



La toxoplasmose sévère du patient immunocompétent acquise en Afrique tropicale

Présenté le 14.05.2019 par
Jordan Leroy

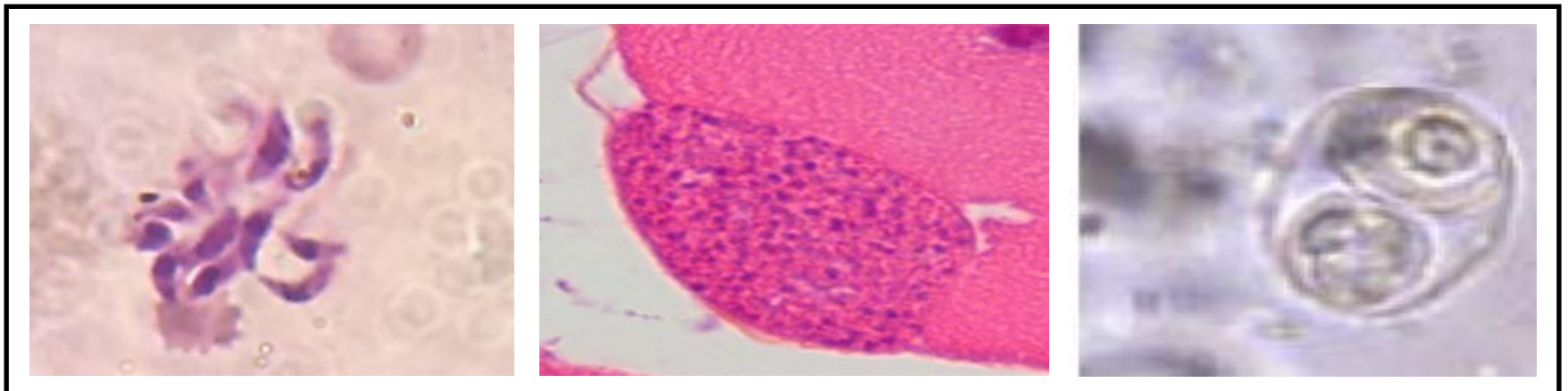
Directeur
Dr Faïza Ajana

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales CH
Tourcoing



Introduction

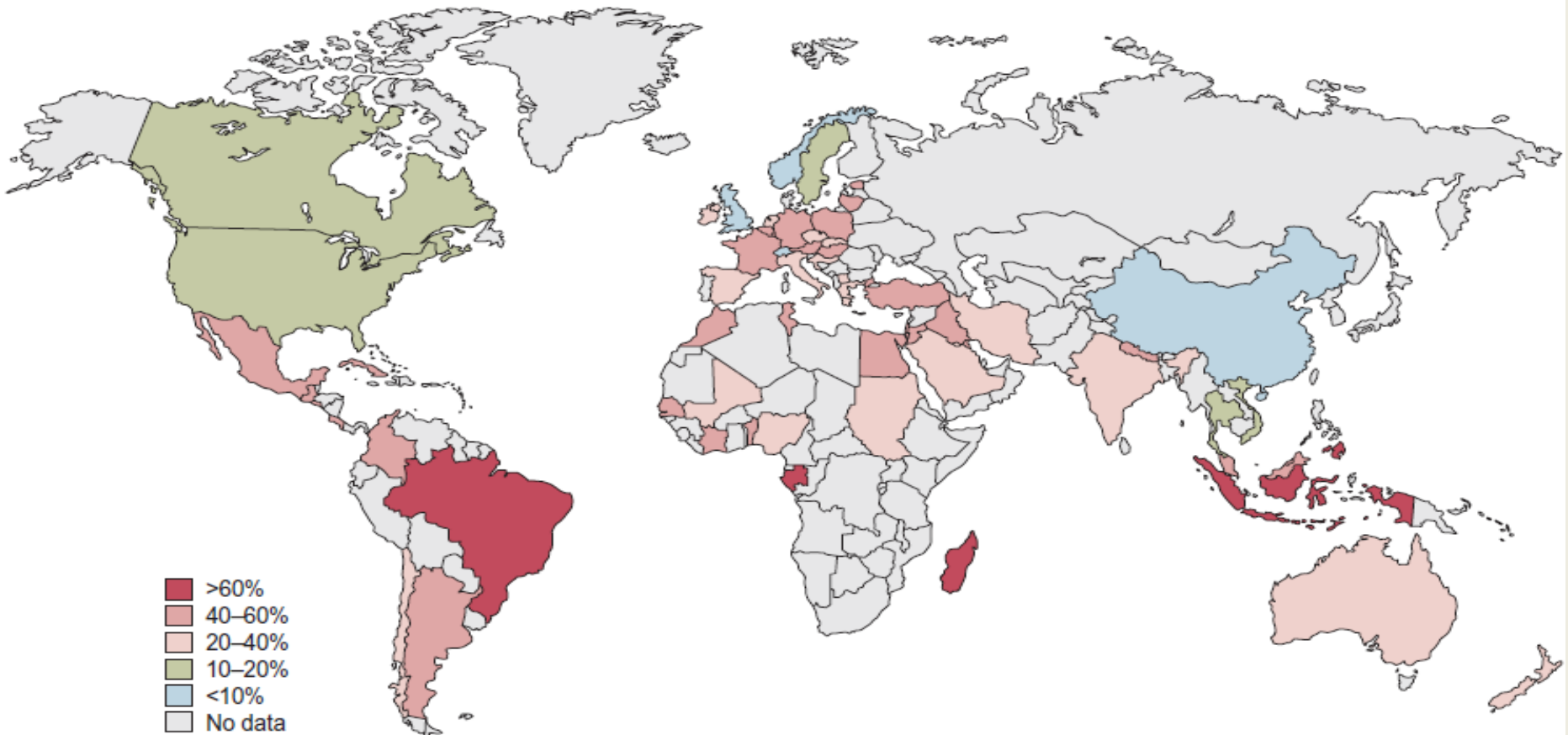
- ✓ La toxoplasmose est une zoonose due à un parasite protozoaire intracellulaire obligatoire, *Toxoplasma gondii*
- ✓ Trois formes évolutives : tachyzoïte, bradyzoïte et oocyste
- ✓ Chez l'immunocompétent (IC) l'infection est asymptomatique dans 90% des cas



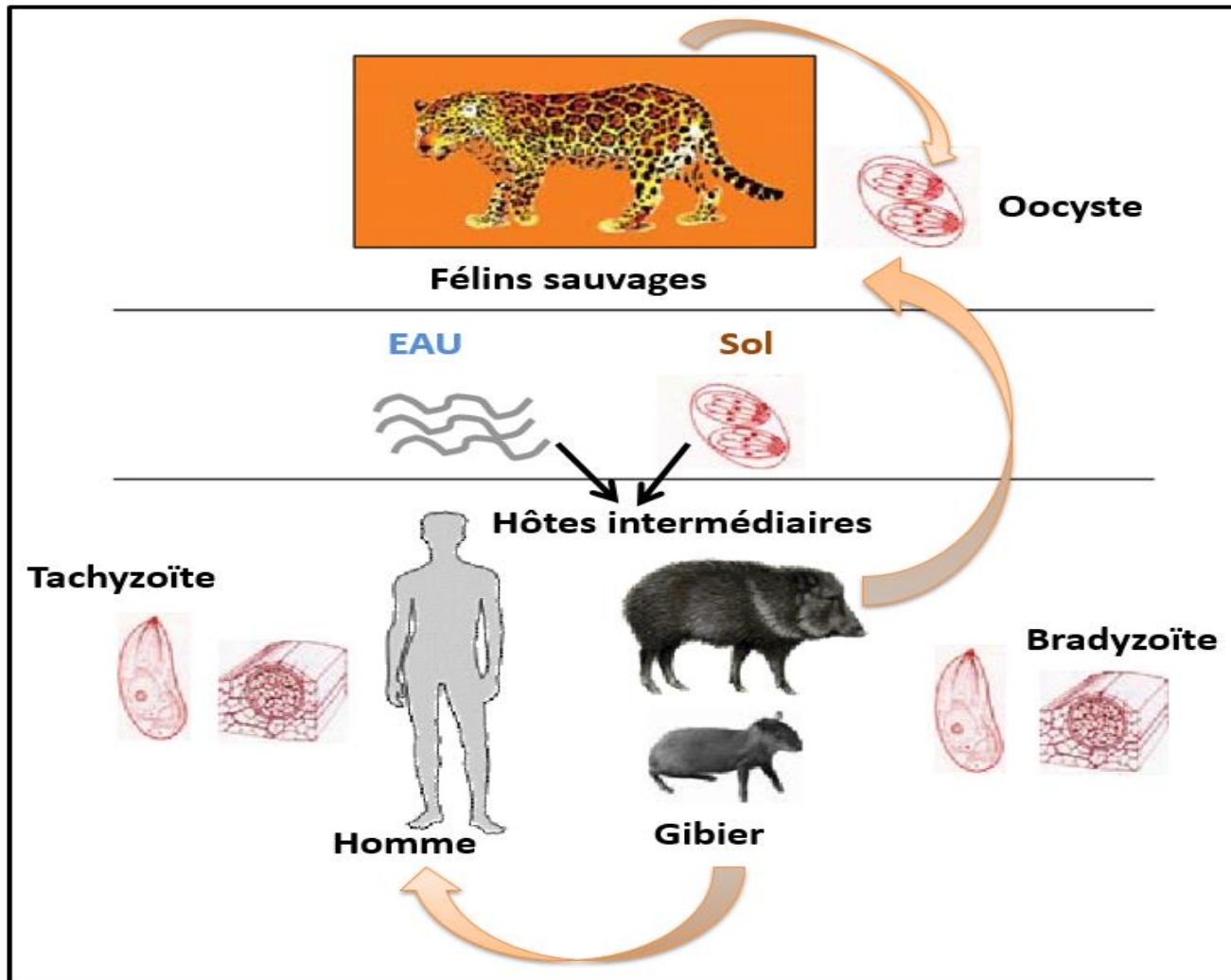
Stades parasitaires de *T. gondii*

Séroprévalence mondiale des cas de *T. gondii* chez la femme enceinte ou en âge de procréer

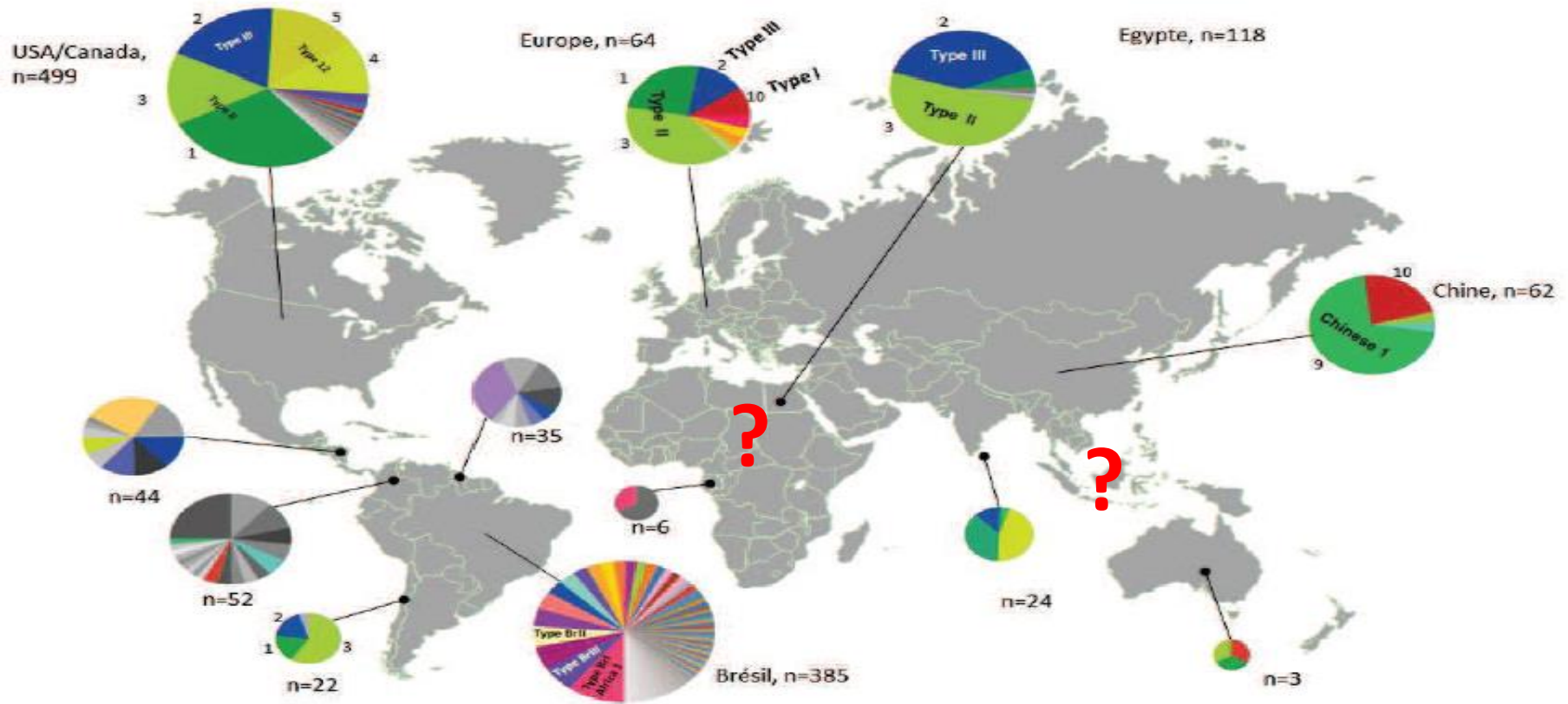
Distribution mondiale de *T. gondii* (1/3 de la population est infecté)



Coexistence d'un cycle domestique et sylvatique néotropical en Amérique du Sud

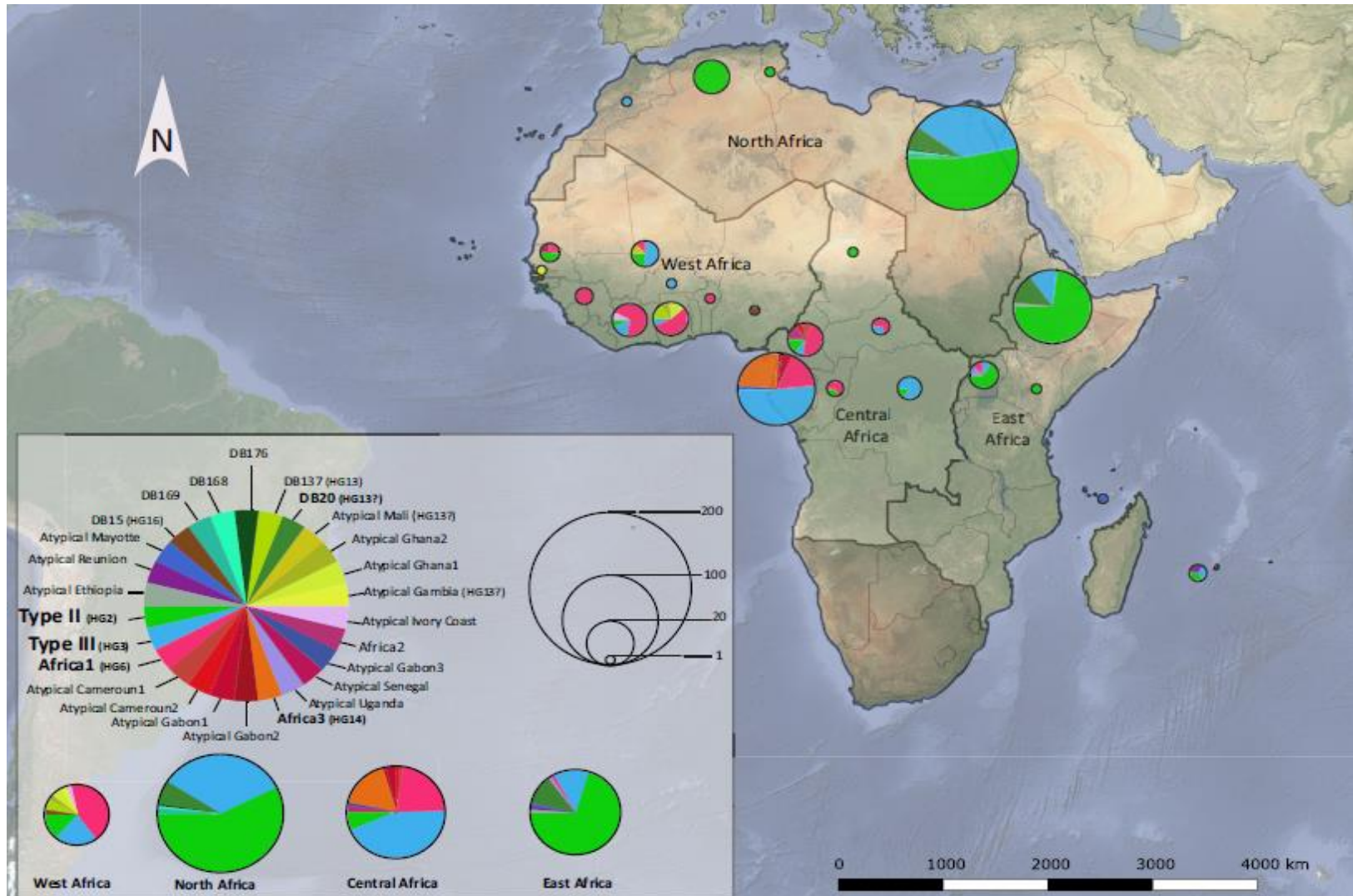


Distribution génétique mondiale des souches de *T. gondii* et particularités amazoniennes



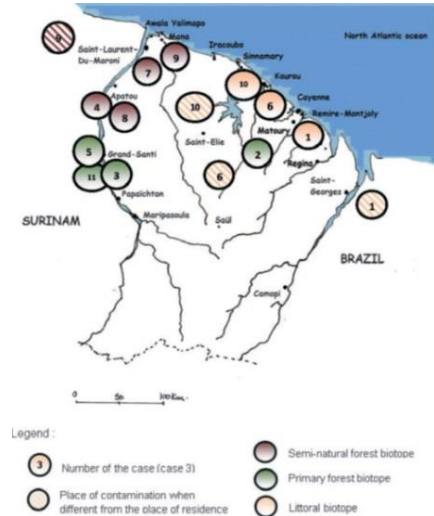
- En Europe et Amérique du Nord, 3 lignées clonales ayant une diversité génétique faible
- Diversité génétique et allélique importante des souches d'Amérique du Sud

Distinction entre les souches circulantes des zones arides d'Afrique et les souches d'Afrique tropicale



Particularités cliniques des souches Guyanaises

- Forme sévère plus particulièrement décrite en Amérique du Sud, corrélée au génotype atypique
- Fièvre élevée, AEG, adénopathies et **pneumopathie** (1/3 cas)
- Evolution vers :
 - détresse respiratoire majeure
 - atteinte disséminée pouvant engager le pronostic vital (rash cutané, myocardite, polymyosite et troubles neurologiques)
- Formes létales mais l'évolution est habituellement rapidement favorable dès l'instauration d'un traitement (pyriméthamine & sulfadiazine)

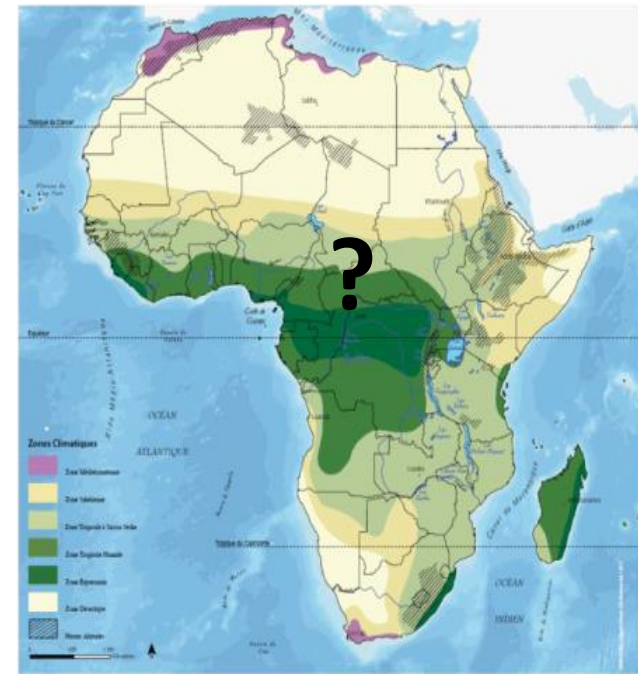


Contexte de l'étude

- La toxoplasmose chez le sujet IC, peu décrite en Afrique tropicale.
- Dans notre centre fin 2017 : cas sévère de toxoplasmose chez un patient immunocompétent au retour du Sénégal

Objectifs :

- Colliger les **cas français** de **toxoplasmose sévère** acquise en **Afrique tropicale** chez le patient **immunocompétent**
- **Comparer** les présentations cliniques rapportées en **Amérique du Sud** à celles retrouvées en **Afrique tropicale**
- **Confrontation** aux cas **Africains** rapportés dans la littérature



Matériels et Méthodes

Type d'étude : étude observationnelle descriptive rétrospective et multicentrique d'une durée de 6 mois (février à septembre 2018)

Recueil des données : questionnaire envoyé aux membres des réseaux Anofel et SPILF

Critères d'inclusion :

Diagnostic biologique de toxoplasmose aiguë chez le patient IC₂

Exclusion des patients VIH et ceux présentant d'autres facteurs d'immunodépression

Diagnostic microbiologique de toxoplasmose aiguë :

- ❖ Présence d'IgM spécifiques de *T. gondii* en l'absence d'IgG
- ❖ Profil sérologique en faveur d'une séroconversion
- ❖ Elévation du titre des IgG au cours des titrage itératif .
- ❖ Avidité faible

Diagnostic différentiel : Autres pathologies de voyage

Résultats : caractéristiques épidémiologiques des 5 patients inclus

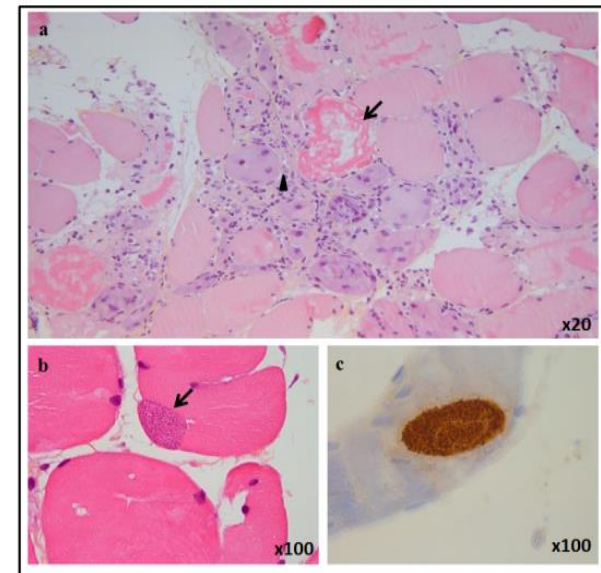
	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5
Epidémiologie					
Sexe	Homme	Homme	Homme	Homme	Homme
Age	23	35	34	33	45
Profession	Etudiant en école de commerce	Humanitaire	Commerçant	Electro-mécanicien	-
Nationalité	Française	Française	Libanaise	Française	Américaine
Pays visités	Côte d'Ivoire	Congo-Brazzaville	Sénégal	Sénégal	République Centrafricaine
Date de retour/arrivé en France	10/01/2018	15/03/2017	29/08/2013	15/09/2017	mai 2006
Mode de contamination					
Légume crus	NON	OUI	OUI	NON	-
Fruits crus	NON	OUI	OUI	OUI	-
Viande crue	OUI	NON	OUI	OUI	-
Type de viande	Mouton	-	Bœuf	-	-
Provenance de l'aliment	Ferme	-	Grande distribution	-	-

- Hommes, d'âge moyen de 34 ans
- Contaminations : Afrique de l'Ouest et Centrale
- Mode de contamination :
 - viande crue / fruits crus (n =3)
 - légumes crus (n = 2)



Résultats : caractéristiques cliniques des patients inclus

- **Quatre** patients ont présenté une infection présumée « directe » à *T. gondii* et un patient avec une atteinte réactionnelle post-infectieuse
- Les manifestations cliniques ont débuté :
 - **dans le pays visité (cas 2 et 3)**
 - **au retour immédiat** du voyage (**cas 4 et 1**)
 - de façon **subaiguë (cas 5)**.
- Deux patients ont présenté une forme **sevère disséminée**
 - **Cas 4** : chorioretinite associée de polymyosite
 - **Cas 1** : pneumopathie fébrile
- **Cas 3** : ataxie cérébelleuse aiguë post-infectieuse
- **Cas 5** : chorioretinite sévère récidivante avec phtyse du globe oculaire gauche
- **Cas 2** : manifestations cutanées (exanthème rubéoliforme) et générales



Biopsie musculaire réalisée chez le patient n° 3

Résultats : diagnostic biologique de *T. gondii*

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5
Diagnostic biologique de la toxoplasmose					
Date de positivité	21/01/2018	16/03/2017	24/08/2013	21/10/2017	06/05/2016
IgG UI/L (ELISA)	Négatif puis 6,8 et 91,8 (Positif)	15 puis 52 (Positif)	Négatif puis 36 (Positif)	27 (Positif)	330 (Positif)
IgG autre technique	-	78 UI/L (Positif) IFI	1000 UI/mL (positif) Dye test	-	-
IgM (technique 1/technique 2)	Négatif/Négatif puis Positif/Positif	Positif	Positif puis 96,72 (Positif)	2,34 (Positif) / 23,27 (Positif)	0 (Négatif)
IgA	-	-	-	8,07 (Positif)	0 (Négatif)
Avidité	Faible	Faible	Faible	Faible	-
Détection d'ADN de <i>T. gondii</i>	Positive (sang/LBA/moelle osseuse)	Positive (sang)	Négative (sang/LCS)	Positive (sang/humeur aqueuse/biopsie)	Positive (humeur aqueuse)
Génotypage	Africa 1	Africa 1	-	Africa ou recombinant I/III	Africa 1

- Délai diagnostic compris entre 10 jours à 1 mois
- Toxoplasmose aiguë confirmée chez 4 patients : séroconversion, élévation des IgG et avidité faible
- Diagnostic moléculaire positif pour 4 patients (Sang, humeur aqueuse, LBA)
- Génotype prépondérant : *Africa 1* pour 3 patients

Traitement et évolution clinique

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5	
Traitement						
Malocide	OUI	NON	NON	OUI	OUI	n =3
Adiazine	OUI	NON	NON	OUI	NON	n =2
Clindamycine	NON	OUI	NON	NON	-	
Atovaquone	NON	NON	NON	NON	-	
Durée	6 semaines	2 semaines	-	6 semaines	5 mois	
Autre (durée)	-	-	Corticoïdes (6 semaines)	Lederfoline Bactrim (12 mois)	Azithromycine Corticoïdes Bactrim	
Evolution						
Guérison	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	
Séquelle(s)	NON	NON	NON	OUI	OUI	

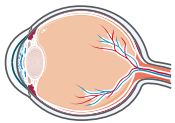
- Durée du traitement comprise entre 2 semaines à 5 mois
- La guérison a été obtenue pour les 5 patients
- Séquelles oculaires (cas 4 & 5) avec persistance de la baisse de l'acuité visuelle malgré les traitements antibiotiques
- Résolution totale de la symptomatologie clinique pour les autres patients

Discussion : 5 cas rapportés dans la littérature

Afrique de l'Ouest

- ❖ Fièvre exanthématique (Moyen Congo 1951)¹

Toxoplasmose oculaire acquise à 72 ans (RDC 2015)⁵.

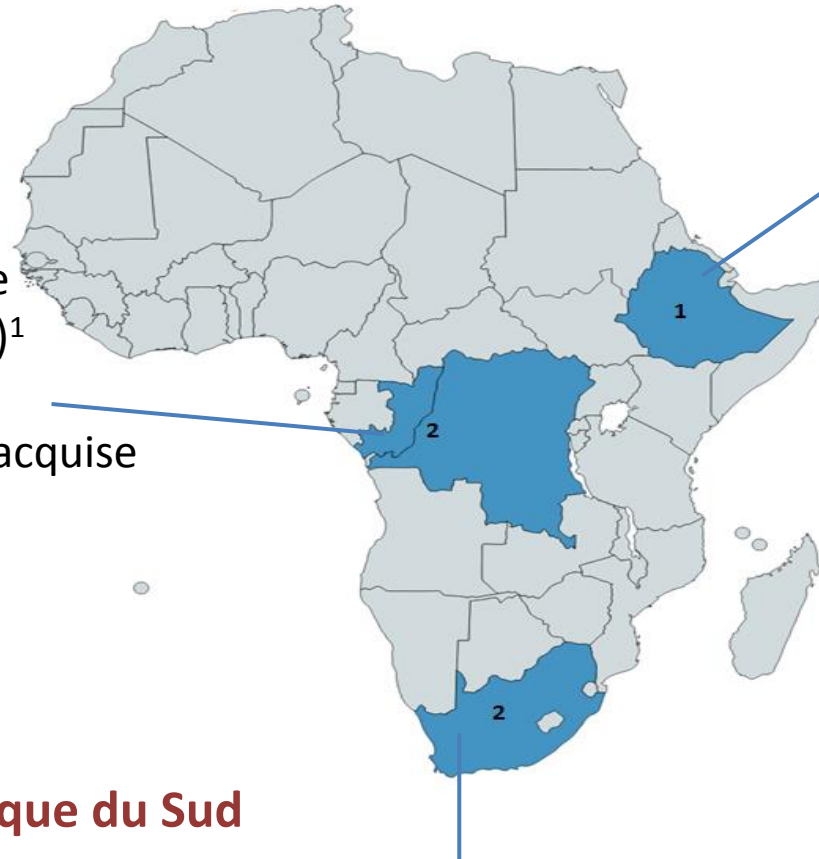


Afrique du Sud

- ❖ Encéphalite mortelle, enfant 4,5 ans (1954)³
- ❖ Encéphalite d'évolution favorable (1987)⁴

Afrique de l'Est

- ❖ Crises comitiales partielles récurrentes (Importé ;Ethiopie 2016)²



1. Giroud P, Bull Soc Pathol Exot
2. Beltrame A, et al., Infection
3. Becker BJ, South Afr med J Suid
4. Grant Sc, South Afr med J Suid
5. Bienvenu Ya et al., Pan Afr med J

Discussion : manifestations neurologiques non exclusives aux patients immunodéprimés

Cas 3 : Ataxie cérébelleuse aiguë post-infectieuse

- Décrit initialement en 1984 au Sri Lanka après une infection à *Plasmodium falciparum*
- Atteinte cérébelleuse isolée sans trouble de la conscience avec imagerie négative
- Consécutif à un mécanisme immunologique

Cas 4 : Polymyosite compliquée d'un déficit moteur des quatre membres probablement liée à des facteurs immunologiques (hyperlymphocytose NK,CD8+)

Chez l'IC, la polymyosite est très rarement rapportée dans les infections à *T. gondii* (cinq cas décrits depuis 1990)

Discussion : incidence et sévérité accrue des chorioretinites en zone tropicale

➤ **Atteinte oculaire**

Au Brésil : 30% des atteintes ophtalmiques d'origine toxoplasmique

En Afrique de l'Ouest:

- Génotypes circulant semblent plus souvent impliqués dans les formes oculaires qu'en Europe
 - Génotype *Africa 1* (lignée plus virulente chez la souris) présent en Afrique de l'Ouest et Centrale partage une proximité génétique importante avec certaines souches du Brésil
-
- ## ➤ **L'atteinte pulmonaire** chez l'IC est plus élevée statistiquement en Guyane française
- Conclusion impossible sur les formes pulmonaires rencontrées en Afrique

Discussion : hypothèses pouvant expliquer la sévérité clinique

Retard au diagnostic et thérapeutique

Susceptibilité génétique chez l'Hôte

Inoculum ingéré important

Stade parasitaire (ingestion d'oocystes vs bradyzoïtes)

Dans notre étude :

- **Délai de prise** en charge thérapeutique compris entre **10 jours à 1 mois**
- **Absence de susceptibilité génétique**
- Facteurs de risque de contamination alimentaire similaires aux données de la littérature
- L'ingestion d'oocystes par consommation de végétaux crus ne semble pas être statistiquement plus élevée que la consommation de viande crue

Discussion : limites et biais de l'étude

L'effectif très réduit des cas inclus est la principale limite de l'étude:

- Adéquation avec les rares descriptions dans la littérature
- Critères restreints aux **formes sévères** chez l'**IC et l'Afrique tropicale**
- Faible taux de participation des centres (questionnaire chronophage)

Etude rétrospective :

- Diagnostic parfois non évoqué donc non recherché
- Acquisition en Afrique tropicale non confirmée (génotypage non réalisable)

Biais d'inclusion en se focalisant uniquement sur les formes sévères majoritairement retrouvées en milieu hospitalier

Atteintes oculaires probablement plus importantes (séroprévalence élevée en Afrique)

Conclusion et perspectives

- Les cas de toxoplasmose sévère importés d'Afrique tropicale semblent rares en France
- Les données de la littérature ainsi que notre étude suggèrent une sévérité inhabituelle de l'infection en Afrique de l'Ouest et Centrale
- Atteintes préférentiellement neurologiques ou ophtalmologiques.
- Le diagnostic doit être évoqué de principe devant un syndrome infectieux sévère
- Des investigations complémentaires doivent être menées pour valider l'hypothèse de souches plus virulentes en Afrique tropicale

Remerciements

Contributeurs :

Pr Marie-Laure Dardé
Pr Laurence Delhaes
Dr Faïza Ajana
Dr Frédéric Gabriel
Pr Sandrine Houzé
Dr Paul Loubet
Pr Denis Malvy
Dr Benjamin Rossi
Pr Eric Senneville
Dr Hélène Yéra



ANOFEL

Secrétariat:

Mme Murielle Estager

Relecteurs :

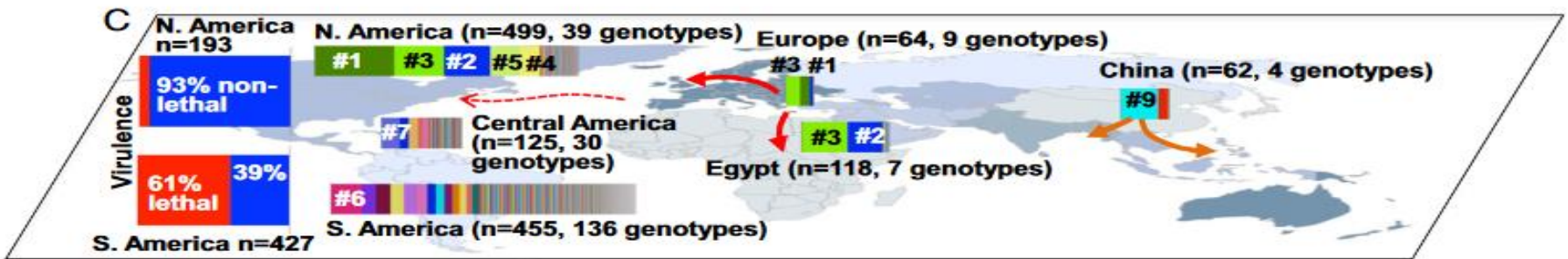
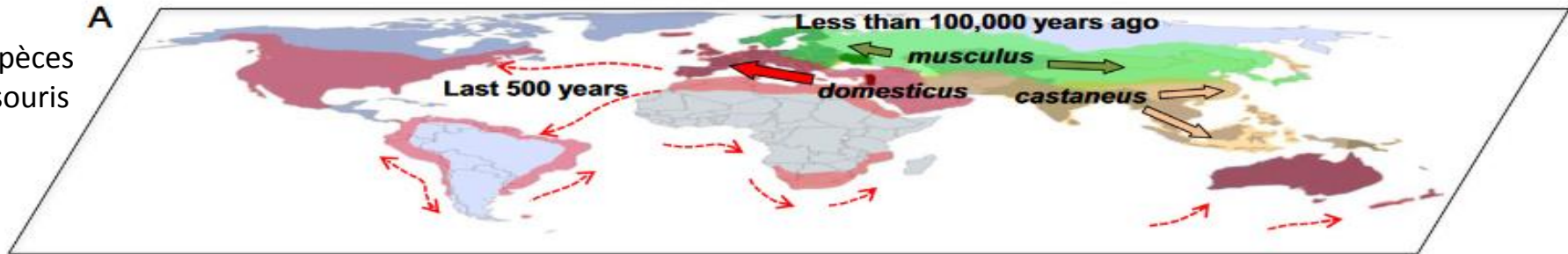
Pr Denis Malvy
Pr Boualem Sendid
Dr Anne-Sophie Deleplancque
Dr Karine Lecointe

Rapporteurs :

Mr le Pr Pierre Aubry

Annexe

3 espèces de souris



Association de l'expansion de la souris, de l'agriculture et populations clonales de *T. gondii*