

Toxoplasmose et cancer : connaissances actuelles et perspectives de recherche

Toxoplasmosis and Cancer: Current Knowledge and Research Perspectives

M. Vittecoq · F. Thomas

Reçu le 4 mars 2016 ; accepté le 25 mai 2016
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2016

Résumé La toxoplasmose, causée par le protozoaire *Toxoplasma gondii*, est une des parasitoses les plus répandues, puisqu'on estime qu'elle affecte un tiers de la population humaine mondiale. De nombreuses études tendent à démontrer que l'infection peut entraîner des effets néfastes importants tels que favoriser la schizophrénie et les troubles bipolaires. De plus, deux études ont récemment mis en évidence une corrélation positive entre la prévalence des tumeurs malignes du cerveau et celle des infections à *T. gondii* à l'échelle nationale et internationale. Ces études étant corrélatives, elles ne démontrent pas de lien causal et appellent d'autres recherches qui pourraient mettre en lumière les éventuels mécanismes qui sous-tendent l'association entre *T. gondii* et tumeurs cérébrales.

Mots clés *Toxoplasma gondii* · Tumeurs cérébrales · Géographie médicale

Abstract Toxoplasmosis, caused by *Toxoplasma gondii*, is one of the most prevalent parasitic diseases; it is estimated to affect a third of the world's human population. Many studies showed that latent toxoplasmosis may cause in some patients significant adverse effects including schizophrenia and bipolar disorders. In addition, two recent studies highlighted a positive correlation between the prevalence of brain tumors and that of *T. gondii* at national and international scale. These studies are correlative, thus they do not demonstrate

a causal link between *T. gondii* and brain tumors. Yet, they call for further research that could shed light on the possible mechanisms underlying this association.

Keywords *Toxoplasma gondii* · Brain tumor · Medical geography

Introduction

La toxoplasmose est une des parasitoses les plus répandues au monde : au moins un tiers de la population humaine mondiale serait touché [11]. Elle est causée par un protozoaire intracellulaire *Toxoplasma gondii*. Les prévalences sont très variables d'un pays à l'autre. En France d'après une étude réalisée en 2010 sur les femmes enceintes, 36,7 % de la population possède des anticorps spécifiques à *T. gondii*, [20], tandis que selon le même type d'étude mené en 2005 moins de 1 % de la population de Corée du Sud est touché [15].

Le cycle de *T. gondii* comporte une étape de reproduction sexuée chez l'hôte définitif (chats et autres félidés) et une étape de multiplication asexuée chez l'hôte intermédiaire (homéothermes dont l'homme). L'hôte définitif excrète des oocystes dans ses fèces. Après un à cinq jours, les oocystes contiennent des sporozoïtes et deviennent infectieux (sporulation). Après consommation d'oocystes sporulés par un hôte intermédiaire, les sporozoïtes se transforment en tachyzoïtes, puis disséminent dans l'organisme et s'enkystent. Les kystes contenant des bradyzoïtes peuvent persister dans les astrocytes, les cellules musculaires et les cellules rétinienues. L'homme peut se contaminer en consommant de l'eau, des légumes ou des fruits souillés par des oocystes. Pour les jeunes enfants l'ingestion accidentelle de terre contaminée peut être à l'origine de l'infection. Par ailleurs, la contamination peut également se faire en mangeant de la viande insuffisamment cuite contenant des kystes. En France, l'ingestion de viande de mouton mal cuite semble ainsi être une cause importante de contamination [1].

M. Vittecoq (✉)
Tour du Valat, Institut de recherche pour la conservation
des zones humides méditerranéennes, Arles, France
e-mail : vittecoq@tourduvalat.org

M. Vittecoq · F. Thomas
UMR (CNRS/IRD/UM) 5290 MIVEGEC
(Maladies infectieuses et vecteurs, génétique,
évolution et contrôle), Montpellier, France

CREEC, Centre de recherches écologiques et évolutives
sur le cancer, Montpellier, France

La primo-infection est le plus souvent peu symptomatique, voire asymptomatique. Elle s'accompagne d'une immunité durable et de la persistance du parasite sous forme de kystes dans les cellules musculaires et du système nerveux central. Cependant lorsque la primo-infection survient en cours de grossesse, elle peut s'accompagner d'une transmission materno-fœtale responsable d'une toxoplasmose congénitale susceptible d'entraîner une mort fœtale ou des complications neurologiques ou ophtalmologiques au cours des premières années de vie. En France, 179 cas de toxoplasmose congénitale ont été diagnostiqués en 2013 [3].

Les personnes immunodéprimées constituent un second groupe à risque, la réactivation des kystes pouvant entraîner des symptômes parfois sévères. En 2010 en France, 156 personnes atteintes du sida ont été diagnostiquées du fait de la survenue d'une toxoplasmose cérébrale [10].

Pourtant, au-delà de ces pathologies associées à des groupes à risques définis, femmes enceintes et personnes immunodéprimées, le lien entre la toxoplasmose et différents troubles psychiques sévères semble maintenant établi. Il apparaît ainsi que dans certains cas la dépression, les troubles bipolaires ou encore la schizophrénie peuvent être associés à la toxoplasmose [7,8,19]. Ceci ne signifie pas que chaque personne atteinte de toxoplasmose développera de tels troubles, mais que, pour une petite partie des individus porteurs du parasite, l'infection pourrait favoriser la survenue des troubles.

De plus, quelques études tendent à souligner une potentielle influence du parasite sur le comportement des personnes infectées concernant, notamment la propension à la culpabilité et plus de risques d'être impliquées dans des accidents de la route du fait d'un moindre respect des règles et/ou de temps de réaction plus longs [5,9] lors de la conduite automobile. Plus de travaux restent nécessaires pour étayer ces conclusions. Cependant, il est intéressant de noter que si chez l'homme, les données sont encore peu nombreuses, chez les rongeurs il est clairement établi que *T. gondii* est capable d'induire une manipulation du comportement. Ainsi, il a été démontré que les rats ont un comportement différent lorsqu'ils sont infectés par *T. gondii*. Ils ont notamment tendance à plus explorer leur environnement et à ne plus éviter l'odeur d'un de leurs prédateurs : le chat. Cette modification est d'autant plus intéressante qu'elle est spécifique. Les rats infectés ne modifient pas leur comportement vis-à-vis de la nourriture ou de leurs con-spécifiques alors qu'ils n'évitent plus, mais au contraire sont attirés par l'odeur d'urine de chat [22].

Matériel et méthode

Sur la base de ces différents éléments soulignant l'impact potentiel de *T. gondii* sur le cerveau, notre équipe et les col-

laborateurs ont choisi d'utiliser une approche de géographie médicale pour déterminer si des éléments pourraient tendre à supposer une relation entre les cancers touchant le système nerveux central et l'infection à *T. gondii*. Ces études se développent dans le contexte des découvertes récentes qui ont mis en évidence les liens entre un nombre croissant d'agents infectieux et différents types de cancers [4].

Les études corrélatives, telles que celles que nous avons menées, ne permettent pas d'établir un lien causal entre un type d'infection et un type de cancer. Cependant, elles permettent de cibler les futures recherches qui investigueront ces liens sur des agents pathogènes pertinents. C'est dans cette démarche que notre travail s'inscrit.

Résultats

Notre première étude s'intéressait au lien entre *T. gondii* et les tumeurs cérébrales à l'échelle mondiale. Elle portait sur 37 pays pour lesquels l'incidence des cancers du système nerveux central (SNC) pour l'année 2008 a été mise en relation avec la séroprévalence de *T. gondii* dans la population en contrôlant le PIB, l'utilisation des téléphones portables et le sexe. Le PIB était inclus notamment comme un proxy de la qualité des systèmes de surveillance du cancer et des techniques sérologiques utilisées très variables d'un pays à l'autre. Cette analyse ne mettait pas en évidence l'impact de l'utilisation des téléphones portables ni l'impact du genre. En revanche elle soulignait, après correction par le PIB, une corrélation positive significative entre l'incidence des cancers du SNC et la séroprévalence de *T. gondii* ($r^2 = 0,15$, $p = 0,019$) [18].

Notre seconde étude portait sur les disparités régionales à l'échelle du territoire national. Elle visait à étudier le lien entre le taux de mortalité associé aux cancers du SNC au sein des 22 régions de France métropolitaine entre 1979 et 2007 et la séroprévalence de *T. gondii* au sein de ces régions chez les femmes en 1995 et 2003. Plusieurs facteurs potentiellement confondants ont été pris en compte, le sexe, l'effectif de la population de chaque région (pouvant notamment jouer sur les capacités de détection disponibles pour les habitants) ainsi que les classes d'âges. Nous avons ainsi pu souligner une corrélation positive entre les deux facteurs étudiés, significative à partir de 55 ans chez les hommes et de 65 ans chez les femmes. L'importance de cette relation augmentant ensuite pour les classes d'âge supérieures (Fig. 1) [21].

Discussion

Il est important de noter que nous avons pris en compte certains facteurs confondants (sexe, âge, utilisation des

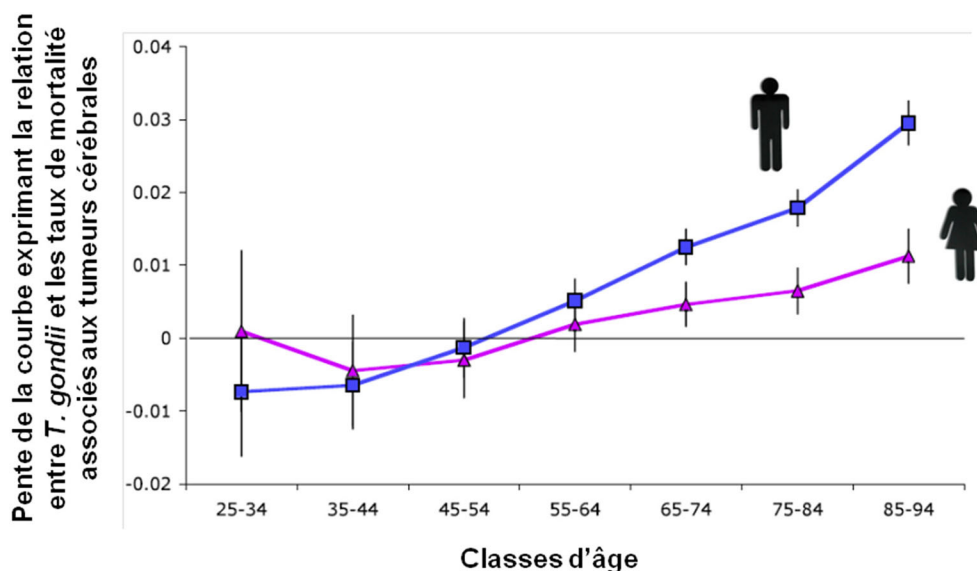


Fig 1 Modifiée à partir de Vittecoq et al 2012. Corrélation entre la séroprévalence de *Toxoplasma gondii* et les taux de mortalité associés aux tumeurs cérébrales / Modified from Vittecoq et al 2012. Correlation between *Toxoplasma gondii* seroprevalence and the mortality rates associated to brain tumors. Les pentes de la courbe (avec leur intervalle de confiance à 95 %) exprimant la relation entre séroprévalence de *T. gondii* et taux de mortalité associés aux tumeurs cérébrales sont présentées par genre et classe d'âge. Une pente supérieure à 0 indique une relation positive entre les deux facteurs étudiés / The slope of the curve (+/- 95% confidence intervals) expressing the relationship between *T. gondii* seroprevalence and mortality rates associated with brain tumors are presented by gender and age group. Slopes > 0 indicate a positive relationship between the two studied factors.

téléphones portables), mais que nous ne pouvons exclure que d'autres facteurs de confusion existent. Cette relation positive mise en évidence à deux échelles très différentes sur des jeux de données indépendants ne prouve donc bien entendu pas le lien causal entre l'infection par *T. gondii* et les cancers du SNC. Cependant elle encourage à explorer plus avant ce lien potentiel. D'autant que ces résultats sont en accord avec ceux de deux études plus anciennes. Schuman et al [14] avaient en effet montré en 1967 un excès de tests sérologiques positifs pour *T. gondii* chez les patients atteints de différents cancers du SNC par rapport à un groupe contrôle aux États-Unis. De même, en 1993, Ryan et al [13] soulignaient un excès de tests sérologiques positifs pour *T. gondii* chez des patients atteints de méningiomes par rapport à un groupe contrôle en Australie.

L'ensemble de ces éléments encourage la mise en place d'études complémentaires. Parmi les perspectives envisageables on peut notamment citer l'utilisation des tumorothèques pour étendre la comparaison de la prévalence de *T. gondii* chez les personnes atteintes de cancers du SNC par rapport au reste de la population. La prévalence de la toxoplasmose ayant baissé en France au cours de la dernière décennie, il serait également intéressant d'évaluer si cette baisse s'accompagne d'une diminution du nombre de cancers du SNC. Une approche expérimentale permettant d'étudier la progression des cellules tumorales chez des souris

sensibles aux tumeurs du SNC après infection par *T. gondii* constituerait également une approche intéressante. Un des mécanismes qui pourrait être à l'origine du lien suggéré est la dérégulation des micro-ARN par *T. gondii*. L'étude de ce mécanisme apparaît également potentiellement prometteuse [17].

Pour finir, il est intéressant de noter que plusieurs études expérimentales ont montré chez des souris que l'infection par *T. gondii* pouvait contribuer à l'activation du système immunitaire et ainsi permettre de lutter contre la progression de différents cancers voire permettre de résorber des tumeurs existantes [2,6,12,16].

Conclusion

Il apparaît ainsi que les liens entre *T. gondii* et les cancers sont complexes et que de nouvelles études pourraient apporter un éclairage nouveau sur ces derniers. Plus généralement, ces études sont une bonne illustration d'un pan de la recherche actuellement en plein essor qui permettra progressivement de mieux comprendre les liens qui existent entre agents infectieux et cancers.

Liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Ancelle T, Carne B, Thulliez P, et al (1996) La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. *Bull Epidemiol Hebd* 51:227-9
- Baird JR, Byrne KT, Lizotte PH, et al (2013) Immune-Mediated Regression of Established B16F10 Melanoma by Intratumoral Injection of Attenuated *Toxoplasma gondii* Protects against Rechallenge. *J Immunol* 190(1):469-78
- CNR Toxoplasmose (2013) Diagnostic de la toxoplasmose 2013. [En ligne]. <http://cnrttoxoplasmose.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2015/04/Diagnostic-de-la-toxoplasmose-2013-n179.pdf>
- Ewald PW (2009) An evolutionary perspective on parasitism as a cause of cancer. *Adv Parasitol* 68:21-43
- Flegr J, Havlicek J, Kodym P, et al (2002) Increased risk of traffic accidents in subjects with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study. *BMC Infect Dis* 2:11
- Fox BA, Sanders KL, Chen S, Bzik DJ (2013) Targeting tumors with nonreplicating *Toxoplasma gondii* uracil auxotroph vaccines. *Trends Parasitol* 29(9):431-7
- Groër MW, Yolken RH, Beckstead JW, et al (2011) Prenatal depression and anxiety in *Toxoplasma gondii*-positive women. *Am J Obstet Gynecol* 204(5): 433.e1-7
- Hamdani N, Daban-Huard C, Lajnef M, et al (2013) Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. *J Affect Disord* 148(2-3):444-8
- Lafferty D (2006) Can the common brain parasite, *Toxoplasma gondii*, influence human culture? *Proc Biol Sci* 273(1602):2749-55
- Lot F, Pillonel J, Pinget R, et al (2011) Les pathologies inaugurales de sida, France, 2003-2010. *Bull Epidemiol Hebd* 43-44:454-8
- Montoya JG, Liesenfeld O (2004) Toxoplasmosis. *Lancet* 363 (9425):1965-76
- Motamedi M, Arab S, Moazzeni SM, et al (2009) Improvement of a Dendritic Cell-Based Therapeutic Cancer Vaccine with Components of *Toxoplasma gondii*. *Clin Vaccine Immunol* 16 (10):1393-8
- Ryan P, Hurley SF, Johnson AM, et al (1993) Tumours of the brain and presence of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Int J Epidemiol* 22(3):412-9
- Schuman LM, Choi NW, Gullen WH (1967) Relationship of central nervous system neoplasms to *Toxoplasma gondii* infection. *Am J Public Health Nations Health* 57(5):848-56
- Song KJ, Shin JC, Shin HJ, Nam HW (2005) Seroprevalence of toxoplasmosis in Korean pregnant women. *Korean J Parasitol* 43 (2):69-71
- Suzuki Y, Kobayashi A (1985) Antitumor effect of intraslesional injection with formalin-fixed *Toxoplasma gondii* organisms on Lewis lung carcinoma in *Toxoplasma*-infected mice. *Cancer Lett* 25(3):247-54
- Thirugnanam S, Rout N, Gnanasekar M (2013) Possible role of *Toxoplasma gondii* in brain cancer through modulation of host microRNAs. *Infect Agent Cancer* 8(1):8
- Thomas F, Lafferty KD, Brodeur J, et al (2012) Incidence of adult brain cancers is higher in countries where the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* is common. *Biol Lett* 8(1):101-3
- Torrey EF, Bartko JL, Yolken RH (2012) *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* 38 (3): 642-7
- Tourdjman M, Tchéandjieu C, de Valk H, et al (2015) Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des enquêtes nationales périnatales. *Bull Epidemiol Hebd* (15-16):264-72
- Vittecoq M, Elguero E, Lafferty KD, et al (2012) Brain cancer mortality rates increase with *Toxoplasma gondii* seroprevalence in France. *Infect Genet Evol* 12(2):496-8
- Vyas A, Kim SK, Giacomini N, et al (2007) Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(15):6442-7