

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 10 décembre 2020

Par M. BOUAROULO Youssef

Toxoplasmose et syndrome d'activation macrophagique :
Revue de la littérature

Membres du jury :

Président :

Pr ALIOUAT El-Moukhtar, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Dr CORNU Marjorie, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier,
Faculté de Médecine de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseurs :

Dr PUCALOWSKI Christine, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Lens

Dr LEROY Jordan, Praticien Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine de Lille,
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 10 décembre 2020
Par M. BOUAROULO Youssef

Toxoplasmose et syndrome d'activation macrophagique :
Revue de la littérature

Membres du jury :

Président :

Pr ALIOUAT El-Moukhtar, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Dr CORNU Marjorie, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier,
Faculté de Médecine de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseurs :

Dr PUCALOWSKI Christine, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Lens

Dr LEROY Jordan, Praticien Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine de Lille,
Centre Hospitalier Universitaire de Lille



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du Jury.

A Monsieur le Professeur ALIOUAT

Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse, soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

A ma directrice de thèse Madame le Docteur CORNU Marjorie

Je te remercie sincèrement pour tes précieux conseils, ta disponibilité, ta pédagogie, et pour ton implication dans l'encadrement de ma thèse durant ces mois de travail.

A Monsieur le Docteur LEROY Jordan

Je te remercie pour les connaissances que tu m'as apporté durant mon stage de parasitologie, de ta pédagogie, et de l'honneur que tu me fais en faisant partie de ce jury.

A Madame le Docteur PUCALOWSKI Christine

Je garde un très bon souvenir de mon stage d'hématologie dans votre service, je vous remercie pour les connaissances que vous m'avez transmises ainsi que de votre participation à mon jury de thèse.

Au service de Parasitologie/Mycologie du CHU de Lille, je remercie tous les biologistes ainsi que les techniciens avec qui j'ai eu le grand plaisir de travailler.

A ma famille

A mes parents, qui m'ont inculqué des valeurs morales, le respect, le sens du travail et l'envie de réussir.

A mes sœurs Farah et Soumaya, mes frères Karim et Yassine, mes cousins Walid et Ilyass, je vous remercie tous pour vos soutiens et encouragements tout au long de ces années d'études.

A toute l'équipe du FIVE : Sop, Florian, Kikimovic, Sofiane, Nathan, Mohamed, Ilyes, Camille, Mouad, sans oublier Zidi, merci pour ces grands moments footballistiques.

Je remercie aussi tous mes amis, que ça soit de la fac de pharmacie ou d'ailleurs, sans qui toutes ces années n'auraient pas été les mêmes : Mimoun, Hichame, Mohamed Lasri, Mohamed Chayani, Sofiane Sakhri, Soulaïmane, Christopher, Wassil, Hakim, Yassine, Haroun.

A mes co-internes, je remercie tous ceux qui de près ou de loin ont participé à l'écriture de ce manuscrit.

Une mention spéciale à Laurine, un grand merci pour ton aide et ton soutien précieux durant cette année particulière.

Merci à toute l'équipe du service de virologie du CHU de Lille, dans lequel j'ai passé un semestre inoubliable au début de l'ère COVID, je remercie Claire, Mickael, Ambroise, Mahdi, Ilyes, ainsi que tous les techniciens et biologistes.

A mes co-internes du CHU de Lille, de Valenciennes, et de Lens : Caroline Thiollet, Ludovic, Caroline Kittel, Sophie, Mathieu, Alexandre, Léo-Paul, Estelle, Claire, Augustin, Pauline Roynard, Caroline Dussart, Guillaume, Safia, Benjamin, Gatien, Ryane, et Pauline Coulon.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX.....	19
LISTE DES FIGURES.....	21
LISTE DES ABREVIATIONS.....	23
NORMES BIOLOGIQUES.....	25
I. Introduction.....	27
A. Le syndrome d'activation macrophagique.....	28
1. Historique	28
2. Définitions et classification	28
3. Physiopathologie	28
a) La réponse immunitaire cytotoxique physiologique	29
b) Défaut de cytotoxicité cellulaire, hypersécrétion cytokinique et hémophagocytose	29
4. Etiologies	33
a) Les SAM primaires	33
b) Les syndromes d'activation macrophagique secondaires.....	35
(1) Les SAM d'origine infectieuse	35
(2) Les néoplasies	35
(3) Les maladies systémiques	36
(4) Les traitements médicamenteux	36
5. Epidémiologie	37
6. Signes cliniques	38
7. Les signes biologiques et critères diagnostiques	40
a) Cytopénies.....	40
b) L'hyperferritinémie.....	40
c) Hypertriglycémie.....	40
d) Perturbations du bilan hépatique et troubles de la coagulation	41
e) Autres perturbations biochimiques.....	41
f) Examens cytologiques et histologiques	41
g) Les critères diagnostiques	43
(1) Les critères de Henter (1991 et révisés en 2004)	43
(2) Critères d'Imashuku 1997 (55)	45
(3) Critères de Tsuda	45
(4) Le score de Saint Antoine (H-Score).....	46
h) Diagnostic différentiel	46

8.	Traitements	47
a)	Traitement symptomatique	47
b)	Traitement spécifique du syndrome d'activation macrophagique	48
(1)	L'étoposide.....	48
(2)	Les corticoïdes	48
(3)	La ciclosporine	48
(4)	Le méthotrexate	49
(5)	Injection d'immunoglobulines en intra-veineuse	49
(6)	Anticorps anti TNF- α	49
(7)	La chloroquine.....	49
9.	Pronostic et évolution	49
B.	La toxoplasmose.....	51
1.	Historique	51
2.	Epidémiologie de la toxoplasmose.....	52
3.	Biologie de <i>Toxoplasma gondii</i>	52
a)	La forme tachyzoïte et cycle lytique.....	52
b)	La forme bradyzoïte	55
c)	La forme sporozoïte	55
4.	Cycle et modes de contamination chez l'Homme.....	57
a)	Cycle évolutif parasitaire	57
b)	Modes de contamination chez l'Homme	58
5.	Définitions d'entités cliniques.....	59
6.	Diagnostic biologique	60
7.	La toxoplasmose de l'immunodéprimé.....	62
a)	Présentation clinique générale chez l'immunodéprimé	62
b)	Toxoplasmose du patient infecté par le VIH	63
c)	Toxoplasmose du patient transplanté de cellule souche hématopoïétique ou d'organe	64
(1)	Greffe de cellules souches hématopoïétiques	64
(2)	Transplantions d'organe solide.....	65
(3)	Clinique.....	66
(4)	Traitements et prévention.....	66
(5)	Diagnostic biologique chez l'immunodéprimé	67
C.	Objectifs de la contribution personnelle.....	69
II.	Revue des cas de la littérature	71
A.	Cas pédiatriques	71

1.	Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique de l'enfant immunocompétent.....	71
2.	Syndrome d'activation macrophagique et toxoplasmose congénitale.....	73
B.	Cas adultes immunocompétents.....	75
1.	Femme de 51 ans, maladie coeliaque.....	75
2.	Un immunocompétent sans antécédents.....	77
C.	Patients immunodéprimés.....	79
1.	Les toxoplasmoses disséminées associées à un SAM après transplantation rénale.....	79
2.	Toxoplasmose associée à un SAM chez des patients porteurs du VIH	82
3.	SAM associés à une infection toxoplasmique dans un contexte de néoplasie hématologique	84
a)	Transplanté de cellules souches hématopoïétiques	84
b)	SAM et toxoplasmose disséminée après traitement par CAR-T cells	86
III.	Discussion	91
A.	Rôle de l'agent pathogène : diversité génétique géographique et virulence	91
1.	Etude du génotype des souches.....	91
2.	Evaluation de la virulence	92
3.	Influence de la réactivité de l'hôte sur les études de virulence.....	93
4.	Séroprévalence mondiale de la toxoplasmose et localisations géographiques des cas de SAM rapportés.....	93
B.	Rôle de l'hôte	94
1.	Rôle central du lymphocyte T ?.....	94
2.	Immaturité du système immunitaire chez le nouveau-né	95
3.	Immunodépression des patients greffés.....	96
4.	Cas des transplantés cardiaques	96
5.	Exploration immunitaire du patient « immunocompétent ».....	96
C.	Rôle de la prophylaxie anti-toxoplasmique.....	97
IV.	Conclusion	101
V.	Références.....	103

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Origine et caractéristiques des SAM primaires	34
Tableau 2: Liste des étiologies et maladies associées, chez 2197 cas de SAM chez l'adulte, d'après Ramos-Casals <i>et al.</i> (1)	37
Tableau 3: Signes cliniques du syndrome d'activation macrophagique, extraits de la littérature médicale entre 1979 et 2002. D'après Larroche. C (40)	39
Tableau 4: Critères diagnostiques de Henter	44
Tableau 5: Critères diagnostiques d'Imashuku	45
Tableau 6: Critères de Tsuda	45
Tableau 7: Récapitulatif des cas de SAM pédiatriques associés à une toxoplasmose	74
Tableau 8: Récapitulatif des cas décrits dans la littérature de SAM associés à une toxoplasmose disséminée chez des adultes immunocompétents	78
Tableau 9: Cas de toxoplasmose associée à un SAM post-transplantation rénale, adapté de Gay <i>et al</i> (101).	81
Tableau 10: Résumé des cas rapportés de toxoplasmose associée à un SAM chez les patients VIH.	83
Tableau 11: Résumé des cas rapportés de toxoplasmose associée à un SAM chez des patients dans un contexte de néoplasie hématologique.	89

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Physiopathologie du SAM, d'après Fiona Novotny <i>et al.</i> (12).....	31
Figure 2: Physiopathologie du SAM, adapté de Jabado <i>et al.</i> (13).....	32
Figure 3: Répartition géographique de 2197 cas de SAM de l'adulte et leurs différentes étiologies, d'après Ramos-Casals <i>et al.</i> (1).....	38
Figure 4: Myélogramme avec coloration au May-Grünwald-Giemsa (grossissement 500x). Images d'hémophagocytose : macrophage phagocytant des éléments figurés du sang. D'après Lu <i>et al.</i> (10)	42
Figure 5: Schéma de l'ultrastructure d'un tachyzoïte de <i>Toxoplasma gondii</i> , d'après Frénal K et Soldati-Favre D (78).....	54
Figure 6: Cycle lytique du toxoplasme, et ses différentes étapes, extrait de Frénal K et Soldati-Favre D (78).	54
Figure 7: Oocyste de <i>T. gondii</i> , Oocyste non sporulé (A), Oocyste sporulé avec deux sporocystes (B), quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles sur un des sporocystes. Image en microscopie électronique à transmission d'un oocyste sporulé (C) Fine paroi des oocystes sporulé (grande flèche), deux sporocystes (pointe de flèche), et des sporozoïtes (petites flèches). D'après Dubey, Lindsay et Speer (64).	56
Figure 8: Cycle infectieux de la toxoplasmose. Cycle sexué chez le chat, asexué chez les mammifères et les oiseaux, extrait de Sebastian Lourido, Trends in parasitology 2019 (82).....	58
Figure 9: Cinétique des anticorps anti- <i>T. gondii</i> . D'après F. Robert-Gangneux et M. L. Dardé (76).	61
Figure 10: Images d'hémophagocytose à la lecture du myélogramme (x50 MGG), adapté de Briand <i>et al.</i> (95).	72
Figure 11: Evolution des données cliniques et biologiques Arslan <i>et al.</i> (112).	76
Figure 12: Aspect macroscopique d'une lésion cérébrale consistant en des suffusions hémorragiques dans la couche corticale du lobe occipital gauche (flèche). Encadré : kystes toxoplasmiques (flèche) dans une zone nécrotique (coloration à l'HES, 1000). D'après Duband <i>et al.</i> (122).....	85
Figure 13: Aspect histologique du poumon (à gauche, a) montrant la lumière bronchique (B), une cellule épithéliale bronchique (BC) et des kystes toxoplasmiques (flèche) (grossissement x1000). Cette localisation bronchique permet la visualisation de <i>T. gondii</i> sur un lavage bronchoalvéolaire. A droite (b), la flèche indique un kyste	

dans un cardiomyocyte sans infiltrat inflammatoire environnant. D'après <i>Duband et al.</i> (122).	86
Figure 14: Kystes de toxoplasmes présents dans le cerveau et le poumon. En (A) hippocampe, montrant de nombreux kystes (coloration HES x200). En (B) poumon montrant un seul kyste, dans un lumen alvéolaire (grossissement x200). En (C) immunomarquage spécifique de <i>T. gondii</i> au niveau du poumon, montrant un seul kyste (flèche). Extrait de Kator <i>et al.</i> (125).....	88
Figure 15: Confrontation de la séroprévalence mondiale de <i>T. gondii</i> au nombre de cas de toxoplasmose associée à un SAM répertoriés dans la littérature. Adapté de Paris <i>et al.</i> (136)	94
Figure 16 : Schéma récapitulatif des hypothèses à l'origine du syndrome d'activation macrophagique dû à la toxoplasmose. Deux hypothèses : Prolifération parasitaire non contrôlée (souche virulente, influence du génotype) aboutissant à un excès d'antigène provoquant la prolifération démesurée de lymphocytes T cytotoxiques (A) ; Répertoire des lymphocytes T restreint dans différents contextes immunitaires sous-jacents (VIH, post allogreffe, ...) aboutissant à la prolifération clonale de lymphocytes T cytotoxiques (B). Ces 2 hypothèses pourraient co-exister.....	99

LISTE DES ABREVIATIONS

- ALAT : Alanine aminotransférase
- ASAT : Aspartame aminotransférase
- CAR-T cells : Cellules T à récepteur chimérique
- CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée
- CMV : Cytomégalovirus
- CRP : Protéine C réactive
- CSH : Cellules souches hématopoïétiques
- D+ : Donneur séropositif pour la toxoplasmose
- D- : Donneur séronégatif pour la toxoplasmose
- EBV : Epstein-Barr virus
- GB : Globules blancs
- G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor
- GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
- GVH : Réaction du greffon contre l'hôte
- HAS : Haute Autorité de Santé
- Hb : Hémoglobine
- HSV : Herpès simplex virus
- IFN- γ : Interféron γ
- IL-1 et 6 : Interleukines 1 et 6
- IV : Intra-veineuse
- LBA : Lavage broncho-alvéolaire
- LCR : Liquide céphalo rachidien
- LDH : Lactate déshydrogénase
- LED : Lupus érythémateux disséminé
- LHF : Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale
- LHH : Lympho-histiocytose hémophagocytaire
- LT : Lymphocyte T
- LTC : Lymphocyte T cytotoxique
- MYD88 : Myeloid differentiation primary response 88
- NK : Natural killer
- NKT : Lymphocyte natural killer
- PCR : Polymérase chain reaction

- PNN : Polynucléaire neutrophile
- R- : Receveur séronégatif pour la toxoplasmose
- R+ : Receveur séropositif pour la toxoplasmose
- SAL : Sérum anti-lymphocytaire
- SAM : Syndrome d'activation macrophagique
- SCH : Syndrome de Chediak-Higashi
- SIADH : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique
- SNC : Système nerveux central
- SRC : Syndrome de relargage cytokinique
- TG : Triglycérides
- TLR9 : Toll-like réceptors 9
- TNF α : Tumor necrosis factor α
- VHB : Virus de l'hépatite B
- VHC : Virus de l'hépatite C
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

NORMES BIOLOGIQUES

Paramètre	Norme
ASAT	5-28 UI/L
ALAT	4-26 UI/L
Cholestérol total	3-7 mmol/L ou 1,15-2,7 g/L
C-reactive proteine	<5 mg/L
Ferritine	Homme : 30-300 µg/L Femme : 20-150 µg/L
Fibrinogène	2-4 g/L
Hémoglobine	Homme : 13-17 g/dL Femme : 12-16 g/dL
Lactate déshydrogénase	<240 UI/L
Leucocytes	4-10 G/L
Plaquettes	150-450 G/L
Triglycérides	0,7-1,9 mmol/L ou 0,6-1,7 g/L

Sources : Université de médecine Sorbonne, et CNCI

I. Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une urgence diagnostique et thérapeutique, du fait du risque élevé de mortalité en l'absence de traitement. Aussi appelé lympho-histiocytose hémophagocytaire (LHH), il s'agit d'une pathologie à médiation immunitaire, décrite pour la première fois en 1939 (1). Défini par des critères cliniques et biologiques, le SAM fait suite à une dérégulation du système immunitaire conduisant à une réponse immunitaire exacerbée contre l'hôte, et à un état hyper inflammatoire.

Les symptômes cliniques sont non spécifiques. Des signes biologiques évocateurs, telles qu'une cytopénie, hyperferritinémie, hypertriglycémie, une augmentation des LDH, une perturbation du bilan hépatique, ainsi que des images d'hémophagocytose à la lecture du myélogramme orientent fortement le diagnostic (2). Il existe des SAM dits primaires, associés à des anomalies génétiques, généralement découverts dans la petite enfance. Ce syndrome rare chez l'adulte, est le plus souvent acquis lors d'un état d'immunodépression, d'une infection, d'un cancer, ou d'une maladie auto-immune. Il s'agit alors de SAM secondaires.

Les origines infectieuses du SAM sont majoritairement virales ou bactériennes, mais aussi, beaucoup plus rarement, parasitaires ou fongiques. La toxoplasmose est l'une des causes parasitaires possibles. La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite causée par un protozoaire, *Toxoplasma gondii*. Celle-ci fait l'objet d'un suivi sérologique obligatoire chez la femme enceinte en France, en raison du risque de toxoplasmose congénitale. Chez le patient immunocompétent, l'infection est dans 80 à 90% des cas asymptomatique (3). Lorsqu'elle survient, l'expression clinique est polymorphe et le plus souvent bénigne. Chez l'immunodéprimé, la toxoplasmose peut être mortelle sans traitement, particulièrement quand il s'agit d'une forme disséminée associée à un SAM.

Le nombre de patients immunodéprimés n'a cessé d'augmenter ces dernières années en raison de l'augmentation du nombre de transplantés, de l'utilisation croissante de thérapeutiques immunosuppressives dans les maladies inflammatoires et auto-immunes et d'une meilleure survie des immunodéprimés (4). Ainsi, il existe probablement une croissance du nombre de personnes exposées au risque de toxoplasmose grave et notamment associée à un SAM.

A. Le syndrome d'activation macrophagique

1. Historique

Le SAM est décrit par Scott et Robb Smith pour la première fois en 1939 sous le nom de réticulose médullaire histiocytaire (5), ils décrivent un syndrome associant fièvre, polyadénopathies, hépatosplénomégalie, et hyperplasie de la lignée histiocytaire avec présence d'hémophagocytose. En 1979, Risdall *et al.* décrivent chez 19 patients qui présentaient une hyperplasie histiocytaire associée à une hémophagocytose sur frottis médullaire, un syndrome associant des signes cliniques et une infection virale active, 14 de ces patients étaient immunodéprimés (6). En 1988, Hadchouel *et al.* décrivent le développement de syndrome hémophagocytaire associé à des maladies rhumatismales (7). En 1997, le SAM est classé dans la classification des maladies histiocytaires par la société savante « American Histiocyte Society » (8).

2. Définitions et classification

Le SAM ou syndrome hémophagocytaire se manifeste par un syndrome inflammatoire sévère, causé par la dérégulation du système immunitaire cytotoxique. Il est caractérisé par un ensemble de signes cliniques et biologiques, principalement de la fièvre, une hépatosplénomégalie, des cytopénies, des anomalies du bilan hépatique, une hypertriglycérémie, une hyperferritinémie, et la mise en évidence d'images d'hémophagocytose sur le myélogramme ou la biopsie ostéo-médullaire.

Il existe deux entités de SAM : les formes primaires d'origine génétique, à transmission autosomique récessive, s'exprimant principalement dans l'enfance et rarement chez l'adulte (9) et les formes secondaires (ou réactionnelles), non génétiques, pouvant être rencontrées à tout âge.

3. Physiopathologie

La compréhension des mécanismes de la physiopathologie du SAM n'est pas encore complète. Cependant, des découvertes récentes ont été faites concernant les SAM primaires grâce à l'étude de modèles expérimentaux (10). Des progrès restent à faire concernant l'origine du SAM secondaire.

a) La réponse immunitaire cytotoxique physiologique

Physiologiquement, les cellules NK (lymphocytes « natural killer ») et les lymphocytes T (LT) cytotoxiques éliminent à la fois les cellules infectées et les cellules présentatrices d'antigènes. Cette réponse a pour but l'élimination des antigènes du non soi présents dans ces cellules, par les macrophages et les LT cytotoxiques. Cette élimination va permettre de supprimer la stimulation antigénique, et mettre fin à la réaction immunitaire. Il s'agit donc de l'une des stratégies de l'organisme pour réguler la réponse immunitaire. Au cours du SAM, l'organisme présente un défaut de cytotoxicité cellulaire.

b) Défaut de cytotoxicité cellulaire, hypersécrétion cytokinique et hémophagocytose

Les anomalies de la cytotoxicité cellulaire dans le SAM ont été décrites surtout dans les SAM primaires, via des mutations de gènes impliqués dans la synthèse de granules cytotoxiques ou leur exocytose, en particulier la perforine. Ainsi lorsque la médiation cellulaire à perforine est diminuée ou absente, cela compromet l'élimination homéostatique des cellules cibles (11).

Ceci a pour conséquence i) une absence de rétrocontrôle négatif des LT sur les macrophages, ii) une prolifération excessive des LT cytotoxiques et/ou NK, iii) une activation permanente des cellules présentatrices d'antigènes (histiocytes, macrophages, et lymphocytes T CD8+), iv) ainsi qu'une production importante de cytokines activatrices des macrophages (principalement l'interferon- γ (IFN- γ)). Les macrophages vont phagocyter les éléments figurés du sang (hémophagocytose), sans les éliminer, et vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (principalement les interleukines 1 et 6 (IL-1, IL-6) et le tumor necrosis factor α (TNF- α)) (12). Il en résulte une persistance de l'antigène, un auto entretien de la réaction inflammatoire et de l'hémophagocytose, allant jusqu'à l'infiltration tissulaire par les cellules cytotoxiques de différents organes de l'immunité (moelle osseuse, rate, foie, nœuds lymphatiques) (13) (**Figures 1 et 2**). Ce processus mène à la mort du patient par défaillance d'organes.

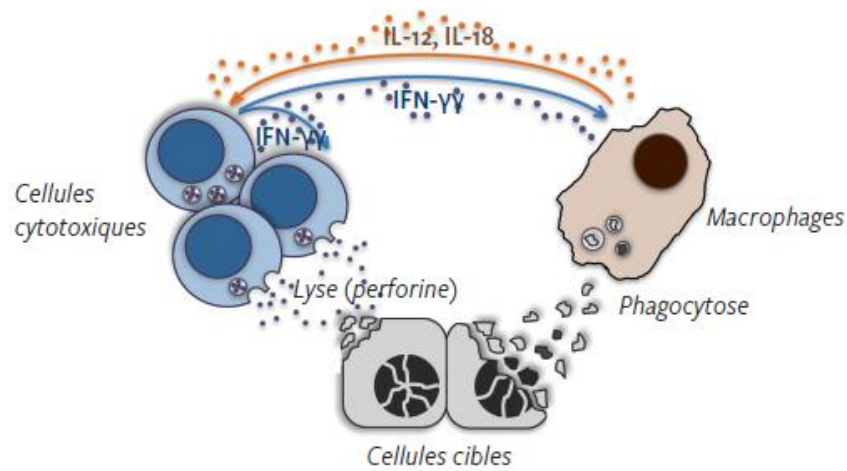
Ainsi, l'hyper sécrétion de cytokines pro-inflammatoires est responsable de certaines manifestations clinico-biologiques rencontrées au cours du SAM. La fièvre peut être expliquée par la sécrétion de cytokines pyrogènes endogènes (IL-1, IL-6 et TNF- α). Les sécrétions de TNF- α et d'IFN- γ présentent une activité suppressive sur

l'hématopoïèse, aggravant les cytopénies et permettent également l'inhibition de la lipoprotéine lipase menant à l'hypertriglycémie. Le TNF- α et un niveau élevé de FAS ligand (protéine transmembranaire appartenant à la famille des TNF) peuvent induire l'apoptose des cellules hépatiques, expliquant la cytolyse hépatique. Les macrophages activés sécrètent de la ferritine et des activateurs du plasminogène, ce qui va conduire à une hyperfibrinolyse, expliquant ainsi l'hypofibrinogénémie et l'hyperferritinémie (14).

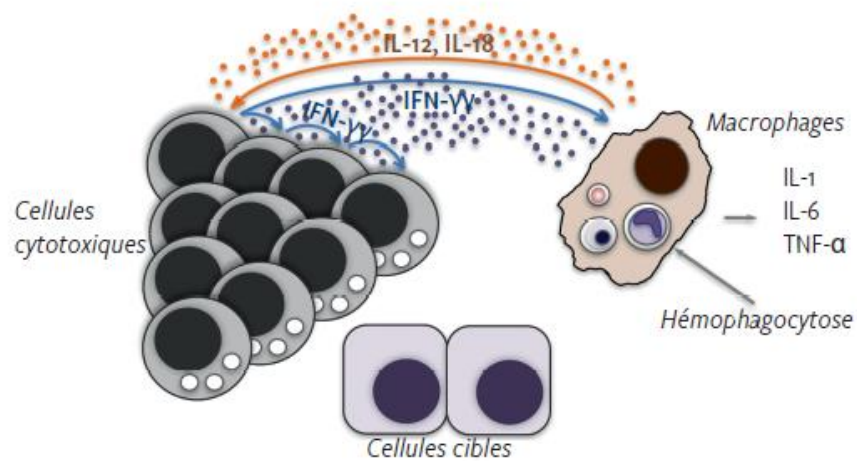
Dans les SAM secondaires, l'activation continue des LT et des cellules NK peut être expliquée par une stimulation antigénique externe (d'un agent pathogène) prolongée des « Toll-like récepteurs 9 » (TLR9) ou la voie MyD88 (15,16). Cette activation continue peut aussi être liée à une immunodépression sous-jacente. Les TLR9 sont des récepteurs trans-membranaires se trouvant à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, monocytes, lymphocytes B, cellules dendritiques), ils reconnaissent des motifs moléculaires associés aux pathogènes. L'activation d'un TLR donné induit une cascade de signalisation intracellulaire spécifique, aboutissant à une transcription de gènes intervenant dans la réponse immunitaire. La protéine intra cellulaire MYD88 (myeloid differentiation primary response 88) intervient dans une voie de signalisation permettant de relier certains TLR et des facteurs de transcription qui vont coder pour des gènes spécifiques. Ainsi une stimulation prolongée de la voie MYD88 ou du TLR9 provoquerait une dérégulation de ces voies de signalisation et interviendrait dans l'apparition du SAM (10).

A: Réponse immunitaire physiologique. B: Syndrome hémophagocytaire.

A



B



(Adaptée du Dr F. Simonetta, Service d'hématologie, HUG).

Figure 1: Physiopathologie du SAM, d'après Fiona Novotny et al. (12)

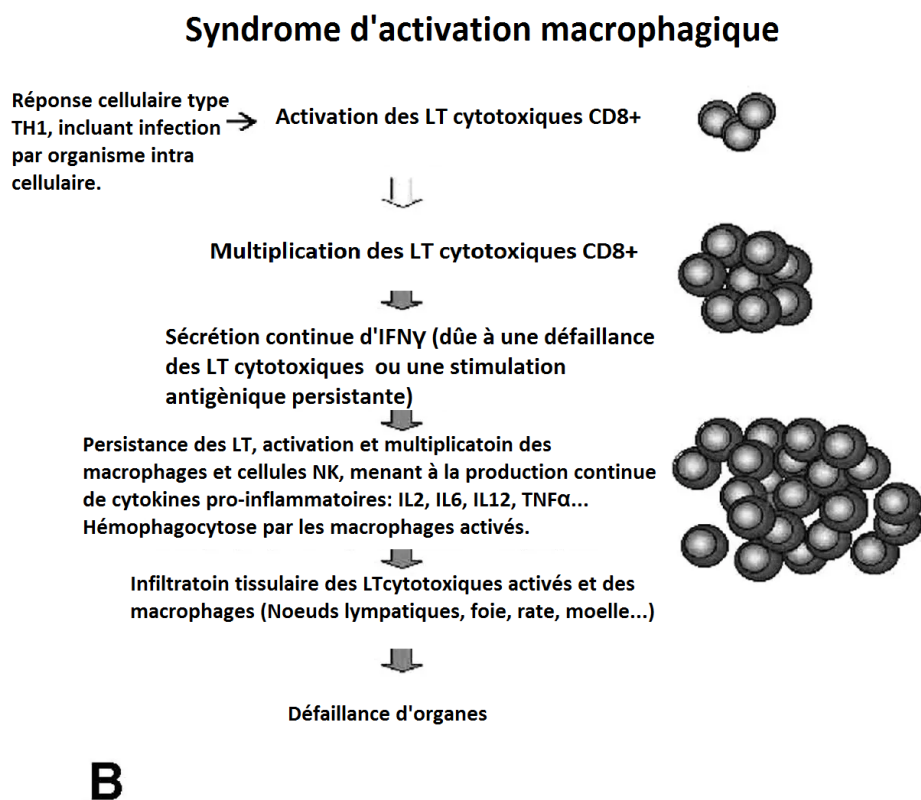
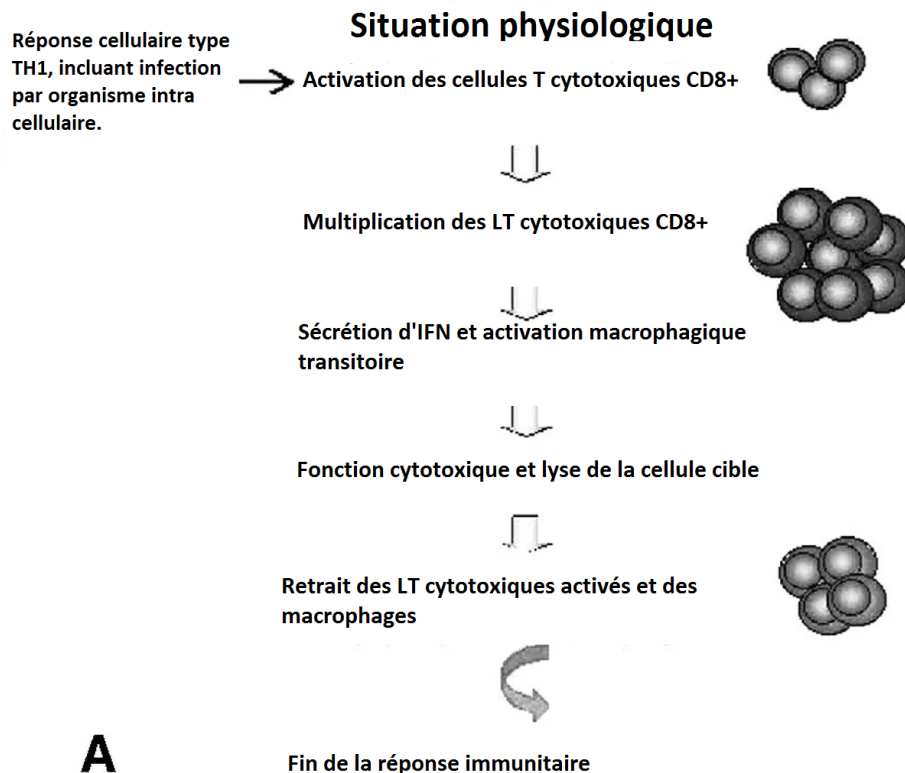


Figure 2: Physiopathologie du SAM, adapté de Jabado *et al.* (13)

4. Etiologies

a) *Les SAM primaires*

Les SAM primaires, d'origine génétique, sont rencontrés principalement dans la population pédiatrique et plus rarement chez les jeunes adultes, souvent à l'occasion d'une infection intercurrente.

Quatre syndromes héréditaires d'activation macrophagique sont décrits (17) : la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (LHF), le syndrome de Chediak Higashi (SCH), le syndrome de Griscelli et le syndrome de Puriilo. L'origine et les principales caractéristiques des SAM primaires sont résumées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1: Origine et caractéristiques des SAM primaires

SAM primaire	Transmission	Gènes impliqués	Incidence (I) / Prévalence (P)	Signes cliniques/ biologiques
Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale Découverte en 1952 (18–21)	Autosomique récessive à pénétrance incomplète	FHL1 : chrom 9q21-q22.3 (Pakistan) FHL2 : chrom 10q21-22, mutation du gène PRF1 => diminution de l'expression de la perforine FHL3 : chrom 17 en 17q25, mutation du gène Unc13D (protéine Munc13-4) => empêche l'amorçage des granules cytotoxiques FHL4 : mutation du gène STX11 (protéine syntaxine 11 impliquée dans l'exocytose des granules cytotoxiques)	I : 1,1/100 000	Age médian 5,1 mois Fièvre, hépatosplénomégalie, ± manifestations dermatologiques ou neurologiques Bi-cytopénie ou pancytopénie
Syndrome de Chediak Higashi Découvert dans les années 50 (22,23)	Autosomique récessive	Mutation du gène LYST impliqué dans la régulation de l'amarrage et/ou de la fusion des lysosomes avec la membrane plasmique, et ainsi du trafic des granules cytotoxiques => incapacité de fusion des lysosomes, et apparition de lysosomes géants au sein des cellules		Albinisme partiel cutané et oculaire, déficience neurologique progressive Déficit immunitaire T cytotoxique et NK
Syndrome de Griscelli (24–26)	Autosomique récessive	Mutation du gène RAB27A codant pour une protéine jouant un rôle dans l'exocytose des granules cytotoxiques au sein des LT cytotoxiques ainsi que des cellules NK	P : 1-9/ 1 000 000	Albinisme partiel, déficit immunitaire, hémophagocytose, signes neurologiques. Hypomélanose discrète, répartition anormale de la mélanine (sourcils, cheveux et cils)
Syndrome de Purtilo ou syndrome lymphoprolifératif lié à l'X de type 1 Découvert dans les années 70 (26,27)	Liée à l'X	Mutation du gène SH2D1A codant pour la protéine SAP (exprimée principalement par les LT, NK et NKT), protéine adaptatrice régulant les fonctions des récepteurs de la famille SLAM (signaling lymphocyte activator molecule). Intervient dans la régulation de la signalisation intracellulaire des cellules immunitaires. => prolifération incontrôlée des LT et cellules NK		Jeunes garçons Mononucléose infectieuse fulminante associée à un SAM Hypogammaglobulinémie, Lymphome à cellules B

b) Les syndromes d'activation macrophagique secondaires

A la différence des SAM primaires, il n'y a pas de notion familiale, ni d'anomalie génétique, la pathologie peut être retrouvée à tout âge, indépendamment du sexe.

Le SAM peut survenir secondairement à plusieurs pathologies, classées ci-après par ordre de fréquence : les pathologies infectieuses, les cancers solides et hématologiques, et les maladies auto-immunes. La prévalence des étiologies varie en fonction des zones géographiques (10).

(1) Les SAM d'origine infectieuse

Le SAM d'origine infectieuse représente 42% des SAM secondaires. Différents agents infectieux peuvent en être responsables, et sont répertoriés dans le **tableau 2**. Les infections virales seraient responsables de 69% des SAM post-infectieux. La majorité de ces infections virales sont dues à l'Epstein Barr Virus (EBV) et au cytomégalovirus (CMV) (1).

Les infections bactériennes sont responsables de 19% des SAM post-infectieux, la première cause bactérienne étant la tuberculose. D'autres agents bactériens ont été rapportés tels que *Rickettsia*, *Staphylococcus* et *Escherichia coli* (1).

Les causes infectieuses parasitaires et fongiques, plus rares, représentent respectivement environ 5 et 3% des cas de SAM post-infectieux. Cependant, ce sont des étiologies auxquelles il faut penser chez des patients immunodéprimés, ou ayant une notion de voyage récent. Les principaux agents sont *Histoplasma*, *Leishmania*, *Plasmodium* et *Toxoplasma gondii*.

Les cas secondaires sont généralement rapportés dans la littérature chez des patients immunodéprimés (patients transplantés d'organes solides, sous chimiothérapie anti-cancéreuse, ou infectés par le VIH), de ce fait il est souvent difficile d'attribuer l'origine du SAM à l'infection ou à la pathologie sous-jacente.

(2) Les néoplasies

Les néoplasies représentent environ 40% des causes de SAM secondaires, les hémopathies étant responsables de 94% d'entre elles, contre seulement 3% pour les

tumeurs solides (1). L'étiologie hématologique la plus fréquente est le lymphome non hodgkinien de phénotype T ou NK, le lymphome T étant étroitement lié à un facteur déclenchant, l'infection EBV (28).

(3) Les maladies systémiques

Le SAM peut être une complication rare mais grave de plusieurs maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques. Selon plusieurs cas décrits dans la littérature, le SAM peut révéler la maladie auto-immune et répond correctement aux immunosuppresseurs écartant une cause infectieuse (28). De ce fait, même si plusieurs causes peuvent être intriquées, cela confirme que la cause auto-immune ou inflammatoire est une cause à part entière. Le lupus érythémateux disséminé (LED) et la maladie de Still sont les pathologies les plus fréquentes dans cette catégorie (29). L'immunodépression induite par la maladie systémique ainsi que le traitement immunosuppresseur utilisé pour traiter la maladie pourraient contribuer au déclenchement d'un SAM secondaire.

(4) Les traitements médicamenteux

Différents médicaments peuvent être impliqués, tels que les antibiotiques. Les glycopeptides et le sulfamethoxazole/triméthoprime ont été impliqués chez 2 patients traités respectivement pour un abcès superficiel et une pneumocystose. Ces patients présentaient à J9/J10 du traitement un tableau d'hypersensibilité médicamenteuse avec de la fièvre, un exanthème, des adénopathies cervicales, et biologiquement, une pancytopenie, une cytolyse hépatique et des images d'hémophagocytose. Une rémission a été observée pour chacun des patients après l'arrêt des traitements anti-infectieux et mise en place respectivement d'une corticothérapie et d'immunoglobulines en IV (30).

D'autres médicaments ont été rapportés comme déclencheurs potentiels d'un SAM, comme l'association amoxicilline/acide clavulanique (31), l'interféron α (32), l'acide valproïque et la phénytoïne (28), la salazopyrine associée au méthotrexate, le morniflumate, et l'aspirine (33).

Des cas apparus suite à une nutrition parentérale avec des solutions lipidiques, une transfusion ou une vaccination ont également été rapportés (28).

Tableau 2: Liste des étiologies et maladies associées, chez 2197 cas de SAM chez l'adulte, d'après Ramos-Casals *et al.* (1)

Panel 1: List of triggers and associated diseases and processes detailed in 2197 adult haemophagocytic lymphohistiocytosis cases identified through search strategy

Infection (1108)	
a) Viruses (762)	• Epstein-Barr virus (330) • HIV (173) • Herpes viruses (74) • Cytomegalovirus (69) • Viral hepatitis (20) • Influenza (14) • Human parvovirus B19 (14) • Other viruses or not specified (68)
b) Bacteria (206)	• <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (78) • <i>Rickettsia</i> spp (17) • <i>Staphylococcus</i> spp (15) • <i>Escherichia coli</i> (11) • Other bacteria or not specified (85)
c) Parasites (53)	• <i>Leishmania</i> spp (17) • <i>Plasmodium</i> spp (14) • <i>Toxoplasma</i> spp (10) • Other parasites (12)
d) Fungi (37)	• <i>Histoplasma</i> spp (18) • Other fungi (19)
e) Infection not specified (50)	
Neoplasms (1047)	
a) Haematological (981)	• T-cell or natural-killer lymphoma (369) • B-cell lymphoma (333) • Leukaemia (67) • Hodgkin's lymphoma (61)
	• Not specified lymphoma (35) • Castleman's disease (22) • Other haematological neoplasms or not specified (94)
b) Solid (32)	
c) Not specified neoplasm (34)	
Autoimmune diseases (276)	
a) Systemic (244)	• Systemic lupus erythematosus (133) • Adult-onset Still's disease (54) • Rheumatoid arthritis (18) • Vasculitis (11) • Other or not specified (28)
b) Organ-specific (32)	• Inflammatory bowel disease (11) • Other diseases (21)
Other circumstances or diseases (184)	
a) Transplantation (95)	• Kidney (53) • Haematological (29) • Other (13)
b) Other circumstances (76)	• Drugs (20) • Surgery or biopsies (11) • Vaccination or acute injuries (10) • Diabetes or chronic liver disease (14) • Pregnancy (11) • Haemodialysis (10)
c) Other or not specified (13)	
Idiopathic or unknown (81)	

Number of reported cases in parentheses.

5. Epidémiologie

L'incidence du SAM est probablement sous-estimée. Les incidences rapportées dans la littérature varient selon les études, reflétant probablement une prévalence différente selon les groupes ethniques. Au Japon, l'incidence globale serait de 51,7 cas par an incluant les cas pédiatriques et adultes (28). Une incidence annuelle de 1,2 cas de SAM par million d'enfants a été rapporté en Suède (34). Une incidence similaire a été rapportée en Italie (35), alors qu'aux Etats-Unis jusqu'à 10 cas par million d'enfants par an ont été rapportés (36,37).

Cette variabilité géographique concerne également la cause prédominante de chaque pays, suggérant un terrain génétique spécifique, ou encore une différence concernant les agents déclenchants suspectés, en particulier des agents infectieux (1). Des cas de SAM sont aussi décrits chez des patients de retour de voyage d'Inde

et d'Outre-mer (38,39). La **Figure 3** résume les causes et les pays d'origine de 2197 cas de patients adultes ayant présenté un SAM, rapportés par Ramos-Casals *et al.* L'épidémiologie du SAM de l'adulte est mal définie, Ramos-Casals *et al.* ont réalisé une revue des caractéristiques cliniques et biologiques du SAM chez l'adulte sur 775 des 2197 cas rapportés. Ils ont montré un ratio homme/femme de 1:7, et un âge moyen au moment du diagnostic de 50 ans (1).

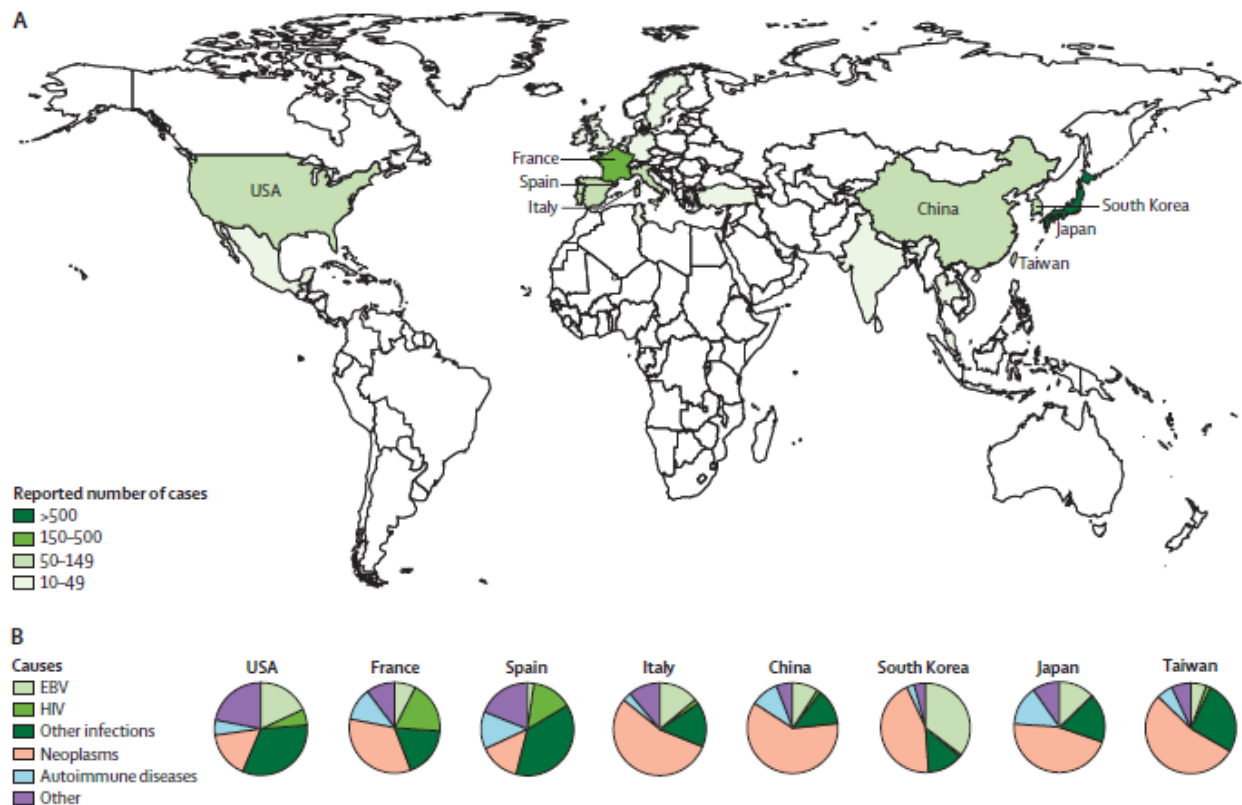


Figure 3: Répartition géographique de 2197 cas de SAM de l'adulte et leurs différentes étiologies, d'après Ramos-Casals *et al.* (1).

6. Signes cliniques

Les manifestations cliniques du SAM sont non spécifiques, et hétérogènes selon les patients. Le **Tableau 3** résume la majorité de ces signes cliniques sur des séries de 393 patients publiées entre 1979 et 2002 (40).

La fièvre est présente dans quasiment 100% des cas, à l'exception de deux études qui comportaient des biais de recrutement (32,41). Elle est souvent persistante et intense pouvant aller jusqu'à 40°C, elle s'explique par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires au cours du SAM et peut s'accompagner d'une asthénie et d'une altération de l'état général (28,42).

Les hépatomégalies et splénomégalies sont aussi fréquemment retrouvées, dans respectivement 55,6% et 48,5 % des cas. Les adénopathies sont retrouvées dans 41,3% des cas. Ces organomégalies sont expliquées par l'infiltration tissulaire des macrophages et des lymphocytes activés.

Des manifestations cutanées sont retrouvées chez 22% des patients. Il s'agit principalement de rashes cutanés, mais également de lésions cutanées nodulaires, ulcéreuses, croûteuses et purpuriques. Histologiquement ces lésions présentent des infiltrats histiocytaires phagocytant des érythrocytes et des éléments lymphoïdes (43).

Les signes neurologiques de type convulsions, irritation méningée, et signes de localisations sont rares (5,7%) et sont surtout observés dans la population pédiatrique (28).

Des atteintes pulmonaires, cardiaques et digestives sont rarement décrites. Le tableau pulmonaire peut associer une toux, une dyspnée et un infiltrat interstitiel. Les atteintes cardiaques sont non spécifiques. Les atteintes digestives sont non spécifiques et inconstantes provoquant, nausées vomissements, douleurs abdominales, et diarrhées (26,28).

Au cours de l'évolution du SAM des signes de défaillance multiviscérale peuvent apparaître, mettant en jeu le pronostic vital du patient. Les symptômes peuvent être une hémorragie viscérale dans le cadre d'une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), un ictère, un collapsus ou une détresse respiratoire (28).

Tableau 3: Signes cliniques du syndrome d'activation macrophagique, extraits de la littérature médicale entre 1979 et 2002. D'après Larroche. C (40)

Étude	Risdall [12]	Reiner [10]	Albert [13]	Wong [14]	Tiab [15]	Sailler [16]	Tsuda [17]	Kaito [18]	De Kerguenec [19]	Emme- negger [20]	Total
	1979	1988	1992	1992	1996	1997	1997	1997	2001	2002	
Nombre	19 E + A	23 A	45 E + A	40 E + A	23 E + A	99 E + A	23 A	34 A	30 A	57 A	393
Âge moyen (Écart-type)	ND (nn-61 a)	47,9 a (22-77 a)	ND (1m1/2-80 a)	46,5 a (1-84 a)	ND (< 6m-75 a)	50 a (3-92 a)	44,4 a (20-77 a)	44,4 a (15-80 a)	ND (16-85 a)	45,2 a (16-82 a)	
Fièvre (%)	100	100	100	100	100	61	100	100	100	89	95,0
HM (%)	53	39	73	ND	50	39	ND	67	80	44	55,6
SM (%)	26	35	60	30	76	37	35	62	63	61	48,5
Ganglions (%)	21	48	40	25	33	30	70	41	ND	64	41,3
Peau (%)	21	26	ND	12,5	21	3	26	ND	ND	45	22,0
Neuro (%)	10	ND	0	0	13	7	0	ND	10	ND	5,7

A : adulte ; E : enfant ; a : ans ; nn : nouveau-né ; j : jours ; m : mois ; ND : non disponible ; HM : hépatomégalie ; SM : splénomégalie.

7. Les signes biologiques et critères diagnostiques

Le diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, qui correspondent souvent à ceux d'un sepsis ou d'une infection sévère.

a) Cytopénies

Dans la plupart des cas, une bicytopénie est observée au moment du diagnostic. Chez l'adulte, une thrombopénie et une anémie sont observés dans 80% des cas, et une neutropénie dans 69% des cas (1). La décroissance progressive des taux de cellules sanguines peut être un indicateur du SAM en particulier chez les patients avec un SAM secondaire (44).

b) L'hyperferritinémie

La ferritine est un paramètre utile pour le diagnostic des patients suspects de SAM, ainsi qu'un marqueur pronostique pour prédire le décès ou l'efficacité thérapeutique chez les patients atteints de SAM (45). Un taux supérieur à 500 µg/L est un des critères diagnostiques, la sensibilité à ce taux était de 84% dans une cohorte de 34 patients (46). La valeur seuil fait débat, selon les auteurs une ferritinémie élevée avec des valeurs >3000 voire 10 000 µg/L augmenterait la spécificité dans la population pédiatrique (47), mais chez l'adulte des valeurs très élevées de ferritine (même >50 000 µg/L) ne sont pas spécifiques du SAM (48).

Le mécanisme physiopathologique de l'hyperferritinémie n'est pas réellement connu, mais elle pourrait être expliquée par une sécrétion de ferritine par les macrophages, les hépatocytes, une libération de fer lors de l'érythrophagocytose, ou alors une mauvaise clairance (49).

c) Hypertriglycémie

L'hypertriglycémie est décrite chez l'adulte dans environ 68% des cas. Elle serait expliquée par la diminution de l'activité d'une enzyme, la lipoprotéine lipase, qui hydrolyse les triglycérides. Cette diminution d'activité serait due à une hyperproduction de TNF α au cours du SAM (1,40).

d) Perturbations du bilan hépatique et troubles de la coagulation

Un bilan hépatique perturbé est observé chez 80% des patients adultes (1), avec augmentation des phosphatases alcalines, des transaminases et de la bilirubine.

Une diminution du facteur V de la coagulation, peut être associée à une CIVD (50). Environ 60% des patients adultes présentent des troubles de l'hémostase, une hypofibrinogénémie associée à une augmentation des D-dimères sont retrouvées dans 50% des cas rapportés par Ramos-Casals *et al.* (1). La CIVD est rapportée sur certaines séries dans 40% des cas. Elle est associée à une mortalité élevée (1,51).

e) Autres perturbations biochimiques

Une augmentation des concentrations sanguines de LDH sont décrites dans environ 80% des cas, cette augmentation est le témoin d'une lyse cellulaire. L'hyponatrémie est également fréquente, parfois associée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) (28).

f) Examens cytologiques et histologiques

La cytologie médullaire permet souvent d'affirmer le diagnostic de SAM, devant l'association de signes cliniques et biologiques évocateurs. Le myélogramme est l'examen le plus sensible pour le diagnostic de SAM. La moelle est riche, infiltrée par des histiocytes d'aspect cytologique bénin. Le seuil de 2 à 3% de macrophages activés est utilisé par certains auteurs comme critère diagnostique (52)(53). Ces macrophages médullaires présentent des vacuoles intracytoplasmiques et contiennent des cellules sanguines (érythrocytes, érythroblastes, lymphocytes, granulocytes, plaquettes) ou leurs précurseurs hématopoïétiques, qui peuvent être intacts ou partiellement digérés (28) (**Figure 4**).

L'examen cytologique peut être réalisé sur d'autres prélèvements : ponction ganglionnaire, liquide d'ascite ou LCR. Les biopsies médullaires, ganglionnaires et hépatiques peuvent souvent révéler l'hémophagocytose dans les organes hématopoïétiques. Une prolifération de macrophages dans les logettes osseuses, les sinus corticaux des ganglions peut être observée (28). Plus rarement, des images d'hémophagocytose sont observées sur des biopsies de peau ou de poumon.

Afin de déterminer l'étiologie sous-jacente du SAM, et selon le contexte clinique, des biopsies ostéo-médullaire, ganglionnaire ou hépatique seront le plus souvent réalisées.

Le myélogramme est indispensable chez le patient suspect de SAM, à la fois pour rechercher une hémophagocytose, mais aussi pour exclure une leucémie. Cependant, l'absence d'images d'hémophagocytose ne permet pas d'exclure un diagnostic de SAM, puisque ces images peuvent être absentes pendant la phase précoce de la maladie. Ainsi un myélogramme négatif associé à une forte suspicion clinique et des signes biologiques évocateurs de SAM ne doivent pas empêcher l'initiation d'un traitement (44).

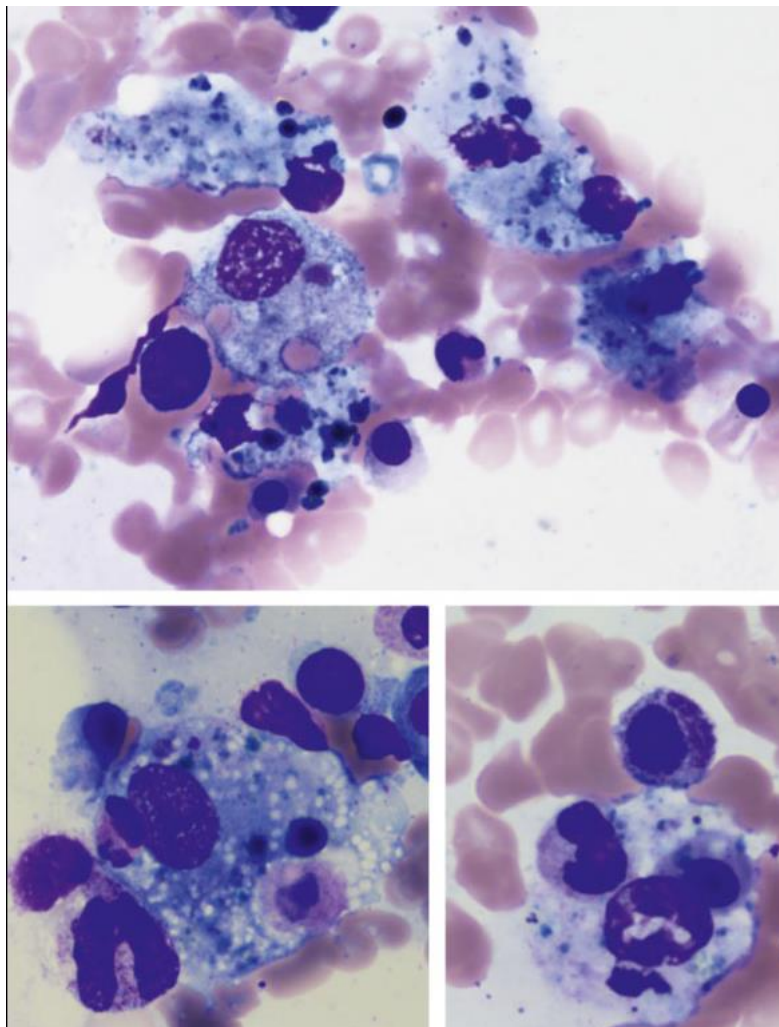


Figure 4: Myélogramme avec coloration au May-Grünwald-Giemsa (grossissement 500x). Images d'hémophagocytose : macrophage phagocytant des éléments figurés du sang. D'après Lu et al. (10)

g) Les critères diagnostiques

Le diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques et biologiques. Différents auteurs ont établi des critères diagnostiques : les critères de Tsuda, Henter ou encore d'Imashuku (53–55). Ces critères ont été établis à partir d'une cohorte de population pédiatrique, et n'ont pas été validés chez l'adulte. Les critères proposés par Henter en 1991 (révisés en 2004) ont été retenus par l'Histiocyte Society. Ils sont aujourd'hui majoritairement utilisés pour le diagnostic du SAM primaire, mais aussi largement suivis pour le diagnostic de SAM de l'adulte, malgré l'absence d'analyse de sensibilité et spécificité dans cette population (1).

(1) Les critères de Henter (1991 et révisés en 2004)

Ces critères ont été établis à partir de signes cliniques, biologiques et histopathologiques. Ils sont validés pour le SAM primaire. En 1991, 5 critères étaient proposés, cependant devant la possibilité d'apparition tardive de ces critères diagnostiques, une réévaluation de ces critères a été faite en 2004 (46) (**Tableau 4**).

Tableau 4: Critères diagnostiques de Henter

Critères de Henter – 1991/2004
Le diagnostic de SAM peut être apporté si un ou deux des critères suivants sont rempli :
1) Diagnostic moléculaire de SAM primaire
2) Critères diagnostiques (au moins 5 critères sur les 8 proposés)
A) Critères cliniques et biologiques initiaux (1991)
1- Fièvre persistante
2- Splénomégalie
3- Cytopénie touchant au moins deux lignées cellulaires.
- Hb $\leq$ 9g/dL
- Taux de leucocytes $\leq$ 1000/mm ³
- Taux de plaquettes $\leq$ 100 000/mm ³
4- Hypertriglycémie ($\geq$ 3 mmol/L)
- et/ou hypofibrinogénémie ($<$ 1.5 g/L)
5- Hémophagocytose médullaire, ganglionnaire, splénique ou hépatique, sans signe de malignité
B) Nouveaux critères diagnostiques (2004)
6- Hyperferritinémie $\geq$ 500 μ g/L
7- CD25 soluble (récepteur de l'IL 2) $\geq$ 2400 U/L
8- Activité NK diminuée

(2) Critères d'Imashuku 1997 (55)

Ces critères sont validés uniquement pour la population pédiatrique. Ils sont résumés dans le **Tableau 5**. Tous les critères sont exigés pour établir le diagnostic.

Tableau 5: Critères diagnostiques d'Imashuku

Critères d'Imashuku
1) Critères cliniques : - Fièvre > 7 jours, avec pics > 38.5 °C - Splénomégalie
2) Critères biologiques : - Cytopénie sur 2 ou 3 lignées - o (Hb < 9 g/dL, taux de polynucléaires neutrophiles < 100/mm³, taux de plaquettes < 100 000/mm³) - Augmentation de la ferritine plasmatique (> 1000 µg/L) - Augmentation de la LDH (> 1000 UI/L)
3) Critères histologiques : Hémophagocytose médullaire, ganglionnaire, splénique ou hépatique

(3) Critères de Tsuda

Tsuda a réalisé une étude en 1997 sur 23 patients adultes, âgés de 20 à 78 ans, l'absence d'étude à plus grande échelle ne permet pas de valider ces données (53,56). Tous les critères doivent être présents pour établir le diagnostic (**Tableau 6**).

Tableau 6: Critères de Tsuda

Critères de Tsuda
- Fièvre > 7 jours - Cytopénie progressive inexpliquée touchant au moins deux lignées - Au myélogramme : images d'hémophagocytose médullaire, ganglionnaire, splénique ou hépatique, et histiocytes matures > 3%

(4) Le score de Saint Antoine (H-Score)

Fardet.L et al (57) ont réalisé une étude multicentrique à partir d'une cohorte de 312 patients. Cette cohorte était composée de 162 patients présentant un diagnostic de SAM certain, 104 patients pour lesquels le diagnostic de SAM était exclu, et 46 patients pour lesquels le diagnostic était inconnu. Cette étude a permis d'établir un score pour le diagnostic du SAM appelé H-Score.

Alors que 10 variables explicatives ont été évaluées pour leur association avec le SAM, 9 variables ont été retenues dans le H-Score : 3 critères cliniques (immunodépression sous-jacente connue, fièvre, organomégalie), 5 critères biologiques (triglycérémie, ferritinémie, valeur des transaminases hépatiques, fibrinogénémie, cytopénies), et un critère cytologique (images d'hémophagocytose au myélogramme). Le H-score médian pour les patients présentant un diagnostic positif de SAM était de 230, alors que celui des patients présentant un diagnostic négatif de SAM était de 125. La probabilité d'avoir un SAM variait entre <1% si H-score $\leq$ 90 et >99% si H-score $\geq$ 250.

Ce H-score peut être utilisé afin d'évaluer le risque individuel d'avoir un SAM, il est possible de le calculer en ligne sur le site suivant : <http://saintantoine.aphp.fr/score/> .

h) Diagnostic différentiel

Le SAM a une présentation clinique proche de celle des infections sévères : choc septique, syndrome de réponse inflammatoire systémique, ou syndrome de défaillance multiviscérale. Certains auteurs postulent que ces 3 syndromes ainsi que l'hémophagocytose forment un « continuum pathologique » et pourraient partager des mécanismes communs (1,58). Les principaux diagnostics différentiels sont exposés ci-après (59).

Les infections chez les patients immunocompétents provoquent une hypertriglycémie et une hyperferritinémie, mais dans une bien moindre mesure que dans le SAM.

Les leucémies aiguës sont responsables d'hépatosplénomégalie, de fièvre et de cytopénies, un myélogramme permet facilement d'exclure ce diagnostic en cas de SAM.

L'histiocytose langerhansienne se présente également selon un tableau clinique associant fièvre, hépatosplénomégalie et cytopénies, mais peut être distinguée

cliniquement par la présence d'éruptions cutanées caractéristiques, de lésions osseuses, l'absence de manifestation méningée, et par une analyse histologique différente de celles du SAM.

Le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30 associe fièvre, organomégalie et lymphadénopathie, avec parfois infiltration médullaire de macrophages bénins, associés à de grands lymphocytes anaplasiques CD30+ et exprimant les marqueurs lymphocytaires T.

8. Traitements

En l'absence de traitement, l'évolution du SAM est très souvent fatale en quelques mois, justifiant une prise en charge thérapeutique rapide et agressive. Le traitement du SAM a trois objectifs : le traitement symptomatique, le contrôle de la réponse inflammatoire avec suppression de l'activation des lymphocytes T et l'élimination de l'agent causal lorsqu'il s'agit de SAM secondaires (10).

a) Traitement symptomatique

Celui-ci devra être adapté aux différentes situations et comprend en cas de nécessité :

- Suppléance des défaillances d'organes (ventilation artificielle, catécholamines...).
- Correction des troubles hydro-électriques, par restriction hydrique voire épuration extra-rénale.
- Support transfusionnel pour corriger les pancytopénies
- Correction des troubles de l'hémostase
- Antibiothérapie à large spectre

Des exacerbations de SAM dues à l'utilisation de facteurs de croissance de granulocytes et de macrophages (G-CSF et GM-CSF) ont été décrites. L'utilisation de la GM-CSF est unanimement proscrite (60), alors que celle de la G-CSF est parfois recommandée (61,62).

b) Traitement spécifique du syndrome d'activation macrophagique

Le traitement du SAM primaire relève essentiellement de la greffe de cellules souches allogéniques, les résultats du protocole HLH-94 orienté vers des enfants présentant un SAM primaire, donne une base rationnelle à la gestion du SAM de l'enfant. Ce protocole a permis d'obtenir une survie de 55% à 3 ans (54).

Le traitement du SAM secondaire n'est pas codifié, et il n'existe actuellement aucune recommandation concernant le traitement spécifique de l'hémophagocytose. Les traitements préconisés ont pour but de diminuer la réponse inflammatoire et de contrôler la prolifération cellulaire. Ces traitements doivent être administrés précocement. Le traitement spécifique n'est utilisé que pour les cas graves avec défaillance d'organe et dont l'infection causale est traitée (42).

(1) L'étoposide

L'étoposide est un composé cytotoxique ciblant l'enzyme topo-isomérase 2, bien que non spécifique, il est sélectif de la lignée monocyttaire (63). Son efficacité dans un contexte de SAM est validée par plusieurs protocoles. L'étoposide possède également une action anti-virale sur une infection à Epstein Barr Virus (EBV) en bloquant l'expression de son antigène nucléaire (EBNA) (64). Son association à la corticothérapie est le traitement de référence du SAM (63).

(2) Les corticoïdes

L'efficacité d'une dose de charge de méthylprednisolone en monothérapie initiale a été rapportée chez 12 patients d'une cohorte de 30 patients avec une pathologie auto-immune sous-jacente (65). La dexaméthasone est la molécule privilégiée lorsqu'il y a une atteinte du système nerveux central, en raison de son passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

(3) La ciclosporine

C'est l'immunosuppresseur le plus utilisé dans les SAM de l'enfant et de l'adulte. Il est associé à une survie de 76% chez les patients avec une maladie auto-immune. La ciclosporine a été ajoutée sur le protocole thérapeutique 2004 du SAM pédiatrique comme traitement d'induction (1). Les doses doivent être adaptées pour les patients en insuffisance rénale ou hépatique.

(4) Le méthotrexate

Il a montré son efficacité chez les patients présentant une maladie rhumatismale, mais également en association avec injection intrathécale de corticoïdes chez les patients présentant des manifestations du système nerveux central (1). Cependant des cas de SAM secondaires à l'administration de méthotrexate ont été décrits (66,67).

(5) Injection d'immunoglobulines en intra-veineuse

Le traitement par immunoglobulines en intra-veineuse (IgIV) a été testé avec succès sur des cohortes de patients adultes présentant des SAM d'étiologies diverses. Le taux de survie était estimé de 59 à 75% (1). Emmenegger *et al.* recommandaient de débiter les IgIV le plus tôt possible, avec une administration dans les deux jours au pic de concentration de la ferritine (68). L'efficacité des IgIV est corrélée à la diminution de la ferritinémie. Les IgIV seraient plus efficaces dans les cas de SAM d'origine infectieuse (78% de réponses contre 38% de réponses dans les autres étiologies) (64).

(6) Anticorps anti TNF- α

Le TNF α intervient dans la physiopathologie du SAM. De ce fait, des anticorps anti-TNF- α ont été utilisés dans le traitement du SAM (etanercept, infliximab) (69,70). Mais des cas de SAM secondaires à leur utilisation, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde ont été montrés (64).

(7) La chloroquine

Xi-shun Gong *et al.* ont réalisé une étude sur l'efficacité et les effets secondaires de la chloroquine sur le traitement de 27 patients atteints d'un SAM secondaire à une infection. Les patients recevaient 20 à 25 mg/kg de chloroquine par jour pendant 7 jours, 21 patients ont répondu au traitement, le traitement était globalement bien toléré (71).

9. Pronostic et évolution

Le pronostic du SAM est sévère avec un taux de mortalité de 40% chez l'adulte qui varie selon l'étiologie du SAM. Ainsi, les SAM secondaires à une infection virale ou

une maladie auto-immune sont de meilleur pronostic que ceux associés à une néoplasie. Un âge élevé (>50 ans au moment du diagnostic), une cytopénie profonde, une hyperferritinémie >50 000 µg/L, l'apparition d'une CIVD, un taux élevé d'interféron gamma, ainsi qu'une cholestase hépatique sont associés à une mortalité plus élevée (10). Une fièvre, une anémie et une thrombopénie persistante après traitement sont également des facteurs de mauvais pronostic (72).

En cas d'évolution favorable, on observe une résolution des symptômes et des anomalies biologiques entre 1 et 8 semaines. Après la phase aiguë de la maladie, la mortalité va dépendre des effets secondaires des traitements immunosuppresseurs et de l'apparition d'infections opportunistes (10).

B. La toxoplasmose

1. Historique

Le parasite responsable de la toxoplasmose a été découvert en 1908 en Tunisie par deux médecins Nicolle et Manceaux dans les tissus d'un rongeur sauvage : *Ctenodactylus gundii*, le parasite était isolé sous sa forme infectieuse tachyzoïte. Il a aussi été isolé chez un lapin en 1909 au Brésil par Splendore. D'abord considéré comme un parasite du genre *Leishmania*, le nom *Toxoplasma gondii* a été proposé par Nicolle et Manceaux en 1909 sur la base de la forme arquée du parasite (du grec tox(o) qui signifie arc) et du nom du rongeur chez qui il a été observé.

Entre 1908 et 1937, ce protiste a été isolé chez plusieurs espèces animales y compris chez l'homme, mais la première étude scientifique détaillée est réalisée en 1937 par Sabin et Olitsky. Ils ont démontré que *T. gondii* était un parasite intracellulaire, par inoculation d'homogénats de cerveau à l'animal via les voies sous-cutanée, intracrânienne, et intrapéritonéale. Ils ont également mis en évidence la présence d'anticorps neutralisants chez des singes guéris de la toxoplasmose, et suggérés la possible transmission du parasite par ingestion de tissus contaminés.

La même année Wolf et Cowen décrivent un cas d'encéphalite chez un nourrisson de 3 jours, suggérant une transmission congénitale du parasite. Des cas mortels de toxoplasmose chez l'adulte étaient ensuite rapportés (Pinkerton et Weinman 1940, Sabin 1942). À la fin des années 1940 et au début des années 1950, il a été démontré que le toxoplasme était impliqué dans les maladies inflammatoires de l'œil (Wilder 1952, Frenkel & Jacobs 1958). En 1955, une forme de toxoplasmose avec adénopathie a également été décrite (Siim 1955), dans laquelle les ganglions lymphatiques présentaient des changements pathologiques caractéristiques.

En 1948 commençaient les premiers tests sérologiques avec le Dye Test Sabin et Feldman, ayant permis de vastes études épidémiologiques.

Le rôle joué par la consommation de viande insuffisamment cuite ou non cuite dans la transmission du *Toxoplasma* à l'Homme a été confirmé par Desmonts *et al.* en 1965. En 1970, Hutchison mettait en évidence l'implication épidémiologique du chat ainsi que le cycle de reproduction sexué de *Toxoplasma gondii* dans le tube digestif de celui-ci (73).

2. Epidémiologie de la toxoplasmose

On estime qu'environ 25 à 30% de la population humaine mondiale a été infectée par *T. gondii*. La séroprévalence pour la toxoplasmose varie entre 10 et 90% selon les zones géographiques concernées, on retrouve des disparités d'une région à une autre au sein d'un même pays. La séroprévalence est classifiée comme étant faible (<30%) en Amérique du Nord, en Europe du Nord, et en Asie du Sud-Est. Elle est moyenne (30-50%) en Europe centrale ou du Sud, et forte (>50%) dans les régions tropicales et humides d'Amérique du Sud, et en Afrique tropicale (74)(75).

Cette hétérogénéité de séroprévalence chez l'homme peut être attribuée à plusieurs facteurs. Le facteur climatique a une incidence sur la survie des oocystes dans l'environnement, car un climat chaud et humide va favoriser leur survie, alors qu'un climat sec et désertique comme au Sahara, ne sera pas favorable à leur conservation. Les facteurs anthropogéniques tels que les habitudes culturelles culinaires, les facteurs économiques, sociaux et sanitaires jouent également un rôle dans la disparité des séroprévalences. La séroprévalence augmente aussi avec l'âge des sujets, en raison de l'augmentation de la probabilité de contact avec le parasite. Enfin, la séroprévalence peut aussi varier en fonction des tests sérologiques utilisés (74).

3. Biologie de *Toxoplasma gondii*

La toxoplasmose est une zoonose due à un parasite protozoaire intracellulaire obligatoire, *T. gondii*. Il appartient au phylum des *Apicomplexa* et à l'ordre des coccidies, et peut en théorie infecter tous les animaux homéothermes. Sa distribution est mondiale, on estime qu'un tiers de la population mondiale est infectée. Au cours de son cycle, *T. gondii* va se présenter sous trois formes évolutives.

a) La forme tachyzoïte et cycle lytique

C'est la forme infectieuse du parasite, première forme végétative, aussi appelée « trophozoïte », elle représente la forme asexuée à multiplication rapide. Mesurant 6 µm de long et 2 µm de large, cette forme présente une extrémité antérieure effilée, et une extrémité postérieure arrondie. Elle permet l'invasion de toutes les cellules nucléées de l'hôte intermédiaire.

Le tachyzoïte contient divers organites (**Figure 5**). Le complexe apical est caractéristique des *Apicomplexa*, il est constitué d'une membrane complexe, appelée conoïde, reliée aux microtubules du cytosquelette, et de deux organites de sécrétion, les micronèmes et rhoptries qui interviennent séquentiellement au cours de l'invasion active de la cellule hôte. L'invasion de la cellule hôte est possible grâce à un mouvement de glissement déclenché par l'action du glidéosome, qui est un complexe protéique dont le moteur est une myosine (76).

Le cycle lytique de *T. gondii* comprend plusieurs phases. Initialement, il y a reconnaissance par le conoïde et attachement du parasite à la membrane de la cellule hôte, les micronèmes jouent un rôle dans l'adhésion avec la sécrétion d'adhésines permettant la réorientation et la motilité du parasite. Puis, les rhoptries et les granules denses sécrètent des protéines permettant la formation d'une jonction mobile et une pénétration active du parasite qui induit la formation d'une vacuole parasitophore, lui permettant d'échapper au système de défense et de se diviser par endodyogenèse (deux cellules filles se forment à l'intérieur de chaque tachyzoïte) dans les cellules du système phagocytaire, provoquant des lésions nécrotiques dans les tissus où il se multiplie (**Figure 6**) (77).

Le cycle lytique de *T. gondii* a lieu lors de la primo-infection, et constitue la phase aiguë de l'infection, qui est le plus souvent asymptomatique. Ainsi une réponse immunitaire spécifique de l'hôte se développe, induisant le passage à une forme latente enkystée du parasite, le bradyzoïte (76).

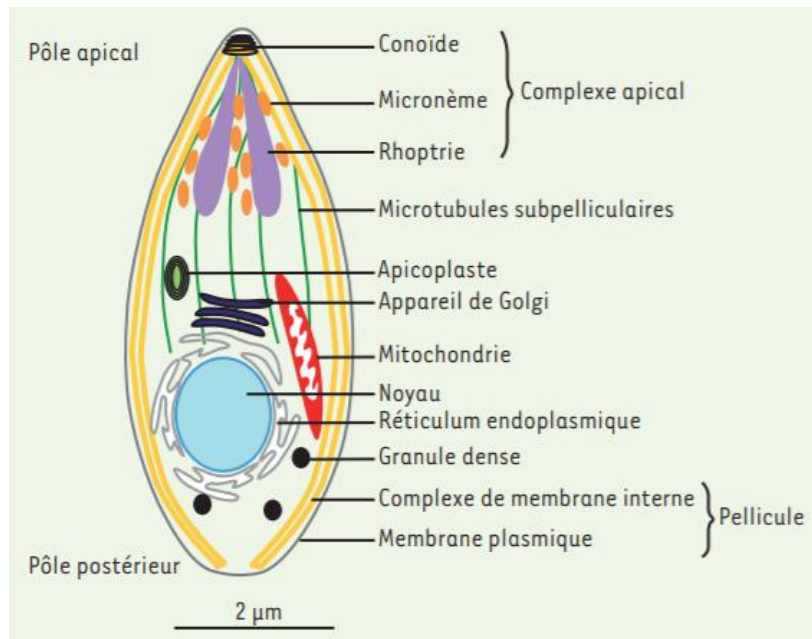


Figure 5: Schéma de l'ultrastructure d'un tachyzoïte de *Toxoplasma gondii*, d'après Frénal K et Soldati-Favre D (78).

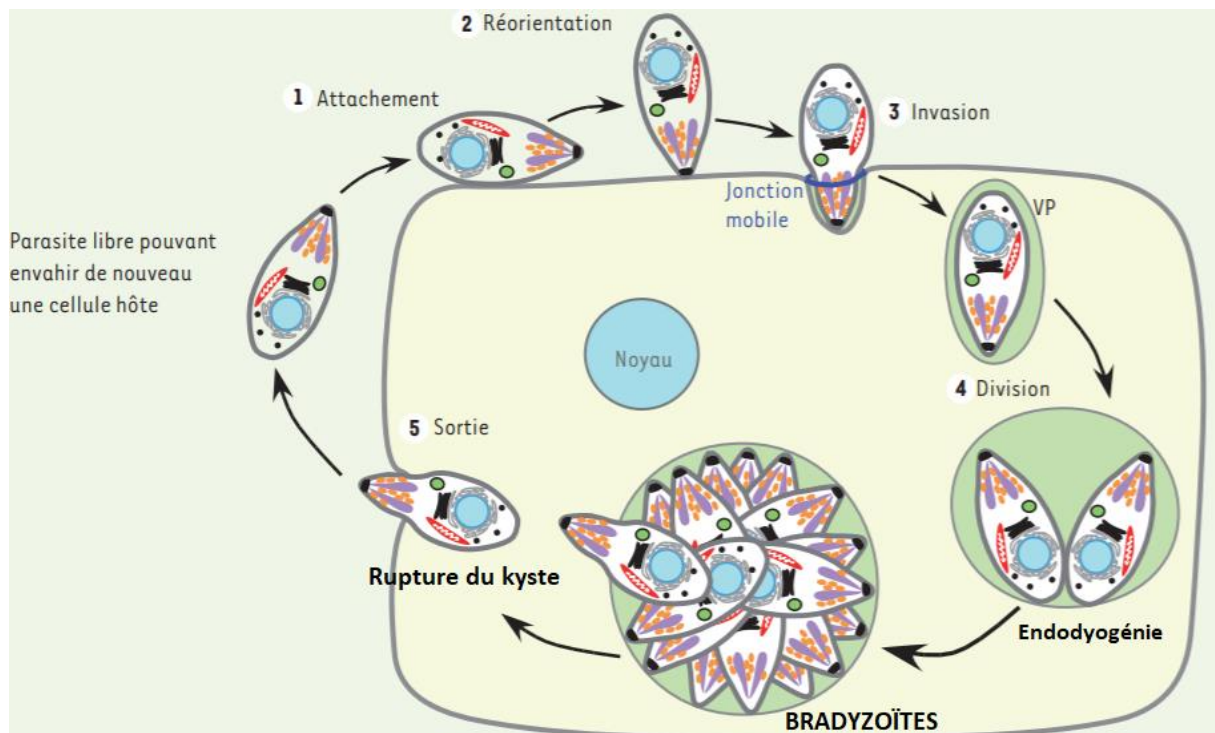


Figure 6: Cycle lytique du toxoplasme, et ses différentes étapes, extrait de Frénal K et Soldati-Favre D (78).

Plusieurs étapes composent le cycle lytique : l'attachement du parasite à la surface de la cellule cible (1), sa réorientation (2), son entrée dans la cellule hôte par la jonction mobile (3), et la création de la vacuole parasitophore (VP) au sein de laquelle le parasite va se multiplier (4), avant de lyser la membrane de la vacuole puis celle de la cellule (5).

b) *La forme bradyzoïte*

Elle représente la forme quiescente du parasite, qui résulte de la transformation du tachyzoïte, retrouvée au sein de kystes de 15 à 100 µm. Légèrement plus petite que le tachyzoïte, elle est de structure très proche mais des différences antigéniques et biologiques existent. La structure kystique est composée de dizaines à des centaines de bradyzoïtes. Le kyste permet au parasite d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Cette forme latente se retrouve préférentiellement dans les tissus nerveux et musculaires, et peut persister toute la vie de l'hôte.

Les bradyzoïtes résistent à une température inférieure à 45°C et à l'acidité gastrique, mais sont détruits après une congélation de plusieurs jours à -20°C, par la cuisson à 70°C, ou par la chaleur à 55°C pendant 30 min. Le bradyzoïte est l'une des sources de contamination de l'homme par ingestion de viande parasitée par des kystes (78).

c) *La forme sporozoïte*

Les sporozoïtes sont localisés dans les oocystes matures et y sont protégés. L'oocyste a une forme ovoïde de 12 µm et est issu de la reproduction sexuée qui a lieu chez les félins. Après sporulation, il contient 2 sporocystes, renfermant 4 sporozoïtes (**Figure 7B**) (74). C'est l'élément infectant qui joue un rôle important dans la dissémination de la maladie. Cette forme est très résistante dans l'environnement puisqu'elle peut survivre plus d'une année dans un climat chaud et humide (79).

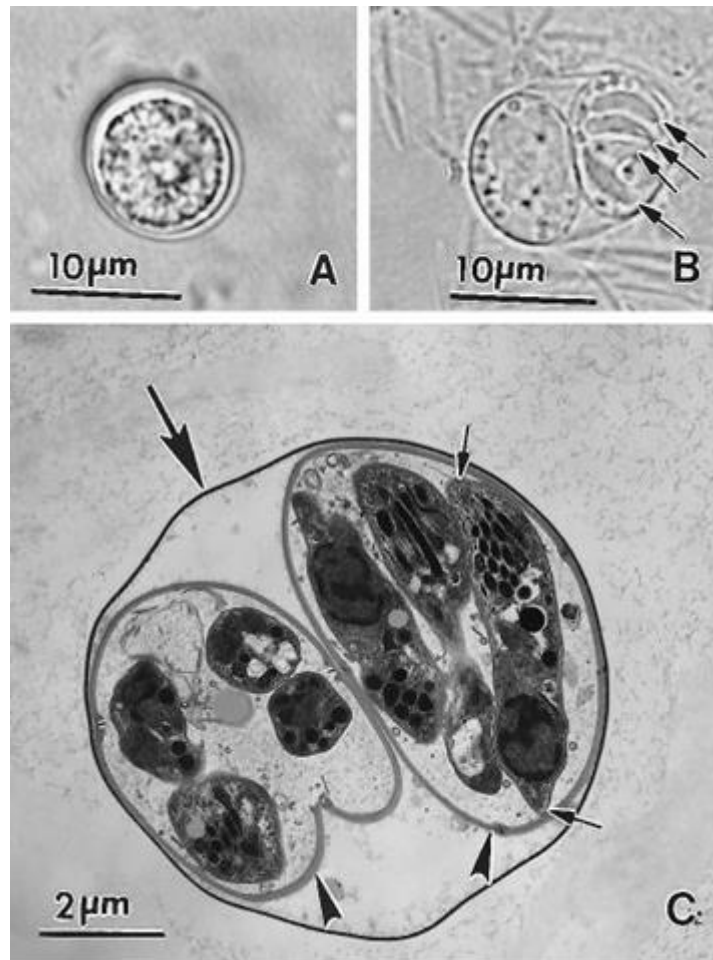


Figure 7: Oocyste de *T. gondii*, Oocyste non sporulé (A), Oocyste sporulé avec deux sporocystes (B), quatre sporozoïtes (flèches) sont visibles sur un des sporocystes. Image en microscopie électronique à transmission d'un oocyste sporulé (C) Fine paroi des oocystes sporulé (grande flèche), deux sporocystes (pointe de flèche), et des sporozoïtes (petites flèches). D'après Dubey, Lindsay et Speer (64).

4. Cycle et modes de contamination chez l'Homme

a) *Cycle évolutif parasitaire*

Le cycle parasitaire comporte une multiplication asexuée chez l'hôte intermédiaire, qui s'effectue dans différents tissus chez les homéothermes (mammifères, oiseaux), et un cycle sexué qui s'effectue dans le tube digestif de l'hôte définitif que sont le chat et les félidés sauvages. La particularité du toxoplasme au sein des autres coccidies est la possibilité de transmission du parasite par carnivorisme entre hôtes intermédiaires après multiplication asexuée. On parle de cycle monoxène si le parasite est transmis par carnivorisme entre deux hôtes intermédiaires sans infester l'hôte définitif, et de cycle hétéroxène lorsque l'hôte définitif et intermédiaire interviennent dans celui-ci (78).

L'hôte définitif s'infecte soit par ingestion d'oocystes sporulés pouvant être retrouvés dans l'eau, le sol ou les végétaux souillés par leurs excréments, soit par carnivorisme et ingestion de bradyzoïtes intrakystiques présents dans la viande parasitée. Les kystes et les oocystes sont lysés par des enzymes au niveau gastrique et intestinal, libérant ainsi les bradyzoïtes et les sporozoïtes qui se transforment alors en tachyzoïtes.

Les tachyzoïtes se multiplient dans les cellules intestinales de l'hôte définitif par schizogonie. Cette première étape de reproduction asexuée est suivie d'une phase de reproduction sexuée correspondant à la rencontre des gamètes mâles et femelles (gamogonie) formant un oocyste non sporulé excrété dans les fèces de l'hôte définitif (**Figure 8**) (80). La sporulation des oocystes a lieu dans l'environnement extérieur en 1 à 5 jours en fonction des conditions climatiques du milieu (74,81).

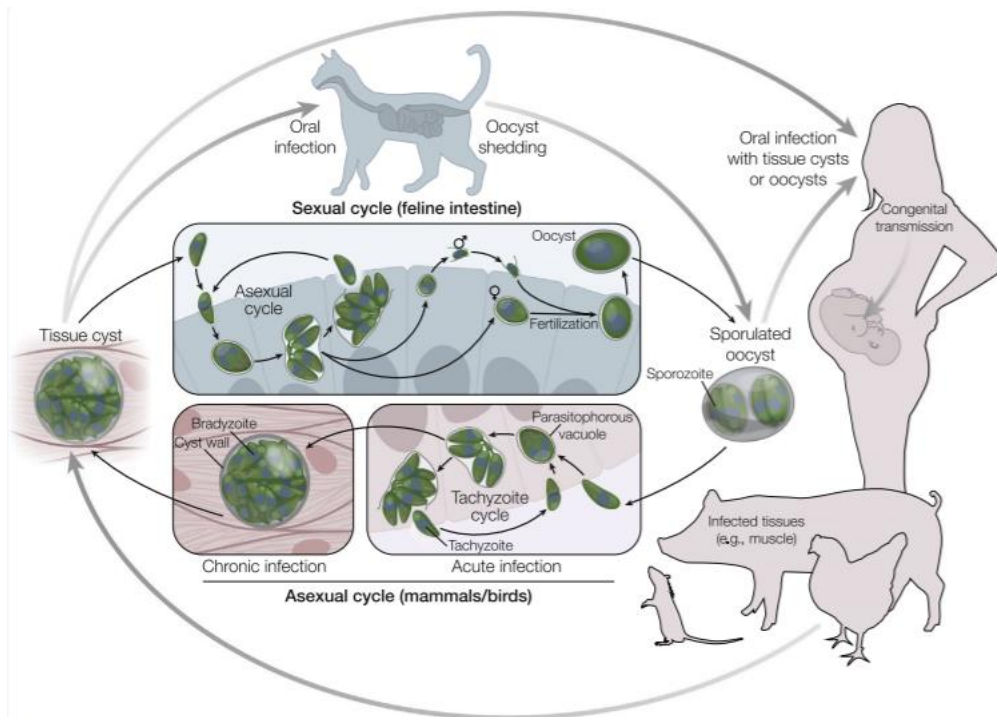


Figure 8: Cycle infectieux de la toxoplasmose. Cycle sexué chez le chat, asexué chez les mammifères et les oiseaux, extrait de Sebastian Lourido, Trends in parasitology 2019 (82).

Une partie du cycle asexué peut se dérouler chez de nombreux animaux (oiseaux, mammifères) après l'ingestion d'oocystes retrouvés dans l'environnement (végétaux, terre, eau souillée) ou de kystes contenus dans la viande. Les sporozoïtes et bradyzoïtes libérés pénètrent l'épithélium intestinal et se transforment en tachyzoïtes qui disséminent alors, via la circulation sanguine, dans tous les organes par l'intermédiaire des monocytes/macrophages en se multipliant par endodyogénie. Après 7 à 10 jours, les tachyzoïtes ralentissent leurs multiplications et se transforment en bradyzoïtes au sein de structures kystiques intratissulaires (74). Les bradyzoïtes ont une haute affinité pour les tissus nerveux et musculaires et vont se localiser préférentiellement dans le système nerveux central, les yeux, les muscles squelettiques et cardiaques. Dans une moindre mesure, des localisations hépatiques, rénales et pulmonaires peuvent être décrites (82).

b) Modes de contamination chez l'Homme

Chez l'Homme la majorité des infections à *T. gondii* se fait par voie orale : ingestion de viandes contenant des kystes, d'oocystes retrouvés sur le sol, d'eau et de végétaux souillés, ou plus rarement au contact direct des fèces de chats ou autres félinés (83). Une étude européenne réalisée chez les femmes enceintes montrait que la consommation de viande insuffisamment cuite était responsable de 30 à 60% des

infections (84). Dans la population générale, il semblerait que la consommation de viande crue ou insuffisamment cuite soit responsable de 50% des contaminations (85). Le porc, le mouton et l'agneau sont des viandes particulièrement à risque.

La contamination par transfusion sanguine est possible via les tachyzoïtes circulants, mais très rare. Elle est également possible suite à une transplantation d'organe. Dans la toxoplasmose congénitale, les tachyzoïtes sont infectants par voie sanguine pour le fœtus. Au total les trois formes parasitaires, tachyzoïtes, bradyzoïtes, oocystes peuvent donc être infectantes pour l'Homme (78).

Ainsi, des recommandations hygiéno-diététiques ont été énoncées par la Haute Autorité de Santé (HAS) à des fins de prévention chez la femme enceinte ainsi que les patients immunodéprimés séronégatifs vis-à-vis de la toxoplasmose. Ces recommandations couvrent les différents modes de contamination.

Afin d'éviter les contaminations par les kystes :

- Ne pas consommer de viande insuffisamment cuite.
- La viande doit être cuite au cœur du morceau à 67°C ou avoir été congelée trois jours à -12°C.
- La salaison et le fumage ne détruisent pas les parasites.
- Se laver les mains après avoir manipulé de la viande crue.
- Nettoyer les surfaces et les ustensiles ayant été en contact avec de la viande crue (prévention des contaminations croisées).

Afin d'éviter la contamination par les oocystes :

- Il est préconisé de réduire le risque d'exposition des chats domestiques en les gardant à l'intérieur et en leur donnant que des aliments cuits, en conserve, ou secs.
- Porter des gants pour la manipulation de substances pouvant avoir été contaminées par des selles de chat, et lavage des mains après manipulation.
- Peler ou laver les fruits et légumes consommés crus
- Consommer de l'eau commercialisée (86)

5. Définitions d'entités cliniques

La **toxoplasmose infection** est définie en tant que tel lors d'une séroconversion toxoplasmique chez un patient précédemment séronégatif, ou si l'ADN du

toxoplasme est détecté dans le sang par PCR, sans preuve d'une atteinte d'organe, avec ou sans fièvre.

La **toxoplasmose maladie** correspond aux critères de toxoplasmose infection, associés à une atteinte organique prouvée. La maladie est « **possible** » lorsque l'atteinte organique est démontrée radiologiquement (scanner ou IRM), « **probable** » lorsque l'atteinte d'organe est démontrée cliniquement et radiologiquement et est associée à une PCR positive dans le sang, une biopsie, ou une autre matrice (Lavage broncho-alvéolaire – LBA –, liquide céphalo-rachidien – LCR –). La maladie est « **définie** » lorsqu'on a des preuves cytologiques ou histologiques de l'atteinte organique, par exemple la mise en évidence de tachyzoïtes dans une biopsie tissulaire, un LBA, un LCR, ou lors d'une autopsie (75).

6. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose, selon le statut immunitaire et le contexte clinique du patient, sur la recherche d'anticorps spécifiques anti-*T. gondii* ou sur la mise en évidence directe du parasite ou de son ADN. Chez le patient immunocompétent, la recherche conjointe des IgM et des IgG est effectuée en première intention afin de faire le diagnostic de toxoplasmose (87). Les techniques majoritairement utilisées en routine pour la recherche d'IgM et d'IgG sont les techniques d'immunoanalyse dont l'ELISA ou l'immunocapture.

Les IgA et les IgM apparaissent de manière concomitante pendant la semaine suivant la contamination et atteignent un plateau à 1 mois. Puis une lente diminution s'opère pendant 6 mois pour les IgA. Les IgM peuvent être détectables un an ou plus pour 25 % des patients. Les IgG apparaissent entre 2 et 3 semaines après la contamination pour atteindre un plateau après 2 à 3 mois, et diminuent jusqu'à atteindre un taux résiduel qui persiste toute la vie de l'individu témoignant d'une immunité ancienne (**Figure 9**). Une toxoplasmose évolutive peut être affirmée par l'étude de deux sérums espacés de deux à trois semaines, mettant en évidence la présence d'IgM, l'apparition des IgG et/ou leurs élévations à un titre significatif sur deux sérums titrés en parallèle. Un test d'avidité des IgG anti-*T. gondii* pourra être réalisé pour différencier une infection récente d'une infection ancienne ou chronique, ce test permet de mesurer la force de liaison ou l'affinité de l'IgG à son antigène spécifique, cette affinité s'accroît progressivement au cours du temps suivant une

primo-infection. Une avidité forte permet généralement d'exclure une contamination dans les 4 mois précédant la mesure (74).

La recherche directe du parasite à partir d'un tissu ou d'une matrice liquidienne colorés au Giemsa peut être réalisée dans les formes sévères, notamment chez les patients immunodéprimés. Elle permet d'avoir un diagnostic rapide, mais de faible sensibilité. Dans les cas de toxoplasmoses disséminées, des formes tachyzoïtes peuvent être observées à l'examen microscopique dans le LBA, le sang, la moelle osseuse, le LCR, ou une biopsie profonde (74).

Enfin, la recherche et la quantification de l'ADN du parasite par PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel peut être réalisée sur différents prélèvements. Cette technique a pour avantage d'être rapide, sensible et spécifique. Il s'agit souvent de techniques non standardisées qui ciblent le gène B1 ou une séquence répétitive de 529 paires de bases (REP-529) dans le génome du toxoplasme (88). Cette technique de biologie moléculaire est réalisée principalement chez les patients immunodéprimés et dans le cadre des diagnostics prénatal et natal.

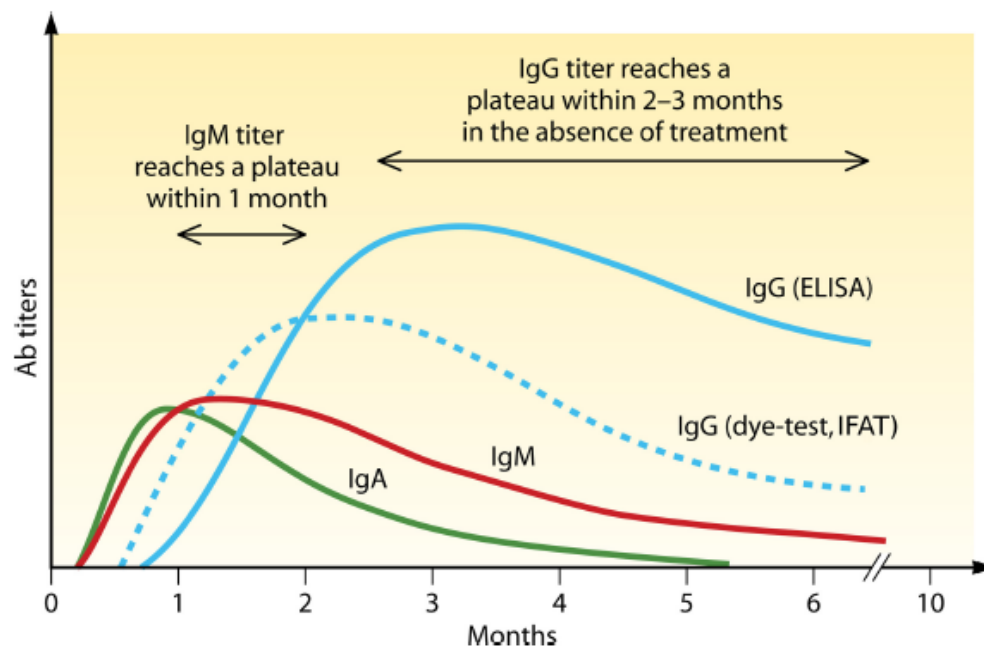


Figure 9: Cinétique des anticorps anti-*T. gondii*. D'après F. Robert-Gangneux et M. L. Dardé (76).

La cinétique moyenne des différents isotypes est représentée, la cinétique est variable en fonction des patients et de la technique utilisée. Les IgM peuvent être détectées des années après l'infection.

7. La toxoplasmose de l'immunodéprimé

Chez le patient immunodéprimé, la toxoplasmose est une infection opportuniste grave, qui peut survenir selon deux modes principaux, la primo-infection et la réactivation d'une toxoplasmose ancienne chez des patients présentant un déficit immunitaire des lymphocytes T. L'infection est opportuniste lorsque l'infection est directement dépendante de l'existence d'un déficit immunitaire sous-jacent (89).

En pratique la réactivation toxoplasmique est observée principalement dans deux contextes cliniques, les patients infectés par le VIH ayant un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ et les patients greffés de moelle sans prophylaxie anti-toxoplasmique.

La primo-infection est le plus souvent secondaire à une transmission de toxoplasme par le greffon d'un donneur infecté lors de la greffe d'organe solide vers un receveur négatif (D+/R-). Ce sont des bradyzoïtes enkystés qui sont transmis. La primo-infection est possible aussi chez les patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou d'organe en post-greffe (90).

La toxoplasmose est l'infection parasitaire la plus fréquente en France chez les patients greffés et transplantés (90).

a) Présentation clinique générale chez l'immunodéprimé

L'infection à *T. gondii* est le plus souvent asymptomatique ou de symptomatologie bénigne chez le patient immunocompétent. Les manifestations sont beaucoup plus sévères chez l'immunodéprimé. On distingue les formes localisées des formes disséminées. Dans les formes localisées sont décrites :

- Les formes encéphaliques touchant le système nerveux central (SNC)
- Les formes oculaires de type rétinohoroïdite, uni, multi-focales ou diffuses, souvent plus étendues et hémorragiques que chez les immunocompétents.
- Les formes pulmonaires se traduisant par une pneumopathie fébrile avec dyspnée, pouvant évoquer une pneumocystose.

Dans les formes disséminées de la toxoplasmose, des localisations diverses sont décrites dans la littérature (médullaires, musculaires, cutanées, hépatiques, digestives, cardiaques, testiculaires, pulmonaires...), la forme tachyzoïte de *T. gondii* pouvant pénétrer dans n'importe quelle cellule. Le tableau clinique est celui d'une fièvre isolée dont le diagnostic n'est parfois fait que sur les localisations viscérales secondaires (90).

b) Toxoplasmose du patient infecté par le VIH

L'infection par le VIH provoque au cours du temps une destruction progressive des lymphocytes T CD4⁺ (LTCD4). Ainsi sans traitement, le risque de toxoplasmose opportuniste par réactivation de kystes tissulaires latents augmente avec le temps. L'encéphalite toxoplasmique est l'une des infections opportunistes les plus fréquentes chez les patients VIH. Le risque croît avec la diminution du taux de LTCD4. Elle est rare chez les patients présentant un taux de LTCD4 >200 cellules/mm³ et se manifeste le plus souvent chez des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³ (91). Le risque de développer une encéphalite toxoplasmique pour un patient VIH non traité et séropositif vis-à-vis de *T. gondii* est de l'ordre de 25% (92).

La présentation clinique la plus fréquente est l'encéphalite focale, menant à une symptomatologie très variée : céphalées, déficits sensitifs ou moteurs, syndrome cérébelleux et divers troubles du mouvement, épilepsie, troubles psychiatriques. Ces anomalies neurologiques évoluent en général sur quelques jours voire quelques semaines. Des encéphalites diffuses sont aussi décrites entraînant un trouble de la conscience, des convulsions et pouvant évoluer vers un coma et la mort en l'absence de traitement. Les autres manifestations cliniques plus rares chez le patient VIH sont : la pneumonie, la myélite, et l'infection disséminée (90).

Le traitement de référence de la toxoplasmose cérébrale est l'association pyriméthamine et sulfadiazine, combinée systématiquement à l'acide folinique afin de prévenir la myélotoxicité de la pyriméthamine. En cas d'intolérance à la sulfadiazine, le traitement alternatif recommandé se compose de l'association pyriméthamine/clindamycine/acide folinique. D'autres traitements sont possibles mais à l'expérience plus limitée : association triméthoprime/sulfaméthoxazole (ou cotrimoxazole), l'atovaquone, l'azithromycine, la dapsone ou la clarithromycine toutes combinées à la pyriméthamine. Le traitement choisi est initié pendant au moins six semaines, jusqu'à réponse clinique et radiologique complète (90). Une réponse clinique est obtenue chez 90% des patients dans les 14 jours suivant l'initiation du traitement (92)(91). Un traitement de maintenance (prophylaxie secondaire) est reçu à la suite du traitement initial, il s'agit du même traitement à doses réduites.

Actuellement la prophylaxie primaire spécifique contre la toxoplasmose préférentiellement préconisée est l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole). La dapsone associée à la pyriméthamine et l'acide folinique est une alternative pour les patients intolérants au cotrimoxazole. L'atovaquone, seule ou en association avec la pyriméthamine et l'acide folinique, peut également être envisagée. Tous ces traitements couvrent également la pneumocystose. La prophylaxie primaire peut être arrêtée lorsque le taux de CD4 se maintient supérieur à 200 CD4/mm³ pendant au moins trois mois, chez un patient dont le VIH est traité (90).

c) Toxoplasmose du patient transplanté de cellule souche hématopoïétique ou d'organe

(1) Greffe de cellules souches hématopoïétiques

On parle de greffe allogénique lorsqu'on transfère des cellules souches d'un donneur vers un receveur, et de greffe autologue lorsque les cellules sont prélevées et redonnées, après avoir été triées, au même patient, avec au préalable un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie de forte intensité destiné à éliminer les cellules tumorales résiduelles résistantes au traitement standard. Lors d'une greffe de CSH, le receveur subit une déplétion lymphocytaire quasi-totale, le greffon va alors permettre une reconstitution lymphoïde via les lymphocytes matures et progéniteurs lymphoïdes contenus dans celui-ci. En outre, les cellules progénitrices hématopoïétiques allogéniques requièrent une immunosuppression importante afin de prévenir le rejet de greffe.

Le risque infectieux est maximal en début de greffe, dans les semaines et mois qui suivent, et décroît progressivement au fur et à mesure que les traitements immunosuppresseurs diminuent et/ou que la reconstitution immunitaire s'effectue (93). Dans ce contexte l'infection toxoplasmique survient principalement à la suite d'une réactivation de toxoplasmose latente, causée par l'immunodépression chronique d'un patient receveur séropositif vis-à-vis de la toxoplasmose (R+) (94). Le risque de transmission d'un donneur séropositif (D+) à un receveur séronégatif (R-) n'a pas été prouvé. La transmission est en théorie possible si l'infection du donneur est récente et active, avec présence de tachyzoïtes circulants. On estime qu'il n'y a pas de risque de transmission par le greffon (93).

L'incidence de la toxoplasmose chez les patients greffés de CSH serait de 0,8% en moyenne, avec une incidence inférieure à 0,4% dans les zones de faible endémie, et de 2-3% dans les zones à forte séroprévalence (95). La fréquence de la toxoplasmose est plus faible chez les patients receveurs autologues, ainsi que chez les patients receveurs d'allogreffe R- (94–96).

(2) Transplantations d'organe solide

Le risque de transmission de la toxoplasmose dans le cadre des transplantations d'organes solides n'est pas négligeable, notamment pour des organes tels que le cœur qui est un lieu d'enkystement pour le parasite. La toxoplasmose sévère chez le patient transplanté est essentiellement due à une discordance (aussi appelée *mismatch*) entre le statut sérologique d'un donneur immunisé (D+) et un receveur séronégatif (R-) (97). La transmission d'un donneur D+ à un receveur R+ par transplantation d'organe est possible s'ils sont porteurs de souches différentes, mais serait exceptionnelle (93).

Le risque de transmission dans les transplantations D-/R- est nul, mais les patients R- sont toujours susceptibles d'acquérir l'infection dans la période post-transplantation, par consommation d'aliment contaminé. Ainsi des mesures hygiéno-diététiques doivent être préconisées (96).

Les patients transplantés peuvent aussi réactiver une toxoplasmose ancienne (patients R+) indépendamment de la sérologie du donneur. Mais cette manifestation est habituellement asymptomatique ou de faible morbidité chez les transplantés d'organe solide (98). En effet les patients R+ semblent être protégés par leur immunité résiduelle de toute toxoplasmose clinique, et cela même lorsque le greffon reçu est enkysté. Des cas de toxoplasmoses disséminées liées à une réactivation ont été rapportés mais semblent avoir été favorisées par une intensification du traitement immunosuppresseur sur des cas de rejet aigu (90,99,100).

L'incidence des infections toxoplasmiques dans les cas de discordance sérologique D+/R- en transplantation cardiaque et en l'absence de prophylaxie a été estimée entre 25 et 75%. Les cas de transmission par d'autres greffons sont moins fréquents, et concernent principalement le rein et le foie (93,101,102).

(3) Clinique

Chez les patients allogreffés de CSH, les signes cliniques apparaissent généralement dans les 3 premiers mois suivant la greffe, 95% des cas survenant dans les 6 premiers mois post-greffe. Moins de 10% des cas surviennent avant 30 jours, et 15 à 20 % des cas au-delà de 100 jours. Chez les patients transplantés d'organes solides dans un contexte de *mismatch* D+/R-, les signes cliniques apparaissent généralement dans les 3 premiers mois post-transplantation (90).

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des atteintes du SNC, sous la forme d'une encéphalite avec abcès cérébral, parfois des méningites et encéphalites diffuses. L'infection peut aussi être disséminée avec atteinte multiviscérale, tous les organes pouvant être atteints entraînant une fièvre, une atteinte neurologique, une pneumopathie interstitielle, une myocardite, une péricardite, une atteinte hépatique, une chorioretinite (97).

Les infections toxoplasmiques chez ces patients ont un pronostic sévère et sont mortelles en l'absence de traitement. Chez les patients allogreffés de CSH la mortalité est comprise entre 60 et 100% en l'absence de traitement instauré précocement (94,96). Si un traitement est instauré rapidement, 60% des patients survivent, les infections disséminées étant de plus mauvais pronostic que les infections localisées (94).

(4) Traitements et prévention

En post-transplantation, le traitement curatif de la toxoplasmose repose en première intention sur l'association pyriméthamine/sulfadiazine/acide folinique, ou pyriméthamine/clindamycine/acide folinique en cas d'allergie aux sulfamides. L'association alternative pyriméthamine/atovaquone/acide folinique est moins fréquemment utilisée (103). Le traitement est administré à dose curative pendant 3 à 6 semaines, suivi par un traitement d'entretien qui peut être le traitement curatif à dose réduite, ou le cotrimoxazole, administré tout au long de la phase d'immunodépression (90,103).

Le traitement prophylactique le plus utilisé en Europe dans les centres de transplantation est le cotrimoxazole, couvrant à la fois les risques de toxoplasmose et de pneumocystose (93,97). Le cotrimoxazole peut être à l'origine d'effets

indésirables importants par son effet myélosuppressif. L'alternative la plus utilisée est l'isethionate de pentamidine en aérosol, mais ne couvre que la pneumocystose. Des alternatives existent, telle que l'atovaquone seule, ou différentes molécules associées à la pyriméthamine parmi la clindamycine, l'azithromycine, la sulfadoxine, la sulfadiazine, ou la dapsonne (90). La chimioprophylaxie est préconisée chez les patients allogreffés de CSH R+, mais il n'existe pas de consensus dans le cadre des autogreffes (93–95).

A l'exception du cotrimoxazole indiqué contre la pneumocystose, la prophylaxie anti-toxoplasmose n'est pas justifiée chez les patients transplantés d'organe R+, au regard de la très faible incidence des réactivations toxoplasmiques sévères dans ce contexte. En revanche, la chimioprophylaxie est recommandée chez les patients transplantés cardiaques dans les cas de discordances D+/R- (74,93). Le début et la durée de la prophylaxie n'a pas fait l'objet d'un consensus. Les recommandations prophylactiques varient fortement en fonction des zones géographiques selon la séroprévalence locale. Il n'existe pas de consensus national français (97).

Dans le cadre des greffes de CSH, commencer la prophylaxie immédiatement après la greffe expose le patient à un certain degré d'hémo-toxicité, alors que la retarder l'expose au risque de toxoplasmose. D'après l'ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease*) un délai de 30 jours après la greffe semble raisonnable pour démarrer une chimioprophylaxie, car 90% des cas de toxoplasmose surviennent dans ce laps de temps (93). La durée préconisée du traitement prophylactique serait de 6 mois post-greffe de CSH, elle peut être prolongée en cas de neutropénie prolongée, de réaction du greffon contre l'hôte, ou d'administration prolongée de corticoïdes (93).

Les règles hygiéno-diététiques sont généralement recommandées chez les patients transplantés séronégatifs R- à l'instar de la femme enceinte (97).

(5) Diagnostic biologique chez l'immunodéprimé

(a) Sérologie des patients donneurs et receveurs

La recherche d'IgG et IgM anti-Toxoplasma chez les sujets donneurs de CSH ou d'organe est une obligation réglementaire en France. Chez les patients receveurs de CSH ou d'organe, réaliser la sérologie permet de mettre en évidence une infection

latente chez des patients à risque de réactivation. Et dans le cadre des transplantations d'organe cela permet d'identifier les patients non immunisés pouvant acquérir l'infection par la transplantation d'un organe enkysté (104).

(b) Diagnostic de toxoplasmose évolutive en présence de symptômes

Chez un patient greffé de CSH ou transplanté présentant des signes cliniques et/ou radiologiques de toxoplasmose évolutive, le test le plus adapté est la recherche de l'ADN du toxoplasme par PCR, sur un prélèvement biologique adapté à la symptomatologie du patient (sang, LBA, LCR, moelle osseuse, biopsie...), un résultat négatif de PCR n'exclut pas un diagnostic de toxoplasmose évolutive. Les tests sérologiques n'ont pas d'intérêt dans ce contexte (104).

(c) Suivi biologique post-greffe/transplantation

Il n'y a pas de recommandations claires concernant le suivi biologique des patients immunodéprimés, cependant la littérature fait état de l'intérêt du suivi par PCR sur sang périphérique des patients R+ greffés de CSH présentant une contre-indication à la chimioprophylaxie. Ce suivi a pour objectif la détection précoce des réactivations toxoplasmiques pour instaurer un traitement préemptif, constituant une alternative à la prophylaxie (90). En revanche il n'y a pas de consensus sur les modalités de mise en œuvre, et aucune donnée évidente ne vient appuyer la réalisation de PCR pour le suivi de patients transplantés d'organe (90).

Le suivi sérologique peut présenter un intérêt chez les patients transplantés cardiaques en cas de *mismatch* sérologique (R- / D+), aucune donnée ne précise la durée et la fréquence du suivi (104).

C. Objectifs de la contribution personnelle

Les cas de SAM secondaires à une infection par une toxoplasmose sont très rares, et touche une population de patients très diverse. L'objectif de ce travail était d'établir une revue de la littérature des cas de toxoplasmoses compliquées d'un syndrome d'activation macrophagique afin d'en faire ressortir des éléments communs et mettre en lumière de futures voies de recherche pour comprendre la physiopathologie de cette complication de la toxoplasmose.

Pour cela nous avons saisis sur la base de données Medline les mots clés suivants : « hemophagocytic syndrome », « syndrome d'activation macrophagique », « hemophagocytosis », « macrophage activation syndrome », « toxoplasmose disséminée », « toxoplasmosis », « lymphohistiocytosis », « lymphohistiocytose ».

Nous avons fait le choix de présenter certains cas en détail par rapport à l'intérêt que ces cas peuvent susciter.

II. Revue des cas de la littérature

La population des immunodéprimés est majoritairement touchée par des formes de toxoplasmose disséminée, déclarée dans le cadre d'une primo-infection, d'une réactivation ou même d'une toxoplasmose congénitale. La mortalité des formes compliquées de la toxoplasmose est élevée. Dans une revue de Renoult *et al.*(105), 31 cas de toxoplasmoses invasives sont décrits dans un contexte de transplantation rénale, le taux de mortalité dépassait les 64%, sans traitement la toxoplasmose était létale pour tous à l'exception d'un cas.

A. Cas pédiatriques

Entre 1989 et 2017, 4 cas pédiatriques d'infection toxoplasmique associée à un SAM ont été publiés. Les caractéristiques cliniques biologiques et thérapeutiques de ces cas sont répertoriées dans le **Tableau 7**.

1. Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique de l'enfant immunocompétent

Ce garçon de 12 ans présentait un tableau clinique associant une fièvre à 38,7°C, une asthénie, et une hépatosplénomégalie. Les troubles biologiques hématologiques étaient caractérisés par une atteinte des 3 lignées : anémie normocytaire normochrome (Hb à 11,2 g/dL), thrombopénie (plaquettes à 57 G /L) et leucopénie (2,7 G/L), et la présence de 5% de lymphocytes hyperbasophiles. Le bilan biochimique montrait une cytolysé hépatique (ASAT à 268 UI/L, ALAT à 145 UI/L) et un syndrome inflammatoire (CRP à 186 mg/L).

Devant ce tableau de pancytopenie associé à une hépatosplénomégalie, plusieurs hypothèses diagnostiques étaient évoquées, dont celle d'une potentielle hémopathie maligne. Les sérologies virales réalisées - CMV, EBV, Parvovirus B19- ainsi que la sérologie *Bartonella*, étaient toutes négatives. Deux sérologies toxoplasmose réalisées à 11 jours d'intervalle montraient la présence d'IgM, confirmée sur 2 techniques différentes, associée à l'augmentation significative des IgG. La mesure de l'avidité était faible. L'ensemble de ces résultats évoquaient une séroconversion récente et donc une primo-infection toxoplasmique. Le reste du bilan biologique était évocateur d'un SAM, montrant une augmentation de la LDH (1889 UI/L), une

hyperferritinémie (3435 ng/mL), une hypertriglycémie (3,2 mmol/L), et une légère hypofibrinogénémie (1,8 g/L).

L'hypothèse d'une hémopathie maligne était écartée après observation du myélogramme. En revanche la présence de cellules histiocytaires et de nombreuses images d'hémophagocytose (érythroblastes, plaquettes et cellules granuleuses) étaient observées (**Figure 10**). L'observation d'un frottis médullaire ne retrouvait pas d'éléments parasitaires (leishmanies ou toxoplasmes).

Devant le diagnostic sérologique de primo-infection toxoplasmique, un traitement par spiramycine à la dose de 3 000 000 unités 2 fois/jour pendant 3 semaines était instauré. L'évolution clinique était favorable, avec amélioration progressive des signes cliniques et normalisation des paramètres biologiques (106).

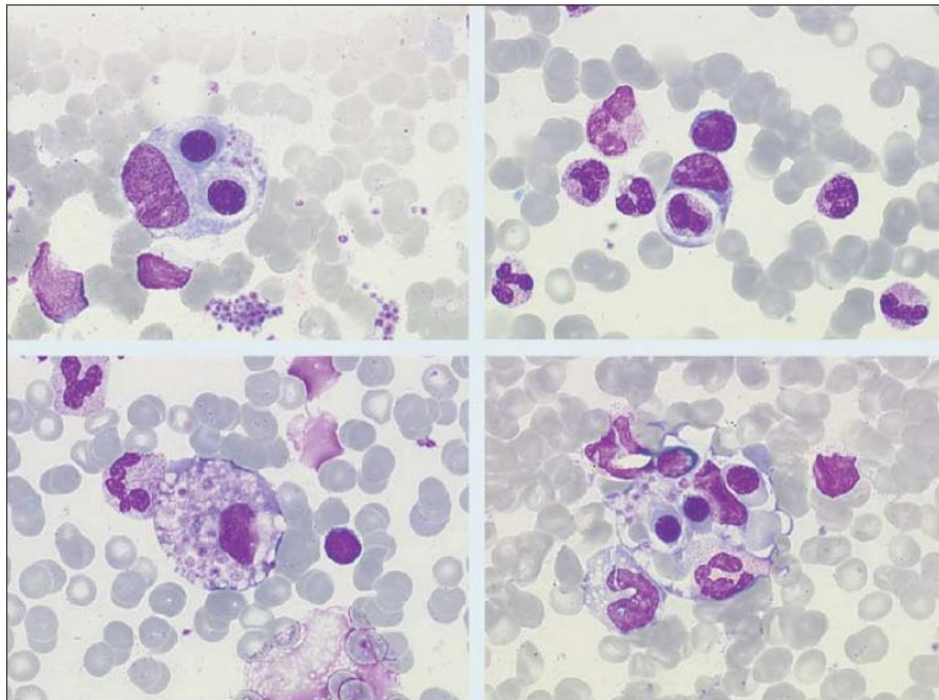


Figure 10: Images d'hémophagocytose à la lecture du myélogramme (x50 MGG), adapté de Briand *et al.* (95).

2. Syndrome d'activation macrophagique et toxoplasmose congénitale

Chez le nouveau-né, la fièvre étant souvent absente et les cytopénies fréquentes chez les prématurés, le diagnostic de SAM est difficile.

Un nouveau-né de 5 jours, de sexe féminin, né prématurément à 33 semaines d'aménorrhée, présentait une hydrocéphalie et une hépatosplénomégalie de diagnostic prénatal. A la naissance, le bilan hématologique montrait une bicytopénie : neutropénie (0,6 G/L) et thrombopénie (93 G/L). Les anomalies biochimiques étaient une hyperferritinémie (482 ng/mL), une hypertriglycémie (101 mg/L) et une hypofibrinogénémie (118 mg/dL). Des sérologies infectieuses d'infections *in utero* étaient réalisées (*T. gondii*, rubéole, cytomégalovirus, HSV1 et 2), toutes négatives. Les hémocultures bactériennes prélevées demeuraient stériles.

Au myélogramme, des images d'hémophagocytose étaient observées, confirmant avec les autres perturbations biologiques un diagnostic de SAM. La patiente était traitée par IgIV. A 3 jours de vie la patiente se dégradait, une ventilation mécanique ainsi qu'un support hémodynamique étaient requis. La patiente décédait au 5^{ème} jour de vie par défaillance multiviscérale. Finalement, l'ADN de *T. gondii* était détecté sur sang total permettant un diagnostic post-mortem de toxoplasmose (107).

Tableau 7: Récapitulatif des cas de SAM pédiatriques associés à une toxoplasmose

Référence	Année/Pays	Sexe/Age	Diagnostic de toxoplasmose	Clinique	Biologie	Traitement	Evolution
(106)	2008/France	M/12 ans	Primo-infection (sérologie), SAM	Fièvre, asthénie, hépatosplénomégalie, adénopathies cervicales	Pancytopénie, hypofibrinogénémie, augmentation du taux de LDH, images d'hémophagocytose.	Spiramycine 3 000 000 UI 2 fois par jour	Guérison
(108)	1989/Panama	F/4 ans	Sérologie IgM positive	Fièvre, adénopathies cervicales, hépatosplénomégalie	Anémie, images d'hémophagocytose	Pyriméthamine/sulfadiazine pendant 15 j, puis clindamycine 10 j	Rémission 70 jours après le début de la fièvre
(107)	2013/Turquie	F/5 jours	Sérologie négative, toxoplasmose congénitale confirmée post-mortem par PCR.	Prématurée 33 semaines, hépatosplénomégalie, hydrocéphalie	Bicytopenie, hyperferritinémie, hypertriglycémie, images d'hémophagocytose au myélogramme	IgIV, ventilation mécanique. Absence de traitement antiparasitaire.	Décès au 5 ^{ème} jour par défaillance multiviscérale.
(109)	2017/France	M/5semaines	Toxoplasmosse congénitale à T3, DRESS syndrome post-thérapeutique	Fièvre prolongée, splénomégalie, exanthème cutané diffus, hyperéosinophilie permettant d'évoquer un DRESS syndrome, atteinte multiviscérale	Bicytopenie, hypofibrinogénémie, hyperferritinémie, hypertriglycémie, élévation des récepteurs solubles de l'IL-2, hyperéosinophilie.	Sulfadiazine/pyriméthamine et acide folinique	Décès au 61 ^{ème} jour de vie, myocardite due à un DRESS syndrome

Abréviations : DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; F, féminin ; IgIV, immunoglobulines en intra-veineuse ; IL-2, interleukine 2 ; LDH, lactate déshydrogénase ; M, masculin ; SAM, syndrome d'activation macrophagique ; T3, 3^{ème} trimestre de gestation.

B. Cas adultes immunocompétents

Les cas de SAM associés à une primo-infection toxoplasmique chez les patients immunocompétents sont très rares. En effet les primo-infections toxoplasmiques chez l'immunocompétent sont dans plus de 80% des cas asymptomatiques. Dans les rares formes symptomatiques, les symptômes associent fièvre, asthénie et adénopathies, parfois associés à un syndrome mononucléosique.

Seuls 3 cas immunocompétents et présentant un SAM associé à une toxoplasmose disséminée ont été rapportés dans la littérature à notre connaissance, dont le cas pédiatrique décrit plus haut.

1. Femme de 51 ans, maladie cœliaque

Ce cas a été décrit en 2012, il s'agissait d'une femme de 51 ans, avec antécédent de maladie cœliaque, consultant pour fièvre, malaise, toux sèche, et adénopathie cervicale. A l'entrée, l'analyse des paramètres hématologiques montraient principalement une hyperleucocytose (18,4 G/L dont 60% de PNN et 30% de lymphocytes). Les paramètres biochimiques montraient une légère cytolyse hépatique (ALAT à 78 UI/L et ASAT à 68 UI/L), et un syndrome inflammatoire (CRP à 75 mg/L). Une tomodensitométrie du thorax montrait de multiples lésions réticulonodulaires bilatérales dans le parenchyme pulmonaire.

Les résultats de la sérologie toxoplasmose indiquaient une suspicion de toxoplasmose récente avec présence d'IgM associée à celles d'IgG d'avidité faible. Un traitement par triméthoprime/sulfaméthoxazole était initié. Trois sérologies VIH différentes étaient réalisées et revenaient toutes négatives. Après 10 jours de traitements par sulfaméthoxazole/triméthoprime, alors que la fièvre avait baissé, le taux de transaminases augmentait (ALAT à 420 UI/L, ASAT à 376 UI/L). L'échographie abdominale montrait une hépatomégalie. Une radio du thorax de contrôle à J21 du traitement montrait une régression des lésions pulmonaires, cependant l'état de la patiente se dégradait, avec une recrudescence de la fièvre (39°C), une apparition d'éruption maculopapuleuse, une odynophagie, et des arthralgies.

Le bilan biologique était perturbé, avec une baisse de l'hémoglobine (9 g/dL), une hyperleucocytose (12,7 G/L dont 60% de PNN et 30% de lymphocytes), une cytolyse hépatique aggravée (ASAT à 780 UI/L, ALAT à 685 UI/L), une élévation de la CRP

(130 mg/L), une hyperferritinémie (13 550 ng/mL), une hypertriglycémie (990 mg/dl), une hypercholestérolémie (400 mg/dL). Ces éléments biologiques orientant vers un SAM, une biopsie de ganglion cervical était réalisée, l'analyse histologique retrouvait de petits agrégats de macrophages, ainsi qu'une lymphadénite.

La détection de l'ADN de *T. Gondii* par PCR était positive sur ce prélèvement. Une seconde sérologie toxoplasmose était réalisée, montrant une ascension des IgG et une disparition des IgM, confirmant la primo-infection toxoplasmique. Un traitement par prednisolone 2 mg/kg/jour était débuté pour la patiente au 55^{ème} jour des symptômes. Une biopsie ostéo-médullaire était réalisée. Son analyse révélait une moelle riche et une phagocytose de PNN, lymphocytes, et d'érythrocytes par les macrophages, concordant avec des images d'hémophagocytose.

L'évolution de la patiente était défavorable malgré la corticothérapie, un traitement par immunoglobulines IV (0,5 g/kg/jour pendant 4 jours) était mis en place. Au cours du traitement, la patiente se dégradait progressivement sur le plan neurologique. Une PCR HSV sur sang total était retrouvée positive, un traitement par aciclovir était débuté, la patiente décédait au 7^{ème} jour d'aciclovir (110).

La **Figure 11** résume l'évolution des données cliniques et biologiques du cas au cours du temps

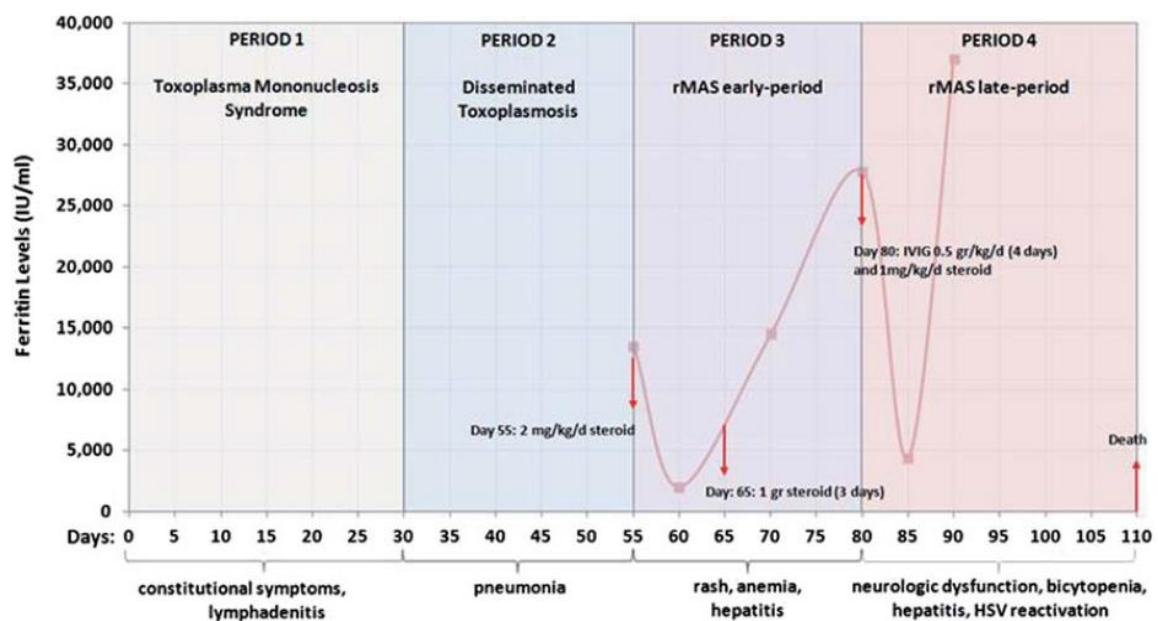


Figure 11: Evolution des données cliniques et biologiques Arslan et al. (112).

2. Un immunocompétent sans antécédents

Un homme de 41 ans, immunocompétent, se présentait avec une fièvre persistante depuis 4 jours sous antibiothérapie, une hépatosplénomégalie, une toux sèche et une confusion mentale. L'imagerie thoracique montrait une infiltration alvéolaire interstitielle (111). Le patient était garde forestier, et chasseur occasionnel de mammifères (lièvres, civettes), buvait l'eau de rivière, et consommait de la viande crue ou insuffisamment cuite. Son bilan biologique présentait une pancytopenie : hémoglobine à 6,2 g/dL, thrombopénie à 9 G/L, et leucopénie à 2,29 G/L. Le bilan biochimique montrait une cytolysé hépatique (ALAT à 1528 UI/L, ASAT à 216 UI/L), des LDH augmentés (1528 UI/L), une hypertriglycémie (3,2 mmol/L), une hyperferritinémie (23 800 µg/L), et une hypofibrinogénémie (95 mg/dL). Les hémocultures étaient stériles. Les sérologies virales VIH, VHB, et VHC et la recherche d'anticorps antinucléaires étaient négatives.

Malgré l'antibiothérapie (cefoperazone et tazobactam), la fièvre, la dyspnée et la toux sèche persistaient, l'état du patient s'aggravait, nécessitant une ventilation mécanique au 3^{ème} jour de son hospitalisation. Le patient décédait 8 jours après son admission par défaillance multi-viscérale.

Un frottis de moelle osseuse était réalisé post-mortem, il montrait une cellularité pauvre, mais un grand nombre de formes tachyzoïtes de *T. gondii* ainsi que des formes kystiques. La PCR toxoplasmose était également positive sur ce prélèvement.

Tableau 8: Récapitulatif des cas décrits dans la littérature de SAM associés à une toxoplasmose disséminée chez des adultes immunocompétents

Référence	Année/Pays	Sexe/Âge	Diagnostic de toxoplasmose	Clinique	Biologie	Traitement	Evolution
(110)	2012/Turquie	F/51 ans	Primo-infection, IgM et IgG positifs, ascension des IgG 2 semaines plus tard	Maladie cœliaque, fièvre, malaise, toux sèche, et adénopathie cervicale	Anémie, cytolysé hépatique, hyperferritinémie, hypertriglycémie, hypercholestérolémie, images d'hémophagocytose médullaire	Sulfaméthoxazole/triméthoprime, prednisolone, IgIV, aciclovir	Réactivation HSV, hépatite, décès
(111)	2013/Chine	M/41 ans	Post-mortem Toxoplasmose disséminée, PCR positive sur moelle, formes tachyzoïtes à l'examen direct de moelle	Fièvre résistante aux antibiotiques, hépatosplénomégalie	Pancytopenie, transaminases élevées, hyperferritinémie, hypertriglycémie, hypofibrinogénémie	Antibiothérapie Cefopérazone tazobactam	Décès 8 jours après admission

Abréviations : F, féminin ; HSV, herpès simplex virus ; IgIV, immunoglobulines en intra-veineuse ; M, masculin

C. Patients immunodéprimés

Ils représentent la majorité des cas des SAM secondaires à une toxoplasmose.

1. Les toxoplasmoses disséminées associées à un SAM après transplantation rénale

Les transmissions de *T. gondii* du donneur à l'hôte dans le cadre de la transplantation d'organe sont bien décrites dans les transplantations cardiaques, mais moins connues dans les transplantations rénales. Au total 6 cas de SAM dans ce contexte ont été rapportés, entre 1995 et 2018.

Un homme de 29 ans était transplanté suite à insuffisance rénale chronique terminale due à une néphropathie à IgA. La sérologie toxoplasmose du donneur était positive (D+) alors que celle du receveur était négative (R-). Le patient était traité par immunosuppresseurs incluant tacrolimus, mycophenolate mofetil, corticoïdes après induction par la thymoglobuline A. A J0 de la transplantation un traitement par immunoglobulines était initié afin de prévenir un rejet de greffe, ainsi qu'une chimioprophylaxie par cotrimoxazole et valganciclovir. A J10, le patient présentait un bilan hépatique perturbé (ALAT à 161 UI/mL), attribué au cotrimoxazole, ce qui amenait à le remplacer par l'iséthionate de pentamidine en aérosol, afin de prévenir une infection à *Pneumocystis jirovecii*.

A J76, le patient était hospitalisé pour fièvre, diarrhées et toux. Les examens bactériologiques, virologiques (PCR CMV sur sang total) et parasitologiques des selles étaient négatifs. Le patient présentait une pancytopénie, une hyperferritinémie, une élévation de la LDH, une hypertriglycémie et une coagulopathie. Le myélogramme montrait une moelle riche sans anomalie cytologique mais avec une infiltration de macrophages et monocytes et des images d'hémophagocytose. D'après le HScore, la probabilité du SAM était de 96%.

Les PCR toxoplasmose réalisées sur la moelle osseuse et une expectoration étaient positives, le génotypage de la souche de *T. gondii* révélait un génotype commun de type II. A J82, un traitement par pyriméthamine 600 mgx4 par jour associé à la clindamycine 50 mg par jour était initié pour une durée de 6 semaines. Les paramètres biologiques du patient s'amélioraient rapidement. Des investigations sérologiques approfondies ont permis de mettre en évidence par western-blot l'apparition d'IgG spécifique anti-*T. gondii* entre J79 et J91, permettant d'affirmer une

primo-infection chez ce patient. Le diagnostic final obtenu était celui d'un SAM associé à une infection toxoplasmique disséminée à la suite d'une transplantation rénale avec *mismatch* (D+/R-). Une transmission par le greffon était envisagée (112).

Tableau 9: Cas de toxoplasmose associée à un SAM post-transplantation rénale, adapté de Gay et al (101).

Référence	Année/Pays	Age /Sexe	Sérologie D/R	Traitement immunosuppresseur	Prophylaxie	Jours après transplantation / Caractéristiques cliniques et biologiques	Diagnostic	Traitement	Evolution
(113)	1995/NR	37/F	D+/R-	ALT, AZA, Cysp, Prd	Non	30 jours / fièvre, pancytopénie, HTG, cytolyse hépatique, hypoxémie, IRA.	Myélogramme, sérologie	Aucun	Décès
(113)	1995/NR	30/F	D+/NR	ALT, Aza, Cysp, Prd	Non	90 jours / Fièvre, pancytopénie, hyperferritinémie, HTG, SMG.	Myélogramme, sérologie	NR	Survie
(114)	2004/France	57/F	NR/NR	ATG, Corticoïdes	Non	20 jours / Fièvre, pancytopénie, signes neurologiques, cytolyse hépatique, HSMG.	NR	NR	Décès
(115)	2006/France	38/M	D+/R-	ATG, Prd, AZA	NR	10 jours / Fièvre, éruption cutanée, arthralgie, défaillance hépatique, choc.	Myélogramme, autopsie	Aucun	Décès
(116)	2008/France	26/M	D+/R-	AZA, Cysp, Prd, ATG	Non	4000 jours / Fièvre, éruption cutanée, défaillance cardiaque	Myélogramme, sérologie	Pyriméthamine + clindamycine	Survie
Gay et al	2018/France	29/M	D+/R-	MMF, Tacrolimus, Corticoïdes	Non	76 jours / Fièvre, pancytopénie, toux, diarrhée.	Sérologie, PCR	Pyriméthamine + clindamycine	Survie

Abréviations : ALT, traitement anti lymphocyte-T ; ATG, globuline anti-thymocyte ; AZA, azathioprine ; cysp, ciclosporine ; D+, donneur séropositif pour la toxoplasmose ; F, féminin ; HSMG, hépatosplénomégalie. ; HTG, hypertriglycéridémie ; IRA, insuffisance rénale aigue ; M, masculin MMF, mycophenolate mofetil ; NR, non renseigné ; Prd, prednisolone ; R-, receveur séronégatif pour la toxoplasmose ; SMG, splénomégalie.

2. Toxoplasmose associée à un SAM chez des patients porteurs du VIH

Chez les patients porteurs du VIH, le SAM est souvent associé au lymphome ou à des infections opportunistes. Dans la littérature, 10 cas ont été décrits entre 1994 et 2017, 5 d'entre eux sont répertoriés dans le **Tableau 10**. Cinq autres cas de toxoplasmose disséminée chez des patients VIH ont été décrits chez des patients adultes en France, le diagnostic était réalisé par PCR sur des prélèvements respiratoires, de moelle osseuse, de LCR, et sur une biopsie lymphatique (117).

Un patient rwandais de 33 ans séropositif (VIH), était traité par trithérapie lamivudine, zidovudine et efavirenz pendant 4 mois avant son admission en octobre 2013 pour méningite cryptococcique. Il développait dans le même temps un sarcome de Kaposi touchant la peau, les poumons et le tube digestif. Il était traité par bléomycine et vincristine pendant 2 semaines.

Le patient était à nouveau hospitalisé 3 mois plus tard pour fièvre, anémie et hépatosplénomégalie. Le bilan biologique retrouvait une pancytopénie, une augmentation des LDH (976 UI/L), une cytolyse hépatique, une hypertriglycémie (278 mg/dL) et une hyperferritinémie (11 390 ng/L). Les lymphocytes T CD4 étaient à 6/mm³ et la charge virale VIH < 50 copies d'ARN /mL. L'antigène cryptocoque était positif au 1/16^{ème}. Les sérologies virales (EBV, CMV, HSV, Parvovirus, B19, VHB, VHC) étaient négatives.

Une biopsie de moelle osseuse montrait une prolifération massive d'histiocytes avec des images d'hémophagocytose. Le patient développait une pneumopathie interstitielle. Les symptômes respiratoires, la fièvre ainsi que la pancytopénie persistaient malgré un traitement antibiotique et antifongique. Le patient décédait d'un syndrome de détresse respiratoire aigu, hémorragie interne, mais sans signes neurologiques. L'ADN de *T. gondii* était détecté post-mortem par PCR sur des biopsies du foie, du poumon et de la rate. La PCR était négative dans le LCR. Il s'agissait ici d'une forme extra-cérébrale de toxoplasmose associée à un SAM.

Sur les autopsies de patients décédés du VIH, 23% avaient une encéphalite toxoplasmique. Cependant, la recherche des preuves histologiques de toxoplasmose étaient limitées au SNC pour 83% de ces cas. Une recherche systémique de *Toxoplasma gondii* chez les patients doit être faite chez les patients VIH développant un SAM, même en l'absence de symptômes neurologiques (118).

Tableau 10: Résumé des cas rapportés de toxoplasmose associée à un SAM chez les patients VIH.

Référence	Année/Pays	Sexe/Âge	Diagnostic de toxoplasmose	Chimioprophylaxie anti-toxoplasmose	Clinique	Biologie	Traitement anti-toxoplasmose	Evolution
(119)	1994/France	M/58	IgG +++/ IgM -. Présence de tachyzoïtes et PCR positive sur LBA	Non	Fièvre, perte de poids depuis 6 mois, SMG	Anémie arégénérative, neutropénie, lymphopénie avec un taux de LT CD4 nul	Sulfadiazine et pyriméthamine pendant 3 semaines.	Amélioration clinique et biologique
(108)	1996/Etats-Unis	F/35	NR	NR	Fièvre, HMG, signes neurologiques	LT CD4 (7/mm ³), anémie, leucopénie, images d'hémophagocytose à la biopsie de moelle osseuse	Non précisé	Décès à 12 mois
(120)	1996 /NR	M/33	NR	NR	Fièvre, perte de poids, signes neurologiques et respiratoires	Taux de LT CD4 nul, pancytopenie, Images d'hémophagocytose à la biopsie de moelle osseuse	Non précisé	Décès
(118)	2006/Belgique (patient Rwandais)	M/33	Post-mortem PCR sur biopsies du foie, poumon, rate	Non	Fièvre, HSMG, anémie	Pancytopenie, LDH augmentés, HTG, hyperferritinémie, LT CD4 (6 /mm ³) Images d'hémophagocytose à la biopsie de moelle osseuse	Non	Décès
(121)	2017/Portugal	M/23	Post-mortem Biopsies cérébrale et cardiaque montrant la présence de kystes de <i>T. gondii</i>	Non	Après initiation du traitement anti-rétroviral : Fièvre, candidose buccale, diarrhée, hypotension, choc détresse respiratoire Leucoencéphalite multifocale à JC virus	Pancytopenie, hyperferritinémie. Images d'hémophagocytose à la biopsie médullaire en post-mortem. LT CD4 < 100/mm ³ .	Non	Décès

Abréviations : HMG, hépatomégalie ; HSMG, hépatosplénomégalie ; HTG, hypertriglycéridémie ; LDH, lactate déshydrogénase ; LT, lymphocytes T ; NR, non renseigné ; SMG, splénomégalie.

3. SAM associés à une infection toxoplasmique dans un contexte de néoplasie hématologique

Nous retrouvons dans la littérature 4 cas dans ce contexte, publiés entre 2008 et 2020. Un résumé des cas décrits dans ce contexte sont présentés dans le **Tableau 10**.

a) *Transplanté de cellules souches hématopoïétiques*

Un homme de 59 ans, avec antécédent de leucémie aigüe myéloïde était transplanté avec des cellules souches d'un donneur non apparenté ayant une compatibilité HLA. Après 90 jours, suite à l'absence de réaction de greffon contre l'hôte (GVH), le traitement immunosuppresseur était initialement diminué, puis réaugmenté (ciclosporine, mycophenolate mofetil, et corticoïdes) suite à l'apparition d'une GVH. A 5 mois après la greffe, un traitement par ganciclovir était débuté suite à une réactivation CMV probable, entraînant un ictère et une cytolyse hépatique. Le patient se dégradait rapidement, avec l'apparition d'œdèmes sous-cutanés, accompagnée d'une prise de poids. Les radiographies thoraciques et abdominales montraient un tableau d'anasarque, sans arguments en faveur d'une pneumopathie interstitielle ou alvéolaire. Un traitement de maladie veino-occlusive était débuté par defibrotide. Le patient présentait 21 jours après le début des symptômes une crise d'épilepsie généralisée et une altération de la conscience 2 jours avant son décès, causées par une défaillance multiviscérale.

L'autopsie montrait plusieurs zones nécrotiques disséminées dans le noyau lenticulaire droit et dans le cortex pariétal, temporal, et occipital avec une apparence verdâtre. L'examen histologique en post mortem montrait de nombreux kystes de *T. gondii* au niveau du tissu cérébral (**Figure 12**), pulmonaire (**Figure 13a**) et cardiaque (**Figure 13b**) (122). Le faible nombre de kystes dans le cœur et les poumons et leur petite taille sans rupture de la membrane kystique suggéraient une dissémination récente. La moelle osseuse était infiltrée par des macrophages activés, avec présence d'images d'hémophagocytose caractéristiques du SAM. Durant la période post-greffe, la sérologie toxoplasmose réalisée mensuellement montrait un taux stable d'IgG. Avant la greffe, les tests sérologiques toxoplasmiques du donneur et du receveur étaient discordants (D-/R+). La PCR toxoplasmose réalisée en *pre-mortem* était positive dans le sang.

Après une greffe de moelle osseuse, 3 périodes de complications infectieuses peuvent être distinguées. La période pré-greffe est caractérisée par une neutropénie

sévère, associée fréquemment à des lésions des muqueuses, et les infections bactériennes sont prédominantes. Au milieu de la période de convalescence, la GVH et son traitement contribuent à diminuer les défenses de l'hôte, ce qui conduit essentiellement aux infections virales et fongiques. Après 3 mois, la GVH chronique altère la fonction des macrophages et des monocytes, réduit le nombre de lymphocytes CD4 et augmente ainsi le risque d'infections par des bactéries encapsulées, les agents fongiques, *Pneumocystis jirovecii*, et *T. gondii* (123).

L'incidence d'une réactivation toxoplasmique a été estimée à 2 % chez les bénéficiaires d'une greffe de moelle osseuse et ayant un statut sérologique positif pour la toxoplasmose avant allo-greffe (122). Le statut sérologique pour la toxoplasmose doit ainsi être déterminé avant la greffe afin d'identifier les patients présentant un risque élevé de réactivation. En général, la réactivation intervient dans les 6 mois suivant l'allogreffe, comme dans le cas décrit, mais des réactivations plus tardives ont déjà été décrites (124). Un statut sérologique positif avant la greffe, une GVH sévère combinée à un traitement immunosuppresseur intensifié et un statut sérologique négatif du donneur sont des facteurs de risque bien connus de réactivation toxoplasmique.

Ce patient avait reçu un traitement prophylactique par sulfaméthoxazole-triméthoprime afin de prévenir la réactivation toxoplasmique, ainsi qu'une éventuelle infection à *Pneumocystis jirovecii*. Mais le traitement a été arrêté après apparition d'un rash cutanéomuqueux, et remplacé par un aérosol de pentamidine, ne couvrant pas la toxoplasmose.

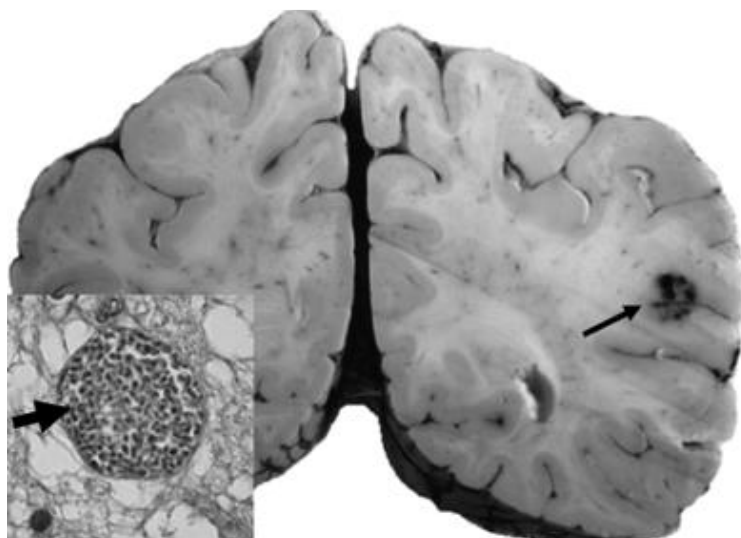


Figure 12: Aspect macroscopique d'une lésion cérébrale consistant en des suffusions hémorragiques dans la couche corticale du lobe occipital gauche (flèche). Encadré : kystes toxoplasmiques (flèche) dans une zone nécrotique (coloration à l'HES, 1000). D'après Duband et al. (122).

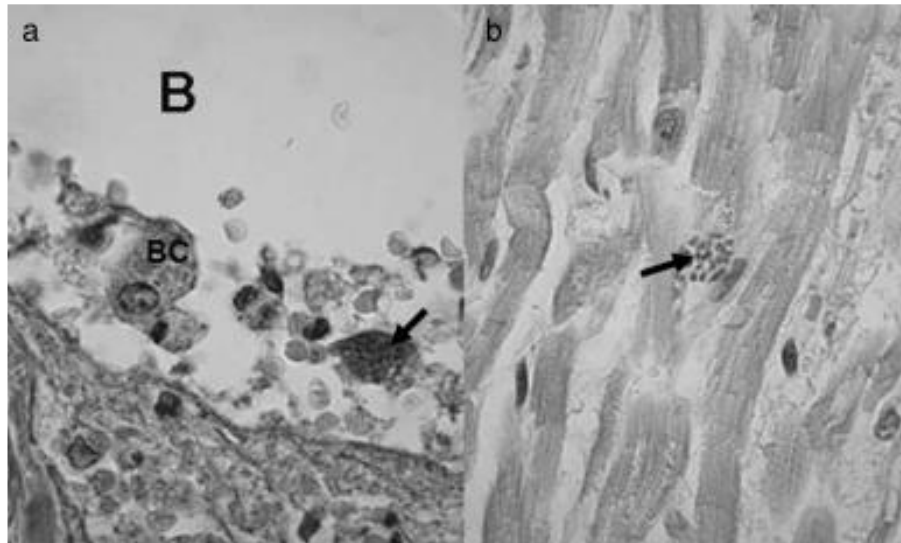


Figure 13: Aspect histologique du poumon (à gauche, a) montrant la lumière bronchique (B), une cellule épithéliale bronchique (BC) et des kystes toxoplasmiques (flèche) (grossissement x1000). Cette localisation bronchique permet la visualisation de *T. gondii* sur un lavage bronchoalvéolaire. A droite (b), la flèche indique un kyste dans un cardiomyocyte sans infiltrat inflammatoire environnant. D'après Duband et al.(122).

b) SAM et toxoplasmose disséminée après traitement par CAR-T cells

Un patient de sexe masculin âgé de 54 ans, à l'antécédent de lymphome B à grandes cellules réfractaire, avait suivi une thérapie par CAR-T cells (cellules T à récepteur chimérique). Cette thérapie récente consiste à prélever chez le patient des lymphocytes T, qui vont être modifiés génétiquement pour qu'ils puissent exprimer à leur surface une protéine chimérique spécifique, permettant de reconnaître les cellules cancéreuses. Dans le cadre des lymphomes B, la cible est le récepteur CD19 présent à la surface des lymphocytes B. Des effets indésirables importants peuvent survenir, en effet l'expansion clonale de CAR-T cells peut provoquer un syndrome de relargage cytokinique (SRC) et une neurotoxicité. De plus, l'injection de CAR-T cells est précédée d'un traitement immunosuppresseur, comme la fludarabine, qui a un effet à long-terme sur les LT CD4+. L'incidence, la distribution et la gravité des complications infectieuses chez les patients traités par CART-cells ne sont pas encore complètement connues.

Ce patient était traité par fludarabine et cyclophosphamide avant l'initiation des CART-cells. Peu après le début du traitement, un syndrome de relargage cytokinique de grade 2 ainsi qu'une neurotoxicité de grade 4 sont apparus et étaient traités par tocilizumab – anticorps anti-récepteurs de l'IL-6 – (de J4 à J6 après injection des

CART-cells), suivie d'une corticothérapie jusqu'à J21. Le patient était neutropénique jusqu'à J26, et restait profondément lymphopénique. Un traitement prophylactique était instauré, comprenant aciclovir, micafungine, levofloxacine et iséthionate de pentamidine inhalée. En raison des cytopénies persistantes le sulfaméthoxazole-triméthoprimine ne pouvait être utilisé.

Le patient rentrait au domicile à J46, puis était réadmis à J67 pour céphalées progressives et fièvres intermittentes depuis plusieurs jours. Une dose de tocilizumab était administrée dans l'optique d'un possible SRC tardif, ainsi qu'une antibiothérapie empirique par vancomycine, céfépime et levofloxacine. Une dépression respiratoire apparaissait rapidement, amenant à l'intubation du patient, un scanner thoracique était réalisé et montrait des opacifications bilatérales denses, avec un aspect en verre dépoli. Le dosage des bêta-D-glucanes était positif (>500 pg/ml), un traitement par micafungine et sulfaméthoxazole-triméthoprimine à haute dose était initié afin de traiter une éventuelle pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, ou une mycose invasive. Le bilan biologique montrait des taux de PNN à 1,5 G/L, de lymphocytes à 0,3 G/L, une thrombopénie à 36 G/L, une hypertriglycémie (447 mg/dL), une hypofibrinogénémie (61 mg/dL), une hyperferritinémie (>44 000 ng/mL) et le récepteur soluble à l'IL-2 augmenté à 9 630 pg/ml (valeur seuil < 1033 pg/ml). Malgré un traitement agressif, il n'y avait pas d'amélioration clinique du patient, qui présentait un état de choc réfractaire aux vasopresseurs ainsi qu'une défaillance multiviscérale, le patient décédait à J70 du traitement par CAR-T cells.

L'autopsie révélait une toxoplasmose disséminée avec d'abondants kystes et débris dans la biopsie cérébrale (**Figure 14A**). Les poumons étaient également atteints, avec un infiltrat de neutrophiles alvéolaires et une hémorragie, ainsi que la présence de kystes de *T. gondii* (**Figure 14B**). La présence de kystes de *T. gondii* était confirmée par immuno-marquage (**Figure 14C**) (125). Dans ce cas, le SAM était probablement déclenché par la toxoplasmose disséminée, mais les auteurs n'excluaient pas la possibilité d'un SAM tardif dû au SRC, complication possible du traitement par CAR-T cells.

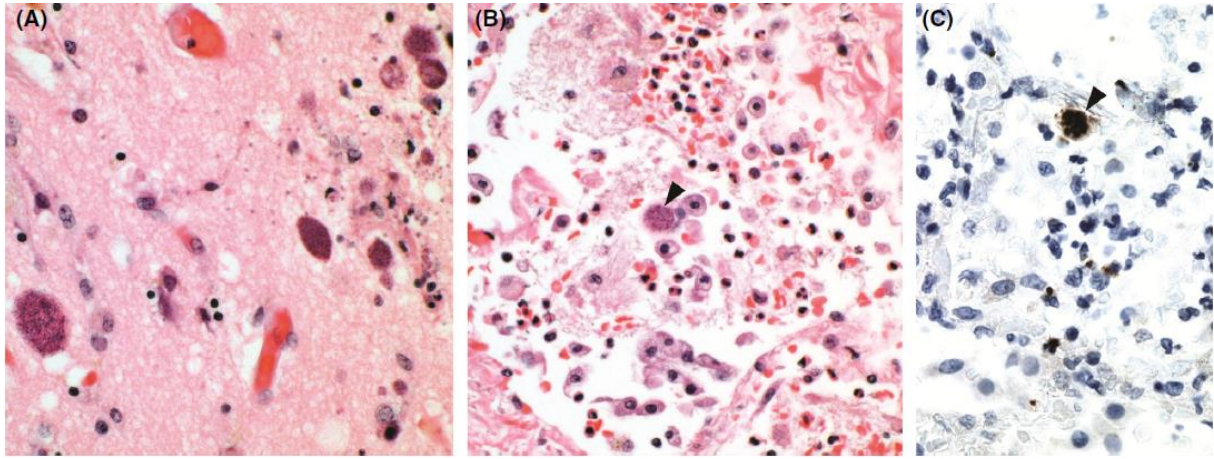


Figure 14: Kystes de toxoplasmes présents dans le cerveau et le poumon. En (A) hippocampe, montrant de nombreux kystes (coloration HES x200). En (B) poumon montrant un seul kyste, dans un lumen alvéolaire (grossissement x200). En (C) immunomarquage spécifique de *T. gondii* au niveau du poumon, montrant un seul kyste (flèche). Extrait de Kator et al. (125).

Tableau 11: Résumé des cas rapportés de toxoplasmose associée à un SAM chez des patients dans un contexte de néoplasie hématologique.

Référence	Année/Pays	Sexe/Âge	Clinique	Contexte/biologie	Prophylaxie	Diagnostic	Traitement	Evolution
(122)	2008/France	M/59	Anasarque, crise convulsive généralisée, défaillance multiviscérale	TCSH sur LAM, GVH à J120, D-/R+ Ciclosporine, mycophenolate mofetil, et corticoïdes	Non	PCR toxoplasmose positive dans le sang Nombreux kystes de <i>T. gondii</i> au niveau cérébral, pulmonaire et cardiaque	Non	Décès par défaillance multiviscérale à J23 du début des symptômes
(126)	2016/France	M/67	AEG, syndrome inflammatoire, toux, tableau d'anasarque, adénopathies TEP-TDM : foyers hypermétaboliques thyroïdien lobaire droit.	Lymphome T diagnostiqué à J55 après traitement du SAM Images d'hémophagocytose Pancytopenie, cytolysé hépatique, hyperferritinémie, HTG	Non	Séroconversion toxoplasmique	Etoposide et corticoïdes pour traiter le SAM, traitement anti-parasitaire (non précisé)	Amélioration clinico-biologique Rémission clinique complète du lymphome après chimiothérapie
(127)	2019/Etats-Unis	F/25	1 mois post-greffe fièvre persistante, toux sèche, douleur abdominale, SMG, nausées, détresse respiratoire, infiltrations nodulaires pulmonaires	Lymphome de Hodgkin multi-réfractaire, TCSH, immunosuppresseur Bicytopenie, élévation des LDH, hyperferritinémie, HTG, hypofibrinogénémié	Non	Images d'hémophagocytose, immunohistochimie positive pour <i>T. gondii</i> . HScore pour le SAM : 322, 99% de probabilité de SAM.	Traitement du SAM Dexaméthasone et tocilizumab, Traitement anti-parasitaire (non précisé)	Rémission
(125)	2020/Etats-Unis	M/54 ans	Céphalées progressives, fièvres intermittentes, SRC, neurotoxicité	Lymphome B à grandes cellules réfractaire, Traitement par CAR-Tcells Bicytopenie, hypofibrinogénémié, HTG, hyperferritinémie	Non	Diagnostic <i>post-mortem</i> kystes de <i>T. gondii</i> sur biopsies cérébrale et pulmonaire.	Non	Décès par défaillance multiviscérale

Abréviations : AEG, altération de l'état général ; ATCD, antécédent ; D-, donneur séronégatif vis-à-vis de la toxoplasmose ; F, féminin ; GVH, réaction du greffon contre l'hôte ; HTG, hypertriglycéridémie ; LAM, leucémie aiguë myéloïde ; LDH, lactate déshydrogénase ; M, masculin ; R+, receveur séropositif vis-à-vis de la toxoplasmose ; SAM, syndrome d'activation macrophagique ; SMG, splénomégalie ; SRC, syndrome de relargage cytokinique ; TCSH, transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

III. Discussion

Le SAM associé à la toxoplasmose est une entité très rare, qui reste difficilement imputable à la toxoplasmose lorsque le patient présente des facteurs confondants tels qu'un terrain, un traitement favorisant ou encore une co-infection, eux-mêmes à risque de SAM. Les cas de toxoplasmose associée à un SAM recensés dans la littérature sont au nombre de 26, majoritairement des patients immunodéprimés. Ils concernent 4 cas pédiatriques, et 22 cas chez l'adulte dont 2 cas immunocompétents, 10 patients séropositifs vis-à-vis du VIH (5 peu renseignés), 6 cas de patients transplantés rénaux, et 4 cas dans un contexte de néoplasie hématologique. Le SAM peut apparaître aussi bien dans un contexte de primo-infection que dans un contexte de réactivation de l'infection toxoplasmique. Le taux de mortalité (dont l'imputabilité est suspectée), tous cas confondus, était de 57%. L'immunocompétence ne semble pas être un facteur protecteur avec 100% de mortalité chez l'adulte. Dans cette revue, le pourcentage de cas de toxoplasmose diagnostiqués *post-mortem* était de 29%, les retards diagnostique et thérapeutique assombrissent le pronostic de la maladie. L'origine géographique des cas rapportés est large. Cependant, le nombre de cas rapportés est plus important en France. Nous sommes ici confrontés à un probable biais de publication. Les médecins français sont généralement bien sensibilisés au risque de toxoplasmose devant une séroprévalence considérée élevée dans notre pays.

Les cas déclarés chez l'immunocompétent sont surprenants et nous amène à émettre deux hypothèses principales pour expliquer l'origine du SAM dans la toxoplasmose : soit l'agent pathogène (charge parasitaire, virulence), soient les caractéristiques immunitaires de l'hôte jouent un rôle dans l'apparition de cette complication.

A. Rôle de l'agent pathogène : diversité génétique géographique et virulence

1. Etude du génotype des souches

Selon les cas ici présentés, une seule souche a bénéficié d'un génotypage, il s'agissait d'un génotype commun de type II isolé chez un patient greffé rénal en

France. Il existe une diversité génétique mondiale de *T. gondii*. Les premières études de génotypage de *T. gondii* ont été réalisées sur des souches provenant principalement de France ou des Etats-Unis, amenant à une description de 3 principaux génotypes : les types I, II, et III, classés selon leur virulence chez la souris, avec une diversité génétique faible de l'ordre de 2% (128). Les souches de type I sont mortelles chez la souris tandis que les souches de type II et III sont beaucoup moins virulentes. De plus, les souches de type I présentent *in vitro* et *in vivo* une capacité migratoire accrue, un taux de croissance plus rapide *in vitro*, et atteignent des charges parasitaires plus élevées chez la souris. La différence de pathogénicité entre les 3 souches peut s'expliquer par le polymorphisme de gènes codant pour des protéines retrouvées dans les rhoptries ou les granules denses. D'autres génotypes prédominent sur d'autres continents (comme l'Asie, l'Amérique du Sud et l'Afrique) où la structure de la population de *T. gondii* est plus complexe, et sa diversité génétique plus importante (129). Ces nouveaux génotypes ont été désignés selon les auteurs comme étant des génotypes atypiques, exotiques, ou recombinants, et sont associés à une virulence accrue chez l'animal et chez l'Homme (128,130,131). Il semblerait donc intéressant d'étudier le génotype et la virulence des souches impliquées dans les cas de SAM secondaires à une toxoplasmose.

2. Evaluation de la virulence

Des modèles expérimentaux d'animaux existent, le modèle murin et celui du rat ont été utilisés. Cependant, les souris font partie des espèces les plus sensibles à la toxoplasmose, le modèle du rat par sa résistance naturelle à l'infection toxoplasmique constitue un meilleur modèle pour comprendre les mécanismes de l'infection humaine (132).

Simon *et al.* ont évalué la virulence d'une souche atypique de *T. gondii* isolée en Guyane Française sur un modèle murin et l'ont comparée aux souches de références (types I, II et III). Ils ont montré que cette souche était de virulence élevée, mais inférieure à celle des souches de type I. L'origine des souches sauvages testées était humaine et animale (isolées de chiens, du grison, et du jaguar). La virulence est généralement définie comme l'intensité de la pathogénicité d'un microorganisme pour son hôte. Ainsi dans cette étude, pour évaluer le score de

virulence plusieurs paramètres ont été pris en compte tels que la dose injectée, la population infectée, la médiane du nombre de jours de survie après injection, et le taux de mortalité. Des différences de virulence entre souches humaines et animales, et entre souches anthropisées et sauvages ont été retrouvées (133).

Les différentes souches humaines utilisées dans cette même étude ont été isolées chez des patients ayant fait des toxoplasmoses sévères, mais le score de virulence calculé pour ces différentes souches ne montrait pas de corrélation entre la sévérité des symptômes et la virulence de la souche. De plus, il est difficile de classer la sévérité des symptômes chez les patients, puisqu'elle est probablement d'origine multifactorielle. Les facteurs génétiques de l'hôte ou encore l'inoculum de départ étant des éléments influant probablement sur la sévérité de l'infection (133).

3. Influence de la réactivité de l'hôte sur les études de virulence

Loeuillet *et al.* ont étudié la virulence d'une souche atypique guyanaise de *T. gondii* GUY008-ABE chez le rat, ils ont montré une virulence plus importante de cette souche par rapport à une souche de type II, et une symptomatologie chez le rat similaire à celle retrouvée chez l'Homme. Ils ont également montré que la virulence de la souche GUY008-ABE dépendait du fond génétique du rat. En effet le locus *Toxo1* retrouvé sur le chromosome 10 du rat, est impliqué chez celui-ci dans la réponse immunitaire naturelle à l'infection toxoplasmique. Ainsi, les rats exprimant ce locus développaient des infections chroniques silencieuses lors de l'inoculation de la souche GUY008-ABE, par rapport à l'autre population de rat, chez lesquels l'inoculation de la souche était mortelle. Ceci montre une modulation possible par le système immunitaire de la virulence de la souche (132).

4. Séroprévalence mondiale de la toxoplasmose et localisations géographiques des cas de SAM rapportés

Les cas de SAM associés à une toxoplasmose dans notre revue de la littérature montrent une disparité géographique. La France a publié 14 cas, les Etats-Unis - 3 cas, la Turquie - 2 cas, la Chine, le Panama, la Belgique et le Portugal 1 cas chacun, 3 cas n'étaient pas renseignés. Il y a évidemment un biais de publication, mais les séroprévalences en France et en Turquie font parties des plus élevées au monde.

Curieusement, aucun cas n'a été publié par les pays de très forte séroprévalence. Parmi les cas publiés, un cas immunocompétent était suspect de souche dite « exotique », cependant l'étude génétique n'a pas été réalisée. Il s'agissait du cas du garde forestier en Chine qui aurait pu être confronté à des souches sauvages dans l'exercice de son métier (111).

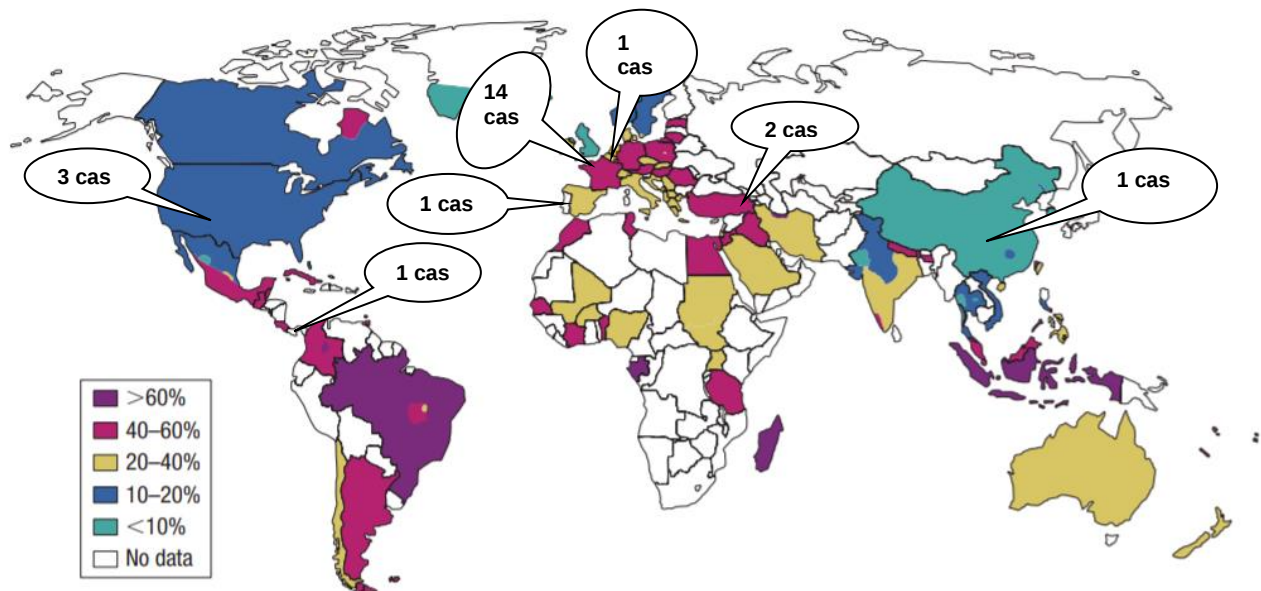


Figure 15: Confrontation de la séroprévalence mondiale de *T. gondii* au nombre de cas de toxoplasmose associée à un SAM répertoriés dans la littérature. Adapté de Paris *et al.* (134)

B. Rôle de l'hôte

1. Rôle central du lymphocyte T ?

D'après les cas ici répertoriés, il semblerait que le lymphocyte T joue un rôle central pour cette complication. Nous savons que le lymphocyte T joue un rôle important dans la toxoplasmose, mais également dans le SAM. En effet, le patient porteur du VIH est plus à risque de réactiver une toxoplasmose si son taux de LT CD4⁺ est inférieur à 100 / mm³. Les LT CD4⁺ interagissent avec les LT CD8⁺, impliqués dans la cytotoxicité. Un clone de lymphocyte T cytotoxique est également impliqué dans l'origine du SAM.

Dans notre revue, les patients porteurs du VIH sont tous très lymphopéniques. Les patients avec une pathologie hématologique ici recensés ont, soit développé un lymphome T, soit reçu un traitement par CAR-T cells, ou encore ont été traités par allogreffe. Après une allogreffe, il existe une dysfonction des lymphocytes T, dont un grand nombre présente un phénotype activé. La clonalité des LT est restreinte après

greffe, du fait d'une atrophie du thymus post-chimiothérapie (à l'inverse de ce qu'il se passe physiologiquement chez l'enfant). Il faut attendre le rebond thymique pour voir réapparaître une diversité des LT. La réacquisition d'une diversité complète du répertoire des LT apparaît généralement entre 20 et 30 ans après la greffe. Cette reconstitution est moins efficace avec l'âge (135). Alors que les cellules NK rejoignent des valeurs normales dès 1 mois post-greffe, les LT mettent 3 à 6 mois, voire plus chez le sujet âgé (136). Enfin, chez les patients transplantés d'organe solide, les différences de protocole d'immunosuppression peuvent jouer un rôle sur le compartiment des LT et l'apparition du SAM. Les immunosuppresseurs agissent différemment sur le LT selon la molécule et la dose prescrite de celle-ci (137). Il s'agirait plus d'un déficit fonctionnel du LT provoquant la clonalité de l'un d'eux ou d'une limitation de la diversité du répertoire des LT, que d'un déficit quantitatif. La lymphopénie elle-même ne semble pas jouer un rôle prépondérant dans la survenue du SAM.

2. Immaturité du système immunitaire chez le nouveau-né

Deux cas de toxoplasmose congénitale ont été rapportés, dont un pour lequel il persiste un doute quant à l'imputabilité seule de la toxoplasmose sur l'apparition du SAM. Cependant, dans le DRESS syndrome, il existe une implication de lymphocytes atypiques. De plus, certains médicaments inducteurs de DRESS sont capables d'induire la réplication virale (EBV, HHV6) (138), en serait-il de même pour la charge parasitaire ? Chez le nouveau-né, il existe une immaturité du système immunitaire, notamment des lymphocytes T (139). Cette immaturité associée à l'infection peut expliquer l'évolution défavorable des 2 cas répertoriés. L'ontogenèse des lymphocytes T commence pendant la vie fœtale et continue après la naissance. Durant cette ontogenèse, les précurseurs issus de la moelle osseuse migrent vers le thymus où a lieu le processus de maturation. Ce processus va permettre de générer la diversité du répertoire des lymphocytes. En résultera la reconnaissance d'un grand nombre d'antigènes différents et donc la capacité à répondre très efficacement à une agression antigénique (135). Chez le nouveau-né le répertoire des lymphocytes est donc encore relativement limité.

3. Immunodépression des patients greffés

Dans le cadre des transplantations d'organe solide, ou de cellules souches hématopoïétiques, l'induction d'une immunosuppression chez le receveur est nécessaire afin de limiter les risques de rejets, ainsi une immunodépression touchant l'immunité cellulaire est induite, exposant le patient aux infections. Cette immunodépression cellulaire a un impact sur les LT, qui dans la physiopathologie du SAM sont responsables de l'élimination antigénique, l'immunodépression empêche une réponse immunitaire adéquate conduisant à la persistance de l'antigène, permettant un relargage cytokinique responsable de l'activation macrophagique et des signes biologiques et cliniques.

4. Cas des transplantés cardiaques

L'infection toxoplasmique est plus fréquente dans le cadre des transplantations cardiaques, et survient le plus souvent dans un contexte de *mismatch* (D+/R-). En effet, le cœur est un muscle et un lieu d'enkystement privilégié du parasite. Les toxoplasmoses au cours de transplantations d'autres organes sont plus rares. Curieusement, dans notre revue de la littérature aucun cas de SAM n'a été publié dans un contexte de transplantation cardiaque, mais des cas associés à une transplantation rénale sont décrits.

Des différences existent dans les protocoles d'immunodépression utilisés, la différence majeure est l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire (SAL) chez les transplantés cardiaques, qui est utilisé exceptionnellement dans les transplantations rénales et uniquement en cas de rejet. Le SAL cible principalement les lymphocytes T, entraînant en plus du traitement immunosuppresseur classique une lymphopénie T profonde, pouvant théoriquement diminuer la probabilité de survenue d'un SAM.

5. Exploration immunitaire du patient « immunocompétent »

Les infections toxoplasmiques chez les patients immunocompétents sont dans plus de 80% des cas asymptomatiques. Ceux qui développent une infection sévère sont extrêmement rares. Dans notre étude, les patients adultes dits immunocompétents n'ont pas bénéficié d'explorations immunologiques complémentaires, permettant de démasquer un déficit immunitaire sous-jacent. Le seul patient immunocompétent

ayant bénéficié d'un bilan immunitaire était un enfant. Celui-ci était prescrit à distance de l'épisode infectieux. L'étude des sous-populations B et T, des polynucléaires neutrophiles (PNN) ainsi que du complément n'ont pas permis de mettre en évidence un éventuel déficit immunitaire primitif ou acquis.

Pour comprendre la survenue d'un SAM secondaire. Nous pourrions envisager de réaliser des études des différents acteurs du SAM au moment même du SAM et à distance de celui-ci et de l'infection. Un test ELISPOT pourrait être réalisé en étudiant le relargage cytokinique des cellules mononucléées du sang périphérique du patient face à l'antigène du toxoplasme chez le patient. Une comparaison pourrait être effectuée avec un toxoplasme de référence. Une exploration quantitative des LT et des cellules NK peut également être proposée. De la même façon que pour les SAM primaires, une étude des mécanismes impliqués dans la cytotoxicité pourrait être réalisée, évaluant par exemple un éventuel déficit en perforine, une mutation ou hyperexpression des TLR9 ou encore la voie Myd88.

C. Rôle de la prophylaxie anti-toxoplasmique

La prophylaxie anti-toxoplasmose est recommandée chez les patients transplantés cardiaques dans le cadre d'un *mismatch* (D+ /R-), et les patients transplantés allogéniques de CSH R+ à risque de réactivation. Dans les autres situations, il n'y a pas de consensus concernant la prophylaxie. La prophylaxie diminue la charge parasitaire circulante et donc diminue le risque d'hyperréactivité antigénique, ce qui pourrait également expliquer que les publications ne concernent pas les greffés cardiaques malgré le risque important de toxoplasmose. Récemment au CHU de Lille, nous avons tout de même observé le développement de SAM secondaire à une toxoplasmose chez un greffé cardiaque, suite à l'arrêt anticipé de la prophylaxie par sulfaméthoxazole/triméthoprine pour cause d'effets indésirables.

Dans notre revue, les immunodéprimés développant un SAM associé à une toxoplasmose se sont produits sans couverture prophylactique ou après arrêt de celle-ci. La chimioprophylaxie la plus largement utilisée est le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole/triméthoprine), elle couvre la toxoplasmose et la pneumocystose, son arrêt est motivé par une intolérance du patient à ce traitement. Mais l'alternative

la plus souvent utilisée dans ces cas est l'iséthionate de pentamidine couvrant seulement la pneumocystose, néanmoins l'atovaquone seule peut constituer une alternative au cotrimoxazole pour la prophylaxie anti-toxoplasmose.

Lorsque l'information était renseignée, les cas rapportés dans un contexte de greffe rénale étaient tous des *mismatch* donneur/receveur vis-à-vis de la toxoplasmose. Une modification des pratiques dans ce contexte pourrait limiter l'apparition de cette complication. La chimioprophylaxie étant source d'effets indésirables graves, la solution alternative serait de surveiller la sérologie ou de pratiquer des PCR sur sang à intervalles réguliers. En effet, l'évolution de la maladie n'est pas forcément brutale, laissant parfois le temps de réagir.

Les hypothèses posées dans notre discussion sont résumées dans la **Figure 16**.

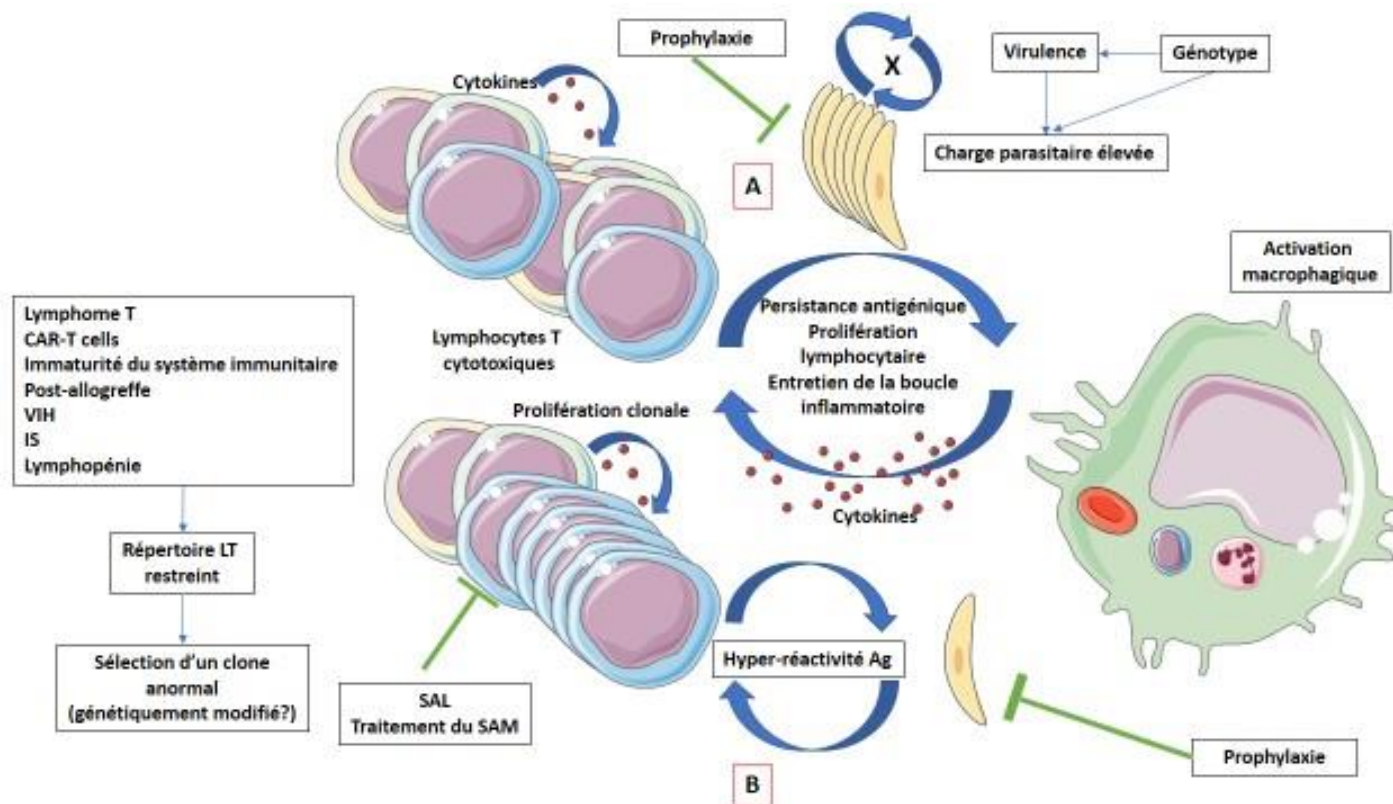


Figure 16 : Schéma récapitulatif des hypothèses à l'origine du syndrome d'activation macrophagique dû à la toxoplasmose. Deux hypothèses : Prolifération parasitaire non contrôlée (souche virulente, influence du génotype) aboutissant à un excès d'antigène provoquant la prolifération démesurée de lymphocytes T cytotoxiques (A) ; Répertoire des lymphocytes T restreint dans différents contextes immunitaires sous-jacents (VIH, post allogreffe, ...) aboutissant à la prolifération clonale de lymphocytes T cytotoxiques (B). Ces 2 hypothèses pourraient co-exister.

Abréviations : CAR-T cells : lymphocytes T à récepteur chimérique ; IS : Immunosuppresseurs ; LT : lymphocytes T ; SAL : sérum anti-lymphocytaire ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine ; X : Prolifération.

IV. Conclusion

Le syndrome d'activation macrophagique est une complication grave et d'évolution très souvent mortelle de la toxoplasmose surtout en l'absence de traitement. Il s'agit d'une complication au diagnostic souvent difficile et retardé. Malgré une séroprévalence parfois élevée selon les régions du globe, le diagnostic de toxoplasmose dans un contexte d'immunodépression est trop souvent oublié, conduisant à amputer le pronostic et à diagnostiquer l'infection en période *post-mortem*. S'agissant parfois d'une course contre la montre, des moyens prophylactiques et diagnostiques permettent d'anticiper et de contrôler la mortalité élevée. Cette revue de la littérature nous a permis de pointer des éléments communs entre certains cas pourtant d'origine variée. La réalisation d'investigations approfondies des souches impliquées (génotypes, virulence) et de l'immunité du patient au moment du SAM et à distance de celui-ci permettrait d'éclairer la physiopathologie du SAM secondaire dans ce contexte.

V. Références

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 26 avr 2014;383(9927):1503-16.
2. Créput C, Galicier L, Oksenhendler E, Azoulay E. Syndrome d'activation lymphohistiocytaire : revue de la littérature, implications en réanimation. *Réanimation*. nov 2005;14(7):604-13.
3. Sepúlveda-Arias JC, Gómez-Marin JE, Bobić B, Naranjo-Galvis CA, Djurković-Djaković O. Toxoplasmosis as a travel risk. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 1 nov 2014;12(6, Part A):592-601.
4. Harpaz R, Dahl RM, Dooling KL. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults, 2013. *JAMA*. 20 déc 2016;316(23):2547-8.
5. Bodley Scott R, Robb-Smith AHT. HISTIOCYTIC MEDULLARY RETICULOSIS. *The Lancet*. juill 1939;234(6047):194-8.
6. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. sept 1979;44(3):993-1002.
7. Hadchouel M, Prieur A-M, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: Possible relationship to drugs or infection. *The Journal of Pediatrics*. 1 avr 1985;106(4):561-6.
8. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. sept 1997;29(3):157-66.
9. Ueda I, Kurokawa Y, Koike K, Ito S, Sakata A, Matsumora T, et al. Late-onset cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with missense perforin gene mutations. *American Journal of Hematology*. 2007;82(6):427-32.
10. Lu H, Simonetta F, Samii K, Juillet C. Syndrome d'activation macrophagique. *Forum Médical Suisse*. 12 juill 2017;17(2829):604-10.
11. Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. déc 2006;6(12):940-52.
12. Fiona Novotny, Federico Simonetta, Kaveh Samii, Yves Chalandon, Jacques Serratrice. Syndrome hémophagocytaire réactionnel [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-579/Syndrome-hemophagocytaire-reactionnel>
13. Jabado N, McCusker C, Basile G de S. Pediatric Hemophagocytic Syndromes: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 15 déc 2005;1(4):142-60.

14. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *British Journal of Haematology*. 2013;161(5):609-22.
15. Behrens EM, Canna SW, Slade K, Rao S, Kreiger PA, Paessler M, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome–like disease in mice. *J Clin Invest*. 1 juin 2011;121(6):2264-77.
16. Krebs P, Crozat K, Popkin D, Oldstone MB, Beutler B. Disruption of MyD88 signaling suppresses hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood*. 16 juin 2011;117(24):6582-8.
17. Dufourcq-Lagelouse R, Pastural E, Barrat FJ, Feldmann J, Le Deist F, Fischer A, et al. Genetic basis of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome (Review). *Int J Mol Med*. août 1999;4(2):127-33.
18. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial Haemophagocytic Reticulosis. *Arch Dis Child*. déc 1952;27(136):519-25.
19. Nehme N, Pachlopnik-Schmid J. Syndromes hémophagocytaires d'origine génétique. :12.
20. Meeths M, Horne A, Sabel M, Bryceson YT, Henter J-I. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatric Blood & Cancer*. 2015;62(2):346-52.
21. Erker C, Harker-Murray P, Talano J-A. Usual and Unusual Manifestations of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatric Clinics of North America*. 1 févr 2017;64(1):91-109.
22. Clark R, Griffiths GM. Lytic granules, secretory lysosomes and disease. *Current Opinion in Immunology*. 1 oct 2003;15(5):516-21.
23. Song Y, Dong Z, Luo S, Yang J, Lu Y, Gao B, et al. Identification of a compound heterozygote in LYST gene: a case report on Chediak-Higashi syndrome. *BMC Med Genet* [Internet]. 6 janv 2020 [cité 24 avr 2020];21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943916/>
24. Mancini AJ, Chan LS, Paller AS. Partial albinism with immunodeficiency: Griscelli syndrome: Report of a case and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. févr 1998;38(2):295-300.
25. Sefsafi Z, Hasbaoui BE, Kili A, Agadr A, Khattab M. Macrophage activation syndrome associated with griscelli syndrome type 2: case report and review of literature. *Pan Afr Med J* [Internet]. 25 janv 2018 [cité 4 mai 2020];29. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987098/>
26. Stephan J. L., Kone-Pault I., Galambrun RMouy R., Bader-Meunier B., AM prieur Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Nov;40: 1285-92.
27. Panchal N, Booth C, Cannons JL, Schwartzberg PL. X-Linked Lymphoproliferative Disease Type 1: A Clinical and Molecular Perspective. *Front Immunol* [Internet]. 4 avr 2018 [cité 8 mai 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893764/>

28. Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. /data/revues/02488663/v0023i09/02006732/ [Internet]. [cité 16 janv 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/10917>
29. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre M-H, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: Report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Care & Research*. 2003;49(5):633-9.
30. Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette J-C, Cacoub P. drug-induced hemophagocytosis. *The American Journal of Medicine*. mai 2002;112(7):592-3.
31. Shaaban H, Parikh N, Chang N-L, Altheeb Z, Maroules M, Gauchan D. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015;5(1):60.
32. Sailler L, Duchayne E, Marchou B, Brousset P, Pris J, Massip P, et al. Aspects étiologiques des hémophagocytoses réactionnelles: étude rétrospective chez 99 patients. *La Revue de Médecine Interne*. nov 1997;18(11):855-64.
33. Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur A-M. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 1 nov 2001;40(11):1285-92.
34. Henter J-I, Elinder G, Söder O, Öst Å. Incidence in Sweden and Clinical Features of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Acta Paediatrica*. avr 1991;80(4):428-35.
35. Aricò M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *British Journal of Haematology*. 2001;114(4):761-9.
36. Biank VF, Sheth MK, Talano J, Margolis D, Simpson P, Kugathasan S, et al. Association of Crohn's Disease, Thiopurines and Primary EBV Infection with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Pediatr*. nov 2011;159(5):808-12.
37. Niece JA, Rogers ZR, Ahmad N, Langevin A-M, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: Observations on ethnicity and race. *Pediatric Blood & Cancer*. 2010;54(3):424-8.
38. I N, F N-U, N K, K O. [A case of dengue fever with viral-associated hemophagocytic syndrome]. *Kansenshogaku Zasshi*. 1 janv 2009;83(1):60-3.
39. Garcia-Hejl C, Thefenne-Astier H, Navarrot J-C, Batjom E, Nicand E, Ricordel Y, et al. [Consciousness disorders and severe haemolytic anaemia in a patient coming from overseas]. *Pathol Biol*. juill 2008;56(5):314-8.
40. Larroche C. Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte : état des connaissances en 2003. 2003;15:8.
41. Emmenegger U, Reimers A, Frey U, Fux C, Bihl F, Semela D, et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly*. 4 mai 2002;132(17-18):230-6.
42. Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Réanimation*. juin 2009;18(4):284-90.

43. Smith KJ. Cutaneous Histopathologic, Immunohistochemical, and Clinical Manifestations in Patients With Hemophagocytic Syndrome. *Arch Dermatol*. 1 févr 1992;128(2):193.
44. Madkaikar M, Shabrish S, Desai M. Current Updates on Classification, Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH). *Indian J Pediatr*. mai 2016;83(5):434-43.
45. Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, Kozinetz CA, McClain KL. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*. janv 2011;56(1):154-5.
46. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. févr 2007;48(2):124-31.
47. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 13 oct 2011;118(15):4041-52.
48. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberg D, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood*. 5 mars 2015;125(10):1548-52.
49. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV. Ferritin for the Clinician. *Blood Rev*. mai 2009;23(3):95-104.
50. Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterology*. mars 2001;96(3):852-7.
51. Tseng Y-T, Sheng W-H, Lin B-H, Lin C-W, Wang J-T, Chen Y-C, et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1 juin 2011;44(3):191-7.
52. Wong K-F, Chan JKC. Reactive hemophagocytic syndrome—a clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. *The American Journal of Medicine*. 1 août 1992;93(2):177-80.
53. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol*. avr 1997;65(3):215-26.
54. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol*. févr 1991;18(1):29-33.
55. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol*. août 1997;66(2):135-51.
56. Larroche C. Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte. *Hématologie*. 12 nov 1998;4(5):374-80.
57. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(9):2613-20.

58. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatric Critical Care Medicine*. mai 2009;10(3):387–392.
59. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 21 déc 2006;166(2):95-109.
60. Wang S, Degar BA, Zieske A, Shafi NQ, Rose MG. Hemophagocytosis exacerbated by G-CSF/GM-CSF treatment in a patient with myelodysplasia. *American Journal of Hematology*. 2004;77(4):391-6.
61. Quesnel B, Catteau B, Aznar V, Bauters F, Fenaux P. Successful treatment of juvenile rheumatoid arthritis associated haemophagocytic syndrome by cyclosporin A with transient exacerbation by conventional-dose G-CSF. *British Journal of Haematology*. mai 1997;97(2):508-10.
62. Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *British Journal of Haematology*. 1996;93(3):572-5.
63. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 1 juill 2008;34(7):1177-87.
64. Costello R, Baccini V, Mazodier K, Kaplanski G, Le Treut T, Sébahoun G. Lymphohistiocytose hémophagocytaire. *EMC - Hématologie*. janv 2007;2(3):1-9.
65. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 1 nov 2008;47(11):1686-91.
66. G S, C R, S S, P V. Macrophage activation syndrome due to methotrexate in a 12-year-old boy with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1 mai 2004;31(5):1014-5; author reply 1015.
67. Ravelli A, Caria MC, Buratti S, Malattia C, Temporini F, Martini A. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1 avr 2001;28(4):865-7.
68. Emmenegger U, Spaeth PJ, Neftel KA, Imashuku S, Teramura T, Ishii E, et al. Intravenous Immunoglobulin for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? *JCO*. 15 janv 2002;20(2):599-601.
69. Makay B, Yılmaz Ş, Türkyılmaz Z, Ünal N, Ören H, Ünsal E. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008;50(2):419-21.
70. Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, Miyamoto T, Gondo H, Imashuku S, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. janv 2006;81(1):59-61.
71. Gong X. Effective Control of Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome With Chloroquine: *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. mai 2002;24(4):330-2.

72. Trottestam H, Berglöf E, Horne A, Onelöv E, Beutel K, Lehmborg K, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr. scand*. mars 2012;101(3):313-8.
73. Ferguson DJP. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. mars 2009;104(2):133-48.
74. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. avr 2012;25(2):264-96.
75. Dard C, Marty P, Brenier-Pinchart M-P, Garnaud C, Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, et al. Management of toxoplasmosis in transplant recipients: an update. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 3 juin 2018;16(6):447-60.
76. K F, D S-F. [The glideosome, a unique machinery that assists the Apicomplexa in gliding into host cells]. *Med Sci (Paris)*. 28 mai 2013;29(5):515-22.
77. Blader I, Coleman B, Chen C-T, Gubbels M-J. The lytic cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 years later. *Annu Rev Microbiol*. 15 oct 2015;69:463-85.
78. Bessi res, Marie-Hélène & Cassaing, Sophie & Fillaux, Judith & Berrebi, Alain. (2008). *Toxoplasmose et grossesse*. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2008.
79. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* Tachyzoites, Bradyzoites, and Sporozoites and Biology and Development of Tissue Cysts. *Clin Microbiol Rev*. avr 1998;11(2):267-99.
80. Lourido S. *Toxoplasma gondii*. *Trends in Parasitology*. 1 nov 2019;35(11):944-5.
81. Dubey JP. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology*. 1 juill 1998;28(7):1019-24.
82. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International Journal for Parasitology*. 1 nov 2000;30(12):1217-58.
83. Kijlstra A, Jongert E. Control of the risk of human toxoplasmosis transmitted by meat. *International Journal for Parasitology*. 1 oct 2008;38(12):1359-70.
84. Cook AJC, Holliman R, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control studyCommentary: Congenital toxoplasmosis—further thought for food. *BMJ*. 15 juill 2000;321(7254):142-7.
85. Torgerson PR, de Silva NR, F vre EM, Kasuga F, Rokni MB, Zhou X-N, et al. The global burden of foodborne parasitic diseases: an update. *Trends in Parasitology*. 1 janv 2014;30(1):20-6.
86. Haute Autorité de Santé- Diagnostic biologique de la toxoplasmose acquise du sujet immunocompétent (dont la femme enceinte), la toxoplasmose congénitale (diagnostic pré- et postnatal) et la toxoplasmose oculaire-Février 2017.
87. Anand R, Jones CW, Ricks JH, Sofarelli TA, Hale DC. Acute Primary Toxoplasmosis in Travelers Returning From Endemic Countries. *J Travel Med*. 1 janv 2012;19(1):57-60.

88. Sterkers Y, Varlet-Marie E, Cassaing S, Brenier-Pinchart M-P, Brun S, Dalle F, et al. Multicentric comparative analytical performance study for molecular detection of low amounts of *Toxoplasma gondii* from simulated specimens. *J Clin Microbiol.* sept 2010;48(9):3216-22.
89. Derouin F. Derouin F. Parasitoses des immunodéprimés. *Rev Prat* 2007;57:167-73.
90. Carole G. Haute Autorité de santé-Diagnostic de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés. 2017;87.
91. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_o.pdf.
92. Nelson M, Dockrell D, Edwards S, on behalf of the BHIVA Guidelines Subcommittee. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011: Table of Contents. *HIV Medicine.* sept 2011;12:1-5.
93. Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 déc 2008;14(12):1089-101.
94. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. *Toxoplasma* prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr Opin Infect Dis.* août 2015;28(4):283-92.
95. Martino R, Bretagne S, Rovira M, Ullmann AJ, Maertens J, Held T, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem transplantation. Report of a 5-year survey from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* mai 2000;25(10):1111-4.
96. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* janv 2016;84(1):22-33.
97. Bessi res M-H. Les infections parasitaires chez les transplantés. :7.
98. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet.* 12 juin 2004;363(9425):1965-76.
99. Desoubeaux G, Perret-Gallix K, Machet M-C, Sirinelli A, Bailly E, Van Langendonck N, et al. Toxoplasmic Cyst and Heart Transplant: A Case Report of Serological Reactivation in an Acute Graft Rejection Context. *Annales de Biologie Clinique [Internet].* 2012 [cité 6 sept 2020]; Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02444000>
100. Patrat-Delon S, Gangneux J-P, Lavou  S, Lelong B, Guiguen C, le Tulzo Y, et al. Correlation of Parasite Load Determined by Quantitative PCR to Clinical Outcome in a Heart Transplant Patient with Disseminated Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* juill 2010;48(7):2541-5.
101. Gourishankar S, Doucette K, Fenton J, Purych D, Kowalewska-Grochowska K, Preiksaitis J. The Use of Donor and Recipient Screening for *Toxoplasma* in the Era of Universal Trimethoprim Sulfamethoxazole Prophylaxis. *Transplantation.* avr 2008;85(7):980–985.

102. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor–derived infections - Clinical Microbiology and Infection [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60498-5/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60498-5/fulltext)
103. Schwartz BS, Mawhorter SD, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Parasitic Infections in Solid Organ Transplantation: Parasitic Infections in Solid Organ Transplantation. American Journal of Transplantation. mars 2013;13(s4):280-303.
104. Diagnostic biologique de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés - Patients infectés par le VIH, greffés de cellules souches hématopoïétiques et transplantés d'organe [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2770361/fr/diagnostic-biologique-de-la-toxoplasmose-chez-les-patients-immunodeprimes-patients-infectes-par-le-vih-greffes-de-cellules-souches-hematopoiétiques-et-transplantés-d-organe
105. Renoult E, Georges E, Biava MF, Hulin C, Frimat L, Hestin D, et al. Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review. Clin Infect Dis. avr 1997;24(4):625-34.
106. Briand PY, Gangneux JP, Favaretto G, Ly-Sunnaram B, Godard M, Robert-Gangneux F, et al. Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique. Annales de Biologie Clinique. 14 mars 2008;66(2):199-205.
107. Arayıcı S, Sarı FN, Yaralı N, Öncel MY, Kadioğlu Şimşek G, Uras N, et al. Toxoplasmosis-Associated Hemophagocytosis in a Preterm Newborn. Turk J Haematol. sept 2014;31(3):309-10.
108. Rivas de la Lastra E, Sagel E, Acevedo D, Arias J, Sierra I. [Benign hemophagocytic syndrome. First confirmed case in Panama]. Rev Med Panama. janv 1989;14(1):38-43.
109. Rioualen S, Dufau J, Flatres C, Lavenant P, Misery L, Roué J-M. DRESS compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique chez un nourrisson traité pour une toxoplasmose congénitale. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 1 déc 2017;144(12):784-7.
110. Arslan F, Batirel A, Ramazan M, Ozer S, Mert A. Macrophage activation syndrome triggered by primary disseminated toxoplasmosis. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 1 déc 2012;44(12):1001-4.
111. Yang Y, Zuo W, Hu J, Esch G, Zuo Y. Hemophagocytic Syndrome as Uncommon Presentation of Disseminated Toxoplasmosis in an Immunocompetent Adult from Chinese Kunming. The American journal of tropical medicine and hygiene. 18 mars 2013;88.
112. Gay J, Gendron N, Verney C, Joste V, Dardé M-L, Loheac C, et al. Disseminated toxoplasmosis associated with hemophagocytic syndrome after kidney transplantation: A case report and review. Transplant Infectious Disease. 2019;21(5):e13154.
113. Rostaing L, Baron E, Fillola O, Roques C, Durand D, Massip P, et al. Toxoplasmosis in two renal transplant recipients: diagnosis by bone marrow aspiration. Transplant Proc. avr 1995;27(2):1733-4.
114. Karras A, Thervet E, Legendre C, France for the GC de transplantation d'Ile de. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. Transplantation. janv 2004;77(2):238–243.

115. Segall L, Moal M-C, Doucet L, Kergoat N, Bourbigot B. Toxoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome in renal transplantation. *Transplant International*. 2006;19(1):78-80.
116. Hébraud B, Kamar N, Borde J-S, Bessièrès M-H, Galinier M, Rostaing L. Unusual presentation of primary toxoplasmosis infection in a kidney-transplant patient complicated by an acute left-ventricular failure. *NDT Plus*. déc 2008;1(6):429-32.
117. Lerolle N, Laanani M, Rivière S, Galicier L, Coppo P, Meynard J-L, et al. Diversity and combinations of infectious agents in 38 adults with an infection-triggered reactive haemophagocytic syndrome: a multicenter study. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 mars 2016;22(3):268.e1-268.e8.
118. Guillaume M-P, Driessens N, Libert M, De Bels D, Corazza F, Karmali R. Hemophagocytic syndrome associated with extracerebral toxoplasmosis in an HIV-infected patient. *European Journal of Internal Medicine*. 1 nov 2006;17(7):503-4.
119. Blanche P, Robert F, Dupouy-Camet J, Sicard D. Toxoplasmosis-Associated Hemophagocytic Syndrome in a Patient with AIDS: Diagnosis by the Polymerase Chain Reaction. *Clin Infect Dis*. 1 nov 1994;19(5):989-989.
120. Grateau G, Bachmeyer C, Blanche P, Jouanne M, Tulliez M, Galland C, et al. Haemophagocytic syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus: Nine cases and a review. *Journal of Infection*. mai 1997;34(3):219-25.
121. Meireles M, Souto Moura C, França M. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Opening Pandora's Box [Internet]. Vol. 2017, *Case Reports in Infectious Diseases*. Hindawi; 2017 [cité 27 mai 2020]. p. e5409254. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/criid/2017/5409254/>
122. Duband S, Cornillon J, Tavernier E, Dumollard J-M, Guyotat D, Péoc'h M. Toxoplasmosis with hemophagocytic syndrome after bone marrow transplantation: diagnosis at autopsy. *Transplant Infectious Disease*. 2008;10(5):372-4.
123. De Bock R, Middelheim AZ. Febrile neutropenia in allogeneic transplantation. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 oct 2000;16(2):177-80.
124. Brinkman K, Debast S, Sauerwein R, Ooyman F, Hiel J, Raemaekers J. Toxoplasma retinitis/encephalitis 9 months after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. mars 1998;21(6):635-6.
125. Kator S, Zurko J, Webb BJ, Balatico MA, Clayton F, Palmer CA, et al. Disseminated toxoplasmosis and haemophagocytic lymphohistiocytosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy. *British Journal of Haematology*. 2020;189(1):e4-6.
126. Salaün H, Duriez F, Benseddik Z, Mantzarides M, Micléa J-M, Vignot S. Syndrome d'activation macrophagique, primo-infection toxoplasmose et lymphome T. *Hématologie*. 1 nov 2016;22(6):439-44.
127. Sanchez-Petitto G, Holtzman NG, Bukhari A, Brown M, Morales MK, Koka M, et al. Toxoplasma-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis after haploidentical allogeneic stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2020;22(2):e13242.

128. Dardé ML. *Toxoplasma gondii* , “new” genotypes and virulence. *Parasite*. sept 2008;15(3):366-71.
129. Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiol (Oxf)*. avr 2015;213(4):828-45.
130. Carme B, Demar M, Ajzenberg D, Dardé ML. Severe Acquired Toxoplasmosis Caused by Wild Cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. avr 2009;15(4):656-8.
131. Mercier A, Devillard S, Ngoubangoye B, Bonnabau H, Bañuls A-L, Durand P, et al. Additional Haplogroups of *Toxoplasma gondii* out of Africa: Population Structure and Mouse-Virulence of Strains from Gabon. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2 nov 2010;4(11):e876.
132. Loeuillet C, Mondon A, Kamche S, Curri V, Boutonnat J, Cavaillès P, et al. *Toxoplasma* Hypervirulence in the Rat Model Parallels Human Infection and Is Modulated by the Toxo1 Locus. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2019 [cité 24 oct 2020];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00134/full>
133. Simon S, de Thoisy B, Mercier A, Nacher M, Demar M. Virulence of atypical *Toxoplasma gondii* strains isolated in French Guiana in a murine model. *Parasite* [Internet]. [cité 24 oct 2020];26. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6757855/>
134. Paris L. 106 - Toxoplasmosis. In: Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson NE, Endy TP, éditeurs. *Hunter’s Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition)* [Internet]. London: Content Repository Only!; 2020 [cité 25 oct 2020]. p. 803-13. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032355512800106X>
135. Netgen. Immunité cellulaire : les leçons de la transplantation de moelle osseuse allogénique (TMO) [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2380/21963>
136. Castermans E, Hannon M, Drion P, Geenen V, Beguin Y, Baron F. Reconstitution du système immunitaire après allogreffe de cellules souches h é m a t o p o ĩ é t i q u e s. *Rev Med Liège*. 2009;7.
137. Miroux C, Moralès O, Ghazal K, Othman S, Launoit Y, Pancré V, et al. In Vitro Effects of Cyclosporine A and Tacrolimus on Regulatory T-Cell Proliferation and Function. *Transplantation*. 28 juin 2012;94:123-31.
138. Descamps V, Ranger-Rogez S, Musette P, Barbaud A. Le DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): une synergie médicaments-virus qui peut conduire en réanimation. *Réanimation*. mai 2011;20(3):223-7.
139. Sterkers G, Pirenne-Ansart H, Eljaafari-Corbin A, Aujard Y. Le système immunitaire à la naissance : entre l’apprentissage du soi et du non-soi. *Med Sci (Paris)*. 1993;9(3):307.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : Bouarouro

Prénom : Youssef

Titre de la thèse : Toxoplasmose et Syndrome d'activation macrophagique : revue de la littérature.

Mots-clés : Syndrome d'activation macrophagique – Hémophagocytose - Toxoplasmose disséminée-Toxoplasmose.

Introduction. Les cas de syndromes d'activation macrophagique (SAM) secondaires à une infection par une toxoplasmose sont très rares, et touche une population hétérogène de patients. L'objectif de ce travail était d'établir une revue de la littérature des cas de toxoplasmoses compliquées d'un syndrome d'activation macrophagique.

Matériels et méthodes. Après avoir saisi sur la base de données Medline les mots clés suivants - « hemophagocytic syndrome », « syndrome d'activation macrophagique », « hemophagocytosis », « macrophage activation syndrome », « toxoplasmosis », « toxoplasmose disséminée » et « lymphohistiocytosis » -, nous avons regroupé les cas de la littérature afin d'en faire ressortir des éléments communs et mettre en lumière de futures voies de recherche pour comprendre la physiopathologie de cette complication de la toxoplasmose.

Résultats. Les cas de toxoplasmose associée à un SAM recensés dans la littérature sont au nombre de 26, majoritairement des patients immunodéprimés. Ils concernent 4 cas pédiatriques, et 22 cas adultes dont 2 cas immunocompétents, 10 patients séropositifs vis-à-vis du VIH, 6 cas de patients transplantés rénaux, et 4 cas dans un contexte de néoplasie hématologique. Le taux de mortalité imputable au SAM, tous cas confondus, était de 57%. L'immunocompétence ne semble pas être un facteur protecteur avec 100% de mortalité chez l'adulte. Le SAM peut apparaître aussi bien dans un contexte de primo-infection que dans un contexte de réactivation de l'infection toxoplasmique. Dans cette revue, le pourcentage de cas de toxoplasmose diagnostiqués *post-mortem* était de 29%.

Conclusion. Les retards diagnostique et thérapeutique assombrissent le pronostic de la maladie. L'origine géographique des cas rapportés est large. Cependant, le nombre de cas rapportés est plus important en France. Nous sommes ici confrontés à un probable biais de publication. Malgré une séroprévalence parfois élevée selon les régions du globe, le diagnostic de toxoplasmose dans un contexte d'immunodépression est trop souvent oublié, conduisant à amputer le pronostic et à diagnostiquer l'infection en période *post-mortem*. Cette revue de la littérature nous a permis de pointer des éléments communs entre certains cas pourtant d'origine variée. La réalisation d'investigations approfondies des souches impliquées (génotypes, virulence) et de l'immunité du patient au moment du SAM et à distance de celui-ci permettrait d'éclairer la physiopathologie du SAM secondaire dans ce contexte.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur ALIOUAT El-Moukhtar, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Monsieur le Docteur LEROY Jordan, Faculté de Médecine et CHU de Lille

Membre extérieur : Madame le Docteur PUCALOWSKI Christine, Centre Hospitalier de Lens

Directeur de Thèse : Madame le Docteur CORNU Marjorie, Faculté de Médecine et CHU de Lille