



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 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 : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.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/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARE

Ecole Doctorale : Biologie et Santé

Spécialité : Epidémiologie et Santé Publique

présentée et soutenue publiquement

par

Christian RABAUD

le 03/04/2000



**LA TOXOPLASMOSE AU COURS DE L'INFECTION
PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE :
EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET FACTEURS PREDICTIFS**

Directeur de thèse : Professeur Francis GUILLEMIN

Jury :	Pr. Ph CANTON	Président
	Pr. D. PEYRAMOND	Rapporteur
	Pr. F. DEROUIN	Rapporteur
	Pr. Th. MAY	Juge

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE CE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur CANTON

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger cette thèse et d'assurer la présidence de son jury.

Nous espérons que ce travail sera marqué par la rigueur dont vous savez faire preuve et que vous avez bien voulu tenter de nous inculquer durant les années passées à travailler sous votre bienveillante autorité.

Trouvez ici l'expression de notre plus profond respect.

A NOTRE RAPPORTEUR ET JUGE

Monsieur le Professeur PEYRAMOND

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être rapporteur de notre travail.

Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges.

Nous sommes restés marqués par vos qualités d'enseignant que nous avons pu apprécier dans le cadre du DESC de Maladies Infectieuses et Tropicales.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus sincère gratitude.

A NOTRE RAPPORTEUR ET JUGE

Monsieur le Professeur DEROUIN

Professeur de Parasitologie

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté d'être rapporteur de ce travail.

Nous apprécions de pouvoir vous compter parmi nos juges.

Nous avons toujours suivi avec le plus grand intérêt l'ensemble de vos travaux concernant la toxoplasmose chez les patients infectés par le VIH. Ils nous ont motivé et guidé dans la réalisation de nos propres études.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus sincère admiration.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur MAY

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous sommes très heureux de pouvoir vous compter parmi nos juges.

Vous avez été l'instigateur de plusieurs de nos travaux et vous avez toujours su nous guider patiemment pour qu'ils arrivent à leur terme.

Nous espérons que ce travail sera le reflet du dynamisme dont vous savez faire preuve et dont nous avons bénéficié durant les années passées à travailler à vos côtés.

Trouvez ici l'expression de toute notre reconnaissance.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur GUILLEMIN

Professeur d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger ce travail.

Nous espérons que vous y trouverez l'empreinte des nombreux et précieux conseils que vous avez su patiemment nous délivrer.

Ayant eu dans d'autres occasions l'opportunité de travailler en bénéficiant, comme ici, de la rigueur méthodologique dont vous savez faire preuve, nous souhaitons profiter de cette thèse pour vous remercier pour l'ensemble de vos collaborations à nos travaux.

Trouvez ici l'expression de notre plus profonde gratitude.

A M^{elle} le Docteur M.F. BIAVA, pour sa collaboration à la réalisation de la quatrième de nos études

A l'ensemble des cliniciens français impliqués dans la prise en charge des patients infectés par le VIH, pour nous avoir permis d'utiliser des données colligées par leurs soins et qu'ils ont su, dans le cadre de nos études, nous adresser avec diligence, rigueur et gentillesse.

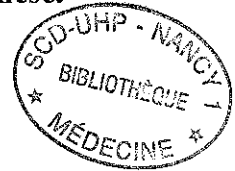
Table des matières

<i>Remerciements</i>	2
<i>Table des matières</i>	8
<i>Liste des principales publications et communications concernant la toxoplasmose chez les patients infectés par le VIH.</i>	10
I. Contexte de la recherche et objectifs	12
II. L'infection par le VIH : points de repère	15
III. Toxoplasma gondii : résumé des connaissances	18
IV. La toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH	23
IV.1. Physiopathologie	23
IV.2. La toxoplasmose congénitale	25
IV.3. La toxoplasmose cérébrale	26
IV.3.1. Epidémiologie	26
IV.3.2. Aspects cliniques	26
IV.3.3. Diagnostic biologique	27
IV.3.4. Traitements	29
IV.4 Les toxoplasmoses extra-cérébrales	34
IV.4.1. Etat des connaissances et objectifs de la recherche	34
IV.4.2. Article 1 : Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV: a French national survey.	43
IV.4.3. Evolution des connaissances	53
IV.5. Cas particulier de la toxoplasmose pulmonaire	55
IV.5.1. Etat des connaissances et objectifs de la recherche	55
IV.5.2. Article 2 : Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a French national survey.	56
IV.5.3. Evolution des connaissances	63
V. Facteurs prédictifs de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH	64
V.1. Valeur prédictive de l'intolérance au cotrimoxazole sur le développement ultérieur de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH	64
V.1.1. Etat des connaissances et objectifs de la recherche	64
V.1.2. Article 3 : Toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le VIH intolérants au cotrimoxazole.	67

V.2. Facteurs prédictifs de l'intolérance au cotrimoxazole et conséquence sur l'évolution ultérieure de l'infection par le VIH	73
V.2.1. Etat des connaissances et objectifs de la recherche	73
V.2.2. Article 4 : Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV infected patients: predictive factors and subsequent disease progression	75
VI. Conclusions et perspectives	104
Bibliographie	108

Liste des principales publications et communications concernant la toxoplasmose chez les patients infectés par le VIH.

I. Articles publiés ou soumis à publication constituant le corps de la Thèse.



I.1 Revue en langue anglaise.

1. Ch. Rabaud, I. Charreau, S. Izard, V. Meiffredy, F. Guillemin, F. Raffi, C. Leport, J.P. Aboulker Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV infected patients: predictive factor and subsequent disease progression. **AIDS** : soumis
2. Ch. Rabaud, Th. May, J.C. Lucet, C. Leport, P. Ambroise-Thomas, Ph. Canton - Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with HIV: results of a french national survey. **Clin Infect Dis** 1996; 23: 1249-1254.
3. Ch. Rabaud, Th. May, C. Amiel, Ch. Katlama, C. Leport, P. Ambroise-Thomas, Ph. Canton - Extracerebral Toxoplasmosis in patients infected with HIV: a french national survey. **Medicine (Baltimore)** 1994; 73: 306-314.

I.2 Revue en langue française.

4. Ch. Rabaud, Th. May, C. Beuscart, J. Reynes, C. Leport, Ph. Canton et le LFPMI - Toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le VIH intolérants au cotrimoxazole. **Ann Med Intern** 1998 ; 149 : 62-66.

II. Bibliographie en rapport avec le sujet de la Thèse.

5. Ch. Rabaud, M.L. Darde, M.F. Biava, Th.Doco-Lecompte, Th.May, Ph.Canton. Deux cas de toxoplasmose pulmonaire concomitants au sein d'un couple d'hétérosexuels infectés par le VIH. **Med Mal Infect** 1999 ; 29 : 650-2.
6. A Sellal, Ch. Rabaud, C. Amiel, B. Hoen, Th. May, Ph. Canton - Place de l'association clarythromycine-mynocine dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale au cours du SIDA. **Presse Med** 1996 ; 25: 509.
7. T. May, Ch. Rabaud, C. Katlama, C. Leport, P. Ambroise-Thomas, Ph. Canton - Toxoplasmose extracérébrale au cours du SIDA: résultats d'une enquête nationale. **Med Mal Infect** 1993; 23: 190-200.

III. Communications dans des congrès.

8. Ch. Rabaud, M.L. Darde, M.F. Biava, E. Georges, Th. May, Ph. Canton. Person-to-Person Transmission of Pulmonary Toxoplasmosis in HIV Infected Patients ? 16ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti Infectieuse, **Paris** 4-5/12/97.
9. Ch. Rabaud, C. Amiel, M. Maignan, B. Hoen, Th. May, Ph. Canton - Clarithromycin + minocycline as a treatment for cerebral toxoplasmosis (CT) in HIV-infected patients (pts) - Third Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, **Washington** 28/01-1/02/96.
10. P. Morlat, E. Vimard, Ch. Rabaud, C. Katlama, I. Cochereau-Massin, P.M. Girard, F. Raffi, C. Maslo, T. May, C. Leport, P. Canton - Ocular toxoplasmosis in HIV infected patients: a french national survey - 35th ICAAC, **San Francisco** 20/09/1995.
11. Ch. Rabaud, A. Sellal, C. Amiel, B. Hoen, M. Maignan, Th. May, Ph. Canton - Place de l'association clarythromycine-mynocine dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale au cours du SIDA - 15ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti Infectieuse, **Paris** 12/95.
12. Ch. Rabaud, Th. May, C. Amiel, C. Leport, Ph. Canton - 67 cases of disseminated toxoplasmosis (DT) in patients infected with human immunodeficiency virus. Xth International Conference on AIDS, Vth STD World Congress, **Yokohama** 8-12/8/94.
13. T. May, Ch. Rabaud, C. Amiel, C. Katlama, C. Leport, P. Ambroise-Thomas, Ph. Canton - Extracerebral toxoplasmosis in HIV infected patients: a french national survey; 1990-1992 - IXth International Conference on AIDS, IVth STD World Congress, **Berlin** 6-11/6/93.
14. Ch. Rabaud, T. May, C. Amiel, J.C. Lucet, C. Katlama, Ph. Canton - Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a french nationwide survey, 1990-1992 - IXth International Conference on AIDS, IVth STD World Congress, **Berlin** 6-11/6/93.

I. Contexte de la recherche et objectifs

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est une infection virale chronique à réplication persistante, lentement évolutive. Elle a pour conséquence la destruction de certaines cellules centrales du système immunitaire cellulaire par mécanisme direct ou indirect. Au fur et à mesure que le déficit immunitaire s'aggrave, la probabilité de voir se développer des infections dites opportunistes augmente. Parmi celles-ci, la toxoplasmose cérébrale a été rapidement identifiée comme une manifestation infectieuse opportuniste majeure et fréquente (Luft, 1983 ; Luft, 1984) ; dès lors, cette infection (ou plutôt cette infestation) a été reconnue comme pathologie classante du Syndrome d'Immuno Dépression Acquise (SIDA) : groupe IVC1 de la classification du Center for Disease Control (CDC) d'Atlanta de 1987 (CDC, 1987) et catégorie C de la classification CDC 1993 (CDC, 1992).

D'autres localisations de la toxoplasmose ont été décrites au cours de l'infection par le VIH. Toutefois, en 1992, ces cas restaient anecdotiques. **L'objectif de notre premier travail** a été de décrire les différentes localisations de la toxoplasmose extra-cérébrale survenant chez des patients infectés par le VIH, d'en préciser l'incidence, les aspects cliniques, les méthodes diagnostiques et d'étudier les modalités de leur prise en charge thérapeutique ainsi que leur pronostic. Nous avons réalisé une enquête descriptive, d'une durée de trente trois mois, sur l'ensemble du territoire national. Cette enquête a permis de colliger 199 cas de toxoplasmoses extra-cérébrales, ce qui reste la plus grande série mondiale publiée à ce jour.

Les résultats de cette enquête ont permis d'observer que les localisations pulmonaires étaient fréquentes et d'un pronostic beaucoup plus redoutable que les localisations cérébrales ou oculaires. **L'objectif de notre second travail** a alors été l'étude spécifique de 64 cas de toxoplasmoses pulmonaires survenus au cours de l'infection par le VIH afin d'en préciser les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques curatifs mais aussi prophylactiques.

Nos travaux ont ensuite été consacrés à l'étude de la prophylaxie de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH. Les premières études cliniques orientées vers la recherche de traitements utilisables pour prévenir l'émergence des infections opportunistes avaient été consacrées à l'évaluation de molécules potentiellement efficaces en prophylaxie primaire ou secondaire de la pneumocystose. Parmi ces molécules, figuraient la pentamidine et le

cotrimoxazole (CTX). Au cours de ces travaux, il était rapidement apparu que les patients qui recevaient du CTX développaient moins fréquemment une toxoplasmose que ceux qui recevaient les aérosols de pentamidine. Toutefois, la majorité des résultats présentés dans la littérature étaient basés sur des analyses réalisées « sous traitement » et non en « intention de traiter ». L'une de ces études a été réalisée en France. Il s'agissait d'un essai clinique multicentrique prospectif, randomisé, qui avait pour objectif de comparer deux prophylaxies primaires de la pneumocystose : les aérosols de pentamidine et le CTX (May, 1994). L'ensemble des événements classant SIDA (dont la toxoplasmose) survenus au cours du suivi des patients inclus dans cette étude y ont été recensés. Disposant de l'ensemble des données recueillies lors de cette étude, nous avons pu réaliser **notre troisième travail dont les deux objectifs** étaient de :

- Comparer l'efficacité du CTX et des aérosols de pentamidine en prophylaxie primaire de la toxoplasmose en réalisant une analyse en « intention de traiter »
- Analyser la probabilité de développer une toxoplasmose après arrêt de la prophylaxie par CTX pour intolérance afin de préciser si cet arrêt était un facteur prédictif du développement ultérieur de toxoplasmose.

Ces analyses ont été réalisées en univarié. Or, d'autres facteurs prédictifs de l'apparition de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH ont été identifiés par plusieurs auteurs : être séropositif vis à vis de *T. gondii*, présenter une immunodépression importante avec un nombre absolu de lymphocytes CD4+ < 200/mm³, avoir déjà présenté une infection opportuniste classant SIDA. **L'objectif de notre quatrième travail**, réalisé à partir des données colligées dans le cadre de l'essai DELTA (essai thérapeutique dont l'objectif était de comparer l'efficacité de traitements antirétroviraux), était d'affiner les résultats obtenus dans notre précédente étude, en réalisant une analyse prenant simultanément en compte l'ensemble des facteurs prédictifs préalablement cités. Ont ainsi pu être successivement étudiés :

- les facteurs prédictifs du développement d'une toxoplasmose en considérant non seulement les paramètres précédemment décrits mais aussi la charge virale,
- les facteurs prédictifs de l'apparition d'une intolérance au CTX,
- la relation entre intolérance au CTX et apparition ultérieure d'une toxoplasmose,
- la relation entre intolérance au CTX et apparition ultérieure d'une infection opportuniste quelle qu'elle soit,

- la relation entre intolérance au CTX et survie.

Après un rappel concernant la toxoplasmose et les spécificités qu'elle recouvre au cours de l'infection par le VIH, les résultats des études planifiées seront présentés.

Lors de ce rappel, nous insisterons en particulier sur les connaissances concernant la toxoplasmose cérébrale au cours de l'infection par le VIH. En effet, cette localisation ayant été la première reconnue et apparaissant comme la plus fréquente, la majorité des études relatives à la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH, et en particulier celles orientées vers la recherche de traitements curatifs ou prophylactiques efficaces, lui ont été consacrée.

Enfin, après avoir résumé nos principales conclusions, nous détaillerons les perspectives de nos travaux.

II. L'infection par le VIH : points de repère

L'ère pré-thérapeutique

C'est en 1981 qu'a été révélée, au sein de la communauté des homosexuels masculins de la côte Ouest des Etats Unis, une maladie nouvelle caractérisée par une immunodépression acquise ayant pour conséquence clinique l'émergence d'infections opportunistes au premier rang desquelles figurait la pneumocystose (MMWR, 1981 ; Gottlieb, 1981). Ainsi, c'est par le biais de l'identification des infections opportunistes rencontrées au cours de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH que la maladie SIDA a été approchée bien avant que le virus responsable ne soit identifié et avant même qu'une responsabilité virale ne soit suspectée dans la genèse de cette maladie. Durant les premières années de l'épidémie SIDA, la majorité des travaux publiés ont été orientés vers la description des infections opportunistes rencontrées au cours de cette maladie et vers les modalités de leur prise en charge. En France, où la séroprévalence de la toxoplasmose est élevée dans la population générale adulte, l'incidence de la toxoplasmose essentiellement cérébrale est rapidement apparue importante.

L'ère des inhibiteurs nucléosidiques

En 1987 a été mise sur le marché la première molécule ayant une efficacité prouvée sur le virus et surtout sur l'immunodépression qu'il engendre (Anonymous, 1987). Pour autant, la zidovudine (Retrovir^R), utilisée en monothérapie, n'avait qu'une efficacité limitée et surtout peu durable (Baldeweg, 1998). Malgré la découverte de ce traitement, les patients ont continué à voir leur immunodépression s'aggraver inexorablement et à développer des infections opportunistes. De très nombreux travaux cliniques se sont alors attachés à démontrer l'intérêt d'utiliser des traitements prophylactiques capables de réduire le risque de voir ces patients développer des infections opportunistes, en particulier la pneumocystose et/ou la toxoplasmose. L'efficacité de la pentamidine en aérosol a tout d'abord été démontrée dans le cadre de la prophylaxie de la pneumocystose, puis celle du CTX. Lors d'études comparatives (Schneider, 1992 ; Hardy, 1992 ; May, 1994), il est apparu que l'efficacité mais aussi la toxicité du CTX étaient supérieures à celle de la pentamidine. Il est apparu, par ailleurs, que les patients recevant du CTX ne développaient qu'exceptionnellement une toxoplasmose, à la différence des patients bénéficiant d'aérosols de pentamidine. Au vu de ces résultats, et sans même que des études dédiées à l'analyse de l'efficacité du CTX dans le cadre de la prophylaxie primaire de la toxoplasmose n'aient été réalisées, des

recommandations concernant l'utilisation préférentielle du CTX dans le cadre d'une prophylaxie primaire conjointe de la pneumocystose et de la toxoplasmose ont été édictées en France durant les années 1992-1993 (Leport, 1993).

L'ère des traitements hautement actifs

Depuis 1996, trois découvertes majeures ont révolutionné le mode de suivi et le pronostic de l'infection par le VIH :

- La possibilité de quantifier la charge virale VIH au niveau sanguin qui permet d'évaluer rapidement l'efficacité d'un traitement antirétroviral et de le modifier en cas d'inefficacité (CV).
- Les antiprotéases, nouvelle famille de molécules antirétrovirales qui s'avèrent intrinsèquement beaucoup plus efficaces pour inhiber la réplication virale que les analogues nucléosidiques dont nous disposions jusqu'alors (Third Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington 28/01-1/02/96).
- La supériorité des multithérapies sur les monothérapies qui étaient essentiellement utilisées jusque là (Delta, 1996).

Depuis lors, les patients infectés par le VIH ont vu le pronostic de leur infection radicalement modifié. Ces nouveaux traitements n'ont plus pour seul effet de ralentir l'évolution de la maladie. Ils permettent de restaurer au moins partiellement le statut immunitaire du patient. Par suite, l'incidence des infections opportunistes qui se développaient chez les patients présentant une profonde immunodépression a très nettement régressé (Direction Générale de la Santé, 1998 ; Costagliola, 1999).

Aujourd'hui, le nombre des molécules antirétrovirales mises à la disposition des praticiens s'est encore enrichie d'une nouvelle classe thérapeutique : les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (nevirapine, Viramune^R ; efavirenz, Sustiva^R, delavirdine, Rescriptor^R). De plus, de nouvelles approches du traitement de l'infection par le VIH apparaissent telle l'immunothérapie. Ainsi, il a été démontré que l'utilisation de l'interleukine 2 permettait d'améliorer le statut immunitaire des patients (Levy, 1999). Enfin, nous disposons désormais d'outils virologiques performants permettant de déterminer « en routine » le génotype d'une souche virale ou son phénotype et d'approcher ainsi la probabilité qu'elle soit résistante à tel ou tel traitement antirétroviral (Durant, 1999).

Malgré ces progrès diagnostiques et thérapeutiques considérables et particulièrement rapides, un nombre croissant de patients échappent aujourd'hui aux traitements antirétroviraux, le virus acquérant, par mutations, des résistances toujours croissantes. Ces patients voient par suite leur immunodépression s'aggraver et seront à l'avenir à nouveau susceptibles de développer des infections opportunistes (Ledergerber, 1999). C'est la raison pour laquelle les études concernant les différents aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques (curatif et prophylactique) des infections opportunistes observées hier au cours de l'infection par le VIH restent d'actualité pour anticiper les difficultés de prise en charge thérapeutique auxquelles nous pourrions être confrontés demain.

III. *Toxoplasma gondii* : résumé des connaissances

T. gondii est un protozoaire, parasite intracellulaire obligatoire. Ce sont Nicolle et Manceaux qui rapportèrent, en 1908, la première description de *T. gondii* qu'ils isolèrent chez un petit rongeur sauvage d'Afrique du Nord, *Ctenodactylus gondii* (Nicolle, 1908). Le nom toxoplasme lui est attribué du fait de sa forme en arc. En 1923, Janku isole des kystes d'une chorio-rétinite humaine, dont l'origine toxoplasmique est rétrospectivement affirmée. En 1939, Wolf et Cohen décrivent pour la première fois chez l'homme, une encéphalite néonatale toxoplasmique (Wolf, 1939).

T. gondii peut être identifié sous trois formes.

Le **trophozoïte** ou tachyzoïte ou forme végétative est la forme invasive du parasite. Parasite intracellulaire obligatoire, il est retrouvé sous cette forme libre dans la circulation sanguine de l'immunocompétent lors de la parasitémie initiale (phase primaire de la toxoplasmose). Après fixation à un récepteur de la membrane cellulaire, il peut pénétrer dans n'importe quelle cellule nucléée de façon active. *T. gondii* se multiplie alors par endodyogénie. Les trophozoïtes fils matures quittent ensuite la cellule par un mécanisme actif entraînant des lésions cellulaires irréversibles qui conduisent à la destruction de la cellule. Ils peuvent ensuite infester de nouvelles cellules avoisinantes (phase secondaire de la toxoplasmose). Le trophozoïte ne résiste pas à l'acidité gastrique et n'est pas la forme parasitaire permettant habituellement la contamination d'un hôte séronégatif. Il est par contre impliqué dans la transmission materno-fœtale de la toxoplasmose ; lors de la parasitémie initiale observée au cours de la primo-infestation toxoplasmique d'une femme enceinte, le placenta est colonisé par *T. gondii* et les trophozoïtes libérés par la multiplication *in situ* du parasite passent secondairement dans la circulation fœtale. Un tel accident ne s'observe habituellement pas chez une femme immunocompétente ayant développé une réponse immunitaire adaptée face à *T. gondii* avant sa grossesse (sérologie positive). Toutefois, quelques cas ont pu être rapportés dans la littérature (Desmonts, 1990 ; Hennequin, 1997). Leur origine reste discutée : parasitémie secondaire à la rupture de kystes préexistants chez la mère ? Réinfestation d'origine exogène non maîtrisée par l'immunité de la mère du fait de l'immunodépression physiologique induite par la grossesse ou due à une souche de toxoplasme différente de celle responsable de la primo-infestation (Fortier, 1991 ; Gavinet, 1997 ; Araujo, 1997) ? Ces cas restent anecdotiques, car, comme l'a montré Biedermann, l'immunodépression physiologique observée chez les femmes enceintes n'apparaît pas particulièrement favorable à la

multiplication des trophozoïtes (Biedermann, 1995).

Les kystes apparaissent au cours de la phase secondaire de la toxoplasmose, lorsque se développe la réponse immunitaire cellulaire et humorale de l'hôte. Ils sont formés par l'accolement de quelques centaines à plusieurs milliers de toxoplasmes au métabolisme ralenti : les bradyzoïtes. Ils représentent la forme quiescente de l'infestation et leur persistance, durant toute la vie de l'homme infesté, caractérise la phase tertiaire de la toxoplasmose. Ils sont parfaitement tolérés par l'hôte et leur présence n'engendre pas de réaction inflammatoire. A la mort d'un animal porteur de kystes, ces derniers, présents en particulier dans les muscles, peuvent être ingérés par un carnivore (ou un humain) non immunisé contre la toxoplasmose. Ils résistent à l'acidité gastrique et sont lysés dans la lumière du tractus digestif du carnivore libérant des bradyzoïtes qui colonisent la muqueuse digestive de l'hôte. Ils se transforment alors en schizontes qui se multiplient par endodyogénie au sein des cellules épithéliales et/ou des cellules lymphoïdes de la paroi digestive permettant la libération dans la circulation sanguine de mérozoïtes (proches des trophozoïtes), première étape de la primo-infestation (parasitémie initiale). Ces kystes sont détruits lorsque la température excède 58°C pendant 10 minutes ou 61°C pendant 4 minutes (Dubey, 1990). La cuisson au four à micro-ondes n'est pas toujours efficace (Lundén, 1992). A la différence des trophozoïtes, les kystes sont détruits par la congélation (Dubey, 1974 ; Michel, 1979).

L'oocyste provient du cycle de reproduction sexué (gamagonie ou sporogonie) observé chez les hôtes définitifs : les félinés. Après primo-infestation consécutive à l'ingestion de kystes (cycle hétéroxène) ou d'oocystes (cycle monoxène) voir de trophozoïtes (Dubey, 1998(2)), le chaton peut rejeter dans son environnement plus de 10 millions d'oocystes par jours durant une période d'une quinzaine de jours, temps nécessaire au développement de son immunité. En cas de réinfestation ultérieure de ce féliné, il peut parfois être à nouveau observé une élimination d'oocystes (Beaver, 1984). Ces oocystes ne deviennent infestants en 2 à 5 jours qu'après avoir été rejetés dans le milieu extérieur au sein des fèces du féliné si tant est que les conditions de température, d'hygrométrie et d'oxygénation qu'ils y rencontrent soient favorables ; c'est la phase sporogonique conduisant à l'individualisation d'oocystes sporulés. Si les conditions restent adéquates, ces derniers peuvent rester infestants pendant un an. Les oocystes résistent au froid, à l'acidité gastrique et aux températures inférieures à 55°C. Ils sont détruits par une irradiation de 0,5 kGy (Dubey, 1998(1)). En cas d'ingestion (contamination tellurique ou contact avec une litière contaminée), leur pouvoir infestant apparaît supérieur à celui des kystes (Eckert, 1996). Les sporozoïtes sont alors libérés au sein

du tube digestif puis pénètrent l'épithélium du jéjunum et de l'iléon du nouvel hôte. Après une phase de multiplication endodyogénique locale, de nombreux trophozoïtes sont libérés dans sa circulation sanguine (parasitémie initiale) (Speer, 1995 ; Dubey, 1998(2)). Une première épidémie de toxoplasmose à transmission hydrique a été récemment rapportée au Canada, conséquence probable d'une contamination du réseau d'adduction par des oocystes (Aramini, 1999).

La séroprévalence de la toxoplasmose augmente avec l'âge mais apparaît très variable d'un pays à l'autre. Aux USA, elle est estimée à 16% chez l'adulte jeune (Walls, 1967 ; Luft, 1991). La France est le pays d'Europe ayant la plus forte prévalence (Dupouy-Camet, 1993), estimée à 63% dans la population adulte (en baisse sur les deux dernières décennies) (Clumeck, 1991 ; Cassassus, 1997). Même au niveau national, existent des disparités inter-régionales (Est de la France : 59% (Candolfi, 1992); Région parisienne : 60-75% (Remington, 1990 ; Candolfi, 1992). Ces différences ne s'expliquent ni par des données climatologiques, ni par des différences de séroprévalence de la toxoplasmose parmi les félidés ou au sein des cheptels. Elles seraient essentiellement dues à des habitudes alimentaires différentes au sein des populations étudiées (consommation de mouton insuffisamment cuit, consommation de viande crue, ...). Ainsi, dans une même région, la séroprévalence de la toxoplasmose peut être différente d'une ethnie à l'autre (Luft, 1991).

La toxoplasmose est une anthroponose cosmopolite atteignant les homéothermes dont l'homme chez qui elle est très fréquente mais bénigne dans l'immense majorité des cas et même le plus souvent totalement asymptomatique. Toutefois, dans certaines circonstances, elle peut être préoccupante en particulier chez la femme enceinte et son nouveau-né ou chez les patients immunodéprimés (McCabe, 1990). La toxoplasmose congénitale touche, en France, 1 à 3 enfants pour 1000 naissances. Plus la primo-infestation de la femme enceinte a lieu tôt durant la grossesse, et plus les risques de contamination fœtale apparaissent faibles mais plus les conséquences en sont graves (Rabaud, 1994(1) ; Dunn, 1999). Globalement, les séroconversions observées durant la grossesse sont responsables de toxoplasmoses congénitales dans 30% des cas et de décès *in utero* dans 2% des cas. Lors des contaminations secondaires à une primo-infestation ayant eu lieu en fin de grossesse, l'enfant naîtra le plus souvent indemne de toute symptomatologie mais, dans 25% des cas, développera ultérieurement (enfance ou adolescence) des lésions de chorio-rétinite pigmentaire

généralement maculaire. En dehors de l'infection par le VIH, d'autres patients immunodéprimés et tout particulièrement les patients greffés, sont à risque de développer des toxoplasmoses le plus souvent cérébrales ou disséminées (Israelski, 1993 491 ; Arnold, 1997 161). L'origine de ces toxoplasmoses peut être :

- soit la rupture de kystes importés par le biais de l'organe greffé (donneur séropositif pour la toxoplasmosse) chez des patients non préalablement immunisés contre la toxoplasmosse (receveurs séronégatifs pour la toxoplasmosse avant la greffe) et dont le système immunitaire déprimé par le traitement immunosuppresseur qu'ils reçoivent dans les suites de leur greffe ne pourra développer une réponse humorale et cellulaire adaptée, nécessaire à la maîtrise de cette infestation iatrogène (cas observés en particulier chez les greffés cardiaques, rénaux ou hépatiques : Holliman, 1991 ; Renoult, 1991 ; Renoult, 1996 ; Mayes, 1995)
- soit la rupture de kystes dont le patient était porteur avant sa greffe (receveur séropositif pour la toxoplasmosse) dès lors qu'il présente dans les suites de sa greffe une immunosuppression iatrogène majeure ou une disparition de son immunité antitoxoplasmique comme lors d'une greffe de moelle osseuse d'un donneur séronégatif pour la toxoplasmosse (Derouin, 1992 ; Sing, 1999)

Le diagnostic d'une toxoplasmosse évolutive peut être réalisé par la mise en évidence de trophozoïtes, de ses antigènes ou de son génome (étude anatomo-pathologique de biopsies ou de pièces nécropsiques ou recherche du parasite au sein de prélèvements biologiques : sang, LCR, liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), liquide de ponction pleurale ou d'ascite, liquide amniotique ou sang fœtal dans le cas d'un diagnostic anténatal...). La recherche d'antigènes est possible par méthode immunoenzymologique (Asbjorn, 1962 ; Candolfi, 1987 ; Asai, 1991 ; Hafid, 1995). Un liquide biologique ou le résidu liquide d'un broyat de prélèvement solide peut être étudié : - soit en culture cellulaire sur cellules MRC5 (Hofflin, 1985 ; Shepp, 1985 ; Noriega, 1988), le rendement de cette culture au huitième jour étant supérieur à 800% dès lors que l'on dispose initialement d'un inoculum contenant au moins 10 trophozoïtes par millilitres ; - soit par inoculation à la souris par voie intrapéritonéale suivie soit d'une recherche de séroconversion chez cette dernière (Derouin, 1987) soit d'un lavage de la cavité péritonéale au 8^{ème} jour puis d'une étude du liquide recueilli en culture cellulaire. Enfin, un gène spécifique du parasite peut être recherché par hybridation à une sonde chaude (radioactive) ou froide (immuno-enzymologie) après amplification par Polymerase Chain Reaction (PCR). Le gène B1 isolé par Burg en 1989, gène que l'on retrouve

35 fois au sein du génome de *T. gondii*, fut le premier recherché (Burg, 1989). Cette technique peut permettre de prouver la présence de l'ADN d'un seul toxoplasme. Cette très grande sensibilité est aussi sa faiblesse. Chez des patients dont on sait qu'ils ont déjà été infestés par le parasite et qui hébergent des formes quiescentes, la présence d'un seul fragment d'ADN circulant est-il forcément le témoin d'une réactivation à l'origine d'un processus pathologique (Zylberger, 1995) ?

L'étude sérologique peut permettre le diagnostic de primo-infestation (séroconversion), l'affirmation d'une absence de contact préalable avec *T. gondii* (séronegativité) ou, à l'inverse, la mise en évidence d'une séropositivité ancienne. Le Dye test de Sabin et Feldmann reste le test de référence même si cette réaction n'est pas utilisée en routine car nécessitant d'entretenir une souche RH au laboratoire et de manipuler cette souche virulente lors du test. L'immunofluorescence indirecte est de réalisation courante et permet la quantification des immunoglobulines totales anti *T. gondii* ainsi que la recherche spécifique des IgG ou des IgM. Actuellement sont préférentiellement utilisées les méthodes de dosage immuno-enzymologique : la méthode ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), l'immuno-capture, l'Elisa reverse, la méthode ISAGA (Immuno Sorbent Agglutination Assay). La recherche d'IgA antitoxoplasmique s'effectue selon des méthodes d'immuno-capture et permet de retrouver des taux faibles d'IgA. Elle peut être d'une aide précieuse pour le diagnostic postnatal précoce des transmissions materno-foetales, les IgA apparaissant souvent avant les IgM.

IV. La toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH

En 1976, Ruskin colligeait dans la littérature plus de 120 observations de toxoplasmose disséminée chez l'immunodéprimé (Ruskin, 1976). Mais ce n'est qu'à partir de 1982, et chez des patients infectés par le VIH, que l'incidence de cette pathologie s'est mise à croître de façon importante (Luft, 1983 ; Luft, 1984). Les cas rapportés étaient alors préférentiellement des localisations cérébrales (Mills, 1986 ; Luft, 1988).

IV.1. Physiopathologie

Lors des phases primaires et secondaires de la toxoplasmose, le trophozoïte séjourne dans la cellule parasitée au sein d'une vacuole dont la paroi est issue d'une invagination de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte, modifiée par l'action de substances sécrétées par le parasite (Nichols, 1983, Leriche, 1990). Par suite, ces vacuoles ne peuvent fusionner avec les lysosomes cellulaires, protégeant ainsi le parasite de leur effet délétère. Tant qu'un patient n'a pas développé une réponse immunitaire adaptée, en particulier cellulaire, capable de détruire ces formes végétatives et d'empêcher la poursuite de leur multiplication, elles engendrent chez l'hôte des destructions cellulaires et tissulaires évoluant sur un mode centripète. Se forment alors des plages de nécrose consécutivement aux destructions cellulaires successives résultant de la multiplication des trophozoïtes. La libération d'antigènes toxoplasmiques majore la réaction inflammatoire locale en permettant la création *in situ* de complexes antigènes-anticorps qui constituent un pôle d'attraction des polynucléaires (Frenkel, 1973). Le développement de la réponse immunitaire fait appel aux lymphocytes CD4⁺ qui reconnaissent l'agresseur et sécrètent plusieurs cytokines. Parmi celles-ci, l'interleukine 2 favorise l'activation de lymphocytes cytotoxiques CD8⁺ (Parker, 1991 ; Khan, 1994) et CD4⁺ (Curiel, 1993) ainsi que l'activation de cellule « Natural Killer » (NK) capables de lyser certaines cellules parasitées (Brown, 1990). L'interleukine 12 sécrétée par les macrophages participe à l'activation des cellules NK qui sécrètent alors d'importantes quantités d'interféron γ . Sous l'action de l'interféron libéré, les macrophages acquièrent la faculté de fusionner les vacuoles de phagocytose du parasite avec leurs lysosomes permettant leur destruction (Anderson, 1974 ; Canessa, 1988 ; Chang, 1989 ; Delemarre, 1994). Dans le même temps, l'apparition d'une immunité humorale complète ce phénomène en favorisant la destruction des formes libres de toxoplasme par un mécanisme complément dépendant et la destruction des cellules infestées par un mécanisme d'opsonisation. De plus, l'apparition de l'immunité humorale favorise l'enkystement du

du profil de sécrétion des cytokines par les lymphocytes. Et c'est ce phénomène qui semble expliquer la non maîtrise des reviviscences toxoplasmiques au cours du SIDA (Gazzinelli, 1995 ; Torre, 1999). Une diminution de la sécrétion d'interleukine 2, cytokine favorisant la prolifération des lymphocytes cytotoxiques et un accroissement de la sécrétion des interleukines 4 et 10 qui inhibe cette prolifération sont observées (Gazzinelli, 1992 ; Haque, 1995). De même, est observée une diminution de la sécrétion d'interféron γ (Canessa, 1992(2)) qui joue un rôle majeur dans la destruction des trophozoïtes (Nagineni, 1996 ; Halonen, 1998) et active un promoteur du gène responsable de la transformation ou du maintien du parasite sous la forme de bradyzoïte (Gross, 1997).

Pour autant, tous les patients infectés par le VIH et séropositifs pour la toxoplasmose ne développent pas de lésions toxoplasmiques. Il existe là, au moins deux explications :

- La réactivité des lymphocytes CD4⁺ face à *T. gondii* est variable d'un individu à l'autre. Chez des patients infectés par le VIH, Derouin a montré que plus les lymphocytes CD4⁺ d'un patient donnaient une réponse proliférative importante lorsqu'ils étaient cultivés en présence d'antigènes de *T. gondii*, moins celui-ci avait de risque de développer des lésions toxoplasmiques (Derouin, 1989). Il semble exister un déterminisme génétique pouvant expliquer une susceptibilité différente des individus face au risque de reviviscence toxoplasmique (Suzuki, 1996 ; Meyer, 1999).

- Il existe plusieurs souches de *T. gondii* dont la virulence est très différente : pouvoir pathogène, kystogénèse, reproduction (Suzuki, 1989). Les études iso-enzymologiques (Darde, 1996) et celles du génome par profils de restriction (Cristina, 1991, Howe, 1997) de différentes souches ont permis d'identifier des zymodèmes et des schizodèmes qui pourraient être corrélés à ces différences de virulence. De plus, il a été démontré sur des modèles murins, que certaines souches pouvaient "muter" en fonction de l'hôte qu'elle infeste, et voir ainsi leur virulence modifiée (Lecomte, 1992)

Il apparaît donc que la probabilité pour un patient immunodéprimé de développer des lésions est non seulement dépendante de son état immunitaire et de ses caractéristiques génétiques, mais dépende aussi du type de la souche par laquelle il a été initialement infesté (Gross, 1997).

IV.2. La toxoplasmose congénitale

Des cas de transmission materno-fœtale de la toxoplasmose chez la femme séropositive pour le VIH et pour *T. gondii* ont pu être rapportés (Cartana, 1988 ; Mitchell

parasite dans les tissus pauvres en cellules immunitaires (muscles, cerveau, œil) (Brinkmann, 1987). Ces kystes peuvent toutefois secondairement se rompre, lysés par des enzymes tissulaires, et libérer des trophozoïtes qui seront neutralisés par les défenses immunitaires de l'hôte immunocompétent avant de pouvoir infester et détruire d'autres cellules. Ce phénomène entretient l'immunité de l'hôte.

Chez le patient immunodéprimé, et en particulier chez le patient infecté par le VIH dont l'immunité cellulaire est particulièrement altérée, l'origine des toxoplasmes serait endogène. Plusieurs arguments plaident en faveur de cette hypothèse.

Il a pu être démontré que les séroconversions (primo-infestation) chez les patients adultes infectés par le VIH étaient exceptionnelles, avec une incidence annuelle voisine de 1 pour 100 patients séronégatifs pour la toxoplasmose (Derouin, 1987 ; Grant, 1990 ; Candolfi, 1992), incidence approchant celle observée chez les femmes enceintes (Ancelle, 1996 ; Reiter Owona, 1998). Des études réalisées auprès de patients adultes infectés par le VIH et séronégatifs pour la toxoplasmose, ont montré que le fait de vivre au contact de chats, n'augmentait pas, chez ces patients, le risque d'observer une séroconversion toxoplasmique (Wallace, 1993 ; Glaser, 1994). La probabilité pour les patients infectés par le VIH de développer une toxoplasmose grave lors d'une séroconversion ne dépendrait que de leur statut immunitaire au moment de cette primo-infestation (taux de lymphocytes CD4+) (Garly, 1997). Ainsi, quelques cas seulement de primo-infestation toxoplasmique immédiatement suivie du développement de toxoplasmose cérébrale ou pulmonaire grave ont été rapportés (Renold, 1995 ; Sobanjo, 1999).

L'origine de la toxoplasmose observée chez les patients infectés par le VIH serait donc plutôt endogène, la rupture de kystes apparaissant comme l'hypothèse la plus probable (Frenkel, 1987 ; Grant, 1990 ; Hunter, 1994 ; McHugh, 1997). L'importance de l'immunodéficit joue un rôle majeur dans le développement des lésions toxoplasmiques, la grande majorité des observations recensées survenant lorsque le taux de lymphocytes CD4 + est inférieur à $200/\text{mm}^3$, voire le plus souvent inférieur à $100/\text{mm}^3$ (Porter, 1992 ; Luft, 1992 ; Girard, 1993 ; Oksenhendler, 1994 ; Leport, 1996). La baisse des lymphocytes CD4+ ne semble pas être, en soit, l'élément déterminant. En effet, une déplétion expérimentale en lymphocytes CD4+ ne semble pas favoriser l'émergence de toxoplasmose, à la différence d'une déplétion en lymphocytes CD8+ (Parker, 1991). La chute du nombre de lymphocytes CD4+ observée au cours de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH s'accompagne en fait d'une modification

1990 ; Miller, 1991 ; Velin, 1991 ; Escribano Subias, 1993 ; Piche, 1997), mais cette éventualité reste rare (Hedriana, 1993 ; European collaborative study, 1996 ; Dunn, 1997).

IV.3. La toxoplasmose cérébrale

IV.3.1. Epidémiologie

La toxoplasmose cérébrale est la manifestation la plus fréquente de la toxoplasmose au cours de l'infection VIH. Elle représentait, en 1992, 50% des manifestations neurologiques observées au cours de cette infection (Leport, 1992). En France où la séroprévalence de la toxoplasmose est élevée dans la population générale adulte, l'incidence de la toxoplasmose cérébrale au cours de l'infection par le VIH est toujours apparue élevée. Elle représentait 11% des infections opportunistes recensées au cours du SIDA en 1987 et 23% de celles-ci en 1992 (Direction Générale de la Santé, 1992). En 1992, elle était, par sa fréquence, la deuxième infection opportuniste inaugurale recensée lors de l'entrée dans la maladie SIDA après la pneumocystose (15,8% des patients : Direction Générale de la Santé, 1998). Dans une étude ne s'intéressant qu'à des patients présentant une immunodépression profonde ($CD4^+ < 100/mm^3$), l'incidence de la toxoplasmose à 12 mois a pu être estimée à 22% des patients présentant antérieurement une sérologie positive pour *T. gondii* (Girard, 1993). Les études autopsiques permettaient alors de montrer qu'environ un tiers des patients infectés par le VIH présentaient ou avaient présenté une toxoplasmose cérébrale (Hofman, 1993). Cette incidence s'est ensuite stabilisée, conséquence de la généralisation de l'utilisation d'une prophylaxie efficace, avant de décroître à partir de l'année 1996, date de mise à disposition des premiers traitements hautement actifs contre le VIH (Direction Générale de la Santé, 1998 ; Michelet, 1998 ; Jouan, 1998 ; Costagliola, 1999 ; García Vázquez, 1999). Quelques cas seulement de toxoplasmose ont alors été recensés dans les trois mois suivant la mise sous traitements hautement actifs de patients ayant une immunodépression sévère (lymphocytes $CD4^+ < 200/mm^3$) (Rodriguez-Rosado, 1998). Dès lors que le nombre absolu de lymphocytes $CD4^+$ repasse au-dessus de la barre des $200/mm^3$, le risque de voir se développer une toxoplasmose en l'absence de prophylaxie redevient extrêmement faible (Furrer, 1999).

IV.3.2. Aspects cliniques

La raison pour laquelle la localisation cérébrale est la localisation prédominante reste

discutée. Certes il existe des kystes à ce niveau, mais il ne s'agit pas là du seul tissu renfermant de telles formations. En effet, les muscles et le cœur sont riches en kystes mais plus rarement concernés par les cas de réactivations cliniquement décelables.

La forme la plus fréquente de toxoplasmose cérébrale (> 80 % des observations) est la forme abcédée, focalisée, comprenant plusieurs foyers et donnant en général un tableau fébrile avec signes de focalisations neurologiques. Le diagnostic apparaît hautement probable dès lors qu'une scanographie cérébrale après injection de produit de contraste montre une ou plusieurs lésions parenchymateuses typiques en cocarde. Après traitement d'attaque et sous traitement d'entretien, le taux de rechute de la toxoplasmose au cours du SIDA est estimé à 20%. Il apparaît d'autant plus important que des lésions restent visibles en imagerie par résonance magnétique nucléaire après le traitement d'attaque (Laissy, 1994). Il existe plus rarement des atteintes diffuses (encéphalomyélite) de diagnostic plus difficile (Hofman, 1993 ; Artigas, 1994 ; Berlitz, 1996 ; Katzenstein, 1998 ; Rabaud, 1999).

La toxoplasmose cérébrale se développe à la faveur de l'immunodépression induite par le VIH, et l'apparition de lésion due au toxoplasme ainsi que la présence de trophozoïtes aggravent l'évolution de la maladie SIDA, en entraînant la sécrétion de cytokines tel le $TNF\alpha$ qui favoriseront la multiplication virale et l'apoptose des lymphocytes $CD4^+$ (Bala, 1994 ; Gazzinelli, 1996 ; Khan, 1996). Il a ainsi été observé que moins de 30% des patients ayant présenté une toxoplasmose survivaient plus d'un an après ce diagnostic (Pedrol, 1990 ; Oksenhendler, 1994). D'autres études ont confirmé que la survie des patients infectés par le VIH et ayant présenté une toxoplasmose était significativement plus courte que celle des patients n'ayant pas présenté cette infection opportuniste, après ajustement sur le taux de lymphocytes $CD4^+$ et la séropositivité pour la toxoplasmose (Pueyo, 1997 ; Chaisson, 1998). Enfin, il a été rapporté que l'émergence d'une toxoplasmose cérébrale était un facteur prédictif de l'apparition ultérieure d'une démence au cours de l'infection par le VIH (Arendt, 1999).

IV.3.3. Diagnostic biologique

La mise en évidence de trophozoïtes dans une biopsie cérébrale permet d'affirmer le diagnostic mais cet examen est rarement réalisé. La recherche de toxoplasme circulant réalisée à partir de prélèvement sanguin (recherche génomique après PCR ou recherche du parasite en culture cellulaire) s'est avérée insuffisamment contributive dans le diagnostic des toxoplasmoses cérébrales (Raffi, 1997 ; Pelloux, 1997). Bien que dans quelques cas, la

recherche de trophozoïtes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ait pu s'avérer positive (Carmello, 1993 ; Rabaud, 1999), l'étude du LCR est rarement contributive au diagnostic. Le dosage des anticorps, la recherche des antigènes, du parasite lui-même ou son génome par PCR (Schoodermark, 1993 ; Novati, 1994 ; Eggers, 1995 ; Cingolani, 1996 ; Garly, 1997 ; Tachikawa, 1999) se sont avérés décevants. Certains travaux ont montré que les antigènes exprimés par *T. gondii* pouvaient être différents (variation qualitative et quantitative) non seulement d'une souche à l'autre, mais aussi, pour une même souche en cas de toxoplasmose chronique quiescente (kystes) ou en phase aiguë ou de réactivation (trophozoïtes) (Potasman, 1986 ; Hassl, 1990). La détermination des antigènes à rechercher et les modalités de cette recherche restent difficiles.

L'utilisation de tests sérologiques pour aider le clinicien à porter un diagnostic de toxoplasmose cérébrale est très décevante. Lors de la réactivation du parasite "endogène" tous les cas de figure ont en effet été décrits :

- Elévation du taux d'IgG essentiellement de type IgG₁ (supposée secondaire à la nouvelle stimulation antigénique). Une élévation de 30 % du titre des IgG dosées par méthode immunoenzymologique a pu être notée chez 44 % des patients présentant une toxoplasmose cérébrale (Renold, 1992).
- Stabilité du taux d'IgG, voire taux restant indétectable (Porter, 1992).
- Baisse du taux d'IgG (supposée secondaire à leur consommation par la formation d'immuns complexes).

A l'inverse, toujours selon Renold, 11 % des patients infectés par le VIH présentent des variations du taux d'IgG, sans qu'aucune manifestation clinique de toxoplasmose ne soit décelée (Renold, 1992).

Enfin, le taux des IgG sériques antitoxoplasmiques pouvant décroître avec le temps et/ou à l'occasion de l'immunodépression, jusqu'à devenir inférieur à 10 UI/ml (seuil de détectabilité généralement retenu avec les méthodes Elisa les plus fréquemment utilisées), certains adultes ayant fait une primo-infestation dans l'enfance peuvent, des années plus tard, apparaître comme faussement séronégatifs pour la toxoplasmose. Il peut donc alors apparaître difficile de préciser avec certitude, en l'absence de sérologies antérieures plus franchement positives, si de tels patients sont ou non à risque de réactiver une toxoplasmose (Garly, 1997).

L'étude des autres classes d'immunoglobuline est rarement contributive. Le taux d'IgM reste d'une façon générale inférieur au seuil de positivité. Concernant les IgA, la majorité des

réactivations toxoplasmiques se déroule sans apparition d'IgA. De nombreux cas où des IgA sont apparues sans qu'aucune lésion décelable ne survienne dans les six mois suivants ont été décrits, en l'absence de tout traitement connu comme pouvant être efficace sur la toxoplasmose (Stepick-Biek, 1990 ; Darcy, 1991). La recherche d'IgE anti *T. gondii* (Pinon, 1995), ou la quantification des différentes sous classes d'IgG anti *T. gondii* apparaît tout aussi décevante. La recherche spécifique d'anticorps dirigés contre un antigène de surface, la protéine P30, protéine majeure du parasite (5 % des protéines totales) exprimée essentiellement par les trophozoïtes donc durant la phase aiguë ou les réactivations, donne elle aussi des résultats très inconstants (Decoster, 1988). L'utilisation des méthodes en PIC-ELIFA (Profils Immunologiques Comparés par Enzyme Linked Immuno-Filtration Assay), Western blot ou Immunoblot reposent sur des principes voisins. Ces techniques permettent d'obtenir un véritable profil immunologique du patient face à la toxoplasmose. Une variation dans ce profil d'un prélèvement à l'autre chez un même patient ou la mise en évidence d'anticorps spécifiquement dirigés contre des antigènes préférentiellement exprimés par les trophozoïtes plaide en faveur d'une réactivation (Partanen, 1984 ; Raffi, 1999). Ces méthodes ont aussi été utilisées pour comparer à un temps donné le contenu en anticorps du sérum et du LCR, afin de rechercher une production intrathécale d'anticorps plaçant en faveur du développement d'une toxoplasmose cérébrale (Potasman, 1988 ; Makuwa, 1999).

IV.3.4. Traitements

Les molécules

Tous les traitements connus à ce jour agissent essentiellement sur les formes végétatives de *T. gondii*.

La pyriméthamine (Malocide®) est un antimétabolite qui empêche la réduction de l'acide folique en acide folinique en bloquant la dihydrofolate réductase. Elle entrave ainsi la synthèse des nucléotides (bases pures). *T. gondii* est incapable de synthétiser seul ces bases nécessaires à sa multiplication (réplication de son génome), raison pour laquelle il parasite des cellules qui effectuent cette tâche pour lui. La pyriméthamine a un effet parasiticide. Elle est totalement absorbée au niveau digestif et diffuse bien dans tous les compartiments de l'organisme, y compris dans le liquide céphalo-rachidien et le cerveau. Son principal effet secondaire est hématologique. Son action sur les folates entrave la synthèse de l'ADN et a donc comme principale cible les cellules à renouvellement rapide dont les cellules de la lignée sanguine (Chute, 1995). La prescription conjointe d'acide folinique est nécessaire à la

prévention de cet effet secondaire. Les autres effets secondaires rencontrés lors de l'emploi de la pyriméthamine sont des intolérances digestives à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, et surtout des rashes cutanés (Leport, 1996).

La sulfadiazine (Adiazine®) est un sulfamide agissant aussi sur la synthèse des nucléotides en inhibant l'action de la dihydrofolate synthétase et de la déhydroptéroate synthétase (inhibition de la synthèse d'acide folique). Son effet est parasitostatique. Ses effets secondaires sont hématologiques, digestifs, mais les plus graves sont cutanés avec possibilité de voir se développer un syndrome de Lyell pouvant conduire au décès. Enfin, de nombreux cas de cristallurie ont été décrits lors de l'utilisation de cette molécule (Farinas, 1993 ; Becker, 1996 ; De Sequera, 1996). La sulfadiazine seule n'est efficace qu'à des doses très élevées, toxiques. La synergie entre pyriméthamine et sulfadiazine à doses thérapeutiques a été démontrée in vitro (Eyles, 1953).

La Clindamycine (Dalacine®), antibiotique de la famille des lincosamides, a fait la preuve de son efficacité chez la souris en monothérapie. Elle est utilisée chez l'homme en association à la pyriméthamine. In vitro, ni son efficacité propre ni sa synergie avec la pyriméthamine n'ont pu être démontrées. Le principal effet secondaire rencontré lors de l'emploi de cette molécule est l'apparition d'une diarrhée nécessitant l'arrêt de ce traitement, des cas de colites pseudo-membraneuses ayant été fréquemment rapportés. Des réactions cutanées et des troubles hématologiques à type de pancytopénie ont aussi été rapportés.

Plusieurs études cliniques ont été réalisées pour comparer l'efficacité des associations pyriméthamine + sulfadiazine et pyriméthamine + clindamycine dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale des patients infectés par le VIH. La première n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les deux traitements (Dannemann, 1992), alors que la seconde a conclu à une efficacité supérieure de l'association pyriméthamine + sulfadiazine tant en traitement d'attaque qu'en prophylaxie secondaire et n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux traitements en terme de toxicité ou de tolérance (Katlama, 1996).

Certains macrolides dont l'efficacité in vitro et chez la souris a pu être démontrée, ont été étudiés. Leur efficacité est sans doute due à leur bonne pénétration intracellulaire. Leur mode d'action n'est pas élucidé : action possible sur les synthèses protéiques en bloquant les ribosomes comme dans les modèles bactériens ? Ces molécules ont un effet parasitostatique.

- L'azithromycine (Zithromax^R) est très efficace in vitro. Les essais thérapeutiques réalisés chez l'homme sont encore peu nombreux mais encourageants (Farthing, 1992 ; Wynn, 1993 ;

Godofsky, 1994 ; Nasta, 1995 ; Chang 1996). Cette molécule a de plus été utilisée avec succès dans le traitement de la toxoplasmose en association avec la pyriméthamine (Fernandez-Martin, 1991 ; Saba, 1993 ; Trotta, 1997).

- La clarythromicine (Zeclar^R, Naxy^R) ne semble pas efficace en monothérapie (Ruf, 1992 ; Raffi, 1995) mais a pu être utilisée avec succès en association avec la pyriméthamine (Dalston, 1995) et avec la minocycline (Mynocine^R) avec laquelle une activité synergique a pu être démontrée in vitro et chez la souris (Alder, 1994). Chez l'homme, cette association s'est avérée efficace dans le traitement d'attaque et la prophylaxie secondaire de la toxoplasmose (Lacassin, 1995 ; Sellal, 1996).

La dapsonne (Disulone®) qui appartient au groupe des sulfones et agit comme les sulfamides, est efficace chez la souris. Une synergie existe avec la pyriméthamine mais pas avec les sulfamides. L'association dapsonne 100 mg/j + pyriméthamine 25 mg/j a pu être utilisée chez quelques patients sidéens présentant une toxoplasmose cérébrale avec de bons résultats. Cette association a fait l'objet d'études dans le cadre de la prophylaxie primaire de la toxoplasmose.

Le triméthoprime, inhibiteur de la réduction des folates, est efficace à forte dose. L'association triméthoprime + sulfaméthoxazole (CTX) est synergique in vitro, mais son efficacité chez la souris ne semble pas supérieure à celle du sulfaméthoxazole (sulfamide) utilisé seul. Le CTX a pu être utilisé avec succès dans le traitement de quelques toxoplasmoses cérébrales (Smadja, 1998). Trois études concluent à une efficacité comparable à celle du traitement de référence, pyriméthamine + sulfadiazine (Canessa, 1992(1) ; Torre, 1998 ; Smadja, 1998). En traitement d'attaque de la toxoplasmose, il a l'avantage de pouvoir être utilisé par voie intra-veineuse. Dans cette indication, sa toxicité serait inférieure à celle du traitement de référence (Torre, 1998 ; Smadja, 1998) et pourrait être encore minimisée par l'association d'un traitement corticoïde (Caumes, 1994).

L'efficacité de l'atovaquone (Wellvone^R), antipaludéen appartenant à la famille des hydroxynaphtoquinones, a été initialement démontrée dans le traitement de la toxoplasmose chez la souris (Araujo, 1991). Elle agit en bloquant le transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale et en inhibant indirectement la synthèse des bases pyrimidiques chez le parasite. Chez le patient infecté par le VIH, son utilisation a donné des résultats encourageants à la dose de 750 mg/j dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale (Kovacs,

1992 ; Katlama, 1996 ; Torres, 1997) et de la toxoplasmose oculaire (Schimkat, 1995 ; Husstedt, 1999), qu'elle soit employée seule ou en association avec la pyriméthamine (Bouboulis, 1995), les études réalisées chez la souris ayant permis de démontrer que son activité antitoxoplasmique est renforcée lorsqu'elle est associée à la pyriméthamine ou à la sulfadiazine (Araujo, 1993). Sa toxicité est faible.

Traitement curatif et prophylaxie secondaire

Le traitement de référence (per os) est le suivant :

- Traitement d'attaque : pyriméthamine 75 mg/j + sulfadiazine 6 g/j (en 4 prises) + acide folinique 15 mg/j durant quatre à six semaines. Le premier jour, les patients peuvent bénéficier d'une dose de charge de pyriméthamine de 200 mg. En cas d'intolérance à la sulfadiazine, la pyriméthamine sera associée à la clindamycine à la dose de 4,8 g/j durant les 3 premières semaines, puis 2,4 g/j durant les 3 semaines suivantes (Katlama, 1996)
- Traitement d'entretien (ou prophylaxie secondaire) doit être poursuivi au moins jusqu'à ce que le statut immunitaire du patient soit restauré ($CD4^+ > 200/mm^3$ durant au mois six mois), le risque de récurrence persistant avec l'immunodépression et s'aggravant même en cas de majoration de celle-ci. Ce traitement d'entretien a la même composition que le traitement d'attaque, mais à demi-dose. Une étude espagnole a montré que ce traitement quotidien peut être remplacé par une prise médicamenteuse bihebdomadaire avec une efficacité comparable (Podzamczar, 1995(1)).

Prophylaxie primaire

La pyriméthamine semblait être le candidat de choix du fait de son efficacité thérapeutique et de sa toxicité moindre par rapport aux sulfamides. Les résultats de l'essai ANRS 005 – ACTG 154 n'ont pas permis de confirmer l'intérêt d'une telle prophylaxie lors de l'analyse en « intention de traiter » (Leport, 1996).

Aux U.S.A., le protocole ACTG 021 qui avait pour objet de comparer l'efficacité des aérosols de pentamidine et du CTX en prophylaxie secondaire de la pneumocystose chez le sidéen, a montré que les patients traités par CTX présentaient moins de toxoplasmose que ceux traités par pentamidine (Hardy, 1992). Deux autres essais concernant la prophylaxie primaire de la pneumocystose et réalisés sur le même modèle, en France (May, 1994) et aux USA (Schneider, 1992), ont apporté des résultats identiques. Ces éléments, ainsi qu'un certain

nombre de constatations de même nature rapportées par des cliniciens de différents points du globe (Carr, 1992), ont amené, fin 1992, l'ANRS à interrompre le protocole ANRS 005 afin que tous les patients inclus puissent bénéficier d'une prophylaxie primaire de la toxoplasmose par CTX (Leport, 1993).

Trois types de traitement pouvaient être employés :

- Triméthoprim 80 mg + sulfaméthoxazole 400 mg (BACTRIM®) 1/j,
- Triméthoprim 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg (BACTRIM Forte®) 1/j
- Triméthoprim 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg (BACTRIM Forte®) 1 tous les 2 jours.

Au vu des premiers résultats de l'essai KOTRIMO (ANRS), il semble que les deux premiers schémas posologiques aient une efficacité comparable, mais que la forme la moins dosée (triméthoprim 80 mg + sulfaméthoxazole 400 mg) soit la mieux tolérée et que son utilisation puisse donc être préférée. Ces résultats sont en accord avec ceux préalablement publiés (Schneider, 1995). De même, parmi les deux derniers schémas posologiques, c'est celui utilisant 1 comprimé tous les 2 jours qui apparaît le moins toxique (Ioannidis, 1996). La toxicité potentielle de cette prophylaxie est bien documentée et représente la principale entrave à son utilisation (Jaffe, 1983). Plus d'un quart des patients traités au long cours par CTX devront interrompre leur traitement du fait d'intolérances cutanées et/ou hématologiques. Des essais de désensibilisation des patients allergiques ont été menés avec succès (faibles doses de sulfamides associées à des corticoïdes : Carr, 1993 ; Bissuel, 1995 ; Caumes, 1997). Pour autant, certaines intolérances réapparaissent lors de ces réintroductions (Bissuel, 1995 ; Gluckstein, 1995), intolérances parfois gravissimes (Caumes, 1996) et se pose alors le problème de choisir une prophylaxie de substitution. Enfin, il a été décrit des formes frustes de toxoplasmose chez des patients recevant une prophylaxie par CTX (Zylberger, 1995)

La dapsonne associée à la pyriméthamine semble efficace (Girard, 1993) mais peut être toxique. Cette prophylaxie ne semble pas plus efficace que l'utilisation du CTX (Podzamczak, 1993 ; Podzamczak 1995(2)).

De même, l'association sulfadoxine + pyriméthamine a pu être utilisée avec succès (Ruf, 1993 ; Payen, 1997) mais sans être comparée à l'utilisation du CTX.

D'autres molécules sont évaluées dans cette indication comme l'atovaquone (ANRS 047).

IV.4 Les toxoplasmoses extra-cérébrales

IV.4.1. Etat des connaissances et objectifs de la recherche

En 1992, année durant laquelle nous avons initié notre enquête, les cas de localisations extra-cérébrales de toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH publiés dans la littérature restaient le plus souvent des observations isolées et leur nombre demeurait relativement modeste, bien que les premières observations aient été rapportées dès le début de l'épidémie.

La localisation qui apparaissait la plus documentée était la localisation oculaire (Smith, 1988) qui avait pu être, dans certaines observations, la manifestation clinique révélant l'infection par le VIH (Weiss, 1986) et dont les complications telles que la nécrose rétinienne diffuse (Parke, 1986) ou le décollement de rétine (Sidikaro, 1991) avaient été décrites. Gagliuso, ophtalmologiste, avait pu réaliser une étude portant sur la file active des patients qu'il était amené à voir régulièrement en consultation et estimait déjà que 3% des patients sidéens avaient développé ou développeraient au cours de l'histoire de leur infection une toxoplasmose oculaire dont le traitement s'avérerait efficace dans 75% des cas (Gagliuso, 1990). Le diagnostic de la chorio-rétinite à toxoplasme reposait essentiellement sur l'examen du fond d'œil, les techniques du diagnostic immunologique basées sur l'étude de l'humeur aqueuse donnant des résultats inconstants (Kijlstra, 1989).

Les localisations pulmonaires furent aussi parmi les premières reconnues (Murray, 1984 ; Catteral, 1986). Elles pouvaient être isolées ou associées à une pneumocystose (Grandsen, 1983 ; Roux, 1989). Leur diagnostic était réalisé par l'examen direct du liquide recueilli lors d'un lavage broncho-alvéolaire (Brandstetter, 1986 ; Touboul 1986)

D'autres cas cliniques rapportés dans la littérature faisaient état de diverses autres localisations : myocardites à toxoplasme (Guarda, 1984) pouvant être responsables de mort subite (Moskowitz, 1985), abcès toxoplasmique au sein de la moelle épinière (Mehren, 1988), localisations digestives intestinales (Girard, 1987), gastriques (Smart, 1990) ou péritonéales (Israelski, 1988), localisations spléniques (Fliegel, 1985), ganglionnaires (Ben Rachid, 1989 ; Shapiro, 1991), surrénaliennes (Jautzke, 1991), testiculaires (Nistal, 1986 ; Crider, 1988) et cutanées (Hirschmann, 1988).

Enfin, étaient signalés des cas de toxoplasmose disséminée (Grandsen, 1983 ; Fliegel, 1985 ; Hirschmann, 1988 ; Tschirhart, 1988).

Au total, en 1992, l'existence de localisations extra-cérébrales de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH était documentée, mais aucune étude spécifique de cette manifestation clinique originale n'avait été menée sur une large cohorte de patients. La France apparaissant comme un des pays les plus concernés par la toxoplasmose eu égard à la séroprévalence toxoplasmique observée dans notre pays, nous nous sommes fixés pour objectif de colliger, de la façon la plus exhaustive possible et sur une période de 33 mois, les cas de localisations extra-cérébrales de toxoplasmose observés en France au cours de l'infection par le VIH afin d'en préciser les aspects épidémiologiques, de décrire les localisations recensées, d'en connaître la fréquence, la symptomatologie clinique, les modalités diagnostiques et d'étudier les modalités de leur prise en charge thérapeutique ainsi que leur pronostic.

Notre enquête a reçu le soutien de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) et de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Après avoir défini les critères d'inclusion dans notre étude (définition d'un cas de toxoplasmose extra-cérébrale), un questionnaire a été établi afin d'harmoniser le recueil des données et assurer son exhaustivité (cf pages 37-40). Ce questionnaire, accompagné d'une lettre présentant l'étude, ses objectifs et les critères d'inclusion retenus, a été envoyé à deux reprises (Février 1992 et Septembre 1992) aux chefs des différents services amenés à prendre en charge des patients infectés par le VIH en France (membres de la SPILF, de la SNFMI et autres médecins participants à des essais ANRS). Il leur était demandé de nous retourner un questionnaire complété pour chaque cas de toxoplasmose extra-cérébrale observé dans leur service entre le 1^{er} Janvier 1990 et le 30 Septembre 1992. Afin de parfaire notre exhaustivité, un questionnaire simplifié (cf pages 41-42) a été adressé dans le même temps à l'ensemble des chefs de service de parasitologie du territoire afin qu'ils nous indiquent si des identifications de toxoplasme au sein de prélèvements extra-cérébraux avaient été réalisées par leur soin durant cette même période. En cas de réponse positive, nous reprenions directement contact avec le clinicien assurant le suivi du patient afin de lui demander de nous retourner une fiche complétée. Si les cliniciens ne pouvaient trouver le temps nécessaire à remplir cette fiche, nous nous rendions sur place et

la complétions nous même après qu'ils nous aient autorisé à consulter le dossier.

Cette enquête a permis de réunir la plus grande série de toxoplasmoses extra-cérébrales jamais colligée, soit 199 observations provenant de 37 centres hospitaliers. Six observations nous ont été adressées en double, par deux centres différents (doublons) et ne sont comptabilisées ici qu'une seule fois. Toute la France métropolitaine était représentée, la seule région Ile de France ayant fourni 59% des observations. Les résultats de notre enquête sont présentés dans notre premier article intitulé « Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV : a French national survey » et publié dans la revue *Medicine*.

ENQUETE NATIONALE TOXOPLASMOSE EXTRA-CEREBRALE (T.E.C.)

AU COURS DE L'INFECTION A VIH

1990 - 1992

Fiche à retourner avant le 30 septembre 1992 au Dr Th. MAY
Service de Maladies Infectieuses - CHU Nancy Brabois - 54511 VANDOEUVRE CEDEX
Tél. 83.15.41.24 - Fax. 83.15.38.26

Médecin Responsable : Service Pr. :

Centre : Tél. :

Le patient

N° dossier hôpital : / / / / / / / / / /

N° identification dans l'étude

/ / / / / / / /

. Nom du patient : / / / /

Prénom :

(3 premières initiales)

. Sexe : M ou F / /

Date de Naissance : / / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

. Département de domicile : / / /

. Date de diagnostic de la T.E.C. : / / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

. Modes de contamination présumée de l'infection par le V.I.H. :

(cochez la ou les cases correspondantes)

Homo/Bisexual / / Hétéro / / Toxico / / Transf. / / Hémophile / /

Indéterminé / / Homo/Bi + Toxico / / Autre (en clair)

. Date de la première sérologie V.I.H. connue : / / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

. Stade CDC de l'infection à V.I.H. au moment de la survenue de la T.E.C. : / / / / /

/ / /

. Pathologies liées au VIH survenues depuis la découverte de la séropositivité :

.....

/ / / / / / / / / /

.....

/ / / / / / / / / /

. Nombre de CD4+ par mm³ : / / / / et % de CD4 : / / /

/ / / / / / / / / /

. Le patient bénéficiait-il d'une prévention I ou II de la pneumocystose : (avant la T.E.C.)

0 = non 1 = oui / /

/ /

Si oui : Bactrim / / Pentacarinat / / Autres (en clair)

/ /

Toxoplasmose extra-cérébrale

Ne rien inscrire ci-dessous

. Le patient a-t-il déjà bénéficié d'un traitement actif sur le toxoplasme :

0 = non ; 1 = oui / _ / Date de début : / _ / / _ / / _ / / _ /

Si oui : Malocide / _ / Fansidar / _ / Autres (en clair)

. Ce traitement était-il poursuivi lors de l'apparition de la T.E.C. :

0 = non ; 1 = oui / _ / Date d'arrêt : / _ / / _ / / _ / / _ /

Cause de l'arrêt (en clair) :

. La T.E.C. a-t-elle été découverte lors : (cochez la case correspondante)

d'un suivi systématique / _ / de manif. clinique(s) / _ /

d'une autopsie / _ / bilan d'une autre localisation de toxo. / _ /

Autres (en clair) :

. Localisation(s) : (cochez la ou les case(s) correspondante(s))

oeil / _ / poumon / _ / myocarde / _ / péricarde / _ / digestif / _ /

cutanée / _ / ggl / _ / médullaire / _ / hépatique / _ / splénique / _ /

Autres (en clair)

. Niveau de température maximale lors du diagnostic (°c) : / _ / . / _ /

. Manifestations cliniques (en clair) :

. Examen(s) paraclinique(s) ayant permis d'évoquer le diagnostic :

RP / _ / FO / _ / Angio. rétinienne / _ / Echo. coeur / _ /

Autres :

Décrire l'aspect :

D'autres diagnostics ont-ils été évoqués conjointement (en clair) :

. Examen(s) paraclinique(s) ayant permis d'affirmer le diagnostic :

(cochez la ou les case(s) correspondante(s))

- LBA /_/ biops transbronch /_/ biops hépat /_/ biops os /_/

biopsie dig /_/ biops péricard /_/ biops peau /_/ biops ggl /_/

Autres (en clair) /_/

- Selon quelle technique ? :

Ex direct /_/ Cult cell /_/ Inoc souris /_/

Autres (en clair) /_/

. Une parasitémie a-t-elle été recherchée avant tout traitement ?

0 = non 1 = oui /_/

Si oui, le résultat fut : positif /_/ négatif /_/

Technique(s) utilisée(s) : (en clair) /_/ /_/

. Sérologie antitoxoplasmique :

Précisez la date, le titre et la (les) technique(s) utilisée(s) en clair (IgG, IgA, IgM) pour :

- la dernière sérologie avant apparition de la T.E.C. /_/ /_/ /_/

..... /_/ /_/ /_/

- la première sérologie faisant suite au diagnostic de T.E.C. /_/ /_/ /_/

..... /_/ /_/ /_/

..... /_/ /_/ /_/

. Le patient a-t-il présenté une Toxoplasmose cérébrale ? TC

0 = non 1 = oui /_/

Si oui, date du scanner cérébral (ou de l'IRM) : /_/ /_/ /_/ /_/ /_/ /_/

Dates des éventuelles rechutes : /_/ /_/ /_/ /_/ /_/ /_/

/_/ /_/ /_/ /_/ /_/ /_/

. Infection(s) opportuniste(s) contemporaine de la survenue de la T.E.C. :

0 = non 1 = oui /_/

Si oui, précisez laquelle(s) :

..... /_/ /_/ /_/

..... /_/ /_/ /_/

Traitement et évolution

Ne rien inscrire ci-dessous

Traitement d'attaque (schéma simplifié) :

Noircir la ligne correspondante de la date de début à celle de fin du traitement choisi :

	J0	J5	J10	J15	J20	J25	J30	J35	J40
Pyriméthamine									
Sulfadiazine									
Clindamycine									
Autres (en clair)									

En cas d'arrêt du traitement, préciser la cause en clair :

.....

Evolution de la T.E.C. sous traitement au bout de 40 jours :

guérison /_/_/ amélioration partielle > 50 % /_/_/ amélioration partielle < 50 % /_/_/

sans amélioration /_/_/ aggravation /_/_/ indéterminée /_/_/

Traitement d'entretien : 0 = non 1 = oui /_/_/

Nature (en clair) :

Durée (en mois) : /_/_/_/_/

Date des dernières nouvelles ou du décès : /_/_/_/./_/_/_/./_/_/_/

Si décès : en relation avec TEC /_/_/ en relation avec TC /_/_/ sans relation /_/_/

Si décès : autopsie : 0 = non 1 = oui /_/_/

Si autopsie : confirmation de la T.E.C. : 0 = non ; 1 = oui /_/_/

Technique(s) de confirmation (en clair) :

.....

Si patient en vie : rechute : 0 = non 1 = oui /_/_/

Si rechute, date et localisation en clair :

/_/_/_/./_/_/_/./_/_/_/.....

/_/_/_/./_/_/_/./_/_/_/.....

Conclusion : texte libre

.....

.....

Signature et date :

ENQUETE NATIONALE TOXOPLASMOSE EXTRA-CEREBRALE (T.E.C.)

AU COURS DE L'INFECTION A VIH

1990 - 1992

Fiche à retourner avant le 30 septembre 1992 au Dr Th. MAY
Service de Maladies Infectieuses - CHU Nancy Brabois - 54511 VANDOEUVRE CEDEX
Tél. 83.15.41.24 - Fax. 83.15.38.26

Biologiste ou anatomopathologiste responsable :

Laboratoire : Tél. :

Clinicien responsable : Service Pr. :

Centre : Tél. :

Le patient

N° dossier hôpital : / / / / / / / / / /

N° identification dans l'étude

Ne rien inscrire ci-dessous

/ / / / / / / /

. Nom du patient : / / / /

Prénom :

(3 premières initiales)

. Sexe : M ou F / /

Date de Naissance : / / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

. Département de domicile : / / /

/ / /

. Date de diagnostic de la T.E.C. : / / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

. La T.E.C. a-t-elle été découverte lors : (cochez la case correspondante)

d'un suivi systématique / /

de manif. clinique(s) / /

d'une autopsie / /

bilan d'une autre localisation de toxo. / /

Autres (en clair) :

/ /

. Localisation(s) : (cochez la ou les case(s) correspondante(s))

oeil / /

poumon / /

myocarde / /

péricarde / /

digestif / /

/ / / /

cutanée / /

ggl / /

médullaire / /

hépatique / /

splénique / /

/ / / /

Autres (en clair) :

/ / / /

. Examen(s) paraclinique(s) avant permis d'affirmer le diagnostic :

(cochez la ou les case(s) correspondante(s))

- LBA / / biops transbronch / / biops hépat / / biops os / /

/ / / /

biopsie dig / /

biops péricard / /

biops peau / /

biops ggl / /

/ / / /

Autres (en clair) :

/ / / /

- Selon quelle technique ? :

Ex direct / /

Cult cell / /

Inoc souris / /

/ / / /

Autres (en clair) :

/ / / /

. Une parasitémie a-t-elle été recherchée avant tout traitement ?

0 = non 1 = oui /_/

Si oui, le résultat fut : positif /_/ négatif /_/

Technique(s) utilisée(s) : (en clair)

. Sérologie antitoxoplasmique :

Précisez la date, le titre et la (les) technique(s) utilisée(s) en clair (IgG, IgA, IgM) pour :

- la dernière sérologie avant apparition de la T.E.C.

.....

.....

- la première sérologie faisant suite au diagnostic de T.E.C.

.....

.....

. Le patient a-t-il présenté une Toxoplasmose cérébrale ? TC

0 = non 1 = oui /_/

Si oui, date du scanner cérébral (ou de l'IRM) : /_/_/./_/_/./_/_/./_/_/

Dates des éventuelles rechutes : /_/_/./_/_/./_/_/./_/_/

/_/_/./_/_/./_/_/./_/_/

. Date des dernières nouvelles ou du décès : /_/_/./_/_/./_/_/./_/_/

Si décès : en relation avec TEC /_/ en relation avec TC /_/ sans relation /_/

Si décès : autopsie : 0 = non 1 = oui /_/

Si autopsie : confirmation de la T.E.C. : 0 = non ; 1 = oui /_/

Technique(s) de confirmation (en clair) :

.....

Si patient en vie : rechute : 0 = non 1 = oui /_/

Si rechute, date et localisation en clair :

/_/_/./_/_/./_/_/./_/_/

/_/_/./_/_/./_/_/./_/_/

. Conclusion : texte libre

.....

.....

Signature et date :

IV.4.2. Article 1 :

**Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV:
a French national survey.**

Christian Rabaud, Thierry May, Corinne Amiel, Christina Katlama,
Catherine Leport, Pierre Ambroise-Thomas, Philippe Canton

Extracerebral Toxoplasmosis in Patients Infected with HIV

A French National Survey

CHRISTIAN RABAUD, M.D., THIERRY MAY, M.D., CORINNE AMIEL, M.D.,
CHRISTINE KATLAMA, M.D., CATHERINE LEPORT, M.D., PIERRE AMBROISE-THOMAS, M.D., PH.D.,
AND PHILIPPE CANTON, M.D.

Introduction

Before 1980, rare cases of toxoplasmosis were reported in immunocompromised individuals (25). Since the beginning of the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic, cerebral toxoplasmosis has become a common cause of opportunistic infection leading to the diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in HIV-infected patients (18). In France, cerebral toxoplasmosis is the first AIDS-defining event (3b) in 16% of the HIV infected (27). The prevalence of seropositivity for *Toxoplasma gondii* in the general adult population in France is estimated at 63% (9), the same as in the HIV-infected population (6), accounting for the frequent occurrence of cerebral toxoplasmosis. Autopsy findings have demonstrated that 37% of patients with AIDS presented toxoplasmic lesions in the brain.

Extracerebral toxoplasmosis (ECT) in HIV-infected patients appears to be less frequent, and its features are not well identified. Only anecdotal reports and a recent review of pulmonary toxoplasmosis cases (22) can be found in the literature. A French national survey of the cases of extracerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients was performed, and the incidence, clinical presentation, serologic and parasitologic features, treatment, survival, and outcome of this disease were analyzed.

From the Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, Nancy (CR, TM, CA, PC); the Department of Infectious and Tropical Diseases, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris (CK); the Department of Infectious and Tropical Diseases, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris (CL); the Department of Parasitology-Mycology, University Hospital, Grenoble (PA-T), France.

This study was performed with the support of Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française; Société Nationale Française de Médecine Interne; Groupe Toxoplasmose et infections à autres protozoaires, ANRS; and Pharmuka Laboratory.

Address reprint request to: Christian Rabaud, Department of Infectious and Tropical Diseases; Pr. Philippe Canton, CHU Nancy Brabois 54511 Cedex, France.

Methods

Study population

A systematic retrospective survey of ECT cases was performed in HIV-infected patients between January 1, 1990, and September 30, 1992. Inclusion criteria were HIV seropositivity confirmed by Western blot in patients presenting 1 or more of the following conditions:

α) evidence of *T. gondii* tachyzoites in an extracerebral localization by bronchoalveolar lavage, blood culture, biopsy, and/or autopsy findings,

β) evidence of extracerebral manifestations associated with cerebral toxoplasmosis,

γ) evidence of extracerebral manifestations associated with other proved extracerebral toxoplasmosis or with positive parasitemia,

δ) evidence of isolated extracerebral manifestations responsive (recovery or clinical improvement >50%) to antitoxoplasmic therapy without evidence of any other etiology (no other pathologic agent isolated),

ϵ) typical lesions of toxoplasmic retinochoroiditis at ocular fundus examination and responsive to antitoxoplasmic therapy. We relied on the referring center ophthalmologists to be accurate.

Data collection

We sent questionnaires for recording ECT cases to the departments of infectious diseases and internal medicine and laboratories of parasitology in all French hospitals following HIV-infected patients. We relied on the referring center to be complete and accurate. Each patient was identified on the questionnaire, so no patients were registered twice. The epidemiologic data collected at the time of ECT diagnosis were sex, age, HIV transmission category, presumed date of HIV transmission, CD4+ lymphocyte count, stage of HIV infection according to the 1987 Centers for Disease Control (CDC) classification (3b), and chemotherapy used for pneumocystosis prophylaxis. Clinical presentation of ECT localizations and other HIV-related diagnoses were also recorded, as well as toxoplasmic serologic status. Data about acute and maintenance therapy and outcome were also collected. We defined "acute-phase therapy" as antitoxoplasmic drugs received within 40 days after diagnosis. Improvement was defined as a decrease by more than 50% of clinical and biologic anomalies found at the time of diagnosis. Relapse, in patients with previous recovery or improvement during and after acute-phase therapy, was defined by the occurrence of

either 1) ECT as previously defined or 2) cerebral toxoplasmosis, considered when typical focal lesions were seen on computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging, responsive to antitoxoplasmic therapy or confirmed by biopsy or autopsy findings.

Biologic data

Serologic tests were performed in different laboratories with different methods. Serum samples taken at the previous time and at the time of ECT diagnosis were run in parallel and the individual laboratories evaluated when increase or decrease in serum antibody levels was considered significant.

Parasitemia detection was attempted by mouse intraperitoneal inoculation of heparinized blood. The inoculated mice were followed for 6 weeks, and serologic tests were performed every 2 weeks (7). Isolation of *T. gondii* from peripheral blood was also attempted in tissue culture. The most commonly used method was that of separating white blood cells by leukopheresis with dextran and introducing them onto human embryonic fibroblast cell line culture (MRC5, Bio-Mérieux, Lyon, France) maintained in minimum essential medium (MEM, Flobio, Courbevoie, France). After 4–7 days, cover slip cultures were investigated by Giemsa stain or in immunofluorescence with anti P-30 monoclonals.

The detection of *T. gondii* in bronchoalveolar-lavage fluid, bone marrow smear, or tissue biopsy (when realized) was performed by direct examination (Giemsa stain) or indirect immunofluorescence. Isolation of the parasite from these specimens was attempted by mouse inoculation or inoculation of the MRC5 fibroblast cell line (8).

Statistical analysis

The results were analyzed by standard chi-square contingency tables for categorical variables. The survival times were shown as actuarial rate curves and compared by a log-rank test. P values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

One hundred and ninety-nine cases of ECT were reported from 37 hospitals. All hospitals following more than 100 HIV-infected patients sent reports of ECT cases or specified that no ECT cases had been reported in their center. Just a few hospitals caring for a small number of HIV-infected patients did not respond. Fifty-nine percent of patients lived in Paris. The number of cases collected in a 6-month period increased as the study progressed: January to June 1990, n=16; July to December 1990, n=33; January to June 1991, n=36; July to December 1991, n=40; January to June 1992, n=48; July to September 1992, n=26.

Epidemiology

One hundred and seventy-one patients (86%) were men and 28 (14%) were women. Ages ranged from 24 to 67 years old (mean, 37 yr); 80% of

patients were aged 25–44 years. Mode of HIV transmission was unsafe homosexual sex practices in 52% of patients, intravenous drug use (IVDU) in 20%, unsafe heterosexual sex practices in 11%, transfusion in 3%, hemophilia in 2%, unsafe homosexual sex practices plus IVDU in 2%, unknown in 10%. HIV infection was diagnosed 0–108 months (mean, 38 mo) before the diagnosis of ECT. Sixty-six percent of patients presented AIDS-defining opportunistic infections before the ECT diagnosis. In 28.5% of patients, ECT was the first opportunistic infection (AIDS-free patients), and in 5.5% of patients, ECT revealed HIV infection. CD4+ lymphocyte counts ranged from 1 to 532/mm³ (mean, 57/mm³ ± 100). Seventy-five percent of patients had CD4+ counts <100/mm³, and 8% had >200/mm³.

Clinical findings

Localizations: ECT was recorded at only 1 site (with no other extracerebral visceral toxoplasmic lesions) in 170 patients (Table 1). In 23 patients, at least 2 extracerebral visceral localizations were found, defining "disseminated extracerebral toxoplasmosis," for a total of 52 extracerebral visceral localizations (Table 2).

These 193 cases of ECT were defined by at least 1 of the above-mentioned inclusion criteria: $\alpha = 80$; $\beta = 3$; $\gamma = 3$; $\delta = 3$; $\epsilon = 104$. Diagnostic criteria for each localization are reported in Table 1 and Table 2.

Six patients had positive parasitemia alone, with no visceral localizations. These patients presented with clinical features of acute infection (fever up to 38 °C) without any focal manifestation. *T. gondii* was not found in other extracerebral organs, and no clinical symptomatology or radiologic findings of cerebral toxoplasmosis were noted. No other pathologic agents were found. Four of these patients died early after diagnosis (autopsy was not performed). The other 2 patients recovered after antitoxoplasmic treatment. One of these patients presented acute primary toxoplasmosis with seroconversion.

Cerebral toxoplasmosis was associated with ECT in 81/199 (41%) of patients. It was diagnosed at least 1 month before ECT diagnosis in 10 patients, concomitantly with acute ECT in 51 patients, and at least 1 month after ECT diagnosis in 20 patients.

Other AIDS-related diseases: Other AIDS-related diseases were diagnosed at the time of ECT in 83 patients: cytomegalovirus retinitis (n=27), Kaposi sarcoma (n=12), tuberculosis (n=11), other mycobacterial infections (n=9), *Candida albicans* esophagitis (n=10), pneumocystosis (n=7), crypto-

TABLE 1. Features and outcome of 176 HIV-infected patients with a single localization of ECT or with positive parasitemia alone

Localization	No. of Patients	Diagnostic Criteria	Mean CD4+/mm ³	Fever up to 38°C (%)	Cerebral Toxoplasmosis (%)*	Positive Parasitemia/No. of Searches	Recovery or Improvement No. (%)	Relapse No. (%)	Death No. (%)
Eyes	99	$\epsilon = 99$	66 ± 108	40	51 (51)	2/7 (28.5%)	79 (80)	7 (7)† 21 (21)§	0 41 (41)¶
Lung	52	$\alpha = 50/\beta = 1/\gamma = 1$	44 ± 86	93	17 (33)	7/10 (70%)	27 (52)	1 (2)† 7 (13)§	16 (31) 15 (29)¶
Bone marrow	6	$\alpha = 1$	25 ± 21	100	1 (17)	6/6 (100%)	3 (50)	0† 1 (17)§	3 (50) 2 (33)¶
Heart	6	$\alpha = 1/\beta = 1/\gamma = 1/\delta = 3$	17 ± 13	83	1 (17)	2/2 (100%)	4 (66)	0	1 (17) 3 (33)¶
Bladder	2	$\alpha = 2$	6	50	0	0/1	0	0	1 1¶
Conus medullaris	1	$\beta = 1$	228	0	1		1	0	1¶
Liver	1	$\alpha = 1$	1	100	1		0	0	1
Lymph nodes	1	$\alpha = 1$	78	100	0		0	0	1¶
Rhinopharynx	1	$\alpha = 1$	276	100	0		1	0	0
Skin	1	$\alpha = 1$	30	100	0	0/1	0	0	1
Positive parasitemia alone	6	$\alpha = 6$	15 ± 21	83	0	6/6 (100%)	2 (33)	0	3 (50) 1 (17)¶

* Before, at the time of, or after ECT diagnosis.

† Extracerebral localization.

§ Cerebral localization.

|| Due to ECT.

¶ Due to other AIDS-defining diseases (including cerebral toxoplasmosis).

Abbreviations: ECT = extracerebral toxoplasmosis; α = Evidence of *T. gondii* tachyzoites in an extracerebral localization; β = Evidence of extracerebral manifestations associated with cerebral toxoplasmosis; γ = Evidence of extracerebral manifestations associated with positive parasitemia; δ = Evidence of isolated extracerebral manifestations responsive to antitoxoplasmic therapy; ϵ = Typical lesions of toxoplasmic retinochoroiditis at ocular fundus examination.

TABLE 2. Features and outcome of 23 HIV-infected patients with at least 2 extracerebral localizations

Localization	No. of Patients (%) (n=23)	Diagnostic Criteria per Localization
Eye, bone marrow, muscle, pancreas	1	$\epsilon \alpha \gamma \gamma = 1$
Eye, liver	2	$\epsilon \gamma = 2$
Eye, lung	6	$\epsilon \alpha = 4/\epsilon \gamma = 2$
Eye, lung, bone marrow	2	$\epsilon \alpha \alpha = 2$
Eye, lung, lymph node	1	$\epsilon \gamma \alpha = 1$
Eye, lung, heart	1	$\epsilon \gamma \gamma = 1$
Lung, bone marrow	6	$\alpha \alpha = 2/\alpha \gamma = 1/\gamma \alpha = 2/\gamma \gamma = 1$
Lung, muscle	3	$\alpha \alpha = 3$
Lung, liver	1	$\alpha \alpha = 1$
Mean CD4+/mm ³	40 ± 58	
Fever up to 38°C	23 (100%)	
Cerebral toxoplasmosis*	9 (39%)	
Positive parasitemia/No. of searches	9/11 (82%)	
Recovery or improvement	11 (48%)	
Relapse	0†	
	2 (9%)§	
Death	10 (43%)	
	6 (26%)¶	

* Before, at the time of, or after ECT diagnosis.

† Extracerebral localization.

§ Cerebral localization.

|| Due to extracerebral localization.

¶ Due to other AIDS-defining diseases (including cerebral toxoplasmosis).

Abbreviations: α = evidence of *T. gondii* tachyzoites in an extracerebral localization; γ = evidence of extracerebral manifestations associated with other proved extracerebral toxoplasmosis or with positive parasitemia; ϵ = typical lesions of toxoplasmic retinochoroiditis at ocular fundus examination.

sporidiosis (n=4), and *Cryptococcus neoformans* meningitis (n=3).

Clinical presentations: Fever was reported in 83% of patients, ranging from 37.8 °C to 41.0 °C (mean, 38.7 °C). Eighty-five percent of patients presented with at least 1 focal manifestation consistent with an acute disorder in the extracerebral organ infected with *T. gondii*. Eight percent presented only manifestations of cerebral toxoplasmosis. Four percent had no sign or symptom of toxoplasmosis, but clinical features of another HIV-related disease diagnosed at the time of ECT. Six (3%) patients presented an acute febrile syndrome without any focal manifestation (isolated positive parasitemia).

Manifestations of ocular toxoplasmosis (112 cases) were impaired visual acuity, blurred vision, visual field defect, photophobia, and redness. In all patients, retinochoroiditis was diagnosed after funduscopic examination. An intravenous fluorescein angiogram was performed in 29 patients and confirmed the diagnosis. Of these patients, 72% had CD4+ counts <50/mm³. Cytomegalovirus retinitis was diagnosed before the time of ocular toxoplasmosis diagnosis in 17/112 (15%) patients, and at the time of ocular toxoplasmosis diagnosis in 19/112 (17%) patients.

Manifestations of pulmonary toxoplasmosis (72 cases) were cough (productive or unproductive) in

all patients, dyspnea in 25%, septic shock in 12.5%, and pneumothorax in 1 patient. The clinical course was dyspnea and shock leading to death. One-third of patients died, despite early specific therapy. Chest x-ray was abnormal in only 53% of patients, mainly revealing a bilateral interstitial infiltrate.

Bronchoalveolar lavage was performed in all patients and allowed for a positive diagnosis in 88% of cases. In the other patients, the diagnosis was confirmed by favorable response to specific antitoxoplasmic therapy (n=7) or autopsy findings (n=2). Of these patients, 83% had CD4+ counts <50/mm³, and 95% had counts <200/mm³.

Manifestations of bone marrow toxoplasmosis (15 cases) were fever >39.5 °C in all patients and septic shock in one third. Thrombocytopenia was noted in 9 patients (pancytopenia in 5 patients) and serum lactic dehydrogenase (LDH) levels were over 2,000 IU/L in 7 patients. *T. gondii* tachyzoites were observed on Giemsa-stained bone marrow biopsies in the 15 patients. Attempts to isolate *T. gondii* from bone marrow samples on MRC5 cells were successful in 9/9 patients.

Manifestations of cardiac toxoplasmosis (7 cases) were dyspnea in all patients, sinus tachycardia (2 patients) associated with intermittent absolute arrhythmia (1 patient), and progressive congestive heart failure in 3 patients. Echocardiography suggested myocarditis in 6/7 patients. Serum MB-CK

levels remained normal. The suspected diagnosis was confirmed by a favorable response to specific antitoxoplasmic therapy in 5 cases and by autopsy findings in 2 cases.

Diagnoses of lymph nodes, bladder, rhinopharynx, and skin toxoplasmosis were made by evidencing *T. gondii* on Giemsa-stained biopsies. Conus medullaris toxoplasmosis was diagnosed by magnetic resonance examination and positive response to antitoxoplasmic therapy.

An isolated hepatic toxoplasmosis (3) was suspected on the basis of echographic lesions and elevated serum transaminase levels, and was confirmed by autopsy findings. Other cases of hepatic toxoplasmosis, muscular, and pancreatic toxoplasmosis were associated with other extracerebral toxoplasmic lesions. They were suspected by specific enzyme-level increases (muscle toxoplasmosis suspected by CK-level increase and myalgia) and were confirmed after response to antitoxoplasmic therapy or after autopsy (1 case of liver lesion).

Parasitologic findings

Serology: In 13 patients, no serologic data were available. In 73 patients, only 1 serologic test was recorded before (56 patients) or at the time of (16 patients) ECT diagnosis, showing presence of anti-*T. gondii* IgG in all patients but 1.

In 113 (57%) patients, anti-*T. gondii* IgG levels were measured before and after ECT diagnosis in the same laboratory using the same method. One hundred and two (51%) patients were seropositive for *T. gondii* before and at the time of ECT: 38 showed a rise in IgG levels, 4 a decrease, and 60 did not show any significant change. Two patients were seropositive before ECT diagnosis and seronegative after diagnosis of disseminated extracerebral toxo-

plasmosis. Nine patients (5%) were seronegative before ECT diagnosis; 4 of them (2.5%) remained seronegative after diagnosis of ocular (2 cases proved by evidence of typical lesions of toxoplasmic retinochoroiditis at ocular fundus examination and responsive to antitoxoplasmic therapy) or pulmonary (2 cases proved by evidence of *T. gondii* tachyzoites in bronchoalveolar lavage) toxoplasmosis, and the other 5 (2.5%) presented a typical seroconversion at the time of acute ocular, pulmonary, or myocardial toxoplasmosis or isolated positive parasitemia. These 5 patients had specific IgG, IgM, and IgA antibodies when ECT developed. Two of them had CD4+ counts >200/mm³.

Parasitemia: Search for *T. gondii* from peripheral blood buffy-coat cells was performed before initiation of therapy in 44 patients (22%). In 32 of them (73%), parasitemia was positive. Isolation of *T. gondii* was attempted by mouse intraperitoneal inoculation of blood in 13 patients and was positive in 9 (60%). Parasitemia detection was attempted in tissue culture in 39 patients and was positive in 29 (74%) (Figure 1).

Prophylaxis

Before ECT was diagnosed, 150 (75%) patients received effective drugs for primary or secondary pneumocystosis prophylaxis. One hundred and thirty-seven (91%) patients received pentamidine isethionate aerosolization delivered at a dose of 300 mg/mo, 11 (7%) received cotrimoxazole (at least 480 mg/d), 1 received atovaquone, and 1 received dapson. Twelve (8%) other patients received pyrimethamine (at least 50 mg/d in 8 cases, 50 mg 3 times/wk in 3 cases, and 50 mg/wk in 1 case).

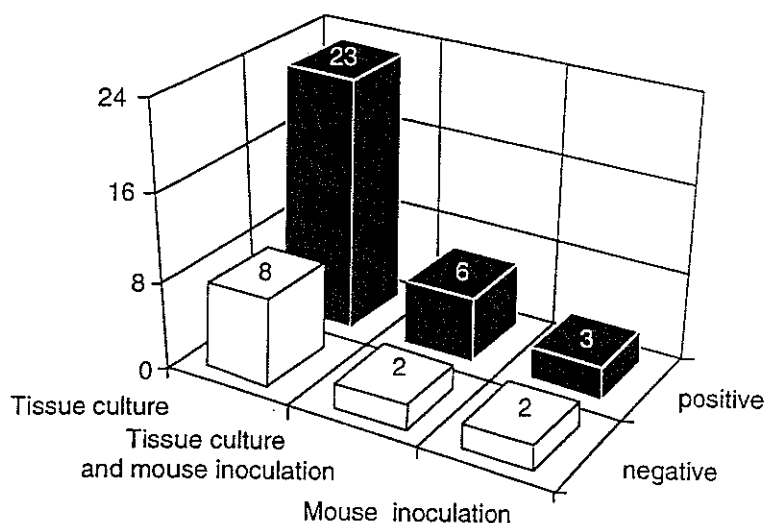


FIG. 1. Results of search for parasitemia in 44 patients with ECT.

Treatment

The initial therapy prescribed after ECT diagnosis was pyrimethamine in 170 patients (85.5%), with sulfadiazine in 131 (60.5%). Both drug dosages fit current recommendations for cerebral toxoplasmosis: 50–100 mg/d of pyrimethamine and 4–6 g/d of sulfadiazine. The initial therapy was pyrimethamine plus clindamycin (1.2 or 2.4 g/d) in 30 patients (15%). Seventeen patients (8.5%) received no pyrimethamine but clindamycin ($n=15$) or cotrimoxazole ($n=2$) alone. Twelve patients (6%) died before initiation. During the period of acute-phase therapy, the combination of pyrimethamine and sulfadiazine was discontinued due to toxicity in 52 patients (40%) or due to death in 15 (11.5%), and the combination of pyrimethamine and clindamycin was discontinued due to toxicity in 5 patients (17%) or death in 7 (23%). The major side effects of both therapies were cutaneous allergy (leading to therapy change), hematotoxicity, and diarrhea (Table 3). When pyrimethamine plus sulfadiazine had to be discontinued, it was replaced by the pyrimethamine plus clindamycin combination. When pyrimethamine plus clindamycin had to be discontinued, it was replaced by pyrimethamine alone.

All 151 patients alive after acute-phase therapy received maintenance therapy until death or until the end of the study, except for 4 patients lost to follow-up. The main treatments were: pyrimethamine (25 or 50 mg/d) plus sulfadiazine (2 or 3 g/d), pyrimethamine (25 or 50 mg/d) plus clindamycin (1.2 or 1.8 g/d), or pyrimethamine alone (100 mg/d).

Outcome

During the study period, the outcome of ECT was recovery in 48% of patients, improvement in 16%, stabilization in 5%, worsening in 1.5%, and death in 20%. Data were not available for 9.5% of patients.

Survival rates from the diagnosis of ECT to death, last date of follow-up, or end of study (actuarial survival rate) are presented in Figure 2. Survival at 6 months, 12 months, and 18 months

and median survival times are reported in Table 4. No difference in term of survival was observed between pulmonary and disseminated extracerebral localization, but there was a significant difference between these 2 localizations and ocular localization ($p < 0.001$).

At the end of the study, 53% of patients had died: 34% of patients from ECT, 10% from cerebral toxoplasmosis, and 56% from other AIDS-related manifestations. Death was recorded as due to ECT only in patients with CD4+ lymphocyte counts $<200/\text{mm}^3$.

Relapse

Thirty-nine relapses occurred in 38 (19%) patients. Of these patients, 27 had ocular toxoplasmosis initially, 8 had pulmonary toxoplasmosis, and 2 had disseminated extracerebral toxoplasmosis. Ocular toxoplasmosis relapsed in 27% of cases, pulmonary toxoplasmosis in 15%, and disseminated extracerebral toxoplasmosis only in 9%. One pulmonary toxoplasmosis relapsed in the lung. Other sites of toxoplasmic relapse were the eyes ($n=7$) and/or brain ($n=31$). The main localization of relapse was the brain (79%); this seemed to be a relapse of a previous cerebral toxoplasmosis in 10 patients and a first cerebral localization in 21 patients. One patient with ocular toxoplasmosis had 2 relapses: ocular relapse 2 months after ECT diagnosis, and cerebral 17 months later. The mean time to relapse after ECT diagnosis was 5 months (range, 1.5–20 mo). Two patients with ocular relapse had no maintenance therapy. The other patients relapsed during maintenance therapy with pyrimethamine plus clindamycin (15 patients), pyrimethamine plus sulfadiazine (11 patients), pyrimethamine alone (6 patients), or other regimen (4 patients).

Discussion

Results from the survey presented here confirm that ECT occurs infrequently in HIV-infected patients. ECT prevalence in France can be estimated as follows: between January 1, 1990, and September 30, 1992, 4,233 patients with AIDS died in France, and 9,538 patients with AIDS were alive on September 30, 1992 (27). Therefore, 13,771 patients with AIDS could have developed ECT during this period of time. Just a few hospitals caring for a small number of HIV-infected patients did not respond to our questionnaire. With the hypothesis that only 20%–25% of ECT diagnoses were not collected, the prevalence of ECT is estimated at between 1.5% and 2% in patients with AIDS in France. The prevalence of ocular toxoplasmosis is estimated at

TABLE 3. Side effects of therapies

Side Effects	Pyrimethamine + Sulfadiazine ($n=131$)	Pyrimethamine + Clindamycin ($n=30$)
Cutaneous allergy	24 (18.3%)	3 (10%)
Hematotoxicity	17 (13%)	1 (3.4%)
Diarrhea	5 (3.9%)	1 (3.4%)
Other	3 (2.3%)	
No recorded data	3 (2.3%)	

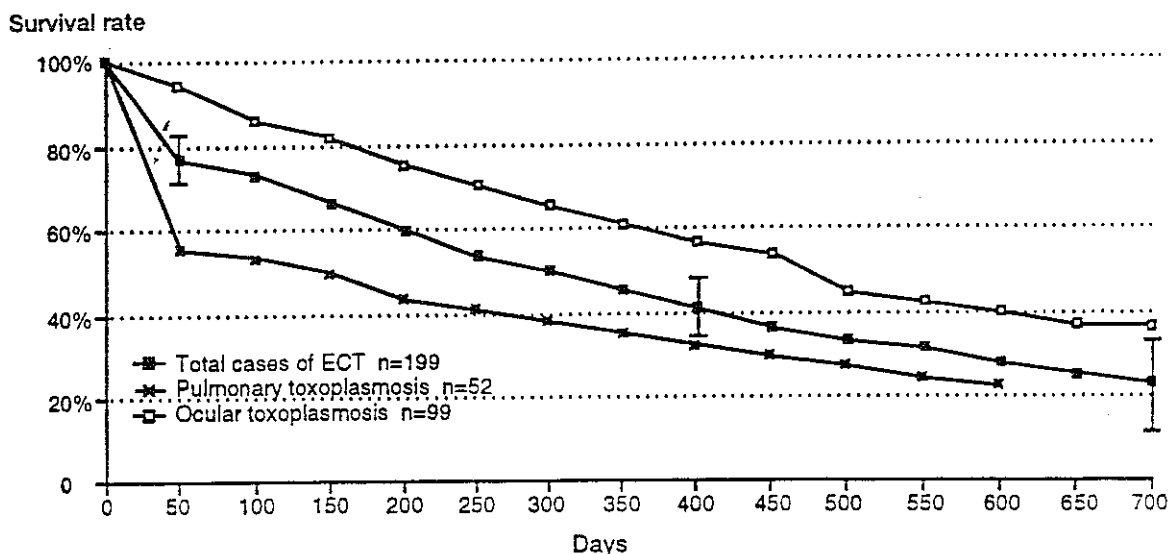


FIG. 2. Actuarial survival rates according to the localizations of ECT. Brackets indicate 95% confidence intervals.

TABLE 4. Survival of 199 patients with ECT by localization

Localization	Survival at 6 mo No. (%)	Survival at 12 mo No. (%)	Survival at 18 mo No. (%)	Median Survival (days)
All cases in present series (n=199)	119 (60)	90 (45)	66 (32)	280
Ocular toxoplasmosis (n=99)	75 (76)	61 (62)	43 (43)	450
Pulmonary toxoplasmosis (n=52)	23 (45)	19 (37)	14 (27)	150
Disseminated ECT (n=83)	9 (41)	7 (31)	6 (29)	132

Abbreviations: ECT = extracerebral toxoplasmosis.

0.8% in patients with AIDS, and that of pulmonary toxoplasmosis, 0.5%.

In patients with ECT, the age, sex, and mode of HIV transmission were similar to those of all 13,771 patients with AIDS recorded in France during the same period (27). ECT could reveal HIV infection but generally occurred in patients with AIDS. In most patients, CD4+ lymphocyte counts showed advanced immunosuppression. These data were similar to those recorded in an earlier study of cerebral toxoplasmosis (24). They suggest that ECT should be considered an AIDS-defining opportunistic infection, as is cerebral toxoplasmosis.

Ocular toxoplasmosis is the most frequent localization of ECT, as previously reported in the literature (4). It is the most common cause of ocular infection after cytomegalovirus infection in patients with AIDS (5). The frequency of association of these 2 infections (in one-third of the patients with ocular toxoplasmosis) has to be mentioned and may lead to difficult discussions concerning the diagnosis of retinitis in HIV-infected patients. Patients with ocular toxoplasmosis developed cerebral toxoplasmosis before, during, or after ECT diagnosis in more than half the cases, as previously described (4). After treatment, recovery or improve-

ment was observed in most of the patients. Parasitemia search was seldom positive.

Pulmonary toxoplasmosis presentation agreed with earlier reports (22). When parasitemia search was performed, it was positive in a high proportion of patients. Performed before therapy onset, the isolation of *T. gondii* from blood on MRC5 cells appeared to be the most sensitive and rapid method.

The other localizations observed here are uncommon. Rhinopharyngeal localization has not been previously described, to our knowledge. All other localizations have been reported earlier in HIV-infected patients: bone marrow (16), heart (1), bladder (2), liver (3), myelin (21), skin (14), muscle (20), and lymph nodes (26). Several localizations reported in the literature were not observed in our study: esophagus (19), stomach (11), colon (19, 28), peritoneum (15), testis (13), anterior pituitary and adrenal glands (28), and spleen (10).

In a few patients presenting with isolated unexplained fever, parasitemia was the only investigation that allowed a positive diagnosis. We therefore suggest that parasitemia search should be systematically performed in those situations in order to facilitate prompt antitoxoplasmic therapy and prevent further localizations and death.

Cases of disseminated extracerebral toxoplasmosis have been reported in the literature from the outset of the epidemic of AIDS (12). In our study, fever was recorded in all patients (mean, 39.7 °C), as previously described in other studies (3a, 10, 12). All patients in our study with at least 2 extracerebral visceral localizations had CD4+ lymphocyte counts <200/mm³. Even with specific early therapy, half the patients died. Cases of disseminated ECT described in the literature were autopsy findings (3a, 10, 28). Searching for parasitemia appears to be a sensitive method to diagnose disseminated extracerebral toxoplasmosis. Four muscular and 1 pancreatic localizations were recorded during our study, associated in all cases with other extracerebral visceral localizations.

Concerning toxoplasmic serology, different evolutions in antibody titers were observed. IgG, IgM, or IgA measurements were not helpful for the diagnosis, as reported in the case of cerebral toxoplasmosis (24). ECT could uncommonly develop in patients seronegative for *T. gondii*, as previously reported in cerebral toxoplasmosis (23).

The drugs, dosages, treatment durations, and percentages of recovery, improvement, and relapse were the same in our patients with ECT as in patients with cerebral toxoplasmosis (24). However in patients with pulmonary or disseminated extracerebral toxoplasmosis, the prognosis was more severe than in patients with ocular toxoplasmosis. The percentage of relapse was different depending on ECT localization: ocular toxoplasmosis relapsed more than pulmonary toxoplasmosis and disseminated extracerebral toxoplasmosis. In all cases, relapse occurred preferentially in the brain.

The similarities between cerebral and ocular toxoplasmosis suggest the category "neurophthalmological toxoplasmosis": these 2 localizations were frequently associated (more than 50% of ocular toxoplasmosis was associated with cerebral toxoplasmosis). As in cerebral toxoplasmosis, local toxoplasmosis cyst rupture may be a pathogenic mechanism for ocular toxoplasmosis. In both localizations, mean CD4+ counts were >50/mm³ (24), parasitemia was uncommonly positive, and the prognosis was better than in patients with other extracerebral localizations (17, 24).

Summary

A French nationwide survey of extracerebral toxoplasmosis (ECT) in HIV-infected patients was performed between January 1990 and September 1992. All French hospitals were surveyed, and all but a few responded. Data collected included epidemiologic, clinical, and biologic features; therapy;

and outcome. During the 33-month survey, 199 cases were collected. The prevalence of ECT in patients with AIDS can be estimated at 1.5%–2%. Age, sex, and HIV risk factors were similar to those of the general AIDS population in France. Extracerebral toxoplasmosis appeared mainly in HIV-infected patients with advanced immunosuppression: the mean CD4+ lymphocyte count was 57/mm³(±99). The localizations observed were: eyes (50% of patients); lung (26%); disseminated (at least 2 extracerebral visceral localizations) (11.5%); peripheral blood (acute febrile syndrome with isolated positive parasitemia) (3%); heart (3%); bone marrow (3%); bladder (1%); and isolated cases of rhinopharynx, skin, liver, lymph nodes, conus medullaris, and pericardium. In this survey, muscular and pancreatic localizations were always associated with other extracerebral localizations. A cerebral localization was diagnosed in 41% of cases. Serologic data provided little information. Ocular fundus examination, bronchoalveolar lavage, tissue biopsy, and search for parasitemia were the main diagnostic procedures. Treatment was the same as for cerebral toxoplasmosis. A clinical response was observed in 64% of cases; 19% relapsed. Death occurred in 106 (53%) cases and was related to ECT in 34% of cases. Median survival after ECT diagnosis was 280 days. Extracerebral toxoplasmosis should be considered an AIDS-defining opportunistic infection. Often associated with cerebral toxoplasmosis, ocular toxoplasmosis was the most frequent ECT localization and had the best prognosis. Cerebral and ocular localizations could define "neurophthalmological toxoplasmosis." In other localizations, search for parasitemia was helpful for diagnosis.

Acknowledgments

The authors acknowledge the contribution of the study group participants: Pr. Blanc, Dr. Allegre (Aix-en-Provence); Pr. Schmit (Amiens); Dr. Estavoyer, Dr. Leroy, Dr. Drobachef (Besançon); Pr. Garre (Brest); Pr. Aubertin, Dr. Morlat, Dr. Vimard, Pr. Leng, Dr. Pellegrin (Bordeaux); Pr. Bazin, Pr. Charbonneau (Caen); Pr. Rey, Pr. Beytout, Dr. Laurichese (Clermont Ferrand); Dr. Domart, Dr. Veyssier (Compiègne); Pr. Portier, Dr. Chavanet (Dijon); Dr. Wetterwald (Dunkerque); Pr. Micoud, Dr. Brion, Pr. Ambroise-Thomas, Dr. Pelloux (Grenoble); Pr. Peyramond, Pr. Trepo, Dr. Bissuel, Dr. Cotte (Lyon); Pr. Gastaut, Dr. Dhiver, Dr. Mantin (Marseille); Pr. Canton, Dr. May, Dr. Hoen, Dr. Amiel, Dr. Rabaud (Nancy); Dr. Raffi, Dr. Huart, Dr. Milpied, Dr. Morin, Dr. Stork (Nantes); Pr. Dujardin, Dr. Taillan, Pr. Dellamonica, Dr. Durant, Pr. Lefichoux (Nice); Pr. Becq Giraudon, Dr. Breux (Poitiers); Pr. Remy, Dr. Rouger, Pr. Pinon (Reims); Pr. Humbert (Rouen); Pr. Lucht (St. Etienne); Dr. Lafeuillade (Toulon); Pr. Auvergnat, Dr. Marchou, Dr. Cuzin-Ferrand, Dr. Bessieres, Dr. Massip, Dr. Duffaut (Toulouse); Pr. Mouton, Pr. Chidiac, Dr. Ajana (Tour-

coing); Pr. Choutet, Dr. Besnier (Tours); Pr. Delfraissy, Dr. Colson (Hôp. A. Bécère); Pr. Dorra, Dr. Dupont, Pr. Rouveix (Hôp. A. Paré); Dr. Pulik (Hôp. Argenteuil); Pr. Modigliani, Dr. Bentata (Hôp. Avicenne); Pr. Vilde, Pr. Coulaud, Pr. Vachon, Pr. Saimot, Pr. Leport, Dr. Maslo, Dr. Lucet (Hôp. Bichat-Claude Bernard); Pr. Sicard, Dr. Salmon, Dr. Sbar, Pr. Sereni (Hôp. Cochin); Pr. Dupond, Dr. Eliasiewicz (Hôp. Pasteur); Pr. Gentilini, Dr. Katlama (Hôp. Pitié Salpêtrière); Dr. Goguel, Dr. Delons (Hôp. E. Rist); Pr. Rozenbaum, Dr. Girard, Dr. Lebrette (Hôp. Rotschild); Pr. Frottier, Pr. Imbert, Dr. Meyohas, Dr. Soavi, Dr. Picard, Dr. Salord, Dr. Poirot (Hôp. St. Antoine); Pr. Modai, Pr. Decazes, Pr. Seligmann, Pr. Derouin, Dr. Welker, Dr. Oksenhendler, Dr. Gerard (Hôp. St. Louis); Dr. Fegueux (Hôp. St. Germain en Laye); Pr. Cocheton, Dr. Lecomte (Hôp. Tenon); Pr. Lafaix, Dr. Patey (Hôp. Villeneuve St. Georges).

References

- Adair OV, Randive N, Krasnow N. Isolated toxoplasma myocarditis in AIDS. *Am Heart J* 118: 856-57, 1989.
- Besnier JM, Verdier M, Ben Jemaa M, Cotty F, Besanceney A, Choutet P. Bladder toxoplasmosis in a man with AIDS. Third European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, Paris, March 12-13, Abstract P222, 1992.
- Brion JP, Pelloux H, Le Marc'Hadour F, Stahl JP, Vilde JL, Micoud M. Acute toxoplasmic hepatitis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 15: 183-84, 1992.
- 3a. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 36-1992. *N Engl J Med* 327: 790-99, 1992.
- 3b. Centers for Disease Control. Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 36(Suppl. no. 1S): 3s-15s, 1987.
- Chakroun M, Meyohas MC, Pelosse B, Zazoun L, Vacherot B, Derouin F, Leport C. Emergence de la toxoplasmose oculaire au cours du SIDA. *Ann Med Interne (Paris)* 141: 472-74, 1990.
- Culbertson WW. Infections of the retina in AIDS. *Int Ophthalmol Clin* 29: 108-18, 1989.
- Derouin F, Beauvais B, Lariviere M. Serological study of the prevalence of toxoplasmosis in 167 patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or Chronic lymphadenopathy syndrome (LAS). *Biomed Pharmacother* 40: 231-32, 1986.
- Derouin F, Mazon M-C, Garin YJF. Comparative study of tissue culture and mouse inoculation methods for demonstration of *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 25: 1597-600, 1987.
- Derouin F, Sarfati C, Beauvais B, Iliou MC, Dehen L, Lariviere M. Laboratory diagnosis of pulmonary toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Microbiol* 27: 1661-63, 1989.
- Dupouy-Camet J, Gavinet MF, Paugam A, Torte Schaefer Cl. Mode de contamination, incidence et prévalence de la toxoplasmose. *Med Mal Infect* 23: 139-47, 1993.
- Fliegel E, Singer C. A 39-year-old man with thrombocytopenia, cough, and shaking chills. *NY State J Med* 27-33, 1985.
- Garcia LW, Hemphill RB, Marasco WA, Ciano PS. Acquired immunodeficiency syndrome with disseminated toxoplasmosis presenting as an acute pulmonary and gastrointestinal illness. *Arch Pathol Lab Med* 115: 459-63, 1991.
- Grandsen WR, Brown PM. Pneumocystis pneumonia and disseminated toxoplasmosis in a male homosexual. *Br Med J* 286: 1614, 1983.
- Haskell L, Fusco MJ, Ares L, Subiay B. Case report: Disseminated toxoplasmosis presenting as symptomatic orchitis and nephrotic syndrome. *Am J Med Sci* 298: 185-90, 1989.
- Hirschmann JV, Chu AC. Skin lesions with disseminated toxoplasmosis in a patient with AIDS. *Arch Dermatol* 124: 1446-47, 1988.
- Israeliski DM, Skowron G, Leventhal JP, Long I, Blackenship CF, Barrio GW, Prince JB, Araujo FG, Remington JS. Toxoplasma peritonitis in a patient with AIDS. *Arch Intern Med* 148: 1655-57, 1988.
- Lafeuillade A, Delbeke E, Filippi JF, Franck J, Pellegrino P, Chafanjon P, Quilichini R. Association d'une leishmaniose et d'une toxoplasmose médullaires au cours de l'infection par le VIH 1 (letter). *Presse Med* 21: 1083, 1992.
- Leport C, Remington JS. Toxoplasmose au cours du SIDA. *Presse Med* 21: 1165-71, 1992.
- Luft BJ, Conley F, Remington JS, Laverdiere M, Wagner KF, Levine JF, Craven PC, Strandberg DA, File TM, Rice N, Meunier-Carpentier F. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. *Lancet* 1: 781-84, 1983.
- Marche C, Mayorga R, Clair B, Trophime D, Frottier J, Saimot AG. Localisations de la toxoplasmose dans le tube digestif au cours du SIDA: étude anatomo-clinique. Fifth International Conference on AIDS, Montreal, June 4-9. Abstract WBP 35, 1989.
- Nordstrom DM, Petropolis AA, Giorno R, Gates RH, Reddy VB. Inflammatory myopathy and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 32: 475-79, 1989.
- Overhage JM, Greist A, Brown DR. Conus medullaris syndrome resulting from *Toxoplasma gondii* infection in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 89: 314-15, 1990.
- Pomeroy C, Filice GA. Pulmonary toxoplasmosis: A review. *Clin Infect Dis* 14: 863-70, 1992.
- Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 327: 1643-48, 1992.
- Renold C, Sugar A, Chave JP, Perrin L, Delavelle J, Pizzolato G, Burkhard P, Gabriel V, Hirschel B. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine (Baltimore)* 71: 224-39, 1992.
- Ruskin J, Remington JS. Toxoplasmosis in the immunocompromised host. *Ann Intern Med* 84: 193-99, 1976.
- Shapiro AL, Pincus RL. Fine-needle aspiration of diffuse cervical lymphadenopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 105: 419-21, 1991.
- Surveillance du SIDA en France. Situation au 31 Mars 1994. *Bull Epidemiol Hebdomadaire* 19: 81-86, 1994.
- Tschirhart D, Klatt EC. Disseminated toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 112: 1237-41, 1988.

IV.4.3. Evolution des connaissances

Depuis la réalisation et la publication de notre enquête, aucune autre étude clinique d'importance n'a été réalisée du vivant des patients. A partir, de séries autopsiques de 205 et 80 patients respectivement, Hofman et Jautzke ont mis en évidence, en post mortem, chez 11-16% des patients examinés une ou plusieurs localisations extra-cérébrales de la toxoplasmose : myocarde, 10-15% ; poumons, 7-6% ; pancréas, 3-5% ; tube digestif, 6,2% ; foie, 5% ; glandes surrénales, 5% ; atteinte ganglionnaire, 5% ; testicule 3,7% (Hofman, 1993 ; Jautzke, 1993). Ces chiffres apparaissent supérieurs à nos estimations et confirment que le diagnostic de toxoplasmose extra-cérébrale peut apparaître complexe du vivant du patient.

Les autres publications relatives aux localisations extra-cérébrales de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH restent pour l'essentiel des observations isolées ou de courtes séries.

Concernant les localisations oculaires, plusieurs cas de chorio-rétinite ont à nouveau été publiés (Berger, 1993 ; Maalouf, 1994 ; Morlat, 1995 ; Orti, 1996 ; Pomeroy, 1997) ainsi qu'un cas d'atteinte papillaire (Falcone, 1993), un cas d'atteinte de la périphérie rétinienne comparable à ce qui peut être observé au cours de la toxoplasmose des sujets immuno-compétents (Moraes, 1999) et un cas original d'atteinte du nerf optique dû à *T. gondii* (Wei, 1996). Les études portant sur les modalités diagnostiques de la chorio-rétinite à toxoplasme confirme que la méthode de référence reste l'examen du fond d'œil, l'étude immunologique de l'humeur aqueuse ou la recherche directe du parasite dans ce fluide biologique donnant des résultats inconstants (Verbraak, 1996 ; De Boer, 1996). L'efficacité de l'atovaquone et de l'azithromycine dans le traitement de la toxoplasmose oculaire a pu être documenté (Schimkat, 1995 ; Rothova, 1998).

Des localisations myocardiques (Albrecht 1994), péricardiques (Guerot, 1995), gastriques (Peraire 1993, ; Alpert, 1996 ; Kofman, 1996), duodénales (Bonacini, 1996) ; coliques (Mishra, 1997), hépatiques (Mastroiani, 1996), pancréatiques (Ahuja, 1993), vésicales (Welker, 1994 ; Gluckman, 1994 ; Bron, 1995 ; Besnier, 1995 ; Chemlal, 1996), de la moelle épinière (Lortholary, 1994 ; Chemouilli, 1994 ; Bossi, 1994 ; Carteret, 1995 ; Resnick, 1995 ; Vyas, 1996) et de la moelle osseuse (Broulaud, 1996) ont à nouveau été rapportées.

Outre les 67 cas de toxoplasmoses disséminées colligés lors de notre enquête (Rabaud, 1994(2)) plusieurs autres observations ont été publiées (Holch, 1993 ; Guccion, 1995 ; Al Kassab, 1995) dont une nouvelle série de 16 cas (Albrecht, 1995), une série de neuf patients qui présentaient cliniquement un tableau de choc septique (Lucet, 1993) et deux cas diagnostiqués chez des patients présentant une sérologie toxoplasmique négative (Artigas, 1993 ; Mastroianni, 1997). Enfin, un cas de toxoplasmosse disséminée responsable d'un syndrome d'activation macrophagique ou syndrome hémophagocytaire a été publié (Blanche, 1994). Le diagnostic de toxoplasmosse disséminée reste affirmé par la recherche du parasite dans un prélèvement sanguin périphérique par culture ou par technique de PCR (Liesenfeld, 1994 ; Albrecht, 1996).

IV.5. Cas particulier de la toxoplasmose pulmonaire

IV.5.1. Etat des connaissances et objectifs de la recherche

L'enquête nationale que nous avons réalisée a permis d'observer que les localisations pulmonaires, qui furent parmi les premières reconnues, étaient fréquentes et d'un pronostic beaucoup plus redoutable que les localisations cérébrales ou oculaires. Les aspects cliniques polymorphes des toxoplasmoses pulmonaires avaient fait l'objet de quelques publications généralement basées sur une observation (Cohen, 1984 ; Monso, 1986 ; Tawney, 1986 ; Oksenhendler, 1990 ; Knani, 1990 ; Pugin, 1992) ou étaient discutées dans des articles plus généraux relatifs aux complications pulmonaires observées au cours de l'infection par le VIH (Young, 1986 ; Berk, 1988 ; Cone, 1989 ; Pomeroy, 1992). L'objectif de notre second travail a donc été l'étude spécifique des 64 cas de toxoplasmoses pulmonaires colligés lors de notre enquête afin d'en préciser les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques curatifs mais aussi prophylactiques. Les résultats sont présentés dans notre second article intitulé « Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a French national survey », publié dans la revue *Clinical Infectious Disease*.

IV.5.2. Article 2 :

**Pulmonary toxoplasmosis
in patients infected with Human Immunodeficiency Virus:
a French national survey.**

Christian Rabaud, Thierry May, Jean Christophe Lucet,
Catherine Leport, Pierre Ambroise-Thomas, Philippe Canton

Pulmonary Toxoplasmosis in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: A French National Survey

Christian Rabaud, Thierry May, Jean Christophe Lucet, Catherine Leport, Pierre Ambroise-Thomas, and Philippe Canton

From the Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalo-Universitaire, Nancy; the Service de Réanimation and Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris; and the Laboratoire de Parasitologie et Mycologie, Centre Hospitalo-Universitaire, Grenoble, France

We reviewed all cases of pulmonary toxoplasmosis (PT) that were documented by detection of *Toxoplasma gondii* in bronchoalveolar lavage fluid specimens during a French nationwide review of extracerebral toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). Only 64 cases of proven PT were recorded during the 33-month survey. The patients were similar to other patients with AIDS in terms of age, sex, and risk factors for HIV infection. PT occurred mainly in patients with advanced immunodeficiency (mean [$\pm$ SD] CD4⁺ lymphocyte count, $40 \pm 75/\text{mm}^3$). Clinical features of PT usually included fever, cough, and dyspnea; the associated radiological findings were mainly diffuse interstitial infiltrates. Serological data were uninformative. The treatment for PT was the same as that for cerebral toxoplasmosis. A clinical response was observed for 47% of patients, 23% of whom relapsed. Twenty-four patients (37%) died of toxoplasmosis, and 17 (27%) died of other causes. The median survival time was 150 days. We conclude that PT is an infrequent but severe infection in HIV-infected patients in France.

Extracerebral toxoplasmosis appears to occur infrequently in HIV-infected patients; the estimated prevalence of this condition is 1.5%–2% in France [1]. Ocular toxoplasmosis is the most frequent form of extracerebral toxoplasmosis, followed by pulmonary toxoplasmosis (PT). During a French national survey of patients with extracerebral toxoplasmosis, we analyzed the clinical presentation, serological and parasitological features, treatment, survival and outcome of documented PT.

Methods

In France, the database on all HIV-infected patients includes only the number of patients and information on the first AIDS-defining event. The French AIDS research network (ANRS) is an agency that includes physicians and researchers who participate in the care of French HIV-infected patients and perform multicenter trials. In February 1992 and September 1992, standardized questionnaires were sent to the heads of infectious diseases units, internal medicine units, and parasitology laboratories in all French hospitals that treated HIV-infected patients and participated in ANRS. All cases of extracerebral toxoplasmosis diagnosed between 1 January 1990 and 30 September 1992 in French HIV-infected patients were analyzed; one questionnaire per case was completed.

Epidemiological data recorded at the time that extracerebral toxoplasmosis was diagnosed were sex, age, HIV transmission

category, presumed date of HIV transmission, CD4⁺ lymphocyte count, stage of HIV infection according to the 1987 Centers for Disease Control classification, and chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. The clinical presentation of extracerebral toxoplasmosis and other HIV-related diseases was also recorded together with toxoplasmic serological status. Data on treatment during the acute phase of illness and on maintenance therapy and outcome of treatment were also recorded. Acute-phase treatment was defined as antitoxoplasmic drugs received within 40 days after the diagnosis of extracerebral toxoplasmosis.

Each patient was identified on the questionnaire to avoid recording data twice for the same patient. We relied on the referring centers to be complete and accurate. However, if questionnaires were incomplete, we called the referring center to obtain missing data; no chart reviews were performed at the end of the study.

Herein we report data on documented PT in HIV-infected patients (HIV infection was confirmed by western blot). Documented PT was defined as the detection of *T. gondii* tachyzoites in bronchoalveolar lavage fluid from patients with clinical or radiological pulmonary abnormalities.

T. gondii was detected in bronchoalveolar lavage fluid, biopsy specimens, or necropsy samples by one or more of the following methods: direct Giemsa staining and indirect immunofluorescence with a monoclonal antibody to membrane antigen P-30, tissue culture, intraperitoneal inoculation of mice, or detection of parasite DNA by PCR. Parasitemia was detected by intraperitoneal inoculation of mice with heparinized blood or by tissue culture.

Neurophthalmological toxoplasmosis (NT) included cerebral toxoplasmosis (typical focal lesions that were seen on a CT scan or magnetic resonance image and responded to antitoxoplasmic therapy or that were confirmed by biopsy or necropsy)

Received 11 October 1995; revised 25 June 1996.

Reprints or correspondence: Dr. Christian Rabaud, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Chu Nancy Brabois 54511 Cedex, France.

Clinical Infectious Diseases 1996;23:1249–54

© 1996 by The University of Chicago. All rights reserved.
1058–4838/96/2306–0024\$02.00

and ocular toxoplasmosis (lesions typical of toxoplasmic retinochoroiditis that were seen on ocular fundus examination and responded to antitoxoplasmic therapy). Extranephthalmological toxoplasmosis (ENT) other than PT was documented based on the detection of *T. gondii* tachyzoites in biopsy specimens.

When patients recovered or their conditions improved during and after acute-phase treatment, relapse was defined as the recurrence of pulmonary or extrapulmonary toxoplasmosis.

Results

Sixty-four cases of documented PT were identified; clinical data and data on epidemiology, parasitological findings, and outcome are summarized in table 1.

Isolated pulmonary toxoplasmosis (IPT) was recorded for 39 patients (61%); CT or MRI and ocular fundus examinations were performed for all of these patients to eliminate the diagnosis of NT. PT was associated with NT in 16 (25%) of the 64 patients (involved areas included the brain [11 patients]; the eyes [4]; and the brain and eyes [1]), and PT was associated with extraneurophthalmological toxoplasmosis in six (9%) of these patients (involved areas included the muscles [3 patients], the bone marrow [2], and the liver [1]). PT was associated with NT and ENT in three (5%) of the 64 patients (involved areas included the bone marrow and eyes [2 patients], and the bone marrow and brain [1]).

Epidemiology. Fifty-eight (91%) of the patients were men whose ages ranged from 21 years to 69 years (mean age, 38 years); the ages of 52 patients (81%) ranged from 25 years to 45 years. The mode of HIV transmission was homosexual intercourse for 36 patients (56%), intravenous drug use for 10 (15.6%), homosexual intercourse and intravenous drug use for one (1.6%), heterosexual intercourse for six (9.5%), transfusion for one (1.6%), hemophilia for one (1.6%), and unknown for nine (14.1%).

HIV infection was diagnosed a mean of 36 months (range, 0–84 months) before PT was diagnosed. Only 12 patients (19%) had not had AIDS-defining opportunistic infections before the diagnosis of PT, and the diagnosis of PT led to the diagnosis of HIV infection in four of these patients. Other AIDS-related pulmonary diseases diagnosed before PT were *P. carinii* pneumonia (15 patients), tuberculosis (eight), *P. carinii* pneumonia and tuberculosis (one), and cytomegalovirus pneumonia (one). For the latter patient, who had ITP, cerebral toxoplasmosis was diagnosed 8 months before PT. No other patients had had acute toxoplasmosis before the PT.

CD4⁺ lymphocyte counts ranged from 1/mm³ to 532/mm³ (mean count [±SD], 40 ± 75/mm³). CD4⁺ lymphocyte counts were not available for nine patients (14.1%). Forty-five patients (70%) had CD4⁺ lymphocyte counts of <50/mm³, 8 (12.5%) had CD4⁺ lymphocyte counts that ranged from 50/mm³ to 200/mm³, and 2 (3%) had CD4⁺ lymphocyte counts of >200/mm³.

Clinical findings. Fever (temperature, >39°C) was reported for 45 patients (70%). For eight (12.5%) of these patients, temperatures ranged from 37.7°C to 38.9°C. Only two patients with IPT did not have fevers. Body temperatures were not known for nine patients.

Cough (productive or nonproductive) associated with rales was reported for 59 patients (92%). Two patients (3%) with IPT, PT, and NT had pleurisy, and one patient (1.5%) with IPT had pneumothorax. Clinical features were not available for two patients. Dyspnea was reported for 17 patients (26.5%) and was associated with respiratory distress in four (6.2%).

Septic shock, which led to early death, was recorded for 10 patients (15.6%) whose mean (±SD) CD4⁺ lymphocyte count was 24 ± 21/mm³. Septic shock was reported in three patients with IPT, one with PT and NT (brain involvement), three with PT and ENT (bone marrow involvement), and three with PT, NT, and ENT (ocular involvement [2 patients], brain involvement [1], and bone marrow involvement [3]). These patients had high levels of plasma lactate dehydrogenase (>1,000 U/L; mean [±SD] level, 6,510 ± 5,080 U/L) and thrombocytopenia (mean [±SD] platelet count, 52 ± 55 × 10⁹/L).

Two of these 10 patients had other AIDS-defining opportunistic infections when PT was diagnosed (one patient with IPT had pulmonary tuberculosis, and one with PT, NT, and ENT had *Cryptococcus neoformans* meningitis); however, both of these patients died of toxoplasmosis.

Abnormalities on chest roentgenographs were reported for 33 patients (51.5%). The films most often showed bilateral interstitial infiltrates, predominantly in the bases of the lungs (21 patients). Other abnormalities included bilateral interstitial infiltrates associated with nodular densities (two patients), multiple nodular densities alone (four), nodular densities associated with pleural effusion (one patient), pleural effusion alone (two), bilateral white lung (two), and pneumothorax (one). The chest roentgenographic findings were normal for 10 patients, including five with IPT who presented with fever, cough, and rales. *T. gondii* tachyzoites were detected in these five patients by examination of bronchoalveolar lavage fluid; no other pathological agent was isolated. Chest roentgenographic findings were unavailable for 21 patients.

Other AIDS-related diseases were simultaneously diagnosed with PT in 29 patients. Acute AIDS-related pulmonary diseases were diagnosed in 13 patients and included tuberculosis (four patients with IPT), *P. carinii* pneumonia (one patient with IPT and three with PT and NT), cytomegalovirus pneumonia (three patients with IPT), and *Streptococcus pneumoniae* pneumonia (one patient with IPT and one with PT and NT).

Acute pulmonary and extrapulmonary AIDS-related diseases were diagnosed in three patients: one patient with IPT had pulmonary tuberculosis and intestinal cryptosporidiosis; one with IPT had cytomegalovirus pneumonia and disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection; and one with PT and NT had *P. carinii* pneumonia, disseminated

Table 1. Epidemiological and clinical data, parasitological findings, and outcomes for 64 patients with pulmonary toxoplasmosis or pulmonary toxoplasmosis and other sites of involvement.

Variable	Site of toxoplasmosis			
	IPT (n = 39)	PT + NT (n = 16)	PT + ENT (n = 6)	PT + NT + ENT (n = 3)
Epidemiological findings				
No. of males/no. of females	35/4	15/1	6*	2/1
Mean ($\pm$ SD) age in y	37 $\pm$ 10	35.5 $\pm$ 7	41 $\pm$ 14	34.5 $\pm$ 3
Mode of HIV transmission				
Homosexuality	18	13 [‡]	4	2
Intravenous drug use	7	2	0	1
Other [†]	5	1	2	0
Unknown	9	0	0	0
AIDS diagnosed before PT				
Yes	24	12	4	3
No	7	3	2	0
Unknown	8	1	0	0
AIDS-related lung diseases diagnosed before PT				
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	6	7	2	0
Tuberculosis	5	1	1	1
<i>P. carinii</i> pneumonia and tuberculosis	1	0	0	0
Cytomegalovirus pneumonia	1	0	0	0
Mean ($\pm$ SD) CD4 ⁺ lymphocyte count (/mm ³) on diagnosis of PT	50 $\pm$ 96	40 $\pm$ 55	28 $\pm$ 27	19 $\pm$ 11
Clinical findings				
Fever				
Temperature, >39°C	26	12	4	3
Temperature, <39°C	2	4	2	0
No fever	2	0	0	0
Unknown	9	0	0	0
Pulmonary manifestations				
Cough and rales	27	12	3	0
Cough, rales, and dyspnea	8	3	3	3
Other	2	1	0	0
Unknown	2	0	0	0
Septic shock	3	1	3	3
Chest roentgenographic findings				
Abnormal	22	8	3	0
Normal	5	3	2	0
Unknown	12	5	1	3
<i>T. gondii</i> serology				
Seroconverted at the time PT was diagnosed	2	1	0	0
Remained seronegative	0	2	0	0
Seropositive before diagnosis of PT	35	12	5	3
Unknown	2	1	1	0
Detection of parasitemia				
Direct examination performed	6	5	4	2
Direct examination positive	6	4	4	2
Outcome				
Died before therapy instituted	6	0	1	0
Acute treatment				
No. who received treatment	33	16	5	3
No. who died after treatment	10	5	4	3
No. who recovered	19	10	1	0
Results unknown	4	1	0	0
Relapse of infection at indicated site				
Brain	2	4	0	0
Lung	0	1	0	0
End-of-survey findings				
Unknown	6	0	1	0
Total no. who died [‡]	25	8	5	3
No. who died of toxoplasmosis	14	3	4	3

NOTE. Data are numbers of patients unless otherwise indicated. ENT = extraneurophthalmological toxoplasmosis; IPT = isolated pulmonary toxoplasmosis; NT = neurophthalmological toxoplasmosis; PT = pulmonary toxoplasmosis.

* All patients were male.

[†] Heterosexual transmission (four patients with IPT, one with PT and NT, and one with PT and ENT), transfusion (one with PT and ENT), and hemophilia (one with IPT).

[‡] Overall death rates for the four groups were as follows: IPT, 56%; PT and NT, 37.5%; PT and ENT, 80%; and PT, NT, and ENT, 100%.

[§] One patient was both a homosexual and an intravenous drug user.

MAC infection, and cytomegalovirus retinitis. Acute extrapulmonary AIDS-related diseases were diagnosed in another 13 patients and included Kaposi's sarcoma (five patients), cytomegalovirus retinitis (three), *Candida albicans* esophagitis (two), MAC infection (one), HIV encephalitis (one), and *C. neoformans* meningitis (one).

Parasitological findings. Bronchoalveolar lavage was performed in every case, and findings on examination of the fluid were always positive. Direct examination was always performed by means of both Giemsa staining and indirect immunofluorescence with a monoclonal antibody to membrane antigen P-30 and led to detection of *T. gondii* in 57 patients (89%).

Positive results of direct examinations were confirmed by tissue culture of bronchoalveolar lavage fluid for eight patients, by intraperitoneal inoculation of bronchoalveolar lavage fluid into mice for two patients, and by detection of parasite DNA by PCR in bronchoalveolar lavage fluid for four patients. Direct examination of bronchoalveolar lavage fluid samples did not reveal *T. gondii* in seven patients (11%), and PT was diagnosed by culture of bronchoalveolar lavage fluid in five cases and by intraperitoneal inoculation of bronchoalveolar lavage fluid into mice in two cases.

Serological data. Three patients were seronegative for *T. gondii* before their episodes of PT; however, IgG, IgM, and IgA antibodies to *T. gondii* were detected in the sera of all three patients when PT was diagnosed (two of these patients had IPT [one had a CD4⁺ lymphocyte count of 2/mm³, and the other had a CD4⁺ lymphocyte count of 138/mm³], and one had PT and NT and a CD4⁺ lymphocyte count of 30/mm³).

Two patients with PT and NT (CD4⁺ lymphocyte counts, 193/mm³ and 20/mm³, respectively) were seronegative for *T. gondii* before, during, and after their episodes of PT. For the other 55 patients (86%) who had IgG antibodies to *T. gondii* before the diagnosis of PT, serological data were uninformative: 12 had a rise in IgG levels, three had a decrease in IgG levels, and 40 had no significant change in the IgG level. Only one of these 55 patients had an elevated level of IgM antibodies to *T. gondii* when PT was diagnosed. No IgA antibodies to *T. gondii* were detected in these 55 patients. Serological data were not available in four cases.

The peripheral-blood buffy-coat cells of 17 patients (26.5%) were examined for the presence of *T. gondii* before therapy was instituted. Parasitemia was detected in 16 (94%) of these cases. Parasitemia was detected by intraperitoneal inoculation of blood into mice in four cases. Use of tissue culture alone to isolate *T. gondii* was attempted in 12 cases, and the cultures were positive in 11 (92%) of these cases. One patient was found to be positive for *T. gondii* by both methods. The peripheral-blood buffy-coat cells were submitted for culture for only four of the 10 patients with septic shock, and the cultures were all positive for *T. gondii*.

Prophylaxis. Before PT was diagnosed, three patients (one with IPT and a CD4⁺ lymphocyte count of 28/mm³, one with IPT and a CD4⁺ lymphocyte count of 130/mm³, and one with PT and ENT and a CD4⁺ lymphocyte count of 4/mm³) received

oral co-trimoxazole (≥ 480 mg/d), which is known to prevent cerebral toxoplasmosis. One patient with IPT (CD4⁺ lymphocyte count, 2/mm³) received pyrimethamine (50 mg/d). Forty patients received pentamidine aerosol at a dosage of 300 mg/mo as prophylaxis for *P. carinii* pneumonia. Ten patients (15.6%) did not receive prophylaxis, and data were not available for 10 patients (15.6%).

Treatment. Data were not available for seven patients (11%), and seven patients (11%) died before any treatment was administered. For the other 50 patients, first-line therapy for PT included pyrimethamine plus sulfadiazine (35 patients [70%]), pyrimethamine plus clindamycin (nine [18%]), pyrimethamine plus clarythromycin (one [2%]), pyrimethamine plus spiramycin (one [2%]), pyrimethamine plus co-trimoxazole (one [2%]), pyrimethamine alone (one [2%]), and clindamycin alone (two [4%]). These drug regimens were in keeping with current recommendations for cerebral toxoplasmosis (i.e., 50–100 mg/d of pyrimethamine, 4–6 g/d of sulfadiazine, and 1.2–2.4 g/d of clindamycin).

During acute-phase therapy, the combination of pyrimethamine and sulfadiazine was discontinued because of toxicity in 12 cases (34%) and death in five (14%), and the combination of pyrimethamine and clindamycin was discontinued because of toxicity in one case (11%) and because of death in seven (77%).

Twenty-two (38.6%) of the 57 patients who did not die before any treatment was administered died while receiving acute-phase therapy. (Of these 22 patients, five were receiving pyrimethamine plus sulfadiazine, and seven were receiving pyrimethamine plus clindamycin; five of six were receiving other treatment; and for five of seven patients, no data were available concerning acute-phase therapy).

Data on maintenance therapy were not available for five patients (8.8%). The 30 patients (52.6%) who were alive after receiving acute-phase therapy received maintenance therapy until they died (12 patients), until the survey ended (14), or until they were lost to follow-up (4). This therapy consisted of pyrimethamine (25 mg/d or 50 mg/d) plus clindamycin (1.2 g/d or 1.8 g/d) or pyrimethamine alone (100 mg/d).

Outcome. Sixteen (25%) of the 64 patients were still alive at the end of the survey. Data were not available for seven (11%); three of five patients for whom data concerning maintenance therapy were not available and four other patients receiving maintenance therapy but lost to follow-up before the survey ended). Forty-one patients (64%) died: 24 (58%) died of toxoplasmosis, and 17 (42%) died of other AIDS-related causes. The median survival time from the diagnosis of PT was 150 days. Survival rates at 6 months, 12 months, and 18 months were 45%, 37%, and 27%, respectively.

Relapses occurred in seven patients who recovered or whose conditions improved during and after acute-phase therapy. One patient with PT and NT had a relapse of PT; one patient with PT and NT had a relapse of cerebral toxoplasmosis. Five patients (two with IPT and three with PT and NT [ocular involvement]) had their first episodes of cerebral toxoplasmosis during maintenance therapy. The mean time to relapse after the onset of PT was 5 months (range, 1.5–18 months). Three patients

relapsed during maintenance therapy with pyrimethamine plus sulfadiazine, three (including one who had a recurrence of PT) relapsed while receiving pyrimethamine alone, and one relapsed while receiving pyrimethamine plus clarithromycin.

Discussion

Data for HIV-infected patients with PT were similar to those recorded for 13,771 patients with AIDS in France during the survey period [3]. The diagnosis of PT sometimes led to the diagnosis of HIV infection, but PT generally occurred in patients with AIDS. CD4⁺ lymphocyte counts were generally low, as was observed in an earlier study of cerebral toxoplasmosis [4]; this finding suggests that like cerebral toxoplasmosis, PT should be considered an AIDS-defining opportunistic infection.

HIV-related PT was first described in 1984 [5]. The manifestations of PT observed in this survey were similar to those described in earlier reports [6–8]. PT presented mainly as a febrile illness associated with respiratory symptoms. Abnormalities on chest roentgenograms were frequent. Bilateral interstitial infiltrates in the lung bases appeared to be the most frequent finding; however, other abnormalities included nodular densities and pleural effusion and/or pneumothorax, as previously reported [7, 9–10]. No clinical or roentgenographic features distinguished PT from more-common opportunistic lung infections such as *P. carinii* pneumonia. This survey confirmed that thrombocytopenia (probably due to bone marrow invasion by *T. gondii*) and high levels of serum lactate dehydrogenase are found in cases of PT that are associated with extra-neurophthalmological disseminated toxoplasmosis [2, 11, 12].

Direct examination (by means of Giemsa staining or indirect immunofluorescence with a monoclonal antibody to membrane antigen P-30) and/or tissue culture of bronchoalveolar lavage fluid was the procedure of choice for diagnosing PT, as has been previously described [13]. Further studies are needed to determine the value of detecting parasite DNA in bronchoalveolar lavage fluid with use of PCR. PT mainly occurred in patients seropositive for *T. gondii*; however, in some cases, IgG antibodies to *T. gondii* remained undetectable after the diagnosis of PT. For one patient, this lack of antibodies could not be explained by immunosuppression (CD4⁺ lymphocyte count, 193/mm³); antibodies may thus have been present, but at concentrations too low to detect.

Seroconversion to *T. gondii* sometimes occurred at the time that PT was diagnosed. That the infection in these cases was primary PT appears probable (i.e., IgG, IgM, and IgA antibodies to *T. gondii* emerged), but reactivation of the infection in the absence of detectable antibodies cannot be dismissed. Parasitemia was detected in a high proportion of the patients whose sera samples were examined. When performed before therapy was initiated, isolation of *T. gondii* from blood on MRC-5 cells (human fetal diploid fibroblasts) was rapid and apparently sensitive.

Few patients had had PT when they first received prophylaxis with co-trimoxazole, and further investigations are needed to assess the efficacy of this drug as primary prophylaxis for PT. Although the doses of co-trimoxazole and treatment durations were the same as those for the treatment of cerebral toxoplasmosis [4], the prognosis of PT was graver than that of cerebral toxoplasmosis. Pyrimethamine plus sulfadiazine appeared to be the most effective treatment, but side effects were frequent. Alternative therapies are thus required.

Only documented cases of PT were considered during our survey; bronchoalveolar lavage fluid or necropsy specimens were not always obtained from all HIV-infected patients with extrapulmonary toxoplasmosis (e.g., cerebral or ocular toxoplasmosis). Moreover, several hospitals, where only small numbers of HIV-infected patients were treated, did not respond to our questionnaire. Thus, the precise prevalence of PT among HIV-infected patients could not be accurately estimated although it appeared to be low. Derouin et al. [14] reported that *T. gondii* was found in bronchoalveolar lavage fluid specimens from 4.1% of HIV-infected patients in France who underwent the procedure, and Marche et al. [15] reported that 4% of patients who died of AIDS in France had toxoplasmic lesions in their lungs.

Our study confirms the need for early diagnosis of PT, especially in HIV-infected patients with IgG antibodies to *T. gondii*, CD4⁺ lymphocyte counts of <200/mm³, and febrile lung disease. Even in the absence of chest roentgenographic abnormalities, bronchoalveolar lavage and tests for parasitemia should be performed for these patients.

Acknowledgments

This study was performed with the support of the Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, the Société Nationale Française de Médecine Interne, and the Groupe Toxoplasmose et infections à autres protozoaires, ANRS.

References

1. Rabaud C, May T, Amiel C, et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV: a French National Survey. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:306–14.
2. Lucet JC, Bailly MP, Bedos JP, Wolff M, Gachot B, Vachon F. Septic shock due to toxoplasmosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Chest* 1993;104:1054–8.
3. Surveillance du SIDA en France. Situation au 31 Mars 1994. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1994;19:81–6.
4. Renold C, Sugar A, Chave JP, et al. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:224–39.
5. Murray JF, Felton CP, Garay SM, et al. Pulmonary complication of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;310:1682–8.
6. Goodman PC, Schnapp LM. Pulmonary toxoplasmosis in AIDS. *Radiology* 1992;184:791–3.
7. Pomeroy C, Filice GA. Pulmonary toxoplasmosis: a review. *Clin Infect Dis* 1992;14:863–70.

8. Schnapp LM, Geaghan SM, Campagna A, et al. *Toxoplasma gondii* pneumonitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 1992;152:1073-7.
9. Libanore M, Biococchi R, Sighinolfi L, Ghinelli F. Pneumothorax during pulmonary toxoplasmosis in an AIDS patient [letter]. *Chest* 1991;100:1184.
10. Tawney S, Masci J, Berger HW, Subietas A. Pulmonary toxoplasmosis: an unusual nodular radiographic pattern in a patient with AIDS. *Mt Sinai J Med* 1986;53:683-5.
11. Garcia LW, Hemphill RB, Marasco WA, Ciano PS. Acquired immunodeficiency syndrome with disseminated toxoplasmosis presenting as an acute pulmonary and gastrointestinal illness. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:459-63.
12. Pugin J, Vanhems P, Hirschel B, Chave JP, Flepp M. Extreme elevations of serum lactic dehydrogenase differentiating pulmonary toxoplasmosis from *Pneumocystis* pneumonia [letter]. *N Engl J Med* 1992;326:226.
13. Derouin F, Sarfati C, Beauvais B, Iliou MC, Dehen L, Lariviere M. Laboratory diagnosis of pulmonary toxoplasmosis in patient with AIDS. *J Clin Microbiol* 1989;27:1661-3.
14. Derouin F, Sarfati C, Beauvais B, Garin YJ, Lariviere M. Prevalence of pulmonary toxoplasmosis in HIV-infected patients [letter]. *AIDS*, 1990; 4:1036.
15. Marche C, Wolff M, Mayorga R, Matheron S, Salmon D, Matthiessen L. Toxoplasmose pulmonaire au cours du SIDA [abstract WBP 23]. In: Program and abstracts of the 5th International Conference on AIDS (Montreal). Ottawa: International Development Research Centre, 1989.

IV.5.3. Evolution des connaissances

Depuis la réalisation et la publication de ce second travail, aucune autre étude clinique d'importance n'a été réalisée du vivant des patients. Pomeroy avait réalisé une analyse bibliographique des cas de toxoplasmose pulmonaire publiés entre 1966 et 1991 et apportait des conclusions similaires aux nôtres concernant les patients infectés par le VIH (Pomeroy, 1992). De même, Mortier rapporte en 1996 une série de 21 cas de toxoplasmose pulmonaire avec des conclusions elles-aussi superposables. D'autres cas cliniques isolés ont été publiés (Halme, 1995 ; Kamm, 1996; Rottenberg, 1997).

Les modalités du diagnostic de la toxoplasmose pulmonaire au cours de l'infection par le VIH ont fait l'objet de plusieurs publications. Le lavage broncho-alvéolaire reste l'examen de référence et l'étude du liquide recueilli peut être réalisée par examen direct après coloration (Wheeler, 1994 ; Bonilla, 1994), ou par recherche du parasite en culture cellulaire (Gadea, 1995 ; Lavrard, 1995) ou par technique de PCR (Bretagne, 1993 ; Bretagne, 1995).

Les séries autopsiques préalablement citées ont confirmé l'importance de cette localisation : 6 à 7 % des patients décédés du SIDA sont porteurs de lésions pulmonaires de toxoplasmose évolutive (Hofman, 1993 ; Jautzke, 1993). A partir de 4 cas de diagnostic autopsique, Nash a décrit les lésions anatomo-pathologiques rencontrées dans ce type d'infection (Nash, 1994). L'ensemble de ces données a été regroupé dans deux articles de synthèse publiés dans le même numéro de *Seminary of Respiratory Infection* en 1997 (Campagna, 1997 ; Mariuz 1997).

V. Facteurs prédictifs de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH

V.1. Valeur prédictive de l'intolérance au cotrimoxazole sur le développement ultérieur de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH

V.1.1. Etat des connaissances et objectifs de la recherche

La fréquence et la gravité potentielle de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH a conduit les cliniciens à rechercher un traitement prophylactique efficace. Lors des études réalisées pour comparer l'efficacité de la pentamidine et du CTX en prophylaxie primaire ou secondaire de la pneumocystose, il est apparu que les patients qui recevaient du CTX développaient moins fréquemment une toxoplasmose que ceux qui recevaient des aérosols de pentamidine (Hardy, 1992 ; Schneider, 1992 ; May, 1994). Les résultats présentés étaient toutefois basés sur des analyses réalisées « sous traitement » et non en « intention de traiter » (Chêne, 1998). Pour autant, et avant même de disposer de résultats d'analyses réalisées en « intention de traiter », la communauté médicale à adopter, dès 1992, l'utilisation du CTX en prophylaxie de première intention de la pneumocystose et de la toxoplasmose. Si certains travaux publiés après 1992 et reposant sur des analyses en « intention de traiter » ont semblé confirmer l'efficacité du CTX en prophylaxie de la toxoplasmose (Oksenhendler, 1994 ; Jones, 1996 ; Weigel, 1997), plusieurs autres études ou méta-analyses n'ont pas permis de mettre en évidence la supériorité attendue du CTX sur les autres prophylaxies possibles de la toxoplasmose telle l'association pyriméthamine-dapsone, ni même sur l'utilisation de la pentamidine (Rizzardi, 1996 ; Ioannidis, 1996 ; Bucher, 1997).

La toxicité potentielle du CTX chez les patients infectés par le VIH est documentée de longue date (Gordin, 1984) et représente la principale entrave à son utilisation (Jaffe, 1983). Plus d'un quart des patients traités par CTX devront interrompre leur traitement du fait d'intolérances essentiellement cutanées ou hématologiques (Schneider, 1995). Cette intolérance survient généralement entre le huitième et le douzième jour de traitement et diffère des intolérances de type immédiates observées chez des patients non infectés par le VIH et recevant du CTX (Mathelier Fusade, 1993). Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ces intolérances (Van der Ven, 1991). La voie métabolique préférentielle du

CTX est la N-acétylation (N4-acétyltransférase hépatique) (Carr, 1994). Chez l'acétyleur lent ou en cas de dysfonctionnement de cette voie catabolique, le CTX est métabolisé par la voie du cytochrome P450 qui conduit à la synthèse de certains métabolites d'hydroxylamines (Cribb, 1992) dont l'accumulation peut être toxique (Rieder, 1989) s'ils ne sont détoxifiés par le glutathion (Rieder, 1995). Mais la toxicité du CTX pourrait aussi avoir une origine immunologique (Koopmans, 1995), le cotrimoxazole ou ses métabolites agissant comme des structures antigéniques stimulant le système immunitaire, hyperstimulation qui serait responsable des effets indésirables observés (Roujeau, 1994). Cette hyperstimulation pourrait de plus favoriser la réplication du VIH (Fultz, 1992) et précipiter l'évolution de la maladie.

Si les patients pouvant poursuivre une prophylaxie par CTX apparaissaient correctement protégés contre le risque de développer une toxoplasmose (Antinori, 1995), aucune étude ne s'était intéressée au risque de voir émerger cette infection opportuniste chez les patients intolérants. Cette étude a été l'objet de notre troisième travail.

L'une de ces études a été réalisée en France (May, 1994). Il s'agissait d'un essai clinique multicentrique prospectif, randomisé, qui avait pour objectif de comparer deux prophylaxies primaires de la pneumocystose : les aérosols de pentamidine et le CTX. L'ensemble des événements classant SIDA (dont la toxoplasmose) survenus au cours du suivi des patients inclus dans cette étude a été recensé. Disposant de l'ensemble des données recueillies lors de cet essai, nous avons pu réaliser une nouvelle étude dont les deux objectifs étaient :

- La comparaison de l'efficacité du CTX et des aérosols de pentamidine en prophylaxie primaire de la toxoplasmose en « intention de traiter »
- L'analyse de la probabilité de développer une toxoplasmose après arrêt de la prophylaxie par CTX pour intolérance dans le but de préciser si cet arrêt était un facteur prédictif du développement ultérieur de toxoplasmose.

Toutefois, l'effectif des patients inclus dans chacun des deux bras de cette étude avait été calculé pour comparer l'efficacité de deux prophylaxies de la pneumocystose dont l'incidence est supérieure à celle de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH. Par suite, l'absence de différence significative observée dans notre première analyse entre les deux traitements de l'essai en ce qui concerne un effet prophylactique vis à vis de la toxoplasmose (analyse en intention de traiter) doit être considérée avec précaution, un défaut de puissance

ne pouvant être exclu.

Les résultats de ce travail sont présentés dans notre troisième article intitulé « Toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le VIH intolérants au cotrimoxazole », publié dans les Annales de Médecine Interne.

V.1.2. Article 3 :

**Toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le VIH
intolérants au cotrimoxazole.**

Christian Rabaud, Thierry May, Jean Claude Beuscart,
Jacques Reynes, Catherine Leport, Philippe Canton
et la Ligue Française de Prévention des Maladies Infectieuses

Article original

Toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le VIH intolérants au cotrimoxazole

Christian RABAUD (1), Thierry MAY (1), Claude BEUSCART (2), Jacques REYNES (3), Catherine LEPORT (4),
Philippe CANTON (1) et le LFPMI (5)

RÉSUMÉ : Toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le VIH intolérants au cotrimoxazole.

Utilisant les données colligées lors d'une étude multicentrique prospective comparant le cotrimoxazole et la pentamidine comme prophylaxie primaire de la pneumocystose chez les patients infectés par le VIH, nous avons comparé, a posteriori, la probabilité de développer une toxoplasmose dans ces deux groupes et dans différents sous-groupes de patients ayant interrompu leur traitement par cotrimoxazole. Ce travail a permis de mettre en évidence un risque accru de développer une toxoplasmose cérébrale chez les patients contraints d'interrompre le cotrimoxazole suite à une intolérance cutanée.

Mots-clés : VIH - Cotrimoxazole - Intolérance - Toxoplasmose.

SUMMARY : Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients presenting with sulfamethoxazole-trimethoprim intolerance.

Using results of a multicentric randomized prospective trial of primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients which compared sulfamethoxazole-trimethoprim and pentamidine isethionate, the risk to develop cerebral toxoplasmosis was analyzed in the two assigned groups and in the groups of patients who stopped sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis. The risk to develop cerebral toxoplasmosis appeared significantly higher in the group of patients who stopped sulfamethoxazole-trimethoprim consecutively to cutaneous hypersensitivity.

Key words : HIV - Sulfamethoxazole-trimethoprim - Adverse reactions - Toxoplasmosis.

Les patients infectés par le VIH et présentant un taux de lymphocytes CD4+ < 200/mm³, doivent bénéficier d'une prophylaxie de la pneumocystose, et de la toxoplasmose lorsqu'ils sont séropositifs vis-à-vis de *Toxoplasma gondii*. Le cotrimoxazole est le médicament à prescrire en première intention. En effet, sa supériorité par rapport à la pentamidine en prophylaxie de la pneumocystose a pu être attestée (1). De plus, les patients qui reçoivent ce médicament semblent moins à risque de développer une toxoplasmose (2, 3). Malheureusement, ce médicament n'est pas toujours toléré par les patients

et de nombreux effets secondaires peuvent les contraindre à en suspendre l'utilisation. On distingue d'une part, des manifestations d'intolérance précoce (quelques minutes à quelques heures) de type anaphylactiques, comparables en fréquence à celles observées chez les sujets séronégatifs pour le VIH, et d'autre part des manifestations d'intolérance tardives, plus fréquemment rapportées que chez les sujets séronégatifs pour le VIH, et qui sont, par ordre de fréquence décroissante, une toxidermie pouvant évoluer vers un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, une fièvre, des troubles digestifs, des arthralgies et sur le plan biologique, une cytopénie, une cytolyse, une cholestase, (4-6). Dès lors qu'ils interrompent ce traitement, les patients risquent à nouveau de développer une toxoplasmose et, au total, lorsque l'intérêt du cotrimoxazole en prophylaxie primaire de la toxoplasmose a été évalué « en intention de traiter », son efficacité n'a pas toujours pu être mise en évidence (3).

L'objet de notre travail a été de montrer que les patients contraints d'interrompre cette prophylaxie pour intolérance cutanée, présentaient un risque accru de développer une toxoplasmose cérébrale. Cette constatation est à rapprocher de celle faite lors de l'essai ANRS 005 - ACTG 154 qui évaluait l'efficacité de la prophylaxie primaire de la toxoplasmose cérébrale par pyriméthamine 50 mg trois fois par semaine chez les patients

(1) Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU, Nancy.

(2) Service de Maladies Infectieuses et Réanimation, CHU, Lille.

(3) Service Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU, Montpellier.

(4) Service Maladies Infectieuses, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris.

(5) Ligue Française de Prévention des Maladies Infectieuses.

Tirés à part : C. RABAUD, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy.

Article reçu le 9 avril 1997 ; acceptation définitive le 7 décembre 1997.

VIH+ séropositif pour la toxoplasmose et présentant un taux de lymphocytes CD4+ inférieur à 200/mm³. L'analyse des données colligées durant cet essai a permis de mettre en évidence un risque accru de développer une toxoplasmose cérébrale chez les patients présentant un effet indésirable médicamenteux cutané à la pyriméthamine (7, 8). Les hypothèses pouvant expliquer ce phénomène seront discutées.

Matériel et méthode

Une étude multicentrique prospective, comparant le cotrimoxazole et la pentamidine, en prophylaxie primaire de la pneumocystose, a été réalisée en France entre 1990 et 1992 (3). La durée de suivi de chacun des patients inclus devait être de 2 ans. Deux cent quatorze patients ont été inclus dans cette étude. Après randomisation, 108 patients ont reçu du cotrimoxazole (400 + 80 mg/j) et 106 patients ont reçu des aérosols de pentamidine (300 mg une fois par mois). A l'inclusion, il n'est apparu aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concernait l'âge, le mode de contamination VIH, le taux de lymphocytes CD4+, la répartition des patients au sein des différents groupes de la classification CDC 1987, et le nombre de patients séropositifs pour la toxoplasmose (sérologie connue chez 72 % des patients inclus dans le bras cotrimoxazole et chez 74 % des patients inclus dans le bras pentamidine, et positive chez respectivement 65 % et 68 % d'entre eux).

Le protocole prévoyait que tout patient présentant une intolérance médicamenteuse le contraignant à interrompre la prophylaxie qui lui avait été assignée, devait ensuite prendre l'autre médicament de l'étude. Ainsi, pour le cotrimoxazole aucun essai de réintroduction ou de désensibilisation n'a été réalisé.

La durée moyenne de suivi des patients dans l'essai fut de 19 mois. Trente-trois (31 %) patients du groupe cotrimoxazole et 52 (49 %) patients du groupe pentamidine ont poursuivi leur traitement pendant toute la durée de l'étude alors que respectivement 69 % et 51 % des patients ont arrêtés, en cours d'étude, le traitement qui leur avait été initialement assigné. Cet arrêt était dû à un effet indésirable médicamenteux chez 33 (31 %) des patients du groupe cotrimoxazole et 5 (5 %) des patients du groupe pentamidine. La fréquence d'arrêts pour d'autres raisons était comparable dans les 2 groupes (38 % et 46 % respectivement).

Nous avons repris les données de cet essai et individualisé 5 groupes de patients (tableau 1) :

- groupe témoin : ensemble des patients initialement traités par pentamidine (n = 106).
- groupe I : ensemble des patients initialement traités par cotrimoxazole (n = 108).
- groupe II : patients ayant présenté un effet indésirable *cutané* sous cotrimoxazole conduisant à l'arrêt de ce médicament (n = 10 ; durée moyenne du traitement par cotrimoxazole avant arrêt = 1.3 mois).
- groupe III : patients ayant présenté un effet indésirable autre que *cutané* sous cotrimoxazole conduisant à l'arrêt de ce médicament (n = 23 ; durée moyenne du traitement par cotrimoxazole avant arrêt = 6.6 mois).
- groupe IV : patients ayant interrompu le cotrimoxazole pour une autre cause qu'un effet indésirable (inobservance, perdus de vue, décès, traitement d'une pneumocystose) (n = 41 ; durée moyenne du traitement par cotrimoxazole avant arrêt = 7.7 mois).

Nous avons ensuite comparé la probabilité de développer une toxoplasmose cérébrale dans ces 5 groupes de patients en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et le test du log rank au risque de première espèce $\alpha = 0.05$.

Tableau 1. - Fréquence de la toxoplasmose cérébrale au cours de l'étude dans les différents groupes.

Patients	n	Nbre de pts avec une sérologie toxo-positif/Nbre de pts avec une sérologie toxo réalisée (%)	Durée moyenne de suivi (mois) Patients années	Toxoplasmose cérébrale n (%)
Total patients	214	104/156 (66 %)	(18) - 318	19 (9 %)
Traitement initial par pentamidine : groupe témoin	106	53/78 (68 %)	(16,5) - 145	9 (8 %)
• absence d'intolérance	101	52/75 (69 %)	(17) - 143	9 (9 %)
• arrêt pour intolérance	5	1/3 (33 %)	(6) - 2	0
• arrêt pour une autre cause	49	17/29 (59 %)	(10) - 42	6 (12 %)
Traitement initial par cotrimoxazole : groupe I	108	51/78 (65 %)	(19) - 172	9 (8 %)
• absence d'intolérance	75	35/52 (67 %)	(21,5) - 135	2 (3 %)
• arrêt pour intolérance	33	16/26 (62 %)	(20) - 54	7 (21 %)
→ réaction cutanée	groupe II 10	2/5 (40 %)	(19) - 15	4 (40 %)
→ autre intolérance	groupe III 23	14/21 (67 %)	(20) - 39	3 (13 %)
→ fièvre isolée et/ou intolérance digestive	12	7/11 (64 %)	(22) - 22	0
→ intolérance biologique	11	7/10 (70 %)	(18) - 17	3 (27 %)
• arrêt pour une autre cause	groupe IV 41	17/26 (65 %)	(15) - 52	1 (2 %)

Pour réaliser cette analyse, le temps d'observation de chaque patient débute lors de son inclusion dans l'essai et s'arrête :

- dès lors qu'il développe une pneumocystose, une toxoplasmose, ou qu'il décède,
- soit à la date de dernières nouvelles s'il s'agit d'un patient perdu de vue,
- ou au plus tard à la fin des 24 mois de surveillance de l'étude.

De plus, pour les patients du groupe témoin ayant arrêté leur traitement pour effet secondaire et qui ont alors été systématiquement placé sous cotrimoxazole, le temps d'observation s'arrête à la date de ce changement de traitement. Au contraire, pour les patients des groupes I, II, III et IV ayant interrompu le cotrimoxazole, le temps d'observation se poursuit au-delà de la date d'arrêt de ce traitement.

Les effets indésirables cutanés ont été classés en respectant la classification OMS : grade 1 = érythème ou prurit ; grade 2 = macules, papules, desquamation sèche ; grade 3 = vésicules, ulcérations, desquamation suintante ; grade 4 = dermatose exfoliante, Stevens-Johnson, nécrose nécessitant une intervention chirurgicale.

Résultats

Dix-neuf patients ont présenté une toxoplasmose cérébrale durant l'essai. Un patient initialement traité par cotrimoxazole, a présenté une toxoplasmose cérébrale 16 mois après son inclusion, mais 4 mois après avoir présenté une pneumocystose ; cette toxoplasmose n'a donc pas été considérée dans notre analyse. Au total, 9 cas ont été retenus dans le groupe I et 9 dans le groupe témoin.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes en ce qui concerne la probabilité de développer une toxoplasmose.

Huit des 9 patients ayant présenté une toxoplasmose cérébrale dans le groupe I avaient interrompu le cotrimoxazole préalablement à l'apparition de la toxoplasmose et prenaient, au moment du diagnostic, une prophylaxie par pentamidine : sept de ces patients avaient arrêté le cotrimoxazole pour effets secondaires médicamenteux (groupe II : 4 patients ; groupe III : 3 patients) et un patient avait interrompu sa prophylaxie par cotrimoxazole de son propre chef, sans raison médicale iden-

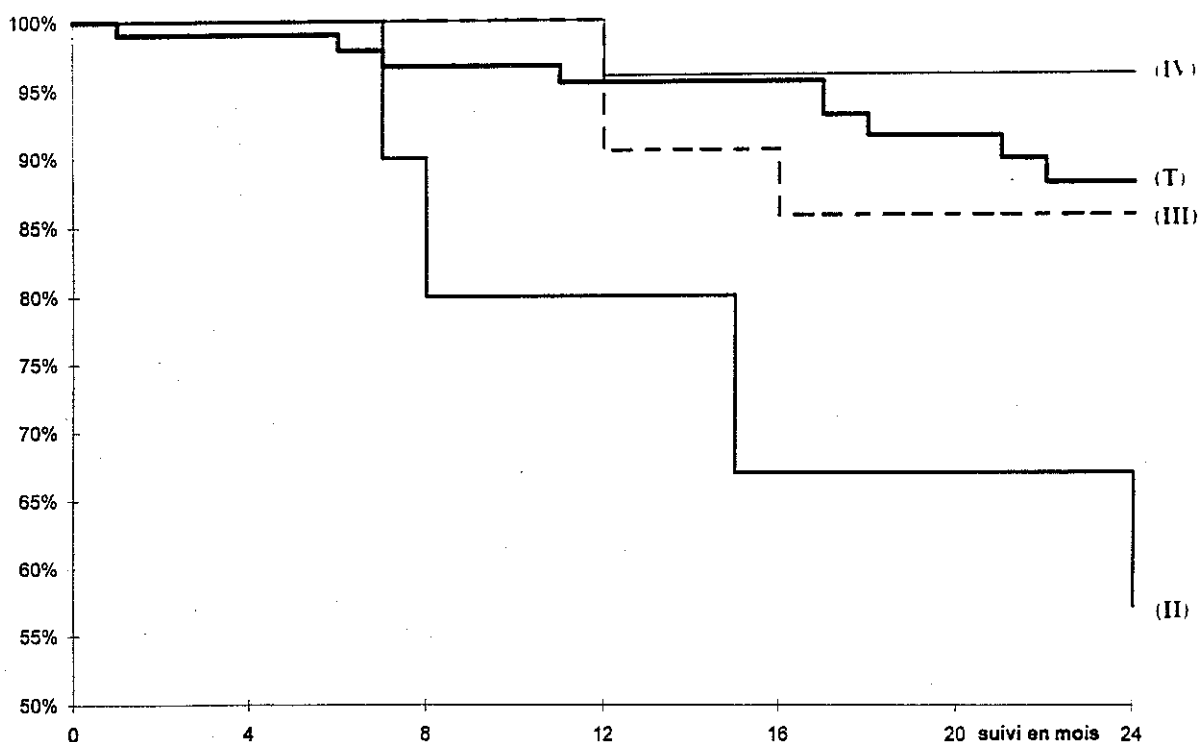


Fig. 1. - Probabilité de ne pas développer de toxoplasmose cérébrale dans les groupes : témoin (T) : ensemble des patients initialement traités par pentamidine (0,93 [0,86-0,97] ; 0,88 [0,79-0,94]). II : patients initialement traités par cotrimoxazole ayant présenté un effet indésirable cutané conduisant à l'arrêt de ce médicament (0,80 [0,49-0,94] ; 0,57 [0,28-0,82]). III : patients initialement traités par cotrimoxazole ayant présenté un effet indésirable autre que cutané conduisant à l'arrêt de ce médicament (0,90 [0,71-0,97] ; 0,86 [0,65-0,95]). IV : patients initialement traités par cotrimoxazole ayant interrompus le cotrimoxazole pour une autre cause qu'un effet indésirable (0,96 [0,82-0,99] ; 0,96 [0,82-0,99]). Probabilité à 12 et 24 mois et intervalle de confiance à 95 % selon Rothman.

tifiable et a développé une toxoplasmose un mois plus tard (groupe IV). Le neuvième patient a développé une toxoplasmose sous cotrimoxazole, durant son premier mois de traitement. Concernant les 33 patients des groupes II et III, les raisons de l'arrêt du cotrimoxazole étaient l'apparition d'une intolérance biologique à type de pancytopenie pour 11 patients (groupe III), l'apparition de manifestations cliniques d'intolérance pour 22 patients, à type de douleurs abdominales et/ou nausées et/ou vomissements pour 8 patients (groupe III), de fièvre isolée $> 38^{\circ}\text{C}$ pour 4 patients (groupe III) et d'atteintes cutanées pour 10 patients (groupe II). Concernant ces réactions cutanées, il s'agissait de trois réactions de grade 2 et de sept réactions de grade 3 selon la classification OMS. Deux exanthèmes morbilliformes et un exanthème scarlatiniforme ont été notifiés. Un prurit a été rapporté chez 7 patients. Cinq patients ont présenté une fièvre associée ($39 - 40^{\circ}\text{C}$). Ces réactions sont apparues durant le premier mois de traitement [moyenne 20 jours ± 10 (extrêmes : 2 - 30)] chez 9 des 10 patients [moyenne $\text{CD4}^{+} = 147/\text{mm}^3 \pm 109$ (extrêmes : 38 - 388)] et durant le troisième mois de traitement chez le dernier patient ($\text{CD4}^{+} = 70/\text{mm}^3$). La recherche d'une antigénémie p24 a été réalisée chez 8 patients et s'est avérée positive chez 3 d'entre eux. Cinq de ces 10 patients avaient une sérologie toxoplasmique renseignée à l'inclusion et deux présentaient un résultat positif.

Pour les 4 patients du groupe II, la toxoplasmose cérébrale est survenue 12 mois ± 7 (extrêmes : 6 - 23) après le changement de traitement, et pour les 3 patients du groupe III, 8 mois ± 2 (extrêmes : 5 - 10) après le changement de traitement.

Concernant la probabilité de développer une toxoplasmose, la comparaison successive des groupes II à IV au groupe témoin, n'a permis de mettre en évidence une différence significative que pour le groupe II (test du log rank : 6,39 ; $p < 0,02$). Il est de plus noté une différence significative entre le groupe II et les groupes III et IV (test du log rank : 4,58 ; $p < 0,05$ et 8,47 ; $p < 0,01$ respectivement) (fig. 1).

Nous avons ensuite comparé les patients du groupe II aux patients des groupes III et IV selon la même méthodologie mais en considérant que le temps d'observation de chaque patient débutait à la date où il interrompait son traitement par cotrimoxazole. Dans ces conditions, la plus grande probabilité de développer une toxoplasmose pour les patients du groupe II n'apparaît significativement différente que de celle des patients du groupe IV (test du log rank : 3,92 ; $p < 0,05$).

Discussion

Dans cette étude, nous avons pu montrer :

- d'une part, que les patients bénéficiant d'une prophylaxie par cotrimoxazole et développant une intolérance cutanée les contraignant à interrompre ce traitement avaient une probabilité plus grande de développer une toxoplasmose au cours des deux ans suivant le début

de leur prophylaxie que les patients bénéficiant d'une prophylaxie considérée comme inefficace sur *Toxoplasma gondii* (pentamidine) et que les autres patients bénéficiant d'une prophylaxie par cotrimoxazole, qu'ils poursuivent ce traitement ou qu'ils l'interrompent pour une autre raison qu'une intolérance cutanée.

- et d'autre part, que la probabilité de développer une toxoplasmose après l'arrêt du cotrimoxazole était plus importante chez les patients ayant présenté une intolérance cutanée que chez les patients interrompant ce traitement pour une autre cause qu'une intolérance.

Le fait que l'intolérance cutanée au cotrimoxazole puisse être prédictive de l'apparition d'une toxoplasmose est un phénomène inattendu bien que d'autres constatations comparables aient déjà été rapportées chez le patient infecté par le VIH. C'est le cas de patients ayant présenté une intolérance cutanée à certains traitements anti-tuberculeux chez lesquels sont observés plus fréquemment des récurrences tuberculeuses (9), ou le cas de patients ayant présenté une intolérance cutanée à la pyriméthamine qui apparaissent plus à risque de développer une toxoplasmose (8). Il est difficile d'avancer des hypothèses pouvant expliquer ce phénomène. L'origine des intolérances cutanées au cotrimoxazole chez le patient infecté par le VIH peut être toxique par accumulation de certains métabolites du cotrimoxazole (10, 11), et/ou immunologique (12), le cotrimoxazole ou ces métabolites agissant comme des structures antigéniques pouvant générer une hyperstimulation du système immunitaire qui réagit alors non seulement contre le médicament mais aussi contre le VIH et serait ainsi responsable de manifestations cutanées comparables à celles observées lors de la primo-infection (13, 14). Cette hyperstimulation pourrait de plus favoriser la réplication du VIH (15) et précipiter l'évolution de la maladie expliquant l'apparition de toxoplasmoses. Toutefois, les toxoplasmoses observées dans notre étude se développent plusieurs mois après l'intolérance et l'arrêt du médicament, ce qui fragilise cette hypothèse. Finalement, l'intolérance cutanée au cotrimoxazole ne fait-elle peut-être que sélectionner, par un mécanisme inconnu, les patients les plus à risque de toxoplasmose.

Dans cette étude, qui n'avait pas été initialement conçue pour étudier l'efficacité du cotrimoxazole en prophylaxie primaire de la toxoplasmose, il ne nous a pas été possible de montrer qu'après l'arrêt du cotrimoxazole, les patients ayant présenté une intolérance cutanée étaient plus à risque de développer une toxoplasmose que les patients ayant présenté une intolérance autre que cutanée. D'autres études seront donc nécessaires pour affiner ces résultats.

En tout état de cause, il apparaît nécessaire, face à une intolérance au cotrimoxazole, de pouvoir proposer au patient une prophylaxie alternative. Des protocoles de réintroduction du cotrimoxazole après arrêt pour intolérance ont été proposés mais ils ne sont pas dénués de risque (16) et il n'a pas encore été démontré, qu'en cas de succès de cette réintroduction, la probabilité de développer une toxoplasmose cérébrale diminuait. Plusieurs

autres molécules ou association de molécules ont été proposées mais le choix, la tolérance ou l'efficacité de ces traitements restent mal définis : pyriméthamine (7), dapsone (17), atovaquone (18), clarithromycine + minocycline (19, 20). Des évaluations de ces prophylaxies de deuxième intention chez les patients présentant une intolérance cutanée au cotrimoxazole apparaissent nécessaires.

Références

1. SCHNEIDER MME, HOEPELMAN AI, SCHATTENKERK JK : A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1992 ; 327 : 1842-8.
2. OKSENHENDLER E, CHARREAU I, TOURNERIE C, AZIHARY M, CARBON C, ABOULKER JP : Toxoplasma gondii infection in advanced HIV infection. *AIDS*, 1994 ; 8 : 483-7.
3. MAY Th, BEUSCART C, REYNES J, et al. : Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a prospective, randomized, controlled clinical study. *J Acquir Immune Defic Synd*, 1994 ; 7 : 475-82.
4. FISCHL MA, DICKINSON GM, LA VOIE L : Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA*, 1998 ; 259 : 1185-9.
5. RUSKIN J, LARIVIERE M : Low dose cotrimoxazole for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus disease. *Lancet*, 1991 ; 337 : 468-71.
6. SCHNEIDER MME, HOEPELMAN AI, SCHATTENKERK JK : A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1992 ; 327 : 1836-41.
7. LEPORT C, CHENE G, MORLAT P, et al. : Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmosis encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double blind, randomized trial. *J Infect Dis*, 1996 ; 173 : 91-7.
8. ROUSSEAU F, PUEYO S, MORLAT P, et al. : Increased risk of toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients with pyrimethamine-related rash. *Clin Infect Dis*, 1997 ; 24 : 396-402.
9. HAWKEN M, NUNN P, GATHUA S, et al. : Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1 infected patients in Kenya. *Lancet*, 1993 ; 342 : 332-7.
10. VAN DER VEN AJAM, KOOPMANS PP, VREE TB, VAN DER MEER JSW : Adverse reactions to co-trimoxazole in HIV infection. *Lancet*, 1991 ; 338 : 431-3.
11. RIEDER MJ, KRAUSE R, BIRD IA, DEBAKAN GA : Toxicity of sulfonamide-reactive metabolites in HIV-Infected, and noninfected cells. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995 ; 8 : 134-40.
12. KOOPMANS PP, VAN DER VEN AJAM, VREE TB, VAN DER MEER JWM : Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with HIV Infection: allergic or toxic? *AIDS*. 1995 ; 9 : 217-22.
13. ROUJEAU JC : Toxidermies au cours de l'infection à VIH. *Presse Med*, 1994 ; 23 : 111-2.
14. FAUCI AS : Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. *Science*. 1993 ; 262 : 1011-8.
15. FULTZ Pn, GLUCKMAN JC, MUCHMORE E, GIRARD M : Transient increases in numbers of infectious cells in an HIV-infected chimpanzee following immune stimulation. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992 ; 8 : 313-7.
16. CAUMES E, GUERMONPREZ G, WINTER C, KATLAMA C, BRI-CAIRE F : A life-threatening adverse reaction during trimethoprim-sulfamethoxazole desensitization in a previously hypersensitive patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996 ; 23 : 1313-4.
17. GIRARD PM, LANDMAN R, GAUDEBOUT C, 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.
18. KATLAMA C, MOUTHON B, GOURDON D, LAPIERRE D, ROUSSEAU F and the atovaquone expanded access group : Atovaquone as long term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. *AIDS*, 1996 ; 10 : 1107-12.
19. LACASSIN F, SCHAFFO D, PERRONE C, LONGUET P, LEPORT C, VILDE JL : Clarithromycin-minocycline combination as salvage therapy for toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995 ; 39 : 276-7.
20. SELLAL A, RABAUD C, AMIEL C, HOEN B, MAY T, CANTON P : Traitement d'entretien de la toxoplasmose cérébrale au cours du SIDA : place de l'association clarithromycine-minocycline. *Presse Med*. 1996 ; 25 : 509.

V.2. Facteurs prédictifs de l'intolérance au cotrimoxazole et conséquence sur l'évolution ultérieure de l'infection par le VIH

V.2.1. Etat des connaissances et objectifs de la recherche

Notre troisième étude nous a permis de mettre en évidence un risque accru de développer une toxoplasmose chez les patients intolérants au CTX. Pour autant, les analyses que nous avons réalisées l'ont été en univarié. Or, plusieurs autres facteurs prédictifs de l'apparition de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH ont été identifiés dans la littérature : présenter une immunodépression importante avec un nombre absolu de lymphocytes bas (Stellbrink, 1993 ; Oksenhendler, 1993 ; Dunlop, 1996 ; Leport, 1996 ; Derouin, 1996 ; Belanger, 1999), être séropositif vis à vis de *T. gondii* (Stellbrink, 1993 ; Oksenhendler, 1993 ; Dunlop, 1996), présenter un taux d'anticorps anti *Toxoplasma gondii* élevé (Hellerbrand, 1996 ; Derouin, 1996 ; Belanger, 1999 ; Garly, 1997), avoir déjà présenté une infection opportuniste classant SIDA (Stellbrink, 1993 ; Leport, 1996 ; Derouin, 1996), être de sexe féminin (Phillips, 1994) et être plus jeune (Leport, 1996). Par suite, notre quatrième travail, réalisé à partir de l'ensemble des données colligées dans le cadre de l'essai DELTA (essai thérapeutique dont l'objectif était de comparer l'efficacité de traitements antirétroviraux), a eu pour objectif d'affiner les résultats obtenus dans notre précédente étude, en réalisant une analyse prenant en compte l'ensemble des facteurs prédictifs préalablement cités.

Nous avons de plus étudié les facteurs prédictifs de l'apparition d'une intolérance au CTX, deux seulement ayant été reconnus jusqu'alors dans la littérature :

- un nombre relatif ou absolu de lymphocytes CD4+ bas (Veenstra, 1997)
- et l'existence d'un traitement antirétroviral en cours à la date d'initiation du traitement par CTX (Veenstra, 1997 ; Aberlund, 1997)

Nous avons ainsi successivement étudié :

- les facteurs prédictifs du développement d'une toxoplasmose en considérant non seulement les paramètres précédemment décrits mais aussi à la charge virale,
- les facteurs prédictifs de l'apparition d'une intolérance au CTX,
- la relation entre intolérance au CTX et apparition ultérieure d'une toxoplasmose,

- la relation entre intolérance au CTX et apparition ultérieure d'une infection opportuniste quelle qu'elle soit,
- la relation entre intolérance au CTX et survie.

Les résultats de ce travail sont présentés dans notre quatrième article intitulé « Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV infected patients: predictive factors and subsequent disease progression » qui a été soumis à la revue AIDS.

**Adverse reactions to cotrimoxazole
in HIV infected patients:
predictive factors and subsequent disease progression**

Christian Rabaud, Isabelle Charreau, Suzanne Izard, Vincent Meitffredy,
Francis Guillemin, François Raffi, Catherine Leport, Jean Pierre Abouiker

**ADVERSE REACTIONS TO COTRIMOXAZOLE
IN HIV INFECTED PATIENTS:
PREDICTIVE FACTORS AND SUBSEQUENT DISEASE
PROGRESSION**

Christian RABAUD¹, Isabelle CHARREAU², Suzanne IZARD², François RAFFI³,
Vincent MEIFFREDY², Catherine LEPORT⁴, Francis GUILLEMIN⁵, Patrick YENT⁶,
Jean Pierre ABOULKER² and the Delta trial group

- (1) Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU-Hôpitaux de Brabois, Nancy, France
- (2) INSERM SC10, Villejuif, France
- (5) Service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique, CHU-Hôpital Marin, Nancy, France
- (3) Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHRU-Hôtel Dieu, Nantes, France
- (5) Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France
- (6) Service de Médecine Interne, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

Correspondence and reprint requests:

Dr Christian RABAUD

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois

Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre les Nancy Cedex

Tel: 33 3 83 15 41 24

Fax: 33 3 83 15 35 34

E-mail: Christian.Rabaud@wanadoo.fr

Abstract

Objective: To confirm and better understand the relationship between occurrence of adverse events to cotrimoxazole in HIV infected patients and subsequent development of toxoplasmosis, AIDS defining events and survival.

Methods: Data recorded during the DELTA trial, a randomized double-blind controlled trial comparing zidovudine alone with combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine in AIDS patients, were reviewed and analyzed. AIDS defining infection, death, concomitant medications including opportunistic infection prophylaxis and adverse events were collected on case-record forms. Epidemiological and biological available parameters were: age, sex, stage of HIV, CD4+ lymphocyte count, HIV-1 RNA load. Toxoplasmic serologic status at the Delta trial entry date were recorded from case-record forms and anti-*T. gondii* IgG levels were assessed in duplicate in a unique laboratory on frozen serum sampled at the trial entry date. Analyses were performed using the semi-parametric Cox regression model.

Results: In a multivariate analysis, the three following parameters recorded at the Delta entry date: history of AIDS-defining events (RR = 4.15; $P=0.0005$), HIV-1 RNA load (by increased ranged of 1 log₁₀: RR = 3.25; $P=0.003$), CD4+ lymphocyte count (by decreased ranged of 50/mm³: RR = 1.27; $P=0.05$) appeared independently linked to the risk of occurrence of toxoplasmosis. Concerning cotrimoxazole adverse events, the patients presenting with cutaneous intolerance did not behave differently from the patients presenting with other reported adverse events to cotrimoxazole. In multivariate analyses, low CD4+ cell count at the start of cotrimoxazole was found to be the only factor associated with the development of adverse reactions. The study of the relationship between occurrence of adverse events leading to stop cotrimoxazole and subsequent HIV disease progression showed that the occurrence of toxoplasmosis and first AIDS defining events were significantly and independently linked to CD4+ lymphocytes count at the time of cotrimoxazole start (RR = 1.65; $P < 0.0001$, RR = 1.65; $P < 0.0001$ respectively) and to previous stop of cotrimoxazole for adverse events (RR = 4.54; $P = 0.004$, RR = 2.22; $P < 0.0001$ respectively) as compared with the group of patients who did not stop cotrimoxazole prophylaxis during Delta survey, while the stop of cotrimoxazole for an other reason than adverse events was not. After adjustment on CD4+ at the time of cotrimoxazole start, the survival appeared significantly lower in patients stopping cotrimoxazole for adverse events and in patients stopping cotrimoxazole for an other reason than adverse events (RR = 2.07; $P = 0.03$, R = 3.33; $P = 0.0001$ respectively) as compared to the patients continuing cotrimoxazole prophylaxis.

Conclusion: High HIV-1 RNA load appeared as a new recognized predictive factor of toxoplasmosis. The occurrence of adverse events to cotrimoxazole was linked to a low CD4+ lymphocytes count at the time of cotrimoxazole start. Adverse events to cotrimoxazole leading to stop this prophylaxis were predictive factors of subsequent occurrence of toxoplasmosis and other AIDS defining events. In this study realized before highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors was used, cotrimoxazole stop for any reasons appeared associated with subsequent shorter survival.

Keywords: Cotrimoxazole ; Adverse events ; HIV ; AIDS ; Toxoplasmosis ; AIDS defining events ; Survival

Introduction

In HIV infected individuals, prophylaxis using cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) is effective in preventing both the occurrence of initial and recurrent episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP), and has proved to be more effective than aerosolized pentamidine (1-3). In these studies, although designed for PCP prophylaxis, efficacy of cotrimoxazole in preventing occurrence of toxoplasmosis was suggested considering “on-treatment” analyses. Then, cotrimoxazole has been recommended as first choice prophylaxis against PCP and/or toxoplasmosis in HIV infected patients (4).

Results of more recent “intent-to-treat” analyses have confirmed that use of cotrimoxazole appeared effective in preventing toxoplasmosis (5-7) although a greater effectiveness than other prophylactic regimens usually prescribed in HIV infected patients as pyrimethamine-dapsone or aerosolized pentamidine has not been demonstrated (8-10).

About one-quarter of HIV infected patients experience adverse reactions to cotrimoxazole, specially cutaneous intolerance, often requiring withdrawal of this drug (11). The mechanisms leading to these adverse reactions remain not clearly understood (toxic (12-14) and/or immunologic (15)). We have previously evidenced association between rash induced by cotrimoxazole and the subsequent occurrence of cerebral toxoplasmosis (16) and Veenstra et al (17) have demonstrated an association between cotrimoxazole adverse reactions and subsequent more rapid disease progression of HIV infection. These data could explain the differences observed between the “on-treatment” and “intent-to-treat” analyses (18), even if the mechanism relating the adverse reactions occurrence and the subsequent AIDS progression remain to be understood.

To confirm and better understand these observations, we have studied the relationship between cotrimoxazole adverse reactions and subsequent HIV disease progression in the cohort of HIV infected patients included in the Delta trial. During this trial, an important number of AIDS defining events occurred, especially toxoplasmosis, and most patients had received cotrimoxazole prophylaxis. In more recent trials, in which highly active antiretroviral therapy (HAART) including protease inhibitors were used, the occurrence of toxoplasmosis has dramatically decreased and such a study would not be possible today. However, because more and more failures to HAART are now reported, the number of AIDS defining events occurring in HIV infected patients may increase in the near future and we think that new data concerning opportunistic infection prophylaxis will be useful.

We have first carried out a descriptive study of toxoplasmosis and intolerance to cotrimoxazole occurring during the Delta trial and searched for the patient characteristics associated with such occurrences.

Then, we analyzed the prognostic value of cotrimoxazole adverse reactions for subsequent course of HIV infection, i.e. occurrence of toxoplasmosis, AIDS-defining infections and death.

Patients and methods

Delta was a randomized double-blind controlled trial started in March, 1992, comparing zidovudine alone (600 mg/d) with combinations of zidovudine plus didanosine (400 mg/d) or zalcitabine (2.25 mg/d) in AIDS patients with CD4 count $>50 \times 10^6/\text{L}$ or asymptomatic HIV-1 infected patients with CD4 count $<350 \times 10^6/\text{L}$ (19).

Participants were randomized in 175 centers in nine countries: France, the UK, Italy, Australia, the Netherlands, Switzerland, Germany, New Zealand and Ireland. Participants gave written informed consent. Trial entry was defined as the date the trial drug was prescribed. Assessment was carried out four-weekly until 24 weeks after entry and subsequently every eight weeks. Between March 2, 1992 and May 10, 1994, 3308 individuals were randomized and 3207 were included in the Delta trial. Follow-up to September 25, 1995 (end of the blinded phase of the trial) was 7638 person years.

Adverse events and concomitant medications including opportunistic infection prophylaxis were collected on case-record forms sent to national trial centers. For all participants, status at entry, endpoints (AIDS defining events including toxoplasmosis as defined by the 1987 Centers for Diseases Control classification (20) and death) and serious adverse events were reviewed by the relevant trial physicians. All clinical endpoints not clearly fulfilling protocol definitions were reviewed by an Endpoint Review Committee.

Ten patients who had presented toxoplasmosis between the dates of HIV contamination and the Delta trial entry date were excluded of our study. Data concerning 3197 patients were analyzed.

Epidemiological and biological available parameters collected at trial entry included all recognized predictive factors of toxoplasmosis occurrence in previously published studies: age, sex, stage of HIV (prior AIDS according to the 1987 CDC classification), CD4+ lymphocyte count, HIV-1 RNA load, toxoplasmic serologic status, nucleoside-reverse-

transcriptase inhibitors received in the Delta trial (zidovudine alone vs zidovudine in combination with didanosine or zalcitabine).

Baseline HIV-1 RNA load measurement was retrospectively performed from frozen sample collected at the Delta trial entry date by a reverse-transcriptase PCR assay (Amplicor Monitor, Roche Diagnostic Systems) from a single batch of kits (21). This data was available for 1274 patients.

Toxoplasmic serologic status at the Delta trial entry date were recorded at inclusion from case-record forms of 1275 of the 1379 French patients included in Delta trial. For 959 of these patients, anti-*T. gondii* IgG levels were assessed in duplicate in a unique laboratory on frozen serum sampled at the trial entry date using quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA Platelia-IgG, Sanofi Diagnostics Pasteur, Marne la Coquette, France) on ACCESS automate.

Data concerning HIV-1 RNA load and toxoplasmic serologic status were available together in 724 patients.

Data concerning cotrimoxazole were reviewed from case-record forms of the 1379 French patients included in the Delta trial. Four hundred thirty five patients had never received cotrimoxazole before, at or after the Delta entry date. Cotrimoxazole prophylaxis had been received before the Delta entry date in 352 patients. If it had been stopped before entry date, the reason for this stop was not available. So, to study patients characteristics associated with cotrimoxazole adverse events occurrence, we restricted our analysis among the 592 patients who first received cotrimoxazole during the Delta survey period ("cotrimoxazole subpopulation" : patients who had never received cotrimoxazole before the Delta entry date and first received cotrimoxazole during the Delta survey, whatever daily dose and treatment duration).

Adverse events that led to discontinuation of cotrimoxazole during the Delta survey were notified in the case-record forms periodically completed by the patient physicians. We have retrospectively reviewed all these case-record forms. Adverse reactions to cotrimoxazole were defined as followed: cutaneous intolerance (skin rash), gastrointestinal symptoms (abdominal pain and/or nausea and/or vomiting), hematological adverse reactions (anemia, neutropenia, thrombocytopenia, pancytopenia), fever (temperature of $>38.5^{\circ}\text{C}$) or other symptoms related to cotrimoxazole by the patient physician and leading to withdrawal cotrimoxazole and resolving after this discontinuation. Patients who discontinued cotrimoxazole for another cause than toxoplasmosis occurrence or reported adverse reactions to cotrimoxazole were

considered as patients who stopped cotrimoxazole without adverse events. When no reason of cotrimoxazole stop were reported by the physician, patient was considered as patient who stopped cotrimoxazole without adverse events.

Factors association with cotrimoxazole stop due to the occurrence of adverse events analyzed were:

- age, sex, stage of HIV (prior AIDS according to the 1987 CDC classification) and toxoplasmic serologic status at the Delta entry date
- CD4+ lymphocytes count (reported in case record-form) and HIV-1 RNA load (retrospectively performed from frozen sample) recorded in the two months before the date of cotrimoxazole start.

Statistical methods.

The search of association between demographic data or laboratory markers and the subsequent occurrence of toxoplasmosis in the Delta trial were performed using the semi-parametric Cox regression model (22). A univariate analysis was performed for each of selected parameters. Prognostic information with $P < .20$ in univariate analysis were thereafter summarized in a multivariate analysis with a forward procedure based on the likelihood ratio test ($\alpha = .05$).

In the cotrimoxazole subpopulation, the search of association between epidemiological or biological parameters and the subsequent occurrence of adverse events due to cotrimoxazole were performed using similar strategy.

The probabilities of occurrence of 1) toxoplasmosis, 2) AIDS-defining events and 3) death were successively compared between three subgroups of cotrimoxazole subpopulation patients:

- patients who developed adverse event, leading to stop cotrimoxazole
- patients who have stopped cotrimoxazole without adverse event
- patients who have not stopped cotrimoxazole prophylaxis during the survey.

A first analysis was restricted to patients presenting with less than 200 lymphocyte/mm³ at the Delta entry date. Kaplan-Meier method and log-rank test were used to describe and compare the three subgroups. Follow-up time was calculated from the Delta entry date until the occurrence of each three considered events or the last follow-up visit.

Finally, an analysis including all the cotrimoxazole subpopulation was realized using a proportional hazard model (Cox regression) adjusted for patients characteristics known to be associated with the risk of occurrence of each considered event.

Results

Baseline data concerning the different patient subpopulations of Delta trial analyzed in our study are presented in table 1.

Occurrence of toxoplasmosis

Among the 3197 patients enrolled in Delta trial without history of toxoplasmosis, first occurrence of toxoplasmosis was recorded in 112 patients between the entry date and the end of follow-up: cerebral toxoplasmosis: 105, ocular toxoplasmosis: 6 and disseminated toxoplasmosis: 1. Four patients presented with two successive episode of toxoplasmosis: ocular then brain localization (two patients), brain then disseminated localization (one patient) and brain then ocular localization (one patient). When the first episode of toxoplasmosis occurred, CD4+ lymphocyte count available in the two months preceding toxoplasmosis occurrence ranged from 0 to 376 (median, 27/mm³, inter-quartile range (IQR) [14-57]; n = 87) and HIV-1 RNA load ranged from 2.90 to 5.90 log₁₀ (median, 5.14 log₁₀, IQR [4.90-5.41]; n = 18).

Among the 1275 French patients with available data concerning toxoplasmic serologic status at Delta entry date, 966 were seropositive for *T. gondii* (76%). Forty six patients have developed toxoplasmosis. Forty two (91%) were seropositive for *T. gondii* at Delta entry date and four (9%) were seronegative. In these four patients, two remained seronegative for *T. gondii* at the date of toxoplasmosis occurrence and one had presented a typical seroconversion between entry date and date of toxoplasmosis occurrence. For the last patient, no serological data were available at the date of toxoplasmosis occurrence.

The mean annual density incidence rate of toxoplasmosis occurrence in these 1275 French patients was 5.7% in patients with CD4+ lymphocyte count <100/mm³ at Delta entry date (7.1% and 1.2% in patients seropositive and seronegative for *T. gondii* at Delta entry date respectively), 1.8% in patients with CD4+ lymphocyte count ranging between 100 and 200/mm³ (2.0% and 1.1% respectively) and 0.61% in patients with CD4+ lymphocyte count over 200/mm³ (0.75% and 0.22% respectively).

Median of anti toxoplasmic IgG level at the Delta entry date appeared higher in patients who developed toxoplasmosis during the Delta survey than in patients who did not develop toxoplasmosis (median = 163.2 UI/ml, IQR [45 - 500] and 50.2 UI/ml, IQR [23-289] respectively; $P=.007$). The mean annual density incidence rate of toxoplasmosis occurrence in patients presenting with IgG anti *T. gondii* ≥ 150 UI/ml at the Delta entry date appeared greater than in patients presenting with lower level (2.9% and 1.1% respectively ; $P=.01$).

Analyses of factors associated with the occurrence of toxoplasmosis are presented in table 2. In univariate analysis, prior AIDS, low CD4+ cell count, positive toxoplasmic serologic status and high HIV-1 RNA load at the Delta entry date appeared significantly associated with subsequent occurrence of toxoplasmosis. Multivariate analyses demonstrated that these parameters were independently linked to the risk of subsequent toxoplasmosis. In a multivariate analysis restricted on 724 patients with available data concerning both HIV-1 RNA load and toxoplasmic serologic status at the Delta entry date (number of toxoplasmosis = 27), similar results were observed: history of AIDS-defining events (RR = 4.15; $P=.0005$), HIV-1 RNA load (by increased ranged of 1 log₁₀: RR = 3.25; $P=.003$), CD4+ lymphocyte count (by decreased ranged of 50/mm³: RR = 1.27; $P=.05$), and toxoplasmic serologic status (positive versus negative: RR = 3.96; $P=.06$) even if the associations observed for the latter parameter did not reach statistical significance.

Occurrence of adverse events in patients who received cotrimoxazole.

Among the cotrimoxazole subpopulation (592 patients), cotrimoxazole was interrupted during Delta in 324 (55%) patients. Reasons of cotrimoxazole stop were: cutaneous adverse events in 62 patients (11%), adverse events other than cutaneous intolerance in 61 patients (10%) (gastrointestinal symptoms: 7, hematological adverse reactions: 17, fever: 16, other: 21), reasons other than toxoplasmosis occurrence or adverse events in 201 patients (34%) (CD4+ lymphocyte count increased over 200/mm³: 37, patient decision: 29, several treatments including cotrimoxazole were concomitantly stopped for adverse events but responsibility of cotrimoxazole in occurrence of these adverse events could not be proved: 17, cotrimoxazole was stopped when the treatment of an AIDS defining events was started: 4, unreported reasons: 114).

No significant difference was found between the duration of cotrimoxazole treatment in patients who stopped for cutaneous intolerance (median = 27 days; IQR [11-84]) or for other adverse events (median = 34 days; IQR [14-114]). In contrast, the duration of cotrimoxazole

treatment in patients who stopped for any adverse event median = 28 days; IQR [13-105]) appeared significantly shorter than in patients who stopped cotrimoxazole without an adverse event (median = 138 days; IQR [35-413]; $P < .0001$).

Univariate analysis of factors associated with cotrimoxazole stop for any adverse event is presented in table 3. Two multivariate analyses were performed to study factors associated with cotrimoxazole intolerance (any adverse events versus no adverse events), firstly in the group of 592 patients and secondly in the subpopulation in which HIV-1 RNA load was available in the two months preceding cotrimoxazole start (191 patients). In both these multivariate analyses, low CD4+ cell count at the start of cotrimoxazole was found to be the only factor associated with the development of adverse reactions (table 3.).

Same analyses were realized to study factors associated with cotrimoxazole stop for cutaneous adverse events (versus no adverse events reported), and similar association with a low CD4+ lymphocyte count was obtained in multivariate analyses (data not shown).

Considering median duration before adverse events occurrence and factors associated with adverse events occurrence, we observed that the subpopulation of patients presenting with cutaneous intolerance to cotrimoxazole did not behave differently from the patients presenting with other reported adverse events to cotrimoxazole. So, to remain more powerful we considered for subsequent analyses the group of patients with reported adverse events to cotrimoxazole, as a whole.

Relationship between occurrence of adverse events leading to stop cotrimoxazole and subsequent HIV disease progression.

Among the cotrimoxazole subpopulation (592 patients):

- 27 patients presented a first episode of toxoplasmosis after the start of cotrimoxazole: six patients who had previously stopped cotrimoxazole for cutaneous adverse events, seven patients who had previously stopped cotrimoxazole for adverse events other than cutaneous hypersensitivity, eight patients who had previously stopped cotrimoxazole for other reason than adverse events and six patients who had not stopped cotrimoxazole (ongoing prophylaxis). For the 13 patients who have stopped cotrimoxazole due to adverse events, the median time between cotrimoxazole stop and occurrence of toxoplasmosis was 214 days (IQR [171-364]).
- 149 (among the 552 patients presenting without prior history of AIDS-defining events at the Delta entry date) presented a first AIDS defining events during the Delta survey and

after the start of cotrimoxazole (first AIDS defining events including 10 toxoplasmosis and 22 PCP).

- 73 patients died during Delta survey time.

In an analysis restricted to patients presenting with less than 200 lymphocyte/mm³ at the Delta entry date, the incidence of toxoplasmosis and first AIDS defining event appeared greater in the group of patients who had stopped cotrimoxazole after any adverse events occurred compared with the patients who stop cotrimoxazole without adverse events and patients who did not stop cotrimoxazole prophylaxis during Delta study (figure 1a. and 1b). The survival appeared very similar in the group of patients who had stopped cotrimoxazole after any adverse events occurred and in the group of patients who had stopped cotrimoxazole without adverse events occurrence was reported as compared with the patients who did not stop cotrimoxazole prophylaxis during Delta survey (figure 1c.).

Among all the cotrimoxazole subpopulation, in univariate analysis, the occurrence of toxoplasmosis, the occurrence of first AIDS defining event but not the survival were significantly associated with previous occurrence of an adverse event to cotrimoxazole (RR = 3.68; $P=0.0007$, RR = 2.48; $P<0.0001$, RR = 1.61; $P=0.066$ respectively).

The occurrence of adverse events to cotrimoxazole (table 3.), on one hand, the occurrence of toxoplasmosis, first AIDS defining event and death (table 4a.), on the other hand, were associated with a low CD4+ lymphocyte count at the time of cotrimoxazole start (table 4a.). In the proportional hazard regression model taking into account CD4+ cell count at the time of cotrimoxazole start:

- the occurrence of toxoplasmosis and the occurrence of a first AIDS defining event appeared significantly higher in patients stopping cotrimoxazole for adverse events as compared to the patients continuing cotrimoxazole prophylaxis, while they were not higher in patients stopping cotrimoxazole for an other reason than adverse events (table 4a.),
- the survival appeared significantly lower in patients stopping cotrimoxazole for adverse event or other reason as compared to the patients continuing cotrimoxazole prophylaxis (table 4a.).

Other parameters recorded at the Delta entry time appeared associated with the subsequent occurrence of toxoplasmosis (prior AIDS, low CD4+ cell count, high HIV-1 RNA load and toxoplasmic serologic status; table 2), first AIDS defining event (to receive zidovudine alone, low CD4+ cell count and high HIV-1 RNA load; table 4b.) and death (prior AIDS, to receive

zidovudine alone, low CD4+ cell count and high HIV-1 RNA load; table 4b.). The proportional hazard regression models taking into account these latter described parameters are presented in table 4b.

Concerning toxoplasmosis:

- Its occurrence remained significantly higher in patients who had previously stopped cotrimoxazole for adverse events as compared with the group of patients who did not stop cotrimoxazole prophylaxis during Delta survey, while it was not higher in patients stopping cotrimoxazole for an other reason than adverse events.
- When toxoplasmic serological status at the Delta entry time was added to the model, this parameter did not appeared statistically significant and significance of other parameter remained.
- A multivariate model including HIV-1 RNA load could not be tested because only 15 toxoplasmosis were recorded in the cotrimoxazole subpopulation with HIV RNA load data available.

The occurrence of a first AIDS defining events remained significantly higher in patients who had previously stopped cotrimoxazole for adverse events as compared with the group of patients who did not stop cotrimoxazole prophylaxis during Delta survey, while it was not higher in patients stopping cotrimoxazole for an other reason than adverse events.

The survival did not appear significantly associated with previous occurrence of an adverse event to cotrimoxazole as compared with the group of patient who did not stop cotrimoxazole prophylaxis during Delta survey, while it was significantly shorter in patients who had previously stopped cotrimoxazole for an other reason than adverse events.

Discussion

An high HIV-1 RNA load is appeared significantly predictive of subsequent occurrence of toxoplasmosis. As previously described, we have observed that prior AIDS (23-25), low CD4+ lymphocytes count (7, 23-27) and positive *T. gondii* serology (7, 23, 26) were significantly predictive of subsequent toxoplasmosis occurrence, while age, sex and association of two nucleoside analogue as compared with zidovudine alone were not. We confirmed that patients with IgG anti *T. gondii* ≥ 150 UI/ml at baseline presented increased risk of toxoplasmosis occurrence (25, 27). However, in a multivariate analysis considering the four previously described significant parameters together, history of AIDS-defining events, high HIV-1 RNA load and low CD4+ cell count remained the three parameters significantly

predictive of subsequent occurrence of toxoplasmosis whereas toxoplasmic serological status was not. Patients with negative serologic toxoplasmic status could develop toxoplasmosis as previously reported in several studies (27-30). Persistent measurable anti *T. gondii* IgG titre in patients who have developed primary acquired toxoplasmosis many years ago, could be explained by chronic subclinical reactivation of dormant cysts responsible for a secondary type humoral response. When immune functions were dramatically altered as observed in very advanced HIV infection (prior history of AIDS, low CD4+ lymphocyte count and high HIV-1 RNA load), false seronegativity against *T. gondii* could be observed by progressive decrease of anti *T. gondii* IgG level and lack of secondary type humoral response against dormant cyst reactivations. In line with these data, we suggested that the decision to start toxoplasmic prophylaxis could be determined regarding clinical status, HIV-1 RNA load and CD4+ lymphocytes count, regardless of serological toxoplasmic status.

The annual density incidence rate of toxoplasmosis appeared lower than that reported by Leport et al (24) in patients seropositive for *T. gondii* and with CD4+ lymphocyte count $<100/\text{mm}^3$ included in the ANRS005-ACTG154 trial (1990-1993). This did not seem to be due to use of combination of antiretroviral agents in Delta trial; combination of two nucleoside analogues, as compared to zidovudine alone, did not appear predictive of toxoplasmosis occurrence. This data suggested the efficacy of the prophylaxes used during the study, as cotrimoxazole which was given to 82% of patients presenting with CD4+ cell count $<200/\text{mm}^3$ at the Delta entry date.

Cutaneous hypersensitivity to cotrimoxazole remained the most frequent adverse event reported in HIV infected individuals. We have observed that patients presenting with cutaneous intolerance to cotrimoxazole do not behave differently from the entirety of patients presenting with any adverse events to cotrimoxazole.

As previously reported (31, 32), the analysis of predictive factors of occurrence of adverse events due to cotrimoxazole shows that a low CD4+ lymphocyte count at the time of cotrimoxazole start was associated with a higher occurrence of adverse events. In the univariate analysis, only one other parameter was significantly predictive of occurrence cotrimoxazole adverse event, i.e. high HIV-1 RNA load at the time of cotrimoxazole start. However, in multivariate analysis, only low CD4+ lymphocyte count at the time of

cotrimoxazole start was associated with the occurrence of cotrimoxazole adverse events. Although two previous studies have demonstrated that receiving antiretroviral agents before the start of cotrimoxazole prophylaxis appeared predictive of subsequent occurrence of adverse events (17, 33), we did not observe that use of combination of nucleoside-reverse-transcriptase inhibitors before or at the time of cotrimoxazole prophylaxis start (compared with the use of zidovudine alone) was related to the subsequent occurrence of cotrimoxazole adverse events. In univariate analysis, a tendency was observed concerning a protective effect of use of a combination of nucleoside analogues, but not confirmed in multivariate analysis after correction for CD4+ cell count at the time of cotrimoxazole start; a greater CD4+ cell count when cotrimoxazole was started could be partially explained by the use of combination of nucleoside-reverse-transcriptase inhibitors.

We confirmed the relationship between the occurrence of adverse reactions to cotrimoxazole and the subsequent occurrence of toxoplasmosis, in accordance with our previous publication (16). The validity of this finding is supported by similar observations in two other situations. Rousseau *et al* (34) reported an association between rash induced by pyrimethamine given for toxoplasmic prophylaxis and the subsequent occurrence of cerebral toxoplasmosis. Increased frequency of recurrence of tuberculosis in patients in whom a rash developed during the acute treatment of tuberculosis with thiacetazone was observed in an African cohort (35). It could be argued that this increased risk of toxoplasmosis was due to the withdrawal of cotrimoxazole prophylaxis. Two sets of data suggest that this hypothesis is not adequate. First, no significant difference in the incidence of toxoplasmosis was observed between the patients who had stopped cotrimoxazole prophylaxis for other reason than adverse events and patients who had not stopped cotrimoxazole prophylaxis. Although data concerning other prophylaxes against toxoplasmosis, PCP and/or *Mycobacterium avium* disease received previously, concomitantly or after cotrimoxazole prophylaxis were not analyzed in this study, it appeared highly likely that they did not significantly differ between patients who had stop cotrimoxazole for adverse events, on one hand, and for other reasons, on the other hand. Second, as previously demonstrated by Veenstra *et al* (17), we observed the relationship between the occurrence of adverse reactions to cotrimoxazole and the subsequent more rapid progression to AIDS with occurrence of many opportunistic infections other than PCP or toxoplasmosis. For this latter reason, it is poorly conceivable that adverse events would have a direct and specific effect on *T. gondii* and trigger a reactivation from the cyst to the tachyzoite

form. Moreover, delay between adverse event occurrence and development of toxoplasmosis appeared very long (median = 214 days). The occurrence of adverse events leading to stop cotrimoxazole prophylaxis was associated with a greater subsequent risk of toxoplasmosis and other AIDS-defining events independently to the CD4+ cell count at the time of cotrimoxazole start. Adverse events could be considered as a clinical marker for a selected group of patients with a preexisting high risk of toxoplasmosis and other AIDS defining events. Rousseau *et al* (34) have observed that patients presenting with rash induced by pyrimethamine presented with a marked decline in CD4+ cell count after rash occurrence. In patients presenting with rash, they have suggested that this clinical manifestation could reveal hyperstimulation of the immune system induced by pyrimethamine, hyperstimulation which could efficiently boost HIV replication and lead to accelerated destruction of the immune system. Such explanations concerning occurrence of cotrimoxazole intolerance in HIV-infected patients and subsequent disease progression were previously proposed (15, 36, 37). Veenstra *et al* (17) have suggested that a genetic predisposition for the occurrence of adverse events as well as for the progression of HIV infection might explain the association. Finally, it is not possible to draw firm conclusions regarding the relationship between the cotrimoxazole related adverse events and the subsequent development of toxoplasmosis or other AIDS defining events and it remains unclear whether adverse reactions to cotrimoxazole merely indicate or induce progression of HIV infection.

Since adverse events to cotrimoxazole was more frequent when cotrimoxazole is first given in patients with low CD4+ cell, we suggest that, if the decision to start PCP and/or toxoplasmic prophylaxis using cotrimoxazole is taken, this prophylaxis must be started when CD4+ lymphocyte count is around $200/\text{mm}^3$, without waiting to more important immunosuppression level.

Cotrimoxazole stop, for adverse events or for other reasons, was recognized as predictive of shorter survival, when compared with patients who do not stop this prophylaxis. This result was in accordance with others previously published: Weigel (6) et Antinori (38) evidenced survival benefit in patients who could remain under cotrimoxazole prophylaxis and Veenstra (17) observed shorter survival in patients who must stopped cotrimoxazole prophylaxis. This survival benefit was not observed when cotrimoxazole prophylaxis was studied in “intent-to-treat” analyses (3, 7). The differences in survival between treated and untreated patients that

are found in on-treatment analysis of cotrimoxazole efficacy as prophylaxis may reflect a selection of patients rather than a treatment effect. In our study, when cotrimoxazole was stopped for other reason than documented adverse event, the ground of stop remain unclear in 80% of the cases (patient decision: 29, several treatments including cotrimoxazole were concomitantly stopped for adverse events but responsibility of cotrimoxazole in occurrence of this adverse events could not be proved: 17, unreported reasons: 114) but was rarely increase of CD4+ lymphocyte count. Then, in this study performed before highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors were used, no explanations could be suggested concerning the relation between cotrimoxazole stop (for any reason) and subsequent shorter survival.

References

- 1 Schneider MME, Hoepelman AIM, Eeftinck Schattenkerk JKM et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992;327:1836-41.
- 2 Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992;327:1842-8.
- 3 May Th, Beuscart C, Reynes J et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a prospective, randomized, controlled clinical study. J Acquir Immune Defic Syndr 1994;7:475-82.
- 4 Leport C, Ambroise Thomas P, Chêne G et al. Update on consensual proposals (1993 February). Role of cotrimoxazole in the primary prevention of toxoplasmosis in patients with HIV infection. Ann Med Interne 1993;144:56-7.
- 5 Jones JL, Hanson DL, Chu SY et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trend. AIDS 1996;10:1393-9.
- 6 Weigel HM, De Vries E, Regez RM et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. Scand J Infect Dis, 1997;29:499-502.
- 7 Oksenhendler E, Charreau I, Tournier C, Azihary M, Carbon C, Aboulker JP. Toxoplasma gondii infection in advanced HIV infection. AIDS 1994;8:483-7.
- 8 Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. Arch Intern Med 1996;156:177-88.
- 9 Rizzardì GP, Lazzarin A, Musicco M et al. Risks and benefits of aerosolized pentamidine and cotrimoxazole in primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients: a two-year Italian multicentric randomized controlled trial. J Infect 1996;32:123-31.
- 10 Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997;15:104-14.

- 11 Schneider MME, Nielsen TL, Nelsing S et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1995;171:1632-6.
- 12 Cribb AE, Spielberg SP. Sulfamethoxazole is metabolized to the hydroxylamine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:522-6.
- 13 Carr A, Gross AS, Hoskins JM, Penny R, Cooper DA. Acetylation phenotype and cutaneous hypersensitivity to trimethoprim-sulphamethoxazole in HIV-infected patients. *AIDS* 1994;8:333-7.
- 14 Rieder MJ, Krause R, Bird IA, DeBakan GA. Toxicity of sulfonamide-reactive metabolites in HIV-Infected, and noninfected cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995;8:134-40.
- 15 Koopmans PP, Van Der Ven AJAM, Vree TB, Van der Meer JWM. Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with HIV Infection : allergic or toxic ? *AIDS* 1995;9:217-22.
- 16 Rabaud C, May T, Beuscart C, Reynes J, Leport C, Canton P et la LFPMI. Toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le VIH intolérants au cotrimoxazole. *Ann Med Intern* 1998;149:62-6.
- 17 Veenstra J, Veugelers PJ, Keet IPM et al. Rapid disease progression in human immunodeficiency virus type1-infected individuals with adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1997;24:936-41.
- 18 Chêne G, Morlat P, Leport C et al. Intention-to-treat vs. on-treatment analyses of clinical trial data: experience from a study of pyrimethamine in the primary prophylaxis of toxoplasmosis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *Control Clin Trials* 1998;19:233-48.
- 19 Delta coordinating committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348:283-91.
- 20 Centers for Disease Control. Revision of the case definition of acquired immune deficiency syndrome. *MMWR Mortal Morb Wkly Rep* 1987;36(suppl):1S-15S.
- 21 Brun-Vezinet F, Boucher C, Loveday C et al. HIV-1 viral load, phenotype, and resistance in a subset of drug-naïve participants from the Delta trial. *Lancet* 1997;350:983-90.
- 22 Cox DR. Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc* 1972;B35:187-220.

- 23 Stellbrink HJ, Führer Burow R, Raedler A, Albrecht H, Fenske S. Risk factors for severe disease due to *Toxoplasma gondii* in HIV-positive patients. *Eur J Epidemiol* 1993;9:633-7.
- 24 Leport C, Chene G, Morlat P et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmosic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double blind, randomized trial. *J Infect Dis* 1996;173:91-7.
- 25 Derouin F, Leport C, Pueyo S et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titers on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS*, 1996;10:1521-7.
- 26 Dunlop O, Rootwelt V, Sannes M et al. Risk of toxoplasmic encephalitis in AIDS patients: indications for prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 1996;28:71-3.
- 27 Belanger F, Derouin F, Grangeot Keros L, Meyer L. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO Study Groups. *Clin Infect Dis* 1999;28:575-81.
- 28 Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1643-8.
- 29 Rabaud Ch, May Th, Amiel C et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV: a french national survey. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:306-14.
- 30 Rabaud Ch, May Th, Lucet JC, Leport C, Ambroise-Thomas P, Canton Ph. Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with HIV: results of a french national survey. *Clin Infect Dis* 1996;23:1249-54.
- 31 Kennedy CA, Pimentel JA, Lewis DE, Anderson MD, Weiss PJ, Oldfield EC. Crossover of human immunodeficiency virus-infected patients from aerosolized pentamidine to trimethoprim-sulfamethoxazole: lack of hematologic toxicity and relationship of side effects to CD4+ lymphocyte count. *J Infect Dis* 1993;168:314-7.
- 32 E Caumes. Cutaneous adverse reactions and CD4+ cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving Trimetoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis* 1998;26:530-1.
- 33 Aberlund B, Tynell E, Bratt G, Bielenstein M, Lidman C. N-acetylcysteine treatment and the risk of toxic reactions to trimethoprim-sulphamethoxazole in primary *Pneumocystis carinii* prophylaxis in HIV-infected patients. *J Infect* 1997;35:143-7.

- 34 Rousseau F, Pueyo S, Morlat P et al. Increased risk of toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients with pyrimethamine-related rash. Clin Infect Dis 1997;24:396-402.
- 35 Hawken M, Nunn P, Gathua S et al. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. Lancet 1993;342:332-7.
- 36 Fultz PN, Gluckman JC, Muchmore E, Girard M. Transient increases in numbers of infectious cells in an HIV-infected chimpanzee following immune stimulation. AIDS Res Hum Retroviruses 1992;8:313-7.
- 37 Roujeau JC. Toxidermies au cours de l'infection à VIH. Presse Med 1994;23:111-112.
- 38 Antinori A, Murri R, Ammassari A et al. Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapsone-pyrimethamine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. AIDS 1995;9:1343-50.

Acknowledgement

The authors thank Dr. Marie France BIAVA for serological data (anti-*T. gondii* IgG levels measurement).

The authors thank the patients and investigators of all centers who participated in the Delta trial.

Table 1.: Baseline epidemiological and biological characteristics of the different subpopulations investigated

	Total sample	Toxoplasmic serologic status available	HIV-1 RNA load available	Toxoplasmic serologic status + HIV-1 RNA load available	cotrimoxazole subpopulation
Number of patients	3197	1275	1274	724	592
Duration of follow-up (patient-years)	7197	3008	2986	1704	1481
Data recorded at the Delta entry date:					
Age (years) (median; [IQR])	34.4 [29.8-42.1]	33.9 [29.5-41.5]	34.9 [30.4-42.6]	33.8 [29.7-42.1]	33.8 [29.5-40.1]
Male sex	85 %	80 %	84 %	78 %	82 %
History of AIDS-defining events	14 %	9 %	15 %	10 %	7 %
CD4+ lymphocyte count (/mm ³) (median; [IQR])	200 [116-280]	221 [140-288]	200 [120-279]	224 [141-289]	221 [148-276]
CD8+ lymphocyte count (/mm ³) (median; [IQR])	843 [581-1186]	873 [621-1200]	864 [600-1216]	918 [655-1277]	910 [650-1225]
Combination of antiretroviral therapy	67 %	68 %	68 %	68 %	62 %
<i>T. gondii</i> seropositive		76 %		75 %	77%
HIV-1 RNA load (log ₁₀) (median; [IQR])			4.73 [4.24-5.14]	4.76 [4.28-5.18]	4.86 [4.34-5.14]

Table 2.: Predictive factors of toxoplasmosis occurrence

		Total sample	Toxoplasmic serologic status available	HIV-1 RNA load available
Number of patients		3197	1275	1274
Number of toxoplasmosis		112	46	42
Univariate (risk ratio; [95% CI])				
Age (by increasing range of 10 years)		0.95 [0.74-1.21]	-	-
Sex	Female	1	-	-
	Male	0.60 [0.32-1.12]	-	-
History of AIDS-defining events	No	1	-	-
	Yes	2.92 [1.92-4.43]	-	-
CD4+ lymphocyte count (by decreasing range of 50/mm ³)		1.75 [1.54-2.00]	-	-
Antiretroviral therapy	zidovudine alone	1	-	-
	Combination	0.93 [0.63-1.37]	-	-
Toxoplasmic serologic status	Negative		1	
	Positive		3.40 [1.22-9.48]	
HIV-1 RNA load (by increasing range of 1 log ₁₀)				3.42 [2.02-5.82]
Multivariate (risk ratio; [95% CI])				
History of AIDS-defining events	No	1	1	1
	Yes	1.99 [1.31-3.04]	3.45 [1.81-6.61]	2.99 [1.59-5.53]
CD4+ lymphocyte count (by decreasing range of 50/mm ³)		1.75 [1.52-2.02]	1.66 [1.35-2.04]	1.46 [1.19-1.80]
Toxoplasmic serologic status	Negative		1	
	Positive		3.06 [1.09-8.57]	
HIV-1 RNA load (by increasing range of 1 log ₁₀)				2.47 [1.43-4.26]

Table 3.: Predictive factors for cotrimoxazole stop due to any adverse event (cotrimoxazole subpopulation)

Analyses:

		Univariate (risk ratio; [95% CI])	Multivariate (risk ratio; [95% CI])
Number of patients (n =)		592	190
Number of adverse events (ae =)		123	44
Data recorded at DELTA entry date:			
Age (by increasing range of 10 years)		0.93 [0.73-1.18]	
Sex	Female	1	
	Male	1.03 [0.65-1.63]	
History of AIDS-defining events	No	1	
	Yes	1.61 [0.89-2.93]	
Antiretroviral therapy	Zidovudine alone	1	
	Combination	0.77 [0.54-1.11]	
Antiretroviral therapy	Zidovudine alone	1	
	Zidovudine + Didanosine	0.66 [0.42-1.02]	
	Zidovudine + Zalcitabine	0.90 [0.60-1.37]	
Toxoplasmic serologic status n = 544; ae = 118	Negative	1	
	Positive	0.77 [0.51-1.15]	
Data recorded when cotrimoxazole was started:			
CD4+ lymphocyte count (by decreasing range of 50/mm ³)		1.28 [1.16-1.43] (n = 566; ae = 116)	1.22 [1.05-1.49]
HIV-1 RNA load (by increasing range of 1 log ₁₀)		1.42 [1.02-1.98] (n = 191; ae = 45)	1.23 [0.88-1.75]

Table 4.: Relationship between occurrence of adverse events leading to stop cotrimoxazole (CMX) and subsequent occurrence of toxoplasmosis, AIDS defining events and death
a) according to CD4+ lymphocyte count at CMX start

	Toxoplasmosis	AIDS defining events	Death
Number of patients with CD4+ count available at the time of CMX start	566	528	566
Number of event	26	142	71
Univariate analysis (risk ratio; [95% CI])			
CMX continued	1	1	1
CMX stopped due to adverse events	3.68 [1.73-7.83]	2.22 [1.58-3.10]	1.59 [0.96-2.63]
CMX stopped due to other reason	0.83 [0.36-1.89]	0.86 [0.61-1.22]	3.33 [1.09-2.73]
CD4+ lymphocyte count at the time of CMX start (by decreasing range of 50/mm ³)	1.85 [1.43-2.40]	1.73 [1.55-1.94]	1.78 [1.52-2.07]
Multivariate (risk ratio; [95% CI])			
CMX continued	1	1	1
CMX stopped due to adverse events	4.54 [1.61-12.8]	2.22 [1.49-3.32]	2.07 [1.08-3.96]
CMX stopped due to other reason	2.53 [0.83-7.74]	1.40 [0.93-2.11]	3.33 [1.86-5.97]
CD4+ lymphocyte count at the time of CMX start (by decreasing range of 50/mm ³)	1.65 [1.28-2.13]	1.65 [1.49-1.81]	1.65 [1.43-1.92]

Table 4.: Relationship between occurrence of adverse events leading to stop cotrimoxazole (CMX) and subsequent occurrence of toxoplasmosis, AIDS defining events and death
b) according to data recorded at the Delta entry date

	Toxoplasmosis	AIDS defining events	Death
Univariate analysis (risk ratio; [95% CI])			
Number of patients (n =); Number of events (e =)		n = 552; e = 149	n = 592; e = 73
History of AIDS-defining events No	-	-	1
Yes	-	-	3.20 [1.72-5.95]
Antiretroviral therapy Zidovudine alone	1	1	1
Combination	0.68 [0.49-0.94]	0.56 [0.35-0.89]	
CD4+ lymphocyte count (by decreasing range of 50/mm ³)	1.59 [1.42-1.77]	1.69 [1.44-1.98]	
HIV-1 RNA load (by increasing range of 1 log ₁₀)	3.91 [2.62-5.85]	3.86 [2.11-7.06]	
	n = 277; e = 83	n = 304; e = 38	
Multivariate analysis (risk ratio; [95% CI])			
Number of patients (n =); Number of events (e =)	n = 592; e = 27	n = 277; e = 83	n = 304; e = 38
CMX continued	1	1	1
CMX stopped due to adverse events	4.26 [1.61-11.2]	1.66 [1.01-2.74]	1.95 [0.82-4.64]
CMX stopped due to other reason	2.74 [0.93-8.01]	1.08 [0.62-1.90]	4.41 [1.91-10.2]
History of AIDS-defining events No	1	-	1
Yes	3.21 [1.24-8.33]	-	2.50 [1.13-5.54]
Antiretroviral therapy Zidovudine alone	1	1	1
Combination	0.67 [0.43-1.05]	0.38 [0.19-0.73]	
CD4+ lymphocyte count (by decreasing range of 50/mm ³)	1.58 [1.21-2.06]	1.53 [1.29-1.80]	1.69 [1.31-2.17]
HIV-1 RNA load (by increasing range of 1 log ₁₀)		3.04 [1.98-4.65]	2.28 [1.16-4.49]

FIGURE 1a.:

TIME TO TOXOPLASMOSIS according to CMX STOP (CD4<200 – n=252)

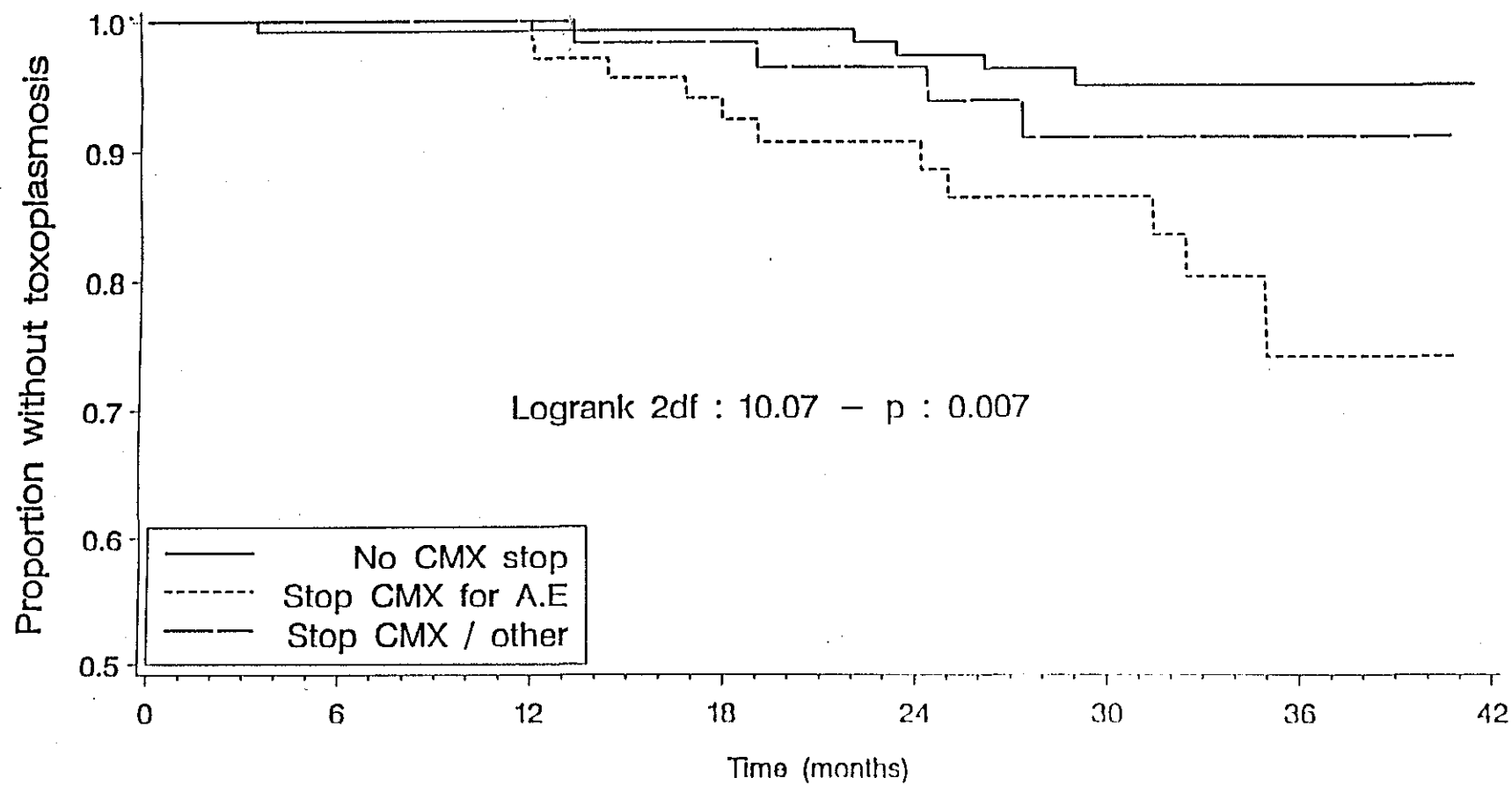


FIGURE 1b.:

TIME TO FIRST NEW AIDS EVENT according to CMX STOP (Non AIDS – CD4<200 – n=228)

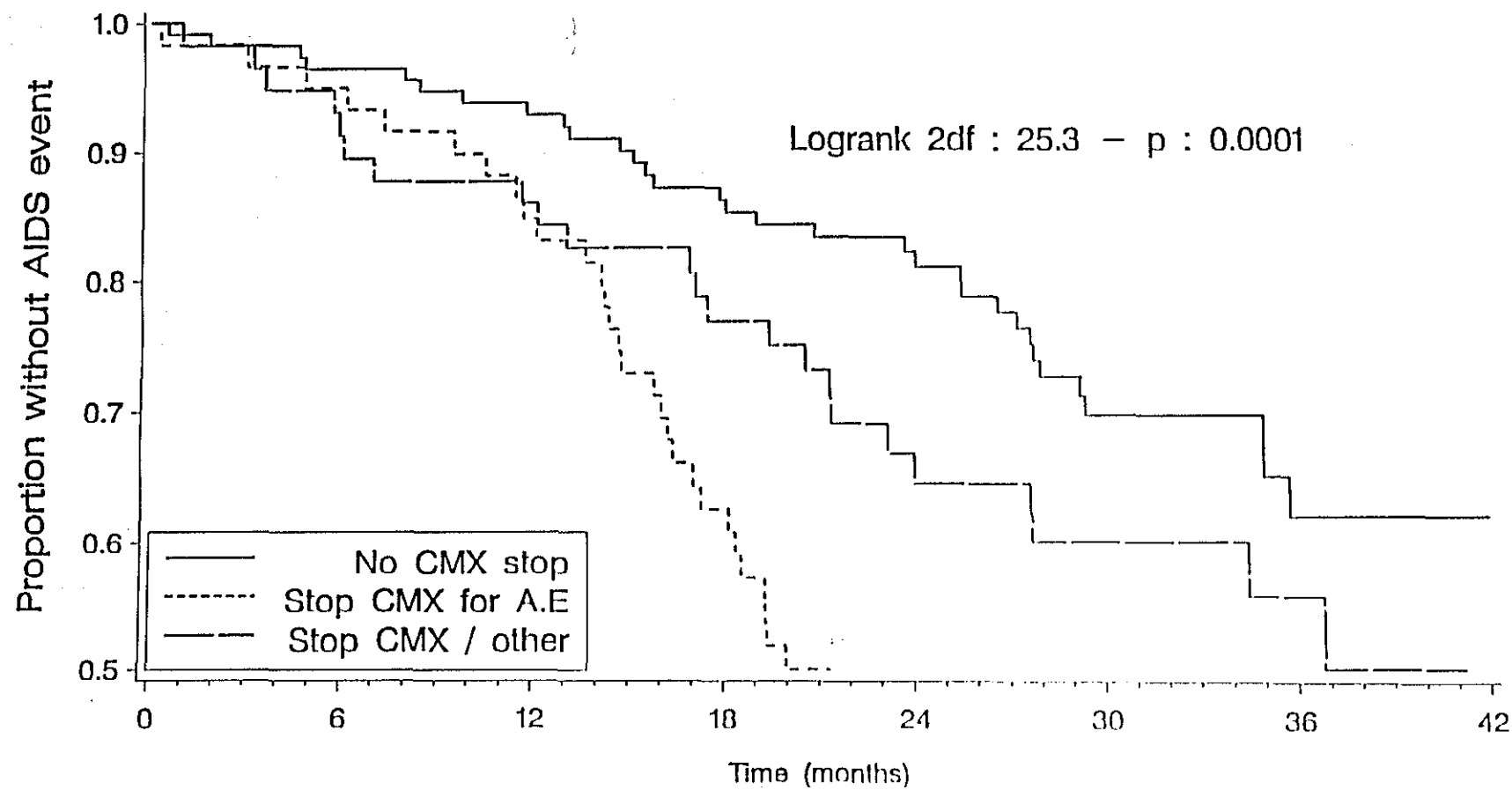
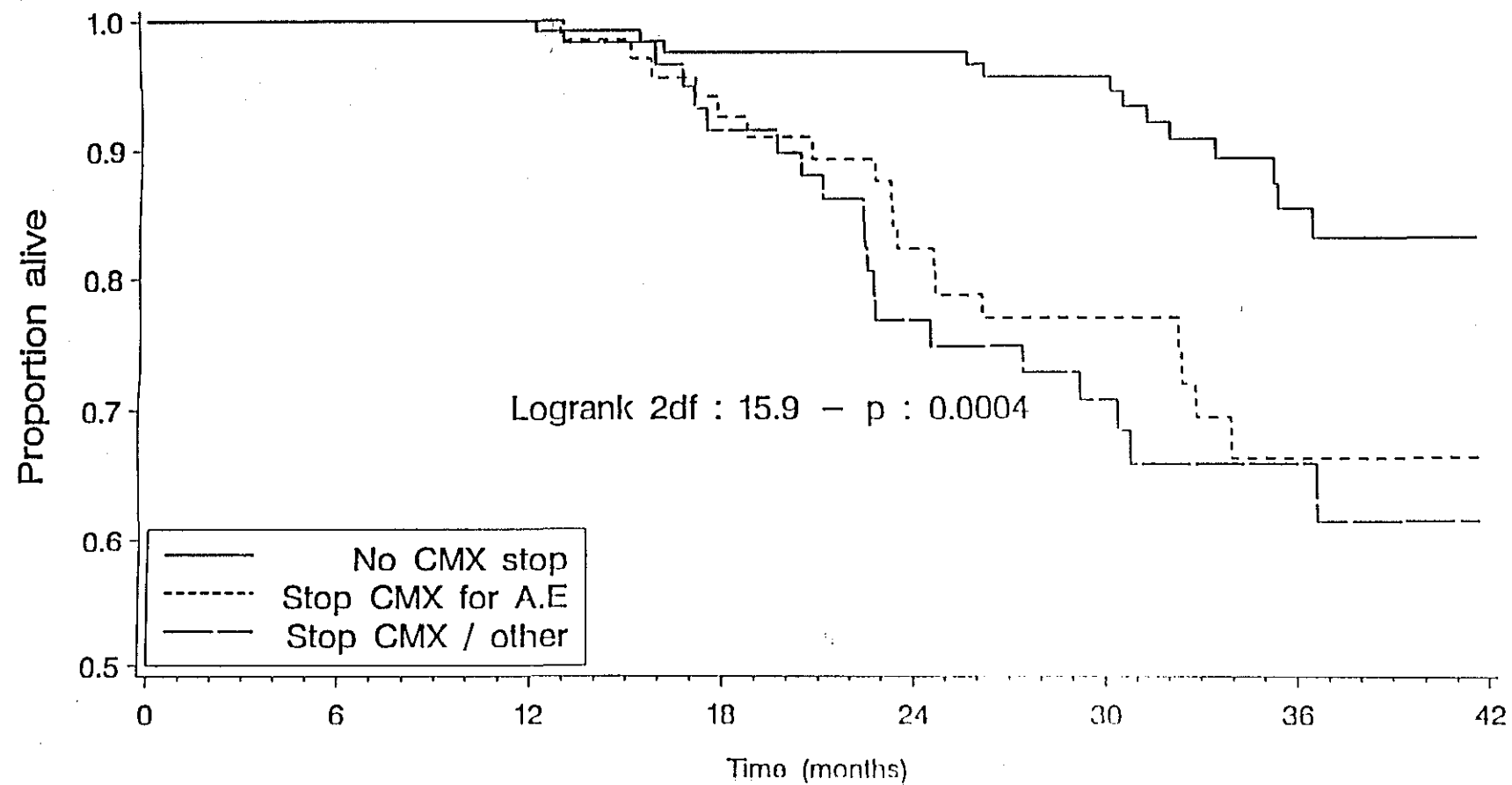


FIGURE 1c.:

SURVIVAL TIME according to CMX STOP (CD4 < 200 - n=252)



VI. Conclusions et perspectives

La première partie de nos travaux, dédiée à l'étude des toxoplasmoses extra-cérébrales survenant au cours de l'infection par le VIH, a permis de montrer que l'incidence de cette pathologie n'était pas négligeable avant la mise à disposition de traitements antirétroviraux hautement actifs. Il est donc utile de ne pas la méconnaître afin de pouvoir l'évoquer et la rechercher, en particulier face à un patient fébrile profondément immunodéprimé. Tous les organes peuvent être concernés. Les modalités du diagnostic dépendent de la localisation et dans la majorité des cas existent des signes cliniques focalisés permettant d'orienter les investigations. Les toxoplasmoses oculaires sont apparues comme étant les plus fréquentes, suivie par les localisations pulmonaires et les toxoplasmoses disséminées. En l'absence d'étude spécifique dédiée à la détermination du traitement optimum des localisations possibles de la toxoplasme extra-cérébrale, leur prise en charge thérapeutique reste calquée sur celle de la toxoplasme cérébrale. Sous traitement, le pronostic des toxoplasmoses oculaires est apparu comparable à celui des toxoplasmoses cérébrales alors que celui des toxoplasmoses pulmonaires et/ou disséminées est beaucoup plus péjoratif. Nous avons donc proposé que deux catégories de toxoplasmoses soient à l'avenir considérées dans les études relatives à la toxoplasme au cours de l'infection par le VIH : les toxoplasmoses ne touchant que le système nerveux central (cerveau, œil) et les toxoplasmoses au cours desquelles une localisation extra-neurologique au moins est diagnostiquée. Concernant cette seconde catégorie, la recherche d'une parasitémie est apparue comme un outil diagnostique performant.

Nous avons de plus montré que les toxoplasmoses pulmonaires ainsi que les toxoplasmoses disséminées apparaissaient lorsque les patients présentaient une immunodépression majeure, avec un taux moyen de lymphocytes CD4+ plus bas encore que celui habituellement constaté lors de l'apparition de toxoplasmoses cérébrales. Ainsi, ces localisations extra-cérébrales qui n'avaient été que rarement rapportées avant l'apparition du SIDA doivent, à notre sens, être désormais toutes considérées comme pathologies classant SIDA, même si les classifications actuellement usitées ne prennent encore en considération que les toxoplasmoses cérébrales.

La seconde partie de nos travaux a permis de montrer que les patients infectés par le VIH et présentant une intolérance au CTX conduisant à l'arrêt de ce traitement sont ultérieurement plus à risque de développer une toxoplasme que les patients n'ayant pas présenté d'intolérance au CTX. L'incidence des toxoplasmoses chez de tels patients est

supérieure à celle observée : - chez les patients à même de poursuivre une prophylaxie par CTX, - chez les patients ayant dû interrompre une prophylaxie par CTX pour une raison autre que l'apparition d'une intolérance, - chez les patients n'ayant jamais reçu de CTX en prophylaxie conjointe de la pneumocystose et de la toxoplasmose. L'intolérance au CTX apparaît comme un marqueur prédictif de l'apparition ultérieure de toxoplasmose. Cette constatation reste actuellement inexplicée même si plusieurs hypothèses ont pu être avancées. Le temps long séparant l'apparition de l'intolérance de la date d'apparition de la toxoplasmose plaide contre l'hypothèse d'un lien direct entre intolérance et réactivation des kystes de *T. gondii*. Certains auteurs considèrent que l'intolérance au CTX précipite l'évolution de l'infection par le VIH en favorisant la multiplication de ce dernier, entraînant une aggravation de l'immunodépression qui favorise ensuite l'émergence de la toxoplasmose. Nos résultats montrent que l'intolérance au CTX apparaît non seulement prédictive de l'apparition ultérieure de toxoplasmose mais aussi des autres infections opportunistes classant SIDA.

L'ensemble de nos travaux est bâti sur des études réalisées avant 1996, c'est à dire avant que la prise en charge des patients infectés par le VIH ait été radicalement modifiée par la mise à disposition de molécules antirétrovirales réellement efficaces et par leur utilisation dans le cadre de multithérapies. Nous avons ainsi contribué à ce que les aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, pronostiques et prophylactiques de la toxoplasmose rencontrée à cette époque soient désormais bien connus. Malgré les changements intervenus dans la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH et la chute spectaculaire de l'incidence des infections opportunistes classant SIDA qui s'en est suivie, des cas de toxoplasmoses sont encore recensés aujourd'hui. La raison mérite d'en être étudiée. De même sera-t-il utile de préciser si les toxoplasmoses que nous observons désormais sont comparables à celles décrites avant 1996 sur le plan clinique, pronostique, et en ce qui concerne les facteurs de risque de leur émergence et l'efficacité des éventuelles prophylaxies proposées.

C'est la raison pour laquelle nous avons d'ores et déjà mis en place deux autres études destinées à répondre à une partie de ces questions.

1) La première a pour objectif l'analyse de l'incidence, des facteurs prédictifs et des aspects cliniques de la toxoplasmose observée chez les patients infectés par le VIH et

bénéficiant de trithérapies antirétrovirales hautement efficaces (incluant une antiprotéase). Elle sera réalisée en étudiant les cas de toxoplasmoses recensés chez les patients inclus dans la cohorte APROCO (ANRS), cohorte de patients français sous trithérapies antirétrovirales comprenant une antiprotéase. Ces patients bénéficient, depuis la date d'initiation de leur trithérapies antirétrovirales comprenant une antiprotéase, d'un suivi régulier standardisé et centralisé dans une banque de donnée unique dont l'accès nous a été autorisé par les promoteurs de l'étude.

2) Une seconde étude est planifiée en collaboration avec l'unité INSERM SC4 dirigée par le Dr D. Costagliola. Elle a pour objectif de comparer l'incidence de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH avant et après 1996 et de déterminer si les facteurs prédictifs d'apparition de cette infection opportunistes ont été modifiés par la mise à disposition de traitements antirétroviraux hautement actifs. Elle s'appuiera sur les données colligées dans la base hospitalière nationale des données relatives à la prise en charge et au suivi des patients infectés par le VIH (DMI₂) alimentée par l'ensemble des services hospitaliers français prenant en charge des patients infectés par le VIH. Elle a reçu le soutien du Groupe d'Etude Clinique des Centres d'information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (GEC) chargé de piloter l'ensemble des études s'appuyant sur cette base de données.

Au total, nos travaux nous ont permis de préciser l'incidence, les aspects cliniques, les modalités diagnostiques et le pronostic des toxoplasmoses extra-cérébrales au cours de l'infection par le VIH. Nous avons, de plus, pu observer, qu'en l'absence de résultat provenant d'essais thérapeutiques dédiés, la recommandation d'utilisation préférentielle du cotrimoxazole en prophylaxie de la toxoplasmose n'apparaissait pas comme indiscutable. Depuis la mise à disposition de traitements antirétroviraux hautement actifs, l'évolution de l'infection par le VIH a radicalement changé avec, en particulier, une baisse très significative de l'incidence des infections opportunistes classant SIDA parmi lesquelles figure la toxoplasmose. Cette baisse est consécutive à la restauration au moins partielle de l'état immunitaire de nos patients. Pour autant, des intolérances à ces traitements nécessitant leur arrêt ainsi que des échappements virologiques et/ou immunologiques apparaissent de plus en plus nombreux. Un nombre croissant de patients voit donc à nouveau son immunodépression s'aggraver, faisant redouter une recrudescence des infections opportunistes dans les mois ou années à venir (Ledergerber, 1999). C'est pourquoi, nos travaux concernant la toxoplasmose mais aussi d'autres infections opportunistes rencontrées au cours de l'infection par le VIH,

comme les infections à mycobactéries atypiques, et qui peuvent apparaître aujourd'hui d'une actualité relative eu égard à la fréquence basse de cette infection, pourraient recouvrer prochainement un intérêt majeur. Nous les poursuivons donc afin de pouvoir, si possible, anticiper une recrudescence de ces infections opportunistes et proposer à nos patients des prophylaxies réellement efficaces et dénuées d'effets délétères potentiels.

Bibliographie

- Ahuja SK, Ahuja SS, Thelmo W, Seymour A, Phelps KR. Necrotizing pancreatitis and multisystem organ failure associated with toxoplasmosis in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 1993;16:432-4.
- Al Kassab AK, Habte Gabr E, Mueller WF, Azher Q. Fulminant disseminated toxoplasmosis in an HIV patient. Scand J Infect Dis 1995;27:183-5.
- Albrecht H, Stellbrink HJ, Fenske S, Schäfer H, Greten H. Successful treatment of *Toxoplasma gondii* myocarditis in an AIDS patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:6, 500-4.
- Albrecht H, Skörde J, Arasteh K et al. Disseminated toxoplasmosis in AIDS patients--report of 16 cases. Scand J Infect Dis 1995;27:71-4.
- Albrecht H, Sobottka I, Stellbrink HJ, van Lunzen J, Greten H. Diagnosis of disseminated toxoplasmosis using a peripheral blood smear. AIDS 1996;10:799-800.
- Alder J, Hutch T, Meulbroek JA, Clement JC. Treatment of experimental *Toxoplasma gondii* infection by clarithromycin-based combination therapy with minocycline or pyrimethamine. J Acquir Immune Defic Syndr, 1994;7:1141-8.
- Alpert L, Miller M, Alpert E, Satin R, Lamoureux E, Trudel L. Gastric toxoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: antemortem diagnosis with histopathologic characterization. Gastroenterology 1996;110:258-64.
- Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 1996;51:227-9.
- Anderson SE, Remington JS. Effect of normal and activated human macrophages on *Toxoplasma gondii*. J Exp Med 1974;139:1154-74.
- Anonymous. Zidovudine approved by FDA for treatment of AIDS. Clin Pharm, 1987;6:431-5.

Antinori A, Murri R, Ammassari A et al. Aerosolized pentamidine, cotrimoxazole and dapsone-pyrimethamine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis. AIDS 1995;9:1343-50.

Aramini JJ, Stephen C, Dubey JP, Engelstoft C, Schwantje H, Ribble CS. Potential contamination of drinking water with *Toxoplasma gondii* oocysts. Epidemiol Infect, 1999;122:305-15.

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;35:293-99.

Araujo FG, Lin T, Remington JS. The activity of atovaquone (566C80) in murine toxoplasmosis is markedly augmented when used in combination with pyrimethamine or sulfadiazine. J Infect Dis 1993;167:494-7.

Araujo FG, Slifer T, Kim S. Chronic infection with *Toxoplasma gondii* does not prevent acute disease or colonization of the brain with tissue cysts following reinfection with different strains of parasite. J Parasitol 1997;83:521-2.

Aberlund B, Tynell E, Bratt G, Bielenstein M, Lidman C. N-acetylcysteine treatment and the risk of toxic reactions to trimethoprim-sulphamethoxazole in primary *Pneumocystis carinii* prophylaxis in HIV-infected patients. J Infect 1997;35:143-7.

Arendt G, von Giesen HJ, Hefter H, Neuen-Jacob E, Roick H, Jablonowski H. Long term course and outcome in AIDS patients with cerebral toxoplasmosis. Acta Neurol scand 1999;100:178-84.

Arnold SJ, Kinney MC, McCormick MS, Dummer S, Scott MA. Disseminated toxoplasmosis. Unusual presentations in the immunocompromised host. Arch Pathol Lab Med 1997;121:869-73.

Artigas J, Grosse G, Niedobitek F. Anergic disseminated toxoplasmosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med 1993;117:540-1.

Artigas J, Grosse G, Niedobitek F, Kassner M, Risch W, Heise W. Severe toxoplasmic ventriculomeningoencephalomyelitis in two AIDS patients following treatment of cerebral toxoplasmic granuloma. Clin Neuropathol 1994;13:120-6.

Asai T, Kim T, Kobayashi M, Kojima S. Detection of nucleoside triphosphate hydrolase as a circulating antigen in sera of mice infected with *Toxoplasma gondii*. Parasitol 1991;103:321-9.

Asbjorn M, Tonjum. Soluble antigens produced by *Toxoplasma gondii*. Acta Pathol 1962;64:96-8.

Bala S, Englund G, Kovacs J, Wahl L, Martin M, Sher A, Gazzinelli RT. *Toxoplasma gondii* soluble products induce cytokine secretion by macrophages and potentiate in vitro replication of a monotropic strain of HIV. J Eukaryot Microbiol 1994;41:7S.

Baldeweg T, Catalan J, Gazzard BG. Risk of HIV dementia and opportunistic brain disease in AIDS and zidovudine therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:34-41.

Beaver PC, Jung RC, Cupp EW; Clinical parasitology. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984:162-7.

Belanger F, Derouin F, Grangeot Keros L, Meyer L. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO Study Groups. Clin Infect Dis 1999;28:575-81.

Ben Rachid MS, Messedi Triki S, Boubaker S et al. Les parasitoses et les mycoses observées au cours du SIDA : à propos de 20 observations. Tun Med 1989;67:781-4.

Berger BB, Egwuagu CE, Freeman WR, Wiley CA. Miliary toxoplasmic retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. Arch Ophthalmol 1993;111:373-6.

Berk SL, Verghese A. Parasitic Pneumonia. Semin Respir Infect 1988;3:172-8.

Berlit P, Popescu O, Weng Y, Malessa R. Disseminated cerebral hemorrhages as unusual manifestation of toxoplasmic encephalitis in AIDS. J Neurol Sci 1996;143:187-9.

- Besnier JM, Verdier M, Cotty F, Fétissov F, Besanceney A, Choutet P. Toxoplasmosis of the bladder in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;21:452-4.
- Biedermann K, Flepp M, Fierz W, Joller Jemelka H, Kleihues P. Pregnancy, immunosuppression and reactivation of latent toxoplasmosis. *J Perinat Med* 1995;23:191-203.
- Bissuel F, Cotte L, Crapanne JB, Rougier P, Schlienger I, Trepo C. Trimethoprim-sulphamethoxazole rechallenge in 20 previously allergic HIV-infected patients after homeopathic. *AIDS* 1995;9:407-8.
- Blanche P, Robert F, Dupouy Camet J, Sicard D. Toxoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome in a patient with AIDS: diagnosis by the polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1994;19:989-90.
- Bonacini M, Kanel G, Alamy M. Duodenal and hepatic toxoplasmosis in a patient with HIV infection: review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1838-40.
- Bonilla CA, Rosa UW. *Toxoplasma gondii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: diagnosis by bronchoalveolar lavage. *South Med J* 1994;87:659-63.
- Bossi P, Sadik JC, Flament Saillour M, Hassine D, De Truchis P. Medullary toxoplasmic abscess in an AIDS patient. *Presse Med* 1994;23:995.
- Bouboulis DA, Rubinstein A, Shliozberg J, Madden J, Frieri M. Cerebral toxoplasmosis in childhood and adult HIV infection treated with 1-4 hydroxynaphthoquinone and rapid desensitization with pyrimethamine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:491-4.
- Brandstetter RD. The Role of Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Pulmonary Toxoplasmosis. *NY State J Med* 1986;86:171-2.
- Bretagne S, Costa JM, Vidaud M, Tran J, Nhieu V, Fleury Feith J. Detection of *Toxoplasma gondii* by competitive DNA amplification of bronchoalveolar lavage samples. *J Infect Dis* 1993;168:1585-8.
- Bretagne S, Costa JM, Fleury Feith J, Poron F, Dubreuil Lemaire ML, Vidaud M. Quantitative competitive PCR with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of toxoplasmosis in AIDS patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:1662-4.

Brinkmann V, Remington JS, Sharma SD. Protective immunity in toxoplasmosis: correlation between antibody response, brain cyst formation, T cell activation, and survival in normal and B cell activation, and survival in normal and B cell deficient mice bearing the H-2k haplotype. *Infect Immun* 1987;55:990-4.

Bron J, Haab F, Welker Y et al. Pseudo-tumoral cystitis due to *Toxoplasma* in an patient with AIDS. *Prog Urol* 1995;5:270-3.

Brouland JP, Audouin J, Hofman P et al. Bone marrow involvement by disseminated toxoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: the value of bone marrow trephine biopsy and immunohistochemistry for the diagnosis. *Hum Pathol* 1996;27:302-6.

Brown CR, McLeod R. Class I MHC genes and CD 8 T cells determine cyst number in *Toxoplasma gondii* infection. *J Immunol* 1990;145:3438-41.

Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;15:104-14.

Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC. Direct and Sensitive Detection of a Pathogenic Protozoan, *Toxoplasma gondii*, by Polymerase Chain Reaction. *J Clin Microb* 1989;27:1787-92.

Campagna AC. Pulmonary toxoplasmosis. *Semin Respir Infect* 1997;12:98-105.

Candolfi E, Derouin F, Kien T. Detection of Circulating Antigens in Immunocompromised Patients during Reactivation of Chronic Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:44-8.

Candolfi E, Partisani ML, De Mautort E et al. Seroprévalence de la Toxoplasmose chez 346 sujets infectés par le VIH dans l'Est de la France: suivi sérologique des sujets non contaminés par *Toxoplasma gondii*. *Presse Med* 1992;21:394-5.

Canessa A, Pistoia V, Roncella S et al. An in vitro model for *Toxoplasma gondii* in man. Interaction between CD4+ monoclonal T cells and macrophages results in killing of trophozoites. *J Immunol* 1988;140:3580-88.

Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terranga A. Cotrimoxazole therapy of *Toxoplasma gondii* encephalitis in AIDS patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992 (1);11:125-30.

Canessa A, Del Bono V, Miletich F, Pistola V. Serum Cytokines in Toxoplasmosis: Increased Levels of Interferon-gamma in Immunocompetent Patients with Lymphadenopathy but not in AIDS Patients with Encephalitis. J Infect Dis 1992(2);165:1168-70.

Caramello P, Forno B, Lucchini A, Pollono AM, Sinicco A, Giannini P. Meningoencephalitis caused by *Toxoplasma gondii* diagnosed by isolation from cerebrospinal fluid in an HIV-positive patient. Scand J Infect Dis 1993 ; 25:663-6.

Carr A, Tindall B, Brew BJ et al. Low-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Prophylaxis for Toxoplasmic Encephalitis in Patients with AIDS. Ann Intern Med 1992;117:106-11.

Carr A, Penny R, Cooper DA. Efficacy and safety of rechallenge with low dose trimethoprim-sulphamethoxazole in previously hypersensitive HIV-infected patients. AIDS 1993;7:65-71.

Carr A, Gross AS, Hoskins JM, Penny R, Cooper DA. Acetylation phenotype and cutaneous hypersensitivity to trimethoprim-sulphamethoxazole in HIV-infected patients. AIDS 1994;8:333-7.

Cartana J, Forteza-Rey J, Serra C, Altes J, Matamoros N, Salva F. Gestacion a Terminio y Sindrome de Immunodeficiencia Adquirida. Primer Caso Espanol. Med Clin (Barc) 1988;91:147.

Carteret M, Petit E, Granat O, Marichez M, Gilquin J. Spinal cord toxoplasmosis and AIDS. J Radiol 1995;76:453-5.

Cassassus P, Padrazzi B, Lhote F, Jarousse B. Prévention des infections parasitaires. Presse Med 1997;26:334-9.

Catterall JR, Hofflin JM, Remington JS. Pulmonary Toxoplasmosis. Am Rev Resp Dis 1986;133:704-5.

Caumes E, Roudier C, Rogeaux O, Bricaire F, Gentilini M. Effect of corticosteroids on the incidence of adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulphamethoxazole during treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. Clin Infect Dis 1994;18:319-23.

Caumes E, Guernonprez G, Winter C, Katlama C, Bricaire F. A life-threatening adverse reaction during trimethoprim-sulfamethoxazole desensitization in a previously hypersensitive patient infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996;23:1313-4.

Caumes E, Guernonprez G, Lecomte C, Katlama C, Bricaire F. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. Arch Dermatol 1997;133:465-9.

Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Morb Mortal Wkly Rep 1987;35,1S:3S-15S.

Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. Morb Mortal Wkly Rep 1992;41:1-19.

Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. AIDS 1998;12:29-33.

Chang HR, Pechere JC. Macrophage oxydative metabolism and intracellular *Toxoplasma gondii*. Microbial Pathogen 1989; 8: 37-44.

Chang HR. The potential role of azithromycin in the treatment of prophylaxis of toxoplasmosis. Int J STD AIDS 1996;7 (Suppl 1):18-22.

Chemlal K, Delmas V, Toublanc M, Carbon C, Yeni P. Toxoplasmosis localized to the bladder is diagnostic of human immunodeficiency virus infection: case report. Clin Infect Dis 1996;22:740-1.

Chemouilli P, Taussig D, Lacroix C, Gasnault J. Lesions of the spinal cord in HIV infection. Presse Med 1994;23:1646-50.

- Chêne G, Morlat P, Leport C et al. Intention-to-treat vs. on-treatment analyses of clinical trial data: experience from a study of pyrimethamine in the primary prophylaxis of toxoplasmosis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *Control Clin Trials* 1998;19:233-48.
- Chute JP, Decker CF, Cotelingam J. Severe megaloblastic anemia complicating pyrimethamine therapy. *Ann Intern Med* 1995;122:884-5.
- Cingolani A, De Luca A, Ammassari A, Murri R, Linzalone A, Grillo R, Antinori A. PCR detection of *Toxoplasma gondii* DNA in CSF for the differential diagnosis of AIDS-related focal brain lesions. *J Med Microbiol* 1996;45:472-6.
- Clumeck N. Some Aspects of the Epidemiology of Toxoplasmosis and Pneumocystosis in AIDS in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:177-8.
- Cohen BA, Pomeranz S, Rabinowitz JG et al. Pulmonary Complications of AIDS:Radiologic Features. *AJR* 1984;143:115-22.
- Cone LA, Woodard DR, Lynch RD, Sneider RE. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disorders of Patients with AIDS. *Z Erkrank* 1989;172:5-39.
- Costagliola D. Retour d'informations clinico-épidémiologiques n°6 – Mars 1999. Base de données hospitalière française de l'infection par le VIH. INSERM SC4 et Groupe d'épidémiologie clinique des CISH. 27 rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12.
- Cribb AE, Spielberg SP. Sulfamethoxazole is metabolized to the hydroxylamine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:522-6.
- Crider SR, Hortsmann WG, Massey GS. *Toxoplasma* Orchitis:Report of a Case and a Review of the Literature. *Am J Med* 1988;85:421-4.
- Cristina N, Liaud MF, Santoro F, Oury B, Ambroise-Thomas P. A family of repeat DNA sequences in *Toxoplasma gondii*: cloning sequence analysis and use in strain characterization. *Exp Parasitol* 1991;73:73-81.

Curiel TJ, Krug EC, Purner MB, Poignard P, Berens RL. Cloned human CD4+ cytotoxic T lymphocytes specific for *Toxoplasma gondii* lyse tachyzoite-infected target cells. J Immunol 1993;151:2024-31.

Dalston MO, Tavares W, Bazin AR, Hahn MD, dos Santos AA, Pimentel T, Mello JN. Clarithromycin combined with pyrimethamine in cerebral toxoplasmosis - a report of 2 cases. Rev Soc Bras Med Trop 1995;28:409-13.

Danneman B, Mccutchan JA, Israelski D et al. Treatment of Toxoplasmic Encephalitis in Patients with AIDS: a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycine to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992;116:33-43.

Darcy F, Foudrinier F, Mougeot G et al. Diagnostic Value of Specific IgA Antibodies in AIDS Patients With Toxoplasma Infection: a Bicentric Evaluation. Immunol Lett 1991;30:345-8.

Darde ML. Biodiversity in *Toxoplasma gondii*. Curr Topics Microbiol Immunol 1996;219:27-41.

De Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M et al. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. Am J Ophthalmol 1996;121:650-8.

Decoster A, Darcy F, Caron A, Capron A. IgA Antibodies Against P30 as Markers of Congenital and Acute Toxoplasmosis. Lancet 1988; 12: 1104-6.

Delemarre FG, Stevenhagen A, Kroon FP, van Eer MY, Meenhorst PL, van Furth R. Effect of IFN-gamma on the proliferation of *Toxoplasma gondii* in monocytes and monocyte-derived macrophages from AIDS patients. Immunology 1994;83:646-50.

Delta coordinating committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996;348:283-91.

Derouin F, Mazon MC, Garin YJF. Comparative Study of Tissue Culture and Mouse Inoculation Methods for Demonstration of *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol 1987;25:1597-1600.

- Derouin F, Rabian-herzog C, Ballet JJ. Impaired *in vitro* Lymphocyte Response to Toxoplasma Antigen in HIV1 Infected Patients. J Clin Lab Immunol 1989;28:179-82.
- Derouin F, Thulliez P, Garin YJF. Intérêt et limites de la sérologie de Toxoplasmose chez les sujets VIH+. Pathol Biol 1991; 39: 255-9.
- Derouin F, Devergie A, Auber P et al. Toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: report of seven cases and review. Clin Infect Dis 1992;15:267-70.
- Derouin F, Leport C, Pueyo S et al. Predictive value of Toxoplasma gondii antibody titers on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. AIDS 1996;10:1521-7.
- Desmonts G, Couvreur J, Thulliez P. Toxoplasmose congénitale: 5 cas de transmission à l'enfant d'une infection maternelle antérieure à la grossesse. Presse Med 1990;19:1445-9.
- Direction Générale de la Santé. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire 1992;19:86.
- Direction Générale de la Santé. Surveillance du SIDA en France: Situation au 30 Juin 1998. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire 1998;37:157-63.
- Dubey JP. Effect of freezing on the infectivity of Toxoplasma cysts to cats. J Am Vet Med Assoc 1974;165:534-6.
- Dubey JP, Kotula AW, Sharar A, Andrews CD, Lindsay DS. Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. J Parasitol, 1990;76:201-4.
- Dubey JP, Thayer DW, Speer CA, Shen SK. Effect of gamma irradiation on unsporulated and sporulated *Toxoplasma gondii* oocysts. Int J Parasitol, 1998(1);28:369-75.
- Dubey JP. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. Int J Parasitol 1998(2);28:1019-24.
- Dunlop O, Rootwelt V, Sannes M et al. Risk of toxoplasmic encephalitis in AIDS patients: indications for prophylaxis. Scand J Infect Dis 1996;28:71-3.
- Dunn D, Newell ML, Gilbert R. Low risk of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. Pediatr Infect Dis J 1997;16:84.

- Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*, 1999;353:1829-33.
- Dupouy-Camet J, Gavinet MF, Paugam A, Tourte Schaefer C. Mode de contamination, incidence et prevalence de la toxoplasmose. *Med Mal Infect* 1993;23:139-47.
- Durant J, Clevenbergh P, Halfon P et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:2195-9.
- Eckert J. Workshop summary: food safety: meat- and fish-borne zoonoses. *Vet Parasitol* 1996;64:143-7.
- Eggers C, Gross U, Klinker H, Schalke B, Stellbrink HJ, Kunze K. Limited value of cerebrospinal fluid for direct detection of *Toxoplasma gondii* in toxoplasmic encephalitis associated with AIDS. *J Neurol* 1995;242:644-9.
- Escribano Subias J, Bilbao Sustacha J, Balaguer Santamaria A, Bofarull Bosch JM. Congenital toxoplasmosis in a newborn infant with AIDS. *An Esp Pediatr* 1993;39:349-50.
- European Collaborative Study. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;68:93-6.
- Eyles DE, Coleman N. Synergistic effect of sulfadiazine and daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse. *Antibiot Chemother* 1953;3:483-90.
- Falcone PM, Notis C, Merhige K. Toxoplasmic papillitis as the initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Ophthalmol* 1993;25:56-7.
- Farthing C, Rendel M, Currie B, Seidlin M. Azithromycin for Cerebral Toxoplasmosis. *Lancet* 1992;339:437-8.
- Fernandez-martin J, Leport C, Morlat P, Meyohas MC, Chauvin JP, Vilde JL. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute *Toxoplasma* encephalitis in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2049-52.

- Fliegel E, Singer C. A 39-Year-Old Man with Thrombocytopenia, Cough, and Shaking Chills. *NY State J Med* 1985;27-33.
- Fortier B, Aissi E, Ajana F et al. Spontaneous abortion and reinfection by *Toxoplasma gondii*. *Lancet* 1991;338:444.
- Frenkel JK. Toxoplasmosis: parasitic life cycle, pathology and immunology. In Hammand D.M. ed. *The Coccidia*. Baltimore: University Park Press 1973:343.
- Frenkel JK, Escajadillo A. Cyst Rupture as a Pathogenic Mechanism of Toxoplasmic Encephalitis. *Am J Trop Med Hyg* 1987;36:517-22.
- Furrer H, Egger M, Opravil M et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1301-6.
- Fultz PN, Gluckman JC, Muchmore E, Girard M. Transient increases in numbers of infectious cells in an HIV-infected chimpanzee following immune stimulation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992;8:313-7.
- Gadea I, Cuenca M, Benito N, Pereda JM, Soriano F. Bronchoalveolar lavage for the diagnosis of disseminated toxoplasmosis in AIDS patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:339-41.
- Gagliuso DJ, Teich SA, Friedman AH, Orellana J. Ocular Toxoplasmosis in AIDS Patients. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990;88:63-88.
- García Vázquez E, de Górgolas Hernández M, García Delgado R, Fernández Guerrero ML. Withdrawal of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in patients receiving efficacious combined antiretroviral treatment. Study of 85 cases. *Med Clin (Barc)* 1999;113:89-90.
- Garly ML, Petersen E, Pedersen C, Lundgren JD, Gerstoft J. Toxoplasmosis in Danish AIDS patients. *Scand J Infect Dis* 1997;29:597-600.
- Gavinet MF, Robert F, Firtion G et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol* 1997;35:1276-7.

Gazzinelli RT, Oswald IP, James SL, Sher A. IL10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN gamma activated macrophages. J Immunol 1992;148:1792-6.

Gazzinelli RT, Bala S, Stevens R et al. HIV infection suppresses type 1 lymphokine and IL-12 responses to *Toxoplasma gondii* but fails to inhibit the synthesis of other parasite-induced monokines. J Immunol 1995;155:1565-74.

Gazzinelli RT, Sher A, Cheever A, Gerstberger S, Martin MA, Dickie P. Infection of human immunodeficiency virus 1 transgenic mice with *Toxoplasma gondii* stimulates proviral transcription in macrophages in vivo. J Exp Med 1996;183:1645-55.

Girard PM, Marche C, Maslo C et al. Les manifestations digestives au cours du SIDA. Ann Med Interne 1987;138:411-5.

Girard PM, Landman R, Gaudebout C et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. The PRIO Study Group. N Engl J Med 1993;328:1514-20.

Glaser CA, Angulo FJ, Rooney JA. Animal-associated opportunistic infections among persons infected with the human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1994;18:14-24.

Gluckman GR, Werboff LH. Toxoplasmosis of the bladder: case report and review of the literature. J Urol 1994;151:1629-30.

Gluckstein D, Ruskin J. Rapide oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ. Clin Infect Dis 1995;20:849-53.

Godofsky EW. Treatment of presumed cerebral toxoplasmosis with azithromycin. N Engl J Med 1994;330:575-6.

Gordin FM, Simon GL, Wolsky CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1984;100:495-9.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med, 1981;305:1425-31.

Grandsen WR, Brown PM. Pneumocystis Pneumonia and Disseminated Toxoplasmosis in a Male Homosexual. Br Med J 1983;286:1614.

Grant IH, Gold JWM, Rosenblum M, Niedzwiecki D, Armstrong D. *Toxoplasma gondii* Serology in HIV Infected Patients: the Development of Central Nervous System Toxoplasmosis in AIDS. AIDS 1990;4:519-21.

Gross U, Kempf MC, Seeber F, Lüder CG, Lugert R, Böhne W. Reactivation of chronic toxoplasmosis: is there a link to strain-specific differences in the parasite? Behring Inst Mitt 1997;99:97-106.

Guarda LA, Luna MA, Smith JL, Mansell PWA, Gyorkey F, Roca AN. Acquired Immune Deficiency Syndrome:Postmortem Findings. Am J Clin Pathol 1984;81:549-58.

Guccion JG, Benator DA, Gibert CL, Dave HP. Disseminated toxoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: diagnosis by transmission electron microscopy. Ultrastruct Pathol 1995;Mar 19:95-9.

Guerot E, Aissa F, Kayal S et al. Toxoplasma pericarditis in acquired immunodeficiency syndrome. Intensive Care Medicine 1995;21:229-30.

Hafid J, Tran Manh Sung R, Raberin H, Akono ZY, Pozzetto B, Jana M. Detection of circulating antigens of *Toxoplasma gondii* in human infection. Am J Trop Med Hyg 1995;52:336-9.

Halme M, Jokipii L, Jokipii AM, Ristola M, Lähdevirta J. Toxoplasma pneumonia in a patient with AIDS. J Infect 1995;31:252-3.

Halonen SK, Chiu F, Weiss LM. Effect of cytokines on growth of *Toxoplasma gondii* in murine astrocytes. Infect Immun 1998;66:4989-93.

- Haque S, Haque A, Kasper LH. A *Toxoplasma gondii*-derived factor(s) stimulates immune downregulation: an in vitro model. Infect Immun 1995;63:3442-7.
- Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM et al. A Controlled Trial of Trimethoprim-Sulfamethoxazole or Aerosolized Pentamidine for Secondary Prophylaxis of Pneumocystis Carinii Pneumonia in Patients with AIDS. N Eng J Med 1992;327:1842-8.
- Hassl A, Aspöck H. Antigens of *Toxoplasma gondii* Recognized by Sera of AIDS Patients Before, During, and After Clinically Important Infections. Zbl Bakt 1990; 272: 514-25.
- Hedriana HL, Mitchell JL, Brown GM, Williams SB. Normal fetal outcome in a pregnancy with central nervous system toxoplasmosis and human immunodeficiency virus infection. A case report. J Reprod Med 1993;38:747-50.
- Hellerbrand C, Goebel FD, Disko R. High predictive value of *Toxoplasma gondii* IgG antibody levels in HIV-infected patients for diagnosis of cerebral toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:869-72.
- Hennequin C, Dureau P, N'Guyen L, Thuilliez P, Cagelin B, Dufier JL. Congenital toxoplasmosis acquired from an immune woman. Pediatr Infect Dis 1997;16:75-7.
- Hirschmann JV, Chu AC. Skin Lesions With Disseminated Toxoplasmosis in a Patient with AIDS. Arch Dermatol 1988;124:1446-7.
- Hofflin JM, Remington JS. Tissue Culture Isolation of *Toxoplasma* from Blood of a Patient with AIDS. Arch Intern Med 1985;145:295-6.
- Hofman P, Michiels JF, Saint Paul MC et al. Toxoplasmosis in AIDS patients. Pathoclinical study of 78 cases. Ann Pathol 1993;13:233-40.
- Holch A, Opravil M, Moradpour D, Siegenthaler W, Schneider J, Lüthy R. Disseminated toxoplasmosis in AIDS. Dtsch Med Wochenschr 1993;118:814-9.
- Holland GN, Engstrom RE, Glasgow BJ et al. Ocular Toxoplasmosis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Am J Ophthalmol 1988;106:653-67.

- Holliman RE, Johnson JD, Adams S, Pepper JR. Toxoplasmosis and heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1991;10:608-10.
- Howe DK, Honoré S, Derouin F, Sibley LD. Determination of genotypes of *Toxoplasma gondii* strains isolated from patients with toxoplasmosis. J Clin Microbiol 1997;35:1411-4.
- Hunter CA, Remington JS. Immunopathogenesis of toxoplasmic encephalitis. J Infect Dis 1994;170:1057-67.
- Husstedt IW, Reichelt D, Schmidt RE et al. Clinical results with atovaquone as compassionate use therapy in cerebral and ocular toxoplasmosis during AIDS. Nerveheilkunde 1999;18:260-3.
- Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. Arch Intern Med 1996;156:177-88.
- Israelski DM, Skowron G, Leventhal JP et al. Toxoplasma Peritonitis in a Patient with AIDS. Arch Intern Med 1988;148:1655-7.
- Israelski DM, Remington JS. Toxoplasmosis in the non-AIDS immunocompromised host. Curr Clin Top Infect Dis 1993;13:322-56.
- Jaffe JS, Abrams DI, Ammann AJ, Lewis BJ, Golden JA. Complications of co-trimoxazole in treatments of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. Lancet 1983; 2:1109-11.
- Jautzke G, Sell M, Thalmann U et al. Immunohistologischer Nachweis der extrazerebralen Toxoplasmose bei AIDS. Vehr Dtsch Ges Path 1991;75:185-8.
- Jautzke G, Sell M, Thalmann U, Janitschke K, Gottschalk J, Schürmann D, Ruf B. Extracerebral toxoplasmosis in AIDS. Histological and immunohistological findings based on 80 autopsy cases. Pathol Res Pract 1993;189:428-36.
- Jones JL, Hanson DL, Chu SY et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trend. AIDS 1996;10:1393-9.

Jouan M. Opportunistic infections in patients under highly concentrated antiretroviral therapy. Presse Med 1998;27 (Suppl 5):21-2.

Kamm W, Chuard C, Savoy J, Regamey C. Extracerebral toxoplasmosis in immunodepressed subjects. Case report of a case of pulmonary toxoplasmosis in an HIV-positive patient and literature review. Rev Med Suisse Romande 1996;116:385-90.

Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. 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 BF16

Katlama C, Mouthon B, Gourdon D, Lapierre D, Rousseau F. Atovaquone as long term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. AIDS 1996;10:1107-12

Katzenstein TL, Oster S, Kiss K. Toxoplasma encephalitis with atypical manifestation and normal CT. Ugeskr Laeger 1998;160:4430-2.

Khan IA, Ely KH, Kasper LH. Antigen-specific CD8+ T cell clone protects against acute *Toxoplasma gondii* infection in mice. J Immunol 1994;152:1856-60.

Khan IA, Matsuura T, Kasper LH. Activation-mediated CD4+ T cell unresponsiveness during acute *Toxoplasma gondii* infection in mice. Int Immunol 1996;8:887-96.

Kijlstra A, Luyendijk L, Baarsma GS et al. Aqueous Humor Analysis as a Diagnostic Tool in Toxoplasma Uveitis. Int Ophthalmol 1989;13:383-6.

Knani L, Bousmala K, Varette C et al. Toxoplasmose Pulmonaire au cours du SIDA. Ann Med Interne 1990;141:469-71.

Kofman E, Khorsandi A, Sarlin J, Adhami K. Gastric toxoplasmosis: case report and review of the literature. Am J Gastroenterol 1996;91:2436-8.

Koopmans PP, Van Der Ven AJAM, Vree TB, Van der Meer JWM. Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with HIV Infection : allergic or toxic ? AIDS 1995;9:217-22.

Kovacs JA. Efficacy of Atavaquone in Treatment of Toxoplasmosis in Patients with AIDS. Lancet 1992;340:637-8.

Lacassin F, Schaffo D, Perronne C, Longuet P, Leport C, Vilde JL. Clarithromycin-minocycline combination as salvage therapy for toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:276-7.

Laissy JP, Soyer P, Parlier C et al. Persistent enhancement after treatment for cerebral toxoplasmosis in patients with AIDS: predictive value for subsequent recurrence. Am J Neuroradiol 1994;15:1773-8.

Lavrard I, Chouaid C, Roux P et al. Pulmonary toxoplasmosis in HIV-infected patients: usefulness of polymerase chain reaction and cell culture. Eur Respir J 1995;8:697-700.

Lecomte V, Chumpitazi BFF, Pasquier B, Ambroise-thomas P, Santoro F. Brain tissue cysts in rats infected with RH strain of *Toxoplasma gondii*. Parasitol Res 1992;78:267-9.

Ledergerber B, Egger M, Erard V et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy. JAMA 1999;282:2220-6.

Leport C, Remington JS. Toxoplasmose au cours du SIDA. Presse Med 1992;21:1165-71.

Leport C, Ambroise Thomas P, Chêne G et al. Update on consensual proposals (1993 February). Role of cotrimoxazole in the primary prevention of toxoplasmosis in patients with HIV infection. Ann Med Interne 1993;144:56-7.

Leport C, Chene G, Morlat P et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmosic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double blind, randomized trial. J Infect Dis 1996;173:91-7.

Leriche MA, Dubremetz JF. Exocytosis of *Toxoplasma gondii* dense granules into the parasitophorous vacuole after host cell invasion. Parasitol Res 1990; 76: 559-662.

Levy Y, Capitant C, Houbou S et al. Comparison of subcutaneous and intravenous interleukine-2 in asymptomatic HIV-1 infection: a randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1923-9.

Liesenfeld O, Roth A, Weinke T, Foss HD, Hahn H. A case of disseminated toxoplasmosis-value of PCR for the diagnosis. J Infect 1994;29:133-8.

Lortholary O, Lisovoski F, Bréchet JM et al. Myelitis due to *Toxoplasma gondii* in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 1994;Dec 19:1167-8.

Lucet JC, Bailly MP, Bedos JP, Wolff M, Gachot B, Vachon F. Septic shock due to toxoplasmosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Chest 1993;104:1054-8.

Luft BJ, Conley F, Remington JS et al. Outbreak of Central-Nervous-System Toxoplasmosis in Western Europe and North America. Lancet 1983;1:781-3.

Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic Encephalitis in Patients with AIDS. JAMA 1984;252:913-7.

Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic Encephalitis. J Infect Dis 1988; 157: 1-6.

Luft BJ, Castro KG. An Overview of the Problem of Toxoplasmosis and Pneumocystosis in AIDS in the USA: Implication for Future Therapeutic Trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:178-81.

Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS – Clin Infect Dis 1992;15:211-22.

Lundén A, Ugglå A. Infectivity of *Toxoplasma gondii* in mutton following curing, smoking, freezing or microwave cooking. Int J Food Microbiol 1992;15:357-63.

Maalouf T, Angioi-Duprez K, Malet T, George JL, Amiel C, Rabaud C. Infections oculaires au cours de l'infection VIH. Congrès National d'Ophtalmologie Paris 1994

Makuwa M, Loemba H, Beuzit Y, Livrozet JM, Belec L. Intrathecal synthesis of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies during cerebral toxoplasmosis associated with African AIDS. Bull Soc Pathol Exot 1999;92:95-8.

Mariuz P, Bosler EM, Luft BJ. *Toxoplasma pneumonia*. Semin Respir Infect 1997;12:40-3.

Mastroianni A, Coronado O, Scarani P, Manfredi R, Chiodo F. Liver toxoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome. Recenti Prog Med 1996;87:353-5.

- Mastroianni A, Coronado O, Scarani P, Manfredi R, Chiodo F. Anergic disseminated toxoplasmosis in a patient with AIDS. Case report. *Minerva Med* 1997;88:101-4.
- Mathelier Fusade P, Leynadier F. Intolerance aux sulfamides chez les sujets infectés par le VIH. *Presse Med* 1993;22:1363-5.
- May Th, Beuscart C, Reynes J et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a prospective, randomized, controlled clinical study. *J Acquir Immune Defic Synd* 1994;7:475-82.
- Mayes JT, OConnor BJ, Avery R, Castellani W, Carey W. Transmission of *Toxoplasma gondii* infection by liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1995;21:511-5.
- McCabe RE, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious disease. 3rd ed. New York, Edinburg, London, Melbourne: Churchill Livingstone 1990:2090-113.
- McHugh TD, Bathgate T, Mangan J, Johnson JD, Holliman RE, Butcher PD. Recognition of tissue cyst-specific antigens in reactivating toxoplasmosis. *J Med Microbiol* 1997;46:587-95.
- Mehren M, Burns PJ, Mamani F, Levy CS, Lauren R. Toxoplasmic Myelitis Mimicking Intramedullary Spinal Cord Tumor. *Neurology* 1988;38:1648-50.
- Meyer L, Magierowska M, Hubert JB et al. CCR5 delta32 deletion and reduced risk of toxoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. The SEROCO-HEMOCO-SEROGEST Study Groups. *J Infect Dis* 1999;180:920-4.
- Michel R, Raether W, Schupp E, Uphoff M, Niemeitz H. Fine-structure changes in *Toxoplasma gondii* trophozoites after deep-freezing with dimethyl sulphoxide. *Z Parasitenkd*, 1979;58:211-31.
- Michelet C, Arvieux C, François C et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1998;12:1815-22.
- Miller MJ, Remington JS. Toxoplasmosis in infants and children with HIV infection or AIDS. In: Pizzo PA, Wilfert CM, eds. Pediatrics AIDS. The challenge of HIV. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991:299-301.

- Mills J. *Pneumocystis Carinii* and *Toxoplasma gondii* Infections in Patients with AIDS. Rev Infect Dis 1986;8:1001-11.
- Mishra G, Curry NS, Lewin DN, Hoffman BJ. Computerized tomography presentation of *Toxoplasma colitis*. J Clin Gastroenterol 1997;25:702-3.
- Mitchell CD, Erlich SS, Mastrucci MT et al. Congenital Toxoplasmosis Occuring in Infants Perinatally Infected With Human Immunodeficiency Virus 1. Pediatr Infect Dis 1990;9:512-8.
- MMWR. *Pneumocystis pneumonia* - Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1981;30:250-2.
- Monso E, Vidal R, De Gracia X, Moragas A. Pulmonary Toxoplasmosis Presenting as Obstructive Pneumonia. Thorax 1986;41:489-90.
- Moraes HV. Punctate outer retinal toxoplasmosis in a HIV-positive child. Ocul Immunol Inflamm 1999;7:93-5.
- Morlat P, Vimard E, Rabaud C et al. Ocular toxoplasmosis in HIV infected patients: a french national survey. 35th ICAAC, San Francisco 20/09/1995
- Mortier E, Poirot JL, Marteau M et al. Pulmonary toxoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus infection. 21 cases. Presse Med 1996;25:485-90.
- Moskowitz L, Hensley GT, Chan JC, Adams K. Immediate Cause of Death in Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arch Pathol Lab Med 1985;109:735-8.
- Murray JF, Felton CP, Garay SM et al. Pulmonary Complications of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N Engl J Med 1984;310:1682-8.
- Nagineni CN, Pardhasaradhi K, Martins MC, Detrick B, Hooks JJ. Mechanisms of interferon-induced inhibition of *Toxoplasma gondii* replication in human retinal pigment epithelial cells. Infect Immun 1996;64:10, 4188-96.
- Nash G, Kerschmann RL, Herndier B, Dubey JP. The pathological manifestations of pulmonary toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Hum Pathol 1994;25:652-8.

Nasta P, Chiopera S. Azithromycin for relapsing cerebral toxoplasmosis in AIDS. AIDS 1997;11:1188.

Nichols BA, Chiappino ML, O'Connor GR. Secretion from the rhoptries of *Toxoplasma gondii* during host-cell invasion. J Ultrastruct Res 1983;83:85-98.

Nicolle C, Manceaux L. Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du *gondii*. C R Acad Sci 1908; 147: 763-6.

Nistal M, Santana A, Paniaqua R, Palacios J. Testicular Toxoplasmosis in Two Men with AIDS. Arch Pathol Lab Med 1986;110:744-6.

Noriega FR, Hauser WEJR. *Toxoplasma gondii* Maintenance in Tissue Culture: A New Efficient Method for Culturing RH Tachyzoites. J Parasitol 1988;74:499-502.

Novati R, Castagna A, Morsica G et al. Polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* DNA in the cerebrospinal fluid of AIDS patients with focal brain lesions. AIDS 1994;8:1691-4.

Oksenhendler E, Cadranel J, Sarfati C, Marche C, Clauvel JP. *Toxoplasma gondii* Pneumonia in Patients with AIDS. Am J Med 1990;88:18-21.

Oksenhendler E, Charreau I, Tournerie C, Azihary M, Carbon C, Aboulker JP. *Toxoplasma gondii* infection in advanced HIV infection. AIDS 1994;8:483-7.

Ortí A, Roig P, Chipont E, Cuadrado JM, Porras G, Navarro V. Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus infected patients without concurrent central nervous system infection. Report of two cases. An Med Interna 1996;13:390-2.

Parke II DW, Font RL. Diffuse Toxoplasmic Retinochoroiditis in a Patient with AIDS. Arch Ophthalmol 1986;104:571-5.

Parker SJ, Roberts CW, Alexander J. CD 8 T cells are the major lymphocytes subpopulation involved in the protective immune response to *Toxoplasma gondii* in mice. Clin Exp Immunol 1991;84:207-12.

Partanen P, Turunen HJ, Paasivuo RTA, Leinikki PO. Immunoblot Analysis of *Toxoplasma gondii* Antigens by Human Immunoglobulins G, M, and A Antibodies at different Stages of Infection. J Clin Microbiol 1984;20:133-5.

Payen MC, De Wit S, Sommereijns B, Clumeck N. A controlled trial of dapsone versus pyrimethamine-sulfadoxine for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in patients with AIDS. Biomed Pharmacother 1997;51:439-45.

Pedrol J, Gonzalez-Clemente JM, Gatell JM et al. Central Nervous System Toxoplasmosis in AIDS Patients: Efficacy of an Intermittent Maintenance Therapy. AIDS 1990;4:511-7.

Pelloux H, Dupouy Camet J, Derouin F, Aboulker JP, Raffi F. A multicentre prospective study for the polymerase chain reaction detection of *Toxoplasma gondii* DNA in blood samples from 186 AIDS patients with suspected toxoplasmic encephalitis. Bio-Toxo Study Group. AIDS 1997;11:1888-90.

Peraire J, Vidal F, Mayayo E, Razquin S, Richart C. Gastric toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Gastroenterol 1993;88:1464-5.

Phillips AN, Antunes F, Stergious G et al. A sex comparison of rates of new AIDS-defining disease and death in 2554 AIDS cases. AIDS in Europe Study Group. AIDS 1994;8:831-5.

Piche M, Battaglione V, Monticelli I, Figuccio M, Hofman P. Placenta toxoplasmosis in the course of AIDS. Immunohistochemical and ultrastructural study of a case. Ann Pathol 1997;17:337-9.

Pinon JM, Foudrinier F, Mougeot G et al. Evaluation of risk and diagnostic value of quantitative assays for anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin A (IgA), IgE, and IgM and analytical study of specific IgG in immunodeficient patients. J Clin Microbiol 1995;33:878-84.

Podzamczar D, Santín M, Jimenez J, Casanova A, Bolao F, Gudíol GR. Thrice-weekly cotrimoxazole is better than weekly dapsone-pyrimethamine for the primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. AIDS 1993;7:501-6.

Podzamczar D, Miró JM, Bolao F et al. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Ann Intern Med* 1995(1);123:175-80.

Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995(2);122:755-61.

Pomeroy C, Filice GA. Pulmonary Toxoplasmosis: A Review. *Clin Infect Dis* 1992;14:863-70.

Pomeroy C, Noble R, McCormick M, Young B. Ocular toxoplasmosis as the presenting manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1997;24:745-6.

Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the Central-Nervous-System in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1643-8.

Potasman I, Araujo FG, Desmonts G, Remington JS. Analysis of *Toxoplasma gondii* Antigens Recognized by Human Sera Obtained Before and After Acute Infection. *J Infect Dis* 1986;154:650-7.

Potasman I, Resnick L, Luft B, Remington JS. Intrathecal Production of Antibodies Against *Toxoplasma gondii* in Patients with Toxoplasmic Encephalitis and the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988;108:49-51.

Pueyo S, Leport C, Chene G et al. Risk factors of cerebral toxoplasmosis in patients with HIV infection: data of a primary prevention trial. *Rev Med Interne* 1993;14:1001.

Pueyo S, Salmi LR, Chêne G et al. Survival after AIDS-defining events in patients with < 200 lymphocytes CD4+ x 10(6)/L who are toxoplasmosis antibody positive. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:459-64.

Pugin J, Vanhems P, Hirschel B, Chave JP, Flepp M. Extreme Elevations of Serum Lactic Dehydrogenase Differentiating Pulmonary Toxoplasmosis from *Pneumocystis Pneumonia*. *N Engl J Med* 1992;326:1226.

Rabaud C, Doco Lecompte T, May T, Amiel C, Canton P. Infectiologie et grossesse: Toxoplasmose, Listériose et Maladies Sexuellement Transmissibles. Infectiologie Immunologie 1994(1);1:243-50.

Rabaud C, May T, Amiel C, Leport C, Canton P. 67 cases of disseminated toxoplasmosis (DT) in patients infected with human immunodeficiency virus. Xth International Conference on AIDS, Vth STD World Congress, Yokohama 8-12/8/1994(2)

Rabaud Ch, Darde ML, Biava MF, Doco-Lecompte Th, May Th, Canton Ph. Deux cas de toxoplasmose pulmonaire concomitants au sein d'un couple d'hétérosexuels infectés par le VIH. Med Mal Infect 1999;29:650-2.

Raffi F, Struillou L, Ninin E, Reliquet V, Billaud E, Milpied B. Breakthrough cerebral toxoplasmosis in patients with AIDS who are being treated with clarithromycin. Clin Infect Dis 1995;20:1076-7.

Raffi F, Aboulker JP, Michelet C et al. A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. The BIOTOXO Study Group. AIDS 1997;11:177-84.

Raffi F, Franck J, Pelloux H et al. Specific anti-toxoplasmic IgG antibody immunoblot profiles in patients with AIDS-associated Toxoplasma encephalitis. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;34:51-6.

Reiter Owona I, Bialek R, Rockstroh JK, Seitz HM. The probability of acquiring primary Toxoplasma infection in HIV-infected patients: results of an 8-year retrospective study. Infection 1998;26:20-5.

Remington JS, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infants. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990:89-195.

Renold C, Sugar A, Chave JP et al. Toxoplasma Encephalitis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Medicine (Baltimore) 1992;71:224-39.

Renold C, Wintch J, Filthuth I, Wunderli W, Lew D, Hirschel B. Pneumonia and respiratory distress syndrome during primary infection with *Toxoplasma gondii*. Clin Infect Dis 1995;21:690-1.

- Renoult E, Chabot F, Aymard B et al. Generalized toxoplasmosis in two renal transplant recipients who received a kidney from the same donor. *Rev Infect Dis* 1991;13:180-1.
- Renoult E, Georges E, Abiave MF et al. Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 1996;24:625-34.
- Resnick DK, Comey CH, Welch WC, Martinez AJ, Hoover WW, Jacobs GB. Isolated toxoplasmosis of the thoracic spinal cord in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Case report. *J Neurosurg* 1995;82:493-6.
- Rieder MJ, Uetrecht J, Shear NH, Cannon M, Miller M, Spielberg SP. Diagnosis of sulfonamide hypersensitivity reactions by in vitro « rechallenge » with hydroxylamine metabolite. *Ann Intern Med* 1989;110:286-9.
- Rieder MJ, Krause R, Bird IA, Debakan GA. Toxicity of sulfonamide-reactive metabolites in HIV-Infected, and noninfected cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995;8:134-40.
- Rizzardi GP, Lazzarin A, Musicco M et al. Risks and benefits of aerosolized pentamidine and cotrimoxazole in primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients: a two-year Italian multicentric randomized controlled trial. *J Infect* 1996;32:123-31.
- Rodriguez-Rosado R, Soriano V, Dona C, Gonzalez-Lahoz J. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. *Antiv Ther* 1998;3:229-31.
- Rothova A, Bosch-Driessen LEH, Van Loon NH, Treffers WF. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1306-8.
- Rottenberg GT, Miszkiel K, Shaw P, Miller RF. Case report: fulminant *Toxoplasma gondii* pneumonia in a patient with AIDS. *Clin Radiol* 1997;52:472-4.
- Roujeau JC. Toxidermies au cours de l'infection à VIH. *Presse Med* 1994;23:111-112.
- Roux P, Deluol AM, Denis M et al. Association Pneumocystose Toxoplasmose pulmonaire chez une patiente infectée par le VIH. *Rev Pneumol Clin* 1989;45:42.
- Ruf B, Schurmann D, Pohle HD. Failure of Clarithromycin in Preventing Encephalitis in AIDS Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:530-1.

Ruf B, Schürmann D, Bergmann F et al. Efficacy of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapses and *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12:325-9.

Ruskin J, Remington JS. Toxoplasmosis in the immunocompromised host. Ann Intern Med 1976;84:193-9.

Saba J, Morlat P, Raffi F et al. Pyrimethamine plus azithromycin for treatment of acute toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12:853-6.

Schimkat M, Althaus C, Armbrrecht C, Jablonowski H, Sundmacher R. Treatment of toxoplasmosis retinochoroiditis with atovaquone in an AIDS patient. Klin Monatsbl Augenheilkd 1995;206:173-7.

Schneider MME, Hoepelmann AIM, Eeftinck Schattenkerk JKM et al. A Controlled Trial of Aerosolized Pentamidine or Trimethoprim-Sulfamethoxazole as Primary Prophylaxis Against Pneumocystis Carinii Pneumonia in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med 1992;327:1842-8.

Schneider MME, Nielsen TL, Nelsing S et al. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. Dutch AIDS Treatment Group. J Infect Dis 1995;171:1632-6.

Sellal A, Rabaud Ch, Amiel C, Hoen B, May Th, Canton Ph. Place de l'association clarythromycine-mynocine dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale au cours du SIDA. Presse Med 1996;25:509.

Shapiro AL, Pincus RL. Fine-needle Aspiration of Diffuse Cervical Lymphadenopathy in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg 1991;105:419-21.

Shepp DH, Hackman RC, Conley FK, Anderson JB, Meyers JD. *Toxoplasma gondii* Reactivation Identified by Detection of Parasitemia in Tissue Culture. Ann Intern Med 1985;103:218-21.

Sidikaro Y, Silver L, Holland GN, Kreiger AE. Rhegmatogenous Retinal Detachment in Patients with AIDS and Necrotizing Retinal Infections. *Ophthalmology* 1991;88:129-35.

Sing A, Leitritz L, Roggenkamp A et al. Pulmonary toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1999;29:429-33.

Smadja D, Fournier P, Cabre P, Cabie A, Olindo S. Efficacy and good tolerance of cotrimoxazole as treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS. *Presse Med* 1998;27: 1315-20.

Smart PE, Weinfeld A, Thompson NE, Defortuna SM. Toxoplasmosis of the Stomach: A Cause of Antral Narrowing. *Radiology* 1990;174:369-70.

Smith RE. Toxoplasmic Retinochoroiditis as an Emerging Problem in AIDS patients. *Am J Ophthalmol* 1988;106:738-9.

Sobanjo A, Ferguson DJ, Gross U. Primary acquired toxoplasmosis in a five-year-old child with perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:476-8.

Speer CA, Tilley M, Temple ME, Blixt JA, Dubey JP, White MW. Sporozoites of *Toxoplasma gondii* lack dense-granule protein GRA3 and form a unique parasitophorous vacuole. *Mol Biochem Parasitol* 1995;75:75-86.

Stellbrink HJ, Führer Burow R, Raedler A, Albrecht H, Fenske S. Risk factors for severe disease due to *Toxoplasma gondii* in HIV-positive patients. *Eur J Epidemiol* 1993;9:633-7.

Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG, Remington JS. IgA Antibodies for Diagnosis of Acute Congenital and Acquired Toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1990;162:270-3.

Suzuki Y, Conley FK, Remington JS. Differences in Virulence and Development of Encephalitis During Chronic Infection Vary with the Strain of *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis* 1989;159:790-4.

Suzuki Y, Wong SY, Grumet FC et al. Evidence for genetic regulation of susceptibility to toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. *J Infect Dis* 1996;173:265-8.

- Tachikawa N, Goto M, Hoshino Y et al. Detection of *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus, and JC virus DNAs in the cerebrospinal fluid in acquired immunodeficiency syndrome patients with focal central nervous system complications. *Intern Med* 1999;38:556-62.
- Tawney S, Masci J, Berger HW, Subietas A. Pulmonary Toxoplasmosis: An Unusual Nodular Radiographic Pattern in a Patient with AIDS. *Mt Sinai J Med* 1986;53:683-5.
- Torre D, Casari S, Speranza F et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1346-9.
- Torre D, Zeroli C, Ferrario G et al. Levels of nitric oxide, gamma interferon and interleukin-12 in AIDS patients with toxoplasmic encephalitis. *Infection* 1999;27:218-20.
- Torres RA, Weinberg W, Stansell J et al. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;24:422-9.
- Touboul JL, Salmon D, Lancastre F et al. Pneumopathie à *Toxoplasma gondii* chez un patient atteint de SIDA : mise en évidence du parasite par lavage bronchiolo-alvéolaire. *Rev Pneumol Clin* 1986;42:150-2.
- Trotta M, Sterrantino G, Milo D, Dionisio D, Leoncini F. Azithromycin combined with pyrimethamine in the treatment of neurotoxoplasmosis, in an AIDS patient. *Minerva Med* 1997;88:117-9.
- Tschirhart D, Klatt EC. Disseminated Toxoplasmosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1237-41.
- Van Der Van AJAM, Koopmans PP, Vree TB, Van Der Meer JSW. Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV infection. *Lancet* 1991;338:431-3.
- Veenstra J, Veugelers PJ, Keet IPM et al. Rapid disease progression in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals with adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1997;24:936-41.

Velin P, Dupont D, Barbot D, Baechler-Sadoul E, Marty P, Gillet JY. Double Contamination Materno-Foetale par le VIH 1 et le Toxoplasme. Presse Med 1991;20:960.

Verbraak FD, Galema M, van den Horn GH et al. Serological and polymerase chain reaction-based analysis of aqueous humour samples in patients with AIDS and necrotizing retinitis. AIDS 1996;10:1091-9.

Vyas R, Ebright JR. Toxoplasmosis of the spinal cord in a patient with AIDS: case report and review. Clin Infect Dis 1996;23:1061-5.

Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. JAMA 1993;269:76-7.

Walls KW, Kagan IG, Turner A. Studies on the prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii*. I. U.S. military recruits. Am J Epidemiol 1967;85:87-92.

Wei ME, Campbell SH, Taylor C. Precipitous visual loss secondary to optic nerve toxoplasmosis as an unusual presentation of AIDS. Aust N Z J Ophthalmol 1996;24:75-7.

Weigel HM, De Vries E, Regez RM et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. Scand J Infect Dis, 1997;29:499-502.

Weiss A, Margo CE, Ledford DK, Lockey RF, Brinser JH. Toxoplasmic Retinochoroiditis as an Initial Manifestation of the Acquired Immune Deficiency Syndrome. Am J Ophthalmol 1986;101:248-9.

Welker Y, Geissmann F, Benali A, Bron J, Molina JM, Decazes JM. Toxoplasma-induced cystitis in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 1994;18:453-4.

Wheeler RR, Bardales RH, North PE, Vesole DH, Tricot G, Stanley MW. Toxoplasma pneumonia: cytologic diagnosis by bronchoalveolar lavage. Diagn Cytopathol 1994;11:52-5.

Wolf A, Cowen D, Paige B. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. Science 1939;89:226-7.

Wynn RF, Leen CL, Brettle RP. Azithromycin for cerebral toxoplasmosis in AIDS. Lancet 1993;341:243-4.

Young LS. Protozoal Infections in the Lungs of Immunosuppressed Patients. Semin Respir Infect 1986;1:186-92.

Zylberberg H, Robert F, Le Gal FA, Dupouy Camet J, Zylberberg L, Viard JP. Prolonged isolated fever due to attenuated extracerebral toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus who are receiving trimethoprim-sulfamethoxazole as prophylaxis. Clin Infect Dis 1995;21:680-1.



TOXOPLASMOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS : EPIDEMIOLOGY AND PREDICTIVE FACTORS

ABSTRACT :

We have first studied extra-cerebral localizations of toxoplasmosis during HIV infection: 199 cases were recorded during a multicentric national survey begun in 1992, the greatest serie published today. Extra-cerebral toxoplasmosis was recorded in 1.5 to 2 % of French AIDS patients. All organs could be attacked. Diagnosis methods differ considering extra-cerebral localization. Mainly, at least one focal manifestation consistent with an acute disorder in the extracerebral organ infected with *T.gondii* was presented in patients presenting with an acute febrile syndrome. Ocular toxoplasmosis appeared the most frequent followed by pulmonary and disseminated toxoplasmosis. Treatment was the same as used during cerebral toxoplasmosis. Under treatment, outcome of ocular toxoplasmosis was similar as observed concerning cerebral toxoplasmosis. Pulmonary and disseminated toxoplasmosis appeared with a worse prognosis. Considering the similarities between cerebral and ocular toxoplasmosis, we have proposed to define «neurophthalmological toxoplasmosis» and «extra-neurophthalmological toxoplasmosis». The mean immunodepression level recorded in patients presenting with «extra-neurophthalmological toxoplasmosis» appeared greater than mainly observed in patients presenting with neurophthalmological toxoplasmosis. Parasitemia research appeared as a good diagnostic method during «extra-neurophthalmological toxoplasmosis». In conclusion, we have suggested that extra-cerebral toxoplasmosis were considered as an AIDS-defining opportunistic infection, as cerebral toxoplasmosis.

Then, our studies have concerned cotrimoxazole (CTX) used as toxoplasmosis prophylaxis. Since 1992, use of CTX as first prophylaxis of pneumocystosis and toxoplasmosis was recommended considering results of several « on-treatment » analysis. In a first study, an « intent-to-treat » analysis did not confirm greater efficacy of CTX as toxoplasmosis prophylaxis when compared to pentamidine. We have observed that adverse events to cotrimoxazole leading to stop this prophylaxis were predictive factors of subsequent occurrence of toxoplasmosis. The mechanism relating the adverse reactions occurrence and the subsequent AIDS progression remain not understood. Because a long time was recorded between adverse event occurrence and subsequent toxoplasmosis occurrence, direct link between CTX adverse events and *T. gondii* cyst reactivation did not appear as an adequate hypothesis. Some authors have suggested that CTX adverse events could reveal hyperstimulation of the immune system, hyperstimulation which could efficiently boost HIV replication and lead to accelerated destruction of the immune system and subsequent occurrence of toxoplasmosis. Our results confirmed that CTX adverse events were linked to subsequent occurrence of toxoplasmosis and to subsequent occurrence of other AIDS-defining events.

Nom : **Monsieur RABAUD**
Prénom : **Christian**

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

en BIOLOGIE ET SANTÉ

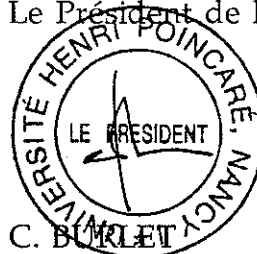
Spécialité : EPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE



VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER

Nancy, le **25 AVR. 2000** n° 371

Le Président de l'Université



RESUME :

La première partie de nos travaux est consacrée à l'étude des localisations extra-cérébrales de la toxoplasmose au cours de l'infection par le VIH : 199 cas ont été colligés lors d'une enquête nationale multicentrique débutée en 1992, ce qui reste la plus grande série mondiale publiée à ce jour. Cette pathologie touche 1,5 à 2% des patients sidéens français. Tous les organes peuvent être concernés. Les modalités du diagnostic dépendent de la localisation et dans la majorité des cas il existe des signes cliniques focalisés permettant d'orienter les investigations chez un patient généralement fébrile. Les toxoplasmoses oculaires sont les plus fréquentes, suivie par les localisations pulmonaires et les toxoplasmoses disséminées. Leur prise en charge thérapeutique est calquée sur celle de la toxoplasmose cérébrale. Sous traitement, le pronostic des toxoplasmoses oculaires apparaît comparable à celui des toxoplasmoses cérébrales alors que celui des toxoplasmoses pulmonaires et/ou disséminées est beaucoup plus péjoratif. Par suite, nous avons proposé que soient à l'avenir considérées deux catégories de toxoplasmoses : les toxoplasmoses ne touchant que le système nerveux central (cerveau, œil) et les toxoplasmoses au cours desquelles une localisation extra-neurologique au moins est diagnostiquée. Dans ce dernier cas, la recherche d'une parasitémie apparaît comme un outil diagnostique performant. Ces dernières surviennent chez des patients présentant une immunodépression plus profonde encore que celle habituellement constatée lors de l'apparition de toxoplasmoses cérébrales. Au vu de ces résultats, nous proposons que les toxoplasmoses extra-cérébrales qui n'avaient été que rarement rapportées avant l'apparition du SIDA soient désormais toutes considérées comme pathologies classant SIDA.

La seconde partie de nos travaux a été consacré à l'étude du cotrimoxazole (CTX) utilisé en prophylaxie de la toxoplasmose. Dès 1992, la communauté médicale avait adopté son utilisation en prophylaxie de première intention de la pneumocystose et de la toxoplasmose au vu des résultats d'analyses effectuées « sous traitement ». Dans une première étude réalisée en « intention de traiter », nous n'avons pu confirmer l'efficacité du cotrimoxazole (versus aérosols de pentamidine) en prophylaxie primaire de la toxoplasmose. Nous avons par contre montré que les patients infectés par le VIH et présentant une intolérance au CTX conduisant à l'arrêt de ce traitement présentaient secondairement un risque majeur de développer une toxoplasmose. L'intolérance au CTX est un marqueur prédictif de l'apparition ultérieure de toxoplasmose. Cette constatation reste actuellement inexpiquée même si plusieurs hypothèses ont pu être avancées. Le temps long séparant l'apparition de l'intolérance de la date d'apparition de la toxoplasmose plaide contre l'hypothèse d'un lien direct entre intolérance et réactivation de la toxoplasmose. Certains auteurs considèrent que l'intolérance au CTX précipite l'évolution de l'infection par le VIH en favorisant la multiplication de ce dernier, entraînant une aggravation de l'immunodépression qui favorise ensuite l'émergence de la toxoplasmose. Nos résultats confirment que l'intolérance au CTX apparaît non seulement prédictive de l'apparition ultérieure de toxoplasmose mais aussi des autres infections opportunistes classant SIDA.

Discipline : Biologie et Santé ; Spécialité : Epidémiologie et Santé Publique

Mots clés : Virus de l'Immunodéficience Humaine, Syndrome d'Immuno Dépression Acquise, Toxoplasmose, Epidemiologie, Prophylaxie, Cotrimoxazole

Laboratoire d'accueil : Ecole de Santé Publique, Faculté de Médecine, Nancy, France.