

Toxoplasmose oculaire

AP Brézin
E Delair-Briffod

Résumé. – Liée à une infection par *Toxoplasma gondii*, la toxoplasmose oculaire est la cause la plus fréquente d'inflammation du segment postérieur d'origine infectieuse. Sous sa forme kystique, le parasite peut se maintenir de manière quiescente, prolongée, dans les tissus humains. L'œil constitue le principal organe-cible des manifestations symptomatiques de l'infection, dont l'origine peut être congénitale ou acquise. En France, la prévention des toxoplasmoses congénitales fait l'objet d'un programme national de prévention.

Le diagnostic de toxoplasmose oculaire est présumé devant la découverte d'une lésion évocatrice au fond d'œil. Les lésions de rétinohoréïdite active, blanchâtres, œdémateuses, se distinguent des lésions cicatricielles, pigmentées ou atrophiques. Les lésions actives entraînent par contiguïté une hyalite et parfois une uvéite antérieure, d'intensité variable. En cas de doute diagnostique, la recherche d'une production locale d'anticorps antitoxoplasmiques dans l'humeur aqueuse, prélevée par ponction de chambre antérieure, peut être proposée. Le pronostic de la toxoplasmose oculaire est fonction de la localisation des lésions : sévère en cas d'atteinte maculaire, généralement favorable en cas d'atteinte périphérique.

Le traitement de première intention reste l'administration de pyriméthamine et de sulfadiazine. Associée au traitement antiparasitaire, la corticothérapie a pour but essentiel la diminution de l'œdème périlésionnel. Devant une toxoplasmose oculaire active, les indications thérapeutiques sont fonction de la localisation des lésions. Lorsqu'une infection congénitale est détectée, un traitement pré- et postnatal systématique est prescrit. Aucune molécule kysticide n'a aujourd'hui d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la toxoplasmose oculaire ; les récurrences après traitement sont donc fréquentes.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : choréïdite, uvéite postérieure, rétinohoréïdite.

« *Toxoplasma gondii* » : généralités

Toxoplasma gondii est un protozoaire, parasite intracellulaire obligatoire, de la famille des Apicomplexes, appartenant à la classe des sporozoaires.

La première identification du parasite a été effectuée en 1908 par Nicolle et Manceaux, à l'institut Pasteur de Tunis, dans le gondi, un rongeur nord-africain [76].

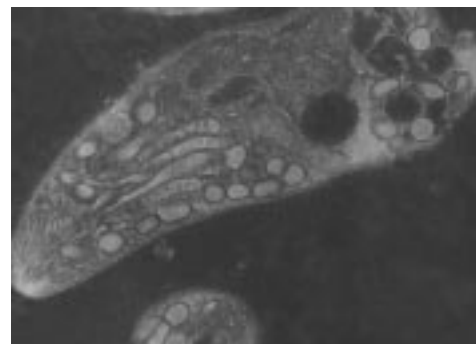
CYCLE DU PARASITE

Toxoplasma gondii peut se présenter sous trois formes évolutives : tachyzoïte (forme végétative à haut niveau de métabolisme), bradyzoïte (forme à bas niveau de métabolisme, contenu à l'intérieur des kystes), et sporozoïte (dans les oocystes).

■ Tachyzoïtes

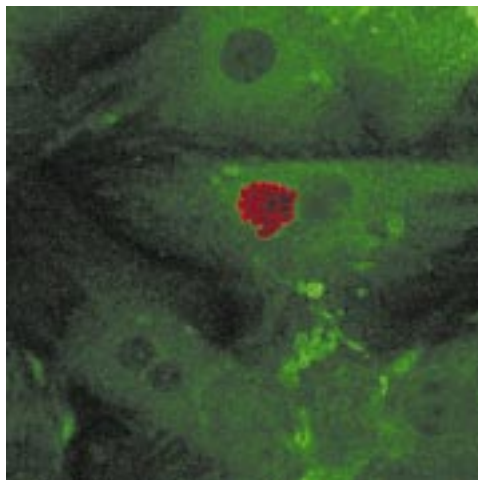
Les tachyzoïtes ont un aspect incurvé en forme de croissant, mesurant de 5 à 10 µm de long sur 1 à 3 µm de large (fig 1). Au pôle postérieur, un peu plus arrondi, se situe le noyau, tandis qu'au pôle antérieur, plus effilé, se situe le complexe apical, permettant au

parasite de pénétrer dans la cellule hôte. Dans un premier temps, le parasite adhère à la membrane cytoplasmique de la cellule hôte par l'intermédiaire de molécules d'adhésion. Plusieurs protéines de surface des tachyzoïtes intervenant dans ces phénomènes d'adhésion ont été mises en évidence, telles que SAG1 (ou antigène p30) et MIC2 (*miconem protein 2*) [14, 75]. La pénétration dans la cellule hôte s'effectue secondairement par un mécanisme actif adénosine triphosphate (ATP)-dépendant, faisant intervenir le cytosquelette d'actine et de myosine du parasite [28]. Les études in vitro sur des cultures cellulaires montrent que les tachyzoïtes peuvent pénétrer dans tous les types de cellules de mammifères [29]. Les tachyzoïtes peuvent également être phagocytés par les macrophages/monocytes. À l'intérieur de la cellule, le parasite est nourri et protégé par la membrane parasitophore, au sein de laquelle il se divise par

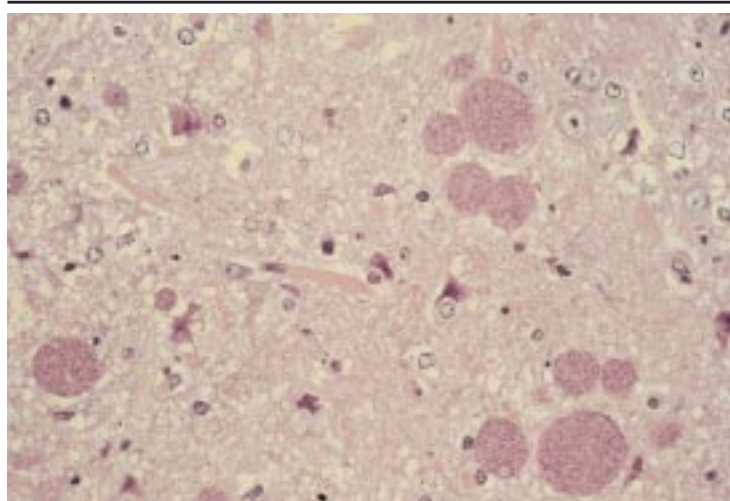


1 Tachyzoïte en microscopie électronique (× 33 000). Cliché I Desportes et A Paugam.

Antoine P Brézin : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Emmanuelle Delair-Briffod : Interne des hôpitaux de Paris.
Service d'ophtalmologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.



2 Multiplication de tachyzoïtes dans une cellule de Müller en culture, en microscopie confocale. Les cellules de Müller ont été infectées par des tachyzoïtes de souche RH. Des techniques d'immunomarquage ont permis de visualiser les cellules de Müller en vert (marquées par un anticorps anti-GFAP), et les toxoplasmes en rouge (marqués par un anticorps anti-Toxoplasma). Une rosette de parasites est observée 48 heures après l'infection, les tachyzoïtes s'étant multipliés à l'intérieur de la vacuole parasitophore, dans le cytoplasme de la cellule.



3 Bradyzoïtes dans le parenchyme cérébral. Modèle murin, infection par injection intrapéritonéale, souche ME49.

endodyogénie (fig 2). Après plusieurs cycles de réplication, la cellule hôte éclate et les tachyzoïtes libérés peuvent envahir de nouvelles cellules.

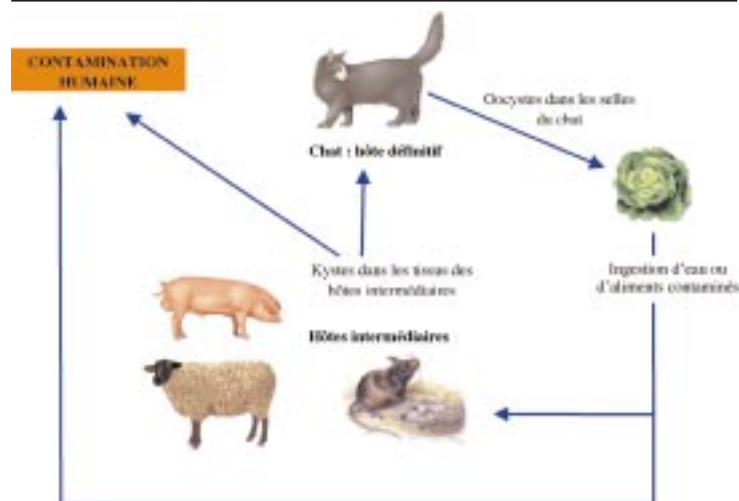
En réponse à des stimuli encore mal élucidés, l'expression des gènes du parasite va se modifier, entraînant le passage à la forme bradyzoïte. Ceci constitue un mécanisme d'échappement du parasite à la réponse immunitaire de l'hôte.

■ Bradyzoïtes

Les bradyzoïtes sont contenus dans des kystes de forme sphérique ou ovoïde, se développant à l'intérieur du cytoplasme de la cellule hôte. La taille des kystes varie de 20 à 100 µm, et leur densité au sein des différents tissus de l'organisme varie en fonction de l'âge du kyste, du type de tissu parasité, de la nature de l'hôte et de la souche parasitaire (fig 3) [34]. Le nombre moyen de bradyzoïtes par kyste peut être estimé à plusieurs milliers [60].

Les kystes n'étant pas détruits par l'acide chlorhydrique gastrique, leur ingestion peut être contaminante. En revanche, ils sont détruits par une température supérieure à 66 °C ou inférieure à -12 °C [88].

Les kystes persistent dans les tissus de l'hôte pendant des années, voire des décennies, sans entraîner de réaction inflammatoire locale [29]. Certains antigènes de surface du parasite sont exprimés et



4 Cycle de *Toxoplasma gondii*.

traversent la paroi du kyste, entretenant une immunité totale et protectrice empêchant une nouvelle infestation.

Cependant, la paroi d'un kyste peut parfois se rompre, entraînant la libération des bradyzoïtes qui, selon un mécanisme encore mal connu, vont se transformer en tachyzoïtes et réactiver l'infection [35]. Chez le sujet immunocompétent, l'infection sera le plus souvent rapidement contrôlée par le système immunitaire, alors que chez le sujet immunodéprimé, une dissémination du parasite est possible. En réponse à l'infection par *Toxoplasma gondii*, l'organisme de l'hôte met en place une réaction immunitaire essentiellement de type cellulaire par l'intermédiaire des lymphocytes T, principalement suppresseurs CD8⁺, et de cytokines, notamment l'interféron gamma [101].

■ Oocystes

Les oocystes issus de la maturation sexuée sont émis dans les fèces du chat 1 à 3 semaines après sa contamination et mesurent 10 × 14 µm. Chacun est constitué de deux sporocystes, contenant quatre sporozoïtes, dont la forme est ovoïde. Dans le milieu extérieur la sporulation dure de 1 à 5 jours et les oocystes demeurent infestants au moins 1 an dans le sol humide. Ils ne sont pas détruits par l'acide chlorhydrique gastrique.

■ Contamination des hôtes

Le cycle parasitaire comporte une reproduction sexuée, qui s'effectue chez le chat, et une reproduction asexuée, qui a lieu chez les hôtes intermédiaires (mammifères, oiseaux) (fig 4).

Lors du cycle sexué complet, le chat se contamine en ingérant des kystes contenus dans sa proie. Les formes végétatives pénètrent les cellules de l'intestin grêle du chat, où elles se reproduisent par un mécanisme de multiplication asexuée (schizogonie). Apparaissent ensuite les éléments sexués, mâles ou femelles (micro- ou macrogamétocytes). La fécondation (gamogonie) aboutit à la formation de l'oocyste, qui est rejeté dans le milieu extérieur dans les fèces du chat.

Lors du cycle asexué incomplet, la contamination de l'hôte intermédiaire est liée à l'ingestion de kystes contenus dans la viande mal cuite (essentiellement porc ou mouton), ou d'oocystes souillant les fruits et légumes. L'ingestion d'eau municipale contaminée a également été incriminée, ainsi que l'inhalation d'oocystes sporulés [8, 102]. Les greffes d'organes (cœur, poumons) ou de moelle osseuse, peuvent également constituer un mode de contamination [61]. En effet, des kystes quiescents au niveau du greffon peuvent être réactivés chez le receveur, en raison de l'immunodépression induite par le traitement visant à prévenir le rejet de greffe.

Les formes végétatives vont passer dans la circulation générale avant de gagner différents organes, par voie lymphatique et sanguine. Au cours de cette phase de parasitémie, les tachyzoïtes peuvent

Tableau I. – Séroprévalence de la toxoplasmose selon les pays.

| Pays | Années | Références | Séroprévalence de la toxoplasmose (%) |
|-------------|--------------|------------|---------------------------------------|
| France | 1995 | [2] | 51 |
| Suisse | 1995 | [109] | 46 |
| Autriche | 1999 | [100] | 30 |
| Danemark | 1999 | [69] | 28 |
| Royaume-Uni | 1998 | [1] | 18 |
| Norvège | 1998 | [109] | 11 |
| Australie | 1991 | [107] | 35 |
| États-Unis | 2001 | [64] | 22,5 |
| Brésil | 1993 et 1998 | [15, 50] | 25,8* à 77,5** |

* : zones de faible endémie ; ** : zones de forte endémie.

traverser la barrière placentaire et contaminer le fœtus pendant la grossesse. Cette phase de parasitémie est limitée par l'action des anticorps circulants qui vont neutraliser les parasites libres [94]. En cas de primo-infection, les anticorps sont sécrétés en 7 à 10 jours (immunoglobulines [Ig]M puis secondairement, IgG). Néanmoins, ces anticorps ne sont pas suffisants pour contrôler l'infection [40]. Les macrophages activés par l'interféron gamma vont détruire les tachyzoïtes, mais restent inefficaces sur les formes kystiques.

VIRULENCE SELON LES SOUCHES

Des virulences différentes selon les souches de *Toxoplasma gondii* ont été soupçonnées de longue date. Les techniques de biologie moléculaire ont permis une classification des souches par étude de polymorphismes de restriction (RFLP pour *restriction fragment length polymorphism*) [95].

Aujourd'hui, les souches sont classées en trois types [58]. Le type I correspond aux souches virulentes (exemple RH), les types II et III à des souches non virulentes (exemple ME49, Prugniaud, CEP). En analysant les souches impliquées dans des cas de toxoplasmose humaine (congénitale ou cérébrale), il a été démontré que 70 % des souches identifiées étaient de type II [57]. Une étude analysant 12 prélèvements vitréens, pratiqués en cas de formes graves ou atypiques de toxoplasmose oculaire, retrouvait huit souches de type I (ou apparentées au type I), une souche de type III, et trois souches de type II [48].

ÉPIDÉMIOLOGIE

■ Séroprévalence

La fréquence de la toxoplasmose est très variable d'un pays à l'autre et même selon les régions (tableau I) (fig 5). Les habitudes alimentaires peuvent expliquer ces prévalences différentes. Ainsi, en Europe, la séroprévalence chez les femmes enceintes varie de 11 % en Norvège à 51,7 % en France [2, 62, 109]. Dans toutes les populations étudiées, la séroprévalence augmente avec l'âge. En Angleterre, une étude chez 500 patients asymptomatiques infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) retrouvait une séroprévalence globale de 27 %, variant de 9 % dans le groupe des moins de 20 ans, à 67 % dans le groupe des plus de 60 ans [56].

Aux États-Unis, l'analyse de 17 658 sujets pris au hasard dans la population retrouvait une séroprévalence de 22,5 % (intervalle de confiance de 95 % : 21,1-23,9) [64]. Le risque de contamination augmentait avec l'âge, était plus important chez les immigrés et était corrélé à un bas niveau d'éducation ou à des conditions de vie précaires.

■ Prévalence et incidence de la toxoplasmose oculaire

La prévalence de la toxoplasmose oculaire dans la population générale est une notion encore mal évaluée.

L'analyse d'une consultation d'ophtalmologie hospitalière à Paris retrouvait environ un cas de toxoplasmose oculaire parmi



5 Séroprévalence de la toxoplasmose en France : variations géographiques d'après Ancelle T et al [2].

1 000 consultants [31]. Une étude réalisée dans la région londonienne a eu pour objectif de répertorier tous les cas de rétinopathie active d'origine toxoplasmique pendant 1 an, à partir de neuf centres (deux centres de référence dans la prise en charge des uvéites ont été exclus). L'incidence calculée de la rétinopathie toxoplasmique active était de 0,4/100 000/an (intervalle de confiance de 95 % : 0,1-0,7) pour les patients nés en Angleterre et de 57/100 000/an pour les patients nés en Afrique de l'Ouest [46]. Des enquêtes comparables en Écosse et en Irlande du Nord retrouvaient respectivement une incidence de 0,35 et 0,63/100 000/an [59]. Deux études aux États-Unis retrouvaient des cicatrices chorioretiniennes évocatrices chez 0,6 % de la population [71, 98]. Au sud du Brésil, dans une région où la séroprévalence est particulièrement élevée, des cicatrices chorioretiniennes évocatrices étaient retrouvées chez 18 % des sujets examinés.

Dans la plupart des études, la toxoplasmose est la cause la plus fréquente d'uvéite postérieure chez les sujets immunocompétents, représentant de 18 à 49 % des cas [97].

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE TOXOPLASMOSE OCULAIRE

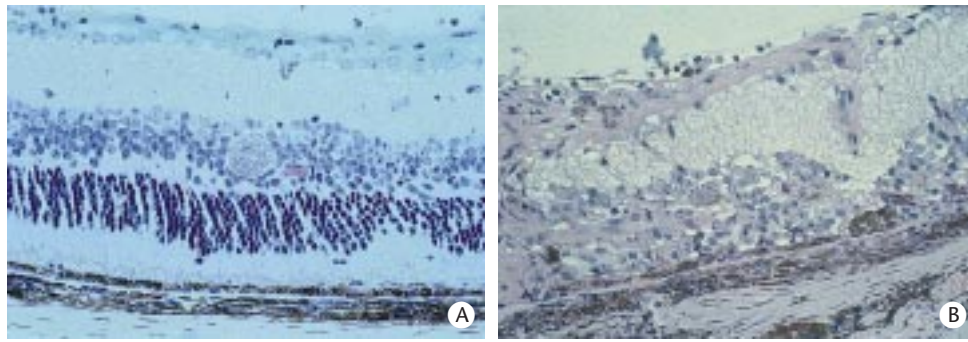
L'étude de modèles animaux a permis de mieux comprendre la physiopathologie de la toxoplasmose et d'évaluer l'efficacité de molécules antiparasitaires. Selon le choix de l'animal d'étude et de la souche de parasite, l'infection peut être rapidement létale ou permettre le maintien d'une infection chronique.

■ Modèles de toxoplasmose congénitale

Des modèles murins de toxoplasmose congénitale ont été obtenus, en pratiquant une injection sous-cutanée de kystes, issus de souches peu virulentes, chez des souris en gestation [70]. Les souriceaux sacrifiés à 16 semaines présentaient des lésions oculaires à type de cataracte et de nécrose rétinienne plus ou moins étendue. L'analyse histologique retrouvait la présence de kystes au niveau des couches internes de la rétine (couche des cellules ganglionnaires, couche nucléaire interne), et du nerf optique, mais jamais au niveau de la choroïde, du vitré, ou du cristallin [32].

■ Modèles par injection directe intraoculaire

Les différents modèles utilisant l'injection directe de tachyzoïtes ou de kystes dans l'espace suprachoroïdien ou intrarétinien produisent une rétinopathie aiguë sans encéphalite. Ces modèles ont été utilisés chez des lapins et des singes [19, 77]. L'extrapolation des résultats chez l'homme est discutable, puisque l'atteinte oculaire humaine est le plus souvent due à la réactivation de kystes intrarétiniens.



6 Toxoplasmose expérimentale. Modèle murin, infection par injection intrapéritonéale, souche ME49.
A. Latence : kyste toxoplasmique quiescent. Architecture choroïdérienne normale autour du kyste.
B. Réactivation : kyste toxoplasmique et inflammation rétinohoroïdienne.

■ Modèles par injection intrapéritonéale

Des souris ou des hamsters ont été infectés de manière chronique par injection intrapéritonéale de kystes de souches peu virulentes (par exemple souche ME 49) [84]. L'atteinte oculaire a pu être réactivée en 15 à 30 jours chez des souris en les immunodéprimant par injection d'anticorps monoclonaux anti-CD4⁺ et anti-CD8⁺ [43]. En traitant ces souris avec des anticorps anti-interféron gamma ou anti-tumor necrosis factor (TNF) alpha, les lésions oculaires étaient beaucoup plus importantes, et les parasites plus abondants (fig 6). Les lésions observées dans ces modèles expérimentaux sont très variables, allant d'une unique zone de rétinohoroïdite bien limitée, à de vastes zones de nécrose rétinienne [80]. Ces modèles confirment le rôle majeur de l'interféron gamma dans le contrôle de l'infection et dans la formation des kystes via la conversion des tachyzoïtes en bradyzoïtes.

Des phénomènes inflammatoires autoréactifs ont été soupçonnés dans la physiopathologie des rétinohoroïdites toxoplasmiques. Ces résultats confirmeraient les données obtenues chez des patients atteints de toxoplasmose oculaire, pour lesquels des réponses lymphocytaires contre des autoantigènes rétinien ont été observées [78].

Prise en charge des toxoplasmoses congénitales en France

PRIMO-INFECTION ET GROSSESSE

Le risque de transmission de *Toxoplasma gondii* au fœtus est limité aux cas de primo-infection maternelle au cours d'une grossesse et correspond en France à 15,1 cas pour 1 000 [62]. Les quelques exceptions à cette règle sont extrêmement rares, comportant seulement environ une dizaine d'observations publiées [27, 37, 41, 51, 87, 106]. Certains de ces cas exceptionnels étaient associés à des terrains particuliers, notamment chez des patientes immunodéprimées par le VIH, ou sous corticothérapie [23, 72]. En pratique, la constatation d'une sérologie toxoplasmique positive avant le début d'une grossesse permet de rassurer une femme quant à son risque de transmettre la maladie à son fœtus.

RISQUE DE TRANSMISSION MATERNOFŒTALE SELON LE TERME

En cas de primo-infection toxoplasmique au cours de la grossesse, le risque de transmission au fœtus croît avec le terme (tableau II). Des modifications de la production locale d'interleukines pourraient avoir un rôle dans l'augmentation de la perméabilité placentaire au parasite au cours de l'évolution de la grossesse.

SÉVÉRITÉ DES MANIFESTATIONS SELON LE TERME

Dans une étude portant sur 603 grossesses, le risque de toxoplasmose symptomatique chez les fœtus infectés passait de 61 % à 13 semaines à 25 % à 26 semaines et à 9 % à 36 semaines [30]. Les infections précoces sont responsables d'atteintes cardiaques,

Tableau II. – Fréquence et sévérité de l'infection fœtale au cours des primo-infections toxoplasmiques maternelles, selon le stade de la grossesse (d'après [100]).

| | Premier trimestre | Deuxième trimestre | Troisième trimestre |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| Transmission transplacentaire | 14 % | 29 % | 59 % |
| Sévérité de l'infection fœtale | +++ | ++ | + |

cérébrales (microcéphalie, hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes, retard psychomoteur) ou oculaires majeures (microphthalmie, cataracte, vastes foyers de rétinohoroïdite), tandis que les infections plus tardives se manifestent par des signes cliniques moins importants, voire inexistant, à la naissance.

PROGRAMME FRANÇAIS DE PRÉVENTION DE LA TOXOPLASMOSE CONGÉNITALE

■ Suivi sérologique

En France, un programme national de prévention des toxoplasmoses congénitales, reposant sur des textes législatifs, a été instauré depuis 1978. Ce programme impose aux femmes un dépistage sérologique obligatoire lors de l'examen prénuptial et/ou prénatal pour les femmes enceintes [103]. Toutes les femmes séronégatives au cours de ce dépistage doivent faire l'objet d'une surveillance sérologique mensuelle jusqu'à l'accouchement, afin de diagnostiquer une séroconversion (fig 7).

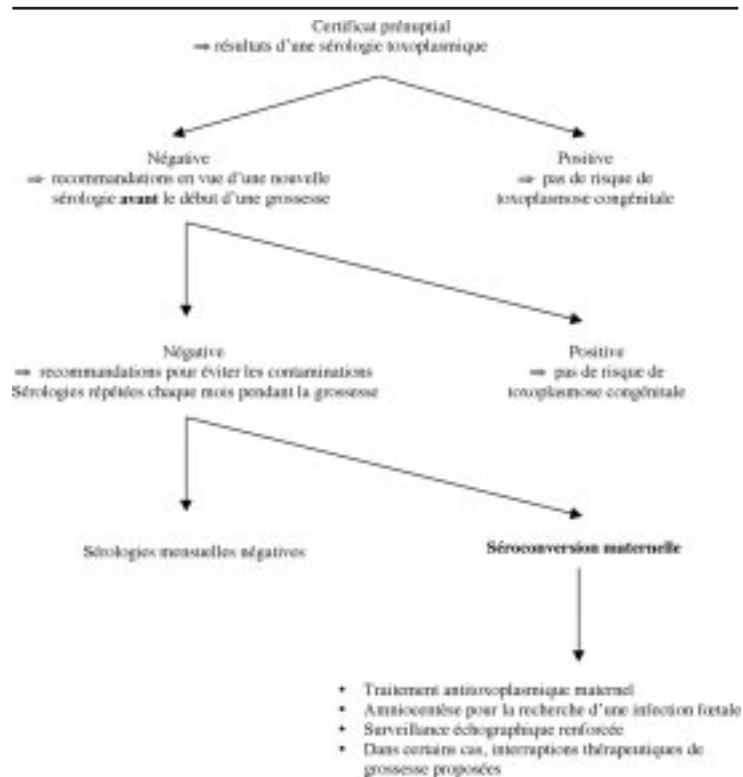
■ Prise en charge des séroconversions maternelles

En cas de séroconversion maternelle, les examens ont pour but la recherche d'une infection fœtale. Le diagnostic anténatal de toxoplasmose congénitale repose sur une amniocentèse pratiquée à partir de la 18^e semaine d'aménorrhée et au moins 4 semaines après la date présumée de l'infection maternelle. La présence du parasite dans le liquide amniotique est recherchée par *polymerase chain reaction* (PCR). Un résultat positif prouve l'infection congénitale. Une recherche de toxoplasme par inoculation à la souris est encore réalisée de manière concomitante. La sensibilité combinée des méthodes utilisées pour le diagnostic anténatal de toxoplasmose congénitale varie de 64 % à 95 % selon les séries [52, 90].

■ Prise en charge des infections fœtales

Interruption thérapeutique de grossesse

Lorsque l'infection fœtale est prouvée, la sévérité des lésions cérébrales est évaluée en recherchant des calcifications intracrâniennes et des dilatations ventriculaires à l'échographie. Devant des formes particulièrement sévères de toxoplasmose congénitale, une interruption thérapeutique de grossesse peut être proposée. L'interruption thérapeutique est particulièrement discutée lors d'infections toxoplasmiques en début de grossesse, associées quasi systématiquement à des lésions oculaires et/ou cérébrales sévères [11, 89].



7 Programme français pour la prévention des toxoplasmoses congénitales.

Traitement prénatal

La prise en charge habituelle d'une séroconversion en début de grossesse débute par la mise en route immédiate d'un traitement par spiramycine 3 g/j. En cas d'infection fœtale confirmée, la spiramycine est remplacée par l'association pyriméthamine 50 mg/j + sulfadiazine 3 g/j, jusqu'à l'accouchement (avec supplémentation

en acide folinique). Lorsque la séroconversion survient tardivement (après 28 à 32 semaines d'aménorrhée), l'association pyriméthamine-sulfadiazine peut être prescrite d'emblée.

■ Prise en charge des enfants infectés

À la naissance, une sérologie toxoplasmique (comportant la recherche d'IgM antitoxoplasmiques) est effectuée à partir du sang du cordon et des fragments placentaires sont inoculés à la souris. Une échographie transfontanellaire est réalisée, à la recherche de calcifications cérébrales et de dilatations ventriculaires.

Le schéma thérapeutique habituel repose sur la sulfadiazine 100 mg/kg/j pendant 1 an. Ce traitement est associé à la pyriméthamine 1 mg/kg/j pendant 2 à 6 mois, selon la sévérité de l'infection, puis à 0,5 mg/kg/j jusqu'à l'âge de 1 an. Une supplémentation en folates est systématique.

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DES TOXOPLASMOSES CONGÉNITALES

La fréquence et la sévérité des atteintes ophtalmologiques compliquant des toxoplasmoses congénitales varient considérablement d'une étude à l'autre, selon le mode de recrutement des patients et selon les modalités thérapeutiques pré- et postnatales éventuellement utilisées (tableau III).

■ Toxoplasmoses congénitales non traitées

Une étude prospective, comportant 18 enfants atteints de toxoplasmose congénitale n'ayant reçu aucun traitement, retrouvait des lésions choriorétiniennes chez tous les enfants suivis depuis la naissance, après un recul moyen de 11 ans [74]. Dans ce groupe, les lésions maculaires étaient présentes dans 76 % des cas (dont 23 % bilatérales). Cependant, en présence de cicatrices maculaires bilatérales, une acuité visuelle supérieure à 5/10^e était conservée sur l'un des yeux atteints, dans environ la moitié des cas. Dans ces formes « historiques », non traitées, sévères, le pronostic visuel peut être également lié au développement d'une cataracte, à un

Tableau III. – Influence du traitement pré- et postnatal sur la gravité des lésions oculaires de la toxoplasmose congénitale.

| Auteurs | Références | Année | Traitement suivi | | Enfants infectés | Lésions choriorétiniennes (%) | Lésions maculaires (% , % bilatéral) | BAV sévère ou cécité (% , % bilatéral) | Durée du suivi : total (moyenne), étendue |
|------------|------------|-------|----------------------------|----------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--|---|
| | | | Prénatal (mère) | Postnatal (enfant) | | | | | |
| Mets M | [74] | 1996 | Aucun | Aucun | 18 | 18 (100) | 13 (76 ; 23) | 9 (50 ; 28) | 160 ans (11) 3-24 |
| Couvreur J | [18] | 1985 | Aucun | P/S ⁽¹⁾ | 76 | 56 (74) | 39 (54 ; 41) | 17 (22 ; 29) | 189 ans (5) 3-10 |
| Guérina N | [49] | 1994 | Aucun | P/S/Spi ⁽²⁾ | 172 | 49 (28) | 9 (74 ; 0) ⁽¹⁰⁾ | NP | 2-11 ans |
| Villena I | [105] | 1998 | Aucun | P/S ⁽⁹⁾ | 39 | 12 (30) | 8 (20) | NP | 115 ans (3) 1-6 |
| Peyron F | [86] | 1996 | Aucun | P/S ⁽⁷⁾ | 44 | 14 (44) | 5 (11 ; 2) | NP | NP |
| | | | Aucun | P/S ⁽⁸⁾ | 18 | 2 (11) | NP | NP | NP |
| | | | P/S ⁽⁷⁾ | P/S ⁽⁷⁾ | 11 | 1 (9) | 0 | NP | NP |
| Dunn D | [30] | 1999 | P/S/Spi ⁽³⁾ | P/S ⁽⁴⁾ | 121 | 37 (31) | NP | 10 (8,3 ; 0) | (12 ans) 5-22 |
| | | | ou Spi seule | | | | | | |
| Daffos F | [30] | 1988 | P/S/Spi ⁽³⁾ | P/S ⁽⁵⁾ | 153 | 33 (21 ; 5) | NP | 8 (5,2 ; 0) | NP |
| | | | ou Spi seule | | | | | | |
| Hohlfeld P | [52] | 1989 | P/S/Spi ⁽⁶⁾ | P/S/Spi ⁽²⁾ | 15 | 2 (13) | 0 | NP | (11 mois) 3- 30 |
| | | | P/S/Spi ⁽³⁾ | P/S/Spi ⁽²⁾ | 54 | 9 (17) | 1 (1 ; 8) | 0 | (19 mois) 1-48 |
| | | | ou Spi seule (9 cas) | ou Spi seule (7 cas) | | | | | |

⁽¹⁾ Groupe A : pyriméthamine 1 mg/kg/j pendant 2 mois puis 1 mg/kg/2j pendant 10 mois + sulfadiazine 100 mg/kg/j pendant 1 an. Groupe B : pyriméthamine 1 mg/kg/j pendant 6 mois puis 1 mg/kg/2j pendant 6 mois + sulfadiazine 100 mg/kg/j pendant 1 an.

⁽²⁾ Cures alternées : pyriméthamine 0,5 à 1 mg/kg/2j + sulfadiazine 50 à 100 mg/kg/j pendant 21 jours, puis spiramycine 50 à 100 mg/kg/j pendant 4 semaines (une à cinq cures pendant la première année de vie).

⁽³⁾ Cures alternées : pyriméthamine 50 mg/j + sulfadoxine (ou sulfadiazine) 3 g/j pendant 21 jours, puis spiramycine 9 MU/j pendant 21 jours, jusqu'à l'accouchement.

⁽⁴⁾ Pyriméthamine 6 mg/5 kg/10 j + sulfadoxine 125 mg/5 kg/10 j pendant 1 an.

⁽⁵⁾ Pyriméthamine 3 mg/kg/3j + sulfadiazine 75 mg/kg/j pendant 21 jours, puis spiramycine 9 MU/j pendant 5 semaines, puis ⁽⁴⁾.

⁽⁶⁾ Spiramycine 3 g/j jusqu'à confirmation de l'infection fœtale, puis groupe A (six cas) : pyriméthamine 25 mg/10 j + sulfadoxine 500 mg/10 j + spiramycine 3 g/j jusqu'à l'accouchement, ou groupe B (neuf cas) : ⁽³⁾.

⁽⁷⁾ Pyriméthamine 1,25 mg/kg/15 j + sulfadoxine 25 mg/kg/15 j pendant 12 mois (ou jusqu'à l'accouchement en cas de traitement maternel).

⁽⁸⁾ Pyriméthamine 1,25 mg/kg/15 j + sulfadoxine 25 mg/kg/15 j pendant 24 mois.

⁽⁹⁾ Pyriméthamine 1 mg/kg/j + sulfadiazine 100 mg/kg/j pendant 12 mois.

⁽¹⁰⁾ Seules les nouvelles lésions apparues au cours du suivi sont prises en compte (soit 14 cas).

NP : non précisé.

P : pyriméthamine ; S : sulfadiazine (ou sulfadoxine) ; Spi : spiramycine.

décollement de rétine, à une phtisie du globe ou à une atrophie optique. Une autre étude d'enfants non traités montrait le doublement de l'incidence des rétinoblastomes entre la naissance et l'âge de 20 ans [67].

■ **Toxoplasmoses congénitales traitées en postnatal**

Aux États-Unis, dans une cohorte d'enfants pour laquelle la détection de la toxoplasmose congénitale avait été néonatale, traités dès la naissance par l'association pyriméthamine-sulfadiazine, 74 % présentaient des lésions chorioretiniennes. La localisation était maculaire dans 54 % des cas, mais une baisse d'acuité visuelle bilatérale n'était retrouvée que chez 29 % des enfants. Des études françaises retrouvaient des lésions chorioretiniennes dans 28 à 44 % des cas traités de manière postnatale uniquement [18, 49, 105].

■ **Toxoplasmoses congénitales traitées de manière pré- et postnatale**

La fréquence et la sévérité des manifestations ophtalmologiques rapportées dans la littérature (tableau III) sont variables et peuvent être imputées à des différences dans les modalités thérapeutiques utilisées. Dans certains cas, les traitements anténataux étaient encore limités à la spiramycine, dans d'autres séries l'association pyriméthamine-sulfadiazine était utilisée. Globalement, les pourcentages de lésions chorioretiniennes ou d'atteinte fonctionnelle sévère varient de 9 % à 31 % [52, 86, 105]. Les études rapportant les plus faibles pourcentages de lésions chorioretiniennes sont celles pour lesquelles le traitement in utero et pendant la première année de vie ont comporté l'association pyriméthamine-sulfadiazine [20].

■ **Recommandations de suivi ophtalmologique**

L'examen ophtalmologique doit être réalisé dans la période postnatale immédiate, puis avec une périodicité régulière. Nous examinons ces enfants à 3, 6, 12, 18 et 24 mois, puis tous les ans jusqu'à l'âge de 7 ans. Au cours de ces examens, des explications sont régulièrement données aux enfants et aux parents concernant les signes fonctionnels éventuels qui devraient les alerter en cas de poussée.

Les examens initiaux doivent impérativement être réalisés à l'ophtalmoscope indirect et les lésions reportées sur un schéma précis.

Toxoplasmoses d'origine acquise

RÔLE DES INFECTIONS ACQUISES PARMI LES CAS DE TOXOPLASMOSE OCULAIRE

Classiquement, la plupart des toxoplasmoses oculaires étaient considérées comme résultant d'une infection congénitale. Cependant, le rôle des infections d'origine acquise a été démontré dans de nombreux cas de toxoplasmose oculaire (tableau IV) [53]. En particulier, ces infections acquises ont été prouvées par l'observation

de toxoplasmoses oculaires chez plusieurs membres d'une même fratrie [96]. Dans certaines régions, la prévalence élevée de cas de toxoplasmose oculaire a été liée à des infections d'origine acquise. Ainsi, dans une région du sud du Brésil des lésions oculaires évocatrices de toxoplasmose étaient retrouvées chez 17,7 % de la population étudiée [47]. Au cours d'une épidémie de toxoplasmose acquise au Canada, liée à la contamination d'un réseau de distribution d'eau, parmi 100 sujets infectés, 20 ont présenté une atteinte oculaire [13].

Dans la plupart des cas, la primo-infection toxoplasmique est asymptomatique ou n'entraîne qu'un banal syndrome pseudogrippal, associé à des adénopathies. L'examen sérologique met en évidence la présence d'IgM ou une augmentation significative du titre des IgG à 3 semaines d'intervalle [81]. Au cours des toxoplasmoses d'origine acquise, les manifestations oculaires peuvent être concomitantes de l'infection ou différées, parfois des années ou des décennies après la primo-infection. Dans une série personnelle de 62 cas de toxoplasmose oculaire présumée, l'origine de l'infection était acquise dans 35,5 % des cas, congénitale dans 8 % et inconnue dans 56,5 % [9]. À partir de l'étude statistique d'épidémies de toxoplasmose acquise et des taux de prévalence des toxoplasmoses congénitales, pour certains auteurs, jusqu'à deux tiers des cas de toxoplasmose oculaire seraient d'origine acquise [45].

PRÉSENTATION CLINIQUE DES TOXOPLASMOSES OCULAIRES D'ORIGINE ACQUISE

Dans trois grandes séries de toxoplasmoses oculaires actives d'origine acquise, l'âge des patients allait de 12 à 83 ans, avec une moyenne de 56,3 ans [5, 13, 91]. L'absence de cicatrice chorioretinienne pigmentée, à proximité ou à distance du foyer actif, serait évocatrice de l'origine acquise de l'infection. Aucune différence entre les taux de récurrence des poussées de toxoplasmose oculaire n'a été rapportée, que l'infection soit d'origine acquise ou congénitale. Au cours des infections acquises, les récurrences pourraient plus fréquemment être à distance des anciens foyers, alors que ceux-ci sont habituellement satellites des lésions pigmentées au cours des toxoplasmoses congénitales. La taille des foyers serait en moyenne plus grande, supérieure à 3 ou 4 diamètres papillaires, au cours des infections acquises. Les lésions seraient plus fréquemment bilatérales au cours des toxoplasmoses congénitales [9]. Enfin, certaines uvéites intermédiaires ont été rapportées à des toxoplasmoses acquises. Dans ces cas, des foyers situés au voisinage de l'ora serrata pouvaient être non vus lors des examens initiaux [55].

Toxoplasmose oculaire : diagnostic et traitement

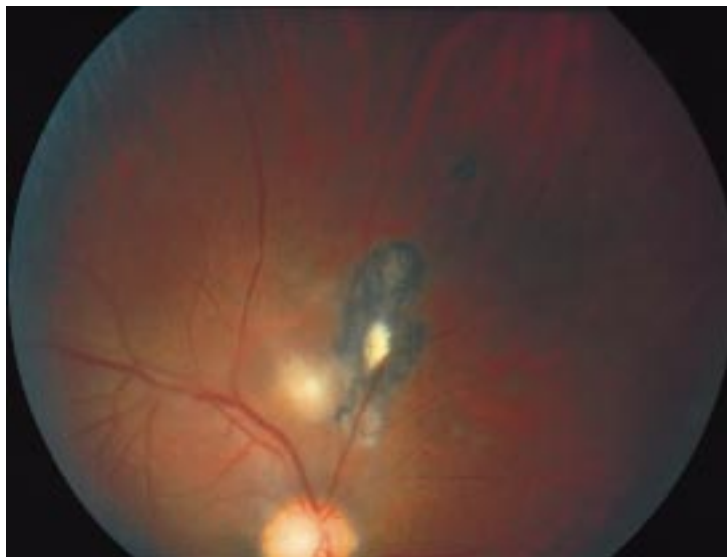
PRÉSENTATION DES FORMES TYPIQUES

Le diagnostic de toxoplasmose oculaire est présumé devant la présence d'une lésion évocatrice du fond d'œil.

Tableau IV. – Principales données de la littérature concernant la toxoplasmose oculaire d'origine acquise.

| | |
|-----------------------------------|--|
| Silveira et al (sud du Brésil) | Présence de plusieurs cas de toxoplasmose parmi les membres de fratries |
| Glasner et al (sud du Brésil) | Prévalence inhabituellement élevée de la toxoplasmose oculaire Étude épidémiologique. Fréquence des rétinoblastomes en augmentation avec l'âge : de 1 à 8 ans, 0,9 % ; après 13 ans, 21,3 % |
| Ronday et al (Hollande) | Huit patients âgés de 42 à 75 ans avec des infections récentes, IgM+ |
| Couvreux et Thulliez (France) | 49 patients : toxoplasmose maternelle exclue OU infection récente OU toxoplasmose parmi plusieurs membres d'une fratrie |
| Burnett et al (Canada) | 20 patients. Épidémie de toxoplasmose |

Ig : immunoglobulines.



8 Forme typique de toxoplasmose oculaire au fond d'œil. Foyer actif blanchâtre, satellite d'une lésion pigmentée.



9 Foyer actif de toxoplasmose oculaire avec périphlébites par contiguïté.

■ Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels sont fonction de la localisation du foyer. La baisse d'acuité visuelle peut être majeure, en cas de lésion fovéolaire, ou absente au cours de certaines lésions périphériques. Dans ces cas, les myodésopsies, liées à la hyalite, sont habituellement les premiers signes d'appel. La perception d'un scotome est également susceptible de constituer un motif de consultation. Au décours des poussées d'inflammation active, la perception persistante de corps flottants est fréquente, selon les opacités vitréennes résiduelles. La distinction entre des signes fonctionnels séquellaires et des myodésopsies, en rapport avec une poussée de toxoplasmose oculaire active, est parfois difficile, constituant un motif de consultation fréquent chez les patients sensibilisés au risque de récurrence de la maladie.

■ Uvéite antérieure

L'inflammation du segment antérieur, par contiguïté à partir de l'uvéite postérieure, est variable. Cette inflammation peut être entièrement absente ou entraîner une uvéite antérieure majeure, paraissant au premier plan des signes de la maladie. La présentation de l'uvéite antérieure est fréquemment granulomateuse, avec des précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton ». Une hypertension oculaire, secondaire à une uvéite antérieure intense, est parfois observée. En cas de retard dans la prise en charge thérapeutique, des synéchies iridocristalliniennes peuvent se constituer.

■ Hyalite

L'intensité de la hyalite doit être cotée selon une échelle standardisée [79]. L'inflammation vitréenne prédomine en regard du foyer actif de rétinochoroïdite. La hyalite est occasionnellement absente, notamment en cas de foyer profond de toxoplasmose oculaire. En cas de hyalite intense, prolongée, une membrane épitréiniennne peut se constituer, avec des brides s'insérant sur le foyer ou sa périphérie.

■ Examen du fond d'œil

Dans le cas le plus typique, un foyer de rétinochoroïdite se présente sous forme d'une lésion blanchâtre, profonde, à bords flous, fréquemment satellite d'une lésion ancienne pigmentée et/ou atrophique (fig 8). Lorsque des vaisseaux rétinienens sont situés à proximité de la lésion, une vascularite par contiguïté est la règle (fig 9). Les périphlébites sont plus fréquentes que les artérites, des hémorragies rétinienens sont parfois également observées au

voisinage du foyer. Dans certaines formes très inflammatoires, des vascularites peuvent être observées, à distance du foyer actif.

L'évolution spontanée ou sous traitement se fait vers la cicatrisation, progressant vers le centre de la lésion, pour aboutir à une lésion pigmentée et/ou atrophique (fig 10). En moyenne, le délai de cicatrisation d'un foyer actif est d'environ 3 à 4 semaines par diamètre papillaire.

■ Angiographie

La présence de clichés angiographiques permet de disposer d'images de référence pour le suivi du fond d'œil, notamment pour apprécier l'évolution lors d'une suspicion de récurrence. Non systématiquement nécessaire en cas de lésion périphérique, l'angiographie est indiquée pour les lésions du pôle postérieur. L'aspect angiographique permet d'apporter quelques éléments supplémentaires de confirmation diagnostique dans les cas atypiques. Les lésions actives sont caractérisées par un effet masque au temps précoce. Celui-ci est suivi par une hyperfluorescence, débutant à la périphérie du foyer et progressant de manière centripète au cours de la séquence angiographique (fig 11). Les vascularites par contiguïté sont visibles sous forme d'une hyperfluorescence des parois vasculaires, augmentant aux temps tardifs. Les lésions cicatricielles pigmentées entraînent un effet masque persistant. Un liseré hyperfluorescent autour des lésions est régulièrement observé. Une papillite associée est fréquente, révélée sous forme d'une diffusion précoce du colorant, suivie d'une augmentation et d'une persistance tardive de l'hyperfluorescence. Un œdème maculaire cystoïde, même à distance du foyer de toxoplasmose active, peut aussi compliquer une inflammation sévère.

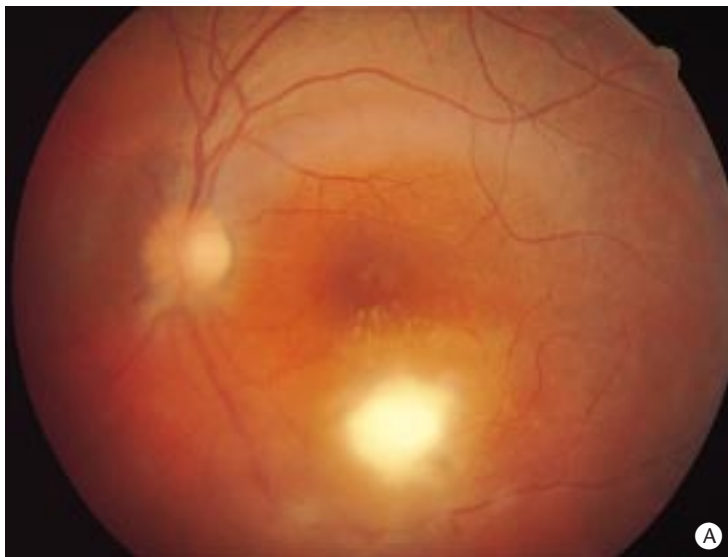
■ « Optical coherent tomography » (OCT)

L'OCT permet d'observer une coupe in vivo des lésions de toxoplasmose oculaire. Les foyers cicatriciels sont caractérisés par une atrophie rétinienne au site des lésions (fig 12). L'OCT est également utile pour détecter et pour quantifier un décollement séreux rétinien compliquant une toxoplasmose oculaire active (fig 13) ou une néovascularisation.

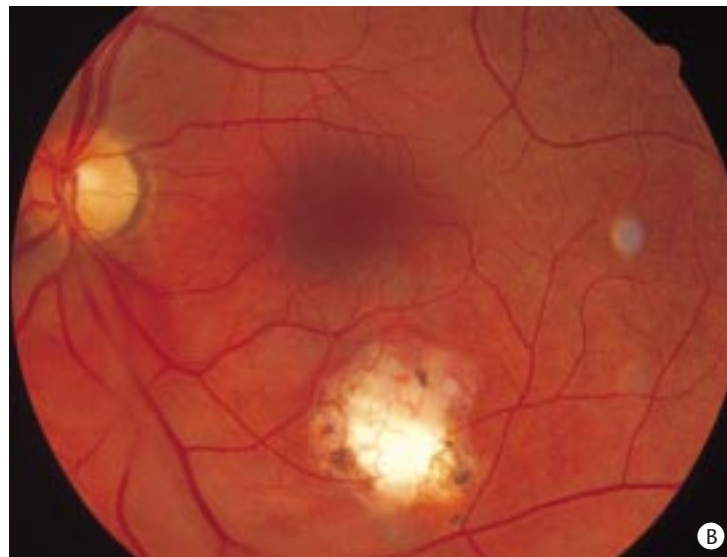
PRÉSENTATIONS RARES, ATYPIQUES OU COMPLIQUÉES

■ Neuropathie optique

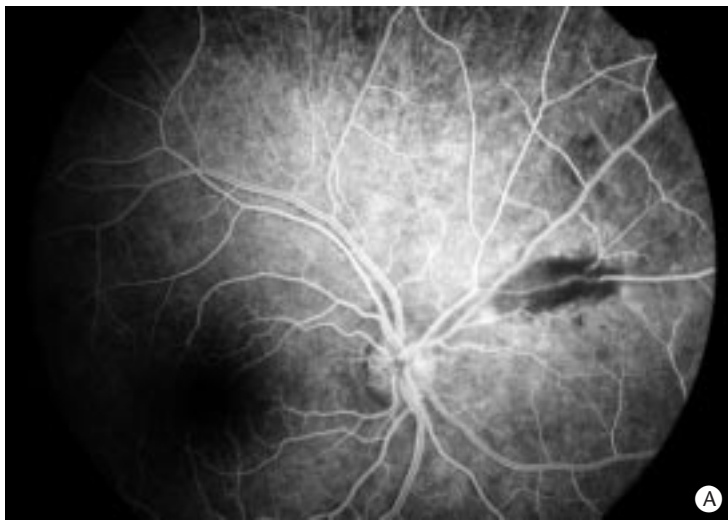
Le diagnostic de toxoplasmose oculaire est délicat devant un œdème papillaire, sans lésion chorio-rétinienne évocatrice associée. Une



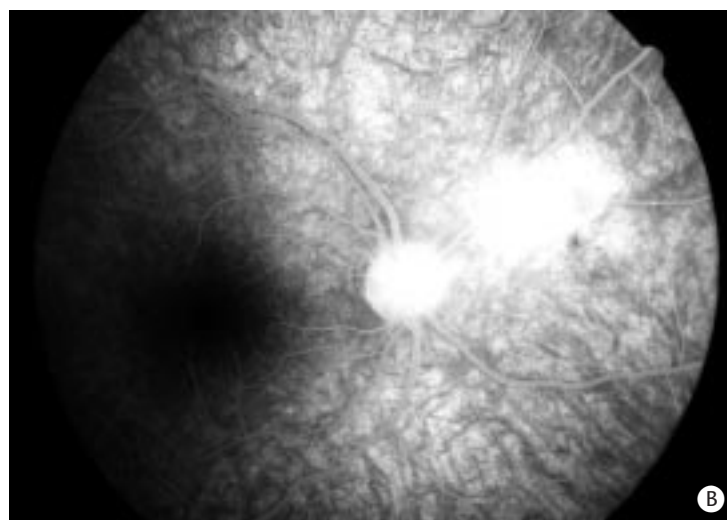
10 Évolution d'un foyer de toxoplasmose oculaire.
A. Aspect initial.



B. Aspect cicatriciel.



11 Aspect typique d'une toxoplasmose oculaire en angiographie fluorescéinique.
A. Temps précoces.



B. Temps tardifs.

lésion blanche, inflammatoire, située sur la papille, associée à une hyalite doit faire évoquer le diagnostic^[99]. Les lésions situées au bord papillaire sont responsables de scotomes de Jensen, en « doigt de gant » vers la tache aveugle.

■ Néovascularisation

Une néovascularisation sous-rétinienne peut compliquer l'évolution d'une rétinopathie toxoplasmique (fig 14)^[36, 42]. L'angiographie au vert d'indocyanine permet de visualiser la membrane néovasculaire. Parfois, la néovascularisation régresse après la disparition de l'inflammation. Dans certains cas, les membranes néovasculaires, persistantes après résolution de la phase d'inflammation active, sont accessibles à une ablation chirurgicale.

■ Occlusions vasculaires rétiniennes

Des occlusions vasculaires rétiniennes, artérielles ou veineuses, peuvent compliquer une toxoplasmose oculaire (fig 15). Le trajet des vaisseaux occlus peut être directement situé sur le foyer de toxoplasmose active ou uniquement contigu au site de la rétinopathie toxoplasmique^[44, 83, 108]. L'angiographie à la fluorescéine permet alors de confirmer l'occlusion, de préciser ses limites et ses caractéristiques. La photocoagulation de territoires ischémiques est indiquée.

■ Membranes épitréiniennes

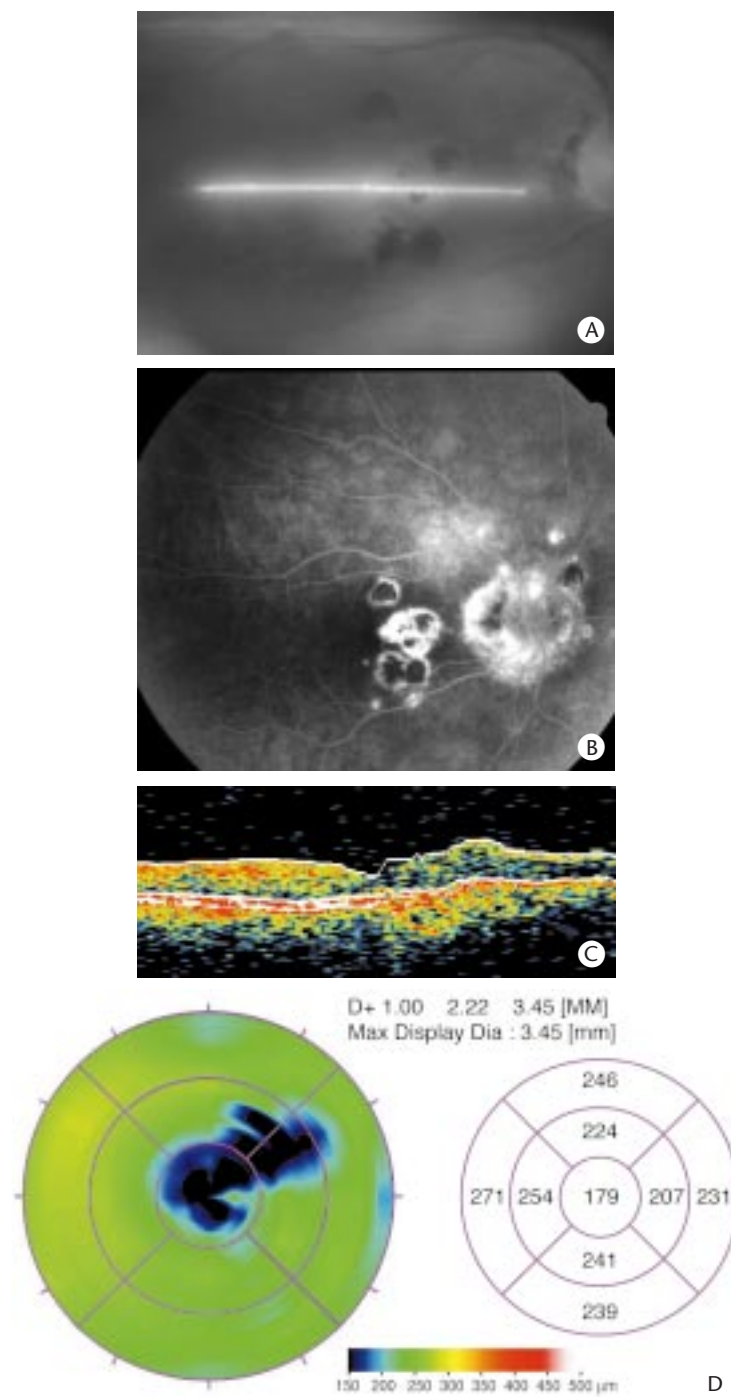
Complicant une hyalite prolongée, les membranes épitréiniennes s'insèrent sur les foyers de toxoplasmose ou à proximité de ces lésions (fig 16). Des tractions secondaires importantes peuvent entraîner des déchirures, des syndromes de traction maculaire avec métamorphopsies ou des œdèmes maculaires. Ces cas peuvent justifier une ablation chirurgicale des membranes, à distance de la phase d'inflammation active de rétinopathie toxoplasmique.

■ Décollements séreux rétinien

Le décollement séreux rétinien est une complication de foyers de rétinopathie toxoplasmique plus profonds que les cas typiques. La hyalite est fréquemment modérée. Le décollement peut s'étendre à distance du foyer et entraîner une baisse d'acuité visuelle s'il atteint la macula. Les décollements séreux sont confirmés par l'angiographie avec un hypofluorescence par effet masque aux temps précoces et un remplissage progressif hyperfluorescent à limites nettes, correspondant au décollement, aux temps tardifs (fig 13). L'OCT est particulièrement utile pour suivre la réapplication de ces décollements sous traitement.

■ Décollements de rétine

Les déchirures rétiniennes peuvent être situées à proximité des foyers actifs ou cicatriciels de rétinopathie toxoplasmique.



12 Aspect en optical coherent tomography (OCT) de foyers cicatriciels de toxoplasmose oculaire.

- A. Image de la coupe en OCT.
B. Temps tardif de l'angiographie fluorescéinique.
C. Coupe en OCT : amincissement rétinien au site de la cicatrice toxoplasmique.
D. Topographie du fond d'œil : zones d'amincissement rétinien.

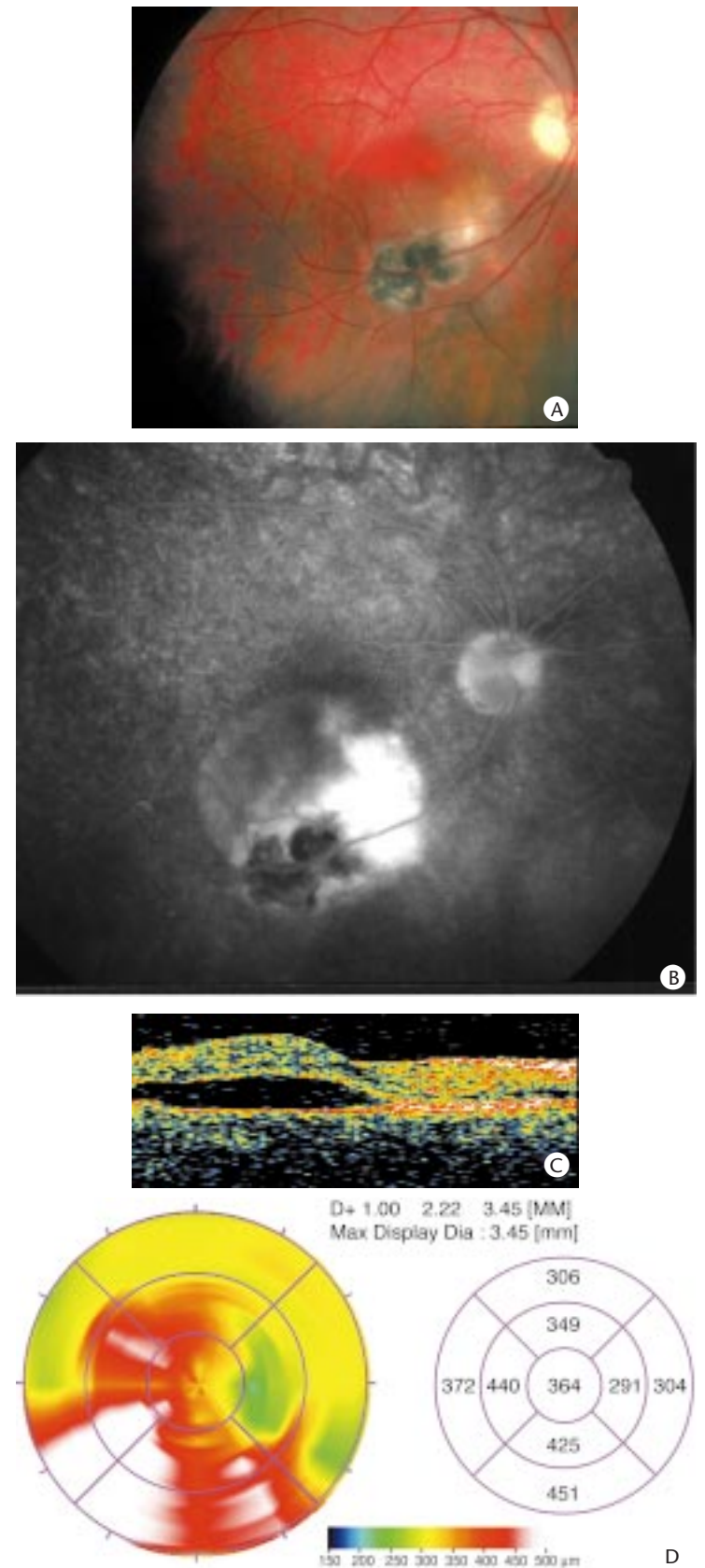
(fig 17). Dans d'autres cas, notamment après une hyalite intense et prolongée, des brides vitréennes sont responsables de déchirure ou de décollements tractionnels [6, 39].

PSEUDOTOXOPLASMOSES OCULAIRES

De nombreuses causes d'uvéite postérieure peuvent simuler une forme atypique de toxoplasmose oculaire. Certaines étiologies ci-dessous font partie des diagnostics différentiels régulièrement évoqués.

■ Infection congénitale à cytomégalo virus (CMV)

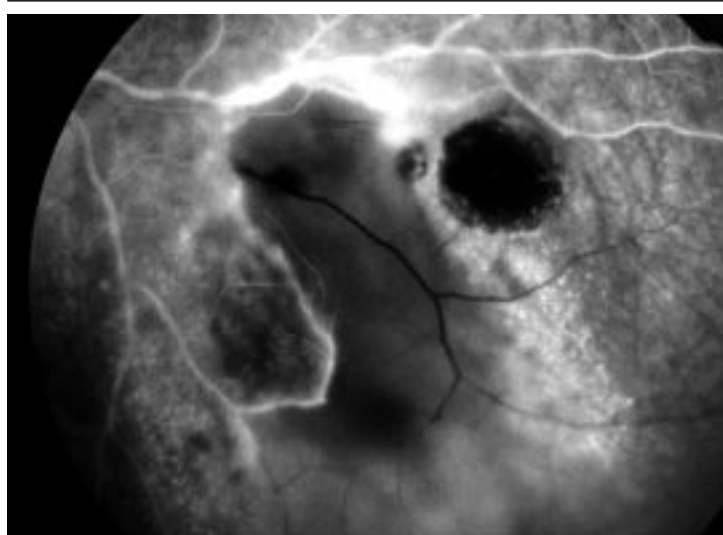
L'acronyme TORCH pour *toxoplasma rubella cytomegalovirus herpes* est utilisé par les Anglo-Saxons pour rappeler les étiologies



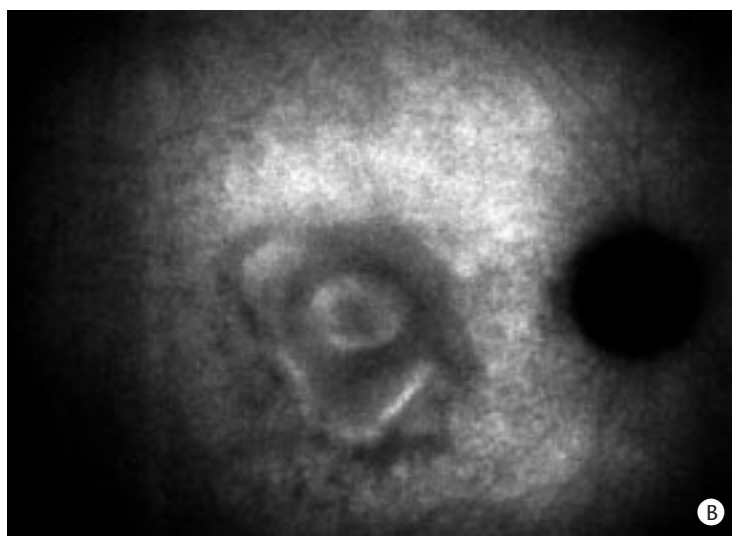
13 Aspect en optical coherent tomography (OCT) d'une toxoplasmose oculaire avec décollement séreux rétinien.

- A. Foyer actif, satellite d'une lésion ancienne pigmentée.
B. Temps tardif de l'angiographie fluorescéinique : bulle de décollement séreux rétinien.
C. Coupe en OCT : décollement séreux rétinien.
D. Topographie rétinienne.

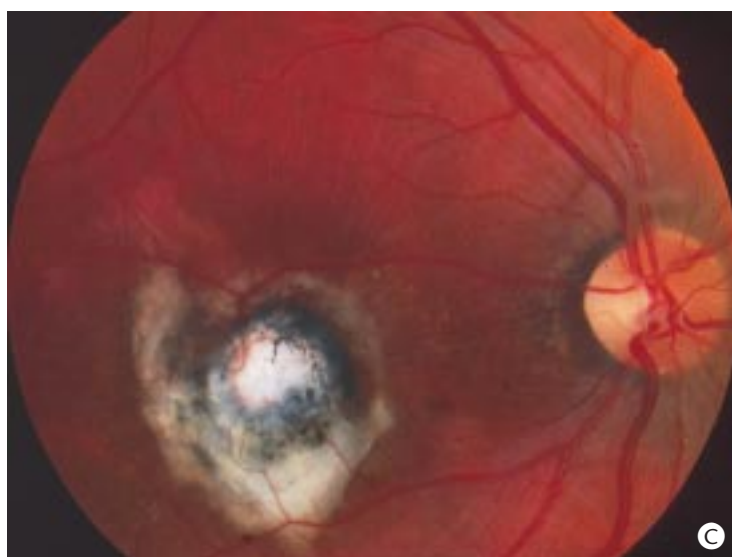
d'infections congénitales sévères. Parmi ces étiologies, l'infection congénitale à cytomégalo virus est susceptible d'entraîner des lésions



15 Toxoplasmose oculaire compliquée d'occlusion artérielle.



16 Toxoplasmose avec membrane épirétinienne.

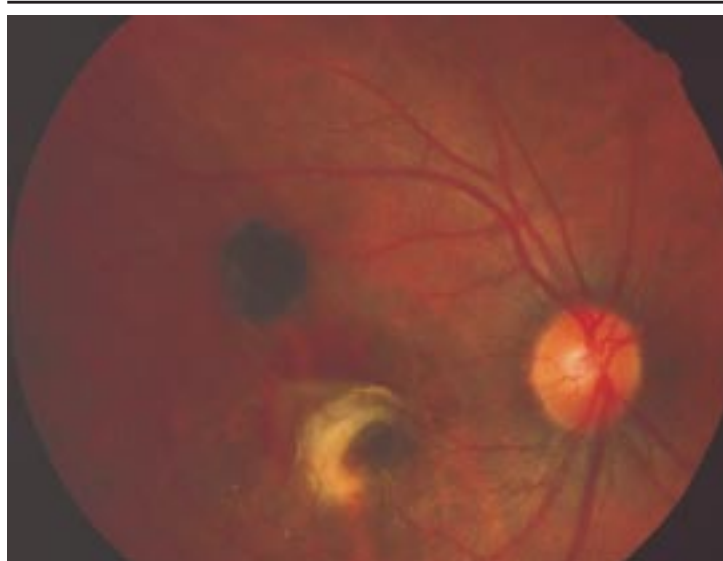


14 Toxoplasmose oculaire compliquée de néovascularisation sous-rétinienne.
A. Aspect initial : cliché couleur.
B. Aspect initial : angiographie au vert d'indocyanine.
C. Aspect cicatriciel.

maculaires, parfois comparables aux lésions de toxoplasmoses congénitales^[38].

■ **Virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV)**

L'infection à LCMV est transmise par les souris ou les hamsters. L'infection congénitale est responsable de manifestations



17 Déchirure maculaire à proximité d'une cicatrice de rétinohoréïdite toxoplasmique.

pseudotoxoplasmiques, avec hydrocéphalies, calcifications cérébrales et vastes lésions du fond d'œil, généralement bilatérales [73]. Des cas plus tardifs avec manifestations oculaires isolées ont également été décrits [12].

■ **Toxocarose**

Liée à une infection par un nématode, *Toxocara canis*, les manifestations de la toxocarose sont habituellement assez facilement distinguables des toxoplasmoses oculaires. La localisation primaire de la lésion peut être intravitréenne, intra- ou sous-rétiniennne. La hyalite est souvent beaucoup plus intense qu'au cours des toxoplasmoses oculaires. L'évolution habituelle non traitée est vers une croissance majeure de la hyalite, avec réactions tractionnelles vitrorétiniennes à partir de la lésion.

■ **Uvéites postérieures liées à des infections bactériennes**

Des cas exceptionnels d'uvéite postérieure liée à des infections bactériennes peuvent simuler une toxoplasmose oculaire atypique. Des formes de choréïdite syphilitique, liées à la maladie de Lyme, à la tuberculose pourraient simuler une toxoplasmose oculaire. Par ailleurs, les manifestations oculaires de la maladie des griffes du chat sont responsables d'une neurorétinite, avec exsudats évoluant vers un aspect évocateur d'étoile maculaire. Ce tableau est parfois susceptible d'être confondu avec un foyer interpapillomaculaire de toxoplasmose oculaire.

■ **Uvéites postérieures non infectieuses**

Des granulomes sarcoïdiques, en particulier péripapillaires, peuvent simuler une toxoplasmose oculaire. Une rétinite liée à une maladie de Behçet peut également être confondue avec une toxoplasmose, en particulier lorsqu'une hyalite dense masque les détails de l'examen du fond d'œil.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic de toxoplasmose oculaire est essentiellement clinique. Étant donné la prévalence des anticorps antitoxoplasmiques en France, la sérologie est un examen de faible spécificité pour le diagnostic d'une toxoplasmose oculaire. En revanche, sa sensibilité est de 100 %, à l'exception des syndromes très rares entraînant un déficit de la production d'Ig. En dehors de ces cas, une sérologie toxoplasmique négative élimine donc une toxoplasmose oculaire.

En cas de doute diagnostique, l'analyse de l'humeur aqueuse peut contribuer au diagnostic de toxoplasmose oculaire.

■ **Sang périphérique**

Sérologie

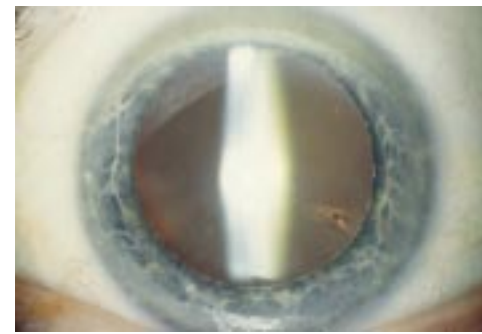
L'étude combinée des IgG et des IgM, permet généralement d'apprécier le caractère ancien ou récent de l'infection par *Toxoplasma gondii*. Les techniques de dépistages sont l'*enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa), l'hémagglutination, et l'immunofluorescence indirecte. Des techniques complémentaires (agglutination différentielle, ELIFA, mesure de l'avidité des IgG, *western blot*), peuvent contribuer à préciser la date d'une séroconversion, notamment pendant la grossesse [21].

« Polymerase chain reaction » (PCR)

La recherche directe du parasite dans le sang par une technique d'amplification de l'acide désoxyribonucléique (ADN) n'a pas d'intérêt en pratique courante, sauf dans des cas exceptionnels de toxoplasmoses graves, chez des patients à des stades avancés d'immunodépression [104].

■ **Humeur aqueuse**

Dans certaines circonstances, notamment devant des rétinopathies atypiques compatibles avec une toxoplasmose



18 Ponction de chambre antérieure compliquée. Impact de l'aiguille sur la cristalloïde antérieure.

oculaire, l'étude de l'humeur aqueuse peut contribuer au diagnostic. La ponction de chambre antérieure (PCA) permet un prélèvement de 0,2 à 0,3 mL d'humeur aqueuse. Les risques associés à la PCA sont faibles, mais une plaie de la capsule antérieure du cristallin reste possible, notamment chez un patient jeune, en cas de mouvement brutal intempestif lors de la ponction (fig 18). Ses indications doivent donc être limitées aux cas où un doute diagnostique est présent, lorsque les résultats sont susceptibles d'influencer une décision thérapeutique.

Coefficient de Desmots

Le coefficient de Desmots correspond au rapport IgG anti-*Toxoplasma gondii*/IgG totales dans l'humeur aqueuse sur le rapport IgG anti-*Toxoplasma gondii*/IgG totales dans le sang. Ce double rapport permet de comparer la charge immunitaire de l'humeur aqueuse par rapport à la charge immunitaire du sang.

On estime qu'il existe une synthèse locale d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* traduisant une infection intraoculaire, lorsque ce rapport est supérieur à 3 [24]. Lorsque ce rapport est inférieur à 2, la production locale d'anticorps n'est pas démontrée, sans qu'une toxoplasmose oculaire ne puisse être éliminée. Une valeur entre 2 et 3 du coefficient de Desmots est douteuse pour affirmer une production locale d'anticorps. Une première étude portant sur 1 035 cas de rétinopathie pour lesquels une origine toxoplasmique était cliniquement suspectée, retrouvait un coefficient supérieur à 2 dans 34 % des cas [25]. Grâce à l'amélioration des techniques de détection des anticorps, la sensibilité actuelle de la méthode est estimée à 70 % et sa spécificité est proche de 100 % [65].

Le coefficient peut être faussement négatif dans les circonstances suivantes :

- toxoplasmose généralisée avec un taux d'anticorps circulants élevé ;
- importante réaction inflammatoire intraoculaire avec une rupture massive de la barrière hématoaqueuse ;
- phase précoce de la toxoplasmose oculaire.

Pour que la sensibilité de la technique soit optimale, il n'est donc pas recommandé d'effectuer la ponction de chambre antérieure avant 2 à 3 semaines d'évolution d'une rétinopathie.

Le coefficient de Desmots reste la technique de référence pour le diagnostic biologique de la toxoplasmose oculaire.

Autres techniques : recherche des IgA, « western blot », PCR

La recherche d'IgA spécifiques dans l'humeur aqueuse a été proposée pour améliorer la sensibilité de la détection d'une production locale d'anticorps spécifiques.

Le *western blot* permettrait également de mettre en évidence la synthèse locale d'anticorps antitoxoplasmique, en comparant les immunoblots du sérum et de l'humeur aqueuse. Une synthèse locale est affirmée en cas de différence de profils de bandes entre l'humeur aqueuse et le sérum [66].

Dans quelques cas, la présence du parasite dans l'humeur aqueuse a pu être affirmée par la détection de l'ADN de *Toxoplasma gondii* amplifié par PCR [10]. Selon les études, entre 31 % et 46 % des

Tableau V. – Principales molécules utilisées dans le traitement de la toxoplasmose oculaire.

| Molécules | Posologies usuelles | Principaux effets secondaires | Contre-indications | Remarques |
|---------------|--|---|--|--|
| Pyriméthamine | 50 mg/j (enfant 1 mg/kg/j) | anémie macrocytaire leucopénie, thrombopénie | allergie au produit | NFS tous les 10 jours |
| Sulfadiazine | 3-4 g/j (enfant 50 mg/kg/j) | toxidermie (syndrome de Lyell) anémie, neutropénie thrombopénie cristalline | allergie aux sulfamides déficit en G6PD insuffisance rénale ou hépatique sévère | maintenir une diurèse alcaline 2 L/j prévenir du risque de toxidermie |
| Clindamycine | 600-1 200 mg/j en injections sous-conjonctivales 50 mg/injection | diarrhée colite pseudomembraneuse | allergie aux lincosamides | prévenir du risque de diarrhée |
| Cotrimoxazole | 480 mg/j | toxidermie (syndrome de Lyell) anémie, neutropénie, thrombopénie | allergie aux sulfamides déficit en G6PD | |
| Atovaquone | 1 500 mg/j | nausées, vomissements | intolérance au produit | molécule kysticide |
| Azithromycine | 250 mg/j | urticaire œdème de Quincke | allergie aux macrolides galactosémie congénitale | ne pas associer aux alcaloïdes de l'ergot de seigle |

NFS : numération-formule sanguine ; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

échantillons d'humeur aqueuse étaient positifs en PCR [7, 22]. En revanche, chez les patients immunodéprimés, la technique de PCR pourrait être plus sensible que la recherche d'une production locale d'anticorps. Certains auteurs proposent une combinaison des techniques disponibles pour améliorer la sensibilité globale de l'analyse de l'humeur aqueuse. Une étude combinée de ces techniques retrouvait une sensibilité de 65 % pour la production intraoculaire d'IgG, de 52 % pour la production d'IgA et de 27 % pour la PCR [92]. La sensibilité globale de la combinaison des tests (au moins un test positif) était de 91 %.

TRAITEMENT

Les objectifs du traitement de la toxoplasmose oculaire devraient être les suivants :

- tolérance satisfaisante (et absence de contre-indication) ;
- raccourcissement du délai de retour à un œil non inflammatoire ;
- réduction de la taille finale de la cicatrice rétinocoroïdienne ;
- effet kysticide, permettant la prévention des récidives.

En fait, aucune des molécules actuellement disponibles (et aucune association de molécules), ne permet aujourd'hui de répondre à ce cahier des charges. Malgré la fréquence de la toxoplasmose oculaire, la plupart des études thérapeutiques réalisées n'ont pas été de type randomisé, prospectif. Les méthodes thérapeutiques proposées en première intention restent donc anciennes, et leurs indications sont le plus souvent non validées de manière statistiquement rigoureuse.

La durée du traitement doit être fonction de l'évolution, avec un arrêt du traitement lorsque le retour à un état suffisamment non inflammatoire est obtenu. La durée de l'inflammation autour d'un foyer de rétinocoroïdite toxoplasmique est fonction de sa taille, empiriquement, de 3-4 semaines par diamètre papillaire.

Le processus de cicatrisation des foyers est centripète. Lorsqu'un traitement a été prescrit, celui-ci peut être interrompu à partir de l'obtention d'une couronne cicatricielle à la périphérie du foyer.

■ Méthodes

Molécules antiparasitaires (tableau V)

La pyriméthamine et la sulfadiazine sont les molécules antitoxoplasmiques de référence. Leur mode d'action est synergique, bloquant la synthèse des acides nucléiques du parasite, par inhibition du métabolisme de l'acide folique. Ces molécules sont actives sur les tachyzoïtes, mais n'ont pas d'efficacité sur les bradyzoïtes. Le cotrimoxazole a un mode d'action comparable, avec

une activité moindre sur le métabolisme de l'acide folique de *Toxoplasma gondii* [82]. La clindamycine agit également sur les tachyzoïtes. L'azithromycine a aussi été proposée dans le traitement de la toxoplasmose oculaire [93]. La molécule est active contre les tachyzoïtes, mais son action in vitro sur les bradyzoïtes semble très limitée in vivo. L'atovaquone semble aujourd'hui la molécule ayant un des meilleurs potentiels d'action in vivo, tant sur les tachyzoïtes que sur les bradyzoïtes [3, 85].

Le traitement classique antitoxoplasmique, par pyriméthamine et sulfadiazine, se caractérise par ses effets secondaires fréquents. Une supplémentation en folates doit être systématiquement associée (acide folinique, 25 mg per os, 2 fois par semaine). Les complications redoutées sont surtout immunoallergiques, essentiellement cutanées ou hématologiques. Une surveillance de la numération-formule sanguine tous les 7-10 jours est donc indiquée sous traitement. Une diurèse suffisante doit être assurée, si possible alcaline, pour prévenir le risque de précipitation urinaire de la sulfadiazine. Les patients doivent être informés des risques du traitement et une interruption doit être recommandée en cas de survenue de manifestations cutanées.

La clindamycine peut être proposée en tant qu'alternative aux sulfamides, en association avec la pyriméthamine. Ses effets secondaires sont essentiellement digestifs, entraînant dans les cas les plus graves des colites pseudomembraneuses. La clindamycine a également été proposée en injections périoculaires [17]. La posologie était de 50 mg par injection, quotidiennement pendant 5 jours, puis 2 fois/semaine.

Corticothérapie

Le but des corticoïdes est la limitation de la réaction inflammatoire, vitréenne ou périlésionnelle, associée aux foyers de rétinocoroïdite toxoplasmique [4]. Leur utilisation ne peut être proposée que sous traitement antiparasitaire en cours, de préférence débuté 48 heures auparavant. La posologie de la corticothérapie est variable selon l'intensité de la réaction inflammatoire et la localisation du foyer. Dans les cas habituels, celle-ci est débutée à 0,5 mg/kg/j de prednisone, avec une décroissance progressive. Dans certains cas particulièrement sévères avec risque immédiat pour la fonction visuelle, la corticothérapie peut être proposée en bolus intraveineux de 500 mg de méthylprednisolone, relayés par la prednisone per os.

■ Indications

Selon la localisation

La localisation des lésions est l'élément déterminant essentiel de la décision thérapeutique devant une toxoplasmose oculaire. Un sondage auprès d'experts confirmait que l'indication d'un traitement

était quasi unanime en cas de lésion maculaire ou péri-maculaire, tandis que des décisions d'abstention thérapeutique étaient majoritaires en cas de localisation périphérique^[33]. Nous traitons systématiquement tout foyer situé à moins de 2 diamètres papillaires du point de fixation, ou à moins de 1 diamètre papillaire du bord papillaire en temporal, ou à moins de 0,5 diamètre papillaire en nasal du bord de la papille. Sauf cas particuliers, notamment en cas de réaction inflammatoire vitréenne majeure, nous ne traitons pas les foyers périphériques à partir des arcades vasculaires.

Par ailleurs, les indications thérapeutiques sont modulées selon l'inflammation vitréenne, la taille du foyer et surtout la tolérance aux traitements.

Selon le terrain

• Allergies

Les réactions d'intolérance mineure, sensibles aux thérapeutiques adjuvantes, doivent être distinguées des réactions immunoallergiques vraies, justifiant l'arrêt du traitement classique.

En cas d'allergie aux sulfamides, la clindamycine est utilisable, en association avec la pyriméthamine. Dans d'autres cas, lorsque l'indication du traitement est absolue, le recours à des molécules n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication (azithromycine, atovaquone) peut être discuté.

• Immunodéprimés

Avant l'avènement des thérapeutiques antirétrovirales hautement actives, la toxoplasmose oculaire était une complication fréquente de l'infection par le VIH, quasi exclusivement observée chez des patients présentant moins de 50 lymphocytes CD4⁺/mm³. Les foyers étaient fréquemment nécrotiques, multifocaux ou extensifs, parfois bilatéraux^[16]. L'association à une toxoplasmose cérébrale était retrouvée dans 29 % des cas et des co-infections rétinienne avec le CMV étaient fréquentes. Le diagnostic différentiel entre rétinite à CMV et toxoplasmose oculaire de l'immunodéprimé était souvent difficile, en l'absence de cicatrices chorioretiniennes « classiques » adjacentes des foyers actifs^[54].

Chez les patients immunodéprimés, présentant une toxoplasmose oculaire, l'indication thérapeutique antiparasitaire est systématique. Les corticoïdes sont déconseillés. Un traitement antiparasitaire doit être poursuivi à doses d'entretien (demi-dose), tant qu'une

restauration immunitaire suffisante n'est pas obtenue. La zidovudine (utilisée pour le traitement de l'infection par le VIH) est susceptible d'avoir une action antagoniste avec la pyriméthamine, cette association est donc déconseillée.

• Toxoplasmose oculaire chez la femme enceinte

La présence d'un foyer de toxoplasmose oculaire active chez une femme enceinte n'expose pas le fœtus à un risque de toxoplasmose congénitale, sauf en cas de primo-infection maternelle.

De manière générale, au cours de la grossesse, seuls les cas avec menace immédiate de la fonction visuelle doivent justifier un traitement. Dans ces indications thérapeutiques impératives, à partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'association classique pyriméthamine-sulfadiazine-corticoides peut être utilisée. Au cours du premier trimestre, les cas extrêmes, nécessitant un traitement urgent, peuvent être traités par injections locales de clindamycine.

• Nouveau-né

Les toxoplasmoses congénitales relèvent d'un traitement antitoxoplasmique systématique pendant une durée de 1 an, y compris lorsque le fond d'œil est normal (cf supra). Les foyers de rétinopathie active, détectés lors de l'examen néonatal, peuvent nécessiter l'adjonction d'une corticothérapie transitoire.

• Sujets âgés

La toxoplasmose oculaire du sujet âgé est non exceptionnelle^[68]. La présentation des foyers est fréquemment atypique, avec des lésions de taille supérieure à 3 diamètres papillaires, parfois multifocales ou diffuses. Des formes sévères peuvent être confondues avec une nécrose rétinienne d'origine virale^[63]. Dans ces cas, le caractère extensif des lésions justifie un traitement, dont la durée doit souvent être prolongée.

• Toxoplasmose oculaire en zone tropicale

Les formes acquises de toxoplasmose oculaire des régions tropicales du globe, notamment au Brésil, sont particulièrement sévères. Dans ces cas, les indications thérapeutiques peuvent être élargies, au-delà des localisations justifiant habituellement un traitement. L'objectif thérapeutique est la prévention de l'évolution vers une forme extensive de toxoplasmose oculaire.

Références

- Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by *Toxoplasma gondii* in pregnant women from a regional population in the UK. *J Infect* 1998; 36 : 189-196
- Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, Dumazaubrun C, Thulliez P et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. *Bull Epidemiol Hebd* n° 51 : 1996; 227-229
- Araujo FG, Huskinson-Mark J, Remington JS. In vitro and in vivo activities of the hydroxyaphthoquinone 566C80 against the cyst form of *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 : 326-330
- Bosch-Driessen EH, Rothova A. Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 : 858-860
- Bosch-Driessen EH, Rothova A. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1999; 128 : 421-425
- Bosch-Driessen LH, Karimi S, Stilma JS, Rothova A. Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2000; 107 : 36-40
- Bou G, Figueroa M, Marti-Belda P, Navas E, Guerrero A. Value of PCR for detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37 : 3465-3468
- Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. *Lancet* 1997; 350 : 173-177
- Brézin AP, Cisneros B. Congenital and acquired infection in ocular toxoplasmosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40 : 5383
- Brézin AP, Eqwuagu CE, Silveira C, Thulliez P, Martins M, Mahdi R et al. Analysis of aqueous humor in ocular toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1991; 324 : 699
- Brézin AP, Kasner L, Thulliez P, Li Q, Daffos F, Nussenblat RB et al. Ocular toxoplasmosis in the fetus: immunohistochemistry analysis and DNA amplification. *Retina* 1994; 14 : 19-26
- Brézin AP, Thulliez P, Cisneros B, Mets MB, Saron MF. Lymphocytic choriomeningitis virus chorioretinitis mimicking ocular toxoplasmosis in two otherwise normal children. *Am J Ophthalmol* 2000; 130 : 103-105
- Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton JL, King A, Werker D, Bowie WR. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology* 1998; 105 : 1032-1037
- Carruthers VB, Giddings OK, Sibley LD. Secretion of micronemal proteins is associated with toxoplasma invasion of host cells. *Cell Microbiol* 1999; 1 : 225-235
- Cerqueira RL, Kawarabayashi M, Guimaraes AC, Nakamura PM, Ferraz SN, Pinto PL et al. Santo Inacio revisited: protozoan diseases in an isolated village in northeastern Brazil after twenty years. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 : 736
- Cochereau-Massin I, Lehoang P, Lautier-Frau M, Zerdoun E, Robinet M, Marcel P et al. Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol* 1992; 114 : 130-135
- Colin J, Harie JC. Chorioretinites présumées toxoplasmiques : étude comparative des traitements par pyriméthamine et sulfadiazine ou clindamycine. *J Fr Ophtalmol* 1989; 12 : 161-165
- Couvreur J, Desmonts G, Aron-Rosa D. Le pronostic oculaire de la toxoplasmose congénitale : rôle du traitement. *Sem Hôp Paris* 1985; 61 : 1734-1737
- Culbertson WW, Tabbara KF, O'Connor GR. Experimental ocular toxoplasmosis in primates. *Arch Ophthalmol* 1982; 100 : 321-323
- Daffos F, Forestier F, Capelle-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318 : 271-275
- Dannemenn BR, Vaughan WC, Thulliez P, Remington J. Differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 1990; 28 : 1928-1933
- DeBoer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, Rothova A, de Jong PT, Baarsma GS et al. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121 : 650-658
- D'Ercole C, Boubli L, Franck J, Casta M, Harle JR, Chagnon C et al. Recurrent congenital toxoplasmosis in a woman with lupus erythematosus. *Prenat Diagn* 1995; 15 : 1171-1175
- Desmonts G. Definitive serological diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1966; 76 : 839-851
- Desmonts G. Toxoplasmose oculaire. Étude épidémiologique (bilan de 2030 examens d'humeur aqueuse). *Arch Ophtalmol* 1973; 33 : 87-102
- Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; 290 : 1110-1116
- Desmonts G, Couvreur J, Thulliez P. Congenital toxoplasmosis. 5 cases of mother-to-child transmission of pre-pregnancy infection. *Presse Méd* 1990; 19 : 1445-1449
- Dobrowolski JM, Sibley LD. Toxoplasma invasion of mammalian cells is powered by the actin cytoskeleton of the parasite. *Cell* 1996; 84 : 933-939

