

# 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

Reçu le 23 décembre 2014 ; accepté le 21 mars 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** La toxoplasmose cérébrale est une infection parasitaire du système nerveux central du patient immunodéprimé pouvant engager le pronostic vital. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un terrain à risque, de lésion(s) cérébrale(s) compatible(s) à l'imagerie cérébrale et de l'évolution favorable sous traitement probabiliste. Le traitement symptomatique précoce de l'hypertension intracrânienne est un facteur essentiel de la prise en charge. Cette mise au point développe les aspects diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques récents de cette infection chez le patient immunodéprimé.

**Mots clés** Toxoplasmose · Cerveau · IRM · Pyriméthamine · Sulfadiazine

**Abstract** Cerebral toxoplasmosis is a life-threatening parasitic central nervous system infection in immunocompromised patients. Its diagnosis is based on the identification of a predisposing condition, a compatible brain imaging presentation and improvement under specific therapy. Symptomatic measures aiming at reducing raised intracranial pressure represent a key step in the management. This update focuses on diagnosis, treatment and prognosis of this infection.

**Keywords** Toxoplasmosis · Brain · MRI · Pyrimethamine · Sulfadiazine

### Liste des abréviations

CDC : centers for disease control and prevention  
HTIC : hypertension intracrânienne  
IO : infection opportuniste  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
PCR : *polymerase chain reaction*  
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise  
SNC : système nerveux central  
TMP-SMX : triméthopime-sulfaméthoxazole  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

### Introduction

Le terme de toxoplasmose regroupe l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques liées à l'infection par *Toxoplasma gondii*, un protozoaire. L'homme est un hôte intermédiaire de ce parasite. Il se contamine principalement par l'absorption d'oocystes sporulés (fruits et légumes mal lavés, eau contaminée) ou l'ingestion de kystes présents dans des viandes fumées ou insuffisamment cuites [1]. La séroprévalence pour *Toxoplasma gondii* varie beaucoup d'un pays à l'autre (22,5 % aux États-Unis [2], 71 % en France [3]). Elle dépend du climat, des conditions sanitaires, des habitudes alimentaires et des techniques d'élevage utilisées [4]. La toxoplasmose cérébrale est le plus souvent liée à la réactivation endogène de kystes parasitaires présents dans le système nerveux central (SNC), du fait d'un déficit immunitaire (le plus souvent secondaire à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine – VIH). Plus rarement, elle peut être la manifestation d'une primo-infection à *Toxoplasma gondii*, notamment chez le patient d'oncohématologie ou transplanté d'organe solide [5]. Elle peut dans ce cas toucher différents organes (poumon, myocarde, moelle osseuse). Une atteinte disséminée est alors retrouvée dans plus de 20 % des cas [6]. La toxoplasmose constitue une infection grave du patient immunodéprimé,

E. Magalhaes · B. Mourvillier · M. Neuville · J.-F. Soubirou · G. Voiriot · R. Smonig · A. Radjou · L. Bouadma · M. Wolff · J.-F. Timsit · R. Sonnevile (✉)  
Service de réanimation médicale et infectieuse,  
et INSERM U1148, hôpital Bichat – Claude-Bernard,  
Université Paris Diderot, Assistance Publique Hôpitaux  
de Paris (AP-HP), 46 rue Henri Huchard,  
F-75018 Paris  
e-mail : romain.sonneville@bch.aphp.fr

pouvant conduire à une admission en réanimation du fait de troubles de conscience (hypertension intracrânienne, convulsions) ou de complications non spécifiques (notamment respiratoires). Dans cette mise au point seront abordés les moyens diagnostiques, thérapeutiques et le pronostic des formes graves de toxoplasmose cérébrale en 2014.

## Diagnostic

### Terrain

La toxoplasmose cérébrale s'observe chez les sujets immunodéprimés, notamment ceux souffrant d'un déficit marqué de l'immunité cellulaire T. En pratique, elle touche principalement les patients infectés par le VIH, ayant une concentration de lymphocytes T CD4 inférieure à 200/ $\mu$ L de sang [7]. Le risque semble majeur en dessous de 100/ $\mu$ L. Ainsi, dans une étude parue en 2012, portant sur 100 patients de réanimation, la concentration médiane des lymphocytes CD4 était de 25/ $\mu$ L [écart interquartile, 8-62] [8]. La prophylaxie primaire par triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) est le plus souvent absente. Dans une publication de 2004 [9], elle concernait seulement 17 % des 205 patients au moment du diagnostic.

La toxoplasmose cérébrale est l'infection opportuniste (IO) la plus fréquente du système nerveux central chez les patients atteints par le VIH [10,11] et reste chez ces derniers, à l'ère des multithérapies antirétrovirales, le premier motif d'admission en réanimation pour une défaillance neurologique [12]. Elle est inaugurale du stade SIDA dans 12 % des cas [13] et est la cause de 5,5 % des admissions en réanimation des patients VIH [14]. L'arrivée des nouvelles combinaisons d'antirétroviraux et de la prophylaxie par TMP-SMX ont fait reculer de manière importante l'incidence de la toxoplasmose cérébrale chez les patients infectés par le VIH. Ainsi en France, l'incidence de cette IO est passée de 3,9 à 1 cas/100 patients-années suite à l'arrivée en 1996 de nouvelles molécules [15].

Les autres populations à risque sont les patients atteints d'hémopathie maligne, notamment allogreffés de moelle, et ceux transplantés d'organes solides. L'atteinte cérébrale résulte alors, soit d'une primo-infection transmise par le greffon (dans environ 80 % des cas [6]), soit d'une réactivation endogène du parasite liée aux traitements immunosuppresseurs [16]. Dans une étude monocentrique de 2013, l'incidence de la toxoplasmose cérébrale dans une population de 170 patients allogreffés de moelle suivis durant 30 mois était d'environ 3 % [17] (2 % dans une autre étude de 2012 [18]). Chez les transplantés d'organes solides, l'incidence de l'infection à *Toxoplasma gondii* semble plus rare : dans une étude récente, elle concernait 22 des

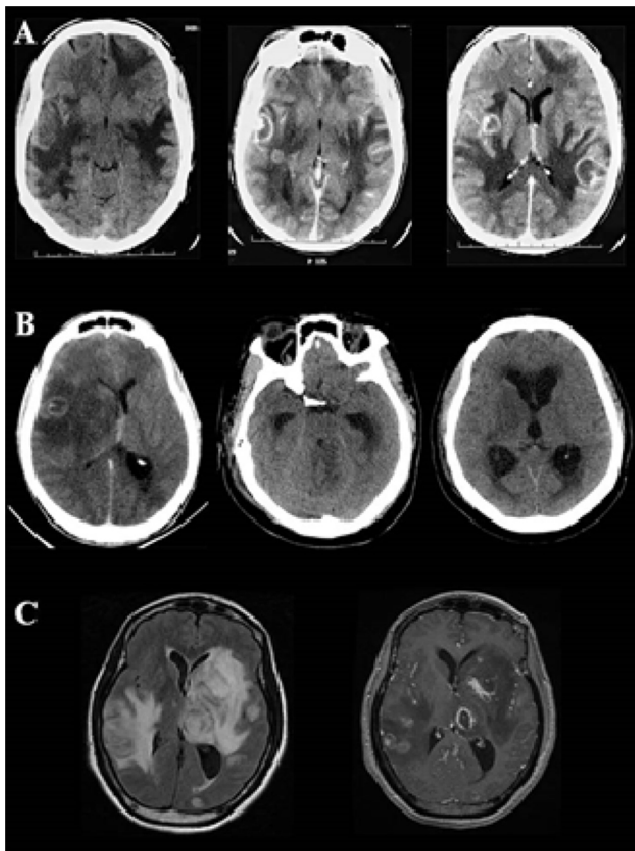
15 800 patients transplantés analysés, dont seuls cinq avaient une atteinte cérébrale [6].

### Clinique

La présentation clinique est variable d'un patient à l'autre. Les troubles de conscience (67 %) [8] et l'état de mal épileptique (22 %) [8] sont les deux principales causes d'admission en réanimation. Les patients présentent le plus souvent un syndrome d'hypertension intracrânienne d'installation rapidement progressive (céphalées, troubles de vigilance, nausées/vomissements, paralysie de la VI<sup>e</sup> paire crânienne uni- ou bilatérale), des signes neurologiques focaux (59 %) [8] et/ou des signes encéphalitiques non systématisés (ralentissement psychomoteur, syndrome confusionnel) pouvant aller jusqu'au coma (40 % [8]). Les signes focaux varient en fonction de la localisation du syndrome tumoral (déficit sensitivomoteur, troubles phasiques, syndrome cérébelleux, mouvements anormaux, paraparésie si lésion médullaire [19]). Ils prennent parfois la forme de crises comitiales focales ou généralisées (36 % des patients [8]). La fièvre est inconstante : 37,7 [écart interquartile, 37,0-38,5] $^{\circ}$ C en médiane [8]. Les atteintes disséminées (cardiaque, respiratoire et médullaire) sont essentiellement observées chez le patient transplanté et le patient d'oncologie [5].

### Imagerie

Les signes neurologiques focaux sont souvent au premier plan et conduisent à réaliser une imagerie cérébrale en urgence. Le scanner avec injection de produit de contraste est l'examen de première intention. Ce dernier retrouve classiquement des lésions multifocales (69 % des cas [20]) sous-corticales ou localisées dans les noyaux gris centraux, hypodenses, arrondies, réalisant un effet de masse sur le parenchyme cérébral (Fig. 1A). Après injection, les lésions se rehaussent en périphérie en prenant parfois un aspect classique de « cible excentrée » [21], ce qui permet de les distinguer de l'œdème périlésionnel souvent important. L'effet de masse peut entraîner un engagement sous-falcien en cas de lésions hémisphériques ou une hydrocéphalie obstructive en cas de lésions de la fosse postérieure (Fig. 1B). L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est un complément d'exploration indispensable. Elle permet de préciser le nombre, la taille et les limites des lésions (Fig. 1C). La très bonne résolution de cet examen permet de mieux suivre l'évolution des kystes sous traitement. Ces derniers apparaissent classiquement hypo/iso/hyperintenses en séquence pondérée en T2 et iso/hypointenses en T1 [22]. Le signal des lésions en séquence de diffusion et la valeur du coefficient de diffusion apparent s'avèrent très variables, même chez un même individu [23]. Après injection de gadolinium, on observe un



**Fig. 1** A/ À gauche, un scanner cérébral sans injection retrouvant des lésions hypodenses bilatérales. Après injection de produit de contraste (milieu et droite), réhaussement de lésions arrondies avec aspect en « cible excentrée » ; B/ À gauche, scanner retrouvant une lésion hémisphérique droite responsable d'un engorgement sous-falcien. Au milieu et à droite, lésion cérébelleuse responsable d'une compression de l'aqueduc de Sylvius et d'une dilatation des ventricules en sus-tentorial ; C/ À gauche, IRM en séquence T2-FLAIR mettant en évidence des lésions hémisphériques bilatérales responsables d'un discret effet de masse sur les ventricules latéraux. À droite, IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium. Réhaussement annulaire des kystes de toxoplasme au sein de l'œdème périlésionnel

rehaussement annulaire ou nodulaire des lésions. La prise de contraste et l'œdème périlésionnel peuvent manquer chez le patient transplanté de moelle, surtout en cas de leucopénie marquée [24,25]. Les remaniements hémorragiques (au mieux visualisés sur la séquence en écho de gradient ou T2\*) apparaissent généralement sous traitement, mais peuvent être présents d'emblée, notamment chez les patients d'hématologie [26]. L'aspect IRM des lésions est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Les séquences de spectroscopie IRM et l'utilisation de la tomographie par émission de positons pourraient à l'avenir améliorer les performances du diagnostic non invasif [27].

## Biologie

La présence d'une sérologie *Toxoplasma gondii* positive en IgG dans le sérum est un élément important du diagnostic (dans le cas contraire, l'infection est peu probable, mais reste possible). L'immunodépression du patient doit être quantifiée par un immunophénotypage lymphocytaire. La ponction lombaire n'est pas systématique. En réanimation, l'importance des lésions cérébrales et le risque d'engagement contre-indiquent souvent sa réalisation. Elle peut être normale ou retrouver des anomalies peu marquées : discrète méningite lymphocytaire, hypoglycorachie et hyperprotéinorachie modérées [7]. La réalisation d'une PCR *Toxoplasma gondii* dans le liquide céphalorachidien peut aider au diagnostic. Sa spécificité est de 100 % et sa sensibilité de 50 [28] à 86 % [29] si elle est réalisée moins de sept jours après l'initiation du traitement. La PCR plasmatique n'a pas été évaluée dans le cadre de l'atteinte cérébrale. Dans une étude de 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 plasmatique était positive dans 100 % des cas lorsqu'elle était réalisée [5].

## Diagnostics différentiels

L'aspect en imagerie de la toxoplasmose cérébrale est non spécifique. La découverte de lésions cérébrales abcédées multiples chez un patient immunodéprimé doit faire évoquer de nombreux diagnostics différentiels. Les pathologies à envisager sont infectieuses (Tableau 1) ou tumorales (lymphome cérébral primitif, métastases d'une tumeur solide, glioblastome multifocal). En cas d'atypie initiale (durée d'installation des symptômes, lésion unique, prophylaxie bien conduite, sérologie *Toxoplasma* négative) et/ou de mauvaise évolution clinique et radiologique sous traitement probabiliste, la biopsie cérébrale doit être proposée rapidement au patient [30,31] (Fig. 2).

## Critères diagnostiques

Des critères diagnostiques ont été proposés par le « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) [32] pour la toxoplasmose cérébrale chez le patient infecté par le VIH. Ils sont présentés dans le Tableau 2 et peuvent être extrapolés à d'autres types d'immunodépression (en dehors du taux de CD4).

## Traitement

### Traitement spécifique

Il doit être débuté sans délai et en probabiliste chez tout patient immunodéprimé présentant des lésions cérébrales

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>

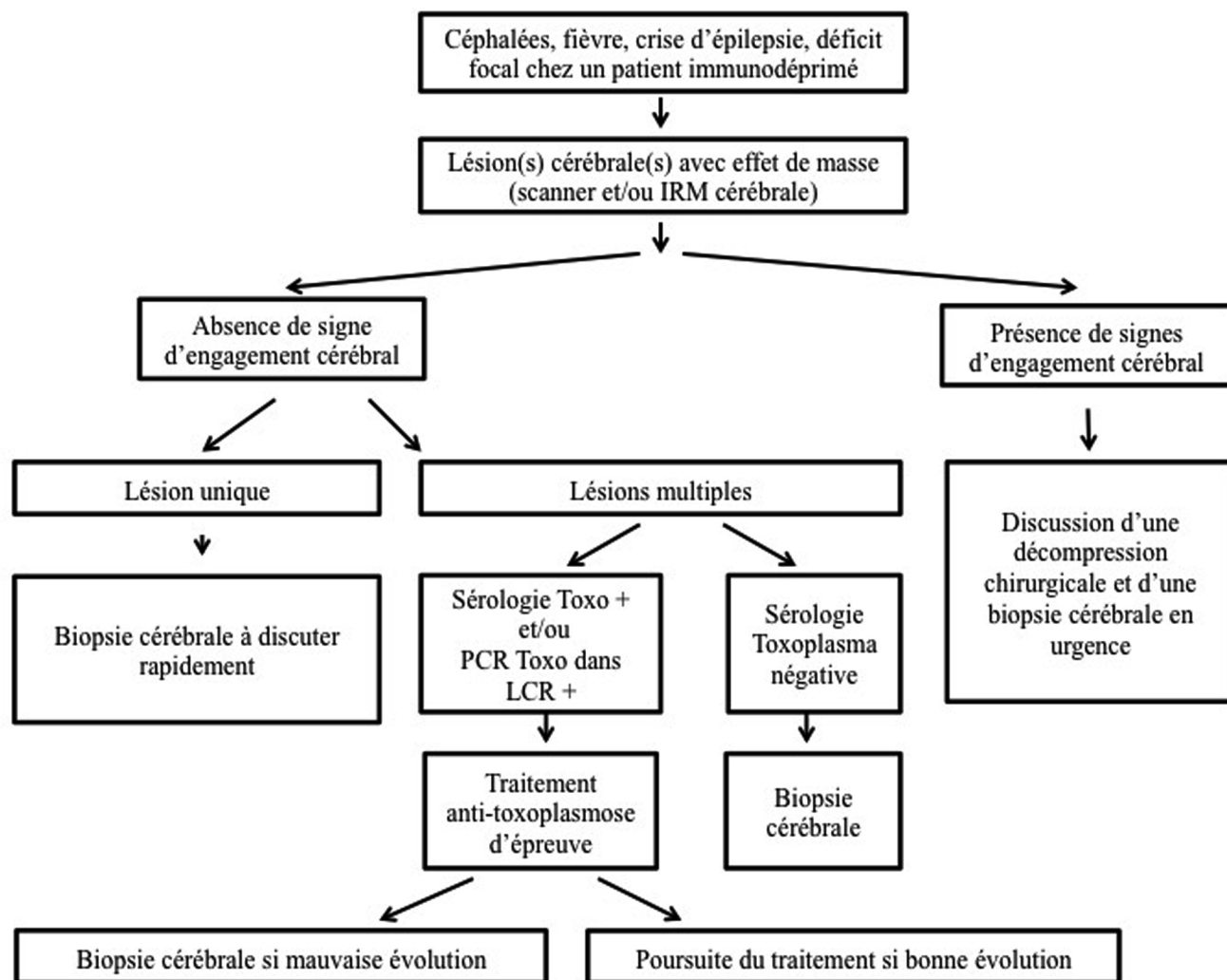


Fig. 2 Conduite à tenir face à un syndrome focal avec effet de masse chez un patient immunodéprimé par le VIH

multiples et nodulaires. Le traitement de première intention comprend une association de pyriméthamine, sulfadiazine et d'acide folinique par voie orale ou sonde nasogastrique [20,33] (Tableau 3). La pyriméthamine diffuse correctement dans le parenchyme cérébral [34]. L'acide folinique prévient la toxicité hématologique de cette molécule. En cas d'intolérance à la sulfadiazine, un traitement comprenant une association de pyriméthamine, clindamycine et acide folinique peut être proposé [33]. En l'absence d'autre alternative (voie entérale impossible) le TMP-SMX à forte dose en monothérapie [35,36] ou l'atovaquone en association avec une molécule de première intention peuvent être envisagés [37]. Une fois le traitement débuté, son efficacité doit être réévaluée entre le 7<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jour. L'amélioration clinique doit être rapide : dans une étude portant sur 49 sujets suspects d'encéphalite à toxoplasme [20], 74 % des patients répondent s'amélioraient cliniquement dans les sept premiers jours et 91 % dans les 14 jours. La surveillance par imagerie est systématique, l'amélioration se traduisant par une diminution de la taille et de la prise de contraste des lésions. En cas d'évolution favorable, le traitement d'attaque est à

maintenir pendant une durée minimale de six semaines (parfois plus si les lésions initiales n'ont pas entièrement régressé ou prennent encore le contraste). Une fois la guérison obtenue, un traitement d'entretien doit être maintenu tant que le facteur d'immunodépression persiste et que les lymphocytes T CD4 restent inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> pour les patients infectés par le VIH. Ce traitement repose sur l'utilisation des mêmes molécules pour que le traitement d'attaque, mais à posologie réduite. Dans le cas particulier de l'infection par le VIH, les thérapeutiques antirétrovirales doivent être introduites deux semaines après le début du traitement [38].

### Traitement symptomatique

L'admission de ces patients en réanimation ou en unité de soins continus doit être précoce. La prise en charge symptomatique est essentielle. La ventilation mécanique invasive est à débiter en cas de troubles de conscience ou d'hypertension intracrânienne (HTIC) non contrôlée. En cas d'HTIC, le traitement symptomatique repose sur le maintien du patient en proclive à 30-45° et du rachis en

**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 <sup>3</sup> Tableau clinioradiologique 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

**Tableau 3** Recommandations thérapeutiques du CDC pour la toxoplasmose cérébrale

<p><b>Traitement d'attaque</b></p> <p><i>Traitement de première intention par pyriméthamine 200 mg en dose de charge puis :</i></p> <p>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) <b>(AI)</b></p> <p>Si poids &gt; 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) <b>(AI)</b></p> <p><i>Alternatives thérapeutiques :</i></p> <p>Pyriméthamine + acide folinique + clindamycine 600 mg toutes les six heures <b>(AI)</b></p> <p>TMP-SMX (TMP 5 mg/kg et SMX 25 mg/kg) 2 fois par jour <b>(BI)</b></p> <p>Atovaquone 1500 mg deux fois par jour + pyriméthamine et acide folinique ou sulfadiazine <b>(BII)</b></p> <p><b>Traitement d'entretien</b></p> <p><i>Traitement de première intention :</i></p> <p>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 <b>(AI)</b></p> <p><i>Alternatives thérapeutiques :</i></p> <p>Clindamycine 600 mg toutes les huit heures + pyriméthamine 25 à 50 mg/j + acide folinique 10 à 25 mg/j <b>(AII)</b></p> <p>TMP-SMX 800/160 mg deux fois par jour <b>(BI)</b></p> <p>Atovaquone 750 à 1500 mg deux fois par jour + pyriméthamine et acide folinique ou sulfadiazine <b>(BII)</b></p>
Les niveaux de recommandations sont indiqués entre parenthèses

rectitude, le contrôle de l'hémodynamique systémique et de la pression de perfusion cérébrale, la sédation et la curarisation en cas d'agitation, la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe en cas d'obstruction des voies d'écoulement du liquide céphalorachidien. Le monitoring invasif de la pression intracrânienne peut se discuter, notamment dans les formes avec œdème cérébral diffus. Les paramètres systémiques à l'origine d'agressions cérébrales secondaires (hyponatrémie, hypoxie, hyper-/hypocapnie, hyper-/hypoglycémie, hyperthermie, hypotension artérielle) doivent être rapidement contrôlés.

En cas d'effet de masse sur un œdème périlésionnel volumineux menaçant le pronostic vital, une corticothérapie systémique peut être administrée. Dans une étude rétrospective de patients hospitalisés en réanimation, l'utilisation précoce de corticoïdes par voie systémique en association à la pyriméthamine-sulfadiazine n'était pas associée à la survenue d'effets indésirables notables [8]. Le cas échéant, la réponse au traitement est à interpréter avec prudence, certains types de lymphomes cérébraux primitifs pouvant s'améliorer sous corticoïdes.

La survenue de crise(s) comitiale(s) doit conduire à l'introduction d'un traitement de fond antiépileptique pour une durée d'au moins trois mois. Le choix de la molécule doit se faire en essayant de limiter les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux [39].

## Pronostic

En l'absence de traitement, la toxoplasmose cérébrale est une infection constamment mortelle. Chez les patients infectés par le VIH, la mortalité intrahospitalière reste élevée et avoisine les 24 % dans les formes sévères admises en réanimation [8]. L'évolution favorable (survie sans séquelle neurologique à J90) est notée chez environ 50 % des patients. Malgré l'introduction d'un traitement antirétroviral, la mortalité à un an est très élevée (entre 18 et 23 % selon les études [9,11]). Chez les patients transplantés d'organes solides et allogreffés de moelle, la mortalité attribuable à la toxoplasmose cérébrale isolée n'est pas connue.

## Conclusion

La toxoplasmose cérébrale est une infection opportuniste grave du patient immunodéprimé. Elle reste le diagnostic principal chez les patients VIH hospitalisés en réanimation pour motif neurologique. L'utilisation de la PCR dans le LCR permet parfois d'obtenir un diagnostic rapide, mais le plus souvent, le diagnostic est fait essentiellement sur l'évolution favorable des symptômes sous traitement anti-infectieux d'épreuve. Malgré les progrès thérapeutiques, la

morbimortalité reste élevée chez les patients séropositifs pour le VIH admis en réanimation pour cette affection. Ces dernières années, le développement de la transplantation d'organes solides et de l'allogreffe de moelle nous exposent à de nouvelles présentations cliniques de la maladie, encore peu décrites.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Montoya JG, Liesenfeld O (2004) Toxoplasmosis. *Lancet* 363:1965–76
2. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, et al (2001) Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 154:357–65
3. Jeannel D, Niel G, Costagliola D, et al (1988) Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paris area. *Int J Epidemiol* 17:595–602
4. Pappas G, Roussos N, Falagas ME (2009) Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 39:1385–94
5. Schmidt M, Sonnevile R, Schnell D, et al (2013) Clinical features and outcomes in patients with disseminated toxoplasmosis admitted to intensive care: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 57:1535–41
6. Fernandez-Sabe N, Cervera C, Farinas MC, et al (2012) Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 54:355–61
7. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, et al (2012) HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol* 11:605–17
8. Sonnevile R, Schmidt M, Messika J, et al (2012) Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. *Neurology* 79:1762–6
9. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, et al (2004) Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 39:1681–91
10. Luft BJ, Remington JS (1992) Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 15:211–22
11. Lanoy E, Guiguet M, Bentata M, et al (2011) Survival after neuroAIDS: association with antiretroviral CNS Penetration-Effectiveness score. *Neurology* 76:644–51
12. Sonnevile R, Ferrand H, Tubach F, et al (2011) Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: clinical features and outcomes. *J Infect* 62:301–8
13. Deconinck L, Yazdanpanah Y, Gilson R, et al (2014) Time to initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients diagnosed with an opportunistic disease: a cohort study. *HIV Med* 16:219–29
14. Barbier F, Roux A, Canet E, et al (2014) Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999–2010 multicenter cohort study in France. *Intensive Care Med* 40:1906–15
15. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV (2001) Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 33:1747–55

16. Kotton CN (2007) Zoonoses in solid-organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 44:857–66
17. Hakko E, Ozkan HA, Karaman K, Gulbas Z (2013) Analysis of cerebral toxoplasmosis in a series of 170 allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. *Transpl Infect Dis* 15:575–80
18. Busemann C, Ribback S, Zimmermann K, et al (2012) Toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation—a single centre experience. *Ann Hematol* 91:1081–9
19. Carteret M, Petit E, Granat O, et al (1995) [Spinal cord toxoplasmosis and AIDS]. *J Radiol* 76:453–5
20. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al (1993) Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med* 329:995–1000
21. Kumar GG, Mahadevan A, Guruprasad AS, et al (2010) Eccentric target sign in cerebral toxoplasmosis: neuropathological correlate to the imaging feature. *J Magn Reson Imaging* 31:1469–72
22. Chang L, Cornford ME, Chiang FL, et al (1995) Radiologic-pathologic correlation. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:1653–63
23. Schroeder PC, Post MJ, Oschatz E, et al (2006) Analysis of the utility of diffusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient values in distinguishing central nervous system toxoplasmosis from lymphoma. *Neuroradiology* 48:715–20
24. Dietrich U, Maschke M, Dorfler A, et al (2000) MRI of intracranial toxoplasmosis after bone marrow transplantation. *Neuroradiology* 42:14–8
25. Ionita C, Wasay M, Balos L, Bakshi R (2004) MR imaging in toxoplasmosis encephalitis after bone marrow transplantation: paucity of enhancement despite fulminant disease. *Am J Neuroradiol* 25:270–3
26. Mueller-Mang C, Mang TG, Kalhs P, Thurnher MM (2006) Imaging characteristics of toxoplasmosis encephalitis after bone marrow transplantation: report of two cases and review of the literature. *Neuroradiology* 48:84–9
27. Westwood TD, Hogan C, Julian PJ, et al (2013) Utility of FDG-PETCT and magnetic resonance spectroscopy in differentiating between cerebral lymphoma and non-malignant CNS lesions in HIV-infected patients. *Eur J Radiol* 82:e374–9
28. Cingolani A, De Luca A, Ammassari A, et al (1996) PCR detection of *Toxoplasma gondii* DNA in CSF for the differential diagnosis of AIDS-related focal brain lesions. *J Med Microbiol* 45:472–6
29. Anselmo LM, Vilar FC, Lima JE, et al (2014) Usefulness and limitations of polymerase chain reaction in the etiologic diagnosis of neurotoxoplasmosis in immunocompromised patients. *J Neurol Sci* 346:231–4
30. Shyam Babu C, Satishchandra P, Mahadevan A, et al (2013) Usefulness of stereotactic biopsy and neuroimaging in management of HIV-1 Clade C associated focal brain lesions with special focus on cerebral toxoplasmosis. *Clin Neurol Neurosurg* 115:995–1002
31. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D (2014) Brain abscess. *N Engl J Med* 371:1758
32. Masur H, Brooks JT, Benson CA, et al (2014) Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 58:1308–11
33. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al (1996) Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 22:268–75
34. Leport C, Meulemans A, Robine D, et al (1992) Levels of pyrimethamine in serum and penetration into brain tissue in humans. *AIDS* 6:1040–1
35. Torre D, Casari S, Speranza F, et al (1998) Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 42:1346–9
36. Beraud G, Pierre-Francois S, Foltzer A, et al (2009) Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994–2006. *Am J Trop Med Hyg* 80:583–7
37. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al (2002) Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clin Infect Dis* 34:1243–50
38. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al (2009) Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PloS one* 4:e5575
39. Birbeck GL, French JA, Perucca E, et al (2012) Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology* 78:139–45