



## ENQUÊTE

### LES PRINCIPALES CIRCONSTANCES DE SURVENUE DE LA TOXOPLASMOSE CÉRÉBRALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS PAR LE V.I.H. EN FRANCE

F. BOURDILLON\*, F. RAFFI\*\*, C. PRADIER\*

La toxoplasmose cérébrale représente, chez les patients infectés par le V.I.H., une des infections opportunistes les plus fréquentes en France. La diminution importante, évaluée à 42 %, de l'incidence de la toxoplasmose entre 1989 et 1993 [1] est liée, sans nul doute, à la diffusion des prophylaxies. Afin de pouvoir mieux connaître, en 1995, les circonstances de survenue de la toxoplasmose cérébrale chez ces patients, une étude prospective a été menée auprès des centres d'information et de soins sur l'immunodéficience humaine (C.I.S.I.H.) qui regroupent les services à forte activité V.I.H. de France.

#### MÉTHODES

Durant une période de 3 mois, comprise entre le 15 avril et le 14 juillet 1995, chaque cas de premier épisode de toxoplasmose cérébrale diagnostiquée, chez un patient adulte infecté par le V.I.H., a été notifié, à l'aide d'un questionnaire, par les services ayant accepté de participer à l'étude.

Un cas de toxoplasmose cérébrale était défini devant la constatation d'images cérébrales (scanner et/ou I.R.M.) entraînant la mise en route d'un traitement spécifique et sur la réponse à celui-ci. L'inclusion des cas ne devait être définitive qu'après un délai de 6 semaines à compter de la mise sous traitement spécifique. Étaient exclus les rechutes de toxoplasmose cérébrale et les toxoplasmoses extra-cérébrales.

Le questionnaire, strictement anonyme, contenait des données générales (âge, sexe, groupe de transmission, année de découverte de la séropositivité et du sida, taux de lymphocytes CD4), des informations sur le type de prophylaxie de la toxoplasmose dans les 3 derniers mois (Cotrimoxazole fort, Cotrimoxazole, Dapsone - Pyriméthamine, Pyriméthamine ou autres) et la nature du suivi médical (absence de suivi médical, suivi médical irrégulier, non-observance de prophylaxie, prophylaxie non prescrite avec suivi médical régulier, prophylaxie interrompue pour raisons médicales, non-connaissance de son infection par le V.I.H. ou autres).

#### RÉSULTATS

Sur les 30 C.I.S.I.H. français, 27 ont répondu à l'enquête, représentant 112 services hospitaliers. Ils ont déclaré 149 cas de toxoplasmose cérébrale.

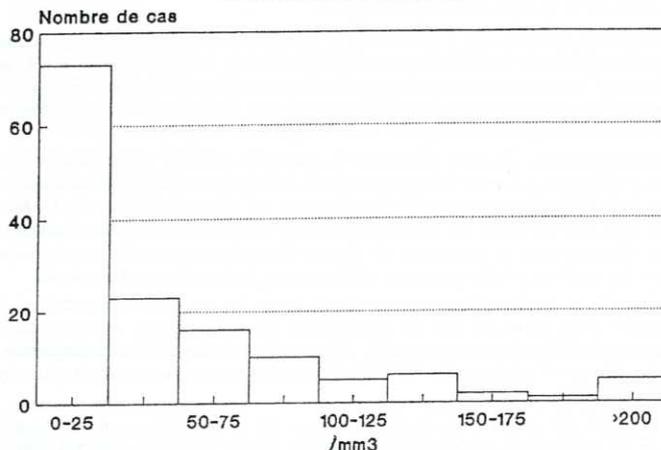
Ces cas sont survenus essentiellement chez des hommes (80,5 %). L'âge moyen est de 37,7 ± 9,1 ans. Le mode de transmission le plus représenté est l'homo/bisexualité (32,9 %), puis l'hétérosexualité (29,5 %) et enfin la toxicomanie, (26,8 %). Les autres modes de transmission sont la transfusion (2 %), l'association de l'homo/bisexualité et de la toxicomanie (2 %) et un mode inconnu dans 6,7 % des cas.

Dans la majorité des cas (57,7 % - 86 cas), la toxoplasmose est inaugurale du sida; elle coïncide avec la découverte de la séropositivité dans 22,1 % des cas. Ce pourcentage de découverte de la séropositivité au décours du diagnostic de toxoplasmose cérébrale est plus élevé dans le groupe hétérosexuel (29,5 %) que dans le groupe homo/bisexual (22,4 %) et toxicomane (10 %).

La médiane du taux de lymphocytes CD4 à la survenue de la toxoplasmose est de 24/mm<sup>3</sup>; 87,2 % sont survenues à un taux ≤ 100/mm<sup>3</sup>, 94,6 % à moins de 150 CD4/mm<sup>3</sup> et 96,6 % à moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup> (fig. 1).

L'absence de prophylaxie de la toxoplasmose dans les 3 derniers mois est notée chez 111 patients (74,5 % des cas). Chez ces 111 patients, la principale circonstance de non-prophylaxie est la non-observance (28,8 %),

Figure 1. - Taux de lymphocytes CD4 au diagnostic de toxoplasmose cérébrale



l'absence de suivi (19,8 %), la non-connaissance de son infection par le V.I.H. (18 %) [tab. 1]. Viennent ensuite une prophylaxie interrompue pour raison médicale (14,4 %) et une prophylaxie non prescrite avec suivi régulier (10,8 %) et les non-réponses, autres, ne sait pas (8,1 %).

L'analyse par mode de transmission, en raison des petits effectifs, est difficile (tabl. 1). La non-connaissance de son infection par le V.I.H. est significativement plus faible chez les patients contaminés par toxicomanie par rapport au reste des personnes infectées par le V.I.H. (3,3 % versus 23,4 %). La non-observance semble par contre chez ces patients beaucoup plus importante (40 % versus 24,7 %, différence non significative).

Tableau 1. - Principales circonstances de survenue de la toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le V.I.H. ne recevant pas de prophylaxie (n = 111 patients)

Principales circonstances de survenue de la toxoplasmose chez les patients ne recevant pas de prophylaxie	Homo/bisexual		Toxicomane		Hétérosexuel		Tout groupe de transmission	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Mauvaise observance . . . . .	27,3	9	40,0	12	20,0	7	28,8	32
- Suivi médical irrégulier . . . . .	12,1	4	10,0	3	2,9	1	9,9	11
- Prophylaxie prescrite, mais non prise . . . . .	15,2	5	30,0	9	17,1	6	18,9	21
Absence de suivi . . . . .	21,2	7	16,7	5	25,7	9	19,8	22
Non-connaissance de son infection par le V.I.H. . . . .	21,2	7	3,3	1	20,0	7	18,0	20
Prophylaxie interrompue pour raisons médicales . . . . .	6,1	2	20,0	6	17,1	6	14,4	16
Prophylaxie non prescrite, suivi médical régulier . . . . .	12,1	4	6,6	2	14,3	5	10,8	12
Ne sait pas, autres, non-réponses . . . . .	12,1	4	13,3	4	2,9	1	8,1	9
<b>Total patients sans prophylaxie . . . . .</b>	<b>100,0</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>	<b>35</b>	<b>100,0</b>	<b>111</b>

\* Mission Sida - Direction des hôpitaux - Ministère du Travail et des Affaires sociales.  
\*\* Société de pathologie infectieuse de langue française et C.I.S.I.H. de Nantes.

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<sup>e</sup> 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/mm<sup>3</sup>.

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/mm<sup>3</sup> comme cela a déjà été proposé [4], la limite habituellement proposée de 100 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> 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. CAVAINAC, 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. LEPORT, 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. LEPORT, 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/mm<sup>3</sup> sous prophylaxie (premier semestre 1995).

\* Voir en fin d'article.