

Toxoplasmose oculaire : les bons réflexes

Emmanuelle Delair

La toxoplasmose oculaire est la cause la plus fréquente d'inflammation du segment postérieur d'origine infectieuse. Son diagnostic est le plus souvent présumé face à des lésions chorioretiniennes évocatrices. L'origine de l'infection peut être congénitale ou acquise. La prise en charge thérapeutique dépend essentiellement de la localisation du foyer et ne doit pas négliger l'éventuelle toxicité des molécules antiparasitaires.

Le diagnostic de toxoplasmose oculaire est essentiellement clinique

La manifestation ophtalmologique la plus typique correspond à un foyer actif de chorioretinite situé à proximité d'un foyer cicatriciel plus ancien. Mais il existe de multiples autres formes cliniques moins caractéristiques, face auxquelles le recours à la ponction de chambre antérieure peut s'avérer utile en cas de doute diagnostique.

Présentation clinique des formes typiques

Signes fonctionnels : ils varient en fonction de la localisation du foyer et du degré d'inflammation. Un foyer périphérique peut ne donner aucun signe fonctionnel si l'inflammation est mineure, entraîner la perception de myodésopsies liées à une hyalite modérée ou provoquer une réelle baisse d'acuité visuelle en cas d'inflammation importante. Un foyer maculaire peut être responsable d'une baisse d'acuité visuelle majeure, parfois irréversible.

Uvéite antérieure : l'inflammation du segment antérieur, par contiguïté à partir du segment postérieur, est variable. Elle peut être absente ou se manifester bruyamment, le plus souvent sous forme granulomateuse avec des précipités rétrodesmétiques en «graisse de mouton». Une hypertension oculaire est parfois associée.

Hyalite : l'inflammation vitrénne peut être d'intensité variable et prédomine en regard du foyer. Une hyalite intense et prolongée peut induire la formation d'une membrane épitréiniennne ou entraîner des tractions vitréo-rétiniennes avec risque secondaire de décollement de rétine tractionnel.

Examen du fond d'œil : la lésion la plus typique se présente sous la forme d'un foyer de chorioretinite blanchâtre, profond, à bords flous, le plus souvent satellite d'une ancienne lésion cicatricielle pigmentée ou atrophique (figure 1). Des vascularites sont fréquemment

Épidémiologie de la toxoplasmose oculaire

Toxoplasma gondii est un protozoaire, parasite intracellulaire, qui existe sous trois formes évolutives : tachyzoïtes ou formes libres, bradyzoïtes contenus dans les kystes et oocystes.

La contamination des hôtes s'effectue par ingestion de viandes mal cuites contenant des kystes, d'aliments mal lavés ou d'eau contaminée par des oocystes.

La séroprévalence de la toxoplasmose chez l'Homme varie considérablement d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre, en partie en raison des différentes habitudes alimentaires. En France, elle est évaluée à 51,7 % (variant de 35 à 75 % selon les régions). Le risque d'atteinte oculaire n'est pas parfaitement connu, mais sa prévalence est estimée à 2 %.

Il existe différentes souches de *Toxoplasma gondii*, identifiées selon des techniques de biologie moléculaire et classées en souches virulentes (type I) et peu virulentes (types II et III).

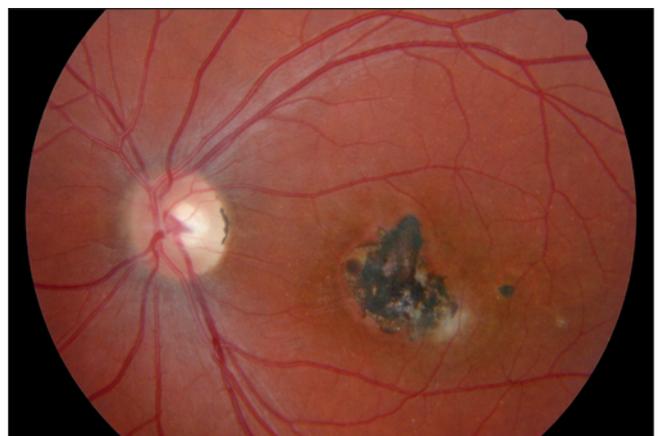


Figure 1. Foyer actif de chorioretinite toxoplasmique présumée situé en temporal inférieur d'un foyer cicatriciel maculaire.

Service d'ophtalmologie du Pr Antoine Brezin, hôpital Cochin, Paris

présentes à proximité du foyer, ou parfois même à distance en cas d'inflammation importante (figure 2), ainsi que des hémorragies rétinienne.



Figure 2. Chorioretinite toxoplasmique du pôle postérieur. À noter, la présence de vascularites à proximité mais également à distance du foyer actif.

Angiographie : elle n'est pas indispensable, mais peut apporter des éléments diagnostiques supplémentaires, non négligeables en cas de foyer du pôle postérieur. Les lésions actives se manifestent par un effet masque aux temps précoces, suivi par une hyperfluorescence des bords du foyer qui progresse de façon centripète au cours de la séquence angiographique (figure 3). Une papillite est souvent associée, et les vascularites mieux mises en évidence sous forme d'une hyperfluorescence des parois

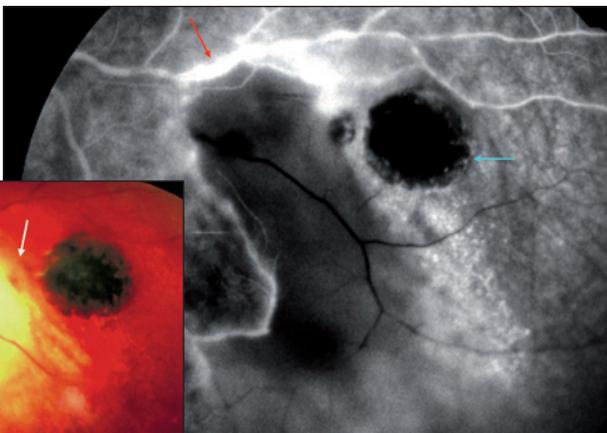


Figure 3. Foyer actif de chorioretinite toxoplasmique à proximité d'un foyer cicatriciel. À noter une hémorragie sur le bord du foyer actif (flèche blanche). En angiographie, le foyer cicatriciel (flèche bleue) reste hypofluorescent tout au long de la séquence (effet masque). Au niveau du foyer actif (flèche rouge), il existe une hypofluorescence aux temps précoces, accompagnée d'une hyperfluorescence des bords du foyer, qui progresse de façon centripète.

vasculaires. Un œdème maculaire cystoïde peut être présent en cas d'inflammation majeure. Les lésions cicatricielles pigmentées sont responsables d'un effet masque persistant aux temps tardifs, parfois entourées d'un liseré hyperfluorescent.

OCT : non indispensable, il permet néanmoins de déceler des complications telles qu'un œdème maculaire, un décollement séreux rétinien (figure 4) ou une néovascularisation choroïdienne, sans avoir à effectuer une nouvelle angiographie.

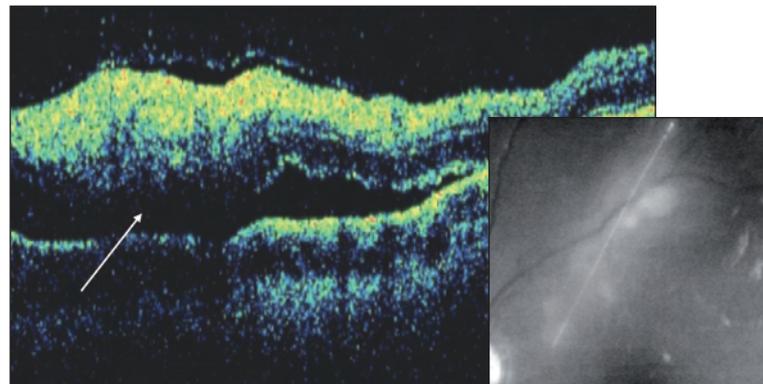


Figure 4. Décollement séreux rétinien (flèche blanche) visible en OCT, non détecté par l'angiographie.

Mais des formes atypiques ou compliquées peuvent survenir

Neuropathie optique : le diagnostic n'est pas évident et doit être évoqué en présence d'une lésion blanchâtre située sur la papille en présence d'une hyalite. Les lésions juxtapapillaires (figure 5) se traduisent sur le champ visuel par un scotome de Jensen, en « doigt de gant » vers la tâche aveugle.



Figure 5. Foyer de chorioretinite d'origine toxoplasmique présumée juxtapapillaire.

Dossier

Néovascularisation : une néovascularisation choroïdienne peut se développer au niveau d'un foyer actif. L'angiographie au vert d'indocyanine est alors indiquée afin de mieux visualiser ces néovaisseaux et d'en suivre l'évolution. Dans certains cas, ils régressent spontanément après la phase inflammatoire.

Occlusions vasculaires rétinienne : des occlusions artérielles ou veineuses peuvent survenir. Les territoires d'ischémie mis en évidence par l'angiographie devront être photocoagulés.

Membranes épitréiniennes : une hyalite prolongée et intense peut entraîner la formation d'une membrane épitréinienne, pouvant se compliquer d'œdème maculaire cystoïde justifiant une intervention chirurgicale à distance de la phase inflammatoire.

Décollement séreux rétinien : le décollement séreux rétinien (DSR) est essentiellement une complication de

foyers plus profonds que dans la forme typique et s'accompagne d'une hyalite discrète (*figures 6 et 7*). Il est confirmé par l'angiographie et se traduit par un effet masque aux temps précoces avec remplissage progressif hyperfluorescent à limites nettes. L'OCT est utile pour suivre la réapplication du DSR.

Avec des particularités chez les sujets âgés ou immunodéprimés

Sujet âgé : les patients âgés infectés par le toxoplasme semblent présenter une atteinte ophtalmologique plus fréquente et plus sévère que les patients jeunes, probablement en raison d'une baisse d'immunité.

Sujets immunodéprimés : ils présentent des formes graves de toxoplasmose oculaire, avec des foyers nécrotiques, extensifs, parfois bilatéraux. Le traitement antiparasitaire est systématique dans ces cas, quelle que soit la localisation du foyer, et les corticoïdes sont contre-indiqués.

La sérologie est systématique pour un premier diagnostic

Bien que le diagnostic de toxoplasmose oculaire soit essentiellement clinique, en pratique, une sérologie de la toxoplasmose est systématique. En effet, sa négativité élimine le diagnostic de toxoplasmose oculaire. En cas de doute diagnostique face à une forme sévère, une ponction de chambre antérieure couplée à une sérologie peut être utile.

Sang périphérique : l'étude combinée des IgM et IgG permet d'apprécier le caractère ancien ou récent de l'infection. La présence d'IgM permet d'affirmer l'origine acquise de l'infection. En revanche, l'absence d'IgM ne permet pas de conclure quant à l'origine acquise ou congénitale. Seule la preuve d'une séroconversion maternelle au cours de la grossesse démontre l'origine congénitale.

Humeur aqueuse : la charge immunitaire de l'humeur aqueuse est comparée à celle du sang périphérique (*voir l'encadré*).

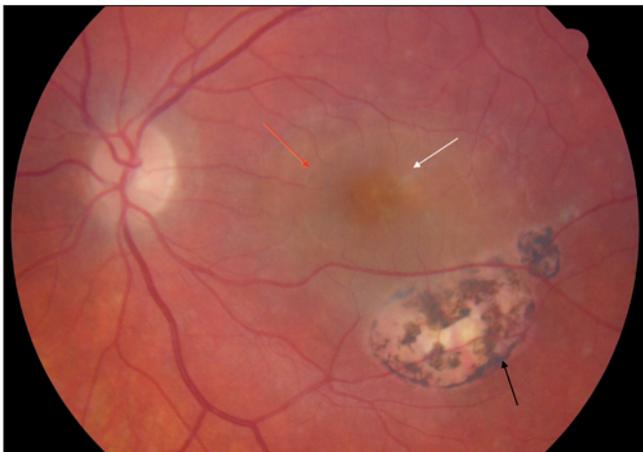
Le coefficient de Desmont

Coefficient de Desmont =

$$\frac{(\text{IgG anti-Toxoplasma} / \text{IgG totales}) \text{ humeur aqueuse}}{(\text{IgG anti-Toxoplasma} / \text{IgG totales}) \text{ sang}}$$

Le coefficient de Desmont reste l'indicateur de référence pour le diagnostic biologique de toxoplasmose oculaire avec une sensibilité de l'ordre de 70 % et une spécificité de 100 %.

Supérieur à 3, il traduit la synthèse locale d'anticorps, témoin de l'infection intraoculaire.



Figures 6. Décollement séreux rétinien (flèche rouge) compliquant un foyer actif de choroïdite toxoplasmique présumée juxtamaculaire (flèche blanche), à distance d'un foyer cicatriciel pigmenté (flèche noire).



Figure 7. Régression du DSR, persistance du foyer actif.

Un test faussement négatif peut se rencontrer en cas de toxoplasmose généralisée avec un taux d'anticorps circulants important, en cas de forte réaction inflammatoire intraoculaire entraînant une rupture de la barrière hémato-aqueuse, ou à la phase précoce de l'inflammation oculaire.

Origine acquise ou congénitale ?

La présentation clinique de l'atteinte oculaire ne fournit aucune preuve sur l'origine acquise ou congénitale de l'infection. Seules les sérologies du patient au moment de la poussée et la notion d'une séroconversion de la mère au moment de la grossesse permettent de trancher entre le caractère acquis ou congénital (figure 8).

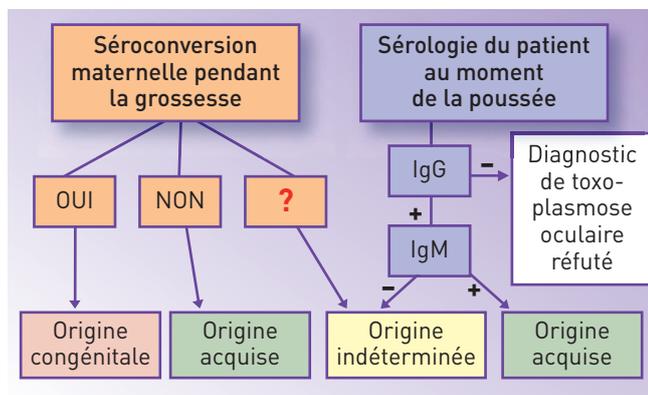


Figure 8. Origine acquise ou congénitale de l'infection.

Il semblerait néanmoins que dans les toxoplasmoses oculaires d'origine acquise, les foyers soient de plus grande taille, l'absence de cicatrices pigmentées plus fréquente et les récidives plus souvent à distance d'anciens foyers cicatriciels.

Les proportions respectives de toxoplasmoses d'origine congénitale ou acquise ne sont pas parfaitement définies. Dans une étude réalisée dans notre service, sur 62 cas de toxoplasmose oculaire présumée, l'origine de l'infection était acquise dans 35,5 % des cas, congénitale dans 8 % et indéterminée dans 56,5 %.

Traitement

D'abord des mesures d'hygiène alimentaire chez les femmes enceintes

Le traitement préventif de la toxoplasmose congénitale repose tout d'abord sur les mesures d'hygiène alimentaire préconisées chez les femmes enceintes non immunisées contre le parasite. En France, il existe un programme de prévention des toxoplasmoses congénitales mis en place depuis 1978, permettant le dépistage des séroconver-

sions maternelles en cours de grossesse et permettant la mise en route d'un traitement précoce en cas de contamination materno-fœtale.

Concernant la toxoplasmose acquise, le respect des mesures d'hygiène et la décontamination de l'eau municipale pourraient limiter le nombre de cas.

Traitement curatif de la toxoplasmose oculaire

Les produits disponibles

- Molécules antiparasitaires : aucune étude randomisée n'a permis de prouver leur efficacité dans la toxoplasmose oculaire. Néanmoins, l'expérience clinique pousse à traiter les cas présentant un risque pour la fonction visuelle. L'association pyriméthamine/sulfadiazine est le traitement le plus utilisé (tableau I).

Tableau I. Association pyriméthamine/sulfadiazine dans le traitement curatif de la toxoplasmose oculaire.

	12 mois				
Tous les cas +	Sulfadiazine 100 mg/kg/j				
Cas sévères	<table border="1"> <thead> <tr> <th>6 mois</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pyriméthamine 1 mg/kg/j</td> <td>Pyriméthamine 1 mg/kg 3 j/semaine</td> </tr> </tbody> </table>	6 mois		Pyriméthamine 1 mg/kg/j	Pyriméthamine 1 mg/kg 3 j/semaine
6 mois					
Pyriméthamine 1 mg/kg/j	Pyriméthamine 1 mg/kg 3 j/semaine				
Cas modérés ou asymptomatiques	<table border="1"> <thead> <tr> <th>2 mois</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pyrim. 1 mg/kg/j</td> <td>Pyriméthamine 1 mg/kg 3 j/semaine</td> </tr> </tbody> </table> (+ acide folinique 50 mg / semaine)	2 mois		Pyrim. 1 mg/kg/j	Pyriméthamine 1 mg/kg 3 j/semaine
2 mois					
Pyrim. 1 mg/kg/j	Pyriméthamine 1 mg/kg 3 j/semaine				

Cependant, la sévérité potentielle des effets secondaires et la fréquente intolérance au traitement incitent à prescrire d'autres molécules. L'azithromycine est une alternative séduisante associée à la pyriméthamine en remplacement de la sulfadiazine. Cette molécule possède, à l'instar de l'atovaquone, une activité kysticide *in vitro* (tableau II).

- Corticoïdes : leur utilisation permet de limiter la réaction inflammatoire au niveau du vitré (diminution de la hyalite) et au niveau du foyer choroïdarien (diminution de la nécrose rétinienne). Ils doivent être débutés 48 heures après la mise en route du traitement antiparasitaire. Leur utilisation est contre-indiquée chez les patients immunodéprimés et doit être prudente chez les personnes âgées (qui présentent parfois une immunité affaiblie). La posologie habituelle est de 0,5 mg/kg/j (*per os*). La durée du traitement est variable, à adapter en fonction de l'évolution du foyer. Dans certains cas, des bolus intraveineux sont nécessaires en cas de menace directe de la fonction visuelle (foyer papillaire, décollement séreux maculaire...).

Dossier

Tableau II. Molécules antiparasitaires utilisées dans le traitement de la toxoplasmose oculaire.

Molécules	Posologies	Effets secondaires
Pyriméthamine (Malacid®)	50 mg / j	Anémie macrocytaire, leucopénie, thrombopénie
Sulfadiazine (Adiazine®)	3-4 g / j	Toxidermie (syndrome de Lyell) Anémie, neutropénie, thrombocytémie
Clindamycine (Dalacine®)	600-1200 mg / j	Diarrhée, colite pseudo-membraneuse
Cotrimoxazole (Bactrim®)	480 mg / j	Toxidermie (syndrome de Lyell) Anémie, neutropénie, thrombocytémie
Atovaquone	1500 mg / j	Nausées, vomissements
Azithromycine (Zithromax®)	250 mg / j	Urticaire, œdème de Quincke

Les indications

- Selon la localisation du foyer

En règle générale, chez les sujets immunocompétents, seuls les foyers présentant une menace visuelle doivent être traités. En pratique, un traitement est indiqué pour les foyers situés à moins de 2 diamètres papillaires (DP) de la fovéa, à moins de 1 DP du bord papillaire en temporal, ou à moins de 0,5 DP du bord nasal du bord papillaire. Les foyers périphériques ne doivent pas être traités, sauf en cas d'inflammation vitréenne majeure.

- Selon le terrain

- *Patients immunodéprimés* : ils doivent tous être traités, quelle que soit la localisation initiale du foyer en raison du risque important de nécrose rétinienne extensive.

- *Femmes enceintes* : il n'y a pas de contre-indication à les traiter. Les indications sont en fonction de la localisation du foyer comme vu précédemment. Il n'y a pas de risque de transmission materno-fœtale de l'infection, sauf s'il s'agit d'une atteinte oculaire contemporaine d'une primo-infection.

- *Patients âgés* : l'atteinte oculaire est souvent plus importante, l'infection plus souvent d'origine acquise, et les corticoïdes doivent être utilisés avec prudence.

L'actualité et l'avenir sur la toxoplasmose oculaire

Les modalités thérapeutiques concernant la prise en charge de la toxoplasmose oculaire n'ont pas été remises en question ces dernières années, si ce n'est la prescription de plus en plus fréquente de l'azithromycine à la place de la sulfadiazine (effets secondaires moindres pour

une efficacité qui semblerait similaire). Des outils diagnostiques d'imagerie, tel l'OCT, permettent une analyse plus précise des lésions, notamment en cas de complications.

Des études cliniques bien codifiées sont encore nécessaires pour pouvoir répondre à plusieurs questions qui pourront modifier la prise en charge des toxoplasmoses oculaires dans le futur. Premièrement, identifier de façon plus systématique l'origine acquise ou congénitale de l'infection, de façon à pouvoir rechercher d'éventuelles différences dans la présentation clinique de l'infection entre ces deux groupes (sévérité de l'inflammation, tailles et nombre des foyers, réponse au traitement, récurrences, etc.). Deuxièmement, identifier les souches de *Toxoplasma gondii* responsables de l'infection. Les souches de type II sont plus souvent impliquées en cas de toxoplasmose humaine, mais les souches de type I, plus virulentes, sembleraient plus fréquentes en cas de toxoplasmose oculaire sévère. Établir une corrélation entre la souche impliquée et la sévérité de l'atteinte ophtalmologique pourrait permettre une prise en charge différente en fonction de la souche du parasite.

À retenir

- Ne pas traiter les foyers périphériques (sauf chez l'immunodéprimé).
- Traiter uniquement les foyers < 2 DP de macula, de 0,5 DP de papille en nasal et 1 DP de papille en temporal.
- Corticoïdes systématiques après 48 heures de traitement antiparasitaire (sauf sujets âgés ou immunodéprimés).
- Azithromycine : moins d'effets secondaires que les sulfamides.

Pour en savoir plus

Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(1):1-17.

Gilbert RE, Stanford MR. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? *Br J Ophthalmol.* 2000;84(2):224-6.

Grigg ME, Ganatra J, Boothroyd JC, Margolis TP. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 2001;184(5):633-9.

Rothova A, Bosch-Driessen LE, van Loon NH, Treffers WF. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(11):1306-8.

Brezin AP, Cisneros B. Congenital and acquired infection in ocular toxoplasmosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:S383. (ARVO, 9-14 mai 1999).