

La toxoplasmose, une histoire qui dure



www.sozaphotos.com

Eloignez ces chats et un steak bien cuit s'il vous plait, c'est que mon homme risquerait de devenir jaloux ! Une attitude bien incongrue mais qui cache la crainte d'une maladie aux effets parfois mystérieux : la toxoplasmose. Il s'agit d'une infection tristement connue pour les risques qu'elle suscite au cours d'une grossesse. Nombre d'entre nous l'associons au doux compagnon de l'homme qu'est le chat. Le félin domestique occupe en effet une place centrale dans la transmission de l'infection et ce n'est pas un hasard si on la surnomme "la maladie de la litière". Le pathogène responsable n'est autre que le parasite *Toxoplasma gondii* qui, pour sa survie, a mis sur pied une stratégie hautement sophistiquée assortie de protéines tout aussi efficaces.

Le parasite *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) touche en réalité un très grand nombre d'individus et couvre le monde entier. Selon les continents, 20 à plus de 80 % des individus sont infectés. Une telle variabilité traduit des divergences dans les modes de vie et les habitudes alimentaires. Si Les Etats-Unis et le Royaume Uni se partagent sans doute la palme des moins exposés au parasite, l'Amérique latine et l'Europe battent des records. Tout spécialement en France où l'on aime à savourer le steak tartare et la viande saignante. Or il se trouve justement que le parasite survit dans la viande crue ou insuffisamment cuite, en plus d'être disséminé dans l'environnement extérieur via les excréments de nos amis les chats.

Fragilité du fœtus

L'ingestion du parasite passe en général totalement inaperçue. Cependant il peut arriver

que certains symptômes, proches de ceux de la grippe, trahissent l'infection. Généralement un gonflement des ganglions est observé, éventuellement accompagné de fièvre, fatigue, maux de gorge ou de tête et de douleurs musculaires. Troubles auxquels un traitement anti-parasitaire mettra un terme.

En revanche, la situation est tout autre si une femme est infectée pour la première fois au cours d'une grossesse. Une mise en péril non pour la mère, mais pour l'enfant qu'elle porte. Il s'agit d'un risque toutefois rare, on compte en effet pour 1000 naissances de l'ordre de 1 à 3 enfants souffrant de séquelles de la toxoplasmose. Comment le fœtus peut-il être infecté ? Pour le comprendre, il faut se pencher sur la réaction que déclenche dans notre organisme cet étranger qu'est le parasite. Son intrusion indésirable alerte notre système de défense –le système immunitaire– qui va déployer un arsenal de protéines nommées anticorps. Grâce au concours

de ces dernières, *T. gondii* sera neutralisé et l'infection endiguée. Mais que le parasite ne s'y reprenne pas une seconde fois, il sera bien reçu... En effet, notre organisme conserve une trace de cette première infection en constituant une "réserve" d'anticorps anti-*T. gondii*. Juste de quoi le débouter promptement lors d'une seconde invasion. L'organisme est dit immunisé.

Que se passe-t-il alors chez une femme enceinte exposée au parasite ? Si elle est immunisée, elle n'aura pas à s'inquiéter. En revanche, si elle ne l'est pas, le parasite pourra se propager en toute impunité et se risquer à franchir la barrière du placenta. Ce filtre protecteur pour le fœtus n'est pas tout à fait imperméable et peut laisser passer certains pathogènes, en particulier *T. gondii*. Dans une telle perspective, le système immunitaire du fœtus est encore trop immature pour lutter efficacement et les répercussions sur la santé de l'enfant pourront malheureusement être lourdes. Si le risque que *T. gondii* contamine le fœtus est faible lors des premiers mois de grossesse, il s'accroît sensiblement à l'approche de son terme au fur et à mesure que le placenta devient plus tolérant dans les échanges mère-enfant. Inversement, la gravité des conséquences s'amenuise au fil des mois. La raison principale en est que les anticorps protecteurs de la mère diffusent dans le sang du fœtus dès la fin du second trimestre de grossesse.

La plupart des séquelles de la toxoplasmose n'apparaîtront que quelques mois après la naissance, voire même à l'âge adulte. Les plus fréquentes sont des anomalies oculaires pouvant évoluer jusqu'à la cécité. Les enfants infectés plus sévèrement *in utero* pourront souffrir de convulsions, d'hydrocéphalie, de calcification cérébrale et de retard mental ; les formes les plus dramatiques de la maladie seront fatales pour le fœtus. Pour éviter de telles conséquences, la mère non immunisée en début de grossesse sera soumise à un suivi sanguin régulier. Si une infection alors se déclare, le choix d'un traitement médical antiparasitaire tiendra compte de sa gravité et de l'âge de la grossesse.

Des protéines au service de l'invasif

Quel est donc ce pathogène redoutable ? C'est à l'Institut Pasteur de Tunis que *Toxoplasma gondii* fut découvert la première fois, en 1908, à la suite d'une épidémie de laboratoire dont furent victimes de petits rongeurs du nom de *Ctenodactylus gundi*. C. Nicolle et L. Manceaux en isolèrent un parasite qui doit son nom d'une part à sa forme arquée, *Toxoplasma* -du grec *toxos*, arc et *plasma*, chose façonnée- et d'autre part au regretté rongeur. *T. gondii* a été classé dans une vaste famille de parasites dont le *Plasmodium*, responsable du paludisme, en est un illustre membre. Tout comme

ses confrères, il est de taille microscopique et sa constitution se réduit à une unique cellule.

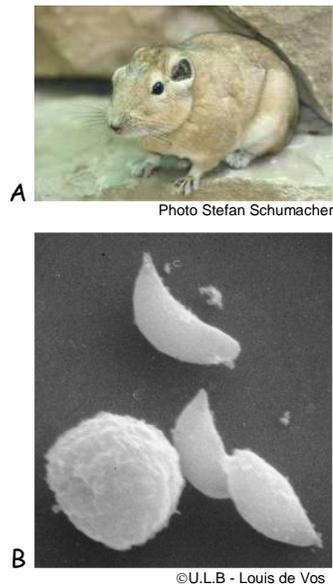


Fig.1 A, le rongeur *Ctenodactylus gundi*. Avec l'aimable autorisation de www.rodent-info.net. B, *T. gondii* en présence d'une cellule immunitaire. Taille du parasite : 5-10 μm x 3-4 μm (1 μm = 0,001mm).

Etre un parasite signifie vivre aux dépens d'un autre organisme. *T. gondii* va plus loin en s'installant systématiquement à l'intérieur même des cellules de son hôte. Quel hôte ? Il n'a que l'embarras du choix, que ce soit en mer, sur le sol ou dans les airs. Tous les mammifères, l'homme y compris, et les oiseaux peuvent l'accueillir. Une fois dans l'organisme, *T. gondii* peut s'introduire dans n'importe quel organe, avec néanmoins une nette préférence pour l'œil, le cerveau et les muscles. Le parasite s'infiltre ensuite dans les cellules en usant d'un mécanisme d'invasion ingénieux, distinct de bien d'autres pathogènes. Et pour parvenir à ses fins il dispose, entre autres, de deux atouts protéiques : les adhésines et MPP1.

Les adhésines sont des protéines "adhésives". Elles sont stockées dans des vésicules, les micronèmes, et pour cette raison surnommées MIC. Leur rôle est essentiel dans l'amarrage du parasite à la membrane de la cellule à infecter. L'une d'entre elles, AMA1, semble déterminante dans l'achèvement de l'adhésion. Avant d'entrer en action, elle est transférée de la vésicule à la membrane du parasite. La structure de AMA1 s'épanouit alors à l'extérieur du parasite mais reste ancrée via un segment dans la membrane. Sur quelle molécule vient ensuite se loger AMA1 pour renforcer l'adhésion reste encore une interrogation. Quoiqu'il en soit, cette protéine soulève depuis un certain temps un vif intérêt parmi les scientifiques. Elle pourrait bien être la

cible d'un vaccin... antipaludique. Oui, AMA1 existe aussi chez le parasite *Plasmodium*. Un tel vaccin stimulerait la production d'anticorps anti-AMA1 qui s'interposeraient entre le parasite et les cellules à envahir -les globules rouges en l'occurrence. Plusieurs expériences préliminaires ont déjà donné des résultats encourageants. Une affaire à suivre...

Une fois arrivé à la surface, *T. gondii* injecte à l'intérieur de la cellule différents éléments lipidiques et protéiques qui vont contribuer au modelage d'une enveloppe. Cette structure se déploie tel un ballon et va recueillir tout le contenu du parasite. C'est là que le micro-organisme sort son deuxième atout protéique. Il s'agit de MPP1, logée en permanence à la surface du parasite et dont la chaîne d'acides aminés traverse la

membrane à au moins six reprises. C'est une protéase, autrement dit son activité est de découper d'autres protéines. Son emplacement dans la membrane la maintient proche de AMA1 et des autres adhésines. Ce n'est pas une simple coïncidence puisque son rôle est justement de trancher l'attache membranaire des protéines "adhésives". Résultat, les amarres protéiques sont larguées. L'opération d'intrusion est achevée : le parasite se détache et flotte impunément dans la cellule. Sa nouvelle enveloppe le tient en effet à l'abri des mécanismes cellulaires dont la mission est de détruire tout intrus. Le micro-organisme importun est dès lors libre de se multiplier et de poursuivre sa propagation.

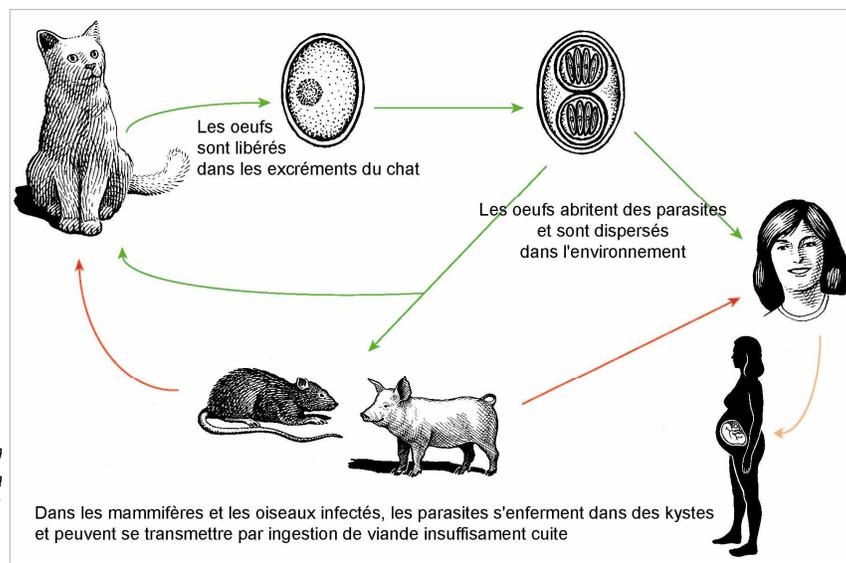


Fig.2 Transmission de *Toxoplasma gondii*

© Queen's Printer for Ontario, 2004. Traduit et reproduit avec autorisation

Du rôle du chat

Au-delà de l'intrusion cellulaire, *T. gondii* vagabonde d'animal en animal –qu'il soit mammifère ou oiseau– jusqu'à ce qu'il rencontre un chat, ou plus généralement un félin. L'étape chez le chat est capitale pour la reproduction du parasite, reléguant l'homme et les autres animaux au rang d'hôtes intermédiaires. Approximativement 50% des chats sont porteurs du parasite mais seulement 1% sont contagieux. C'est pourtant bien chez le chat que *T. gondii* va déployer les grands moyens. En effet, dans son intestin, de multiples parasites s'unissent pour donner naissance à des œufs. Chaque œuf générera et hébergera par la suite plusieurs parasites. Les œufs sont alors simplement "pondus" dans les excréments du chat pendant une à deux semaines, à raison de plusieurs millions. Dotés d'une peau singulièrement dure, ils peuvent survivre plusieurs mois dans l'environnement.

Egrainés dans la litière mais aussi dans l'eau et sur le sol, les œufs seront ingérés

accidentellement par d'autres animaux tels que le rat, le porc, le mouton, ou encore l'homme. Leur éclosion dans leur système digestif libère les parasites qui s'infiltreront dans les cellules de l'hôte où ils prolifèrent à grande vitesse. Cette phase, pendant laquelle les cellules éclatent pour cracher l'intrus en nombre, dure une dizaine de jours. Devant l'irruption parasitaire, le système immunitaire réagit comme il se doit. Pourtant, le résultat est à double tranchant. Il stoppe l'infection mais favorise la métamorphose de *T. gondii* en une forme à prolifération lente. Ce dernier s'isole alors dans des kystes à l'intérieur des cellules et de cette façon, se dissimule aux yeux du système immunitaire. Ainsi incrusté, principalement dans le cerveau, l'œil ou les muscles, *T. gondii* se met en quelque sorte en "hibernation" en attendant des jours meilleurs.

Mais comment le chat s'infecte-t-il donc ? Au même titre que les autres hôtes, il peut avaler des œufs semés par d'autres chats que lui. N'oublions

pas non plus que le chat est carnivore et se régale d'un rat ou d'un moineau, cru cela va sans dire. Finalement, la boucle est bouclée. Les kystes se rompent en expulsant les parasites dans l'intestin du chat et le cycle se poursuit *ad vitam aeternam*. S'il est vital pour *T. gondii* de visiter notre compagnon félin, c'est parce qu'il peut y concevoir des œufs. Quel intérêt ? L'œuf est le fruit de la fusion de deux individus et donc le mélange de deux patrimoines génétiques, crucial à la pérennité de l'espèce.

Un parasite pour la vie

Absorption accidentelle d'œufs saupoudrés sur le sol, les fruits ou les légumes, ou ingestion de viande mal cuite et clairsemée de kystes. Ainsi se propage *T. gondii* dans le monde animal. C'est un mode de transmission très efficace puisque les œufs survivent assez longtemps. Quant aux kystes, ils sont encore plus résistants. Ils peuvent en effet persister durant des années, voire toute la vie de l'hôte, et ce sans causer le moindre symptôme. L'infection, c'est-à-dire la toxoplasmose, est alors à l'état de latence.

Si le parasite reste incrusté et tapi dans un organe, c'est sous le contrôle du système immunitaire. Que se passe-t-il si celui-ci venait à faillir ? Sous l'affaiblissement immunitaire, *T. gondii* sort de son "sommeil" et acquiert les compétences pour se propager rapidement dans l'organisme. Cela signe l'amorce d'une nouvelle infection aiguë et représente un risque chez certains patients. C'est le cas des personnes transplantées qui reçoivent un transplant infecté ou qui sont elles-mêmes porteuses de kystes. Pourquoi ? Suite à la transplantation, les patients sont soumis à un traitement immunosuppresseur qui amollit la vigilance du système immunitaire afin d'éviter tout rejet de l'organe étranger, mais qui ouvre aussi une brèche au parasite. De même, les patients atteints du SIDA -syndrome d'immunodéficience acquise- sont fortement fragilisés face à la toxoplasmose puisque leur système de défense se détériore progressivement. Chez ces individus dits immunodéprimés, l'infection du cerveau est fréquemment observée. Elle s'accompagne souvent de sévères maux de tête, de confusion, et de léthargie. L'infection peut conduire au coma et très généralement à une encéphalite¹ fatale. Dans le cas des sidéens, il est estimé en Europe que 30% des patients succombent aux suites d'une toxoplasmose. Mais pour l'heure, on ne sait malheureusement ni contrôler la transition des kystes vers la forme agressive du parasite, ni éliminer ces mêmes kystes pour préserver les patients

immunodéprimés des terribles conséquences d'une réactivation de la toxoplasmose.

La manipulation comme stratégie

A l'exception des cas dramatiques d'individus immunodéprimés et du fœtus, *T. gondii* menace peu l'état de santé général de ses nombreux hôtes. En revanche, le parasite semble influencer le comportement des animaux qu'il infecte. Une ruse qui cache un stratagème fort habile. A quelles fins ? Des expériences menées sur les rats et les chats ont donné des résultats stupéfiants. Pour de petits animaux comme les rats, il est vital de détecter la présence d'un prédateur, ce qu'est justement le chat. L'odeur du félin constitue en soi un signal de fuite et maintient le rongeur à distance. Or, des rats porteurs de *T. gondii* y deviennent insensibles. Autrement dit, ils s'aventurent sans crainte sur le territoire du chat et s'exposent tranquillement à l'appétit félin. Certains d'entre eux auraient même une attirance fatale pour les chats ! Surprenant certes, mais cette sympathie toute nouvelle d'une proie envers son prédateur est tout à l'avantage du parasite puisque, ne l'oublions pas, celui-ci doit atteindre les félins pour parachever sa reproduction et assurer la survie de son espèce.

T. gondii est-il le seul parasite manipulateur ? Loin s'en faut. Plusieurs études sur les parasites abondent dans ce sens. Par exemple, le ver *Euhaplorchis californiensis* investit la boîte crânienne du poisson marin *Fundulus parvipennis*. Le malheureux poisson est dès lors condamné à nager en surface et bondir de manière désordonnée hors de l'eau. Une proie devenue on ne peut plus facile pour les oiseaux marins en quête de nourriture. Les poissons infectés sont en effet 30 fois plus nombreux à se faire capturer que les poissons sains ! Un autre ver, *Dicrocoelium dendriticum* ou la petite douve du foie, infecte les fourmis jusque dans leur système nerveux. Conséquence diabolique, ces insectes grimpent au sommet des brins d'herbe et y demeurent cramponnés pour s'offrir en pâture aux herbivores. Rien encore une fois n'est laissé au hasard ; le ver parasite affectionne les animaux végétariens au même titre que *T. gondii* recherche les félins.

Et chez les humains ? Les expériences menées chez les animaux infectés par *T. gondii* apportent certes un éclairage inquiétant sur la stratégie de survie du parasite. D'autre part, elles révèlent aussi une ébauche des mécanismes qui sous-tendent les altérations comportementales. *T. gondii* modifie en effet la quantité de certains neurotransmetteurs², en particulier celui de la dopamine. Quelle incidence pourrait donc avoir ce

¹ Inflammation de l'encéphale - logé dans la boîte crânienne et constitué par le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral.

² Les neurotransmetteurs sont des molécules qui assurent la communication d'un neurone à l'autre.

parasite sur le comportement humain, chez qui de telles variations sont associées à des désordres neuronaux ? Il est avéré que dans de rares cas, les patients souffrent d'hallucinations et de divers symptômes psychiatriques très semblables à ceux de la schizophrénie. Par ailleurs, plusieurs études ont révélé qu'un grand nombre de patients diagnostiqués schizophrènes étaient porteurs du parasite. Autres faits intéressants, il a été observé que des médicaments utilisés dans les traitements de la schizophrénie freinent la prolifération de *T. gondii* et que la toxoplasmose aggrave l'état des patients schizophrènes. La toxoplasmose pourrait-elle être à l'origine de certaines formes de la schizophrénie ? Un parallèle incontestable entre la schizophrénie et la toxoplasmose semble émerger. Toutefois le rôle de *T. gondii* dans l'étiologie de la maladie psychiatrique reste encore à préciser.

Les cas de toxoplasmose qui s'apparentent à la schizophrénie restent cependant exceptionnels. Généralement, il semblerait que des changements comportementaux surviennent de manière

discrète. Quelques études psychologiques ont dévoilé que les individus porteurs de *T. gondii* souffriraient d'un manque d'assurance plus prononcé. Alors que les femmes deviendraient plus chaleureuses et sociables, les hommes feraient davantage preuve de méfiance et de jalousie. Et ces distorsions de la personnalité s'intensifieraient si les individus sont infectés depuis une plus longue période. Bien que ces études fort troublantes mériteraient certainement d'être approfondies, cela soulève la question du rôle des parasites dans nos comportements. Si chez certains animaux, les changements comportementaux sont clairement avantageux pour les parasites, jusqu'à quel point ces micro-organismes influenceraient-ils notre personnalité ? Serions-nous manipulés par les parasites qui "squattent" notre organisme ? Il est vertigineux d'imaginer l'éventuel impact psychologique voire social et culturel de ces êtres bien plus petits que nous... De quoi débrider les imaginations les plus fertiles...

Séverine Altairac

Pour en savoir plus

Sur le net :

- Symptômes, traitement et prévention : http://www.mediresource.com/sdm/sdm/french/disease_detail.asp?disease_id=130
- Description de la toxoplasmose : <http://www.chambon.ac-versailles.fr/science/sante/immu/toxopl.htm>
- Présentation de la toxoplasmose et sécurité au travail : <http://www.cchst.ca/reponsesst/diseases/toxoplasmosis.html>

Un peu plus pointu :

- Dossier complet sur la toxoplasmose : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Toxoplasmose>

Sources des illustrations :

- Fig.1 B, Adaptation : <http://www.ulb.ac.be/sciences/biodic/>
- Fig.2, Adaptation : <http://www.omafra.gov.on.ca/english/livestock/swine/facts/04-055.htm>
The Queens' Printer for Ontario owns copyright in the English version of *Pork Safety: Managing Toxoplasma in Swine* and permits the translation of *Pork Safety: Managing Toxoplasma in Swine* in French under a license. The Government of Ontario assumes no responsibility for the accuracy, completeness or currency of the French version of *Pork Safety: Managing Toxoplasma in Swine* and makes no representations or warranties of any kind whatsoever for the contents of the French version of *Pork Safety: Managing Toxoplasma in Swine*.

Dans UniProtKB/Swiss-Prot :

- Apical membrane antigen 1 homolog (AMA1), *Toxoplasma gondii* : O15681
- Rhomboid-like protease 5 (MPP1), *Toxoplasma gondii* : Q6GV23

Parution: 25 avril 2006

Protéines à la "Une" (ISSN 1660-9824) sur www.prolune.org est une publication électronique du Groupe Swiss-Prot de l'Institut Suisse de Bioinformatique (ISB). L'ISB autorise la photocopie ou reproduction de cet article pour un usage interne ou personnel tant que son contenu n'est pas modifié. Pour tout usage commercial, veuillez vous adresser à prolune@isb-sib.ch