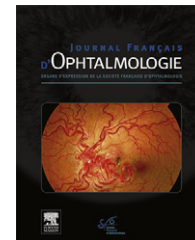




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Toxoplasmose oculaire : de la physiopathologie au diagnostic microbiologique

Ocular toxoplasmosis: From pathophysiology to microbiological diagnosis

A. Sauer^{a,*,b}, O. Villard^b, T. Bourcier^a,
C. Speeg-Schatz^a, E. Candolfi^b

^a Service d'ophtalmologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, nouvel hôpital civil, BP 426, 67091 Strasbourg, France

^b Laboratoire de parasitologie et de mycologie médicale des hôpitaux universitaires de Strasbourg, institut de parasitologie et de pathologie tropicale de l'université de Strasbourg, 3, rue Koeberlé, 67000 Strasbourg, France

Reçu le 5 décembre 2011 ; accepté le 24 mai 2012
Disponible sur Internet le 6 décembre 2012

MOTS CLÉS

Chorioretinite ;
Diagnostic
biologique ;
Toxoplasmose ;
Uvéite

KEYWORDS

Chorioretinitis;
Biological diagnosis;
Toxoplasmosis;
Uveitis

Résumé La toxoplasmose est une infection très fréquente : 30 % de la population mondiale serait atteinte, avec une très grande variabilité. Cependant, en dépit d'une séroprévalence très élevée, l'incidence de la toxoplasmose oculaire (TO) reste limitée à environ 2 % des patients infectés. On peut ainsi estimer à 1 000 000 le nombre de patients avec une TO active ou cicatricielle en France. Les outils microbiologiques mis à disposition du clinicien ont beaucoup progressé au cours des 20 dernières années permettant de confirmer le diagnostic de toxoplasmose dans l'immense majorité des cas suspectés. Quel que soit le mode de contamination, la confirmation biologique du diagnostic de TO joue un rôle important dans la prise en charge du patient, notamment en cas de présentation atypique.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Toxoplasmosis is the most common cause of posterior uveitis in immunocompetent subjects: 30% of the world population may be affected, with wide variability. However, despite high seroprevalence, the incidence of ocular toxoplasmosis (OT) is limited to about 2% of infected patients; thus, about one million patients in France may be estimated to have active or cicatricial OT. Microbiological tools available to the clinician have considerably advanced over the last two decades, allowing the diagnosis of toxoplasmosis to be confirmed in the vast

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : arnaud.sauer@chru-strasbourg.fr (A. Sauer).

majority of suspected cases. Regardless of the route of infection (congenital or acquired), laboratory confirmation of OT plays a major role in the patient's management, particularly in atypical cases.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Toxoplasma gondii est un parasite intracellulaire, persistant dans les tissus musculaires cérébraux et oculaires après l'infection. Plus du tiers de la population mondiale héberge ce parasite dans ces tissus. La fréquence de cette infection est liée au mode de contamination par l'ingestion d'aliments souillés par le parasite : viandes, légumes, eau de boisson... La forme acquise de l'infection est souvent infraclinique, bien qu'elle puisse se manifester parfois par des lymphadénopathies ou une atteinte oculaire. L'infection congénitale, contractée pendant la grossesse, est potentiellement sévère pour le fœtus. Les manifestations cliniques sont essentiellement neurologiques (les plus sévères) et oculaires (les plus fréquentes) qui peuvent se déclarer parfois plusieurs années après la contamination materno-fœtale. Devant des manifestations cliniques évocatrices, le diagnostic peut être confirmé biologiquement par la détection directe du parasite ou par des méthodes sérologiques [1–4].

Épidémiologie

La toxoplasmose est une infection fréquente : 30 % de la population mondiale serait infectée, avec une très grande variabilité selon l'origine géographique des patients ; la séroprévalence s'élève ainsi en France à 50 %, 70 % au Brésil et 20 % aux États-Unis. La séroprévalence augmente aussi avec l'âge ; elle est inférieure à 5 % avant cinq ans et augmente au-delà de 70 % après 80 ans. À l'intérieur d'une même zone géographique, la séroprévalence augmente avec la densité de population et les travaux en rapport avec la terre (jardinage, agriculture) [5]. Cependant, en dépit d'une séroprévalence élevée, l'incidence de la TO se limite à environ 2 % des patients infectés. On peut ainsi estimer à 1 000 000 le nombre de patients porteurs d'une TO active ou cicatricielle en France [6].

Physiopathologie des atteintes oculaires

Lors de l'ingestion d'aliments contaminés, *T. gondii* entre en contact avec les cellules épithéliales intestinales. Une fois franchie la barrière intestinale, les bradyzoïtes ou les sporozoïtes se transforment rapidement en tachyzoïtes. Ils infectent les cellules avoisinantes de proche en proche. Ils peuvent également infecter les monocytes de l'hôte entraînant une dissémination systémique de *T. gondii* vers l'ensemble des tissus de l'organisme et tout particulièrement les muscles, le cerveau et la rétine dans lesquels le parasite va persister sous forme kystique [4]. La rupture périodique de ces kystes intracellulaires serait à l'origine du maintien au long cours d'une immunité antitoxoplasme,

grâce au contact entre les cellules de l'immunité et les parasites libérés par les cellules lysées. Ces ruptures périodiques de kystes semblent être à l'origine des récurrences observées dans les TO [4]. Les atteintes oculaires toxoplasmiques peuvent être observées au décours d'une infection d'origine congénitale ou acquise, l'infection congénitale ayant longtemps été considérée comme seule responsable de la TO [3]. Nous savons aujourd'hui que la TO est le plus souvent secondaire à une infection acquise que ce soit chez le sujet sain ou le patient immunodéprimé [6–8].

La toxoplasmose congénitale touche entre un et dix naissances pour 10 000, soit 600 à 700 enfants chaque année en France, dont 175 à 300 développeront des séquelles sous forme d'une chorioretinite, le plus souvent avant l'âge de deux ans, mais parfois de nombreuses années plus tard [6]. L'infection en Europe semble être liée à des souches décrites comme peu virulentes de type II. Plus on s'approche du terme de la grossesse, plus le risque de transmission materno-fœtale augmente, alors qu'à l'inverse les atteintes fœtales seront moins graves [2]. Dans les cas de contamination précoce, peu fréquents, l'atteinte oculaire touche 90 % des fœtus principalement sous la forme d'une chorioretinite [2,9]. Lorsque la contamination est plus tardive (après le quatrième mois de grossesse), des atteintes modérées du système nerveux central sont encore possibles. Cependant, dans 75 %, les manifestations sont latentes : l'enfant est indemne de lésions cliniques à la naissance, malgré une infection biologiquement prouvée. Les manifestations cliniques se traduiront en général par des lésions oculaires tardives et/ou des manifestations neurologiques (difficultés d'apprentissage, troubles du tonus) [2,9].

La toxoplasmose acquise est dans près de 80 % des cas « infraclinique », seuls quelques ganglions cervicaux sont parfois perceptibles pendant une semaine environ. Sans moins de 20 % des cas, la maladie prend une forme dite subaiguë, associant des adénopathies, un fébricule ou une asthénie prolongée [2,5]. Les principales manifestations sont ophtalmologiques, majoritairement sous forme de chorioretinites [6–8]. Les premières lésions chorioretiniennes surviendraient entre deux mois et cinq ans après la contamination [5].

Au cours d'une primo-infection congénitale ou acquise, le parasite va persister dans les tissus infectés. À la faveur de facteurs encore mal identifiés (rupture périodique de kystes intrarétiniens, immunodépression locale ou systémique...), une réactivation du parasite pourrait expliquer les récurrences de chorioretinite. Le nombre, le délai et l'évolution de ces récurrences sont imprévisibles et semblent peu influencés par les traitements actuels [5,8]. Chez les patients immunodéprimés, la toxoplasmose peut prendre une forme aiguë, acquise ou secondaire à une réactivation, caractérisée par des localisations multiviscérales sévères et potentiellement mortelles dans un contexte fébrile. Des

localisations oculaires sous forme de chorioretinite sont retrouvées dans la plupart des cas [2].

La pathogénie des lésions rétinienne est encore mal connue. Toutefois, on peut émettre l'hypothèse que la lésion initiale soit la conséquence d'une prolifération focale du parasite et d'un effet cytolytique sur le tissu rétinien. La lésion débute en général par une rétinite nécrosante en foyer qui peut ensuite atteindre toutes les couches de la rétine, puis l'épithélium pigmentaire et la choroïde [5]. Les réponses inflammatoire et immunitaire vont contrôler la prolifération du parasite probablement par une production massive d'anticorps locaux lysant les parasites extracellulaires. Parallèlement à l'effet cytotoxique du parasite lui-même, l'infiltration de lymphocytes et de cellules de l'immunité dans les couches rétinienne conduit à une destruction du segment externe de la rétine par nécrose [10]. L'étendue et la gravité des lésions sont modulées par la susceptibilité de l'hôte et la virulence du parasite [11].

Diagnostic biologique d'une toxoplasmose oculaire acquise

Le diagnostic de la TO est avant tout clinique, lorsqu'il s'agit d'un tableau typique. Cependant, dans de nombreux cas, les lésions chorioretiniennes observées au fond d'œil ne sont pas typiques et peuvent être confondues avec des lésions dues à d'autres microorganismes [12]. Dans certains cas, les lésions rétinienne peuvent être absentes et l'inflammation peut séjurer uniquement dans la chambre antérieure (uvéite antérieure). Dans ces cas, ni la clinique, ni les examens du fond d'œil ne permettent de poser un diagnostic formel, et l'apport de la biologie devient alors indispensable.

Le diagnostic biologique de la toxoplasmose oculaire repose sur la mise en évidence du parasite et la détection d'une production intraoculaire d'anticorps (AC) anti-*T. gondii* sur un prélèvement d'humeur aqueuse. Les techniques immunologiques mises en œuvre imposent de comparer le profil immunologique du sérum et de l'humeur aqueuse du patient afin de s'assurer de l'intégrité de la barrière hématorétinienne, par le calcul du coefficient de Witmer-Desmots et ses dérivés (voir paragraphe ci-après). En cas de lésion de cette dernière, les anticorps présents dans l'humeur aqueuse peuvent être d'origine sérique. En cas de lésion de la barrière, seule la comparaison des profils immunologiques entre le sérum et l'humeur aqueuse peut permettre une interprétation. Par ailleurs, une sérologie sanguine négative exclue le diagnostic de TO et permet de réserver l'humeur aqueuse pour la recherche d'autres diagnostics différentiels [13,14].

Mise en évidence du parasite par amplification génique

La mise en évidence de *T. gondii* dans le liquide oculaire par amplification génique : PCR conventionnelle et PCR quantitative en temps réel confirment le diagnostic de TO dans le cas d'une réactivation ou d'une primo-infection. La sensibilité de la PCR est faible (34%), en revanche, sa spécificité est excellente (100%) [13–15]. Un résultat négatif ne permet pas d'exclure une TO et d'autres techniques biologiques

doivent être entreprises afin de confirmer ou d'infirmer la suspicion clinique de TO. Par ailleurs, la PCR (comparée à la mise en évidence d'anticorps) est plus particulièrement rentable chez le patient immunodéprimé dont la synthèse d'anticorps est perturbée.

Mise en évidence des anticorps antitoxoplasme

Examen du sérum : cinétique d'apparition des anticorps

Il convient tout d'abord de déterminer le statut immunologique du patient vis-à-vis de la toxoplasmose (présence d'IgG et/ou d'IgM). Diverses techniques permettent de mettre en évidence les isotypes d'AC (IgM, IgG, IgA) : immunofluorescence indirecte (IFI), Elisa (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), ISAGA (*Immuno Sorbent Agglutination Assay*). Classiquement, lors d'une infection toxoplasmique, le type, le titre et la cinétique des AC antitoxoplasme permettent de dater l'infection toxoplasmique. Lors d'une primo-infection, les IgM et IgA sont les premiers AC retrouvés dans le sérum sept à 14 jours après la contamination. Leurs taux augmentent durant les deux premiers mois puis diminuent pour se négativer vers le huitième mois postinfection. L'apparition des IgG est plus tardive (14 à 21 jours après l'infection), elles augmentent jusque vers le troisième mois, persistent à des taux élevés pendant plusieurs mois puis diminuent progressivement pour atteindre un taux faible persistant qui permet d'affirmer que le sujet a été infecté : on parle alors d'immunité résiduelle. Une datation de l'infection est également possible par une mesure de l'avidité des IgG spécifiques. Le principe de la mesure d'avidité consiste à comparer la liaison des IgG à l'antigène en présence ou en absence d'un agent dissociant cette liaison. Lors d'une infection ancienne de plus de quatre mois, la liaison des IgG à l'antigène (l'avidité) est forte avidité, à l'inverse elle sera faible lors d'une infection récente. Une avidité élevée permet d'exclure une infection de moins de quatre mois.

Examen de l'humeur aqueuse

La sérologie toxoplasmique n'a pas de valeur prédictive positive pour le diagnostic de la TO, elle permet seulement en cas de négativité de constituer un argument d'exclusion, sauf chez le patient immunodéprimé [13]. En présence d'AC positifs, la comparaison des profils ou charges immunitaires du couple sérum/HA est indispensable pour poser le diagnostic de TO. Trois techniques sont actuellement employées. Les techniques sont : coefficient de Witmer-Desmots; Elisa-IgG et Immunoblot.

Coefficient de Witmer-Desmots

Il détermine le rapport entre la charge immunitaire (CI) de l'HA et celle du sérum [14–16]. La charge immunitaire de l'HA est définie comme suit : $CI (HA) = IgG \text{ spécifiques de } T. gondii \text{ de l'HA} / IgG \text{ totaux de l'HA}$. La charge immunitaire du sérum est définie comme suit : $CI (\text{sérum}) = IgG \text{ spécifique de } T. gondii \text{ du sérum} / IgG \text{ totaux du sérum}$. Le coefficient de Witmer-Desmots (C) est le rapport entre la CI (HA) et la CI (sérum). La confirmation de la présence d'anticorps

intraoculaires est déterminée après interprétation de ce coefficient selon les conditions suivantes :

- $C > 3$: coefficient significatif témoignant d'une production locale d'anticorps antitoxoplasme ;
- $2 < C < 3$: coefficient douteux et témoigne d'une production locale probable d'anticorps ;
- $C < 2$: absence d'une production locale d'anticorps.

La valeur de ce coefficient peut être altérée par de nombreux facteurs tels que : l'importance de l'inflammation oculaire associée à des modifications de perméabilité de la barrière oculaire, ainsi que la présence de complexes immuns dans l'HA [15]. De plus cette technique est très « gourmande » en HA (environ 100 μ L), ce qui explique l'emploi d'une variante de cette technique par l'usage de techniques Elisa ne nécessitant que 20 μ L d'HA.

Elisa-IgG

Cette variante technique permet de déterminer les titres des IgG anti-*T. gondii* dans le sérum et dans l'HA et de les comparer aux IgG spécifiques des Oreillons (Mumps virus) présents chez presque tous les patients en France en raison du programme national vaccinal de prévention des oreillons. Cette technique se déroule en deux étapes. Un index toxoplasmique est calculé, rapport entre la quantité d'anticorps spécifiques anti-*T. gondii* dans le sérum et dans l'HA, toutes deux mesurées par Elisa-IgG. Un index inférieur à 2 est considéré comme positif, entre 2 et 3 comme équivoque, et supérieur à 3 comme négatif. En cas de résultat positif ou équivoque (index inférieur à 3), il est nécessaire de vérifier si ce résultat n'est pas secondaire à une transsudation passive des AC dans le cas d'une rupture de la barrière hémato-oculaire. Pour éliminer une lésion de la barrière, l'index IgG oreillons entre le sérum et l'HA est déterminé, ce virus ne provoquant pas de pathologie oculaire. La sensibilité et la spécificité de cette technique varient de 63 % à 89 % [14–16]. Si l'index oreillons est négatif, la présence d'un index toxoplasmose positif ou équivoque permet de conclure à une TO. Un index oreillons positif ou équivoque, indique que la barrière est lésée et par conséquent les résultats obtenus pour l'index toxoplasmose ne peuvent être interprétés et il est nécessaire de réaliser un immunoblot.

Immunoblot

Cette technique permet une analyse de la spécificité des anticorps présents dans les deux compartiments biologiques (HA et sérum). Les anticorps présents dans l'humeur aqueuse reconnaissent en général des antigènes toxoplasmiques différents de ceux reconnus par les anticorps sériques. La détermination d'une synthèse locale d'anticorps est basée sur la comparaison des profils immunologiques, entre l'humeur aqueuse et le sérum permettant de mettre en évidence des protéines différentes, illustrées par la présence de bandes supplémentaires au niveau de l'HA par rapport au sérum, ou de bandes identiques dans les deux compartiments avec une sécrétion plus importante au niveau de l'HA, toutefois cette dernière observation est plus difficile à caractériser. La mise en évidence d'une synthèse locale d'IgG spécifiques confirme le diagnostic de la TO même en cas de rupture de la barrière hémato-rétinienne [14–16]. La sensibilité de l'immunoblot varie de 53 % à 98 % selon le type d'anticorps détectés (IgG > IgA > IgM) avec une spécificité d'environ 89 % [16].

En pratique

Le diagnostic de TO est évoqué devant des signes cliniques patents associés à la présence de lésions évocatrices au fond d'œil. Toutefois, devant le manque de spécificité de l'examen ophtalmologique, il est nécessaire, face à une uvéite ou une chorioretinite d'origine indéterminée, chez un sujet séropositif pour la toxoplasmose, d'effectuer un diagnostic biologique. Le diagnostic biologique doit associer une recherche du parasite dans l'humeur aqueuse par PCR et une détermination d'anticorps locaux par des techniques comparant les profils immunologiques entre le sérum et l'humeur aqueuse. La démarche du diagnostic biologique est résumée sur la Fig. 1. L'utilisation simultanée des techniques Elisa-IgG, Immunoblot et PCR permet d'atteindre une sensibilité de 83 % pour le diagnostic de chorioretinite toxoplasmique. En y ajoutant la détection des IgA par Elisa, la sensibilité atteint 91 % [16]. Cependant, un résultat faux-négatif peut être observé dans environ 10 % des cas et doit amener les cliniciens à ne pas exclure un diagnostic de TO devant une forte suspicion clinique non confirmée par le diagnostic biologique.

Diagnostic biologique d'une infection congénitale

La confirmation biologique du diagnostic de toxoplasmose congénitale est un exercice délicat mais indispensable. En effet, en cas de négativité, le suivi ophtalmologique du nouveau-né est inutile. Celui-ci repose sur la combinaison de tests sérologiques, d'isolement du parasite et d'arguments cliniques. Habituellement, le diagnostic de toxoplasmose congénital est évoqué devant une séroconversion lors d'un suivi systématique de grossesse chez une patiente antérieurement séronégative, le suivi sérologique des femmes enceintes séronégatives étant actuellement recommandé en France [17]. L'infection maternelle prouvée n'est cependant pas synonyme d'infection fœtale. Il conviendra ainsi de réaliser un bilan complet du fœtus et du futur nouveau-né.

La réalisation d'une échographie fœtale à la recherche d'une hydrocéphalie ou de calcifications cérébrales est nécessaire dans tous les cas. Le diagnostic biologique chez le fœtus repose actuellement sur plusieurs techniques. La plus ancienne consiste à inoculer le liquide amniotique à des souris et à rechercher la multiplication du parasite. L'analyse du sang fœtal par ponction du cordon est une possibilité diagnostique non dénuée d'effets indésirables et actuellement abandonnée. La méthode de référence est l'amplification génique par PCR sur le liquide amniotique qui présente la meilleure sensibilité. Le choix de la technique sera finalement laissé au gynécologue en fonction du terme de la grossesse et de la probabilité d'infection de la patiente [18]. En cas de positivité des examens pratiqués sur le liquide amniotique, le diagnostic de toxoplasmose congénitale est confirmé. Selon les recommandations habituelles, actuellement vivement remises en cause [1, 19], la mère puis le nouveau-né devront être traités selon les protocoles classiques et le fœtus devra bénéficier d'un suivi ophtalmologique strict.

La négativité des examens n'exclut pas le diagnostic de toxoplasmose congénitale, mais diminue fortement sa

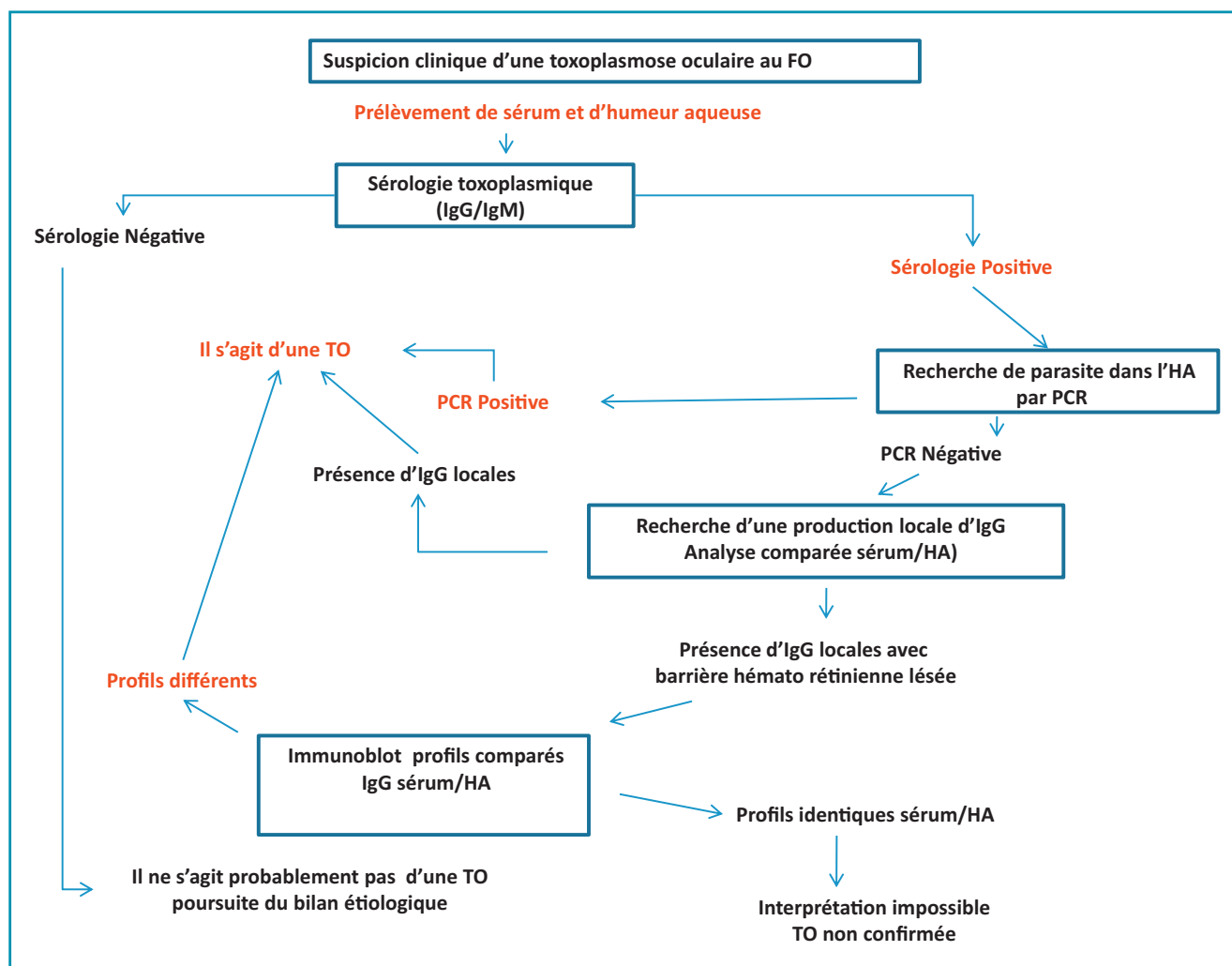


Figure 1. Démarche du diagnostic biologique en cas de suspicion de toxoplasmose oculaire.

probabilité. Le traitement de la mère tout au long de la grossesse demeure de règle. Le nouveau-né ne devra en aucun cas être traité en l'absence de confirmation du diagnostic de toxoplasmose congénitale. Le bilan initial du nouveau-né impose un examen clinique minutieux en se focalisant sur la recherche d'anomalies neurologiques et oculaires. À l'accouchement, la recherche du parasite s'effectue sur le placenta, le sang du cordon et dans le liquide amniotique si possible. Le diagnostic immunologique est aussi entrepris. La présence d'anticorps néonataux est le signe d'une toxoplasmose congénitale. Les anticorps IgA et les IgM toxoplasmiques néonataux ne sont pas d'origine maternelle car ces anticorps ne sont pas transmis à travers le placenta, et sont donc exclusivement élaborés par l'enfant. En revanche, les anticorps IgG doivent être recherchés par des techniques permettant de comparer les sérums de la mère et de l'enfant (Elifa : *Enzyme Linked Immuno Filtration Assay*; Immunoblot) et de distinguer les anticorps IgG néonataux de ceux de la mère qui franchissent la barrière placentaire. Ainsi, au cours de la première année de vie, le diagnostic de toxoplasmose congénitale sera posé sur la présence d'IgM ou d'IgA antitoxoplasme ou sur une augmentation ou une absence de négativation des IgG. Un enfant est déclaré indemne lorsque

les sérologies répétées à trois mois d'intervalle sont négatives sur un suivi d'un an et en l'absence de traitement [18]. Dans l'intervalle, les enfants suspects de toxoplasmose congénitale bénéficient d'un suivi régulier en ophtalmologie bien que l'utilité de ce suivi soit discutable [1,19].

Conclusion

Devant une présentation atypique de TO au fond d'œil, le diagnostic microbiologique est d'un apport décisif avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90%. Le suivi et la prise en charge des toxoplasmoses congénitales suspectées ou avérées dépendent entièrement du diagnostic microbiologique. Dans le domaine de la toxoplasmose, l'apport du parasitologue à l'ophtalmologiste semble indispensable.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références

- [1] McAuley JB. Toxoplasmosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:161–2.
- [2] Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965–76.
- [3] Holz HA, Lloyd WC, Mannis MJ, Aufderheide AC. Histopathologic findings in naturally preserved mummified human eyes. *Arch Ophthalmol* 2007;125:978–81.
- [4] Ajioka JW, Soldati D. Toxoplasma. In: Molecular and cellular biology. Wymondham, Norfolk, UK: Ed. Horizon Bioscience; 2007.
- [5] Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part 1: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136:973–88.
- [6] AFSSA. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Rapport du groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'AFSSA. Recommandations de l'AFSSA 2005.
- [7] Delair E, Monnet D, Grabar S, Dupouy-Camet J, Yera HE, Brezin AP. Respective roles of acquired and congenital infections in presumed ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2008;146:851–5.
- [8] Bosch-Driessen EH, Rothova A. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1999;128:421–5.
- [9] Kodjikian L, Wallon M, Fleury J, Denis P, Binquet C, Peyron F, et al. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:14–21.
- [10] Sauer A, Lahmar I, Scholler M, Villard O, Speeg-Schatz C, Brunet J, et al. Development of murine models of ocular toxoplasmosis and preliminary results of ocular inflammatory transcriptome. *J Fr Ophthalmol* 2009;32:742–9.
- [11] Garweg JG, Candolfi E. Immunopathology in ocular toxoplasmosis: facts and clues. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:211–20.
- [12] Stanford MR, Gras L, Wade A, Gilbert RE. Reliability of expert interpretation of retinal photographs for the diagnosis of toxoplasma retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol* 2002;86:636–9.
- [13] Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, Postma G, de Visser L, Zuurveen SJ, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2008;115:306–11.
- [14] Garweg JG, de Groot-Mijnes JD. Diagnostic approach to ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:255–61.
- [15] Garweg JG. Determinants of immunodiagnostic success in human ocular toxoplasmosis. *Parasite Immunol* 2005;27:61–8.
- [16] Villard O, Filisetti D, Roch-Deries F, Garweg J, Flament J, Candolfi E. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis. *J Clin Microbiol* 2003;41:3537–41.
- [17] Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115–22.
- [18] Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554–66.
- [19] Sauer A, de la Torre A, Gomez-Marin J, Bourcier T, Garweg J, Speeg-Schatz C, et al. Prevention of Retinochoroiditis in Congenital Toxoplasmosis: Europe Versus South America. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:601–3.