

Un casse tête chinois

R. Abdelmalek, M. Zribi, N. Fakhfakh
Atelier infections opportunistes chez le PVVIH
27^{ème} congrès national de la STPI

Enoncé

- ▶ Femme 36 ans
- ▶ Origine Tunis/ demeure à Gabes
- ▶ ATCD
 - ▶ Mère de 2 enfants: 4 (2011) et 12 ans (2003)
 - ▶ Mort néonatale entre les deux
 - ▶ Transfusion en 2003 (hémorragie de la délivrance)
 - ▶ Pas de relations sexuelles extraconjugales avouées
 - ▶ Pas d'épilepsie



HDM

- ▶ **1 Juillet 2015**
 - ▶ Céphalées
 - ▶ Asthénie, anorexie, amaigrissement
 - ▶ Troubles de l'élocution

- ▶ **16/7/2015**
 - ▶ Crise convulsive hémi-corporelle
 - ▶ Perte de connaissance
 - ▶ Perte d'urines
 - ▶ Amnésie post-critique



HDM

▶ 25/7/2015

▶ TDM cérébrale

- ▶ nombreuses lésions cérébrales
- ▶ à prédominance sus-tentorielles
- ▶ rehaussées en périphérie
- ▶ entourées d'un œdème péri-lésionnel

▶ Métastase cérébrale?

▶ Traitement

- ▶ Corticothérapie, anti-oedémateux
 - ▶ Anticonvulsivant
-



Enoncé

▶ 30/8/2015

- ▶ Convulsion partielle
- ▶ Fièvre et coma post-critique
- ▶ Dépakine[®] et solupred[®]

▶ 30/10/2015

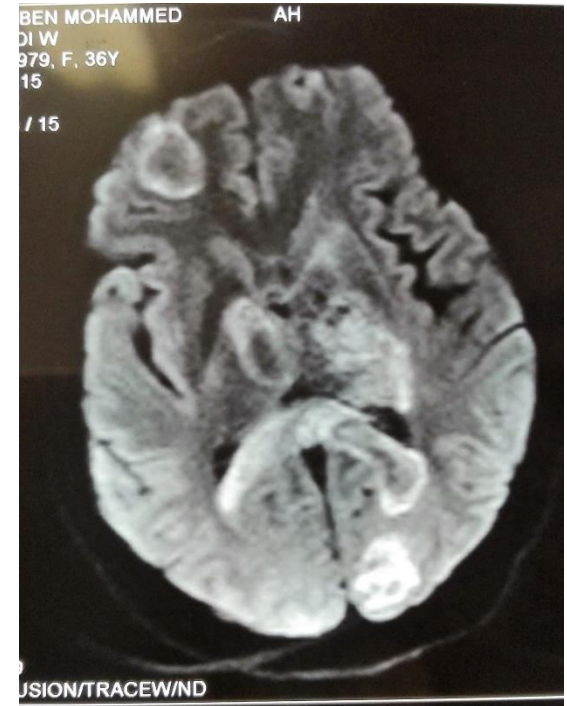
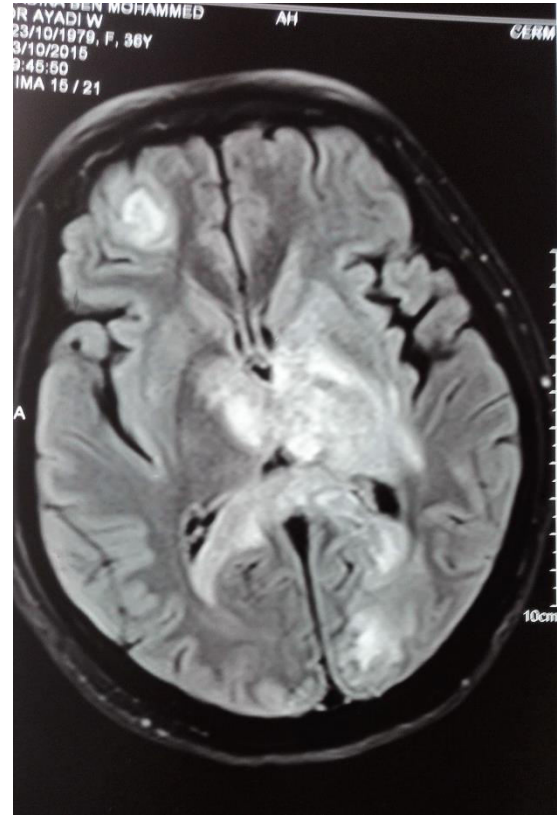
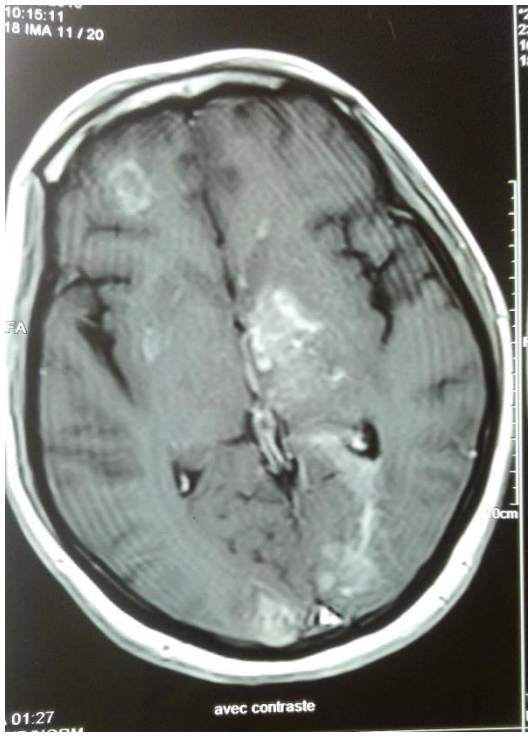
- ▶ Convulsion partielle
- ▶ Hémiplégie droite
- ▶ IRM cérébrale
 - ▶ multiples lésions
 - ▶ prenant le contraste de façon nodulaire et annulaire
 - ▶ sus et sous tentorielles



Enoncé

- ▶ Etat général altéré
- ▶ Température: 37°7
- ▶ Consciente (GCS 11/15: M6 VI E4)
- ▶ Hémiplégie droite spastique
- ▶ Pas d'hépatosplénomégalie
- ▶ Eupnéique
- ▶ Hémodynamique stable





Quels sont les diagnostics à évoquer en premier?



00

1. Abscès à pyogènes du cerveau
2. Toxoplasmose cérébrale inaugurale d'une infection VIH
3. Tuberculose cérébrale inaugurale d'une infection VIH
4. Lymphome cérébral inaugural d'une infection VIH
5. Métastase d'un primitif solide



Quels sont les diagnostics à évoquer en premier?

- | | | |
|----|---|----|
| 1. | Abcès à pyogènes du cerveau | 0% |
| 2. | Toxoplasmose cérébrale inaugurale d'une infection VIH | 0% |
| 3. | Tuberculose cérébrale inaugurale d'une infection VIH | 0% |
| 4. | Lymphome cérébral inaugural d'une infection VIH | 0% |
| 5. | Métastase d'un primitif solide | 0% |



Quels sont les diagnostics à évoquer en premier ?

1. Abscès à pyogènes du cerveau
2. Toxoplasmose cérébrale inaugurale d'une infection VIH
3. Tuberculose cérébrale inaugurale d'une infection VIH
4. Lymphome cérébral inaugural d'une infection VIH
5. Métastase d'un primitif solide



Tableau 1 Étiologie des abcès ou des lésions cérébrales chez le patient immunodéprimé (adapté de [31])

Type d'immunodépression	Parasites/champignons	Bactéries
Infection par le VIH	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Nocardia</i> <i>Listeria</i>
Neutropénie	<i>Aspergillus</i> <i>Mucorales</i> <i>Candida</i> <i>Scedosporium</i>	Bacilles Gram négatif aérobies
Transplanté d'organe	<i>Aspergillus</i> <i>Mucorales</i> <i>Scedosporium</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Candida</i>	<i>Nocardia</i> Bacilles Gram négatif aérobies <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Revue Médicale (2015) 27, 557-573
DOI 10.1007/s13546-015-1068-4

ARTICLE ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

DOSSIER

Toxoplasmose cérébrale

Cerebral Toxoplasmosis

E. Magalhaes · B. Mourvillier · M. Neuville · J.-F. Soubirou · G. Voiriot · R. Smonig · A. Radjou · L. Bouadma · M. Wolff · J.-F. Timsit · R. Sonneville

Quels sont les examens complémentaires à demander?



00

1. Sérologie VIH
2. Sérologie toxoplasmose
3. Ponction lombaire
4. IDR à la tuberculine
5. Biopsie stéréotaxique



Quels sont les examens complémentaires à demander?

- | | | |
|----|------------------------|----|
| 1. | Sérologie VIH | 0% |
| 2. | Sérologie toxoplasmose | 0% |
| 3. | Ponction lombaire | 0% |
| 4. | IDR à la tuberculine | 0% |
| 5. | Biopsie stéréotaxique | 0% |



Quels sont les examens complémentaires à demander?

1. Sérologie VIH
2. Sérologie toxoplasmose
3. Ponction lombaire
4. IDR à la tuberculine
5. Biopsie stéréotaxique



Résultats

- ▶ Sérologie VIH positive ELISA et WB
- ▶ Sérologie toxoplasmose
 - ▶ IgG 1646 UI/l (ELFA)
 - ▶ IgM négatifs
- ▶ IDR anergie cutanée
- ▶ Biopsie stéréotaxique refusée
- ▶ Que faut-il faire?
 - ▶ Rechercher des éléments en faveur de l'infection opportuniste
 - ▶ Démarrer un traitement double



Quel est le traitement de référence de la toxoplasmose?



00

1. Malocide 0,75-1 mg/kg/j + adiazine 75-100 mg/kg/j
2. Malocide 2 mg/kg/j + adiazine 50 mg/kg/j
3. Atovaquone + Clindamycine
4. Cotrimoxazole + Clindamycine
5. Clarithromycine + Atovaquone



Quel est le traitement de référence de la toxoplasmose?

1. Malocide 0,75-1 mg/kg/j + adiazine 75-100 mg/kg/j
2. Malocide 2 mg/kg/j + adiazine 50 mg/kg/j
3. Atovaquone + Clindamycine
4. Cotrimoxazole + Clindamycine
5. Clarithromycine + Atovaquone

0%

0%

0%

0%

0%



Quel est le traitement de référence de la toxoplasmose?

1. Malocide 0,75-1 mg/kg/j + adiazine 75-100 mg/kg/j
2. Malocide 2 mg/kg/j + adiazine 50 mg/kg/j
3. Atovaquone + Clindamycine
4. Cotrimoxazole + Clindamycine
5. Clarithromycine + Atovaquone



Quel est le traitement de référence de la tuberculose neuro-méningée



00

1. HRZE seul
2. HRZE + dexaméthasone 0,4 mg/kg/j
3. HRZE + solumédrol 0,4 mg/kg/j
4. HRZE + prednisone 2,5 mg/kg/j



Quel est le traitement de référence de la tuberculose neuro-méningée

- | | | |
|----|----------------------------------|----|
| 1. | HRZE seul | 0% |
| 2. | HRZE + dexaméthasone 0,4 mg/kg/j | 0% |
| 3. | HRZE + solumédrol 0,4 mg/kg/j | 0% |
| 4. | HRZE + prednisone 2,5 mg/kg/j | 0% |



Quel est le traitement de référence de la tuberculose neuro-méningée

1. HRZE seul
2. HRZE + dexaméthasone 0,4 mg/kg/j
3. HRZE + solumédrol 0,4 mg/kg/j
4. HRZE + prednisone 2,5 mg/kg/j



Enoncé

- ▶ **TDM thoraco-abdomino-pelvienne**
 - ▶ Condensation parenchymateuse des segments postérieurs des 2 lobes inférieurs
 - ▶ HSMG homogènes

- ▶ **1/11/2015 après l'IRM**
 - ▶ Ttt anti TB
 - ▶ HRZE 4 cp/jour + dexaméthasone 0,4 mg/kg/j
 - ▶ Ttt anti-toxoplasmose
 - ▶ Malocid 100 mg puis 50 mg/j
 - ▶ + sulfadiazine 4 g/j + a. folinique



Quel est le bilan minimal de l'infection VIH?



Enoncé

▶ I/I I/2015

- ▶ CVP 638.000/ml
- ▶ Génotype CRF02_AG sensible
- ▶ CD4 148 cellules/ μ l

▶ Sérologies

- ▶ VHC négative
- ▶ AgHBs négatif, anti HBc neg
- ▶ Leishmaniose négative
- ▶ Syphilis négative
- ▶ Immunité ancienne anti-CMV

▶ NFS 5.880/13,1/152.000

▶ ALAT 85 UI/l

▶ GGT 123

▶ CRP 5,4 mg/l

▶ EPP

- ▶ protéines 74 g/l
- ▶ alb 29,1 g/l
- ▶ gamma 24,2 g/l





La toxoplasmose cérébrale (TC) chez le sujet VIH

1. Due à la réactivation de kystes cérébraux dans la majorité des cas
2. Due à une primo-infection toxoplasmique dans la majorité des cas
3. Toujours associée à une toxoplasmose disséminée
4. Fait suite à une toxoplasmose disséminée



La toxoplasmose cérébrale (TC) chez le sujet VIH

1. Due à la réactivation de kystes cérébraux dans la majorité des cas | 0%
2. Due à une primo-infection toxoplasmique dans la majorité des cas | 0%
3. Toujours associée à une toxoplasmose disséminée | 0%
1. Fait suite à une toxoplasmose disséminée | 0%



La toxoplasmose cérébrale (TC) chez le sujet VIH

1. Due à la réactivation de kystes cérébraux dans la majorité des cas
2. Due à une primo-infection toxoplasmique dans la majorité des cas
3. Toujours associée à une toxoplasmose disséminée
4. Fait suite à une toxoplasmose disséminée



- *Toxoplasma gondii*: Protozoaire intracellulaire obligatoire

Ubiquitaire

Opportuniste

Chat: hôte définitif

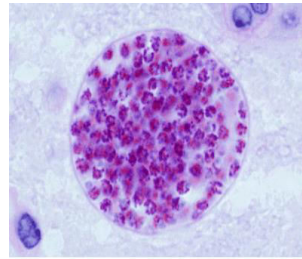
- Formes parasitaire:



Oocystes

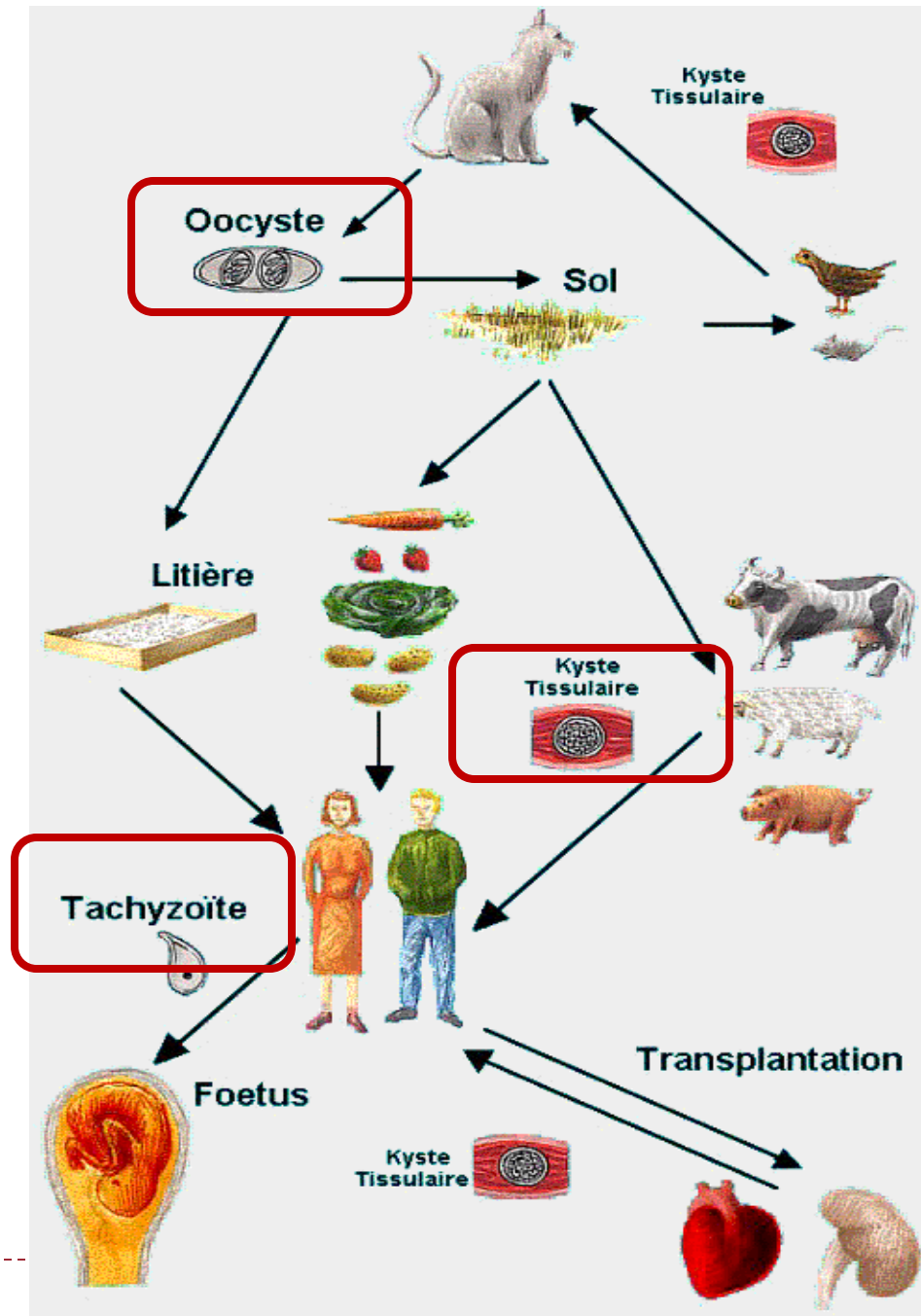


Tachyzoïtes



Kystes (Bradyzoïtes)

Immunité définitive

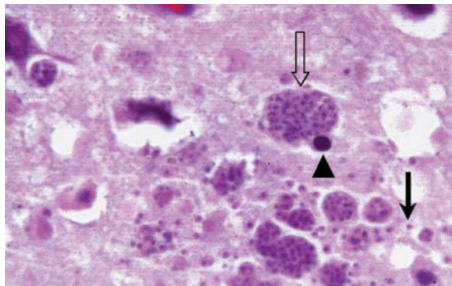


Sujets à risque

Femme enceinte

Sujet immunodéprimé:

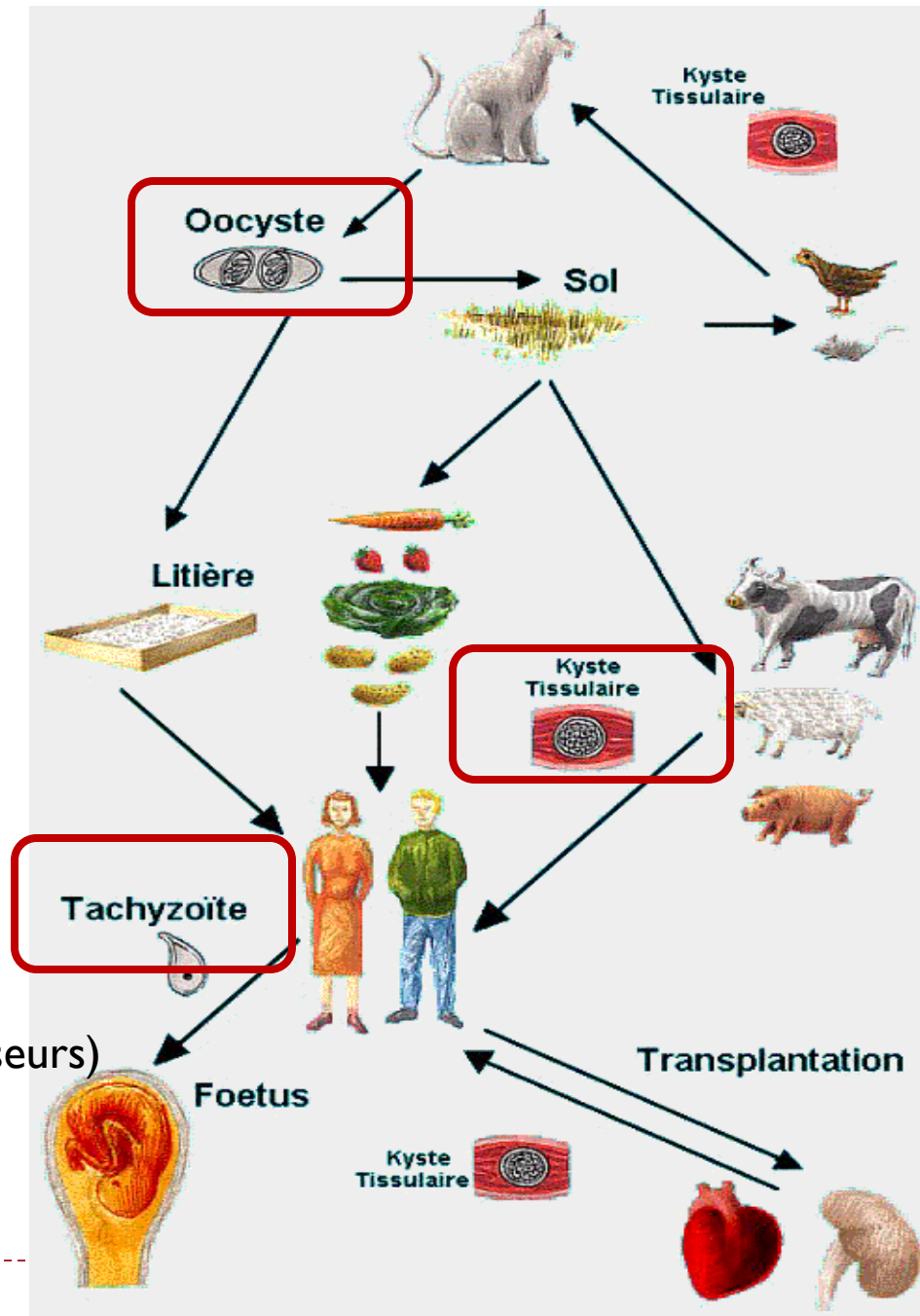
1. **VIH** → Réactivation de kystes latents



Autopsie: kystes rompus

2. **Allo-Greffés** → Primo-infection

3. **Hémopathie malignes (immunosuppresseurs)**





Bien que sa fréquence diminue en raison de la prophylaxie, elle reste la première cause d'infection opportuniste neurologique

00

20% des cas: la TC est la manifestation inaugurale du SIDA

20% risque de développer TC chez PVVIH non traité (20 – 25%)

20 % des cas de TC associe une atteinte disséminée

La diagnostic est présomptif, clinico-radiologique



Sérologie toxoplasmique

QUESTION

Une sérologie toxoplasmique négative élimine le diagnostic de la TC?

1. Vrai
 2. Faux
-



Bien que sa fréquence diminue en raison de la prophylaxie, elle reste la première cause d'infection opportuniste neurologique

20% des cas: la TC est la manifestation inaugurale du SIDA

20% risque de développer TC chez PVVIH non traité (20 – 25%)

20 % des cas de TC associe une atteinte disséminée

La diagnostic est présomptif, clinico-radiologique

—————> Sérologie toxoplasmique

QUESTION

Une sérologie toxoplasmique négative élimine le diagnostic de la TC?

1. Vrai | 0%

2. Faux | 0%



Bien que sa fréquence diminue en raison de la prophylaxie, elle reste la première cause d'infection opportuniste neurologique

20% des cas: la TC est la manifestation inaugurale du SIDA

20% risque de développer TC chez PVVIH non traité (20 – 25%)

20 % des cas de TC associe une atteinte disséminée

La diagnostic est présomptif, clinico-radiologique

—————→ Sérologie toxoplasmique

QUESTION

Une sérologie toxoplasmique négative élimine le diagnostic de la TC?

1. Vrai
2. Faux



Place de la sérologie anti-toxoplasmique

- ▶ Une sérologie *T. gondii* positive en IgG (sérum)
 - ▶ est un élément important du diagnostic
 - ▶ 90% des TC / Titres élevés d'anti-*T. gondii* IgG
 - ▶ Dans le cas contraire, l'infection peu probable, reste possible
 - ▶ La VPN d'une sérologie négative est élevée > 95%

- ▶ Diagnostic présomptif
 - Clinique
 - Image Rx
 - Sérologie positive
 - CD4 < 100/ μ l

Comment confirmer le diagnostic biologique de la TC?



00

1. Examen anatomo-pathologique d'une biopsie cérébrale
2. PCR sur biopsie cérébrale
3. Sérologie toxoplasmique sur LCR
4. PCR sur LCR
5. PCR sur sang périphérique



Comment confirmer le diagnostic biologique de la TC?

1. Examen anatomo-pathologique d'une biopsie cérébrale
2. PCR sur biopsie cérébrale
3. Sérologie toxoplasmique sur LCR
4. PCR sur LCR
5. PCR sur sang périphérique

0%

0%

0%

0%

0%



Comment confirmer le diagnostic biologique de la TC?

1. Examen anatomo-pathologique d'une biopsie cérébrale
2. PCR sur biopsie cérébrale
3. Sérologie toxoplasmique sur LCR
4. PCR sur LCR
5. PCR sur sang périphérique



Place de la biopsie cérébrale stéréotaxique

Se discute

- Avant traitement si lésion unique
- Si absence de réponse après 2 à 3 semaines de traitement



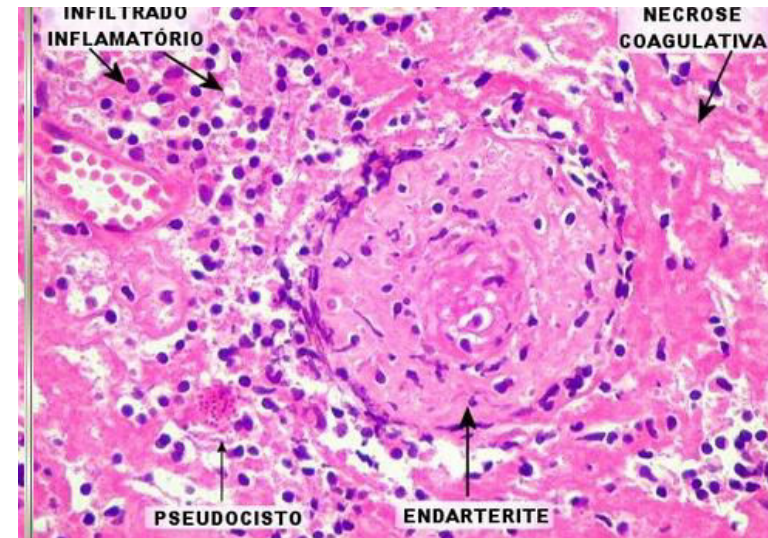
Indiquée si sérologie toxoplasmique négative

1. Examen anatomopathologique (MGG, HE)

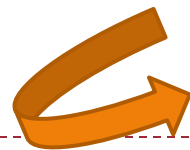
Nécrose centrale

Zone périphérique hyperhémique Inflammatoire,
Infiltrat péri-vasculaire de lymphocytes,
plasmocytes et PNN

Vascularite avec nécrose fibrinoïde des petites artères



2. PCR



CONFIRMATION



Anticorps anti-toxoplasmiques sur LCR

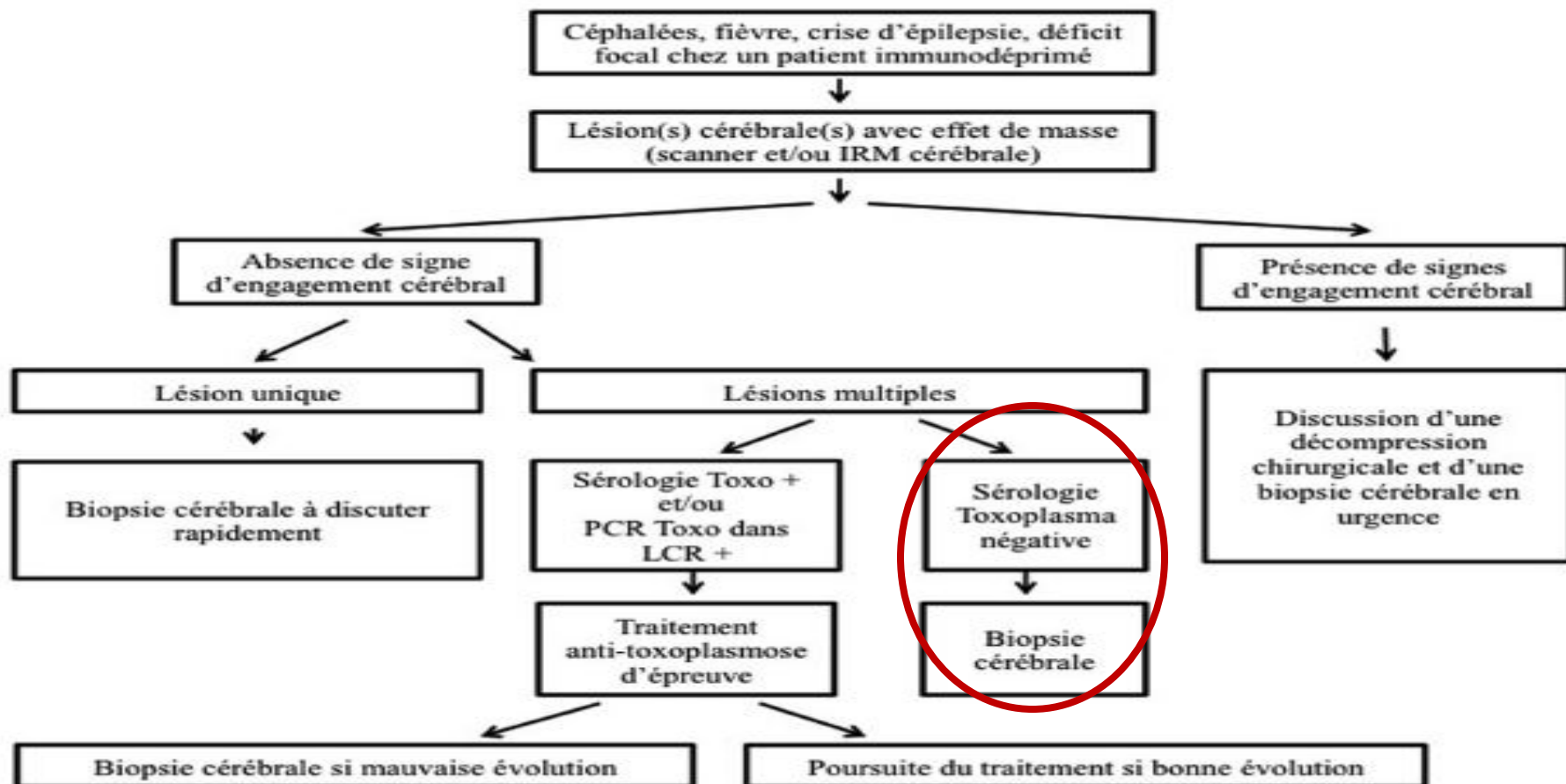
~ 50% des patients atteints d'encéphalite focale causée par *T. gondii* ont des anticorps spécifiques dans le LCR

Cependant,

Un passage d'anticorps du sérum au LCR possible après rupture de la BHM due à autres types d'infections

La production d'anticorps dans le LCR si TC focalisée dépend de la proximité de la lésion essentiellement parenchymateuse des méninges

Critères diagnostiques proposés par le « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC)



► **CAT devant un syndrome focal avec effet de masse chez un VIH**

L'analyse cyto-chimique du LCR peut montrer en cas de TC



00

1. Une formule leucocytaire normale
2. Une formule à prédominance lymphocytaire
3. Une hypo-glycorrhachie
4. Une normo-proteinorachie
5. Une hyper-proteinorachie



L'analyse cyto-chimique du LCR peut montrer en cas de TC

1.	Une formule leucocytaire normale	0%
2.	Une formule à prédominance lymphocytaire	0%
3.	Une hypo-glycorrachie	0%
4.	Une normo-proteinorachie	0%
5.	Une hyper-proteinorachie	0%



L'analyse cyto-chimique du LCR peut montrer en cas de TC

1. Une formule leucocytaire normale
2. Une formule à prédominance lymphocytaire
3. Une hypo-glycorrachie
4. Une normo-proteinorachie
5. Une hyper-proteinorachie



PCR sur LCR

Spécificité 100 %

Sensibilité de 50 à 86 % si elle est réalisée moins de sept jours après l'initiation du traitement

LCR: rarement pratiqué

- Examen direct
- Recherche d'anticorps
- Examen cyto-chimique

ET



RESEARCH ARTICLE

Performance Testing of PCR Assay in Blood Samples for the Diagnosis of Toxoplasmic Encephalitis in AIDS Patients from the French Departments of America and Genetic Diversity of *Toxoplasma gondii*: A Prospective and Multicentric Study

Daniel Ajzenberg^{1*}, Isabelle Lamaury², Magalie Demar³, Cyrille Vautrin^{4a}, André Cabié⁵, Stéphane Simon³, Muriel Nicolas⁶, Nicole Desbois-Nogard⁷, Rachida Boukhari⁸, Homayoun Riahi⁹, Marie-Laure Dardé¹, Patrice Massip¹⁰, Michel Dupon¹¹, Pierre-Marie Preux¹², Anaïs Labrunie¹², Marie-Paule Boncoeur¹³



PCR en temps réel, 36 cas de TC confirmés
Sp 100% Sb 25%

La sensibilité à la PCR/ sang augmentait

- CD4 < 25/μl
- Glasgow < 9

La sensibilité de cet examen dépend aussi de

- L'origine géographique des patients
- Les souches de *T. gondii* en cause



Sensibilité de la PCR sur sang périphérique dans la TC

- ▶ En Europe: 24%
- ▶ En Amérique Sud/tropicale
 - ▶ 1.2% Nord-Est du Brésil
 - ▶ 18.8% Colombie
 - ▶ 80.0% Sud-est du Brésil
- ▶ La sensibilité est Fonction de
 - ▶ La technique de PCR utilisée++
 - ▶ La quantité de sang prélevée
 - ▶ Date du prélèvement: avant ou après ttt
- ▶ Spécificité $\geq 95\%$



Early Detection of *Toxoplasma* Infection by Molecular Monitoring of *Toxoplasma gondii* in Peripheral Blood Samples after Allogeneic Stem Cell Transplantation

Rodrigo Martino,¹ Stéphane Bretagne,³ Hermann Einsele,⁵ Johan Maertens,⁹ Andrew J. Ullmann,⁷ Rocío Parody,¹ Ulrike Schumacher,⁶ Cécile Pautas,⁴ Koen Theunissen,⁹ Christine Schindel,⁸ Carmen Muñoz,² Nuria Margall,² and Catherine Cordonnier,⁴ for the Infectious Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation

Dans une étude (2013) portant sur 38 cas de toxoplasmose disséminée chez des patients principalement allogreffés de moelle (58%) ou transplantés d'organes solides (10%), dont certains avaient une atteinte cérébrale, la PCR sur sang était positive dans 100 % des cas lorsqu'elle était réalisée.

La pratique d'une PCR en temps réel sur sang périphériques après allogreffe de CS

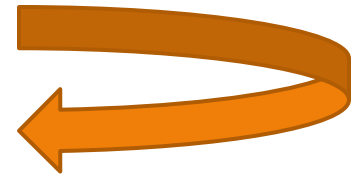
Orienté la mise sous traitement préventive de la toxoplasmose:

Éviter la mortalité due à la toxoplasmose dans 80% des cas

Importance of high IgG anti-*Toxoplasma gondii* titers and PCR detection of *T. gondii* DNA in peripheral blood samples for the diagnosis of AIDS-related cerebral toxoplasmosis: a case-control study

IFI et PCR conventionnelle sur sang

69 VIH avec TC présumptive



Une association entre la présence des taux élevés d'IgG et une PCR positive dans le sang et une ET présumptif/VIH



Tableau 2 Critères diagnostiques du CDC de la toxoplasmose cérébrale chez le patient infecté par le VIH

Toxoplasmose probable	Sérologie <i>Toxoplasma gondii</i> positive en IgG Taux de CD4 < 200/mm ³ Tableau clinico-radiologique compatible Réponse au traitement d'épreuve (14 jours)
Toxoplasmose définie	Biopsie cérébrale avec mise en évidence de <i>Toxoplasma gondii</i> PCR positive dans le sang ou le LCR

Réanimation (2015) 24:337-343
DOI 10.1007/s13546-015-1068-4

ARTICLE ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

DOSSIER

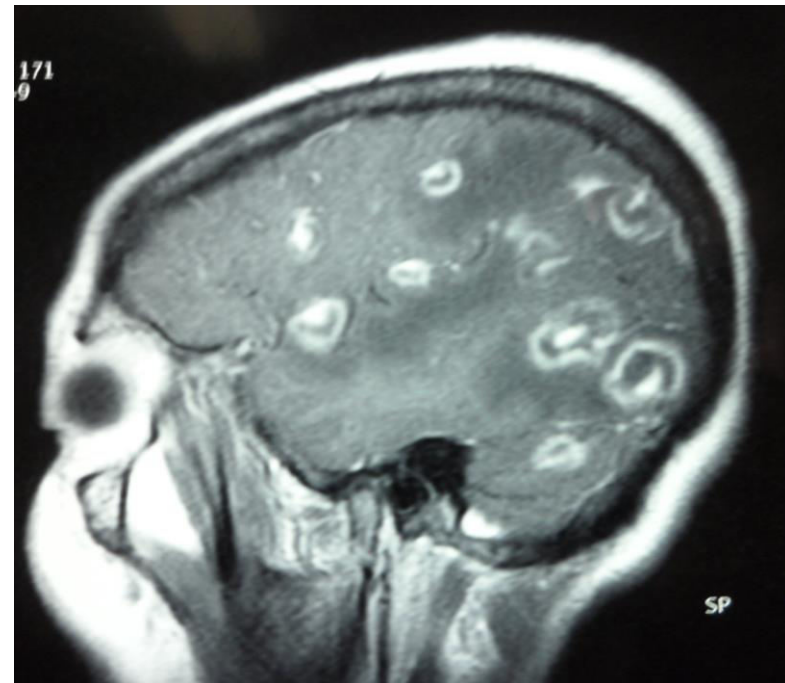
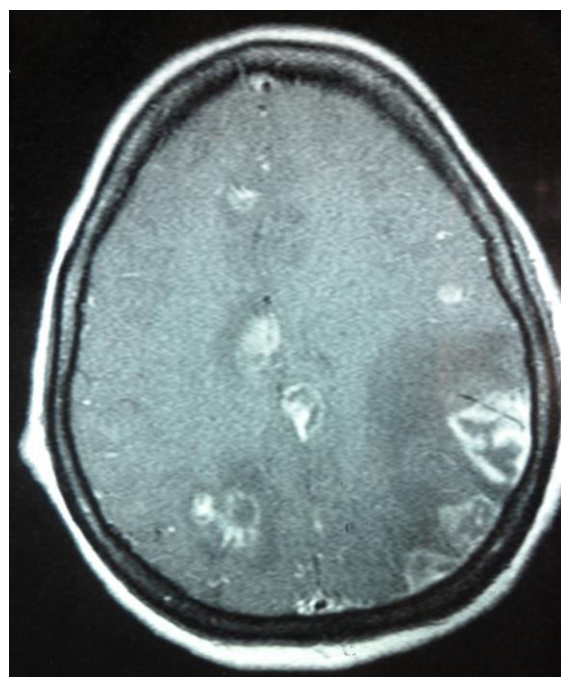
Toxoplasmose cérébrale

Cerebral Toxoplasmosis

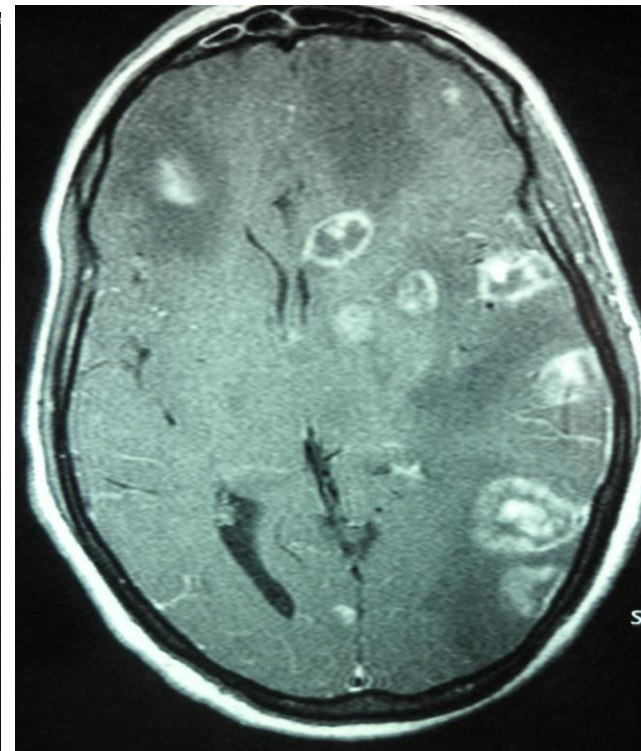
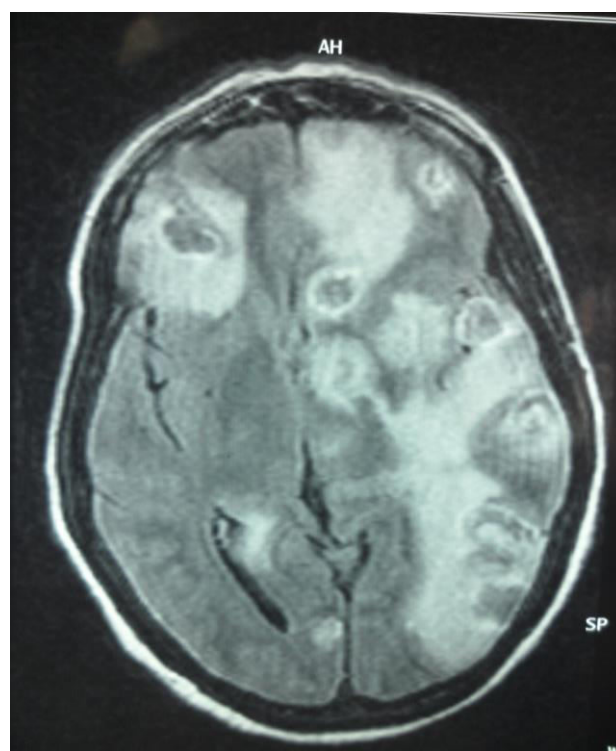
E. Magalhaes · B. Mourvillier · M. Neuville · J.-F. Soubirou · G. Voiriot · R. Smonig · A. Radjou · L. Bouadma · M. Wolff · J.-F. Timsit · R. Sonnevile



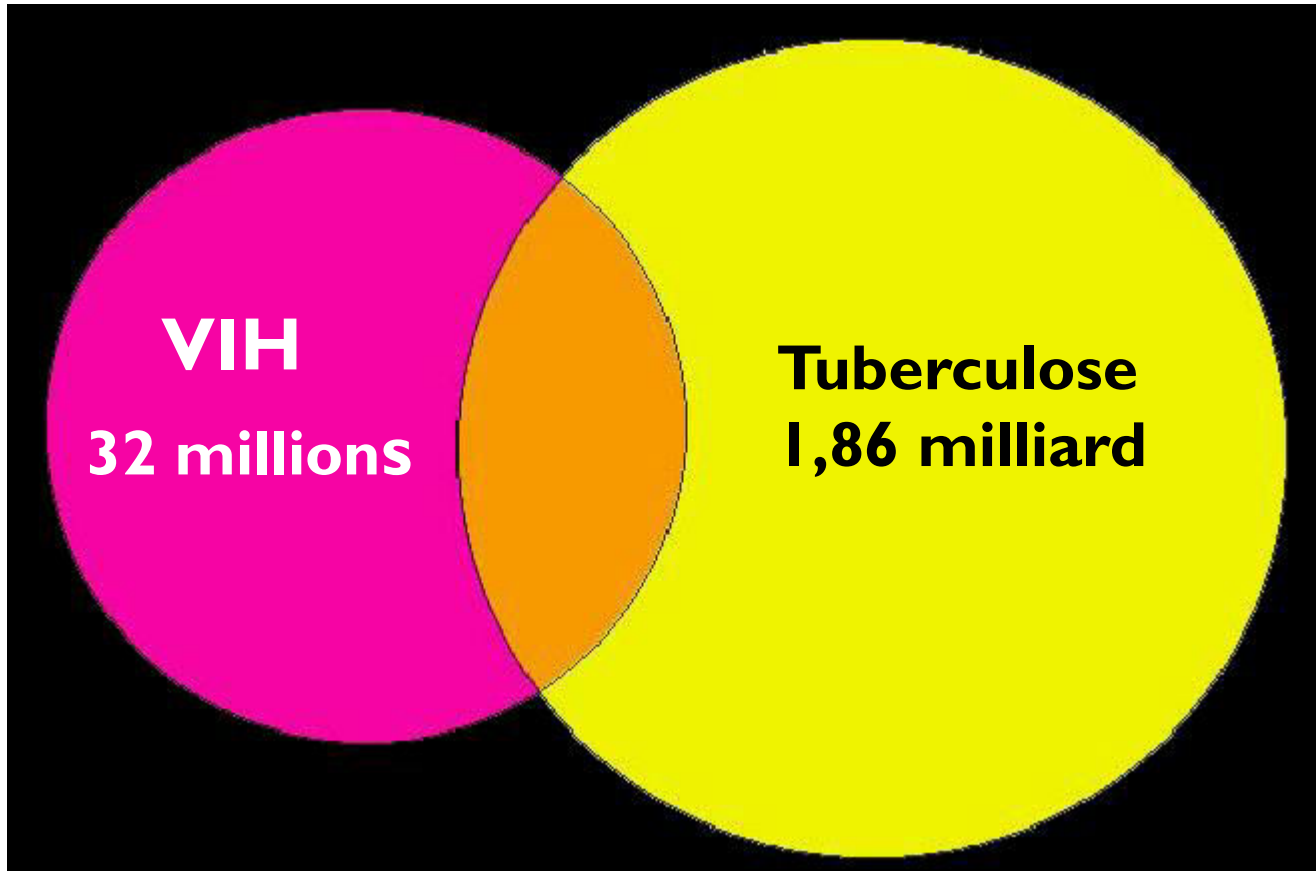
Images typiques



Images typiques



Passons à la tuberculose....





Quel(s) prélèvement(s) proposez-vous?

1. LCR
2. Hémoculture
3. Biopsie stéréotaxique
4. Sang périphérique pour sérologie « tuberculose »
5. Crachats



Quel(s) prélèvement(s) proposez-vous?

1.	LCR	0%
2.	Hémoculture	0%
3.	Biopsie stéréotaxique	0%
4.	Sang périphérique pour sérologie « tuberculose »	0%
5.	Crachats	0%



Quel(s) prélèvement(s) proposez-vous?

1. **LCR** (Culture positive dans 7 à 40% des cas)
2. **Hémoculture** (oui si tuberculose miliaire)
3. **Biopsie stéréotaxique** (risque de dissémination: 28%)
4. Sang périphérique pour sérologie « tuberculose »
5. **Crachats** (BK tubage ou crachats positifs 48% des cas)



Bilan biologique: Quelles sont les propositions justes en faveur de TBC?



00

1. Normoleucocytose
2. Hyponatrémie
3. Hyperchlorurémie
4. Hypoprotéïnorachie
5. Hypoglucorachie



Bilan biologique: Quelles sont les propositions justes en faveur de TBC?

1.	Normoleucocytose	0%
2.	Hyponatrémie	0%
3.	Hyperchlorurémie	0%
4.	Hypoprotéïnorachie	0%
5.	Hypoglucorachie	0%



Bilan biologique: Quelles sont les propositions justes en faveur de TBC?

1. Normoleucocytose
2. Hyponatrémie
3. Hyperchlorurémie
4. Hypoprotéïnorachie
5. Hypoglucorachie



Données théoriques du LCR, sérum

▶ Aspect macroscopique

- ▶ clair hypertendu
- ▶ trouble si R° inflammatoire importante

▶ Cytologie

- ▶ 100 à 500 EB /mm³
- ▶ Chez VIH peut être < 50
- ▶ prédominance lymphocytaire

▶ Protéïnorachie

- ▶ > 1g/l modéré chez le VIH et peut être normale

▶ Hypoglycorachie capitale

▶ Hypochlorurachie

▶ Hyponatrémie

- ▶ corrélation entre la baisse du sodium plasmatique et celle du chlore dans le LCR
- ▶ Sécrétion inappropriée d'ADH





L'IDR à la tuberculine

1. Mesure l'immunité cellulaire vis à vis de *Mycobacterium tuberculosis*
 2. Est absolument spécifique de *Mycobacterium tuberculosis*
 3. Est positive chez tous les sujets vaccinés par le BCG
 4. Est positive si elle est lue à 48 h et induration > 12 mm
 5. Est très utile dans le diagnostic de la maladie TB
 6. Peut être négative au stade SIDA, malgré TB maladie
-



L'IDR à la tuberculine

1. Mesure l'immunité cellulaire vis à vis de *Mycobacterium tuberculosis* 0%
2. Est absolument spécifique de *Mycobacterium tuberculosis* 0%
3. Est positive chez tous les sujets vaccinés par le BCG 0%
4. Est positive si elle est lue à 48 h et induration > 12 mm 0%
5. Est très utile dans le diagnostic de la maladie TB 0%
6. Peut être négative au stade SIDA, malgré TB maladie 0%



L'IDR à la tuberculine

1. Mesure l'immunité cellulaire vis à vis de *Mycobacterium tuberculosis*
2. Est absolument spécifique de *Mycobacterium tuberculosis*
3. Est positive chez tous les sujets vaccinés par le BCG
4. Est positive si elle est lue à 48 h et induration > 12 mm
5. Est très utile dans le diagnostic de la maladie TB
6. Peut être négative au stade SIDA, malgré TB maladie



Quantiféron ou INF gamma

- ▶ Diagnostic des **infections tuberculeuses latentes (ITL)**
- ▶ Pas de place actuellement dans les pays à forte incidence de tuberculose maladie qui ne prennent pas en compte les ITL
- ▶ Peu performants chez l'enfant avec un bas taux de positivité et un taux élevé de résultats indéterminés



Parmi les propositions suivantes lesquelles sont justes? L'examen direct du BK...



00

1. Est basé sur une coloration au bleu de méthylène
2. A partir du LCR, il signe le diagnostic dans 80% des cas
3. Est basé sur la coloration à l'auramine
4. N'a pas d'intérêt chez le PVVIH
5. Est spécifique de *M. tuberculosis*



Parmi les propositions suivantes lesquelles sont justes? L'examen direct du BK...

1. Est basé sur une coloration au bleu de méthylène
| 0%
2. A partir du LCR, il signe le diagnostic dans 80% des cas
| 0%
3. Est basé sur la coloration à l'auramine
| 0%
4. N'a pas d'intérêt chez le PVVIH
| 0%
5. Est spécifique de *M. tuberculosis*
| 0%



Parmi les propositions suivantes lesquelles sont justes? L'examen direct du BK...

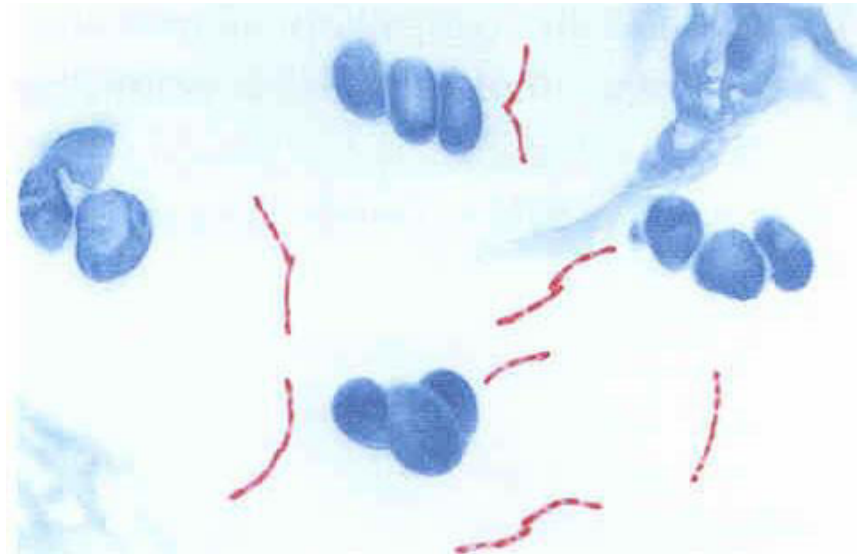
1. Est basé sur une coloration au bleu de méthylène
2. A partir du LCR, il signe le diagnostic dans 80% des cas
3. Est basé sur la coloration à l'auramine
4. N'a pas d'intérêt chez le PVVIH
5. Est spécifique de *M. tuberculosis*



Examen direct

Coloration Ziehl Neelsen

- ▶ Technique de référence
- ▶ Microscope optique
- ▶ Résultat 15-20 min



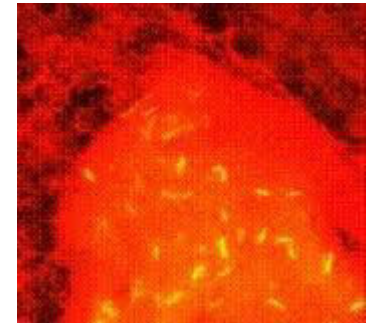
Examen direct

▶ Microscope à fluorescence


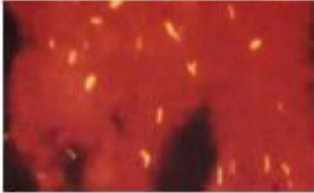
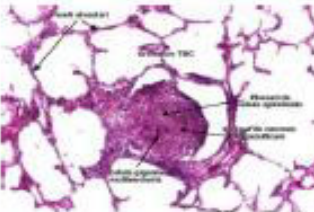

- ▶ Coloration l'auramine et dugommier
- ▶ Lecture 5 min
- ▶ Sensibilité >10% Ziehl-Neelsen

▶ Microscope à fluorescence LED

- ▶ Remplacement lampe à mercure par lampe LED
- ▶ Moins couteux, possibilité d'utilisation de piles
- ▶ Pas de chambre noire, demi vie de la lampe plus longue
- ▶ sensibilité et spécificité respectivement de 84% et 97% (sensibilité >5% microscopie fluorescence conventionnelle)



Récapitulation

	CD4 < 200/μl		CD4 > 200/μl
IDR POSITIVE	30 %		50 %
<ul style="list-style-type: none"> > 5 mm sans BCG > 10 mm avec BCG 			
Examen direct expect +	56-60 %		50-58 %
Examen direct biopsie +	60-65 %		50-56 %
Granulomes à la biopsie	60-75 %		67-100 %
Mycobactériémie	20- 49 %		0-7 %

> 50% d'examens directs négatifs à un stade avancé

Mugusi 2006, Lawson Sc J I D 2008, Bruchfeld Sc J I D 2002

Parmi ces propositions, lesquelles sont exactes? La culture de *Mycobacterium tuberculosis* est réalisée sur



00

1. Milieu solide
2. Gélose au sang enrichie
3. Bouillon cœur cerveau
4. Milieu liquide
5. Milieu coletsos



Parmi ces propositions, lesquelles sont exactes? La culture de *Mycobacterium tuberculosis* est réalisée sur

- | | |
|----------------------------|----|
| 1. Milieu solide | 0% |
| 2. Gélose au sang enrichie | 0% |
| 3. Bouillon cœur cerveau | 0% |
| 4. Milieu liquide | 0% |
| 5. Milieu coletsos | 0% |



La culture de *Mycobacterium tuberculosis* est réalisée sur

1. Milieu solide
2. Gélose au sang enrichie
3. Bouillon cœur cerveau
4. Milieu liquide
5. Milieu coletsos



Culture sur milieux solides

- ▶ Les milieux solides sélectifs à l'oeuf coagulé
 - ▶ de **Loewenstein-Jensen** et
 - ▶ de Coletsos (mycobactéries exigeantes *bovis/africanum*)
- ▶ Les colonies
 - ▶ sont **rugueuses** de couleur **chamois**
 - ▶ apparaissant sous l'aspect de "**verrue**" ou de "**chou-fleur**"
 - ▶ en **3 semaines** environ après incubation à **37°C**
 - ▶ En 6 semaines pour *M. africanum* et *M. bovis*
- ▶ Sensibilité **40 à 60%**



Culture sur milieux liquides

Méthode *Mycobacterium* growth indicator tube (MGIT): technique manuelle et automatisable (Bactec 960 TB)



Méthode BacT/Alert: technique automatisée



Méthode Versa TREK (TREK diagnostic system)



Culture

Milieux	BAAR+	BAAR-
Milieux solides	14-21 j	21-42 j
Milieux liquides	5-10	10-28

- ▶ Détection **plus sensible** et **automatisée**



Combiner les 2 types de milieux



Confirmation diagnostique de la Tb

	Avantages	Inconvénients
Microscopie ED	Simple Rapide Peu couteuse	Se (45%) non Sp (BAAR?)
Culture (solide) (Lowenstein)	Se (60-90%) Sp (100%)	Lenteur (2 mois)
Culture (liquide) Bactec	Réduction du délai	Cout élevé
Test cutané IDR	Simple Rapide	Apport limité Négatif (30-75%)
Quantiféron Elispot	Ag spécifique Sp 189-100%	Apport limité Faux négatif (ID)

Le diagnostic par biologie moléculaire de la méningite tuberculeuse



00

1. N'est d'aucun apport chez les sujets VIH
2. Est réalisé par PCR temps réel
3. Permet de rattraper des résultats faux négatifs par examen direct
4. Permet le diagnostic de l'espèce *tuberculosis* uniquement
5. Présente une excellente valeur prédictive négative pour les prélèvements extra-pulmonaires



Le diagnostic par biologie moléculaire de la méningite tuberculeuse

1. N'est d'aucun apport chez les sujets VIH | 0%
2. Est réalisé par PCR temps réel | 0%
3. Permet de rattraper des résultats faux négatifs par examen direct | 0%
4. Permet le diagnostic de l'espèce *tuberculosis* uniquement | 0%
5. Présente une excellente valeur prédictive négative pour les prélèvements extra-pulmonaires | 0%



Le diagnostic par biologie moléculaire de la méningite tuberculeuse

1. N'est d'aucun apport chez les sujets VIH
2. Est réalisé par PCR temps réel
3. Permet de rattraper des résultats faux négatifs par examen direct
4. Permet le diagnostic de l'espèce *tuberculosis* uniquement
5. Présente une excellente valeur prédictive négative pour les prélèvements extra-pulmonaires



Les techniques de biologie moléculaire

- ▶ **PCR** par amplification de l'ARN 16S
 - ▶ Amplification d'une séquence d'ARN ribosomal via un intermédiaire ADN
- ▶ **Le test d'amplification Amplicore (Roche)**
 - ▶ Amplification par une Taq polymérase de l'ADN codant une partie spécifique de l'ARNr 16S
- ▶ **Mise en évidence des mycobactéries**
 - ▶ du complexe *tuberculosis*
 - ▶ soit *Mycobacterium avium* intracellulaire



Les techniques de biologie moléculaire

- ▶ **Le test AMTD (tm) Gen Probe (Biomerieux)**
 - ▶ Amplification d'une cible de l'ARN ribosomal par une reverse transcriptase
- ▶ **Le test d'amplification génique par la méthode LCxg (Abbott)**
 - ▶ Fait intervenir **4 sondes oligo-nucléotidiques** qui reconnaissent une **séquence cible de l'ADN** des mycobactéries du complexe *tuberculosis*
 - ▶ Dans un premier temps, une **DNA polymérase** thermostable comble les espaces entre les amorces,
 - ▶ Ensuite une **ligase** thermostable réunit les fragments les uns aux autres



Les techniques de biologie moléculaire

PCR

- ▶ rapide et précoce 24H
- ▶ Faux positifs: bactéries non viables
- ▶ Si négatif n'exclut pas le diagnostic surtout si LCR < 1 ml
- ▶ Cout élevé
- ▶ Sensibilité 60% spécificité 90%



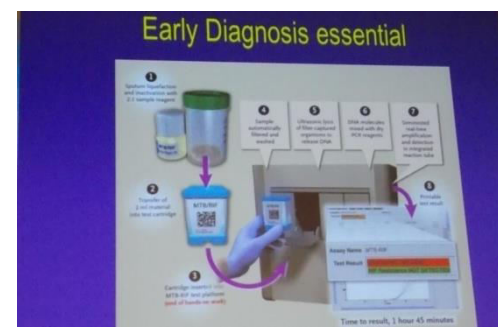
PCR temps réel

- ▶ LAMP test (*Loop mediated isothermal amplification test*) des PCR en temps réel
- ▶ La technique Cobas Taqman (Roche Diagnostics, Meylan, France)
 - ▶ PCR temps réel évaluée par plusieurs équipes
 - ▶ Possède une sensibilité variable selon qu'il s'agisse d'échantillons à microscopie positive (97,8%) ou négative (70 à 77,3%)



▶ Xpert MTB/RF ®

- ▶ PCR Multiplex temps réel, automatisée :
- ▶ Détection du complexe *tuberculosis*
- ▶ Détection de la résistance à la rifampicine = MDR
- ▶ Résultat en 2H (versus 3 mois ATB classique)
- ▶ Sensibilité: 98% - spécificité: 100%



▶ LPA: GenoType MTBDR

- ▶ plus détection des MDR (RIF et INH)
- ▶ RIF: Sensibilité: 98,1% Spécificité: 98,7%
- ▶ INH: Sensibilité: 84,3% Spécificité: 99,5%

▶ MTBDR sl

- ▶ détection des XDR: OFL,
- ▶ Kana et EMB
- ▶ Résultat en 24H
- ▶ Utilisation directe / échantillons

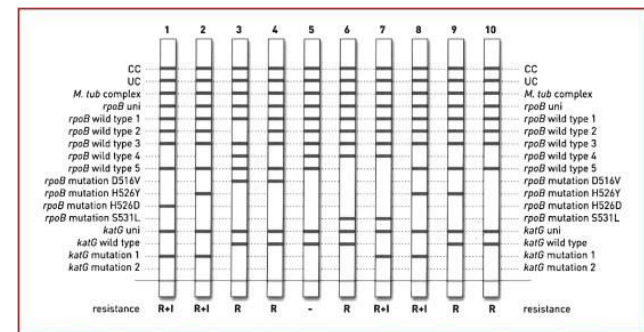


TABLE 1: Laboratory diagnostic methods for tuberculous meningitis

Diagnosis method		Time	Sensitivity	Specificity	Reference
I. Microbiological analysis	Culture	2 - 8 weeks	40 - 60%		17
	Smear	1-2 days	10 - 60%		17
II. Molecular analysis	PCR	1-2 days	31 - 100%	66 - 100%	3
	IS6110	1-2 days	32 - 100%	38 - 100%	33, 35-45
	MPB64 gene	1-2 days	53 - 100%	85 - 100%	33, 47-57
	Multi-plex PCR:				
	Protein b, MPB64, IS6110	1-2 days	94.4%	100%	18
	Nested PCR	1-2 days	90 - 100%	90-100%	38, 49, 54
	Wide-Range Quantitative Nested Real-Time PCR (WR-QNRT-PCR)	1-2 days	95.8%	100%	57
	GeneXpert MTB/RIF	1-2 days	96 -100% (smear +) 37 - 90% (Smear -)	98 - 100%	67-71
III. Biochemical analysis	<i>M. tuberculosis</i> antigen detection	1-2 days	35 - 95%	95 - 100%	2
	Adenosine deaminase (ADA)	1-2 days	60 - 90%	80-90%	17
	Tuberculostearic acid (TSA)	1-2 days	80 - 100%		80-83



Gene Xpert

- ▶ La recherche du complexe *tuberculosis* sur les prélèvements extra-pulmonaires à l'aide du GeneXpert MTB/RIF présente
 - ▶ une sensibilité de 77,3%
 - ▶ une spécificité de 98,2%
- ▶ Selon Hillemann et al, ce système permet une meilleure détection au niveau des urines et des selles par rapport aux ganglions
 - ▶ 100% de sensibilité pour les urines et les selles
 - ▶ versus 69% pour les tissus





Disponible en ligne sur
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

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



REVUE GÉNÉRALE

Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose



New diagnosis methods of tuberculosis

L. Slim-Saidi^{a,*}, E. Mehiri-Zeghal^a, A. Ghariani^a,
 F. Tritar^b

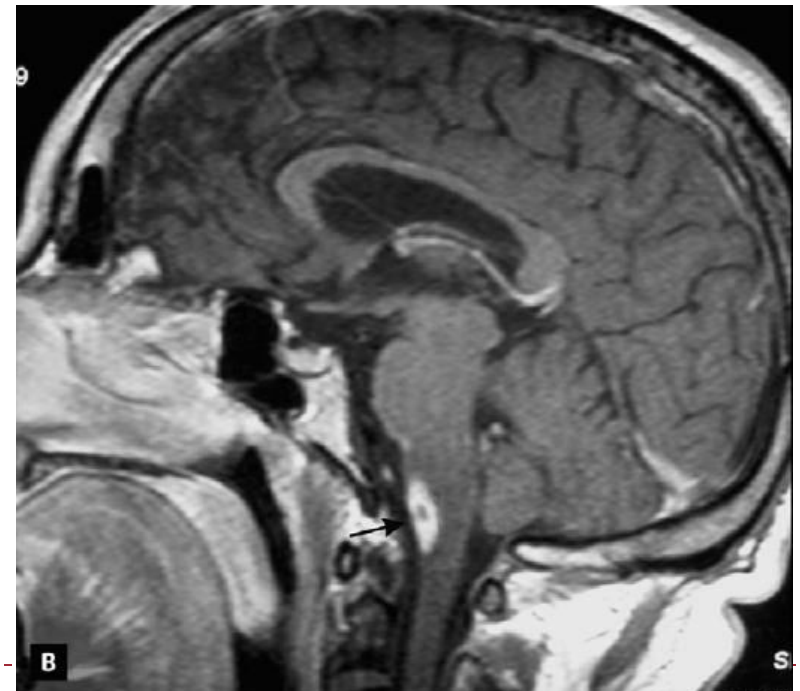
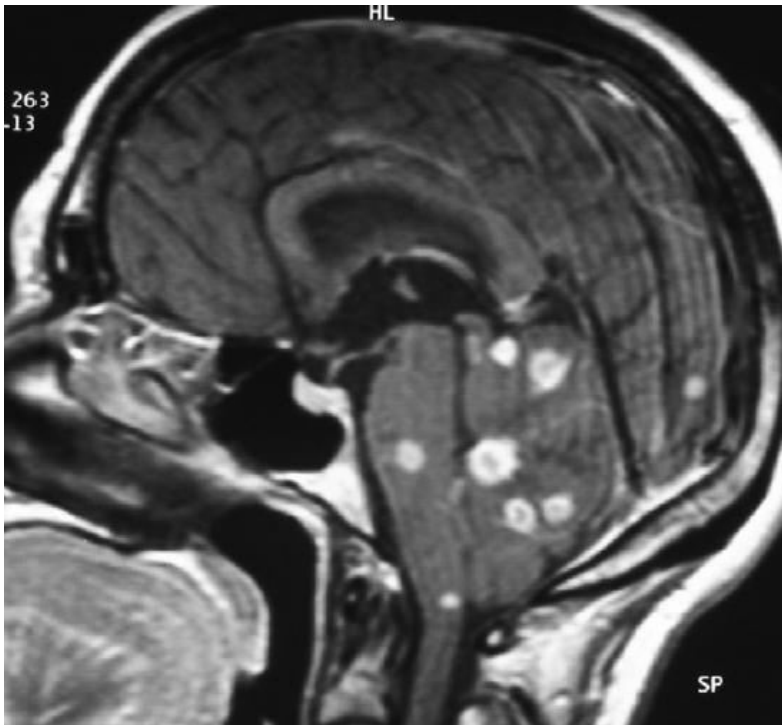
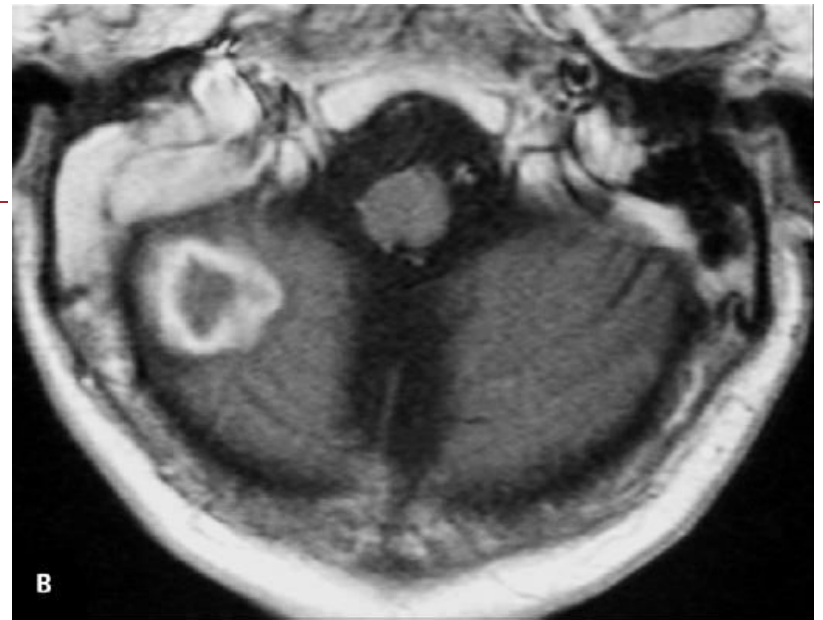
^a Laboratoire national de référence des mycobactéries, laboratoire de bactériologie, hôpital A. Mami de pneumologie, 2080 Ariana, Tunisie

^b Service de pneumologie, hôpital A. Mami, 2080 Ariana, Tunisie

Tableau 3 Performance du diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire par le GeneXpert MTB/RIF.

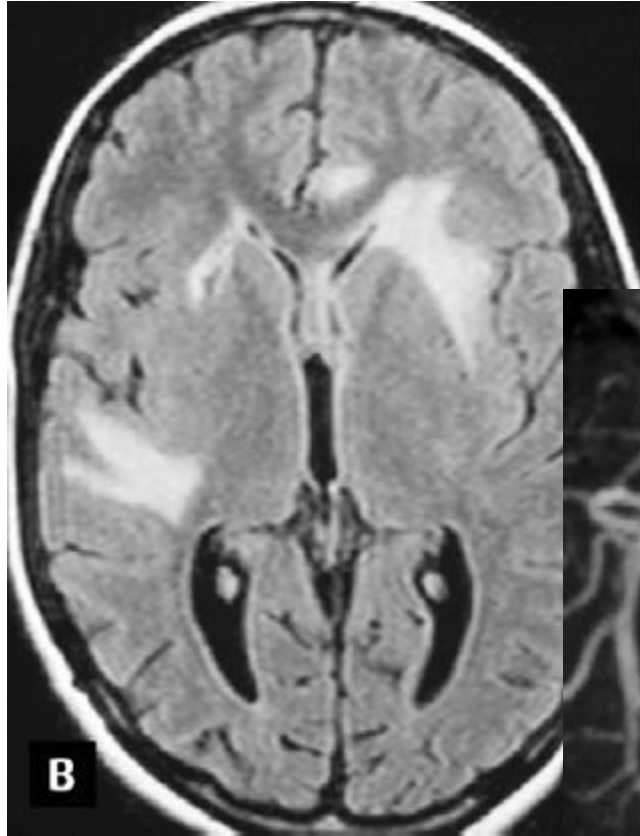
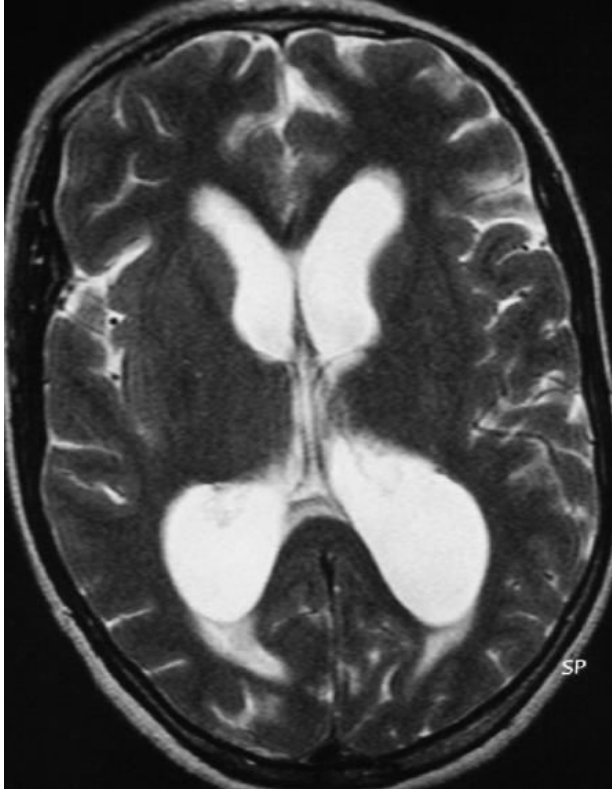
Références	Échantillons testés	Nombre	Sensibilité Xpert MTB/RIF (%)	Spécificité Xpert MTB/RIF (%)
Tortoli et al., 2012 [46]	Biopsies, liquides pleuraux, tubages gastriques, pus, LCR, urines, liquides péritonéaux, synoviaux et péricardiques	1476	81,3	99,8
Causse et al., 2011 [47]	Biopsies, LCR, tubages gastriques, LP et pus	340	95,1	100
Hillemann et al., 2011 [45]	Tissus, tubages gastriques et urines	521	77,3	98,2

Et la radiologie?



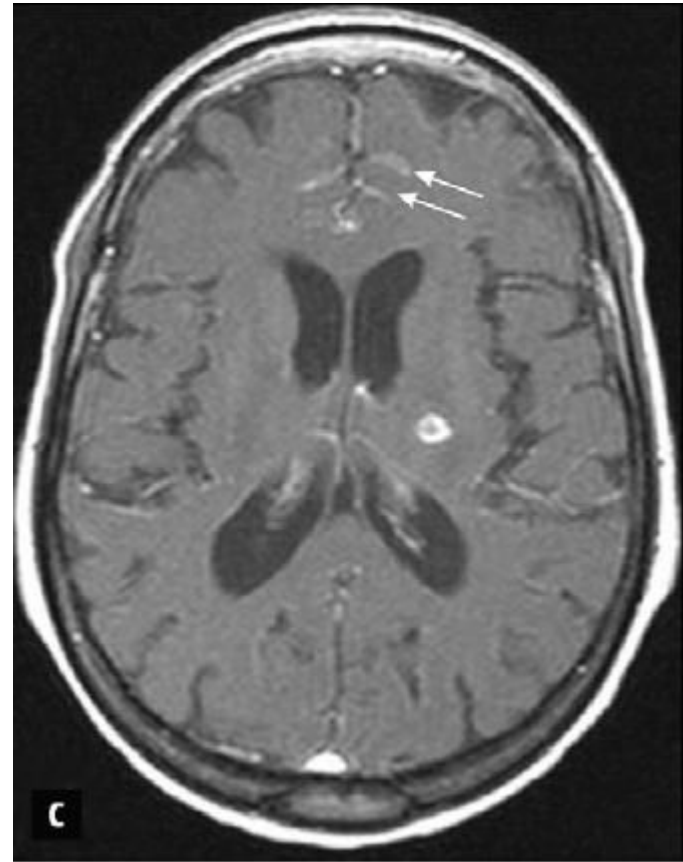
Tuberculome et abcès





Hydrocéphalie, infarctus,
vascularite





Tuberculome, pachyméningite



Evolution

- ▶ Amélioration progressive
 - ▶ Localise la douleur
 - ▶ Suit du regard, ne regarde pas sa lésion
 - ▶ Obéit aux ordres simples J8

- ▶ 16/11/2015 (j16)
 - ▶ Tonus axial normal
 - ▶ Régression partielle hémiplégie
 - ▶ Pas de fausses routes



Comment évaluer l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique?



00

1. IRM à J15 de traitement
2. TDM à J15 de traitement
3. IRM à 6 semaines
4. Titre des Ac type IgG
5. PCR dans le sang périphérique



Comment évaluer l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique?

1. IRM à J15 de traitement 0%
2. TDM à J15 de traitement 0%
3. IRM à 6 semaines 0%
4. Titre des Ac type IgG 0%
5. PCR dans le sang périphérique 0%



Comment évaluer l'efficacité du traitement anti-toxoplasmique?

1. IRM à J15 de traitement
2. TDM à J15 de traitement
3. IRM à 6 semaines
4. Titre des Ac type IgG
5. PCR dans le sang périphérique





Quand est ce qu'il faut débiter les ARV?

1. Deux semaines après ttt anti-tuberculeux
2. Quatre semaines après ttt anti-tuberculeux
3. Quatre semaines après ttt anti-toxoplasmique
4. Après arrêt du traitement anti-toxoplasmique
5. Après arrêt des corticoïdes



Quand est ce qu'il faut débiter les ARV?

1. Deux semaines après ttt anti-tuberculeux
0%
2. Quatre semaines après ttt anti-tuberculeux
0%
3. Quatre semaines après ttt anti-toxoplasmique
0%
4. Après arrêt du traitement anti-toxoplasmique
0%
5. Après arrêt des corticoïdes
0%



Quand est ce qu'il faut débiter les ARV?

1. Deux semaines après ttt anti-tuberculeux
2. Quatre semaines après ttt anti-tuberculeux
3. Quatre semaines après ttt anti-toxoplasmique
4. Après arrêt du traitement anti-toxoplasmique
5. Après arrêt des corticoïdes



ARV et traitement anti-tuberculeux


Compte CD4	Moment de l'introduction du traitement antiviral
<100/mm ³	Après 2 semaines (pendant phase initiale du traitement anti-bacillaire)
100 à 200/mm ³	Après 2 mois (à la fin de la phase initiale du traitement anti-bacillaire)
>200/mm ³	Après 2 mois (durant la phase d'entretien du traitement anti-bacillaire)
>350/mm ³	A la fin du traitement anti-bacillaire





Quelle association ARV utiliser?

- ▶ La patiente est sous
 - ▶ HRZE et dexaméthasone
 - ▶ Pyrimétamine et sulfadiazine

 - 1. Tenofovir-emtricitabine-efavirenz
 - 2. Zidovudine-lamivudine-efavirenz
 - 3. Zidovudine-lamivudine-lopinavir/r
 - 4. Tenofovir-emtricitabine-lopinavir/r
 - 5. Tenofovir-abacavir-efavirenz
-
- 

Quelle association ARV utiliser?

- ▶ La patiente est sous
 - ▶ HRZE et dexaméthasone
 - ▶ Pyrimétamine et sulfadiazine

1.	Tenofovir-emtricitabine-efavirenz	0%
2.	Zidovudine-lamivudine-efavirenz	0%
3.	Zidovudine-lamivudine-lopinavir/r	0%
4.	Tenofovir-emtricitabine-lopinavir/r	0%
5.	Tenofovir-abacavir-efavirenz	0%



Quelle association ARV utiliser?

▶ La patiente est sous

- ▶ HRZE et dexaméthasone
- ▶ Pyrimétamine et sulfadiazine

1. **Tenofovir-emtricitabine-efavirenz**
2. Zidovudine-lamivudine-efavirenz
3. Zidovudine-lamivudine-lopinavir/r
4. Tenofovir-emtricitabine-lopinavir/r
5. **Tenofovir-abacavir-efavirenz**



Interactions entre IP et Rifamycines

IP	Rifampicine (RFD)		Rifabutine (RFB)	
	Effet de RFD sur IP	Effet d'IP sur RFD	Effet de RFB sur IP	Effet d'IP sur RFB
Saquinavir	80% diminution	Pas de données	45% diminution	Pas de données
Ritonavir	35% diminution	Pas de données	Pas de données	293% majoration
Indinavir	92% diminution	Pas de données	34% diminution	173% majoration
Nelfinavir	82% diminution	Pas de données	32% diminution	200% majoration
Lopinavir/Rito	75% diminution	Pas de données	Pas de données	300% majoration
Amprenavir	81% diminution	Pas de données	14% diminution	200% majoration



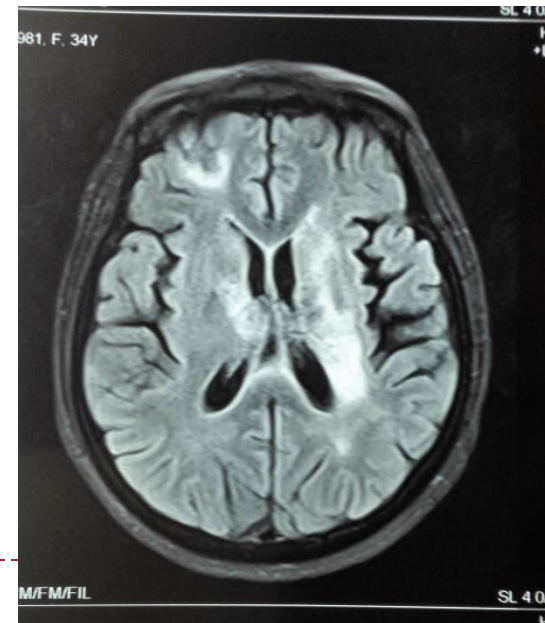
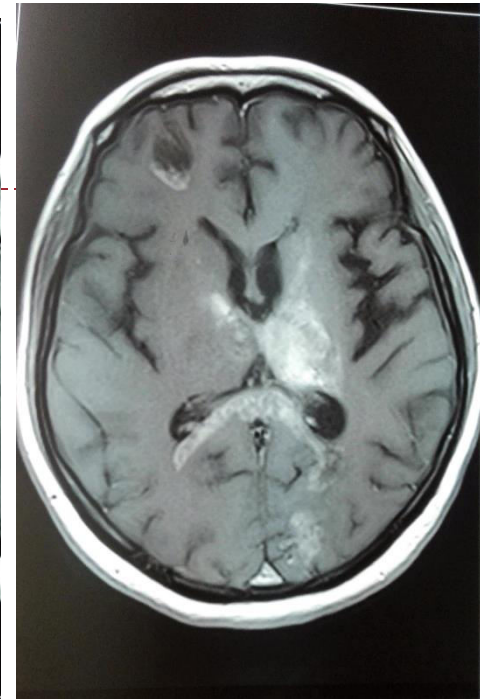
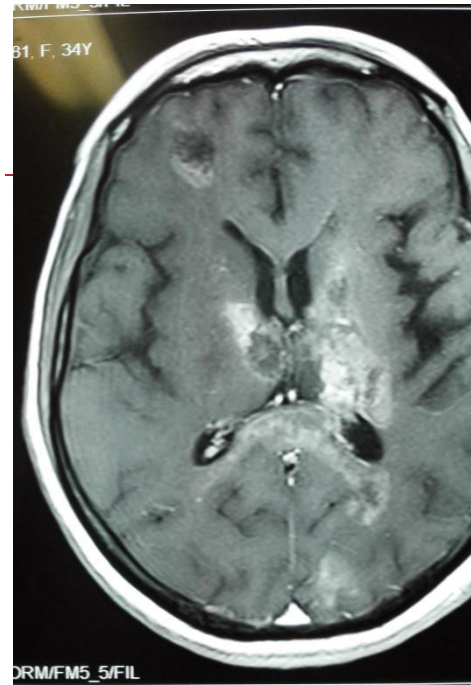
Enoncé

- ▶ 7/12/2015: J1 Atripla
- ▶ 14/12/2017: 6 semaines ttt anti-toxo et anti-TBC
 - ▶ Que décidez vous pour le traitement?
 - ▶ Passage à la prophylaxie secondaire anti-toxoplasmique
 - ▶ Continuer HRZE et diminuer dexaméthasone
 - ▶ Consciente, sourire réponse
 - ▶ Aphasie de Broca
 - ▶ Hémiplégie droite spastique
- ▶ 22/12/2015
 - ▶ Sortie à domicile



Enoncé

- ▶ 4/1/2016
 - ▶ **IRM cérébrale** à 2 mois ttt
 - ▶ Lésions **multiples** prenant le gadolinium de deux types
 - ▶ **nodulaires** en faveur de la tuberculose
 - ▶ et **cocarde** à centre hémorragique en faveur d'une toxoplasmose
 - ▶ Atrophie cérébelleuse modérée



Enoncé

- ▶ Amélioration progressive
- ▶ CV M2: 2280 (30/1/2016)
- ▶ Traitement
 - ▶ prophylaxie secondaire anti-toxoplasmique
 - ▶ Dépakine, Atripla
 - ▶ HR 5 cp/j



Enoncé

▶ 20/2/016

- ▶ Reprise de la parole
- ▶ Hémiparésie spastique droite
- ▶ NFS 8900 / 13,2 / 251 000

▶ 30/3/2016

- ▶ Assise, consciente, coopérante
- ▶ Parle clairement
- ▶ NFS 4000 / 9,2 / 82000
- ▶ Que décidez vous devant la pancytopénie?
- ▶ Arrêt adiazine, bactrim 1 cp/j

▶ → NFS normale



Comment expliquer la pancytopenie?

- ▶ Toxicité de sulfadiazine
- ▶ Toxicité de pyrimétamine-sulfadiazine
- ▶ Toxicité de rifampicine
- ▶ Syndrome de restauration immunitaire
- ▶ Syndrome d'activation macrophagique



Quelles sont les alternatives thérapeutiques pour la toxoplasmose?



00

1. Pyriméthamine + clindamycine 600 mg x 4/j
2. Pyriméthamine 50-75 mg/j
3. Pyriméthamine + cotrimoxazole 3 Ap x 4/j
4. Pyriméthamine + clarithromycine 500 mg x 4/j
5. Cotrimoxazole 10/50 mg/kg/j
6. Cotrimoxazole 15/75 mg/kg/j



Quelles sont les alternatives thérapeutiques pour la toxoplasmose?

1. Pyriméthamine + clindamycine 600 mg x 4/j
0%
2. Pyriméthamine 50-75 mg/j
0%
3. Pyriméthamine + cotrimoxazole 3 Ap x 4/j
0%
4. Pyriméthamine + clarithromycine 500 mg x 4/j
0%
5. Cotrimoxazole 10/50 mg/kg/j
0%
6. Cotrimoxazole 15/75 mg/kg/j
0%



Quelles sont les alternatives thérapeutiques pour la toxoplasmose?

1. Pyriméthamine + clindamycine 600 mg x 4/j
2. Pyriméthamine 50-75 mg/j
3. Pyriméthamine + cotrimoxazole 3 Ap x 4/j
4. Pyriméthamine + clarithromycine 500 mg x 4/j
5. Cotrimoxazole 10/50 mg/kg/j
6. Cotrimoxazole 15/75 mg/kg/j



Tableau 3 Recommandations thérapeutiques du CDC pour la toxoplasmose cérébrale

Traitement d'attaque

Traitement de première intention par pyriméthamine 200 mg en dose de charge puis :

Si poids ≤ 60 kg : pyriméthamine 50 mg une fois par jour + sulfadiazine 1 g toutes les six heures + acide folinique 10 à 25 mg/j (jusqu'à 50 mg deux fois par jour si nécessaire) (AI)

Si poids > 60 kg : pyriméthamine 75 mg/j + sulfadiazine 1500 mg toutes les 6 heures + acide folinique 10 à 25 mg/j (jusqu'à 50 mg deux fois par jour si nécessaire) (AI)

Alternatives thérapeutiques :

Pyriméthamine + acide folinique + clindamycine 600 mg toutes les six heures (AI)

TMP-SMX (TMP 5 mg/kg et SMX 25 mg/kg) 2 fois par jour (BI)

Atovaquone 1500 mg deux fois par jour + pyriméthamine et acide folinique ou sulfadiazine (BII)

Traitement d'entretien

Traitement de première intention :

Pyriméthamine 25 à 50 mg/j + sulfadiazine 2 à 4 g par jour en 2 à 4 prises + acide folinique 10 à 25 mg/j (AI)

Alternatives thérapeutiques :

Clindamycine 600 mg toutes les huit heures + pyriméthamine 25 à 50 mg/j + acide folinique 10 à 25 mg/j (AII)

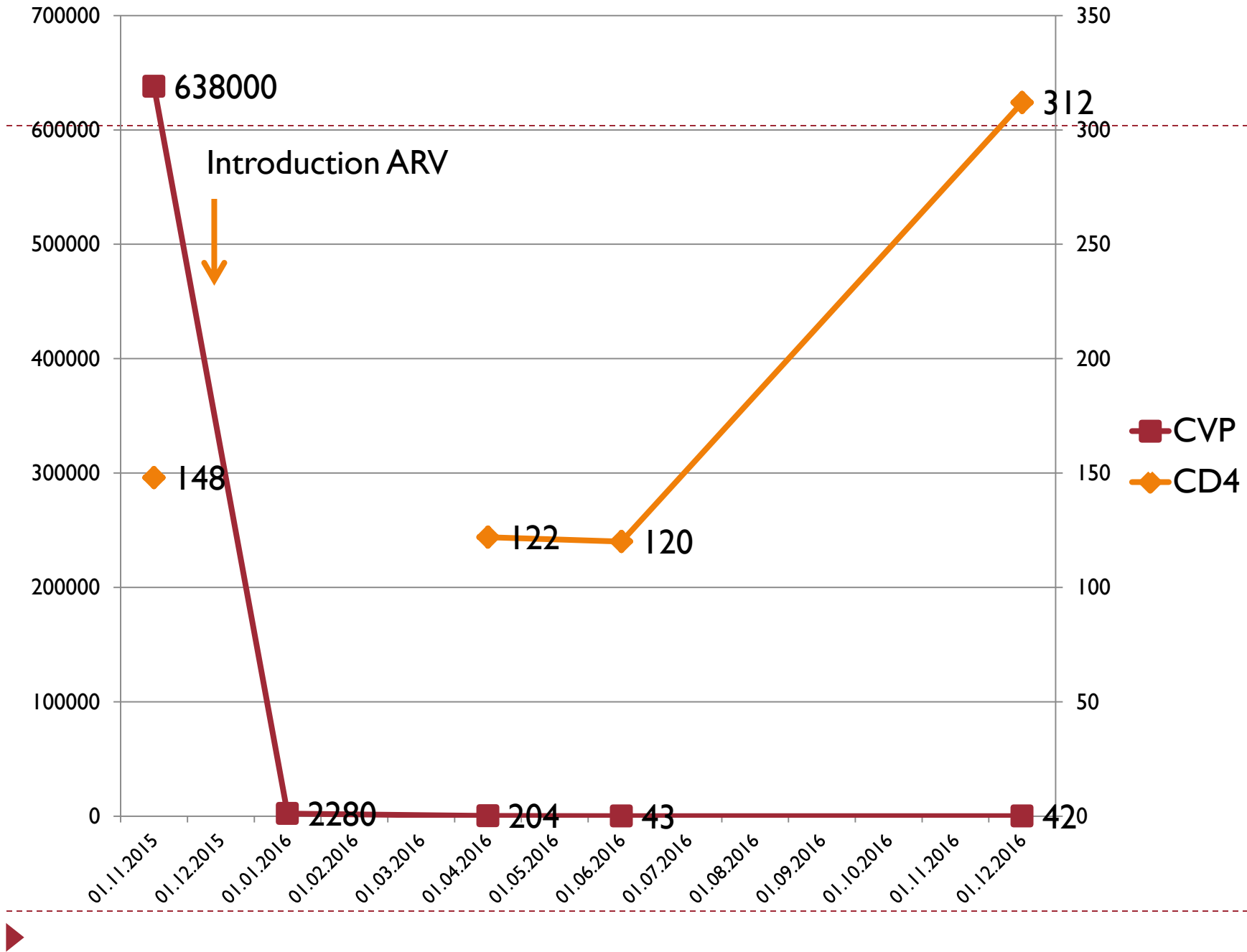
TMP-SMX 800/160 mg deux fois par jour (BII)

Atovaquone 750 à 1500 mg deux fois par jour + pyriméthamine et acide folinique ou sulfadiazine (BII)

Toxoplasmose cérébrale

Cerebral Toxoplasmosis

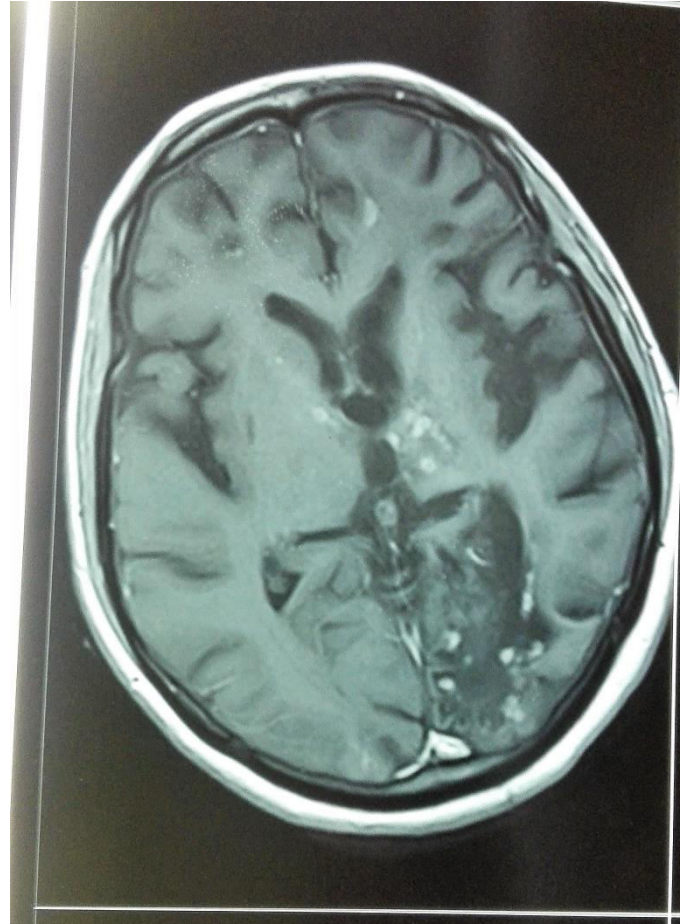
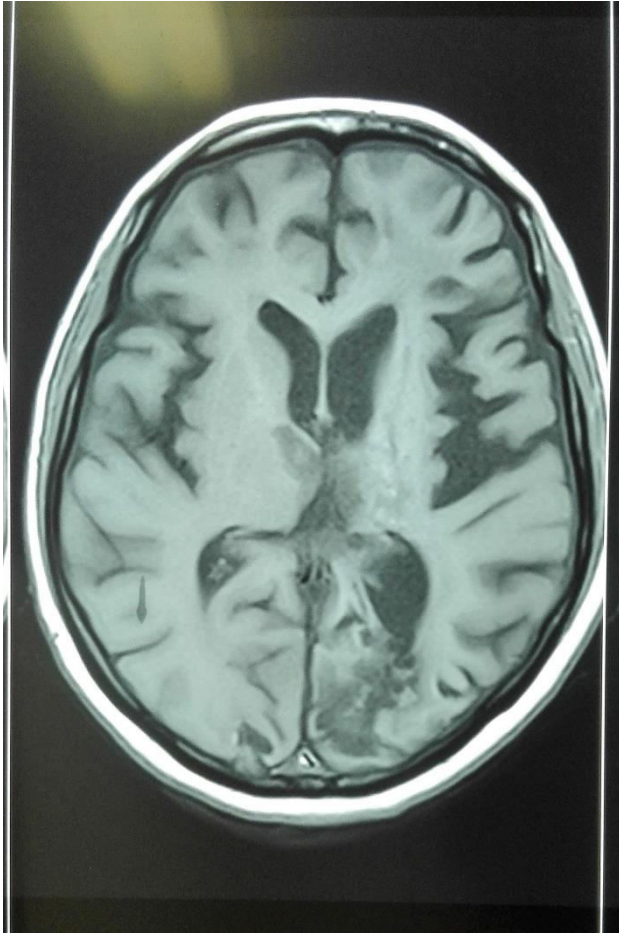
E. Magalhaes · B. Mourvillier · M. Neuville · J.-F. Soubirou · G. Voiriot · R. Smonig · A. Radjou · L. Bouadma · M. Wolff · J.-F. Timsit · R. Sonnevile



Enoncé

- ▶ **IRM du 6/9/2016**
 - ▶ Séquelles d'infarctus ischémique ancien gauche
 - ▶ Prise de contraste nodulaire en faveur d'une TBC
 - ▶ Disparition totale des lésions en cocarde
- ▶ **Position debout possible**
- ▶ **Marche avec aide**
- ▶ **Le 21/12/2016**
 - ▶ Arrêt bactrim
 - ▶ Arrêt malocid
- ▶ **Elle a récupéré quasi totalement**
- ▶ **Arrêt HR le 30/3/2017**





Prophylaxie

Infection	Critères début	Prophylaxie primaire	Prophylaxie secondaire	Critères arrêt
Tuberculose	IDR > 5 mm IGRA +	INH 6-9 mois INH-RFD 3 mois RFD 4 mois	Non	Non
Toxoplasmose	IgG+ CD4 < 100/ μ l	Cotrimoxazole	Malocid- adiazine demi dose Cotrimoxazole	CD4 > 200 x 6 mois



Etude Rabta

Etude rétrospective janvier 1991-décembre 2010

60 cas de toxoplasmose cérébrale

Sex ratio = 3

Age moyen: 34,5 ans

Evolution favorable 62%

→ Facteurs prédictifs de bonne réponse

Éléments cliniques	P
Sexe	NS
Age < 36 ans	0,022
Mode de transmission: sanguin/non sanguin	NS
TC inaugurale/Non inaugurale	NS



Suite étude Rabta

Signes fonctionnels	p
Absence de céphalée	0,002
Vomissements	NS
Convulsions	NS
Etat de conscience normale	0,018
Troubles moteurs	NS
Fièvre	NS
Signes physiques	
Pas de désorientation temporo-spatiale	0,001
Déficit moteur	NS
Syndrome méningé	NS
Syndrome cérébelleux	NS



Suite étude Rabta

Éléments biologiques	p
CD4 > 50 Cl/μl	0,002
Lésion unique / lésions multiples	NS
Œdème péri-lésionnel	NS
Effet de masse	NS
TDM à 3 semaines de traitement	<0,0001

Éléments thérapeutiques	p
Délai diagnostique < 15 j	0,039
Corticoïdes	0,022
Anticonvulsivants/ pas d'anticonvulsivants	NS
Traitement ARV	<0,0001
Prophylaxie secondaire	<0,0001



Tuberculose et VIH, expérience Rabta

- ▶ 100 patients; sexe ratio 3
- ▶ Thèse rétrospective: janvier 1990-décembre 2009
- ▶ TBC inaugurale 53%

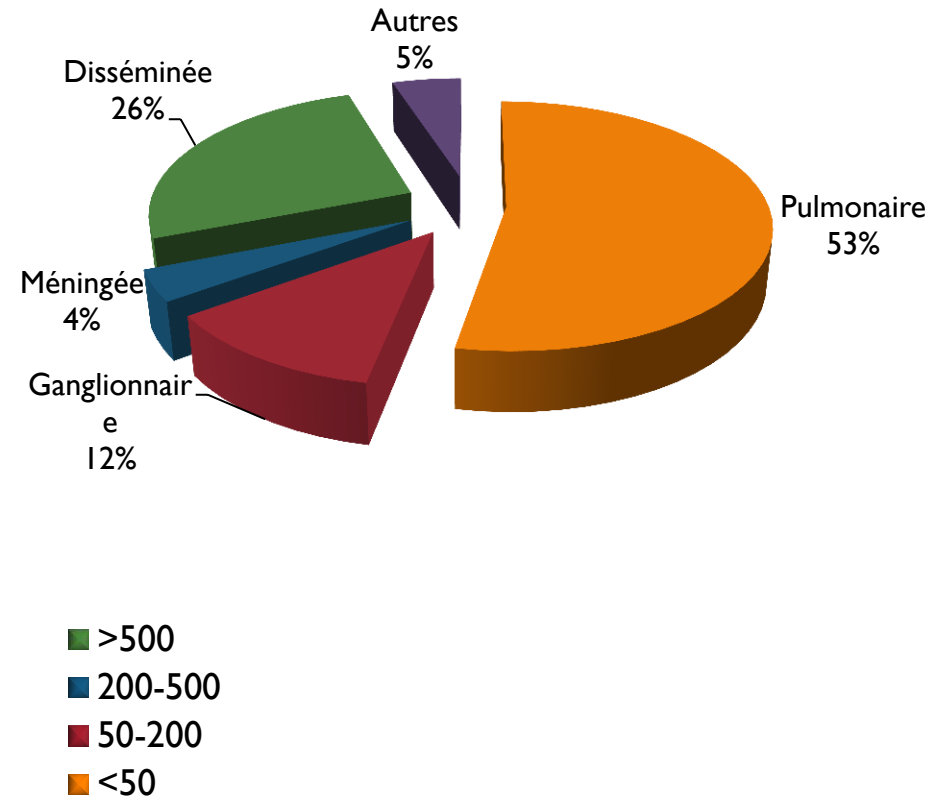
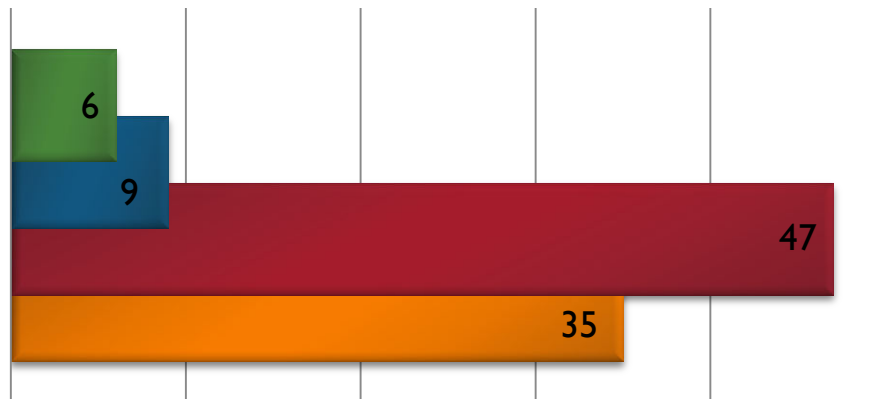


Figure 8 : Compte de CD4 au moment du diagnostic de la tuberculose.

Evolution

	Nombre de cas	Introduction des ARV (moy en semaines)	Moyenne du ttt anti TBC (mois)	Compte moyen de CD4/ μ l
Guérison	41	10,2	12,3	159,68
Décès	31	7,7	5	98,89
Rechute	7	4	7	234
Perte de vue	18	11	----	146,5
Aggravation paradoxale	3	2	4,3	46,6

