



# Fièvre, adénopathie: une situation clinique de toxoplasmose aiguë chez une patiente immunocompétente

Rev Med Suisse 2014; 10: 2264-70

**N. Kaparos**  
**B. Favrat**  
**V. D'Acremont**

## Fever and lymphadenopathy: acute toxoplasmosis in an immunocompetent patient

Toxoplasmosis is an infectious disease caused by the intracellular parasite *Toxoplasma gondii*. In Switzerland about a third of the population has antibodies against this pathogen and has thus already been in contact with the parasite or has contracted the disease. Immunocompetent patients are usually asymptomatic (80-90%) during primary infection. The most common symptom is neck or occipital lymphadenopathy. Serology is the diagnostic gold standard in immunocompetent individuals. The presence of IgM antibodies is however not sufficient to make a definite diagnosis of acute toxoplasmosis. Distinction between acute and chronic toxoplasmosis requires additional serological tests (IgG avidity test). If required, the most used and probably most effective treatment is the combination of pyrimethamine and sulfadiazine, with folinic acid.

La toxoplasmose est une maladie infectieuse causée par le parasite intracellulaire *Toxoplasma gondii*. En Suisse, environ un tiers de la population a des anticorps contre cet agent pathogène et a donc déjà été en contact avec le parasite ou a déjà contracté la maladie. Les patients immunocompétents sont habituellement asymptomatiques (80 à 90%) pendant l'infection primaire. Le symptôme le plus fréquent est l'adénopathie cervicale ou occipitale. La sérologie est le test diagnostique de référence chez les sujets immunocompétents. La présence d'anticorps IgM n'est cependant pas suffisante pour établir avec certitude le diagnostic de toxoplasmose aiguë. La distinction entre une toxoplasmose aiguë et chronique nécessite des tests sérologiques complémentaires (l'avidité en IgG). Si nécessaire, le traitement le plus utilisé et probablement le plus efficace est la combinaison de pyriméthamine et de sulfadiazine, avec acide folinique.

## INTRODUCTION

*Toxoplasma gondii* est un parasite intracellulaire infectant un tiers de la population mondiale.<sup>1</sup> La présentation clinique varie en fonction du contexte clinique et du status immunitaire du patient. Les patients immunocompétents sont habituellement

asymptomatiques (90%) pendant l'infection primaire. Les symptômes grippaux non spécifiques et l'adénopathie sont les présentations cliniques les plus fréquentes chez les 10% restants. Cet article se limite aux diagnostics clinique et de laboratoire, au diagnostic différentiel ainsi qu'aux complications de la toxoplasmose chez les sujets immunocompétents.

## CAS CLINIQUE

Une patiente de 44 ans, en bonne santé habituelle, consulte en raison d'une fièvre vespérale montant jusqu'à 38,3° depuis trois mois, associée à une fatigue importante. Il n'y a pas de notion de perte pondérale ou de transpirations nocturnes. Elle possède deux chats comme animaux domestiques. Il n'y a pas de notion de voyage au cours des dernières années. L'examen clinique révèle des adénopathies cervicales bilatérales, mobiles et indolores. Le diamètre de chaque ganglion est aux alentours d'1 cm. Il faut noter l'absence d'adénopathie inguinale ou axillaire. Les examens sérologiques initiaux pour *Epstein-Barr virus* (EBV), *Cytomégalo virus* et VIH s'avèrent négatifs. Finalement, une sérologie anti-*T gondii* IgM et IgG se révèle positive. La patiente se plaint d'une persistance de la symptomatologie avec répercussion dans les activités de la vie quotidienne. Est-ce une toxoplasmose aiguë? Un traitement est-il indiqué?

Les résultats sérologiques obtenus en complément de l'anamnèse et de l'examen clinique suggèrent le diagnostic d'une toxoplasmose aiguë. Etant donné que le traitement antibiotique n'est indiqué que chez les patients immunocompétents avec des symptômes sévères et chez les patients immuno-



**Tableau 1. Causes d'adénopathies périphériques<sup>9,15</sup>**

\* Le test diagnostique n'est pas indiqué lorsque l'infection est rare (il est recommandé de consulter un spécialiste).  
TPHA: Treponema Pallidum Hemagglutininations Assay.

Infectieuses		Test diagnostique*	Localisation des adénopathies
<b>Bactéries</b>	Pharyngite à streptocoques du groupe A ou à fusospirochètes	Test rapide Strepto A et/ou culture de frottis pharyngé	Régionale (cervicale)
	Scarlatine	Clinique et test rapide Strepto A sur frottis pharyngé	Régionale ou générale
	Infection de la peau et tissus mous	Frottis de la lésion	Régionale
	Syphilis	Test rapide ou test tréponémique conventionnel (par exemple, TPHA)	Régionale ou générale
	Maladie des griffes de chat	Corrélation entre la précocité de l'infection et l'élévation des IgG	Régionale
	Rickettsiose, maladie de Lyme, chancre mou, lymphogranulome vénérien, fièvre par morsure de rat, tularémie, diphtérie, anthrax, peste		Régionale
	Fièvre typhoïde, brucellose, leptospirose		Générale
	Mélioïdose		Régionale ou générale
<b>Virus</b>	VIH	Test rapide ou sérologique	Générale
	Epstein-Barr (EBV)	Elévation des IgM-VCA	Générale
	Cytomégalovirus (CMV)	Plus l'avidité des IgG est élevée, plus l'infection est ancienne	Générale
	Herpès simplex (HSV1 et 2)	PCR sur frottis d'une lésion cutanée	Régionale ou générale
	Human herpesvirus 6 (HHV6)	PCR sur le sang	Générale
	Rougeole	Anticorps IgM dès 3 jours après l'apparition de l'exanthème	Générale
	Rubéole	Anticorps IgM dès 4 jours après l'apparition de l'exanthème	Générale
	Fièvre pharyngoconjonctivale et kératoconjonctivite épidémique (adénovirus types 3, 7, 8 et 19)	Clinique	Régionale
	Fièvre Dengue	Test rapide antigène/anticorps	Générale
	West Nile, fièvre de Lassa		Générale
<b>Mycobactéries</b>	Tuberculose ganglionnaire	T-spot, cytoponction ou biopsie	Régionale
	Autres mycobactéries		Régionale
	Tuberculose miliaire	T-spot, radiologie	Générale
<b>Champignons</b>	Histoplasmosse		
	Coccidioïdomycose		
	Cryptococcose		
<b>Protozoaires</b>	Toxoplasmose	Plus l'avidité des IgG est élevée, plus l'infection est ancienne	Régionale ou générale
	Maladie de Chagas	Test rapide ou sérologie	Générale
	Leishmaniose viscérale		Générale
	Trypanosomiase africaine (maladie du sommeil)		Régionale ou générale
<b>Helminthes</b>	Filariose lymphatique		Générale
	Loase et onchocercose (cécité des rivières)		Régionale
<b>Néoplasiques</b>			
	Métastase	Investigations ciblées	Régionale ou générale
	Lymphome	Investigations ciblées	Régionale ou générale
	Leucémie	Investigations ciblées	Générale



**Tableau 1. (Suite)**

Infectieuses		Test diagnostique*	Localisation des adénopathies
Autres			
Lympho-proliférative	Maladie lymphoproliférative auto-immune		Générale
Immunologique	Maladie sérique		Générale
	Réaction médicamenteuse	Anamnèse	Générale
Endocrine	Hypothyroïdisme	Bilan thyroïdien	Générale

compromis, aucune antibiothérapie n'a été introduite. La patiente a reçu un traitement symptomatique qui a permis une amélioration progressive de la symptomatologie et la disparition de l'adénopathie.

## DISCUSSION

La toxoplasmose est une maladie infectieuse causée par le parasite intracellulaire *Toxoplasma gondii*. Etant donné que ce parasite infecte un tiers de la population mondiale, la toxoplasmose est une des plus fréquentes zoonoses chez l'être humain.<sup>1</sup> Les humains sont infectés par ingestion ou manipulation de viande crue ou peu cuite ou d'aliments et d'eau contaminés, par transfusion érythrocytaire ou leucocytaire, par transplantation et par transmission verticale.

La prévalence de la toxoplasmose humaine varie géographiquement entre 14 et 75%.<sup>2</sup> En Suisse, environ un tiers de la population a des anticorps contre l'agent pathogène et a donc déjà été en contact avec le parasite ou a déjà contracté la maladie. La séroprévalence augmente avec l'âge, sans différence entre les sexes,<sup>3</sup> et est plus importante dans les climats chauds et humides. Plusieurs recherches ont montré que la possession de chats comme animaux domestiques n'augmente pas le risque d'infection à *Toxoplasma gondii*.<sup>4</sup> Cependant, d'autres études révèlent un risque plus élevé.<sup>5</sup> A noter que durant les dernières décennies, la prévalence des anticorps à *Toxoplasma gondii* a progressivement diminué dans différents pays, suite à l'amélioration de l'hygiène et de la qualité du réseau des eaux, malgré le fait que le comportement alimentaire des populations reste stable. La présentation clinique varie en fonction du contexte clinique et du status immunitaire du patient. L'infection primaire à *Toxoplasma gondii* chez les personnes immunocompétentes est asymptomatique dans 80 à 90% des cas.<sup>6</sup> Le symptôme le plus fréquent est l'adénopathie cervicale ou occipitale.<sup>7</sup> Le ganglion est alors indolore, non fluctuant et de taille modérée. L'adénopathie disparaît habituellement en quatre à six semaines. Cependant, la persistance d'une adénopathie chronique est possible.<sup>8</sup> Une symptomatologie générale avec fièvre, frissons et transpirations peut être présente mais est généralement discrète. Céphalées, myalgies, pharyngite, éruption cutanée maculopapuleuse et hépato-splénomégalie sont également décrites. La plupart des patients immunocompétents présentent une évolution bénigne, autolimitée à une durée de quatre à six semaines, et se prolonge rarement au-delà d'une année.

La toxoplasmose est une importante infection opportuniste chez les patients immunocompromis (par exemple, infectés par le VIH, transplantés). Le système nerveux central est le plus fréquemment affecté avec une encéphalite de présentation clinique variable, mais il existe aussi des cas de chorioretinite, pneumonite et défaillance multisystémique.

### Quelle sont les étiologies possibles pour une adénopathie périphérique localisée?<sup>9</sup>

La différence entre un ganglion et une adénopathie est déterminée par la taille, la forme et la localisation. La taille égale ou inférieure à 1 cm de longueur, la forme ovale régulière et la localisation sous-mandibulaire ou inguinale sont en faveur d'un ganglion pouvant être considéré comme physiologique.

L'anamnèse, l'évolution de la symptomatologie et l'examen physique sont primordiaux pour notre diagnostic différentiel. Les causes d'une adénopathie périphérique isolée sont présentées dans le **tableau 1**.

Une adénopathie de petite taille, unique, non ferme, localisée ailleurs qu'en territoire sus-claviculaire, chez un patient immunocompétent, est a priori banale et pourra être simplement suivie cliniquement pendant quelques semaines.

Selon les éléments cliniques obtenus, une étiologie est suspectée, nécessitant un bilan de confirmation qui doit être adapté (**tableau 2**).<sup>10</sup> Dans un premier temps, il faut activement rechercher une lésion cutanée ou muqueuse pouvant être à l'origine du ganglion et faire un prélèvement local par frottis de la lésion à la recherche de staphylocoques, streptocoques ou d'une bactérie plus rare. En l'absence de lésion, on peut effectuer un bilan sanguin de base (formule sanguine, CRP et tests hépatiques) pour voir si une origine pyogène est possible ou non. Ensuite, on doit cibler les investigations sur les infections les plus fréquentes en utilisant la méthode diagnostique la plus appropriée : tests rapides ou sérologiques pour EBV, CMV, toxoplasmose, VIH, et syphilis ; dans un deuxième temps : maladie de Lyme et agent de la maladie des griffes de chat ; selon le contexte et la localisation du ganglion : tuberculose, *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria Gonorrhoeae* (par PCR pour ces deux dernières infections).

En cas de suspicion d'un processus néoplasique, on doit écarter initialement une origine hématologique (lymphome, leucémie). Ensuite, les investigations radiologiques ciblées sur l'organe drainé en parallèle avec une biopsie (biopsie-exérèse ou cytoponction à l'aiguille fine) peuvent être organisées.



**Tableau 2. Investigations paracliniques des lymphadénopathies<sup>9,10</sup>**

EBV: virus d'Hepstein-Barr; CMV: cytomégalovirus.

	Examens 1 <sup>re</sup> ligne	Examens 2 <sup>e</sup> ligne
<b>Origine infectieuse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formule sanguine complète</li> <li>Protéines de la phase aiguë (CRP)</li> <li>Tests de la fonction hépatique</li> <li>Eventuellement hémocultures si fièvre</li> <li>Tests sérologiques par la méthode la plus appropriée pour les infections les plus fréquentes (EBV, CMV, toxoplasmose, VIH, syphilis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tests sérologiques par la méthode la plus appropriée pour les infections plus rares</li> <li>Cultures d'une cytoponction du ganglion</li> <li>Mantoux, T-spot</li> </ul>
<b>Origine néoplasique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening lymphome/ leucémie</li> <li>Bilan radiologique centré sur l'organe drainé</li> </ul>	Biopsie
<b>Origine immunologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticorps antinucléaires</li> <li>Facteur rhumatoïde</li> </ul>	Biopsie

### Comment peut-on établir le diagnostic de la toxoplasmose: la présence d'IgM à la sérologie est-elle une certitude d'une infection récente?

La toxoplasmose est diagnostiquée indirectement par des méthodes sérologiques et directement par PCR, culture et histopathologie (tableau 3).

La sérologie est le test diagnostique de référence chez les sujets immunocompétents en raison de sa bonne performance et de son faible coût. Etant donné que la symptomatologie est le plus souvent subclinique, le diagnostic est souvent basé sur des tests sérologiques positifs. On utilise ces tests pour détecter différentes classes d'anticorps, IgG, IgM, IgA et IgE. Les anticorps IgM sont détectables une semaine après l'infection aiguë et restent élevés pendant des mois ou des années.<sup>11</sup> Par conséquent, la simple présence d'anticorps IgM n'est pas suffisante pour établir le diagnostic de toxoplasmose aiguë. Les anticorps IgG apparaissent environ deux semaines après l'infection et atteignent leur titre maximum après six à huit semaines, avec une régression progressive au cours des deux années qui suivent. Il est donc nécessaire de mesurer l'avidité des IgG (*IgG avidity test*) afin de différencier une infection acquise récemment d'une plus ancienne. Ce test est basé sur le principe que les anticorps IgG initialement produits se lient moins avidement à l'antigène que les anticorps IgG produits tardivement.<sup>12</sup> La présence d'anticorps avec avidité élevée confirme une toxoplasmose acquise anciennement (plus de trois à cinq mois).<sup>13</sup> Ce test prend donc toute son importance chez les femmes enceintes dans le premier trimestre pour écarter une infection récente. La présence d'une avidité en IgG faible peut généralement être interprétée comme une infection récente; cependant, la réponse immunologique met parfois plus de temps pour être mature chez certaines personnes.<sup>14</sup>

Les tests directs, qui peuvent être utilisés en particulier chez les patients immunocompromis, sont l'amplification par PCR de *T. gondii* (du gène *35-fold B1*), la culture de *T.*

*gondii* dans le sang ou les liquides biologiques et la mise en évidence du parasite par histopathologie. La PCR peut en particulier être utilisée dans le liquide amniotique pour confirmer une infection fœtale. Les autres tests sont présentés dans le tableau 3.

### TRAITEMENT

Les patients immunocompétents (enfants, adultes et femmes non enceintes) sont habituellement asymptomatiques (90%) et ne nécessitent pas de traitement, à moins que le patient présente une persistance de la symptomatologie ou des complications sévères (myocardite, polymyosite, pneumonite, hépatite, encéphalite). Si nécessaire, le traitement est administré pendant deux à quatre semaines

**Tableau 3. Tests diagnostiques pour la toxoplasmose**

Détection indirecte
<b>Type d'anticorps détecté</b>
<b>Anticorps IgM</b> 1 semaine après l'infection aiguë et restent élevés pendant des mois ou des années après l'infection aiguë
<b>Anticorps IgA et IgE</b> Cinétique plus courte que les anticorps IgM, mais ils persistent malgré tout pendant des mois
<b>Anticorps IgG</b> 2 semaines après l'infection avec maximum après 6-8 semaines et régression progressive au cours des 2 années suivantes
<b>Type de sérologie</b>
<b>Enzyme immunoassays (EIA)</b> Méthode la plus souvent utilisée pour détecter les IgM et IgG, qui a cependant le désavantage d'être peu standardisée (variation de la qualité des anticorps)
<b>Indirect fluorescent essay test (IFA)</b> Méthode parfois utilisée pour détecter les IgM et IgG, mais qui produit des faux positifs en présence d'anticorps antinucléaires ou de facteur rhumatoïde et des faux négatifs en cas de titres bas des anticorps IgG
<b>Immunsorbent agglutination assay (ISAGA)</b> Méthode hautement spécifique pour détecter les IgM et IgG, mais qui nécessite une expertise avancée (elle n'est pas automatisée)
<b>IgG avidity test</b> Test de confirmation qui mesure l'avidité des IgG; si cette avidité est élevée, ceci indique que la toxoplasmose a été acquise il y a au moins 3 à 5 mois
<b>Sabin-Feldman dye test (DT)</b> Test de référence, sensible, spécifique et quantitatif mais effectué seulement dans des centres spéciaux (nécessite des parasites vivants)
Détection directe
<b>PCR</b> Parfois positive dans le sang pendant l'infection aiguë, mais sensibilité très variable. La sensibilité est meilleure sur d'autres types de prélèvements (ganglionnaire, liquide céphalorachidien...)
<b>Culture du sang</b> Nécessite des parasites vivants (infection aiguë) et plusieurs semaines avant d'avoir un résultat (utilisée parfois chez les nouveau-nés)
<b>Histopathologie</b> Coloration des tachyzoïtes (indiquant plutôt une infection aiguë) et des cystes (infection latente ou réactivation). Méthode cependant peu sensible pour l'adénopathie. Peut être complétée par de l'immunohistochimie



selon l'évolution clinique et est le même que celui utilisé pour les patients immunocompromis mais à dose plus faible, c'est-à-dire de la pyriméthamine (dose de charge de 100 mg, puis 25 à 50 mg par jour) avec soit de la sulfadiazine (4 fois 500 à 1000 mg par jour), soit de la clindamycine (4 fois 300 mg par jour). En cas de contre-indication, le co-trimoxazole peut être utilisé. De l'acide folique doit être administré à tous les patients sous pyriméthamine.

## CONCLUSION

Une fièvre d'origine inconnue associée à une adénopathie pose la suspicion d'une toxoplasmose, compte tenu qu'un tiers de la population mondiale est infecté par le parasite *Toxoplasma gondii*. La présentation clinique est le plus souvent subclinique et le diagnostic est basé sur des tests sérologiques. Etant donné que les anticorps IgM sont détectables une semaine après l'infection aiguë et restent élevés longtemps, la distinction entre une toxoplasmose aiguë et chronique nécessite des tests sérologiques complémentaires. Le test d'avidité pour les IgG permet de savoir si l'infection a été acquise il y a plus de trois à cinq mois ou non. Le traitement est indiqué seulement aux patients immunocompromis ou immunocompétents avec des symptômes persistants ou sévères. ■

## Implications pratiques

- > Un tiers de la population mondiale est infecté par le parasite *Toxoplasma gondii*
- > L'infection primaire à *Toxoplasma gondii* chez les personnes immunocompétentes est asymptomatique dans 80 à 90% des cas
- > Des symptômes grippaux non spécifiques, des adénopathies cervicales symétriques, et de rares complications (myocardite, polymyosite, pneumonite, hépatite ou encéphalite) peuvent être associés à l'infection primaire
- > Etant donné que les anticorps IgM sont détectables une semaine après le début de la toxoplasmose aiguë et restent élevés pendant des mois ou des années, leur présence ne suffit pas à établir un diagnostic de toxoplasmose aiguë
- > Le test d'avidité pour les IgG permet de savoir si l'infection a été acquise il y a plus de trois à cinq mois ou non. La présence d'une avidité en IgG faible peut être interprétée comme une infection récente
- > Chez les patients immunocompétents, le traitement est rarement nécessaire, à moins que les symptômes persistent ou soient sévères

## Adresses

Dr Nikolaos Kaparos  
Pr Bernard Favrat  
Centre de médecine générale  
Dr Valérie D'Acromont  
Centre de vaccination et de médecine des voyages  
PMU, 1011 Lausanne  
kaparosn@yahoo.gr  
bernard.favrat@chuv.ch  
valerie.dacromont@chuv.ch

Institut suisse de médecine tropicale  
et de santé publique (VD)  
Université de Bâle  
Socinstrasse 57, 4002 Bâle

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Bibliographie

- 1 Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Vol. 2. Philadelphia PA: Elsevier Health Science, 2005.
- 2 Petersen E, Dubey JP. Biology of toxoplasmosis. In: Joynson DHM, Wreghitt TG, editors. Toxoplasmosis: A comprehensive clinical guide 2001. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001;1-42.
- 3 Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004;363:1965-76.
- 4 Flegr J, Hrdá S, Tachezy J. The role of psychological factors in questionnaire-based studies on routes of human toxoplasmosis transmission. Cent Eur J Public Health 1998;6:45-50.
- 5 Jones JL, Dargelas V, Roberts J, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. Clin Infect Dis 2009;49:878-84.
- 6 Remington JS. Toxoplasmosis in the adult. Bull N Y Acad Med 1974;50:211.
- 7 McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. Rev Infect Dis 1987;9:754.
- 8 Sheagren JN, Lunde MN, Simon HB. Chronic lymphadenopathic toxoplasmosis. A case with marked hyperglobulinemia and impaired delayed hypersensitivity responses during active infection. Am J Med 1976;60:300.
- 9 \* Bille J, Pusztaszeri M. Docteur, j'ai un ganglion. Rev Med Suisse 2009;5:710-5.
- 10 \* Docteur, j'ai... Stratégies diagnostiques et thérapeutiques en médecine ambulatoire; 3<sup>e</sup> édition. Chêne-Bourg: Éditions médecine et hygiène, 2008.
- 11 Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: Implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. Epidemiol Infect 2004;132:541-8.
- 12 \* Hedman K, Lappalainen M, Seppä I, Makela O. Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. J Infect Dis 1989;159:736-40.
- 13 \* Lienhard R. Pièges en sérologie infectieuse. Rev Med Suisse 2011;7:1964-7.
- 14 \* Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. J Clin Microbiol 2004;42:941-5.
- 15 Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Edited by Gerald L, Mandell, John E. Bennett, and Raphael Dolin, 7th ed, 2 vols, 4328 pp. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2009.

\* à lire

\*\* à lire absolument