



Professeur D Malvy  
Responsable pédagogique  
et Directeur du Centre  
denis.malvy@u-bordeaux.fr

Professeur JL Koeck  
Co-responsable  
pédagogique  
jlkoeck@gmail.com



Docteur BA Gaüzère  
Coordinateur pédagogique  
Pays de l'océan indien  
bernard.gauzere@chr-reunion.fr

Madame M Estager  
Administration et Gestion  
des enseignements  
murielle.estager@u-bordeaux.fr

## Capacité de Médecine Tropicale

---

# La toxoplasmose sévère du patient immunocompétent acquise en Afrique tropicale

---

Présenté par  
**Leroy Jordan**

Né le 13.09.1985

Directeur  
**Mme le Docteur Faïza Ajana.**

Rapporteur  
**Mr le Professeur Pierre Aubry**

### JURY

---

Président	Pr D Malvy
Membres	Pr R Migliani Dr E Ouattara Dr Th Pistone Dr MC Receveur

---

## Remerciements

Je tiens, en premier lieu, à remercier ma directrice de mémoire Madame le docteur Faïza Ajana pour sa grande disponibilité et son investissement dans mon encadrement au cours des stages de prévention et clinique ainsi que pour l'écriture de ce mémoire.

Je remercie également Mr le Pr Denis Malvy pour sa grande aide dans l'inclusion des patients, sa mise à contribution d'un cas et son soutien pour ce projet qu'il a proposé, avec les membres du jury, d'élargir au niveau national.

Je voudrais également exprimer ma gratitude à Mme Estager Murielle pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Je remercie très chaleureusement l'ensemble des contributeurs de ce travail, à savoir : Mme le Pr Sandrine Houzé, Mme le Pr Laurence Delhaes, Mme le Pr Marie-Laure Dardé, Mme le Dr Yéra Hélène, Mr le Dr Paul Loubet, Mr le Dr Benjamin Rossi et Mr le Dr Gabriel Frédéric. Sans la mise à disposition des cas cliniques ce projet n'aurait pas pu aboutir.

Merci aux relecteurs de ce mémoire que sont : Mr le Pr Boualem Sendid, Mr le Dr Emanuel Dutoit ainsi que Mme le Dr Karine Lecointe.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance pour l'ensemble des équipes soignantes qui m'ont accueillie et plus particulièrement Messieurs les Professeurs Eric Senneville et Félix Djossou pour avoir accepté de m'accueillir au sein de leur service de soins respectif.

Je remercie Mr le Pr Pierre Aubry de me faire l'honneur d'être le rapporteur de ce manuscrit.

Merci aux membres du jury de me faire l'honneur de juger ce travail.

A mon épouse et mes deux enfants ainsi que tous les membres de ma famille pour leur soutien.

A mon père.

## Résumé

**Introduction :** La toxoplasmose est une zoonose cosmopolite liée à un protozoaire *Toxoplasma gondii* pouvant théoriquement infecter tous les animaux homéothermes. Chez le patient immunodéprimé la pathologie est mortelle sans traitement. Chez le patient immunocompétent l'infection est dans 80 à 90% des cas asymptomatiques. Lorsqu'elle survient, l'expression clinique est polymorphe et le plus souvent bénigne. Toutefois, des atteintes sévères ont été rapportées notamment en zone tropicale. Ainsi, depuis la fin des années 90, des cas de primo-infection sévère sont régulièrement rapportés en Amérique du Sud. Les données en Afrique ou en Asie sont parcellaires.

**Objectif de l'étude :** Colliger rétrospectivement l'ensemble des cas Français de toxoplasmose sévère chez le patient immunocompétent acquise en Afrique tropicale.

**Matériels et méthodes :** Un questionnaire a été envoyé aux réseaux de l'Association française des enseignants de parasitologie et mycologie et de la Société française de pathologie infectieuse de langue française. Le pôle souche du Centre national de référence de la toxoplasmose a également été consulté. Ont été inclus tous les cas de toxoplasmoses sévères disséminés ou localisés du patient immunocompétent importés d'Afrique.

**Résultats :** Au total, cinq patients de sexe masculin et d'âge moyen de 34 ans ont été inclus dans l'étude. Les contaminations proviennent d'Afrique de l'Ouest et Centrale. Trois patients ont rapporté avoir consommé de la viande insuffisamment cuite et deux des légumes crus ou fruits frais. Les présentations cliniques sont hétérogènes avec : deux patients présentant une forme sévère disséminée dont un a présenté une chorioretinite associée de myosite et l'autre patient une pneumopathie fébrile, un patient présentant une ataxie cérébelleuse aiguë post infectieuse associée à une diplopie binoculaire, un patient présentant des manifestations cutanées et générales et enfin un patient présentant une chorioretinite toxoplasmique sévère récidivante avec phtyose (atrophie) du globe oculaire gauche. Le diagnostic sérologique de toxoplasmose aiguë était confirmé pour 4 patients. Le diagnostic moléculaire permettrait de confirmer l'infection à *T. gondii* pour 4 patients avec *Africa 1* comme génotype prépondérant. Quatre patients ont reçu de la pyriméthamine relayée par du bactrim® pour les deux chorioretinites. La guérison était obtenue pour les cinq patients mais des séquelles oculaires ont été rapportées chez les deux patients présentant une chorioretinite.

**Conclusion :** Les cas importés de toxoplasmose sévère du patient immunocompétent sont un évènement rare en France. Toutefois en raison d'un possible cycle sauvage néotropical en Afrique, cette étiologie doit être évoquée rapidement de principe devant un syndrome infectieux sévère chez un patient ayant séjourné récemment ou originaire d'Afrique tropicale. Enfin, Il est nécessaire d'informer le voyageur sur les risques alimentaires liés à la toxoplasmose tel que la nécessité de consommer de la viande bien cuite.

## Tables des matières

Abréviations .....	5
I. Introduction .....	6
1. Contexte géographique, climatique et écosystèmes du continent africain .....	7
2. Biologie de <i>Toxoplasma gondii</i> : .....	9
3. Cycle et modes de contaminations chez l'Homme .....	10
i. Cycle évolutif parasitaire .....	10
ii. Modes de contamination chez l'Homme .....	11
4. Données de séroprévalences chez l'Homme et l'animal .....	13
5. Typage moléculaire et diversité génétique mondiale .....	14
i. Techniques et apport du génotypage .....	14
ii. Diversité génétique mondiale et focus sur le continent africain .....	15
6. Présentations cliniques chez le patient immunocompétent .....	17
7. Diagnostic biologique de la toxoplasmose .....	19
8. Thérapeutique chez le patient immunocompétent .....	20
II. Objectifs de l'étude .....	21
III. Matériels et méthodes .....	22
IV. Résultats .....	24
a. Cas clinique 4 .....	24
b. Cas clinique 5 .....	26
c. Caractéristiques épidémiologiques des patients inclus .....	27
d. Caractéristiques cliniques des patients .....	28
e. Diagnostic paraclinique biologique et radiologique .....	31
f. Diagnostic microbiologique de <i>Toxoplasma gondii</i> et diagnostics différentiels .....	32
g. Traitement et devenir des patients .....	35
V. Discussion .....	36
VI. Conclusion .....	40
VII. Références bibliographiques .....	41
VIII. Annexes .....	46

## **Abréviations**

ADN : Acide désoxyribonucléique  
ALAT : Alanine aminotransférase  
ASAT : Aspartate aminotransférase  
ARN : Acide ribonucléique  
CHU : Centre hospitalo-universitaire  
CNR : Centre national de référence  
CMV: Cytomégalovirus  
CPK : Créatine phosphokinase  
EBV : Epstein barr virus  
ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay  
Gamma-GT : Gamma-glutamyl transférase  
HSV : Herpes simplex virus  
ISAGA : Immunoglobulin immunosorbent agglutination assay  
IgG: Immunoglobuline de type G  
MAT : Test de micro-agglutination  
NK : Natural killer  
PCR: Polymerase Chain Reaction  
RFLP : Restriction fragment length polymorphism  
TNF : Tumor necrosis factor  
TP : Taux de prothrombine  
VZV : Virus varicelle zona  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

## I. Introduction

La toxoplasmose est une parasitose de distribution mondiale due à *Toxoplasma gondii*. Chez l'Homme l'infection concerne les patients immunocompétents et immunodéprimés, les infections congénitales et oculaires (1). Chez le patient immunodéprimé la pathologie est mortelle sans traitement. Chez le patient immunocompétent l'infection est dans 80 à 90% des cas asymptomatique. Lorsqu'elle existe, l'expression clinique est polymorphe et le plus souvent bénigne associant des adénopathies, une fièvre, des myalgies, des arthralgies et une asthénie plus ou moins importante (2).

Toutefois, des formes graves et létales chez le patient immunocompétent ont été rapportées dans le monde et plus particulièrement en Amérique du Sud avec un tableau de pneumopathie, associée de dissémination viscérale (3,4). Ces formes sévères sont liées à un cycle sauvage et sylvatique de *T. gondii* avec une diversité génétique des souches très importante en Amazonie (4). L'utilisation de nouveaux outils de génotypage tel que l'analyse par méthode de PCR-RFLP ou par microsatellite a permis d'affiner la distribution et la diversité génétique mondiale des souches circulantes de *T. gondii* dans les différentes régions du globe avec une prédominance de souche circulante génétiquement proche dans l'hémisphère nord et la présence d'une diversité génétique très importante en Amérique du Sud (5). Bien que des travaux récents ont été réalisés en Asie et en Afrique les données concernant les génotypes circulants dans les régions tropicales de ces deux continents sont encore lacunaires (6,7). Or l'étude et la description de la diversité génétique des souches circulantes dans un continent ou dans une région est importante car, il a été montré que chez l'animal, les souches atypiques d'Amérique du Sud ont une virulence accrue et sont à l'origine de manifestations sévères chez l'Homme (8,9).

Bien que ce soit sur le sol africain que *T. gondii* ait été décrit, paradoxalement les données épidémiologiques et la diversité génétique des souches en Afrique sont encore aujourd'hui relativement fragmentaires. L'analyse génétique des souches issues d'isolats africains suggère une distinction entre les souches circulantes des zones arides ou désertiques d'Afrique et les souches circulantes d'Afrique tropicale qui pourraient être plus virulentes chez l'Homme, à l'image des souches atypiques d'Amérique du Sud (6). Cependant, chez l'Homme peu de descriptions cliniques permettent d'étayer cette hypothèse et les cas importés sont rarement décrits (10). Très récemment un cas sévère de toxoplasmose chez un patient immunocompétent au retour du Sénégal a été confirmé au Centre Hospitalier de Tourcoing et au CHU de Lille (11). Ceci nous a incités à mener une étude nationale Française sur les cas de toxoplasmose sévère acquise en Afrique et plus particulièrement en Afrique tropicale chez le patient immunocompétent.

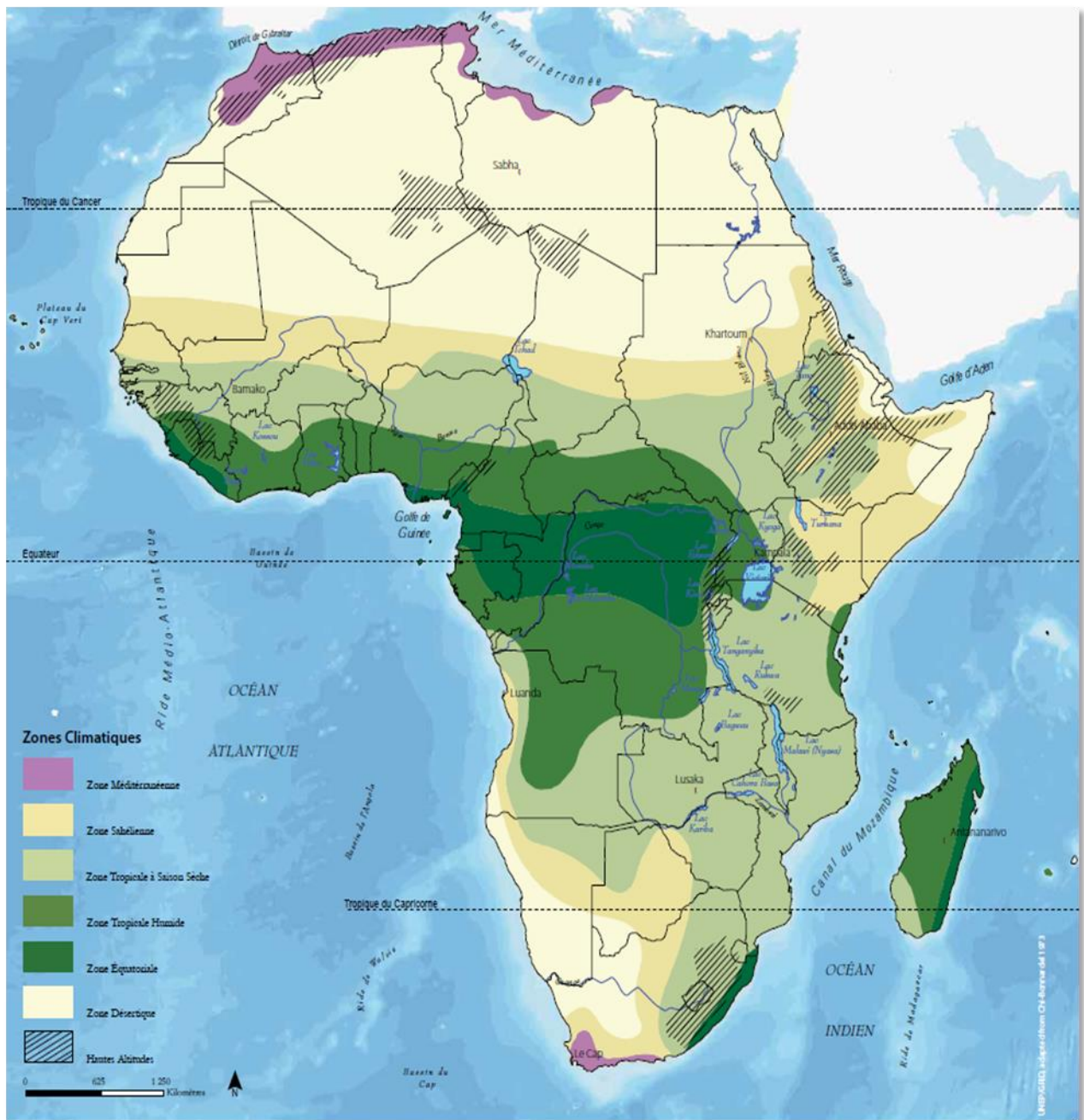
## 1. Contexte géographique, climatique et écosystèmes du continent africain

Le continent africain a une superficie de 30 244 000 km<sup>2</sup> et a pour singularité d'être le seul continent à chevaucher simultanément l'équateur et les tropiques du Cancer et du Capricorne. L'équateur est proche du centre du continent, à 37 degrés de son point le plus au nord et 35 degrés de son point le plus austral. Il s'agit du troisième plus grand continent après l'Asie et l'Amérique ayant une position sur la planète la plus centrale. L'Afrique tropicale se définit géographiquement comme l'ensemble des pays dont la majeure partie se trouve entre le tropique du cancer et du capricorne et forme un continent homogène pouvant correspondre selon certains auteurs à l'Afrique subsaharienne ou Afrique noire divisé par trois grandes régions que sont l'Afrique de l'Ouest, du Nord-Est et Central (12,13). Le Sahara forme une véritable séparation géographique entre l'Afrique tropicale et l'Afrique du Nord qui appartient historiquement, économiquement et géographiquement au monde méditerranéen puisque son histoire se confond avec celle de l'Europe et du Moyen Orient (13).

Le climat africain est fondamentalement tropical et chaud, la température moyenne étant généralement au-dessus de 21 degrés Celsius neuf mois sur douze. Celui-ci constitue le trait dominant de ce vaste ensemble géographique. Les zones équatoriales se situent : le long de l'équateur du Congo à l'Ouganda, sur les zones côtières de Guinée, du Sierra Leone et du Libéria, sur la côte Est de Madagascar. Cette zone climatique se caractérise par d'importantes précipitations tout au long de l'année (12). On retrouve en périphérie de la zone équatoriale, une zone tropicale humide qui est une zone chaude et à saisons thermiques peu contrastées mais marquées par des contrastes pluviométriques importants (14). Au nord et au sud de la zone tropicale humide se trouvent des zones tropicales à saison sèche. Aux extrêmes nord et sud de l'Afrique le climat est méditerranéen (**Fig. 1**).

L'Afrique compte 7 biomes dont la forêt tropicale humide qui représentent 7% du territoire et la savane sèche et humide. Un biome est un ensemble d'écosystèmes situé dans une zone biogéographique et caractérisé par une faune et une flore adaptées à leur environnement. La faune et la flore d'Afrique sont donc intrinsèquement liées aux zones climatiques et les différents biomes se superposent aux différents climats africains déterminés par le niveau de température et de précipitation. Les zones bénéficiant d'une pluviométrie abondante possèdent une biomasse et une biodiversité très importante (12). Dans les forêts tropicales les grands félins fréquentent les arbres de moyenne grandeur ; jaguar et ocelot pour l'Amérique du Sud, chat doré pour l'Afrique, panthère nébuleuse pour l'Asie du Sud-Est. Les forêts humides d'Afrique qui constituent le deuxième plus grand massif forestier tropical après le bassin amazonien sont une des dernières régions de la planète où subsistent des zones de forêts dites primaires permettant des processus biologiques non perturbés par les activités humaines (15).

Tout comme cela a pu être décrit en Amazonie, les félidés sauvages d'Afrique contribuent probablement à la dissémination du toxoplasme dans cet environnement non anthropisé permettant un cycle sauvage du parasite.



**Figure 1.** Carte représentant les différentes zones climatiques retrouvées en Afrique (12).



## 1. Biologie de *Toxoplasma gondii* :

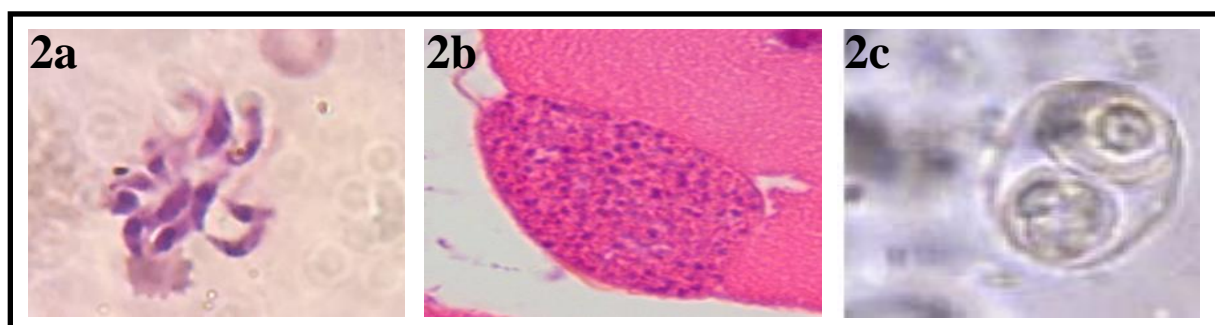
La toxoplasmose est une zoonose due à un parasite protozoaire intracellulaire obligatoire, *Toxoplasma gondii*. Ce parasite a été découvert simultanément et de façon indépendante en 1908 par Nicole et Monceaux en Tunisie chez un rongeur, *Ctenodactylus gundi* et par Splendore au Brésil chez un lapin (16). La distribution de *T. gondii* est mondiale et on estime qu'un tiers de la population mondiale est infecté (1). *T. gondii* appartient à l'ordre des coccidies et au phylum des *Apicomplexa* est peut théoriquement infecter tous les animaux homéothermes (17).

*T. gondii* existe sous trois formes évolutives ou stades infectants différents :

**Le trophozoïte** (du grecque tachos = vivacité) qui a la forme d'un croissant de 6µm de long sur 2µm de large est une forme fragile de multiplication rapide capable d'envahir par pénétration active toutes cellules nucléées de l'hôte intermédiaire (**Fig. 2a**).

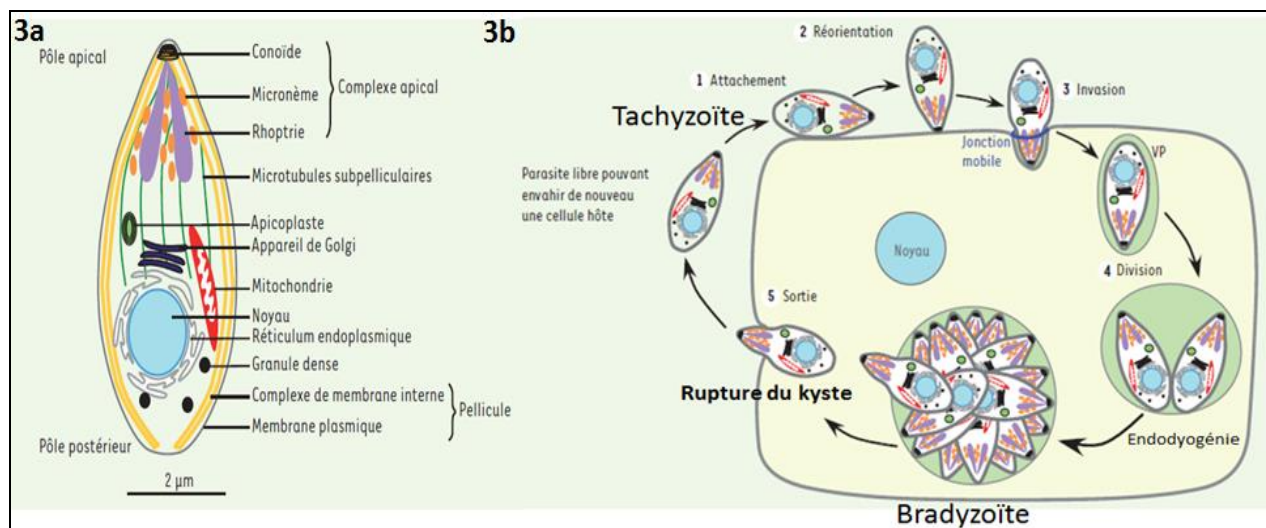
**Le bradyzoïte** (du grecque bradys = lent) correspondant à une forme quiescente qui résulte de la transformation du trophozoïte est retrouvé au sein de kystes de 5 à 100 µm composés d'un millier de bradyzoïtes dans les tissus. Cette structure intracellulaire qui se retrouve préférentiellement dans les tissus cérébraux, musculaires squelettiques ou cardiaque et dans l'œil peut persister toute la vie de l'hôte (**Fig. 2b**).

**Les sporozoïtes** sont localisés dans les oocystes matures. L'oocyste qui a une forme ovoïde de 12 µm est issu de la reproduction sexuée chez les félins et 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 (**Fig. 2c**) (18).



**Figure 2.** Stades parasitaires de *Toxoplasma gondii*. **2a**, Tachyzoïtes dans l'ascite de souris au CHU de Lille (x1000, coloration Giemsa) **2b**, kyste issue d'une biopsie musculaire chez un patient hospitalisé au CHU de Lille (x100, coloration éosine hématoxyline) **2c**, Oocyste sporulé (x1000) d'après Robert-Gangneux. F et Dardé. ML (17)

Comme pour les autres membres du phylum des Apicomplexa, *T. gondii* se caractérise par la présence d'un complexe apical constitué d'une structure membranaire complexe appelée conoïde reliée aux microtubules du cytosquelette d'une part et d'autre part de deux organites de sécrétion, les micronèmes et rhoptries, qui interviennent séquentiellement au cours de l'invasion active de la cellule hôte (**Fig. 3a**). L'invasion des cellules hôtes se fait par mouvement de glissement généré par l'action d'un moteur moléculaire appartenant à la famille des myosines appelé glidéosome (19). Le cycle lytique de *T. gondii* comprend plusieurs étapes : l'attachement du parasite à sa cellule cible par le truchement d'antigènes de surface, la réorientation du pôle apical par la production d'adhésines calcium dépendantes issues des micronèmes, la formation d'une jonction mobile par sécrétion de protéines issues des rhoptries et des granules denses, la pénétration active au cours de laquelle le parasite induit la formation d'une vacuole parasitophore lui permettant d'échapper au système de défense et de se diviser par endodyogénèse (**Fig. 3b**) (20).



**Figure 3. Représentation schématique et cycle lytique de *T. gondii*.** 3a, représentation schématique de l'ultrastructure de *T. gondii*. 3b, Cycle lytique simplifié de *T. gondii*. Modifié d'après Frénil K, Soldati-Favre D (19).

## 2. Cycle et modes de contaminations chez l'Homme

### i. Cycle évolutif parasitaire

Le cycle parasitaire comporte un cycle sexué qui s'effectue dans l'épithélium digestif de l'hôte définitif que sont le chat ou les félinés sauvages (lion, puma, jaguar, ocelot, léopard...) et un cycle complet comportant une multiplication asexuée dans les différents tissus chez les hôtes intermédiaires représentés par tous les animaux homéothermes dont l'homme. Le cycle est hétéroxène dans le cas où l'hôte définitif et intermédiaires interviennent dans celui-ci et le cycle est monoxène si le toxoplasme

est transmis par carnivorisme d'un hôte intermédiaire à un autre hôte intermédiaire sans infester l'hôte définitif (21).

En Guyane française, la présence d'un cycle sauvage sylvaïque coexistant avec un cycle domestique retrouvé sur les zones côtières impliquant le chat domestique est admise (**Fig.4**) (9). Par analogie, il semble logique de retrouver dans les forêts humides tropicales d'Afrique un cycle forestier avec comme hôtes définitifs les félinés sauvages puisque les chats sont absents de ce biotope.

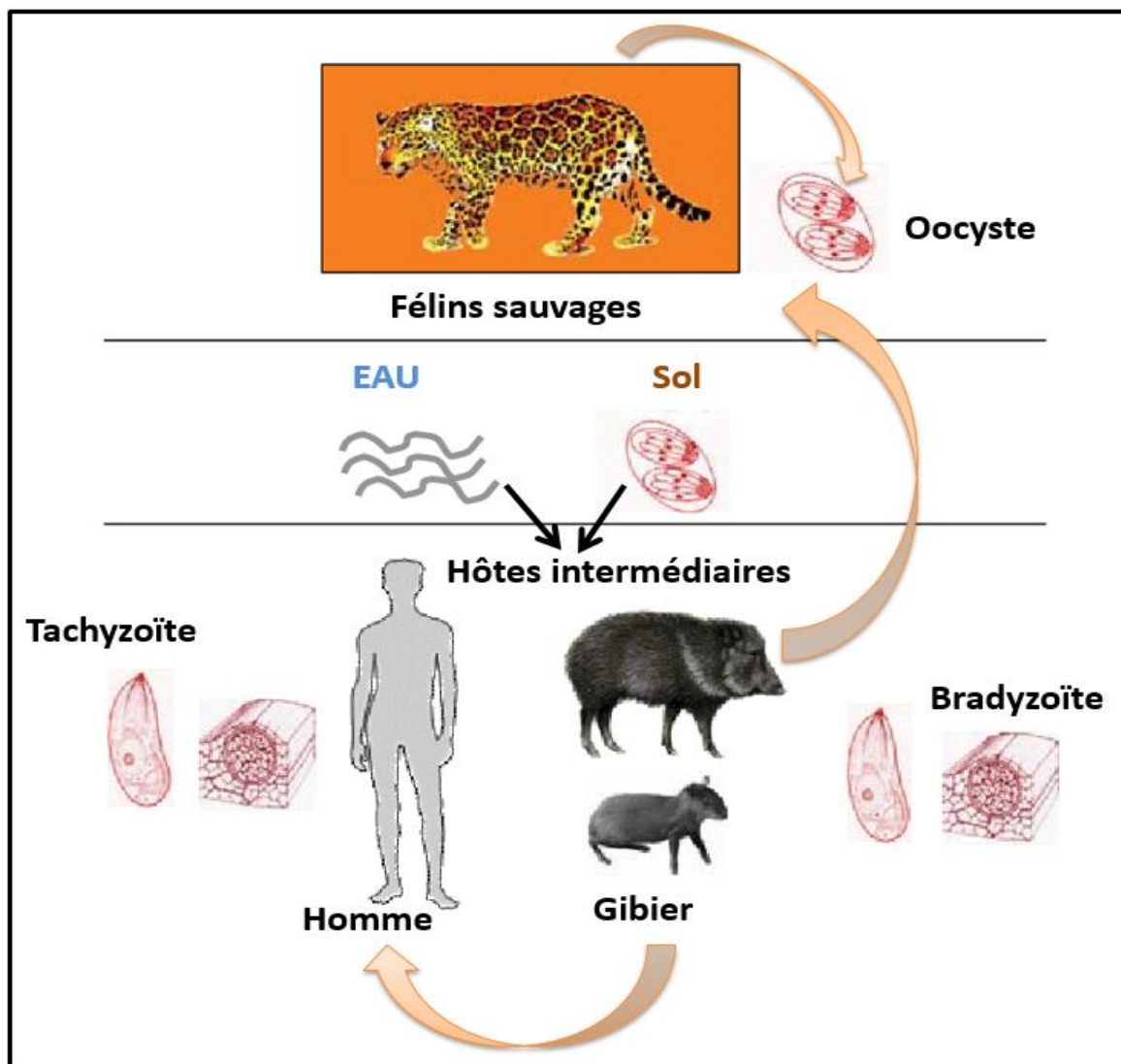
Le chat domestique ou les félinés sauvages s'infectent soit par ingestion d'oocystes sporulés retrouvés dans l'eau, le sol ou les végétaux souillés ou soit à partir de bradyzoïtes intrakystiques présents dans la viande parasitée. Les kystes et les oocystes sont lysés au niveau gastrique et intestinal par des enzymes libérant les bradyzoïtes et les sporozoïtes respectivement qui se transforment alors en tachyzoïtes. Les tachyzoïtes se multiplient dans les cellules intestinales de l'Hôte définitif par schizogonie. Cette première étape asexuée est suivie d'une reproduction sexuée correspondant à la rencontre des gamètes mâles et femelles (gamogonie) formant un oocyste non sporulé excrété dans les fèces du féliné. Le processus de sporulation des oocystes a lieu dans l'environnement extérieur en 1 à 5 jours en fonction des conditions climatiques du milieu (17,22). Le cycle asexué se déroule chez de nombreux animaux (oiseaux, mammifères) après l'ingestion d'oocystes retrouvés dans l'environnement ou de kystes présents dans la viande. Les sporozoïtes et bradyzoïtes libérés pénètrent l'épithélium intestinal et se transforment en tachyzoïtes qui disséminent alors dans tous les organes par l'intermédiaire des monocytes/macrophages en se multipliant par endodyogonie. Après 7 à 10 jours suivant l'infection, les tachyzoïtes ralentissent leurs multiplications et se transforment en bradyzoïtes au sein de structures kystiques intratissulaires (17). Les bradyzoïtes ont une haute affinité pour les tissus nerveux et musculaires et vont se localiser préférentiellement dans le système nerveux central, les yeux et les muscles squelettiques et cardiaques. D'autres localisations comme le poumon, le rein et le foie ont été rapportées (21).

## ii. Modes de contamination chez l'Homme

La majorité des infections humaines à *T. gondii* résulte de la transmission liée soit à l'ingestion de kystes contenus dans la viande, d'oocystes retrouvés sur le sol, l'eau et les végétaux souillés ou plus rarement au contact des fèces de chat ou félinés sauvages (**Fig.4**) (23). Une étude épidémiologique réalisée chez la femme enceinte en Europe de l'Ouest montre que la consommation de viande insuffisamment cuite est la principale source de contamination d'infection à *T. gondii* (30-60%). Ces données sont concordantes avec d'autres études réalisées dans d'autres régions du globe. Il semble ainsi que 50% des contaminations soit liées à la consommation de viandes crues dans la population générale (24,25). Parmi les cas de toxoplasmose du sujet immunocompétent et diagnostiqués en Guyane française la majorité des patients ont mentionné la notion de consommation de gibiers chassés

en forêt (9). Des petites épidémies ont été décrites dans le monde notamment en Amérique du Sud après la consommation de viande d'élevages ou de gibiers consommée crue (26).

La consommation d'aliments d'origine animale tel que le lait de chèvre non pasteurisé a également été identifié comme un facteur de risque potentiel de transmission horizontale du stade tachyzoïte chez l'homme (27). Les oocystes éliminés par millions par les félinés sont très résistants dans l'environnement ainsi que dans l'eau et des conditions optimales de chaleur et d'humidité retrouvées en zone tropicale comme en Afrique favorisent leurs survies (17,28). Le contact tellurique avec le sol souillés d'oocystes a été rapporté au Nigéria comme un facteur de risque élevé dans la population infantile (29). Des épidémies ont été rapportées après la consommation d'eau de rivière en zone tropicale notamment chez 37 militaires Américains en mission dans une forêt au Panama mais également chez 11 cas groupés dans un village du Surinam, Patam, situé sur les bords du fleuve Maroni (30,31). Enfin, des auteurs ont montré la présence d'ADN de *T. gondii* sur les végétaux et fruits, issus de la grande distribution ou de la ferme, confirmant la transmission d'oocystes par la consommation de fruits frais et végétaux consommés crus (32).



### 3. Données de séroprévalences chez l'Homme et l'animal

Bien qu'environ 25 à 30% de la population mondiale soit infectée par *T. gondii*, les estimations des séroprévalences varient grandement entre les pays et des disparités sont retrouvées d'une région à une autre dans un même pays (1,33). Les séroprévalences sont faibles (10 à 30 %) en Amérique du Nord, en Europe du Nord et en Asie du Sud-Est. La prévalence est moyenne (40-60%) pour les pays d'Europe centrale ou du Sud et les prévalences les plus élevées (80-90%) sont retrouvées dans les régions tropicales humides d'Amérique Latine, certaines régions d'Asie du Sud-Est et en Afrique tropicale (33). Différents facteurs peuvent être attribués à cette hétérogénéité des séroprévalences chez l'Homme. Le facteur climatique a une incidence sur la survie des oocystes dans l'environnement puisqu'un climat chaud et humide retrouvé dans les pays tropicaux favorise leurs survies à l'inverse d'un climat désertique, retrouvé au Sahara, peu favorable à leur conservation. En outre, les facteurs anthropogéniques tels que les habitudes culturelles culinaires, les facteurs économiques, sociaux et sanitaires du pays jouent également un rôle important dans la variabilité des séroprévalences. La séroprévalence augmente également avec l'âge des sujets en raison de l'accroissement de la probabilité de contact avec le parasite. Enfin, les séroprévalences dépendent également des tests utilisés (ELISA, MAT...) (17,33,34).

Dans le continent africain, les données épidémiologiques de séroprévalence chez l'Homme et chez l'animal sont éparses. Au Nigéria la séroprévalence dans la population générale est estimée à 32%. Toutefois, les données de prévalence rapportées dans ce pays sont extrêmement variables de 28 à 88% et sont fonction de la population étudiée (pédiatrie, femme enceinte, statut immunitaire du patient) (29). Il semble que la prévalence soit plus élevée dans la population infantile, due au contact plus fréquent avec le sol contaminé, mais également chez les fermiers et les travailleurs dans les abattoirs. Des données similaires ont été retrouvées en Ethiopie avec une séroprévalence comprise entre 47 à 96 % (35). Au Sénégal, chez la femme enceinte ou en âge de procréer, celle-ci est de 42 % (36) alors qu'à Madagascar elle est estimée à 83.5% (37).

Les infections à Toxoplasme ont été décrites parmi plus de 350 espèces animales dont les oiseaux et les mammifères incluant les félins sauvages (17). En milieu forestier tropical, la contamination implique les félinidés sauvages qui sont des hôtes définitifs (9). Chez les hôtes intermédiaires, une étude épidémiologique a montré que parmi les mammifères infectés dans la forêt tropicale Amazonienne, les mammifères terrestres l'étaient davantage que les mammifères arboricoles ce qui concorde avec l'exposition tellurique ou hydrique de *T. gondii*. Lorsque ces animaux infectés deviennent des proies pour les félinidés sauvages ces derniers sont à leur tour infectés par les kystes présents dans la viande.

Ainsi le comportement alimentaire, qu'il soit herbivore ou carnivore, de l'animal liée à son habitat est une composante importante de la contamination (38).

En revanche, très peu d'études ont été réalisées sur la séroprévalence de la toxoplasmose dans la faune sauvage d'Afrique. En Afrique du Sud, des auteurs ont rapporté une séroprévalence de 74% chez des félinés sauvages asymptomatiques et pour d'autres auteurs 100% de séroprévalence chez des lions et 86% chez des léopards du Parc National Kruger mais également chez 92% des lions du Parc National Chobe au Botswana (39,40). Ces données attestent donc d'un contact fréquent des félins sauvages retrouvés en Afrique avec le parasite et d'une excrétion dans l'environnement peu anthropisé.

Concernant les animaux d'élevage, dans le monde, des prévalences élevées ont été retrouvées chez le mouton, la chèvre, le bœuf et le poulet avec une diminution des séroprévalences imputées aux techniques modernes d'élevage, aux modes de distribution des aliments et à leurs congélations (23). En Afrique : le bœuf, le poulet, les moutons, la chèvre, le porc et le chameau sont les espèces animales les plus communément consommées. Une méta-analyse incluant les données de séroprévalence de la toxoplasmose chez les animaux d'élevages entre 1969 et 2016 a permis de montrer une prévalence très élevée chez le mouton, le poulet, le chameau, le porc et la chèvre ; suggérant un risque potentiel de contamination liée à la consommation de ces viandes en Afrique (41).

#### **4. Typage moléculaire et diversité génétique mondiale**

##### **i. Techniques et apport du génotypage**

Le génotypage a pour but de comparer l'apparement génétique des souches de *T. gondii* et donc de les différencier. Différentes méthodes ont été mises au point avec pour objectif d'affiner la précision de l'identification génétique. Les premières études étaient basées sur l'utilisation des isoenzymes et de la méthode de PCR-RFLP qui permet l'étude des polymorphismes de longueur des fragments de restriction produits par l'utilisation d'endonucléases. D'autres techniques ont été mises au point incluant l'analyse du polymorphisme d'introns ou l'analyse de gènes de ménages ou microsatellites. Les microsatellites sont de courtes séquences d'unités répétées (de 1 à 4 nucléotides) variables en nombre sur les différents allèles du génome parasitaire. Leur intérêt réside dans le polymorphisme de longueur correspondant aux allèles de chaque locus. La méthode des microsatellites est une PCR multiplexe qui permet une analyse de 15 *loci* ou marqueurs différents répartis sur les 14 chromosomes composant l'ensemble du génome de *T. gondii*. Actuellement, une grande majorité des études se fondent sur l'analyse des résultats obtenus par PCR-RFLP ou par microsatellites. Ces outils ont permis une meilleure compréhension de la distribution mondiale des souches mais aussi leur implication chez l'Homme ainsi que chez les différents hôtes (intermédiaires et définitifs) (5,6).

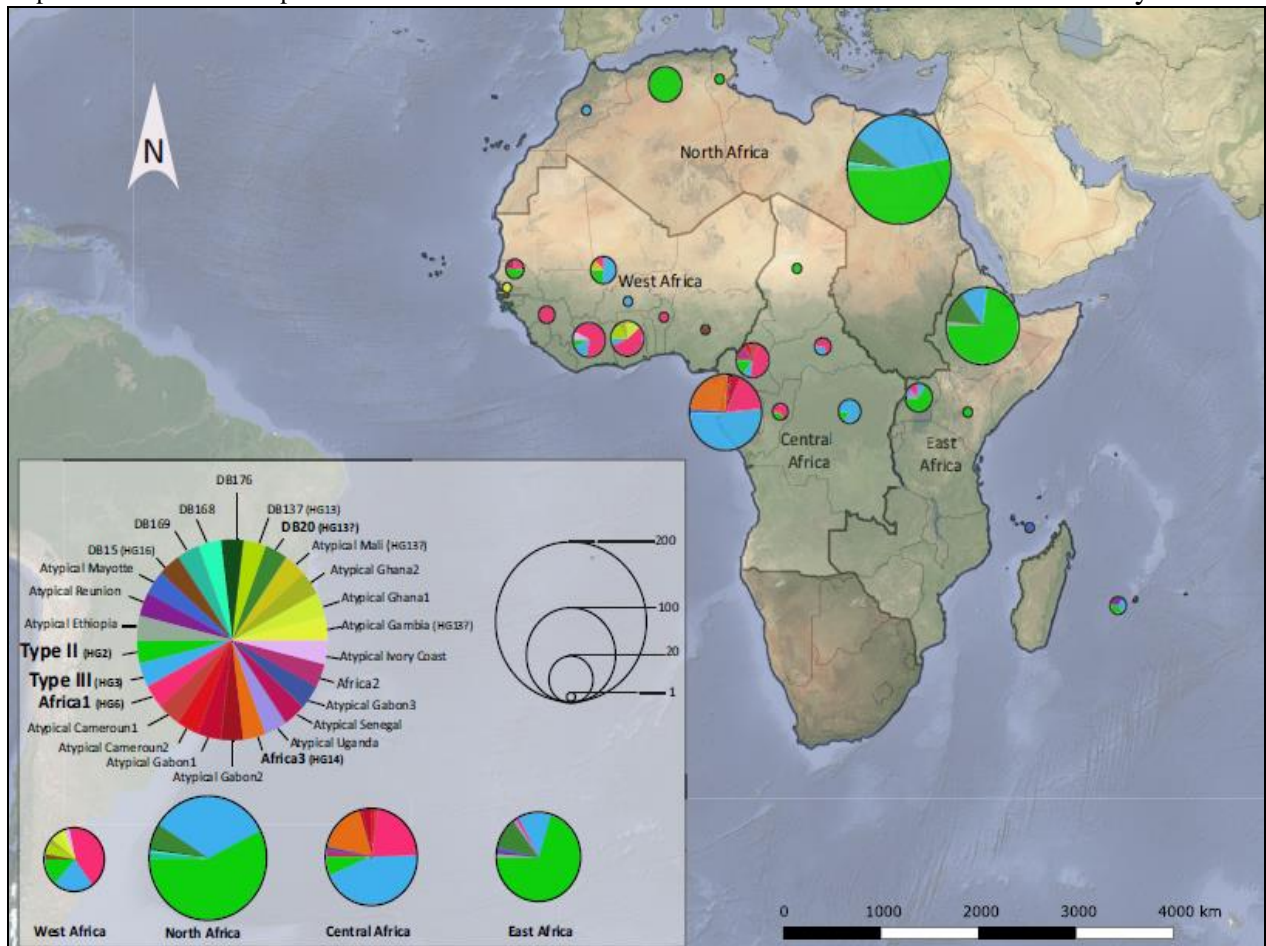
## ii. Diversité génétique mondiale et focus sur le continent africain

Les premières études réalisées sur les génotypes de *T. gondii* retrouvés en Europe et aux Etats-Unis ont montré que plus de 95 % des isolats présentaient une structure de population clonale avec une diversité génétique faible de l'ordre de 2% et regroupée selon leur virulence chez la souris dans trois lignées clonales nommées type I, II et III (42). Il a été montré que les souches de type I sont mortelles chez la souris alors que les types II et III sont considérablement moins virulentes (43). Les déterminants de la virulence chez *T. gondii* pourraient être liés à un polymorphisme plus ou moins important de gènes codants pour des protéines, telles que les granules denses ou les rhoptries dont ROP18, impliquées dans l'invasion cellulaire et/ou à l'échappement du système immunitaire inné (44). Néanmoins progressivement d'autres génotypes n'appartenant pas à ces trois lignées ont été décrits en Asie, Amérique du Sud ainsi qu'en Afrique et ont été appelés comme atypique, exotique ou recombinant en fonction des auteurs (42). A la différence des souches circulantes dans l'hémisphère nord, celles retrouvées dans les régions tropicales d'Amérique du Sud se caractérisent par leur forte diversité génétique, tant allélique que génotypique, associée à une virulence accrue chez l'animal et chez l'Homme (9,45). La majorité des isolats d'Amérique du Sud partage avec la lignée archétype de type I un allèle de type I retrouvé sur le gène codant la sérine/thréonine kinase ROP 18 (46). Enfin l'analyse phylogénétique des souches de Guyane française montre une séparation génétique marquée entre les isolats provenant d'un environnement anthropisé retrouvés sur les zones côtières et les isolats provenant d'un environnement sauvage (47). L'accroissement des génotypes obtenus à partir d'échantillons collectés dans le monde et l'utilisation des méthodes de PCR-RFLP ou microsatellites dans les travaux actuels suggèrent que la majorité des souches de *T. gondii* peuvent être regroupées dans 16 haplogroupes appartenant majoritairement à 6 clades (48). De plus, une corrélation entre la diversité génétique des souches de *T. gondii* et leurs répartitions géographiques est admise puisque les analyses phylogénétiques montrent que des haplogroupes dominants se regroupent dans des zones géographique définies (5,48). L'analyse des lignées mondiales suggère que l'essor de l'agriculture conjugué à la domestication du chat ont joué un rôle majeur dans la sélection des lignées clonales. Les souches représentées par l'archétype II sont prépondérantes au niveau mondial en raison de leur avantage adaptatif lié à l'équilibre créé entre la capacité à infecter l'hôte définitif de façon chronique et la moindre létalité du pathogène. Les analyses actuelles suggèrent que les lignées de type II de *T. gondii* ont une origine dans le Vieux continent (Europe) et leur expansion récente en Amérique du Nord pourrait être la conséquence de la migration humaine et du commerce mondial (49). Toutefois, la limite majeure de l'ensemble de ces études est la faible inclusion d'isolats en provenance d'Asie ou en Afrique. Une étude réalisée au Gabon sur des isolats de *T. gondii* provenant d'animaux domestiques des zones urbaines ou rurales a permis de montrer une diversité génétique modérée des souches avec la présence de lignées clonales proches du type III mais également de deux autres haplogroupes non

décrits que sont *Africa 1* et *Africa 3*. Les souris infectées par l'haplogroupe *Africa 1* avaient un taux de mortalité statistiquement plus important que les souris d'haplogroupe *Africa 3* ou du type III (45).

Très récemment une étude génétique plus exhaustive des souches retrouvées chez l'animal et l'Homme a été réalisée sur l'ensemble du continent africain. Ainsi, Galal et ses collaborateurs ont suggéré une dichotomie entre les souches circulantes en Afrique du Nord et de l'Est, qui sont majoritairement proches de la lignée de type II, et celles retrouvées en Afrique centrale ou de l'Ouest correspondant aux lignées clonales *Africa 1* (haplogroupe 6) et *Africa 3* (haplogroupe 14) (**Fig.5**) (6). Cette distribution spatiale des souches pourrait être liée selon certains auteurs aux différences historiques majeures et bio-environnementale des régions suscitées. Ainsi, l'anthropisation du milieu consécutif à l'émergence de l'agriculture, à la domestication du chat et à l'uniformisation des élevages d'animaux domestiques, à l'activité pastorale en Afrique du nord et à l'intensification des échanges économiques pourrait créer des conditions favorables à la sélection des lignées de *T. gondii* (49). En revanche, une diversité génétique importante de la faune retrouvée plus particulièrement dans les forêts tropicales sont des conditions favorables à l'accroissement de recombinaisons génétiques ce qui a pour conséquence de maintenir une population génétique importante de *T. gondii* dans ce biotope (50). Faits intéressants, l'analyse génétique des souches africaines et d'Amérique du Sud montre : i) un cluster commun dans l'haplogroupe 6 entre les souches *Africa 1* et la lignée Brl retrouvée au Brésil suggérant un ancêtre commun, ii) la présence de l'allèle de type I sur ROP18 pour les souches *Africa 1* iii) la présence en Amérique du Sud de la lignée clonale *Africa 3* (haplogroupe 14) décrite au Gabon (6). Ces différents éléments ont amené des auteurs à émettre l'hypothèse d'une migration de *T. gondii* provenant d'Afrique vers l'Amérique du Sud véhiculée par les chats et/ou des rongeurs au cours de la traite négrière transatlantique des 18 et 19ème siècles (45). Cependant, bien qu'en Amérique du Sud la diversité génétique soit associée à une virulence accrue chez l'animal ou chez l'homme cette tendance n'est pas clairement établie dans d'autres régions tropicales du monde tel que l'Asie ou l'Afrique. L'obtention d'isolats dans ces régions est nécessaire afin de mieux préciser la distribution des génotypes et leur possible virulence chez l'animal mais également chez l'Homme.





**Figure 5. Distribution géographique des souches de *T. gondii* en Afrique.** La taille des camemberts est corrélée au nombre d'isolats inclus par pays. En gras apparaissent les lignées clonales bien décrites dans la littérature. D'après Galal *et al.*, (6)

## 5. Présentations cliniques chez le patient immunocompétent

Chez l'enfant et l'adulte (incluant la femme enceinte) immunocompétents la primo-infection est asymptomatique tant en Europe qu'en Amérique du Nord. Dans 10 % des cas l'expression clinique est pauvre et nécessite rarement un traitement. L'adénopathie cervicale ou occipitale est la manifestation clinique la plus fréquemment retrouvée et le tableau clinique est similaire à un syndrome mononucléosique ou pseudo-grippal associant fièvre, myalgies, arthralgies et asthénie (1,2). En Afrique la symptomatologie clinique étant aspécifique et confondue avec le paludisme, la mononucléose infectieuse ou des infections virales ; la toxoplasmose est vraisemblablement sous diagnostiquée (29). Toutefois, chez le patient immunocompétent des formes sévères incluant des myocardites, polymyosites, pneumopathies, hépatites et méningoencéphalites ont été décrites à travers le monde (1). Ces formes sévères sont rapportées de façon prédominante en zone tropicale et plus particulièrement en Amérique du sud. Le tableau clinique habituel est marqué par une fièvre élevée opiniâtre, une altération de l'état général, des adénopathies, des céphalées, une cytolysé hépatique et dans un tiers des cas une pneumopathie est retrouvée (9).

L'évolutivité de la symptomatologie est marquée par : une détresse respiratoire majeure nécessitant une assistance respiratoire par ventilation mécanique et par une atteinte disséminée pouvant engager le pronostic vital avec la présence de rash cutané, de myocardite, polymyosite et de troubles neurologiques (3). Des formes létales ont été décrites mais l'évolution est habituellement rapidement favorable après l'instauration d'un traitement antitoxoplasmique associant le pyriméthamine et le sulfadiazine (9). Ces formes graves ont été récemment rapportées chez des enfants en Guyane française (51). Fait intéressant, ces formes sévères ont également été décrites en Europe chez des consommateurs de viande crue chevaline importée du Brésil (52). Des anomalies congénitales sévères ont été rapportées en France et au Suriname après l'acquisition chez la femme enceinte de souches atypiques permettant aux auteurs de conclure à un rôle non négligeable du génotype de la souche dans la pathologie (53). Ces nombreux cas rapportés dans la littérature suggèrent une corrélation forte entre le génotype atypique de la souche, sa virulence et les manifestations cliniques. Toutefois, le rôle de l'inoculum ou de la charge parasitaire ingérée, le stade parasitaire et les facteurs génétiques ou immunitaires chez l'hôte doivent également être pris en considération puisque des formes bénignes ou pauci-symptomatiques sont décrites en zone tropicale (42,43).

La distribution géographique des souches et leur diversité génétique semblent être le corollaire des manifestations cliniques chez l'homme. C'est pourquoi, la prévalence de la toxoplasmose oculaire, forme localisée, est plus élevée en zone tropicale notamment en Amérique du Sud et en Afrique. Ces formes sont associées à des manifestations cliniques plus sévères (54). Au Brésil on estime que 30% des atteintes ophtalmiques sont d'origine toxoplasmique (55). Dans le continent africain cette forte incidence est décrite au Sierra Léone puisque 43 % des uvéites postérieures sont imputables à *Toxoplasma gondii* (56). Des auteurs ont montré que l'incidence de la toxoplasmose oculaire est cent fois plus élevée pour une personne née et vivant en Afrique de l'Ouest que pour une personne née en Grande Bretagne (57). Classiquement la toxoplasmose oculaire était considérée comme résultant d'une infection congénitale mais de nombreux travaux, notamment réalisés au Brésil, permettent d'attester une acquisition post natale (58). Ainsi, une épidémie d'origine hydrique affectant 426 patients dans la ville Santa Isabel do Ivaí au Brésil a permis de confirmer la possibilité d'acquisition de souches de toxoplasmes génétiquement hétérogènes et atypiques après la naissance (59). Un cas de toxoplasmose oculaire chez une patiente congolaise âgée de 72 ans signalant la consommation fréquente de viande a été rapporté récemment suggérant l'acquisition même tardive du parasite (60). Outre le rôle potentiel du génotype sur la virulence de la souche et le tableau clinique, le mode d'acquisition de la souche pourrait également avoir un impact sur la sévérité du tableau clinique. En effet, chez l'animal les infections oculaires d'origine congénitale sont plus sévères que celles acquises par voie orale. De plus les formes acquises en post-natal sont de meilleur pronostic que celles acquises au cours de la gestation de l'animal suggérant des données similaires chez l'Homme (61). Le diagnostic de toxoplasmose oculaire est avant tout clinique lorsqu'il s'agit d'un tableau typique d'uvéite postérieure

et se caractérise au fond d'œil par la présence d'un foyer de rétinohoroïdite se présentant sous forme d'une lésion blanchâtre, profonde, à bords flous, fréquemment satellite d'une lésion ancienne pigmentée et/ou atrophique. Les signes fonctionnels sont fonction de la localisation du foyer mais une baisse de l'acuité visuelle parfois majeure peut-être retrouvée. Parfois les myodésopsies liées à une hyalite ou inflammation vitrénne sont les premiers signes d'appel. Une inflammation du segment antérieur de l'œil par contiguïté peut être retrouvée avec la présence d'un œil rouge et une uvéite granulomateuse unilatérale pouvant se compliquer de synéchies iridocristalliniennes. L'atteinte unilatérale est communément rencontrée chez l'immunocompétent. En revanche dans la toxoplasmose congénitale l'atteinte est bilatérale dans trois quart des cas et touche la région maculaire (62,63).

## 6. Diagnostic biologique de la toxoplasmose

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose repose, selon le contexte clinique et le statut immunitaire du patient, sur la recherche d'anticorps anti-Toxoplasma et/ou sur la recherche directe du parasite ou de son ADN. Chez le patient immunocompétent, la recherche concomitante des immunoglobulines M et des IgG est effectuée en première intention afin de confirmer une toxoplasmose (64). En routine, les techniques majoritairement utilisées pour la recherche d'Ig et d'IgG sont les techniques d'immunoanalyse dont l'ELISA ou d'immunocapture. Les IgA et les IgM apparaissent usuellement quasi simultanément pendant la semaine après la contamination et atteignent un plateau à 1 mois puis une lente diminution s'opère pendant 6 mois pour les IgA et pour 25 % des patients pour les IgM mais celles-ci peuvent être détectables un an ou plus. Les IgG apparaissent entre 2 à 3 semaines après la contamination pour atteindre leur taux maximal 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. 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 de deux sérums titrés en parallèle (17). Le test de mesure de l'avidité des IgG anti-*T. gondii* est utilisé afin de distinguer une infection récente d'une infection ancienne ou chronique. Ce test permet de mesurer l'affinité ou la force de liaison des anticorps IgG vis à vis de leur cible antigénique qui s'accroît progressivement au cours du temps suivant une primo-infection. Une avidité forte permet généralement d'exclure une contamination antérieure d'au moins 4 mois (2).

Dans les formes sévères, la recherche direct du parasite (tachyzoïte) à partir d'un tissu ou un liquide corporel coloré au Giemsa peut être réalisé mais sa sensibilité est médiocre (17). De même l'analyse anatomopathologique de biopsie peut également révéler la présence de tachyzoïtes permettant de confirmer le caractère aigu de l'infection (64).

Enfin, la recherche et la quantification de l'ADN du parasite par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) en temps réel peut être réalisée dans différents prélèvements et a pour avantage d'être rapide et sensible.

Il s'agit majoritairement de techniques « maison » qui ciblent le gène B1 ou une séquence d'ADN répétitive de 529 paires de bases (REP-529) dans le génome du toxoplasme (65). Bien que la PCR soit principalement réalisée pour le diagnostic anténatal et chez l'immunodéprimé, celle-ci peut être réalisée dans les formes sévères notamment retrouvées en zone tropicale (3).

## 7. Thérapeutique chez le patient immunocompétent

Classiquement la toxoplasmose aiguë rencontrée chez le patient immunocompétent acquise en Europe ou en Amérique du Nord ne nécessite pas de traitement. En effet, l'infection est majoritairement asymptomatique et les manifestations cliniques sont généralement bénignes chez l'adulte avec une symptomatologie spontanément résolutive sans traitement. Cependant, un traitement peut être instauré si le patient manifeste des signes cliniques persistant plusieurs mois, en cas d'inconfort ou lorsqu'il s'agit d'une infection sévère acquise en Amérique du Sud. Ce traitement apparaît d'autant plus justifié en Amérique du Sud par la possibilité de développer une toxoplasmose oculaire (66). Il n'existe que peu de données sur le choix thérapeutique chez les patients immunocompétents. Concernant les formes bénignes, une étude randomisée en double aveugle réalisée en Iran évaluant l'utilisation de la combinaison du triméthoprime (40mg)/sulfaméthoxazole (8mg) pendant un mois a montré son efficacité clinique et microbiologique (disparition des IgM) sur la résolution de lymphadénite toxoplasmique (67). Pour les formes sévères du patient immunocompétent, l'utilisation de molécules plus puissantes utilisées dans les encéphalites du patient VIH ou chez le patient immunodéprimé est licite. Classiquement, les schémas thérapeutiques en Europe et en Amérique du Nord dans la population VIH sont la combinaison du pyriméthamine/sulfadiazine associée à l'acide folique ou le pyriméthamine/clindamycine plus l'acide folique (68). En revanche en Afrique, le cotrimoxazole (Bactrim®) semble d'usage puisque beaucoup plus accessible. Notons qu'aucune étude n'a permis de montrer de supériorité de ces combinaisons suscitées au cotrimoxazole, renforçant l'idée que cette molécule peut être une alternative intéressante (69). Enfin, pour les formes oculaires du patient immunocompétent en zone tropicale, l'utilisation concomitante de corticoïdes (prednisolone 1mg/Kg jour) et du pyriméthamine/sulfadiazine est privilégiée au Brésil alors qu'en Inde ou à Singapour aucune attitude consensuelle n'est privilégiée entre le choix d'une combinaison de molécules ou la monothérapie (54). En outre, aucune étude ne permet d'attester définitivement que le traitement améliore significativement la symptomatologie clinique ou l'évolutivité de la pathologie puisque certaines toxoplasmoses oculaires sont spontanément résolutive sans traitement (66). Bien que la durée de traitement ne soit pas définitivement établie chez le patient immunocompétent, une durée de quatre à six semaines semble raisonnable (66). Rappelons toutefois qu'un traitement mis en place précocement réduira la charge parasitaire des tachyzoïtes mais n'aura aucun effet sur les kystes formés au niveau tissulaire puisque aucune molécule n'est active contre le stade bradyzoïte (68).

## II. Objectifs de l'étude

Partant du constat que peu de cas de toxoplasmose chez le patient immunocompétent ont été rapportés dans la littérature dans le continent africain, notre objectif était de colliger les cas français de toxoplasmose acquise en Afrique tropicale chez le patient immunocompétent incluant les cas sévères. Le but étant de pouvoir comparer les présentations cliniques rapportées en Amérique du Sud à celles retrouvées en Afrique et également de confronter les facteurs de risque et les formes cliniques prépondérantes dans le continent africain.

### **III. Matériels et méthodes**

#### **Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective et multicentrique avec une inclusion des cas qui s'est étendue sur une durée d'environ 6 mois (de février à début septembre 2018).

#### **Recueil des données**

Un questionnaire standardisé (**Annexe 1**) a été envoyé aux membres des réseaux de l'Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL) et de la Société française de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Le pôle souche du Centre national de référence (CNR) de la toxoplasmose a également été consulté afin de préciser, lorsque c'était possible, les différents génotypes retrouvés. Des données épidémiologiques incluant le pays d'origine ou visité et les facteurs de risques potentiels de contamination ont été recherchés. Une toxoplasmose était considérée comme importée du continent africain à partir des données épidémiologiques évidentes d'acquisition dans un pays d'Afrique tropicale tel que : le délai court entre l'apparition de la symptomatologie clinique et la date de retour, la notion de consommation de viande crue au cours du voyage ou lieu de résidence mais également sur la base d'arguments microbiologique d'acquisition aiguë. Les principales manifestations cliniques et marqueurs biologiques rapportés dans la littérature pour les formes sévères décrites en zone tropicale ont été recherchées ainsi que les résultats des imageries, la prise en charge thérapeutique et l'évolutivité ou le devenir du patient. Tous les patients ont apporté leur consentement pour l'exploitation des données.

#### **Inclusion des patients**

Tous les cas de toxoplasmose aiguë chez le patient immunocompétent avec preuve microbiologique (méthodes sérologiques, détection d'ADN par PCR et génotypage) et épidémiologique d'une importation du continent africain ont été inclus. Le statut immunitaire du patient vis-à-vis du VIH était recherché. L'inclusion des immunophénotypes était intégrée lorsqu'ils étaient réalisés. Les diagnostics différentiels d'infections tropicales importées étaient également recherchés par des méthodes sérologiques ou de biologie moléculaire.

#### **Statut VIH des patients et immunodépression**

Le statut sérologique et/ou moléculaire du patient pour le VIH était recherché afin d'exclure toute toxoplasmose du patient immunodéprimé. En outre, tout les patients présentant des critères d'immunodépression autre que le VIH étaient exclus de l'étude. Il pouvait s'agir de patients

bénéficiant d'une corticothérapie à forte dose, de patients greffés d'organe ou de moelle, des patient sous biothérapie ou de patients présentant une hémopathie maligne.

## **Diagnostic microbiologique de toxoplasmose**

Une Toxoplasmose aiguë était définie par la présence isolée d'IgM spécifique de *T. gondii*, un profil sérologique en faveur d'une séroconversion avec l'apparition des IgG spécifiques de *T. gondii* ou l'élévation du titre des IgG sur deux sérums titrés parallèlement. Ainsi, ont été recherché pour la confirmation microbiologique d'infection aiguë à *T. gondii* la présence des différents isotypes incluant les IgG, IgM, et IgA anti-*Toxoplasma*, la recherche de l'index d'avidité des IgG spécifique de *T. gondii*, la présence d'ADN (technique « maison ») et le génotypage (réalisé au CNR de la toxoplasmose pôle souches). L'ensemble des techniques de confirmation microbiologique a été demandé.

## **Diagnostics microbiologiques différentiels**

Les diagnostics différentiels des principales pathologies infectieuses de retour de voyage ont été recherchés dans le questionnaire. Concernant les pathogènes viraux la recherche d'arbovirose, d'hépatite virale, VZV, HSV, EBV, CMV devait être précisée tout en mentionnant si le diagnostic était sérologique, par biologie moléculaire ou par la combinaison des deux méthodes. Les diagnostics parasitaires étaient également recherchés. A noter qu'en fonction des centres répondeurs d'autres pathogènes viraux et bactériens ont également été recherchés motivant leur inclusion dans l'étude.

## IV. Résultats

Un total de 5 patients a été inclus dans l'étude. Selon les données disponibles, nous présenterons de façon détaillée les deux cas lillois (cas 4 et 5). L'ensemble des données concernant les 5 patients inclus ont été synthétisées sous forme de tableau.

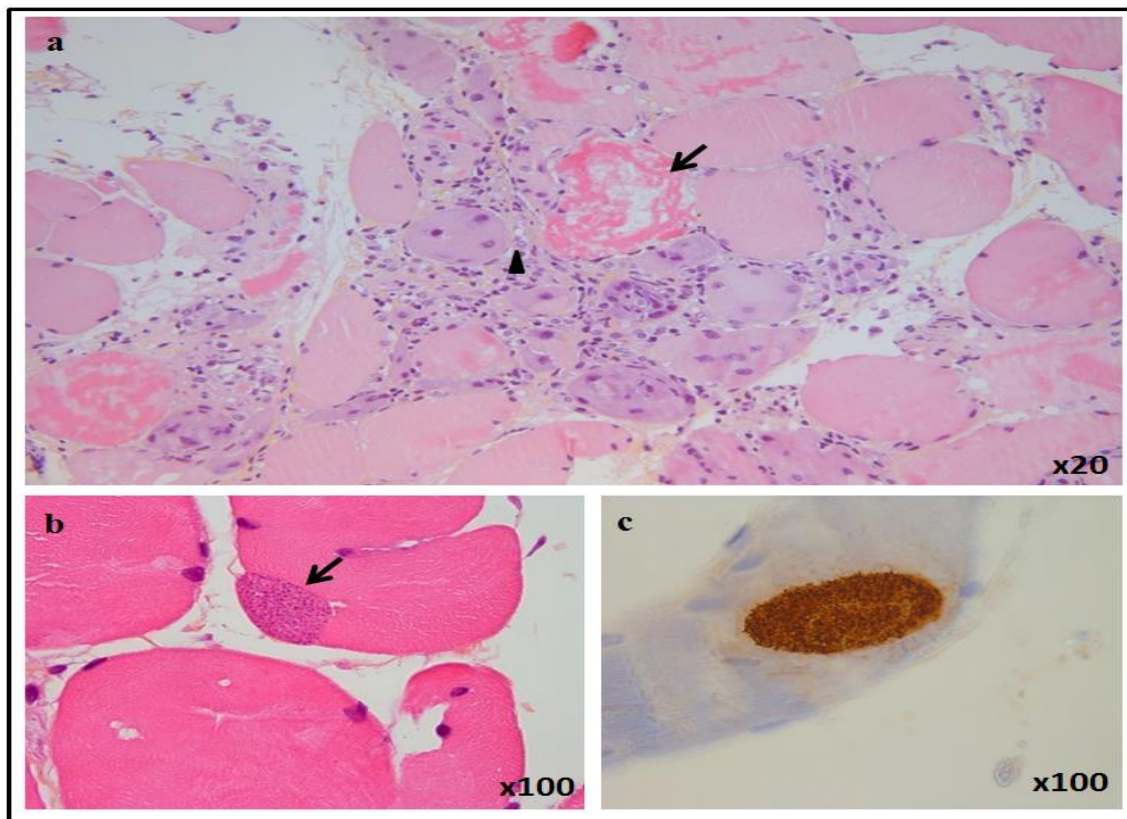
### a. Cas clinique 4

Il s'agit d'un homme de 35 ans d'origine africaine qui présente au retour immédiat d'un voyage de 15 jours au Sénégal un syndrome pseudo grippal associant fièvre, céphalées, altération de l'état général avec asthénie intense et sur le plan biologique la présence d'une cytolyse hépatique et une sérologie EBV positive pour les IgM et IgG retrouvée aux urgences de l'hôpital de Chinon. Une mononucléose infectieuse est retenue. L'asthénie et les myalgies persistent pendant un mois et brutalement le patient présente le 20/10/2017 une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche motivant une consultation aux urgences ophtalmologiques du CHU de Lille. L'examen initial retrouve une acuité visuelle chiffrée à 1/10<sup>ème</sup> à gauche et le fond d'œil met en évidence un foyer maculaire gauche, blanc, duveteux associant une mini hyalite et un œdème maculaire. Dans ce contexte une hypothèse infectieuse est évoquée et une ponction de chambre antérieure est réalisée. Le bilan étiologique retrouve la présence dans le sérum d'IgG (27 UI/ml en ELISA), d'IgA (8,07 en ELISA) et d'IgM (23,27 par chimiluminescence) anti-*T. gondii*, une avidité faible (0.021 en ELFA) et la présence d'ADN de *T. gondii* (PCR temps réel ciblant le gène REP-529) dans l'humeur aqueuse permettant de conclure à une toxoplasmose oculaire. Un traitement incluant Malocide® (50 mg/jour) associé à l'Adiazine® (1g) et une supplémentation en acide folique (Lederfoline® à 5mg/jour) est initié. Au niveau biologique on retrouve la présence d'une cytolyse hépatique importante avec les ASAT à 2268 UI/l et ALAT à 1616 UI/l et un taux de prothrombine (TP) normal à 84%. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien retrouve la présence de multiples ganglions axillaires bilatéraux sans adénomégalie et un foie de taille à la limite supérieure de la normale. Le patient est transféré dans le service de Maladies infectieuses de Tourcoing pour suite de la prise en charge. Au cours de l'interrogatoire, le patient révèle avoir séjourné au Sénégal en zone rurale pour la célébration d'un mariage et avoir consommé des produits locaux dont des fruits frais et de la viande insuffisamment cuite. L'état du patient se dégrade en quelques jours avec l'apparition (27/10/2017) d'un déficit moteur prédominant au membre supérieur avec tétraparésie croissante associée de trouble de la déglutition et d'une dyspnée nécessitant un transfert en réanimation. L'auscultation pulmonaire et la radiographie de thorax sont normales. Le bilan biologique montre la présence d'une cytolyse hépatique avec un taux normal (14 UI/l) de Gamma glutamyl-transpeptidase (Gamma-GT) et des CPK à 77 000 en faveur d'une rhabdomyolyse majeure. Les sérologies des arboviroses (dengue, chikungunya, zika), des hépatites (VHA, VHB, VHC et VHE), du VIH (VIH1-VIH2 et antigène P24), des bartonelles, des rickettsies, fièvre Q et syphilis sont négatives. Les sérologies des virus Epstein Barr, Herpes simplex et Varicelle zona retrouvent des



IgM et des IgG et pour le cytomégalovirus uniquement des IgG. Les PCR EBV, CMV, HSV, VZV et la recherche d'ARN du VIH sont négatives. L'immunophénotypage retrouve une lymphocytose TCD8+ et NK (Natural Killer) associée à une lymphopénie B et des lymphocytes T doubles négatifs CD4-/CD8- représentant 11.6% de la population lymphocytaire T. Le bilan auto-immun révèle la présence d'anticorps antinucléaires à 1/160. L'exploration des protéines de la voie classique du complément était normale. La recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles était négative. L'électromyogramme montre un tracé myogène et une biopsie à visée diagnostique est réalisée. L'étude histologique du fragment musculaire révèle la présence de nombreuses nécroses myositaires avec au contact des fibres nécrosées une inflammation périnysiale et endomysiale granulomateuse et lymphocytaire (**Fig. 6a**). L'utilisation d'anticorps anti-*T. gondii* met en évidence un kyste toxoplasmique rempli de bradyzoïtes permettant de conclure au diagnostic de polymyosite à toxoplasme (**Fig.6 b/c**). Cette étiologie est confirmée par la présence d'ADN de *T. gondii* sur la biopsie musculaire. Le génotypage a permis d'amplifier uniquement 1 fragment sur 15 (marqueur amplifié : MS XI.I présentant un allèle de 354 paires de bases) suggérant fortement une origine africaine de la souche.

Le diagnostic de toxoplasmose sévère disséminée est retenu et le patient bénéficie d'un traitement par Malocide® et Adiazine® pendant une durée de 6 semaines relayé par le triméthoprimsulfaméthoxazole (800mg/160mg tous les jours) Bactrim® pendant 12 mois. A ce jour, soit 1 an après l'initiation du traitement le patient a totalement récupéré au niveau musculaire mais présente toujours une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche.



**Figure 6.** Biopsie musculaire coloré à l'hématoxyline et l'éosine (HE) et étude immunohistochimique **6a**, présence d'une inflammation granulomateuse (↑) et nécroses myocytaires (▲), **6b** kyste contenant les bradyzoïtes après coloration à l'HE, **6c** kyste toxoplasmique révélé après utilisation d'anticorps anti-*T. gondii*.

## b. Cas clinique 5

Il s'agit d'un patient de 45 ans, Américain, habituellement suivi en Belgique, qui consulte dans le service d'Ophthalmologie du CHU de Lille en mai 2006 pour une diminution de l'acuité visuelle de l'œil gauche évoluant de façon chronique par poussées. Le fond d'œil met en exergue la présence d'une chorioretinite très inflammatoire d'aspect évocateur d'une toxoplasmose oculaire. Le patient est alors hospitalisé pour un bilan étiologique de sa pan-uvéïte avec la réalisation d'une ponction de chambre antérieure de l'œil gauche. L'interrogatoire du patient révèle la notion de voyage régulier pour raison professionnelle en République Centrafricaine depuis environ une quinzaine d'années. Le patient sortira avec pour traitement : Mydriacum® (3 fois par jour), Maxidex® (6 fois par jour), Zithromax® (500mg/jour), pyriméthamine (Malocide® ,1cp par jour) et Cortancyl (50mg par jour). Celui-ci a été revu 15 jours plus tard puis régulièrement (environ tous les deux mois). Les examens biologiques révéleront la présence d'IgG anti-*T. gondii* à 330 UI/ml sans IgM (par méthode ELISA et ISAGA), la présence d'ADN de *T. gondii* par PCR en temps réel sur l'humeur aqueuse. Le génotypage réalisé au CHU de Limoges identifiera une souche de toxoplasmose de type « africain » ou recombinante I/III avec comme marqueurs microsatellites identifiés : le loci *TUB2* et *W35* de type I, le loci *TgMA* et *M33* de type III et le locus *B18* commun au type I et III.

En octobre 2006, le traitement antiparasitaire est arrêté et une régression des corticoïdes est initiée devant l'aspect cicatriciel de la chorioretinite même s'il persiste des synéchies iridocristalliniennes, une cataracte et des anomalies postérieures incluant des résidus inflammatoires vitréens et de multiples cicatrices toxoplasmiques. En décembre 2006, le patient est toujours gêné par sa baisse d'acuité visuelle gauche (« voit bouger la main à 3cm » non améliorable). L'état inflammatoire est stabilisé avec la persistance d'une cataracte, des synéchies iridocristalliniennes et de gros précipités rétro-cornéens granulomateux visualisés à la lampe à fente.

Le patient bénéficie d'une prise en charge chirurgicale de sa cataracte en janvier 2007 avec une amélioration de l'acuité visuelle à « compte les doigts à 20cm en temporal » constatée en mai 2007. En août 2007, un fond d'œil est réalisé montrant de multiples cicatrices infectieuses et un traitement à base de sulfaméthoxazole-thriméthoprimine (Bactim ®, 3 comprimés pas jour) est débuté. En décembre 2007, par manque d'approvisionnement du Bactrim® au cours de son séjour de 2 mois en Afrique (octobre –novembre), le patient arrête son traitement et présente une nouvelle rechute de sa toxoplasmose oculaire avec un œil gauche en état de phtyose, un décollement rétinien tractionnel post inflammatoire et la présence de douleurs oculaires. Devant l'importance de l'uvéïte, aucun geste chirurgical n'est réalisé et un traitement médicamenteux oral par Bactrim® et local par antibiotique associée de corticoïdes est repris. L'évolution est ensuite favorable avec la disparition des douleurs

invalidantes, une acuité visuelle stable mais pertes de la perception lumineuse à gauche associée à des cicatrices de toxoplasmose et un décollement de rétine tractionnel au fond d'oeil. Le patient bénéficie d'une surveillance ophtalmologique et d'un traitement par Maxidrol® collyre (4 fois par jour), Atropine (2 fois par jour) Maxidrol® pommade (1 application le soir) et paracétamol en cas de douleur.

### c. Caractéristiques épidémiologiques des patients inclus

Tous les patients inclus dans l'étude sont de sexe masculin avec une moyenne d'âge de 34 ans (**Tableau 1.**). Le pays de destination ou d'origine a été rapporté sur une carte réalisée à partir du logiciel disponible sur le site : <https://mapchart.net/africa.html>. Les pays de contamination des cas inclus proviennent d'Afrique de l'Ouest et Centrale incluant deux cas au Sénégal, 1 cas en Côte d'Ivoire, 1 cas en Congo Brazzaville (République du Congo) et 1 cas en République Centrafricaine (**Fig.7**). Aucun patient ne présente un risque professionnel accru de contamination par ce parasite. Au total quatre patients signalaient une exposition alimentaire à risque de contamination par *T. gondii*. Trois patients ont rapporté avoir consommé de la viande insuffisamment cuite incluant du tartare de mouton provenant de la ferme ou du bœuf de la grande distribution. Trois patients (cas n° 2, 3 et 4) ont rapporté avoir consommé des fruits frais et deux des légumes crus.

**Tableau 1.** Caractéristiques épidémiologiques et facteurs de risques des patients inclus dans l'étude

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5
<b>Epidémiologie</b>					
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
<b>Mode de contamination</b>					
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	-	-



**Figure 7.** Carte de répartition des pays d'origine des 5 cas inclus dans l'étude réalisée à partir du site mapchart.net.

#### **d. Caractéristiques cliniques des patients**

L'ensemble des signes cliniques rapportés dans les questionnaires sont déclinés dans le **Tableau 2**. Les manifestations cliniques ont débuté soit dans le pays visité ou de résidanat pour les cas n° 2 et 3 ou au retour immédiat du voyage pour les patients 4, après un délai d'un jour au retour d'Afrique pour le patient 1 ou bien de manière chronique ou subaiguë pour le cas n° 5. Un rapatriement sanitaire était motivé pour le patient 3.

Parmi les signes généraux, quatre patients ont présenté une fièvre et une asthénie et deux patients une altération de l'état général. Des adénopathies ont été retrouvées chez les patients 1 et 2 avec des localisations cervicales, axillaires et inguinales. De multiples ganglions axillaires infracliniques étaient visualisés aux scanner thoraco-abdomino-pelvien pour le patient 4 mais non retrouvé à l'examen physique (**Tableau 3**). Une hépato-splénomégalie et des douleurs abdominales ont été rapportés uniquement pour le patient 1.

Les manifestations neurologiques étaient présentes chez trois patients avec la présence de céphalées pour deux patients et la présence d'un déficit moteur pour les cas n° 3 et 4. Le patient n° 3 a présenté un syndrome cérébelleux statique lié à une cérébellite et une rhombencéphalite avec l'atteinte des paires de nerfs crâniens 4, 6 et 9. L'atteinte motrice du patient n°4 s'est compliquée d'une atteinte des quatre membres, de trouble de la déglutition et d'une dyspnée. Un seul patient (cas n°1) a présenté une

pneumopathie associée à la présence d'un épanchement pleural. Une symptomatologie respiratoire a été retrouvée pour deux patients. Celle-ci était soit d'origine inflammatoire pour le patient 3 ou pour le patient 1 par la présence d'une véritable pneumopathie associée de douleurs thoraciques d'origine respiratoire.

Des myalgies étaient rapportées chez trois patients et la présence de contracture pour un patient. Les manifestations ophtalmologiques sont caractérisées par la présence d'une chorioretinite pour les cas 4 et 5. Le cas 3 se distingue des deux autres cas par la présence d'une diplopie binoculaire verticale et horizontale consécutive à une atteinte de type inflammatoire des nerfs oculomoteurs 4 et 6.

Un seul patient a présenté des signes dermatologiques sous forme d'une éruption à type d'exanthème rubéoliforme au tronc, dos et aux membres supérieurs.

**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques des patients immunocompétents présentant une toxoplasmose sévère disséminée ou localisée acquise en Afrique tropicale

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5
<b>Données cliniques</b>					
Date d'apparition des symptômes	11/01/2018	02/03/2017	14/08/2013	Immédiat (15/09/2017)	Evolution chronique
Fièvre	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
Asthénie	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
AEG	NON	NON	OUI	OUI	NON
Adénopathies	OUI (Cervicales)	OUI (Axillaires et inguinales bilatérales)	NON	NON	NON
Signes ophtalmologiques	NON	NON	Diplopie verticale/horizontale (NC4/6)	Baisse de l'acuité visuelle Choriorétinite	Baisse de l'acuité visuelle Myodésopsie Choriorétinite
Hépatomégalie	OUI	NON	NON	NON	NON
Splénomégalie	OUI	NON	NON	NON	NON
Troubles digestifs	Oui (douleurs abdominales)	NON	NON	NON	NON
Signes neurologiques	NON	OUI	OUI	OUI	NON
Céphalées	NON	OUI	OUI	NON	NON
Déficit moteur	NON	NON	OUI	OUI	NON
Autres signes neurologiques	-	-	Syndrome cérébelleux statique Rhombencéphalite (NC4,NC6,NC9)	-	-
Signes musculaires	OUI	NON	OUI	OUI	NON
Myalgie	OUI	NON	OUI	OUI	NON
Contracture	NON	NON	OUI	NON	NON
Signes cardiaques	Douleur thoracique	NON	NON	NON	NON
Symptomatologie respiratoire	OUI (pneumopathie)	NON	NON	OUI	NON
Dyspnée	OUI	NON	NON	OUI	NON
Toux	NON	NON	NON	NON	NON
signes dermatologiques	NON	Eruption rubéoliforme (tronc,dos,bras)	NON	NON	NON

AEG : altération de l'état général ; NC : nerf crânien

## e. Diagnostic paraclinique biologique et radiologique

Aucun patient n'a présenté d'hyperéosinophilie. Un syndrome inflammatoire était recherché par le taux de la C-réactive protéine (CRP) compris entre 17 et 74 mg/l. La Créatine Phosphokinase (CPK) était : augmentée pour le patient 3, retrouvée à un taux élevé chez le patient 1 et à taux très élevé pour le patient 4 atteignant son acmé à 77 000 UI/l. Les enzymes hépatiques ASAT/ALAT (aspartate aminotransférase /alanine aminotransférase) étaient augmentées pour le cas 3 et supérieure à 10 fois la normale pour le cas 4. La créatinine était perturbée modérément chez les patients 1, 2 et 3 (**Tableau 3**).

D'autres données biologiques non demandées dans le questionnaire ont été rapportées. Ainsi, un syndrome d'activation macrophagique était retrouvé chez les patient 1 et 3. Chez le patient 3 un processus inflammatoire était retrouvé dans le liquide cérébro-spinal avec un index intrathécal d'IgG (index de Tibbling/Limb). Un trouble de l'hémostase avec une diminution du Temps de prothrombine et du facteur VII était également rapporté. L'immunophénotypage lymphocytaire montrait pour le patient 3 et 4 une activation majeure de la population CD8+ avec chez le patient 3 une importante population de lymphocyte T gamma-delta et une amplification d'une population lymphocytaire T double négative.

Les examens d'imageries permettaient d'objectiver (**Tableau 3**) :

- **Pour le cas 1**, la présence d'infiltrats micronodulaires bilatéraux au scanner thoracique puis confirmée à la TEP scan et des adénopathies mésentériques et rétropéritonéales.
- **Pour le cas 2**, la présence d'adénomégalies axillaires et inguinales.
- **Pour le cas 4**, la présence de ganglions axillaire sans adénomégalies.
- Concernant le **patient 3** l'IRM encéphalique n'était pas contributive.

**Tableau 3.** Caractéristiques biologiques et radiologiques des patients inclus dans l'étude

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5
<b>Examens biologiques</b>					
Hyperéosinophilie	NON	NON	NON	NON	NON
CRP (mg/l)	74	32,1	22,5	14	-
ASAT/ALAT (UI/l)	68/79	54/46	107/51	2268/1619	-
CPK (UI/l)	780	127	250	77000	-
CREATININE (µmol/l)	98	54	70	11	12
<b>Imagerie(s)</b>					
	<b>TDM TAP :</b> - Infiltrats micronodulaires des deux champs pulmonaires - Hépto-splénomégalie - Multiples adénopathies mésentériques et rétropéritonéales	<b>TDM TAP:</b> Adénomégalies axillaires et inguinales bilatérales	<b>IRM encéphalique :</b> Normale	<b>TDM TAP :</b> Multiples ganglions axillaires sans adénomégalie	-
	<b>TEP SCAN :</b> - Adénopathie sus et sous diaphragmatique - Splénomégalie hypermétabolique - Infiltrats pulmonaire diffus intensément métabolique	-	-	<b>IRM cérébro-médullaire :</b> - Leptoméningite à l'étage encéphalique - Absence de lésion à l'étage médullaire	-

TDM TAP : scanner thoraco-abdominopelvien

#### **f. Diagnostic microbiologique de *Toxoplasma gondii* et diagnostics différentiels**

Le délai entre la date d'apparition des signes cliniques et le diagnostic biologique de toxoplasmose était compris entre 10 jours à 1 mois. Le diagnostic sérologique de Toxoplasmose aiguë était confirmé chez 4 patients (**Tableau 4**). Le profil sérologique du patient 5 était en faveur d'une immunisation ancienne. La présence d'IgG anti-*T. gondii* était confirmée par technique ELISA chez les cinq patients inclus et confirmé pour les cas n°2 par Immunofluorescence indirecte et pour le cas n° 3 par la technique de référence (Dye-test). La présence d'IgM était retrouvée par au moins une technique chez les patients 1, 2, 3 et 4. Une seconde technique permettait de confirmer la spécificité des IgM anti-*T. gondii* pour les cas n° 1 et 4 avec un index élevé par technique de chimiluminescence pour le cas n°4. En outre, une séroconversion pouvait être affirmée pour les patients 1 et 3. Une élévation du titre des IgG spécifiques de *T. gondii* était présente pour le patient 2 et le patient 4 (données non présentes sur le tableau 4). La présence d'IgA (Platelia, Biorad®) était retrouvée à un index élevé chez le patient 4 (8.07 ; seuil de positivité de 1). L'analyse sérologique réalisée sur le prélèvement vitréen du patient 5 a permis de mettre en évidence la présence d'IgG (ELISA) à titre élevée (> 450 ; positif) et d'IgM (ISAGA) à 9 (positif) spécifique de *T. gondii* (données non présentes sur le tableau 4). La mesure de l'indice d'avidité des IgG spécifiques de *T. gondii* était faible pour les quatre patients.

Le diagnostic moléculaire permettait de confirmer l'infection à *T. gondii* pour 4 patients. L'ADN de *T. gondii* était retrouvé dans le sérum des patients 1, 2, 4 et 5, dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et la moelle osseuse du patient 1, dans l'humeur aqueuse des patients 4 et 5 et enfin à partir de la biopsie musculaire du patient 4. L'analyse génétique de l'ADN des différentes souches de *T. gondii* des cas inclus montre la présence prépondérante du génotype *Africa 1* (3/4 isolats). Le génotypage réalisé pour le cas n°4 a permis d'amplifier uniquement 1 fragment sur 15 ne permettant pas de conclure formellement à un génotype de type *Africa*.

Les diagnostics différentiels des pathologies infectieuses d'importation ont été recherchés pour les cas 1, 2, 3 et 4 (**Tableau 4**). Aucun argument sérologique n'était en faveur d'une arbovirose pour les quatre patients (dengue, chikungunya, zika ainsi que la recherche complémentaire des virus West Nile et de la Fièvre de la vallée du Rift pour le patient 3). Lorsqu'elles étaient réalisées la recherche d'ARN ou d'ADN par biologie moléculaire pour les virus des hépatites (VHA, VHB, VHC et VHE), du VIH, VZV, CMV et de l'EBV étaient négatives chez les quatre patients. La présence d'anticorps IgM et IgG était retrouvée pour les virus HSV et VZV chez le patient 4 avec la disparition des IgM pour ces deux virus deux semaines plus tard traduisant une probable interférence avec la présence d'IgM spécifique de *T. gondii*. Concernant le virus Epstein Barr, une PCR à la recherche d'ADN virale était positive uniquement chez le patient 2. La sérologie EBV était négative pour le patient 1, en faveur d'un profil ancien pour le cas 3 et positive pour le patient 4 avec la présence concomitante d'IgM VCA et des IgG



anti-VCA et anti-EBNA en faveur d'un profil atypique pouvant correspondre à une réactivation ou à un faux positif IgM mais la charge virale du virus de l'EBV est restée négative ou indétectable.

Le patient 3 a bénéficié d'une recherche des différents pathogènes susmentionnés par biologie moléculaire sur le liquide céphalo-spinal qui s'est révélée négative. De même, les sérologies pour la maladie de Lyme et les rickettsioses étaient négatives. La recherche de *Listeria* et de mycobactéries n'était pas contributive.

Concernant les infections parasitaires, le patient 1 a présenté un accès palustre simple traité pendant 3 jours (du 13/01 au 15/01). Le frottis, la goutte épaisse et le test de diagnostic rapide du paludisme étaient négatifs chez le patient 4. Les différentes sérologies parasitaires étaient négatives pour les cas 2, 3 et 4 permettant d'exclure *a priori* une parasitose autre que la toxoplasmose.

**Tableau 4.** Diagnostic microbiologique de *T. gondii* et différentiel des principales pathologies infectieuses d'importation pour les 5 patients inclus.

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5
<b>Diagnostic biologique de la toxoplasmose</b>					
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	Positive	Négative (sang/LCS)	Positive (Humeur aqueuse)	Positive (Humeur aqueuse)
Génotypage	Africa 1	Africa 1	-	Africa ou recombinant I/III	Africa 1
<b>Diagnostic différentiel</b>					
Arboviroses	Sérologies négatives	Sérologies négatives	Sérologies négatives	Sérologies négatives	-
Hépatites	Sérologies négatives	Sérologies négatives	Sérologies et PCR négatives	Sérologies et PCR négatives	-
VIH	Sérologie négative	Sérologie et PCR négatives	Sérologie et PCR négatives	Sérologie et PCR négatives	-
HSV	Sérologie négative	Sérologie négative	PCR négative	PCR négative / IgM et IgG positifs	-
VZV	Sérologie négative	Sérologie négative	PCR négative	PCR négative / IgM et IgG positifs	-
CMV	Sérologie négative	Sérologie et PCR négatives	PCR négative/profil ancien	PCR négative / Profil ancien	-
EBV	Sérologie négative	PCR positive	PCR négative/profil ancien	PCR négative / IgM et IgG positifs	-
Parasitose	Accès palustre	Sérologies négatives	Sérologies négatives	Sérologies négatives	-

IFI : immunofluorescence indirecte ; LCS : liquide cérébro-spinal

## g. Traitement et devenir des patients

Trois patients ont bénéficié d'un traitement par pyriméthamine dont deux patients de la combinaison du pyriméthamine/sulfadiazine (Malocide®/Adiazine®) (**Tableau 5**). La clindamycine a été utilisée uniquement pour le patient 2 qui présentait des manifestations cutanées. Les corticoïdes ont été donnés au patient 3 en raison d'une présentation neurologique post-infectieuse et inflammatoire du système nerveux centrale mais également pour le patient 5 dans le cadre de sa toxoplasmose oculaire sévère chronique. La durée du traitement à base de Malocide®, recommandé pour les formes sévères, était comprise entre 2 semaines à 5 mois. Les deux cas oculaires de chorioretinite ont également bénéficié d'un traitement par Bactrim® d'une durée d'une année pour le cas 4 et pris de façon discontinue pour le cas 5. La guérison a été obtenue pour les 5 patients. Toutefois, les deux cas de chorioretinite ont présenté des séquelles oculaires avec notamment la persistance de la baisse de l'acuité visuelle malgré les traitements antibiotiques données à base de pyriméthamine et d'un relais par Bactrim®. Les autres patients ont présenté une résolution totale de la symptomatologie clinique après l'utilisation des traitements antibiotiques ou l'usage de corticoïdes.

**Tableau 5.** Traitement et évolution clinique des patients inclus dans l'étude.

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5
<b>Traitement</b>					
Malocide	OUI	NON	NON	OUI	OUI
Adiazine	OUI	NON	NON	OUI	NON
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
<b>Evolution</b>					
Guérison	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Séquelle(s)	NON	NON	NON	OUI	OUI

## V. Discussion

Bien que *Toxoplasma gondii* ait été découvert en 1908 en Afrique du Nord, peu d'étude existe sur la diversité génétique dans ce continent et les présentations cliniques sévères sont rarement rapportées chez le patient immunocompétent. Le faible nombre de cas inclus dans notre étude reflète parfaitement ce constat. Ainsi une recherche bibliographique sur Pubmed (mot clés ; Toxoplasmosis, immunocompetent, africa) permet d'identifier 5 cas de toxoplasmose chez le sujet immunocompétent en Afrique (**Annexe 2**). Le premier cas a été décrit en 1951 chez un patient Caucasiens Européen présentant une fièvre exanthématique en République démocratique du Congo (Moyen Congo). La souche ayant pu être isolée après l'inoculation du sang du patient à un cobaye et à un lapin (70,71). Ce cas est similaire au patient 2 de la présente étude, du fait de l'éruption fébrile rubéoliforme au tronc, dos et aux bras. Ces manifestations cutanées sont rares chez l'immunocompétent avec une l'incidence de 14% dans une petite série de cas de toxoplasmose d'importation (64). Un cas d'encéphalite mortelle a été décrit en 1954 chez un enfant Européen de 4,5 ans et vivant dans le Witwatersrand en Afrique du Sud. Le patient a présenté une altération de l'état général, une fièvre et des convulsions qui se sont compliquées d'un coma avec une atteinte du tronc cérébral (décérébration) menant au décès. L'analyse histologique post-mortem du cortex cérébral a permis d'identifier des pseudo-kystes de *T. gondii* (72). Un autre cas d'encéphalite a également été rapporté en 1987 chez un patient de 19 ans à l'hôpital militaire de Pretoria en Afrique du Sud. La symptomatologie clinique du patient était marquée par des troubles de la conscience, une confusion, des myoclonies et un syndrome pyramidal. Le diagnostic a été confirmé sérologiquement avec l'accroissement du taux d'IgG et la présence d'IgM de *T. gondii*. L'évolution était favorable après 6 semaines de traitement malgré la persistance de réflexes plus vifs du côté gauche et de fines trémulations de la main gauche (73). Toutefois, aucune preuve patente et suffisamment robuste ne permet de déterminer avec certitude le statut immunitaire de ces trois patients. Plus récemment une toxoplasmose oculaire acquise tardivement a été décrite chez une femme âgée de 72 ans en République démocratique du Congo (60). Enfin un dernier cas a été décrit en 2016 chez un patient Caucasiens Européen de 15 ans au retour d'un voyage en Ethiopie. Ce patient a présenté de multiples adénopathies cervicales associées de crises comitiales partielles récurrentes avec une dernière crise 7 jours après le diagnostic (10). Bien que seulement cinq cas soient décrits dans la littérature, il est raisonnable de penser que le nombre de cas doit être probablement plus élevé chez le patient immunocompétent puisque la prévalence est élevée en Afrique (33). La majorité des cas ne sont probablement pas rapportés dans ce continent du fait d'un manque d'information sur cette protozoose, un diagnostic non systématiquement recherché en cas de fièvre mais également par un défaut d'accès aux différents outils diagnostics incluant les méthodes moléculaires ou de génotypage (6,74).

Dans la toxoplasmose, les atteintes neurologiques sont prépondérantes chez le patient immunodéprimé notamment chez le patient VIH au stade sida (10,17). Dans de nombreux pays d'Afrique, un nombre

important de patients infectés par le VIH décèdent d'une réactivation de la toxoplasmose cérébrale (35). Néanmoins, comme l'atteste les cas de la littérature et notre série de cas, les manifestations neurologiques peuvent être retrouvées en Afrique chez le patient immunocompétent. Dans notre série, le patient 3 a présenté une atteinte neurologique atypique nommée : ataxie cérébelleuse aiguë post-infectieuse. Ce syndrome survient après une infection impliquant une diversité d'agents pathogènes incluant des virus, bactéries, champignons et des protozoaires. Bien que rare, l'ataxie cérébelleuse aiguë est plus particulièrement décrite après une infection à *Plasmodium falciparum*, protozoaire appartenant au phylum des Apicomplexa (75). Ce syndrome consécutif à un accès palustre simple a été décrit initialement au Sri Lanka en 1984 puis dans d'autres régions du globe dont l'Asie et l'Afrique et touche principalement les adultes. Le délai entre l'apparition de la fièvre et l'ataxie varie entre 3 à 41 jours (76). Cliniquement, ce syndrome se caractérise par des signes isolés d'atteinte du cervelet chez un patient ne présentant pas de trouble de la vigilance ou de la conscience et sans signe radiologique évident confirmant une atteinte cérébrale (75). Un mécanisme immunologique a été suggéré, par certains auteurs, comme responsable de la pathogénicité puisque les concentrations de cytokines (TNF et d'interleukine 2 et 6) dans le sérum étaient significativement plus élevées chez ces patients (77). Notons que chez le patient 3, l'immunophénotypage retrouvait une hyperstimulation des lymphocytes T CD8+ suggérant une stimulation du système immunitaire. Bien que *T. gondii* puisse virtuellement infecter l'ensemble du système nerveux, les atteintes anatomiques privilégiées sont : le cortex cérébral, le thalamus, les ganglions basaux et le mésencéphale. Un cas a été rapporté aux Etats-Unis chez un patient immunocompétent mais il ne s'agit pas *stricto sensu* d'une ataxie cérébelleuse aiguë isolée mais associée à une polymyosite et une confusion (78). Il s'agit donc d'une manifestation clinique très rare chez l'immunocompétent.

Le patient 4 a présenté une polymyosite compliquée de tétraparésie probablement liée à des facteurs immunologiques. Son immunophénotypage retrouvait comme pour le patient 3 une lymphocytose touchant la population T CD8+ mais associée à une lymphocytose NK et à une lymphopénie B. La polymyosite peut être induite par divers agents infectieux (virus, bactéries et parasites) et se définit comme une infection ou inflammation aiguë intramusculaire secondaire à une dissémination hématogène de l'agent pathogène dans les muscles squelettiques ou striés. Les parasites peuvent ainsi provoquer une myosite via des lésions directes du muscle mais aussi par l'induction de mécanisme immunopathologique sans agresser directement le muscle (79). Dans la polymyosite, les mécanismes pouvant induire une auto-immunité sont la modification des auto-antigènes par interaction directe entre protéines du pathogène et protéines de l'hôte ; la production d'anticorps humains portant des idiotypes du pathogènes (anticorps anti-idiotypique) ou l'homologie de séquence entre les protéines de l'hôte et les sites antigéniques microbiens (80). Un cas analogue au cas 4 a été publié en France en 2011 chez un patient de 32 ans d'origine africaine avec un dernier voyage rapporté en Afrique datant de plus de deux ans. Le délai relativement long entre l'apparition des signes cliniques et le voyage en Afrique permet d'exclure une origine africaine de la souche malgré l'absence de génotypage (81).

Chez l'immunocompétent, la polymyosite est très rarement rapportée dans les infections à *T. gondii* puisque cinq cas ont été décrits depuis 1990. Le patient 4 a des caractéristiques cliniques et sérologiques comparables aux cas publiés dans une revue de la littérature avec la présence d'une chorioretinite (rapportée pour 2 cas sur les 5 décrits), la présence de CPK à des taux très élevés (1-60 fois la valeur normale) et une résolution clinique après l'utilisation d'un traitement antibiotique (82).

De nombreuses études ont montré une incidence et une sévérité accrue des chorioretinites en zone tropicale (54). Les génotypes circulant en Afrique semblent être plus souvent impliqués dans les formes oculaires comparativement aux souches rencontrées en Europe (17). Les données sur l'incidence des souches d'origine africaine au CNR toxoplasmose pôle souches à Limoges confortent également l'idée d'une incidence plus élevée de ces souches dans les chorioretinites. Le génotype *Africa 1* (Haplogroupe 6) qui est une lignée clonale plus virulente chez la souris, présent en Afrique de l'Ouest et Centrale, partage une proximité génétique importante avec certaines souches du Brésil plus particulièrement impliquées dans les atteintes oculaires (71). Nos deux cas de chorioretinite sont en adéquation avec les données de la littérature et du CNR toxoplasmose. En effet, bien que l'effectif de notre série soit faible, deux cas sur cinq présentent une atteinte oculaire avec un génotype de type *Africa 1* pour le patient 5 et de type *Africa* ou recombinant pour le patient 4. Malgré l'utilisation optimal d'un traitement anti-toxoplasmique, des séquelles ont été décrites chez nos deux patients incluant une baisse de l'acuité visuelle et une phytose du globe oculaire pour le patient 5. Ces données suggèrent un rôle non négligeable de la souche dans la sévérité du tableau clinique.

L'atteinte pulmonaire est fréquemment décrite chez les patients immunodéprimés alors qu'elle est exceptionnelle chez le patient immunocompétent (83). Des auteurs ont identifié dans la littérature 15 cas sur une période de 50 ans (1941-1991). En France, un cas autochtone de pneumopathie sévère aiguë a été rapporté chez un patient immunocompétent âgé de 19 ans. Le génotypage de la souche *T. gondii* était en faveur d'un génotype atypique permettant aux auteurs de suggérer le lien entre le génotype de la souche et la sévérité de la pathologie (84). En revanche, en Guyane Française les formes pulmonaires chez l'immunocompétent sont statistiquement plus élevées que dans la littérature (85). Dans une série de 11 patients la symptomatologie respiratoire était compliquée de détresse respiratoire et d'un sepsis sévère et le pronostic du patient était corrélé à l'atteinte respiratoire (3). Ces données sont concordantes chez l'animal puisque dans un modèle d'infection péritonéale murin à *T. gondii*, le poumon est le premier organe touché et la pneumopathie est la première cause de décès chez la souris (86). Il semble que les souches amazoniennes soient plus virulentes et ont un tropisme pulmonaire. Demar et ses collaborateurs suggèrent que cette particularité clinique peut être le résultat d'une sur-stimulation de la réponse immunitaire de l'hôte car celui-ci ne serait pas adapté à de telles souches (3). Dans notre série, un seul patient a présenté une atteinte pulmonaire et il semble difficile de faire des conclusions sur les formes pulmonaires rencontrées sur le continent africain. En outre, en

Afrique, l'atteinte pulmonaire chez l'immunocompétent n'est pas rapportée sur les cinq cas décrits dans la littérature.

D'autres hypothèses ont été évoquées pour expliquer la sévérité du tableau clinique incluant le retard diagnostic, la susceptibilité génétique de l'Hôte, le stade parasitaire ou l'inoculum ingéré (3,6,43). Toutefois dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques, le diagnostic biologique de toxoplasmose et la prise en charge thérapeutique était compris entre 10 jours à 1 mois. La guérison clinique était retrouvée chez les cinq patients inclus. Aucun patient ne présentait de facteur de risque prédictif sous-jacent de toxoplasmose tel que l'immunodépression ou une profession à risque. Les facteurs de risque de contamination sont similaires aux données de la littérature. La consommation de viande crue, contenant potentiellement une quantité plus importante de parasites vivants, est rapportée chez trois patients, la consommation de légumes crus pour deux patients et celle des fruits frais pour trois patients. L'ingestion d'oocystes par consommation de végétaux crus ne semble pas être statistiquement plus élevée que la consommation de viande crue. La provenance des aliments n'a été trouvée que pour deux patients ce qui ne permet pas de conclure à un risque accru ou non de toxoplasmose. Notons que malheureusement nous n'avons pas pris en compte le risque hydrique dans notre étude.

Une autre limite de notre étude est la recherche rétrospective des cas au niveau national sur une durée de 6 mois. En effet, le diagnostic de toxoplasmose n'est pas systématiquement évoqué dans les formes infectieuses sévères, de même le génotypage n'est pas systématiquement réalisé ou celui-ci n'a pas pu être réalisé ne permettant pas de prouver l'origine « africaine » de la souche. Chez le patient 3, ce sont les informations épidémiologiques et sérologiques qui permettent de suggérer l'acquisition d'une souche africaine. De plus, notre inclusion s'est focalisée sur les cas graves ce qui peut être considéré comme un biais d'inclusion puisque les formes bénignes ne nécessitent pas d'hospitalisation et sont donc moins rapportées. Ainsi, cette étude ne reflète qu'imparfaitement le nombre de cas importés graves de toxoplasmose du patient immunocompétent en Afrique tropicale au niveau.

L'effectif très réduit des cas inclus est la principale limite de l'étude. Elle permet, au mieux, de donner quelques pistes sur les présentations rapportées en Afrique tropicale mais ne permet aucunement de donner des conclusions sur les formes prépondérantes rencontrées dans cette région. Cependant, les cas relevés dans la littérature et notre série de cas montrent que les formes neurologiques et oculaires semblent prépondérantes. Aucune conclusion n'est possible sur l'atteinte pulmonaire qui ne semble pas être statistiquement plus élevée à la différence des souches rencontrées dans la région tropicale d'Amérique du Sud. Les formes décrites à ce jour dans la littérature, y compris celles évoquées dans notre étude, sont retrouvées majoritairement en Afrique de l'Ouest et Centrale ce qui pourrait étayer l'hypothèse émise par Galal et ses collaborateurs sur une distinction entre les génotypes plus virulents appartenant au clade A retrouvés majoritairement en Afrique de l'Ouest et les génotypes rencontrés

en Afrique du Nord ou de l'Est (6). Notons que le génotype *Africa 1* est retrouvé pour 3 cas sur cinq dans notre série. Malheureusement aucun génotypage n'a pu être réalisé pour la souche isolée du patient 3. Une étude prospective doit être menée afin de confirmer cette hypothèse par la recherche systématique d'une toxoplasmose chez des patients présentant un tableau sévère infectieux au retour d'Afrique. Un dépistage sérologique doit être réalisé suivi d'une recherche d'ADN de *T. gondii* par biologie moléculaire complété si possible par un génotypage.

## VI. Conclusion

Les cas de toxoplasmose sévère du patient immunocompétent importés d'Afrique tropicale semblent rares en France. Toutefois, les données de la littérature ainsi que notre étude suggèrent une sévérité inhabituelle de l'infection toxoplasmique en Afrique de l'Ouest et Centrale avec des atteintes préférentiellement neurologiques ou ophtalmologiques. Ainsi, bien qu'exceptionnelle, cette étiologie doit être rapidement évoquée de principe devant un syndrome infectieux sévère chez un patient ayant séjourné récemment dans le continent africain et plus particulièrement en Afrique centrale et de l'Ouest. Des investigations complémentaires doivent être menées tant du point de vue génétique qu'épidémiologique afin de préciser si les souches retrouvées en forêts tropicales ou plus largement en zone tropicale ont une diversité génétique comparable aux souches amazoniennes d'une part et d'autre part caractériser d'éventuels facteurs de virulence de *T. gondii* présent dans un possible cycle sylvatique en Afrique. Enfin, à titre préventif, il est nécessaire d'apporter une information claire aux résidents, voyageurs sur la nécessité de consommer des aliments cuits dont la viande et les légumes et de bien laver les fruits et légumes avant de les consommer.



## VII. Références bibliographiques

1. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet Lond Engl.* 12 juin 2004;363(9425):1965-76.
2. Sepúlveda-Arias JC, Gómez-Marin JE, Bobić B, Naranjo-Galvis CA, Djurković-Djaković O. Toxoplasmosis as a travel risk. *Travel Med Infect Dis.* déc 2014;12(6 Pt A):592-601.
3. Demar M, Hommel D, Djossou F, Peneau C, Boukhari R, Louvel D, et al. Acute toxoplasmoses in immunocompetent patients hospitalized in an intensive care unit in French Guiana. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juill 2012;18(7):E221-231.
4. Shen C, Zhang G, Song X, Xie S, Wang C. Toxoplasma gondii Pneumonia in an Immunocompetent Individual. *Am J Med Sci.* juill 2015;350(1):70-1.
5. Shwab EK, Zhu X-Q, Majumdar D, Pena HFJ, Gennari SM, Dubey JP, et al. Geographical patterns of Toxoplasma gondii genetic diversity revealed by multilocus PCR-RFLP genotyping. *Parasitology.* avr 2014;141(4):453-61.
6. Galal L, Ajzenberg D, Hamidović A, Durieux M-F, Dardé M-L, Mercier A. Toxoplasma and Africa: One Parasite, Two Opposite Population Structures. *Trends Parasitol.* 2018;34(2):140-54.
7. Chaichan P, Mercier A, Galal L, Mahittikorn A, Ariey F, Morand S, et al. Geographical distribution of Toxoplasma gondii genotypes in Asia: A link with neighboring continents. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2017;53:227-38.
8. Ferreira AM, Martins MS, Vitor RW. Virulence for BALB/c mice and antigenic diversity of eight Toxoplasma gondii strains isolated from animals and humans in Brazil. *Parasite Paris Fr.* juin 2001;8(2):99-105.
9. 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.
10. Beltrame A, Venturini S, Crichiutti G, Meroni V, Buonfrate D, Bassetti M. Recurrent seizures during acute acquired toxoplasmosis in an immunocompetent traveller returning from Africa. *Infection.* avr 2016;44(2):259-62.
11. Gachet B, Elbaz A, Boucher A, Robineau O, Fréalle E, Ajana F, et al. Acute toxoplasmosis in an immunocompetent traveler to Senegal. *J Travel Med.* 20 sept 2018;
12. Stringer LC. Africa: Atlas of our changing environment, united nations environment programme (UNEP). UNEP, Nairobi, 2008. ISBN: 9789280728712, xviii + 374 pp. *Land Degrad Dev.* 1 mai 2009;20(3):351-2.
13. Basseul J. Histoire économique de l'Afrique tropicale - Des origines à nos jours. Armand Colin. Armand Colin; 2016. 368 p. (Collection U).
14. Naah E. Zone tropicale humide. In: Orange D, Arfi R, Kuper M, Morand P, Poncet Y, éditeurs. *Gestion intégrée des ressources naturelles en zones inondables tropicales* [Internet]. IRD Éditions; 2002 [cité 26 oct 2018]. p. 975-80. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/8670>
15. Conrad Aveling. Patrimoine mondial naturel dans le bassin du Congo [Internet]. UNESCO Centre du patrimoine mondial. Disponible sur: <http://whc.unesco.org/fr/conservation-bassin-du-congo/>
16. Ferguson DJP. Toxoplasma gondii: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* mars 2009;104(2):133-48.
17. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* avr 2012;25(2):264-96.

18. 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.
19. Frénal K, Soldati-Favre D. [The glideosome, a unique machinery that assists the Apicomplexa in gliding into host cells]. *Med Sci MS.* mai 2013;29(5):515-22.
20. Blader IJ, Coleman BI, Chen C-T, Gubbels M-J. Lytic Cycle of *Toxoplasma gondii*: 15 Years Later. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:463-85.
21. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol.* nov 2000;30(12-13):1217-58.
22. Dubey JP. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* 1 juill 1998;28(7):1019-24.
23. Kijlstra A, Jongert E. Control of the risk of human toxoplasmosis transmitted by meat. *Int J Parasitol.* oct 2008;38(12):1359-70.
24. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ.* 15 juill 2000;321(7254):142-7.
25. Torgerson PR, de Silva NR, Fèvre EM, Kasuga F, Rokni MB, Zhou X-N, et al. The global burden of foodborne parasitic diseases: an update. *Trends Parasitol.* janv 2014;30(1):20-6.
26. Meireles LR, Ekman CCJ, Andrade HF de, Luna EJ de A. HUMAN TOXOPLASMOSIS OUTBREAKS AND THE AGENT INFECTING FORM. FINDINGS FROM A SYSTEMATIC REVIEW. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* oct 2015;57(5):369-76.
27. Sacks JJ, Roberto RR, Brooks NF. Toxoplasmosis infection associated with raw goat's milk. *JAMA.* 8 oct 1982;248(14):1728-32.
28. Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis--recent developments. *Exp Parasitol.* janv 2010;124(1):10-25.
29. Ohiolei JA, Isaac C. Toxoplasmosis in Nigeria: the story so far (1950-2016): a review. *Folia Parasitol (Praha).* 22 août 2016;63.
30. Benenson MW, Takafuji ET, Lemon SM, Greenup RL, Sulzer AJ. Oocyst-transmitted toxoplasmosis associated with ingestion of contaminated water. *N Engl J Med.* 9 sept 1982;307(11):666-9.
31. Demar M, Ajzenberg D, Maubon D, Djossou F, Panchoe D, Punwasi W, et al. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 oct 2007;45(7):e88-95.
32. Lass A, Pietkiewicz H, Szostakowska B, Myjak P. The first detection of *Toxoplasma gondii* DNA in environmental fruits and vegetables samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* juin 2012;31(6):1101-8.
33. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* oct 2009;39(12):1385-94.
34. Quilici M, Ranque P, Tounkara A, Rougemont A. [Toxoplasmosis in the Republic of Mali. An epidemiologic approach]. *Acta Trop.* 1976;33(3):229-39.
35. Dubey JP, Tiao N, Gebreyes WA, Jones JL. A review of toxoplasmosis in humans and animals in Ethiopia. *Epidemiol Infect.* nov 2012;140(11):1935-8.
36. Faye O, Leye A, Dieng Y, Richard-Lenoble D, Diallo S. [Toxoplasmosis in Dakar. Seroepidemiologic sampling of 353 women of reproductive age]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 1998;91(3):249-50.

37. Lelong B, Rahelimino B, Candolfi E, Ravelojaona BJ, Villard O, Rasamindrakotroka AJ, et al. [Prevalence of toxoplasmosis in a population of pregnant women in Antananarivo (Madagascar)]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 1995;88(1):46-9.
38. de Thoisy B, Demar M, Aznar C, Carme B. Ecologic correlates of *Toxoplasma gondii* exposure in free-ranging neotropical mammals. *J Wildl Dis.* avr 2003;39(2):456-9.
39. Cheadle MA, Spencer JA, Blagburn BL. Seroprevalences of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in nondomestic felids from southern Africa. *J Zoo Wildl Med Off Publ Am Assoc Zoo Vet.* juin 1999;30(2):248-51.
40. Penzhorn BL, Stylianides E, Vuuren MV, Alexander K, Meltzer DGA, Mukarati N. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in free-ranging lion and leopard populations in southern Africa. *South Afr J Wildl Res - 24-Mon Delayed Open Access.* 1 oct 2002;32(2):163-5.
41. Tonouhewa ABN, Akpo Y, Sessou P, Adoligbe C, Yessinou E, Hounmanou YG, et al. *Toxoplasma gondii* infection in meat animals from Africa: Systematic review and meta-analysis of sero-epidemiological studies. *Vet World.* févr 2017;10(2):194-208.
42. Dardé ML. *Toxoplasma gondii*, « new » genotypes and virulence. *Parasite Paris Fr.* sept 2008;15(3):366-71.
43. Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiol Oxf Engl.* avr 2015;213(4):828-45.
44. Melo MB, Jensen KDC, Saeij JPJ. *Toxoplasma gondii* effectors are master regulators of the inflammatory response. *Trends Parasitol.* nov 2011;27(11):487-95.
45. 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 Negl Trop Dis.* 2 nov 2010;4(11):e876.
46. Khan A, Taylor S, Ajioka JW, Rosenthal BM, Sibley LD. Selection at a single locus leads to widespread expansion of *Toxoplasma gondii* lineages that are virulent in mice. *PLoS Genet.* mars 2009;5(3):e1000404.
47. Khan A, Ajzenberg D, Mercier A, Demar M, Simon S, Dardé ML, et al. Geographic separation of domestic and wild strains of *Toxoplasma gondii* in French Guiana correlates with a monomorphic version of chromosome1a. *PLoS Negl Trop Dis.* sept 2014;8(9):e3182.
48. Su C, Khan A, Zhou P, Majumdar D, Ajzenberg D, Dardé M-L, et al. Globally diverse *Toxoplasma gondii* isolates comprise six major clades originating from a small number of distinct ancestral lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 avr 2012;109(15):5844-9.
49. Shwab EK, Saraf P, Zhu X-Q, Zhou D-H, McFerrin BM, Ajzenberg D, et al. Human impact on the diversity and virulence of the ubiquitous zoonotic parasite *Toxoplasma gondii*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 2018;115(29):E6956-63.
50. Ajzenberg D, Bañuls AL, Su C, Dumètre A, Demar M, Carme B, et al. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* sept 2004;34(10):1185-96.
51. Blaizot R, Nabet C, Blanchet D, Martin E, Mercier A, Dardé M-L, et al. Pediatric Amazonian Toxoplasmosis Caused by Atypical Strains in French Guiana, 2002-2017. *Pediatr Infect Dis J.* 27 juin 2018;
52. Pomares C, Ajzenberg D, Bornard L, Bernardin G, Housseine L, Darde M-L, et al. Toxoplasmosis and horse meat, France. *Emerg Infect Dis.* juill 2011;17(7):1327-8.
53. Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, Bourgeot P, Dardé M-L, Dei-Cas E, et al. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn.* sept 2010;30(9):902-5.
54. Huang PK, Jianping C, Vasconcelos-Santos DV, Arruda JSD, Dutta Majumder P, Anthony E, et al. Ocular Toxoplasmosis in Tropical Areas: Analysis and Outcome of 190

- Patients from a Multicenter Collaborative Study. *Ocul Immunol Inflamm.* 11 oct 2017;1-8.
55. FERREIRA AIC, De MATTOS CCB, FREDERICO FB, MEIRA CS, ALMEIDA GC, NAKASHIMA F, et al. Risk factors for ocular toxoplasmosis in Brazil. *Epidemiol Infect.* janv 2014;142(1):142-8.
  56. Ronday MJ, Stilma JS, Barbe RF, McElroy WJ, Luyendijk L, Kolk AH, et al. Aetiology of uveitis in Sierra Leone, west Africa. *Br J Ophthalmol.* nov 1996;80(11):956-61.
  57. Gilbert RE, Dunn DT, Lightman S, Murray PI, Pavesio CE, Gormley PD, et al. Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications. *Epidemiol Infect.* oct 1999;123(2):283-9.
  58. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology.* sept 2012;139(11):1375-424.
  59. Vaudaux JD, Muccioli C, James ER, Silveira C, Magargal SL, Jung C, et al. Identification of an Atypical Strain of *Toxoplasma gondii* as the Cause of a Waterborne Outbreak of Toxoplasmosis in Santa Isabel do Ivaí, Brazil. *J Infect Dis.* 15 oct 2010;202(8):1226-33.
  60. Bienvenu YA, Angel MN, Eric KI, Socrate KM, Sebastien MM, Philippe CM, et al. Toxoplasmose oculaire atypique chez une femme congolaise de 72 ans: à propos d'une observation. *Pan Afr Med J [Internet].* 20 nov 2015 [cité 17 oct 2018];22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4765344/>
  61. Ashour DS, Saad AE, El Bakary RH, El Barody MA. Can the route of *Toxoplasma gondii* infection affect the ophthalmic outcomes? *Pathog Dis.* 1 juill 2018;76(5).
  62. Vasconcelos-Santos DV. Ocular manifestations of systemic disease: toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol.* nov 2012;23(6):543-50.
  63. Guillard M, Delair E, Brézin AP. Chapitre47 - Toxoplasmose oculaire. In: Bodaghi B, LeHoang P, éditeurs. *Uvéite (Deuxième Édition) [Internet].* Paris: Content Repository Only!; 2017 [cité 17 oct 2018]. p. 397-405. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294744686000472>
  64. Anand R, Jones CW, Ricks JH, Sofarelli TA, Hale DC. Acute primary toxoplasmosis in travelers returning from endemic countries. *J Travel Med.* févr 2012;19(1):57-60.
  65. 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.
  66. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev.* oct 2018;31(4).
  67. Alavi SM, Alavi L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind, randomized clinical trial. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* sept 2010;14 Suppl 3:e67-69.
  68. Rajapakse S, Chrishan Shivanthan M, Samaranayake N, Rodrigo C, Deepika Fernando S. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. *Pathog Glob Health.* juin 2013;107(4):162-9.
  69. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med.* 2017;18(2):115-24.
  70. Giroud P, Grjebine A. [Exanthematous fever and toxoplasmosis in central Congo]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1951;44(1-2):54-7.

71. Giroud P, Jadin J, Reizes C. [New results in Rocky Mountain spotted fever and toxoplasmosis in the Central Congo]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1951;44(7-8):422-4.
72. Becker BJ. Toxoplasmic encephalitis in South Africa; report of two cases. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 9 janv 1954;28(2):21-4.
73. Grant SC, Klein C. *Toxoplasma gondii* encephalitis in an immunocompetent adult. A case report. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 2 mai 1987;71(9):585-7.
74. Efunshile AM, Elikwu CJ, Jokelainen P. Toxoplasmosis - Awareness and knowledge among medical doctors in Nigeria. *PloS One*. 2017;12(12):e0189709.
75. Senanayake N, de Silva HJ. Delayed cerebellar ataxia complicating falciparum malaria: a clinical study of 74 patients. *J Neurol*. juin 1994;241(7):456-9.
76. Carreira J, Casella MI, Ascensão BB, Luis NP, Gonçalves AC, Brito AP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, a rare post-malaria neurological complication: Case report and review of the literature. *Travel Med Infect Dis*. 21 mars 2018;
77. de Silva HJ, Hoang P, Dalton H, de Silva NR, Jewell DP, Peiris JB. Immune activation during cerebellar dysfunction following Plasmodium falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. avr 1992;86(2):129-31.
78. Greenlee JE, Johnson WD, Campa JF, Adelman LS, Sande MA. Adult toxoplasmosis presenting as polymyositis and cerebellar ataxia. *Ann Intern Med*. mars 1975;82(3):367-71.
79. El-Beshbishi SN, Ahmed NN, Mostafa SH, El-Ganainy GA. Parasitic infections and myositis. *Parasitol Res*. janv 2012;110(1):1-18.
80. Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L, Briani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. Polymyositis-dermatomyositis and infections. *Autoimmunity*. mai 2006;39(3):191-6.
81. Hassene A, Vital A, Anghel A, Guez S, Series C. Acute acquired toxoplasmosis presenting as polymyositis and chorioretinitis in immunocompetent patient. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. oct 2008;75(5):603-5.
82. Cuomo G, D'Abrosca V, Rizzo V, Nardiello S, La Montagna G, Gaeta GB, et al. Severe polymyositis due to *Toxoplasma gondii* in an adult immunocompetent patient: a case report and review of the literature. *Infection*. août 2013;41(4):859-62.
83. Leal FE, Cavazzana CL, de Andrade HF, Galisteo AJ, de Mendonça JS, Kallas EG. *Toxoplasma gondii* pneumonia in immunocompetent subjects: case report and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mars 2007;44(6):e62-66.
84. De Salvador-Guillouët F, Ajzenberg D, Chaillou-Opitz S, Saint-Paul M-C, Dunais B, Dellamonica P, et al. Severe pneumonia during primary infection with an atypical strain of *Toxoplasma gondii* in an immunocompetent young man. *J Infect*. août 2006;53(2):e47-50.
85. Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M, et al. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. *J Clin Microbiol*. nov 2002;40(11):4037-44.
86. Derouin F, Garin YJ. *Toxoplasma gondii*: blood and tissue kinetics during acute and chronic infections in mice. *Exp Parasitol*. nov 1991;73(4):460-8.

**VIII. Annexes****Questionnaire toxoplasmose africaine****Identification****Médecin référent (Tél/email) :**

Nom : Ville : Hopital :

**Biologiste référent (Tél/email) :**

Nom : Ville : Hopital :

**Données du patient**Sexe : Homme  Femme  Année de naissance :

Profession :

Pays d'origine, de résidanat ou visités : date :

Date d'arrivée ou de retour en France (jr/mois/année) :

**Mode de contamination :**Alimentaire : Légumes crus  Fruits Viande crue  Type : Mouton  Poulet  Bœuf  Porc  Autre :Provenance de l'aliment : Grande distribution  Ferme  Jardin personnel **Données cliniques :** Date d'apparition de la symptomatologie :Signes généraux : Fièvre  Asthénie  AEG Adénopathies : Cervicales  Autre :Oculaire : Chorio-rétinite  Uvéite  Autre :Hépatomégalie  Splénomégalie Digestives : Diarrhées  Douleurs abdominales  Vomissements  Autre :Neurologiques : Troubles de la conscience  Céphalées  Déficit moteur  Autre :Musculaire : Myalgie  Contracture  Autre :Respiratoire : Dyspnée  Toux  Autre :Cardiaque : Douleur thoracique  Tachycardie  Autre :Cutanées : Prurit  Eruption (maculo-papule)  Autre :

**Imagerie (type / localisation /conclusion) :**

**Examens biologiques : date :**

Hyperéosinophilie : Oui  (valeur : /mm<sup>3</sup>) Non

CRP : ALAT/ASAT : Lipase : CPK :  
Créatinine :

**Diagnostic biologique de la toxoplasmose :**

	Date	Date	Date
ELISA (taux/seuil)			
IgG			
IgM technique 1			
IgM Technique 2			
IgA			

Avidité : Faible  Intermédiaire  Forte

Détection d'ADN par PCR : Non réalisée  Réalisée  Négative  Positive

Génotypage : Non réalisé  Réalisé  Résultats :

**Diagnostic différentiel :**

Arbovirose :Sérologie négative ;Hépatites :Sérologie négative ;VIH :Sérologie négative  
VZV Sérologie négative ;HSV : Sérologie négative ; CMV: Sérologie négative ; EBV :  
Sérologie négative

Si positif : profil (Ancien, aiguë)

Autres parasitoses :

**Traitement** : Date : Durée :

Malocide  Adiazine  Clindamycine  Atovaquone  Autre :

**Evolution :**

Guérison  Séquelle(s)  Précisez :

**Annexe 1.** Questionnaire envoyé aux membres des réseaux de l'Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL) et de la Société française de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).



**Annexe 2.** Carte de répartition des cas de la littérature rapportant un diagnostic de toxoplasmose chez le patient immunocompétent.