

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 18 juin 2021

Par Nolwenn VIDAL

Né(e) le 21 janvier 1992 à Toulouse

Toxoplasmoses « amazoniennes » hospitalisées ou vues en consultation en Guyane Française de l'adulte immunocompétent : Etude de cohorte rétrospective de 2002 à 2019

Thèse dirigée par Magalie PIERRE DEMAR et Jean-François FAUCHER

Examineurs :

Mme. Marie-Laure DARDE, Présidente du jury, Professeur des universités, Parasitologie Mycologie, Faculté de Médecine de Limoges

Mme. Magalie PIERRE DEMAR, Directrice de thèse, Professeur des universités, Parasitologie Mycologie, Université de Guyane

M. Jean-François FAUCHER, Directeur de thèse, Professeur des universités, Maladies infectieuses et tropicales, Faculté de Médecine de Limoges

M. Aurélien MERCIER, Examineur, Maître de conférences, INSERM, université de Limoges, CHU Limoges, IRD, U1094 Neuroépidémiologie Tropicale, Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, GEIST, Limoges, France

M. Romain BLAIZOT, Examineur, Praticien hospitalier, Dermatologie, Université de Guyane

M. Patrick IMBERT, Examineur, Praticien hospitalier, Maladies Infectieuses et tropicales, Faculté de Médecine d'Annecy



Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 juin 2021

Par Nolwenn VIDAL

Né(e) le 21 janvier 1992 à Toulouse

Toxoplasmoses « amazoniennes » hospitalisées ou vues en consultation en Guyane Française de l'adulte immunocompétent : Etude de cohorte rétrospective de 2002 à 2019

Thèse dirigée par Magalie PIERRE DEMAR et Jean-François FAUCHER

Examineurs :

Mme. Marie-Laure DARDE, Présidente du jury, Professeur des universités, Parasitologie Mycologie, Faculté de Médecine de Limoges

Mme. Magalie PIERRE DEMAR, Directrice de thèse, Professeur des universités, Parasitologie Mycologie, Université de Guyane

M. Jean-François FAUCHER, Directeur de thèse, Professeur des universités, Maladies infectieuses et tropicales, Faculté de Médecine de Limoges

M. Aurélien MERCIER, Examineur, Maître de conférences, INSERM, université de Limoges, CHU Limoges, IRD, U1094 Neuroépidémiologie Tropicale, Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale, GEIST, Limoges, France

M. Romain BLAIZOT, Examineur, Praticien hospitalier, Dermatologie, Université de Guyane

M. Patrick IMBERT, Examineur, Praticien hospitalier, Maladies Infectieuses et tropicales, Faculté de Médecine d'Annecy

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 14 octobre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE

GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2021
BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
DESSPORT Jean-Pierre	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020

MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 11 novembre 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GILBERT Guillaume	ANESTHESIE REANIMATION
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATIQUE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

CAUDRON Sébastien	RADIOLOGIE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
COMPAGNON Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATIQUE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE

MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANSON Amandine	REANIMATION POLYVALENTE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SERY Arnaud	ORL
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

RUDELE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DISGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
LAFON Thomas	MEDECIE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

A mon grand-père Jean et sa sœur Yvonne, vous êtes toujours avec nous dans nos mémoires

Remerciements

A vous, Professeure Marie-Laure DARDE, présidente du jury de thèse, je ne peux que vous remercier de m'avoir enrôlée dans le monde merveilleux de la toxoplasmose. Tout d'abord, ce travail n'aurait jamais été possible sans votre aide tant auprès de l'équipe guyanaise et l'orientation qu'a pu prendre ce projet. Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse mais je pense sincèrement que personne d'autre ne pouvait assurer ce rôle à votre place. Ce sujet me semble être le travail de votre carrière (vous avez commencé à publier sur le sujet bien avant ma naissance !) Encore merci pour toute la connaissance que vous avez su me transmettre.

A vous, Professeure Magalie PIERRE-DEMAR, directrice de thèse, je vous remercie d'avoir accepté que je réalise ce travail en collaboration entre le Centre Hospitalier de Cayenne et le CHU de Limoges et j'ai l'immense honneur de vous avoir comme directrice de thèse. En effet, ce sujet vous tient également à cœur et je ne suis pas la première à réaliser une thèse sur la toxoplasmose et je l'espère pas la dernière non plus. Je vous remercie malgré la distance d'avoir toujours su trouver du temps pour me guider dans ce travail avec vos conseils toujours judicieux.

A vous Professeur Jean-François FAUCHER, directeur de thèse, je vous remercie tout d'abord pour m'avoir accordé votre confiance dans ce projet qui sortait de l'ordinaire et de m'avoir soutenue dans cette démarche auprès de la Professeure DARDE dans un premier temps puis du Professeur DJOSSOU secondairement. Sans vous, je sais que rien n'aurait pu être possible et je ne peux que vous remercier d'avoir accepté que mon travail de thèse soit à la hauteur de ce que j'en attendais. Je vous remercie aussi de m'avoir guidée depuis mes premiers pas fragiles de premier semestre à aujourd'hui, et d'avoir su m'accompagner dans la réalisation de mon internat et d'avoir soutenu tous mes choix d'inter-CHU.

A vous, Docteur Aurélien MERCIER, je vous remercie d'avoir su prendre le temps, pour une novice comme moi, d'expliquer la complexité de votre travail sur la toxoplasmose. J'espère avoir su vous apporter le côté clinique pour vous faire progresser dans votre activité quotidienne. Je ne peux que souligner votre passion pour ce parasite et vous remercier pour l'investissement que vous avez eu pour ce travail. J'espère que l'avenir nous réserve d'autres collaborations.

A vous, Docteur Romain BLAIZOT, je vous remercie de l'accueil que vous m'avez réservé à mon arrivée en Guyane. Je ne pourrais jamais assez vous remercier pour l'aide que vous m'avez apportée pour que je m'y retrouve dans la complexité des démarches que j'ai pu réaliser à Cayenne. Je vous remercie également pour la transmission de vos données et dont le recueil n'aurait pu être possible sans votre générosité. J'ai eu la chance de vous croiser dans un autre contexte, comme cette soirée au Rooftop.

A vous, Docteur Patrick IMBERT, je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'accepter d'être membre de mon jury de thèse. Vous y apportez votre expertise sur la prise en charge des patients militaires dès le tout début de la toxoplasmose dite « amazonienne ».

J'ai des remerciements tout particuliers aux **Docteurs Audrey VALDES et Vincent POMMIER DE SANTI** qui ont eu la générosité de me transmettre leurs données respectivement des épidémies de Trois Sauts et de Saint Laurent du Maroni. Vous avez ma reconnaissance pour la confiance que vous m'avez accordée. J'ai également un remerciement particulier pour le **Docteur Raymonde TABI** qui a créé les prémices de ce travail.

Je remercie chaleureusement le **Docteur Lokman GALAL** et **Monsieur Yann LAMBERT** pour l'aide précieuse dans la réalisation des analyses statistiques.

Je remercie au nom de **Monsieur CARBUNAR**, les Centres Délocalisés de Prévention et de Soins (CDPS) pour m'avoir accordée le droit d'accès aux données informatisées des CDPS. Votre aide m'a été précieuse.

Je remercie les **Docteurs Anne CYPierre, Hélène DUROX, Blandine GUTIERREZ, Pauline PINET, Sophie DUCROIX ROUBERTOU et Claire GENET VILLELEGER** pour le temps que vous avez pris à me transmettre vos connaissances et votre expérience.

Je remercie **l'équipe paramédicale du Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Limoges**. Vous êtes tellement exceptionnels et même dans l'adversité vous gardez le sourire. Vous avez su me faire rire et me faire pleurer pendant ces deux semestres en votre compagnie. Je n'oublie pas ma garde en train de « péguer » à cause de votre bizutage au glucosé pour mon dernier jour de stage. J'ai une pensée particulière à Isabelle (je suis ton roquet préféré et ton Dr Leroy), Ludivine, Sylvain, Bastien, Pascale, Marie-Françoise, Sylvie, Nathalie, Sandrine, Florence, Cécile (qui est partie vers d'autres horizons reviens nous vite en tant qu'infirmière), Cédric, et tous les autres que j'oublie mais vous êtes dans mon cœur ! Je n'oublierai pas la découverte de l'ambassade en votre compagnie ! J'ai forcément une pensée pour Gégé, Gwen, Angé et Nadine les supers secrétaires du service (promis je parlerai moins vite) d'avant et d'aujourd'hui.

Je remercie également **les équipes médicales et paramédicales des Services de Polyclinique, d'Hématologie clinique et de Bactériologie – Virologie- Hygiène et de Néphrologie du CHU de Limoges** de m'avoir accueillie pour un semestre.

J'ai une pensée particulière pour les **Docteurs AZAIS-VERGNENEGRE, LIOZON et PALAT** pour mon semestre en Polyclinique médicale, les **Docteurs TURLURE et VAIDIE** pour mon semestre en Hématologie, les **Docteurs MARTIN, HIDRI et GARNIER**, et les **Professeures ALAIN, PLOY et ROGÉZ** pour mon semestre au laboratoire, vous avez su me transmettre vos connaissances.

Je remercie **les équipes médicales et paramédicales de l'Unité de Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier de Cayenne** pour ce semestre de 7 mois « covidé ». Nous avons su nous serrer les coudes et même si c'est avec des larmes que j'ai quitté la Guyane, ce semestre sera le plus beau de mon internat. Merci ! Je remercie tout particulièrement le **Professeur DJOSSOU** sans vous ni ma thèse ni cette expérience extraordinaire n'auraient été réalisables. Je remercie **Loic, Alessia, Paule, Philippe, Mathilde et Lucas** (qui a même dû me supporter à Saint Laurent) sans oublier **Pauline**. Je remercie également la Docteur **Céline Michaud** qui m'a permis de découvrir le temps d'une semaine le travail en CDPS. Je remercie également **Fred ou Dr TERLUTTER** qui a peut-être perdu deux guerres mais qui parle trente milles langues, reste comme tu es généreux et bienveillant ! Je remercie également **le Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais** pour m'avoir accueillie pendant trois petites semaines. Et je finis par remercier les trois merveilleuses secrétaires de l'UMIT de Cayenne **Monique, Elodie et Sabrina**.

Je remercie **les équipes médicale et paramédicale du service de Réanimation médicale du CHU de Bordeaux**. J'ai apprécié ce semestre malgré ma peur inconsidérée de travailler en réanimation. Vous avez su me rassurer et l'ambiance du service nous a permis de surmonter la mort à laquelle nous avons été confrontée. A **Alexandre, Philippe** (chef de piquenique), **Benjamin, Suzanne et Pierre G.** Sans oublier **Charline, Maman Odile, Pierre K., Pierre S.** et Nam.

A toi, Maël, en bon grand frère tu as pris soin de ta petite sœur même si elle t'a énervée si souvent ! Tu as toujours su montré l'exemple, même pour la thèse pour que Papa et Maman soient doublement fiers de nous. Même si tu n'es pas le premier docteur VIDAL, on dira que tu es le seul vivant car les autres on les a pas connus, mais bon je voulais pas que tu te sentes trop seul alors j'arrive avec beaucoup de retard mais je suis là ! Pour toute cette complicité qu'on a toujours eu dans le fond, je ne peux pas m'empêcher de te dire que je vais caser courgettes dans ma thèse (😊 c'est fait !). Je profite de ton paragraphe pour remercier mes 3D et ton D à toi (sans eux ça ne serait clairement pas pareil). Même si je passe une « thèse » ou une théssette pour toi, et que je sais que je ne suis pas du tout à la hauteur de la tienne, la fierté que tu auras pour moi sera mon plus beau cadeau.

A toi, Maman, je te suis reconnaissante pour tout le soutien que tu m'as donné même quand ça n'allait pas et surtout quand ça n'allait pas, d'avoir toujours cru en moi, même « si j'aurai dû faire les classes prépa ». Toi, tu as toujours su pourquoi je voulais être médecin, après chaque nouvelle consultation à l'hôpital tu as vu naître mon désir d'être comme les docteurs que j'ai croisés enfant. Tu as été une force pour me faire tenir pour ses longues études. En plus d'être ma maman, tu es la meilleure conseillère même si ça fait parfois chier, en vrai tu as sacrément souvent raison !

A toi, Papa, j'espère que tu es fier de ton investissement, car on ne va pas se mentir 11 ans d'études c'est de l'investissement ! Merci pour avoir su me supporter pendant les deux concours, d'avoir passé des heures à m'expliquer les trucs scientifiques (et les maths !) même si après tu ne connaissais rien à la médecine. Puis merci pour les statistiques sans toi il n'y aurait pas tous les résultats, ça change un peu des tests de calculateurs d'avion !

A mes grands-parents, Colette, Francine et Yves, même si je ne peux pas vous voir souvent à cause de mes longues études, des gardes et des astreintes, je pense souvent à vous et savoir à quel point vous êtes fiers de moi me réjouit.

A Papy Jean, à toi qui est parti mais qui reste toujours dans nos mémoires, je sais que tu étais déjà fier de moi lorsque j'ai réussi la première année mais tu n'as pas attendu pour savoir quel médecin je serai. Alors d'où tu es, je te dis que je serai comme ton grand-père a été avant moi, infectiologue !

Au reste de ma famille, **à tous mes oncles, tantes, cousins et cousines** qui ont participé à ce que je suis aujourd'hui.

A Yvonne, toi aussi tu es partie mais j'entends toujours la dernière phrase que tu m'as dite alors que j'étais en première année de médecine. Je l'ai tenue cette promesse !

A Alexia, je te remercie pour cette complicité, il n'y a qu'un couple Vodka Ananas et les bêtises qu'il a faites. Pour ta simplicité et ta générosité, m'avoir appris à faire un choix et d'avoir toujours été là pour moi : merci ! Et puis d'avoir fait le voyage jusqu'à Limoges avec Jacqueline même si c'était en terre inconnue ! Je garde en mémoire tous ces galas dentaires, dont la fameuse coquille saint Jacques de l'Hôtel Saint Jacques, tous les kilomètres qu'on a pu faire dans Toulouse pendant nos nombreuses soirées, les vacances d'été passées et à venir et tous ces Nouvel An depuis tant d'années.

A Jacqueline, même si tu nous as quittée loin pour la capitale, chaque moment passé avec toi est toujours un peu plus fou ! Et dire que je n'ai toujours pas compris de ce que tu fais dans la vie ma très chère COSTUMIERE SUCCESS (<3). Et merci d'avoir toujours été au rendez-vous (avec Alex) même jusqu'à Bordeaux sans restaurants, sans musées !

A Christopher, alias Papy, la P1 ça crée des liens ! Quelle chance j'ai eu de te rencontrer, de partager les férias de Boujan, les nuits en tente sur les dunes de Capbreton, la soirée bien habillée et ce beau semestre en Guyane. On a l'air d'un vieux couple par cette complicité qui nous unit et j'espère qu'il nous reste encore pleins d'autres aventures à partager ! Reste comme tu es (même si tu as une prostate de merde).

A Elodie, ma marraine, je crois qu'il faut déjà remercier cette soirée orgie-romaine où nous avons eu la chance de se rencontrer ! Le hasard n'a jamais autant fait de merveilles. Tu es tellement formidable avec ta générosité débordante. Tu seras toujours là pour ton prochain. Je te dois tellement je ne pourrais jamais te remercier assez.

A Caroline Bouche, même la distance ne nous sépare pas, et je sais que même si Limoges n'est que le McDo sur l'autoroute pour Paris (comme ta mère m'a dit le jour des choix) tu y viens pour moi et ça n'a pas de prix. J'ai toujours hâte d'avoir la chronique de ta vie qu'on pourrait écrire en au moins 30 volumes. Ton grain de folie est une étincelle de vie ! J'espère réussir à accomplir des merveilles.

A Romain, alias Rominou, tu as su être un repère dans ce monde nouveau limougeaud. Même si ma première impression de toi était : « putain mais il vient de me snober ! » j'ai vite su à quel point tu es quelqu'un d'attentionné et bienveillant ! Notre Suisse à nous (même si tu ne prends pas des petits suisses mais des petits laitages).

A Cyrielle, alias Cycy, alias la S*****, (moi aussi je t'aime et ta vengeance sera terrible) ta bonne humeur inconditionnelle est un atout dans notre belle famille d'infectiologues. Ton sens de l'humour toujours juste et poignant fait de toi une personne remarquable.

A Victoire, une rencontre magnifique dans un endroit magnifique. Une vraie maman pour nous tous et une gentillesse infinie. Je ne pourrais pas te remercier assez pour l'aide que tu m'as apportée pour ma thèse (mon pilier cayennais !). J'ai qu'une hâte c'est de te revoir ! Tu es une perle ! Merci de m'avoir fait rencontrer ta moitié **Pierre C.** qui par sa maladresse le rend unique.

A Mathilde D., depuis les bancs de la faculté j'ai le plaisir de t'avoir à mes côtés. Je pense que la première fois que je t'ai vue tu étais déguisée en chauve-souris je savais pas que derrière il se cachait une personne pleine d'humanité et de gentillesse. Je n'oublie pas notre beau séjour à Lisbonne.

A Camille et Léna, mes deux bébés chatons qui vont faire que grandir trop vite. Vous êtes toutes les deux différentes l'une réservée l'autre moins mais vous êtes toutes les deux des petites merveilles.

A Stéphanie, depuis la troisième qu'on se connaît et toujours ce plaisir quand on se croise sur Paris. Tu es quelqu'un avec qui je sais qu'on pourra toujours partager des bons moments autour d'un Starbucks.

A Aude, et oui depuis ce cours d'anglais où je savais déjà que je voulais être médecin et que tu étais déjà à la 30^{ème} idée de ce que tu voulais faire. Tu auras fait tous les métiers du monde mais je sais que tu as trouvé ta voie et que tu es à fond comme toujours dans tout ce que tu as entrepris. On se retrouve pour un repas healthy quand tu veux !

A Emmanuel, alias Manu, à ces années folles que nous avons vécues avec Chris, à l'édredon qui a marqué à vie ton dos et cette bonne humeur qui rayonne sur ton visage.

A Olivier, Vincent, Guillaume F., Charlène, Mélanie, Julien et Quentin, qui avaient illuminé mes années étudiantes avant que je ne m'en aille loin de vous.

A Alix, Béatrice et Sophia, vous qui avez été purpanonymousement complices. Vous êtes toutes les trois de belles personnes !

A Alison, Pierre D., Flore, Allan M., Tania et Léa vous êtes des copains merveilleux. Pour toutes les Tania dans la tête de Tania et ses petits cadenas, Alison et Pierre pour votre simplicité, Flore et Allan pour votre ouverture d'esprit et Léa pour ton bon vivant.

A Emilie, pour ta capacité à prendre la vie comme elle vient et ta passion pour les petites bêtes. Ta gentillesse, ta générosité et ton humilité font de toi quelqu'un de formidable.

A tous mes cointernes d'ici et d'ailleurs,

A Tiffany, ma maman Biche et Magalie ma mamie Biche

A Marie Céleste et Anthony, mes parents de Limoges

A Samuel, Faustine, Prune, Marie-Mathilde, Rémy, Bastien, Lucie, Natella, vous êtes tous différents mais vous êtes tous des belles personnes. Petite cassedédi à Impératrice Natelloche pour avoir illuminé notre semestre par votre présence.

A Renaud, Agathe, Clémentine, Hélène, Allan P., Maëva, Lydia, Victor T. et Grégoire, même si on en a chié à cause de la pandémie, on a bien rigolé !

A Caroline Benet, Nicolas, Fifamè, Guillaume R., Etienne pour cette découverte du monde de la biologie et ces soirées chez Mich Mich !

A Mathilde C., Alexiane, Ayoub (alias papa), Thomas (alias Julien) JL., Simon, Adrien, Pauline, Margaux, Mathilde L., Sarra, Maram, Victor L. et Thomas HBT pour ce semestre finalement plus serein que je ne l'aurais imaginé en réanimation.

A Clara, Constance, Mathilde F., Clovis, Jonathan et Sébastien pour m'avoir supportée juste avant cette thèse.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Glossaire

ACP	Analyse en composantes principales
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ALAT	Alanine aminotransférase
AMOVA	Analysis of molecular variance
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ASAT	Aspartate aminotransférase
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CDPS	Centres Délocalisés de Prévention et de Soins
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNR	Centre National de Référence
CPK	Créatine phosphokinase
CRP	C reactive protein
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
HTA	Hypertension artérielle
IgA	Immunoglobulines de type A
IgG	Immunoglobulines de type G
IgM	Immunoglobulines de type M
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
LDH	Lactate déshydrogénase
mg/l	Milligrammes par litre
mmol/l	Millimoles par litre
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCR-RFLP	Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
μmol/l	Micromoles par litre
UI/L	Unités Internationales par litre
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

Introduction	21
I. Le parasite : <i>Toxoplasma gondii</i>	21
I.1. Historique	21
I.2. Le cycle parasitaire	21
I.3. Le diagnostic biologique.....	22
I.4. Les connaissances génotypiques actuelles.....	23
I.5. Connaissances de la virulence chez la souris	24
I.6. La prise en charge thérapeutique.....	25
I.7. La situation en France métropolitaine	25
I.8. La spécificité en Guyane Française	27
II. La Guyane : un département d'Outre-Mer	29
II.1. Le climat	29
II.2. La population	29
II.3. Les conditions socio-économiques	31
II.4. Le système de Santé	32
III. Le projet d'état des lieux de la toxoplasmose en Guyane Française.....	34
Thèse article.....	35
I. Introduction	36
II. Matériels et Méthodes	38
II.1. Design de l'étude et population étudiée	38
II.1.1. Phase 1 : Recueil de données et sélection des dossiers	38
II.1.1.1. Recueil de données	38
II.1.1.2. Sélection des dossiers	39
II.1.2. Phase 2 : Inclusion des patients	39
II.2. Objectifs.....	39
II.3. Analyse génétique	40
II.4. Ethique	40
II.5. Analyses statistiques	40
III. Résultats	42
III.1. Description de la population	42
III.1.1. Aspects épidémiologiques	44
III.1.2. Aspects cliniques.....	46
III.1.3. Paramètres biologiques.....	48
III.1.4. Aspects génotypiques	49
III.1.5. Aspects thérapeutiques	55
III.2. Analyse multivariée sur les facteurs de risque de sévérité	57
IV. Discussion	58
V. Conclusion	65
Conclusion	66
Références bibliographiques	67
Annexes	72
Serment d'Hippocrate.....	77

Table des illustrations

Figure 1 : Cycle parasitaire de <i>T. gondii</i> , Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis, F. Robert-Gagneux and M-L. Dardé, (3).....	22
Figure 2 : Représentation de la diversité génétique des souches de <i>T. gondii</i> , Lorenzi et al. (4)	24
Figure 3 : Evolution de la prévalence de la toxoplasmose en France entre 1995 et 2016 , Robinson et al., 2021 (19)	26
Figure 4 : Répartition de la population guyanaise et population et taux d'accroissement annuel entre 2008 et 2018.....	29
Figure 5: Taux de chômage en Guyane en comparaison à la France hors Mayotte. Le taux de chômage est lissé car le taux est estimé sur un sondage déclaratif.....	31
Figure 6: Carte des CDPS de Guyane en 2018.....	33
Figure 7 : Flow Chart.....	43
Figure 8 ; Carte géographique de la répartition des souches.....	50
Figure 9 : Analyse en Composante Principale de la diversité génétique des souches génotypées complètement en 15 marqueurs microsatellites	52
Figure 10 : Analyse en Composante Principale de la diversité génétique des souches avec la projection des lieux d'exposition présumée de chacune des souches génotypées	53
Figure 11 : Analyse en Composante Principale de la diversité génétique des souches avec la projection de la sévérité (sévère/très sévère)	54
Figure 12 : Arbre de divergence	55

Table des tableaux

Tableau 1 : Populations municipales et accroissement annuel entre 2008 et 2018 en Guyane Française (32)	30
Tableau 2 : Résumé des caractéristiques générales avec analyse univariée	45
Tableau 3 : Analyse univariée des facteurs de risque et l'appartenance à une épidémie locale.....	46
Tableau 4 : Analyse univariée des signes cliniques.....	48
Tableau 5 : Résumé des paramètres biologiques.....	49
Tableau 6 : Résumé de la prise en charge thérapeutique.....	56
Tableau 7 : Analyse multivariée de la sévérité.....	57

Introduction

I. Le parasite : *Toxoplasma gondii*

I.1. Historique

La toxoplasmose est une infection parasitaire ubiquitaire causée par un protozoaire intracellulaire strict : *Toxoplasma gondii*. Ce parasite est découvert chez des animaux au début des années 1900 (par Nicolle et Marceaux en 1908 en Tunisie et en 1909 par Splendore au Brésil) (1).

La toxoplasmose est connue comme une pathologie humaine depuis les années 1920 – 1930, avec une connaissance progressive de son mode de contamination, de transmission entre les différents hôtes jusqu'à la compréhension de son cycle parasitaire en 1969 (1).

I.2. Le cycle parasitaire

Le cycle du parasite se répartit entre les félins qui sont les hôtes définitifs et tous les mammifères et oiseaux qui sont les hôtes intermédiaires (Figure 1).

Les hôtes définitifs sont presque exclusivement le chat domestique dans les pays industrialisés de l'hémisphère Nord mais en ce qui concerne la Guyane française, six félins sont retrouvés (Jaguarundi, chat Marguay, Oncilla, Ocelot, Puma et Jaguar) dans la forêt amazonienne (2).

Le parasite existe sous quatre formes différentes (sporozoïte, tachyzoïte, bradyzoïte et gamétocytes), une forme non infectante pour l'Homme et trois formes infectantes pour l'Homme (1).

La forme sporozoïte est la forme contenue dans les oocystes sporulés. Les oocystes sont initialement non sporulés lors de l'excrétion par les fèces des félins qui deviennent sporulés en quelques jours dans l'environnement. Les oocystes peuvent résister à l'environnement pendant près d'une année en fonction des conditions environnementales.

Au cours de l'ingestion de l'oocyste par un hôte intermédiaire, des tachyzoïtes sont libérés dans le tube digestif de l'hôte intermédiaire, qui vont rapidement diffuser par voie lymphatique et par les macrophages. C'est au cours de cette phase qu'il est possible de détecter une parasitémie. Les tachyzoïtes infestent tous les types cellulaires puis sont de nouveau libérés lors de la lyse cellulaire ou se transforment en bradyzoïtes.

Les bradyzoïtes sont les parasites dans les kystes intracellulaires qui prédominent préférentiellement au niveau cérébral, oculaire ou des muscles striés ou cardiaque (cellules avec une durée de vie plus longue). Les kystes parasites peuvent persister jusqu'au décès de leur hôte.

Si l'hôte intermédiaire est consommé par un félin, les kystes sont lysés avec l'apparition de gamétocytes mâles et femelles dans l'épithélium intestinal de l'hôte définitif.

Ce cycle distingue donc un cycle asexué chez les hôtes intermédiaires et un cycle sexué chez l'hôte définitif.

La particularité de ce parasite est, qu'au cours du cycle asexué, un hôte intermédiaire peut s'infecter en consommant un autre hôte intermédiaire.

L'Homme se contamine par ingestion de viande peu ou pas cuite, mais aussi par la consommation d'eau ou d'aliments souillés de l'environnement.

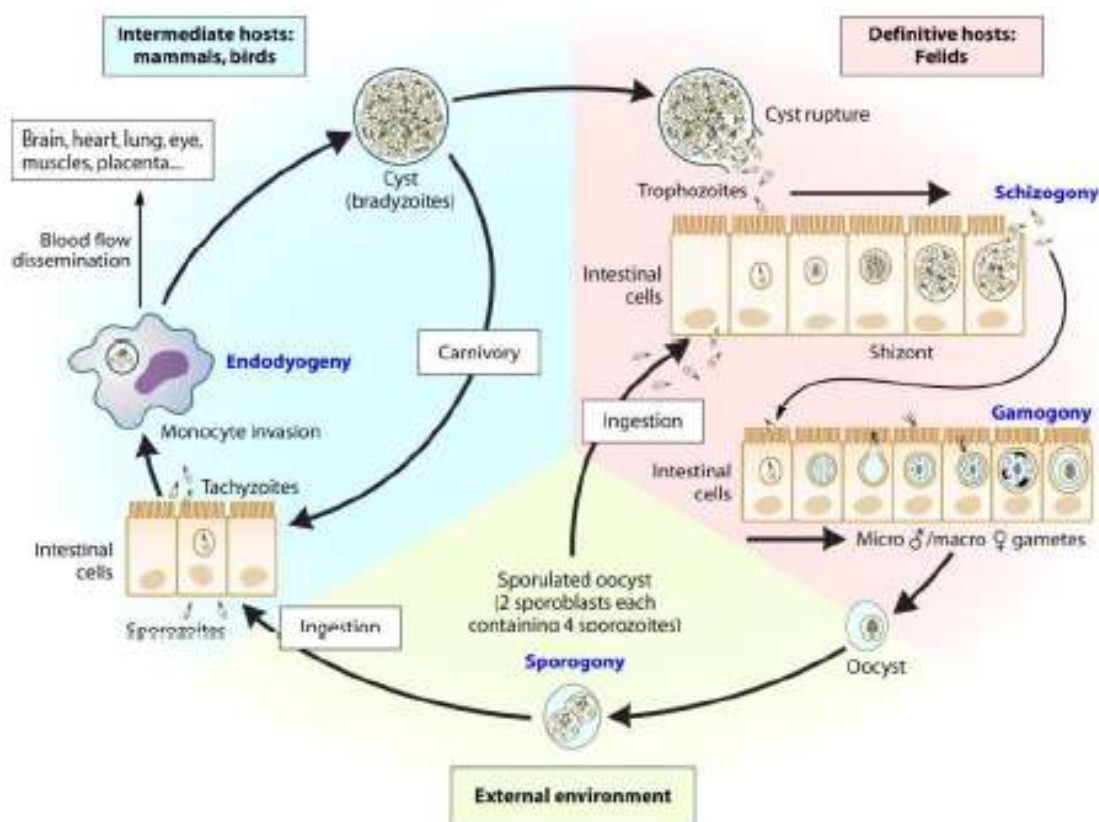


Figure 1 : Cycle parasitaire de *T. gondii*, Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis, F. Robert-Gagneux and M-L. Dardé, (3)

I.3. Le diagnostic biologique

Le diagnostic de la toxoplasmose peut être réalisé de manière indirecte par la sérologie et de manière directe par mise en évidence du parasite.

Le diagnostic indirect par la sérologie se fait principalement par technique ELISA avec détection des anticorps de classe IgM, IgG et parfois IgA. Les IgM et IgG peuvent être mises en évidence par d'autres tests comme l'immunofluorescence indirecte.

Le test d'avidité des IgG par technique ELISA permet de dater l'infection par le parasite avec habituellement une avidité faible dans les infections récentes (4-5 mois) et une augmentation de l'avidité au fur et à mesure de l'ancienneté de l'infection.

Dans le cadre des toxoplasmoses congénitales ou des toxoplasmoses oculaires, il est possible de réaliser un Western Blot pour faire la part entre l'infection maternelle et celle du nouveau-né ou pour faire la différence entre les anticorps de l'humeur aqueuse et ceux du sérum.

Le diagnostic direct passe par les techniques de biologie moléculaire avec le développement des PCR, mais aussi par la mise en culture sur cellules et la possibilité de réaliser des inoculations à la souris.

La technique d'inoculation à la souris permet d'isoler la souche responsable et de détecter sa virulence expérimentale avec sa capacité à tuer l'animal ou d'entraîner une toxoplasmose chronique après inoculation de toxoplasmes au niveau péritonéal. Cette technique est de moins en moins utilisée du fait des problèmes éthiques (expérimentation animale) qu'elle génère et des problèmes logistiques (nécessité d'une animalerie) mais conserve son intérêt pour l'isolement de la souche à des fins de génotypage ou d'études expérimentales.

La PCR diagnostique, très sensible, remplace actuellement largement les techniques d'isolement de la souche sur souris.

I.4. Les connaissances génotypiques actuelles

Le génome du parasite est composé de 14 chromosomes (4).

Initialement dans les années 1990, les génotypes de *T. gondii* se résumaient à la description des souches isolées sur un faible nombre d'hôtes différents en Amérique du Nord et en Europe. Les souches étaient classées selon trois principaux génotypes, organisés en lignées clonales stables dans le temps et l'espace : les types I (très virulent pour la souris), II et III (peu ou pas virulents pour la souris). Actuellement, grâce à des recherches réalisées sur des souches de divers continents et sur une plus grande diversité d'hôtes, avec des outils génétiques performants (microsatellites, marqueurs PCR-RFLP, et plus récemment séquençage du génome complet), les génotypes sont regroupés en seize haplogroupes (1 à 16) répartis en 6 clades (A à F) (4) (5) (6) (7) (8) (Figure 2). Une structuration géographique de la population est observée : le type III semble cosmopolite, le type II prédomine en Europe et Amérique du Nord et serait absent en Amérique du Sud, le type I est retrouvé dans les Amériques, d'autres lignées clonales majeures sont décrites en Afrique (Africa 1) ou en Asie (Chinese 1). L'Amérique du Sud se caractérise par une grande diversité génotypique, avec plusieurs lignées clonales ou des souches très divergentes ou atypiques (9).

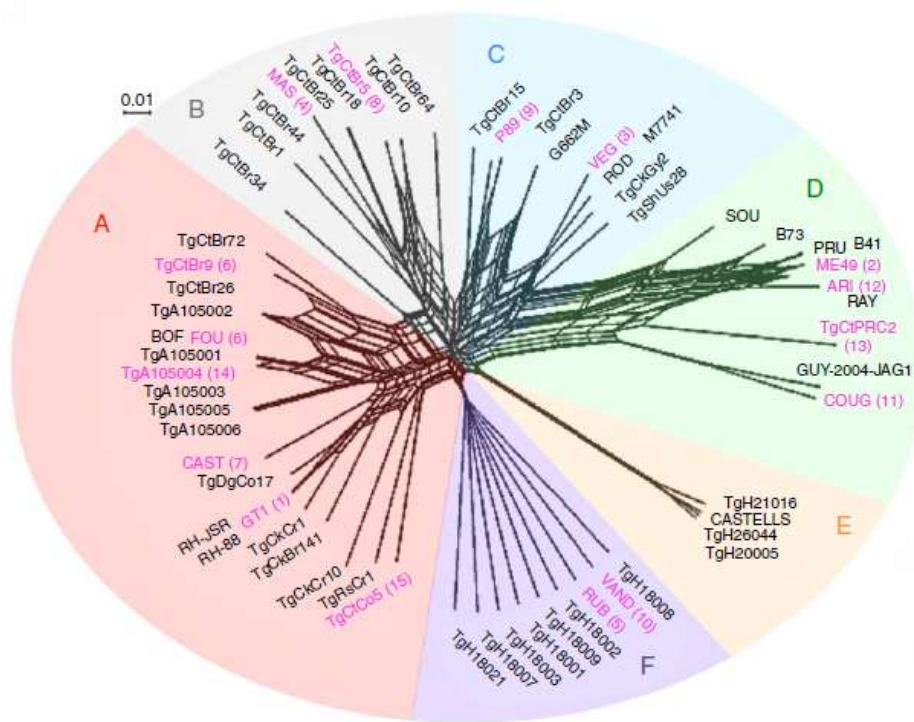


Figure 2 : Représentation de la diversité génétique des souches de *T. gondii*, Lorenzi et al. (4)

Il est aujourd'hui montré que les activités humaines ont un impact sur la diversité génétique des souches avec des souches qui sembleraient mieux adaptées à l'Homme et à ses activités (chats domestiques et élevage) comme celles de la lignée de type II. A l'opposé, les souches retrouvées dans les lieux moins exploités par l'Homme sont caractérisées par une plus grande diversité génétique potentiellement en lien avec la diversité des hôtes présents (exemple : Amérique du Sud) (1) (10) (5) (11) (12) (13).

Les souches dites « amazoniennes » sont les souches les plus divergentes génétiquement parmi les souches qualifiées d'atypiques. Elles présentent elles-mêmes une forte diversité génétique. Depuis le premier cas décrit dans les années 1990, chaque souche isolée du parasite s'est révélée être différente des autres, exceptée une même souche isolée lors d'une épidémie.

I.5. Connaissances de la virulence chez la souris

La virulence des souches est classiquement évaluée en modèle expérimental chez la souris et est déterminée par l'intermédiaire du taux de mortalité chez cette dernière en fonction de l'inoculum et du génotype de la souche. Les différents génotypes testés sur la souris font ressortir une virulence importante pour le type 1 et généralement pour les souches atypiques (14) (15). Rappelons, ici, que la virulence correspond à un hôte donné et donc que celle décrite chez la souris ne correspond pas exactement à la virulence observée chez l'homme pour une même souche.

Les facteurs de virulence connus de *T. gondii* sont des protéines de surface ou des kinases du parasite lui permettant l'invasion de la cellule de l'hôte et du contrôle de la réponse immunitaire chez ce dernier entraînant ainsi un enkystement (15) (3) (16). Les protéines impliquées dans la virulence sont les protéines des granules denses (GRAs), les protéines kinases de la famille de roptries et en particulier ROP18 qui est impliquée dans la virulence

par son action cytolytique et ROP 16 qui a un rôle immunorégulateur sur l'immunité de l'hôte. Une étude a même montré que l'association de ROP 18 et ROP 5 autant pour les souches clonales que celles retrouvées en Amérique du Sud sont liées à une virulence accrue chez la souris (17) (18).

I.6. La prise en charge thérapeutique

L'arsenal thérapeutique contre le parasite est mince mais à ce jour peu de résistances *in vivo* ont été décrites même si des résistances *in vitro* l'ont déjà été (1) (8).

Le Cotrimoxazole et la Sulfadiazine – Pyriméthamine sont les seuls traitements parasitocides, actifs sur les tachyzoïtes.

La Spiramycine est parasitostatique avec une très bonne diffusion placentaire mais aucune diffusion au niveau cérébral ni oculaire. La Clindamycine possède une très bonne diffusion cérébrale et oculaire en association à la Pyriméthamine.

L'Atovaquone serait le seul traitement partiellement actif sur les kystes (bradyzoïtes) en plus d'être actif sur les tachyzoïtes mais a une très mauvaise biodisponibilité.

Le traitement est initié uniquement devant une forme symptomatique excepté dans le cas d'une femme enceinte pour éviter la transmission materno-fœtale.

Chez une femme enceinte, le traitement privilégié est la Spiramycine pour sa diffusion placentaire.

Chez un patient immunocompétent, le traitement comprend du Cotrimoxazole, de la Spiramycine ou l'association de la Sulfadiazine – Pyriméthamine pour les formes graves.

Dans le cadre de la prophylaxie primaire chez l'immunodéprimé, le traitement privilégié est le Cotrimoxazole.

Les toxoplasmoses congénitales sont traitées pendant un an par l'association Sulfadiazine – Pyriméthamine.

Le principal effet indésirable pour le Cotrimoxazole et l'association Sulfadiazine – Pyriméthamine est la toxidermie qui n'est pas une complication rare.

I.7. La situation en France métropolitaine

Selon les résultats de l'Enquête nationale périnatale de 2016 (19), la séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes est de 31,3%.

Ce chiffre est le reflet de la séroprévalence en population générale à tranche d'âge identique. Car en effet, le fait de considérer la prévalence chez la femme enceinte exclut logiquement les tranches d'âge extrêmes (enfants et personnes au-delà de 45 – 50 ans). Il est cependant possible de souligner que la prévalence était proche de 80% dans les années 1960 (1) et que l'on constate une baisse progressive de la prévalence en France métropolitaine (20).

Les régions les plus touchées sont l'Île de France, l'Occitanie et la Nouvelle Aquitaine et les régions les moins touchées sont le Grand Est, la Bourgogne Franche Comté et l'Auvergne-Rhône-Alpes. La prévalence la plus importante est retrouvée dans les Départements d'Outre-Mer (Guadeloupe, Martinique, Guyane Française, La Réunion et Mayotte) (Figure 3).

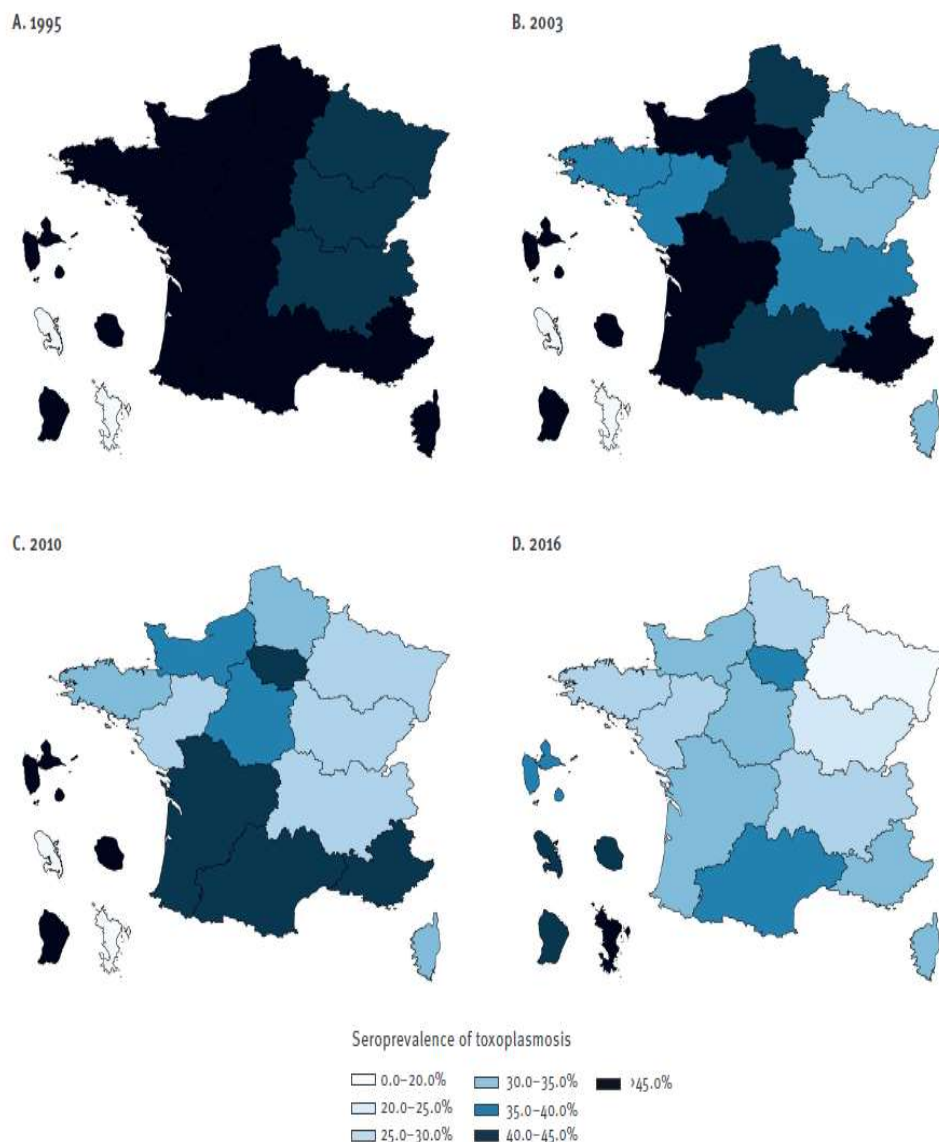


Figure 3 : Evolution de la prévalence de la toxoplasmose en France entre 1995 et 2016 , Robinson et al., 2021 (19)

L'estimation de l'incidence, en 2016, de la séroconversion chez la femme enceinte est de 3,1‰ grossesses à risque et l'estimation de la toxoplasmose congénitale est de 0,2 à 0,3‰ naissances vivantes soit 151 à 240 cas confirmés sur les 800 000 (environ) naissances annuelles.

D'une manière générale, l'augmentation de la séroprévalence est liée à l'âge, à un niveau socio-économique soit élevé chez les patientes nées en France, soit au contraire, à un niveau socio-économique faible chez les patientes nées à l'étranger (Afrique du Nord ou Afrique subsaharienne).

La prévalence chez les patients atteints par le VIH serait la même qu'en population générale pour un âge donné et les toxoplasmoses cérébrales représentent près de 10% d'atteintes inaugurales au diagnostic d'un stade SIDA.(1) (21)

Environ 80% de la population est asymptomatique au cours d'une infection par la toxoplasmose. Pour les 20% de patients symptomatiques, les formes cliniques classiquement décrites en France métropolitaine sont les suivantes (1) :

- La toxoplasmose ganglionnaire de l'immunocompétent : présence d'adénopathies à prédominance cervicale ou occipitale, indolores sans fistulisation à la peau, associées à une fièvre modérée avec asthénie. Cette forme peut être résolutive sans traitement.
- La toxoplasmose oculaire de l'immunocompétent : expression clinique en lien avec la primo-infection ou retardée avec classiquement une rétino-choroïdite plus ou moins associée à une uvéite antérieure.
- La toxoplasmose de l'immunodéprimé : présence d'une atteinte cérébrale au cours d'une réactivation chez les patients vivant avec le VIH ou greffés d'organes. Il existe de rares formes pulmonaires interstitielles hypoxémiantes gravissimes.
- La toxoplasmose congénitale : avec des formes cliniques allant de la perte fœtale *in utero* à la forme infraclinique en passant par toutes les formes cliniques intermédiaires. L'atteinte principale est une atteinte oculaire avec une rétino-choroïdite parfois retardée. La transmission materno-fœtale est sur une grossesse estimée à 29% avec une transmission estimée à 6% au premier trimestre engendrant des formes graves et à 80% au troisième trimestre avec des formes le plus souvent infracliniques.

D'un point de vue génotypique, selon le rapport 2020 du CNR Toxoplasmose de Reims et Limoges entre 2017 et 2020, la grande majorité des souches retrouvées en France métropolitaine chez l'Homme sont de type II (86,5%) suivi par le type III (8,6%). Aucune souche classée de type I n'a été retrouvée au cours de cette étude. Quelques souches atypiques ont été retrouvées chez des voyageurs ou par consommation d'aliments provenant de zones à risque de souches atypiques (8).

I.8. La spécificité en Guyane Française

Toujours selon les résultats de l'Enquête nationale périnatale (19), la séroprévalence chez les femmes enceintes de la toxoplasmose en Guyane Française est de 41,7%.

En ce qui concerne la séroprévalence chez les patients immunodéprimés en Guyane Française, aucune donnée précise n'a pu être trouvée.

Depuis les années 1990, après la description d'une pneumopathie grave chez un militaire immunocompétent sans antécédent particulier, présentant une toxoplasmose disséminée, une nouvelle entité est née sous le nom de toxoplasmose « amazonienne » (22). La toxoplasmose « amazonienne » est décrite comme une infection toxoplasmique aiguë avec une pneumopathie sévère chez le patient immunocompétent.

Cette forme clinique de la toxoplasmose est actuellement bien connue des praticiens de Guyane Française, et probablement moins des praticiens de Métropole. En effet, les praticiens sur place en lien avec le CNR de la Toxoplasmose du CHU de Limoges étudient la toxoplasmose en Guyane Française, avec la publication de nombreux articles sur les différentes épidémies ou cas isolés que la région a connus. La première épidémie décrite est celle du village de Patam en 2004, un village au bord du fleuve Maroni du côté surinamais dans un village de Bushinengues (23). Dans cette épidémie, 8 adultes ont été contaminés dont un décès et 2 toxoplasmoses congénitales qui ont donné lieu à une mort fœtale *in utero* et un décès à quelques jours de vie. L'hypothèse d'une probable contamination environnementale (et non par la contamination par de la viande peu ou pas cuite) a été retenue. Cette épidémie a conduit à cinq hospitalisations et l'isolement d'une souche de *T. gondii* atypique chez le patient décédé et les deux femmes enceintes. Une autre épidémie, publiée récemment, est celle du village Amérindien de Camopi survenue en 2017 (24). Vingt personnes dans ce village

ont été symptomatiques dont 7 adultes et 13 enfants, aucun patient n'a été hospitalisé et chez deux patients une souche a pu être isolée. L'hypothèse de la contamination de ce village est la présence récente de chats venant de la forêt Amazonienne.

Concernant les caractéristiques génotypiques en Guyane Française, de nombreux travaux ont montré une diversité importante des souches décrites qu'elle soit retrouvée chez l'homme ou chez l'animal (25) (26).

Il est décrit des formes atypiques dite « Amazonian » sans aucune similitude avec les génotypes classiquement décrits mais il existe également des souches génétiquement recombinantes entre différentes lignées, désignées sous le terme de « Caribbean » circulant en zone anthropisée (10) (8) (25) (4) (13) (27).

La toxoplasmose « amazonienne » est surtout décrite pour ses formes graves avec des atteintes pulmonaires prédominantes nécessitant parfois une hospitalisation en réanimation (28) (29). Mais depuis 2011 avec la publication de la thèse du Docteur Berbain (30) et celle du Docteur Tabi (29), des patients ayant acquis une toxoplasmose en Guyane Française ont présenté des formes ganglionnaires parfois pures, en plus de patients présentant une atteinte pulmonaire sévère plus classiquement décrite.

II. La Guyane : un département d’Outre-Mer

II.1. Le climat

La Guyane Française se situe dans l’hémisphère nord à environ 500 kms au-dessus de l’équateur entre le Brésil à l’ouest et le Suriname à l’est. Le climat de la Guyane est équatorial avec une hygrométrie importante estimée à 90%, en moyenne, il pleut entre 2000 mm et 4000 mm selon les régions (31). Il existe deux saisons des pluies : la petite entre décembre et février et la grande d’avril à juillet. La petite saison sèche est en mars et la grande saison sèche est d’août à novembre.

II.2. La population

Selon le rapport de l’INSEE de décembre 2020 (32), au 1^{er} janvier 2018, la population légale en Guyane Française était de 276 218 habitants. La Guyane Française est le plus grand département français mais ne représente que 0,4% de la population française (sans compter Mayotte). Ce département présente le plus fort développement démographique après Mayotte avec une croissance moyenne de 2,5% entre 2013 et 2018.

Cette croissance démographique est en lien avec un fort taux de natalité et une population jeune avec des décès moins importants que les naissances. De plus, s’ajoute une part importante migratoire vers ce département qui participe à la croissance démographique.

La population guyanaise est principalement répartie sur le littoral avec la majorité de la population dans les villes de Saint Laurent du Maroni et Cayenne (Figure 4).

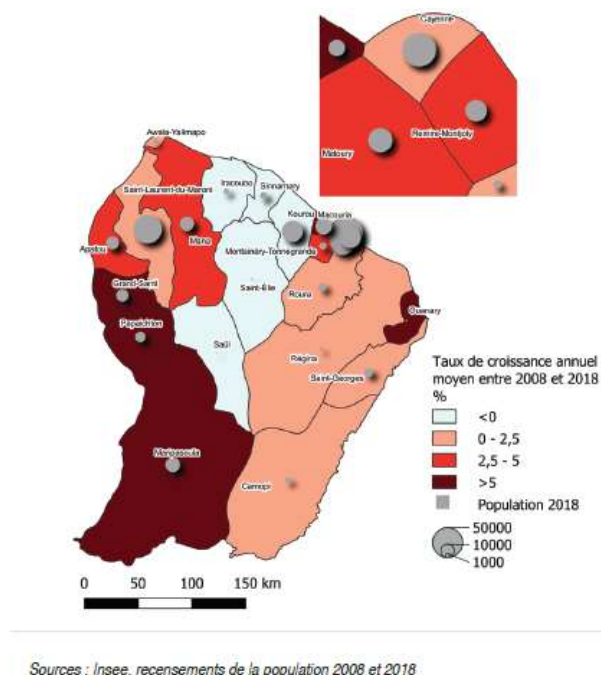


Figure 4 : Répartition de la population guyanaise et population et taux d'accroissement annuel entre 2008 et 2018

D’une manière générale, les communes de l’Ouest guyanais ont une croissance plus importante comme Cayenne et ses villes avoisinantes au détriment de la région des Savanes qui se trouve aux alentours de Kourou entre les deux grandes villes du département, Cayenne et Saint Laurent du Maroni.

En dehors du littoral, les communes dites « de l'intérieur » sont de petits villages exceptés la ville de Maripasoula en plein essor démographique (Tableau 1).

Tableau 1 : Populations municipales et accroissement annuel entre 2008 et 2018 en Guyane Française (32)

	Population municipale au 1 ^{er} janvier 2018	Population municipale au 1 ^{er} janvier 2008	Évolution 2008-2018 (en nombre d'habitants)	Taux d'évolution annuel moyen 2008/2018 (en%)
Guyane	276 128	219 266	56 862	2,3
CC des Savanes	29 843	31 616	-1 773	-0,6
Iracoubo	1 773	2 055	-282	-1,5
Kourou	24 959	25 934	-975	-0,4
Sinnamary	2 895	3 151	-256	-0,8
Saint-Élie	216	476	-260	-7,6
CC de l'Ouest Guyanaise	94 677	65 914	28 763	3,7
Mana	11 234	8 697	2 537	2,6
Saint-Laurent-du-Maroni	45 576	35 631	9 945	2,5
Saül	152	158	-6	-0,4
Maripasoula	11 994	6 556	5 438	6,2
Grand-Santi	8 698	3 973	4 725	8,2
Apatou	9 381	6 458	2 923	3,8
Awala-Yalimapo	1 430	1 305	125	0,9
Papaïchton	6 212	3 136	3 076	7,1
CA du Centre Littoral	144 501	115 425	29 076	2,3
Cayenne	63 652	57 643	6 009	1
Macouria	15 602	8 583	7 019	6,2
Matoury	32 942	25 629	7 313	2,5
Remire-Montjoly	26 143	18 817	7 326	3,3
Roura	3 390	2 709	681	2,3
Montsinéry-Tonne-grande	2 772	2 044	728	3,1
CC de l'Est Guyanaise	7 107	6 311	796	1,2
Régina	865	834	31	0,4
Saint-Georges	4 188	3 858	330	0,8
Ouanary	220	84	136	10,1
Camopi	1 834	1 535	299	1,8

Sources : Insee, recensements de la population 2008 et 2018.

La population guyanaise est très cosmopolite avec de nombreuses ethnies, cultures et langues qui se côtoient (33). L'ethnie principale avec près de 40% de la population guyanaise est celle des Créoles Guyanais, suivie par les Caucasiens, français métropolitains et les Noirs Marrons (avec différentes ethnies Sarramanca et Ndjukas) avec près de 8% de la population pour chacun des deux groupes. Les Amérindiens ne représentent que 5% de la population totale avec également plusieurs ethnies, langues et cultures en fonction de leur localisation géographique. Enfin l'ethnie Hmong représente un peu plus de 1% et vit principalement dans les environs de Cacao.

En plus de cette population légale, la population de la Guyane Française compte une part non négligeable de migrants illégaux. De nombreux frontaliers, en particulier des Brésiliens et des Surinamais, viennent pratiquer l'orpaillage illégal. Mais une forte proportion de ressortissants Haïtiens viennent trouver refuge en Guyane Française tout comme des Dominicains (et en particulier les Dominicaines qui alimentent les réseaux de prostitution surtout dans les villes frontalières).

II.3. Les conditions socio-économiques

D'après l'INSEE en début 2021 (34), le taux de chômage en Guyane est estimé à 20,4% avec un nombre de demandeurs d'emploi estimé à 23 830 personnes, dont près de 3500 personnes âgées de moins de 25 ans et près de 5 800 personnes âgées de plus de 50 ans.

Le taux de chômage dans ce département est proche du double de ce qui est vu en France Métropolitaine hors Mayotte (Figure 5).

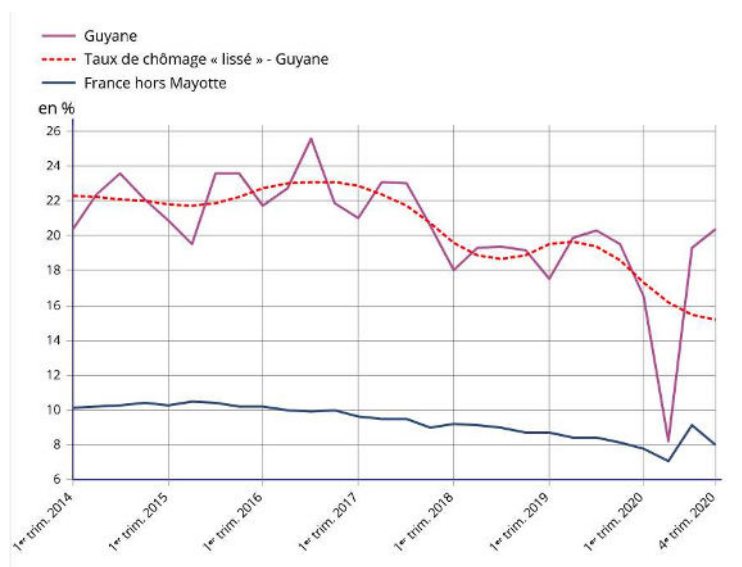


Figure 5: Taux de chômage en Guyane en comparaison à la France hors Mayotte. Le taux de chômage est lissé car le taux est estimé sur un sondage déclaratif.

Source : INSEE, 2021, *Enquête Emploi et Taux de chômage localisé*

Quelques domaines recrutent de nombreux salariés comme le domaine de la santé, l'éducation nationale, le Centre Spatial Guyanais à Kourou et la part des militaires de l'armée française est non négligeable au vu du nombre d'habitants.

Cependant, ces études sont réalisées sur la population légale ayant le droit d'être sur le territoire et une grande part de l'économie de ce département repose sur la pratique illégale de l'orpaillage.

Au niveau des infrastructures, le département est peu développé avec comme seul moyen de transport routier un axe sur le littoral reliant Saint Georges (à l'est) à Saint Laurent du Maroni (à l'ouest). De nombreux déplacements sont réalisés via des trajets aériens intra-départementaux (aéroports à Saint Laurent du Maroni, Grand Santi, Maripasoula, Saul, Camopi et Cayenne). Pour les communes le long des fleuves, il est possible de se déplacer en pirogue.

II.4. Le système de Santé

Le système de prise en charge des patients repose sur le Code de la Sécurité sociale.

La structure de soins en Guyane comporte trois Centres Hospitaliers dans les trois grandes villes du département : Cayenne, Kourou et Saint Laurent du Maroni.

Les autres structures de soins reposent sur des Centres Délocalisés de Prévention et de Soins (CDPS) répartis sur l'ensemble du territoire. Ils sont au nombre de 17 avec une présence médicale soit continue (avec permanence de nuit) soit avec des missions et une présence discontinue (Figure 6). Les différents CDPS bénéficient, plus ou moins régulièrement en fonction de la taille de la population qui dépend du centre, de consultations de spécialistes (dentistes, ophtalmologistes, maladies infectieuses, dermatologie). Par exemple, le plus grand CDPS se trouve à Maripasoula avec la présence permanente de médecins, sages-femmes et infirmiers. Une visite par un dentiste est mensuelle comme la consultation par un infectiologue. Une visite par des ophtalmologistes est annuelle.

La seule maternité de niveau 3 et le seul service de réanimation du territoire se trouvent au Centre Hospitalier de Cayenne.

Certaines spécialités ne sont pas présentes dans aucun des Centres hospitaliers, par exemple la neurochirurgie, la chirurgie cardiaque ou l'hématologie. L'urologie n'est pratiquée que dans le Centre Hospitalier de Kourou.

De nombreuses évacuations sanitaires sont pratiquées pour la prise en charge optimale des patients que ce soit au Centre Hospitalier Universitaire de Martinique et de Guadeloupe ou dans certains Centres de référence en Métropole.

En cas d'urgence, devant des zones du territoire accessible rapidement que par voie aérienne (et souvent à plusieurs jours de pirogue), le SAMU 973 pratique de nombreux rapatriements en hélicoptère sur le Centre Hospitalier de Cayenne dans son service des urgences, pour les patients jugés les plus critiques des communes de l'intérieur.

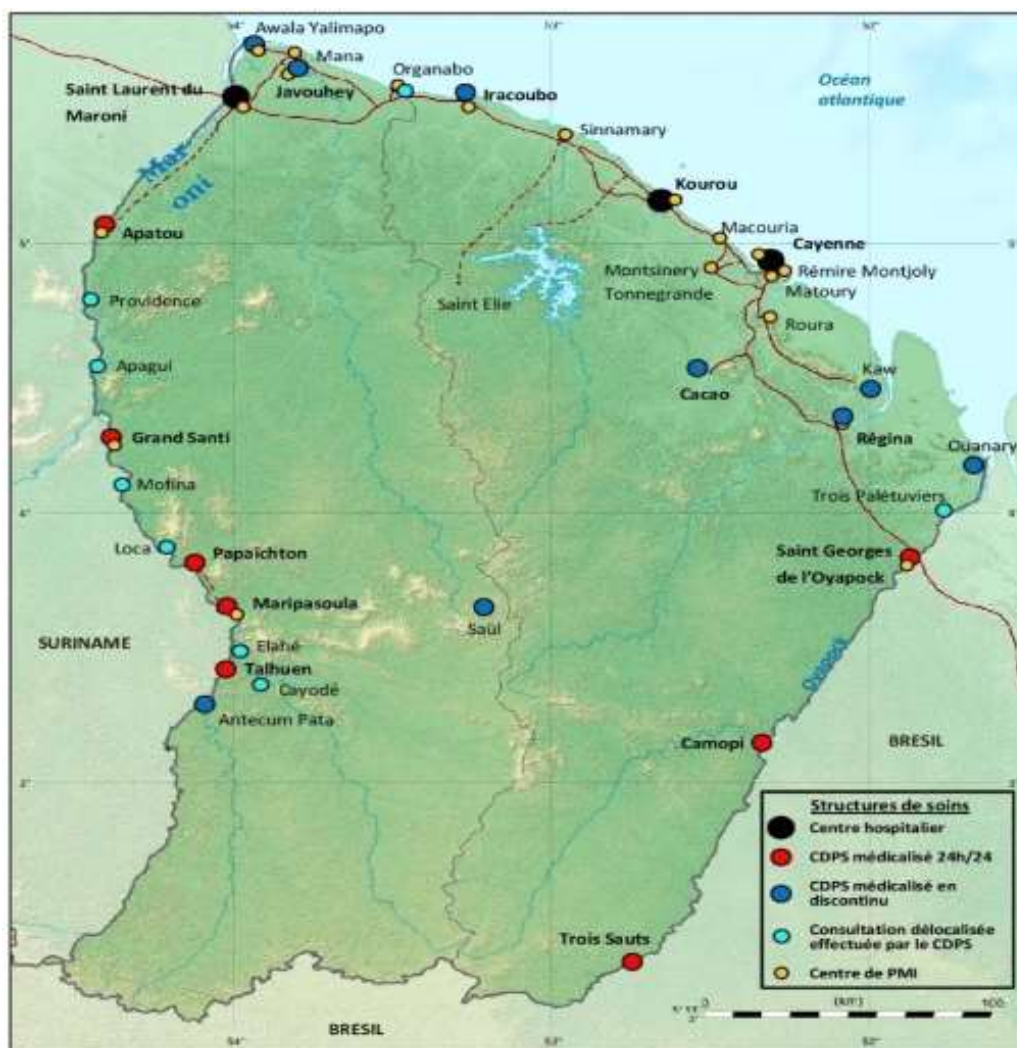


Figure 6: Carte des CDPS de Guyane en 2018
Lettre d'information des CDPS et publications des postes médicaux vacants du 18 mai 2020

III. Le projet d'état des lieux de la toxoplasmose en Guyane Française

Le projet de cette thèse est né d'une collaboration entre le CHU de Limoges et le Centre Hospitalier de Cayenne, en lien avec un projet collaboratif entre la Professeure Demar, chef de service de Parasitologie du Centre Hospitalier de Cayenne et la Professeure Dardé, chef de service de Parasitologie du CHU de Limoges et responsable du Laboratoire Associé du CNR toxoplasmose, pôle Souches de Limoges.

Dans la continuité des travaux déjà entrepris, ce projet s'inscrit comme une synthèse des connaissances sur la toxoplasmose acquise en Guyane Française tant sur les points cliniques, thérapeutiques et biologiques, avec l'objectif de réaliser cette synthèse pour faire émerger des facteurs pronostiques de la toxoplasmose « amazonienne » et de faire un lien entre la clinique et la biologie pour voir s'il est possible de déterminer un lien entre forme clinique et génotype de la souche.

I. Introduction

La toxoplasmose est une infection parasitaire ubiquitaire causée par un protozoaire *Toxoplasma gondii*. Depuis un siècle, il est connu en pathologie humaine surtout pour les infections chez la femme enceinte et les patients immunodéprimés, en particulier infectés par le VIH. Jusqu'alors, la toxoplasmose était décrite majoritairement comme asymptomatique chez l'immunocompétent avec quelques formes pauci-symptomatiques par atteinte ganglionnaire toujours sans gravité. Mais depuis les années 1990, une forme particulière de toxoplasmose est décrite dans la littérature sous l'entité de « Toxoplasmose amazonienne ». Cette toxoplasmose dite « amazonienne » se distingue par une atteinte symptomatique parfois très sévère chez le patient immunocompétent.

Après des cas suspects chez des militaires, le premier cas authentifié de toxoplasmose « amazonienne » a été décrit en 1997 chez un patient immunocompétent qui était militaire. Ce patient a présenté un tableau avec atteinte pulmonaire sévère et une errance diagnostique initiale d'une pneumopathie résistante aux antibiotiques. Le diagnostic étiologique a été fait sur un prélèvement bronchique (liquide broncho-alvéolaire) à l'examen direct avec visualisation de tachyzoïtes, ce qui a permis de mettre en place un traitement efficace et obtenir une guérison rapide (22).

Depuis ce cas, de nombreuses études et recherches ont été menées pour mieux comprendre cette forme particulière de toxoplasmose. Ces travaux ont permis de faire ressortir des formes cliniques sévères chez l'immunocompétent impliquant le même parasite, *T. gondii*, mais avec une épidémiologie et une diversité génétiques des souches impliquées, différentes de celles connues et décrites en Europe et en Amérique du Nord (35) (36) (2) (28).

Dans la forêt amazonienne, les hôtes définitifs potentiels sont les différents félins soit 6 espèces connues en Guyane Française : Jaguarundi (*Herpailurus yagouaroundi*), chat Marguay (*Leopardus wiedii*), Oncilla (*Leopardus tigrinus*), Ocelot (*Leopardus pardalis*), Puma (*Puma concolor*) et Jaguar (*Panthera onca*) (35) avec de nombreux hôtes intermédiaires : Cabiaï (*Capybara sp*), Agouti (*Cuniculus sp*), Pécaris (*Tayassu sp*), Tapirs (*Tapirus terrestris*), Tatous (*Amadillos sp*), etc. La diversité des hôtes définitifs et intermédiaires associée à une étendue importante de la superficie parcourue par les différents animaux créent une dynamique du cycle du toxoplasme qui aboutirait à un brassage génétique important du parasite, sans oublier le faible impact de l'Homme sur l'environnement dans les zones forestières, en dehors des zones d'orpaillage (10).

Les toxoplasmoses dites « amazoniennes » ont révélé des parasites avec des génotypes à chaque fois très différents, même à faibles distances géographiques (10) et n'appartenant pas aux génotypes I, II ou III classiquement décrits en Europe et en Amérique du Nord. Le brassage génétique important, probablement en lien avec une préservation de la forêt primaire amazonienne et de sa faune, ne permettrait qu'une piètre adaptation du parasite aux humains récemment installés dans cette zone. Cette diversité génétique et surtout la divergence génétique par rapport aux souches « classiques » semblent être les critères les plus significatifs pour expliquer le tableau clinique du parasite en Guyane Française (35) (36) (2) (28) (10) sans oublier la susceptibilité de l'hôte qui rentre en compte.

Depuis le premier cas décrit, cette « toxoplasmose amazonienne » est entrée peu à peu dans la pratique courante des cliniciens en Guyane Française jusqu'à la recherche systématique d'une toxoplasmose dans un bilan de première intention devant une pneumopathie ou devant tout tableau fébrile. Cependant, aucun travail publié n'a, à ce jour, fait l'état des lieux sur les

connaissances de la toxoplasmose en Guyane Française chez le patient immunocompétent adulte, malgré les travaux synthétiques des Docteurs Demar et Tabi (28) (29).

L'objectif de ce travail est de faire une mise à jour et une synthèse descriptive et observationnelle de l'ensemble des cas de toxoplasmose acquise en Guyane Française hospitalisés ou vus en consultations dans les différents centres de santé de Guyane Française intégrant les aspects clinico-biologiques, parasitologiques et thérapeutiques.

II. Matériels et Méthodes

II.1. Design de l'étude et population étudiée

Cette étude est observationnelle, descriptive, rétrospective de janvier 2002 à décembre 2019 et multicentrique dans toutes les structures de santé de Guyane Française (Centres hospitaliers de Cayenne, de Kourou et de Saint Laurent du Maroni, et CDPS dans les communes de l'intérieur).

II.1.1. Phase 1 : Recueil de données et sélection des dossiers

II.1.1.1. Recueil de données

Le recueil de données a été réalisé sur plusieurs bases de données :

- « La liste CNR » : liste du CNR du CHU de Limoges de 1998 à 2019, créée à partir des prélèvements biologiques envoyés à Limoges pour réalisation d'une PCR diagnostique ou isolement avec génotypage par analyse de 15 marqueurs microsatellites
- « La liste CHC » : liste issue des sérologies positives en IgM anti *T. gondii* du Centre Hospitalier de Cayenne de 2007 à 2019
- « La liste Patam » : liste établie à partir du recueil de données du Docteur Demar réalisé pour l'épidémie du village Bushinengues de Patam en 2004 (23)
- « La liste Repentir » : liste établie à partir du recueil de données du Docteur Pommier de Santi réalisé pour l'épidémie de militaires de Saint Laurent du Maroni en 2012
- « La liste Camopi » : liste établie à partir du recueil de données du Docteur Blaizot réalisé pour l'épidémie du village amérindien de Camopi en 2017 (24)
- « La liste Trois Sauts » : liste établie à partir du recueil de données du Docteur Valdes réalisé pour l'épidémie du village amérindien de Trois Sauts en 2018
- « La liste thèse » : liste recoupant le recueil de données des thèses des Docteur Demar et Tabi pour les patients entre 2002 et 2009 (29) (28)
- « La liste codage » : liste issue du codage « toxoplasmose » des consultations de l'Unité de Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier de Cayenne depuis 2017
- « La liste CDPS » : liste issue de l'extraction de données du logiciel informatisé des CDPS pour les patients codés « toxoplasmose » de 2016 à 2019

Le recueil de données a été réalisé sur dossiers avec recueil de l'âge, le sexe, l'ethnie, la profession et le lieu de vie, les antécédents, les facteurs d'exposition à la toxoplasmose (consommation de viande peu ou pas cuit, consommation eau ou d'aliments de l'environnement, contact étroit avec l'environnement ou présence d'un chat à domicile), (37) (30) (29) (1) (38) (39) les critères cliniques et biologiques, le traitement reçu et le lieu présumé de contamination.

II.1.1.2. Sélection des dossiers

Les patients ont été sélectionnés sur une clinique compatible et/ou un diagnostic biologique compatible permettant de les répartir entre un cas suspect ou un cas confirmé. Chaque patient a eu une sérologie toxoplasmique avec un titre d'IgM anti *T. gondii* supérieur au seuil de 0,6.

Un cas confirmé de toxoplasmose est défini comme un patient présentant un tableau clinique compatible et un diagnostic sérologique d'une infection aiguë de toxoplasmose associé ou non à la détection d'ADN de *T. gondii* par PCR dans un liquide biologique. Le diagnostic sérologique concerne un profil de séroconversion toxoplasmique avec apparition d'anticorps d'IgG avec IgM anti *T. gondii* ou l'élévation significative des titres sérologiques d'IgG entre deux sérologies consécutives.

Un cas suspect de toxoplasmose est défini par un tableau clinique compatible d'une infection aiguë et présence ou non d'IgG anti *T. gondii*.

Une clinique compatible comprend une fièvre et/ou atteinte ganglionnaire et/ou une hépatosplénomégalie et/ou une atteinte digestive, cardiaque ou pulmonaire et/ou une atteinte oculaire et/ou une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, anorexie).

Les formes cliniques sont classées en trois formes : 1) les formes très sévères ayant nécessité une hospitalisation en service de réanimation, 2) les formes sévères ayant nécessité l'hospitalisation dans un service conventionnel et 3) les formes pauci-symptomatiques ayant nécessité une prise en charge ambulatoire en consultation.

II.1.2. Phase 2 : Inclusion des patients

Les patients inclus étaient âgés de 18 ans ou plus, sans facteur d'immunodépression connu ou diagnostiqué et présentant une suspicion ou une confirmation de primo-infection toxoplasmique ou d'une infection toxoplasmique aiguë évolutive.

Les patients étaient exclus s'ils présentaient un facteur d'immunodépression innée ou acquise, en particulier une infection par le VIH ou un traitement immunosuppresseur. Exception faite pour l'asplénisme fonctionnel induit par la drépanocytose, l'immunité splénique n'intervenant pas dans la réaction immunitaire anti-parasitaire et en particulier l'immunité anti-toxoplasmose (40) (41). La séroconversion asymptomatique chez la femme enceinte présentait également un facteur d'exclusion, qu'il y ait une transmission materno-fœtale (toxoplasmose congénitale) ou pas. Tout autre diagnostic malgré la présence d'IgM anti *T. gondii* (par exemple, leptospirose, tuberculose, paludisme, pneumopathie bactérienne ou virale, hémopathie) ou une immunité ancienne avec apparition d'IgM sur une réaction croisée, constituaient également un facteur d'exclusion.

II.2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'extraire de potentiels facteurs associés aux formes graves de toxoplasmose chez l'adulte immunocompétent, comparativement aux formes pauci-symptomatiques.

L'objectif secondaire de cette étude est de faire un lien éventuel entre les formes cliniques de toxoplasmose et le génotype de la souche infectante lorsque celle-ci a pu être isolée et caractérisée.

II.3. Analyse génétique

L'analyse génotypique a été réalisée au CNR de la Toxoplasmose au CHU de Limoges soit par analyse directe sur de l'ADN extrait d'un produit biologique soit par une analyse indirecte sur une souche isolée au préalable chez la souris.

L'analyse par PCR multiplex repose sur l'amplification simultanée de 15 marqueurs microsatellites, connus pour être discriminants (42). Un marqueur microsatellite est une séquence d'ADN courte et répétée en tandem, généralement situé dans des zones non codante (intron) des organismes, qui se caractérise par sa longueur (en fonction d'insertion ou de délétion d'une ou plusieurs unités de répétition). Les 15 marqueurs microsatellites sont répartis sur l'ensemble du génome du toxoplasme et notamment sur 11 des 14 chromosomes du parasite.

Au cours de l'analyse du profil génétique, deux groupes de marqueurs microsatellites sont considérés :

- Le premier groupe de huit marqueurs (TUB2, W35, TgMA, B18, B17, M33, IV.1 et XI.1) permet de typer la souche pour faire la différence entre les divers haplogroupes.
- Le second groupe de sept marqueurs (N60, N82, AA, N61, N83, M48, M102) permet une distinction des souches au sein d'une même lignée.

La détection des marqueurs microsatellites est permise par la réalisation d'une électrophorèse avec détection de la fluorescence, la migration des différents marqueurs permettant de les caractériser par leur longueur exprimée en nombre de paires de bases.

Les souches ont été classées entre souches sauvages issues d'un milieu avec conservation de l'environnement, soit un impact limité des activités humaines et souches anthropisées en lien avec une zone impactée par l'activité humaine.

II.4. Ethique

L'ensemble des patients issus de l'Union Européenne inclus dans cette étude ont reçu une notice d'information sur l'étude (validée par le Comité d'Ethique du CHU de Limoges sous le numéro 340-2019-106) et la non opposition a été obtenue pour chacun.

II.5. Analyses statistiques

L'analyse descriptive de cette étude a été réalisée sous Excel 2016.

L'analyse univariée a été réalisée via des facteurs potentiellement explicatifs de la sévérité a été réalisée via un test du χ^2 . Cette analyse permet de préciser la relation entre deux variables : la variable à expliquer (sévérité) et chacune des variables explicatives testées. La p-value obtenue est la probabilité que la différence observée entre les proportions de chacune des modalités d'une variable explicative soit due au hasard. Pour la réalisation de l'étude univariée, les formes très sévères et sévères ont été réunies devant le faible effectif des formes très sévères. Les résultats sont présentés avec un tableau descriptif des trois formes cliniques de sévérité (en annexe) puis lorsque des analyses univariées ont pu être réalisées, un tableau comparant les formes cliniques hospitalisées (formes très sévères et sévères) et les formes pauci-symptomatiques.

L'analyse multivariée a ensuite été réalisée à l'aide d'une régression logistique basée sur les facteurs ayant obtenu une p value $\leq 0,25$ en analyse univariée. La p-value obtenue avec

l'analyse multivariée renseigne ici sur la significativité statistique de la mesure d'association (Odds Ratio) quantifiant le lien entre la sévérité et chacune des variables explicatives retenues après l'analyse univariée.

L'analyse univariée et multivariée ont été réalisées par le logiciel XLSTAT 2017.

Les données génétiques en lien avec les 25 souches du jeu de données pour lesquels nous disposons d'un génotype microsatellite ont été analysées par analyse en composantes principales (ACP) (package R adegenet) et AMOVA (package R poppr).

L'arbre de divergence réalisé pour calculer les distances génétiques entre les souches a été réalisé à l'aide des logiciels Genpop on the Web (<https://genepop.curtin.edu.au/>) et Populations 1.2.32 (1999, Olivier Langella, CNRS UPR9034 <http://bioinformatics.org/~tryphon/populations/>). Pour ce faire, les distances génétiques (Cavalli-Sforza et Edwards, Dc (1967)) entre les 25 souches génotypées du jeu de données ont été calculées et utilisées pour reconstruire un arbre de Neighbor-Joining. A ces 25 souches analysées 9 souches de référence concernant les génotypes I, II et III (3 par type) ont été ajoutées à l'arbre de divergence ainsi que 4 souches guyanaises d'origine animale et précédemment caractérisées comme proche ou appartenant au groupe génétique amazonien.

III. Résultats

III.1. Description de la population

Sur un total de 970 patients extraits des 2469 sérologies positives de toxoplasmose issus de la « liste CHC », 124 patients ont été éligibles. Sur les 187 patients issus de la « liste CNR », 87 ont été éligibles. Entre ces deux bases de données, 44 patients étaient en commun.

Tous les cas recueillis parmi les listes « Patam », « Camopi » et « Trois Sauts » (respectivement 3 patients, 7 patients et 11 patients) étaient présents dans la « liste CHC » ou la « liste CNR ». Parmi les 21 patients de la « liste Repentir », 19 patients étaient présents sur la « liste CNR ». Sur la « liste thèse », seuls 9 patients sur les 11 patients issus de la thèse de sciences de la Professeure Demar étaient présents sur la « liste CNR » et tous les patients sur les 17 patients recueillis à partir de la thèse du Docteur Tabi sauf 1 étaient présents sur la « liste CHC » ou la liste « CNR ». Deux patients ont été inclus à partir de la « liste codage » et n'étaient communs à aucune autre liste.

Un total de 174 patients a pu être inclus (Figure 7).

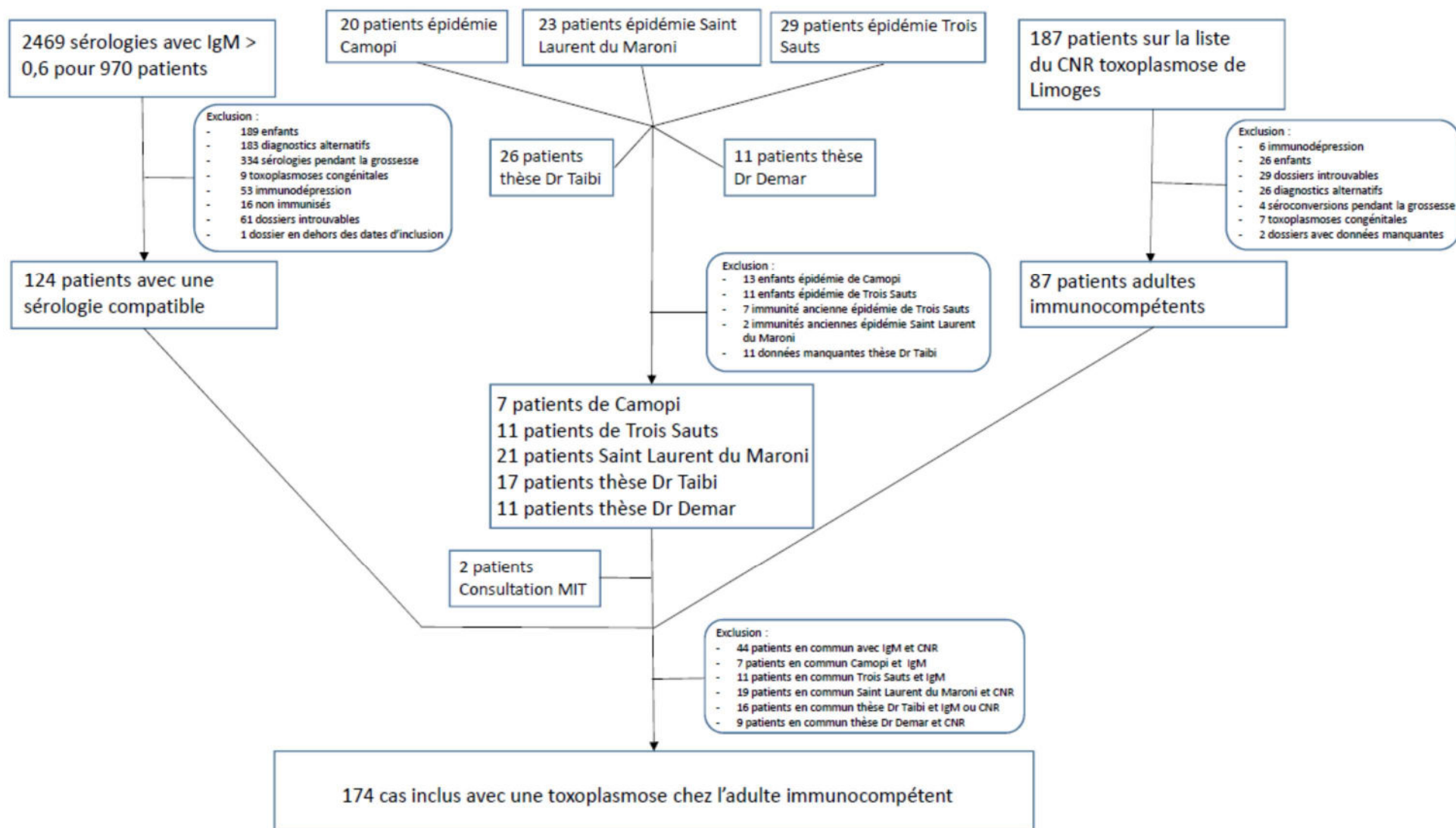


Figure 7 : Flow Chart

III.1.1. Aspects épidémiologiques

Toutes formes cliniques confondues, la moyenne d'âge était de 35,8 +/- 1,86 ans (intervalle de confiance à 95%) avec des patients âgés entre 18 et 71 ans. Dans cette cohorte de patients, le sex ratio (H/F) était de 1,76.

Entre les différentes formes de sévérité, les formes très sévères étaient les moins représentées avec 20 patients (11,5%), alors que les formes sévères (80 patients soit 46%) et les formes pauci-symptomatiques (74 patients soit 42,5%) étaient majoritaires.

Concernant le lieu de vie, aucune donnée n'a pu être recueillie pour 3 patients. Les grandes villes de plus de 20 000 habitants sont Cayenne et ses environs, Kourou et ses environs et Saint Laurent du Maroni et ses environs. Les villes moyennes comprises entre 1000 et 15 000 habitants sont Maripasoula, Papaïchton, Grand Santi, Apatou, Mana, Roura, Saint Georges, Camopi et Albina au Suriname. Les petites villes ou villages de moins de 1000 habitants sont Antecum Pata, Taluen, Saül, Cacao, Régina, Trois Sauts et Patam au Suriname. D'une manière générale, plus de la moitié des patients vivaient dans une grande ville (87/171 soit 50,9%). Quelle que soit la sévérité, la majorité des patients vivaient dans une grande ville (60% pour les formes très sévères, 45,6% pour les formes sévères et 54,2% pour les formes pauci-symptomatiques), 29,2% dans une ville moyenne (35%, 36,7% et 19,4% respectivement). Les petites villes ou villages étaient moins représentés, exception faite pour la forme pauci-symptomatique, où les patients habitaient plus fréquemment dans une petite ville ou village (26,4%) que dans une moyenne ville (19,4%).

Concernant les catégories socio-professionnelles, aucune donnée n'a pu être collectée chez 50 patients soit 28,7%.

Les catégories socio-professionnelles sont définies par l'INSEE (43) comme suit :

- Catégorie 1 « Agriculteurs »
- Catégorie 2 « Artisans, commerçants et chef d'entreprise »
- Catégorie 3 « Cadres et professions intellectuelles supérieures »
- Catégorie 4 « Professions intermédiaires »
- Catégorie 5 « Employés » où les militaires, policiers et agents forestiers ont été classés
- Catégorie 6 « Ouvriers »
- Catégorie 7 « Retraités »
- Catégorie 8 « Sans emploi » où les orpailleurs illégaux ont été classés

D'une manière générale, les catégories les plus représentées étaient les catégories 5 et 8, respectivement 33,1% et 22,6%.

L'ethnie a pu être recueillie pour près de 75% des patients (131/174). Les trois ethnies qui ressortent prédominantes étaient les Amérindiens avec 39 patients (22,4%), les Bushinengues avec 15 patients (8,6%), et les Caucasiens avec 28 patients (16,1%).

D'une manière générale, les patients étaient peu comorbides. Un patient était atteint d'une bronchopneumopathie chronique obstructive, 2 patients étaient asthmatiques, 7 patients étaient diabétiques de type 2 et 12 patients étaient hypertendus.

L'exposition au tabac n'a été renseignée que dans 47% des cas, avec 12% de fumeurs actifs, 4,6% de tabagiques sevrés et 30% de non tabagiques.

Seuls 30 patients (17%) avaient un traitement au long cours, dont 6 patientes avec un traitement contraceptif.

Les caractéristiques démographiques, socio-économiques et de comorbidité sont résumées dans l'Annexe 1 et l'analyse univariée de ces caractéristiques dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques générales avec analyse univariée

Caractéristiques générales	Total Nb patients 174	Formes hospitalisées Nb patients 100	Formes pauci- symptomatiques Nb patients 74	p value
Age moyen (années)	35,8 (18 – 71)	36,5 (18 – 68)	34,3 (19 – 71)	p = 0,441
Sexe : nombre (%) d'hommes	111 (63,8%)	66 (66%)	45 (60,8%)	p = 0,484
Ethnie : nombre de patients avec données recueillies (%)	131 (72,3%)	80 (80%)	51 (68,9%)	p = 0,000
Amérindiens : nombre (%)	39 (29,8%)	10 (12,5%)	29 (56,7%)	p = 0,001
Bushinengues : nombre (%)	15 (11,5%)	14 (17,5%)	1 (2%)	p = 0,706
Caucasiens : nombre (%)	28 (21,4%)	10 (12,5%)	8 (15,7%)	-
Lieu de vie : nombre de patients avec données recueillies (%)	171 (98,3%)	99 (99%)	72 (97,3%)	p = 0,039
Villes > 20 000 habitants : nombre (%)	87 (50,9%)	48 (48,5%)	39 (54,2%)	-
Villes entre 1000 et 15 000 habitants : nombre (%)	50 (29,2%)	36 (36,4%)	14 (19,4%)	p = 0,059
Villes < 1000 habitants : nombre (%)	34 (19,9%)	15 (15,2%)	19 (26,4%)	p = 0,285
Catégories socio-professionnelles : nombre de patients avec données recueillies (%)	124 (71,3%)	84 (84%)	40 (54,1%)	
Catégorie 1 : nombre (%)	8 (6,4%)	6 (7,1%)	2 (5%)	
Catégorie 2 : nombre (%)	7 (5,6%)	6 (7,1%)	1 (2,5%)	
Catégorie 3 : nombre (%)	9 (7,3%)	6 (7,1%)	3 (7,5%)	
Catégorie 4 : nombre (%)	14 (11,3%)	11 (13,1%)	3 (7,5%)	
Catégorie 5 : nombre (%)	41 (33,1%)	18 (21,4%)	23 (57,5%)	
Catégorie 6 : nombre (%)	12 (9,7%)	9 (10,7%)	3 (7,5%)	
Catégorie 7 : nombre (%)	5 (4%)	4 (4,8%)	1 (2,5%)	
Catégorie 8 : nombre (%)	28 (22,6%)	6 (28,6%)	4 (10%)	
Comorbidités : nombre de patients avec données recueillies (%)	174 (100%)	100 (100%)	74 (100%)	
BPCO : nombre (%)	1 (0,6%)	1 (1%)	0 (0%)	p = 0,727
Asthme : nombre (%)	2 (1,2%)	2 (2%)	0 (0%)	p = 0,561
Diabète : nombre (%)	7 (4%)	4 (4%)	3 (4,1%)	p = 0,716
HTA : nombre (%)	12 (6,9%)	6 (6%)	6 (8,1%)	p = 0,345
Tabac actif : nombre (%)	21 (12,1%)	17 (17%)	4 (5,4%)	p = 0,362
Tabac sevré : nombre (%)	8 (4,6%)	7 (7%)	1 (1,4%)	p = 0,412
Non tabagique : nombre (%)	52 (29,9%)	36 (36%)	16 (21,6%)	-

Devant la présence d'un nombre trop important de données manquantes concernant les facteurs de risque d'exposition, seule l'analyse statistique sur la consommation de viande de gibier a été réalisée ainsi que l'analyse à l'appartenance à une épidémie (Tableau 3), les autres données sont seulement descriptives (Annexe 2). En effet, dans la presque totalité des cas, seule la présence d'un facteur d'exposition était précisée dans le dossier, à l'inverse de l'absence d'un facteur d'exposition, où il était impossible de pouvoir faire la différence entre l'absence d'un facteur ou le manque de recueil de la donnée.

Un facteur de risque d'exposition était retrouvé dans 71% des cas (124/174). Le facteur d'exposition principal était la consommation de viande peu ou pas cuite (50% soit 63/124), la présence d'un chat à domicile était un facteur également assez fréquent (18,5% soit 23/124). Douze patients vivaient en forêt avec une exposition permanente aux différents facteurs de risque (9,7%). La consommation d'eau de crue ou d'aliments provenant de l'environnement forestier (9/124) ou des baignades en crue (3/124) étaient plus anecdotiques. Nous avons également recueilli les patients appartenant à une épidémie locale sans facteur forcément identifié qu'étaient les épidémies de Patam, Repentir, Camopi et Trois Sauts, qui représentaient 41,9% (soit 52/124).

La consommation de viande est significativement plus fréquente chez les patients ayant des formes hospitalisées mais *a contrario*, une épidémie est un facteur de risque plus fréquemment retrouvé dans les formes pauci-symptomatiques.

Un même patient peut être exposé à plusieurs facteurs de risque d'exposition en même temps.

Tableau 3 : Analyse univariée des facteurs de risque et l'appartenance à une épidémie locale

Facteurs de risque d'exposition ou appartenance à une épidémie	Total Nb patients 174	Formes hospitalisées Nb patients 100	Formes pauci-symptomatiques Nb patients 74	p value
Consommation de gibier : nombre de patients avec données recueillies (%)	77 (44,3%)	59 (75%)	18 (24,3%)	
Consommation de viande de gibier : nombre (%)	63 (36,2%)	52 (82,5%)	11 (17,5%)	p = 0,015
Crue : nombre (%)	15 (8,6%)	14 (93,3%)	1 (6,7%)	
Cuite : nombre (%)	2 (1,2%)	1 (50%)	1 (50%)	
Aucune consommation de viande : nombre (%)	14 (8,1%)	7 (50%)	7 (50%)	
Présence d'une épidémie	52 (29,9%)	11 (21,2%)	41 (78,8%)	p = 0,051

III.1.2. Aspects cliniques

Les caractéristiques cliniques descriptives sont résumées dans l'Annexe 3 et l'analyse univariée dans le Tableau 4.

Il est retrouvé une répartition des cas confirmés à 57% et des cas suspects à 43%, respectivement 100 et 74 patients.

La fièvre est un symptôme quasi-constant (92,5%) quelle que soit la forme de sévérité de la toxoplasmose. La présence d'adénopathies est inversement proportionnelle à la gravité du

tableau clinique, même si ce signe clinique est tout de même évocateur de cette pathologie, présent dans plus de la moitié des cas (52,3%). *A contrario*, la présence d'une hépatosplénomégalie est davantage associée à une forme sévère ou très sévère (25% chacune), avec seulement moins de 7% pour la forme pauci-symptomatique.

L'atteinte cutanée ne semble pas en lien avec un degré de sévérité (environ 12% toutes formes confondues). Les atteintes pulmonaires et digestives semblent croissantes avec la sévérité de la forme clinique. L'atteinte la plus sévère par le syndrome de détresse respiratoire aiguë est évidemment associée avec une forme sévère et *a fortiori* une forme très sévère. L'asthénie est un signe clinique présent dans plus de la moitié des cas avec toujours une tendance à la présence plus importante de ce signe clinique avec la gravité croissante de la forme clinique.

Pour l'atteinte cardiaque, les informations n'ont pu être recueillies que dans 69% des cas (120/174). L'atteinte cardiaque n'a été retrouvée chez aucun patient avec une forme pauci-symptomatique peut être en lien avec un bilan d'exploration paraclinique plus limité et un suivi probablement plus difficile dans un contexte de prise en charge ambulatoire. Mais dans les formes très sévères (25%) et sévères (28,8%), l'atteinte cardiaque apparaît comme un signe clinique non négligeable. L'atteinte cardiaque était représentée par une myocardite (16/28 soit 57,1%), une péricardite (4/28 soit 14,3%) ou l'association des deux (4/28 soit 14,3%). Il a été retrouvé un flutter atrial, un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST et une insuffisance cardiaque. Dans un cas, l'échographie cardiaque était anormale sans plus de précision.

L'atteinte oculaire initiale n'a pu être recueillie que dans 55,2% des cas (96/174). Elle est présente dans près de 7% des cas avec une atteinte plus importante dans les formes sévères probablement car les toxoplasmoses oculaires ont été toutes hospitalisées sauf deux (2/12). Le tableau de l'atteinte oculaire était majoritairement (9/12 soit 75%) une baisse de l'acuité visuelle avec rétino-choroïdite, les autres patients présentaient une uvéite antérieure.

Seuls 3 patients sont décédés dont deux patients hospitalisés en réanimation. Le patient hospitalisé en service de médecine est arrivé dans un état critique respiratoire et neurologique avec un décès rapide avant son hospitalisation en réanimation. Un des patients hospitalisés en réanimation est décédé le lendemain de son admission, d'un tableau de défaillance respiratoire avec syndrome de détresse respiratoire aiguë et un infarctus du myocarde. Le second patient admis en réanimation est décédé 4 jours après sa prise en charge d'une multi-défaillance d'organes (respiratoire avec un tableau de syndrome de détresse respiratoire aigu, neurologique, cardiaque, hémodynamique et rénale).

L'analyse univariée fait ressortir de manière significative comme facteur de risque d'une forme hospitalisée l'hépatomégalie, l'atteinte pulmonaire avec syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'atteinte digestive (à type de diarrhées principalement), l'atteinte cardiaque et l'altération de l'état général.

Deux aspects cliniques n'ont pas été détaillés dans le Tableau 4 ni dans l'Annexe 4. Cinq femmes enceintes symptomatiques ont été recueillies, à tous stades de la grossesse. Ces femmes ont toutes perdues leur fœtus ou leur nouveau-né. Cinq patients ont présenté une atteinte neurologique représentée par des troubles de conscience, des troubles cérébelleux ou une polyneuropathie périphérique aiguë type syndrome de Guillain Barré.

Tableau 4 : Analyse univariée des signes cliniques

Signes cliniques	Total	Formes hospitalisées	Formes pauci-symptomatiques	p value
	Nb patients 174	Nb patients 100	Nb patients 74	
Présence de fièvre : nombre (%)	161 (92,5%)	93 (93%)	68 (91,9%)	p = 0,999
Présence d'adénopathies : nombre (%)	92 (52,9%)	46 (46%)	46 (62,2%)	p = 0,051
Présence d'hépatosplénomégalie : nombre (%)	30 (17,2%)	25 (25%)	5 (6,8%)	p = 0,004
Présence d'atteinte cutanée : nombre (%)	21 (12,1%)	13 (13%)	8 (10,8%)	p = 0,717
Présence d'atteintes digestives : nombre (%)	119 (68,4%)	78 (78%)	41 (55,4%)	p = 0,003
Présence d'atteintes respiratoires : nombre (%)	84 (48,3%)	74 (74%)	10 (13,5%)	p < 0,0001
Présence de syndrome de détresse respiratoire aiguë : nombre (%)	22 (12,6%)	22 (22%)	0 (0%)	p = 0,011
Décès : nombre (%)	3 (1,7%)	3 (3%)	0 (0%)	
Présence d'atteintes cardiaques : nombre (%)	28 (16,1%)	28 (28%)	0 (0%)	p = 0,014
Présence d'asthénie : nombre (%)	98 (56,3%)	66 (66%)	32 (43,2%)	p < 0,001
Présence d'anorexie : nombre (%)	32 (18,4%)	36 (36%)	6 (8,1%)	p = 0,000
Présence d'amaigrissement : nombre (%)	13 (7,5%)	12 (12%)	1 (1,4%)	p = 0,002
Présence d'atteintes oculaires initiales : nombre (%)	12 (6,9%)	10 (10%)	2 (2,7%)	p = 0,212

III.1.3. Paramètres biologiques

Les paramètres biologiques sont résumés dans le Tableau 5.

Les paramètres biologiques en lien avec la sévérité de la toxoplasmose sembleraient être une cytolyse prédominant sur les ASAT, une rhabdomyolyse, une élévation des LDH et une hyponatrémie.

Une tendance à l'anémie pour les formes très sévères ainsi qu'un syndrome inflammatoire biologique modéré à sévère en fonction de la sévérité de la forme clinique étaient retrouvés.

L'atteinte rénale était peu fréquente mais semblerait d'autant plus importante dans les cas les plus sévères.

Tableau 5 : Résumé des paramètres biologiques

Paramètres biologiques	Total	Formes très sévères	Formes sévères	Formes pauci-symptomatiques
	Nb patients 174	Nb patients 20	Nb patients 80	Nb patients 74
Présence de cytolysé : nombre (%)	110 (63,2%)	19 (95%)	61 (76,3%)	30 (40,6%)
Moyenne des ALAT (nb de fois la normale)	3,4	4,2	3,8	2,1
Moyenne des ASAT (nb de fois la normale)	4,2	6,2	4,7	2
Moyenne du taux d'hémoglobine (g/dl)				
Femmes	12	11,9	11,6	12,6
Hommes	13,4	11,8	13,2	14,5
Taux moyen des polynucléaires neutrophiles (G/L)	3,9 +/- 3,3	7,2 +/- 7,1	3,5 +/- 1,5	3,3 +/- 1,6
Taux moyen des lymphocytes (G/L)	2,5 +/- 1,8	1,8	2,5	2,8
Taux moyen des plaquettes (G/L)	224 +/- 100	213	241	261
Présence d'éosinophilie : nombre (%)	29 (16,7%)	3 (15%)	17 (21,3%)	9 (12,2%)
Taux moyen de CPK (UI/L)	746 +/- 1840	1764	669	315
Taux moyen de LDH (UI/L)	654 +/- 482	1107	613	434
Renseignement pour syndrome inflammatoire : nombre (%)	149	20	77	52
Taux moyen de CRP (mg/l)	64,9	166,4	56,8	33,4
CRP < 5(mg/l)	24	0	5	12
CRP entre 5 et 30 mg/l	47	1	27	26
CRP entre 30 et 60 mg/l	20	0	16	4
CRP entre 60 et 100 mg/l	24	5	13	6
CRP entre 100 et 180 mg/l	22	7	14	1
CRP > 180 mg/l	12	7	2	3
Pourcentage de fonction rénale altérée (%)	18 (10,3%)	6 (30%)	11 (13,8%)	1 (1,4%)
Taux moyen de créatininémie (μmol/l) si élevé	177 +/- 126	288	121	119
Natrémie moyenne (mmol/l)	132 +/- 5	128	132	135
Kaliémie moyenne (mmol/l)	4 +/- 0,4	3,6	4	4,1

III.1.4. Aspects génotypiques

La localisation géographique des souches est présentée dans la Figure 8.

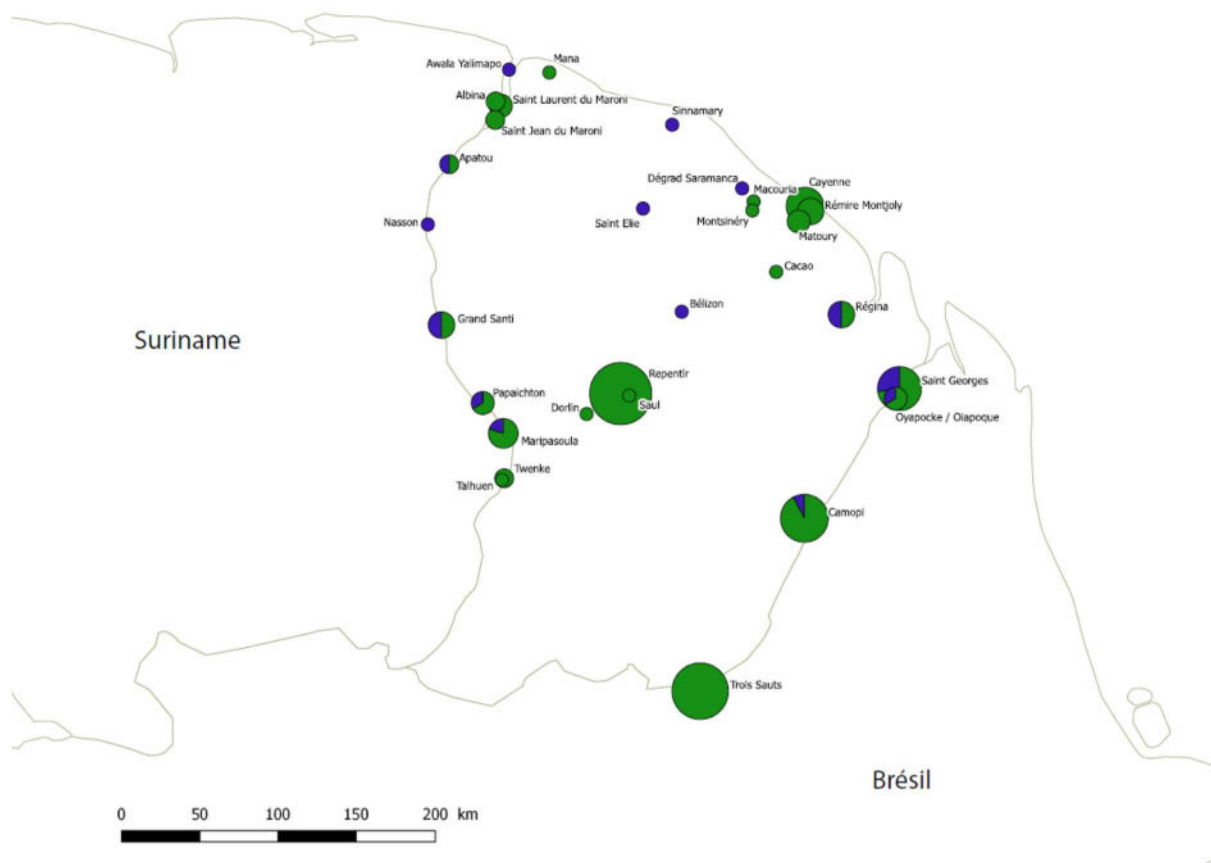


Figure 8 ; Carte géographique de la répartition des souches

La taille des cercles est proportionnelle au nombre de patients, la couleur verte représente les souches non génotypées et la couleur bleue représente les souches génotypées. Une exposition présumée pour une souche de Belem au Brésil n'a pas été représentée sur la carte.

Les caractéristiques génétiques de chaque souche ayant eu une tentative de génotypage sont résumées dans l'Annexe 4, avec les différentes valeurs d'allèles pour chacun des 15 marqueurs microsatellites.

D'un point de vue parasitologique, une PCR toxoplasmose a été réalisée dans 67,8% des cas (118/174). Environ la moitié des PCR réalisées sont positives (60/118). Parmi ces 60 PCR positives, 37 ont fait l'objet d'une tentative de génotypage au CNR du CHU de Limoges. Seuls 25 génotypes étaient suffisamment complets pour réaliser des analyses, 3 autres souches présentaient un génotype incomplet (avec entre 2 et 5 marqueurs microsatellites manquants). Les allèles obtenus pour chacun des marqueurs de ces 3 souches orientent tout de même vers un génotype amazonien. Enfin 9 souches n'ont pas pu être amplifiées.

Pour les génotypes incomplets, les microsatellites manquants sont liés à la faible quantité d'ADN présent dans les prélèvements ne permettant pas l'amplification de l'ensemble des 15 marqueurs microsatellites. Aux vues de la grande diversité génétique des souches dans cette région, la possibilité de mutation dans les zones correspondant aux primers (amorces) nécessaires à l'amplification des marqueurs microsatellite n'est pas à exclure pour expliquer la non amplification de certains marqueurs.

Aucune souche génotypée n'a été retrouvée parmi les patients ayant présenté une forme pauci-symptomatique. Parmi les 28 souches avec génotype complet ou incomplet, 12

provenaient de patients ayant présenté une forme très sévère et 16 provenaient de patients ayant présenté une forme sévère.

Les souches GUY008-2004-ABE, GUY010-2004-ANG et GUY014-2004-TER étaient identiques et étaient issues de la « liste Patam ». Les souches GUY048-MIC et GUY049-GRO étaient également identiques même si les deux patients ne s'étaient pas contaminés dans la même région mais à quelques jours d'intervalle (le long du fleuve Maroni mais à près de 150 km de distance).

L'ACP (Figure 9) basée sur la matrice microsatellite des 25 génotypes complets auxquels les génotypes identiques ont été soustraits (soit 22 génotypes différents) a montré le regroupement de la plupart des souches en un groupe homogène malgré une importante diversité en son sein. Cependant trois souches (GUY057-GEN, GUY065-SIE et GUY007-2003-MEL), semblent sortir de ce groupe homogène. La souche GUY057-GEN présentait un certain nombre d'allèle de type I en marqueurs microsatellites associés à d'autres allèles amazoniens. De plus, cette souche a été séquencée en génome complet, ce qui a confirmé son aspect recombinant avec des chromosomes de type I et d'autres plus de type amazonien (données personnelles L. Galal). La même remarque s'appliquait pour la souche GUY065-SIE en microsatellite, mais n'a pu être confirmée en génome complet puisque les données de séquençage n'existent pas pour cette souche (données personnelles L. Galal). Pour la souche GUY-2003-MEL, aucun génotypage complet n'était disponible avec aucune évidence en marqueurs microsatellites sur une recombinaison potentielle.

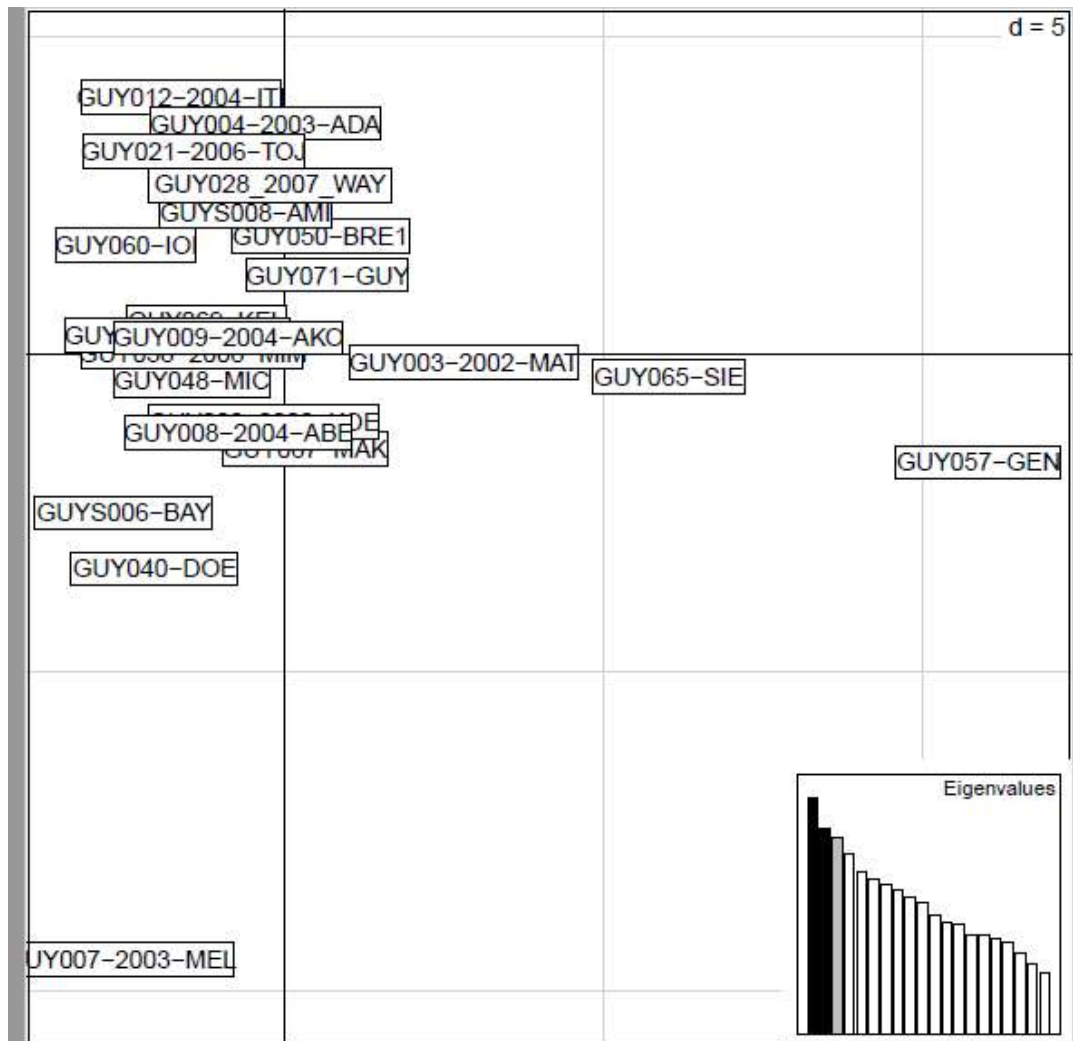


Figure 9 : Analyse en Composante Principale de la diversité génétique des souches génotypées complètement en 15 marqueurs microsatellites

Toujours selon l'analyse ACP sur la diversité génétique des souches, lorsque nous projetons la nature du lieu présumé d'exposition au parasite (origine anthropisée ou sauvage) (Figure 10), seul semble se distinguer du principal groupe deux souches anthropisée (bleu) sur les 3 du jeu de données. Ce résultat demanderait à être approfondi avec un plus grand nombre de souche d'origine anthropisée analysés pour être confirmé ou non.

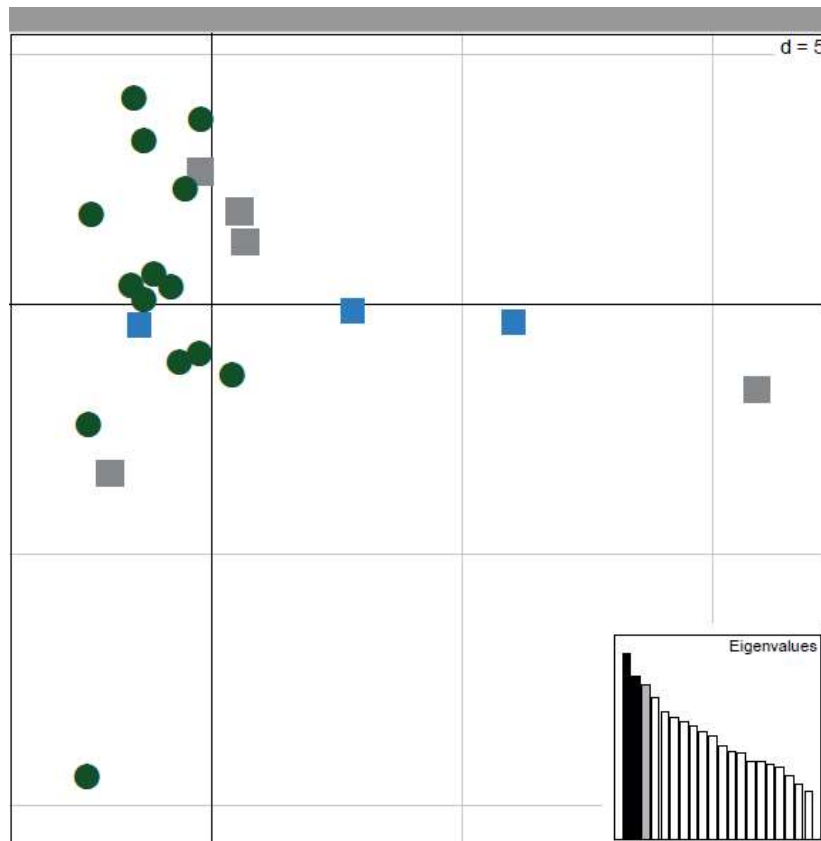


Figure 10 : Analyse en Composante Principale de la diversité génétique des souches avec la projection des lieux d'exposition présumée de chacune des souches génotypées

Les carrés bleus représentent les souches anthropisées, les ronds verts représentent les souches sauvages et les carrés gris correspondent à une origine inconnue. Malgré les données manquantes, il y a une tendance à un regroupement des souches sauvages d'un côté et des souches anthropisées de l'autre qui demande cependant à être confirmé avec un plus grand nombre de souche d'origine anthropisée.

La sévérité des souches génotypées (sévère ou très sévère) a également été projetée sur l'ACP de la diversité génétique des souches (Figure 11) et n'a pas montré de lien entre la diversité génétique des souches et la sévérité.

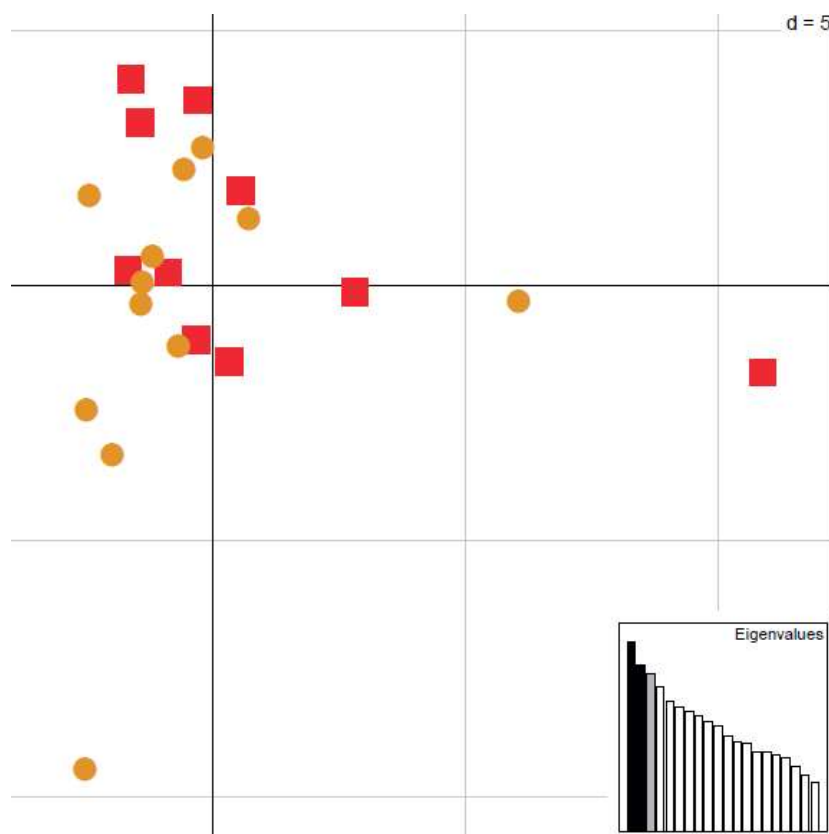


Figure 11 : Analyse en Composante Principale de la diversité génétique des souches avec la projection de la sévérité (sévère/très sévère)

Les carrés rouges représentent les souches issues des formes très sévères et les ronds oranges représentent les souches issues des formes sévères. Il n'y a pas de regroupement entre les différentes classes de sévérité.

L'arbre de divergence est composé des 25 souches de cette étude ainsi que 4 souches animales. La souche animale GUY-GAL-VIT-001 provenait d'un vison aux alentours de Cayenne et son profil génétique montre des allèles sauvages et d'autres allèles. La souche animale GUY-CANFAM-007 provenait d'un chien à Roura et est qualifié de sauvage. Les deux souches GUY-MAZOUA-001 et GUY-2004-JAG-001 provenaient d'un milieu forestier sauvage, avec un profil génétique sauvage (10) (12).

Cet arbre Figure 12 (44) montre des souches génétiquement diversifiées avec une souche qui correspond à un nouveau génotype en dehors d'une épidémie. Comme vu précédemment, une exception est faite pour les souches GUY048-MIC et GUY049-GRO. D'une manière générale, on retrouve un cluster amazonien.

Sur l'arbre, la souche GUY057-GEN est proche des souches issues du type I ce qui a été retrouvé par le profil génétique en séquençage complet. Devant ces deux analyses concordantes, il est très fortement probable que cette souche soit recombinante entre des allèles amazoniens et des allèles de type I. La souche GUY065-SIE est également proche de la souche GUY057-GEN dans l'arbre et avec une probable recombinaison avec des allèles de type I comme suggéré lors de l'analyse des 15 marqueurs microsatellites.

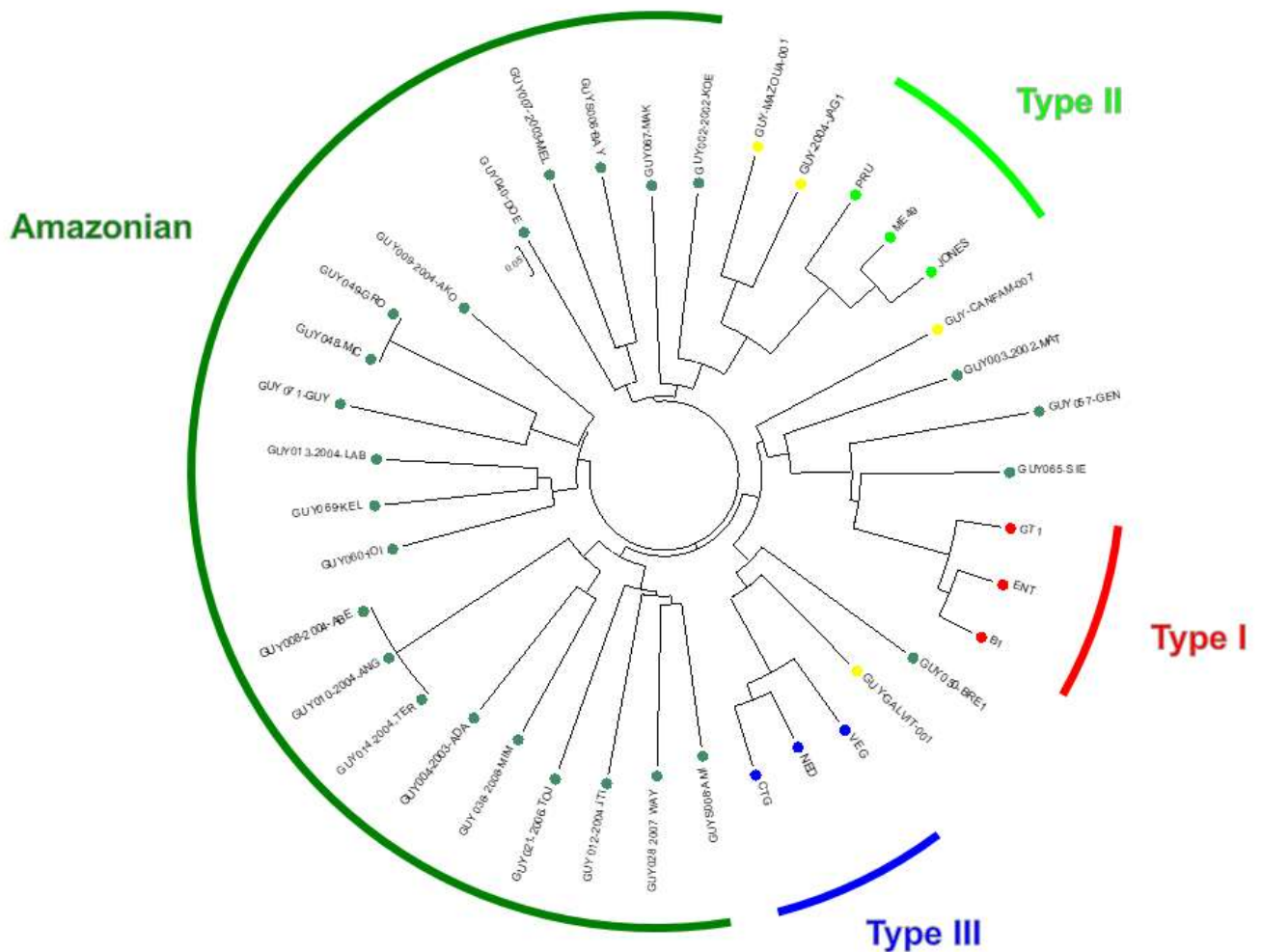


Figure 12 : Arbre de divergence

Arbre de Neighbor-Joining fondé sur 15 marqueurs microsatellites, obtenu avec 25 souches humaines (vert foncé) et 4 animales (jaune) isolées dans différentes zones de la Guyane française associées à 9 souches de référence de génotype I, II et III (respectivement rouge, vert clair et bleu foncé).

Un réseau haplotypique a également été réalisé sans qu'aucun cluster n'en ressorte. Chaque souche est très différente des souches qui lui sont le plus proche génétiquement (données personnelles L. Galal).

III.1.5. Aspects thérapeutiques

Les données de la prise en charge thérapeutique sont résumées dans le Tableau 6.

Le temps du diagnostic sérologique entre le début des symptômes et le diagnostic certain a une moyenne de 21,5 jours avec un intervalle de [1 – 329]. Il est retrouvé un délai plus court pour les formes sévères (17,9j versus 25,5j) sans que la différence soit significative ($p=0,56$).

Pour 10 patients aucune information n'a pu être recueillie (5,8%) concernant la prise en charge. La durée moyenne de traitement est de 34 jours avec un écart type de 14 jours.

Tableau 6 : Résumé de la prise en charge thérapeutique

Prise en charge thérapeutique	Total Nb patients 174	Année de traitement entre 2002 et 2010	Année de traitement après 2010
Traitement de première intention ; nombre (%)	128 (73,6%)	34 (26,6%)	94 (73,4%)
Cotrimoxazole	95 (74,5%)	10 (29,4%)	85 (90,4%)
Sulfadiazine – Pyriméthamine	26 (20,3%)	22 (64,7%)	4 (4,3%)
Clindamycine – Pyriméthamine	2 (1,7%)	2 (5,9%)	-
Cotrimoxazole – Atovaquone	1 (0,8%)	-	1 (1,1%)
Doxycycline	1 (0,8%)	-	1 (1,1%)
Spiramycine	2 (1,7%)	-	1 (1,1%)
Rovamycine	1 (0,8%)	-	2 (2,1%)
Traitement de seconde intention : nombre (%)	25 (14,4%)	-	-
Cotrimoxazole	3 (12%)	1	2
Sulfadiazine – Pyriméthamine	3 (12%)	1	2
Clindamycine – Pyriméthamine	13 (52%)	3	10
Cotrimoxazole – Atovaquone	1 (4%)	-	1
Rovamycine	3 (12%)	1	2
Clindamycine – Atovaquone	1 (4%)	1	-
Clindamycine – Rovamycine	1 (4%)	1	-
Traitement de troisième intention : nombre (%)	5 (2,9%)	-	-
Cotrimoxazole	2 (40%)	-	2
Sulfadiazine – Pyriméthamine	1 (20%)	1	-
Atovaquone	1 (20%)	-	1
Spiramycine	1 (20%)	-	1
Aucun traitement en première intention : nombre (%)	36 (20,7%)	-	-

Nous avons remarqué une prise en charge thérapeutique un peu différente avant et après 2010. Avant 2010, l'utilisation de la Sulfadiazine – Pyriméthamine était plus fréquente que celle du Cotrimoxazole.

Le praticien utilisait un traitement de seconde ou troisième intention devant l'apparition d'effets indésirables liés au traitement à type d'insuffisance rénale aiguë ou de toxidermie.

III.2. Analyse multivariée sur les facteurs de risque de sévérité

Les quatre facteurs qui sont ressortis de l'analyse univariée ($p \leq 0,25$) sont l'ethnie, le lieu de vie, la consommation de gibier et la localisation des différentes épidémies de la « liste Repentir », la liste « Camopi » et la liste « Trois Sauts ».

En ce qui concerne l'ethnie, pour l'analyse multivariée, les ethnies ont été caractérisées au sein de trois groupes : les « Amérindiens », les patients « descendants d'Africains » (regroupant les Créoles, les Bushinengues et les Haïtiens) et les Caucasiens. Cette classification s'est justifiée par les différentes arrivées, d'un point de vue historique, de ces diverses populations sur le territoire guyanais. Pour les patients classés originaires du Brésil, devant l'incertitude de l'ethnie, ces patients ont été exclus de l'analyse.

L'analyse multivariée a été réalisée sur seulement 43 patients pour qui l'ensemble des quatre données de l'analyse multivariée avaient pu être recueillies de façon complète.

L'analyse multivariée est résumée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Analyse multivariée de la sévérité

Analyse multivariée	Analyse univariée	Analyse multivariée	Odds ratio (IC 95%)
Ethnie	p = 0,000	Réf	réf
Caucasiens			
Amérindiens		p = 0,032	0,019 [0,001 – 0,707]
Descendants d'Africains		p = 0,361	0,439 [0,075 – 2,565]
Lieu de vie	p = 0,039		
Villes > 20 000 habitants		p = 0,869	0,717 [0,014 – 36,944]
Villes entre 1000 et 15 000 habitants		p = 0,419	7,429 [0,057 – 962,894]
Villes < 1000 habitants		Réf	réf
Consommation de gibier	p = 0,015		
Oui		p = 0,116	5,759 [0,648 – 51,215]
Non		Réf	réf
Localisation d'une épidémie	p = 0,051		
Camopi		Réf	réf
Repentir		p = 0,755	0,383 [0,001 – 160,216]
Trois Sauts		p = 0,805	2,476 [0,002 – 3315,233]
Non		p = 0,841	0,714 [0,027 – 19,229]

Réf = référence

L'analyse multivariée retrouve d'une manière significative l'ethnie « Amérindien » comme un facteur protecteur vis-à-vis d'une forme sévère ($p = 0,032$ avec Odds ratio à 0,019 [0,001 – 0,707]). La comparaison entre les ethnies « descendants d'Africains » et « Caucasiens » n'a pas permis de trouver une différence significative.

Les autres variables que sont la consommation de viande de gibier, le lieu de vie et la présence d'une épidémie ne sont pas des facteurs qui ressortent significativement de cette étude multivariée.

IV. Discussion

Cette étude bien que rétrospective, donc présentant certaines limites (biais de sélection, disponibilités des dossiers et données manquantes) a permis de réaliser une synthèse des cas de toxoplasmose aiguë acquise en Guyane Française chez le patient adulte immunocompétent. A travers les listes des cas issus des différentes épidémies (listes « Patam », « Repentir », « Camopi » et « Trois Sauts ») (24) (23) ou hospitalisés en réanimation entre 2002 et 2009 (28) ou décrits dans la liste « thèse » (29) mais également des cas ambulatoires et hospitalisés, cette synthèse décrit sur les plans clinico-bio-épidémiologiques et parasitologiques 174 patients adultes immunocompétents pris en charge par le système de soins guyanais pour toxoplasmose acquise sur une période de 17 ans.

Certains dossiers n'ont pu être retenus par manque de données en particulier pour les patients hospitalisés ou vus en consultation dans le Centre Hospitalier de Saint Laurent du Maroni, par inaccessibilité des dossiers. De même, certains dossiers provenant de la « liste thèse » n'ont pu être inclus par manque de données, en particulier sérologiques. D'autre part, les données concernant les militaires sont souvent limitées. Malgré l'aide du Docteur Pommier de Santi, certaines données chez les militaires n'ont pu être recueillies devant la difficulté de communication des dossiers par le service des Armées. Un dernier écueil existe globalement dans le recueil rétrospectif de données de santé en Guyane Française : ce département a bénéficié d'une informatisation tardive des dossiers et en l'absence de prescriptions informatisées, il existe une perte des données sur le recueil des traitements et parfois même de la perte de certains dossiers patients. Malgré ce biais de sélection, ce travail tend à être, à ce jour, le plus exhaustif possible réalisé sur cette thématique.

Aucun travail, à notre connaissance, n'a étudié la prévalence de la toxoplasmose en Guyane Française sur la période de 2002 à 2019. Notre étude retrouve un nombre de cas moyen à 10/an, cependant nous avons inclus les différentes épidémies qui surestiment le nombre moyen de cas par an. En réalité, la prévalence doit être probablement plus faible (estimation de 2 à 3 cas par an au centre Hospitalier de Cayenne, données personnelles M. Demar).

D'une manière générale, les patients sont des hommes plutôt jeunes, sans comorbidité et la majorité des patients vivent dans une grande ville donc un milieu anthropisé, c'est-à-dire une zone où l'activité humaine a eu un impact non négligeable sur la forêt primaire amazonienne. Cependant, nous pouvons nuancer le terme de « grande ville », en effet, la plus grande ville du département est Cayenne avec un peu plus de 60 000 habitants, (32) ce qui diffère de la définition d'une grande ville en France métropolitaine. De plus, les limites entre milieu urbanisé et milieu forestier est parfois flou, même dans la ville de Saint Laurent du Maroni par exemple, certains quartiers sont fréquentés par des félins sauvages, avec le risque d'une transmission de souches forestières dans un milieu anthropisé. Dans cette cohorte, toutes les ethnies rencontrées en Guyane Française sont représentées même si les proportions de notre étude ne sont pas représentatives de la population générale de Guyane Française (33).

Concernant les facteurs d'exposition, la consommation de gibier habituellement décrit comme un facteur de risque (28) (37) (30) (29) (1) (38) (39) (23) n'est pas retrouvée dans notre étude. Dans la culture européenne, la viande est consommée crue ou peu cuite et la consommation de viande paraît être un facteur de risque de contamination évident (19). En Guyane

Française, cette notion est à nuancer par des cultures et des habitudes alimentaires différentes avec, par exemple dans l'épidémie de Patam, (23) un village de Bushinengues qui ne consommait pas de viande peu ou pas cuite pour des raisons spirituelles. Culturellement, les Amérindiens ne consomment également pas de viande peu ou pas cuite à part de manière exceptionnelle au cours de rites (12). Enfin, les Bushinengues et les Créoles ont également des habitudes alimentaires avec des viandes bouillies. Donc seuls, les patients métropolitains ou « européens » consomment de la viande peu ou pas cuite. Malgré les différentes cultures alimentaires, la consommation de viande de gibier tend à être un facteur de risque. La cuisson de la viande n'est peut-être pas le seul facteur qui rentre en compte dans la contamination via la consommation de viande. La proximité de l'Homme au cours de la chasse et du dépeçage peut participer à la contamination de l'Homme par le parasite.

Le tableau clinique d'une toxoplasmose acquise en Guyane Française conforte les données existantes dans les autres études antérieures (22) (35) (37) (36) (24) (44) (11) (29) (30). Généralement une fièvre est présente, même chez les patients présentant une forme pauci-symptomatique. L'aspect clinique diffère des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques ganglionnaires de l'immunocompétent classiquement décrites en Europe ou en Amérique du Nord (1). L'atteinte ganglionnaire semble être plus représentative d'une forme pauci-symptomatique ($p = 0,051$, formes hospitalisées 46% contre 62,2% pour les formes pauci-symptomatiques) alors que l'atteinte pulmonaire est plus représentative d'une forme sévère ou très sévère ($p < 0,0001$, formes hospitalisées 74% contre 13,5% pour les formes pauci-symptomatiques). Aux urgences du Centre Hospitalier de Cayenne, la recherche d'une toxoplasmose fait partie du bilan de première intention devant une pneumopathie. Notre étude souligne également la potentielle gravité de cette atteinte respiratoire du parasite avec la presque totalité des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (19/22 soit 86,4%) qui sont passés en réanimation. Cependant, l'atteinte ganglionnaire est présente pour toutes les formes cliniques et il faut rester vigilant pour ne pas être piégé devant des adénopathies initiales qui complèteraient le tableau d'une forme sévère, forme sévère se révélant généralement une quinzaine de jours après le début des symptômes (28). Sur cette notion de temporalité après les débuts des symptômes, les trois patients décédés ont eu une prise en charge retardée qui doit expliquer en partie le décès.

Concernant l'altération de l'état général représentée par l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement, le manque de données est important (respectivement 28,7%, 63,8% et 73%). L'analyse des données avec autant de données manquantes est délicate. Il semble tout de même ressortir que l'asthénie est plus importante dans les formes hospitalisées mais elle est également présente dans les formes pauci-symptomatiques. L'asthénie est également décrite dans les formes pauci-symptomatiques de l'immunocompétent en Europe ou en Amérique du Nord. Il n'y a malheureusement pas de temporalité de l'asthénie qui a pu être recueillie dans notre travail.

L'atteinte ophtalmologique initiale est peu recueillie mais ceci peut être expliqué par le fait que la Guyane Française fait face à une pénurie d'ophtalmologues (entre 0 à 2 ophtalmologues au Centre Hospitalier de Cayenne) avec une mission annuelle de praticiens venant de la métropole pour la prise en charge ophtalmologique de l'ensemble du territoire. Les communes de l'intérieur ont donc très peu souvent accès à un ophtalmologue pour réaliser un fond d'œil au moment du diagnostic de la toxoplasmose. De même dans les Centres Hospitaliers du territoire, l'avis d'un ophtalmologue est difficile à obtenir en dehors de la mission annuelle. Par manque de données concernant l'atteinte oculaire initiale et un effectif très réduit, il est impossible de porter une conclusion générale concernant cet aspect clinique. En effet, notre

étude sous-estime très probablement l'atteinte oculaire réelle au moment du diagnostic ou même au cours du suivi dans toutes les formes cliniques. Dans la littérature, en Amérique du Sud, l'atteinte oculaire isolée chez l'adulte immunocompétent est fréquente comme au Brésil (45) (46) (47) ou en Colombie (48) (49) et semble d'ailleurs constitué le tableau clinique majoritaire alors que dans le cadre de la toxoplasmose décrite en Guyane Française, il semble s'agir d'une localisation secondaire d'une infection disséminée, même si certains patients de cette étude avait une atteinte oculaire isolée (3/12 soit 25%).

Pour ce qui concerne l'atteinte cardiaque, cette dernière n'est retrouvée chez aucun patient avec une forme pauci-symptomatique. Toutefois, cette donnée doit être modulé avec une probable sous-estimation en lien avec un suivi probablement plus difficile dans un contexte de prise en charge ambulatoire, avec un accès parfois difficile à la réalisation d'une échographie cardiaque dans les communes de l'intérieur. Pour les formes très sévères et sévères, l'atteinte cardiaque est présente à 25% et 28,8% respectivement et semble être un signe clinique évocateur (avec des données manquantes respectivement à 10% et 17,5%). L'autre hypothèse serait que l'atteinte cardiaque soit en lien avec une toxoplasmose disséminée et serait donc non retrouvée dans la forme pauci-symptomatique. Cependant, notre étude montre que la forme pauci-symptomatique s'accompagne également d'une parasitémie (10 PCR sanguines positives) et l'on pourrait s'attendre à voir une atteinte disséminée de moindre importance puisque pauci-symptomatique.

L'atteinte hépatique est présente dans tous les formes cliniques mais avec une profondeur de la cytolyse significativement plus importante pour la forme sévère à très sévère. De même, l'hyponatrémie est souvent présente au cours d'une infection par *T. gondii*, mais la profondeur de l'hyponatrémie est elle aussi significativement plus marquée pour la forme sévère à très sévère. Ces deux paramètres semblent les plus importants pour orienter le clinicien dans l'évaluation de la sévérité d'une infection aiguë toxoplasmique chez un patient. L'hyponatrémie serait en lien avec un syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH (50) mais pour aucun des patients cette exploration n'a été demandée.

Concernant les 5 femmes enceintes symptomatiques de notre étude, aucune grossesse n'a pu être menée à terme malgré une prise obstétricale et antibiotique optimales, exceptée une patiente avec un accouchement prématuré et perte du nouveau-né à quelques jours de vie. Pour ces 5 patientes, toutes ont présenté une souche atypique isolée au niveau du sang ou du placenta (GUY010-2004-ANG, GUY014-2004-TER, GUY040-DOE, GUY069-KEL, GUY008-AMI). Aucune étude synthétique n'a encore été réalisée sur la prise en charge des toxoplasmoses congénitales en Guyane Française et en particulier sur la prise en charge pédiatriques et maternelles des infections avec des souches atypiques. D'après la pratique des médecins en Guyane Française, toutes les femmes enceintes, atteintes d'une toxoplasmose aiguë avec une souche atypique, ont perdu leur fœtus ou leur nouveau-né quel que soit le stade de la grossesse au moment de l'infection (données personnelles M. Demar).

Dans une épidémie au Brésil (51), survenue en 2018, 5 femmes enceintes ont également perdu leur fœtus. Une souche atypique a également été isolée. L'analyse de l'environnement a permis de mettre en évidence une contamination des porcs en lien avec cette épidémie. Même si aucune donnée précise sur le génotypage de cette souche n'est fournie, une fois de

plus des femmes enceintes à tout moment au cours de la grossesse (de 15 à 37 semaines d'aménorrhée) perdent leur fœtus.

L'ensemble des données confortent des données existantes notamment chez les enfants. En effet, l'étude du Docteur Berbain (30) qui faisait la synthèse des infections toxoplasmiques acquises chez l'enfant immunocompétent avec exclusion des toxoplasmoses congénitales, a montré, chez des patients âgés en moyenne de 3 ans, une altération de l'état général fébrile avec une atteinte hépatique en premier lieu (65,8%) puis une hépatosplénomégalie fréquente (35%) et une atteinte pulmonaire hypoxémiante (28,6%). L'atteinte pulmonaire était un critère de gravité du tableau clinique. L'atteinte était majoritairement disséminée (>50%) avec atteinte de deux organes en dehors de l'atteinte pulmonaire. La forme ganglionnaire pure était peu fréquente avec 16,7% des cas mais la présence d'adénopathies associée à d'autres signes cliniques était fréquente. Cette étude concluait que l'atteinte chez les enfants était plus souvent une hépatosplénomégalie plutôt qu'une atteinte pulmonaire (même si cette dernière était en lien avec la sévérité du tableau).

Dans notre population, la présence d'une hépatosplénomégalie était significativement plus fréquente dans les formes hospitalisées que dans les formes pauci-symptomatiques. La cohorte du Dr Berbain comptait également plus de la moitié de formes sévères. Notre cohorte retrouve 30 patients avec une hépatomégalie (17%) ce qui reste un signe clinique peu fréquent mais qui pourrait orienter le clinicien vers une forme plus sévère. Il existe cependant un biais car les palpations splénique et hépatique constituent un examen clinique délicat, avec la possibilité d'erreur au cours de l'examen clinique.

Dans l'étude du Docteur Blaizot (36), également dans une population pédiatrique, la fièvre (100%), les adénopathies (63,6%) et l'hépatosplénomégalie (54,5%) étaient retrouvées comme chez les adultes. Cette cohorte avait fait ressortir une atteinte cutanée plus fréquente chez les enfants que chez les adultes. Notre étude retrouve une atteinte cutanée peu fréquente sans différence significative entre les formes cliniques.

L'atteinte de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé est classiquement décrite comme une atteinte cérébrale avec une lésion en cocarde (52).

Dans les années 2000, les études réalisées sur les toxoplasmoses chez les patients VIH + en Guyane Française retrouvaient une atteinte cérébrale largement prédominante (37) (53), avec l'hypothèse d'une exposition identique entre les patients immunodéprimés et immunocompétents aux mêmes souches sur le territoire dont les souches « amazoniennes ». Les patients immunodéprimés en dehors du VIH présentaient une atteinte pulmonaire de manière prédominante (53). Cet élément n'était pas retrouvé dans l'étude des patients atteints d'une toxoplasmose pulmonaire de l'immunodéprimé non VIH dans l'étude de Delhaes et al. (54). D'après Abdulkaneem et al., (55) même si l'atteinte pulmonaire de la toxoplasmose n'est pas la plus fréquente, cette dernière est la plus sévère avec une mortalité d'environ 55% chez les patients immunodéprimés.

L'atteinte cérébrale n'est retrouvée que chez 5 patients dans notre étude (données non montrées). Deux patients présentaient un syndrome cérébelleux, trois des troubles de la conscience (dont un avec association des troubles de la conscience et cérébelleux). Un patient a présenté une polyneuropathie périphérique aiguë à type de Guillain Barré. Dans la littérature,

un cas de Guillain Barré post infection disséminée de toxoplasmose acquise en Guyane Française chez un patient immunocompétent a été décrit (56). Cette observation, même si ancienne, décrivait une atteinte neurologique retardée par rapport au début des symptômes de toxoplasmose disséminée. Cette forme clinique est probablement une réaction immunitaire post infectieuse (comme décrite dans les suites des infections bactériennes ou virales (57)), plus qu'une atteinte spécifique de la toxoplasmose.

Cependant, tenant compte des 4 patients présentant des troubles neurologiques en dehors du syndrome de Guillain Barré, trois ont séjourné en réanimation et ces derniers ont pu être génotypés et deux sont décédés. Ces effectifs sont faibles pour pouvoir conclure sur l'atteinte neurologique de la toxoplasmose « amazonienne » mais cette atteinte semble en lien avec la sévérité. Il serait intéressant de réaliser des études incluant également des patients séropositifs pour le VIH et immunocompétents avec atteinte neurologique avec une souche typée « amazonienne » pour pouvoir décrire plus précisément l'atteinte neurologique des souches « amazoniennes ». Nous constatons un faible tropisme cérébral au cours d'une primo-infection de toxoplasmose acquise en Guyane Française. Ce constat est à l'opposé des toxoplasmoses cérébrales souvent décrites chez le patient immunodéprimé, en particulier les patients VIH +.

Sur le plan génotypique de *T. gondii*, l'arbre de divergence montre une grande diversité génétique des souches entre elles et divergentes avec les souches des lignées I, II et III comme décrit dans l'article du Dr Blaizot (24). Toutefois, l'étude génotypique des souches de *T. gondii* dites « amazoniennes » montre une certaine proximité des souches entre elles malgré leur grande diversité. Parmi les souches, deux présentent un profil génétique recombinant entre les allèles de type I et les allèles « amazoniens ». Au sein de l'étude des marqueurs microsatellites, il est retrouvé un pool « amazonien » prédominant classant les souches dans un cluster « amazonien ».

La grande diversité des souches serait en lien avec l'hypothèse d'un ancêtre commun des souches actuelles de *T. gondii* originaire d'Amérique du Sud et plus particulièrement de l'Amazonie (58) (59) (60) (61). La clonalité en Europe et en Amérique du Nord résulterait d'une apparition du parasite plus récente dans ses régions et de la sélection des souches les plus adaptées aux chats domestiques d'où l'apparition de lignées clonales. La présence depuis plus longtemps et la possibilité pour un félin d'être contaminé par deux souches différentes permettraient une plus grande recombinaison dans le cycle sexué du parasite expliquant l'apparition de plus de mutations à l'origine d'une très grande diversité des souches en Amérique du Sud. De plus, l'importante diversité de la faune et de la flore en Amazonie participerait à la grande diversité des souches. S'y ajouterait une réintroduction des souches clonales (anthropisées) dans le milieu sauvage avec des recombinaisons possibles et également dans l'autre sens, une réintroduction des souches sauvages dans le milieu anthropisé (62) (63). Tous ces facteurs sont très probablement intriqués pour expliquer la si grande diversité de l'Amérique du Sud, diversité non retrouvée sur les autres continents (25).

Notre étude retrouve effectivement sur quelques souches avec profil génétique complet des arguments pour des recombinaisons entre des allèles amazoniens et des allèles d'autres lignées, en particulier de type I.

La souche GUY-003-2002-MAT était une souche recombinante sur les marqueurs microsatellites (entre allèles « amazoniens » et allèles de type I) et une souche anthropisée

avec une clinique de forme très sévère. Le caractère très sévère est plutôt classiquement attribué aux souches sauvages. Le caractère recombinant de cette souche en marqueurs microsatellites n'a pu être vérifié en génome entier.

Ce résultat nous suggère que les formes très sévères pourraient être en partie expliquées par l'adaptation des souches « amazoniennes » et des souches issues des lignées clonales, permettant la circulation dans un milieu anthropisé d'une souche ayant conservé les facteurs de virulence « amazoniens » et ayant acquis une adaptation en milieu anthropisé. La souche GUY-057-GEN, avec la présence d'une recombinaison génétique entre des allèles « amazoniens » et des allèles de type I (confirmée en génome entier et par les marqueurs microsatellites) et un tableau clinique classé en forme très sévère, pourrait être un signe d'alerte de la sévérité potentielle d'une souche recombinante après conservation des facteurs de virulence et une bonne adaptation en milieu anthropisé.

Un autre élément surprenant est la survenue à quelques jours d'écart de contaminations à environ 150 km le long du fleuve Maroni. En effet, les souches GUY048-MIC et GUY049-GRO sont deux souches identiques en marqueurs microsatellites. La contamination a dû être le fruit d'une excrétion unique de cette souche et une diffusion le long du fleuve Maroni soit par la résistance des oocystes excrétés du fait des conditions favorables environnementales et leur dissémination le long du fleuve ou soit par une contamination de l'Homme lui-même contaminé après ingestion d'un animal terrestre ou aquatique (mort ou vivant) qui aurait parcouru la distance entre ces deux souches éloignées géographiquement.

Sur la répartition de l'analyse en composantes principales, en fonction de la sévérité, nous remarquons qu'il n'y a pas de structure entre les souches causant des formes très sévères ou sévères. Cette remarque souligne le fait que la sévérité n'est pas liée seulement au parasite et que les facteurs de l'hôte ou susceptibilité de l'hôte ont, en partie, un rôle à jouer dans la sévérité de l'expression clinique (46). Un autre élément est le faible nombre de souches génotypées analysées dans cette étude qui limite l'interprétation et la possibilité de créer des associations. De plus, seules des souches des formes très sévères et sévères étaient représentées mais aucune souche issue des formes pauci-symptomatiques n'avaient pu être génotypées limitant également l'interprétation et les associations éventuelles.

La souche GUY002-2002-KOE est proche génétiquement des deux souches animales GUY-AMAZOUA-001 et GUY-2004-JAG1, de même pour la souche GUY003-2002-MAT et la souche animale GUY-CANFAM-007 et enfin pour la souche GUY050-BRE1 et la souche animale GUY-GALVIT-001. Cette remarque fait soulever un probable lien entre l'environnement et la pathologie humaine. Jusqu'à présent, les souches de l'environnement ont été peu recueillies avec une difficulté à mettre en évidence la circulation des souches de *T. gondii* dans l'environnement. La proximité génétique entre les souches animales et humaines suggère que les patients sont infectés par des souches de l'environnement proches de celles retrouvées chez les animaux, sans toutefois avoir pu le prouver jusqu'alors.

L'analyse multivariée des facteurs de risque de toxoplasmose sévère à très sévère en comparaison avec la toxoplasmose pauci-symptomatique a mis en évidence le facteur protecteur de l'ethnie Amérindienne. En effet, dans cette population ethnique, peu de formes sévères ont été décrites (12,5% pour les formes hospitalisées contre 56,7% pour les formes pauci-symptomatiques). Ces données doivent toutefois être confrontées aux us et coutumes et pratiques ethno-sociétales comme la consommation régulière de la pharmacopée et les connaissances et la maîtrise des populations de leur environnement.

L'étude de Rudzinski et al., (64) avait montré un lien entre susceptibilité à développer une toxoplasmose oculaire et le temps d'exposition à la toxoplasmose de populations issues de plusieurs vagues migratrices dans une région d'Argentine. En effet, plus une population était arrivée récemment dans la région, plus cette population était susceptible de développer une toxoplasmose oculaire à type de rétino-choroïdite. L'hypothèse avancée est qu'un facteur génétique protecteur de l'ethnie Amérindienne soit transmis après brassage entre les différentes populations issues des vagues migratrices. Plus une population serait arrivée récemment, moins elle serait porteuse du facteur protecteur et développerait donc des formes plus symptomatiques en lien avec la diversité des souches en Amérique du Sud. Des études génétiques des populations de la forêt amazonienne pourrait éventuellement répondre à cette question de manière plus précise.

Nous n'avons recueilli aucune souche génotypée chez les patients pauci-symptomatiques malgré 10 PCR positives (sanguines) dans cette forme clinique. La difficulté d'isolement de souches chez ces patients pauci-symptomatiques provient peut-être d'une plus faible parasitémie ou d'une parasitémie de plus courte durée, avec une quantité de matériel génétique plus faible que dans les formes plus sévères, ne permettant pas l'isolement d'une souche jusqu'à ce jour dans l'ensemble des prélèvements biologiques (sang, lavage broncho-alvéolaire, biopsie cutanée ou ganglionnaire, liquide céphalo-rachidien, ...).

En Amérique du Nord, il était classiquement décrit les trois lignées clonales (type I, II et III) mais une étude récente (65) a trouvé des souches atypiques et également clonales comme l'haplogroupe 12 (connu dans le milieu sauvage) chez l'Homme. De plus, des souches atypiques provenant d'Amérique du Sud semblent endémiques dans certaines régions d'Amérique du Nord.

Il existe beaucoup de données sur l'Amérique du Sud, mais en revanche, peu sur l'Afrique et l'Asie. Une étude regroupant 5 patients ayant acquis une toxoplasmose grave en Afrique tropicale (66) avait retrouvé des formes cérébrales pour 3 malades, une atteinte pulmonaire et une éruption cutanée. La souche isolée chez 2 patients était Africa 1, une souche dite atypique par rapport aux souches clonales archétypales (type I, II, III) mais présentant une lignée clonale en Afrique tropicale (5). Le type Africa 1 est une souche recombinante I et III tout comme la souche Africa 3 isolée au niveau de la faune (67). Enfin, la thèse récente du Dr Hamidovic (7) a montré un lien entre la génétique des souches Africa 1 et des souches isolées au Brésil. En effet, ces souches ont des similitudes génétiques et sont classées dans l'haplogroupe 6. L'hypothèse avancée est l'apparition de la souche Africa 1 au Brésil au cours de la traite négrière. Le Brésil est un pays frontalier de la Guyane Française, cependant aucune souche Africa 1 n'a été isolée en Guyane Française à ce jour.

Concernant l'Asie, une revue de la littérature (68) montre, en Asie, la présence des trois lignées clonales et une lignée clonale spécifique de Chine, Chinese 1. La plupart des souches isolées étaient issues d'animaux (principalement domestiqués ou rarement sauvages) et ils existent encore peu de données dans cette région en pathologie humaine. Même si la diversité est moindre, il existe cependant des souches atypiques principalement en Asie du Sud dans les régions tropicales (Sri Lanka, Myanmar et Malaisie).

V. Conclusion

Ce travail est la première étude globale chez l'adulte immunocompétent qui synthétise la presque totalité des cas diagnostiqués dans les différents centres de Santé de la Guyane Française. Les signes cliniques qui orientent vers une forme plus sévère sont l'atteinte respiratoire et l'hépatosplénomégalie. L'atteinte ganglionnaire semble être plus l'apanage de la forme pauci-symptomatique.

La probable coévolution depuis des siècles entre le parasite et les Amérindiens due à des contacts fréquents entre les souches « amazoniennes » et les Amérindiens doit expliquer en partie que le facteur protecteur majeur d'une forme grave est l'appartenance à l'ethnie Amérindienne. Cependant, la détection de souches recombinantes entre des allèles amazoniens et des allèles de souches clonales pourrait nous faire craindre l'apparition de souches virulentes ayant acquis la capacité de se disperser dans les milieux anthropisés, en particulier avec une adaptation de la transmission par les chats domestiqués.

Conclusion

La toxoplasmose est une parasitose ubiquitaire et polymorphe dans son expression clinique. Longtemps connue pour sa faible expression clinique chez le patient immunocompétent, l'atteinte symptomatique et parfois même sévère de l'immunocompétent, est reconnue par les praticiens comme étant une forme clinique avérée de la toxoplasmose en Amérique du Sud. Après la description des formes sévères avec des souches isolées « amazoniennes » très diversifiées, il se pose la question des formes pauci-symptomatiques, avec à ce jour, aucun isolement de souche, à notre connaissance. Les formes pauci-symptomatiques sont-elles moins sévères du fait d'une infection par une souche Caribéenne plus anthropisée et donc mieux adaptée à l'Homme ou du fait de souches forestières causant des formes pauci-symptomatiques avec les facteurs de l'hôte permettant un contrôle de l'infection parasitaire ? Il serait intéressant de trouver un diagnostic rapide pour les formes pauci-symptomatiques afin de pouvoir isoler ces souches et permettre de répondre à cette question.

De plus, aucune souche du cluster amazonien n'a été retrouvé dans l'environnement, il serait intéressant de pouvoir documenter la diversité des souches amazoniennes dans l'environnement afin de mieux comprendre sa diffusion et sa transmission jouant un rôle dans la pathologie humaine.

Références bibliographiques

1. Derouin F, Bultel C, Roze S, Thomann C, Ribeiro F. Coordination rédactionnelle. :318.
2. 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.
3. Robert-Gangneux F, Darde M-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 1 avr 2012;25(2):264-96.
4. Lorenzi H, Khan A, Behnke MS, Namasivayam S, Swapna LS, Hadjithomas M, et al. Local admixture of amplified and diversified secreted pathogenesis determinants shapes mosaic *Toxoplasma gondii* genomes. *Nat Commun.* avr 2016;7(1):10147.
5. 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.* févr 2018;34(2):140-54.
6. Galal L. Conséquences des invasions de rongeurs liées aux activités humaines sur l'épidémiologie et la structure des populations de *Toxoplasma gondii* : l'exemple du Sénégal [Internet] [phdthesis]. Université de Limoges; 2018 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02314615>
7. Hamidovic A. Comprendre la diversité génétique de *Toxoplasma gondii* au Bénin au travers de ses hôtes et de son génome : des influences humaines et environnementales [Internet] [These de doctorat]. Limoges; 2020 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2020LIMO0047>
8. Villena PI. Dossier de candidature en vue du renouvellement du CNR de la Toxoplasmose pour le mandat 2017-202. :139.
9. Hosseini SA, Amouei A, Sharif M, Sarvi S, Galal L, Javidnia J, et al. Human toxoplasmosis: a systematic review for genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in clinical samples. *Epidemiol Infect.* 5 nov 2018;1-9.
10. Mercier A, Ajzenberg D, Devillard S, Demar MP, de Thoisy B, Bonnabau H, et al. Human impact on genetic diversity of *Toxoplasma gondii*: Example of the anthropized environment from French Guiana. *Infect Genet Evol.* 1 août 2011;11(6):1378-87.
11. Masson E. La toxoplasmose « guyanaise » [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/160405/la-toxoplasmose-guyanaise>
12. Mercier A. Approche écologique, épidémiologique et génétique de la biodiversité de *Toxoplasma gondii* en zone tropicale humide : exemples du Gabon et de la Guyane Française [Internet] [These de doctorat]. Limoges; 2010 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2010LIMO310K>
13. 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.
14. Simon S, de Thoisy B, Mercier A, Nacher M, Demar M. Virulence of atypical *Toxoplasma gondii* strains isolated in French Guiana in a murine model. *Parasite Paris Fr.* 2019;26:60.

15. Simon S. Toxoplasmose amazonienne : biodiversité de *Toxoplasma gondii* chez l'homme et l'animal, conséquences pathologiques et mécanismes de virulence [Internet] [phdthesis]. Université de Guyane; 2019 [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02636613>
16. Dardé ML. *Toxoplasma gondii*, « new » genotypes and virulence. *Parasite Paris Fr.* sept 2008;15(3):366-71.
17. Shwab EK, Jiang T, Pena HFJ, Gennari SM, Dubey JP, Su C. The ROP18 and ROP5 gene allele types are highly predictive of virulence in mice across globally distributed strains of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol.* févr 2016;46(2):141-6.
18. Hamilton CM, Black L, Oliveira S, Burrells A, Bartley PM, Melo RPB, et al. Comparative virulence of Caribbean, Brazilian and European isolates of *Toxoplasma gondii*. *Parasit Vectors.* 14 mars 2019;12(1):104.
19. Robinson E, de Valk H, Villena I, Le Strat Y, Tourdjman M. National perinatal survey demonstrates a decreasing seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in France, 1995 to 2016: impact for screening policy. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* févr 2021;26(5).
20. Guigue N, Léon L, Hamane S, Gits-Muselli M, Le Strat Y, Alanio A, et al. Continuous Decline of *Toxoplasma gondii* Seroprevalence in Hospital: A 1997-2014 Longitudinal Study in Paris, France. *Front Microbiol.* 2018;9:2369.
21. Santé Publique France. Surveillance et prévention des infections à VIH. 2020.
22. Dardé ML, Villena I, Pinon JM, Beguinot I. Severe toxoplasmosis caused by a *Toxoplasma gondii* strain with a new isoenzyme type acquired in French Guyana. *J Clin Microbiol.* janv 1998;36(1):324.
23. 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.
24. Blaizot R, Nabet C, Laghoo L, Faivre B, Escotte-Binet S, Djossou F, et al. Outbreak of Amazonian Toxoplasmosis: A One Health Investigation in a Remote Amerindian Community. *Front Cell Infect Microbiol.* 11 sept 2020;10:401.
25. Galal L, Hamidović A, Dardé ML, Mercier M. Diversity of *Toxoplasma gondii* strains at the global level and its determinants. *Food Waterborne Parasitol.* juin 2019;15:e00052.
26. Demar M, Ajzenberg D, Serrurier B, Dardé ML, Carme B. Atypical *Toxoplasma gondii* strain from a free-living jaguar (*Panthera onca*) in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* févr 2008;78(2):195-7.
27. Blaga R, Aubert D, Perret C, Geers R, Djokic V, Villena I, et al. Animaux réservoirs de *Toxoplasma gondii*: état des lieux en France. *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2015;2015(477):35-52.
28. 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.

29. Tabi Abodo R, Pierre Demar M, Université des Antilles et de la Guyane (1982-2015). Etat des connaissances de la toxoplasmose amazonienne en Guyane française: aspects bio-cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques. [S.l.]: [s.n.]; 2011.
30. Berbain E, Elenga N, Université des Antilles et de la Guyane (1982-2015). Toxoplasmose acquise de l'enfant immunocompétent: étude descriptive de 42 cas hospitalisés en Guyane. [S.l.]: [s.n.]; 2011.
31. Le climat guyanais - Pluies extrêmes en Guyane [Internet]. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <http://pluiesextremes.meteo.fr/guyane/Le-climat-guyanais.html>
32. Chanteur B, Reif X. Recensement de la polulation en Guyane le 1er janvier 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5005684>
33. Guyane française: composition ethnolinguistique [Internet]. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.axl.cefan.ulaval.ca/amsudant/guyanefr2.htm>
34. Tableau de bord Conjoncture : Guyane | Insee [Internet]. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2122304>
35. 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.
36. 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.* mars 2019;38(3):e39-42.
37. Carme B, Demar-Pierre M. [Toxoplasmosis in French Guiana. Atypical (neo-)tropical features of a cosmopolitan parasitosis]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon.* oct 2006;66(5):495-503.
38. Shapiro K, Bahia-Oliveira L, Dixon B, Dumètre A, de Wit LA, VanWormer E, et al. Environmental transmission of *Toxoplasma gondii*: Oocysts in water, soil and food. *Food Waterborne Parasitol.* juin 2019;15:e00049.
39. Gómez-Marín JE, de-la-Torre A, Barrios P, Cardona N, Álvarez C, Herrera C. Toxoplasmosis in military personnel involved in jungle operations. *Acta Trop.* 1 avr 2012;122(1):46-51.
40. Gubbels M-J, Striepen B, Shastri N, Turkoz M, Robey EA. Class I major histocompatibility complex presentation of antigens that escape from the parasitophorous vacuole of *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun.* févr 2005;73(2):703-11.
41. Zhu W, Li J, Pappoe F, Shen J, Yu L. Strategies Developed by *Toxoplasma gondii* to Survive in the Host. *Front Microbiol.* 2019;10:899.
42. Ajzenberg D, Collinet F, Mercier A, Vignoles P, Dardé M-L. Genotyping of *Toxoplasma gondii* isolates with 15 microsatellite markers in a single multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol.* déc 2010;48(12):4641-5.
43. Nomenclatures des professions et catégories socioprofessionnelles | Insee [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2406153>

44. Toxoplasmose amazonienne : connaissances et questionnements [Internet]. [cité 5 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-infectiologue/toxoplasmose-amazonienne-connaissances-questionnements>
45. 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.
46. 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.
47. Ajzenberg D. Type I strains in human toxoplasmosis: myth or reality? *Future Microbiol*. juin 2010;5(6):841-3.
48. Cifuentes LA de la T. Ocular toxoplasmosis : immunopathology and virulence : the influence of parasite virulence on the clinical, biological, and immunological characteristics of ocular toxoplasmosis (OT) in the Old and New World [Internet] [phdthesis]. Université de Strasbourg; 2013 [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01037947>
49. Cortés DA, Aguilar MC, Ríos HA, Rodríguez FJ, Montes KV, Gómez-Marín JE, et al. Severe acute multi-systemic failure with bilateral ocular toxoplasmosis in immunocompetent patients from urban settings in Colombia: Case reports. *Am J Ophthalmol Case Rep*. juin 2020;18:100661.
50. Groh M, Faussart A, Villena I, Ajzenberg D, Carme B, Demar M, et al. Acute lung, heart, liver, and pancreatic involvements with hyponatremia and retinochoroiditis in a 33-year-old French Guianan patient. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(10):e1802.
51. Pinto-Ferreira F, Nino B de SL, Martins FDC, Monica TC, Britto IC, Signori A, et al. Isolation, genetic and immunohistochemical identification of *Toxoplasma gondii* from human placenta in a large toxoplasmosis outbreak in southern Brazil, 2018. *Infect Genet Evol*. 1 nov 2020;85:104589.
52. CMIT. E. Pilly 2020.
53. Ajzenberg D, Yera H, Marty P, Paris L, Dalle F, Menotti J, et al. Genotype of 88 *Toxoplasma gondii* isolates associated with toxoplasmosis in immunocompromised patients and correlation with clinical findings. *J Infect Dis*. 15 avr 2009;199(8):1155-67.
54. Delhaes L, Mraz J-C, Fréalle E, Durand-Joly I, Magro L, Ajzenberg D, et al. Severe pulmonary toxoplasmosis after allo-SCT in two patients: from *Toxoplasma* genotyping to clinical management. *Bone Marrow Transplant*. mars 2010;45(3):580-3.
55. Abdulkareem A, D'Souza RS, Patel N, Donato AA. A rare case of pulmonary toxoplasmosis in a patient with undifferentiated inflammatory arthritis on chronic methotrexate and corticosteroid therapy. *BMJ Case Rep*. 23 août 2017;2017.
56. Bossi P, Caumes E, Paris L, Dardé ML, Bricaire F. *Toxoplasma gondii*-associated Guillain-Barré syndrome in an immunocompetent patient. *J Clin Microbiol*. déc 1998;36(12):3724-5.
57. Burns T. Guillain-Barré Syndrome. *Semin Neurol*. avr 2008;28(2):152-67.

58. Oliveira CBS de. Polymorphisms in *Toxoplasma gondii*: role of atypical strains in unusual clinical manifestations of toxoplasmosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* août 2017;50(4):578-9.
59. Silva RC da, Langoni H, Megid J, Silva RC da, Langoni H, Megid J. Adaptive and genetic evolution of *Toxoplasma gondii*: a host-parasite interaction. *Rev Soc Bras Med Trop.* août 2017;50(4):580-1.
60. 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.
61. Bertranpetit E, Jombart T, Paradis E, Pena H, Dubey J, Su C, et al. Phylogeography of *Toxoplasma gondii* points to a South American origin. *Infect Genet Evol.* 1 mars 2017;48:150-5.
62. Khan A, Fux B, Su C, Dubey JP, Darde ML, Ajioka JW, et al. Recent transcontinental sweep of *Toxoplasma gondii* driven by a single monomorphic chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 sept 2007;104(37):14872-7.
63. Khan A, Miller N, Roos DS, Dubey JP, Ajzenberg D, Dardé ML, et al. A monomorphic haplotype of chromosome 1a is associated with widespread success in clonal and nonclonal populations of *Toxoplasma gondii*. *mBio.* 2011;2(6):e00228-00211.
64. Rudzinski M, Khoury M, Couto C, Ajzenberg D. Reactivation of Ocular Toxoplasmosis in Non-Hispanic Persons, Misiones Province, Argentina. *Emerg Infect Dis.* mai 2016;22(5):912-3.
65. Pomares C, Devillard S, Holmes TH, Olariu TR, Press CJ, Ramirez R, et al. Genetic Characterization of *Toxoplasma gondii* DNA Samples Isolated From Humans Living in North America: An Unexpected High Prevalence of Atypical Genotypes. *J Infect Dis.* 20 oct 2018;218(11):1783-91.
66. Leroy J, Houzé S, Dardé M-L, Yéra H, Rossi B, Delhaes L, et al. Severe toxoplasmosis imported from tropical Africa in immunocompetent patients: A case series. *Travel Med Infect Dis.* 1 mai 2020;35:101509.
67. 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.
68. Chaichan P, Mercier A, Galal L, Mahittikorn A, Ariei F, Morand S, et al. Geographical distribution of *Toxoplasma gondii* genotypes in Asia: A link with neighboring continents. *Infect Genet Evol.* 1 sept 2017;53:227-38.

Annexes

Annexe 1. Résumé descriptif des caractéristiques démographiques, socio-économiques et les comorbidités	73
Annexe 2. Résumé descriptif des facteurs de risque d'exposition et de l'appartenance à une épidémie locale	74
Annexe 3. Résumé descriptif du tableau clinique des patients	75
Annexe 4. Résumé des caractéristiques génotypiques des souches ayant une tentative de génotypage (complet, incomplet ou échec) au travers des 15 marqueurs microsatellites .	76

Annexe 1. Résumé des caractéristiques démographiques, socio-économiques et les comorbidités

Caractéristiques générales	Total Nb patients 174	Formes très sévères Nb patients 20	Formes sévères Nb patients 80	Formes pauci- symptomatiques Nb patients 74
Age moyen (années)	35,8 (18 – 71)	32,7 (18 – 54)	38 (18 – 68)	34,3 (19 – 71)
Sexe : nombre (%) d'hommes	111 (63,8%)	14 (70%)	52 (65%)	45 (60,8%)
Ethnie : nombre de patients avec données recueillies (%)	131 (72,3%)	18 (90%)	62 (77,5%)	51 (68,9%)
Amérindiens : nombre (%)	39 (29,8%)	2 (11,1%)	8 (12,9%)	29 (56,7%)
Bushinengues : nombre (%)	15 (11,5%)	7 (38,9%)	7 (11,3%)	1 (2%)
Caucasiens : nombre (%)	28 (21,4%)	6 (33,3%)	4 (6,5%)	8 (15,7%)
Lieu de vie : nombre de patients avec données recueillies (%)	171 (98,3%)	20 (100%)	79 (98,8%)	72 (97,3%)
Villes > 20 000 habitants : nombre (%)	87 (50,9%)	12 (60%)	36 (45,6%)	39 (54,2%)
Villes entre 1000 et 15 000 habitants : nombre (%)	50 (29,2%)	7 (35%)	29 (36,7%)	14 (19,4%)
Villes < 1000 habitants : nombre (%)	34 (19,9%)	1 (5%)	14 (17,7%)	19 (26,4%)
Catégories socio-professionnelles : nombre de patients avec données recueillies (%)	124 (71,3%)	18 (90%)	66 (82,5%)	40 (54,1%)
Catégorie 1 : nombre (%)	8 (6,4%)	0 (0%)	6 (9,1%)	2 (5%)
Catégorie 2 : nombre (%)	7 (5,6%)	3 (16,7%)	3 (4,5%)	1 (2,5%)
Catégorie 3 : nombre (%)	9 (7,3%)	1 (5,6%)	5 (7,6%)	3 (7,5%)
Catégorie 4 : nombre (%)	14 (11,3%)	3 (16,7%)	8 (12,1%)	3 (7,5%)
Catégorie 5 : nombre (%)	41 (33,1%)	4 (22,2%)	14 (21,2%)	23 (57,5%)
Catégorie 6 : nombre (%)	12 (9,7%)	1 (5,6%)	8 (12,1%)	3 (7,5%)
Catégorie 7 : nombre (%)	5 (4%)	0 (0%)	4 (6,1%)	1 (2,5%)
Catégorie 8 : nombre (%)	28 (22,6%)	6 (33,3%)	18 (27,3%)	4 (10%)
Comorbidités : nombre de patients avec données recueillies (%)	174 (100%)	20 (100%)	80 (100%)	74 (100%)
BPCO : nombre (%)	1 (0,6%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Asthme : nombre (%)	2 (1,2%)	0 (0%)	2 (2,5%)	0 (0%)
Diabète : nombre (%)	7 (4%)	0 (0%)	4 (5%)	3 (4,1%)
HTA : nombre (%)	12 (6,9%)	0 (0%)	6 (7,5%)	6 (8,1%)
Tabac actif : nombre (%)	21 (12,1%)	4 (20%)	13 (16,3%)	4 (5,4%)
Tabac sevré : nombre (%)	8 (4,6%)	3 (15%)	4 (5%)	1 (1,4%)
Non tabagique : nombre (%)	52 (29,9%)	0 (0%)	36 (45%)	16 (21,6%)

Annexe 2. Résumé descriptif des facteurs de risque d'exposition et de l'appartenance à une épidémie locale

Facteurs de risque d'exposition et appartenance à une épidémie	Total	Formes très sévères	Formes sévères	Formes pauci-symptomatiques
	Nb patients 174	Nb patients 20	Nb patients 80	Nb patients 74
Présence d'un facteur de risque d'exposition : nombre (%)	124 (71,3%)	15 (75%)	51 (63,8%)	58 (78,4%)
Consommation de viande de gibier : nombre (%)	63 (36,2%)	13 (65%)	39 (48,8%)	11 (14,9%)
Crue : nombre (%)	15 (8,6%)	6 (30%)	8 (10%)	1 (1,4%)
Cuite : nombre (%)	2 (1,2%)	0 (0%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)
Aucune consommation de viande : nombre (%)	14 (8,1%)	0 (0%)	7 (8,8%)	7 (9,5%)
Consommation d'eau de crique ou d'aliments de l'environnement : nombre (%)	9 (5,2%)	3 (15%)	5 (6,3%)	1 (1,4%)
Vie en forêt : nombre (%)	12 (6,9%)	2 (10%)	8 (10%)	2 (2,7%)
Baignade en crique : nombre (%)	3 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,3%)	2 (2,7%)
Epidémie locale : nombre (%)	52 (29,9%)	0 (0%)	11 (13,8%)	41 (55,4%)
Chats à domicile : nombre (%)	23 (13,2%)	0 (0%)	3 (3,8%)	20 (27%)

Annexe 3. Résumé descriptif du tableau clinique des patients

Signes cliniques	Total	Formes très sévères	Formes sévères	Formes pauci-symptomatiques
	Nb patients 174	Nb patients 20	Nb patients 80	Nb patients 74
Présence de fièvre : nombre (%)	161 (92,5%)	20 (100%)	73 (91,3%)	68 (91,9%)
Présence d'adénopathies : nombre (%)	92 (52,9%)	5 (25%)	41 (51,3%)	46 (62,2%)
Présence d'hépatosplénomégalie : nombre (%)	30 (17,2%)	5 (25%)	20 (25%)	5 (6,8%)
Présence d'atteinte cutanée : nombre (%)	21 (12,1%)	2 (10%)	11 (13,8%)	8 (10,8%)
Présence d'atteintes digestives : nombre (%)	119 (68,4%)	19 (95%)	59 (73,8%)	41 (55,4%)
Présence d'atteintes respiratoires : nombre (%)	84 (48,3%)	20 (100%)	54 (67,5%)	10 (13,5%)
Présence de syndrome de détresse respiratoire aigu : nombre (%)	22 (12,6%)	19 (95%)	3 (3,8%)	0 (0%)
Décès : nombre (%)	3 (1,7%)	2 (10%)	1 (1,3%)	0 (0%)
Présence d'atteintes cardiaques : nombre (%)	28 (16,1%)	5 (25%)	23 (28,8%)	0 (0%)
Présence d'asthénie : nombre (%)	98 (56,3%)	14 (70%)	52 (65%)	32 (43,2%)
Présence d'anorexie : nombre (%)	32 (18,4%)	11 (55%)	15 (18,6%)	6 (8,1%)
Présence d'amaigrissement : nombre (%)	13 (7,5%)	0 (0%)	12 (15%)	1 (1,4%)
Présence d'atteintes oculaires initiales : nombre (%)	12 (6,9%)	1 (5%)	9 (11,3%)	2 (2,7%)

Annexe 4. Résumé des caractéristiques génotypiques des souches ayant une tentative de génotypage (complet, incomplet ou échec) au travers des 15 marqueurs microsatellites

Caractéristiques génotypiques	<i>TUB2</i>	<i>W35</i>	<i>TgMA</i>	<i>B18</i>	<i>B17</i>	<i>M33</i>	<i>IV.1</i>	<i>XI.1</i>	<i>M48</i>	<i>M102</i>	<i>N60</i>	<i>N82</i>	<i>AA</i>	<i>N61</i>	<i>N83</i>
GUY002-2002-KOE	289	246	203	160	337	165	274	356	209	172	136	111	251	109	310
GUY003-2002-MAT	291	242	203	160	339	165	272	358	221	174	138	107	277	095	312
GUY004-2003-ADA	291	246	205	166	338	165	274	356	213	172	138	119	259	083	312
GUY007-2003-MEL	289	242	203	158	344	171	272	356	209	182	149	121	265	089	317
GUY008-2004-ABE	289	246	203	158	338	167	276	354	213	168	138	111	281	093	318
GUY009-2004-AKO	291	242	203	160	338	167	274	356	209	188	138	115	263	091	312
GUY010-2004-ANG	289	246	203	158	338	167	276	354	213	168	138	111	281	093	318
GUY012-2004-ITI	291	246	207	162	334	167	274	356	211	176	155	111	275	081	312
GUY013-2004-LAB	291	242	203	160	346	167	272	356	217	170	147	127	257	085	310
GUY014-2004-TER	289	246	203	158	338	167	276	354	213	168	138	111	281	093	318
GUY018-KOE	291	246	205	162	342	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUY021-2006-TOJ	291	246	205	166	334	167	272	356	213	174	151	107	267	087	325
GUY028-2007-WAY	291	246	203	160	326	167	276	356	211	178	147	111	259	087	306
GUY032-2008-MAR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUY033-2008-MAT	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUY038-2008-MIM	289	246	205	162	338	169	274	356	NA	168	138	NA	265	085	316
GUY040-DOE	289	242	203	160	344	167	272	356	215	168	145	107	251	103	324
GUY046-YOU	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUY048-MIC	293	242	203	162	344	167	274	358	217	176	138	115	273	085	316
GUY049-GRO	293	242	203	162	344	167	274	358	217	176	138	115	273	085	316
GUY050-BRE1	291	242	205	160	340	165	276	356	211	176	138	105	269	087	316
GUY052-LAZ	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUY055-PEI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUY057-GEN	291	248	209	160	342	165	278	354	209	166	140	113	277	095	304
GUY058-BRU	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUY060-IOI	289	244	203	160	346	167	274	356	213	174	155	151	291	085	312
GUY061-DEA	291	246	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUY062-FRA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUY065-SIE	291	248	209	160	344	165	278	358	229	190	138	111	265	087	306
GUY067-MAK	289	242	203	162	354	167	274	356	225	172	140	113	285	087	327
GUY068-GUE	289	246	NA	162	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUY069-KEL	291	244	203	162	344	167	272	356	219	174	147	105	277	085	312
GUY071-GUY	291	242	207	162	336	167	278	358	215	174	138	127	201	085	302
GUY073-NAS	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
GUYS006-BAY	293	246	203	162	344	171	272	356	211	182	138	105	267	091	302
GUYS008-AMI	291	246	203	160	334	167	274	356	209	174	142	109	201	085	306
GUYS011-YAN	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA = Non amplifiable

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Toxoplasmoses « amazoniennes » hospitalisées ou vues en consultation en Guyane Française de l'adulte immunocompétent : Etude de cohorte rétrospective de 2002 à 2019

Introduction

La toxoplasmose « amazonienne » est connue depuis les années 1990 pour ses tableaux cliniques atypiques. L'objectif de ce travail est de faire la synthèse des cas de toxoplasmose acquise en Guyane Française chez l'adulte immunocompétent.

Matériels et Méthodes

Cette étude rétrospective sur dossiers a inclus les patients non immunodéprimés et âgés d'au moins 18 ans. Les femmes enceintes asymptomatiques avec une séroconversion ont été exclues. Le diagnostic de toxoplasmose était retenu sur une clinique compatible associée à une sérologie avec IgM positives, potentiellement confirmée par une PCR toxoplasmose positive ou une séroconversion objectivée.

Résultats

Sur un recueil de 174 patients, le sex ratio est de 1,76 avec une moyenne d'âge de 35,8 ans chez des patients peu comorbides. L'atteinte pulmonaire associée ou non au syndrome de détresse respiratoire aiguë est significativement plus importante chez les patients qui présentent une forme sévère que ceux qui présentent des formes pauci-symptomatiques ($p < 0,0001$). En analyse multivariée, l'ethnie Amérindienne est un facteur protecteur contre les formes graves ($p 0,017$ OR 0,011 [0 – 0,438]). L'analyse des souches génotypées montre une homogénéité des souches malgré leur grande diversité à l'intérieur d'un pool génétique commun. Aucun facteur pronostique en lien avec la génétique des souches n'a pu être mis en évidence.

Conclusion

La diversité génétique des souches de toxoplasmose « amazonienne » n'explique pas à elles-seules l'atypie des tableaux cliniques et l'impact des facteurs de l'hôte est avéré. Les Amérindiens ont effectivement un patrimoine génétique protecteur du fait de leur relation de longue date avec le parasite qui reste encore à déterminer.

Mots-clés : Toxoplasmose amazonienne, immunocompétent

Amazonian toxoplasmosis in immunocompetent adults hospitalized or seen in consultation in French Guyana: Retrospective cohort study from 2002 to 2019

Introduction

Amazonian toxoplasmosis has been known since the 1990s for its atypical clinical pictures. The objective of this work is to make the most exhaustive synthesis of the cases of toxoplasmosis acquired in French Guyana in immunocompetent adults.

Materials and Methods

This retrospective study included non-immunocompromised patients at least 18 years of age. Asymptomatic pregnant women with seroconversion were excluded. The diagnosis of toxoplasmosis was based on compatible clinical findings associated with positive IgM serology, possibly confirmed by a positive toxoplasmosis PCR or an objective seroconversion.

Results

Among of 174 patients, the sex ratio is 1.76 with an average age of 35.8 years in patients with few comorbidities. Pulmonary involvement associated or not with acute respiratory distress syndrome is significantly more important in patients with a severe form than in those with pauci-symptomatic forms ($p < 0.0001$). In multivariate analysis, Amerindian ethnicity was a protective factor against severe forms ($p 0.017$ OR 0.011 [0 - 0.438]). The analysis of genotyped strains shows a homogeneity of strains despite their great diversity within a common gene pool. No prognostic factors related to the genetics of the strains could be identified.

Conclusion

The genetic diversity of the Amazonian toxoplasmosis strains does not alone explain the atypicality of the clinical pictures and the impact of host factors is proven. The Amerindians have indeed a protective genetic heritage due to their long-standing relationship with the parasite, which remains to be determined

Keywords : Amazonian toxoplasmosis, immunocompetent

