

RETINITE A CYTOMEGALOVIRUS : ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES CYTOMEGALOVIRUS RETINITIS : CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS

B. KAMOUN¹, W. KHARRAT¹, S. ABID¹, S. BEN AMOR¹, K. DABECHE¹, I. MAALOUL², M. BEN JEMAA², Z. BEN ZINA¹, J. FEKI¹

1- Service d'Ophthalmologie, CHU Habib Bourguiba – Sfax.

2- Service des maladies infectieuses, CHU Hédi Chaker – Sfax.

Correspondance :

Docteur KAMOUN Bourane
Service d'ophtalmologie.

CHU Habib Bourguiba, 3029 Sfax.
Tel : 98 411 645

Résumé

Introduction : L'atteinte rétinienne au cours du SIDA est représentée essentiellement par la rétinite à Cytomégalovirus (CMV). Nous rapportons une série rétrospective de rétinites à CMV survenues chez 5 patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH), et colligée sur une période de 12 ans (1990-2001). Nous nous proposons d'étudier les caractéristiques cliniques de cette pathologie et de discuter les modalités thérapeutiques et le pronostic de cette affection.

Patients et méthodes : Tous les patients ont eu comme signe d'appel une baisse récente et brutale de l'acuité visuelle. Le diagnostic était posé sur l'aspect ophtalmoscopique, aidé par le contexte clinique et les sérologies. A l'examen du fond d'œil, tous les patients avaient un foyer évocateur de rétinite à CMV sauf dans un seul cas où l'étiologie de toxoplasmose et d'herpès Zoster étaient évoqués et éliminés rapidement par les examens sérologiques. Les cinq malades ont reçu un traitement à base de ganciclovir en intraveineux à la dose de 5 mg/kg/j. Une injection intravitréenne de ganciclovir, 2 fois/semaine pendant 4 semaines a été réalisée chez un seul malade. L'évolution sous traitement était marquée par la cicatrisation des foyers de rétinite dans 4 cas, et l'extension du foyer à toute la macula et en extrême périphérie dans 1 cas. Parmi les malades qui ont eu une cicatrisation, 3 étaient sous trithérapie.

Conclusion : La rétinite à CMV est une des complications redoutables du SIDA car elle met en jeu le pronostic fonctionnel visuel. Avec l'avènement de la trithérapie, cette complication a nettement régressé et son traitement est devenu moins lourd.

Mots clés : Œil – Sida – Rétinite – CMV – Ganciclovir

Summary

CYTOMEGALOVIRUS (CMV) is a frequent infection, which is usually asymptomatic. It is a significant pathogen in terminal acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients causing major opportunistic events.

Retrospective study of 5 AIDS patients with CMV retinitis treated between 1990 and 2001 in the department of ophthalmology in Sfax Hospital centre was conducted to determine clinical and therapeutic featuring, and efficacy of intravenous and intravitreal ganciclovir to control retinitis in AIDS patients.

The results showed that retinitis was controlled in 4 cases and visual acuity improved within three weeks. Serious ocular complications were encountered in 1 case. Concomitant tritherapy was used in 3 cases. In 1 case we noted necrotizing retinitis at the periphery enlarging centrifugally and progressing to the fovea.

In immunocompromised patients, Ganciclovir may offer good alternative to control CMV retinitis. Fortunately, with the use of highly active antiretroviral therapy very few patients have disease related to CMV.

Key words: Eye – AIDS – Retinitis – CMV – Ganciclovir

INTRODUCTION

L'épidémie du VIH-SIDA atteint chaque jour environ 16.000 personnes [1]. La Tunisie est aussi atteinte par ce fléau. Cette affection touche tous les organes de l'individu tout le long de son évolution, soit par une infection opportuniste, soit par une tumeur. Parmi ces organes, l'œil est touché dans plus de 70% des cas [2].

L'atteinte virale rétinienne ou rétinite est fréquente. Elle se voit surtout à un stade avancé de la maladie et aboutit généralement à la cécité en dehors d'un traitement précoce et ciblé. L'atteinte à CMV représente la complication infectieuse la plus fréquente (71% de l'ensemble des complications infectieuses rétiniennes).

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée sur une période de 11 ans (1990-2001), en collaboration entre le service d'Ophtalmologie et le service de Maladies Infectieuses du centre hospitalo-universitaire de sfax. Après examen de 22 patients infectés par le VIH, nous avons pu colliger 5 patients présentant une rétinite à CMV.

Observation N° 1 : Femme âgée de 37 ans, connue séropositive pour le VIH depuis 1995, avec un taux de CD4 à 120 puis 80/mm³, traitée pour toxoplasmose cérébrale. Elle a consulté en ophtalmologie pour une baisse de l'acuité visuelle du côté gauche avec amputation de l'hémi-champs visuel supérieur. L'examen ophtalmologique a montré une acuité visuelle de 10/10 parinaud 2 au niveau de l'œil droit, et de 6/10 parinaud 3 au niveau de l'œil gauche. L'examen du fond d'œil a été normal au niveau de l'OD, alors qu'au niveau de l'OG, on a noté la présence d'une lésion rétinienne à limites nettes blanc-jaunâtre, entremêlée avec des hémorragies superficielles. Cette lésion est située le long de l'arcade temporale inférieure, épargnant la papille et la macula. Cette lésion s'est étendue rapidement le long de l'arcade temporale inférieure atteignant la partie inférieure de la macula avec une limite nette entre la rétine saine et la rétine atteinte (Photo n°1).

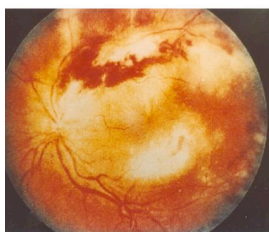


Photo n°1 : Début de rétinopathie à CMV. Macula intacte.

Devant cet aspect de rétinite nécrosante et hémorragique, le diagnostic de rétinite à CMV, a été évoqué. L'antigénémie CMV n'a pu être réalisée.

La patiente a été traitée par le ganciclovir (Cymévan®) en intra veineux à la dose de 250 mg deux fois par jour pendant 16 jours. L'évolution immédiate a été marquée par la dégradation de l'acuité visuelle de l'œil gauche à 3/10 et une stabilité des lésions rétinienne sans signes de cicatrisation au contrôle du fond d'œil.

Au dernier contrôle, après un recul d'un mois, l'examen ophtalmologique a noté une acuité visuelle de 10/10 au niveau de l'œil droit, à 50 cm au niveau de l'œil gauche, avec absence de toute

réaction inflammatoire au niveau du segment antérieur. A l'examen du fond d'œil, on a remarqué l'apparition d'une petite hémorragie superficielle en inféro-maculaire au niveau de l'œil droit. Au niveau de l'œil gauche, on a noté une extension des fronts de la rétinite à CMV à toute la macula et en extrême périphérie. Des engainements vasculaires sont apparus. Sur le plan général, un état cachectique s'est installé suivi d'une altération progressive de l'état de la conscience conduisant au décès de la patiente.

Observation N° 2 : Jeune homme âgé de 30 ans, connu séropositif depuis juillet 1995, porteur d'une toxoplasmose cérébrale, avec un taux de CD4 à 120 puis 50/mm³, consulte en ophtalmologie pour une baisse de l'acuité visuelle avec un flou visuel au niveau de l'œil gauche. L'examen ophtalmologique a montré une acuité visuelle de 9/10 au niveau de l'œil droit et de 8/10 au niveau de l'œil gauche. Le fond d'œil droit était normal. Au niveau de l'œil gauche, le fond d'œil a montré un foyer de rétinite sus maculaire, qui a vite évolué vers l'extension, avec apparition d'une petite hémorragie en flammèche péri-lésionnelle. La macula, la papille et le vitré sont normaux.

Devant cet aspect clinique, le diagnostic de rétinite à CMV a été retenu. Le diagnostic de rétinite toxoplasmique a été écarté vu que le malade était sous traitement anti-toxoplasmique. Le patient a été mis sous ganciclovir à la dose de 5 mg/kg, 2 fois/jour en perfusion intraveineuse. Sur le plan ophtalmologique, l'évolution a été marquée par une tendance extensive du foyer rétinien à la périphérie et au pôle postérieur touchant la macula et réduisant l'acuité visuelle à la perception lumineuse, et ce, 20 jours après le début du traitement parentéral (photo 2).

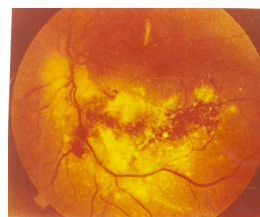


Photo n° 2 : extension maculaire de la lésion avec apparition d'hémorragies périvasculaires

Il a été décidé d'associer des injections intravitréennes de ganciclovir, 2 fois par semaine, à la dose de 350 µg par injection. L'évolution a été marquée par la régression de la rétinite à CMV avec apparition de plages d'atrophie chorioretinienne et une remontée de l'acuité visuelle à 1/10 parinaud 4, dès la deuxième semaine de traitement.

Les injections intravitréennes ont été poursuivies à la même dose et à la même fréquence pendant 4 semaines, relayées ensuite par une injection par semaine. L'acuité visuelle est restée stable avec une cicatrisation totale de la rétinite après 6 mois de traitement.

Sur le plan général, l'évolution a été marquée par une rechute de la toxoplasmose cérébrale avec une altération de l'état général. Devant l'aggravation de l'état général et de l'état de conscience, les traitements anti-toxoplasmose et anti-CMV ont été arrêtés, laissant place aux soins palliatifs. Le patient est décédé.

Observation N° 3 : Patiente âgée de 45 ans, connue séropositive depuis octobre 1996 avec une sérologie toxoplasmose positive, une sérologie CMV positive, une immunodépression profonde (taux de CD4 inférieur à 50/mm³) et une pancytopenie, a consulté en ophtalmologie pour une baisse de l'acuité visuelle du côté droit. L'examen ophtalmologique a montré une acuité visuelle de 10/10 au niveau de l'œil gauche, et de 4/10 au niveau de l'œil droit. L'examen du fond d'œil a montré des foyers rétinoblastiques hémorragiques, en nasal de la papille, avec extension papillaire, évoquant une rétinite à CMV. L'œil gauche était normal. Devant la forte suspicion de rétinite à CMV, la patiente était mise sous ganciclovir en intraveineux à la dose de 250 mg, 2 fois/jour, pendant 15 jours. Sur le plan ophtalmologique, l'évolution a été marquée, à 15 jours de traitement par un début de cicatrisation des foyers de rétinite au niveau de la rétine nasale de l'œil droit. On a noté la persistance de multiples foyers actifs au niveau du pôle postérieur. Un traitement d'entretien par ganciclovir oral a été instauré à la dose de 2 gélules, 3 fois/jour.

La patiente a été mise sous trithérapie associant zidovudine, zalcitabine et indinavir. L'évolution à un an a été marquée par la dégradation de l'acuité visuelle au niveau de l'œil droit malgré la trithérapie et le ganciclovir oral. L'examen ophtalmologique a montré une acuité visuelle limitée à une perception lumineuse au niveau de l'œil droit, alors qu'elle est restée inchangée au niveau de l'œil gauche. L'examen du fond d'œil a montré au niveau de l'œil droit une atrophie de la lésion évolutive de la rétinite à CMV, associée à une atrophie optique à l'origine de la cécité de l'œil droit. Au niveau de l'œil gauche, on a noté l'absence de toute lésion évolutive.

Le ganciclovir a été arrêté et le traitement antirétroviral poursuivi. Sur le plan général, l'évolution a été marquée par la prise de poids et l'amélioration de l'hémogramme (GB=4000, plaquettes=164000) avec élévation du taux de CD4 à 303/mm³. La patiente a été ensuite perdue de vue.

Observation N° 4 : Patient âgé de 33 ans, connu séropositif pour le VIH depuis avril 1999, a consulté en ophtalmologie pour une baisse de l'acuité visuelle du côté gauche avec une impression de mouches volantes. Il est connu porteur d'un sarcome de kaposi oesophagien et gastrique et d'une oesophagite à CMV. L'antigénémie CMV était fortement positive et le taux de CD4 à 50/mm. Il est traité par cotrimoxazole, ganciclovir, isoniazide et rifampicine. L'examen ophtalmologique a montré une acuité visuelle de 10/10 des deux côtés avec correction. L'examen du segment antérieur était normal. L'examen du fond d'œil gauche a montré des lésions blanchâtres, de deux diamètres papillaires en temporal supérieur, sans hémorragie ni vascularite. L'œil droit était normal. Les diagnostics de magma de nodules cotonneux confluant ou de lésion débutante d'une rétinite à CMV droites ont été évoqués. On a retenu finalement le diagnostic de rétinite à CMV débutante devant l'étendue de la lésion, les antécédents d'atteinte à CMV et la forte antigénémie à CMV.

Le malade a été mis sous Ganciclovir à la dose de 250 mg, en deux injections intraveineuses par jour, pendant 20 jours. D'autre part, une trithérapie associant zidovudine, zalcitabine et indinavir a été instaurée. Sur le plan ophtalmologique, après 20 jours de traitement, le fond d'œil droit a montré une cicatrisation complète du foyer ce qui confirme notre diagnostic. Le traitement a été arrêté, sans traitement d'entretien. Sur le plan général, l'évolution a été bonne sous trithérapie, avec une tolérance clinique et biologique satisfaisante. Le taux de CD4 est monté à 335 cellules/mm³. Au dernier contrôle, après un recul de 19 mois, l'état ophtalmologique était stable, sans apparition de réactivation du foyer de rétinite.

Observation N° 5 : Patient âgé de 35 ans, connu séropositif pour le VIH depuis juin 1998, a été hospitalisé au service de neurologie pour myélite tuberculeuse traité par isoniazide, rifadine et éthambutol. Le taux de CD4 était de 400/mm³. Il a consulté en ophtalmologie pour une baisse de l'acuité visuelle et un flou visuel bilatéraux. L'examen ophtalmologique a montré une acuité visuelle limitée à 1/20 des deux côtés. Le fond d'œil droit montre un petit foyer rétinoblastique hémorragique, en temporal supérieur, suspect d'une rétinite à CMV. Cependant, ce petit foyer périphérique n'explique pas la baisse de l'acuité visuelle. Une angiographie rétinienne, un potentiel évoqué visuel et un champ visuel ont été impossibles à réaliser, vu l'altération de l'état général du malade.

L'examen clinique a trouvé un malade fébrile à

38,5°C, en mauvais état général, avec une force musculaire globale nulle au niveau des deux membres inférieurs rendant la marche impossible. Une ponction lombaire s'est révélée normale. Les sérologies de la syphilis et de la toxoplasmose étaient négatives, l'antigénémie CMV était positive. Le taux de CD4 était de 106/mm³.

Le diagnostic d'une rétinite à CMV a été retenu. Le patient a été mis sous ganciclovir à la dose de 5 mg/kg/j, en intraveineux, pendant deux semaines. L'évolution a été marquée par la disparition du flou visuel, avec une amélioration du déficit moteur des deux membres inférieurs. Au dernier contrôle, après un recul de huit mois, l'acuité visuelle a été chiffrée à 1/20 au niveau des deux yeux. L'examen des fonds d'yeux note la disparition des lésions de rétinite à CMV mais les papilles sont pâles, séquelles de neuropathie optique.

En mars 2000, une trithérapie lui a été instaurée. Le malade n'a pas consulté depuis août 2000.

DISCUSSION

Depuis les premières descriptions de l'infection par le VIH, de nombreuses publications ont rapporté les atteintes oculaires (3-4-5-6).

Avant la trithérapie, la rétinite à CMV est révélatrice du SIDA dans 2,5% des cas (7). Dans notre série, aucun cas n'a été la première manifestation du SIDA. Le CMV est responsable dans 85% des cas de rétinite chez les sidéens (8) et la rétinite à CMV survient dans 20 à 40% des cas de SIDA (4-9). La trithérapie a permis de diminuer l'incidence de la rétinite à CMV. D'ailleurs depuis 2001 aucun autre cas n'a été recensé dans notre service, peut être grâce à la généralisation de la trithérapie chez tous nos patients.

Le délai entre la découverte de la séropositivité au VIH et le diagnostic de la rétinite à CMV chez nos malades était de 8,8 mois en moyenne (5 à 13 mois). Ce délai est rapporté à 6 mois dans la série de POSTELMANS (10), et à 10 mois dans la série d'EL MANSOURI au MAROC (11). L'âge de nos patients ayant une rétinite à CMV variait de 30 à 45 ans. Chez l'enfant, Les chorioretinites à CMV au cours du SIDA sont moins fréquentes que chez l'adulte (6). Elle est chiffrée à 5% dans le groupe pédiatrique selon Le HOLLAND (12).

Il existe un lien entre le taux de lymphocytes CD4 et l'apparition des rétinites à CMV (13). La périodicité du fond d'œil systématique chez les sidéens est dictée par la profondeur du déficit immunitaire: entre 200 et 250 CD4, un contrôle tous les 4 à 6 mois est à conseiller, de 100 à 200 CD4, tous les 3 à 4 mois, de 50 à 100 tous les 2 mois, et en dessous de 50 CD4, un fond d'œil mensuel est recommandé (14).

De nombreuses études ont montré que la trithérapie entraîne une diminution du risque de survenue de la rétinite à CMV. Par contre, d'autres auteurs ont signalé des épisodes de rétinite à CMV avec des taux de lymphocytes CD4 supérieurs à 100/mm³ (13).

Dans 40 % des cas (10), la rétinite à son début ne s'accompagne d'aucun signe fonctionnel, ce qui justifie le suivi ophtalmologique systématique des patients ayant un SIDA. L'œil est généralement blanc et indolore. La perception d'un scotome central témoigne d'une atteinte de la macula, celle de la papille peut entraîner une cécité (15). Pour nos patients, le signe d'appel constant était une baisse de l'acuité visuelle.

Concernant le siège de la lésion, il n'y a pas de localisation initiale préférentielle. Certaines localisations particulières sont notées (10) :

- Atteinte maculaire : elle provoque une perte de vision centrale irréversible. Elle peut être prévenue par un traitement antiviral.

- Atteinte papillaire : elle entraîne aussi une baisse d'acuité visuelle rapide par destruction des fibres nerveuses. Elle est présente chez 4 à 32% des patients présentant une rétinite à CMV (16)

Le diagnostic de rétinite à CMV au cours du SIDA est essentiellement clinique. Parfois, le diagnostic est difficile et justifie des examens successifs et le recours aux examens complémentaires.

Les patients présentant une virémie et une virurie à CMV positive par la culture classique au moment du diagnostic du SIDA ont plus de risque à développer une rétinite à CMV au cours de leur évolution (17). Mais la technique de PCR reste l'examen de choix dans le diagnostic positif et différentiel des différentes infections opportunistes oculaires ; celle ci est faite dans le plasma mais surtout dans l'humeur aqueuse avec une spécificité et une sensibilité élevées. Dans notre série, l'étude de la sérologie de l'humeur aqueuse n'a pu être effectué.

Au cours de la rétinite à CMV, plusieurs complications peuvent survenir comme :

- Décollement de la rétine : son incidence du décollement rétinien augmente avec la durée d'évolution de la rétinochoroïdite : de 11% à 6 mois, 24% à un an. Elle atteint 50% à 2 ans. L'incidence d'un décollement rétinien bilatéral est de 17 à 67% (10). L'introduction de la trithérapie semble réduire le risque de survenue d'un décollement de la rétine de 60% (18-19).

- Occlusion de la veine et/ou de l'artère centrale de la rétine (10) : elle s'observe rarement et uniquement lorsque l'infection concerne la papille. Atrophie optique et ischémie maculaire (20).

Le traitement repose sur le ganciclovir en perfusion intraveineuses (21). Après une perfusion veineuse d'une heure de 5 mg/kg, on obtient des

concentrations sériques maximales de 6 à 15 µg/ml. Le valganciclovir, prodrogue du ganciclovir, a une excellente biodisponibilité orale.

Le traitement intravitréen a l'avantage de ne pas induire d'effets secondaires systémiques, d'être faciles à administrer et modulables, ce qui améliore la qualité de vie par rapport aux traitements intraveineux (22), tout en ayant une bonne efficacité thérapeutique. Cependant, ils ne traitent que l'œil injecté et il néglige le caractère systémique de l'infection.

Le ganciclovir intravitréen est le traitement local de la rétinite à CMV le plus utilisé actuellement. Le principe d'injection est simple. Il s'agit d'injecter la drogue active dans le vitré, qui diffuse ensuite passivement dans la rétine (22). Le ganciclovir est utilisé à la dose de 200 à 400 µg, dilué dans 0,05 ml, deux à trois fois par semaine lors du traitement d'attaque, pendant trois semaines, puis une fois par semaine. Des doses plus élevées de 2 mg ont été évaluées (22).

Dans notre étude, le résultat des injections intravitréennes appliquées à notre malade (observation n°2), à la dose de 350µg de ganciclovir, était satisfaisante.

L'implant de ganciclovir diffuse pendant environ 6 mois à un débit constant de 1µg/h. Une diminution transitoire de l'acuité visuelle suit l'intervention chez la plupart des patients (21). L'inconvénient de cet implant est la nécessité d'une intervention chirurgicale pour la mise en place ou pour l'exérèse, le risque d'atteinte controlatérale ou extra-oculaire, ainsi que son prix élevé. Un décollement de rétine dans les mois qui suivent la mise de l'implant est noté chez 18% des patients (21). Actuellement, on réserve l'implantation du dispositif intravitréen aux yeux ayant une rétinite à CMV qui rechute malgré une thérapie antirétrovirale optimale et un traitement par ganciclovir oral (23).

Parmi les autres traitements pouvant être prescrits au cours des rétinites à CMV figurent :

-Foscavir: il s'agit d'un pyrophosphate qui inhibe l'ADN-polymérase du CMV et la reverse transcriptase du VIH. A la différence du GCV, le FCV est directement actif et ne nécessite pas de phosphorylation préalable. Une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale, de la kaliémie et de la calcémie est nécessaire (21).

- Cidofovir : il s'agit d'un analogue phosphorylé des nucléosides. Son spectre d'activité est large et s'étend à toute la famille des virus de l'herpès qu'au VIH. Il est in vitro 10 fois plus actif que le ganciclovir sur le CMV, et garde une activité sur les souches de CMV résistantes au ganciclovir. Il est utilisé en cas de contre-indication au ganciclovir et au foscavir (21).

Les rétinites à CMV nécessite la mise en place

rapide du traitement est essentielle pour éviter l'évolution vers la cécité. Actuellement, le traitement d'attaque fait appel au ganciclovir ou au foscavir par voie intraveineuse, à forte posologie, à raison de deux administrations par jour, pendant une durée d'au moins 2 à 3 semaines (21-24).

Le traitement d'entretien repose sur la poursuite du traitement intraveineux, à demi-dose à raison d'une injection quotidienne (21-24), ou le recours à un traitement par voie orale par ganciclovir gélule (23), ou dispositif intravitréen libérant du ganciclovir (Vitrasert*).

La trithérapie permet d'écourter le traitement d'entretien vue l'amélioration de l'état immunitaire. Chez les patients ayant une sérologie CMV positive et des CD4 inférieurs à 50/ml. Il sera en particulier important de définir une population à plus haut risque de développer rapidement une maladie à CMV et pratiquer un fond d'œil systématique tous les deux mois, afin de détecter une rétinite débutante et les traiter à temps.

REFERENCES :

- 1- HAMED L.M., SCHATZ N.J., GALETTA S.L. et coll. Brainstem ocular motility defects in AIDS. *Am. J. Ophthalmol.*, 1988; 106: 437-442.
- 2- RUMMELT V., WENKEL H., RUMMET C. et coll. Detection of varicella-zoster virus DNA and viral antigen in the late stage of bilateral acute retinal necrosis syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, 1992; 110: 1132-1136.
- 3- KREIGER A.E., HOLLAND G.N. Ocular involvement in AIDS. *Eye*, 1988; 2: 496-505.
- 4- COHEN S.Y., CHAINE G. Manifestations ophtalmologique du SIDA. *Encycl. Med. Chir. Paris Ophtalmologie*, 1988; 3: 21999.
- 5- HUMPHRY R.C., WEBER J.N., MARSH R.J. Ophthalmic findings in a group of ambulatory patients infected by human immunodeficiency virus: a prospective study. *British J. of Ophthalmol.*, 1987; 71: 565-569.
- 6- AMMANN A. The acquired immunodeficiency syndrome in infants and children. *Ann. Intern. Med.*, 1985; 103: 734-737.
- 7- COSTET CH., BAECHLER-SADOUL E., GRAMET C. et coll. Nourrissons HIV positifs par transmission materno-foetale. *Ophtalmologie*, 1989; 3: 77-78.
- 8- KESTELYN P., LEPAGE, VAN DE PERRE P. perivascularitis of the retinal vessels as an important sign in children with AIDS-related complex. *Am. J. Ophthalmol.*, 1985; 100: 614-615.
- 9- LUFT B.J., CONLEY F., REMINGTON J.S. et coll. Outbreak of central nervous system toxoplasmosis in Western Europe and North America. *Lancet*, 1983; 1, 781.
- 10- POSTELMANS LD; CASPERS VELU LE; LIBERT J., Manifestations infectueuses choroïdiniennes au cours du SIDA, *Acta. urologica belgica* 1993, 61,12 :425-442.
- 11- EL MANSOURI Y., ZAGHLOUL K., HIMMICH H. et coll. Les atteintes oculaires au cours de l'infection par le VIH au CHU de Casablanca. A propos de 400 cas. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2000; 93, 1, 14-16.
- 12- HOLLAND G.N. Ocular infections associated with the acquired immunodeficiency syndrome. Ferraz de Oliveira L.N.: *Ophthalmology today. Proc. 8th congr. Eur. Soc. Ophthalmol.*, 1988; Lisbon, 16-20.
- 13- KUPPERMANN BD., PETTY JG., RICHMAN DD. Correlation between CD4+ counts and prevalence of CMV retinitis and human immunodeficiency virus related non infectious retinal vasculopathie in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1993,115:575-82.
- 14- DAUBAS P., JOLY T., PERNOD L. Appareil visual et SIDA.

Médecine et armées 1996 ; 24, 4 :301-306.

15- GROSS J.G., SADUN A.A, WILEY C.A. et coll. Severe visual loss related to isolated peripapillary retinal and optic nerve head cytomegalovirus infection. Am. J. of Ophthalmol., 1989; 108: 691-698.

16- SHAYEGANI A., ODEL J.G., KAZIM M. et coll. Varicella-zoster Virus Retrobulbar Optic Neuritis in a Patient With Human Immunodeficiency Virus. American Journal of Ophthalmology, 1996; Oct, 122-4: 586-588.

17- GERARD L., LEPORT C., FLANDRE P., CMV viremia and CD4+ lymphocyte count as prognostic factors for CMV disease in HIV infected patients. Clin. infect. dis. 1997; 24:836-40.

18- CASSOUX N., BODGHER B., LATIER FR., Current status of retinal detachment in AIDS patients J. Fr. Ophthalmol. 200; 23, 10:1031-1034.

19- IRVINE A.R., LONN L., SCHWARTZ D. et coll. Retinal detachment in AIDS: long term results after repair with silicone oil. British Journal of Ophthalmology, 1997; 81: 180-183.

20- FRIEDLANDER S.M., RAHHAL F.M., ERICSON L. et coll. Optic Neuropathy Preceding Acute Retinal Necrosis in Acquired Immunodeficiency Syndrome.

Arch. Ophthalmol., 1996; Dec, 114: 1481-1485.

21- DE LA TRIBONNIERE X VALLET M RODRIGUEZ M Rétinite à CMV au cours du SIDA : stratégies thérapeutiques. La lettre de l'infectiologue 1996 ; XI,5 :106-117.

22- COCHEREAU-MASSIN I., LE HOANG P., LAUTIER-FRAU M. et coll. Rétinite à cytomegalovirus au cours du SIDA. Traitement par injections intravitréennes de ganciclovir. La Presse Médicale, 1990 ; 19,28 : 1313-1316.

23- KAMAL A Sustained release intravitreal ganciclovir implant as salvage treatment in AIDS related cytomegalovirus retinitis. Br. J. Ophthalmol., 1998, 82:333.

24- DUVAL X., LE PORT C., Prise en charge des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH. La lettre de l'infectiologue, b1998, XIII, 8 : 382-391.