

## LA TOXOPLASMOSE CEREBRALE AU COURS DU SIDA EN TUNISIE : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES.

### CEREBRAL TOXOPLASMOSIS DURING AIDS IN TUNISIA : EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS.

B. KILANI<sup>1</sup>, M. CHAKROUN<sup>2</sup>, A. LETAÏEF<sup>3</sup>, M. BEN JEMAA<sup>4</sup>, I. MAALLOUL<sup>4</sup>, N. BOUZOUAÏA<sup>2</sup>, T.B. CHAABANE<sup>1</sup> et Groupe d'étude sur la toxoplasmose au cours du SIDA

1- Service des Maladies Infectieuses, Hôpital la Rabta - Tunis

2- Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Fattouma Bourguiba - Monastir

3- Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Farhat Hached - Sousse

4- Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Hédi Chaker - Sfax

#### Correspondance :

Pr. Badreddine Kilani  
Service des Maladies Infectieuses  
Hôpital la Rabta - Tunis

Tel/Fax : 0021671578822  
E-mail : [badreddine.kilani@rns.tn](mailto:badreddine.kilani@rns.tn)

#### Résumé

**Introduction :** La toxoplasmose cérébrale (TC) est une parasitose fréquente et grave au cours de l'infection par le VIH. Elle constitue la première infection opportuniste du système nerveux central au cours du SIDA.

**But du travail :** Etudier les données épidémiologiques et cliniques et discuter la stratégie thérapeutique au cours de cette infection.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée dans 4 services de Maladies Infectieuses tunisiens du 1<sup>er</sup> Janvier 1985 au 31 Décembre 2004. Les dossiers de malades ayant une TC ont été étudiés afin de dégager les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.

**Résultats :** Au cours de la période d'étude, 78 cas ont été colligés, donnant une incidence de 9,75%. Il s'agit de 65 hommes (83,3%) et de 13 femmes (16,7%). L'âge moyen est de 34,5 ans (18-52 ans). La TC était inaugurale de l'infection à VIH chez 30 patients (38,5%). L'hétérosexualité à partenaires multiples représente le comportement à risque le plus fréquent pour l'infection à VIH (41% des cas). Les manifestations cliniques sont dominées par la céphalée, la fièvre et les signes neurologiques déficitaires. La sérologie de la toxoplasmose a noté la présence d'IgG dans 88,4% des cas. Le taux moyen de lymphocytes CD4 était de 33/mm<sup>3</sup>. Le diagnostic de TC a reposé, dans tous les cas, sur l'imagerie médicale cérébrale (tomodensitométrie et/ou imagerie par résonance magnétique) qui a montré des lésions multiples dans 59% des cas, associées à un œdème cérébral. Le traitement a comporté l'une des deux associations suivantes : pyriméthamine-sulfadiazine ou pyriméthamine-clindamycine, en association à une corticothérapie. L'évolution immédiate a été favorable dans 50% des cas. Trente trois patients (42,3%) sont décédés lors de ce premier épisode.

**Conclusion :** La gravité de la TC au cours du SIDA impose un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique rapide afin d'en améliorer le pronostic. Le dépistage de l'infection à VIH et l'amélioration du statut immunitaire des patients par le traitement antirétroviral, permettrait de diminuer considérablement l'incidence de cette infection opportuniste.

**Mots-clés :** Toxoplasmose cérébrale – SIDA – Tomodensitométrie.

#### Summary

**Introduction :** Cerebral toxoplasmosis (CT) is a severe parasitic disease during HIV infection. It is the most frequent opportunistic infection of central nervous system in AIDS.

**Objectives :** To study epidemiological and clinical data, and to discuss therapeutic strategy during this disease.

**Methods :** This is a multicenter retrospective study from the Tunisian departments of infectious diseases. All medical charts of patients admitted for CT from 1<sup>st</sup> January 1985 to 31<sup>th</sup> December 2004 were reviewed in order to investigate epidemiologic, clinical and therapeutic data.

**Results :** During the study period, 78 cases were collected with an incidence of 9.75%. There were 65 men (83.3%) and 13 women (16.7%), with mean age of 34.5 years (range: 18-52 years). CT was the

first AIDS-defining illness in 30 patients (38.5%). Heterosexuality was the main risk factor for HIV infection (41%). Headache, fever and neurologic disorders were the main clinical signs. Toxoplasmic antibodies (IgG) were found in 88.4%. Median CD4 cell count was at 33/mm<sup>3</sup>. Diagnosis of CT was based on neuro-imaging data (CT-scan and/or magnetic resonance imaging) which shows multiple lesions (59%) associated to cerebral oedema. Pyrimethamine-sulfadiazine or pyrimethamine-clindamycine were the 2 main regimen for treatment, associated in some cases to steroids. Improvement was observed in 50% of cases. Thirty three patients (42.3%) died during the first episode of CT.

**Conclusion :** The severity of CT in AIDS requires early diagnosis and treatment to improve prognosis. Early detection of HIV infection and improvement of immunologic status of patients under antiretroviral treatment are necessary to decrease incidence of this opportunistic infection.

**Key words :** Cerebral toxoplasmosis – AIDS – CT scan .

## INTRODUCTION

La toxoplasmose, anthroponose cosmopolite, est une parasitose bénigne chez l'immunocompétent. Un regain d'intérêt pour cette affection a été observé depuis l'avènement du SIDA. En effet, la localisation cérébrale est la cause la plus fréquente d'infection du système nerveux. Elle survient en Europe dans 7 à 35% des cas de SIDA [1]. Il s'agit pratiquement toujours d'une réactivation d'une toxoplasmose ancienne [2]. C'est une affection grave dont le diagnostic, souvent présomptif, impose la mise en route rapide du traitement curatif [3].

Nous rapportons l'expérience des 4 services des Maladies Infectieuses de Tunisie afin de préciser les circonstances épidémiologiques, les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients suivis pour toxoplasmose cérébrale (TC).

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique portant sur les dossiers de malades hospitalisés pour TC dans les services des Maladies Infectieuses Tunisiennes entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1985 et le 31 Décembre 2004. Les critères diagnostiques d'inclusion ont été :

- Une infection due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) confirmée par 2 tests immuno-enzymatiques et par western-blot.
  - Une symptomatologie clinique évocatrice : fièvre, signes d'hypertension intracrânienne (HTIC), déficits neurologiques.
  - Des images tomographiques (TDM) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau très évocatrices de toxoplasmose.
  - L'amélioration clinique, et pour certains, tomographique, sous traitement spécifique.
- Une rechute était définie par la réapparition des signes cliniques et/ou radiologiques après 6 semaines de traitement antitoxoplasmique bien conduit.

## RESULTATS

### 1- Caractéristiques des malades :

Au total, 78 malades âgés en moyenne de 34,5 ans (18 à 52 ans) ont été retenus pour cette étude. Il s'agit de 65 hommes (83,3%) et 13 femmes (16,7%), soit un sex-ratio de 2,1. La fréquence moyenne de la TC au cours de la période d'étude est de 9,75%. Les groupes à risque pour l'infection à VIH étaient dominés par l'hétérosexualité à partenaires multiples (41%) et la toxicomanie intraveineuse (29,5%). L'homo-bisexualité était notée dans 6,4% des cas. Dans 38,5% des cas, la TC était inaugurale de l'infection à VIH. Par contre, elle est survenue chez des malades appartenant à la catégorie C de la classification du CDC dans 39 cas (50%) :

16 tuberculoses dont 5 extrapulmonaires, 13 candidoses, 2 pneumocystoses, 1 candidose oesophagienne, 3 neurocryptococcose, 2 infections à cytomégalovirus, 1 zona et 1 leishmaniose viscérale. Le délai moyen entre l'entrée dans la catégorie C et la survenue de TC pour ces malades était de 12,7 mois.

### 2- Manifestations cliniques :

La céphalée et la fièvre constituent les signes fonctionnels les plus fréquents, notés respectivement dans 83,3 et 68% des cas. L'atteinte neurologique focalisée était la manifestation neurologique la plus fréquente (57,7%) responsable de syndromes déficitaires complets ou partiels : hémiparésie (42,3%), hémiplégie (18%), monoparésie (17,3%) et atteinte des nerfs crâniens (32,1%). Les troubles de la conscience, allant de la simple obnubilation au coma profond, étaient mis en évidence chez 34 patients (43,6%). Des crises convulsives généralisées ou partielles de type Bravais Jacksoniennes ont précédé ou accompagné les déficits focalisés dans 36,5 % des cas. Il faut noter que le syndrome méningé n'a été noté que chez 9 malades (17,3%). Chez 5 malades (6,4%), une chorioretinite toxoplasmique était associée à la TC. Le délai moyen entre les premiers signes cliniques et le diagnostic de toxoplasmose était de 17 jours (extrêmes : 0 - 60 jours). Les principaux signes cliniques sont résumés dans le tableau I.

**Tableau I : Les signes cliniques du premier épisode de Toxoplasmose cérébrale**

Signes cliniques	Nombre	%
Céphalée	65	83,3
Fièvre	53	68
Trouble de la conscience	34	43,6
Hémi-parésie	33	42,3
Hémiplégie	14	18
Atteinte des paires crâniennes	25	32,1
Syndrome cérébelleux	10	12,8

**3- Manifestations biologiques :**

La sérologie toxoplasmique (réaction d'immunofluorescence indirecte) était positive chez la majorité des patients. En effet, 69 malades (88,4%) avaient des taux d'IgG supérieurs à 50 UI et 9 malades (11,6%) avaient une sérologie négative. Aucun cas de séroconversion n'a été observé. Une ponction lombaire était réalisée chez seulement 15 malades. Le LCR était normal dans 11 cas (73,3%). Une hyperalbuminorachie était notée dans 4 cas ; la glycorachie était constamment normale. La sérologie de la toxoplasmose dans le LCR était pratiquée dans 9 cas et a noté la présence d'IgG dans 7 cas. Au cours de la phase initiale de la neurotoxoplasmose, le taux de lymphocytes CD4, connu chez 60 malades, était < 100/mm<sup>3</sup> chez 54 (90%). La détermination de la charge virale plasmatique, d'introduction récente dans nos laboratoires et réalisée uniquement chez 17 malades (21,8%), était supérieure à 50 000 copies /ml dans tous les cas.

**4- Signes radiologiques :**

Tous les malades avaient bénéficié d'une tomодensitométrie (TDM) cérébrale initiale dans les 24 heures suivant l'hospitalisation. Sept malades (8,9%) avaient bénéficié d'une TDM suivie d'une IRM. Un contrôle tomодensitométrique était réalisé à la 3<sup>ème</sup> semaine et/ou en fin de traitement en fonction de l'évolution clinique. Les images pathologiques observées étaient uniques dans 32 cas (41%) ; l'image la plus souvent observée (78,4% des cas) était une hypodensité centrale avec rehaussement périphérique réalisant un aspect en cocarde. Une hypodensité entourant cette image et correspondant à l'œdème périlésionnel, exerçant dans certains cas un effet de masse, était notée dans 64 cas (82%) (figure 1). Les images étaient unilatérales dans 47% des cas, et touchaient les hémisphères cérébraux (localisation cortico-sous corticale) dans 70,6% des cas. Toutefois, les lésions peuvent être bilatérales (figure 2). Les signes tomодensitométriques sont résumés dans le tableau II.

L'IRM avait noté des lésions multiples dans 4 cas, sous forme d'hyposignal en séquence pondérée T1 (SPT1) prenant le gadolinium en périphérie (figure3).

Ces lésions étaient hyperintenses en séquence pondérée T2 (SPT2) (figure 4). Les lésions étaient hémisphériques dans 5 cas, et siégeaient au niveau de la fosse postérieure dans les 2 autres cas (figure 5).

L'IRM avait permis de noter des lésions multiples chez 3 malades, alors que le scanner cérébral avait conclu à l'existence d'une lésion unique. Toutefois, L'IRM et la TDM étaient concordantes pour les quatre autres malades.



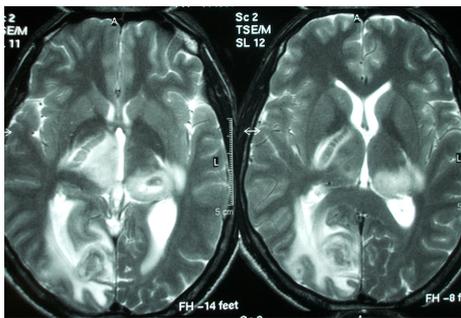
**Figure 1 : Coupe TDM après injection de produit de contraste : lésion en cocarde frontale gauche avec œdème périlésionnel et effet de masse sur la corne antérieure.**



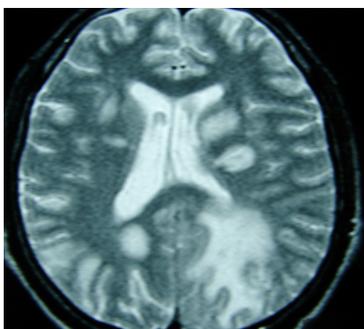
**Figure 2 : Coupe TDM après injection de produit de contraste : multiples lésions hypodenses bilatérales avec réhaussement en cocarde des lésions, oedème périlésionnel et effet de masse sur le système ventriculaire.**

**Tableau II : Les signes tomодensitométriques**

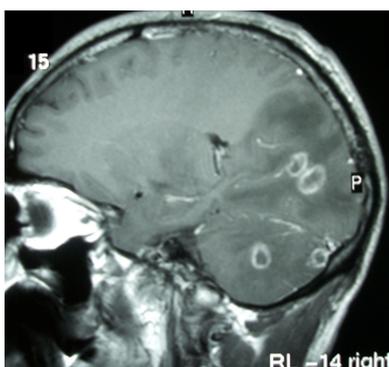
Signes tomодensitométriques		Nombre	%
Nombre de lésions	Unique	32	41
	Multiple	46	59
Localisation des lésions	Unilatérale	37	47
	Bilatérale	41	53
	Cortico-sous corticale	53	67,9
Aspect	Noyaux gris (à proximité)	6	7,7
	Hypodense avec rehaussement périphérique	67	85,9
	Hypodense avec prise de contraste nodulaire	11	14,1
Œdème cérébral	avec effet de masse	64	82



**Figure 3 : Coupe IRM montrant des lésions multiples sous forme d'hyposignal en séquence pondérée T1 (SPT1) prenant le gadolinium en périphérie.**



**Figure 4 : Coupe IRM sagittale en T1 après injection de gadolinium : multiples lésions hypointenses avec rehaussement en cocarde situées dans la fosse postérieure avec œdème périlésionnel.**



**Figure 5. Coupe IRM en T2 : multiples lésions nodulaires hyperintenses périventriculaires avec œdème périlésionnel.**

#### 5- Traitement :

Le traitement d'attaque était l'association pyriméthamine – sulfadiazine chez 60 malades (76,9%). La pyriméthamine était utilisée à la

posologie de 100 mg par jour pendant les 2 premiers jours, puis 50 mg/j les jours suivants. La sulfadiazine était prescrite à la dose de 3 à 6 g/jour. Vingt neuf malades (36,8%) avaient présenté des effets indésirables : hématologiques dans 43,5% des cas (neutropénie, thrombopénie ou pancytopenie) ou cutanés dans 14,8% des cas, à type d'érythrodermie, d'urticaire ou de syndrome de Lyell (1 cas) motivant l'arrêt de la sulfadiazine et son remplacement par la clindamycine.

L'association pyriméthamine-clindamycine était utilisée en première intention chez 13 malades (16,7% des cas). La clindamycine était utilisée à la dose de 2,4 g/j par voie intraveineuse ; 6 des 13 malades avaient présenté des effets indésirables hématologiques (3 cas) ou digestifs (3 cas). Huit malades avaient dû arrêter momentanément le traitement d'attaque devant l'importance des effets indésirables pour le reprendre ultérieurement à doses réduites. Un malade était traité par primaquine-clindamycine par manque de pyriméthamine et de sulfadiazine. Les traitements associés avaient comporté l'adjonction systématique de l'acide folinique (10 à 50 mg/j) en cas d'association pyriméthamine-sulfadiazine. Une corticothérapie pour lutter contre l'œdème cérébral était utilisée chez 69 malades (88,5%). La durée moyenne du traitement d'attaque était de 32 jours (extrêmes : 1-56 jours). Chez 33 malades (42,3%), l'évolution était défavorable et le décès était survenu au cours du traitement d'attaque, surtout au cours des deux premières semaines (55% des cas). Trente neuf malades (50%) avaient eu une rémission. Celle-ci était complète chez 33 d'entre eux (42,4%) avec disparition des signes cliniques et tomodensitométriques. La rémission était incomplète pour 6 malades (7,6%) avec persistance de séquelles cliniques à type de dysarthrie, paralysie faciale et troubles moteurs.

Le traitement d'entretien (pyriméthamine 50 mg/j, associée ou non à la sulfadiazine, 2 à 3 g/j) était administré chez 45 malades. Dix sept malades avaient présenté une rechute survenue en moyenne 8,4 mois après le premier épisode, en raison notamment d'une mauvaise observance thérapeutique, ou suite à l'arrêt de la prophylaxie devant des effets indésirables majeurs. Quinze malades étaient décédés après cette rechute et 2 sont encore suivis. Parmi les 22 malades qui n'avaient pas rechuté, un était décédé d'une pneumocystose et huit étaient perdus de vue. Au total, 13 malades (16,7%) étaient encore régulièrement suivis et reçoivent une trithérapie antirétrovirale.

#### DISCUSSION

La toxoplasmose cérébrale est une parasitose qui touche les patients infectés par le VIH ayant un

déficit immunitaire profond. En effet, les facteurs de risque de survenue de cette infection sont : un taux de lymphocytes CD4  $< 100 /\text{mm}^3$  [35-36], l'absence de prophylaxie primaire par le cotrimoxazole [8] et les patients ayant des anticorps anti-*Toxoplasma gondii* dans le sang [5, 21] suggérant la réactivation d'une toxoplasmose ancienne. La prévalence de ces anticorps augmente avec l'âge et varie selon les pays. Un âge  $\geq 50$  ans a été incriminé comme facteur de risque de survenue d'une toxoplasmose cérébrale chez des femmes infectées par le VIH aux Etats-Unis [7]. Les études réalisées avant l'ère de la trithérapie suggèrent une incidence de la toxoplasmose variant de 5 à 47% [6] ; elle est de 14% dans notre étude. Le sex-ratio hommes - femmes (3,7 : 1) est comparable à celui retrouvé dans d'autres études [2, 16, 23]. Nous avons également retrouvé tous les facteurs de risque d'infection par le VIH avec une répartition similaire [23, 26, 36].

Au plan clinique, le début est typiquement progressif sur plusieurs semaines. La fièvre, qui constitue souvent un mode de révélation, est retrouvée à des taux différents allant de 42 % [18] à 70 % [11] ; nous l'avons retrouvée dans 67,3% des cas. De même, les céphalées sont inconstantes et trouvées dans les séries à des taux variables, de 46,5% [2] à 73% [18]. Elles ont cependant le mérite d'attirer l'attention sur l'atteinte du système nerveux central d'autant qu'existent souvent des signes neurologiques associés. En effet, le syndrome déficitaire complet ou incomplet traduisant une atteinte focalisée est fréquent au moment du diagnostic. En effet, il est présent dans 39% [23] à 61,6% [2] des cas. Les troubles de la conscience ainsi que les convulsions, traduisant une atteinte encéphalitique sont rencontrés de façon hétérogène selon les études et varient de 18 à 44% [6, 11, 23]. Le syndrome méningé est rarement retrouvé. Exceptionnellement, un syndrome hémichorée - hémiballisme secondaire à la localisation de l'abcès au niveau du noyau sous-thalamique controlatéral a été rapporté [33]. Au plan biologique, si l'étude des anticorps spécifiques sériques antitoxoplasmiques apparaît décevante, la recherche d'une synthèse intrathécale d'IgG spécifiques ne paraît pas non plus un bon indicateur de toxoplasmose cérébrale [4], de même que l'étude cytochimique du LCR car elle est le plus souvent normale. Par contre, la détection du protozoaire dans le LCR par des techniques d'amplification génomique type polymérase chain réaction (PCR) possède une excellente spécificité (96% à 100%) mais une sensibilité autour de 50% [6, 9]. L'étude des sous populations lymphocytaires montre un effondrement des lymphocytes CD4 au moment du diagnostic de toxoplasmose cérébrale.

En effet, dans la plupart des études, le chiffre des lymphocytes CD<sub>4</sub> est inférieur à  $100 \text{ cellules}/\text{mm}^3$  constituant ainsi un facteur de risque important de survenue de toxoplasmose cérébrale [8, 35, 10]. Si le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence des tachyzoïtes au niveau de l'abcès après biopsie cérébrale [22, 27], il faut noter que celle-ci n'est pas réalisée de façon courante car son bénéfice n'est pas démontré [16, 24]. En pratique, le diagnostic repose sur l'imagerie médicale : tomographie et imagerie par résonance magnétique cérébrale, sans et après injection de produit de contraste. Typiquement, les lésions scannographiques sont des hypodensités entourées d'une couronne hyperdense réalisant un aspect en cocarde ; un oedème péri lésionnel entourant cette lésion et à l'origine dans certains cas d'un effet de masse peut s'observer [21, 25, 36]. Ces lésions sont le plus souvent multiples [18, 36] et peuvent prendre d'autres aspects : nodulaires ou hémorragiques [3, 17]. Il faut noter que les divers aspects tomographiques peuvent s'associer. La localisation préférentielle des lésions est cortico-sous-corticale, avec atteinte fréquente des noyaux gris centraux. Lorsque la lésion est unique ou atypique, elle peut poser des problèmes de diagnostic différentiel, notamment avec le lymphome cérébral [19] ou avec des localisations pseudo tumorales d'origine infectieuse (tuberculose, cryptococcose, nocardiose). Dans ces cas, l'IRM, examen plus sensible que la tomographie, pourrait être d'un grand apport. En effet, au cours de la toxoplasmose, elle montre sur les séquences pondérées T1 des lésions en hyposignal se rehaussant en périphérie après injection de gadolinium; sur les séquences pondérées T2, les lésions apparaissent hyperintenses. En outre, l'IRM permet de détecter les lésions de petite taille et permet une meilleure exploration du tronc. Toutefois, dans 10% des cas environ, la toxoplasmose cérébrale est à l'origine d'un tableau d'encéphalite diffuse sans atteinte focale [37]. D'autres techniques d'exploration du système nerveux central comme la tomographie par émission de positron ou la scintigraphie au thallium 201 auraient une bonne sensibilité et spécificité, mais elles nécessitent un équipement lourd et sont onéreuses [6].

Le traitement de la toxoplasmose cérébrale au cours du SIDA reste encore de nos jours présomptif [6, 25]. Le traitement de référence repose sur l'association pyriméthamine-sulfadiazine qui agit en inhibant respectivement la dihydrofolate réductase et la tétrahydrofolate synthétase [3, 26, 36]. L'acide folinique est à utiliser systématiquement pour limiter l'intolérance hématologique à la pyriméthamine. Le taux de réponse clinique varie de 75 à 90% [36, 23, 18, 11].

En cas d'intolérance à la sulfadiazine, l'association pyriméthamine - clindamycine constitue une alternative de choix [11] même si elle semble moins bien tolérée. La durée optimale du traitement reste à déterminer, mais il semble justifié de poursuivre le traitement d'attaque pendant 6 semaines même si une évolution favorable clinique et scanographique peut être obtenue au bout de trois semaines [2, 6, 11], et ceci afin de prévenir les rechutes [20]. Un traitement d'entretien basé sur les mêmes produits à doses réduites est institué après le traitement d'attaque. L'atovaquone, récemment introduite dans l'arsenal thérapeutique, associée à la pyriméthamine ou à la sulfadiazine semble efficace et bien tolérée [12]. D'autres études seront cependant nécessaires afin de définir la place exacte de ces associations dans le traitement de la toxoplasmose. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 <100/mm<sup>3</sup>, une prophylaxie primaire basée sur le cotrimoxazole doit être instituée [30, 34, 31]. Plus récemment, on a montré que chez les patients recevant un traitement antirétroviral et qui ont bien répondu aux plans virologique (négativation de la charge virale) et immunologique (augmentation du taux des lymphocytes CD4 > 200 /ml) de façon prolongée, il est actuellement légitime d'arrêter la prophylaxie primaire et secondaire avec risque de rechutes faible [8, 13, 14], même si une réinfection reste possible [15].

## CONCLUSION

La toxoplasmose cérébrale reste une source de morbidité importante au cours du SIDA. Toutefois, la diminution de son incidence et l'amélioration de son pronostic passent par la mise à disposition de la trithérapie à large échelle, en particulier dans les pays en voie de développement.

## REFERENCES

- Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis* 1988 ; 157 : 1-4.
- Ragnaud JM, Morlat Ph, Dupon M, Lacoste D, Pellegrin JL, Chene G. Toxoplasmose cérébrale au cours du SIDA. 73 observations. *Presse Med* 1993, 22 : 903-8.
- Lepout C, Raffi F, Matheron S, Katlama C, Regnier B, Saimot AG et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine-sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long term continuous therapy. *Am J Med* 1988, 84 : 94-100.
- Bougnoux ME, Nicaise P, Heyer F, Ancelle T, Pinquier JL, Dupouy-Camet J et al. Diagnostic de la toxoplasmose cérébrale chez les sidéens. Valeur de la recherche d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien. *Presse Med* 1990 ; 19 : 1571-3.
- Lepout C, Ambroise-Thomas P, Bazin C, Chêne G, Derouin F, Katlama C et al. Les facteurs de risque de survenue d'une toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le VIH. *Ann Med Int* 1996 ; 147 : 331-2.
- Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 103-15.
- Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the Highly Active Antiretroviral Therapy era. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 1747 -55.
- Joseph P, Calderon MM, Gilman RH, Quispe ML, Cok J, Ticona E et al. Optimization and evaluation of a PCR assay for detecting toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 4499 – 503.
- Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N et al. Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to a university hospital of the southeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop S.Paulo* 2003 ; 45 : 69-74.
- Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N and the ENTA toxoplasmosis - Study group. Pyrimethamine - Clindamycin vs. Pyrimethamine - Sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 268-75.
- Chirgwin K, Hafner R, Lepout C, Remington J, Anderson J, Bosler EM et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 1243-50.
- Zeller V, Truffot C, Agher R, Bossi P, Tubiana R, Caumes E et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 662-7.
- Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, Bickel M, Gerstoft J, Pradier C et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 239-50.
- Ghosh J, Paris L, Ajzenberg D, Carcelain G, Dardé ML, Tubiana R et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a human immunodeficiency virus type 1 – infected patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 112-4.
- Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, Mc Cabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1984 ; 252 : 913-7.
- Debroucker T, Ben Hamida C, Bedos JP, Michou C, Matheron S, Vachon F. Formes hémorragiques de toxoplasmose cérébrale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Med Mal Infect* 1991,21 : 305-8
- Dannemann B, Mc Cutchan JA, Israelski D, Antoniskis D, Lepout C, Luft B et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Int Med* 1992 ; 116 : 33-43.
- Dina TS. Primary central nervous system lymphoma versus toxoplasmosis in AIDS. *Radiology* 1991 ; 179 : 823-8.
- Walckenaer G, Lepout C, Longuet P, Perronne C, Lacassin F, Vildé JL. Rechutes de toxoplasmose cérébrale chez 15 malades atteints de SIDA. *Ann Med Interne* 1994 ; 1435 : 181-4.
- Wong B, Gold JWM, Brown AE, Lange M, Fried R, Grieco M et al. Central nervous system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann Int Med* 1984 ; 100 : 36-42.
- Zimmer C, Märcheuser S, Patt S, Rolfs A, Gottschalk J, Weigel K et al. Stereotactic brain biopsy in AIDS. *J Neurol* 1992 ; 239 : 394-400.
- Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1992 ; 327 : 1643-8.
- Tuazon CU. Toxoplasmosis in AIDS patients. *J Antimicrob Chemother* 1989 ; 23, suppl.A : 77 -82.
- Cohn JA, Mc Meeking A, Cohen W, Jacobs J, Holzman RS. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989 ; 86 : 521-7.

- 25- Haverkos HW and the TE study group. Assessment of therapy for toxoplasma encephalitis. *Am J Med* 1987 ; 82 : 907-13.
- 26- Bishburg E, Eng RHK, Slim J, Perez G, Johnson E. Brain lesions in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 941-3.
- 27- Matthiessen L, Marche C, Labrousse F, Trophime D, Fontaine C, Vedrenne C. Etude neuropathologique de l'encéphale de 174 patients morts du SIDA dans un hôpital parisien, de 1982 à 1988. *Ann Med Interne* 1992 ; 143 : 43-9.
- 28- Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriott DJ, Harkness JL, Penny R et al. Low dose Trimethoprim- Sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 106 –11.
- 29- Richards FO, Kovacs JA , Luft BJ. Preventing toxoplasmic encephalitis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21(suppl1) : S 49-56.
- 30- Girard PM, Landman R, Gandebout C, Olivares R, Saimot AG, Jelazko P et al. Dapsone - Pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1514-20.
- 31- Gastaut JL, Nicoli F, Somma – Mauvais H, Bartolomei F, Dalecky A, Bruzzo M et al. Hémichorée-hémiballisme et toxoplasmosis au cours du SIDA . *Rev Neurol* 1992 ; 148 : 785-8.
- 32- Masur h, Kaplan JE, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV- infected persons – 2002 : recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 435-77.
- 33- Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, Meyer L, HEMOCO and SEROCO study groups. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients : 1988 –1995. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 575-81.
- 34- Luft B, Hafner R, Korzun A, Lepout C, Antoniskis D, Bosler EM, David Bourland D, Uttamchandani R, Fuhrer J, Jacobson J, Morlat P, Vildé JL, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 995-1000.
- 35- Luft B, Remington J. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992 ; 15 : 211-22.