



Cas clinique n°3

Résidente Olfa Smaoui
Dr Aida Berriche

- **Mr PGC, 21 ans**
- Ivoirien, étudiant, en Tunisie depuis 4 mois
- **Connu séropositif pour le VIH** depuis l'âge de 14 ans
- **En arrêt de traitement antirétroviral** depuis 11 M
- Consulte en Février 2014 pour

- Baisse de l'acuité visuelle bilatérale d'aggravation progressive, plus importante à gauche
- Sans :
 - Fièvre ni frissons
 - Ni rougeur ni signes inflammatoires oculaires
 - Ni signes neurologiques
- Le tout évoluant depuis début Janvier 2014 (soit un mois)

- **Examen ophtalmologique**

- Œil droit

- AV=2/10

- FO: rétinite active au bord d'une cicatrice atrophio-pigmentaire

- Lampe à fente: panuvéite

- Œil gauche

- AV=1/10

- FO: chorioretinite sévère avec décollement rétinien total

Diagnostic retenu

Choriorétinite bilatérale sévère

→ Admission au service de maladies infectieuses

Examen

- Apyrétique
- **Flou visuel droit**
- **Perception lumineuse faible à gauche**
- **Strabisme divergeant gauche**
- Pas d'exophtalmie
- Pas de trouble de l'oculomotricité
- Examen neurologique normal

- 
- Dernier bilan immuno-virologique, fait 6 mois avant son admission
 - CD4= 90 c/μl
 - CV= 109000 copies/ml

**Choriorétinite bilatérale sévère chez
un patient de 21 ans infecté par le VIH**

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous?

- A. Chorio-rétinite toxoplasmique
- B. Rétinite à CMV
- C. Rétinopathie à VIH
- D. Chorio-rétinite syphilitique
- E. Chorio-rétinite herpétique nécrosante

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous?

A. Chorio-rétinite toxoplasmique

B. Rétinite à CMV

C. Rétinopathie à VIH

D. Chorio-rétinite syphilitique

E. Chorio-rétinite herpétique nécrosante

**Quel(s) examen(s) complémentaire(s)
proposez-vous pour confirmer le diagnostic?**

- A. Sérologie: toxoplasmose, syphilis, CMV
- B. PCR dans le sang: toxoplasmose, CMV
- C. PCR dans l'humeur aqueuse: toxoplasmose, syphilis, CMV
- D. Analyse comparée Ig G sérum-humeur aqueuse
- E. Biopsie oculaire
- F. IRM oculaire

**Quel(s) examen(s) complémentaire(s)
proposez-vous pour confirmer le diagnostic?**

- A. Sérologie: toxoplasmose, syphilis, CMV**
- B. PCR dans le sang: toxoplasmose, CMV
- C. PCR dans l'humeur aqueuse: toxoplasmose, syphilis, CMV**
- D. Analyse comparée Ig G sérum-humeur aqueuse**
- E. Biopsie oculaire
- F. IRM oculaire

Toxoplasmose oculaire

- **2^{ème} localisation** de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH
- Associée à une localisation cérébrale dans 10 à 40 %
- Le diagnostic biologique repose sur:

La mise en évidence du parasite

et

La détection d'une production intraoculaire

d'Ac anti-*T. gondii* sur un prélèvement d'humeur aqueuse

Mise en évidence des anticorps antitoxoplasme

(chez le sujet immunocompétent)

- **Déterminer le statut immunologique du patient**
 - Présence d'IgG et/ou d'IgM
- **Cinétique d'apparition des anticorps**
 - Primoinfection: IgM et IgA ++ et IgG –
 - Réactivation : IgM et IgG +

Mise en évidence du parasite par amplification génique :

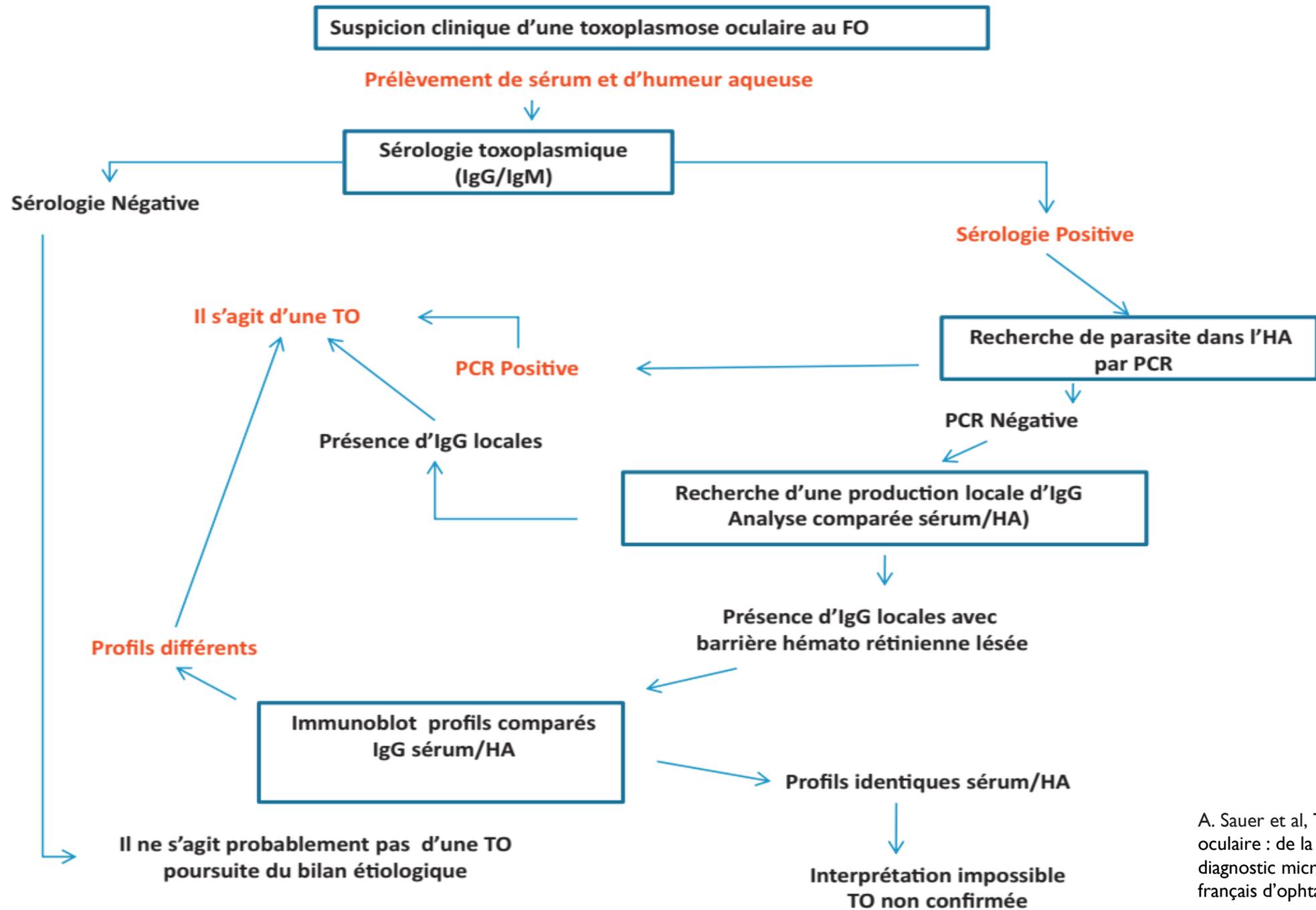
PCR dans l'humeur aqueuse (ou le vitré)

- Confirme le diagnostic de TO dans le cas d'une réactivation ou d'une primo-infection
- Sensibilité faible : 34 %
- **Spécificité excellente : 100 %**
- **Un résultat négatif ne permet pas d'exclure une TO**
- Apport particulier chez l'immunodéprimé dont la synthèse d'Ac est perturbée

La comparaison des profils ou charges immunitaires du couple sérum/HA

Trois techniques sont actuellement employées:

- Coefficient de Witmer Desmots
- Elisa-IgG
- Immunoblot



Suspicion clinique d'une toxoplasmose oculaire au FO

Prélèvement de sérum et d'humeur aqueuse



Chez l'immuodéprimé
Sérologie toxoplasmose négative n'excluant pas le diagnostic
Si forte suspicion clinique



Recherche de parasite dans l'HA
par PCR

PCR Négative



Recherche d'une production locale d'IgG
(Analyse comparée sérum/HA)



Présence d'IgG locales avec
barrière hémato rétinienne lésée



Immunoblot profils comparés
IgG sérum/HA



Profils identiques sérum/HA



Interprétation impossible
TO non confirmée

Il s'agit d'une TO

PCR Positive

Présence d'IgG locales



Profils différents



Notre patient

- NFS normale
- **Sérologie toxoplasmose : positive**
- Sérologie de la syphilis: négative
- TDM cérébrale: foyer hypodense sous cortical droit de taille centimétrique, sans rehaussement pathologique d'allure séquellaire

- **Ponction de la chambre antérieure**
 - PCR CMV (Humeur aqueuse) : négative
 - **PCR Toxoplasmose (Humeur aqueuse) : positive**
 - Immunoempreinte: profil comparé en IgG serum/humeur aqueuse: différents avec des bandes dans l'humeur aqueuse nombreuses et fortement colorées

Diagnostic retenu

Choriorétinite bilatérale sévère d'origine toxoplasmique chez un patient infecté par le VIH

Quelle(s) molécule(s) proposez-vous?

- A. Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) +/- prednisolone
- B. Sulfadiazine + Pyriméthamine
- C. Clindamycine + Sulfadiazine + Pyriméthamine
- D. Azithromycine + Pyriméthamine
- E. Atovaquone +/- prednisone
- F. Clindamycine per os

Quelle(s) molécule(s) proposez-vous?

- A. Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) +/- prednisolone**
- B. Sulfadiazine + Pyriméthamine**
- C. Clindamycine + Sulfadiazine + Pyriméthamine**
- D. Azithromycine + Pyriméthamine**
- E. Atovaquone +/- prednisone**
- F. Clindamycine per os

Notre patient

- Pyriméthamine (Malocide®): 100 mg J1 puis 50mg/j
- +
- Sulfadiazine (Adiazine®): 1g x3/j

- Au bilan de contrôle à j15: anémie à 8 g/dl

Quelle est la molécule en cause?

**Sulfadiazine
Pyriméthamine**

Comment prévenir cet effet indésirable?

Acide folinique
25 mg per os, deux à trois fois par semaine

Une surveillance de la NFS est-elle indiquée?

Oui

tous les 7 à 10 jours pendant toute la durée du traitement



**Le patient a reçu 6 semaines de
traitement anti-toxoplasmique avec une
bonne évolution**

Quelle est votre conduite à tenir ultérieure?

- A. Introduire le traitement ARV à 4 semaines de ttt anti-toxo
- B. Introduire le traitement ARV à 6 semaines de ttt anti-toxo puis prophylaxie secondaire après 6 semaines de ttt curatif
- C. Passer à une prophylaxie secondaire et introduire le traitement ARV à 2 semaines de la chimioprophylaxie
- D. Introduire le traitement ARV à 2 semaines de ttt anti-toxo puis prophylaxie secondaire après 6 semaines de ttt curatif

Quelle est votre conduite à tenir ultérieure?

- A. Introduire le traitement ARV à 4 semaines de ttt anti-toxo
- B. Introduire le traitement ARV à 6 semaines de ttt anti-toxo puis prophylaxie secondaire après 6 semaines de ttt curatif
- C. Passer à une prophylaxie secondaire et introduire le traitement ARV à 2 semaines de la chimioprophylaxie
- D. Introduire le traitement ARV à 2 semaines de ttt anti-toxo puis prophylaxie secondaire après 6 semaines de ttt curatif**

Tableau 10. Quand introduire les antirétroviraux au cours du traitement d'une infection opportuniste ?

IO	Délai préférable d'introduction des ARV par rapport à l'initiation du traitement de l'IO	Force de la recommandation
Tuberculose (sauf méningite) CD4 < 50/mm ³	≤ 2 semaines	AI
CD4 > 50/mm ³	2 à 4 semaines	AI
Méningite tuberculeuse	Amélioration clinique et biologique de la méningite ; ≥ 4 semaines	BIII
Cryptococcose neuroméningée *		
traitement comprenant de l'amphotéricine B	≥ 4 semaines	AII
traitement ne comportant pas d'amphotéricine B	Fin du traitement d'attaque	BIII
Autres IO	≤ 2 semaines	AI



Traitement de la toxoplasmose oculaire

Toxoplasmosis therapies	Regimen	Notes
Observation	If small peripheral without significant vitritis. Observe q 4–5 days for the first 2–3 weeks. Then bi-weekly until resolution. Usually total time 1–2 months.	Non-macula, non-optic nerve cases and no significant vitritis
TMP-SMX twice a day	Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) (160/800 mg twice/day). Can add prednisolone (1 mg/kg starting from the third day of therapy) [45]	Affordable
Atovaquone	Atovaquone (750 mg every 6 h) +/- prednisone 1 mg/kg daily [46, 47]	Expensive. Theoretical benefit in reducing bradyzoites
Triple	Oral sulfadiazine (2–4 g loading dose, followed by 1 g 4 times a day), oral pyrimethamine (75–100 mg loading dose, followed by 25–50 mg/day) total for 2–3 weeks. [41]	Thrombocytopenia, leukopenia, rashes, and fever
Clindamycin and sulfadiazine	Clindamycin (300 mg qid), sulfadiazine (1 g qid), +/- prednisone (60 mg, then taper)	Not widely used
Clindamycin plus triple	Clindamycin (300 mg four times a day) to triple therapy [41]	Increased side effects
Intravitreal clindamycin	Intravitreal clindamycin (1 mg) with dexamethasone (400 µg) [42, 43]. May repeat q 1–2 weeks as needed	Minimally invasive
Azithromycin and Pyrimethamine	Azithromycin (250–500 mg/day) with pyrimethamine (100 mg loading dose, followed by 50 mg/day) [44]	Less side effects than sulfadiazine/pyrimethamine combination
Azithromycin	500 mg PO daily 4–6 weeks course +/- steroid [44]	Not much experience with this regime [44]

Pas de traitement

Toxoplasmosis therapies	Regimen	Notes
Observation	If small peripheral without significant vitritis. Observe q 4–5 days for the first 2–3 weeks. Then bi-weekly until resolution. Usually total time 1–2 months.	Non-macula, non-optic nerve cases and no significant vitritis

Traitement oral

TMP-SMX twice a day	Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) (160/800 mg twice/day). Can add prednisolone (1 mg/kg starting from the third day of therapy) [45]	Affordable
Atovaquone	Atovaquone (750 mg every 6 h) +/- prednisone 1 mg/kg daily [46, 47]	Expensive. Theoretical benefit in reducing bradyzoites
Triple	Oral sulfadiazine (2–4 g loading dose, followed by 1 g 4 times a day), oral pyrimethamine (75–100 mg loading dose, followed by 25–50 mg/day) total for 2–3 weeks. [41]	Thrombocytopenia, leukopenia, rashes, and fever
Clindamycin and sulfadiazine	Clindamycin (300 mg qid), sulfadiazine (1 g qid), +/- prednisone (60 mg, then taper)	Not widely used
Clindamycin plus triple	Clindamycin (300 mg four times a day) to triple therapy [41]	Increased side effects

Traitement oral

Azithromycin and Pyrimethamine	Azithromycin (250–500 mg/day) with pyrimethamine (100 mg loading dose, followed by 50 mg/day) [44]	Less side effects than sulfadiazine/pyrimethamine combination
Azithromycin	500 mg PO daily 4–6 weeks course +/- steroid [44]	Not much experience with this regime [44]

- L'efficacité de l'association pyriméthamine-azithromycine a été démontrée équivalente à celle de l'association pyriméthamine sulfadiazine

A Prospective, Randomized Trial of
Pyrimethamine and Azithromycin Vs
Pyrimethamine and Sulfadiazine for the
Treatment of Ocular Toxoplasmosis

LOTJE H. BOSCH-DRIESSEN, MD, PhD, FRANK D. VERBRAAK, MD, PhD,
MARIA S. A. SUTTORP-SCHULTEN, MD, PhD, RUTGER L. J. VAN RUYVEN, MD,

	Group 1. Pyrimethamine and Azithromycin n = 24	Group 2. Pyrimethamine and Sulfadiazine n = 19	P Value*
	n (%)	n (%)	
Disappearance of inflammatory cells from vitreous within 4 weeks	14/20 (70) [¶]	10/14 (71) [¶]	.6
Persistent vitreous activity for more than 3 months	2/20 (10) [¶]	0/14 (0) [¶]	.3
Sharpening of retinal lesions within 4 weeks (clinical examination) [‡]	19/24 (79)	18/19 (95) [¶]	.15
Sharpening of retinal lesion within 4 weeks (masked evaluation of photographs) [‡]	9/18 (50) [¶]	1/11 (9) [¶]	.03
Decrease in size of retinal lesion of more than 0.5 ODD (clinical examination at 3 months) [§]	9/22 (41) [¶]	7/17 (41) [¶]	.99
Decrease in size of retinal lesion (masked evaluation of photographs) [§]	7/15 (47) [¶]	5/8 (63) [¶]	.38
Improvement of visual acuity of ≥ 0.5 logMAR units (at 3 months)	5/24 (21)	5/18 (28) [¶]	.60
Visual acuity ≤ 0.1	1/24 (4)	1/18 (6)	.67
Recurrences during the first year after treatment of patients with at least 1-year follow-up	5/15 (33)	5/9 (56)	.26

Pyrimethamine and
Azithromycin Group 1
(n = 24)

Pyrimethamine and
Sulfadiazine Group 2
(n = 22)

	Number of patients (%)		P Value
Complications leading to discontinuation of treatment	0 (0)	3 (14)	.1
Thrombopenia	0 (0)	2 (9)	.2
Increased serum creatinine levels > 15%	3 (13)	1 (5)	.3
Increased serum liver enzymes >30%	2 (8)	1 (5)	.2
Malaise*	0 (0)	5 (23)	.02
Diarrhea	1 (4)	1 (5)	.7
Skin:			
Itching	1 (8)	1 (5)	.7
Exanthema	0 (0)	1 (5)	.5
Miscellaneous [†]	1 (4)	2 (9)	.5
Frequency of adverse effects	8 (33)	14 (64)	.04

Traitement local

Intravitreal
clindamycin

Intravitreal clindamycin (1 mg) with
dexamethasone (400 µg) [42, 43]. May repeat
q 1–2 weeks as needed

Minimally invasive

Traitement préventif

Pathogène	Prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste)	Prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste)	Indications des prophylaxies primaires et secondaires	Interruption des prophylaxies primaires et secondaires
<i>Toxoplasma gondii</i>	<ul style="list-style-type: none"> – TMP-SMZ (160/800) 1 cp/j (AII) ou (80/400) : 1 cp/j (AII) – Dapsone 50 mg/j + Pyriméthamine 50 mg/sem. + ac. folinique 25 mg/sem. (BI) – Atovaquone 1500 mg/j (CII) 	<ul style="list-style-type: none"> – TMP-SMZ (160/800) 1 cp/j (BII) – Pyriméthamine 25 mg/j + 25 mg x 3/sem. d'acide folinique) + Sulfadiazine 2 g/j (AI) ou clindamycine 1,2 g/j (BI) (clindamycine non active sur PCP) – Atovaquone 750 à 1500 mg/j + pyriméthamine 25 mg/j + 25 mg x 3/sem. d'acide folinique (CII) 	IgG anti- <i>Toxoplasma</i> + et CD4 < 100/mm ³	<p>CD4 > 200/mm³ pendant ≥ 6 mois, charge virale indétectable</p> <ul style="list-style-type: none"> – Reprise si CD4 < 200/mm³

Indications

- **La localisation des lésions** est l'élément déterminant essentiel de la décision thérapeutique
 - En cas de **lésion maculaire ou périmaculaire** → Indication d'un traitement est quasi-unanime
 - En cas de localisation périphérique → abstention thérapeutique
- **Chez les patients immunodéprimés** : l'indication thérapeutique antiparasitaire est **systematique**

Les corticostéroïdes doivent-ils faire partie du traitement?

OUI

- Pour réduire l'inflammation

MAIS

- Peuvent aussi stimuler la croissance du Toxoplasme
- Ne pas utiliser la prédnisone seule
- Classiquement, à introduire 1 à 3 jours après le début des anti-parasitaires
- Déconseillés chez les immunodéprimés

Les corticostéroïdes doivent-ils faire partie du traitement?

- Habituellement : Prednisone **0,5 mg/kg/j**, avec une décroissance progressive.
- Si pronostic visuel mis en jeu : boli intraveineux de méthylprednisone, relayés par la prednisone per os.

Lésions et symptômes

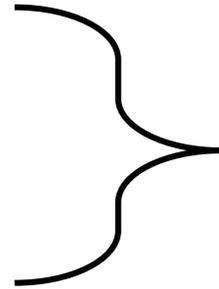
- Au cours de la TO: le site de l'infection est **la rétine**, là où les kystes contenant de nombreux toxoplasmes sont en quiescence
- La rupture de ces kystes provoque une rétinite
- Les symptômes varient en fonction de leurs localisations

Table I – Symptoms and signs of recurring ocular toxoplasmosis, from higher to lower frequency

Symptoms	<ul style="list-style-type: none">• Blurred vision• Myodesopsiae• Hyperemia and photophobia• Ocular pain
Signs	<ul style="list-style-type: none">• Retinitis with adjacent retinal choroidal scar in posterior pole• Retinitis without adjacent retinal choroidal scar• Vitritis• Vasculitis• Papillitis• Areas of peripheral retinitis

Symptômes ← Segment atteint

- Corps flottants
- Flou visuel



Segment postérieur

- Œil rouge
- Sensibilité à la lumière



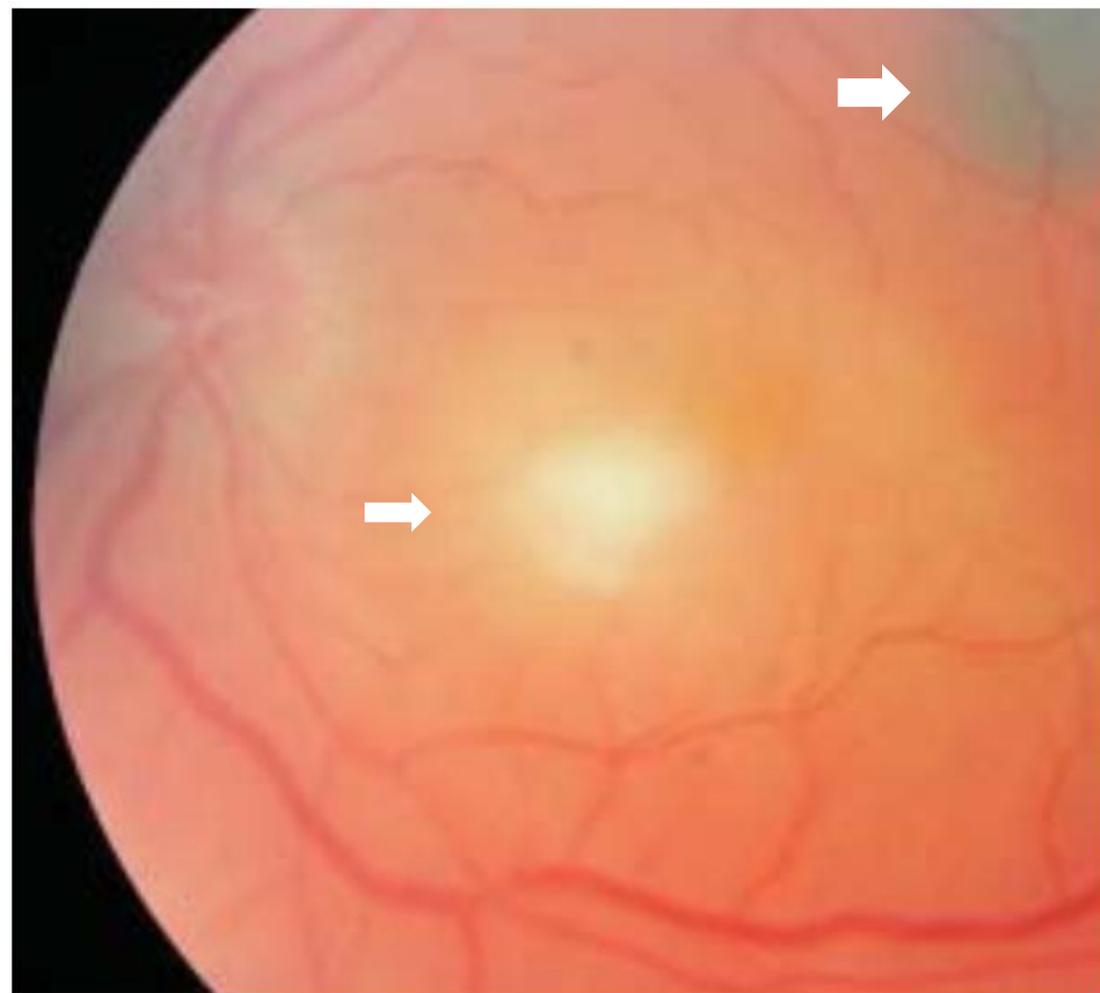
Segment antérieur

- Une lésion située près de la **macula**, qui est responsable de la vision des détails et de la vision centrale → **baisse de vision centrale.**
- Si elle est en **plein centre**, la vision va chuter à un niveau très faible et la **baisse** peut être **définitive** → **cécité**



Cette lésion est presque centrale et produira une cécité définitive.

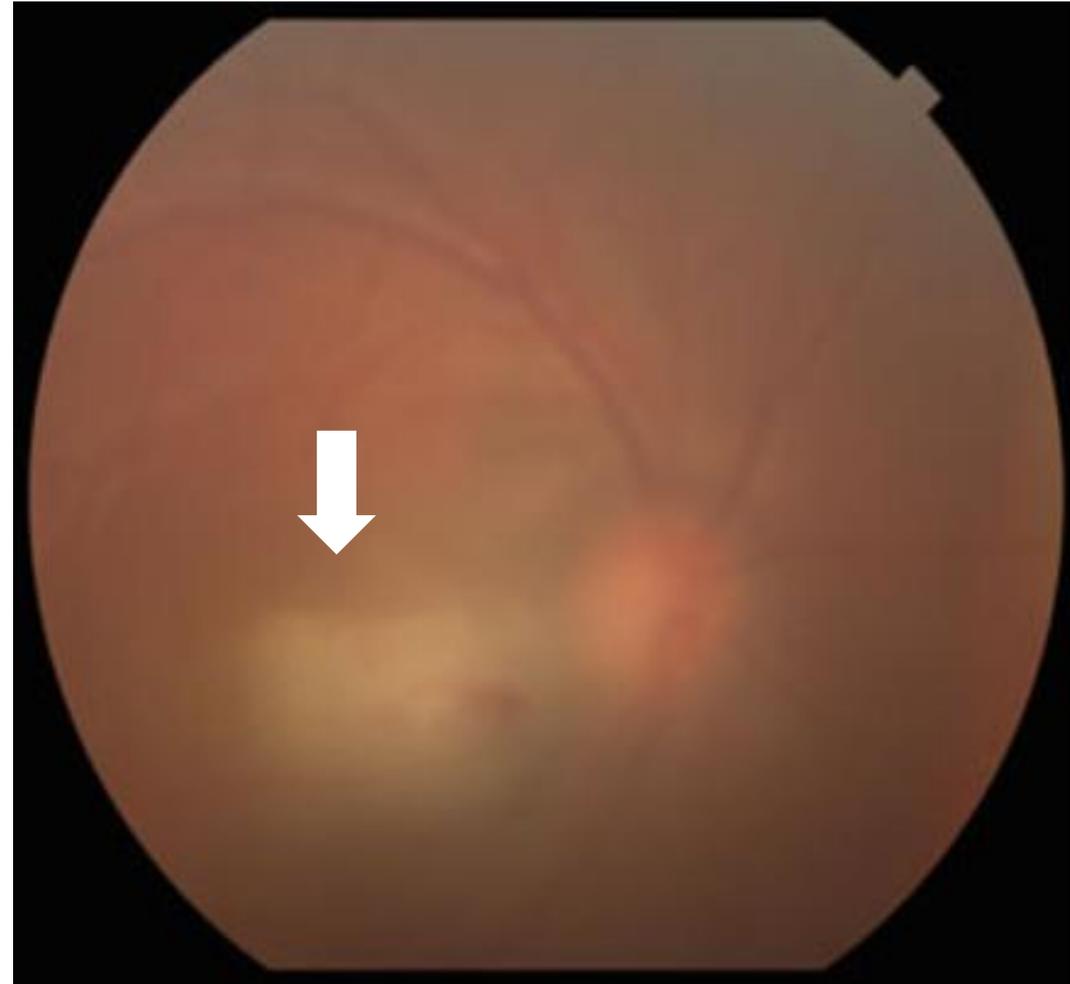
- **Lésion postérieure**, pas centrale
→ vision floue, d'intensité variable
→ **une bonne récupération**
- La baisse de vision est due à **l'œdème rétinien** produit par l'inflammation intense qui, lorsqu'elle régresse, permet une bonne récupération parce que le tissu n'est pas endommagé définitivement.



La lésion est à proximité du point de fixation (sans l'atteindre), entraînant des symptômes visuels significatifs.

Elle donnera une cicatrice, mais la vision centrale devrait être préservée. La lésion sombre, en haut, correspond à un nævus de la choroïde.

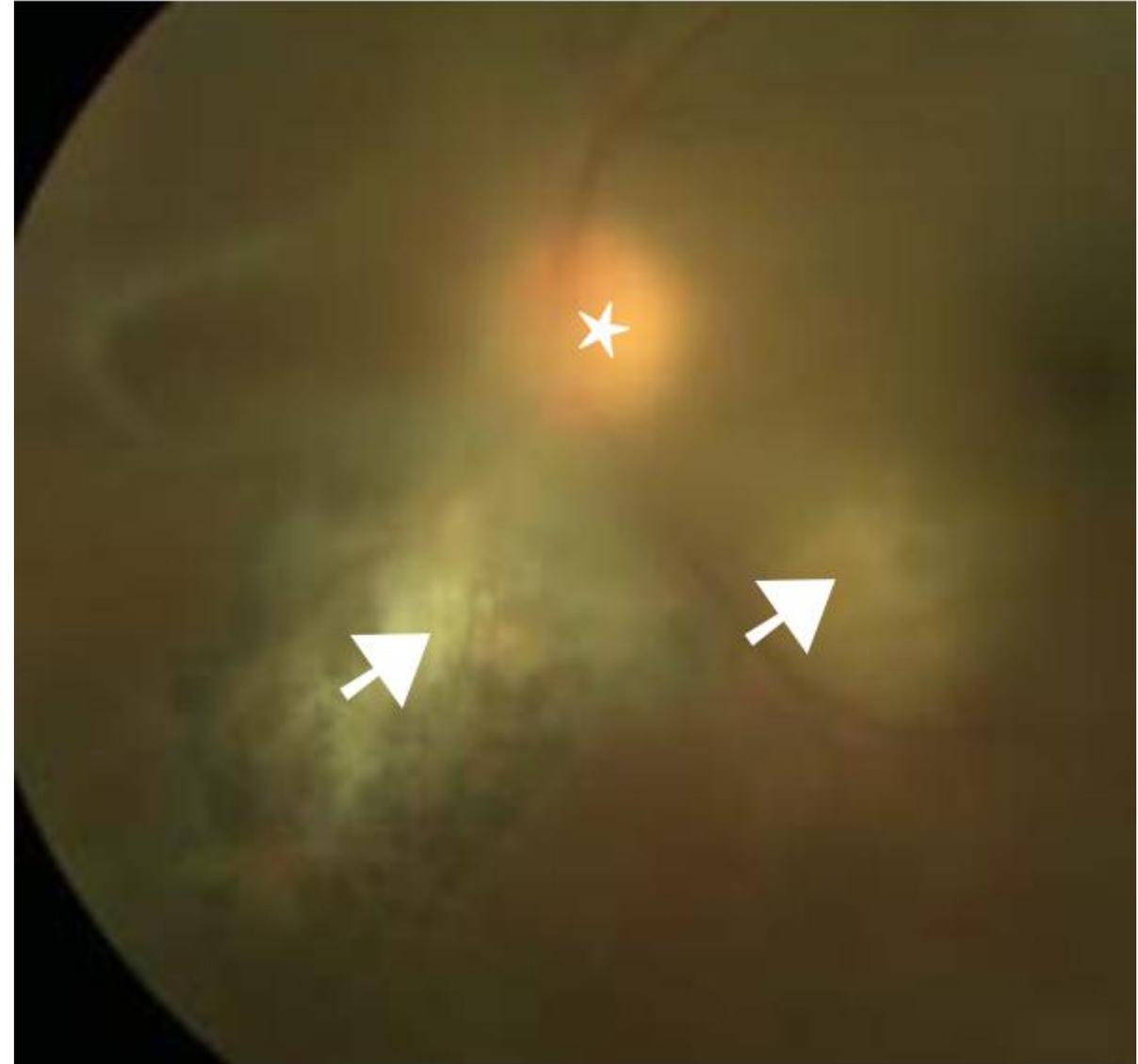
- Lésions périphériques de la rétine produisent essentiellement **des corps flottants** dont le nombre dépend surtout de la taille de la lésion.
- Ces corps flottants sont des débris libérés dans le vitré par l'inflammation, en particulier par rupture des vaisseaux sanguins.
- Lorsque l'inflammation cesse, la quantité de débris diminue, mais une opacité relative du vitré demeure.



Fond d'œil montrant la lésion blanchâtre nécrosante focale typique de la macula avec une inflammation vitréenne dense

Deux lésions inactives (↗) près de la papille du nerf optique (*), l'une d'entre elles est plus large, plus pigmentée et l'autre est près du centre de la rétine.

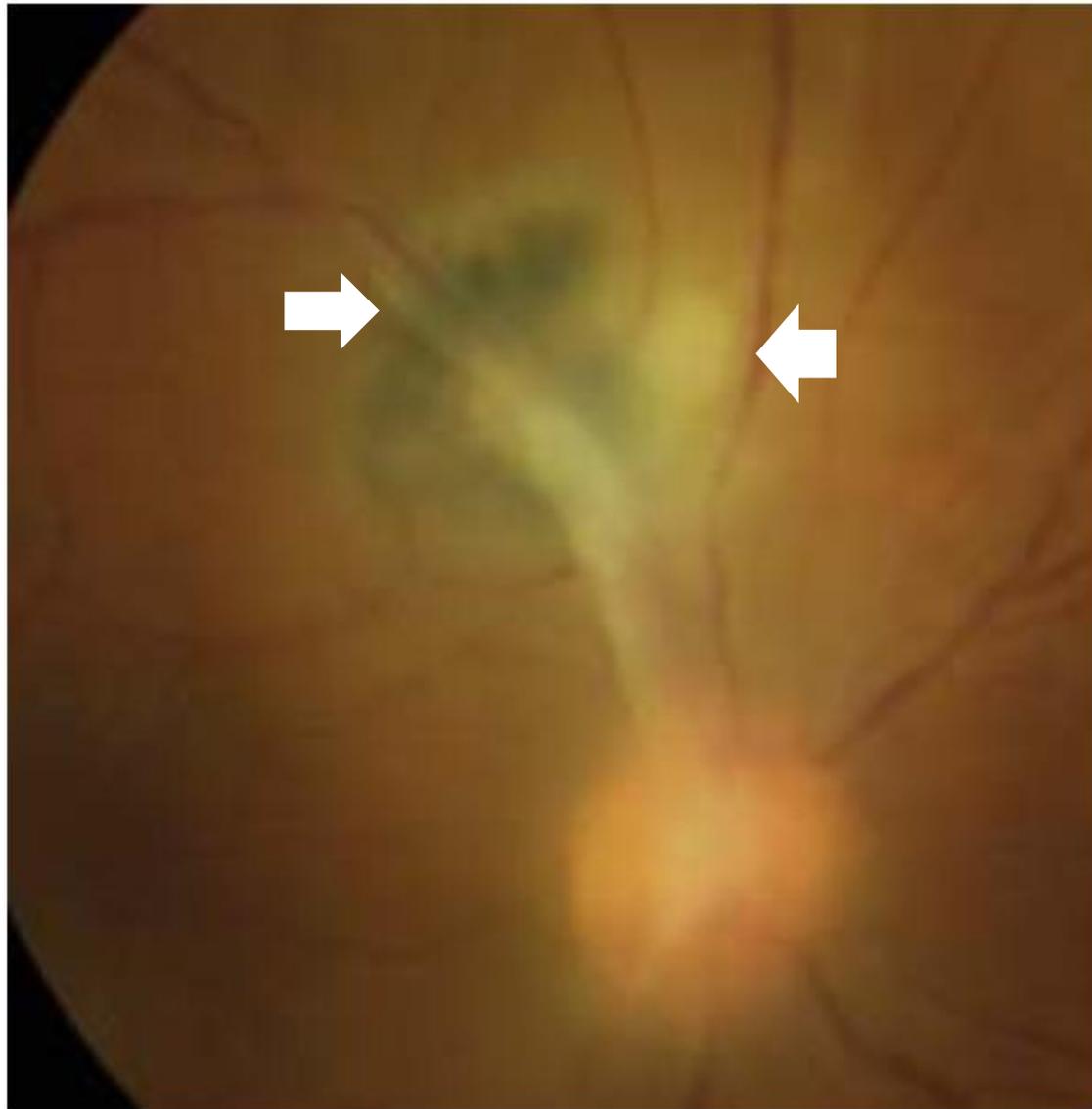
Le vitré n'est pas clair, provoquant une vision floue.



- L'inflammation affectant **la partie antérieure** de l'œil: rougeur, douleur et sensibilité à la lumière, est un phénomène secondaire associé à l'atteinte postérieure.
- Elle requiert un traitement spécifique par des collyres et elle s'améliore lorsque la maladie est contrôlée.



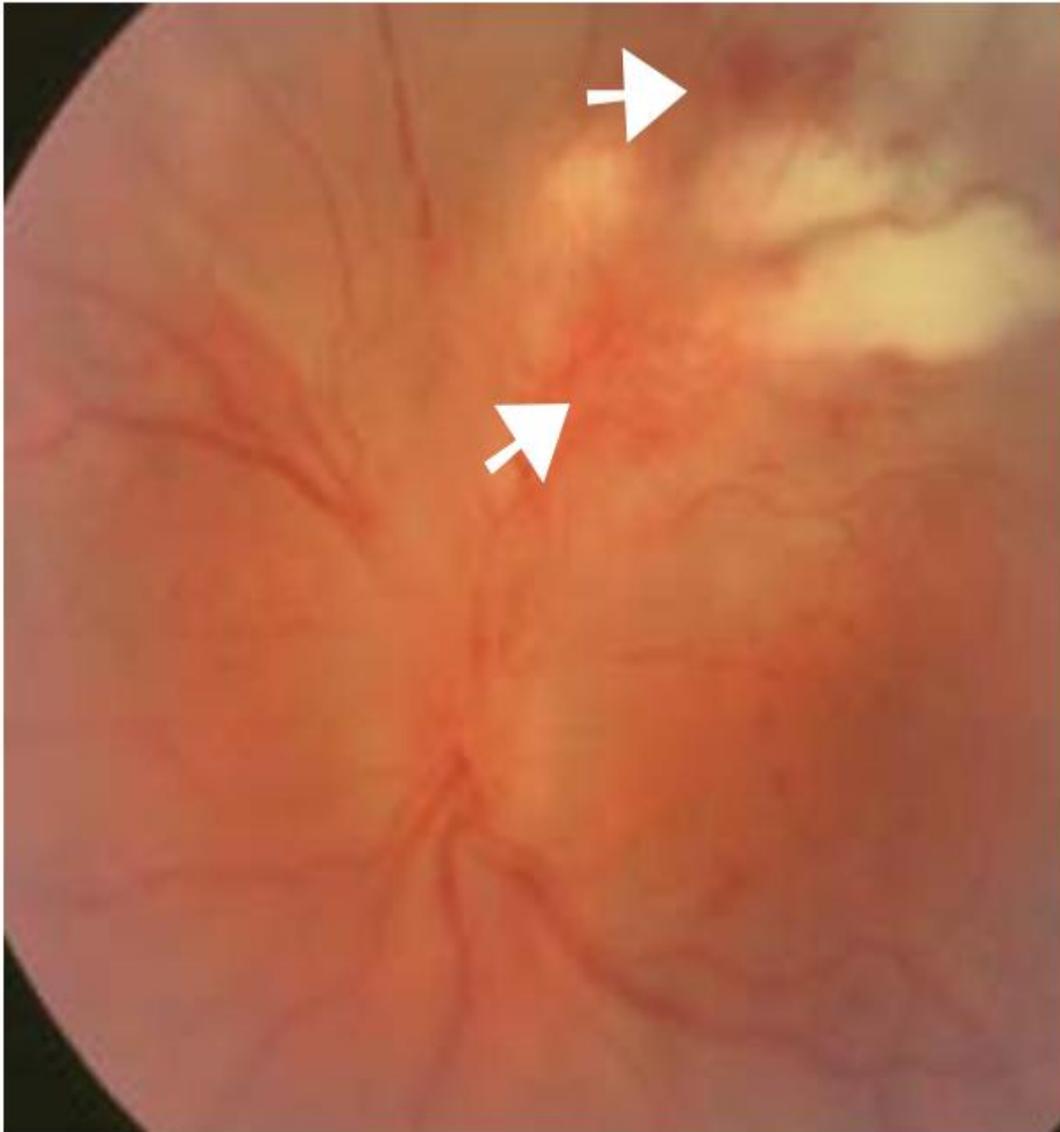
- Si un examen histologique des lésions est réalisé, seront objectivés à la fois
 - des tachyzoïtes
 - des kystes tissulaires dans les zones de nécrose rétinienne ainsi que dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien.
- Les parasites peuvent occasionnellement être trouvés dans la choroïde et le vitré
- Le nerf optique peut également être infecté



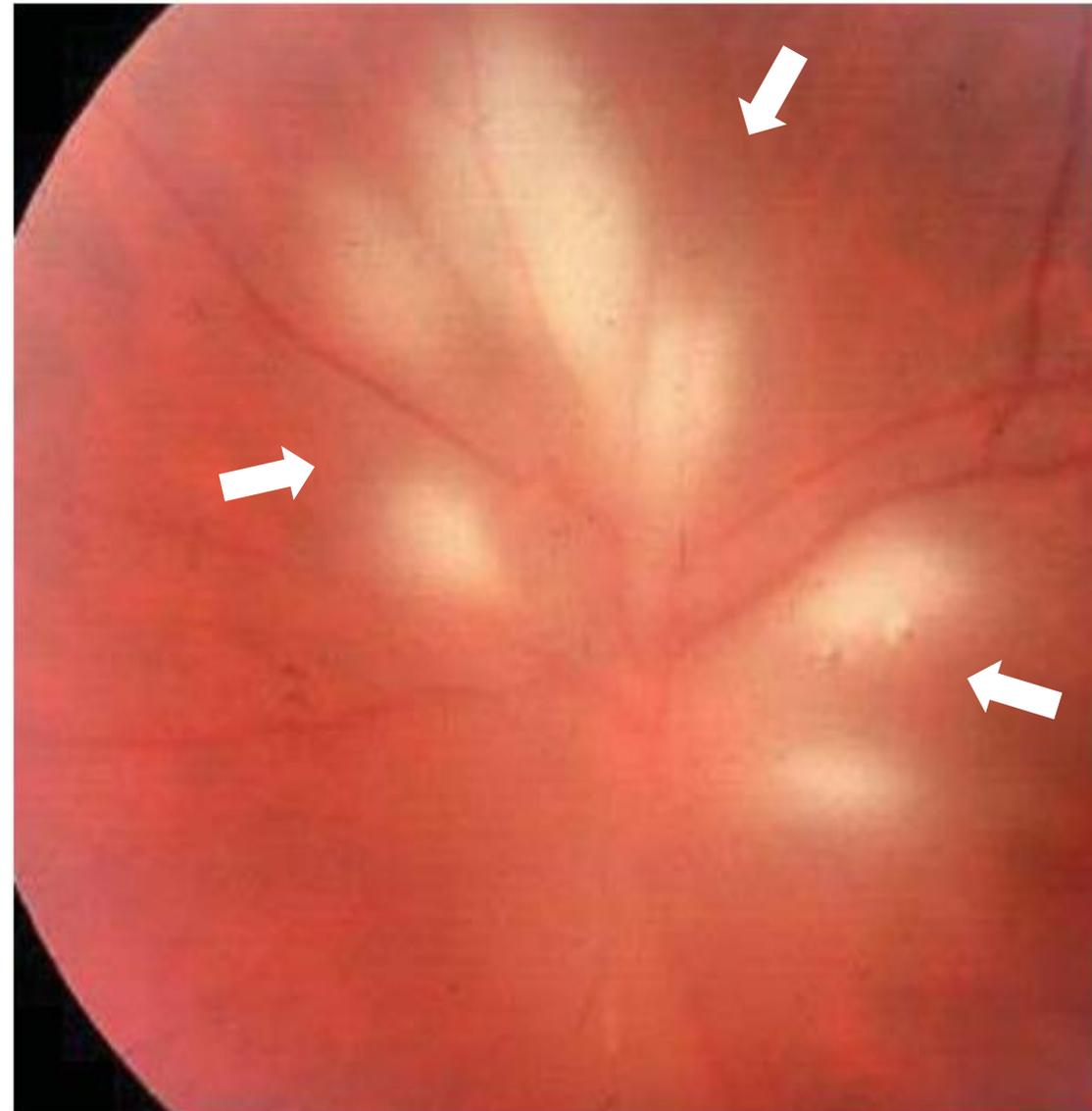
Récidive typique avec une nouvelle lésion (en blanc) adjacente à une lésion ancienne pigmentée (en noir).



Grande cicatrice centrale. La rétine a été totalement détruite et la partie blanche visible est la sclère (paroi extérieure de l'œil).



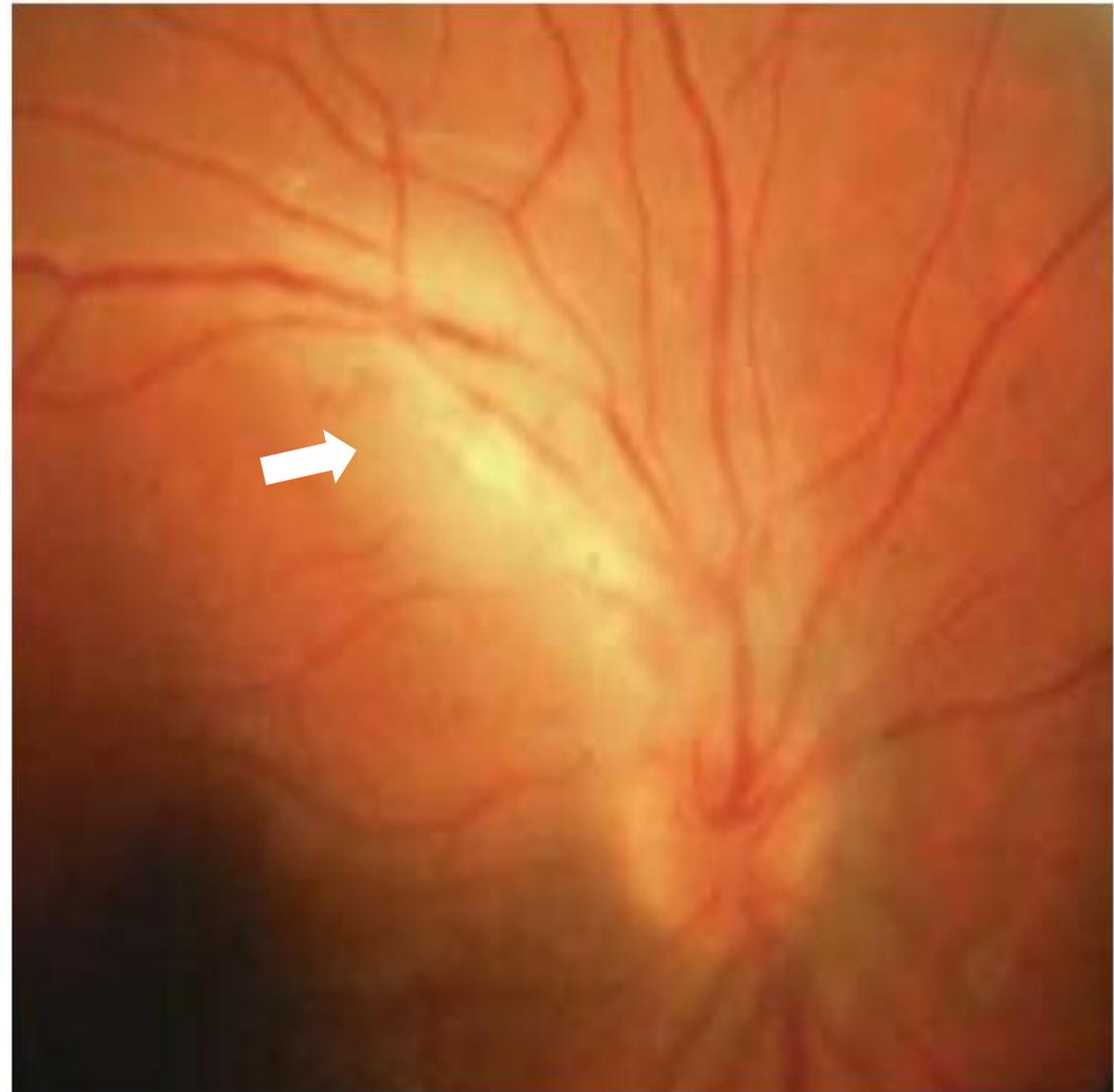
PVVH présentant une toxoplasmose oculaire et ayant développé une néovascularisation ↗.



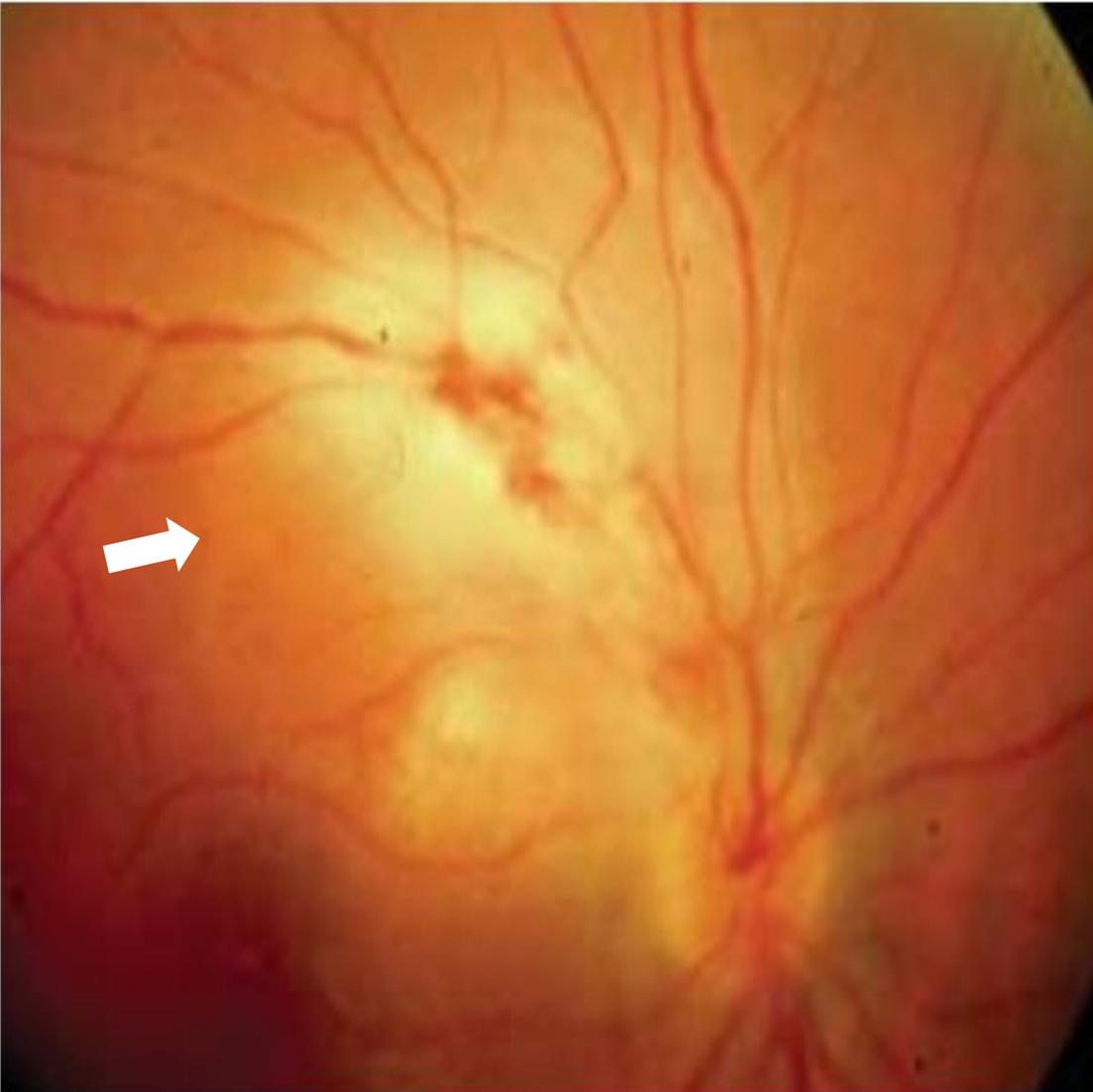
PVVH ayant de multiples lésions toxoplasmiques actives.



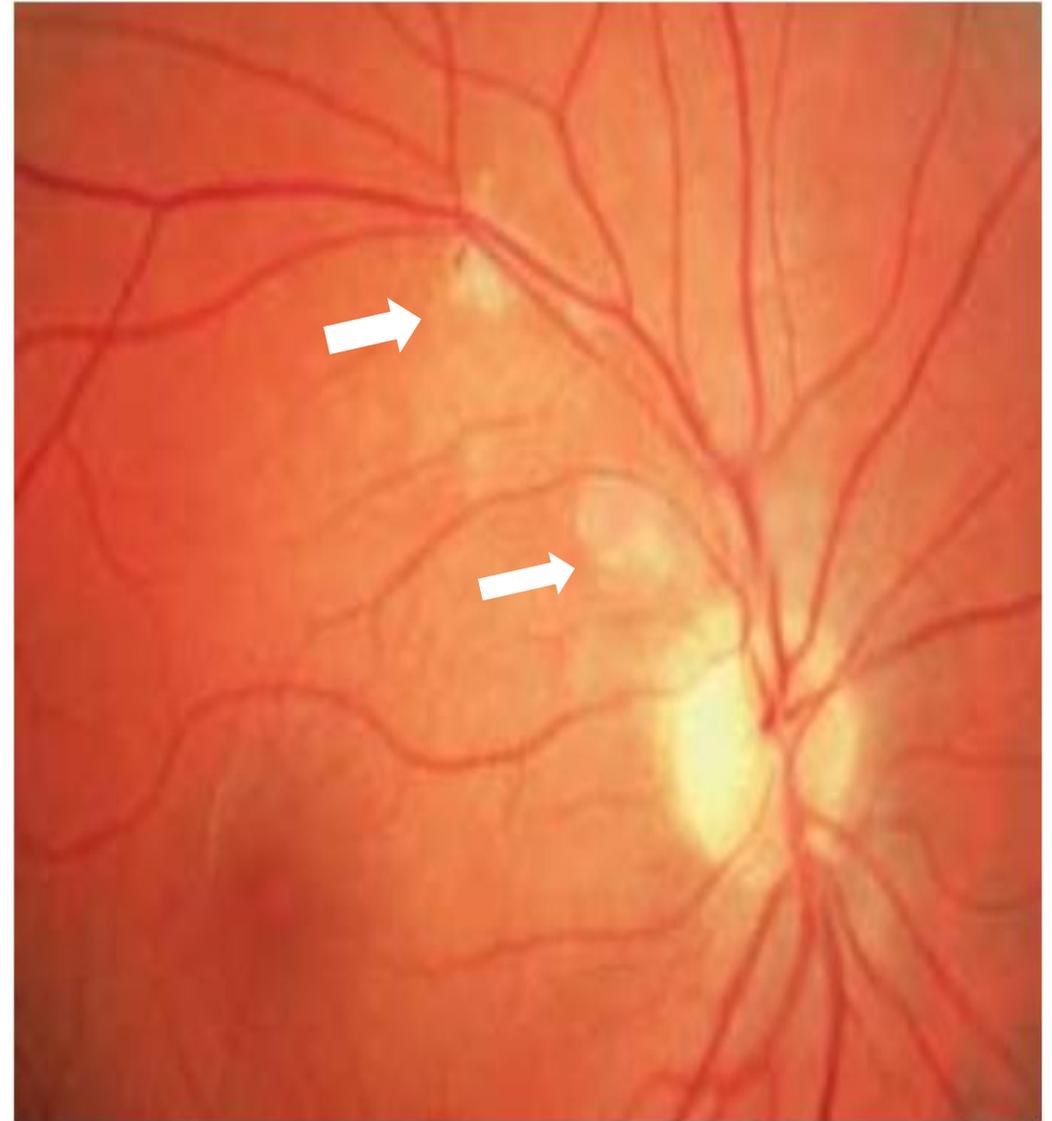
Lésion toxoplasmique de la rétine
avant traitement



La même lésion, 3 semaines après le
début du traitement



Lésion toxoplasmique de la rétine avant traitement



La même lésion, après 6 semaines de traitement

Take home messages

- La TO: **2^{ème} localisation** après la localisation cérébrale
- Complication la plus grave: **cécité** lorsque les cicatrices se forment au niveau de la macula
- Le diagnostic repose sur l'examen ophtalmologique et la mise en évidence du parasite **par PCR et/ou charge immunitaires comparatives (sérum/HA)**
- Traitement: rejoint celui de la toxoplasmose cérébrale (+/- ttt local)

Merci