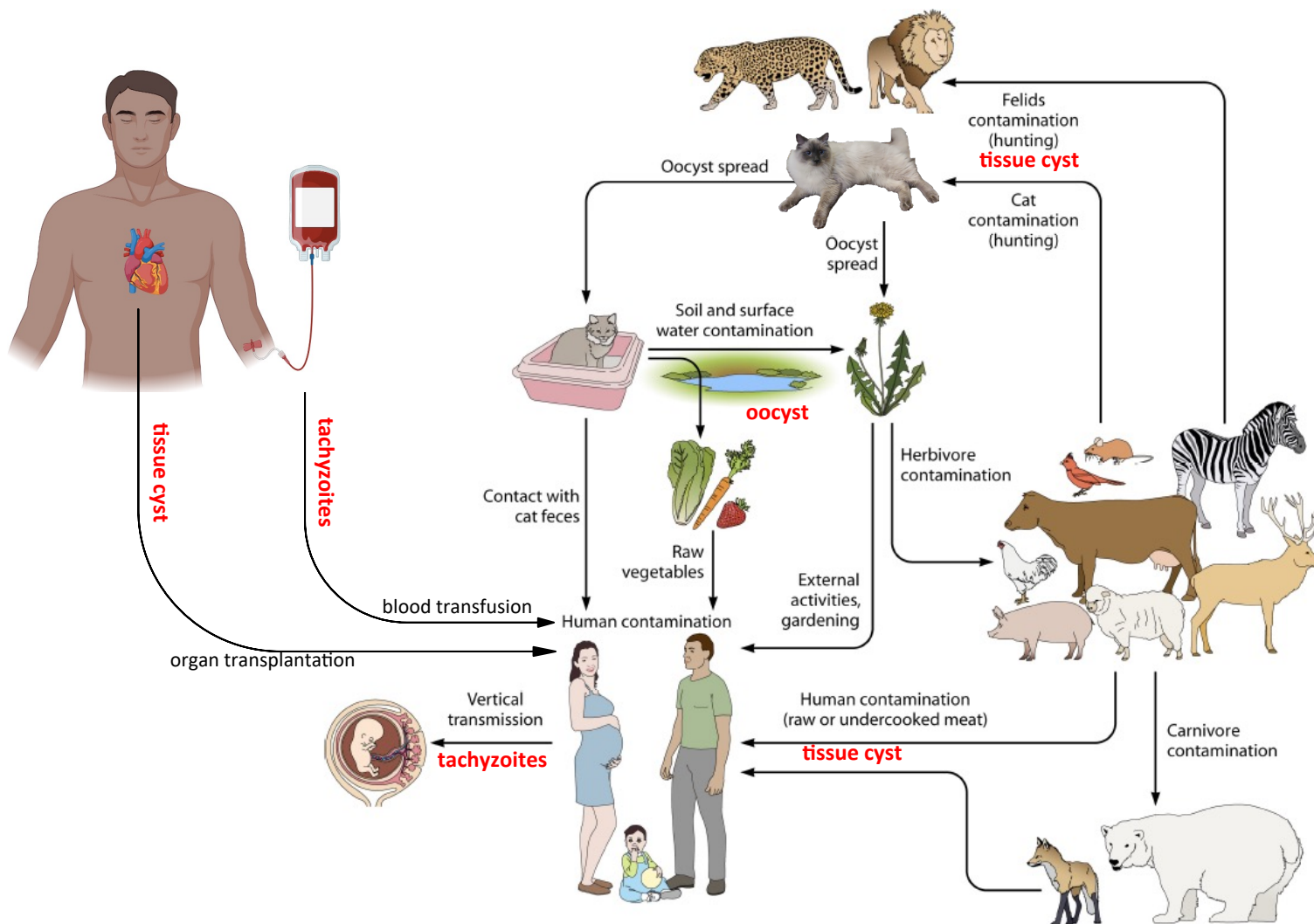
Réactivation
(déficit de l'immunité cellulaire)

Toxoplasma gondii : sources de contamination

Ingestion d'ocystes matures contenant les sporozoïtes

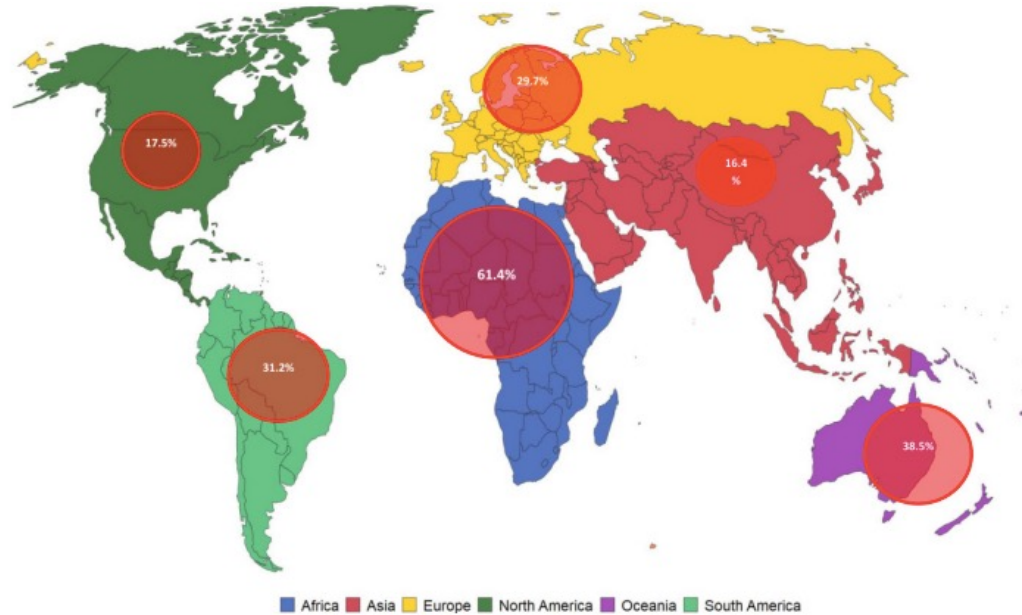
Ingestion de kystes contenant les bradyzoïtes

Transmission materno-fœtale des tachyzoïtes



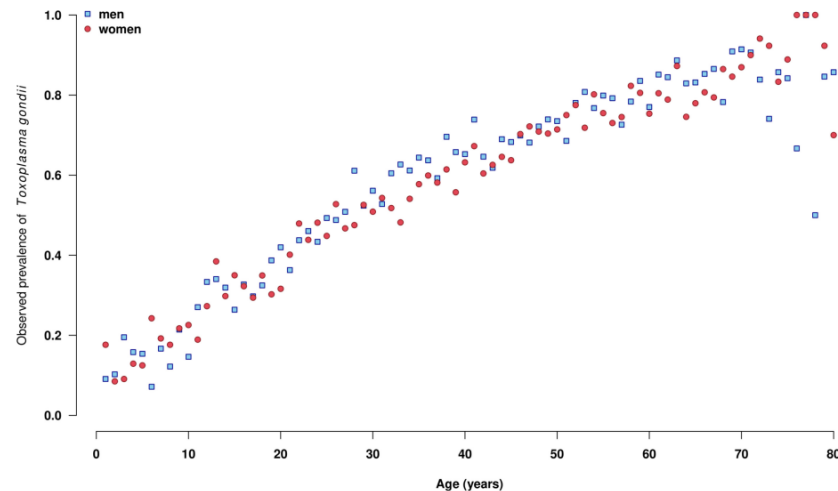
Toxoplasmose : épidémiologie

Prévalence mondiale de la toxoplasmose par continent (données issues d'une revue de la littérature)



Molan A. *et al.*, Tropical Biomedicine, 2019

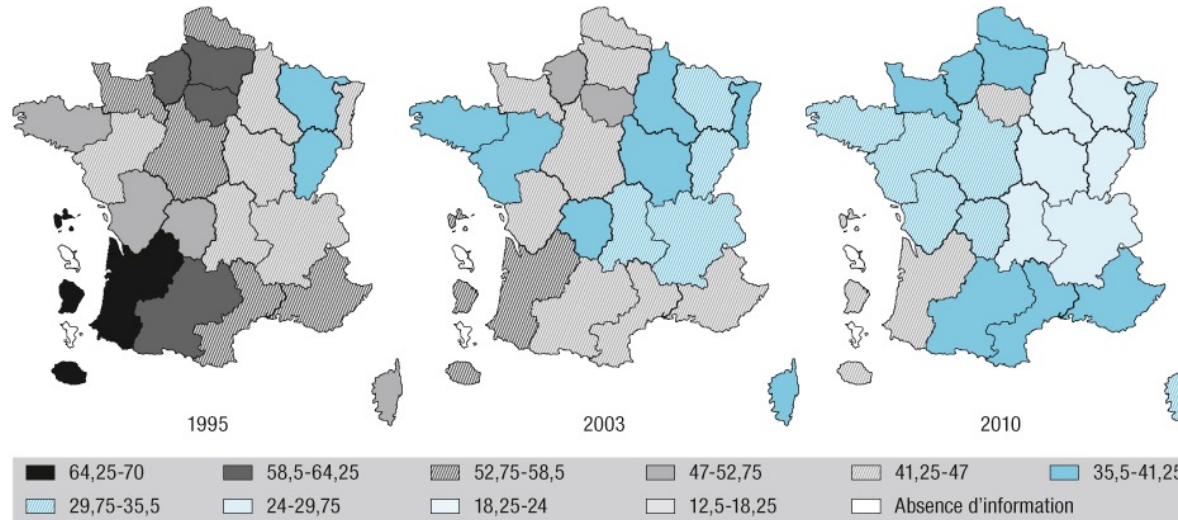
Prévalence observée de la présence d'anticorps anti-*T. gondii* selon l'âge à l'hôpital Saint-Louis (SL) entre 1997-2013



Guigue N. *et al.*, Frontiers in Microbiology, 2018

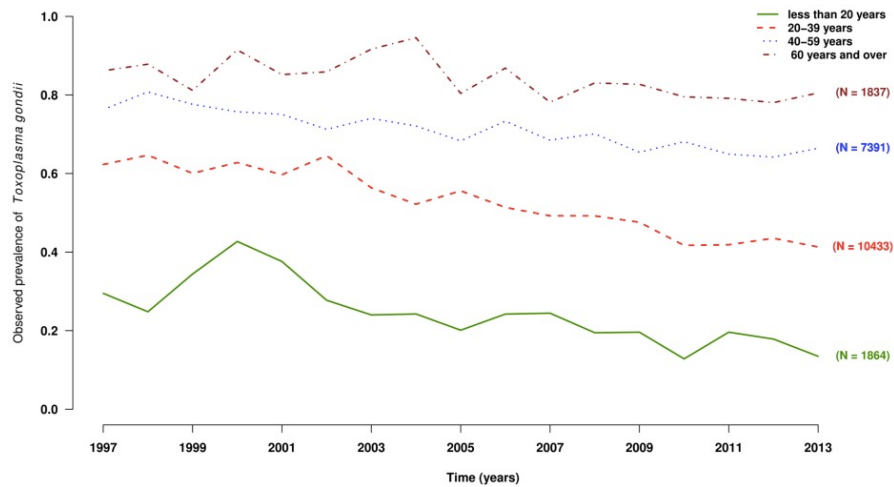
Toxoplasmose : épidémiologie

Évolution de la séroprévalence chez les femmes enceintes

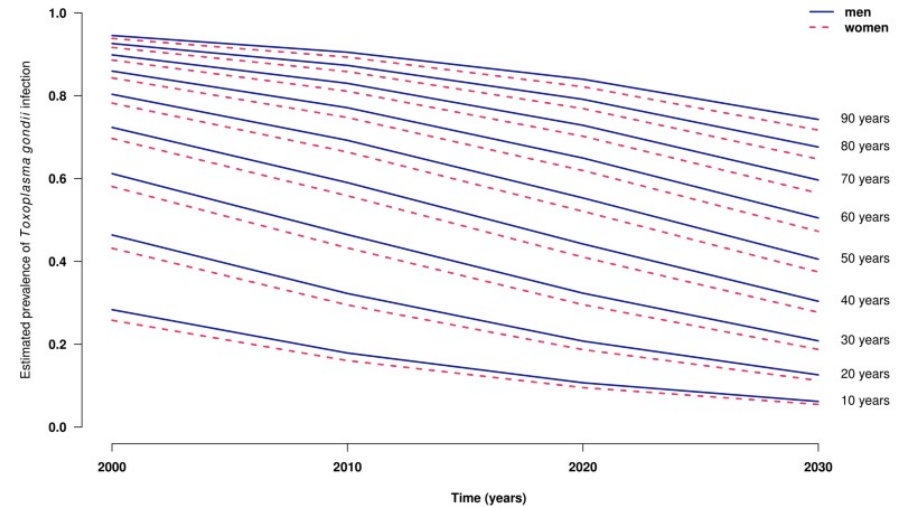


Enquêtes nationales périnatales (ENP) - InVS

Prévalence observée par groupes d'âge à l'hôpital SL



Séroprévalence estimée par âge à l'hôpital SL entre 2000 et 2030



Toxoplasmose : différentes facettes cliniques

Toxoplasmose de l'immunocompétent

Asymptomatique (80-90% cas)

Syndrome pseudo-grippal / mononucléosique (15-20%) :
fièvre, adénopathies, asthénie

Évolution bénigne et guérison spontanée

Formes aiguës (rares) oculaire, atteintes cardiaques, musculaires, toxoplasmose disséminée

Sérologie

Toxoplasmose congénitale (TC)

Rares en France = 153 cas de TC en 2017

Formes sévères rares

Sérologie mensuelle des femmes enceintes séronégatives

Prévalence = 33% en 2017 en France

Biologie moléculaire en pré- et post-natal si séroconversion

Sérologie du bébé si séroconversion (mère)

Toxoplasmose de l'immunodéprimé

Primo-infection ou réactivation

Déficit de l'immunité cellulaire T
VIH CD4 < 200/mm³ / greffe de moelle / transplantation d'organes / maladie de Hodgkin, lupus sous corticothérapie, ...

Formes localisées
cérébrales (+ fréquentes), oculaires, pneumopathies

Formes disséminées
fièvre isolée ± localisations secondaires (pulmonaires, hépatiques, cardiaques,...)

Sérologie

Biologie moléculaire (LBA, LCR, humeur aqueuse, biopsie ganglionnaire)

Examen direct

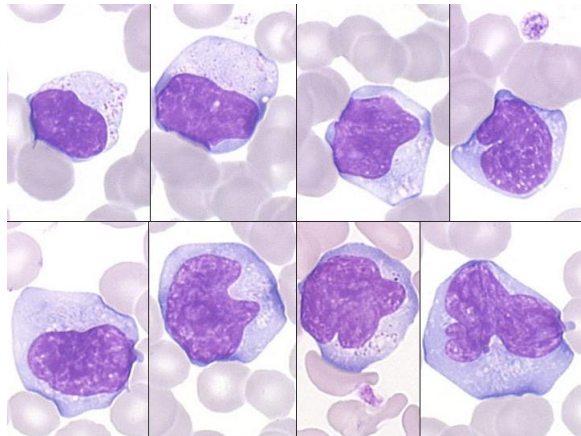
Toxoplasmose de l'immunocompétent : clinique

Asymptomatique dans plus de 80-90% des cas +++

Forme symptomatique (syndrome mononucléosique) associant :

Fièvre + Adénopathie + Asthénie

Évolution habituellement **bénigne** et guérison spontanée



Frottis : >10% Lymphocytes hyperbasophiles (activés)



Adénopathie cervicale postérieure

Formes plus rares :

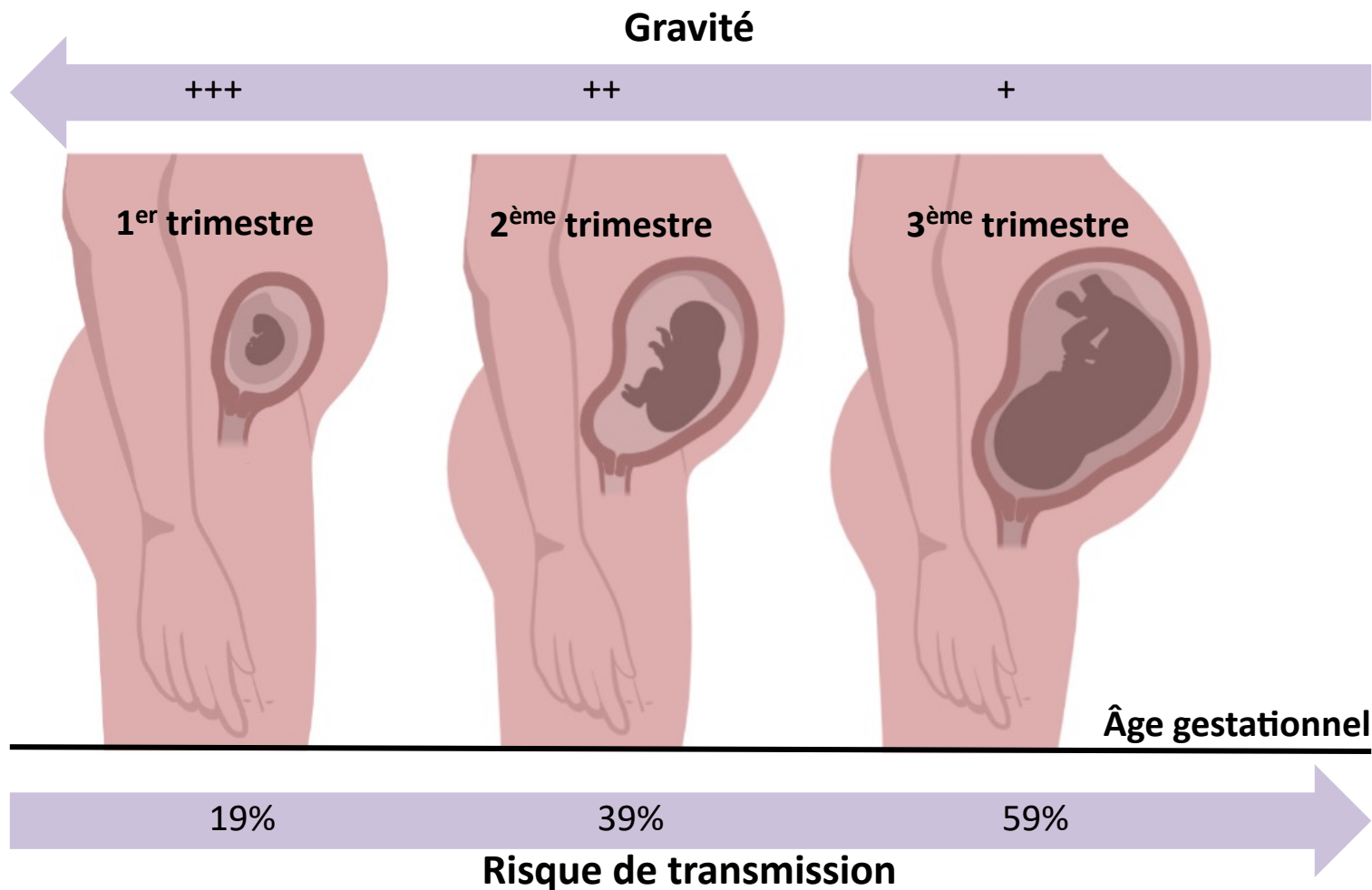
Formes sévères de toxoplasmose acquise après consommation de viande de gibier sauvage (souche atypique zone tropicale)

Formes oculaires acquises récidivantes (rétino-choroïdites)

Toxoplasmose congénitale : physiopathologie

Risque de transmission et symptomatologie en fonction de la date de la primo-infection maternelle

Sévérité de l'infection fœtale inversement corrélée au risque de transmission



Toxoplasmose congénitale : spectre clinique

Formes graves (rares)

Avortement spontané

Méningoencéphalite

Triade = **macrocéphalie** et **hydrocéphalie**, **calcifications intracrâniennes**, **rétino-choroïdite pigmentaire**

Infection néonatale grave (fièvre, ictère, hépatosplénomégalie)

Formes bénignes

Diagnostic dès la naissance ou au cours de l'enfance

Rétino-choroïdite pigmentaire, plus rarement calcifications intracrâniennes sans retentissement clinique

Toxoplasmose congénitale latente

80% des formes en France +++

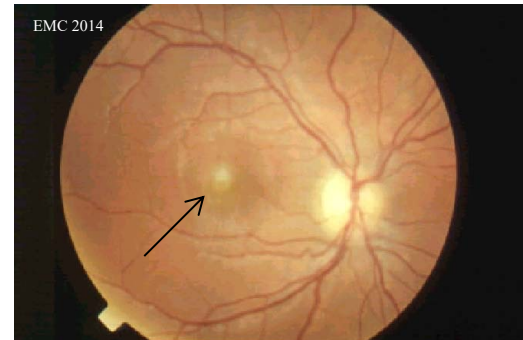
Nouveau-nés cliniquement normaux à la naissance chez qui le diagnostic est **uniquement biologique**

Traitement précoce limite leur possible évolution secondaire (forme oculaire/neurologique retardée)

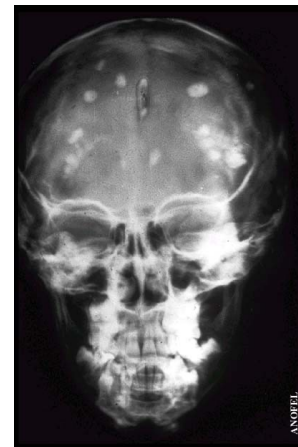
Atteinte oculaire possible tout au long de la vie dans 25% des cas (suivi clinique avec FO une fois par an jusqu'à l'âge adulte)



Enfant avec hydrocéphalie et microphthalmie



Fond d'œil : lésion pigmentée

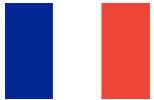


Radiographie du crâne : calcifications cérébrales

1^{er} trimestre

3^{ème} trimestre

Toxoplasmose congénitale : sérologie

 Incidence = 0,3 / 1 000 naissances vivantes

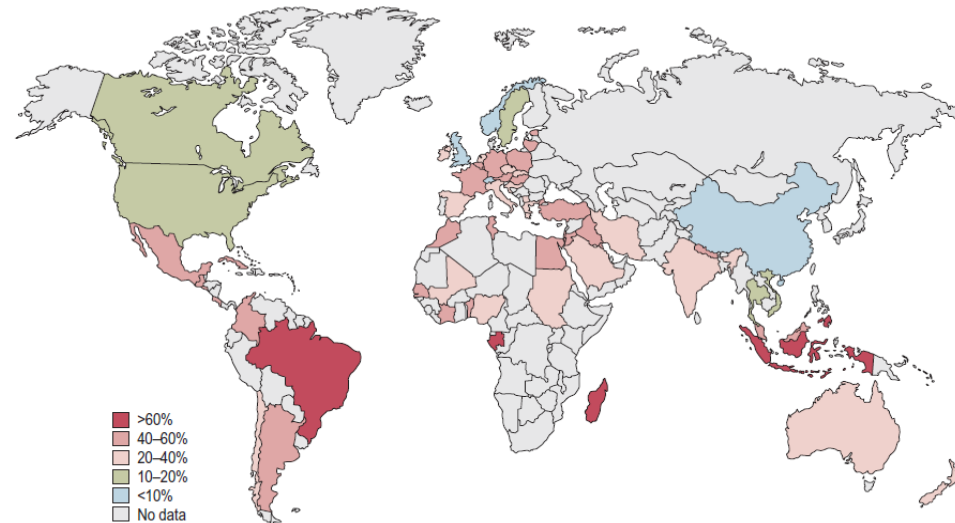
Recommandations de l'HAS (2009)

- **Sérologie toxoplasmique** à la première consultation prénatale (IgG & IgM spécifiques)
- Séronégativité → **mesures de prévention** et **sérologie mensuelle**


Tableau 13. Politiques nationales et pratiques locales de prévention de la toxoplasmose congénitale en Europe en 2005 d'après Eurotoxo, 2005 (99)

Pays	Prévention primaire	Politiques recommandées			Prise en charge assurantielle		Pratiques locales
		Dépistage	Fréquence	Date de mise en place	Dépistage	DPN et soins	
Allemagne	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal tous les 3 mois après recommandation en 1992 par le German Advisory Board Toxoplasmosis and Pregnancy
Angleterre et pays de Galles	Information	Pas de dépistage	-	-	-	-	-
Autriche	Information	Dépistage prénatal	Tous les 3 mois	1975	100 % (Mutter-Kind-Pass puis Kinderbetreuungseid)	100 %	Dépistage prénatal tous les 3 mois Tests de dépistage : dye-test ou IFAT
Belgique	Information	Pas de recommandation	-	-	100 %	100 %	Dépistage prénatal tous les 3 mois et à la naissance
Chypre	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal en début de grossesse
Danemark	Information	Dépistage néonatal	-	1999	-	-	Dépistage néonatal avec recherche IgM sur carte PCU
Ecosse	Pas d'information	Pas de dépistage	-	-	-	-	-
Estonie	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Finlande	Information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal ad-hoc
France	Information	Dépistage prénatal	Tous les mois	1978	100 %	100 %	Dépistage prénatal mensuel
Grèce	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	Dépistage prénatal tous les 3 mois
Hongrie	ND	Pas de recommandation	-	-	-	-	-
Irlande	Pas d'information	Pas de recommandation	-	-	-	-	-

Séroprévalence mondiale des cas de *T. gondii* chez la femme enceinte ou en âge de procréer (modifié d'après Pappas G, Int J parasitol, 2009)

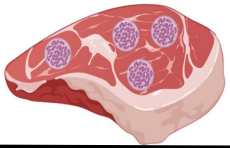


Toxoplasmose congénitale : sérologie

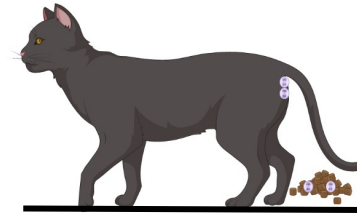
 Incidence = 0,3 / 1 000 naissances vivantes

Recommandations de l'HAS (2009)

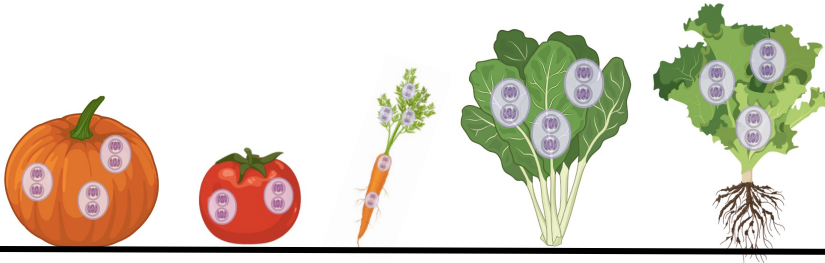
- **Sérologie toxoplasmique** à la première consultation prénatale (IgG & IgM spécifiques)
- Séronégativité → **mesures de prévention** et **sérologie mensuelle**



Cuisson/congélation de la viande



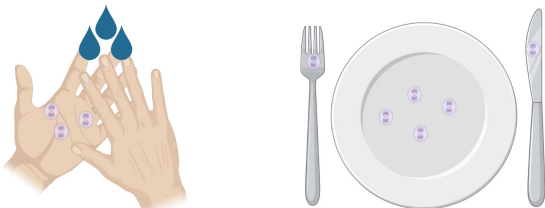
Lavage litière par une tierce personne



Lavage fruits/légumes crus

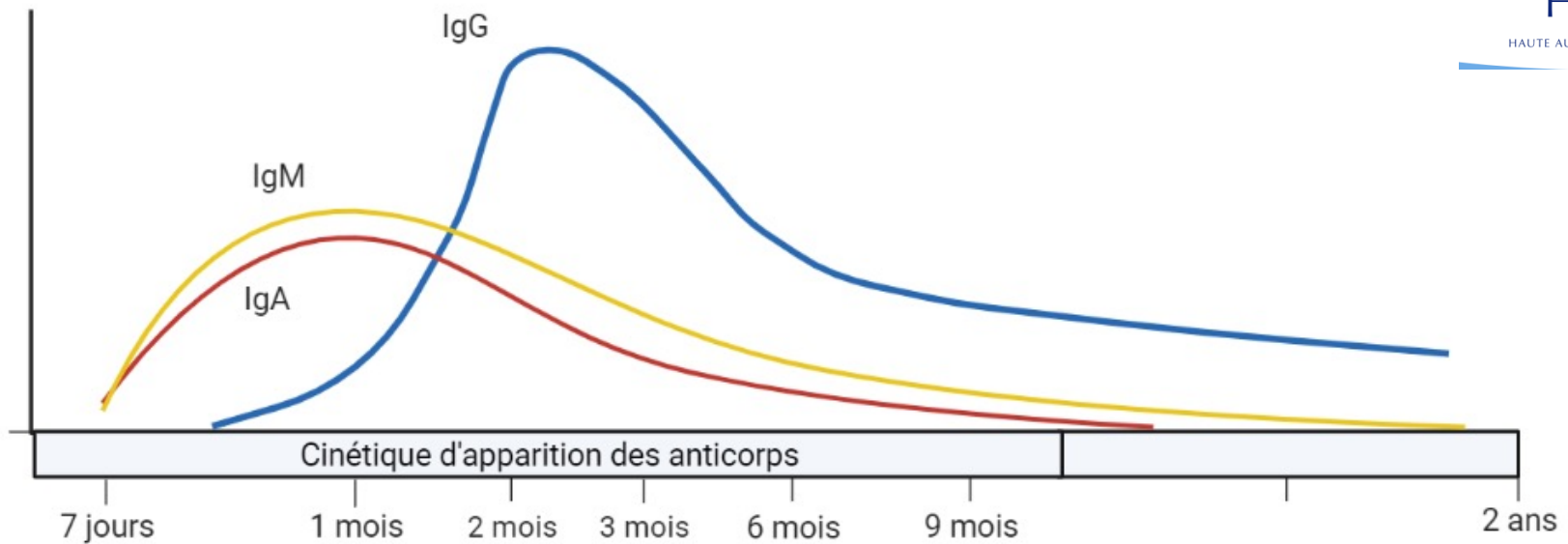


Jardinage avec des gants



Lavage mains/ustensiles de cuisine

Toxoplasmose congénitale : sérologie de la femme enceinte

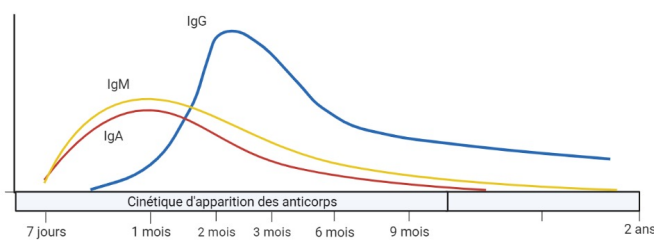


IgG - / IgM - : Absence d'anticorps → surveillance mensuelle

IgG + / IgM - : Infection ancienne probable → À contrôler 3 sem. après pour confirmer

IgG - / IgM + : Infection récente probable → À contrôler 2-3 sem. après pour confirmer une séroconversion débutante

Toxoplasmose congénitale : sérologie de la femme enceinte



IgG - / IgM +

Technique de confirmation des IgM de principe différent

Positive

Négative

Infection récente probable

IgM naturelles non spécifiques ou interférence

Contrôle sérologie à 2 semaines

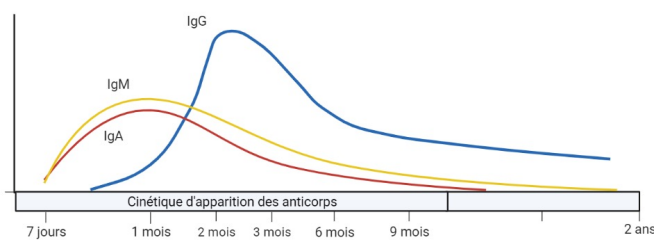
Taux des IgG

Positif

Séroconversion prouvée

À confirmer sur un nouveau prélèvement à 3 semaines

Toxoplasmose congénitale : sérologie de la femme enceinte



IgG + / IgM +

Contrôle à 3 semaines

Stabilité du titre des IgG

Ascension des IgG = Toxoplasmose acquise récente

Délai entre 1^{er} prélèvement et date de début de grossesse

< 2 mois

> 2 mois et < 4 mois

Mesure de l'indice d'Avidité

Toxoplasmose antéconceptionnelle

Elevé

Faible : une toxoplasmose récente ne peut être exclue

Traitement et surveillance foetale

Toxoplasmose congénitale : si séroconversion

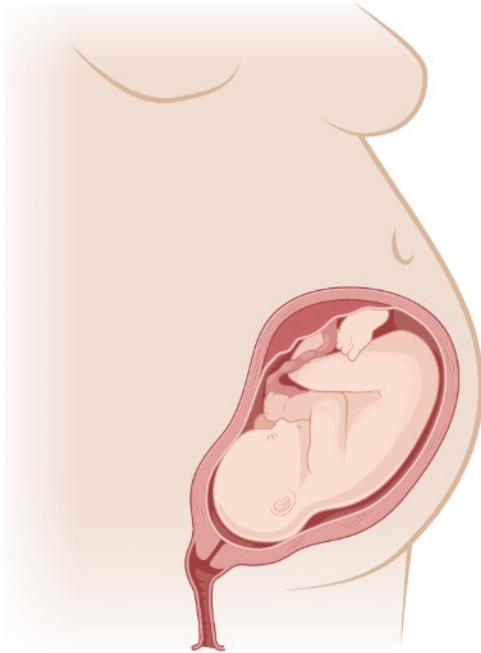
Sérologie – IgM / IgA
Western Blot comparé mère/enfant

Biologie moléculaire - PCR

Diagnostic prénatal

Suivi échographique mensuel

Amniocentèse 4 à 6 semaines après la séroconversion
(dès 18 SA)



Diagnostic néonatal

Fond d'œil, échographie
transfontanellaire

PCR : Liquide amniotique +++, sang
de cordon, placenta, sang du bébé

Sérologie : sérum du bébé, sang de
cordon

Diagnostic postnatal

Sang du bébé

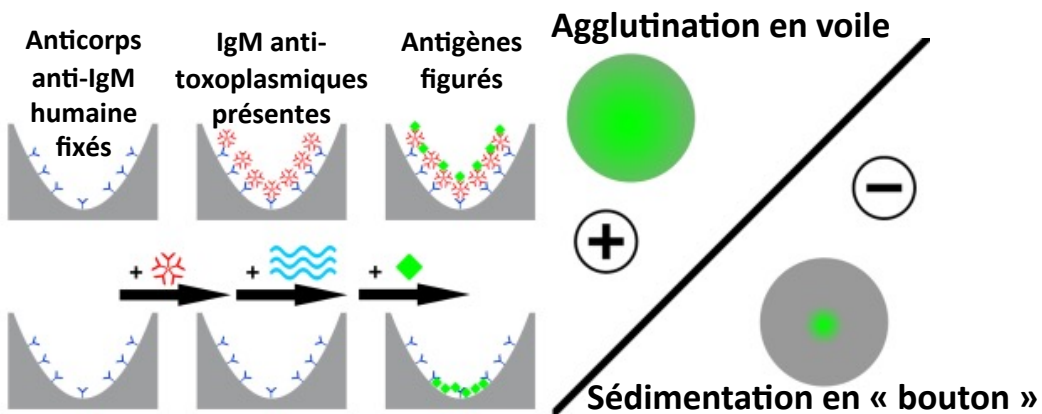
Suivi jusqu'à 1 an



Toxoplasmose congénitale : si séroconversion

Détection d'IgM et IgA

ISAGA (Immuno Sorbent Agglutination Assay)



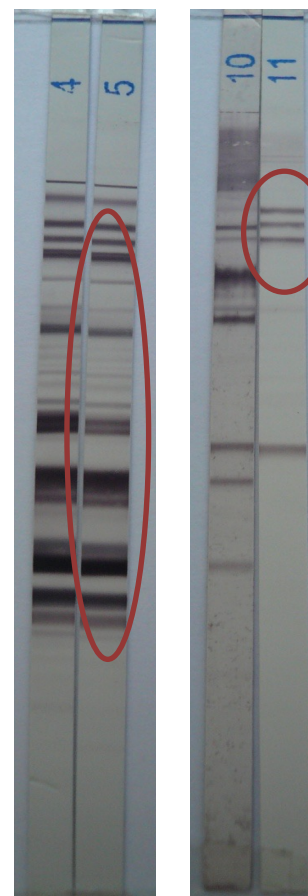
Antigènes figurés (toxoplasmes entiers formolés)
Sensibilité +++

Western Blot

Profils comparés mère/enfant

Antigènes de *T. gondii* fixés sur une bande de nitrocellulose

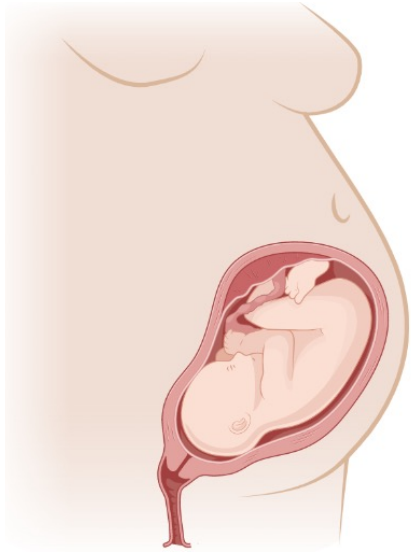
IgG IgM



Apparition d'IgM ou de nouvelles bandes spécifiques secrétées

Passage des IgG par la barrière foeto-placentaire

Toxoplasmose congénitale : traitement



Au cours de la grossesse

Séroconversion maternelle :

1^{er} trimestre = Spiramycine (ROVAMYCINE®)

2^{ème} ou 3^{ème} trimestre = Pyriméthamine (MALOCIDE®) + Sulfadiazine (ADIAZINE®) + acide folinique

Diagnostic anténatal :

Positif = Pyriméthamine (MALOCIDE®) + Sulfadiazine (ADIAZINE®) + acide folinique jusqu'à l'accouchement + suivi échographique

Négatif = Spiramycine jusqu'à l'accouchement + suivi échographique



À l'accouchement

Traitement de l'enfant par Pyriméthamine (MALOCIDE®) + Sulfadiazine (ADIAZINE®) + acide folinique pendant 1 à 2 ans si toxoplasmose congénitale confirmée (diagnostic anténatal, néonatal ou postnatal)

Toxoplasmose de l'immunodéprimé : toxoplasmose cérébrale

Scanner, IRM +++

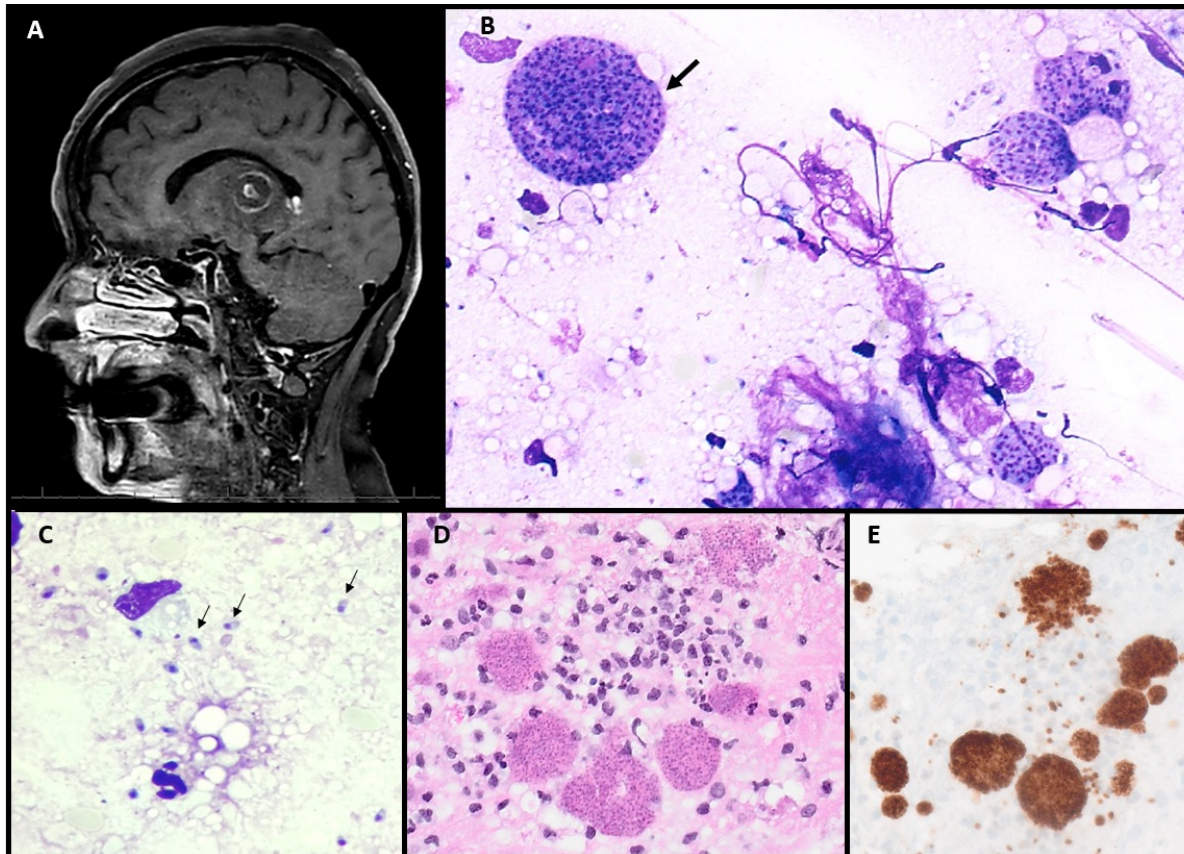
Images hypodenses (nécrose) cernées par des zones hyperdenses (inflammation)

« En cocarde »

Diagnostic biologique

PCR

Sérologie

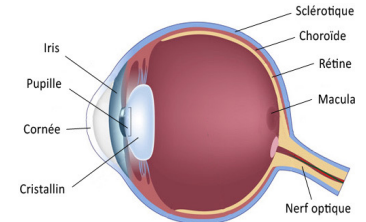


Toxoplasmose de l'immunodéprimé : toxoplasmose oculaire

Manifestations cliniques

Uvéite postérieure

Chorio-rétinite +++ = rétinite focale unilatérale, lésion pigmentée préexistante, inflammation vitréenne



Diagnostic principalement ophtalmologique

Forme typique de toxoplasmose oculaire au fond d'œil : foyer actif blanchâtre, satellite d'une lésion pigmentée



Diagnostic biologique

Sérologie sur sérum + humeur aqueuse

Western Blot

PCR sur humeur aqueuse

} recherche d'une synthèse locale d'anticorps

Toxoplasmose de l'immunodéprimé : traitement

Pyriméthamine (MALOCIDE®) + Sulfadiazine (ADIAZINE®)

- Toxicité hématologique : acide folinique à associer
- Surveillance clinique et thérapeutique indispensable

ou

Pyriméthamine + Clindamycine (DALACINE®)

ou

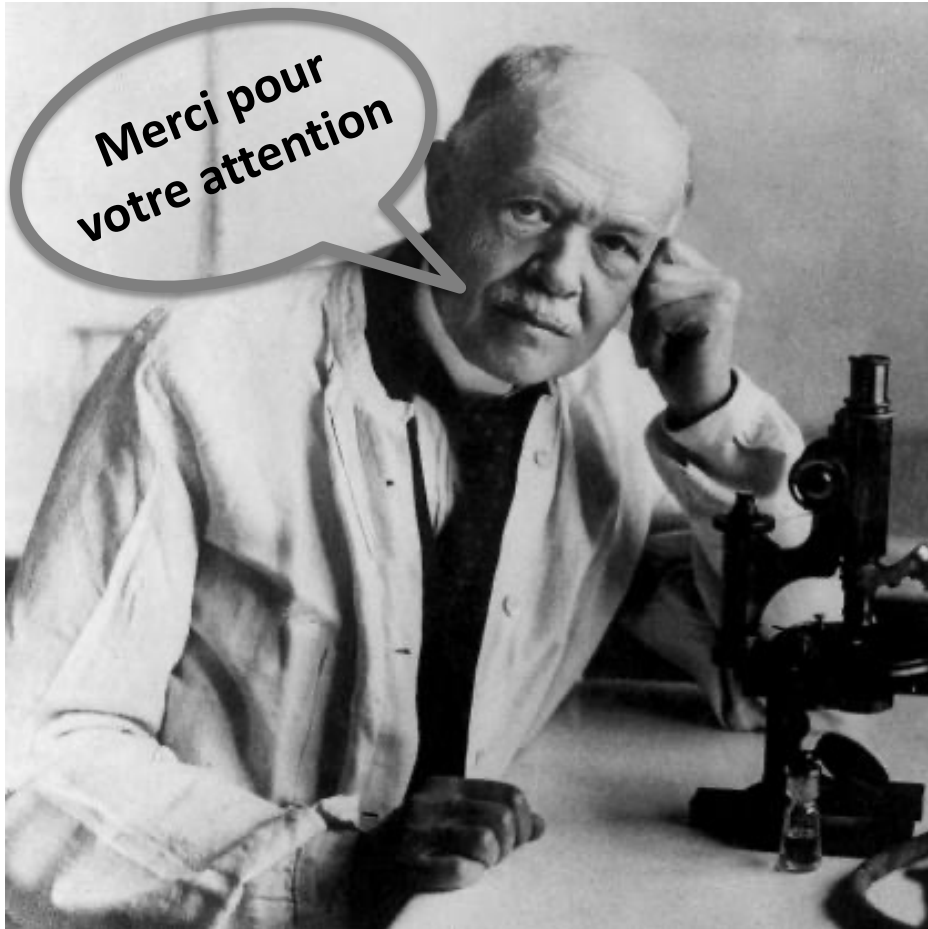
Atovaquone (WELLVONE®)

Traitement d'au moins 3 à 6 semaines puis traitement d'entretien poursuivi toute la durée de l'immunodépression

Prophylaxie primaire

Cotrimoxazole (BACTRIM®)

Toutes les molécules sont efficaces uniquement contre le stade tachyzoïte



Charles Nicolle – Prix Nobel en 1928

**Centre de Biologie Pathologie (CBP)
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
CHU de Lille**



03.20.44.54.80



camille2.cordier@chu-lille.fr



lilleparasitelamyco