



HAL
open science

Toxoplasmose oculaire : actualités thérapeutiques et étude rétrospective des cas de 1992 à 2003 dans le service d'ophtalmologie du CHU de Grenoble

Caroline Delvallée, Véronique Jaccoud

► To cite this version:

Caroline Delvallée, Véronique Jaccoud. Toxoplasmose oculaire : actualités thérapeutiques et étude rétrospective des cas de 1992 à 2003 dans le service d'ophtalmologie du CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2004. dumas-01715053

HAL Id: dumas-01715053

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01715053>

Submitted on 22 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004

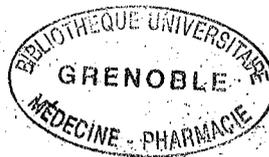
N° : 7013

TOXOPLASMOSE OCULAIRE :

ACTUALITES THERAPEUTIQUES ET ETUDE
RETROSPECTIVE DES CAS DE 1992 A 2003 DANS LE
SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DU CHU DE
GRENOBLE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT



CAROLINE DELVALLEE

VERONIQUE JACCOUD

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mme Renée GRILLOT

Membres :

Mme Laurence CLAVEYROLAS-BOUILLET

Mr Hervé PELLOUX

Mme Claudine PINEL

Mr François SERRATRICE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
 FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE
 Vice-Doyen : M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	(Emérite)
CALOP	Jean	Pharmacie Galénique et Bio-Technique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Organique
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie/Microbiologie/Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique Pharmacie et Génétique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie-Analytique-Bromatologie
RIBUOT	Christophe	Pharmacologie Cardio-Vasculaire
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
---------	---------	--------------------

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharma. Clinique et Biotech.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRUGERE	Jean-François	Parasitologie
BURMEISTER	Wilhelm	Physique ou Virologie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie Moléculaire Structurale
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie C
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Bactériologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie et Virologie Clinique
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie C
KRIVOBOK	Serge	Botanique-Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PERA	Marie-Hélène	Chimie Organique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RICHARD	Jean-Michel	Chimie Toxico.Ecotox
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens.Physique/Rech.Biochimie
TAILLANDIER	Georges	Chimie Organique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques
VILLET	Annick	Chimie Analytique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROULTABOUL Christel Chimie Générale

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004

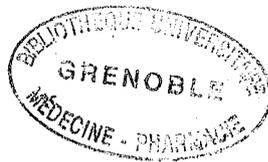
N° :

TOXOPLASMOSE OCULAIRE :

ACTUALITES THERAPEUTIQUES ET ETUDE
RETROSPECTIVE DES CAS DE 1992 A 2003 DANS LE
SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DU CHU DE
GRENOBLE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT



CAROLINE DELVALLEE

VERONIQUE JACCOUD

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mme Renée GRILLOT

Membres :

Mme Laurence CLAVEYROLAS-BOUILLET

Mr Hervé PELLOUX

Mme Claudine PINEL

Mr François SERRATRICE

REMERCIEMENTS DE CAROLINE ET VERONIQUE

Au Professeur Renée GRILLOT,

Pour nous avoir donné goût à la parasitologie par des cours toujours dynamiques, captivants et magnifiquement illustrés par des photographies si criante de vérité. Pour sa gentillesse et sa disponibilité au près de ses étudiants, et enfin pour avoir accepté la présidence de notre jury de thèse.

Au Docteur Laurence CLAVEYROLAS-BOUILLET,

Pour avoir réussi à faire un trou dans son emploi du temps très chargé, pour avoir si cordialement répondu à nos questions d'ordre médical et ophtalmologique, pour nous avoir permis l'accès aux dossiers cliniques des patients atteints de toxoplasmose oculaire et pour avoir accepté de juger ce travail.

Au Docteur Hervé PELLOUX,

Pour avoir accepter de faire parti de notre jury de thèse en qualité de passionné de la toxoplasmose et de biologiste averti sur le diagnostic de cette parasitose.

A notre directrice de thèse Claudine PINEL,

Pour nous avoir proposé ce passionnant sujet de thèse et pour nous avoir aiguillées tout au long de ce travail. Pour sa gentillesse et sa douceur, pour ses nombreux encouragements et son éternel optimisme dans nos moments de doute.

Au Docteur en Pharmacie François SERRATRICE,

Pour son éternelle bonne humeur, son énergie inépuisable, sa perpétuelle soif d'enseigner, pour tout le cœur qu'il met dans son métier de pharmacien des hôpitaux et enfin pour avoir accepté de faire parti de ce jury avec autant d'intérêt et d'enthousiasme.

REMERCIEMENTS DE CAROLINE

A Véronique,

Pour avoir choisi de se lancer avec moi dans cette aventure. Pour son obstination et sa détermination qui ont été fort utiles pour arriver au bout, pour avoir su me réveiller quand j'avais tendance à m'endormir sur mes lauriers. Pour notre amitié qui est allée en grandissant tout au long de nos années d'étude et qui je l'espère durera encore de nombreuses années.

A mes parents,

Pour tenter de leur dire tout mon amour et ma reconnaissance non seulement pour avoir été un soutien au cours de ses six longues années d'études mais aussi pour être un soutien au quotidien. A toi, maman, pour m'avoir donné le goût des études et pour ton amour sans limite (y compris dans les courses). A toi, papa, pour m'avoir donné la passion de la biologie et de la science malgré des moments d'apprentissages difficiles (notamment de calcul mental).

Enfin à tous les deux, MERCI POUR TOUT.

A mon fiancé, Gilles,

Pour son amour et son soutien de tous les jours. Pour sa patience et sa tolérance durant ses longs moments de solitude face à la console. Pour tout ce qu'il est, pour sa générosité, sa tendresse, son humour et parfois son sale caractère qui sont autant de sources de bonheur. Enfin pour avoir décidé de me garder à ses côtés pour le reste de sa vie.

A mon frère et ma sœur,

Pour avoir mis de l'humour dans notre vie (volontairement ou involontairement). Pour notre complicité qui je l'espère durera toute notre vie.

A ma famille,

Pour leur soutien, leur amour et leur humour qui ont toujours été pour moi une source de joie et de bonheur immense.

A ceux qui me manquent,

A toi, papi, je voudrais dédier ce travail qui conclut mes études d'apothicaire.
A toi, Isabelle, avec qui j'aurais tant aimé partager cet instant.

A mes amis,

Pour leur soutien avant, pendant et je l'espère après mes études. Pour leur bonne humeur et leur amitié toujours sincère.

A mes professeurs, du primaire à l'université,

Pour m'avoir donné l'envie de poursuivre mes études et pour tous les efforts qu'ils déploient jour après jour pour que d'autres aient les même envies que moi.

REMERCIEMENTS DE VERONIQUE

A Caroline,

Pour avoir été tout d'abord une camarade de chambre pendant le week-end d'intégration, puis une binôme de TP très efficace et pas trop maladroite, une voisine en cours agréable et pas trop bavarde, une colocataire de courte durée accueillante et pas trop envahissante, et enfin une collaboratrice de thèse difficile à démarrer mais très performante une fois lancée. Pour avoir été une partenaire toujours souriante et de bonne humeur pendant ces six ans d'université, qui a la même façon de penser que moi tout en l'exprimant de manière inverse ce qui a occasionné nombreux discours de sourd amusants. Et surtout, pour être devenue une de mes meilleures amies et qui le restera, je l'espère, au fil du temps et de nos années d'exercice.

A mes parents,

Pour m'avoir permis de suivre ces études de Pharmacie, pour m'avoir supportée et encouragée pendant ces six ans malgré une situation pas toujours facile. Pour m'avoir laissée libre de faire mes propres choix et parfois mes erreurs, tout en étant toujours présents et aujourd'hui encore, pour me conseiller. Pour leur amour sans condition ni limite.

A mes amis,

Pour mettre restés fidèles malgré l'éloignement provoqué par ces études à Grenoble, pour m'avoir encouragée et aidée par leur présence dans les moments difficiles et pour tous les moments de convivialité passés ensemble, qu'ils soient encore très nombreux. A Noémie en particulier, pour son amitié toujours sans faille et pour son soutien tant humain qu'informatique pour ce travail.

INTRODUCTION

La toxoplasmose est une antrozoonose cosmopolite due à un protozoaire *Toxoplasma gondii*. Cette parasitose est le plus souvent bénigne et asymptomatique chez le sujet immunocompétent. Cependant comme tout parasite opportuniste, cette protozoose peut évoluer vers des formes cliniques graves au décours d'une immunosuppression avec notamment des atteintes cérébrales et oculaires. La toxoplasmose acquise peut revêtir un caractère redoutable lors de la transmission maternofoetale entraînant des lésions dont l'importance sera fonction de divers paramètres tel que le moment de la contamination du fœtus au cours de la grossesse ainsi que la virulence de la souche parasitaire. De plus, de telles atteintes peuvent aussi survenir lors d'infestations postnatales provoquant des lésions oculaires graves chez les sujets immunodéprimés ou affaiblis (sidéen, personnes âgées). Parfois l'apparition de la lésion oculaire n'est pas liée à un état immunitaire affaibli. Dans ce contexte, il nous a semblé opportun en parallèle avec l'exploitation des données scientifiques, d'analyser les dossiers des patients atteints de toxoplasmose oculaire au CHU de Grenoble au cours des 10 dernières années. Cette étude rétrospective nous permettra d'illustrer les difficultés de mise en place d'une thérapeutique. Cette étude nous a permis d'analyser douze dossiers de patients atteints de toxoplasmose oculaire.

Ainsi après un rappel bibliographique de cette parasitose et des caractéristiques de sa localisation oculaire, nous commenterons les 12 cas de toxoplasmose oculaire recueillis au CHU de Grenoble. Enfin, nous proposerons une synthèse des protocoles thérapeutiques en nous référant aux données les plus récentes de la littérature.

CHAPITRE 1 : LA TOXOPLASMOSE

1. INTRODUCTION

Cette première partie nous permettra de faire un bref rappel sur la toxoplasmose en générale, sur le parasite, son cycle, les manifestations cliniques de la maladie ainsi que son épidémiologie. Puis nous ferons le point de l'état des connaissances actuelles sur la toxoplasmose oculaire, ses manifestations cliniques, ses méthodes diagnostiques ainsi que ses possibilités thérapeutiques.

2. LA TOXOPLASMOSE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

2.1. Historique et caractéristiques parasitologiques de *Toxoplasma gondii*

2.1.1. Historique

La toxoplasmose est une anthroponose ubiquitaire résultant de l'infestation par *Toxoplasma gondii*.

Ce parasite fut découvert en 1908 par NICOLLE et MANCEAUX^{45,91,112} chez un rongeur sauvage de Tunisie : *Ctenodactylus gondii*.

Le parasite *Toxoplasma gondii* fut mis en cause dans la survenue de maladies congénitales chez le nouveau-né (SABIN 1941¹¹²) et dans la survenue de maladies aiguës sévères disséminées chez l'adulte (PINKERTON et HENDERSON 1941¹¹²).

Le premier cas de toxoplasmose oculaire a été rapporté par JENKU⁴⁵ en 1923 chez un enfant atteint de microphthalmie et de chorioretinite.

2.1.2 Le parasite

Toxoplasma gondii est un parasite intracellulaire obligatoire de la famille des Eimeriidae. Le toxoplasme parasite les animaux à sang chaud. Il peut coloniser toutes les cellules mais il possède un neurotropisme.

Il existe sous trois formes parasitaires :

2.1.2.1. L'oocyste

Il est issu de la reproduction sexuée du toxoplasme chez l'hôte définitif : le chat et certains félidés. L'oocyste représente la forme de résistance dans le milieu extérieur. Il peut persister jusqu'à 1 an en fonction des conditions climatiques dans le milieu extérieur. Les oocystes sont excrétés dans les déjections de chat pendant une à trois semaines après infestation. L'oocyste est détruit par la dessiccation, le gel ou l'exposition à une température de 70°C pendant une heure¹⁰⁵. Sous l'effet de la température ambiante et de conditions aérobies, les oocystes se différencient en sporozoïtes. Un oocyste contient deux sporocystes eux même renfermant 4 sporozoïtes. Ces sporozoïtes deviennent infestant 3 à 5 jours après leur libération. Les oocystes sont ovoïdes et mesurent 9×14 µm.

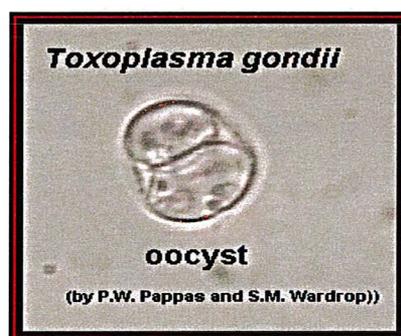


Fig 1: Oocyste sporulé de *Toxoplasma gondii* d'après P.W Pappas et S.M Wardrop¹⁴⁷.

2.1.2.2. Le tachyzoïte

Est la forme de dissémination dans l'organisme. Il est arciforme et mesure 6-7 μ de long et 1 à 2 μ de large. Il possède un fort potentiel de réplication intracellulaire et de lyse cellulaire. Le tachyzoïte se multiplie activement sur un mode asexué dit par endyogénie. Il se divise toutes les 4 à 6 heures et se multiplie à l'intérieur de la cellule dans une vacuole parasitophore. Il existe des variations de capacité de contenance et de tolérance entre diverses cellules. Les vacuoles peuvent contenir jusqu'à 32 tachyzoïtes, la multiplication est à l'origine de la lyse cellulaire. Les tachyzoïtes ainsi libérés, envahissent de nouvelles cellules jusqu'à l'élaboration de défenses immunitaires efficaces. Certaines formes s'enkystent alors dans les tissus et évoluent vers la forme quiescente du toxoplasme : le bradyzoïte.

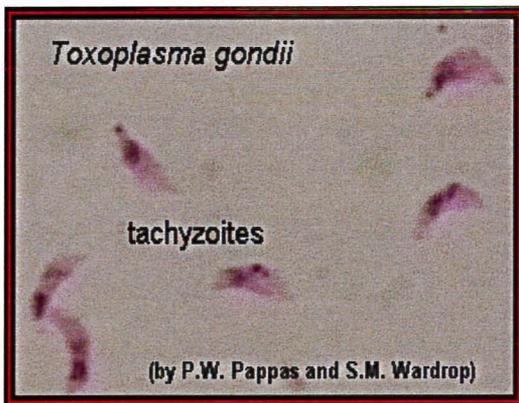


Fig2 : Tachyzoïtes en culture¹⁴⁷

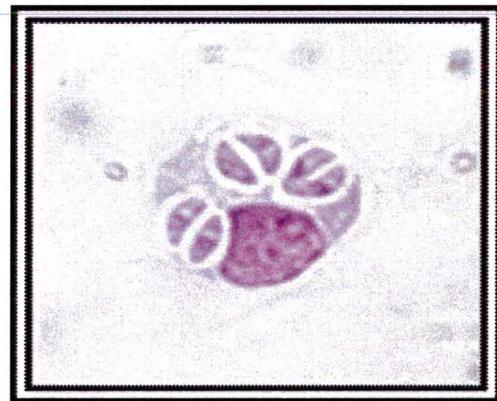


Fig 3 : Tachyzoïtes intracellulaires¹⁴⁸

2.1.2.3. Le bradyzoïte

Est la forme quiescente du parasite se multipliant lentement au sein d'un kyste parasitaire. On peut retrouver jusqu'à plusieurs milliers de bradyzoïtes dans un kyste. Les kystes sont sphériques ou ovoïdes, de taille variable.

Ce kyste est entouré d'une paroi d'origine parasitaire qui le protège des défenses immunitaires, permettant ainsi au parasite de survivre tout au long de la vie de l'hôte.

Les kystes sont viables plusieurs semaines dans les viandes et les abats conservés à +4°C mais ils sont détruits par la dessiccation et la congélation.

Ces kystes évoluent parfois vers la calcification. Ils jouent un rôle important dans la chorioretinite toxoplasmique et dans la réactivation de cette parasitose.

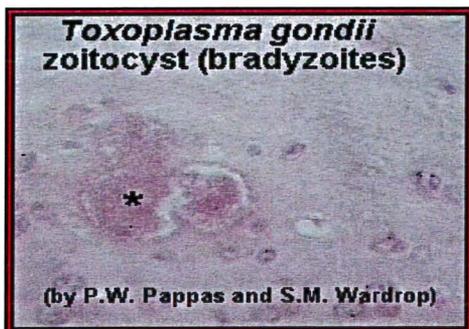


Fig 4 : Bradyzoïtes dans le tissu cérébral d'une souris¹⁴⁶

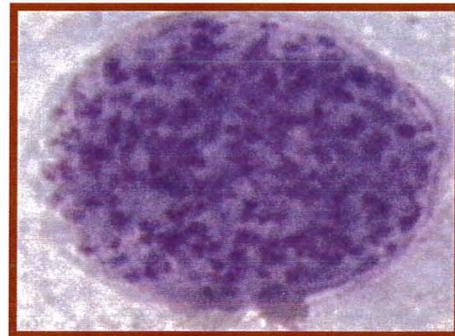


Fig 5 : Kyste contenant 3000 bradyzoïtes¹⁴⁷

2.2. Modes de contamination

2.2.1. Chez l'adulte sain

La source de contamination principale est la voie orale que ce soit par ingestion de kystes contenus dans les viandes mal cuites (notamment de mouton et de bœuf) ou par ingestion d'aliments souillés par les oocystes contenus dans les matières fécales du chat. Le lait d'un animal récemment contaminé est une source potentielle d'infestation. Un manque d'hygiène lors de la manipulation des litières de chat est également facteur de contamination.

D'autres voies de contamination existent comme la voie respiratoire, la voie conjonctivale, la transplantation d'organes ou l'infestation accidentelle en laboratoire mais elles restent rares.

2.2.2. Transmission materno-fœtale

Le risque de contamination par passage de la barrière placentaire est d'environ 30 %^{2,93} mais celui ci augmente régulièrement au cours de la grossesse. Inversement, les atteintes viscérales sont d'autant plus sévères que la transmission a lieu précocement au cours de la grossesse.

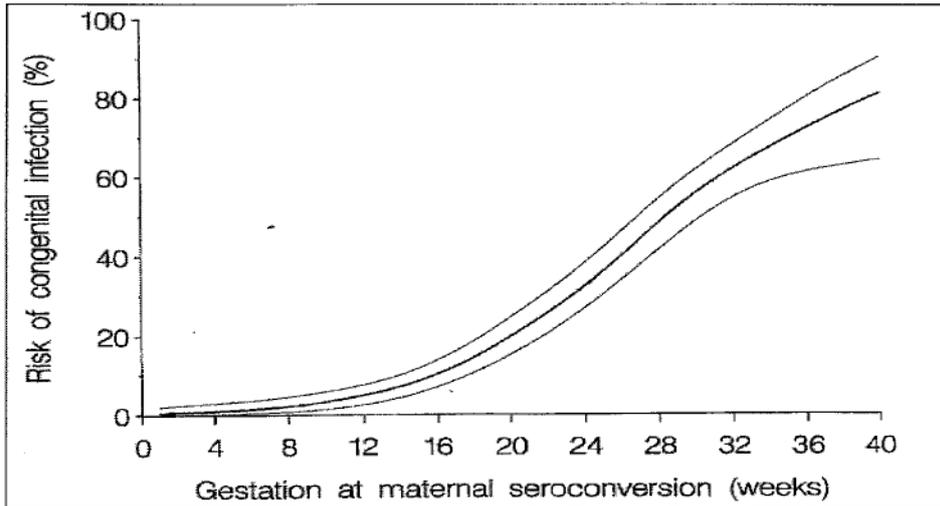


Fig 6 : risque transmission materno-fœtale en fonction de la période gestationnel de séroconversion d'après R. Gilbert ²

2.3. Cycle

- Phase de reproduction sexuée chez le chat :

Le chat se contamine par ingestion de tachyzoïtes ou d'oocystes. L'ingestion de tachyzoïtes par le chat se traduit rapidement (3 à 5 jours) par la formation de gamétocytes femelle et male dans les cellules épithéliales de l'intestin. De la conjugaison de ces gamétocytes résultent les oocystes. Le chat évacue dans ses déjections de 10^6 à 10^8 oocystes /g après une primo-infection. De nombreuses variétés de félidés peuvent être des hôtes définitifs (environ 17 espèces de chats). Les chats adultes survivent à l'infestation mais lorsque l'infestation se produit chez des chatons, elle est souvent fatale. Il existe également chez le chat une phase de reproduction asexuée par dissémination de tachyzoïtes dans l'organisme, suivie de la formation de kystes comme chez l'hôte intermédiaire.

- Phase de reproduction asexuée chez l'hôte intermédiaire (homme et les animaux à sang chaud) :

Les kystes ingérés sont détruits dans le tube digestif, les bradyzoïtes libérés pénètrent dans les cellules et se multiplient sous la forme tachyzoïte. Après quelques jours, le système immunitaire se développe limitant la multiplication des tachyzoïtes et leur pénétration dans de nouvelles cellules. Il se forme alors des kystes. Si la phase de parasitémie (qui dure jusqu'à 10 jours) survient chez une femme enceinte, le parasite peut être transmis au fœtus en franchissant la barrière placentaire à condition que celle-ci soit altérée.

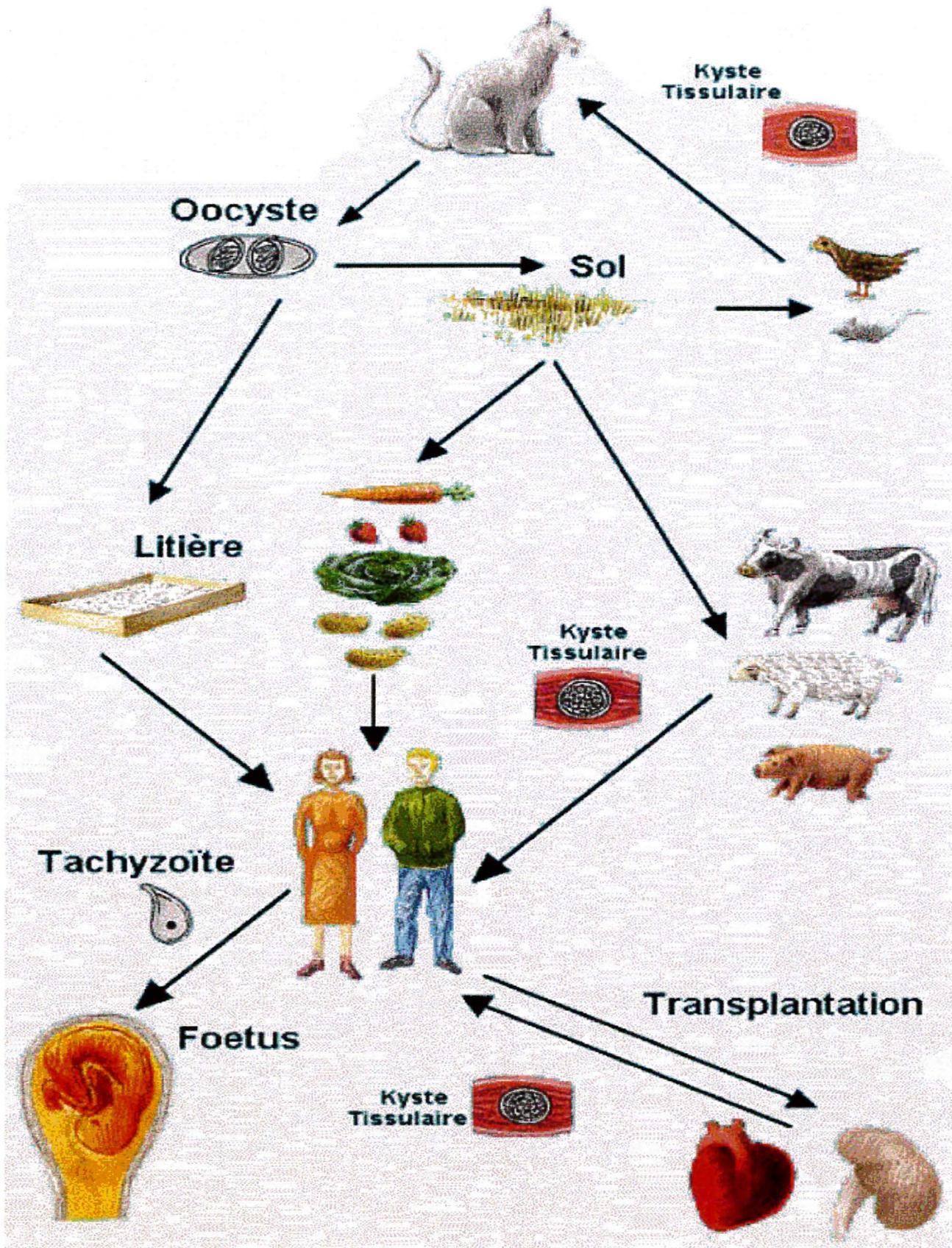


Fig 6 : Cycle de transmission de *Toxoplasma gondii* d'après le Dr S. Romand¹⁴⁸.

2.4. Manifestations cliniques de la toxoplasmose

2.4.1. Toxoplasmose acquise

Chez le sujet immunocompétent, la toxoplasmose est majoritairement asymptomatique et détectée par la sérologie. Si elle devient symptomatique, elle est le plus souvent bénigne. Celle-ci se traduit par des symptômes peu spécifiques : asthénie, malaise, fièvre peu importante, myalgie, lymphadénopathie. Ces formes lymphadénitiques sont communes et se rencontrent surtout chez les enfants, les adolescents ou les adultes jeunes. Les adénopathies sont essentiellement localisées au niveau cervical et occipital mais peuvent également disséminer dans toutes les régions ganglionnaires. Les adénopathies apparaissent entre le 6^e et 8^e jour et régressent progressivement. Elles peuvent persister plusieurs semaines à plus d'un an. La forme septicémique est rare mais souvent fatale. Elle se traduit par des signes généraux (fièvre, frissons, asthénie), sueur, algies diverses avec céphalées, coryza, toux, angine et éruption cutanée maculopapulaire rouge brun sur tout le corps sauf sur la face et les paumes des mains et des pieds. Des formes méningées peuvent se rencontrer chez l'enfant ou l'adolescent avec des céphalées, une raideur de la nuque, des vomissements, de la fièvre, un délire et un état confusionnel puis un coma. Les myélites toxoplasmiques sont très rares. Les atteintes oculaires acquises sont parfois rapportées chez les sujets immunocompétents.

La toxoplasmose acquise du sujet immunodéprimé se traduit par des lésions de nombreux organes en particulier des lésions cérébrales. Cette atteinte constitue la forme la plus grave des formes localisées de toxoplasmose. Les abcès cérébraux s'accompagnent de troubles de la conscience dans un contexte fébrile. Cette forme de toxoplasmose est la première cause de lésions cérébrales chez les adultes atteints du SIDA. La rétinite toxoplasmique est également présente chez les sujets immunodéprimés. Elle accompagne souvent les formes cérébrales et se traduit par une baisse de l'acuité visuelle. La toxoplasmose pulmonaire est plus rare avec une prévalence de 4 %^{2,112} des pneumopathies compliquant le SIDA. D'autres organes peuvent être atteints comme le cœur, le rein. Il existe également des formes de toxoplasmose digestive.

2.4.2. Toxoplasmose congénitale

La toxoplasmose congénitale provoque des atteintes plus ou moins importantes dont certaines seront fatales ou gravement invalidantes. Si elle est contractée précocement, le nouveau-né peut présenter un tableau d'atteinte du système nerveux central notamment une encéphalomyélite. Celle-ci se traduit par des signes neurologiques à titre de trouble du tonus, de la régulation thermique, de la respiration, de convulsions mais également par une hydrocéphalie. Ces troubles peuvent être associés à des atteintes oculaires et des calcifications intracrâniennes. Des formes moins sévères peuvent être rencontrées associant des troubles neurologiques modérés, une chorioretinite et des calcifications intracrâniennes. La toxoplasmose congénitale peut aussi se manifester sous la forme d'une maladie généralisée associant hépatosplénomégalie, polyadénopathie, éruption cutanée, purpura, ictère, atteinte rénale, anémie et thrombopénie. Ces deux tableaux cliniques de toxoplasmose congénitale, encéphalomyélite et forme généralisée, représentent moins de 10 % des toxoplasmoses congénitales rencontrées. Dans la majorité des cas, l'infestation est infraclinique à la naissance mais peut évoluer tardivement (de plusieurs mois à plusieurs années²). La toxoplasmose oculaire est une des conséquences tardives de la toxoplasmose congénitale.

2.5. Epidémiologie

Cette parasitose est cosmopolite mais sa fréquence varie considérablement d'une population à une autre, selon le mode de vie, les conditions d'hygiène alimentaire, l'importance de l'alimentation carnée, les habitudes de cuisson et de congélation et la présence de chats errants dont les excréments entretiennent le réservoir tellurique.

2.5.1. Epidémiologie chez la femme enceinte

A l'heure actuelle, le recueil des données épidémiologiques dépend de la politique de santé du pays considéré. Ainsi, en France, un dépistage mensuel prénatal est réalisé alors que l'Angleterre a pris le parti d'une politique de suivi néonatal sans suivi prénatal ¹⁰⁵.

D'autres pays tel, l'Italie et l'Australie, ont choisi de préconiser un suivi prénatal trimestriel.

2.5.1.1. Séroprévalence de la parasitose

Elle varie selon les pays considérés et les principales séroprévalences sont regroupées dans le tableau suivant :

Study	Country and year of survey	Pregnant women (No.)	% IgG positive
Ancelle et al. [16]	France (all), 1995	13,459	54%
Berger et al. [42]	Switzerland, Basel 1986-1994	30,000	29%
Jaquier et al. [20]	Switzerland, (most), 1990-1991	9,059	46%
Buffolano et al. [43]	Italy, Naples 1993	3,518	40%
Valcavi et al. [44]	Italy, Parma 1987-1991	19,432	49%
Roos et al. [45]	Germany, Wurzburg, 1989-1990	2,104	42%
Aspöck and Pollak [46]	Austria, Vienna, 1981-1991	167,041	43%
Conyn van Spaendonck [47]	Netherlands, 1987	28,049	45%
Ljungstrom et al. [17]	Sweden, 1987-1988: north south	3,654	12% 26%
Foulon et al. [48]	Belgium, 1979-1990	11,286	56%
Allain et al. [25]	UK, Eastern, 1992	13,000	8%
Zadik et al. [49]	UK, Sheffield, 1989-1992	1,621	10%
Lappalainen et al. [50]	Finland, south 1988-1989	16,733	20%
Jenum et al. [18]	Norway, 1992 north south	35,940	7% 13%
Lebech et al. [51]	Denmark, 1992	5,402	27%
Decavalas et al. [52]	Greece, 1987	217	52%
Remington et al. [14]	USA, 7 different regions 1986-1993	10 to 30%	
Walpole [53]	Australia, Western 1986-1989	10,207	35%
Galvan-Ramirez et al. [54]	Mexico, NA	350	35%
Guimares et al. [19]	Brazil, Sao Paulo, 1989	1,286	59-78%
Altintas et al. [55]	Turkey, Aegean region, 1991-1995	2,287	55%
Sun et al. [56]	China, Chengdu, NA	1,211	39%
Ashrafunnessa et al. [57]	Bangladesh, NA	286	38%

NA : not available

Fig 8 : Séroprévalence de la toxoplasmose chez les femmes enceintes dans différents pays d'après R. Gilbert ²

La séroprévalence en France est de 54 %¹⁰⁶ de la population alors qu'elle est nettement inférieure dans les pays anglo-saxons⁵⁸ et dans les pays du Nord de l'Europe ($\approx < 30\%$).

L'Amérique centrale et latine et l'Afrique ont des séroprévalences proches de l'Europe du sud^{55,59}.

Ces différences peuvent s'expliquer par :

- Une différence de méthodologie des études (méthodes diagnostiques et âges des sujets étudiés)
- Une différence dans les comportements alimentaires des pays.
- Une différence de virulence des souches de toxoplasme.

En France, on note des différences interrégionales qui peuvent être expliquées par les mêmes arguments⁶².

Il ne semble pas exister en Europe de différences significatives entre les zones rurales et urbaines².

Enfin, la séroprévalence au cours des trois dernières décennies décroît.

2.5.1.2. Incidence de la parasitose

La plus faible séroprévalence de la parasitose peut se traduire par une augmentation des femmes à risque de séroconversion gestationnelle.

Cependant l'incidence de la toxoplasmose congénitale n'est pas modifiée^{2, 105}.

Ce point est sujet de controverse puisque certaines études démontrent au contraire une augmentation du taux de toxoplasmose congénitale cependant il faut prendre en compte l'augmentation de sensibilité des tests de dépistage.

La fréquence de séroconversion, en France, est comprise entre 4 à 16 /1000 femmes séronégatives² en début de grossesse.

2.5.1.3. Risque de transmission de la mère à l'enfant

Le risque de transmission maternofoetal augmente progressivement au cours de la grossesse. Il est d'environ 5% au premier trimestre, et de plus de 50 % au troisième trimestre². Inversement le risque de développer des lésions importantes est fortement relié à la précocité de la transmission maternofoetale.

Il décline de 61% à la 13^e semaine, à 25 % à la 26^e semaine, jusqu'à 9 % à la 36^e semaine¹¹².

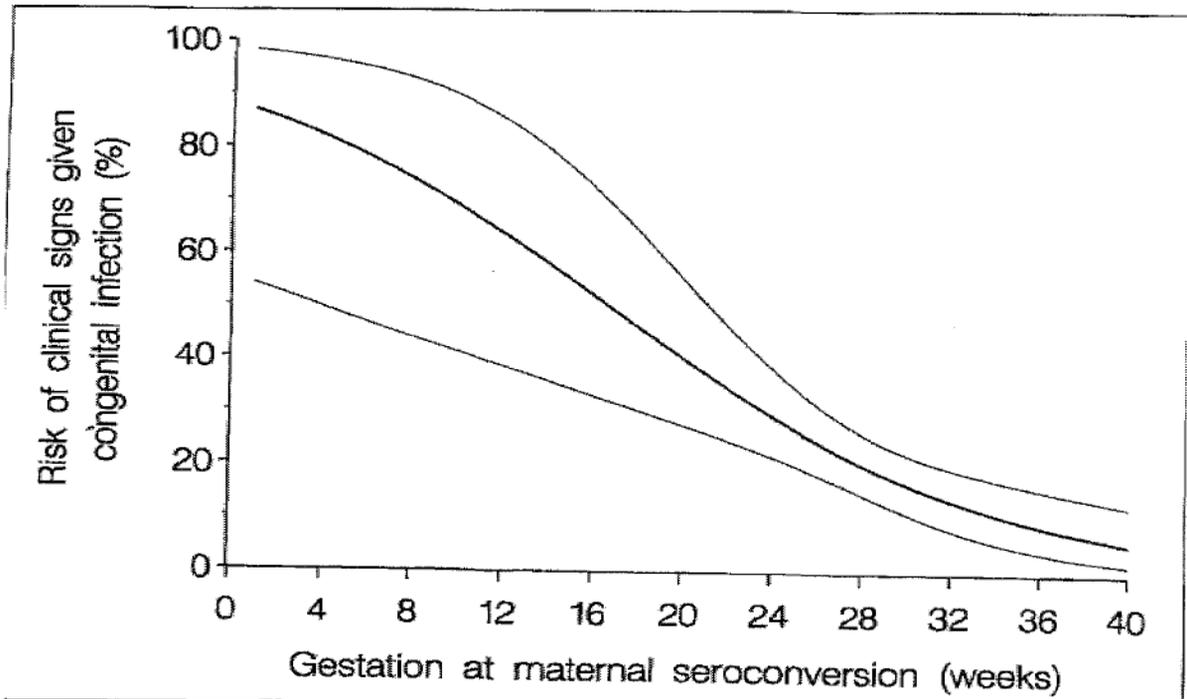


Fig 9 : risque d'apparition de signes cliniques après une infection congénitale en fonction de la date de séroconversion lors de la gestation d'après R. Gilbert ²

Globalement il survient un cas de toxoplasmose congénitale pour 1000 naissances ce qui représente environ 700 cas par an en France. Dans la plupart des cas, la toxoplasmose est liée à une manifestation sérologique et reste asymptomatique.

3. TOXOPLASMOSE OCULAIRE : ETAT DES CONNAISSANCES

Comme nous l'avons décrit précédemment, la toxoplasmose est une maladie comportant divers degrés de gravité, de la forme asymptomatique à la forme la plus sévère. Dans les toxoplasmoses modérées à sévères, la principale manifestation clinique est oculaire. Le parasite ayant une forte affinité pour le système nerveux central dont la rétine, il va se développer et s'enkyster à cet endroit entraînant une destruction des tissus et une possible diminution de l'acuité visuelle. En effet, la toxoplasmose oculaire est la cause la plus fréquente d'uvéite postérieure produisant classiquement une nécrose de la rétine associée à une inflammation.

3.1. Toxoplasmose oculaire : congénitale ou acquise ?

3.1.1. Toxoplasmose oculaire congénitale

La toxoplasmose congénitale est réputée pour les malformations oculaires et cérébrales qu'elle entraîne sur le fœtus. Elle résulte d'une infection maternelle contractée pendant la grossesse et sa gravité dépend de la période d'infestation au cours de la gestation.

En principe l'immunité est protectrice. Une femme qui possède des anticorps contre ce parasite, n'a pas de risque de contamination in utero puisque son immunité empêche une réinfestation. Il existe néanmoins quelques cas de toxoplasmose congénitale rapportés par G. Desmonts, J. Couvreur et Ph. Thulliez⁴³ qui montre une possible transmission parasitaire lors d'une toxoplasmose acquise antérieurement à la grossesse. Sur les cinq cas décrits, quatre femmes avaient une toxoplasmose chronique ancienne mais associée à une immunodéficiência, et une femme avait contracté la toxoplasmose peu de temps avant sa grossesse. Ces cas de toxoplasmose congénitale restent exceptionnels.

Lorsque la mère contracte la toxoplasmose en cours de grossesse, le parasite, lors de la dissémination sanguine peut se multiplier dans le placenta richement vascularisé. Ainsi, une fois accumulé en grande quantité, le toxoplasme franchit la barrière placentaire et infeste le fœtus. Les conséquences dépendent du stade de développement de l'embryon et de l'état du placenta. Plus le fœtus sera infesté précocement, plus les atteintes nerveuses et oculaires

seront importantes puisque le parasite atteint un système nerveux en cours de formation. Le placenta permet une protection plus ou moins efficace contre le parasite selon sa structure qui est corrélée à la période de gestation.

D'autre part le fœtus a un système immunitaire immature^{8, 37}. Ses cellules immunitaires ne possèdent pas encore une fonction optimale, et les cytokines sont seulement produites en faibles quantités. De plus la rétine et le système nerveux central acquièrent leur immunité plus tard que le reste de l'organisme. Ces deux paramètres conjugués entraînent une persistance plus longue des parasites dans ces localisations tissulaires et des kystes plus nombreux.

Selon la date de l'infestation, l'immunité du fœtus et la virulence du parasite il existe trois formes de toxoplasmose oculaire :

- infra-clinique : c'est la forme la plus fréquente. A la naissance le bébé ne présente aucune manifestation clinique (forme asymptomatique). Les lésions apparaissent ultérieurement, au cours de la première année ou beaucoup plus tard au cours de l'adolescence.

- expression modérée : les atteintes oculaires sont souvent localisées à la périphérie de la rétine, ce qui n'entraîne pas de perte de vision. En conséquence le diagnostic est souvent tardif, la vision n'étant pas altérée l'évolution est de bon pronostic.

- sévère : les atteintes oculaires touchent souvent la macula, ce qui provoque une perte de l'acuité visuelle. Les lésions sont détectées rapidement lorsque l'enfant a un comportement laissant présager des difficultés ophtalmologiques. Parfois d'autres manifestations se surajoutent comme une microphthalmie, un nystagmus, une cataracte ou une hydrocéphalie. Le pronostic est alors mauvais, l'enfant peut devenir aveugle.

Ces atteintes oculaires sont essentiellement des chorioretinites^{2,8,53,54,100}. C'est une inflammation de la choroïde et de la rétine qui aboutit à la nécrose de la partie atteinte. Cette dernière est appelée foyer actif car c'est le lieu où le parasite se multiplie activement. Les lésions sont généralement bilatérales, très inflammatoires et situées sur la macula^{8,54,138}. Elles peuvent être associées à des atteintes cérébrales dans les toxoplasmoses congénitales graves. Enfin elles donneront lieu à de nombreuses récurrences qui sont toutes susceptibles de provoquer une perte de la vision.

3.1.2. Toxoplasmose oculaire acquise

Une toxoplasmose contractée à l'âge adulte est en général asymptomatique. Parfois, une asthénie, une adénopathie et une fièvre passagère peuvent apparaître. Mais dans certains cas la toxoplasmose devient généralisée. Les personnes susceptibles sont immunodéprimées comme les sidéens ou les personnes âgées, mais elles sont aussi parfois en parfaite santé.

En 1963, François Jules a montré que la toxoplasmose oculaire acquise existe⁵⁴. Il a retrouvé des toxoplasmes dans les yeux de patients après leur énucléation qui est effectuée suite à la perte totale de la vision du malade. Or il était sûr que ces patients n'étaient pas atteints de toxoplasmose congénitale. La fréquence de la toxoplasmose oculaire acquise est encore inconnue. En effet l'infestation peut être discrète et non détectée. Lorsque le diagnostic de chorioretinite est posé, l'étiologie n'est pas souvent rapprochée de la toxoplasmose. Mais François Jules estime que 25 % des chorioretinites diagnostiquées auraient une origine toxoplasmique majoritairement due à une atteinte congénitale. Selon lui, les toxoplasmoses acquises restent rares.

Actuellement, de plus en plus d'études tendent à démontrer que l'incidence de la toxoplasmose oculaire acquise est plus importante qu'on ne le pensait⁷⁰. Une étude a été menée dans le sud du Brésil, à Erechim, une zone agricole où la séropositivité à la toxoplasmose est élevée⁵⁹. Près de 17 % de la population étudiée présente des cicatrices de chorioretinite. Certaines familles ont plus d'un enfant atteint. Donc, si chez une mère séropositive le risque de transmission in utero est quasi nul, cette prévalence tendrait à prouver que ce sont des toxoplasmoses acquises. D'autre part, cette étude montre que la prévalence de la toxoplasmose oculaire augmente avec l'âge. Les jeunes enfants étant moins touchés que les plus âgés ou les adultes, cela suggère une infestation après la naissance. Dans une autre étude, J. Couvreur et Ph. Thulliez ont répertorié 49 cas de toxoplasmose oculaire acquise sur une période de 13 ans³². La plupart des cas de toxoplasmose oculaire acquise signalés jusque là étaient sporadiques. Donc ces 49 cas suggèrent que l'infestation acquise soit plus souvent mise en cause qu'on ne le soupçonnait.

Le développement de problèmes oculaires après une infestation acquise à *Toxoplasma gondii* chez les personnes immunodéprimées comme les sidéens semblent dû à l'incapacité de leur système immunitaire à maintenir la latence du toxoplasme²⁷. De même les personnes âgées dont les défenses sont plus faibles développent des toxoplasmoses oculaires après une infestation acquise⁸⁴.

Les lésions, à la différence de celles de la toxoplasmose oculaire congénitale seraient plus souvent unilatérales, moins associées à des atteintes cérébrales, mais touchent également la macula^{8,54,138}. Après la première chorioretinite déclarée suite à la phase aiguë de l'infestation, tout comme dans la toxoplasmose congénitale, des phases de réactivation et de dormance du parasite vont alterner. Les récurrences ne sont donc pas une spécificité de la toxoplasmose oculaire congénitale mais existent dans la toxoplasmose acquise¹⁴.

3.2. Epidémiologie de la toxoplasmose oculaire

La chorioretinite toxoplasmique est une cause fréquente d'uvéite postérieure puisqu'elle représente environ 20 à 90% des uvéites postérieures². Bien souvent les apparences cliniques et les sérologies ne permettent pas de trancher entre une origine congénitale ou acquise. Dans ce cas, l'âge d'apparition est parfois un facteur de différenciation.

Country/City	Population/Hospital based	New patients	% All uveitis	% Posterior uveitis	Reference	Year
Rochester Minnesota	Population	52	--	10%	[24]	1962
North Finland	Population	120	3%	40%	[25]	1977
Japan	Clinic	--	4.6%	-	[26]	1979
Iowa/London	Hospital based	172	10%	75%	[27]	1984
Savoie, France	Population (350,000)	51	13%	50%	[28]	1984
Sydney	Clinic	245	3%	20%	[29]	1986
California	Clinic	600	7%	18.5%	[30]	1987
California	Clinic	--	--	46%	[3]	1988
N. Portugal	Clinic	450	9.1%	--	[31]	1990
Rotterdam	Clinic	769	9.6%	40%	[32]	1992
South Brazil	Population	--	--	90%	[18]	1992
Finland	Clinic	1,122	3%	51.6%	[33]	1994
California	Clinic	426	4%	34%	[34]	1996
Sierra Leone	Hospital	93	43%	--	[25]	1996
Singapore	Clinic	260	4%	32%	[35]	1998
Pavia, Italy	Clinic	1,522	10%	60%	[36]	1998

Fig 10 : Prévalence de l'étiologie toxoplasmique dans les uvéites d'après M. Stanford et R. Gilbert²

3.2.1. Séroprévalence et séro-incidence

La séroprévalence de la toxoplasmose oculaire suit la même progression que la séroprévalence de la toxoplasmose en général. Elle est plus faible dans les pays anglo-saxons qu'en France ou au Brésil où 22 % de la population a une atteinte oculaire et où la séroprévalence est de 77 %⁵⁵.

3.2.2. Influence de l'âge

La majorité des individus présentant des lésions dues à une toxoplasmose congénitale ont des lésions très tôt dans l'enfance et environ la moitié ont des troubles visuels détectables durant la scolarité. Couvreur *et al* ont montré que sur 49 enfants atteints de toxoplasmose congénitale et présentant des chorioretinites, seulement 2 enfants ont présenté les premières lésions après 2 ans (suivi de 2 à 11 ans). Il existe un déclin du risque d'apparition des premières lésions avec l'augmentation de l'âge et la majorité des enfants qui développe des lésions les développe dans les deux premières années de vie.

Les chorioretinites dues à des toxoplasmoses acquises peuvent survenir à n'importe quel âge mais semble apparaître plutôt dans l'adolescence ou chez l'adulte jeune dans les pays industrialisés. L'apparition des lésions oculaires peut varier de 2 mois à 5 ans après la contamination.

3.2.3. Influence du sexe

Dans toutes les études, aucune influence du sexe sur le risque de toxoplasmose oculaire n'a été notée. On considère donc que le sexe n'a pas une valeur pronostic.

3.2.4. Risque de récurrence

La toxoplasmose oculaire acquise comme congénitale est liée à un risque élevé de récurrence quand elle est associée à des lésions cicatricielles anciennes².

3.2.5. Risque de lésions bilatérales

Les lésions bilatérales sont rares dans le cas de primo manifestation d'une toxoplasmose congénitale comme acquise mais le risque de propagation des lésions aux deux yeux est augmenté en cas de récurrence².

3.2.6. Risque de toxoplasmose oculaire acquise et congénitale

Le risque de toxoplasmose congénitale selon les études est de moins en moins important notamment en France grâce à la politique de prévention de la toxoplasmose pendant la grossesse. L'étiologie acquise devient de plus en plus prédominante et on peut considérer à l'heure actuelle que 20 à 50 % des uvéites toxoplasmiques seraient dues à des toxoplasmoses acquises.

Country	Risk due to Congenital Toxoplasmosis		Risk due to Acquired Toxoplasmosis		% Toxoplasma retinochoroiditis due to congenital infection
	Birth prevalence ** per 10,000 births	Risk of retinochoroiditis per 100,000	Risk of acquired infection*	Risk of retinochoroiditis *** per 100,000	
Switzerland [20]	1.7	13.6	29%	87	14%
USA [6]	0.8	6.4	10%	30	13%
France*	10	80	54%	162	33%
Netherlands [8]	4.3	34	45%	135	20%
Denmark [38]	3.0	23	28%	84	21%

* Prevalence of infection in pregnant women; ** risk of retinochoroiditis in congenitally infected individuals assumed to be 80%; *** risk of retinochoroiditis in individuals with acquired toxoplasmosis assumed to be 0.3% and based on incidence of certain diagnosis of 7.5/1,000 pregnant women (derived from Ancelle et al [21] and a transmission rate of 29% [39]).

Fig 11 : Pourcentage estimé de chorioretinite toxoplasmique due à une infestation congénitale d'après M. Standford et R. Gilbert ²

3.3. Voies d'infestation

Le mode de contamination de l'homme par *Toxoplasma gondii* est très bien détaillé dans la littérature scientifique, mais la voie par laquelle il dissémine jusqu'à l'œil n'est pas encore complètement connue. Il existe deux hypothèses.

La voie hématogène : lors de la phase de parasitémie, le toxoplasme irait jusque dans les capillaires de la rétine où il serait arrêté mécaniquement. Cette première hypothèse est renforcée par le fait que dans la toxoplasmose congénitale la contamination s'effectue à travers le placenta, par le sang, à l'aide duquel il va disséminer dans l'organisme. De plus il semblerait que le nombre de toxoplasmose oculaire soit supérieur dans les toxoplasmoses congénitales^{37, 54, 114}.

La deuxième voie envisagée est la voie neuronale. Les parasites atteignant le cerveau, surtout dans les toxoplasmoses congénitales, chemineraient par le nerf optique jusqu'à la rétine. Les localisations juxtapapillaires des nécroses et la présence du parasite dans le nerf optique confirmeraient cette version^{37, 54}.

3.4. Histopathologie et facteurs immunitaires

3.4.1. Histopathologie

Les trophozoïtes vont dans la partie superficielle de la rétine où ils s'enkystent¹⁰⁰. Ils induisent des lésions nécrotiques qui vont détruire l'architecture de la rétine. Parfois la structure inférieure est atteinte aussi, la lésion est alors une chorioretinite. Lorsque la lésion est très importante la sclère peut même être apparente.

3.4.2. Réactions immunitaires

La présence du trophozoïte va déclencher une réponse immunitaire. Le toxoplasme porte de nombreux antigènes qui activent les cellules de l'immunité. On peut citer l'antigène SAG1 qui représente 5 % des protéines et qui permet la pénétration du parasite dans la cellule hôte. La défense immunitaire peut également réagir contre les protéines du squelette ou les enzymes sécrétées par le toxoplasme.

La première défense activée est celle des macrophages³⁷. Ceux-ci sécrètent des cytokines pour activer les natural killers et les lymphocytes, ainsi que pour activer la phagocytose des macrophages eux-même. L'inflammation provoquée par cette réaction immunitaire peut aller de la simple infiltration des macrophages à la destruction de la rétine. Ensuite, le toxoplasme étant un parasite intracellulaire, la principale défense de l'organisme est celle effectuée par les lymphocytes T. Les CD4⁺Th1 sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL2 et le

IFN γ . L'IL2 permet l'activation de la cytotoxicité des lymphocytes. Les CD4⁺Th2, au contraire, sécrètent des cytokines anti-inflammatoires qui risquent de favoriser la prolifération des parasites, mais qui permettent de réguler l'inflammation et d'empêcher qu'elle ne s'emballe. Les CD8⁺ produisent aussi des IFN γ et ont une action cytotoxique directe¹¹³. Dans l'œil la réponse immunitaire est dominée par les CD8⁺ et souvent les CD4⁺Th2.

L'œil est un site privilégié où la réponse immune est diminuée pour éviter la destruction des tissus. Cette réponse dépend de l'expression intraoculaire d'un facteur constitutif qui est le Fas ligand. C'est une protéine de la famille des TNF qui inhibe l'activation des lymphocytes T. De plus le liquide intraoculaire, même en temps normal, contient des cytokines immunosuppressives. Malgré cela, l'inflammation est bien la démonstration de la réaction immunitaire contre le toxoplasme. Si l'interaction entre la molécule Fas et son ligand sur les cellules du parenchyme de l'œil n'avait pas lieu, l'inflammation serait plus importante et la lésion plus sévère¹¹³.

La principale défense immunitaire est donc cellulaire, mais il existe également une production d'anticorps qui permet d'établir une immunité humorale contre la toxoplasmose.

D'autre part, une étude récente de Vallochi a mis en évidence une différence de réaction immunitaire entre les formes acquises et congénitales de toxoplasmose oculaire. En effet, du fait de l'infestation à un stade précoce du développement immunitaire de l'embryon, les individus atteints de toxoplasmose congénitale présentent une tolérance aux antigènes toxoplasmiques et donc une réponse immunitaire affaiblie. Dans le cas de la toxoplasmose acquise, la réponse immune est plus importante bien que les lésions oculaires soient indifférenciables macroscopiquement. Cette étude met également en évidence une élévation du taux d'IL1 et de TNF α chez les patients présentant une toxoplasmose congénitale ou acquise par rapport aux patients asymptomatiques. Or ces derniers ont une capacité de production supérieure d'IL12 et d'IFN γ . Ceci tend à prouver qu'une réponse immunitaire de type Th1 anti-toxoplasmique limiteraient les atteintes oculaires¹³⁷.

3.4.3. Réaction d'hypersensibilité

L'inflammation de la rétine, outre la réaction des lymphocytes contre l'antigène toxoplasmique, semble être due à un autre facteur. Wyler et ses collègues montrent que les lymphocytes de certains patients ayant une toxoplasmose oculaire, réagissent non seulement

contre le toxoplasme mais aussi contre les antigènes de la rétine¹⁴⁶. Cette observation augmente la possibilité que l'hypothèse d'un mécanisme auto-immunitaire responsable des récurrences soit vraie, cela n'excluant pas pour autant le fait que l'hypersensibilité aux antigènes toxoplasmiques joue un rôle important dans l'inflammation de la rétine. La sensibilisation des lymphocytes est la conséquence de la première attaque des parasites. Les macrophages digérant le tissu de la rétine en même temps que le toxoplasme, il se forme ensuite des anticorps contre les antigènes de la rétine et en particulier l'antigène S¹⁰⁰. Puis le parasite s'enkyste en incluant un peu de tissu de son hôte. L'antigène de la rétine serait séquestré dans le kyste. Lorsque celui-ci se rompt, l'antigène est libéré. Il résulte de ce deuxième contact une réponse auto-immune.

3.5. Facteurs de gravité

3.5.1. Liés à l'hôte

Une hypothèse émise est que des facteurs génétiques détermineraient la sévérité de la toxoplasmose. Il semble que le gène HLA-DQ3 soit associé à une hydrocéphalie^{37,70,113}. La sévérité de la toxoplasmose oculaire quant à elle, pourrait être liée à la présence de l'antigène HLA-Bw62⁷⁰.

3.5.2. Liés au parasite

3.5.2.1. La souche

Il existe plusieurs types de souches de virulences diverses présentant trois grades de I à III, de la plus virulente à la moins virulente. Chez la souris le grade I tue en quelques jours, le grade II provoque une toxoplasmose chronique, le grade III donne la mort en quelques mois suite à une encéphalite³⁷. Ces différences ne sont pas retrouvées chez l'homme. Il semble cependant que 80 % des toxoplasmoses humaines soit dû à une souche de degré II. Cette dernière est présente dans toutes les formes de sévérité de la toxoplasmose congénitale, donc sa gravité n'est pas corrélée à une souche particulière.

3.5.2.2. Le stade infestant

Il a été étudié chez la souris chez qui l'oocyste ingéré est responsable de toxoplasmose plus sévère que le kyste. Mais chez l'homme le stade infestant n'est généralement pas déterminé.

3.5.2.3. La quantité de parasite

Grâce à la PCR semi-quantitative, il est possible de définir la quantité de parasites transmise de la mère au fœtus. Des études préliminaires semblent montrer une relation entre la sévérité de la toxoplasmose congénitale et le nombre de parasite dans le liquide amniotique.

4. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA TOXOPLASMOSE OCULAIRE

La toxoplasmose oculaire est une uvéite postérieure, c'est-à-dire une inflammation qui touche l'uvée postérieure à savoir la choroïde et éventuellement la rétine⁵³(annexe 1). En effet, le toxoplasme ayant une forte affinité pour le nerf optique et pour la rétine sous-jacente de la choroïde, il provoque le plus souvent des lésions appelées chorioretinites. Le principal symptôme de l'uvéite postérieure est un trouble visuel, en particulier des myodésopsies, c'est à dire la perception de points noirs dans le champ visuel et la baisse de l'acuité visuelle. Rougeur et douleur sont généralement absentes. L'examen du fond de l'œil permet d'observer les manifestations cliniques évocatrices de cette uvéite. Celles-ci sont une hyalite ou inflammation du vitré, des œufs de fourmis et banquise ou exsudats ronds et prérétiniens périphériques, un foyer de chorioretinite, une vascularite ou engânement inflammatoire de la paroi des vaisseaux souvent associé à des flammèches hémorragiques périvasculaires, un décollement de la rétine exsudatif et enfin une papillite ou inflammation de la papille. L'uvéite postérieure peut-être associée à une discrète inflammation du segment antérieur.

D'autre part il est possible que le parasite atteigne l'uvée antérieure, à savoir l'iris et les corps ciliaires. Dans ce cas, la baisse de vision est accompagnée de douleur, de rougeur ciliaire et de photophobie. L'examen du segment antérieur grâce à une lampe à fente permet

d'observer un effet de Tyndall dans l'humeur aqueuse suite au passage des éléments figurés du sang et des grosses protéines du plasma à cause de l'inflammation.

Les atteintes du tractus uvéal peuvent également être associées à diverses complications oculaires physiologiques ou mécaniques telles que cataracte, nystagmus, strabisme, atrophie de la papille, altération du vitré et microphtalmie.

4.1. Clinique

4.1.1. Chorioretinite

4.1.1.1. Définition

La chorioretinite est une inflammation de la choroïde et de la rétine.

La choroïde est l'enveloppe médiane de l'œil. (cf annexe 1) Elle se situe entre la rétine et la sclère. Elle est en grande partie composée de vaisseaux sanguins qui sont de calibres de plus en plus petits à mesure qu'on se rapproche de la rétine. Le réseau de choriocapillaires assure la nutrition de la partie externe de la rétine⁸⁸.

La rétine recouvre la face interne des deux tiers postérieurs du globe oculaire. C'est une couche multistratifiée de tissus nerveux ou neuro-épithélium rétinien, étroitement appliquée sur l'épithélium pigmentaire rétinien. Il existe deux régions particulières : la macula et la papille. La macula est une petite dépression qui occupe exactement le pôle postérieur de l'œil. C'est la zone où l'acuité visuelle est maximale. La papille est un peu en dessous et en dedans de cette dernière, elle correspond au point où les fibres du nerf optique convergent et sortent de l'œil.

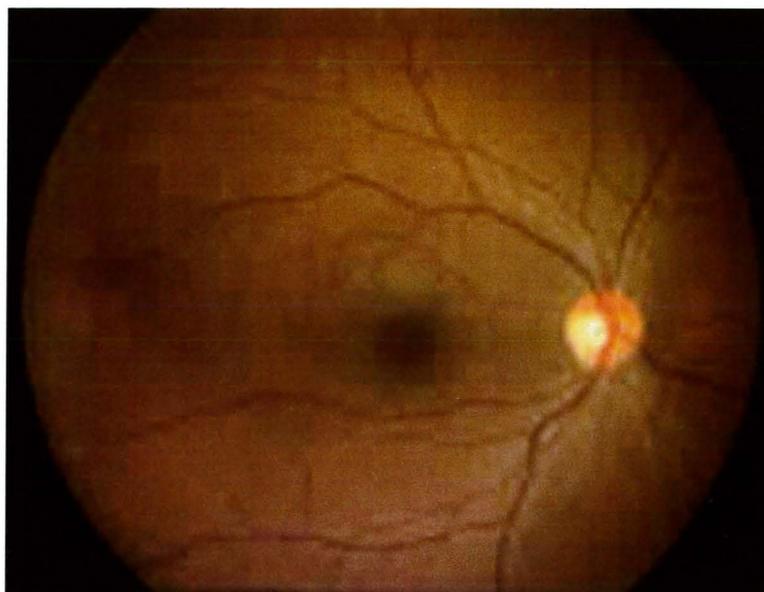


Fig 12 : Fond d'œil normal ¹⁵¹

La choriorétinite est la plus fréquente des manifestations de la toxoplasmose oculaire. L'incidence est de 70 à 90 % chez les enfants victimes d'une toxoplasmose congénitale^{53, 54,100}. Dans les toxoplasmoses congénitales asymptomatiques, des problèmes oculaires apparaîtront dans 20 % des cas¹¹³.

Lors du premier diagnostic chez l'ophtalmologiste, 28 % des choriorétinites sont des lésions primaires et 72 % sont déjà accompagnées de cicatrices résultant de lésions antérieures¹⁷. Ce premier diagnostic est réalisé à un âge moyen de 29,5 ans, la plupart du temps consécutivement à une phase aiguë de l'infection.

4.1.1.2. Description

Le foyer de choriorétinite actif touche d'abord la partie superficielle de la rétine, puis quand l'inflammation s'étend, la lésion atteint la couche profonde de la rétine ainsi que la choroïde. La lésion s'épaissit mais l'inflammation reste strictement focale, le reste de la rétine est sain. La choriorétinite est une lésion nécrotique et oedémateuse de forme variable, souvent circulaire ou ovale, plus ou moins étendue, à bords flous et estompés, de coloration blanc-jaunâtre^{2,37,54,100,119}. Son aspect est homogène. Elle peut-être entourée d'une couronne hémorragique^{54, 100}.



Fig 13: Chorioretinite toxoplasmique d'après La Société Nationale d'Ophthalmologie Française¹⁵⁰

Il existe des foyers en rosace qui sont pathognomoniques de la toxoplasmose congénitale. Ils sont constitués de deux zones. La zone centrale est constituée d'une masse pseudo-tumorale grise ou bleuté, homogène et avasculaire. Elle est entourée d'une couronne pigmentaire plus ou moins dense et dentelée. La zone périphérique est constituée par un collier de logettes d'atrophie choroïdienne, qui laisse transparaître la sclère blanche.

Les vaisseaux rétiniens ne sont en général pas altérés. Mais il existe parfois une périvasculite qui disparaîtra en même temps que la lésion.

En principe le vitré reste clair, mais il peut se troubler suite à une exsudation importante et des débris cellulaires. L'inflammation intraoculaire persistante peut conduire à une contraction du vitré. Un détachement de la rétine est alors fréquent. Un œdème papillaire ainsi qu'une inflammation du segment antérieur sont souvent associés^{119, 121}.

4.1.1.3. Localisation

La chorioretinite est souvent unique et unilatérale. Elle se développe sur la macula ou sur la périphérie de la rétine. Les foyers extra-maculaires peuvent se situer n'importe où sur la rétine, mais ils se rencontrent cependant plus souvent au niveau du pôle postérieur et autour de la papille. Ils sont alors appelés foyers juxta-papillaires.

La localisation la plus fréquente, à 64 %, est sur la périphérie⁹⁵. Néanmoins si on considère la taille relative de la macula par rapport à l'aire totale de la rétine, les lésions ont une prépondérance pour la macula.

Plusieurs foyers actifs peuvent exister en même temps dans le même œil, et les deux yeux peuvent être touchés.

4.1.1.4. Cicatrisation

La lésion guérit spontanément mais lentement en deux à six mois^{2, 121}. Elle évolue en s'atrophiant et en se pigmentant pendant que les bords se dessinent avec plus de netteté^{2,54}. La choroïde et la rétine étant plus ou moins détruites, la sclère devient visible. L'atrophie et la pigmentation débutent au centre de la lésion pour s'étendre progressivement vers la périphérie. Un bourrelet arrondi, plus ou moins large, de coloration pâle peut apparaître au centre de la lésion (pseudo-colobome). Autour de cette zone se forme une couronne d'atrophie chorioretinienne qui se pigmente. Par la suite ce bourrelet peut disparaître pour laisser place à une plage atrophique. L'emplacement de l'ancien foyer de chorioretinite n'est plus localisable que par une cicatrice pigmentée et atrophique.

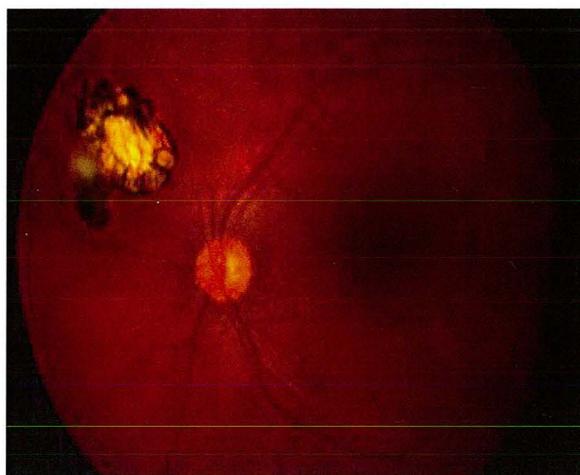


Fig 14 : Chorioretinite cicatricielle périphérique d'après La Société Nationale d'Ophtalmologie Française¹⁵⁰

4.1.1.5. Manifestations atypiques

L'affirmation du diagnostic de chorioretinite toxoplasmique n'est pas toujours facile surtout quand la clinique est atypique. Parfois les lésions sont multifocales, bilatérales ou diffuses, et peuvent alors être confondues avec un syndrome de nécrose rétinienne ou une rétinite à cytomégalovirus. Ces lésions atypiques semblent survenir plus fréquemment chez les personnes de plus de cinquante ans^{78, 84, 125}. 56 % des ces patients plus âgés ont des lésions atypiques. Mark W Johnson et ses collègues reportent sept cas de manifestations atypiques⁷⁸. Les sept patients sont âgés de soixante neuf à quatre-vingt deux ans et n'ont pas de maladie chronique diminuant leur système immunitaire. L'hypothèse des auteurs est que l'âge augmente la susceptibilité des personnes aux lésions atypiques par le fait que leurs défenses immunitaires commencent à être moins performantes. La prolifération des lymphocytes serait moins rapide, diminuant la réponse aux stimulations antigéniques. La toxoplasmose oculaire serait ainsi très largement sous-estimée dans cette catégorie de population.

4.1.1.6. Séquelles

La séquelle la plus importante est la diminution ou la perte de l'acuité visuelle². Elle a plusieurs causes¹⁰⁰. Une très importante inflammation du vitré peut entraîner une baisse de la vision par elle-même. Une lésion située dans le pôle postérieur peut affecter la vision centrale à cause de l'œdème et de l'inflammation. Enfin la cause finale de l'altération de la vision est l'atteinte de la macula⁸. Plus la macula sera touchée, plus la perte de la vision sera sévère. En effet la cicatrice est une zone atrophique qui ne permet plus de capter la lumière. La perte totale de vision d'un ou des deux yeux survient dans 24 % des cas avec un risque plus fort dans les toxoplasmoses oculaires congénitales^{2, 17}. Néanmoins lorsque l'inflammation diminue, on peut observer parfois une récupération partielle ou totale de l'acuité visuelle.

Une néovascularisation de la choroïde ou de la rétine peut aussi provoquer des complications tardives^{21, 85, 126}. Les nouveaux vaisseaux se développent sur le bord ou à proximité de la cicatrice. Cette néovascularisation favorise les hémorragies du vitré, et peut conduire à une tumeur de la rétine vasoproliférative⁸⁵. Dans ce dernier cas, une inflammation du vitré et une exsudation peuvent conduire à un décollement de la rétine et entraîne une diminution brutale de la vision⁵³. Les vaisseaux peuvent aussi s'obstruer et engendrer une

mauvaise irrigation d'une partie de la rétine. Dans de nombreux cas il existe également une vascularite de la rétine qui se situe dans le même cadran que la chorioretinite¹²⁵.

4.1.2. Iridocyclite

4.1.2.1. Définition

C'est une inflammation de l'iris et du corps ciliaire, donc de l'uvée antérieure. Le corps ciliaire s'étend de la terminaison antérieure à la racine de l'iris (cf annexe 1). Les signes caractéristiques de l'iridocyclite sont une injection ciliaire, un iris hyperhémique, un myosis réactif, une vision altérée par des infiltrations cellulaires de la chambre antérieure et une accumulation de protéines ou de fibrines⁸⁸.

4.1.2.2. Caractéristique

L'uvée antérieure est fréquemment atteinte dans la toxoplasmose congénitale, le plus souvent dans les formes aiguës⁵⁴. Dans 22 % des cas il existe des signes ou des séquelles d'iritis. L'iridocyclite est la plupart du temps bilatérale et inactive, c'est-à-dire que les signes présentés ci-dessus sont absents.

4.1.2.3. Séquelles

L'iridocyclite peut entraîner des synéchies postérieures. Ce sont des adhérences entre l'iris et le cristallin qui provoquent une pupille irrégulière et non mobile. L'inflammation du vitré n'occasionne pas de baisse de vision sauf si l'affection est sévère ou suffisamment ancienne pour provoquer un trouble de l'humeur aqueuse, de la cornée ou du cristallin.

4.1.3. Décollement de la rétine

4.1.3.1. Définition

Il s'agit du soulèvement du neuro-épithélium rétinien par rapport à l'épithélium pigmentaire rétinien. Il peut résulter d'une déhiscence du neuro-épithélium ou d'une traction du vitré sur la rétine ou d'un phénomène exsudatif secondaire à une pathologie vasculaire ou choroïdienne qui perturbe l'adhérence des deux couches.

4.1.3.2. Caractéristique

Le décollement est précédé d'une réactivation de toxoplasmose oculaire. La traction exercée sur la rétine par le procédé de cicatrisation et par la traction du vitré résultant de l'inflammation oculaire provoque son détachement du fond de l'œil. L'incidence du phénomène est de 6 à 9 % des toxoplasmoses oculaires^{15,54,95}. Le détachement peut-être partiel ou complet. Une déchirure de la rétine peut également survenir.

La myopie est un facteur de risque, en effet 50 % des décollements de la rétine sont associés à une myopie. Les personnes myopes faisant une poussée active de toxoplasmose oculaire et ayant une inflammation sévère doivent bénéficier d'un examen attentif de la rétine.

4.1.3.3. Séquelles

L'acuité visuelle reste normale si la macula est à plat, mais elle est fortement diminuée dans le cas où le décollement est situé à son niveau. Dans ce cas le pronostic visuel est faible. 50% des patients deviennent aveugles.

4.1.4. Cataracte

4.1.4.1. Définition

C'est une opacification du cristallin ou de ses membranes. (cf annexe 1) Cette perte de transparence conduit à une cécité partielle ou totale.



Fig 15 : Cataracte d'après l'encyclopédie Encarta¹⁵².

4.1.4.2. Caractéristique

La cataracte dans les cas de toxoplasmose est soit primaire soit secondaire à une uvéite antérieure ou postérieure.

Les cataractes primaires surviennent dans la toxoplasmose congénitale à une fréquence de 5 %^{54,88}. Elles proviennent d'une transmission materno-foetale entre la cinquième et la huitième semaine de grossesse, au moment où le cristallin se constitue. Elles peuvent être incomplètes ou totales. Une cataracte complète est très oedémateuse, très opaque par perte de son eau et frippement de sa capsule¹³⁸.

La cataracte dans la toxoplasmose est plus souvent secondaire à une chorioretinite grave ou une iridocyclite. Uni ou bilatérale, elle peut-être d'abord partielle puis devenir totale. Elle apparaît avec une fréquence de 9 % dans les chorioretinites⁹⁵.

4.1.4.3. Séquelles

La perte de vision dépend de la densité de l'opacification et de la chorioretinite sous-jacente.

4.1.5. Nystagmus

4.1.5.1. Définition

C'est un trouble de la statique oculaire caractérisée par un tremblement des yeux défini comme une succession de deux secousses de sens opposé qui sont involontaires. Il existe deux types de nystagmus. Le nystagmus pendulaire est constitué de deux secousses d'amplitude et de vitesse identiques. Le nystagmus à ressort est caractérisé par une secousse lente suivie d'une rapide qui ramène l'œil à sa position de départ. Ces mouvements sont également définis par leur plan et leur direction. Le nystagmus simple bat dans un seul plan de direction horizontale, verticale, rotatoire ou oblique. Le nystagmus composé bat dans deux plans de directions différentes, en général horizontal et rotatoire.

4.1.5.2. Caractéristique

Les nystagmus acquis résultant d'atteintes des voies nerveuses, dans la toxoplasmose il est congénital. Le nystagmus vrai semble rare dans la toxoplasmose congénitale, mais le

searching nystagmus caractérisé par des mouvements pendulaires plus lents, est plus fréquent. Il est généralement horizontal. Il existe dans 27 à 46 % des toxoplasmoses oculaires^{54, 95}. Il résulte de l'altération de la vision centrale au moment de l'éducation visuelle de l'enfant. L'impossibilité de fixer les objets à cause de la chorioretinite maculaire entraîne ces secousses nystagmiformes. C'est donc un symptôme secondaire à la perte de vision.

4.1.6. Strabisme

4.1.6.1. Définition

C'est un défaut de parallélisme des axes optiques des yeux sans altération des mouvements oculaires, mais qui engendre un trouble de la vision binoculaire. Le strabisme est convergent (ésotopie) quand la déviation est en dedans et divergent (exotopie) lorsqu'elle est en dehors.

4.1.6.2. Caractéristique

Le strabisme est fréquent dans la toxoplasmose congénitale, entre 33 et 53 %^{54,95,143}. Il apparaît très précocement dans les premiers mois de la vie. Il est la conséquence des troubles de vision provoqués par la chorioretinite. L'enfant fournit un grand effort pour accommoder sa vision ce qui provoque souvent un strabisme convergent. Il peut aussi être accompagné d'un nystagmus. Le strabisme est donc également un symptôme secondaire à la lésion de chorioretinite maculaire. Il peut être le seul signe visible de la toxoplasmose congénitale et s'il est non traité, il peut conduire dans 50 % des cas à une amblyopie fonctionnelle.

4.1.7. Atrophie optique

4.1.7.1. Définition

C'est l'atrophie de la papille du nerf optique. La papille optique ou point aveugle est l'endroit où les fibres optiques se rejoignent pour constituer le nerf optique et sortir de l'œil. (cf annexe 1)

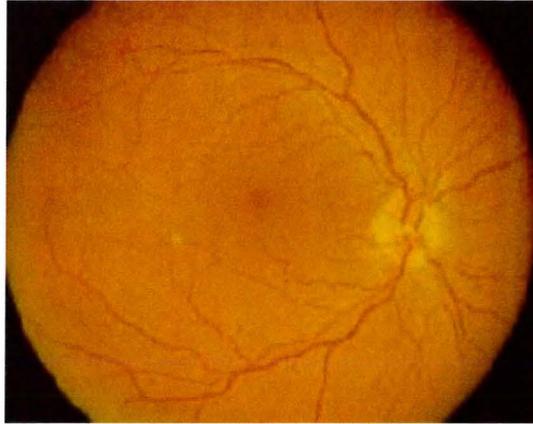


Fig 16 : Papille optique normale optique d'après le Dr Damien Grivet et le Pr Philippe Gain¹⁵¹.

4.1.7.2. Caractéristique

L'atrophie peut être totale ou partielle. Cette dernière est caractérisée par une pâleur du segment temporal de la papille.

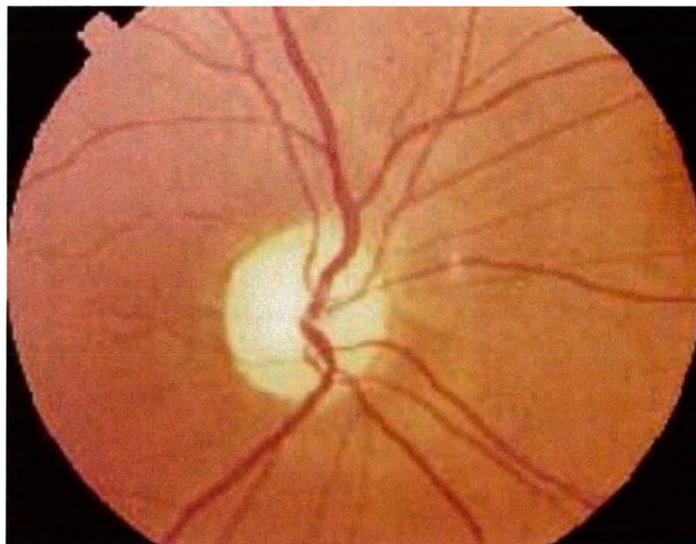


Fig 17 : Atrophie optique d'après le Dr Damien Grivet et le Pr Philippe Gain¹⁵¹.

L'atrophie survient dans 20 à 35 % des toxoplasmoses oculaires^{54, 95}. Elle est soit la conséquence d'une atteinte directe du nerf optique, soit la conséquence d'une chorioretinite juxta-papillaire importante, soit la suite d'une papillite où l'œdème laisse place à une atrophie du nerf optique.

Lorsque l'inflammation de la tête du nerf optique est secondaire à une chorioretinite, le pronostic visuel est moins bon que pour une inflammation seule. En effet, 50 % des patients dans le premier cas ont une acuité visuelle finale de 20/25 contre 83 % des personnes dans le deuxième cas⁷. L'œdème de la tête du nerf optique peut être accompagné d'hémorragie rétinienne et d'opacité du vitré¹²⁵.

L'atteinte du nerf optique étant peu fréquente, la suspicion de toxoplasmose n'est pas envisagée en premier lieu. Or le traitement antitoxoplasmique permet une récupération d'une partie de l'acuité visuelle, il est donc important d'envisager très précocement cette étiologie.

4.1.8. Altération du vitré

4.1.8.1. Définition

Le corps vitré occupe toute la partie de la cavité oculaire en arrière du cristallin. (cf annexe 1)

C'est une masse transparente comme le verre dont la consistance est gélatineuse. Il contient 99 % d'eau et 1 % de collagène et d'acide hyaluronique. Il est très peu élastique et ne laisse pas passer les cellules ni les débris cellulaires. Il joue donc un rôle très important dans le maintien de la transparence et de la forme de l'œil.

4.1.8.2. Caractéristique

Le vitré peut se troubler dans 5 à 15 % des cas dans les toxoplasmoses oculaires^{54, 95}. Le trouble est diffus ou localisé sous forme de corps flottants qui peuvent être dus à une infiltration de débris cellulaires ou une condensation de fibres de collagènes. Dans de nombreux cas ces altérations sont consécutives à une chorioretinite active ou à une uvéite antérieure. Une inflammation importante peut entraîner une contraction importante du vitré qui peut conduire à un détachement du vitré postérieur.

4.1.9. Microphthalmie

4.1.9.1. Définition

La microphthalmie est le fait que le globe oculaire soit plus petit que la normale. Sa longueur axiale est inférieure à 18,5 millimètres à six mois, inférieure à 19,5 millimètres à un an, inférieure à 20,5 millimètres à quatre ans et inférieure à 21,5 millimètres à dix ans. L'acuité visuelle peut être normale grâce à la compensation réfractive par la courbure de la cornée et du cristallin.

4.1.9.2. Caractéristique

La microphthalmie témoigne d'une infestation fœtale très précoce qui a stoppé le développement embryonnaire de l'œil, c'est pourquoi elle est le deuxième symptôme le plus commun accompagnant la chorioretinite de la toxoplasmose oculaire congénitale¹⁴³. Elle peut être aussi la conséquence d'une uvéite qui a engendré une atrophie du globe oculaire. Elle s'observe entre 27 et 40 % des toxoplasmoses oculaires^{54, 95}. Elle peut être uni ou bi-latérale, accompagnée ou non d'autres malformations. La microphthalmie n'empêche pas la survenue de foyer de chorioretinite.

4.1.10. Inflammation

L'inflammation est toujours présente lors d'une poussée de toxoplasmose oculaire puisqu'elle témoigne de la réaction immunitaire. Elle est localisée au foyer de nécrose de chorioretinite. Seulement il est parfois possible qu'aucune lésion n'apparaisse et que l'inflammation soit le seul signe de la poussée de la toxoplasmose oculaire⁷¹. Elle se manifeste par des cellules dans l'humeur vitrée ou dans la chambre antérieure ou encore par une vascularite de la rétinite. Cette réaction inflammatoire est seule surtout dans les stades précoces de l'infection. Des lésions de chorioretinite peuvent se développer ultérieurement.

4.2. Récidives

Les récidives sont très nombreuses dans cette pathologie. Elles posent de nombreux problèmes tant pour le pronostic visuel que pour le choix thérapeutique.

4.2.1. Mécanisme

Le mécanisme des récidives est encore inconnu. L'hypothèse est que les kystes en se rompant libèrent des bradyzoïtes. Certains sont pris en charge par le système immunitaire, d'autres vont envahir les cellules hôtes adjacentes, se multiplier à l'intérieur sous forme de tachyzoïtes et les détruire^{54, 114}. Une réaction immunitaire disproportionnée à cause d'une hypersensibilité aux antigènes toxoplasmiques, conduit à un nouveau foyer nécrotique. Le mécanisme provoquant la rupture du kyste ou le passage de la forme latente à la forme active est encore inconnu. Il existe plusieurs hypothèses : une réponse immunitaire défaillante de l'hôte, un statut hormonal particulier (grossesse, puberté), une susceptibilité génique, une réaction d'hypersensibilité contre les antigènes toxoplasmiques, la souche toxoplasmique ou une conjonction de ces différents facteurs. La rupture peut encore être provoquée par une multiplication importante du parasite, une sécrétion d'enzyme ou une réinfestation par le toxoplasme^{2, 14}. Le mécanisme étant complexe, il est impossible de prévoir ces récidives.

4.2.2. Caractéristique

La survenue des récidives est très aléatoire, son incidence oscille entre 9 et 79 %. L'étude de E. H. Bosh-Drissen et A. Rothova montre un pourcentage de 57 % de récidence dans les deux ans. De plus il semble qu'elles augmentent au cours du temps. Mais le suivi des patients est rarement régulier sur une très longue période pour une analyse constitutive. Les lésions sont souvent localisées près des cicatrices des anciennes lésions, ce qui renforce la théorie de la récidence par rupture de kystes^{2, 8, 100}. Mais elles peuvent aussi survenir sur une partie de la rétine qui était jusqu'alors saine. Ce sont des petits foyers de chorioretinite satellites qui vont cicatrifier. Elles peuvent être également à l'origine de perte de la vision si elles touchent la macula. Plus les récidives sont nombreuses plus le risque de provoquer une endophtalmie avec hémorragie intra-vitréenne massive et décollement de la rétine est grand¹²¹.

4.3. Toxoplasmose de l'immunodéprimé

La toxoplasmose est une maladie opportuniste. Elle se traduit principalement par des atteintes pulmonaires et cérébrales, surtout chez le sidéen. Les manifestations oculaires sont plus rares⁶⁹. Cependant, elles ont sensiblement augmenté depuis 1982, passant de 3,3 % en 1983 à 5,9 % en 1989²⁴.

En cas de toxoplasmose oculaire avérée, les lésions sont des chorioretinites nécrosantes. Elles ne sont pas associées à des anciennes lésions cicatrisées, ce qui confirme le fait que ces infections sont acquises. Les chorioretinites ont des aspects analogues à celles des personnes immunocompétentes, mais elles sont plus souvent bilatérales et multifocales⁶⁹. Elles peuvent être associées à des hémorragies, à des inflammations du vitré ou du segment antérieur. Chez ces patients, le diagnostic est difficile du fait de la faible quantité d'immunoglobulines produites et de l'hétérogénéité des réponses humorales. Les sérologies antitoxoplasmiques ne sont pas aisément interprétables. Le diagnostic se base ainsi essentiellement sur la clinique.

5. DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE OCULAIRE

5.1. Introduction

Les méthodes de diagnostic de la toxoplasmose oculaire diffèrent de celles de la toxoplasmose congénitale ou acquise. Les premières sont basées essentiellement sur la clinique alors que les secondes mettent en jeu les tests biologiques.

Il nous faut donc exposer les différentes méthodes, puisque plusieurs de ces techniques peuvent être utilisées pour le diagnostic de la toxoplasmose oculaire.

5.2. Diagnostic de la toxoplasmose

5.2.1. Diagnostic clinique

La toxoplasmose peut se présenter sous diverses formes selon le degré d'immunité, l'âge, la virulence de la souche (souche RH très virulente) et la voie d'inoculation du parasite (l'inoculation directe lors de manipulation dans les laboratoires provoquant une septicémie gravissime alors que la contamination par voie orale est plus bénigne).

5.2.2. Diagnostic direct

5.2.2.1. Coloration directe sur prélèvements

Cette recherche est effectuée sur des biopsies ou des prélèvements chez l'immunodéprimé pour la détection des formes parasitaires.

L'examen des tissus cérébraux, pulmonaires peut permettre la mise en évidence du parasite ^{2,112} (tachyzoïtes et kystes après coloration des frottis ou examination sur lame).

Le parasite peut être détecté par différentes colorations mettant en évidence des caractéristiques spécifiques du toxoplasme. L'examen après coloration MAY-GRUNWALD-GIEMSA met en évidence les caractères propres aux protozoaires. La coloration au PAS met en évidence la présence de bradyzoïtes ou de kystes par coloration de l'amylopectine contenue dans ces formes parasitaires. Enfin, le parasite peut être mis en évidence directement par immunofluorescence. Cette technique utilise des anticorps spécifiques conjugués à une substance fluorescente.

Ce mode d'examen est difficile et aléatoire car le parasite est rarement présent dans les prélèvements du fait de son neurotropisme et de sa localisation intracellulaire.

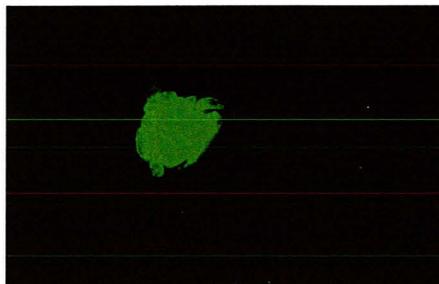


Fig 18 : Coloration par immunofluorescence d'un kyste toxoplasmique¹⁴⁸

5.2.2.2. Inoculation à la souris et culture cellulaire

Ces deux méthodes assurent une multiplication parasitaire et une augmentation de la sensibilité de la détection. De plus, elles permettent l'obtention de la souche de *Toxoplasma gondii*.

- Inoculation à la souris :

L'inoculation à la souris est la plus ancienne des techniques utilisée pour la culture des toxoplasmes ¹¹².

Elle se fait sur souris blanche sous corticothérapie. Le délai de détection des anticorps et des kystes dans le cerveau est d'environ 6 semaines après inoculation par voie intrapéritonéale à la souris. Bien que la sensibilité et la spécificité de cette technique soient excellentes, le délai d'obtention des résultats est un frein à son utilisation et nécessite son association à des méthodes plus récentes et plus rapides (notamment la PCR).

- Culture cellulaire :

COOKS et JACOBS, ont montré qu'une souche virulente de *Toxoplasma gondii* pouvait lyser la majorité des lignées cellulaires utilisées pour la culture cellulaire en 5 à 8 jours¹¹². Cependant les cellules MCR5, cellules fibroblastiques (lignée diploïde humaine issue de poumon embryonnaire), sont les plus utilisées⁹⁶. Elles permettent une bonne multiplication des tachyzoïtes et ont le meilleur rendement. Les tachyzoïtes ont un temps de pénétration dans les cellules d'environ trente minutes mais la culture utilisant les cellules fibroblastiques humaine nécessite 3 à 5 jours. Les toxoplasmes peuvent être visualisés en contraste de phase, ou après marquage par des anticorps spécifiques anti-toxoplasmes marqués par un composé fluorescent. De plus, les anticorps spécifiques peuvent être recherchés à partir de la 2^e semaine.

(PLUS : la culture cellulaire se fait en milieu humide et en atmosphère enrichie en CO₂, à une température optimale de 35 à 37 °C et grâce à un milieu de culture enrichi en acides aminés, en vitamines, en sels minéraux, en éléments énergétiques et contenant un indicateur de pH : exemple de milieux : Milieu de HANKS, RPMI, MEM).

5.2.2.3. Recherche d'antigènes circulants

Des études de recherche d'antigènes circulants ont été réalisées mais elles ne sont encore pas standardisées. Elles restent des techniques de recherche qui ne sont pas appliquées à la pratique quotidienne du diagnostic de cette parasitose.

5.2.2.4. Recherche d'ADN par PCR

La PCR ou « Polymerase Chain Reaction » permet la détection du parasite par amplification enzymatique d'une séquence de leur génome⁶⁸. La PCR repose sur la répétition cyclique de trois réactions que sont la dénaturation, l'appariement d'amorces au fragment d'ADN puis la synthèse d'une nouvelle molécule d'ADN grâce à une ADN polymérase. La révélation se fait par immunofluorescence. La séquence amplifiée correspond au gène B1⁷⁹ présent en trente cinq copies dans le génome et/ou au gène SAG1 (antigène majeur du toxoplasme). La répétition de ces séquences aboutit à la formation de très nombreuses séquences identiques d'ADN qui peuvent être visualisées après migration électrophorétique ou réaction immunoenzymatique. La PCR est applicable à tous les liquides biologiques (LCR et humeur aqueuse)⁴⁹. A l'heure actuelle, aucune méthode n'est commercialisée pour l'ensemble de la PCR. Il n'existe qu'un kit non spécifique de détection enzymatique des produits d'amplification (PCR ELISA Dig Labeling Roche). C'est la méthode la plus sensible pour la détection dans le liquide amniotique. Elle reste potentiellement la méthode la plus spécifique et la plus sensible¹⁸ (en pratique, elle est surtout utilisée pour le diagnostic chez les immunodéprimés et non chez les immunocompétents). La PCR est plus fréquemment positive lors de primo-infection que lors de récurrences⁹⁷. Cette méthode est sensible mais délicate. Le développement de PCR en temps réel devrait permettre une standardisation des techniques et limiter les risques de faux positifs. (cf annexe 2)

5.2.3. Diagnostic indirect

Il repose sur la recherche d'anticorps.

5.2.3.1. Quels sont les antigènes reconnus par le système immunitaire ?

Les techniques sérologiques utilisées dans le dépistage des anticorps anti-toxoplasmes mettent en jeu des antigènes solubles qui proviennent d'ascite de souris ou de cultures cellulaires ou d'antigènes figurés contenus dans une suspension de toxoplasmes. Les antigènes peuvent être classés en trois groupes :

Les antigènes particuliers sont constitués par les toxoplasmes entiers utilisés dans le Dye test. Ce test de lyse détecte l'ensemble des anticorps avec une prédominance pour les IgG dirigés contre les antigènes membranaires des toxoplasmes. Les antigènes membranaires sont reconnus par des anticorps produit précocement après l'infestation. Ils sont détectés lors de sérologie dans lesquelles des tachyzoïtes entiers sont utilisés comme cible (IFI ou test d'agglutination). Les antigènes cytoplasmiques sont des antigènes solubles parfois détectés en association avec les antigènes solubilisés de membrane dans la méthode ELISA. Ils sont détectés dans les réactions qui mettent en jeu des fractions solubles antigéniques de toxoplasme.

Remarque : il existe également des antigènes métaboliques qui sont peu utilisés pour le diagnostic.

5.2.3.2. Quels sont les anticorps détectés par les méthodes biologiques ?

Les anticorps recherchés sont en priorité les immunoglobulines G et M qui permettent de dater l'infestation. Mais il faut néanmoins prendre en compte les variations individuelles qui rendent difficiles l'exploitation des sérologies. Plus rarement, les immunoglobulines A et E sont recherchées.

5.2.3.2.1. Les Ig G

Les IgG sont des immunoglobulines décelables par IFI ou DT à partir du 15e jour et à partir de la 4e semaine en ELISA ou agglutination. Elles sont par la suite toujours présentes au cours de la vie. Leur présence avant la grossesse est signe une immunisation et une absence de risque de toxoplasmose congénitale.

5.2.3.2.2. Les Ig M

Les anticorps apparaissent plus précocement que les IgG, dès le 7^e jour en général leur taux décroît pour ne plus être détectables par les méthodes usuelles (IFI, ELISA, agglutination) vers le 12-19^e mois. Ils constituent un marqueur précoce et sensible d'une infection aiguë.

5.2.3.2.3. Les Ig A

Ils disparaissent quelques mois après l'infection mais peuvent être utilisés dans la datation d'une séroconversion. Mais la grande variabilité individuelle peut rendre délicate leur interprétation (persistance possible longtemps après infection).

5.2.3.2.4. Les Ig E

Ils sont rarement utilisés parfois lors de la réactivation chez les immunodéprimés. Ils apparaissent dès les premiers mois, le plus souvent quelques jours après l'apparition des IgM et sont présents jusqu'à 3 mois après l'infestation puis le taux chute rapidement¹⁴⁰. Pour le diagnostic de la toxoplasmose congénitale, les IgE n'apportent pas plus d'information que les IgA et les IgM ce qui limite leur utilisation en pratique. Néanmoins, la présence concomitante de ces trois types d'immunoglobulines à la naissance peut aider à la confirmation de la toxoplasmose congénitale. L'émergence d'IgE pendant le traitement postnatal de la toxoplasmose congénitale est un marqueur de l'inefficacité du traitement ou d'une mauvaise adaptation posologique.

5.2.3.3. Quelles sont les techniques utilisées pour la détection des anticorps ?

5.2.3.3.1. Dye test (DT) ou test de SABIN et FELDMAN

Ce test de lyse est considéré comme test de référence en raison de sa spécificité et de sa sensibilité.^{2, 104}

- Principe :

Ce test utilise des toxoplasmes vivants associés à un complément (sérum frais humain) mis en contact avec différentes dilutions du sérum du patient. Une réaction positive se traduit

par une modification de la coloration des parasites au bleu de méthylène. Cette altération est visible en contraste de phase. Le résultat est obtenu en mesurant la plus petite dilution capable de provoquer la lyse de 50 % des toxoplasmes et s'exprime en UI /ml par rapport à un sérum étalon dosé à 1000 UI/ml.

Ces avantages sont sa fiabilité, sa précocité (plus rapide que le test par ELISA) et sa grande sensibilité de 3 UI/ml.

Ces inconvénients résident dans l'utilisation de toxoplasmes vivants entraînant un risque pour les manipulateurs, une contrainte de culture et de plus ce test n'est pas automatisable.

Son utilisation est réduite par les difficultés de sa réalisation (entretien de toxoplasmes vivants, obtention de compléments par sérum frais humain) réservée à quelques laboratoires spécialisés en France. Il tombe en désuétude mais reste néanmoins le test référence.

5.2.3.3.2. Immunofluorescence indirecte (IFI)

- Principe :

Cette méthode met en contact des toxoplasmes entiers tués fixés sur un support et les dilutions du sérum des patients. Le sérum contenant des anticorps anti-toxoplasmes se complexe avec les toxoplasmes entiers. Le complexe est reconnu par des anticorps spécifiques anti-Ig, anti-IgG ou anti-IgM marqués à la fluorescéine. La lecture se fait au microscope UV. Les résultats sont exprimés en unités internationales par millilitres par rapport à sérum étalon pour les IgG. Cette technique met en jeu les antigènes membranaires. (cf annexe 3)

- Avantages:

Cette méthode permet la détermination des différentes classes d'Ig (en utilisant différents anticorps révélateurs spécifiques des anticorps fixés aux toxoplasmes)¹⁴². La détection par IFI est plus précoce que par ELISA. Ce test est facile d'application et peu coûteux.

- Inconvénients :

L'IFI détecte les IgM seulement pendant les 2-3^e mois après infestation. Sa sensibilité pour les IgM est moins importante que les autres méthodes. De plus, il y a une possibilité de faux positifs en présence de facteur rhumatoïde et anti-noyau. Son impossibilité d'automatisation est également un frein à son utilisation.

Le seuil de positivité de ce test est en règle générale de 8 UI/ml.

5.2.3.3.3. Agglutination

Cette technique utilise des toxoplasmes tués par le formol ou des particules de latex sur lesquelles sont fixés des antigènes toxoplasmiques.

Ces particules s'agglutinent en présence d'anticorps anti-toxoplasmes.

- Avantages :

Cette méthode facile à réaliser, permet de faire un screening rapide.

- Inconvénients :

Elle ne permet de détecter les IgM que dans les 2 et 3^e mois après l'infestation mais avec un risque de faux positifs et de faux négatifs.

Une technique particulière d'agglutination est utilisée pour la détection spécifique des IgM. Il s'agit de l'immunosorbent agglutination assay ou ISAGA. Cette technique est une méthode de détection par immunocapture. Un anticorps monoclonal anti-IgM est fixé sur un support après la mise en contact avec le sérum à tester, il se forme un complexe entre les anticorps IgM et anti-IgM. L'addition d'une suspension de toxoplasmes tués provoque la formation d'un voile dont l'importance est directement reliée au titre en IgM. Cette technique élimine les interférences avec les facteurs rhumatoïdes et les anticorps antinucléaires et l'excès d'IgG antitoxoplasmiques.

avantages : cette technique est très sensible, spécifique, facile à réaliser et utilisable pour le dépistage.

5.2.3.3.4. Enzyme Linked Immunosorbent Assay ou ELISA

La technique immunoenzymatique ELISA utilise les antigènes solubles du toxoplasme. Ils sont fixés à un support solide et mis en contact avec le sérum à tester. Une fois, les anticorps anti-toxoplasmes du sérum fixés sur les antigènes toxoplasmiques, ils sont mis en évidence par action d'anticorps anti-IgG ou IgM couplés à une enzyme (péroxydase, glucuronidase). Cette enzyme réagit en présence de son substrat et d'un chromogène révélant ainsi la présence d'anticorps anti-toxoplasmes dans le sérum du patient. La lecture se fait au spectrophotomètre

par mesure de la densité optique. Le seuil de positivité se situe en général à 10 UI/ml. (cf annexe 4)

- Avantages :

Cette technique est facilement automatisable et quantitative¹⁴².

- Inconvénients :

Elle met en évidence plus tardivement les IgG que l'IFI.

5.2.3.3.5. Avidité des anticorps

Le calcul de l'avidité des IgG permet une datation de la séroconversion. En effet, une avidité faible est un marqueur d'infestation récente tandis qu'une infection chronique se traduit par une avidité forte. Une avidité basse ne suffit pas à affirmer le diagnostic de toxoplasmose récente alors qu'une avidité élevée exclut une primo-infestation de moins de 5 mois. La mesure de l'avidité des immunoglobulines est un test diagnostique crédible pour la différenciation entre les infections récentes et les infections chroniques.

5.2.3.3.6. ELIFA et WESTERN BLOT

Ces deux méthodes sont utilisées pour la détermination d'une infection congénitale en comparant les profils d'immunocomplexes maternels et du nouveau-né.

*ELIFA : recherche de synthèse d'IgM chez l'enfant.

Co-immunoélectrodifusion des deux solutions que sont le sérum de l'enfant et une solution d'antigènes toxoplasmiques. Après diffusion, on filtre et on recherche après révélation par des anticorps marqués anti-IgM, IgG ou IgA des bandes différentes chez l'enfant.

*Western blot :

Migration des antigènes toxoplasmiques par électrophorèse puis passage sur une membrane de nitrocellulose, incubation avec le sérum et révélation grâce à des anticorps anti-Ig humains

On compare les profils obtenus entre la mère et l'enfant. Un profil un peu différent avec apparition de bandes néosynthétisées uniquement présentes chez l'enfant signe une toxoplasmose congénitale.

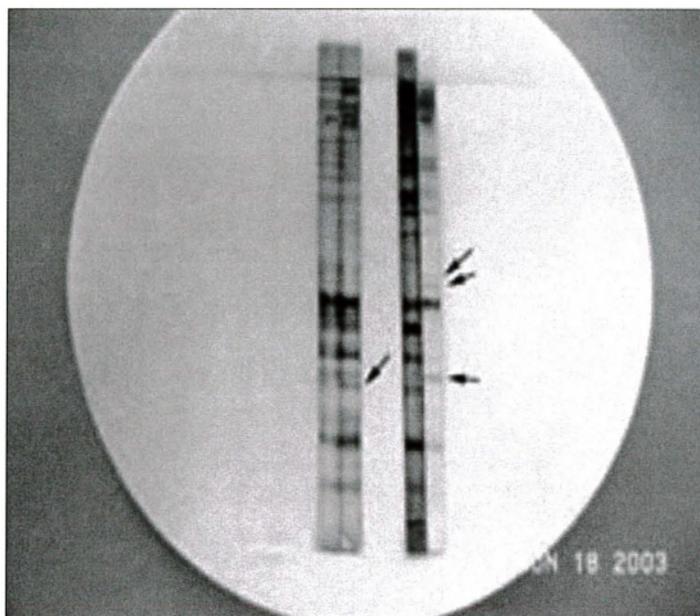


Fig 19 : Comparaison entre les anticorps maternels et ceux du nouveau né par Western blot (apparition de bandes supplémentaires dans le profil du nouveau-né)

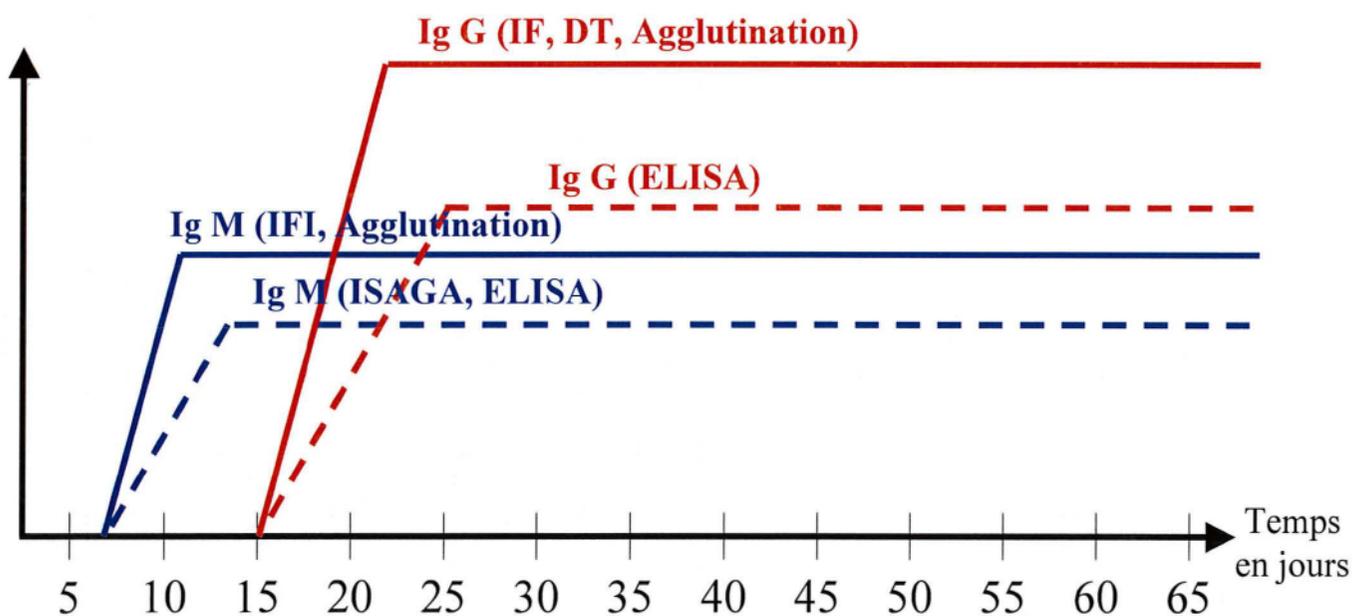


Fig 20 : Cinétique d'apparition des immunoglobulines anti-toxoplasmiques².

5.3. Diagnostic de la toxoplasmose oculaire chez l'immunocompétent

Elle repose sur la clinique et sur les données biologiques secondairement.

5.3.1. La clinique

Ce sont les examens du fond d'œil qui selon l'atypicité pourra nécessiter des examens biologiques et radiocliniques complémentaires (les angiographies et les sérologies).

5.3.1.1. L'angiographie à la fluorescéine

Les foyers chorioretiniens toxoplasmiques ont un comportement caractéristique en angiographie à la fluorescéine¹¹. En effet, les foyers anciens et cicatriciels hypofluorescents aux temps précoces se colorent progressivement par leurs bords pour devenir hyperfluorescents aux temps tardifs. L'angiographie à la fluorescéine se révèle utile pour déterminer le degré inflammatoire des lésions en permettant de visualiser les papillites et les vascularites associées.

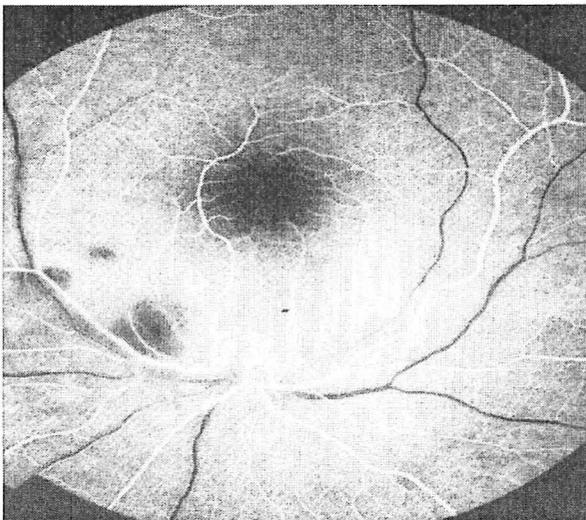


Fig 21 : Angiographie temps précoce
D'après A. Rothova²

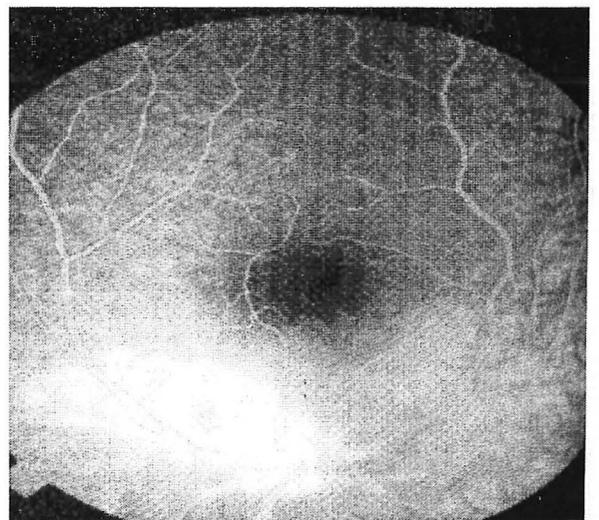


Fig 22 : Angiographie temps tardif
D'après A. Rothova²

Cependant, cet examen ne permet pas de poser le diagnostic de toxoplasmose oculaire ni même de confirmer la maladie.

5.3.1.2. L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG)

Elle détecte la fluorescence en infrarouge du vert d'indocyanine à travers l'épithélium pigmenté de la rétine ce qui permet une visualisation du réseau vasculaire choroïdien^{5, 28}. Tout au long de l'examen, le foyer chorio-rétinien reste hypofluorescent. L'intérêt de l'angiographie au ICG résulte dans la mise en évidence de foyers satellites multiples hypofluorescents disséminés non perçus lors de l'angiographie à la fluorescéine.

Actuellement, on ne connaît pas la valeur pronostique de ces foyers mais ils pourraient devenir des éléments en faveur d'un diagnostic de toxoplasmose oculaire. Sous angiographie à l'ICG, les fluorescences sont cumulatives (addition des fluorescences des artères quand elles se superposent) ce qui entraîne la nécessité d'une angiographie à la fluorescéine préalable. Actuellement, cette méthode est encore peu utilisée dans le diagnostic de la toxoplasmose oculaire mais elle montre que la chorioretinite toxoplasmique est un processus plus étendu que ce que l'on suspectait en clinique car il s'étend au-delà des lésions visibles. Elle pourrait être utile en cas de décollement séreux rétinien masquant le foyer ou encore en cas de suspicion de néovascularisation choroïdienne.

Dans les cas où le diagnostic est problématique, la clinique peut être confirmée par une étude sérologique.

5.3.2. Diagnostic indirect

Il repose sur l'utilisation des méthodes sérologiques explicitées au chapitre précédent. La distinction se fait par l'application de ces méthodes aux liquides biologiques oculaires. Les techniques les plus utilisées pour la détection des anticorps dans les liquides oculaires sont l'ELISA et l'immunofluorescence indirecte car elles sont toutes les deux sensibles et spécifiques. De plus, ces méthodes ne nécessitent pas des prélèvements importants. Dans la toxoplasmose congénitale, les taux d'anticorps sont souvent bas et parfois indétectables. Néanmoins, ROTHOVA a montré que les patients atteints d'une chorioretinite toxoplasmique avaient tous une sérologie détectable par ELISA.

5.3.2.1. Analyse des sérologies

La détection des anticorps anti-toxoplasmes dans le sérum ne suffit pas à infirmer un diagnostic de toxoplasmose oculaire. En effet, au vu de la séroprévalence importante en France, de nombreux sujets sains présentent une sérologie positive à *Toxoplasma gondii*. De plus, d'autres étiologies infectieuses et non infectieuses peuvent conduire à une production aberrante d'anticorps. La sarcoïdose peut provoquer une réponse conduisant à un titre élevé d'IgG anti-toxoplasme. Les autres causes de chorioretinite sont notamment l'*Herpes simplex* virus et varicelle zona, l'EBV. Il convient donc de tester leur présence dans le sérum et dans l'humeur aqueuse.

Au contraire, un résultat négatif permet d'exclure l'étiologie toxoplasmique.

Dans le cas d'un diagnostic difficile, la recherche de production locale d'anticorps et la présence d'ADN dans l'humeur aqueuse peuvent apporter des preuves supplémentaires.

5.3.2.2. Recherche de production locale d'anticorps

Goldman et Witmer puis Desmonts ont cherché à comparer la production d'anticorps au niveau de l'humeur aqueuse et du sérum.

5.3.2.2.1. Définition

Le coefficient C de Goldman – Desmonts permet de déterminer la richesse en anticorps spécifiques anti-toxoplasmes respectivement dans l'humeur aqueuse et dans le sérum^{4,35,57,105}.

$C = \text{charge immunitaire de l'humeur aqueuse (CIHA)} / \text{charge immunitaire du sérum (CIS)}$

$CIHA = \text{IgG spécifiques} / \text{IgG totales de l'humeur aqueuse en UI/g}$

$CIS = \text{IgG spécifiques} / \text{IgG totales du sérum en UI/g}$

Selon Desmonts, le seuil de positivité du coefficient est de 4.

$C < 2$: négatif

$2 < C < 4$: limite

$C > 4$: positif

Le dye test fut la première méthode pour le calcul des taux d'anticorps spécifiques dans l'humeur aqueuse et dans le sérum, à l'heure actuelle il est remplacé par ELISA et Immunofluorescence indirecte. Néanmoins, ELISA est plus sensible que l'immunofluorescence.

5.3.2.2.2. Méthode de prélèvement d'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse est prélevée grâce à une ponction de la chambre antérieure (PCA) Cette méthode invasive nécessite une anesthésie locale et se réalise dans les conditions d'asepsies. La PCA entraîne peu de complications hormis de rares cas d'endophtalmie dans un contexte d'occlusion des vaisseaux choroïdiens (en effet, cette occlusion empêche l'apport des anticorps dans l'humeur aqueuse et donc leur effet protecteur vis à vis des infections). Pour la détermination de la production locale d'anticorps, les prélèvements de sérum et d'humeur aqueuse doivent être réalisés le même jour et doivent représenter un volume de 100 à 200 µl d'humeur aqueuse.

5.3.2.2.3. Origine des anticorps

Les immunoglobulines présentes dans l'humeur aqueuse peuvent provenir soit du sang périphérique par rupture de la barrière hémato-oculaire soit d'une production locale d'anticorps. Afin de déterminer la provenance des anticorps, FONTAINE et LE HOANG ont proposé le calcul de la quantité d'IgG apportées par la circulation en fonction du taux d'albumine. Ceci permet une optimisation du coefficient de Desmots car cet apport d'immunoglobuline peut masquer la production locale d'anticorps.

$$\text{IgG transsudées} = (\text{albumine de HA} - 100) / 100 * \text{IgG sériques} * 0.1 \%$$

Le taux d'IgG transsudées est exprimé en mg/l.

5.3.2.2.4. Période optimale pour la PCA

La production d'Ig dans l'humeur aqueuse n'apparaît que 10 jours après le début d'une poussée ce qui impose une PCA après cette date pour une détection optimale de la production locale d'anticorps. Globalement, la période optimale de réalisation de la PCA est entre la 3^e et la 4^e semaine¹⁰⁴ après le début de la poussée.

Cette méthode est très sensible (75 %)¹⁰⁴ et très spécifique (100 %)¹⁰⁴ mais elle ne permet de diagnostiquer une toxoplasmose oculaire que dans 50 % des cas. De plus, le coefficient est augmenté par la présence de complexes immuns dans l'humeur aqueuse.

6. TRAITEMENT

Le traitement de la toxoplasmose oculaire n'est pas encore bien défini. Il existe un grand nombre de molécules et de protocoles différents et efficaces, mais aucun consensus n'a été établi. Le traitement est mis en place selon la sévérité de l'atteinte oculaire et l'expérience du médecin traitant.

6.1. Les indications de traitement

Toutes les toxoplasmoses oculaires ne sont pas traitées. Les ophtalmologistes considèrent plusieurs facteurs avant de décider d'une thérapie, telle que la localisation, l'inflammation, la taille, le type de lésion de chorioretinite. Bien qu'il n'existe pas de consensus pour la stratégie thérapeutique de cette pathologie, tous sont d'accord pour estimer que si la lésion touche la macula ou la fovéa, ou si l'inflammation est très sévère il y a nécessité de traiter. Les différentes indications dépendent ensuite seulement de l'appréciation de la situation par le praticien. L'attitude actuelle est de proposer un traitement dans la majorité des cas, ainsi le nombre de prescriptions augmente de 1991 à 2001^{42,72}.

6.1.1. La localisation

Lorsque la lésion est située dans un cercle de rayon de 3000 μm autour de la fovéa, 94 % des ophtalmologistes pensent que c'est une indication absolue de traitement⁷². Plus la lésion est éloignée de la papille, plus ce pourcentage diminue. L'indication de traitement ne devient que relative voire même une non-indication lorsqu'elle est en périphérie de la rétine^{66, 67}.

6.1.2. La taille

La taille de la lésion n'est pas une indication absolue de traitement. Seulement plus la lésion sera étendue, plus l'ophtalmologiste aura tendance à donner une médication⁷². Lorsque la chorioretinite dépasse les 1500 μm , 53 % des spécialistes estiment qu'une thérapeutique est nécessaire.

6.1.3. L'inflammation

L'inflammation est un facteur très important dans la décision thérapeutique⁶⁶. Plus celle-ci sera sévère, plus la médication sera obligatoire. Une étude aux Etats-Unis montre que 81 % des ophtalmologistes ordonnent un traitement lorsque l'inflammation est sévère, 66 % le font lorsque l'inflammation est marquée, 28 % quand l'inflammation est modérée et seulement 5 % quand l'inflammation est faible⁷². L'inflammation étant la cause de nombreuses complications et des dommages tissulaires de la rétine, il est nécessaire d'agir rapidement pour la limiter.

6.1.4. La perte d'acuité visuelle

Lorsque la lésion de chorioretinite menace la macula ou la touche, l'acuité visuelle est souvent diminuée. Afin de prévenir ce problème ou afin de recouvrer une partie ou plus de cette vision perdue, un traitement doit être instauré, 71 % des ophtalmologistes pensent qu'une réduction de la vision est une indication de traitement⁷². Quand la vision est inférieure à 20/25, 52 % estiment que c'est une indication relative, quand la vision est inférieure à 20/40, 50% estiment qu'il faut traiter et 37 % pensent que c'est une indication absolue. Enfin lorsque la vision décroît en dessous de 20/200, 41 % pensent que l'indication est relative et 47 % que l'indication devient absolue.

6.1.5. Le type de lésion

L'ophtalmologiste tient également compte de l'évolution de la lésion et du nombre. Le fait que la chorioretinite persiste depuis plusieurs mois ou que ce soit une récurrence implique une attitude thérapeutique différente.

6.1.6. Autres éléments orientant vers le choix d'un traitement

L'ophtalmologiste regarde aussi si les deux yeux sont affectés, s'il existe des lésions sur les vaisseaux rétiniens, un décollement de la rétine ou toute autre complication, ce qui nécessiterait la mise en place d'une médication.

6.1.7. Evolution des comportements concernant l'utilité d'un traitement

Lorsque l'acuité visuelle n'est pas altérée 51 % des spécialistes ne traitaient pas en 1991, mais en 2001 cette politique semble changer puisque 36 % seulement ne prescrivent pas de traitement dans ces cas^{47, 72}. De même, le pourcentage de praticiens pensant qu'une lésion périphérique ne nécessite pas de médication a diminué de 36 % à 14 %.

La toxoplasmose oculaire est donc de plus en plus traitée chimiquement bien que ses indications ne soient encore que peu définies et dépendantes de l'habitude et de l'expérience des ophtalmologistes.

6.2. Les molécules thérapeutiques

Le traitement de la toxoplasmose oculaire repose sur un arsenal de neuf molécules. Ces dernières peuvent être utilisées en mono, bi ou multi-thérapies, avec ou sans corticoïdes. Parmi les différentes stratégies 74 % sont des multi-thérapies et 82 % comportent une corticothérapie⁷².

Toutes les molécules suivantes ont fait l'objet d'étude *in vitro* et sur l'animal afin de démontrer leur action sur *Toxoplasma gondii*. Nous examinerons la monographie de chacune

afin d'estimer leur efficacité et intérêt thérapeutique, puis nous établirons dans quelles mesures ces produits sont employés en pratique.

6.2.1. La pyriméthamine

La pyriméthamine fait partie du groupe des diaminopyrimidines. C'est la diamino-2-2 (chloro-4-phényl)-5 éthyl-6 pyrimidine. L'action de cette molécule sur *Toxoplasma gondii* est connue depuis une cinquantaine d'années (Eyles et Coleman 1952). Elle est commercialisée en France sous le nom de spécialité de Malocide® depuis 1952, et est indiquée pour le traitement de la toxoplasmose.

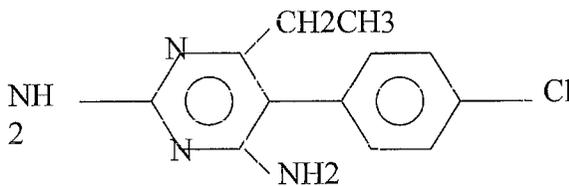


Fig 23 : structure chimique de la pyriméthamine ⁶⁰

6.2.1.1. Action sur *Toxoplasma gondii*

La pyriméthamine est un inhibiteur de la synthèse de l'acide folinique. En effet, elle inhibe l'enzyme dihydrofolate réductase, et ainsi la transformation de la dihydrofolate en tétrahydrofolate ou acide folinique^{23, 54,60}. Ce dernier n'est donc pas produit. Or le parasite ne peut assimiler celui-ci sous forme préexistante, il devra le synthétiser à partir de l'acide p-aminobenzoïque. Comme l'acide folique est transformé en acide folinique qui est essentiel pour la fabrication des nucléotides, par son action de co-enzyme, la pyriméthamine est fatale au toxoplasme. Cependant, la pyriméthamine agit également sur la dihydrofolate réductase des mammifères. Même si la sensibilité de l'enzyme de *Toxoplasma gondii* est plus grande à cette action, cet effet délétère limite la posologie chez l'homme sous peine de provoquer une carence en folates avec les risques hématologiques qui en découlent. En effet un manque de folates engendre des anémies mégaloblastiques.

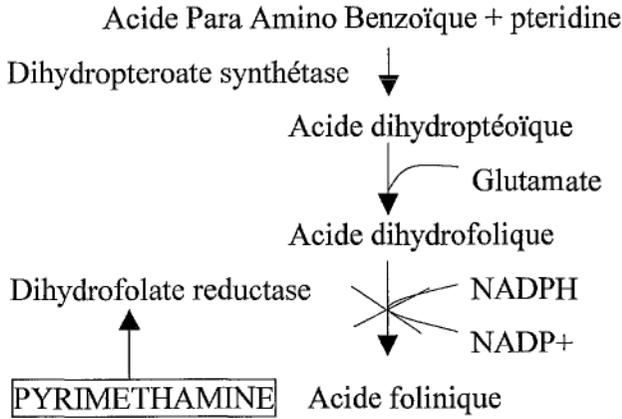


Fig 24 : Mécanisme d'action de la pyriméthamine ⁶⁰

In vitro, la pyriméthamine inhibe la croissance des tachyzoïtes et agit de façon cytotoxique en modifiant de façon importante leur morphologie³⁹. Les effets cytotoxiques sur les toxoplasmes sont une inhibition de la division cellulaire, des fragmentations de noyaux dans le cytoplasme et des vacuoles élargies. L'étude de la relation dose-effet en culture montre également qu'il est nécessaire d'atteindre une concentration seuil pour observer une inhibition et que celle-ci est très rapidement maximale. Ces deux observations tendent à montrer que la pyriméthamine est un agent parasiticide. La CI_{50} est estimé à 0,04 mg/L³⁹. Cependant cette molécule est inefficace sur les kystes^{61, 74}.

La pyriméthamine est le chef de file de la famille des diaminopyrimidines, mais plusieurs autres composés ont été étudiés, soit sur des parasites en cultures, soit par la mesure de l'incorporation des folates, soit par l'évaluation directe sur l'enzyme parasitaire. Les plus actifs sont le triméthexate et la piritrexime. La pyriméthamine est respectivement 10 à 100 fois moins active qu'eux. Le triméthoprimine a quant à lui, une action 10 à 50 fois plus faible que celle de la pyriméthamine²³. Toutefois le triméthexate et la piritrexime ne sont pas utilisés chez l'homme à cause de leur forte toxicité.

In vivo, l'administration de pyriméthamine protège les souris infestées par *Toxoplasma gondii* mais seulement six jours après l'initiation du traitement. Cela est probablement dû à l'augmentation lente du taux de pyriméthamine dans le sang^{2, 23, 54}. Elle est donc efficace sur le modèle d'infection aiguë, mais ne permet pas l'éradication des kystes existant dans l'infestation chronique. De plus, la pyriméthamine n'empêche pas de prévenir les récurrences qui sont fréquemment observées après arrêt du traitement.

D'autres études montrent que l'association de la pyriméthamine à un sulfamide est synergique par son action en deux endroits différents de la synthèse de l'acide folique. Elle est

donc plus efficace pour protéger les souris de l'infection aiguë^{23, 39,54}. De plus cette synergie permet d'utiliser des posologies inférieures à celles employées avec chaque médicament pris séparément. L'association la plus commune et la plus efficace décrite par les auteurs, est celle de la pyriméthamine et de la sulfadiazine^{39, 54}.

6.2.1.2. Pharmacologie

6.2.1.2.1. Cinétique

La pyriméthamine est insoluble dans l'eau, il n'existe donc pas de forme intraveineuse sauf quand elle est associée à la sulfadoxine. Ainsi utilisée isolément, elle est administrée par voie orale. Son absorption est lente et en principe complète, seulement il existe une grande hétérogénéité dans les taux plasmatiques atteints selon les individus⁵⁴. Les pics sériques oscillent entre 1,1 et 5,5 milligrammes quatre heures après une prise orale de 100 milligrammes. Ils sont maximaux en quatre à six heures et la demi-vie de la pyriméthamine est estimée à quatre-vingt quinze heures plus ou moins trente heures. La concentration efficace se maintient environ deux semaines.

La pyriméthamine est liée aux protéines plasmatiques et s'accumule dans les reins, les poumons, la rate et le foie. Elle passe la barrière placentaire. Elle a une bonne diffusion dans le tissu cérébral. Les concentrations obtenues dans le LCR sont environ de 10 à 25 % des concentrations plasmatiques. Des valeurs analogues sont obtenues chez le patient sidéen⁷⁵. La pyriméthamine est éliminée dans les urines et dans le lait, après être métabolisée par le foie.

6.2.1.2.2. Contre-indication

La pyriméthamine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. Elle est également contre-indiquée dans le premier trimestre de la grossesse. En effet, la pyriméthamine est tératogène chez l'animal. Malgré cela par manque de preuve chez l'homme, elle est utilisée chez la femme enceinte lors du deuxième et troisième trimestre pour prévenir la transmission du parasite au fœtus.

6.2.1.2.3. Effets indésirables

Utilisé à dose anti-malarique, la pyriméthamine n'a que des effets indésirables bénins : des troubles gastro-intestinaux, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de l'anorexie, des céphalées, de la fièvre, des éruptions cutanées ou des malaises. Lorsque les doses sont augmentées comme dans le traitement de la toxoplasmose, des troubles de l'hématopoïèse peuvent survenir. En effet, la carence en folate entraîne des anémies mégaloblastiques, des thrombopénies, des neutropénies ou des agranulocytoses.

6.2.1.2.4. Interactions médicamenteuses

La pyriméthamine peut être utilisée chez les sidéens dans la toxoplasmose cérébrale, or elle interagit avec la zidovudine en augmentant la toxicité hématologique par inhibition additive de la dihydrofolate réductase^{78, 139}. Une surveillance accrue de l'hémogramme est donc conseillée. De plus, la didanosine diminue l'absorption gastrique de la pyriméthamine en modifiant le pH de l'estomac, une administration à deux heures d'intervalle est donc nécessaire. Enfin, en cas d'association au triméthoprime le risque d'anémie mégaloblastique est augmenté.

6.2.1.2.5. Précaution d'emploi

En raison des risques d'anémie, il est conseillé de réaliser une surveillance hématologique deux fois par semaine au début du traitement puis une fois par semaine. Dans le cas où le taux de plaquettes chuterait en dessous de $200\ 000/\text{mm}^3$ ou si la numération des leucocytes décroît en dessous de $5000/\text{mm}^3$ ou si les hématies sont inférieures à $4\ 000\ 000/\text{mm}^3$, l'administration doit être suspendue. La dépression de la moelle osseuse se résout rapidement et spontanément après l'arrêt du traitement.

D'autre part, pour prévenir les effets indésirables de la pyriméthamine il est nécessaire d'administrer de l'acide folinique sous forme de folinate de calcium (Lederfoline®, Osfolate®) de façon concomitante à raison de trois à cinq milligrammes deux fois par semaine. En effet, il joue un rôle important dans la synthèse des bases nécessaires à l'hématopoïèse. Le parasite ne pouvant l'utiliser, ce complément ne gêne en rien l'efficacité du traitement.

6.2.1.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

La pyriméthamine n'est jamais utilisée seule dans le traitement de la toxoplasmose oculaire. Elle est souvent associée à un sulfamide. De plus, cette bithérapie est généralement accompagnée de prednisone et d'acide folinique. La première permet de réduire l'inflammation plus vite et donc de recouvrer l'acuité visuelle plus rapidement, le deuxième permet de prévenir les effets indésirables de la pyriméthamine. La posologie de la pyriméthamine est généralement de 100 à 200 milligrammes en dose de charge les deux premiers jours, puis de 25 à 50 milligrammes en entretien et de 1 mg/kg pour les enfants^{54, 72,81,110,117}. L'acide folinique est prescrit entre 3 et 5 milligrammes deux fois par semaine.

La pyriméthamine est la deuxième molécule utilisée dans la toxoplasmose oculaire à un taux de 90 %. De plus elle est la plus utilisée en première intention dans le traitement de la chorioretinite, avec un pourcentage stable de 69 % depuis 1991⁷². Elle est la molécule la plus présente dans les stratégies médicamenteuses contre la toxoplasmose oculaire, malgré ses effets indésirables. Ces stratégies associent principalement les sulfamides tels que la sulfadiazine ou la sulfadoxine. De ces protocoles, le plus employé est celui avec la sulfadiazine depuis que Eyles et Coleman ont démontré son efficacité en 1952^{49,72}. L'association pyriméthamine, sulfadiazine peut aussi être employée dans les toxoplasmoses congénitales infra-cliniques afin de prévenir la sévérité des complications oculaires. Sa prescription pendant douze mois permet de diminuer l'incidence des formes symptomatiques avec une efficacité analogue au Fansidar®⁸¹.

La première stratégie thérapeutique utilisée est la combinaison pyriméthamine, sulfadiazine, acide folinique, prednisone avec un pourcentage de 29 % en 2001. Il faut cependant signaler que ce pourcentage a légèrement diminué puisqu'il était de 32 % en 1991⁴⁷. Ce phénomène est lié à l'augmentation de l'utilisation d'autres molécules plus récentes ayant moins d'effets indésirables. Cette association est également employée sans corticoïde mais elle ne représente que 4 % des cas⁷². La stratégie pyriméthamine, sulfadiazine, acide folinique, prednisone permet de réduire la taille des lésions^{116, 117}. Ainsi la taille des cicatrices est moindre, ce qui permet de limiter leur impact sur la vision. De nombreuses études ont montré une amélioration dans 90 % des cas, dès la deuxième semaine de traitement¹³⁵. Néanmoins l'association n'empêche pas les récurrences puisque 16 à 49 % des patients ont une nouvelle poussée de chorioretinite dans les trois à quatre ans après arrêt du traitement^{117, 135}. Seulement, l'étude de JC. Timsit et E. Bloch-Michel suggère qu'elles sont moins fréquentes chez 60 % des patients par rapport aux patients non traités¹³⁵. La

comparaison de cette stratégie à l'association clindamycine, sulfadiazine, prednisone ou à l'association triméthoprime, sulfaméthoxazole, prednisone montre qu'elle est la plus efficace mais aussi celle qui engendre le plus d'effets indésirables^{116, 117}. Les patients souffrent dans 26 % des cas d'effets indésirables, contre respectivement 17 % et 4 % pour les deux autres combinaisons. La plupart sont des troubles hématologiques malgré l'administration concomitante d'acide folinique ainsi que des manifestations cutanées dues aux sulfamides.

Il existe d'autres types de stratégie utilisant la pyriméthamine comme la « quadruple thérapie » associant pyriméthamine, sulfadiazine, clindamycine et corticoïde. Cette combinaison est la deuxième la plus utilisée aux USA⁷². Elle est plus employée dans les cas où la lésion de chorioretinite menace la macula et où l'inflammation est très sévère⁸⁷.

La pyriméthamine peut également être associée au Bactrim® avec une corticothérapie. Cette combinaison est moins fréquente, elle ne représente que 6 % des traitements des toxoplasmoses oculaires⁷². Cette thérapeutique permet une régression de l'inflammation en deux semaines et un rétablissement de l'acuité visuelle quand la macula n'est pas touchée¹⁰⁹. Elle ne prévient pas non plus des récurrences. La clindamycine ayant dans certaines études montré une action sur les kystes, elle est parfois associée à la combinaison précédente afin de réduire les récurrences. Cette dernière stratégie est employée seulement dans 5 % des cas. Les associations de pyriméthamine, Bactrim® seules ou avec la clindamycine sont récentes puisqu'elles n'existaient pas encore en 1991^{47,72}.

La pyriméthamine a également été testée en association avec l'azithromycine et un corticoïde¹⁶. Cette combinaison a été tentée pour diminuer les effets indésirables par rapport à ceux de la thérapie standard. Cette association est aussi efficace que la précédente puisqu'il n'existe pas de différence dans la durée de l'inflammation entre les patients traités des deux groupes, ni dans le nombre de récurrences. De plus, le traitement comprenant l'azithromycine entraîne significativement moins d'effets indésirables.

6.2.2. Les sulfamides

Les sulfamides sont dérivés de la sulfanilamide, ce sont donc des para-aminobenzène-sulfonamides. Différentes substitutions sur ce noyau permettent de leur conférer une activité antimicrobienne plus ou moins grande ou de diversifier leurs propriétés pharmacologiques. Ainsi un groupement $-SO_2$ fixé en C1 augmente l'action de la sulfadiazine, du

sulfaméthoxazole et du sulfisoxazole par rapport à celle du sulfanilamide. Par ailleurs, un groupement aminé en C4 diminue l'absorption gastro-intestinale de la molécule.

6.2.2.1. Action sur *Toxoplasma gondii*

Les sulfamides sont des analogues structuraux et antagonistes de l'acide para-aminobenzoïque. Ainsi ils inhibent la dihydroptéroate synthétase en prenant sa place et empêchent la formation de l'acide dihydrofolique⁶⁰. Cette interruption de réaction enzymatique inhibe la synthèse de l'acide folique. Les sulfamides agissent donc sur la même chaîne enzymatique mais à un niveau différent de la pyriméthamine. L'enzyme inactivée ici n'existe pas chez les mammifères contrairement à la dihydrofolate réductase, par conséquent l'action des sulfamides est ciblée sur la biologie du parasite. Ces molécules ne provoquent pas d'anémie mégaloblastique.

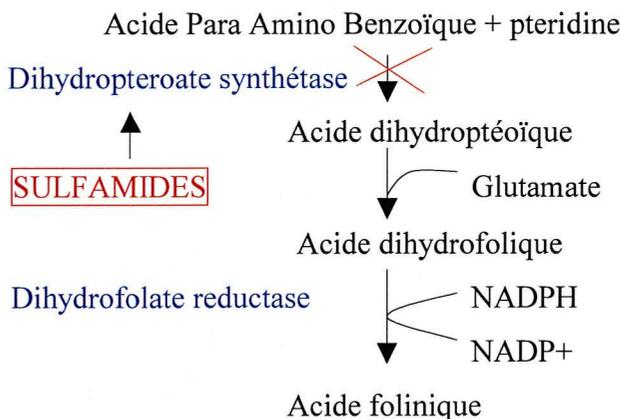


Fig 25 : Mécanisme d'action des sulfamides⁶⁰

La découverte de l'action des sulfamides sur *Toxoplasma gondii* date de 1952 avec les essais de Eyles et Coleman. *In vitro*, les sulfamides exercent une activité anti-toxoplasmique différente. Le sulfaméthoxazole est le plus efficace avec une CI_{50} de 1,1 $\mu\text{g/mL}$, puis la sulfadiazine avec une CI_{50} de 2,5 $\mu\text{g/mL}$ et enfin le sulfisoxazole à la CI_{50} la plus élevée à 6,4 $\mu\text{g/mL}$ ¹⁵. L'inhibition de la croissance du *Toxoplasma gondii* n'est, contrairement à celle de la pyriméthamine, pas associée à une altération de la morphologie du parasite, ce qui tend à montrer que les sulfamides sont parasitostatiques. D'autre part les sulfamides ne sont pas efficaces sur les kystes^{60, 74}.

In vivo, la sulfadiazine, la sulfamérazine et la sulfaméthazine sont les plus efficaces dans le modèle murin de la toxoplasmose aiguë⁵⁴. Le sulfaméthoxazole est curatif à des doses élevées. Cependant, si les souris infestées sont protégées, ces molécules ne préviennent pas les récurrences après l'arrêt du traitement²³.

De plus des études ont montré une synergie d'action anti-parasitaire des sulfamides et de la pyriméthamine, due à l'interruption de la synthèse de l'acide folique en deux sites différents. Les sulfamides renforcent l'effet parasitocide des inhibiteurs de la déhydrofolate réductase. Cette synergie explique le fait que cette combinaison soit l'une des plus souvent employée dans le traitement de la toxoplasmose oculaire.

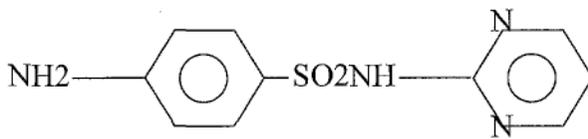


Fig 26 : Structure chimique de la sulfadiazine

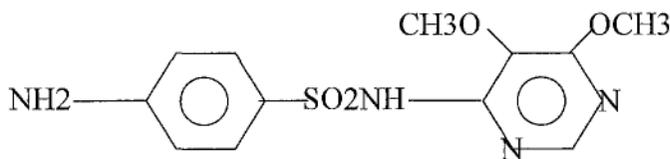


Fig 27 : Structure chimique de la sulfadoxine

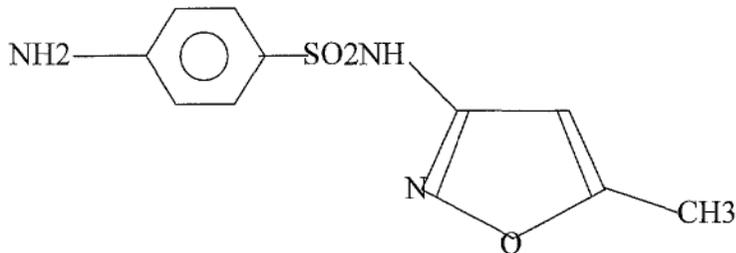


Fig 28 : Structure chimique du sulfaméthoxazole

6.2.2.2. Pharmacologie

6.2.2.2.1. Cinétique

Les sulfamides se différencient par leur durée d'action. Ils sont usuellement administrés par voie orale. Le sulfaméthoxazole peut être donné par voie parentérale lorsqu'il est associé au triméthoprime.

6.2.2.2.1.1. Sulfadiazine

Elle est rapidement et presque totalement absorbée entre 70 et 100 %. Le pic sérique est atteint dans les trois à six heures. Après une prise orale unique de trois grammes, il est de 50 mg/L⁶⁰. La sulfadiazine se lie à 55 % aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie plasmatique est d'environ treize heures avec des variations selon si le patient est un acétyleur lent ou rapide.

Elle diffuse dans le LCR, le liquide amniotique et le sang fœtal à des concentrations actives. La concentration dans le LCR est deux fois moins élevée que celle du sérum. Les taux thérapeutiques sont atteints en quatre heures après une prise orale de 60 mg/kg⁶⁰.

La sulfadiazine est partiellement métabolisée dans le foie, 30 % sous forme de 6 à 8 dérivés acétylés inactifs. La forme active et les métabolites sont ensuite excrétés rapidement dans les urines puis plus lentement pendant deux ou trois jours. L'alcalinisation des urines permet d'augmenter la clairance des deux formes.

6.2.2.2.1.2. Sulfaméthoxazole

Cette molécule a une absorption rapide. Sa demi-vie est de onze heures chez les adultes, mais chez les bébés elle est plus importante les dix premiers jours, puis elle est de neuf heures à l'âge de trois semaines, de quatre à cinq heures à un an, enfin de six à douze heures⁶⁰. Il est fixé à 70 % sur les protéines plasmatiques.

Elle diffuse également dans le LCR, mais de façon plus faible que la sulfadiazine.

Son excrétion est urinaire principalement sous forme acétylée, ce qui entraîne des risques de cristallurie comme avec tous les sulfamides. En effet, 85 % de la molécule est excrété dans l'urine dont 61 % sous forme d'un dérivé N-acétylé et 15 % sous forme glucuronoconjuguée après une métabolisation par le foie¹³⁹.

6.2.2.2.1.3. Sulfadoxine

Elle a la demi-vie la plus longue des sulfamides, qui est environ de sept à neuf jours. Sa concentration maximale est de 50 à 75 µg/mL après deux à six heures suivant une prise orale de 500 milligrammes.

Elle peut provoquer des réactions cutanées sévères de type syndrome de Stevens-Johnson.

Son excrétion est urinaire.

Les sulfamides diffusent dans tout l'organisme y compris le LCR, et passe la barrière placentaire. Il existe peu de données sur leur concentration dans l'humeur aqueuse. Elle serait comprise entre 10 et 40 % de la concentration sérique.

Ils sont métabolisés par le foie en composés inactifs.

6.2.2.2.2. Contre-indication

Les sulfamides sont très allergisants, ils sont donc contre-indiqués en cas d'allergie. Ils sont fortement déconseillés en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévères afin d'éviter une accumulation de la molécule. De même ils ne doivent pas être utilisés lors de déficit en Glucose-6-Phosphate-Deshydrogénase par crainte de risque de déclenchement d'une hémolyse.

D'autre part, les sulfamides franchissent la barrière placentaire et des essais chez l'animal ayant démontré un effet tératogène, il est déconseillé de les utiliser durant la grossesse. Toutefois leur emploi dans un nombre limité de grossesses n'a pas entraîné de malformation. Quelques ictères nucléaires ont été décrits chez des nouveau-nés quand le sulfamide a une demi-vie longue, à cause de l'immaturation du système de détoxification de la bilirubine. De plus ces molécules passant aussi dans le lait, l'allaitement des nourrissons est contre-indiqué pour les nouveau-nés de moins d'un mois et déconseillé ensuite.

6.2.2.2.3. Effets indésirables

Les effets indésirables d'un traitement par les sulfamides surviennent dans environ 5 % des cas. Ils sont souvent en relation avec la production des métabolites de ces molécules. En effet, une perturbation de l'appareil urinaire est possible à cause d'une cristallurie due aux métabolites acétylés insolubles dans l'eau. Cet inconvénient est fréquent chez les sidéens déshydratés. Une alcalinisation des urines et le maintien d'une bonne diurèse permettent de pallier ce phénomène en augmentant la solubilité et donc la clairance des molécules.

Les sulfamides engendrent parfois une intolérance digestive avec des nausées, des gastralgies (2 %) ⁶⁰. Des céphalées, des vertiges ou une fièvre peuvent les accompagner. Les

sulfamides ont également une toxicité hématologique et entraînent des anémies hémolytiques, des neutropénies, des agranulocytoses dans 0,1 % des cas avec la sulfadiazine, ou encore des aplasies médullaires très rares. Cet inconvénient est à prendre en compte surtout lorsqu'un traitement à base de pyriméthamine est associé car les risques de toxicité hématologique des deux molécules s'additionnent.

Enfin, les sulfamides sont allergisants. Des réactions d'hypersensibilité surviennent parfois entraînant des manifestations cutanées et muqueuses à type d'urticaire ou plus grave un syndrome de Lyell ou un érythème de Stevens-Johnson. Des atteintes hépatiques ont été rapportées, avec nécrose cellulaire, associées à une hyper-éosinophilie évoquant le rôle de l'hypersensibilité.

6.2.2.2.4. Interactions médicamenteuses

L'association des sulfamides avec le méthotrexate nécessite une surveillance des taux de ce dernier ainsi qu'une adaptation posologique, puisque les sulfamides déplacent sa liaison aux protéines plasmatiques, ce qui augmente sa toxicité hématologique. De même toutes molécules se fixant aux protéines, telles que les AVK ou les sulfamides hypoglycémiant, risquent d'être déplacées.

6.2.2.2.5. Précaution d'emploi

En raison des risques de troubles hématologiques, il est recommandé de pratiquer périodiquement des numérations de formules sanguines. En cas d'insuffisance rénale il faut surveiller la créatinine et si la clairance diminue en dessous de 30 mL/min, la posologie devra être réduite.

L'apparition de manifestations cutanées entraîne l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

Une diurèse alcaline abondante, d'environ deux litres par jour doit être conseillée.

Enfin, la sulfadiazine étant photo-sensibilisante, toute exposition au soleil est à proscrire.

6.2.2.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

Les sulfamides sont souvent utilisés en complément de l'activité anti-toxoplasmique de la pyriméthamine ou de la clindamycine. Le plus employé est la sulfadiazine à une fréquence de 81 %⁷². Elle est donnée à une posologie de deux à trois grammes par jour⁵⁵. Si dans la majorité des cas, ils font partie d'une stratégie associant différentes molécules dont souvent la pyriméthamine, il existe une stratégie ne combinant que des sulfamides. Cette dernière se nomme tri-sulfa et associe la sulfadiazine, la sulfamérazine et la sulfaméthazine. Elle était utilisée dans 10 % des toxoplasmoses oculaires en 1991, mais n'est plus utilisée en 2001^{47,72}. Les combinaisons les plus rencontrées associent la sulfadiazine, la pyriméthamine, l'acide folinique peut être ajoutée ou non la prednisone et la clindamycine. Il existe aussi des combinaisons fixes et commercialisées ainsi, de pyriméthamine et de sulfadoxine, le Fansidar®, ou de triméthoprime et de sulfaméthoxazole, le Bactrim® qui peuvent être données dans les toxoplasmoses oculaires.

6.2.3. Les corticoïdes

Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation des corticoïdes dans la toxoplasmose oculaire, mais ils sont employés dans la plupart des cas, et surtout lorsque le foyer menace la macula et donc la vision. Cependant, la posologie et la durée du traitement optimal restent inconnues. Ils permettent d'accélérer la réduction de l'inflammation et ainsi de diminuer les dommages tissulaires induits.

6.2.3.1. Les effets négatifs d'une corticothérapie seule

Malgré leur efficacité, l'emploi des corticoïdes reste parfois controversé. En effet, les corticoïdes sont des immunosuppresseurs¹³. Ils inhibent la communication entre les leucocytes responsables de la production des cytokines inflammatoires. A petites doses, ils empêchent la progression des leucocytes vers le site enflammé et diminuent la réponse cellulaire. Ils limitent la production d'IFN γ et d'IL2 par les lymphocytes T et ainsi réduisent la cascade immunitaire. A hautes doses, ils retardent la présentation des antigènes aux macrophages et monocytes, et inhibent l'action des cellules natural killer. La destruction intracellulaire ne peut pas s'effectuer et la réplication des toxoplasmes n'est pas enrayerée. Ainsi une mauvaise

utilisation des corticoïdes ou un emploi chez les personnes déjà immunodéprimées peut conduire à une toxoplasmose oculaire fulminante avec des lésions plus sévères et très inflammatoires, puisque les taux parasitaires ne sont plus régulés par le système immunitaire.

Cependant, les corticoïdes ont une action bénéfique puisque chez les animaux atteints d'une toxoplasmose oculaire aiguë les lésions sont moins importantes, le tissu rétinien sain est mieux préservé, et la formation de kystes apparaît plus tôt¹³. Néanmoins, les animaux atteints d'une toxoplasmose latente meurent plus sous corticoïdes car ceux-ci réactivent la maladie.

Chez l'homme, les effets de la prise de corticoïdes seuls ne sont pas encore bien identifiés. Certains estiment qu'elle a les mêmes conséquences que sur les animaux. Les patients ayant eu une toxoplasmose et traité par une corticothérapie pour une maladie systémique développent des réactivations toxoplasmiques et ont perdu une part de leur acuité visuelle¹³. Seulement une autre étude montre que la corticothérapie n'a pas entraîné de récurrences de façon significative⁹⁸.

L'emploi de corticoïdes seuls lors d'une toxoplasmose oculaire est tout de même fortement déconseillé pour éviter tout risque de réactivation, surtout chez les personnes immunodéprimées.

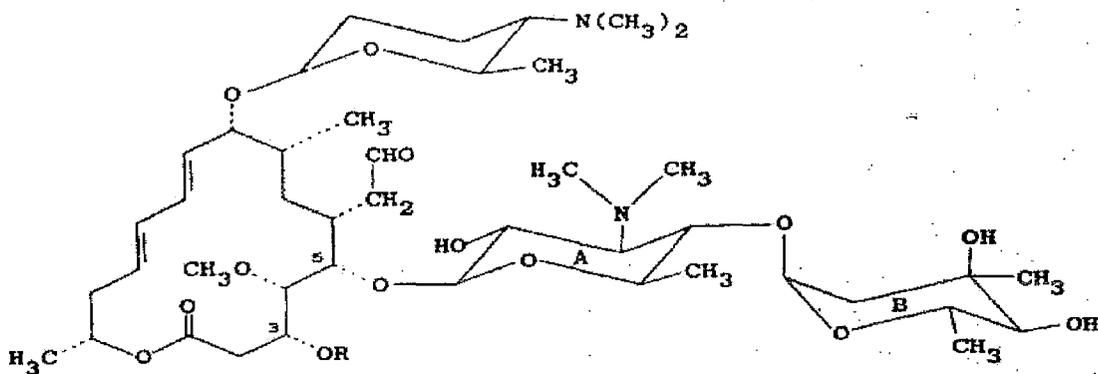
6.2.3.2. Utilisation des corticoïdes dans la toxoplasmose oculaire

Malgré la potentialité de leurs effets néfastes, les corticoïdes sont fréquemment employés mais jamais en monothérapie^{13, 68,98}. En effet, ils complètent seulement l'action du traitement antiparasitaire. Les molécules bactéricides permettent de contenir et de réduire la multiplication des toxoplasmes, ainsi le risque lié à l'effet immunosuppresseur des corticoïdes est limité. Ces derniers sont donc utilisés à bon escient pour leur action anti-inflammatoire.

La majorité des auteurs s'accordent pour penser que les corticoïdes sont indispensables lorsque la macula ou la papille sont menacées, ou lorsque l'inflammation est très importante. La corticothérapie est en générale instaurée le troisième jour après le début du traitement antiparasitaire. La molécule employée est souvent la prednisone et sa posologie est de 40 à 60 milligrammes par jour pendant la première semaine, puis est diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt. Elle peut être associée à tous les types de molécules actives contre le toxoplasme et à toutes les combinaisons possibles de ces molécules.

6.2.4. La spiramycine

La spiramycine appartient à la famille des macrolides constitués de 16 carbones. Elle a été isolée en 1955 à partir de *Streptomyces ambofaciens*. C'est en fait un mélange de trois bases organiques appelées spiramycines I (60 %), spiramycines II (24 %), spiramycines III (13 %), de propriétés physicochimiques très voisines⁹⁴. Elle est commercialisée en France sous le nom de spécialité de Rovamycine®.



R=H : spiramycine I

R= COCH₃ : spiramycine II

R= COCH₂CH₃ : spiramycine III

Fig 29 : Structure chimique de la spiramycine

6.2.4.1. Action sur *Toxoplasma gondii*

In vitro, son action inhibitrice apparaît pour des concentrations supérieures à 1 mg/L et sa CI₅₀ a été estimée à 12 mg/L². Des études *in vivo* ont prouvé que des doses de 320 à 400 mg/kg par jour durant quatorze jours guérissaient près de 80 % des souris infestées⁵⁵.

Les concentrations de spiramycine nécessaires pour cette action ne sont pas atteintes dans le sérum, mais elles le sont dans les poumons, le foie et le placenta⁶⁰. C'est pourquoi cette molécule est plutôt utilisée chez la femme enceinte afin de limiter le passage transplacentaire du parasite au fœtus.

6.2.4.2. Pharmacologie

6.2.4.2.1. Cinétique

L'absorption de la spiramycine est rapide mais incomplète. Elle n'est pas modifiée par la prise d'aliments. La concentration maximale est de 3,3 µg/mL après une administration de six millions d'unités internationales. Sa demi-vie est voisine de huit heures.

La spiramycine se lie à 10 % aux protéines plasmatiques. Elle a une bonne diffusion salivaire et tissulaire avec une concentration dans les organes bien supérieure aux concentrations sériques et qui persiste plusieurs jours après la fin du traitement. De plus elle se concentre plus que l'érythromycine dans les macrophages⁶⁰. Elle passe dans le lait maternel, mais elle ne pénètre pas dans le LCR.

La spiramycine est métabolisée dans le foie en composés actifs. Elle est excrétée pour 10 % dans les urines et principalement par la bile. La concentration biliaire est 15 à 40 fois supérieure à la concentration sérique.

6.2.4.2.2. Contre-indication

La spiramycine est contre-indiquée en cas d'allergie. Elle est déconseillée en cas d'allaitement à cause de son passage dans le lait maternel.

6.2.4.2.3. Effets indésirables

La spiramycine est en générale bien tolérée. Elle peut toutefois entraîner des troubles digestifs avec des nausées, vomissements et diarrhées qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement, essentiellement lors de la prise de fortes doses. Elle peut aussi provoquer des manifestations cutanées allergiques.

6.2.4.2.4. Interactions médicamenteuses

L'interaction de la spiramycine et de la levodopa est à prendre en compte. En effet, elle peut réduire l'absorption de la levodopa avec diminution des taux plasmatiques. Une adaptation de posologie peut être nécessaire.

6.2.4.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

La spiramycine est surtout employée pour prévenir la contamination du fœtus chez une femme enceinte infestée par toxoplasme, mais elle peut être utilisée dans la toxoplasmose oculaire à une posologie de 9 millions d'unités internationales¹⁰⁹. En effet, sa pénétration intraoculaire est très bonne. Après une injection sous-conjonctivale de 5 milligrammes, la spiramycine atteint un pic de 38,5 µg/mL en trente minutes dans le vitré et un pic de 48 µg/mL en quinze minutes dans la choroïde et la rétine^{9, 131, 132}.

Seulement son action sur la chorioretinite est controversée. Selon Timsit, la spiramycine n'est pas efficace surtout en comparaison des traitements habituels¹⁰⁴. Par contre, Verin estime qu'elle permet une diminution des récurrences seule ou en association à la pyriméthamine et à la sulfadiazine^{55, 104}.

La spiramycine est très peu employée aux Etats-Unis puisqu'elle est utilisée qu'à un pourcentage de 3 % en 2001⁷². En 1991 elle n'était pas prescrite alors qu'en France elle fait partie de plus de 85 % des stratégies thérapeutiques en 1985⁵⁵. Elle est associée dans 77 % des cas à une corticothérapie. Elle peut aussi être associée à la pyriméthamine et la sulfadiazine. Dans ce cas elle est prescrite soit dès le début du traitement, soit après la fin de la médication antiparasitaire pendant un mois comme traitement d'entretien.

Une étude allemande montre que la spiramycine permet de diminuer la durée de cicatrisation par rapport à l'association pyriméthamine, sulfadiazine⁶⁶. De plus la spiramycine étant mieux tolérée, elle est considérée comme un traitement prometteur de la chorioretinite bien que d'autres auteurs l'estiment inefficace¹³⁵.

6.2.5. La clindamycine

La clindamycine, ou 7-déoxy-7-chlorolincomycine, est un lincosamide. C'est la substitution sur la fonction sucre en C7 par un atome de chlore qui donne lieu à la formation de la clindamycine. Les lincosamides ont un mode d'action et un spectre proche des macrolides, mais une structure chimique différente. Leur action sur *Toxoplasma gondii* devrait donc être identique. En France elle est commercialisée sous le nom de spécialité de Dalacine® depuis 1972.

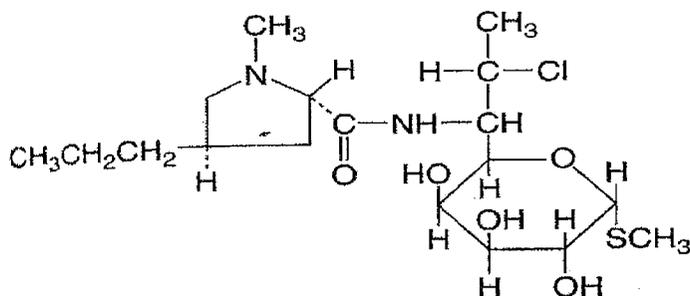


Fig 30 : Structure chimique de la clindamycine

6.2.5.1. Action sur *Toxoplasma gondii*

La clindamycine se fixe sur la sous-unité 50 S du ribosome du parasite et découple l'hydrolyse du GTP, ce qui cause l'inhibition de la transpeptidation et donc bloque la synthèse des protéines^{12, 60}. La croissance du *Toxoplasma gondii* va donc être stoppée⁹³.

Dans plusieurs études, la clindamycine est efficace dans le modèle murin de toxoplasmose aiguë et chronique. Elle agit en protégeant les souris des effets mortels de l'infestation aiguë mais aussi en éradiquant en partie le parasite des tissus hôtes durant la phase chronique. Le nombre de kystes semble réduit dans les tissus périphériques mais pas au niveau cérébral. Pourtant la clindamycine ne possède pas d'activité sur les kystes bien que quelques études observent une diminution des kystes⁷⁴. La clindamycine pourrait à un certain niveau de concentration, pénétrer la paroi kystique et agir sur les bradyzoïtes.

De plus, les observations d'études *in vitro* et *in vivo* sont contradictoires. La clindamycine semble parfois active et parfois non. Il se pourrait que cela soit la conséquence d'un temps de latence de deux à trois jours entre l'administration et l'action de la molécule^{2, 38}. De plus, la clindamycine ne serait active que sur le tachyzoïte en dehors de la cellule hôte. Comme le parasite rentre rapidement dans la cellule la molécule reste inactive. Mais lorsqu'il s'est multiplié puis que la cellule se rompt et le libère, il se retrouve dans le milieu extracellulaire où il est accessible pour la clindamycine¹². D'autre part, la clindamycine pourrait diminuer la capacité du tachyzoïte à infester les cellules hôtes et donc réduire sa pénétration dans celles-ci.

Sa CI_{50} est à 0,15 $\mu\text{g/mL}$ mais son effet inhibiteur maximal est observé pour des concentrations comprises entre 50 et 100 $\mu\text{g/mL}$ ^{2, 38}. Néanmoins elle est utilisée avec succès

dans le traitement de la toxoplasmose oculaire et encéphalique chez les personnes immunodéprimées.

6.2.5.2. Pharmacologie

6.2.5.2.1. Cinétique

La clindamycine existe sous forme d'hydrochloride ou de sels de phosphate qui peuvent être administrés oralement ou parentéralement. L'absorption de la clindamycine est presque totale, à 90 %, et la prise concomitante de nourriture ne la réduit pas. Le pic sérique est atteint en moins d'une heure^{22, 60}. Après une ingestion de 150 milligrammes, le pic est de 2,5 mg/L. Puis la concentration diminue lentement en restant supérieur à 1 mg/L pendant six heures. La clindamycine sous forme de phosphate est inactive, elle a besoin d'une hydrolyse pour être efficace. Le temps nécessaire pour cette hydrolyse est rapide mais retarde légèrement l'atteinte des pics sériques.

La clindamycine est largement distribuée dans les os, tissus et liquides intra et extra-cellulaires et se concentre dans les leucocytes et macrophages. Elle diffuse faiblement dans le LCR, mais des concentrations inhibitrices pour le toxoplasme peuvent y être atteintes, de même que dans le cordon ombilical ou le placenta^{2, 60}.

La demi-vie est courte, environ deux heures et demi, ce qui explique la nécessité d'une administration trois à quatre fois par jour et le risque d'accumulation dans les tissus. La clindamycine se fixe à 90 % aux protéines plasmatiques.

Elle est métabolisée par le foie en N-déméthylclindamycine et en clindamycine sulfoxyde, d'où un risque d'accumulation en cas d'insuffisance hépatique. Elle est éliminée pour 10 % dans les urines sous forme non transformée et en faible quantité dans les fèces. Le reste est excrété sous forme de métabolites inactifs.

6.2.5.2.2. Contre-indication

La clindamycine est contre-indiquée chez les enfants de moins de six ans en raison de sa forme galénique. Elle est également contre-indiquée en cas d'allergie à la clindamycine ou à la lincomycine, ou en cas d'insuffisance hépatocellulaire grave.

6.2.5.2.3. Effets indésirables

La clindamycine peut entraîner des troubles digestifs tels que nausées, vomissements, oesophagites, douleurs gastriques et diarrhées. La diarrhée se rencontre dans 2 à 20 % des traitements. Elle est grave si elle est provoquée par une colite pseudo-membraneuse, ce qui survient dans 0,1 à 10 % des cas⁶⁰. Son tableau clinique se traduit par une fièvre, des douleurs abdominales, du mucus et du sang dans les selles, ainsi que des plaques jaunes sur la muqueuse du colon. Ce phénomène est dû à la toxine du *Clostridium difficile* qui a été sélectionné par le traitement anti-bactérien. Un arrêt de la clindamycine est nécessaire ainsi qu'une médication contre la bactérie.

La clindamycine engendre également quelques manifestations cutanées et allergiques, de même que des troubles hématologiques (leucopénie).

6.2.5.2.4. Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de clindamycine et de ciclosporine provoque une diminution des taux sanguins de l'immunosuppresseur. Un contrôle renforcé des taux résiduels de ciclosporine et une augmentation éventuelle de sa posologie sont donc recommandés.

L'absorption digestive de la clindamycine est réduite en cas de présence de sels d'aluminium, la prise de topiques gastro-intestinaux doit être différée de deux heures.

Comme avec tout antibiotique le risque de déséquilibrer la flore bactérienne intestinale est présent. Ainsi la synthèse de vitamine K peut diminuer. Le risque de modifier l'INR pendant un traitement par AVK est à surveiller.

6.2.5.2.5. Précaution d'emploi

En raison des risques de colites pseudo-membraneuse, la clindamycine ne doit pas être administrée à des personnes colitiques. Les traitements de longue durée nécessitent une surveillance hématologique, rénale et hépatique pour éviter les surdosages.

6.2.5.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

La clindamycine peut être utilisée dans la toxoplasmose oculaire de deux façons différentes, soit par voie générale, soit par voie locale.

Aux USA 94 % des praticiens prescrivent la clindamycine par voie orale⁷². Seulement, elle est surtout utilisée en traitement d'alternative si le traitement standard est inefficace ou mal toléré. C'est pourquoi elle n'est donnée en traitement de première intention dans la chorioretinite qu'à un pourcentage de 45 % en 2001. De plus ce pourcentage étant de 55 % en 1991, il tend à montrer que la clindamycine est de moins en moins utilisée en première intention^{47,72}. La posologie prescrite est de 300 milligrammes administrés quatre fois par jour^{72, 109}. Elle permet généralement une résolution des lésions en deux semaines^{86, 129}

D'autre part, la clindamycine est employée à 65 % en combinaison. En effet, le plus souvent, elle est associée avec la pyriméthamine, l'acide folinique, la sulfadiazine et la prednisone. Le sulfamide peut être substitué par les trisulfapyrimidines ou tri-sulfa. Cette stratégie thérapeutique est la deuxième la plus utilisée à un taux de 13 % en 2001⁷². Son emploi a diminué puisqu'elle était prescrite dans 27 % des toxoplasmoses oculaires en 1991. Pourtant cette quadruple thérapie est efficace puisque 54 % des patients répondent favorablement en deux semaines et 81 % en trois semaines⁸⁷.

Ensuite, la clindamycine est également utilisée avec le triméthoprime, le sulfaméthoxazole et la prednisone dans environ 5 % des cas, ou sans la prednisone dans 4 % des cas. Ces deux combinaisons n'étaient pas encore employées en 1991. Cette triple association est prescrite lorsque la lésion est proche de la macula⁷². Deux comprimés par jour de Bactrim®, 300 milligrammes de clindamycine et 80 milligrammes de prednisone pendant les deux premiers jours puis diminués à 20 milligrammes jusqu'à l'arrêt du traitement, permettent d'améliorer l'acuité visuelle ou au moins de la stabiliser. Le Bactrim® est de plus en plus utilisé. Enfin, la clindamycine est donnée avec la prednisone seule dans 10 % des toxoplasmoses oculaires contre 6 % en 1991. Grâce à cette association, la résolution des lésions survient entre quatre et six semaines.

La clindamycine peut également être administrée en concomitance avec la sulfadiazine et plus ou moins de la prednisone^{116, 129}. Cette association est donnée dans 1 % des cas en 2001, alors qu'elle était prescrite dans 16 % des cas en 1991^{47,72}. Avec 300 milligrammes administrés quatre fois par jour plus quatre grammes de sulfadiazine et soixante milligrammes de prednisone par jour du troisième au septième jour, le traitement permet de réduire la taille des lésions dans 28 % des toxoplasmoses oculaires, mais n'empêche pas les récurrences^{116, 117}.

La clindamycine et la sulfadiazine seule permet une résolution des lésions en dix jours et chez tous les patients l'acuité visuelle est augmentée en fin de traitement⁶⁴.

Mais l'emploi de manière générale de la clindamycine a diminué depuis 1991, après un grand engouement dans les années soixante-dix et quatre-vingt à cause de sa bonne diffusion dans le tissu oculaire. Elle agit peu sur les kystes, elle ne limite pas les récurrences qui apparaissent avec une fréquence de 5 à 9 %⁷². De plus, la clindamycine est potentiellement toxique avec les risques de colite pseudo-membraneuse qu'elle engendre. Ces deux derniers points ont donc contribué à réduire l'enthousiasme de départ pour cette molécule. La clindamycine est donc plus volontiers réservée dans les cas de toxoplasmose oculaire sévère ou rebelle aux autres traitements.

L'utilisation de la clindamycine en traitement local a également montré son efficacité^{9, 29,50,77,82}. Elle est administrée par injection sous-conjonctivale à raison de 50 milligrammes par jour pendant cinq jours puis deux fois par semaine pendant quatre à six semaines^{9, 77,110}. La résolution des lésions survient entre un à deux mois, et l'acuité visuelle est améliorée au bout de quinze jours. La rapidité de la diminution de l'inflammation est due aussi à l'administration conjointe de corticoïdes, de prednisone ou de dexaméthasone.

La pénétration intraoculaire de la clindamycine est très bonne. Après une injection de 25 milligrammes en sous-conjonctivale, la concentration est maximale après 45 minutes avec un taux de 30 µg/mL dans la choroïde et la rétine, de 20 µg/mL dans la chambre antérieure et de 11 µg/mL dans le vitré^{9, 131,132}. De plus ces concentrations restent stables durant cinq heures. Ces concentrations sont également importantes bien que plus faibles après des injections rétrobulbaires ou intramusculaires.

La clindamycine est bien tolérée sur le plan oculaire, et en dehors du désagrément de l'injection elle-même, il n'y a pas d'effets indésirables. Le fait que l'injection soit directement pratiquée dans l'œil ne permet pas de réduire le taux de récurrences. Néanmoins, elle permet de contrôler la lésion de chorioretinite et de recouvrer l'acuité visuelle de manière comparable à l'association pyriméthamine et sulfadiazine^{29,77}. Ainsi l'innocuité de la voie sous-conjonctivale, le faible risque d'effets indésirables et son efficacité tendent à prouver que ce traitement est un bon complément aux thérapies standards pour accélérer la guérison, même s'il ne prévient toujours pas les récurrences.

6.2.6. L'atovaquone

L'atovaquone est une hydroxy-naphtoquinone synthétique utilisée comme anti-malarique. Elle a une action contre *Pneumocystis carinii* et *Toxoplasma gondii*, et semble mieux tolérée que les molécules employées couramment. Elle est donc une éventuelle alternative aux traitements de la toxoplasmose oculaire. En France elle est commercialisée sous le nom de spécialité de Wellvone®.

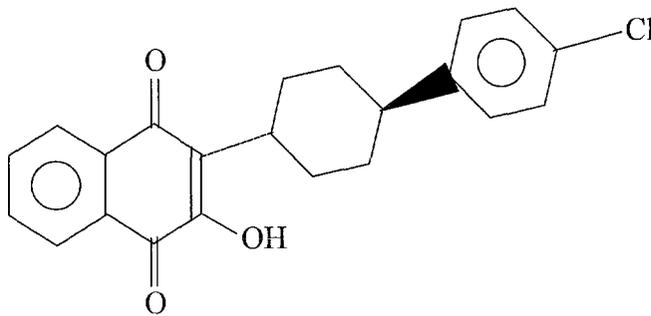


Fig 31 : Structure chimique de l'atovaquone

6.2.6.1. Action sur *Toxoplasma gondii*

L'atovaquone est un analogue structural de l'ubiquinone. Elle interfère de façon sélective avec le transport d'électrons mitochondrial par l'ubiquinone. Le site d'action est probablement le complexe III du cytochrome bc1 de la mitochondrie du toxoplasme. Cette action entraîne une inhibition d'enzymes métaboliques telles que la dihydroorotate deshydrogénase, ce qui engendre un blocage de la synthèse d'ATP et d'acides nucléiques^{61, 73,74,115}. Ce mécanisme d'action représente une nouvelle approche pharmacologique contre *Toxoplasma gondii*.

In vitro, la croissance du toxoplasme est complètement inhibée par de faible concentration. La CI_{50} est estimée à 0,02 mg/L^{3, 115,127}. Néanmoins, la CI_{50} varie selon la virulence de la souche du parasite. Les toxoplasmes ont subi des altérations de leur morphologie, ce qui indique que l'atovaquone est parasitocide³. L'atovaquone est également active sur les kystes, ce qui représente un intérêt majeur dans le traitement de la toxoplasmose oculaire afin de limiter les récives^{61, 74}. En effet, les bradyzoïtes subissent une déformation de leur morphologie proportionnelle à leur activité métabolique. Plus le parasite est quiescent,

plus il sera touché par la molécule. La concentration nécessaire pour tuer les bradyzoïtes à l'intérieur des kystes est supérieure à la CI_{50} ^{3,127}.

Ces effets sont confirmés *in vivo* par la diminution des kystes dans le cerveau des souris infestées et traitées, ainsi que par l'augmentation de leur taux de survie. Dans le modèle murin de toxoplasmose aiguë, l'administration d'atovaquone permet de protéger les souris en réduisant la charge du parasite dans le sang¹¹⁵.

Des essais ont été effectués pour comparer l'efficacité de combinaisons de plusieurs molécules et de l'atovaquone avec celle de l'atovaquone seule¹²⁷. *In vitro*, il n'existe pas de synergie entre l'atovaquone et la sulfadiazine, la clarithromycine ou la minocycline⁹⁹. Cependant, la combinaison de l'atovaquone avec la clarithromycine, la sulfadiazine ou la pyriméthamine est plus efficace que chaque molécule seule en terme de taux de survie, mais pas en terme de charge parasitaire sanguine. La synergie des molécules n'est donc pas prouvée.

6.2.6.2. Pharmacologie

6.2.6.2.1. Cinétique

L'absorption de l'atovaquone en forme comprimé est lente et irrégulière, elle atteint 21 % lors d'une administration durant un repas. Mais elle peut être triplée si elle est administrée pendant un repas contenant beaucoup de graisses^{60, 115,127}. La biodisponibilité est médiocre à cause de sa forte lipophilie et donc sa faible solubilité dans l'eau. La concentration maximale est atteinte entre la première et la huitième heure. Il existe un deuxième pic entre le premier et le quatrième jour. Cette concentration est modifiée et est plus faible chez les patients sidéens¹²⁷.

L'atovaquone est liée à 99 % aux protéines plasmatiques. Elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Sa concentration dans le LCR est inférieure à 1 % de celle dans le sang⁶⁰.

L'atovaquone a une longue demi-vie d'environ soixante dix sept heures. Après un cycle entéro-hépatique, 94 % de la molécule est excrétée dans les selles et 0,6 % dans les urines.

6.2.6.2.2. Contre-indication

Toute hypersensibilité à l'atovaquone doit contre-indiquer le traitement. L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication, il faut seulement ajuster la posologie en fonction de la clairance pour éviter une accumulation de la molécule.

6.2.6.2.3. Effets indésirables

L'atovaquone est bien tolérée chez l'adulte et chez l'enfant^{115, 127}. Les effets indésirables les plus fréquents sont des rashes chez 23 % des patients traités, des nausées et des céphalées chez 20 % des patients, des diarrhées chez 19 %, de la fièvre chez 14% et de la constipation dans 3 % des cas^{60, 127}. Une élévation des transaminases peut survenir dans 4 % des cas ainsi qu'une hyperamylasémie également ou encore une hyponatrémie.

6.2.6.2.4. Interactions médicamenteuses

L'administration d'atovaquone est déconseillée avec la rifampicine et la rifabutine puisque ces dernières diminuent respectivement de 50 % et de 34 % ses taux plasmatiques. De même certains médicaments nécessitent une précaution d'emploi, à savoir une surveillance clinique et une surveillance de la parasitémie, lors de leur association avec l'atovaquone, par exemple le métoprolol et la tétracycline, à cause aussi d'une réduction de ses taux sanguins. D'autres, au contraire augmente la concentration d'atovaquone, par exemple la prednisone et le fluconazole.

L'atovaquone diminue de 23 % la concentration plasmatique d'indanavir. Cette interaction est donc à prendre en compte chez les personnes porteuses du VIH et soignées pour la toxoplasmose.

6.2.6.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

L'atovaquone est un traitement prometteur dans la toxoplasmose oculaire. En effet, elle est efficace en réduisant l'inflammation et la lésion de chorioretinite, tout en étant bien tolérée chez la personne immunocompétente et immunodéprimée. Elle est généralement administrée à une posologie de 750 milligrammes trois fois par jour⁷². Cette posologie permet aux patients une guérison et une acuité visuelle recouvrée ou au moins stabilisée¹⁰³. Dans l'étude présentée

par P. Andrew Pearson et ses collègues, tous les patients atteints de toxoplasmose oculaire et donc présentant des chorioretinites, ont été guéris sans que des effets indésirables notables ne soient relevés. Seuls quelques rashes, nausées et douleurs épigastriques ont accompagné ce traitement par l'atovaquone, ce qui confirme sa bonne tolérance. Parmi les patients, seulement deux personnes sur sept ont déclenché une rechute durant une période trois mois. Le fait que l'atovaquone soit active sur les bradyzoïtes enkystés laissait présager une possibilité de réduction du taux de récurrences. Mais les études réalisées n'ont pas un suivi assez long pour que les résultats concernant le nombre de rechutes soient significatifs¹⁰³.

L'atovaquone est ordonnée par 33 % des ophtalmologues américains dans les cas de toxoplasmose oculaire, mais elle est encore rarement prescrite en première intention, environ à 3 %⁷². Elle est employée en cas d'intolérance aux sulfamides ou à la pyriméthamine. Elle est plus utilisée pour le traitement de la toxoplasmose cérébrale chez les patients porteurs du virus HIV, également en alternative de la médication standard par les sulfamides et la pyriméthamine⁸³. Ce n'est que depuis ces dernières années qu'elle a rejoint l'arsenal thérapeutique de cette maladie. C'est à cause du manque d'expérience et de sa mise sur le marché récente, qu'elle n'est encore que peu utilisée. De plus son coût important n'incite pas les médecins à la prescrire⁷². Pourtant son potentiel semble intéressant pour augmenter les possibilités de traitement d'une pathologie qui laisse encore trop de séquelles importantes altérant la condition de vie des patients.

6.2.7. L'azithromycine

L'azithromycine est un azalide, dérivé des macrolides à quinze carbones, et dérivé semi-synthétique de l'érythromycine. Il en diffère par un substituant méthyle lié à un atome d'azote dans le cycle lactone. C'est la 9-désoxo-9a-aza-9a-méthyl-9a-homo-érythromycine. De nombreux macrolides ont montré une efficacité sur *Toxoplasma gondii*⁴⁰. Il semble que ce nouveau dérivé ait la même action. En France il est commercialisé sous le nom de spécialité de Zithromax® et est utilisé principalement comme antibiotique dans les infections ORL.

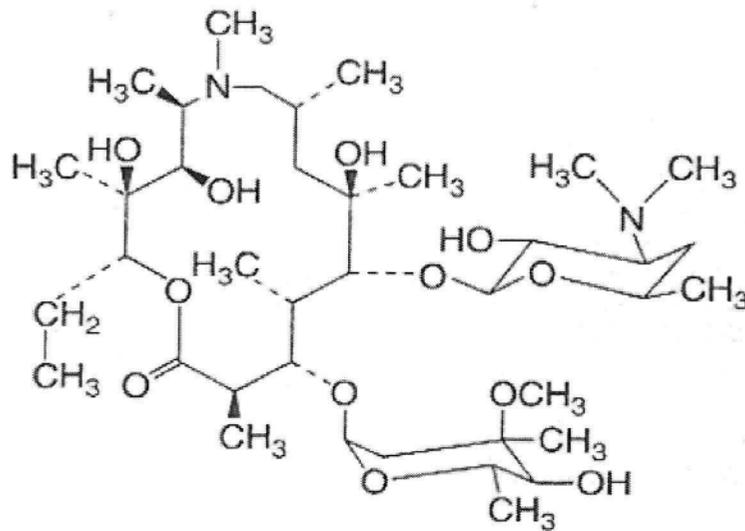


Fig 32 : Structure chimique de l'azithromycine⁶⁰

6.2.7.1. Action sur *Toxoplasma gondii*

L'azithromycine est un antibiotique bactériostatique. Il inhibe la synthèse des protéines en se fixant de manière réversible sur la sous-unité ribosomale 50 S du parasite^{11, 60}.

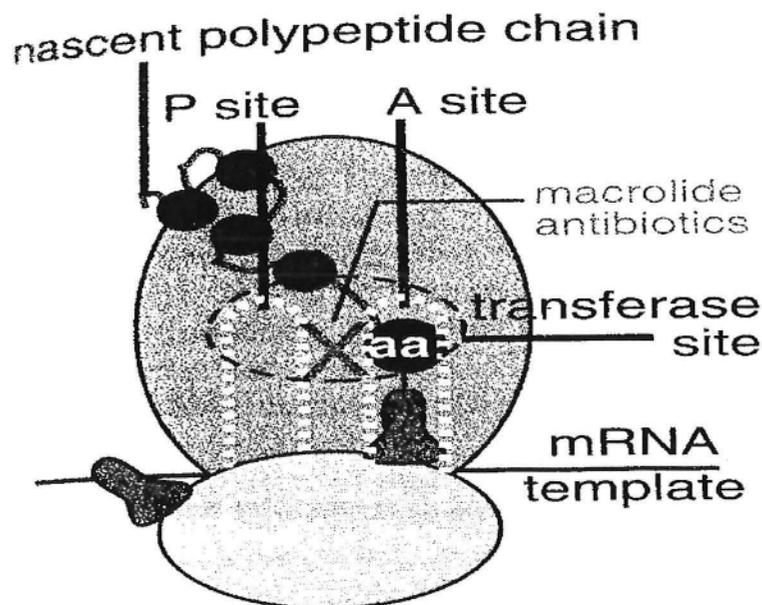


Fig 33 : Mécanisme d'action des macrolides⁶⁰

Cette inhibition a été observée sur les tachyzoïtes et les toxoplasmes infestants les macrophages. En effet, l'azithromycine est connue pour s'accumuler dans les polynucléaires neutrophiles, les macrophages surtout alvéolaires et les fibroblastes^{10,11,60}. Le degré

d'inhibition est proportionnel à la concentration de la molécule. L'azithromycine a montré *in vitro* une grande activité contre *Toxoplasma gondii*. Sa CI_{50} est estimée à 1,2 mg/mL et une inhibition à 90 % est obtenue à 40 mg/mL². L'azithromycine est une des rares molécules à avoir également une action contre les kystes à des concentrations plus élevées⁷⁴. Elle est prouvée par une altération de la morphologie des bradyzoïtes et une rupture des kystes.

Dans le modèle murin d'une toxoplasmose aiguë, l'azithromycine a démontré son efficacité. L'administration de dose de 75, 150 ou 300 mg/kg par jour permet de prolonger la survie des souris infestées^{38, 40}. Le parasite est éradiqué des poumons mais sa dissémination dans le cerveau n'est pas empêchée, cela s'explique par la pharmacologie tissulaire de l'antibiotique.

Des essais ont été effectués afin de déterminer l'efficacité des combinaisons de l'azithromycine et d'autres antiparasitaires. L'azithromycine et la pyriméthamine ou la sulfadiazine ont des effets synergiques, ce qui permet d'utiliser ces molécules à des posologies plus faibles. L'association permet une durée d'action rémanente quinze jours après l'arrêt du traitement. On peut remarquer que l'azithromycine et la pyriméthamine avaient déjà une action synergique *in vitro*²². Au contraire, l'association de l'azithromycine et de l'atovaquone n'est pas synergique⁹⁹. Elle ne permet même pas d'éradiquer les kystes du cerveau comme l'utilisation de l'azithromycine pouvait le laisser supposer.

6.2.7.2. Pharmacologie

6.2.7.2.1. Cinétique

L'absorption est rapide et la biodisponibilité est réduite de 43 % en cas d'ingestion d'aliments. Le pic sérique est de 0,4 µg/mL après une prise de 500 milligrammes ou de 0,24 µg/mL après une prise de 250 milligrammes⁶⁰. La concentration maximale est atteinte en quinze à quarante huit heures. L'absorption concomitante d'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium diminue le pic sérique mais pas la biodisponibilité. La concentration sérique est plus faible que la concentration tissulaire avec un rapport de 1/52 à 1/1000⁶⁰.

L'azithromycine a un important volume de distribution de 31 L/kg. Sa liposolubilité et son faible degré d'ionisation au pH physiologique détermine sa distribution cellulaire. L'azithromycine est un antibiotique à action intracellulaire puisqu'il s'accumule principalement dans les macrophages alvéolaires, les polynucléaires neutrophiles à des concentrations élevées et persistantes. Les concentrations d'azithromycine sont les plus élevées dans les poumons,

foie et rate. L'azithromycine semble être faiblement distribuée dans le cerveau et dans l'humeur aqueuse^{10, 76}. Cependant, une autre étude montre qu'elle peut atteindre le tissu oculaire et l'humeur aqueuse après une administration orale de un gramme. En effet, un taux de 10 à 69 ng/mL a été retrouvé dans l'humeur et un taux de 0,7 à 32 µg/mL dans le tissu conjonctival¹²⁸. De plus ces concentrations restent constantes durant quelques jours. L'azithromycine paraît donc indiquée pour atteindre le toxoplasme situé dans l'œil.

L'azithromycine est fixée entre 12 à 50 % aux protéines plasmatiques. Ainsi une fraction libre initiale dans la circulation permet une action immédiate. La demi-vie d'élimination est très longue, environ quarante huit à quatre vingt seize heures à cause de la séquestration tissulaire de la molécule.

L'azithromycine est éliminée à 50 % dans les fèces sous forme non métabolisée. De faible taux sont également retrouvés dans la bile. La lente décroissance des concentrations tissulaires est un avantage incontestable pour lutter contre l'infection.

6.2.7.2.2. Contre-indication

L'azithromycine est contre-indiquée en cas d'antécédent d'allergie aux macrolides. D'autre part son association aux alcaloïdes de l'ergot de seigle ou au cisapride est aussi contre-indiquée sous peine d'ergotisme avec les premiers, ou de torsade de pointe avec le deuxième.

6.2.7.2.3. Effets indésirables

La prise d'azithromycine peut entraîner des troubles gastro-intestinaux tels que des vomissements, des dyspepsies, des diarrhées ou des douleurs abdominales. De rares colites pseudo-membraneuses ont été rapportées. Des manifestations cutanées peuvent aussi survenir (urticaires, rash et prurits). Une élévation des transaminases se produit parfois, mais elle est réversible à l'arrêt du traitement. Il existe des effets indésirables plus rares tels que des convulsions, des thrombocytopénies, des troubles de l'audition ou des comportements agressifs.

6.2.7.2.4. Interactions médicamenteuses

La puissance d'inhibition du cytochrome P450 n'est pas encore connue, mais elle est sûrement semblable à celle de l'érythromycine, josamycine et clarithromycine. Ainsi l'association avec les agonistes dopaminergiques est déconseillée car il y a un risque d'augmentation du taux plasmatique et donc risque de surdosage. Enfin, l'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux nécessite un contrôle plus fréquent de l'INR.

6.2.7.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

L'azithromycine est efficace dans la toxoplasmose oculaire. Elle est employée à une posologie de 250 milligrammes par jour⁷². Dans l'étude d'A. Rothova, elle permet la résolution des lésions de la rétine dans un temps moyen de quatre semaines¹¹⁸. Sur onze des patients, sept ont une bonne réponse et quatre ont une rétinite persistante. Seulement ces derniers ne sont pas non plus guéris après administration de pyriméthamine. Après l'arrêt du traitement, le taux de récurrences est de 27 %, ce qui tend à montrer que malgré son action sur les kystes, l'azithromycine ne prévient pas les récurrences. L'azithromycine est bien tolérée puisque aucun effet indésirable n'a été observé.

En dépit de son efficacité et de sa faible toxicité, l'azithromycine ne remplace pas encore fréquemment la thérapie habituelle plus agressive à savoir la pyriméthamine et sulfadiazine. Elle n'est utilisée que dans 1 % des chorioretinites en première intention et dans 19 % des toxoplasmoses oculaires en 2001⁷². Pourtant Bosch-Driessen et ses collègues ont montré qu'elle était aussi efficace que cette dernière tout en induisant moins d'effets indésirables¹⁶.

L'azithromycine étant une molécule récente, il est possible que seuls les jeunes ophtalmologistes l'emploient, mais les anciens respectent le traitement traditionnel.

6.2.8. Clarithromycine

C'est un macrolide semi-synthétique dérivé de l'érythromycine A, en quatorze carbones. C'est le 6-o-méthyl-érythromycine. Il est commercialisé en France sous le nom de spécialité de Zéclar®.

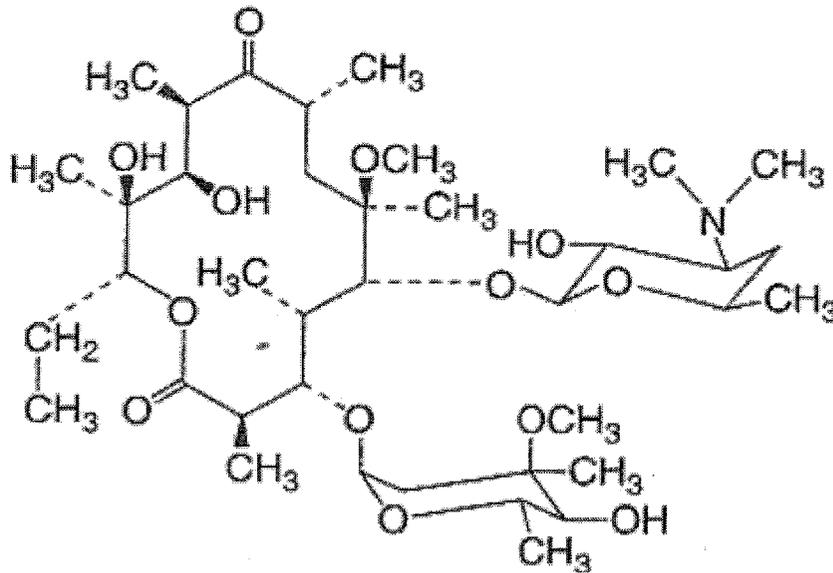
6.2.8.1. Action sur *Toxoplasma gondii*

Fig 34 : Structure chimique de la clarithromycine⁶⁰

Comme les autres macrolides, la clarithromycine inhibe la synthèse des protéines en se fixant sur la sous-unité ribosomique 50 S du parasite. *In vitro*, la clarithromycine inhibe la croissance du parasite avec une CI 50 estimée à 0,8 mg/L³⁹. Elle n'altère pas la morphologie du parasite mais réduit leur nombre dans les cellules hôtes. Elle a été testée aussi en association avec la pyriméthamine. Cette combinaison n'augmente pas l'action inhibitrice des molécules, ni l'effet cytopathologique de la pyriméthamine.

In vivo, la clarithromycine agit comme les autres macrolides. Elle inhibe la croissance de *Toxoplasma gondii* dans les macrophages des souris testées³⁹. D'autre part son association à la pyriméthamine ou à la sulfadiazine semble synergique dans le traitement de la toxoplasmose chez la souris. De même pour l'association minocycline, clarithromycine⁴².

6.2.8.2. Pharmacologie

6.2.8.2.1. Cinétique

La clarithromycine a une biodisponibilité de 55 %, et son absorption n'est pas influencée par la prise d'aliments. Elle est retrouvée dans le sérum dès la soixantième minute. Le pic sérique est atteint après 1,7 heures, après une prise orale de 250 milligrammes¹³⁹. La concentration maximale de la clarithromycine est de 0,9 µg/mL après quatre jours de traitement à 250 milligrammes deux fois par jour et de 2,4 µg/mL après quatre jours à une posologie de 500 milligrammes deux fois par jour. Sa demi-vie est d'environ 3,8 heures et sa fixation aux protéines plasmatiques varie entre 67 et 72 %. La clarithromycine est transformée en un métabolite actif, la 14-hydroxy-clarithromycine, dont la demi-vie est de 5,8 heures.

Comme tous les macrolides, elle s'accumule dans les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, ce qui lui confère ses propriétés sur les bactéries et parasites intracellulaires.

La clarithromycine est métabolisée en trois molécules : la descladinosyl-clarithromycine, la N-méthyl-clarithromycine et la 14-hydroxy-clarythromycine. Cette dernière molécule est le métabolite prédominant. La métabolisation étant saturable, l'augmentation des posologies ou un traitement de longue durée entraînerait une accumulation de la molécule.

La clarithromycine est excrétée par le rein à 37,9 % et par les selles à 40,2 %. L'essentiel de la molécule est excrété sous forme libre et sous forme hydroxylée en 14 par les urines, les formes métabolites sont éliminées par les selles. Ainsi en cas d'insuffisance rénale, l'élimination de la clarithromycine sous forme libre diminue et en cas d'insuffisance hépatique son élimination urinaire augmente.

La clarithromycine passe dans le lait maternel.

6.2.8.2.2. Contre-indication

La clarithromycine est contre-indiquée en cas d'allergie aux macrolides ou pendant la grossesse. Son association aux dérivés de l'ergot de seigle ou au cisapride, mizolastine, bépridil ou pimozide est contre-indiquée.

6.2.8.2.3. Effets indésirables

La clarithromycine peut induire des troubles digestifs avec nausées et vomissements, des candidoses buccales ou des glossites. Elle peut provoquer des manifestations cutanées en cas d'allergie. Plus rarement, elle peut entraîner une augmentation provisoire des enzymes hépatiques conduisant exceptionnellement à une hépatite cholestatique. Quelques rares cas d'acouphènes ou d'hypoacousie ont été répertoriés après une dose quotidienne supérieure à un gramme par jour sur une longue période, mais ceux-ci sont réversibles à l'arrêt du traitement.

6.2.8.2.4. Interactions médicamenteuses

L'association clarithromycine et ciclosporine nécessite une surveillance des taux de ciclosporine puisque ceux-ci risquent d'augmenter suite à l'inhibition de son métabolisme hépatique par le macrolide, de même que l'association à la théophylline.

6.2.8.2.5. Précaution d'emploi

En cas d'insuffisance rénale avec une clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min, un espacement des prises ou une réduction de posologie est nécessaire. Un audiogramme doit être envisagé en cas de baisse de l'audition pendant le traitement.

6.2.8.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

La clarithromycine est peu utilisée dans les toxoplasmoses oculaires. Aux USA, elle n'est pas employée et en France, elle est prescrite seulement en deuxième intention⁷².

Pourtant, cette molécule a de grande chance d'être efficace dans cette parasitose puisqu'elle est active contre le parasite et puisque sa pénétration oculaire est bonne⁶. En effet, une étude a montré que la clarithromycine pénètre facilement dans l'humeur aqueuse, l'humeur vitreuse et le tissu de l'iris quand il est enflammé, en atteignant des concentrations bactéricides. La concentration de la molécule dans l'humeur aqueuse après quatre heures est de 0,13 µg/mL et de 0,11 µg/mL dans le vitré. L'emploi de la clarithromycine est donc à envisager dans le traitement de la toxoplasmose oculaire.

6.2.9. La minocycline

La minocycline est une tétracycline semi-synthétique. Elle est utilisée dans les infections bactériennes telles que la brucellose, pasteurellose, les infections à chlamydiae, les rickettsioses, les infections ORL à *Haemophilus influenzae*, l'acné... En France elle est commercialisée sous différents noms de spécialités tels que : Minocycline®, Minolis®, Mynocine®...

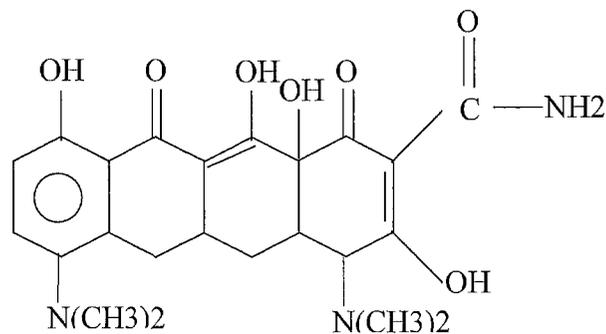


Fig 35 : Structure chimique de la minocycline⁶⁰

6.2.9.1. Action sur *Toxoplasma gondii*

Etant une tétracycline, la minocycline agit au niveau intracellulaire. Son action sur *Toxoplasma gondii* a été démontrée *in vitro* et *in vivo*^{26,42,114,130}. La minocycline permet d'augmenter le taux de survie des souris infestées, mais le taux d'éradication du parasite reste faible, environ 40 %²⁶. D'autre part la minocycline est très efficace dans la toxoplasmose oculaire chez le lapin¹¹⁴. Il semble donc que cette molécule soit prometteuse pour soigner cette pathologie.

De plus son action augmente lorsqu'elle est associée à la clarythromycine ou à la pyriméthamine⁴². Elle atteint le niveau d'efficacité de l'association triméthoprime et sulfaméthoxazole. De même l'association minocycline et sulfadiazine semble aussi efficace que celle de la sulfadiazine et de la pyriméthamine dans le modèle murin de la toxoplasmose aiguë¹³⁰.

6.2.8.2. Pharmacologie

6.2.8.2.1. Cinétique

L'absorption de la minocycline est presque totale entre 95 et 100 %. Elle peut être influencée par la nourriture et le lait, et elle est diminuée par le fer et le calcium, les gels d'albumine et les pansements gastriques. Le pic sérique est atteint en moins de deux heures. Après une administration de 100 milligrammes, le pic est de 2 µg/mL. La demi-vie de la minocycline est d'environ dix huit heures et sa liaison aux protéines est comprise entre 70 et 80 %.

La minocycline diffuse très bien dans l'organisme, elle atteint des concentrations efficaces dans les poumons, la peau, la prostate, le foie, les ganglions, l'appareil génitale féminin, les muscles, les reins. Sa grande liposolubilité lui permet également de diffuser dans le LCR et le cerveau ce qui la rend efficace dans la toxoplasmose cérébrale^{2, 114}. Malgré cela son utilisation dans les toxoplasmoses congénitales n'est pas recommandée à cause de ses effets indésirables sur la dentition des jeunes enfants.

30 à 40 % de la minocycline est excrétée par le rein et le reste par les fèces. Dans les urines, 8 à 12 % est sous forme inchangée, et dans les selles, 25 à 30 % ne sont pas métabolisés.

6.2.9.2.2. Contre-indication

L'utilisation de la minocycline est contre-indiquée en cas d'allergie à toute tétracycline ou à un de ses constituants notamment l'excipient jaune orangé S. L'administration concomitante de rétinoïde est aussi contre-indiquée sous peine de déclencher une hypertension intracrânienne.

D'autre part un effet tératogène ayant été démontré chez l'animal, mais de façon inconstante, et l'exposition du fœtus risquant la coloration de sa dentition, l'administration de la minocycline durant le deuxième et troisième trimestre de grossesse est contre-indiquée. De plus il est préférable de ne pas la prescrire non plus durant le premier trimestre.

6.2.9.2.3. Effets indésirables

La minocycline engendre le plus souvent des réactions allergiques, de type urticaire, rash et prurit. Elle est photosensibilisante, ce qui nécessite de ne pas s'exposer au soleil pendant la durée du traitement sous peine d'avoir une réaction cutanée exagérée. Elle ne doit pas être prescrite chez l'enfant de moins de huit ans car un de ses effets indésirables majeur est de provoquer une dyschromie dentaire. Une hyperazotémie peut également survenir et être majorée en cas d'association avec un diurétique.

Des effets indésirables plus rares ont été rapportés comme des troubles digestifs, des pneumopathies interstitielles, des néphrites interstitielles aiguës, des élévations des transaminases, des troubles hématologiques ou des hypertensions intra crâniennes.

6.2.9.2.4. Interactions médicamenteuses

La minocycline augmente l'effet anticoagulant des AVK, en cas d'administration concomitante il est nécessaire de surveiller plus étroitement l'INR. D'autre part les sels de fer, les sels, hydroxydes et oxydes de magnésium ou d'aluminium ou de calcium réduisent l'absorption digestive des cyclines, leur prise doit donc être décalée de deux heures. De même la didanosine diminue l'absorption de la minocycline en raison de l'augmentation du pH gastrique, les patients sidéens traités pour une toxoplasmose oculaire par la minocycline doivent donc espacer les prises d'au moins deux heures.

6.2.9.2.5. Précaution d'emploi

Des surdosages en minocycline exposent à des risques d'hépatotoxicité. En cas d'élévation des transaminases, des phosphatases alcalines ou de la bilirubine il convient d'arrêter le traitement. La minocycline doit donc être utilisée avec précaution chez l'insuffisant hépatique. D'autre part, il faut également arrêter la médication en cas de manifestations cutanées.

6.2.9.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

La minocycline n'est que faiblement employée dans la toxoplasmose oculaire. Elle est prescrite à raison de 200 milligrammes par jour^{72, 109}.

Elle est utilisée dans 25 % des cas de toxoplasmose oculaire aux USA⁷². De plus elle n'est prescrite que dans 1 % des cas en première intention dans les lésions de chorioretinite. D'autre part, il semble que son utilisation régresse puisqu'elle était prescrite dans 2 % des cas en 1991⁴⁷.

6.2.10. La doxycycline

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle est utilisée dans les infections bactériennes telles que la brucellose, pasteurellose, les infections à chlamydiae, les rickettsioses, les infections ORL à *Haemophilus influenzae*, l'acné... En France elle est commercialisée sous différents noms de spécialités tels que : Doxycycline®, Granudoxy®, Doxy®, Tolexine®...

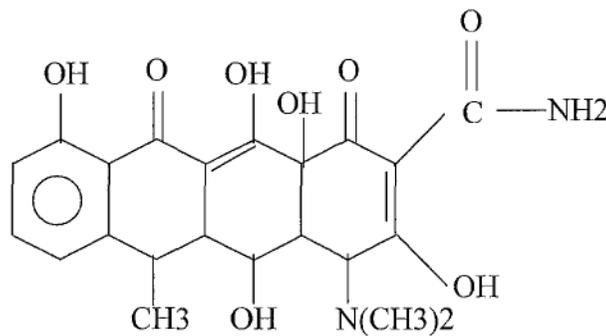


Fig 36 : Structure chimique de la doxycycline⁶⁰

6.2.10.1. Action sur *Toxoplasma gondii*

L'action sur *Toxoplasma gondii* n'est pas bien connue. La doxycycline est un antibiotique intracellulaire, elle n'agit sur le toxoplasme qu'à l'intérieur de la cellule hôte. Elle a une action sur le ribosome du parasite et inhibe la synthèse des protéines en bloquant la formation d'ARNt²⁵.

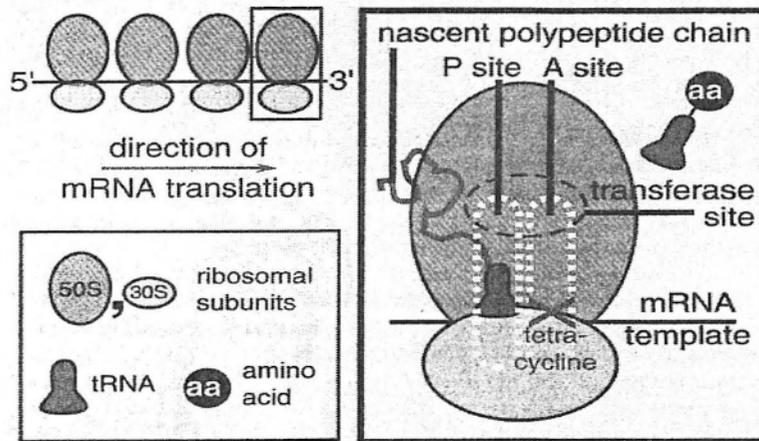


Fig 37 : Mécanisme d'action des tétracyclines⁶⁰

In vitro, la doxycycline inhibe la croissance du toxoplasme à l'intérieur de la cellule hôte. Sa CI_{50} a été calculée à 6,4 $\mu\text{g/mL}$ et sa CI_{90} à 14 $\mu\text{g/mL}$ ²⁵.

In vivo, la doxycycline protège les souris infectées en empêchant la survenue d'une toxoplasmose aiguë, mais elle ne les guérit qu'à 40 % puisque des parasites sont retrouvés dans le cerveau.

En association avec la pyriméthamine, la protection et la guérison des souris sont assurées.

6.2.10.2. Pharmacologie

6.2.10.2.1. Cinétique

La doxycycline est absorbée rapidement. L'absorption se fait dans la partie haute du tube digestif, et n'est pas modifiée par les repas ni par la prise de lait. Le pic sérique est obtenu entre la deuxième et la quatrième heure. Il est de 3 $\mu\text{g/mL}$ après une prise de 200 milligrammes ou de 8,7 $\mu\text{g/mL}$ une heure après une prise de 300 milligrammes. La concentration résiduelle est de 1 $\mu\text{g/mL}$ après 24 heures. La demi-vie est estimée entre seize et vingt trois heures. La doxycycline se fixe entre 82 et 93 % aux protéines plasmatiques.

La doxycycline est très lipophile et a une bonne diffusion extra et intracellulaire. La concentration efficace est retrouvée dans l'appareil génital, urinaire, dans l'arbre pulmonaire. Par contre la diffusion est faible dans le LCR.

L'élimination de 40 % de la doxycycline se fait en soixante douze heures sous forme active dans les urines et pour 32 % dans les fèces. En cas d'insuffisance rénale la proportion éliminée dans les fèces augmente.

6.2.10.2.2. Contre-indication

L'utilisation de doxycycline est contre-indiquée en cas d'allergie à toute tétracycline. L'administration concomitante de rétinoïde est aussi contre-indiquée sous peine de déclencher une hypertension intracrânienne. Son emploi doit être évité chez l'enfant de moins de huit ans afin d'éviter la coloration de ses dents. Bien que la tératogénicité de la doxycycline n'ait pas été démontrée chez l'animal, la doxycycline est contre-indiquée pendant le deuxième et troisième trimestre de grossesse et à éviter pendant le premier trimestre à cause du risque de coloration de la dentition du fœtus.

6.2.10.2.3. Effets indésirables

La doxycycline provoque généralement des troubles digestifs comme les nausées, vomissements, diarrhées, anorexies, entérocolites. Elle entraîne souvent des dysphagies, des oesophagites ou des ulcérations oesophagiennes favorisées par la prise en position couchée. Elle engendre aussi des réactions allergiques, de type urticaire, rash et prurit. Elle est photosensibilisante, ce qui nécessite de ne pas s'exposer au soleil pendant la durée du traitement sous peine d'avoir une réaction cutanée exagérée.

Elle ne doit pas être donnée chez l'enfant de moins de huit ans car un de ses effets indésirables majeur est de provoquer une dyschromie dentaire. Des effets indésirables plus rares ont été rapportés comme des troubles hématologiques.

6.2.10.2.4. Interactions médicamenteuses

La doxycycline augmente l'effet anticoagulant des anticoagulants oraux, en cas d'administration concomitante il est nécessaire de surveiller plus étroitement l'INR.

D'autre part les sels de fer, les sels, hydroxydes et oxydes de magnésium ou d'aluminium ou de calcium réduisent l'absorption digestive des cyclines, leur prise doit donc être décalée de deux heures. De même la didanosine diminue l'absorption de la minocycline

en raison de l'augmentation du pH gastrique, les patients sidéens traitant leur toxoplasmose oculaire par la minocycline doivent donc espacer les prises d'au moins deux heures.

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques diminuent les concentrations plasmatiques de la doxycycline, une surveillance clinique et éventuellement une adaptation posologique est nécessaire.

6.2.10.2.5. Précaution d'emploi

La doxycycline doit être administrée au milieu d'un repas avec un grand verre d'eau et au moins une heure avant de se coucher pour éviter les atteintes oesophagiques.

6.2.10.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

La doxycycline est faiblement utilisée dans la toxoplasmose oculaire. Les ophtalmologistes l'emploient dans 34 % des cas mais presque jamais en première intention⁷². Comme la minocycline, son utilisation est en décroissance puisqu'en 1991, elle était prescrite en première intention dans les chorioretinites à un taux de 3 %⁴⁷.

Cela peut s'expliquer par la faible pénétration intraoculaire de la doxycycline. En effet, après des injections sous-conjonctivales, rétrobulbaires ou intramusculaires, la concentration de la molécule n'est pas mesurable dans le vitré, ni dans la chambre antérieure. Cependant, dans la choroïde et la rétine, une concentration de 4,5 µg/mL est tout de même atteinte 15 minutes après une injection sous-conjonctivale de un milligramme de doxycycline^{19, 131,132}.

6.2.11. Le Fansidar®

6.2.11.1. Présentation

Cette spécialité commercialisée depuis 1976 associe sulfadoxine et pyriméthamine. Les comprimés contiennent 500 milligrammes de sulfadoxine et 25 milligrammes de pyriméthamine, c'est à dire avec un ratio de 1/20. Cette association est synergique *in vitro* et *in vivo*. Elle peut être administrée oralement, mais il existe aussi une forme injectable. L'avantage de la combinaison avec un sulfamide à longue demi-vie, c'est la possibilité d'une administration hebdomadaire. D'un autre côté la formulation du Fansidar® n'est pas adaptée

pour obtenir des doses journalières efficaces de pyriméthamine, à savoir 50 milligrammes par jour.

6.2.11.2. Pharmacologie

Les deux molécules du Fansidar® conservent leurs propriétés quelles soient pharmacocinétiques ou dynamiques. L'association doit donc tenir compte des contre-indications, des effets indésirables et des interactions des deux molécules en même temps. La demi-vie de la pyriméthamine étant de 4,5 jours et celle de la sulfadoxine étant d'environ huit heures, cela conduit à une posologie particulière à savoir deux à trois comprimés pris en une seule fois par semaine, ou pour l'enfant un demi-comprimé par dix kilogrammes de poids⁵²,
139

6.2.11.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

Le Fansidar® n'est que peu utilisé dans la toxoplasmose oculaire avérée à cause de sa formulation. Les taux de pyriméthamine ne sont pas suffisants avec une administration hebdomadaire. Toutefois, il est efficace dans la toxoplasmose congénitale. Les enfants traités par Fansidar® ont moins de séquelles ophtalmiques et neurologiques. Néanmoins, une étude a montré que pour avoir un bon résultat il faut que le traitement soit administré pendant au moins vingt quatre mois avec une administration bimensuelle¹⁴¹. Enfin, s'il succède à un traitement prénatal de la mère par spiramycine, il est plus efficace.

Il est bien toléré. Il ne provoque que quelques rashes cutanés transitoires.

De plus, il semble réduire un peu le taux de récurrence. Il peut être associé à une corticothérapie surtout lorsque l'inflammation de la rétine est importante.

Le Fansidar®, malgré son administration plus facile car réduite, n'est pas le traitement le plus utilisé. En cas de prescription de pyriméthamine plus un sulfamide, les ophtalmologistes préfèrent la sulfadiazine qui a déjà fait ses preuves et qui paraît plus efficace³⁰. Le Fansidar® est plus prescrit dans la toxoplasmose congénitale pour éviter l'apparition de lésion. Son efficacité dans cette action est superposable à celle de la pyriméthamine associée à la sulfadiazine⁸¹.

6.2.12. Le bactrim®

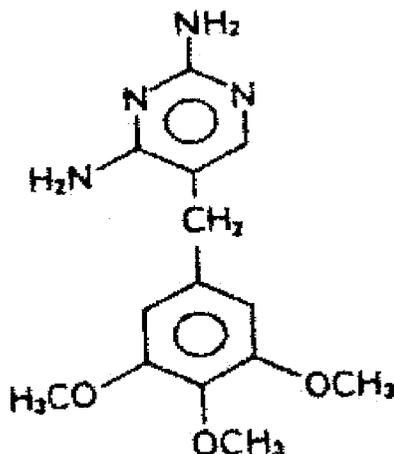


Fig 38 : Structure chimique du triméthoprime⁶⁰

6.2.12.1. Présentation et action sur le *Toxoplasma gondii*

Le Bactrim® est une association fixe de 80 milligrammes de triméthoprime et de 400 milligrammes de sulfaméthoxazole, c'est à dire avec un ratio de 1/5 afin que le ratio des deux molécules atteint dans le sérum soit de 1/20. En effet, ce taux est le plus efficace pour observer une synergie bactéricide des deux molécules sur la plupart des bactéries. Par contre ces concentrations ne sont pas optimales pour lutter contre *Toxoplasma gondii*, toutefois elles inhibent la croissance du parasite grâce à leur action synergique^{2, 39,63,91,145}.

Le triméthoprime est de la même famille que la pyriméthamine. C'est un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase grâce à sa structure analogue à l'acide dihydrofolique. Ainsi la synthèse d'acide tétrahydrofolique et d'acide folique est interrompue par conséquent la fabrication de bases pyrimidiques et donc d'ADN du parasite également, entraînant sa mort^{60, 91,124,145}.

Le sulfaméthoxazole est un sulfamide. Il a une structure analogue à l'acide para-aminobenzoïque, il inhibe donc la première étape de la synthèse d'acide folique en bloquant la dihydroptéroate synthétase^{60,91,124,145}. Ainsi, comme l'association pyriméthamine, sulfadiazine, le Bactrim® permet d'entraver la synthèse d'acide folique en deux étapes différentes ce qui augmente son efficacité.

Cette association est efficace *in vitro* et *in vivo* sur le toxoplasme. *In vitro*, on a observé un effet bactéricide avec une altération de la morphologie des parasites. *In vivo*, les

souris infestées ont une durée de survie augmentée bien que le parasite ne soit pas complètement éradiqué de leur organisme⁶³.

6.2.12.2. Pharmacologie

6.2.12.2.1. Cinétique

Le triméthoprime et le sulfaméthoxazole ont une absorption et des propriétés pharmacodynamiques similaires. L'absorption est effectuée dans la partie la plus haute de l'intestin. Le pic sérique est atteint une à quatre heures après l'ingestion. Après une prise de 160 milligrammes de triméthoprime et de 800 milligrammes de sulfaméthoxazole, il est de 1 à 2 µg/mL pour le premier et de 40 à 60 µg/mL pour le deuxième. Lorsque les prises sont administrées toutes les douze heures, la concentration d'équilibre est atteinte au bout de deux à trois jours et est supérieure au pic sérique obtenu après une seule prise. La demi-vie du triméthoprime est de onze heures et celle du sulfaméthoxazole est de huit heures.

Les propriétés lipophiles des deux molécules étant différentes, ces dernières ne sont pas distribuées dans l'organisme de la même façon, c'est pourquoi le dosage du Bactrim est tel que le ratio triméthoprime/sulfaméthoxazole dans le sérum soit de 1/20. Le triméthoprime se fixe à 45 % et le sulfaméthoxazole à 66 % sur les protéines plasmatiques.

Le triméthoprime est métabolisé entre 5 et 15 % en molécules qui conservent une certaine activité bactéricide, le sulfamide est quant à lui transformé pour 20 à 30 % en métabolites inactifs. Le premier est une base faible ce qui implique une élimination urinaire augmentée par une acidité de l'urine. Au contraire, le sulfamide étant un acide faible son élimination est plus importante lorsque l'urine est alcalinisée.

6.2.12.2.2. Contre-indication

Le Bactrim® est contre-indiqué en cas d'antécédent d'hypersensibilité à l'un des constituants ou en cas de déficit en G6PD.

Etant tératogène chez l'animal son administration lors d'une grossesse est déconseillée et contre-indiquée en fin de grossesse à cause de l'immaturation enzymatique hépatique du fœtus.

6.2.12.2.3. Effets indésirables

Le Bactrim® est généralement bien toléré même si l'administration est chronique. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux et des rashes cutanés. Les premiers surviennent avec une fréquence de 3 à 8 % et se manifestent par des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, stomatite^{20, 91,124,145}. Les manifestations cutanées telles que urticaire, érythème diffus ou multiforme et purpuras apparaissent dans 3 à 4% des cas. Plus rarement, un syndrome de Stevens-Johnson peut survenir.

Le triméthoprime ayant une action sur l'acide folique, il a le potentiel de provoquer des anémies mégaloblastiques. Le sulfaméthoxazole entraîne des troubles hématologiques tels que des thrombocytopenies, des leucopénies ou agranulocytoses. Seulement, en traitement de routine ils sont rares, environ 0,5 % des cas¹⁴⁵.

Le triméthoprime peut diminuer la sécrétion tubulaire de la créatinine et donc provoquer son accumulation dans 10 % des cas. Mais le Bactrim® est rarement néphrotoxique.

Enfin, chez les personnes âgées, il peut induire des délires et des psychoses.

6.2.12.2.4. Interactions médicamenteuses

L'association triméthoprime/sulfaméthoxazole potentialise l'effet anticoagulant des AVK, un contrôle plus fréquent de l'INR est donc nécessaire ; de même que l'effet des sulfamides hypoglycémiant. Elle augmente les concentrations dans le sérum du méthotrexate, de la phénytoïne et de la digoxine.

Elle potentialise également la métabolisation des contraceptifs oraux.

6.2.12.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire

L'association fixe de triméthoprime et sulfaméthoxazole peut être utilisée dans la toxoplasmose oculaire à raison de deux prises par jour, soit 160 milligrammes de triméthoprime et 80 milligrammes de sulfaméthoxazole, pendant quatre à six semaines. Elle est administrée seule ou en combinaison avec la clindamycine plus la prednisone. Dans les deux cas, le traitement est efficace. La lésion est complètement guérie et l'acuité visuelle des patients est maintenue¹⁰². La stratégie thérapeutique avec les quatre molécules est donnée dans les cas où l'inflammation est sévère et si la lésion est proche de la macula. Le Bactrim®

seul est plutôt réservé pour des lésions périphériques. La prednisone permet une réponse plus rapide en réduisant l'inflammation.

Le Bactrim® est bien toléré, il ne provoque que quelques rashes cutanés et de faibles diarrhées. D'autre part, l'adjonction de clindamycine n'a pas entraîné d'effets indésirables sérieux non plus.

La pénétration intraoculaire du Bactrim® est très bonne et rapide^{107, 145}. Après une injection sous-conjonctivale ou rétrobulbaire de 2,5 milligrammes, la concentration est maximale après 15 minutes avec un taux de 105 µg/mL dans la choroïde, la rétine la chambre antérieure et le vitré. Après une injection intramusculaire, le maximum est plus bas et survient plus tardivement, mais atteint tout de même 48 µg/mL dans la choroïde et la rétine, 30 µg/mL dans la chambre antérieure et 18 µg/mL dans le vitré 45 minutes après l'injection^{19, 131, 132}.

Le Bactrim® n'enraye pas le phénomène de récurrence, puisque ces dernières surviennent dans 7 % des cas^{102, 123}. Cependant, il permet de diminuer le nombre de récurrences lorsqu'il est prescrit sur une période de 20 mois, puisqu'en cas d'absence de traitement, le taux de récurrences est de 24 %¹²³. Lorsqu'il est utilisé seul, une corticothérapie est tout de même associée. Une administration de 960 milligrammes deux fois par jour pendant deux jours, puis de 380 milligrammes deux fois par jour, permet de réduire les lésions dans 11 % des cas¹¹⁷. L'efficacité du Bactrim® est considérée comme plus faible que celle de la pyriméthamine associée à la sulfadiazine puisque la taille des lésions est moins diminuée. Mais il est mieux toléré avec seulement 4 % d'effets indésirables.

Le Bactrim® peut aussi être associé à la pyriméthamine et à la prednisone. Ce traitement est efficace mais ne réduit pas les récurrences, ni les effets indésirables liés à la pyriméthamine¹⁰⁸.

Aux Etats-Unis, les ophtalmologistes utilisent dans 81 % des toxoplasmoses oculaires l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, mais ils ne la prescrivent en première intention qu'à un taux de 32 %. La prescription de Bactrim® est celle qui a la plus évoluée depuis 1991^{47, 72}. En effet, à cette époque sa prescription ne dépassait pas 5 %. Cette association est de plus en plus employée puisqu'elle semble aussi efficace que l'association pyriméthamine et sulfadiazine étant donné qu'elle contient également un inhibiteur de la dihydrofolate réductase et de la dihydroptéroate synthétase. Elle engendre pourtant moins d'effets indésirables, c'est pourquoi son utilisation séduit une quantité plus importante de médecins.

Le Bactrim® est également prescrit dans les toxoplasmoses cérébrales chez les patients sidéens. D'autre part, selon F. Derouin, il serait un traitement intéressant que la spiramycine pour prévenir et traiter les toxoplasmoses congénitales puisque les souris de son expérience

survivent plus longtemps, puisque les molécules ont des demi-vies courtes et sont en générale assez bien tolérées⁴³.

Le Bactrim® est donc prometteur dans la toxoplasmose oculaire puisqu'il accélère la résolution de la lésion de chorioretinite et permet de recouvrer la perte d'acuité visuelle occasionnée par l'inflammation.

6.2.13. Tableaux récapitulatifs des traitements de la toxoplasmose oculaire :

Molécule	Mécanisme d'action	Action sur les kystes	Demi-vie et délai du Cmax	Diffusion oculaire	Diffusion dans le LCR	Passage placentaire
Pyriméthamine	Inhibe la dihydrofolate réductase	NON	95 h 4 à 6 h	?	OUI	OUI
Sulfamides	Inhibe la dihydroptéroate synthétase	NON	Variable 3 à 6 h	?	OUI	OUI
Spiramycine	Inhibe la synthèse des protéines	NON	8 h	Bonne	NON	OUI
Clindamycine	Inhibe la synthèse des protéines	NON	2,5 h 1 h	Très bonne	Faible	?
Atovaquone	Interfère avec le transport d'électron mitochondrial	OUI	77 h 1 à 8 h	?	Faible	?
Azithromycine	Inhibe la synthèse des protéines	OUI	48 à 96 h 15 à 48 h	Possible	?	?
Clarithromycine	Inhibe la synthèse des protéines	?	3,8 h 1,7 h	Bonne	?	?
Minocycline	Inhibe la synthèse des protéines	?	17 h 2 h	?	OUI	OUI
Doxycycline	Inhibe la synthèse des protéines	?	16 à 23 h 2 à 4 h	Faible	Faible	OUI
Triméthoprime/ sulfaméthoxazol	Inhibe la dihydrofolate réductase et dihydroptéroate synthétase	NON	8 à 11 h 4h	Bonne	?	OUI

Molécule	Contre-indication	Effets indésirables	Posologie usuelle	Association possible	Interaction médicamenteuse	Surveillance
Pyriméthamine	Insuff rénale et hépatique 1 ^{er} trimestre de grossesse	Trbles digestifs Eruption cutanée Trouble hématologique	100 mg pdt 2 j puis 25 à 50 mg/j E : 1mg/kg/j	Sulfamide Clindamycine Spiramycine Minocycline Doxycycline Azithromycine Corticoïde	Zidovudine Didanosine Triméthoprime	NFS 2 fois/semaine Prévention avec 25mg/j d'acide folinique
Sulfamides	Allergie Insuff rénale et hépatique sévère Déficit en G6PD	Cristallurie Intolérance digestive Eruption cutanée Trouble hématologique	2 à 4 g de sulfadiazine E : 150 mg/kg 1 à 1,5 g de sulfadoxine E : 1 cp/10kg	Pyriméthamine Triméthoprime Clindamycine Azithromycine Minocycline Corticoïde	AVK Sulfamide hypoglycémiant	NFS Diurèse alcaline
Spiramycine	Allergie	Trbles digestifs Eruption cutanée	9 M UI/j	Pyriméthamine Sulfamide Corticoïde	Levodopa	
Clindamycine	Allergie Insuff hépatique sévère Enfant < 6 ans	Trbles digestifs Eruption cutanée Colite pseudo-membraneuse	300 mg 4 fois/j	Pyriméthamine Sulfamide Triméthoprime Corticoïde	AVK Antibiotique Ciclosporine	NFS Hépatique Rénale
Atovaquone	Allergie	Rash Nausée Diarrhée	750 mg 3 fois/j		Rifampicine Rifabutine Tétracycline Indanavir	
Azithromycine	Allergie Ergot de seigle Cisapride	Trbles digestifs Eruption cutanée rare	250 mg/j	Pyriméthamine Sulfamide	AVK Agoniste dopaminergique	
Clarithromycine	Allergie Grossesse Ergot de seigle Cisapride	Trbles digestifs Eruption cutanée rare	500 mg 2 fois/j	Pyriméthamine Sulfamide	Ciclosporine Théophylline	Rénale Audiogramme
Minocycline	Allergie Rétinoïde Enfant < 8 ans Grossesse	Eruption cutanée Photo-sensibilité	200 mg/j	Pyriméthamine Sulfamide	AVK Sels de fer, Mg et Al Didanosine	
Doxycycline	Allergie Rétinoïde Enfant < 8 ans Grossesse	Trbles digestifs Eruption cutanée Photo-sensibilité	100 à 200 mg/j	Pyriméthamine Sulfamide	AVK Sels de fer, Mg et Al Didanosine Antiépileptique	
Triméthoprime/ sulfaméthoxazole	Déficit en G6PD Grossesse	Trbles digestifs Eruption cutanée Trouble hématologique	2 cp/j	Clindamycine Corticoïde	AVK Sulfamide hypoglycémiant MTX Digoxine	NFS Diurèse 25mg/j d'acide folinique

6.3. Traitement chirurgical

6.3.1. Photocoagulation

La photocoagulation est réservée aux patients ayant des récurrences persistantes et après que les traitements chimiques ont montré leur inefficacité. Elle s'emploie sur les néovascularisations de la rétine afin de prévenir une perte de vision due aux éventuelles hémorragies du vitré^{4,21}. Elle permet également de réduire les exsudations des tumeurs vasoprolifératives de la rétine et ainsi de prévenir un mauvais pronostic pour la vision. Elle se pratique à l'aide d'un laser. L'énergie lumineuse du laser est transformée en énergie calorique par absorption au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine. L'effet de brûlure provoque la coagulation.

La première photocoagulation utilisée pour prévenir les récurrences de la toxoplasmose oculaire a été pratiquée par Spalger et ses associés en 1966. Ils pensaient que le laser permettait aussi de détruire les parasites et de dénaturer les antigènes toxoplasmiques dans la zone photocoagulée, et donc inhibait le mécanisme de récurrence. Dans une étude de Gharbey et associés plus tardive, en 1980, aucun de ses cinq patients traité par cette technique n'a récidivé pendant la période de suivi qui a duré entre six mois et sept ans⁵⁸. En 1981, Theodossiasis préconise de traiter non seulement les foyers actifs mais aussi d'entourer et de couvrir les anciennes cicatrices afin de diminuer les récurrences. Après l'application de cette stratégie, aucune rechute n'a été observée durant le suivi de deux à quatre ans¹³⁴.

La photocoagulation reste discutée puisqu'une autre étude de 1989 montre que le laser ne donne pas de résultats sur des lésions de plus de 3000 μm de diamètre. De plus, il n'existe pas de différence entre les résultats des patients traités par médication et ceux traités par laser¹³⁵. Le reproche majeur de la photocoagulation reste le fait qu'elle ne puisse détruire les kystes localisés dans une partie saine de la rétine. Ce traitement constitue tout de même un bon recours en cas d'inefficacité de la chimiothérapie ou un bon complément à la médication.

6.3.2. Cryothérapie

La cryothérapie est aussi réservée aux cas de récurrences persistantes et lorsque la photocoagulation n'est pas envisageable en cas de lésions sur la périphérie extrême de la

rétine. Les lésions se localisant souvent sur le pôle postérieur, une incision de la conjonctive sous anesthésie générale ou locale est nécessaire.

Au contraire, certains auteurs pensent que la cryothérapie n'est pas utile à cause de l'impossibilité de stériliser la rétine, puisqu'il reste des kystes dans sa partie saine.

6.3.3. Vitrectomie

La vitrectomie est considérée lorsque le trouble du vitré est irréversible et gêne la vision. Elle aide à diminuer l'inflammation perpétuée par celle de la membrane vitrée. Cette opération est la dernière décision possible dans la toxoplasmose oculaire. Chez un patient atteint de néovascularisation subfovéale de la choroïde, entraînant une soudaine diminution de la vision et une déformation de l'œil, une vitrectomie a permis un gain d'acuité visuelle et une résolution de la distorsion¹.

6.4 Conclusion

Il existe de nombreuses possibilités de traitement de la toxoplasmose oculaire car aucun consensus n'a été établi. En effet, bien que l'efficacité des molécules sur le parasite soit démontrée *in vitro* et *in vivo*, il n'existe que peu d'études bien conduites, c'est-à-dire randomisées en double aveugle et avec un contrôle constitué de patients non traités, avec une durée de suivi suffisamment importante pour juger de l'efficacité sur les récurrences.

La comparaison de l'efficacité des traitements de la toxoplasmose oculaire humaine n'est pas aisée. En effet, la comparaison de plusieurs molécules est difficile. Les études n'incluent pas toujours les patients sur les mêmes critères, les résultats sont parfois subjectifs quand il s'agit de juger de la récupération de l'acuité visuelle. D'autre part, le manque de groupe contrôle dans la plupart des études induisent des divergences entre leurs résultats, avec une impossibilité de savoir si la lésion se serait résolue spontanément avec la même vitesse. En effet, certaines montrent que le traitement n'accélère pas la guérison, puisque la durée de l'inflammation est la même dans le groupe traité ou non, mais permet tout de même de réduire la taille des lésions. Les études conduites sans contrôle estiment que la rapidité de cicatrisation est supérieure à celle d'une résolution spontanée, donc elles se concentrent plus sur la récupération de l'acuité visuelle. Il existe quand même des études qui tentent de

comparer l'efficacité de différentes molécules. Rothova et ses associés ont comparé un traitement composé de pyriméthamine, sulfadiazine et corticoïdes avec un traitement par la clindamycine plus des corticoïdes et un traitement associant Bactrim® et corticoïdes. Cette étude comprenant un groupe contrôle a montré qu'il n'existe pas de différence de durée de l'inflammation entre les divers groupes. Seule la taille de la lésion semble dépendante du traitement puisque le traitement standard permet de réduire les lésions dans 52 % des cas, et que la clindamycine les diminue dans 32 % des cas contre 25 % pour le Bactrim®.

Ainsi le traitement le plus utilisé est l'association pyriméthamine, sulfadiazine, corticoïdes puisque c'est celui avec lequel on a le plus effectué d'études et donc celui avec lequel on a le plus de recul, même si c'est celui qui entraîne le plus d'effets indésirables graves. De nouvelles molécules sont étudiées pour leur action sur le toxoplasme, mais bien qu'elles soient mieux tolérées, elles ne sont encore que peu utilisées à cause du manque de données sur leur action dans la toxoplasmose oculaire humaine. En conclusion, de nouvelles études, en particulier multicentriques et randomisées pour avoir un nombre suffisant de patients, sont nécessaires afin d'évaluer au mieux le pouvoir et la tolérance de ces nouveaux médicaments.

CHAPITRE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE DE 12 CAS DE TOXOPLASMOSE OCULAIRE

1. Introduction

Nous avons vu précédemment que la toxoplasmose est une des principales causes d'uvéite postérieure entraînant une forte baisse d'acuité visuelle. En effet, la toxoplasmose oculaire peut atteindre n'importe quel sujet quel que soit son âge ou sa compétence immunitaire provoquant des chorioretinites de localisations et de superficies différentes. Afin de traiter cette affection il existe plusieurs molécules et protocoles divers mais peu d'études qui valident leur utilisation chez l'homme.

Ces dix dernières années, de nouvelles publications sont parues, démontrant l'efficacité de molécules différentes de celle employées habituellement et montrant leur efficacité et leur meilleure tolérance. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective sur dix ans dans le service d'ophtalmologie du CHU de Grenoble afin de rechercher si les habitudes de prescription ont évolué et si ces nouvelles molécules sont expérimentées.

Cette analyse bibliographique pouvait être associée à une étude rétrospective sur les cas de toxoplasmose oculaire colligés depuis dix ans au CHU de Grenoble afin d'appréhender les difficultés diagnostiques, thérapeutiques ainsi que l'évolution des pratiques médicales dans cette manifestation parasitaire peu commune.

2. Patients et méthodes

Notre étude est une étude rétrospective sur onze ans, de 1992 à 2003, les patients étant recrutés dans le service d'ophtalmologie du CHU de Grenoble. Sur cette période, nous avons recensé dix-neuf patients pour lesquels le diagnostic d'uvéite toxoplasmique avait été posé. Mais nous n'avons pu en retenir que douze car trois dossiers n'ont pas été retrouvés aux archives, deux dossiers étaient incomplets à cause de l'absence des détails du traitement et enfin pour deux patients le diagnostic de toxoplasmose oculaire n'a pas été retenu puisque aucune sécrétion d'anticorps n'était présente dans l'humeur aqueuse.

2.1.Méthode

Les dossiers ont été consultés sur place, et les informations recueillies à l'aide d'une grille de données. Les informations relevées concernaient cinq items : Le patient, la clinique, le diagnostic, le traitement et l'évolution du cas.

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES PATIENTS

LE PATIENT			
Nom		Prénom	
Date de naissance		Sexe	
Poids		Profession	
Mode de vie		Origine géographique	
Date d'hospitalisation			
ANTCD			
ANTCD ophtalmo			
ANTCD familiaux			
Cause de l'hospitalisation			

PATHOLOGIE			
Oeil touché		Numéro de la poussée	
Type de la lésion		Durée de la poussée	
Etendue		Localisation	
Inflammation	Faible	Modérée	Forte
Iridocyclite	OUI	NON	OEIL
Cataracte	OUI	NON	
Décollement de la rétine	OUI	NON	
Papillite	OUI	NON	
Nystagmus	OUI	NON	
Strabisme	OUI	NON	
Atrophie optique	OUI	NON	
Altération du vitré	OUI	NON	
Microophtalmie	OUI	NON	
Autres			
Toxoplasmose	congénitale	Date	acquise
Signes extraophtalmiques			

EXAMENS				
Techniques	ELISA	IF	ELISA	ISAGA
Sérologies	IgG	IgG	IgM	IgM
Sang				
Humeur				
Coeff de Desmouts				
Acuité visuelle	OD		OG	
Tension oculaire	OD		OG	
Lampe à fente				
Fond d'œil				
Angiographie à la fluoresceine				
Autres examens ophtalmologiques				
Génétique				
Autres examens				
Diagnostic	Aisé		Difficile	
Suivis tous les				
Commentaires				

TRAITEMENT			
Molécules	Posologie	Durée	Forme galénique
TTT précédent + date			
Effets indésirables			
TTT locaux			
Autres			

EVOLUTION		
Evolution de la lésion		
Evolution de l'acuité visuelle	OD	OG
Diminution de l'inflammation		
Cicatrisation de la lésion		
Evolution des sérologies		
Récidives		
Nouveau traitement		
Commentaires		

2.2. Patients

Cas n°1 :

- **Anamnèse :** jeune homme de 17 ans, hospitalisé en ophtalmologie du 21 au 24 avril 1992 pour myodésopsies qui ont débutées il y dix jours le matin au réveil. Il se plaint de deux taches noires dans son champ de vision gauche.

- **Mode de vie :** lycéen, a voyagé en 1988 en Irlande, en 1990 au Colorado et il y a quelques années en Italie et en Espagne

- **Antécédents :**

- rhinite allergique, polytraumatisme après une chute de cheval

- **Examens :**

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	10/10 Pa 1,5	10/10 Pa 1,5
	Pression oculaire	16	15
	Lampe à fente	Chambre antérieure calme, cornée claire, cristallin clair, quelques précipités inflammatoires à gauche	
	Fond d'œil	Normal	Foyer frais de chorioretinite semi-maculaire s'étendant jusqu'à la région temporale Petite dilatation veineuse des gros troncs Papillite discrète

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	232 UI/mL		0 UI/mL	
	Humeur aqueuse	32,4 UI/mL			
Coeff de Desmots	31 = sécrétion locale d'anticorps				

GENERA	Examen cardiaque et pulmonaire normaux, sinus normaux
	Ionogramme normal
	Génétique : HLA A1 A2 B44 D1,2,3 DQ1,2

Diagnostic posé : chorioretinite toxoplasmique à l'œil gauche

- **Traitement :**

Le 21/04 : Chibrocadron® : 3 gouttes/j dans l'œil gauche

Le 22/04 : Rovamycine® : 1 cp matin et soir

Lerderfoline® : 2 gél /j

Solupred® : 60 mg/j

Maalox® à la demande

Le 23/04 : Rovamycine® : 2 cp matin, midi et soir

Fansidar® : 3 cp/j pendant 10 jours

Solupred® : 40 mg/j

- **Evolution :**

Le 21/05 : acuité visuelle de 10/10 aux deux yeux, foyer en cours de cicatrisation.

Le 15/06 : la lésion évolue favorablement, patient toujours sous traitement.

Cas n°2 :

- **Anamnèse :** garçon de 5 ans hospitalisé le 24/11/1993 en ophtalmologie suite à une baisse de l'acuité visuelle découverte après un dépistage systématique à l'école en mai.

- **Mode de vie :**

- Enfant d'origine algérienne, vit en milieu urbain en France
- A fait un voyage en Algérie 1992 où il a été en contact avec des chats et des chèvres, ses vaccins sont à jour

- **Antécédents :**

- Paralysie transitoire du plexus brachial gauche en période néonatale

- **Examens :**

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	9/10	5/10
	Pression oculaire		
	Lampe à fente	Normal	
	Fond d'œil	Hyalite inférieure Zone kystique à 10 h	Petit foyer de chorioretinite à 11 h avec un aspect moiré du fond d'œil Lésion exsudative en motte Périphlébite et faible vascularite

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	>300 UI/mL	1280 UI/mL		
	Humeur aqueuse	1,3 UI/mL			
Coeff de Desmots	6,3 = sécrétion locale d'anticorps				

GENERAL	Sinusite avec opacité maxillaire droite, rhinopharyngite, caries dentaires
	Atrophie cortico-sous corticale diffuse compatible avec une toxoplasmose congénitale
	NFS normale avec une hémoglobine à 11,9 g/L, ionogramme normal
	Sérologie positive à IgG : herpès, rougeole, rickettsiose
	Génétique : HLA A28 A26 B38 B70 Bw4 Bw6

On suspecte une toxoplasmose congénitale.

Diagnostic posé : toxoplasmose oculaire congénitale atypique car pas de foyer central

- **Traitement :**

Pas de traitement

- **Evolution :**

	18/01/94	07/02/94	25/04/94
AV droite	10/10	Mise en place d'un	10/10
AV gauche	6/10	traitement :	5/10
FO	Hyalite à gauche Vascularite à droite	Rovamycine® : 3 cp/j pdt 1	Deux foyers cicatriciels périphériques discrets
Autre	La baisse d'AV provoque une amblyopie	mois Fansidar® : 1,5 cp/j pdt 10 jours Lederfoline® : 0,5 amp par	Nouvelle sinusite frontale et ethmoïdale Antibiothérapie (Hiconcil® 250 : 2 cp/j)
IgG sang (ELISA)	>300 UI/mL	semaine	300 UI/mL
NFS			Normale

Cas n°3 :

- **Anamnèse :** femme de 20 ans hospitalisée le 05/01/1994 en ophtalmologie pour un flou visuel, une baisse d'acuité visuelle et des myodésopsies à gauche

- **Mode de vie :**

- Etudiante en sciences économiques, originaire de l'Isère
- Vit en milieu urbain avec un chat et un chien
- Pratique l'équitation, a fait un voyage en Espagne en 1993, ses vaccins sont à jour

- **Antécédents :**

- Aucun

- **Examens :**

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	10/10 Pa 2	8/10 Pa 2
	Pression oculaire	12	8
	Lampe à fente	Normal	
	Fond d'œil	Foyer de chorioretinite cicatriciel en nasal supérieur de la papille Cicatrice pigmentée en périphérique temporal	Foyer de chorioretinite en nasal supérieur évolutif Hyalite Inflammation du segment antérieur

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	65 UI/mL	8 UI/mL		
	Humeur aqueuse				

	Coeff de Desmonts	PCA non faite
--	----------------------	---------------

GENERA	Ionogramme et NFS normaux
	Sérologie positive à IgG : EBV
	Génétique : HLA A1 A26 B51 B62 C4 Bw4 Bw6

- **Traitement :**

Le 05/01/94 : Malocide® : 1 cp/j pendant 10 jours puis 1 cp 1 jour/2 pendant 20 jours

Adiazine® : 2 cp 3 fois/j pendant 1 mois

Osfolate® : 2 cp/semaine pendant 1 mois

Cortancyl® : 30 mg/j le 07/01/94 pendant 15 jours puis 10 mg pendant 5 jours
puis 5 mg pendant 5 jours puis 2,5 mg pendant 5 jours

Maxidex® : 1 goutte 3 fois/j pendant 1 mois

Vitabact® : 1 goutte 3 fois/j

Ocufen® : 1 goutte 3 fois/j

Minidril®

- **Evolution :**

	25/04/94
AV droite	12/10 Pa 1,5
AV gauche	10/10 Pa 1,5
PO	15 et 15
FO	2 foyers cicatriciels anciens à l'œil droit 2 foyers cicatriciels en nasal à l'œil gauche
Autre	Intolérance digestive de l'Osfolate® Eruption cutanée due aux Malocide® et Adiazine®
IgG sang (ELISA)	73 UI/mL

Cas n°4 :

- **Anamnèse :** femme de 26 ans hospitalisée du 13 au 28/01/1994 en ophtalmologie pour bilan de panuvéite à droite

- **Mode de vie :**

- Aide-maternelle originaire de Haute-Savoie,
- Vit en milieu rural avec chats, chiens, lapins et poules
- A fait un voyage en Espagne en 1992, ses vaccins sont à jour

- **Antécédents :**

- Une grossesse, exérèse d'un kyste ovarien
- Psoriasis, aphtose buccale
- Sinusite fréquente (environ 2/an)
- Insuffisance veineuse des membres inférieurs, varices
- Palpitations en 1994 traitées par bêta-bloquant
- Plusieurs épisodes d'asthénie, d'état grippal, d'angine et de fièvre prolongée depuis août 1993
- Amblyopie profonde de l'œil droit et myopie forte depuis la petite enfance
- Conjonctivites récidivantes

- **Histoire de la maladie :**

- Le 16/11/93, elle se plaint d'une photophobie depuis 48 heures et de douleurs à l'œil droit. Au premier examen, on retrouve une uvéite antérieure avec des précipités descémétiques, un Tyndall important et une hypertension oculaire à 35 mmHg. Au fond d'œil on voit un staphylome papillaire important et une chorioretinite myopique maculaire. Elle est traitée par une injection sous-conjonctivale de Céléstène chronodose®, Diamox® et Dafalgan®, ainsi que localement par Maxidrol®, Néosinéprine® et Atropine®.

- Le 26/11/93, la pression oculaire est de 10 mmHg. Il y a un semis de gros précipités descémétiques grisâtres, un Tyndall important, une hyalite ++ avec des signes de périphlébite rétinienne. Elle est traitée par Solupred® à 60 mg/j.
- Le 23/12/93, les précipités ont diminué et ont l'aspect de poussières.

• **Examens :**

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	1/20 Pa 14	9/10 Pa 1,5
	Pression oculaire	12	16
	Lampe à fente	Tyndall ++ à droite et présence de dépôts rétro-descémétiques	
	Fond d'œil	Hyalite très dense empêchant l'examen de la rétine	Normal

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	14 UI/mL			
	Humeur aqueuse	10,6 UI/mL			
	Coeff de Desmots	35 = sécrétion locale d'anticorps			

GENERAL	Sinusite maxillaire droite
	Ionogramme et NFS normaux
	Sérologie positive à IgG : herpès, rougeole, varicelle
	Génétique : HLA A2 A26 B49 B61 C2 Bw4 Bw6

Diagnostic posé : panuvéite toxoplasmique atypique

- **Traitement :**

Le 28/01/94 : Malocide® : 1 cp/j pendant 10 jours puis 1 cp 1 jour/2 pendant 20 jours

Adiazine® : 2 cp 3 fois/j pendant 1 mois

Osofolate® : 2 cp/semaine pendant 1 mois

Solupred® : 40 mg pendant 10 jours à partir du 31/01/94, puis 10 mg pendant 8 jours puis 20 mg pendant 8 jours puis 10 mg pendant 8 jours

Maxidrol® : 1 goutte 4 fois/j pendant 15 jours puis 1 goutte 3 fois/j pendant 15 jours

Atropine® 1% : 1 goutte 2 fois/j pendant 1 mois

Augmentin® 500 mg : 2 cp matin et soir pendant 8 jours

Pneumorel® : 1 cp matin et soir pendant 10 jours

Céléstène®: dans l'œil droit une injection intratéonienne par jour pendant 8 jours puis 3 par semaine pendant 15 jours puis 2 par semaine pendant 15 jours

- **Evolution :**

	18/02/94	21/04/94
AV droite	Amélioration fonctionnelle	1/20
AV gauche	Diminution du phénomène	9/10
Autre	inflammatoire Foyer partiellement atrophique et cicatriciel en temporal supérieur à 11 h	Douleur au coin supérieur droit de l'œil Détachement du vitré

Cas n°5 :

- **Anamnèse :** femme de 29 ans hospitalisée du 25 au 29/01/1994 en ophtalmologie pour un bilan de récurrence de chorioretinite dans l'œil gauche

- **Mode de vie :**

- Sans travail, originaire du Beaufortin
- Vit en milieu rural avec un chien, ses vaccins sont à jour

- **Antécédents :**

- 5 fausses couches spontanées à 2 mois
- une grossesse extra-utérine et 2 normales
- Soins dentaires en décembre 1993
- Appendicectomie

- **Histoire de la maladie :**

- Première poussée de chorioretinite de l'œil gauche en 1981, traitée par corticothérapie orale pendant deux ans.
- Première récurrence en 1987 pendant une grossesse, traitée par Chibrocadron® et par 4 injections locales de Célestène®
- Deuxième récurrence en décembre 1993 avec douleur dans l'œil gauche et baisse de l'acuité visuelle à 4/10 avec sensation de voile sur l'œil. On suspecte une toxoplasmose congénitale.

- **Examens :**

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	10/10 Pa 2	9/10 Pa
	Pression oculaire	16	18
	Lampe à fente	Normal	
	Fond d'œil	Normal	Foyer de chorioretinite avec une zone de diffusion 2 Cicatrices de foyers anciens Hyalite

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	36 UI/mL	8 UI/mL		
	Humeur aqueuse	1,1 UI/mL			
	Coeff de Desmots	9,7 = sécrétion locale d'anticorps			

GENERA	Ionogramme et NFS normaux	
	Sérologie positive à IgG : rougeole, varicelle, EBV	
	Génétique : HLA A2 A29 B44 B61 C2 Bw4 Bw6	

Diagnostic posé : toxoplasmose oculaire congénitale récidivante

- **Traitement :**

Le 29/01/94 : Fansidar® : 3 cp en une prise par semaine pendant 1 mois

Rovamycine® : 1 cp 2 fois/j pendant 1 mois

Osofolate® : 2 gél/semaine pendant 1 mois

Solupred® : 30 mg/j pendant 10 jours puis 20 mg/j pendant 10 jours puis 10 mg/j pendant 10 jours

Céléstène® : dans l'œil gauche une injection intratéonienne 3 fois par semaine pendant 15 jours puis 2 par semaine pendant 15 jours

- **Evolution :**

	15/02/94	03/03/94
AV droite	12/10 Pa 1,5	10/10
AV gauche	12/10 Pa 1,5	10/10
Autre		Clinique normale

Cas n°6 :

- **Anamnèse :** fillette de 11 ans hospitalisée du 2 au 9/05/1994 en ophtalmologie pour une baisse de l'acuité visuelle avec une impression de voile à l'œil droit

- **Mode de vie :** enfant adoptée, antécédents familiaux inconnus

- **Antécédents :**

- Toxoplasmose congénitale connue des parents adoptifs. La mère avait été traitée mais pas l'enfant après la naissance
- Episode d'urticaire

- **Histoire de la maladie :**

- Toxoplasmose congénitale révélée en 1989 par une toxoplasmose oculaire avec un petit strabisme corrigé par rééducation et port de lunettes
- L'examen du fond d'œil révèle une cicatrice de chorioretinite à droite alors que les examens réalisés à la naissance et à l'âge de un an étaient tout à fait normaux. Il y a également une baisse d'acuité visuelle.
- Récidive en avril 1994 avec une diminution de l'acuité visuelle à droite et impression de voile

- **Examens :**

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	1/20 Pa 14	10/10 Pa 2
	Pression oculaire	16	16
	Lampe à fente	Normal	
	Fond d'œil	hyalite +++ 2 foyers blanchâtres sur la choroïde au niveau maculaire, en voie d'hyperpigmentation œdème papillo-maculaire	Normal

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	10 UI/mL	8 UI/mL		
	Humeur aqueuse				
	Coeff de Desmots	166 = production locale d'anticorps			

GENERA	Ionogramme et NFS normaux
	Sérologies positives à IgG : varicelle, EBV, toxocarose
	Génétique : HLA A1 A28 B51 B49 C7 Bw4

- **Traitement :**

Le 17/05/94 : Rovamycine® : 4 cp/j en 2 prises

Fansidar® : 3 cp/semaine

Osfolate® 2 gél/semaine

Solupred®: 20 mg/j

• Evolution :

	16/05/94	25/05/94	01/06/94	01/07/94	05/08/94
AV droite	2/10 Pa 5	3/10 Pa 5	5/10 Pa 2		9/10 Pa 1,5 (probable triche)
FO		Nette diminution de l'œdème Evolution vers la cicatrisation	Foyer maculaire moins inflammatoire 4 ou 5 exsudats punctiformes périvasculaires	Mise sous Rovamycine® : 2 matin 2 soir pendant 1 mois	Il n'y a plus de foyer actif
Autre		Eruption cutanée sur tout le corps Arrêt Fansidar®	Arrêt Rovamycine® Adiazine® et Malocide® pour 1 mois Solupred® réduit à 15 mg/j pour 20 jours Osfolate®		Arrêt Rovamycine®
IgG (ELISA)	3 UI/mL				

	28/11/94	12/12/94	28/12/94	10/01/96
AV droite	2/10			4/10 Pa 2
AV gauche				12/10 Pa 1,5
FO		Œdème périlésionnel responsable de la baisse d'acuité visuelle	Nouveau traitement par Rovamycine® pour 1 mois	Foyer sous-maculaire tout à fait cicatrisé et stable
Autre		Solupred® à 30 mg/j		

IgG (ELISA)	3 UI/mL			
------------------------	---------	--	--	--

Cas n°7 :

- **Anamnèse :** femme de 21 ans hospitalisée du 9 au 10/01/1995 en ophtalmologie pour un bilan d'uvéïte après avoir eu des sensations de troubles visuels et des myodésopsies à l'œil gauche

- **Mode de vie :**

- Célibataire, étudiante en Droit d'origine polonaise
- Vit en milieu urbain, ses parents ont un chien
- A fait un voyage aux Canaries en octobre 1994, ses vaccins sont à jour
- Sportive mais fume 1 cigarette par jour

- **Antécédents :**

- Aucun

- **Examens :**

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle		8/10
	Pression oculaire		
	Lampe à fente	Normal	
	Fond d'œil	Foyer cicatriciel en nasal supérieur	Choriorétinite sur les vaisseaux temporaux supérieurs d'un diamètre papillaire Bride partant de la papille vers la périphérie en nasal supérieure où il y a un foyer ancien à 10 h

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	15 UI/mL	8 UI/mL	0,1 UI/mL	

	Humeur aqueuse	3,5 UI/mL			
	Coeff de Desmots	42 = sécrétion locale d'anticorps			
GENERAL	Ionogramme et NFS normaux, ferritine effondrée				
	Sinusite maxillaire droite avec épaissement muqueux à gauche				
	Sérologie faiblement positive à toxoplasmes, EBV, rougeole, varicelle				
	Génétique : HLA A24 A32 B44 B27 C5 DR14 DQ3 DQ5				

- **Traitement :**

Maxidrol® : 1 goutte 3 fois/j

1.1 Mydriaticum® : 1 goutte/j

Rovamycine® : 6 cp/j

Fansidar® : 3 cp tous les 10 jours

Lederfoline® 1 amp/semaine

Solupred® 30 mg/j

Miniphase®

- **Evolution :**

2 Amélioration en 5 jours, ce qui confirme l'hypothèse de l'étiologie toxoplasmique

	16/01/95	02/02/95	10/02/95
AV droite	10/10	Traitement continu Solupred à doses dégressives	12/10 Pa 1,5
AV gauche	8/10 Pa 2		9/10 Pa 1,5
PO			13 (D) et 15 (G)
FO	Foyer supérotemporal pigmenté au centre et plus clair en périphérie		
IgG sang (ELISA)	19 UI/mL		

NFS	Normale		Normale
------------	---------	--	---------

	06/03/95	30/03/95	12/06/95
AV droite	12/10 Pa 1,5	Arrêt du traitement anti-toxoplasmique	10/10 faible
AV gauche	10/10 Pa 1,5		12/10 faible Pa 1,5 Sensation de nouveaux corps flottants
LAF	Calme		Calme
PO	11 aux 2 yeux		9 à gauche
FO	Foyer parfaitement cicatriciel avec une bride persistante de la papille à la périphérie Hyalite modérée		Cicatrice atrophique parfaite avec bride séquellaire Pas de suspicion de récurrence
Autre	Arrêt du Solupred®		

Cas n°8 :

• **Anamnèse :** femme de 63 ans hospitalisée du 11 au 14/09/2000 en ophtalmologie à cause d'une sensation de vision trouble de l'œil gauche le matin au réveil depuis juillet 2000

• **Mode de vie :**

- Femme au foyer, 2 enfants, 1 chien
- A vécu en Afrique du Nord jusqu'à 30 ans
- Vaccination non à jour

• **Antécédents :**

- Hypothyroïdie depuis 4 ans, bilantée pour asthénie, traitée par Lévothyrox® 75 mg
- Hypercholestérolémie traitée par Zocor®

• **Examens :**

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	10/10 Pa 1,5	7/10 Pa 2
	Pression oculaire	17	14
	Lampe à fente	Conjonctive blanche, cornée claire, chambre antérieure calme Mini dépôts sur la face endothéliale à gauche	
	Fond d'œil	Normal	Hyalite +++ Choriorétinite en temporo-maculaire avec une partie en relief Condensation du vitré avec syndrome tractionnel Papillite Vascularite minime

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	>300 UI/mL	1280 UI/mL	1,96 UI/mL	12 UI/mL
	Humeur aqueuse	30 UI/mL			
	Coeff de Desmots	16,84 = sécrétion locale d'anticorps			

GENERA	NFS normale	
	Sérologie positive à IgG : herpes	

- **Traitement :**

Le 27/10/00 : Malocide®: 1 cp/j

Adiazine® : 2 cp 4 fois/j

- **Evolution :**

Le 07/11/00 : acuité visuelle à gauche à 10/10 Pa 2 et diminution de l'œdème périlésionnel. Le foyer est persistant, et il n'y a plus de hyalite.

Hospitalisation en néphrologie suite à une douleur pelvienne le 05/11/00 d'apparition brutale, avec oligoanurie et hématurie macroscopique. Une insuffisance rénale fonctionnelle avec une créatinine à 254 µmol/L est diagnostiquée.

Arrêt du traitement antitoxoplasmique, alcalinisation des urines et mise sous diurétique.

Amélioration de la créatinine qui chute à 192 µmmol/L.

Acuité visuelle correcte, hyalite avec régression de l'œdème périlésionnel. Pas de réintroduction du traitement.

	22/11/00	13/12/00	10/01/01
AV droite	12/10 Pa 2	12/10 Pa 2	
AV gauche	10/10 Pa 2	9/10 Pa 2	9/10 Pa 2
PO	14 à gauche		17 à gauche
FO	Hyalite + Persistance du foyer temporo-maculaire avec une partie jaunâtre en relief	Petit foyer identique avec réaction inflammatoire très localisée	DPV partiel, pas de hyalite Vitré remanié qui semble se rétracter Lésion maculaire stable
Autre	Mise sous Rovamycine® : 3 g/j pendant 1 mois (arrêt le 25/12/00) Fonction rénale récupérée	Ajout Maxidrol® : 3 gouttes/j pendant 1 mois puis diminution progressive jusqu'au 08/01/01 Créatinine à 98 µmol/L	

Cas n°9 :

- **Anamnèse :** fillette de 11 ans hospitalisée du 4 au 6/07/2001 en ophtalmologie pour une diminution de l'acuité visuelle à gauche depuis 3 à 4 mois

- **Mode de vie :** originaire d'Algérie d'où elle est partie à l'âge de 4 ans

- **Antécédents :**

- Hospitalisée pour suspicion de pyélonéphrite à l'âge de 5ans
- Douleurs abdominales et fièvre à 6 ans
- Céphalée épisodique pariétale ancienne
- Herpès labial récurrent, angines à répétition
- Opération du frein de la langue le 12/03/02

- **Examens :**

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	9/10 Pa 2	2/10 Pa5
	Pression oculaire	15	14
	Lampe à fente	Normal	
	Fond d'œil	Normal	Papille à bord légèrement flou Choriorétinite sus maculaire avec hylite modérée

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	71 UI/mL	8 UI/mL	0,12 UI/mL	
	Humeur aqueuse				
	Coeff de Desmonts				

GENERA	Examens pulmonaire, cardiaque, neurologique et digestif normaux
	Aphthose récidivante, douleur abdominale, lombalgie mécanique
	Sérologie positive à IgG : herpès, CMV, varicelle

- **Traitement :**

Malocide® : 1mg/kg/j : 30 mg/j

Adiazine® : 0,15 g/kg/j : 2 cp 3 fois/j

2.1 Osfolate® 5 mg tous les 4 jours

Solupred® 1 mg/kg/j : 30 mg/j

- **Evolution :**

	14/07/01	18/08/01	05/11/01
AV droite		10/10	
AV gauche		2/10 Pa 10	
FO	Foyer stable Petite diminution de la hyallite	Foyer sus maculaire à bords moins nets Périphlébite associée Pas de hyalite	Foyer stable
Autre	Hyperthermie à 40°C Eruption cutanée +++ Arrêt de l'Adiazine®	IgG dans l'humeur aqueuse à 0,6 UI/mL Coeff de Desmouts non calculé car prélèvement insuffisant	Arrêt du traitement
IgG sang (ELISA)	14,7 UI/mL		
NFS		Normale	

Cas n°10 :

- **Anamnèse :** femme de 46 ans hospitalisée du 23 au 26/07/01 en ophtalmologie pour un bilan d'uvéïte à cause d'une vision floue et des myodésopsies à droite depuis un mois, et qui ne régresse pas sous Maxidrol®

- **Mode de vie :**

- Femme d'origine caucasienne, conseillère économique des métiers
- 3 enfants
- Ancienne fumeuse de 16 PA sevrée depuis dix ans

- **Antécédents :**

- Kyste ovarien en 1976, cholecystectomie en 1991
- Cholecystectomie en 1991
- Diabète gestationnel à la deuxième grossesse
- Césarienne à la troisième grossesse
- Sérologie toxoplasmique négative pour les trois grossesses
- Allergie à la poussière de craie
- Lombalgie récidivante avec raideur matinale depuis trois ans, spondylarthrose avec ascension des épaules et fixation du rachis

- **Examens :**

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	6/10 Pa 2	8/10 Pa 2
	Pression oculaire	20	15
	Lampe à fente	Conjonctive blanche, petites opacités ponctiformes dans les deux yeux Grains de Tyndall dans l'œil droit	
Fond d'œil	Hyalite ++ Choriorétinite blanchâtre à limite floue d'environ 2 diamètres papillaires en nasal supérieur de la papille Papillite, œdème du pôle postérieur Pars planite en inférieur	Normal	

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	>300 UI/mL	640 UI/mL	1,18 UI/mL	11 UI/mL
	Humeur aqueuse				
Coeff de Desmots	PCA non faite				

GENERA	Ionogramme normal
	Anémie microcytaire ferriprive secondaire à l'hémorragie génitale
	Génétique : HLA A2 A29 B8 Bw62

- **Traitement :**

Depuis le 16/07/01 : Maxidrol® : 6 gouttes/j dans l'œil droit

Néosinéprine® : 3 gouttes/j dans l'œil droit

Mydriaticum® : 3 gouttes/j dans l'œil droit

Le 25/07/01 : Malocide® : 1 cp/j
 Adiazine® : 2 cp 3 fois/j
 Osofolate® : 1 gél/semaine

• **Evolution :**

	01/08/01	30/08/01	14/09/01	08/01/03
AV droite	7/10	10/10		6/10 Pa 5 Baisse de l'acuité visuelle avec myodésopsies depuis 15 j Douleur depuis 2 jours
AV gauche	9/10			8/10 Pa3 flou
PO				15 aux deux yeux
LAF				Œil blanc, cornée claire, chambre antérieure calme
FO	Développement de la cicatrisation	Foyer cicatriciel		Hyalite +++ Choriorétinite en nasal supérieur de la papille
Autre				Nouveau traitement : Malocide® : 1 cp/j 10 jours puis 1 cp 1 jour/2 pendant 20 jours Adiazine® : 3 cp/j pendant 1 mois Osofolate® : 1 gél/semaine Solupred® : 40 mg/j à débiter 48 h après le reste pendant 1 mois
NFS	Anémie marquée avec Hb à 7,5 g/L Arrêt de l'Adiazine®		Hb à 11,5 g/L	

	17/01/03	24/01/03	05/02/03
AV droite		7/10 Pa 3	9/10 Pa 2
AV gauche			10/10 Pa 2
PO			15 (D) et 14 (G)
LAF			Cornée claire, chambre antérieure calme
FO	Hyalite ++ Condensation du vitré en regard de la lésion Hyperhémie conjonctivale	Hyalite et foyer stable Hyperhémie conjonctivale modérée	Hyalite +
Autre	Maxidrol® et antalgiques		Arrêt du traitement dans 4 jours
IgG sang (ELISA)			>300 UI/mL IgM à 0,5
NFS		Normale	

	13/03/03	27/05/03	18/06/03	23/07/03
AV droite	8/10 Pa 2	6/10 Pa 2 Flou visuel, myodésopsies et douleur	8/10 Pa 2	Va bien Plus de traitement
AV gauche	10/10 Pa 2	8/10 Pa 2	8/10 Pa 2	
PO	14 (D) et 15 (G)	12 (D) et 15 (G)	18 aux deux yeux	
FO	Cicatrisation du foyer et pigmentation	Hyalite +++ Choriorétinite un peu pigmentée	Hyalite + Foyer cicatriciel	
Autre		PCA à 47,8 = sécrétion locale d'anticorps Nouveau traitement identique		

NFS			Hb à 11,1 g/L	
-----	--	--	---------------	--

Cas n°11 :

- **Anamnèse :** femme de 67 ans hospitalisée du 28/08/01 au 03/09/01 en ophtalmologie pour une baisse d'acuité visuelle

- **Mode de vie :**

- Femme d'origine caucasienne, vit seule à la campagne sans animaux
- Femme au foyer après avoir travaillé dans un CHS

- **Antécédents :**

- Ostéoporose traitée par Fosamax
- Varicectomie en 1984, appendicectomie
- Fibrome utérin
- Mélanome de la jambe droite en 1998

- **Histoire de la maladie :**

- Le 15/07/01 début des symptômes avec un œil rouge et douloureux. Une uvéite antérieure accompagnée d'une poussée hypertensive, est diagnostiquée. L'iridocyclite est importante avec dépôts de graisse de mouton, mais il n'y a pas de hyalite. L'acuité visuelle est de 2/10 à droite. La patiente est traitée par Diamox® pendant 15 jours et par collyre anti-inflammatoire : Cosopt® et Maxidrol®. Une amélioration est constatée après ce traitement associé à injection conjonctivale de Célestène®. L'acuité visuelle s'améliore à 8/10.
- Le 24/08/01 une rechute se produit à la suite d'une extraction dentaire. L'acuité visuelle de l'œil droit diminue jusqu'à 5/10 Pa 2. Cette fois c'est une atteinte de l'uvééc postérieure.

- Examens :

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	4/10 Pa3	8/10 Pa 2
	Pression oculaire	14	14
	Lampe à fente	Conjonctive normale, cornée claire, chambre antérieure calme	
	Fond d'œil	Hyalite ++ Choriorétinite blanchâtre en nasal juxtapapillaire à 3 h de 1,5 diamètres papillaires Papillite Vascularite sur les vaisseaux temporaux supérieurs	Normal

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	242 UI/mL	80 UI/mL	0,21 UI/mL	
	Humeur aqueuse	9,2 UI/mL			
	Coeff de Desmonts	7,72 = sécrétion locale d'anticorps			

GENERA	Examens pulmonaire, cardiaque et neurologique normaux, légère constipation
	Sérologie positive à IgG : <i>coxiella brunetti</i> , herpès
	Génétique : HLA A24 A32 B14 B51

- Traitement :

Le 01/09/01 : Malocide® : 1 cp/j 10 jours puis 1 cp 1 jour/2 pendant 20 jours

Adiazine® : 2 cp 3 fois/j pendant 30 jours

Osofolate® : 1 gél/semaine

Médrol® : 2 cp/j pendant 28 jours à débiter le 02/09

Veinamitol®

Idéos®

- **Evolution :**

	07/09/01	14/09/01	18/10/01
AV droite	5/10 Pa 2	6/10	8/10 Pa 2
AV gauche	8/10 Pa 2		
FO	Hyalite ++ Foyer à bord net en voie de cicatrisation	Hyalite + Foyer en cours de cicatrisation	Amélioration de l'état inflammatoire Lésion encore crémeuse et qui tarde à se pigmenter
Autre		Eruption cutanée érythémateuse diffuse Arrêt du traitement Remplacé par Rovamycine®	Reconduite des corticoïdes
IgG sang (ELISA)			
NFS			Normale

	17/12/01	04/02/02	27/02/02	17/03/03	23/07/03
Evolution	Arrêt du traitement	Pas de rechute Prise de 3 kg Traitée par spironolactone		Augmentation des IgG anti <i>coxiella brunetti</i>	
IgG sang (ELISA)			92,7 UI/mL		136,6 UI/mL

Cas n°12 :

- **Anamnèse :** homme de 66 ans hospitalisé pour quelques douleurs sus-oculaires, perception d'un voile dans le champs visuel inférieur et œdème papillaire droit.

- **Mode de vie :**

- Marié, deux filles, très sportif
- Voyage en 2001 au Dakar
- Pas d'alcool

- **Antécédents :**

- Hernie hiatale, ulcère oesophagien
- Ablation des polypes coliques en 1997
- Appendicectomie à 22 ans
- Paludisme
- RAA

- **Histoire de la maladie :**

- En 1987 premier épisode de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA) à l'œil gauche, sans étiologie trouvée, après un effort violent et prolongé, qui conduit à un œdème papillaire. Traitement par corticothérapie et acétazolamide. Amélioration sous traitement, seule persiste une atrophie optique.
- En septembre 2002, deuxième épisode de NOIAA à l'œil droit. Présence d'un œdème papillaire. Traitement par fortes doses de corticoïdes.
- En décembre 2002, hyperthermie à 39°C d'étiologie inconnue. L'examen du fond d'œil révèle une papille pâle, une zone de rétine blanchâtre en nasal inférieure de la papille associée à une hyalite. Celui-ci en association avec une altération de l'état général évoque un lymphome. Les examens complémentaires pratiqués se révèlent tous normaux, sauf l'IDR à la

tuberculine qui est faiblement positive bien que la recherche de mycobactérie dans les crachats et l'urine soit négative. Mise en place d'un traitement d'épreuve par Rifater® en février 2003 et maintien des corticoïdes à 20 mg par jour. Inefficacité du traitement avec baisse d'acuité visuelle à 5/10 et un fond d'œil inchangé. On pratique une injection sous-conjonctivale de corticoïde ainsi que des bolus de solumédrol pendant 72 heures. Une PCA est effectuée afin de rechercher la présence de bacille de Koch dans l'humeur aqueuse qui se révèle négative.

- En mars 2003, augmentation de la hyalite, apparition d'un foyer de chorioretinite. En périphérie, les vaisseaux sont engainés avec une exsudation. Demande d'un avis à l'hôpital de Paris. Vitrectomie envisagée.

• Examens :

OPHTALMOLOGIQUE		Œil droit	Œil gauche
	Acuité visuelle	4/10 Pa 4	1/20 Pa 2
	Pression oculaire	13	12
	Lampe à fente	Conjonctive normale, cornée claire, chambre antérieure calme	
	Fond d'œil	Hyalite Deux foyers blanchâtres en inférieur Vascularite	Papille pâle

SEROLOGIE		IgG		IgM	
		ELISA	IF	ELISA	ISAGA
	Sang	4520 UI/mL	2400 UI/mL	14 UI/mL	
	Humeur aqueuse	340 UI/mL	150 UI/mL		
Coeff de Desmonts	25,91 = sécrétion locale d'anticorps				

L'indice d'avidité des IgG montre que l'infection date de moins de 5 mois

G	F	Ionogramme et NFS normaux sauf une hyperferritinémie
----------	----------	--

	Bilan hépatique perturbé : discrète cytolyse sans cholestase
	Sérologie positive à IgG : herpès, varicelle, hépatite A
	Ponction lombaire : hyperprotéïnorachie, hyperalbuminémie

- **Traitement :**

Le 28/03/03: Malocide® : 1 cp/j pendant 6 semaines

Adiazine® : 2 cp toutes les 6 heures pendant 6 semaines

Lederfoline® : 15 mg/jour pendant 28 jours

Cortancyl® : 35 mg/jour

Aspégic® 100mg : 1/jour

- **Evolution :**

Le 11/04/03, hospitalisation en cardiologie pour embolie pulmonaire. Mise sous anticoagulant (relais héparine-AVK : Previscan®)

	29/04/03	30/05/03	07/07/03
AV droite	8/10 Pa 2	7/10 Pa2	4/10 Pa 2
AV gauche	1/10 >Pa 14	1/10 >Pa14	
LAF	Calme	Calme	
TO	18 aux 2 yeux	16 aux 2 yeux	15 à droite
FO	Hyalite ++ DPV + Papille pâle Foyer de chorioretinite inférieure bilobé pigmenté en périphérie	Hyalite ++ 2 foyers en cours de cicatrisation à droite Hyalite + et un foyer de chorioretinite en périphérie vers 9h avec légère pigmentation à gauche	Papille à bord net Foyer stable Vitré détaché

Autre	Mise sous Deroxat®, Diffu K®, Cacit D3®, Mopral 20®	Poursuite du traitement avec diminution progressive des corticoïdes	Intolérance digestive au traitement Apparition de myodésopsies et photophobie Arrêt du traitement, passage au Zeclar® 2g/j en 2 prises et Cortancyl® 25mg/j
	16/07/03	02/09/03	21/10/03
AV droite	4/10 Pa 6	3/10 Pa5	4/10 Pa 6
AV gauche	1/20	1/20	2/10
LAF	Précipités rétrocornéens	Calme	
TO		19,5 (D) 21 (G)	17 (D) 15 (G)
FO	Hyalite augmentée Petite récursive Inefficacité du Zeclar ?	Vitré très dense +++ à droite Foyer en voie de cicatrisation à droite et évolutif à gauche	Précipités rétro- descémétiques pigmentés Hyalite ++ avec grosse condensation vitrénne prédominant en regard du foyer Foyer encore crémeux au centre
Autre	Le 18/07 arrêt Zeclar®, reprise Malocide®, Adiazine® et Lederfoline®	Envisage une vitrectomie Demande avis à l'hôpital de Paris	Au vue de l'importante surface de la lésion, le temps de cicatrisation devrait approcher 1 à 2 ans (avis de Paris). Arrêt du traitement envisageable

Au 17/12/03 l'acuité visuelle est de 3/10 à droite et 0,05 à gauche. La hyalite est toujours dense. Un arrêt de la corticothérapie est envisagé progressivement de 1 mg tous les 10 jours. Le traitement anti-parasitaire est à poursuivre jusqu'à l'arrêt des corticoïdes.

2.3. Tableau récapitulatif

Cas	Sexe	Age (ans)	Type d'uvéïte	Œil atteint	Choriorétinite proche de la macula	Choriorétinite périphérique	Nombre de lésions actives	1 ^{er} épisode détecté	Anciennes lésions
N° 1	H	17	Postérieure	G	O	O	1	O	N
N° 2	H	5	Postérieure	G	N	O	1	N	1
N° 3	F	20	Postérieure	G	N	O	1	N	2
N° 4	F	26	Panuvéïte	D	O	N	1	O	N
N° 5	F	29	Postérieure	G			1	N	2
N° 6	F	11	Postérieure	D	O	N	2	N	1
N° 7	F	21	Postérieure	G	O	O	1	N	2
N° 8	F	63	Postérieure	G	O	N	1	O	N
N° 9	F	11	Postérieure	G	O	N	1	O	N
N° 10	F	46	Postérieure	D	O	N	1	O	N
N° 11	F	67	Antérieure puis devient postérieure	D	O	N	1	O	N
N° 12	H	66	Postérieure	D et G	N	O	2	O	N
Total	10 F 2 H			7 G 4D 1DG	8	5	14	7	5

Cas	Myodésopsies	Inflammation du SA	Hyalite	Papillite	Atteinte vasculaire	Récidive	AV avant traitement	AV après traitement
N° 1	O	N	+	O	O	N	OD 10/10	10/10
							OG 10/10	10/10
N° 2	N	N	+*	N	O	N	OD 9/10	10/10
							OG 5/10	5/10
N° 3	O	O	+	N	N	N	OD 10/10	12/10
							OG 8/10	10/10
N° 4	N	O	++	N	N	N	OD 1/20	1/20
							OG 9/10	9/10
N° 5	N	N	+	N	N	O	OD 10/10	10/10
							OG 9/10	10/10
N° 6	N	N	+++	O	N	O	OD 1/20	4/10
							OG 10/10	10/10
N° 7	O	N	N	N	N	N	OD 10/10	12/10
							OG 8/10	10/10
N° 8	N	N	+++	O	O	N	OD 10/10	12/10
							OG 7/10	9/10
N° 9	N	N	+	N	N	N	OD 9/10	12/10
							OG 2/10	2/10
N° 10	O	O	++	O	N	O	OD 6/10	8/10
							OG 8/10	8/10
N° 11	N	N	++	O	O	N	OD 4/10	8/10
							OG 8/10	8/10
N° 12	N	N	+	N	O	N	OD 4/10	4/10
							OG 1/20	2/10
Total	4	3	11	5	5	3		

O : présence N : Absence + : Faible ++ : Modéré +++ : Important

* hyalite présente dans l'œil droit

* SA : segment antérieur

3. Résultats

3.1. Patients

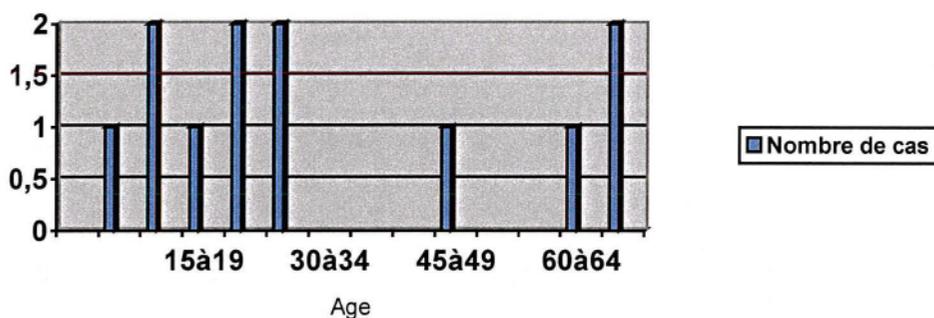
3.1.1. Sexe

Parmi les 12 patients de l'étude il y a 10 femmes et 2 hommes, soit 83,3 % de femmes.

3.1.2. Age

Leur âge varie de 5 à 67 ans. La moyenne est de 31,8 ans.

Répartition du nombre de cas de toxoplasmose oculaire par tranche d'âge



Trois patients sont des enfants (n°2, 6, 9). Les deux premiers ont eu une toxoplasmose congénitale. Dans le cas du troisième enfant, l'absence de suivi sérologique chez la mère et chez l'enfant ou de sérologies toxoplasmiques antérieures aux manifestations oculaires, ne permettent aucune conclusion. L'absence de lésion antérieure pourrait correspondre aussi bien à une réactivation d'une toxoplasmose congénitale ou à une toxoplasmose acquise.

3.1.3. Mode de vie

Ils vivent pour 3/7 d'entre eux en milieu rural, soit 42,9 %, et 3/7 en milieu urbain soit 42,9 %. Pour les autres, l'information n'est pas mentionnée dans le dossier. 3/12 patients soit

25 %, possèdent un chat. La plupart d'entre eux ont aussi fait des voyages et il est difficile de définir de façon rétrospective leur mode de vie et d'alimentation.

3.1.4. Origine

8 patients/11 soit 72,7 % sont d'origine française et 3 patients/11 sont d'origine étrangère (2 d'origine algérienne et 1 d'origine polonaise).

La fillette du cas n°7 ayant été adoptée, ses origines sont inconnues.

3.2. Motifs de consultation

Sept patients sur 12 soit 58,3 % ont consulté pour un trouble visuel : sensation de vision floue ou brouillard dont un seul patient ne présentant que ce symptôme. Six patients/12 soit 50 % sont venus pour une baisse d'acuité visuelle pour 3 d'entre eux ce signe clinique est le seul observé. Quatre patients /12 soit 33,3 % ont consulté pour myodésopsies dont un seul sans autre symptôme associé. Pour 3 patients/12 soit 25 %, le besoin de consultation est renforcé par la présence d'une douleur.

3.3. Clinique

Pour 7 patients/12, on détecte pour la première fois une lésion de chorioretinite sans séquelles de lésions antérieures. Chez 5 patients, des lésions séquellaires sont observées dont un cas suspecté de toxoplasmose congénitale. De plus, 3/12 patients soit 25 %, ont eu une toxoplasmose congénitale (cas 2, 5 et 6). Un cas est suspecté comme acquis par la présence d'IgM (cas n°10) et un cas est affirmé comme acquis par la présence d'IgM et l'indice d'avidité des IgG(n°12).

L'atteinte d'un seul œil est observée dans 11 cas/12 soit l'œil gauche dans 7 cas soit l'œil droit dans 4 cas. Dans un seul cas, l'atteinte est bilatérale.

Dans tous les cas, l'œil présente une uvéite postérieure. Cependant, le cas n°11 a débuté par une uvéite antérieure et le cas n° 4 est une panuvéite. Donc 10 cas /12 (83,3%) sont des uvéites postérieures compatibles avec une toxoplasmose oculaire.

Le cas n° 12 est bien une atteinte postérieure, seulement sa clinique étant très atypique. On estime donc que trois cas soit 25 % présentes des aspects lésionnels atypiques.

Tous les patients présentent des foyers de chorioretinite. Ces foyers sont caractéristiques d'une toxoplasmose oculaire sauf dans le cas n°12. Dans la majorité des cas, l'œil atteint ne possède qu'un foyer actif sauf dans le cas n°6 et n°12 où il y en a deux. Ceux-ci sont situés pour 8 cas /11 soit 72,7 % à proximité de la macula et dans 5 cas soit 45,5 % en périphérie. La localisation de la lésion pour le cas n°5 n'est pas clairement indiqué dans le dossier.

Dans les cas n°1 et 7, la lésion s'étend de la région maculaire à la périphérie.

Dans certains cas (5/12 soit 41,6 %), les lésions actives sont associées à des lésions anciennes cicatrisées. Pour deux cas, les lésions anciennes touchent le même œil que celui atteint par la lésion active. Pour les 3 autres cas, ces lésions sont bilatérales. Dans 2 cas il n'y a qu'une seule lésion ancienne, et dans 1 cas/2 la lésion est présente dans l'œil touché actuellement. Dans les trois autres cas, les lésions anciennes sont au nombre de deux. Dans un tiers des cas, les deux lésions sont associées à la lésion active, dans un autre tiers, elles sont dans l'œil opposé et dans le dernier tiers les deux yeux sont touchés.

Ces lésions anciennes sont majoritairement situées en périphérie sauf pour la lésion du cas n°3 qui est juxtapapillaire.

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage	Signes cliniques	Nombre de cas	pourcentage
Hyalite	11	92,3 %	4.1. Parsplanite	1	8,3 %
Papillite	5	46,2 %	Amblyopie	2	16,6 %
Inflammation du SA*	3	25 %	Hyperhémie conjonctivale	1	8,3 %
Vascularite	4	33,3 %	Périphlébite	1	8,3 %
Atrophie optique	1	8,3 %			

* segment antérieur

La pression oculaire est normale dans 10 cas sur 11 soit 90,9 % et elle est abaissée dans le cas n°3.

Il existe différentes intensités de hyalite représentée en nombre de croix. Deux cas /11 ont des hyalites importantes (18,2%), trois sont d'intensité modérée (27,3%) et six d'intensité

faible (54,5%). Dans le cas n°4 la hyalite est si dense qu'elle a empêché l'examen de la rétine lors du bilan d'entrée, cachant le foyer de chorioretinite. Dans le cas n°2, la hyalite est présente dans l'œil indemne de lésion active alors qu'en général l'inflammation est dans le même œil que la chorioretinite.

L'acuité visuelle de l'œil atteint à l'entrée est diminuée pour 11 patients (soit 91,6 %). Parmi eux, 6 ont une acuité visuelle supérieure à 5/10 soit 54,5 % et 5 ont une acuité visuelle inférieure à 5/10 soit 45,5 %. Le cas restant (n°1) a une acuité visuelle normale à 10/10. Dans 5 cas sur 12 soit 41,6 %, l'œil sain n'a pas une acuité visuelle maximale de 10/10. Dans le cas n°12 les deux yeux sont atteints et leur acuité visuelle fortement diminuée.

3.4 Récidive

Trois patients sur 12 soit 25 % ont présenté une récurrence.

Parmi eux, deux catégories sont à distinguer :

- Les patients dont l'hospitalisation durant notre période de recensement est due à une récurrence, et dont le suivi date donc de plus de dix ans
- Ceux pour qui l'hospitalisation est due à un premier épisode de toxoplasmose oculaire et qui présentent une récurrence lors de leur suivi.

Deux patients (cas 5 et 6) rentrent dans la première catégorie et 1 (cas 10) dans la deuxième. Le cas n°5 a fait deux récurrences à 6 ans d'intervalles, la première se situant 6 ans après la poussée initiale. Le cas n°6 rechute pour la première fois 5 ans après son premier épisode.

Le cas n°10 récurrence 1,5 ans après son premier traitement. Puis une autre rechute se produit 5 mois après cette dernière.

Donc 2/3 ou 66,6% des patients récidivants font plus d'une rechute.

Dans un cas, une nouvelle manifestation des troubles visuels est apparue mais non accompagnée de lésion récente de chorioretinite.

3.5. Diagnostic

Méthode utilisée	Nombre de cas	Pourcentage
IgG ELISA	12	100
IgG IF	10	83,3
IgM ELISA	2	16,6
IgM ISAGA	1	8,3
PLA*	10	83,3

* Production locale d'anticorps

Sérologies recherchées	Nombre de cas	Pourcentage
IgG herpès	5	41,6
IgG CMV	2	16,6
IgG EBV	4	33,3
IgG rougeole	4	33,3
IgG toxocarose	1	8,3
Sérologie coxellia	1	8,3
Sérologie rickettsiose	1	8,3
IgG Varicelle	6	50

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Sinusite	3	25
Adénopathie	1	8,3
Aptose	1	8,3
Anémie	1	8,3
Atteinte dentaire	2	16,6

Génétique	A 29	B 27	B 51	Bw62	Bw6
Nombre de cas (%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	3 (33,3)	1 (11,1)	4 (44,4)

Le diagnostic de la toxoplasmose oculaire est plus ou moins aisé. Il s'effectue à l'aide des caractéristiques cliniques, des sérologies et l'élimination d'autres étiologies. Dans tous les cas les sérologies antitoxoplasmiques ont été pratiqu es aux moins par la méthode ELISA, et dans 83,3 % par une deuxième méthode (IFI). Tous les patients (sauf cas 10) ont eu une ponction de chambre antérieure (PCA) afin de rechercher la présence d'anticorps antitoxoplasmiques dans l'humeur aqueuse.

Dans 5 cas soit 41,6%, les sérologies sont faiblement positives, le taux d'IgG en IFI étant à la limite du seuil de positivité. Les taux varient de 10 à 125 UI/mL pour l'ELISA. Dans 2 cas soit 16,6 %, les sérologies sont positives étant de 232 et 242 UI/mL en ELISA. Dans 4 cas soit 33,3 %, elles sont très positives dépassant 4000 UI/mL en ELISA et 2400 UI/mL en IFI.

La présence d'IgM a été détectée par ELISA   un taux de 1,96 UI/mL et avec un index de 12 en ISAGA (cas 10) et par ELISA seulement pour le cas n 12 à un taux de 14 UI/mL.

La PCA a été réalisée dans 10 cas sur 12, soit 83,3 %. Elle est positive dans 9 cas et ininterprétable dans 1 cas pour cause de prélèvement insuffisant. La PCA est considérée comme positive lorsque le coefficient de Desmots est supérieur à 4. Dans nos cas ce dernier varie de 6,3   166.

Le génotype HLA A29 est considéré dans la litt rature³⁴ comme associé à des chorioretinopathies tandis que le génotype HLA B 27³⁴ est plutôt associé à des uvéites antérieures aiguës. L'antigène Bw62 semble quant à lui associé à des toxoplasmoses oculaires de sévérité plus importantes⁷⁰

. Dans notre étude, ces hypothèses ne semblent pas toutes se confirmer. Les patients dont le type HLA est A 29 présentent en effet des lésions plus étendues mais le patient dont le type HLA est B 27 ne présente pas d'atteinte antérieure. Le patient portant l'antigène HLA Bw62 a une lésion très étendue.

Nous avons également recherché la présence du gène B 51 puisque celui-ci est souvent corrélé avec la maladie de Behcet qui peut provoquer des atteintes ophtalmologiques. Il est présent chez trois de nos patients mais ceux-ci ne sont pas porteurs de cette maladie.

Nous avons également remarqué que le gène Bw6 est fréquent.

Lors des examens généraux les atteintes dentaires ou les sinusites sont toujours recherchées puisqu'elles peuvent être une cause infectieuse d'uvéites. De même les aphtoses sont recherchées car elles sont un signe clinique accompagnant la maladie de Behcet. Parmi

tous les patients nous avons 3 sinusites, 2 atteintes dentaires et une aphtose mais ces étiologies possibles d'uvéite ont été écartées en fonction des résultats des examens cliniques et sérologiques.

Certains antécédents ou examens généraux peuvent être reliés à une perturbation du système immunitaire sans pour autant être considérés comme des immunodépressions. Les facteurs potentiels d'immunodépression sont, dans un cas un diabète gestationnel, dans un autre cas les poussées d'herpès et des angines récidivantes.

3.6. Traitement

3.6.1. Mise en place du traitement et précocité du traitement

Tous les patients ont reçu un traitement anti-toxoplasmique avec un délai de mise en place de la thérapie plus ou moins long. 9 patients sur 12 soit 75 % ont un traitement pendant leur hospitalisation. Deux patients ne reçoivent un traitement qu'un mois après leur hospitalisation et un patient (n°12) le reçoit huit mois après les premiers signes cliniques.

3.6.2 Les molécules utilisées

Molécule utilisée	Nombre de cas	Pourcentage
Pyriméthamine (Malocide®)	7	58,3%
Sulfadiazine (Adiazine®)	7	58,3%
Spiramycine (Rovamycine®)	5	41,6%
Pyriméthamine/sulfadoxine (Fansidar®)	5	41,6%
Acide folinique (Lederfoline®, Osfolate®)	10	83,3%
Corticoïdes par voie générale	9	75%

3.6.3. Les associations utilisées

Associations	Nombre de cas	Pourcentage
Pyriméthamine/sulfadiazine/acide folinique/corticoïdes	5	41,6%
Spiramycine/pyriméthamine/sulfadoxine/acide folinique/corticoïdes	4	33,3%
Pyriméthamine/sulfadiazine/ acide folinique	1	8,3%
Pyriméthamine/sulfadiazine	1	8,3%
Spiramycine/pyriméthamine/sulfadoxine/corticoïdes	1	8,3%

Dans le cas n°1, le traitement donné le premier jour par l'interne du service n'est pas approprié. Il est changé le lendemain par le chef de service. Nous ne tiendrons donc pas compte de cette première prescription pour notre étude.

3.6.4. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont toujours utilisés en association avec les antiparasitaires sauf dans un cas où ils ont été utilisés seuls pendant 15 jours dans le cadre d'une rechute d'acuité visuelle. Neuf patients ont bénéficié d'une corticothérapie.

Corticoïdes	Nombre de cas (%)	Posologie	Début 24 à 48h après traitement anti-parasitaire	Arrêt progressif
Prednisolone (Solupred®)	6 (66,6%)	20 à 40 mg/j	3 (50%)	4 (66,6%)
Prednisone (Cortancyl®)	2(22,2%)	30 à 35 mg/j	1 (50%)	2
Méthylprednisolone (Medrol®)	1(11,1%)	32 à 48 mg/j	1	0

3.6.5. Les posologies

Tous les traitements sont donnés par voie orale.

Molécules	Posologies	Nombre de cas	Pourcentage	Poids	Posologies recommandées*
Malocide® 50 mg	1 cp pdt 10j puis 1 cp 1j/2 pdt 20j	3 (/7)	42,8%	46,7 kg 68,5 kg ?	A : 50 à 100 mg/j E : 1 mg/kg/j
	1 cp/j	3	42,8%	64,5 kg ? ?	
	30 mg/j soit 3cp 2 fois tous les 10j	1	14,3%	33 kg	
Adiazine® 500 mg	6 cp/j ou 2 cp 3fois/j	5 (/7)	71,4%	33 kg 46,7 kg 68,5 kg ? ?	A : 8 à 12 cp/j E : 150 mg/kg/j
	2 cp 4 fois/j	2	28,6%	64,5 kg ?	
Rovamycine® 3 M UI	6 cp/j ou 2 cp 3 fois/j	2 (/6)	33,3%	? ?	A : 2 à 3cp/j soit 6 à 9 M UI E : 150000 à 300000 UI/kg/j
	2 cp 2 fois/j	1	16,7%	51 kg	
	3 cp/j à 1,5 M UI	1	16,7%	17,5 kg	
	2 cp /j	1	16,7%	?	
Fansidar®	3cp/j pdt 10j	1 (/5)	20%	?	A : 2 à 3 cp/j E : ½ cp/10 kg/j Intervalle minimum de 8 jours entre deux prises
	1,5 cp/j pdt 10 j	1	20%	17,5 kg	
	3 cp / semaine	2	40%	51 kg 51 kg	
	3 cp tous les 10j	1	20%	?	
Lederfoline® 25 mg	0,5 cp/semaine	1(/10)	10%	17,5 kg	A : 10 à 25 mg/j si dose de pyriméthamine élevée 30 à 75 mg/semaine si dose de pyriméthamine faible E : 5 à 10 mg tous les 2 à 4 jours
	2 cp/j	1	10%	65,3 kg	
	1cp/semaine	1	10%	?	
Osfolate® 25 mg	1 gel/semaine	2	20%	? ?	A : 10 à 25 mg/j si dose de pyriméthamine élevée 30 à 75 mg/semaine si dose de pyriméthamine faible E : 5 à 10 mg tous les 2 à 4 jours
	2 gel/semaine	4	40%	51 kg 46,7 kg 68,5 kg 51 kg	
	1 gel de 5 mg tous les 4 jours	1	10%	33 kg	

3.6.6. Durée du traitement

Les prescriptions d'antiparasitaires sont de quatre à six semaines sauf dans le cas n°12 où le traitement dure plus de trois mois à cause d'une lésion et d'une inflammation très importante. Le Fansidar® est prescrit soit sur une durée de 10 jours avec prise journalière soit sous forme de cure tous les 10 jours pendant 1 mois. Dans 5 cas, le traitement initialement prescrit a dû être interrompu pour cause d'effets indésirables, dans les 15 jours suivants.

3.6.7. Effets indésirables

Effet indésirable	Molécule en cause	Nombre de cas (%)	Gestion des effets indésirables
Eruption cutanée	Fansidar®	1(8,3%)	Arrêt du traitement et mise sous Adiazine®/Malocide® 1 mois
	Adiazine®	1(8,3%)	Poursuite du Malocide® sans Adiazine®
	Malocide®/ Adiazine®	2 (16,6%)	Arrêt du traitement et mise sous Rovamycine® pour 3 mois
	Malocide®/ Adiazine®		Pas de gestion. Poursuite du traitement
Total		4(33,3%)	
Fièvre	Adiazine®	1 (8,3%)	Poursuite Malocide® arrêt Adiazine®
Anémie	Adiazine®	1(8,3%)	Poursuite du Malocide® sans Adiazine®
Insuffisance rénale aiguë	Malocide®/ Adiazine®	1(8,3%)	Arrêt du traitement et mise sous Rovamycine pour 1 mois
Intolérance digestive	Osofolate®	1 (8,3%)	Pas de gestion
	Malocide®/ Adiazine®	1 (8,3%)	Arrêt du traitement Mise sous Zeclar®

Parmi les 7 patients sous Adiazine®, 6 (85,7%) ont eu des effets indésirables lors du traitement dont 14,3 % sont des intolérances digestives, des insuffisances rénales et des

anémies, et 42,9 % des éruptions cutanées. Le Malocide® a été la cause d'effets indésirables chez 4 patients, soit 57,1 % des patients traités par cette molécule, dont 14,3 % sont des intolérances digestives, des insuffisances rénales et des anémies, et 28,6 % des éruptions cutanées. 1 patient / 5 traités par Fansidar® a présenté des effets indésirables soit 20%.

3.6.8. Traitement local

6 patients sur 12 soit 50 % ont un traitement local à base de collyres.

3.6.8.1. Collyres corticoïdes

Collyre	Nombre de cas (%)	Posologie	Durée de traitement	Association avec corticoïde systémique
Maxidrol®	4 (66,6%)	3 à 6 gouttes/j	1 mois	Oui (2) Non (2)
Maxidex®	1 (16,6%)	3 à 5 gouttes/j	1 à 3 mois 1/2	Oui
Chibrocadron®	1 (16,6%)	3 gouttes/j	1 jour	Oui

Dans 6 cas, les collyres ont été débutés en même temps que le traitement systémique antiparasitaire. Dans un cas, le traitement local a débuté 10 jours avant la mise en place du traitement systémique.

3.6.8.2. Collyres autres

Collyres		Nombre de cas (%)	Durée	Posologies
Mydriatique	Mydriaticum®	2 (15,4%)	?	1 à 3 gouttes/j
	Néosynéphrine®	1 (7,7%)	?	3 gouttes/j
	Atropine®	1 (7,7%)	1 mois	2 gouttes/j
Antiseptique	Vitabac®	1 (7,7%)	?	3 gouttes/j

Dans le cas n°10, deux collyres mydriatiques sont utilisés en association.

Dans 3 cas soit 37,5%, un collyre mydriatique et un collyre corticoïde ont été associés. Un collyre anti-inflammatoire, un collyre corticoïde et un collyre antiseptique ont

été associés dans un cas. Enfin, dans 3 cas le traitement local est constitué d'un collyre corticoïde seul.

3.6.8.3. Corticoïdes en intratéonienne (IT)

Dans deux cas sur 12, les patients ont reçu des injections IT de Célestène® à des posologies dégressives. Pour le premier, le rythme d'administration est de 3 fois par semaine pendant les deux premières semaines puis 2 fois par semaine pendant les deux suivantes. Pour le deuxième, le rythme initial est de 1 fois par jour pendant une semaine puis elle suit le même protocole de diminution que pour le premier patient. Dans le n°4, les injections IT sont accompagnées d'un traitement local à base de Maxidrol® et d'Atropine®. Dans les deux cas le traitement associé comporte une corticothérapie per os.

3.6.9. Cicatrisation

3.6.9.1. Temps de cicatrisation

Le suivi des patients varie entre 3 semaines et 13 ans, avec une moyenne de 1,7 ans. La plupart des patients sont suivies pendant 7 semaines. Les patients suivi plus de 5 ans sont surtout les toxoplasmoses congénitales. Cette durée varie beaucoup à cause du recrutement hospitalier, les patients consultent ensuite leur ophtalmologiste.

Dans les cas n°5 et 8, l'état de la lésion à la suite du traitement n'est pas connu. Pour le cas n°1, le traitement n'est toujours pas arrêté à la fin du suivi. Dans 5 cas soit 54,5 %, la lésion est totalement cicatrisée. Pour les autres cas, la lésion n'est pas encore cicatrisée à la fin du suivi hospitalier.

3.6.9.2. Gain d'acuité visuelle

Cas n°	Œil atteint		Œil sain	
	AV de départ	Gain d'AV	AV de départ	Gain d'AV
1	10/10	0	10/10	0
2	5/10	0	9/10	1/10
3	8/10	0	10/10	0
4	1/20	2/10	9/10	2/10
5	9/10	0	10/10	0
6	1/20	1/10	10/10	0
7	8/10	3/10	10/10	0
8	7/10	4/10	10/10	0
9	2/10	2/10	9/10	2/10
10	6/10	2/10	8/10	2/10
11	4/10	0	8/10	3/10
12	4/10	0	1/20	2/10

Dans un cas l'acuité visuelle est restée maximale durant toute la poussée. Dans 4/11 cas soit 36,4 %, le patient ne récupère pas d'acuité visuelle de l'œil atteint. Dans 7/11 cas soit 63,6 %, les patients gagnent entre 1 et 4/10 d'acuité visuelle. Dans le cas n°12, les deux yeux ont perdu de l'acuité visuelle, un seul œil en récupère.

La récupération moyenne est de 1,2/10.

On peut noter que l'acuité visuelle de l'œil sain a augmenté dans 5 cas dont 3 cas qui avaient déjà 10/10 au départ.

3.6.10. Récidives

Le suivi de ces patients varie de 1 mois à 13 ans. Durant cette période trois cas ont rechuté. Le n°10 a présenté deux récurrences à 6 mois d'intervalles. Lors de ces deux poussées, l'acuité visuelle rediminue, l'inflammation du vitré est importante et un nouveau foyer actif est visible. Chaque épisode est traité par le même traitement que la première poussée, à savoir : Malocide, Adiazine, Osfolate et Solupred pendant un mois.

Dans le cas n°5, le premier épisode n'a été traité que par corticoïdes locaux. C'est donc son premier traitement antiparasitaire. Dans le cas n°6, la première thérapeutique n'est pas connue.

Le n°6 se plaint de nouveaux troubles visuels. Pourtant le foyer de chorioretinite est cicatrisé et aucun foyer récent n'est apparent. Un traitement de un mois par Rovamycine a été prescrit.

4. Discussion

Cette étude est une analyse rétrospective de 12 cas de toxoplasmose oculaire au cours des onze dernières années (1992-2003). Elle consiste en une simple observation des données recueillies en une analyse critique argumentée en fonction des données bibliographiques. Cette analyse ne permettra pas de mettre en évidence l'efficacité des traitements puisque ce n'est pas une étude construite avec groupe témoin et suivi régulier de l'évolution des lésions. Enfin, le nombre de cas est restreint et limite l'interprétation. Cependant, son intérêt est de permettre de définir certains critères concernant la survenue de cette localisation comme de faire le point sur la catégorie de personnes infestées, leur état clinique, les méthodes de diagnostic, les traitements utilisés et leur efficacité.

Le recrutement des patients par recherche des dossiers médicaux archivés sous le thème toxoplasmose oculaire, nous a conduit à l'analyse de dix-neuf dossiers de patients. Or, nous avons dû exclure certains d'entre eux soit pour un manque d'information dans les dossiers ou parce que le diagnostic de toxoplasmose oculaire n'a pas été finalement retenu. Cela a probablement créé un biais de sélection puisque 84,6 % de nos cas sont de sexe féminin. La toxoplasmose n'est pas une parasitose influencée par le sexe de l'hôte. En revanche, la répartition par âge des patients reste conforme aux données retrouvées dans la littérature scientifique⁹². Elle montre que la toxoplasmose oculaire peut survenir à tout âge. Cette étiologie de chorioretinite ne doit donc pas être écartée sur le simple critère de l'âge, surtout chez les personnes âgées. La majorité de nos cas se situent entre dix et trente ans. Parmi ceux-ci, se trouvent les toxoplasmoses congénitales à révélations tardives, qui se déclenchent dans l'enfance avec des récurrences préférentiellement dans la deuxième et troisième décennie.

Mis à part cinq cas (n°2, 5, 6, 10 et 12), la toxoplasmose oculaire n'est pas cataloguée en congénitale ou acquise puisque la clinique seule ne permet pas de le faire et que la séroconversion de la mère n'est généralement pas connue, ainsi que la date de séroconversion de la personne elle-même. On peut cependant supposer que les toxoplasmoses oculaires

déclenchées avant vingt ans et présentant des lésions cicatricielles sur la rétine sont d'origine congénitale. En revanche, si aucune cicatrice n'est visible sur le fond d'œil, on peut raisonnablement penser que cette atteinte est la conséquence d'une toxoplasmose acquise post-natalement. Les cas se manifestant après quarante-cinq ans, pourraient être des toxoplasmoses oculaires acquises puisque d'une part les risques d'infestation par *Toxoplasma gondii* augmentent avec l'âge, et d'autre part les toxoplasmoses oculaires congénitales même tardives se déclarent généralement avant la puberté². Cependant, des atteintes très limitées et récidivantes peuvent ne jamais être diagnostiquées. En fonction de nos observations, nous pouvons affirmer le diagnostic de toxoplasmose acquise dans deux cas et suspecter qu'au moins cinq de nos cas sont des toxoplasmoses acquises probables et conformes aux publications. En effet, de nombreux auteurs estiment que l'incidence de la toxoplasmose oculaire consécutive à une infestation post-natale est plus importante que ce qui était antérieurement supposé^{32, 59, 70}.

Le nombre de cas observés est restreint. Mais l'incidence de la toxoplasmose oculaire est certainement sous-estimée car les atteintes discrètes de l'œil ne sont très probablement pas perçues par les patients et restent non diagnostiquées. Cependant, ces manifestations oculaires sont quand même rares dans une population d'immunocompétents où la séroprévalence de la toxoplasmose est de plus de 50 %^{8, 92}. Dans l'étude aucun des patients n'est profondément immunodéprimé ou n'a de maladie systémique pouvant expliquer clairement la survenue des atteintes oculaires. Mais certaines hypothèses ont été soulevées : la virulence des souches, une susceptibilité individuelle due à une altération des défenses immunitaires même faible favorisant la réactivation des kystes ou le développement du toxoplasme dans le tissu oculaire, comme un faible taux d'IL12 et d'IFN γ qui pourrait expliquer la susceptibilité de certains patients¹³⁷.

L'échantillon restreint de population étudiée ne permet pas d'indiquer si la survenue de la toxoplasmose dépend du lieu de vie. Selon nos résultats, la vie rurale n'est pas un facteur de risque comme le montrent les données scientifiques⁶². En revanche, 25 % de nos patients possèdent un chat. Cet animal est un maillon important du cycle parasitaire, il pourrait être à l'origine de l'infestation. Cependant, il est illusoire de déterminer l'origine de l'infestation dans le contexte de cette étude.

Tous les patients ont consulté un ophtalmologiste à cause d'un trouble de la vision associé ou non à une baisse de l'acuité visuelle. Notre étude a été effectuée dans le service d'Ophtalmologie du CHU de Grenoble ce qui induit ainsi un biais de sélection puisque les cas

adressés à l'hôpital sont en général plus sévères. L'altération visuelle est plus importante lorsque la lésion est située près de la macula ce qui implique que les toxoplasmoses oculaires périphériques ou de faible intensité ne provoquant pas de troubles visuels peuvent passer inaperçues. L'analyse de l'incidence de la toxoplasmose oculaire risque ainsi d'être faussée. D'autre part, l'hospitalisation est souvent indiquée pour confirmer un diagnostic suspecté en cabinet de ville. Ce sont donc des primomanifestations pour la plupart. Les récurrences sont, de plus, souvent traitées en ville puisqu'elles ne nécessitent qu'une nouvelle prescription de traitement. Ainsi, nos statistiques sur le nombre de récurrences peuvent également être biaisées et la durée de suivi de nos patients sera donc faible puisque ceux-ci seront ensuite suivis par leur ophtalmologiste de ville.

Dans cette étude, la cause la plus fréquente de consultation est la perte d'acuité visuelle avant les troubles visuels et les myodésopsies. Ces signes cliniques étant caractéristiques d'une uvéite postérieure et la toxoplasmose étant la cause principale d'uvéite postérieure, il est intéressant de pratiquer un bilan de recherche de la toxoplasmose quand un patient se présente avec ces manifestations. Nous avons vu que l'uvéite antérieure n'est pas une conséquence fréquente de cette parasitose. Cependant, l'atypie de la clinique peut induire en erreur et retarder la mise sous traitement, la recherche d'une étiologie toxoplasmique lors d'une brusque altération de la vision peut être nécessaire.

Dans nos analyses, 83,3 % des patients ont développé des uvéites postérieures, ce qui confirme ainsi les données de la littérature^{53, 100}.

Dans 91,6 % des cas l'atteinte des yeux est unilatérale. Les atteintes bilatérales sont plus rares car elles correspondent souvent à des toxoplasmoses congénitales sévères ou à des récurrences importantes. Dans notre cas la clinique est très atypique et très sévère chez un seul patient suite à une NOIAA ce qui explique la bilatéralité. L'œil gauche est plus fréquemment atteint. Il s'agit probablement d'un biais de sélection.

Dans 83,3 % des cas un seul foyer de chorioretinite est actif. Cette lésion est très caractéristique de la toxoplasmose oculaire, c'est pourquoi son aspect seulement oriente fortement le diagnostic et suffit à indiquer un traitement antitoxoplasmique. Dans deux cas deux lésions se sont développées dont le cas n°12 qui est très atypique. En effet la chorioretinite n'étant pas apparue tout de suite le diagnostic de toxoplasmose n'a pas été évoqué en premier lieu. La survenue d'une atrophie optique a orienté le diagnostic vers une

NOIAA. Ce cas démontre que l'aspect clinique ne suffit pas parfois au diagnostic. Dans ces cas la PCA permet de réorienter le diagnostic.

Nos résultats indiquent que les chorioretinites toxoplasmiques sont préférentiellement localisées à proximité de la macula. Ces résultats ont été exprimés différemment dans la littérature⁹⁵. Les auteurs estiment que le nombre de lésions périphériques est plus grand mais que ces dernières sont plus petites, la macula est proportionnellement plus touchée. Nous pouvons supposer que le recrutement hospitalier correspond à des cas plus sévères donc dans lesquels la macula était atteinte, ainsi notre pourcentage est supérieur à celui de la bibliographie.

	Chorioretinite proche de la macula	Chorioretinite périphérique
Etude	72,7 %	45,5 %
Littérature	58 %	66%

D'autre part nous avons remarqué que les cicatrices des poussées non diagnostiquées sont souvent périphériques. Le fait de ne pas les diagnostiquer tout de suite n'altèrent pas ces résultats puisque chaque lésion laisse une cicatrice visible indiquant la position de l'ancienne chorioretinite. Ce phénomène nous permet également de comptabiliser à *posteriori* le nombre de récurrences passées. Nous avons ainsi remarqué que ces atteintes pouvaient se localiser près d'une ancienne lésion ou dans une zone saine de la rétine du même œil ou même se développer dans l'œil opposé. Ce fait renforce l'hypothèse de récurrence due à la rupture des kystes libérant les parasites^{2, 8,100}. En effet, lors de l'infestation primaire, le toxoplasme dissémine dans toute la rétine, et sûrement dans les deux yeux où il s'enkyste sans avoir provoqué de lésions. Lorsque ces kystes se rompent, les parasites induisent une lésion sur le site où ils se trouvent.

Un objectif de cette étude est de faire le point sur les thérapeutiques anti-toxoplasmiques et leur utilisation dans le traitement de la toxoplasmose oculaire au sein du CHU de Grenoble. La confrontation des thérapies utilisées avec les recommandations recueillies dans la littérature, va nous permettre de proposer des stratégies thérapeutiques. Mais tout d'abord, nous nous sommes attachés plus particulièrement au délai de mise en place d'une thérapeutique. Au cours de cette étude, nous avons constaté de grandes variations dans

les délais de mise sous traitement. Pour certains, un traitement est débuté avant même que le diagnostic ne soit affirmé. Pour d'autre par contre, le traitement intervient tardivement (jusqu'à un mois après découverte de la lésion). Ces variations révèlent les difficultés de diagnostic de la toxoplasmose oculaire. Il ne semble pas que la mise sous traitement soit liée à un critère décisif. En effet, si on se réfère au critère de la PCA, il existe de grandes disparités dans l'exploitation de cet examen. Dans notre étude, certains cas ont été mis sous traitement bien que la PCA n'est pas été réalisée, dans d'autres cas le traitement précède les résultats de celle-ci, enfin dans un cas le diagnostic a été posé mais le traitement intervient tardivement. Seule la clinique semble orienter vers un traitement mais elle met en jeu le jugement du clinicien ce qui pourrait expliquer les disparités dans la mise en place de la thérapeutique.

La PCA est un critère fiable de diagnostic de la toxoplasmose oculaire^{2, 104}. C'est pourquoi, elle est à réaliser impérativement pour confirmer les cas atypiques suspectés de toxoplasmose. La mise en place d'un traitement probabiliste peut être envisagée dans le cas d'une clinique alarmiste et ce en attendant les résultats de la PCA. Pour les atteintes modérées, la mise en place du traitement peut être retardée jusqu'à l'obtention des résultats de la PCA. Enfin dans le cas de toxoplasmose congénitale connue, le traitement peut être précoce.

Certaines publications font état d'une cicatrisation spontanée des lésions et d'un manque d'efficacité des traitements sur la vitesse de cicatrisation^{116, 117}. C'est pourquoi, la mise en place du traitement peut être retardée dans les cas modérés. Néanmoins, le traitement permet une amélioration de l'acuité visuelle et apporte un confort au patient^{16, 87, 102, 108, 118, 129}.

En nous référant à la littérature et au vu des prescriptions recueillies dans notre étude, nous avons constaté peu de changement de molécules dans les stratégies thérapeutiques entre 1994-2003^{47,72}. Hormis dans un cas où une alternative aux traitements habituels s'est révélée infructueux (cas n° 12). La molécule la plus utilisée reste la pyriméthamine. Les autres molécules utilisées sont ensuite la sulfadiazine et la spiramycine. Les molécules varient peu mais les associations sont diversifiées. En effet, toutes ces chimiothérapies sont utilisées en association sauf la spiramycine qui peut être utilisée seule en traitement d'entretien de même que la clarithromycine.

L'association la plus fréquente reste sulfadiazine-pyriméthamine-corticoïdes-acide folinique. L'association pyriméthamine-sulfadoxine représente la deuxième stratégie thérapeutique utilisée dans le traitement de la toxoplasmose oculaire. La Rovamycine® et le Fansidar® sont associés dans les formes subaiguës. Mais cette association reste rare et n'est plus utilisée au CHU de Grenoble depuis 1998.

Le choix des corticoïdes est lié au degré de la réaction inflammatoire. Ils ne doivent jamais être administrés seuls. Dans notre étude, cette règle a été particulièrement suivie. Le début de la corticothérapie doit intervenir 24 à 48 h après le traitement anti-parasitaire. La corticothérapie étant immunosuppressive si cette règle n'est pas suivie la prolifération parasitaire et l'aggravation des lésions est un risque non négligeable. Un arrêt progressif des corticoïdes est nécessaire, or dans notre étude cet arrêt est seulement respecté dans 6 cas sur 9.

En ce qui concerne les posologies, elles sont multiples et variées. Pour une même molécule, on retrouve jusqu'à trois posologies différentes sans rapport avec un état physiopathologique (enfant, insuffisance rénale etc...).

Les associations thérapeutiques renferment des posologies variables des molécules. Ainsi il nous a semblé important de proposer des schémas thérapeutiques avec des posologies adaptées. Il en est de même pour les durées de traitement qui peuvent varier de 4 à 6 semaines. En moyenne, les traitements anti-parasitaires sont prescrits pour un mois mais peuvent se poursuivre bien au-delà. En effet, jusqu'en 1998 la Rovamycine était prescrite en traitement d'entretien encore pendant deux à trois mois. La durée du traitement est liée à l'évolution clinique.

Notre étude confirme que les traitements anti-parasitaires classiques s'accompagnent de nombreux effets indésirables et cela malgré les diminutions de posologies facilitées par les associations médicamenteuses. La majorité des effets indésirables sont représentés par les éruptions cutanées donc par des réactions allergiques. Les autres effets indésirables restent rares et moins caractéristiques. Dans notre étude, il ressort que le traitement provoquant le plus d'effets indésirables est la sulfadiazine (Adiazine®). La pyriméthamine se positionne en deuxième place ce qui fait de l'association pyriméthamine et sulfadiazine, l'association entraînant le plus d'effets indésirables. La tolérance de la spiramycine est excellente. Cette tolérance est un critère de choix important en plus de sa bonne diffusion oculaire. La nouvelle

génération de molécule est encore mieux tolérée. Elles sont donc des alternatives aux traitements classiques. Néanmoins, leur utilisation en première intention est limitée par le manque de données scientifiques et médicales affirmant leur efficacité chez l'homme notamment le manque d'études randomisées en double aveugle. La gestion des effets indésirables est très aléatoire. Elle peut se traduire par un arrêt de tout le traitement, un arrêt de la molécule mise en cause ou alors une poursuite du traitement malgré la présence d'effets indésirables.

Globalement notre étude souligne une fois de plus l'efficacité des traitements classiques mais aussi la survenue des nombreux effets indésirables. C'est pourquoi les nouvelles molécules (azithromycine, atovaquone, clarithromycine) seront probablement des traitements préférentiels de la toxoplasmose oculaire.

Le traitement local est majoritairement représenté par les collyres corticoïdes. Ces collyres sont toujours associés à un traitement par voie orale. La mise en place d'un traitement local est fonction du prescripteur. Un critère de choix est l'inflammation. Si celle-ci est intense, le collyre corticoïde semble permettre une amélioration plus rapide. Cette hypothèse est remise en cause quand le traitement systémique contient déjà des corticoïdes. Des collyres anti-inflammatoires sont également utilisés dans le même but. D'autres collyres comme les collyres mydriatiques sont utilisés lors d'atteintes du segment antérieur en prévention de synéchies entre l'iris et le cristallin. Dans notre étude, seul le collyre Mydriaticum® ne correspond pas à cette indication puisqu'il est utilisé dans l'examen du fond d'œil plutôt qu'en tant qu'anti-inflammatoire du segment antérieur mais le manque de données sur la durée du traitement, nous a contraint à le considérer comme un traitement potentiel. L'utilisation d'un traitement antiseptique par voie locale est anecdotique et ne semble pas justifiée. Le traitement local de la toxoplasmose oculaire reste limité aux cas d'inflammation intense. Mais leur utilisation n'a pas fait l'objet d'études prouvant leur efficacité. Leur utilisation ne nous semble pas justifiée surtout dans les cas d'association à une corticothérapie orale.

Comme nous l'avons exposé précédemment, la toxoplasmose oculaire s'accompagne dans la majorité des cas d'une baisse d'acuité visuelle. Dans notre étude, 72% des patients retrouvent l'acuité visuelle antérieure à l'épisode de toxoplasmose oculaire après traitement. Dans la littérature, ce gain d'acuité visuelle est également retrouvé et certains articles

soutiennent que les traitements antitoxoplasmiques permettent un gain plus rapide que sans traitement^{86, 102,129}. Malheureusement, il n'existe pas d'études avec groupe témoin pouvant le confirmer.

En conclusion notre étude n'intégrant que les traitements au cours des hospitalisations au CHU de Grenoble, il est très difficile de conclure à la supériorité d'une molécule par rapport à une autre. Nous avons tenté de les différencier par leur faculté à favoriser une cicatrisation rapide mais nous nous sommes heurté à la durée trop brève du suivi des patients. En effet, la phase aiguë terminée, les patients sont suivis en ville et ne reviennent à l'hôpital quand cas de rechute sévère. Une étude associant le suivi ambulatoire de ces patients à la notre, nous permettrait peut être de juger de l'efficacité des différents traitements.

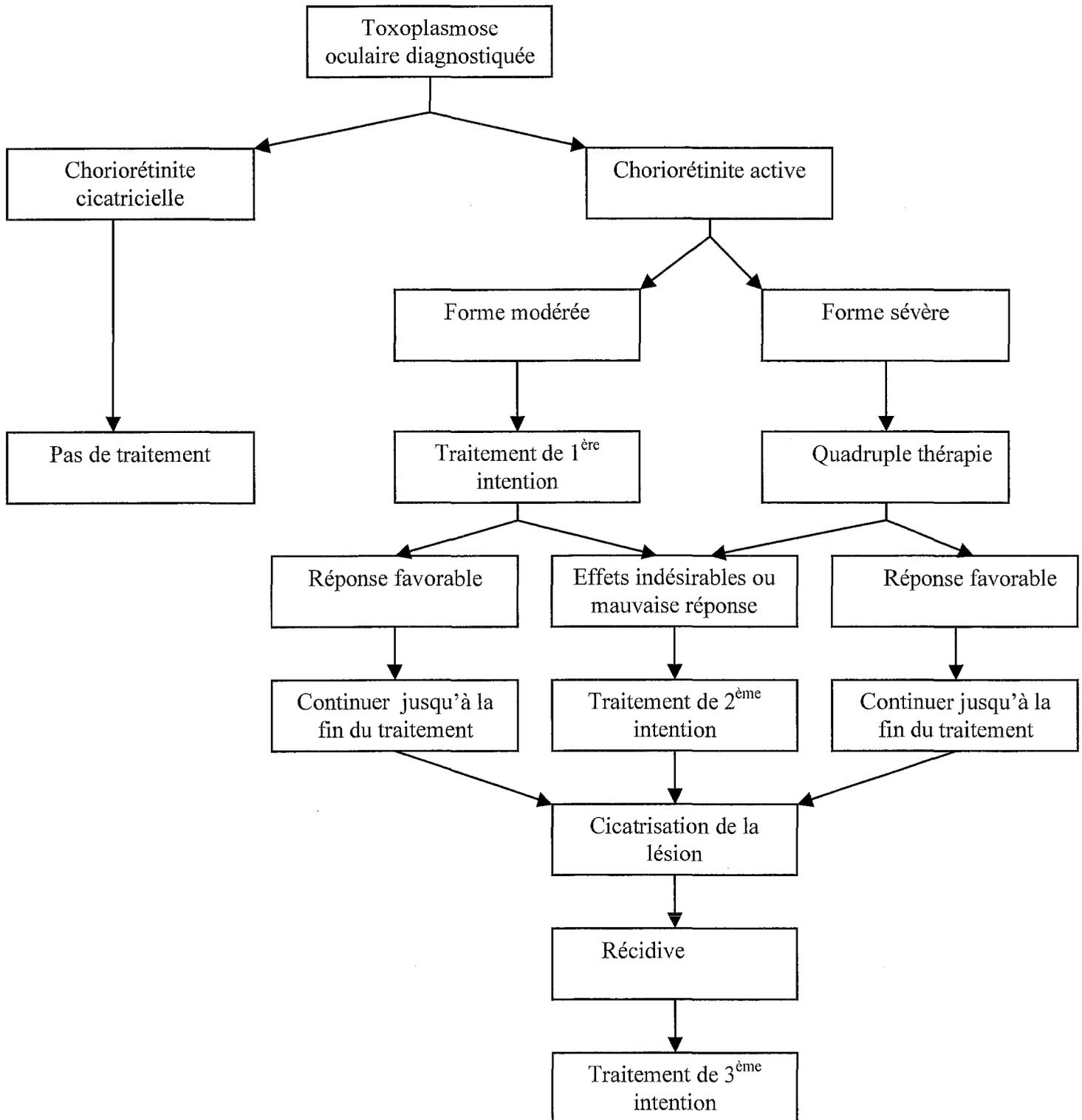
5. Conclusion

La toxoplasmose oculaire est une pathologie peu fréquente et à évolution favorable sans traitement. Les recherches cliniques sont difficiles et limitées dans leur exploitation par l'incidence de cette pathologie, ce qui explique le peu de suivi et le peu de protocoles randomisés avec cas témoin. Les thérapies classiquement les plus efficaces dans la toxoplasmose sont le plus souvent utilisées mais elles ne permettent pas de prévenir les récurrences. Notre travail a permis de réunir des données sur la pathologie, le diagnostic et le traitement afin de les synthétiser et de proposer un traitement plus adapté. Après ce travail de bibliographie, l'étude de cas cliniques nous a permis de les confronter aux données de la littérature. Nous avons pu observer que la clinique est parfois variable suscitant des difficultés de diagnostic et que les traitements pourraient être plus standardisés. Les protocoles envisagés sont les mêmes depuis plus de dix ans et n'intègrent pas les essais sur les nouvelles molécules. Nous avons donc proposé en accord avec les données colligées dans les publications scientifiques récentes, des protocoles thérapeutiques de la toxoplasmose oculaire. Les molécules plus récentes mériteraient une intégration dans l'arsenal thérapeutique malgré une expérience limitée dans le cadre de cette pathologie. Cependant leur action sur le parasite et les formes kystiques associées à leur bonne diffusion oculaire en soulignent tout l'intérêt. D'autres molécules encore en essai clinique telles que les kétolides pourrait être aussi efficaces mais elles nécessitent encore des études supplémentaires. L'emploi du schéma

thérapeutique proposé à la fin de cette thèse permettra de varier les possibilités thérapeutiques en cas d'impossibilité de donner le traitement de première intention. Les fiches de ce schéma peuvent être utilisées en ophtalmologie par les internes afin de leur permettre de choisir plus facilement le traitement adapté à leur patient. Si ces propositions sont suivies, elles permettront d'étoffer les données sur ces molécules pouvant accroître leur utilisation et d'envisager des traitements plus efficaces, mieux tolérés et avec si possible l'espoir de réduire les récurrences.

6. Schémas thérapeutiques

En se basant sur les données précédentes et la bibliographie, ce schéma thérapeutique peut être proposé.



Traitement de première intention				
Spécialités	Posologies	Durée	Contre-indication	Surveillance
Malocide	100 mg le 1 ^{er} j puis 50mg/j en 2 prises (enfant : 1mg/kg)	6 semaines	Grossesse Déficit en G6PD Allergie Insuff rénale et hépatique	NFS 2 fois par semaine Diurèse alcaline
Adiazine	4g/j (enfant : 150mg/kg)			
Lederfoline	25 mg (enfant : 5mg) 2 fois/sem			
Corticoïde per os	60 mg du 3 ^{ème} au 7 ^{ème} j puis diminution progressive (enfant : 1mg/kg)			
ou				
Bactrim	1 cp 2 fois/j	6 semaines	Grossesse Déficit en G6PD Allergie	
Corticoïde per os	60 mg du 3 ^{ème} au 7 ^{ème} j puis diminution progressive (enfant : 1mg/kg)			

Quadruple thérapie				
Spécialités	Posologies	Durée	Contre-indication	Surveillance
Malocide	100 mg le 1 ^{er} j puis 50mg/j en 2 prises (enfant : 1mg/kg)	6 semaines	Grossesse Déficit en G6PD Allergie Insuff rénale et hépatique Enfant < 6ans	NFS 2 fois par semaine Diurèse alcaline
Adiazine	4g/j (enfant : 150mg/kg)			
Dalacine	300 mg 4 fois/j			
Lederfoline	25 mg (enfant : 5mg) 2 fois/sem			
Corticoïde per os	60 mg du 3 ^{ème} au 7 ^{ème} j puis diminution progressive (enfant : 1mg/kg)			

Traitement de deuxième intention en cas d'effets indésirables ou de contre-indication à la pyriméthamine				
Spécialités	Posologies	Durée	Contre-indication	Surveillance
Dalacine	300 mg 4 fois/j	6 semaines	Enfant <6ans Allergie Déficit en G6PD Insuff rénale et hépatique	Diurèse
Adiazine	4g/j (enfant : 150mg/kg)			
Corticoïde per os	60 mg du 3 ^{ème} au 7 ^{ème} j puis diminution progressive (enfant : 1mg/kg)			
ou				
Zeclar	500 mg 2 fois/j	6 semaines	Allergie Grossesse	Rénale Audiogramme
Corticoïde per os	60 mg du 3 ^{ème} au 7 ^{ème} j puis diminution progressive (enfant : 1mg/kg)			

Traitement de troisième intention ou en cas d'effets indésirables ou de contre-indication aux autres schémas				
Spécialités	Posologies	Durée	Contre-indication	Surveillance
Zithromax	250 mg/j	6 semaines	Allergie	
Corticoïde per os	60 mg du 3 ^{ème} au 7 ^{ème} j puis diminution progressive (enfant : 1mg/kg)			
ou				
Wellvaquone	750 mg/j	6 semaines	Allergie	
Corticoïde per os	60 mg du 3 ^{ème} au 7 ^{ème} j puis diminution progressive (enfant : 1mg/kg)			

THESE SOUTENUE PAR : CAROLINE DELVALLEE ET VERONIQUE JACCOUD

**TOXOPLASMOSE OCULAIRE : ACTUALITES THERAPEUTIQUES ET
ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS DE 1992 A 2003 DANS LE SERVICE
D'OPHTALMOLOGIE DU CHU DE GRENOBLE**

CONCLUSION

La toxoplasmose oculaire est une des complications localisées de la toxoplasmose, son incidence est faible en France mais peut s'observer à tout âge. L'exposé des connaissances actuelles concernant la parasitose et la forme oculaire, en insistant sur les aspects cliniques et thérapeutiques, a été complété par une partie expérimentale basée sur l'analyse des dossiers de patients du service d'Ophtalmologie du CHU de Grenoble. L'étude regroupe douze cas de toxoplasmose oculaire prouvée ou hautement probable. L'observation de ces cas confrontée aux données de la littérature corrobore la survenue à tout âge de la toxoplasmose oculaire ceci en absence de statut immunitaire altéré. Elle confirme aussi la possibilité de survenue de cette manifestation lors de la toxoplasmose acquise. Si l'aspect clinique des lésions est évocateur, il existe aussi un faible nombre de cas présentant des lésions très atypiques, pouvant induire un retard diagnostique. Cette étude souligne aussi l'importance diagnostique du coefficient de Desmots dans la confirmation des cas de toxoplasmose oculaire. Cet indice permet en effet d'appréhender la sécrétion locale d'anticorps dans la chambre antérieure de l'œil. La mise en route d'une thérapeutique associant antiparasitaires et corticoïdes limite les séquelles et restaure ou améliore l'acuité visuelle. Cette étude de onze ans a révélé que la

prise en charge thérapeutique des patients n'a que faiblement évoluée malgré la disponibilité de nouvelles molécules potentiellement actives sur le toxoplasme et présentant une meilleure tolérance. Le schéma thérapeutique le plus utilisé est l'association pyriméthamine, sulfadiazine, corticoïdes et acide folinique, pourtant à l'origine de nombreux effets indésirables pouvant conduire à un arrêt de la thérapeutique. Les molécules récentes telles que clarithromycine, azithromycine, triméthoprime-sulfaméthoxazole et atovaquone ne sont employées qu'en traitement de deuxième intention. De plus le traitement de première intention n'agissant pas sur les kystes, l'emploi de ces thérapies plus récentes peut être une avancée intéressante dans le traitement du phénomène de récurrence. D'autre part, l'étude a montré que les anciens schémas thérapeutiques associant pyriméthamine, sulfadoxine et spiramycine ne sont quasiment plus utilisés. Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le choix, la posologie et la durée des thérapies, nous proposons à discussion les associations thérapeutiques théoriquement les plus judicieuses dans cette forme clinique rare et de suivi régulier difficile. Une étude clinique prospective associant le suivi ambulatoire des patients à la partie expérimentale réalisée permettrait probablement de définir plus précisément l'efficacité et la tolérance de nouvelles associations thérapeutiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le

LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR R. GRILLOT

A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. Grillo", written over the printed name "PROFESSEUR R. GRILLOT".

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAN A, MATEO C, WOLLEY-DOD C. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 2003 ; **135**:386-387
2. AMBROISE-THOMAS P, PETERSEN E. Congenital toxoplasmosis. Springer-Verlag France 2000
3. ARAUJO FG, HUSKINSON J, REMINGTON JS. Remarkable *in vitro* and *in vivo* activities of the hydroxynaphthoquinone 566C80 against tachyzoites and tissue cysts of *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 ; **35**:293-299
4. ASYARI F, REDATI L. Recent advances in the management of ocular toxoplasmosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2001 ; **32**:202-205
5. AUER C, BERNASCONI O, HERBORT CP. Indocyanine green angiography features in toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina.* 1999 ; **19**:22-29I
6. BADAWAI AL-SIBAI M, AL-KAFF AS, RAINES D, EL-YAZIGI A. Ocular penetration of oral clarithromycine in humans. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics.* 1998 ; **14**:575-582
7. BANTA JT, DAVIS JL, LAM BL. Presumed toxoplasmosic anterior optic neuropathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002 ; **10**:201-211
8. BEGUE P, ASRTRUC J. Pathologie infectieuse de l'enfant. Masson
9. BEN ZINA Z, ABID D, KHARRAT W *et al.* Intérêt du traitement par clindamycine en sous conjonctivale dans les rétinoboroidites toxoplasmiques. *Tunis Med.* 2001 ; **79** :157-160
10. BERGOGNE-BEREZIN E. Azithromycine : pharmacologie tissulaire. *Path Biol.* 1995 ; **43** :498-504
11. BLAIS J, GARNEAU V, CHAMBERLAND S. Inhibition of *Toxoplasma gondii* protein synthesis by azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 ; **37**:1701-1703
12. BLAIS J, TARDIF C, CHAMBERLAND S. Effect of clindamycin on intracellular replication, protein synthesis, and infectivity of *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 ; **37**:2571-2577
13. BOSCH-DRIESSEN EH, ROTHOVA A. Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 1998 ; **82**:858-860
14. BOSCH-DRIESSEN EH, ROTHOVA A. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1999 ; **128**:421-425

15. BOSCH-DRIESSEN EH, KARIMI S, STILMA JS, ROTHOVA A. Retinal detachment in ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2000 ; **107**:36-40
16. BOSCH-DRIESSEN EH, VERBRAAK FD, SUTTORP-SCHULTEN MSA *et al.* A prospective, randomised trial of pyrimethamine and azithromycin versus pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 2002 ; **134**:34-40
17. BOSCH-DRIESSEN LE, BERENDSCHOT TT, ONGKOSUWITO JV, ROTHOVA A. Ocular toxoplasmosis : clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology*. 2002 ; **109**:869-878
18. BREZIN A.P, NUSSENBLATT R.B. Applications de l'amplification génique (réaction en chaîne à la polymérase) à la détection d'agents infectieux en ophtalmologie. *J Fr Ophthalmol*. 1991 ; **14**:488-495
19. BRIHAYE M, DE MEUTER F, TASSIGNON MJ *et al.* Etude de la pénétration intra-oculaire de divers médicaments à effet thérapeutique sur la toxoplasmose. Etude préliminaire. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1980 ; **191**:39-53
20. BRUMFITT W, HAMILTON-MILLER JMT. Limitations of and indications for the use of Co-trimoxazole. *J Chemother*. 1994 ; **6**:3-11
21. BUYIS K, CASTEELS I, VIANNA R *et al.* Treatment of long term complications of toxoplasma chorioretinal scars. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1993 ; **248**:59
22. CANTIN L, CHAMBERLAND S. *In vitro* evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 ; **37**:1993-1996
23. CARBON C, REGNIER B, SAIMOT G, VILDE JL, YENI P. Médicaments anti-infectieux. Médecin sciences Flammarion. Paris.1994
24. CHAKROUN M, MEYOHAS MC, PELOSSE B *et al.* Ocular toxoplasmosis in AIDS. *Ann Med Interne (Paris)*. 1990 ; **141**:472-474
25. CHANG HR, COMTE R, PECHERE JC. *In vitro* and *in vivo* effects of doxycycline on *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 ; **34** :775-780
26. CHANG HR, COMTE R, PIGUET PF PECHERE JC. Activity of minocycline against *Toxoplasma gondii* infection in mice. *J Antimicrob Chemother*. 1991 ; **27**:639-645
27. COCHEREAU-MASSIN I, LEHOANG P, LAUTIER-FRAU M *et al.* Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol*. 1992 ; **114**:130-135
28. COHEN S-Y, QUENTEL G, MEUNIER I. Angiographie infrarouge au vert d'indocyanine. Editions scientifiques et médicales Elsevier. Nancy.2001

29. COLIN J, HARIE JC. Presumed toxoplasmic chorioretinitis: comparative study of treatment with pyrimethamine and sulfadiazine or clindamycin. *J Fr Ophthalmol*. 1989 ; **12**:161-165
30. COMTE P, VERIN P, LE BRAS M. Treatment of recurrent congenital ocular toxoplasmosis. Our initial experience with Fansidar. *Bull Soc Ophthalmol Fr*. 1989 ; **89**:567-568
31. COUVREUR J. Toxoplasmose acquise et devenir. *Med Mal Infect*. 1993 ; **23**, spécial:176-182
32. COUVREUR J, THULLIEZ P. Toxoplasmose acquise à localisation oculaire ou neurologique. 49 cas. *Press Med*. 1996 ; **25**:438-441
33. CUNHA BA. New uses for older antibiotics. *Postgraduate Medicine*. 1997 ; **101** :68-88
34. DE BOER J.H , LUYENDIJK L, ROTHOVA A. *et al*. Analysis of ocular fluids for local antibody production in uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1995 ; **79** :610-616
35. DE MARCO R, CECCARELLI R, FRULIO R *et al*. Retinochoroiditis associated with congenital toxoplasmosis in children : IgG antibodies profiles demonstrating the synthesis of local antibodies. *Eur J Ophthalmol*.2003 ; **13** :74-79
36. DEGERLI K, KILIMCIOGLU AA, KURT O, TAMAY AT, OZBILGIN A. Efficacy of azithromycin in a murine toxoplasmosis model, employing a *Toxoplasma gondii* strain from Turkey. *Acta Trop*. 2003 ; **88**:45-50
37. DENIS F. Les bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant. Editions John-Libbey-Eurotext. Paris.2002
38. DEROUIN F, NALPAS J, CHASTANG C. Mesure *in vitro* de l'effet inhibiteur de macrolides, lincosamides et synergestines sur la croissance de *Toxoplasma gondii*. *Path Biol*. 1988 ; **36**:1204-1210
39. DEROUIN F, CHASTANG C. Activity *in vitro* against *Toxoplasma gondii* of azithromycine and clarithromycin alone and with pyriméthalmine. *J Antimicrob Chemother*. 1990 ; **25**:708-711
40. DEROUIN F, CHASTANG C. *In vitro* effects of folate inhibitors on *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989 ; **33** :1753-1759
41. DEROUIN F, ALMADANY R, CHAU F, ROUVEIX B, POCIDALO JJ. Synergistic activity of azithromycin and pyrimethamine or sulfadiazine in acute experimental toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 ; **36**:997-1001
42. DEROUIN F, CAROFF B, CHAU ,F PROKOCIMER P, POCIDALO JJ. Synergistic activity of clarithromycin and minocycline in an animal model of acute experimental toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 ; **36**:2852-2855

43. DEROUIN F, JACQZ-AIGRIN E, THULLIEZ P, COUVREUR J, LEPORT C. Cotrimoxazole for prenatal treatment of congenital toxoplasmosis? *Parasitology Today*. 2000 ; **16**:254-256
44. DESMONTS G, COUVREUR J, THULLIEZ P. Toxoplasmose congénitale. Cinq cas de transmission à l'enfant d'une infection maternelle antérieure à la grossesse. *Press Med*. 1990 ; **19** :1445-1449
45. DIALLO J-S. Société Française d'Ophtalmologie. Manifestations ophtalmologiques des parasitoses. Masson. Paris.1985
46. DUNN D, WALLON, PEYRON F *et al*. Mother to child transmission of toxoplasmosis : risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999 ; **353** :1829-1837
47. ENGSTROM RE, HOLLAND GN, NUSSENBLATT RB, JABS DA. Current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1991 ; **111**:601-610
48. FARDEAU C, ROMAND S, NARSING A.RAO *et al*. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol*.2002 ; **134**:196-203.
49. FERGUEROA MS, BOU G, MARTI-BELDA P *et al*. Diagnostic value of polymerase chain reaction in blood and aqueous humor in immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *Retina* .2000 ; **20**:614-9
50. FERGUSON JG Jr. Clindamycin therapy for toxoplasmosis. *Ann Ophthalmol*. 1981 ; **13** :95-100
51. FIGUEROA MS, BOU G, MARTI-BELDA P, LOPEZ-VELEZ R, GUERRERO A. Diagnostic value of polymerase chain reaction in blood and aqueous humor in immunocompétent patients with ocular toxoplasmosis. *Retina*. 2000 ; **20** :614-619
52. FINE SL, OWENS SL, HALLER JA, KNOX DL, PATZ A. Choroidal neovascularization as a late complication of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1981 ; **91**:318-322
53. FLAMENT J, STORCK D. Oeil et pathologie générale. Masson. Paris.1997
54. FRANCOIS J. La toxoplasmose et ses manifestations oculaires. Masson. 1963
55. GANAYE P. Traitement de la toxoplasmose oculaire. Thèse de médecine. Faculté de médecine Necker-enfants malades. 1985
56. GARWEG JG, JACQUIER P, BOEHNKEL M. Early aqueous humor analysis in patients with ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2000 ; **38**:996-1001
57. GHARTEY KN, BROCKHURST RJ. Photocoagulation of active toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 1980 ; **89**:858-864

58. GILBERT RE, STANFORD MR, JACKSON H *et al.* Incidence of acute symptomatic toxoplasma retinochoroiditis in south London according to country of birth. *BMJ.* 1995 ; **310**:1037-1040
59. GLASNER PD, SILVEIRA C, KRUSZON-MORAN D *et al.* An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. *Am J Ophthalmol.* 1992 ; **11**:136-144
60. GOODMAN AND GILMAN. Pharmacologics basis of therapeutics. 9th edition. McGraw-Hill. USA. 1996
61. GORMLEY PD, PAVESIO CE, MINNASIAN D, LIGHTMAN S. Effects of drug therapy on *Toxoplasma* cysts in an animal model of acute and chronic disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 ; **39** :1171-1175
62. GRANGEOT- KEROS L, AUDIBERT F. Infections virales et toxoplasmose maternofoetales : Prise en charge clinicobiologique. Elsevier. Paris.2001
63. GROSSMAN PL, REMINGTON JS. The effect of trimethoprim and sulfamethoxazole on *Toxoplasma gondii* *in vitro* and *in vivo*. *Am J Trop Med Hyg.* 1979 ; **28**:445-455
64. GULDSTEN H. Clindamycin and sulphonamides in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Acta Ophthalmol.* (Copenh). 1983 ; **61**:51-57
65. HACKER M, RICHTER R, GUMBEL H, RICHTER T, OHRLOFF C. Toxoplasmosis retinochoroiditis, a therapy comparison between spiramycin and pyrimethamine/sulfadiazine. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1998 ; **212**:84-87
66. HAY J, DUTTON GN. Toxoplasma and the eye. *BMJ.* 1995 ; **310**:1021-1022
67. HAY J, DUTTON GN. How should active toxoplasmic retinochoroiditis be treated? *Eye.* 1997 ; **11**:767-770
68. HOHLFELD P, DAFFOS F, COSTA JM *et al.* Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase chain reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med.*1994 ; **331**:695-9
69. HOLLAND GN. Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host. *Int Ophthalmol.* 1989 ; **13**:399-402
70. HOLLAND GN. Reconsidering the pathogenesis of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1999 ; **128**:502-505
71. HOLLAND GN, MUCCIOLI C, SILVEIRA C *et al.* Intraocular inflammatory reactions without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1999 ; **128**:413-420
72. HOLLAND GN, LEWIS KG. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2002 ; **134**:102-114

73. HUGHES W, DORENBAUM A, YOGEV R, *et al.* Phase I safety and pharmacokinetics study of micronized atovaquone in human immunodeficiency virus-infected infants and children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 ; **42**:1315-1318
74. HUSKINSON-MARK, ARAUJO FG, REMINGTON JS. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis.* 1991 ;**164** :170-177
75. JACOBSON JM, DAVIDIAN M, RAINEY PM *et al.* Pyrimethamine pharmacokinetics in human immunodeficiency virus-positive patients seropositive for *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother.*1996 ; **40** :1360-1365
76. JARURATANASIRIKUL S, HORTIWAKUL R, TANTISARASART T, *et al.* Distribution of azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid and aqueous humor of the eye. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 ; **40**:825-826
77. JEDDI A, AZAIEZ A, BOUGUILA H, *et al.* Intérêt de la clindamycine dans le traitement de la toxoplasmose oculaire. *J Fr Ophtalmol.* 1997 ; **20**:418-422
78. JOHNSON MW, GREVEN CM, JAFFE GJ, SUDHALKAR H, VINE AK. Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients. *Ophthalmology.* 1997 ; **104**:48-57
79. JONES CD, OKHRAVI N, ADAMSON P *et al.* Comparison of PCR detection methods for B1, P30 and 18S rDNA genes of *T.gondii* in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2000 ; **41**:634-44
80. KASPER LH. Infection à toxoplasma. Harrisson. Principe de médecine interne. 15^{ème} édition. 1222-1227
81. KIEFFER F, THULLIEZ P, BREZIN A *et al.* Traitement de la toxoplasmose congénitale non sévère par sulfadiazine et pyriméthamine en continu pendant un an : à propos de 46 cas. *Arch Pédiatr.* 2002 ; **9** :7-13
82. KISHORE K, CONWAY M, PEYMAN GA. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2001 ; **32**:183-192
83. KOVACS JA. Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. *Lancet.* 1992 ; **340**:637-638
84. LABALETTE P, DELHAES L, MARGARON F, FORTIER B, ROULAND JF. Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. *Am J Ophthalmol.* 2002 ; **133**:506-515
85. LAFAUT BA, MEIRE FM, LEYS AM, DRALANDS G, DE LAEY JJ. Vasoproliferative retinal tumors associated with peripheral chorioretinal scars in presumed congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999 ; **237**:1033-1038
86. LAKHANPAL V, SCHOCKET SS, NIRANKARI VS. Clindamycin in the treatment of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 1983 ; **95**:605-613

87. LAM S, TESSLER HH. Quadruple therapy for ocular toxoplasmosis. *Can J Ophthalmol.* 1993 ; **28**:58-61
88. LANG GK. Atlas de poche en couleur. Ophtalmologie. Maloine. Paris. 2002
89. LEBECH M, ANDERSEN O, CHRISTENSEN N.C et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet* 1999 ; **353**:1834-37
90. MALGORZATA P. Immunoglobulin G avidity in diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy and ocular toxoplasmosis. *CDLI* .1999 ; **6**:514-518
91. MASTERS PA, O'BRYAN TA, ZURLO J, MILLER DQ, JOSHI N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med.* 2003 ; **163**:402-410
92. MATHERON S, COULAUD J-P, VACHON F. Infections et grossesse : Epidémiologie, approches thérapeutiques. Editions EDK. Paris.1998
93. McMASTERP RB, POWERS KG, FINERTY JF, LUNDE MN. The effect of two chlorinated lincomycin analogues against acute toxoplasmosis in mice. *Am J Trop Med Hyg.* 1973 ; **22**:14-17
94. MERK INDEX. Tenth edition. Merk and Co.Inc Previous edition. USA. 1983
95. METS MB, HOLFELS E, BOYER KM, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1996 ; **123**:309-324
96. MILLER D, DAVIS J, ROSA R *et al.* Utility of tissue culture for detection of *toxoplasma gondii* in vitreous humor of patients diagnosed with toxoplasmic retinochoroiditis. *J Clin Microbiol.* 2000 ; **38**:3840-3842
97. MONTOYA J.G, PARMLEY S, LIESENFELD MD *et al.* Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Ophtalmology.* 1999 ; **106**:1554-1563
98. MORHUN PJ, WEISZ JM, ELIAS SJ, HOLLAND GN. Reccurent ocular toxoplasmosis in patients treated with systemic corticosteroids. *Retina.* 1996 ; **16**:383-386
99. MOSHKANI SK, DALIMI A. Evaluation of the efficacy of atovaquone alone or in combination with azithromycin against acute murine toxoplasmosis. *Vet Res Commun.* 2000 ; **24** :169-177
100. NUSSENBLATT RB, PALESTINE AG. Uveitis. Fundamentals and clinical practice. Year book medical publishers,inc. 1989
101. ONGKOSUWITO J.V, BOSCH-DRIESSEN E.H, KIJLSTRA A., ROTHOVA A. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. *Am J Ophthalmol.*1999 ; **128**:407-412
102. OPREMCAK EM, SCALES DK, SHARPE MR. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophtalmology.* 1992 ; **99**:920-925

103. PEARSON PA, PIRACHA AR, SEN HA, JAFFE GJ. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophthalmology*. 1999 ; **106**:148-153
104. PELLOUX H. Toxoplasmose oculaire à révélation tardive : étude comparative des différentes techniques de diagnostic biologique. Thèse médecine. Faculté de Grenoble 1989
105. PELLOUX H, FRICKER HIDALGO H, PONS J.C et al. Toxoplasmose congénitale: prévention chez la femme enceinte et prise en charge du nouveau-né. *Arch Pédiatr*. 2002 ; **9**:206-12
106. PEYRON F, WALLON M, BERNADOUX C. Long-term follow-up of patients with congenital ocular toxoplasmosis. *NEJM*.1996 ; **334**:993-994
107. POHJANPELTO PEJ, SARMELA TJ, RAINES T. Penetration of trimethoprim and sulfamethoxazole into the aqueous humour. *Brit J Ophthalmol*. 1974 ; **58**:606-608
108. PSILAS K, PETROUTSOS G, ASPIOTIS M. Traitement de la toxoplasmose. Le traitement de la chorioretinite toxoplasmique. *J Fr Ophthalmol*. 1990 ; **13**:551-553
109. REIBALDI A, CAVALLARO N, SANTOCONO M, SCUDERI A. Up-date on the treatment of ocular toxoplasmosis. *J Chemother*. 1989 ; **1**:954-956
110. REMINGTON JS, LUFT BJ. Drugs used in the treatment of toxoplasmosis. *Antimicrobial Agents Annal* 3. 1988 :327-336
111. RICHARD G, SOUBRANE G. Atlas d'angiographie à la fluorescéine. Masson. Paris.1990
112. RIPERT C. Epidemiologie des maladies parasitaires: protozoose et helminthiases: reservoir, vecteurs et transmission: tome 1: les protozooses. Editions médicales internationales. 1996
113. ROBERTS F, McLEOD R. Pathogenesis of toxoplasmic retinochoroiditis. *Parasitology Today*.1999 ; **15**:51-57
114. ROLLINS DF, TABBARA KF, GHOSHEH R, NOZIK RA. Minocycline in experimental ocular toxoplasmosis in the rabbit. *Am J Ophthalmol*. 1982 ; **93**:361-365
115. ROMAND S, PUDNEY M, DEROUIN F. *In vitro* and *in vivo* activities of the hydroxynaphthoquinone atovaquone alone or combined with pyrimethamine, sulfadiazine, clarithromycin, or minocycline against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 ; **37**:2371-2378
116. ROTHOVA A, BUITENHUIS HJ, MEENKEN C *et al*. Therapy of ocular toxoplasmosis. *Intern Ophthalmol*. 1989 ; **13**:415-419

117. ROTHOVA A, MEENKEN C, BUITENHUIS H *et al.* Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 1993 ; **115**:517-523
118. ROTHOVA A, BOSCH-DRIESSEN LEH, VAN LOON NH, TREFFERS WF. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 1998 ; **82**:1306-1308
119. RUTZEN AR, SMITH RE, NARSING A.RAO. Recent advances in the understanding of ocular toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 1994 ; **5**:3-9
120. SCHNYDER CC. Toxoplasmosis and ocular pathology. *Schweiz Med Wochenschr Suppl.* 1995 ; **65**:82S-88S
121. SCUDERI G, MORONE G, BRANCATO R. Atlas d'ophtalmoscopie clinique. Masson. Paris. 1987
122. SEERP G, LENY LUYENDIJK M.D, AIZE KIJLSTRA *et al.* Analysis of local antibody production in the vitreous humor of patients with severe uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991 ; **112**:147-150
123. SILVEIRA C, BELFORT R, MUCCIOLI C *et al.* The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 2002 ; **134**:41-46
124. SMILACK JD. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc.* 1999 ; **74**:730-734
125. SMITH JR, CUNNINGHAM ET. Atypical presentation of ocular toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002 ; **13**:387-392
126. SONG A, SCOTT IU, DAVIS JL, LAM BL. Atypical anterior neuropathy caused by toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2002 ; **133**:162-164
127. SPENCER CM, GOA KL. Atovaquone. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in opportunistic infections. *Drugs.* 1995 ; **50**:176-196
128. TABBARA KF, AL-KHARASHI SA, AL-MANSOURI SM *et al.* Ocular levels of azithromycin. *Arch Ophthalmol.* 1998 ; **116**:1625-1628
129. TABBARA KF, O'CONNOR GR. Treatment of ocular toxoplasmosis with clindamycin and sulfadiazine. *Ophthalmology.* 1980 ; **87**:129-134
130. TABBARA KF, SAKURAGI S, O'CONNOR GR. Minocycline in the chemotherapy of murine toxoplasmosis. *Parasitology.* 1982 ; **84**:297-302
131. TASSIGNON MJ, BRIHAYE M, DE MEUTER F *et al.* Etude de la pénétration intra-oculaire de sept drogues ayant un effet thérapeutique sur le toxoplasme. *Ophthalmologie.* 1987 ; **4** :551-556
132. TASSIGNON MJ, BRIHAYE M, DE MEUTER F *et al.* Etude de l'efficacité des traitements dans la toxoplasmose expérimentale. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1989 ; **230** :59-72

133. THEODOSSIADIS GP. Argon laser coagulation in the treatment of active chorioretinitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1981 ; **178**:446-448
134. THEODOSSIADIS GP, KOUTSANDREA C, TZONOU A. A comparative study concerning the treatment of active toxoplasmic retinochoroiditis with argon laser and medication (follow-up 2-9 years). *Ophthalmologica.* 1989 ; **199**:77-83
135. TIMSIT JC, BLOCH-MICHEL E. Efficacité de la chimiothérapie spécifique dans la prévention des récurrences des chorioretinites toxoplasmiques dans les quatre années qui suivent le traitement. *J Fr Ophtalmol.* 1987 ; **10**:15-23
136. TORUN N, LIEKFELD A, HARTMANN C, METZNER S, PLEYER U. Ocular toxoplasmosis antibodies in aqueous humor and sérum. *Ophthalmologie.* 2002 ; **99** :109-12
137. VALLOCHI AL, NAKAMURA MV, SCHLESINGER D *et al.* Ocular Toxoplasmosis; More Than Just What Meets the Eye. *Scand J Immunol* 2002 ; **55**:324-328
138. VAUGHAN D, ASBURY T. *Ophtalmologie générale.* Piccin. 1986
139. VIDAL. *Le dictionnaire.* Edition du Vidal. Paris. 2003
140. VILENA I, AUBERT D, BRODARD V *et al.* Detection of specific immunoglobulin E during maternal, fetal, and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 1999 ; **37**:3487-90
141. VILENA I, AUBERT D, LEROUX B *et al.* Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis : follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. *Scand J Infect Dis.* 1998 ; **30** :295-300
142. VILLARD O, FILISETI D, ROCH-DERIES F *et al.* Comparison of enzyme linked immunosorbent assay, immunoblotting and PCR for diagnosis of toxoplasmosis chorioretinitis. *J Clin Microbiol.* 2003 ; **41**:3537-41
143. VUTOVA K, PEICHEVA Z, POPOVA A, MARKOVA V, MINCHEVA N, TODORO. Congenital toxoplasmosis : eye manifestations in infants and children. *Ann Trop Paediatr.* 2002 ; **22**:213-218
144. WHITTLE RM, WALLACE GR, WHISTON RA *et al.* Human antiretinal antibodies in toxoplasma retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol.* 1998 ; **82** :1017-1021
145. WORMSER GP, KEUSCH GT, HEEL RC. Co-trimoxazole. An update review of its antibacterial activity and clinical efficacy. *Drugs.* 1982 ; **24**:459-518
146. WYLER DJ, BLACKMAN HJ, LUND MN. Cellular hypersensitivity to toxoplasmal and retinal antigens in patients with toxoplasmal retinochoroiditis. *Am J Trop Med Hyg.* 1980 ; **29**:1181-1186
146. www.biosci.ohio-state.edu/~parasite/toxoplasma.html

147. www.cdfound.to.it/HML/tox1.htm

148. www.ipp-perinat.com/article.php3?id-article=254

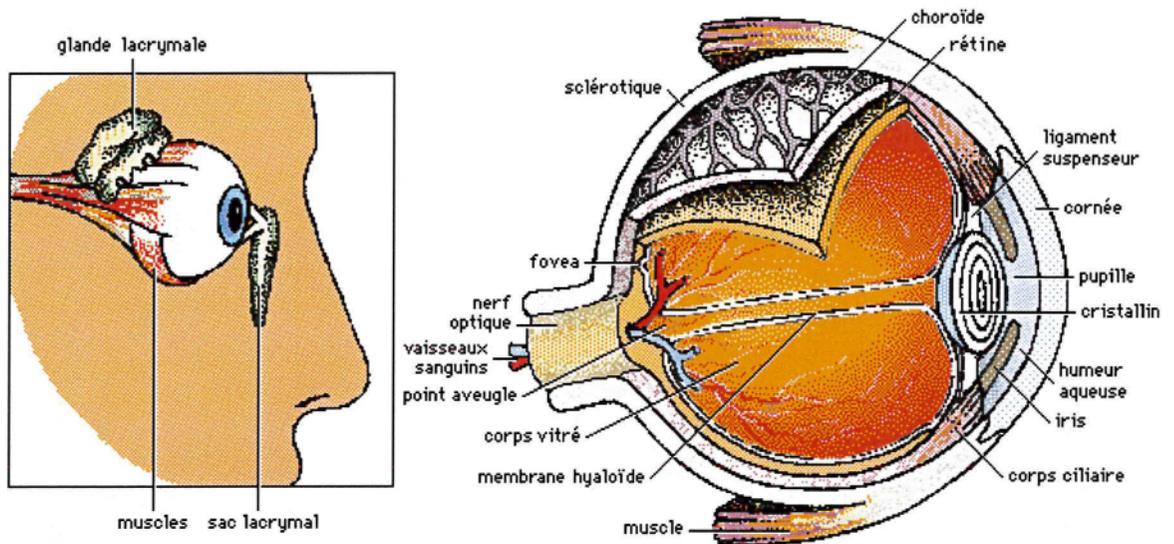
149. www.snof.org/maladies/toxoplasmose.html

150. www.univ-st-etienne.fr/facmed/finit/ophtarc/chap22.htm#normale

151. www.chru-lille.fr

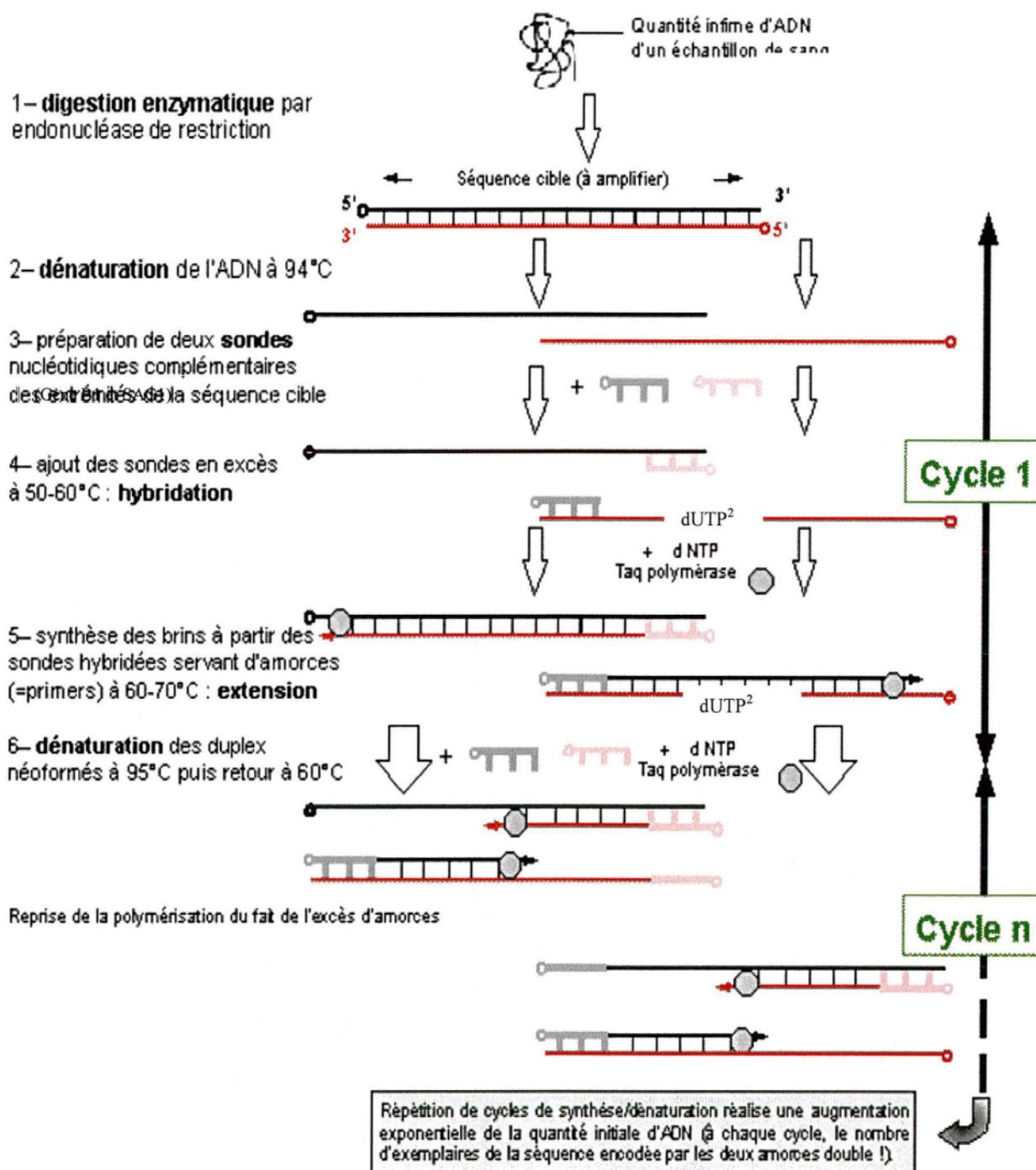
152. Encyclopédie Encarta

ANNEXE 1



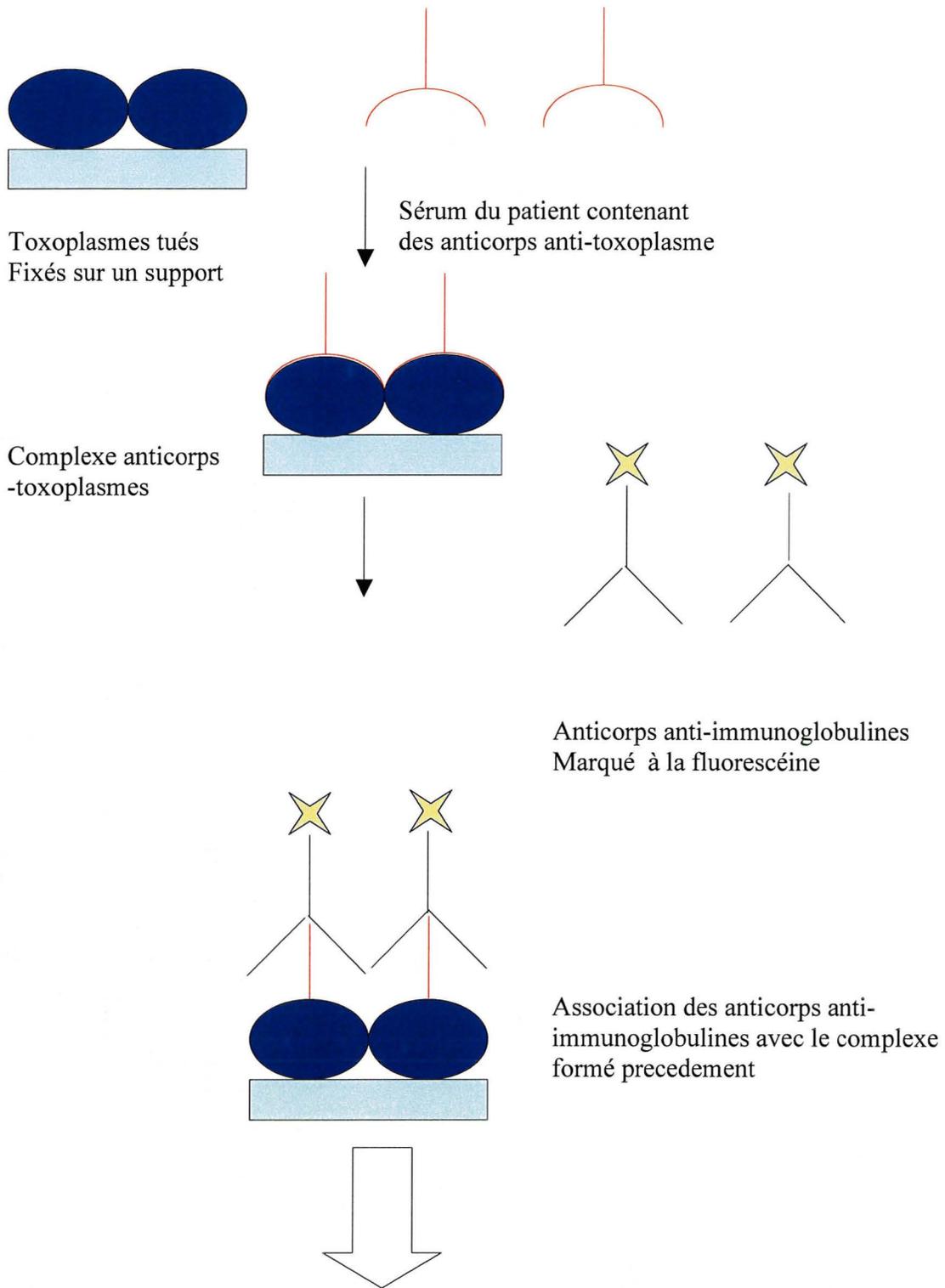
Vue d'ensemble de l'œil d'après l'encyclopédie Encarta (2002)

ANNEXE 2 : PRINCIPE DE LA PCR¹ APPLIQUEE A LA DETECTION DE *TOXOPLASMA GONDII*



² Utilisation de dUTP au lieu de dTTP et présence d'uracile-N-glucosylase pour limiter les risques de contamination par des produits d'amplifications antérieures.

ANNEXE 3 : SCHEMA DE L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE



LECTURE AU MICROSCOPE UV

ANNEXE 4 : ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY

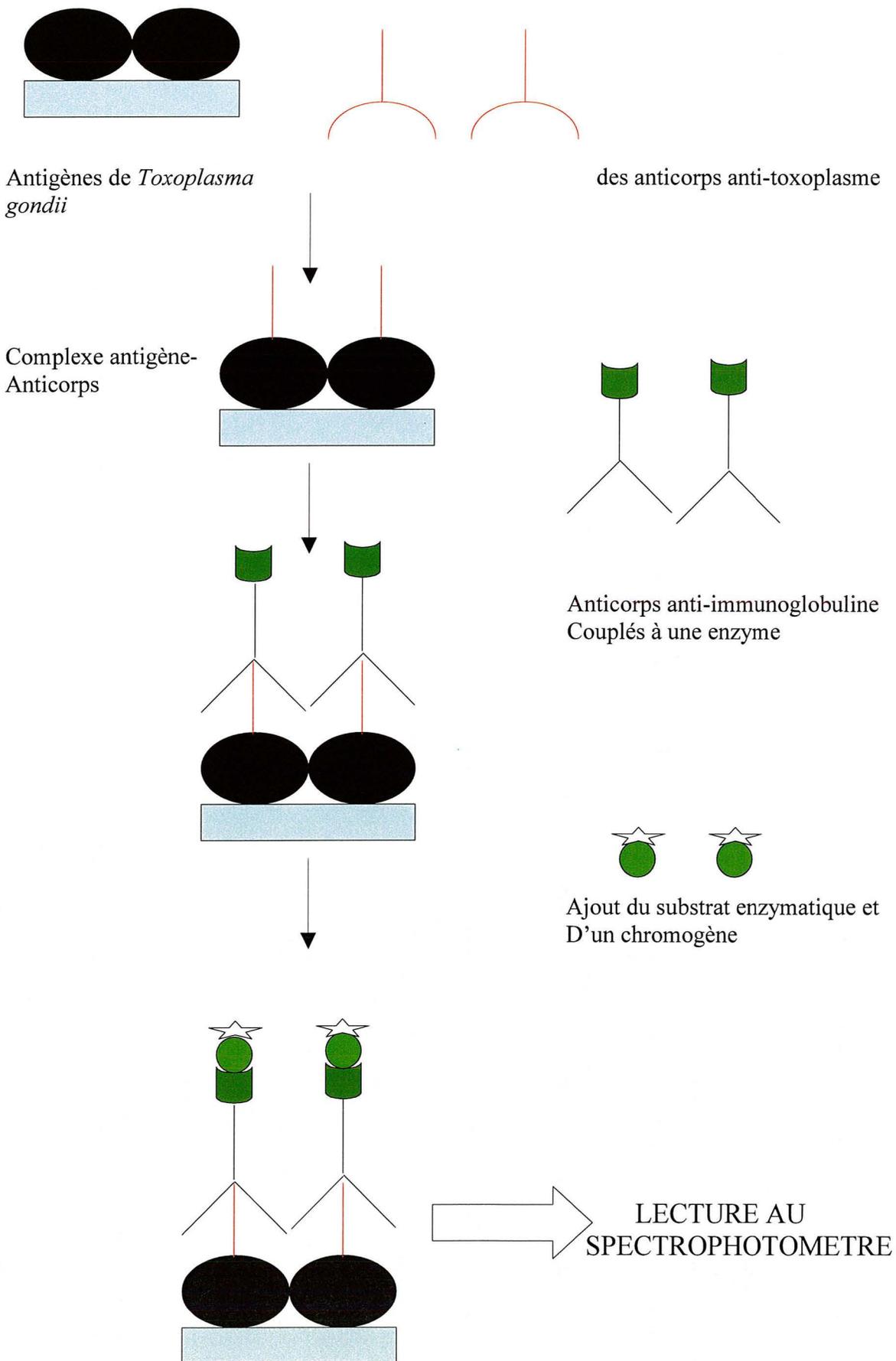


TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	p 7
CHAPITRE 1 : LA TOXOPLASMOSE.....	p 8
1. INTRODUCTION.....	p 8
2. LA TOXOPLASMOSE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	p 8
2.1. Historique et caractéristiques parasitologiques de <i>Toxoplasma gondii</i>.....	p 8
2.1.1. Historique	p 8
2.1.2. Le parasite.....	p 9
2.1.2.1. L'oocyste.....	p 9
2.1.2.2. Le tachyzoïte.....	p 10
2.1.2.3. Le bradyzoïte.....	p 11
2.2. Modes de contamination.....	p 11
2.2.1. Chez l'adulte sain.....	p 11
2.2.2. Transmission materno-fœtale.....	p 12
2.3. Cycle.....	p 13
2.4. Manifestations cliniques de la toxoplasmose.....	p 15
2.4.1. Toxoplasmose acquise.....	p 15
2.4.2. Toxoplasmose congénitale.....	p 16
2.5. Epidémiologie.....	p 16
2.5.1. Epidémiologie chez la femme enceinte.....	p 16
2.5.1.1. Sérorévalence de la parasitose.....	p 17
2.5.1.2. Incidence de la parasitose.....	p 18
2.5.1.3. Risque de transmission de la mère à l'enfant.....	p 18

3. TOXOPLASMOSE OCULAIRE : ETAT DES CONNAISSANCES.....	p 20
3.1.Toxoplasmose oculaire : congénitale ou acquise ?.....	p 20
3.1.1. Toxoplasmose oculaire congénitale.....	p 20
3.1.2. Toxoplasmose oculaire acquise.....	p 22
3.2.Epidémiologie de la toxoplasmose oculair.....	p 23
3.2.1. Séroprévalence et séroincidence.....	p 24
3.2.2. Influence de l'âge.....	p 24
3.2.3. Influence du sexe.....	p 24
3.2.4. Risque de récurrence.....	p 24
3.2.5. Risque de lésions bilatérales.....	p 25
3.2.6. Risque de toxoplasmose oculaire acquise et congénitale.....	p 25
3.3.Voies d'infestation.....	p 25
3.4. Histopathologie et facteurs immunitaires.....	p 26
3.4.1. Histopathologie.....	p 26
3.4.2. Réactions immunitaires.....	p 26
3.4.3. Réaction d'hypersensibilité.....	p 27
3.5.Facteurs de gravité.....	p 28
3.5.1.Liés à l'hôte.....	p 28
3.5.2. Liés au parasite.....	p 28
3.5.2.1.La souche.....	p 28
3.5.2.2.Le stade infectant.....	p 29
3.5.2.3.La quantité de parasite.....	p 29
3. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	p 29
4.1. Clinique.....	p 30
4.1.1.Choriorétinite.....	p 30
4.1.1.1. Définition.....	p 30
4.1.1.2. Description.....	p 31

4.1.1.3. Localisation.....	p 32
4.1.1.4. Cicatrisation.....	p 33
4.1.1.5. Manifestations atypiques.....	p 34
4.1.1.6. Séquelles.....	p 34
4.1.2. Iridocyclite.....	p 35
4.1.2.1. Définition.....	p 35
4.1.2.2. Caractéristique.....	p 35
4.1.2.3. Séquelles.....	p 35
4.1.3. Décollement de la rétine.....	p 35
4.1.3.1. Définition.....	p 35
4.1.3.2. Caractéristique.....	p 36
4.1.3.3. Séquelles.....	p 36
4.1.4. Cataracte.....	p 36
4.1.4.1. Définition.....	p 36
4.1.4.2. Caractéristique.....	p 37
4.1.4.3. Séquelles.....	p 37
4.1.5. Nystagmus.....	p 37
4.1.5.1. Définition.....	p 37
4.1.5.2. Caractéristique.....	p 37
4.1.6. Strabisme.....	p 38
4.1.6.1. Définition.....	p 38
4.1.6.2. Caractéristique.....	p 38
4.1.7. Atrophie optique.....	p 38
4.1.7.1. Définition.....	p 38
4.1.7.2. Caractéristique.....	p 39
4.1.8. Altération du vitré.....	p 40
4.1.8.1. Définition.....	p 40
4.1.8.2. Caractéristique.....	p 40

4.1.9. Microphthalmie.....	p 41
4.1.9.1. Définition	p 41
4.1.9.2. Caractéristique.....	p 41
4.1.10. Inflammation.....	p 41
4.2. Récidives	p 42
4.2.1. Mécanisme.....	p 42
4.2.2. Caractéristique.....	p 42
4.3. Toxoplasmose de l'immunodéprimé	p 43
4. DIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE OCULAIRE	p 43
5.1. Introduction	p 43
5.2. Diagnostic de la toxoplasmose	p 44
5.2.1. Diagnostic clinique.....	p 44
5.2.2. Diagnostic direct.....	p 44
5.2.2.1. Coloration directe sur prélèvements.....	p 44
5.2.2.2. Inoculation à la souris et culture cellulaire.....	p 45
5.2.2.3. Recherche d'antigènes circulants.....	p 46
5.2.2.4. Recherche d'ADN par PCR.....	p 46
5.2.3. Diagnostic indirect.....	p 46
5.2.3.1. Quels sont les antigènes reconnus par l'immunité ?.....	p 47
5.2.3.2 . Quels sont les anticorps détectés par les méthodes biologiques ?.....	p 47
5.2.3.2.1. Les Ig G.....	p 47
5.2.3.2.2. Les Ig M.....	p 48
5.2.3.2.3. Les Ig A.....	p 48

5.2.3.2.4. Les Ig E.....	p 48
5.2.3.3. Quels sont les techniques utilisées pour la détection des anticorps ?.....	p 48
5.2.3.3.1. Dye test ou test de SABIN et FELDMAN.....	p 48
5.2.3.3.2. Immunofluorescence indirecte (IF).....	p 49
5.2.3.3.3. Agglutination.....	p 50
5.2.3.3.4. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	p 50
5.2.3.3.5. Avidité des anticorps.....	p 51
5.2.3.3.6. ELIFA et Western blot.....	p 51
5.3. Diagnostic de la toxoplasmose oculaire chez l'immunocompétent.....	p 53
5.3.1. La clinique.....	p 53
5.3.1.1. L'angiographie à la fluorescéine.....	p 53
5.3.1.2. L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG)	p 54
5.3.2. Diagnostic indirect.....	p 54
5.3.2.1. Analyse des sérologies.....	p 55
5.3.2.2. Recherche de production locale d'anticorps.....	p 55
5.3.2.2.1. Définition.....	p 55
5.3.2.2.2. Méthode de prélèvement d'humeur aqueuse.....	p 56
5.3.2.2.3. Origine des anticorps.....	p 56
5.3.2.2.4. Période optimale pour la ponction de la chambre antérieure.....	p 56

6.TRAITEMENT.....	p 57
6.1. Les indications de traitement.....	p 57
6.1.1. La localisation.....	p 57
6.1.2. La taille.....	p 58
6.1.3. L'inflammation.....	p 58
6.1.4. La perte d'acuité visuelle.....	p 58
6.1.5. Le type de lésion.....	p 59
6.1.6. Autres éléments orientant vers le choix de traitement.....	p 59
6.1.7. Evolution des comportements concernant l'utilité d'un traitement.....	p 59
6.2. Les molécules thérapeutiques.....	p 59
6.2.1. La pyriméthamine.....	p 60
6.2.1.1. Action sur le <i>Toxoplasma gondii</i>	p 60
6.2.1.2. Pharmacologie.....	p 62
6.2.1.2.1. Cinétique.....	p 62
6.2.1.2.2. Contre-indication.....	p 62
6.2.1.2.3. Effets indésirables.....	p 63
6.2.1.2.4. Interactions médicamenteuses.....	p 63
6.2.1.2.5. Précaution d'emploi.....	p 63
6.2.1.4. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 64
6.2.2. Les sulfamides.....	p 65
6.2.2.1. Action sur le <i>Toxoplasma gondii</i>	p 66
6.2.2.2. Pharmacologie.....	p 67
6.2.2.2.1. Cinétique.....	p 67
6.2.2.2.1.1. Sulfadiazine.....	p 68
6.2.2.2.1.2. Sulfaméthoxazole.....	p 68
6.2.2.2.1.3. Sulfadoxine.....	p 68
6.2.2.2.2. Contre-indication.....	p 69

6.2.2.2.3. Effets indésirables.....	p 69
6.2.2.2.4. Interactions médicamenteuses.....	p 70
6.2.2.2.5. Précaution d'emploi.....	p 70
6.2.2.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 71
6.2.2. Les corticoïdes.....	p 71
6.2.3.1. Les effets négatifs d'une corticothérapie seule.....	p 71
6.2.3.2. Utilisation des corticoïdes dans la toxoplasmose oculaire.....	p 72
6.2.3. La spiramycine.....	p73
6.2.4.1. Action sur <i>Toxoplasma gondii</i>	p 73
6.2.4.2. Pharmacologie.....	p 74
6.2.4.2.1. Cinétique.....	p 74
6.2.4.2.2. Contre-indication.....	p 74
6.2.4.2.3. Effets indésirables.....	p 74
6.2.4.2.4. Interactions médicamenteuses.....	p 74
6.2.4.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 75
6.2.5. La clindamycine.....	p 75
6.2.5.1. Action sur le <i>Toxoplasma gondii</i>	p 76
6.2.5.2. Pharmacologie.....	p 77
6.2.5.2.1. Cinétique.....	p 77
6.2.5.2.2. Contre-indication.....	p 77
6.2.5.2.3. Effets indésirables.....	p 78
6.2.5.2.4. Interactions médicamenteuses.....	p 78
6.2.5.2.5. Précaution d'emploi.....	p 78
6.2.5.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 79
6.2.6. L'atovaquone.....	p 81
6.2.6.1. Action sur le <i>Toxoplasma gondii</i>	p 81
6.2.6.2. Pharmacologie.....	p 82

6.2.6.2.1. Cinétique.....	p 82
6.2.6.2.2. Contre-indication.....	p 83
6.2.6.2.3. Effets indésirables.....	p 83
6.2.6.2.4. Interactions médicamenteuses.....	p 83
6.2.6.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 83
6.2.7. L'azithromycine.....	p 84
6.2.7.1. Action sur le <i>Toxoplasma gondii</i>	p 85
6.2.7.2. Pharmacologie.....	p 86
6.2.7.2.1. Cinétique.....	p 86
6.2.7.2.2. Contre-indication.....	p 87
6.2.7.2.3. Effets indésirables.....	p 87
6.2.7.2.4. Interactions médicamenteuses.....	p 88
6.2.7.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 88
6.2.8. La clarithromycine.....	p 88
6.2.8.1 Action sur <i>Toxoplasma gondii</i>	p 89
6.2.8.2. Pharmacologie.....	p 90
6.2.8.2.1. Cinétique.....	p 90
6.2.8.2.2. Contre-indications.....	p 90
6.2.8.2.3. Effets indésirables.....	p 91
6.2.8.2.4. Interactions médicamenteuses.....	p 91
6.2.8.2.5. Précautions d'emploi.....	p 91
6.2.8.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 91
6.2.9. La minocycline.....	p 92
6.2.9.1. Action sur le <i>Toxoplasma gondii</i>	p 92
6.2.9.2. Pharmacologie.....	p 93
6.2.9.2.1. Cinétique.....	p 93
6.2.9.2.2. Contre-indication.....	p 93
6.2.9.2.3. Effets indésirables.....	p 94
6.2.9.2.4. Interactions médicamenteuses.....	p 94
6.2.9.2.5. Précaution d'emploi.....	p 94
6.2.9.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 94

6.2.10. La doxycycline.....	p 95
6.2.10.1. Action sur le <i>Toxoplasma gondii</i>	p 93
6.2.10.2. Pharmacologie.....	p 96
6.2.10.2.1. Cinétique.....	p 96
6.2.10.2.2. Contre-indication.....	p 97
6.2.10.2.3. Effets indésirables.....	p 97
6.2.10.2.4. Interactions médicamenteuses.....	p 97
6.2.10.2.5. Précaution d'emploi.....	p 98
6.2.10.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 98
6.2.11. Le Fansidar®.....	p 98
6.2.11.1. Présentation.....	p 98
6.2.11.2. Pharmacologie.....	p 99
6.2.11.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 99
6.2.12. Le bactrim®.....	p 100
6.2.12.1. Présentation et action sur le <i>Toxoplasma gondii</i>	p 100
6.2.12.2. Pharmacologie.....	p 101
6.2.12.2.1. Cinétique.....	p 101
6.2.12.2.2. Contre-indication.....	p 101
6.2.12.2.3. Effets indésirables.....	p 102
6.2.12.2.4. Interactions médicamenteuses.....	p 102
6.2.12.3. Utilisation dans la toxoplasmose oculaire.....	p 102
6.2.13. Tableaux récapitulatifs des traitements de la toxoplasmose oculaire.....	p 105
6.3. Traitement chirurgical.....	p 107
6.3.1. Photocoagulation.....	p 107
6.3.2. Cryothérapie.....	p 107
6.3.3. Vitrectomie.....	p 108
6.4. Conclusion.....	p 108

CHAPITRE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE DE 12 CAS DE TOXOPLASMOSE OCULAIRE

1. Introduction.....	p 110
2. Patients et méthodes.....	p 110
2.1. Méthodes.....	p 111
2.2. Patients.....	p 114
2.3. Tableau récapitulatif.....	p 148
3. Résultats.....	p 150
3.1. Patients.....	p 150
3.1.1. Sexe.....	p 150
3.1.2. Age.....	p 150
3.1.3. Mode de vie.....	p 150
3.1.4. Origine.....	p 151
3.2. Motifs de consultation.....	p 151
3.3. Clinique.....	p 151
3.4. Récidive.....	p 153
3.5. Diagnostic.....	p 154
3.6. Traitement.....	p 156
3.6.1. Mise en place du traitement et délai de traitement.....	p 156
3.6.2. Les molécules utilisées.....	p 156
3.6.3. Les associations utilisées.....	p 157
3.6.4. Les corticoïdes.....	p 157
3.6.5. Posologies.....	p 157
3.6.6. Durée de traitement.....	p 159
3.6.7. Effets indésirables.....	p 159
3.6.8. Traitement local.....	p 160
3.6.8.1. Collyres corticoïdes.....	p 160
3.6.8.2. Collyres autres.....	p 160
3.6.8.3. Corticoïdes en intratéonienne.....	p 161

3.6.9. Cicatrisation.....	p 161
3.6.9.1.Temps de cicatrisation.....	p 161
3.6.9.2.Gain d'acuité.....	p 162
3.6.10. Récidive.....	p 162
4. Discussion.....	p 163
5. Conclusion.....	p 170
6. Schémas thérapeutiques.....	p 172
CONCLUSION.....	p 175
BIBLIOGRAPHIE.....	p 177
ANNEXES.....	p 188



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



