

Parmi les 37 sujets qui recevaient une prophylaxie, 32,4 % recevaient de la Pyriméthamine, 27 % du Cotrimoxazole faible, 16,2 % du Cotrimoxazole fort et 13,5 % une association Dapsone - Pyriméthamine (autres et ne sait pas, 8,1 %).

DISCUSSION

La participation de la quasi totalité des C.I.S.I.H. à cette étude, couvrant l'ensemble des régions françaises, est un élément en faveur d'une bonne représentativité du nombre de cas notifiés. La répartition des cas de toxoplasmose cérébrale par groupe de transmission issue des déclarations obligatoires (Réseau national de Santé publique) ou de la base de données DMI2 (Mission Sida de la direction des hôpitaux) est équivalente à celle de l'étude (différence non significative). Les 86 cas de toxoplasmose inaugurale représentent 64 % des cas survenus en France sur un trimestre : au 2^e trimestre 1995, 133 cas de toxoplasmose cérébrale inaugurale du sida ont été diagnostiqués par l'intermédiaire des déclarations obligatoires (compte tenu des délais de déclaration) [2].

Le délai de 6 semaines à compter de la mise sous traitement avant l'inclusion des cas a probablement permis d'éviter, au maximum, les faux positifs en excluant les patients qui n'ont pas réagi au traitement. *A contrario*, cela a peut-être conduit à exclure certains patients : les patients décédés avant 6 semaines ou ceux n'ayant pas répondu de manière franche au traitement. La médiane du taux de lymphocytes CD4 à la survenue de la toxoplasmose cérébrale est comparable à celle déjà décrite en France [3, 4].

Les principales caractéristiques des patients de cette enquête et de ceux de biotoxo qui a évalué prospectivement les critères utiles au diagnostic de la toxoplasmose cérébrale au cours du sida [4] sont comparables.

Cette étude sur un nombre important de toxoplasmoses collectées au plan national montre que les trois quarts des toxoplasmoses surviennent en l'absence de toute prophylaxie. La non-observance (suivi irrégulier et non-prise de prophylaxie) représente la principale circonstance de survenue de la toxoplasmose cérébrale (28,8 %). Cette circonstance est particulièrement marquée dans le groupe toxicomane (40 %).

Il faut noter que près de 1 patient sur 5, sans prophylaxie, dans les groupes homo/bisexuels et hétérosexuels, découvrent leur infection par le V.I.H. et donc leur sida au décours du diagnostic de toxoplasmose. Ce n'est pas le cas chez les patients toxicomanes probablement dépistés plus précocement du fait de leurs contacts répétés avec le système de soins.

La toxoplasmose survient dans 14,4 % chez des patients ayant interrompu leur prophylaxie pour des raisons médicales (effets secondaires, intolérance...). Cet arrêt de traitement expose les patients au développement de l'infection opportuniste dans un contexte de déficit immunitaire majeur. Ceci permet d'insister sur la nécessité de trouver des alternatives de prophylaxie chez les patients intolérants aux médicaments habituellement prescrits.

La survenue de toxoplasmose cérébrale chez les patients ayant un suivi régulier et ne recevant pas de prophylaxie peut s'expliquer par une décision trop tardive de mise en route d'une prophylaxie anti-toxoplasmique, un nombre non négligeable (12,8 %) de toxoplasmose survenant à plus de 100 CD4/mm³.

S'agissant des circonstances de survenue de la toxoplasmose cérébrale chez les patients recevant une prophylaxie, il faut souligner que les résultats ne peuvent en aucun cas être assimilés à une étude sur l'efficacité des médicaments. Toutefois, la Pyriméthamine, seule ou en association, semble moins efficace que le Cotrimoxazole. En effet, le nombre de cas de toxoplasmose survenue sous ces 2 types de prophylaxie est similaire, alors que d'après les données du DMI 2 non publiées (1), la Pyriméthamine, seule ou associée, représente 17,8 % des prophylaxies contre 82,2 % pour le Cotrimoxazole. Les recommandations de l'Agence nationale de recherche contre le sida (A.N.R.S.) sont d'ailleurs en faveur d'une prescription de Cotrimoxazole en prévention de la toxoplasmose [5].

CONCLUSIONS

La toxoplasmose cérébrale reste une infection opportuniste fréquente, alors qu'il existe des traitements prophylactiques. Cette étude éclaire sur les principales circonstances de survenue de la toxoplasmose cérébrale. Elle confirme une première analyse sur la survenue des pneumocystoses [6] qui montrait que l'absence de suivi médical régulier représentait la circonstance essentielle de cette infection opportuniste. Les patients contaminés par toxicomanie apparaissent moins observants que les autres patients. Le diagnostic de toxoplasmose cérébrale reste encore un mode de découverte de séropositivité au V.I.H. chez les patients des groupes homo/bisexuels et hétérosexuels.

Cette étude souligne, également, la nécessité de démarrer la mise en route d'une prophylaxie en dessous de 200 lymphocytes CD4/mm³ comme cela a déjà été proposé [4], la limite habituellement proposée de 100 lymphocytes CD4/mm³ paraissant trop basse [7, 8].

Bien que le Cotrimoxazole ne soit pas d'une efficacité absolue, il convient, encore, de rappeler la nécessité de mieux informer les patients de l'intérêt de ce produit. Un essai A.N.R.S. en cours permettra de déterminer la dose optimale de Cotrimoxazole dans la prophylaxie de la toxoplasmose. Pour les patients ne pouvant poursuivre un tel traitement pour intolérance, il serait utile de disposer de traitement alternatif.

Remerciements à tous les C.I.S.I.H. et à la Société de pathologie infectieuse de langue française (S.P.I.L.F.) pour son soutien

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Base de données clinico-épidémiologiques du sujet séropositif suivi à l'hôpital.** Manifestations cliniques et traitements à partir de 1989. - I.N.S.E.R.M., SC4 et C.I.S.I.H. - *B.E.H.* n° 35/1995.
- [2] **Surveillance du sida en France.** Situation au 31 décembre 1995. Réseau national de Santé publique. - *B.E.H.* n° 10/1996. Mise à jour en tenant compte des délais de déclaration.
- [3] **Déficit immunitaire et survenue des principales infections opportunistes dans la pathologie V.I.H.** - F. BOURDILLON, L. CAVIGNAC, C. MICHON, G. BEZ. - L'hôpital dans la lutte contre le sida, les principaux enseignements du DMI 2. Ministère de la Santé publique et de l'Assurance maladie - juin 1995.
- [4] **Place du Cotrimoxazole dans la prophylaxie primaire de la toxoplasmose chez les patients infectés par le V.I.H.** - C. LEPORTE, P. AMBROISE-THOMAS, G. CHENE, F. DEROUIN, C. KATLAMA, F. RAFFI, J.-L. VILDE. - *Bulletin A.N.R.S.*, 1993, n° 10, 13-15 et *Méd. Mal. Infect.* 1994, 24, 858-60.
- [5] **Contribution to the improvement of toxoplasmic encephalitis diagnosis in AIDS patients. A prospective study of 110 patients.** - F. RAFFI, V. RELIQUET, A. HUART, C. MICHELET, H. PELLOUX, I. POIZOT-MARTIN, P. MORLAT, M.A. KUONG, P. LONGUET, B. DUPAS, J.-M. MUS-SINI, J.P. ABOULKER, C. LEPORTE, and the biotoxo study group. 2nd national conference on human retroviruses and related infections, Washington, 1995, 191.
- [6] **L'absence de suivi médical régulier : cause essentielle des pneumocystoses diagnostiquées chez les patients atteints d'infection à V.I.H. en France en 1992.** - C. PRADIER, R. DEMEULEMEESTER, J.-M. NADAL, F. BOURDILLON, J.-F. DELFRAISSY ET G. BEZ. - *La presse médicale*, 11 novembre 1995, 24, n° 34.
- [7] **Prise en charge des personnes atteintes par le V.I.H.** - J. DORMONT et groupe d'experts. - *Médecine Sciences Flammarion*, 1993.
- [8] **USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with Human Immunodeficiency Virus : an overview.** J.E. KAPLAN, H. MASUR, K.K. HOLMES, C.M. WILFERT, R. SPERLING, S.A. BAKER and al. *Clin. infect. Dis.* 1995,21 (suppl. 1) : S12-31.

SITUATION EN FRANCE

SITUATION DE *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE* EN FRANCE (1987-1995)

Groupe d'Étude sur les infections à *Corynebacterium diphtheriae* *

La diphtérie semblait avoir disparu d'Europe. La voilà revenue à nos portes à 2 heures d'avion de Paris, dans tous les pays de l'ex-U.R.S.S. d'une part, et en Algérie d'autre part.

En France, aucun cas de diphtérie n'a été rapporté depuis 1987.

La dernière grande épidémie française remonte aux années quarante, à la fin de la seconde guerre mondiale, où plusieurs dizaines de milliers de cas ont été enregistrés (45 541 en 1945).

La mise en place d'un « Groupe d'étude sur les infections à *C. diphtheriae* » est donc l'occasion de faire le point :

- 1. sur la diphtérie en France et dans le monde,
- 2. sur les autres formes d'infections liées à *C. diphtheriae*.
- 3. sur les progrès effectués dans l'épidémiologie de ces infections, en particulier grâce à la biologie moléculaire.

(1) Source DMI 2 non publiée : sur 8 718 patients avec un taux de lymphocytes CD4 \leq 200/mm³ sous prophylaxie (premier semestre 1995).

* Voir en fin d'article.

SITUATION DANS LE MONDE EN 1995

La diphtérie persiste dans de nombreux pays du monde malgré le développement des programmes élargis de vaccination. C'est ainsi que plusieurs centaines de cas en Équateur ont été observés lors d'une épidémie en 1993-1994, et plus proche de nous, en Algérie avec plus de 1 000 cas depuis 1993 et surtout dans les nouveaux états indépendants de l'ex-U.R.S.S. De moins de 2 000 cas en 1990, ils sont passés à 47 802 en 1994, dont 1 746 décès [1]. Ces chiffres se sont stabilisés en 1995, grâce à une campagne massive de vaccinations, accompagnée d'une prise en charge systématique précoce des cas et contacts. Quelques cas importés ont été observés dans les pays limitrophes (Pologne, Finlande, Turquie, Bulgarie, Norvège, Moldavie, Allemagne). Aucun cas n'a été identifié en France depuis 1987 [2]. Ce qui ne signifie nullement que la bactérie responsable, *C. diphtheriae*, ait disparu de France. Elle circule toujours, mais aucune des souches isolées depuis cette date n'est porteuse du gène de la toxine, *C. diphtheriae* exprimant alors une autre forme de pouvoir pathogène. De telles souches non toxigènes ont également été isolées dans plusieurs pays d'Europe comme la Grande-Bretagne et la Suisse. Le risque est que ces souches acquièrent le gène de la toxine et soient de nouveau responsables de diphtérie. Ce risque est d'autant plus important qu'une partie de la population adulte n'est plus immunisée [3].

INFECTIONS À *CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE* EN FRANCE DEPUIS 1987

Depuis 1987, 75 cas français d'infections ou de portage de *C. diphtheriae* ont fait l'objet d'expertises de souches au laboratoire des identifications bactériennes : 6 en 87 et 88, 1 en 1989, 5 en 1990, 19 en 1991, 17 en 1992, 12 en 1993, 5 en 1994 et 10 en 1995.

Dans 44 cas, il s'agissait d'infections systémiques à souches non toxigènes, *C. diphtheriae* étant isolée d'un site normalement stérile. 35 souches ont été isolées d'hémocultures, dont 44 % associées à une endocardite. Les atteintes ostéo-articulaires ou périarticulaires étaient présentes 13 fois.

15 souches provenaient de prélèvements respiratoires (examen cyto-bactériologique des crachats, brossage protégé), ou sinusiens.

6 souches ont été isolées dans les départements et territoires d'outre-mer (4 en Nouvelle-Calédonie, 1 en Guyane et 1 à Tahiti). La plupart des souches provenant d'infections systémiques ont été isolées en Île-de-France et il existait fréquemment pour ces malades, des conditions socio-économiques défavorables et une mauvaise hygiène; près de la moitié des patients était alcoolique, parfois cirrhotique. D'autres affections sous-jacentes ont été identifiées (pemphigoïde bulleuse, infection à V.I.H. 2 fois, tumeur thoracique). Malgré une antibiothérapie adaptée, près de 40 % de ces patients sont décédés.

DÉVELOPPEMENT ACTUEL DES TECHNIQUES D'IDENTIFICATION DE *C. DIPHTHERIAE*

1. L'identification de *Corynebacterium diphtheriae* et des corynebactéries [4]

Elle a bénéficié de la commercialisation d'une galerie d'identification [API coryne, bio-Mérieux] qui permet de distinguer *C. diphtheriae*, variétés graves ou mitis des autres corynebactéries. Des risques de confusion sont cependant possibles entre la variété mitis et *Propionibacterium acnes*, avec la galerie actuellement commercialisée, si l'examen se limite à cette galerie.

La majorité de nos souches était de biotype mitis. Toutes les souches de variété belfanti (elles diffèrent de *C. diphtheriae* mitis par un seul caractère) ont été isolées de prélèvements respiratoires inférieurs (examen cyto-bactériologique des crachats, aspiration bronchique) ou de sinus à l'exception d'une souche isolée sur la peau. Elles représentaient 10 des 14 souches isolées de ces prélèvements.

2. La surveillance de l'antibiosensibilité

Elle semble importante au vu des sensibilités que nous avons observées. En effet, si elles restaient toutes sensibles à l'amoxicilline, antibiotique de choix dans le traitement des infections à *C. diphtheriae*, 2 d'entre elles possédaient une résistance à la lincomycine dont 1 de type MLS₂ et près de 20 % des souches testées étaient résistantes à la rifampicine; les céphalosporines orales de troisième génération étaient souvent inefficaces. Fluoroquinolones, glycopeptides étaient constamment efficaces. C'était également le cas de certaines céphalosporines injectables de troisième génération (cefotaxime, ceftriaxone).

3. Étude de la toxigénicité des souches

Elle reposait jusqu'en 1993, sur l'immunodiffusion (ou test d'Elek) et l'étude du pouvoir pathogène chez l'animal (cobaye) souvent difficile à réaliser et à interpréter.

La cytotoxicité sur culture de cellules Véro, de réalisation simple, a également été utilisée. La technique de référence actuelle est la détection du gène de la toxine par amplification génique. Cette méthode de détection rapide a été corrélée à l'activité ADP ribosylante signant l'activité de la toxine. Le gène de la toxine n'a été détecté, par PCR, sur aucune des souches isolées en France depuis 1987.

4. Typage des souches, épidémiologie moléculaire [5]

Plusieurs techniques ont été utilisées pour comparer les souches isolées depuis 1987 en France :

La lysotypie. C'est l'étude du pouvoir lytique d'un panel de phages. Les lysogénies observées classent la souche étudiée dans un schéma établi par nos collègues de l'Institut Cantacuzen de Bucarest (Dr Andronescu). Elle a permis d'identifier un lysotype prédominant (lysotype VI) au sein de l'ensemble des souches françaises;

La ribotypie. L'étude des profils de restriction des gènes codant les ARN 16 et 23S était réalisée selon la méthode de F. Grimont et P.A.D. Grimont. Les fragments d'A.D.N. étaient hybridés avec une sonde marquée;

Les techniques de ribotypie et d'électrophorèse en champ pulsé ont montré un pouvoir discriminant équivalent pour différencier les souches. Plus de la moitié appartenait au même ribotype, ces souches étaient principalement isolées en Île-de-France. Les échanges de souches entre laboratoires au niveau européen et australien ont permis de montrer leur hétérogénéité moléculaire. Cependant, la comparaison des différents ribotypes est extrêmement difficile et nécessite une homogénéisation des techniques et surtout une standardisation permettant une bonne reproductibilité (technique de scanérisation des ribotypes avec capture électronique des ribotypes et interprétations avec Taxotron (Institut Pasteur, P.A.D. Grimont).

ÉTUDE DE L'IMMUNITÉ DES POPULATIONS

La baisse de l'immunité antidiphthérique des populations, principalement adultes, a été l'un des facteurs responsables des épidémies russe et algérienne de diphtérie.

2 études récentes, l'une française [3], l'autre anglaise [6] objectivent une absence de protection dans 20 à 50 % des cas selon l'âge. Ces résultats expliquent la nécessité d'une particulière vigilance et d'une révision de la politique vaccinale à l'âge adulte vis-à-vis de la diphtérie.

CONCLUSION

Il nous a donc paru important de mettre en place un réseau de surveillance des infections à *Corynebacterium diphtheriae*, tel qu'il existe déjà dans de nombreux pays européens, y compris dans ceux qui ne sont pas touchés par l'épidémie actuelle de diphtérie. Il devrait permettre de suivre la circulation nationale des souches de *C. diphtheriae* et par des échanges au sein du Groupe européen de l'O.M.S. sur la diphtérie, de mieux analyser la circulation internationale des souches et le développement éventuel de nouvelles épidémies.

* Groupe d'Étude sur les infections à *Corynebacterium diphtheriae*

Épidémiologie clinique : O. Patey, S. Dellion, B. Halioua, C.H.I. Villeneuve-St-Georges.

Identification, toxigénicité : F. Bimet, M. Kiredijan, Institut Pasteur.

Rybotypage : Ph. Riegel, Institut de bactériologie, Strasbourg. P.A.D. Grimont, Institut Pasteur.

Électrophorèse en champ pulsé : I. Freitas, G. Prevost, Institut de Bactériologie.

Antibiosensibilité : E. Estrangin, C.H.I. Créteil. J.-P. Emond, C.H.I. Villeneuve-St-Georges.

Toxigénicité, physiopathologie : J.-M. Alonso, Institut Fournier.

Sérologie : F. Ballereau, université de Nantes.

Lysotypie : C. Andronescu, Institut Cantacuzen, Bucarest, Roumanie.

Le groupe d'étude sur les infections à *Corynebacterium diphtheriae* remercie les cliniciens et microbiologistes qui ont accepté d'adresser les souches de *Corynebacterium diphtheriae*, ainsi que les renseignements correspondants.

RÉFÉRENCES

- [1] GALUZKA AM, ROBERTSON S., OBLAPENKI GP. – Resurgence of diphtheria. – *Eur. J. Epidemiol.* 1995; 11 : 95-105.
- [2] BACOU J. – Le point sur la diphtérie en France de 1984 à 1987. – *B.E.H.*, 1987; p.207.
- [3] VINCENT BALLEREAU F., SCHRIVE I., FISCH A. et al. – Immunité anti-diphthérique de la population française adulte d'après une enquête sérologique multicentrique. – *B.E.H.*, 1995; 15 : 65-66.
- [4] EFSTRATIOU A, MAPLE PAC. – Manual for the laboratory diagnosis of diphtheria. – World Health Organization publications, N° ICP/EPI038 (C). World Health Organization, Copenhagen 1994.
- [5] PATEY O., HALIOUA B, BIMET F. et al. – Epidemiological and molecular study of *Corynebacterium systemic infection in France*. – 35° ICAAC, San Francisco, abs. K 175.
- [6] MAPLE PA, EFSTRATIOU A., GEORGE RC, ADRENS NJ, SESARDIC D. – Diphtheria immunity in UK blood donors. – *Lancet* 1995; 345 : 963-65.