



Hospices Civils de Lyon



Centre
International
de Recherche
en Infectiologie



Lyon 1

Lyon
HEMINF
study group



Toxoplasmose en transplantation



DESC – 31 janvier 2019

Anne Conrad (CCA)

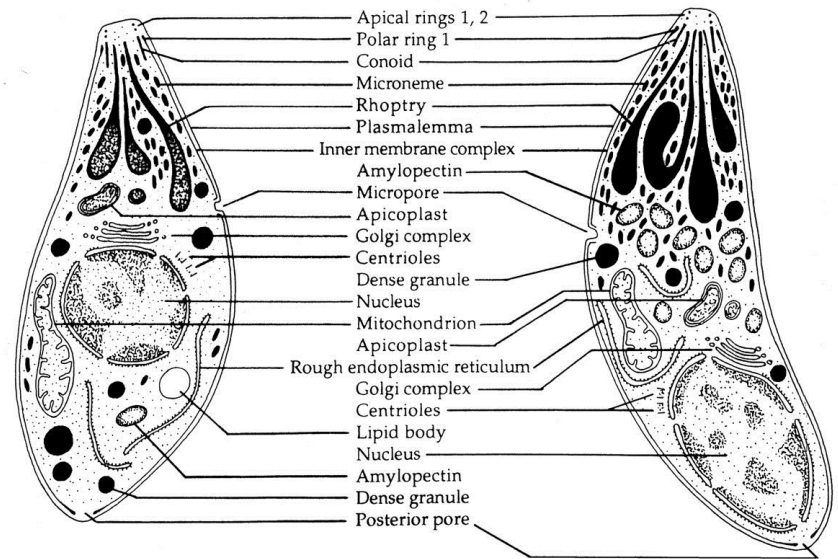
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

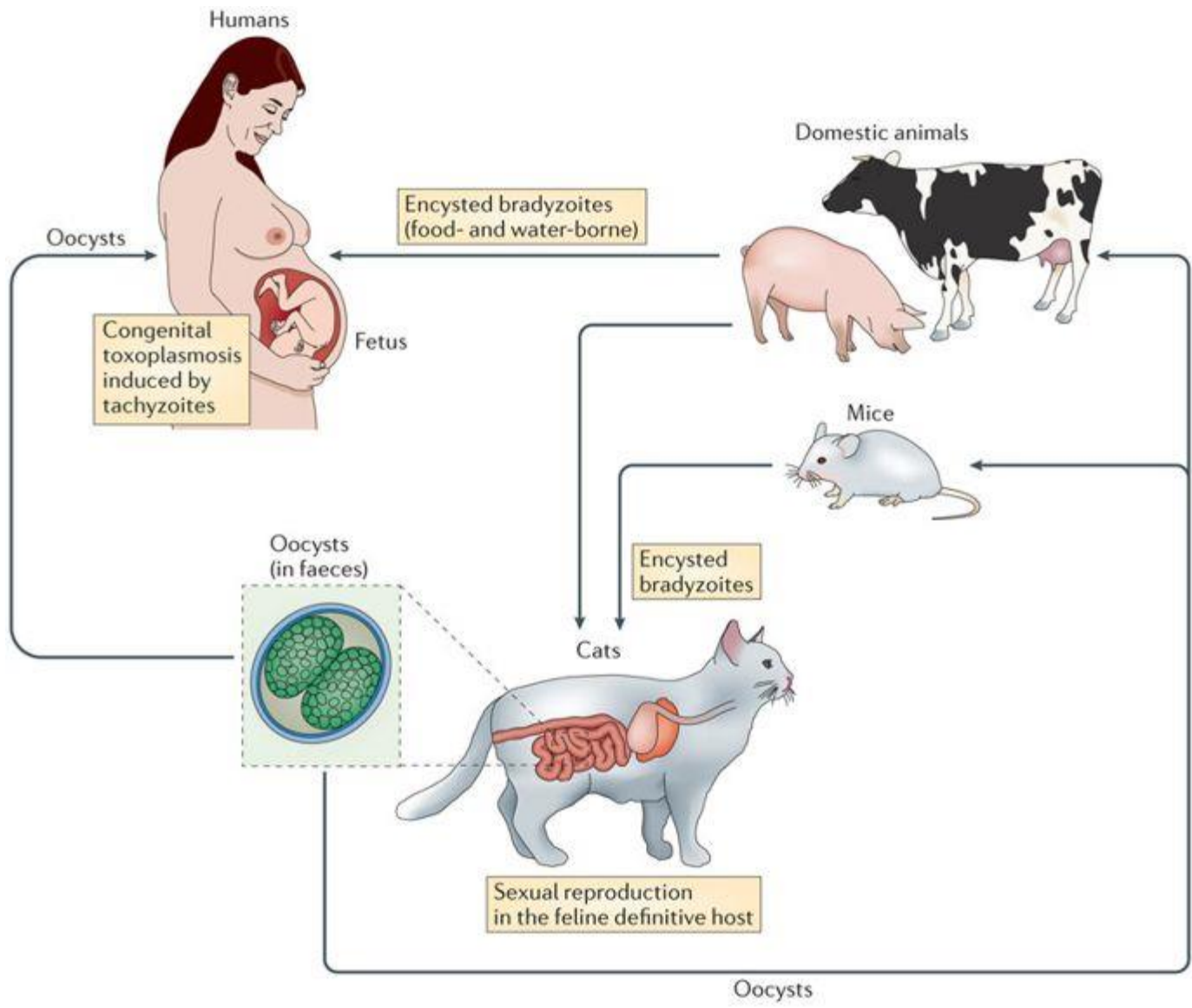
Hôpital de la Croix-Rousse – Lyon

anne.conrad@chu-lyon.fr

- Introduction – rappels cycle parasitaire et épidémiologie
- Physiopathologie, définitions et épidémiologie chez le transplanté
- Présentation clinique chez le transplanté
- Outils diagnostiques
- Prévention
- Traitement
- Conclusion

Introduction





Primo-infection

Enfants et adultes

Femme enceinte

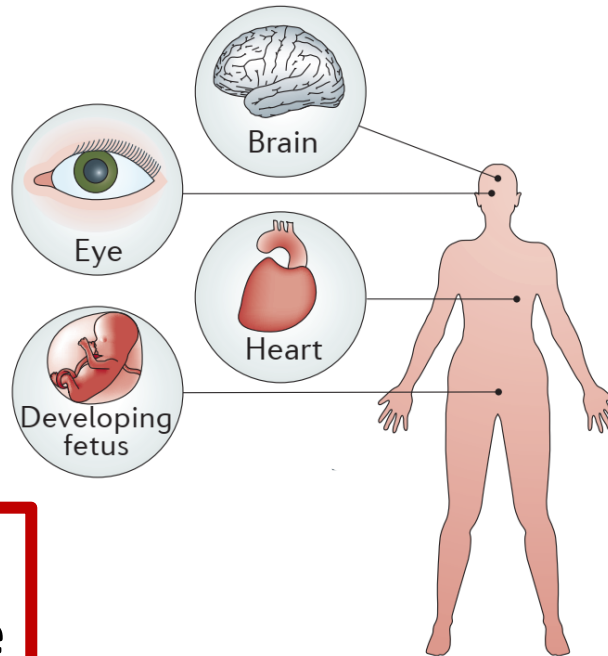
10% asthénie, fièvre,
ADP, chorioretinite...

90%
asymptomatique

Passage
transplacentaire

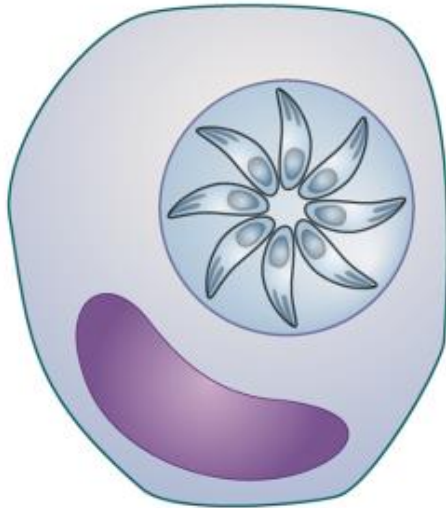
Toxoplasmose
congénitale

Infection latente

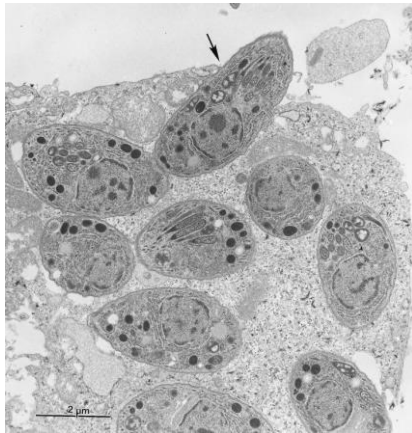


**Réactivation chez
l'immunodéprimé**

Infection latente - Réactivation



Tachyzoites

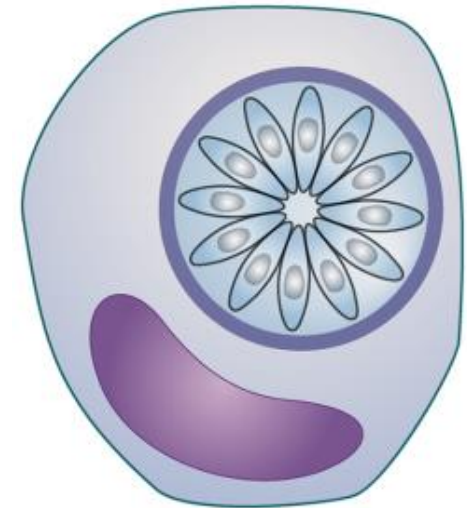


Infection active

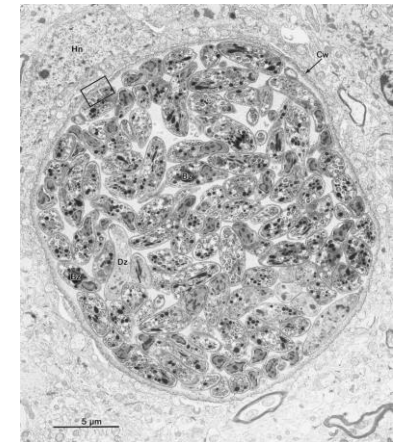


Pression immunitaire

TNF- α , IFN- γ (Th1)



Bradyzoite cyst

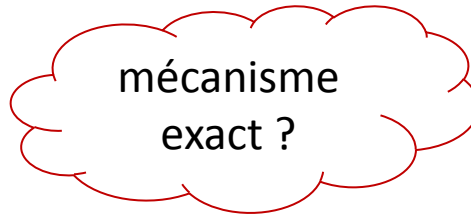


Infection latente



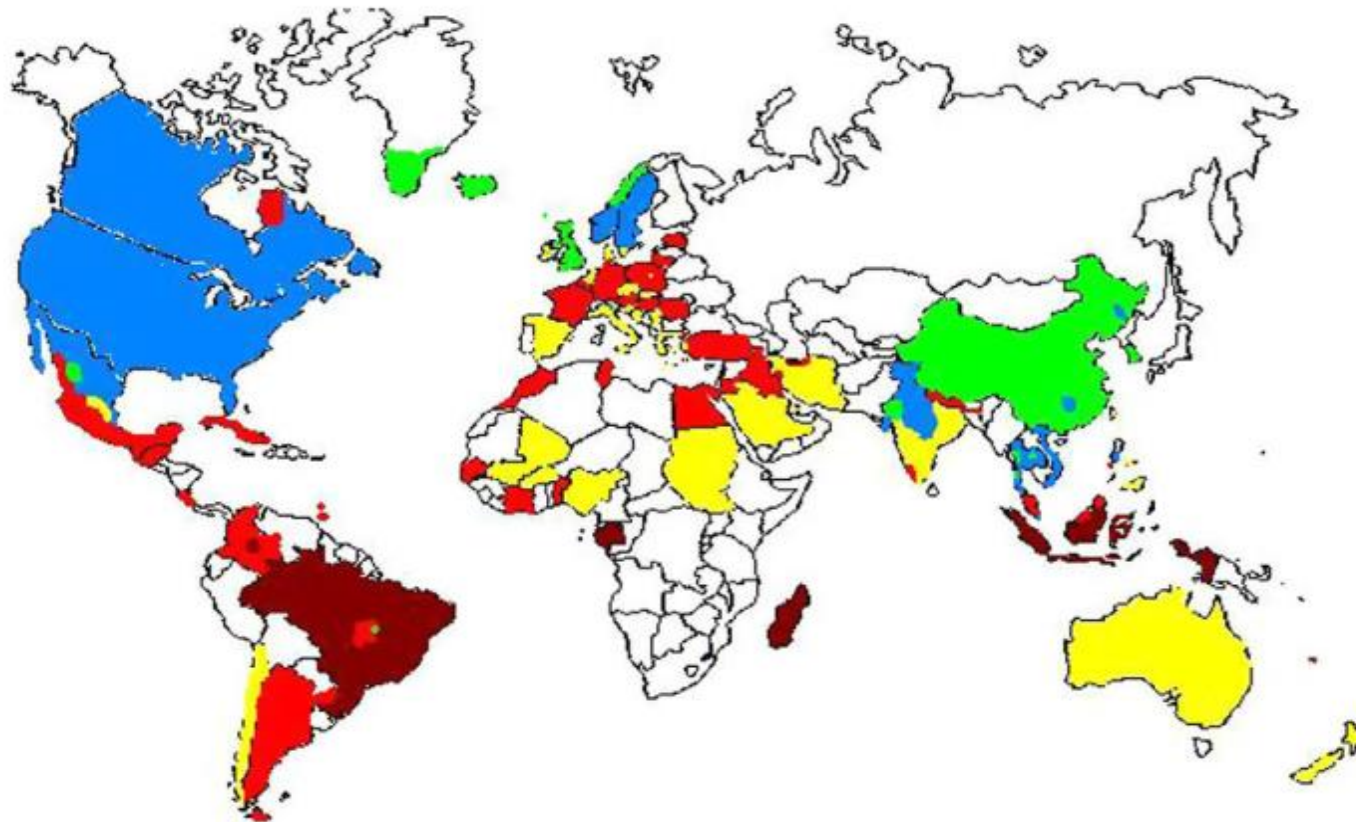
Réactivation

déficit immunité cellulaire



mécanisme exact ?

Epidémiologie



habitudes
alimentaires, niveau
d'hygiène...

>60% 40-60% 20-40% 10-20% <10%

Séroprévalence en France

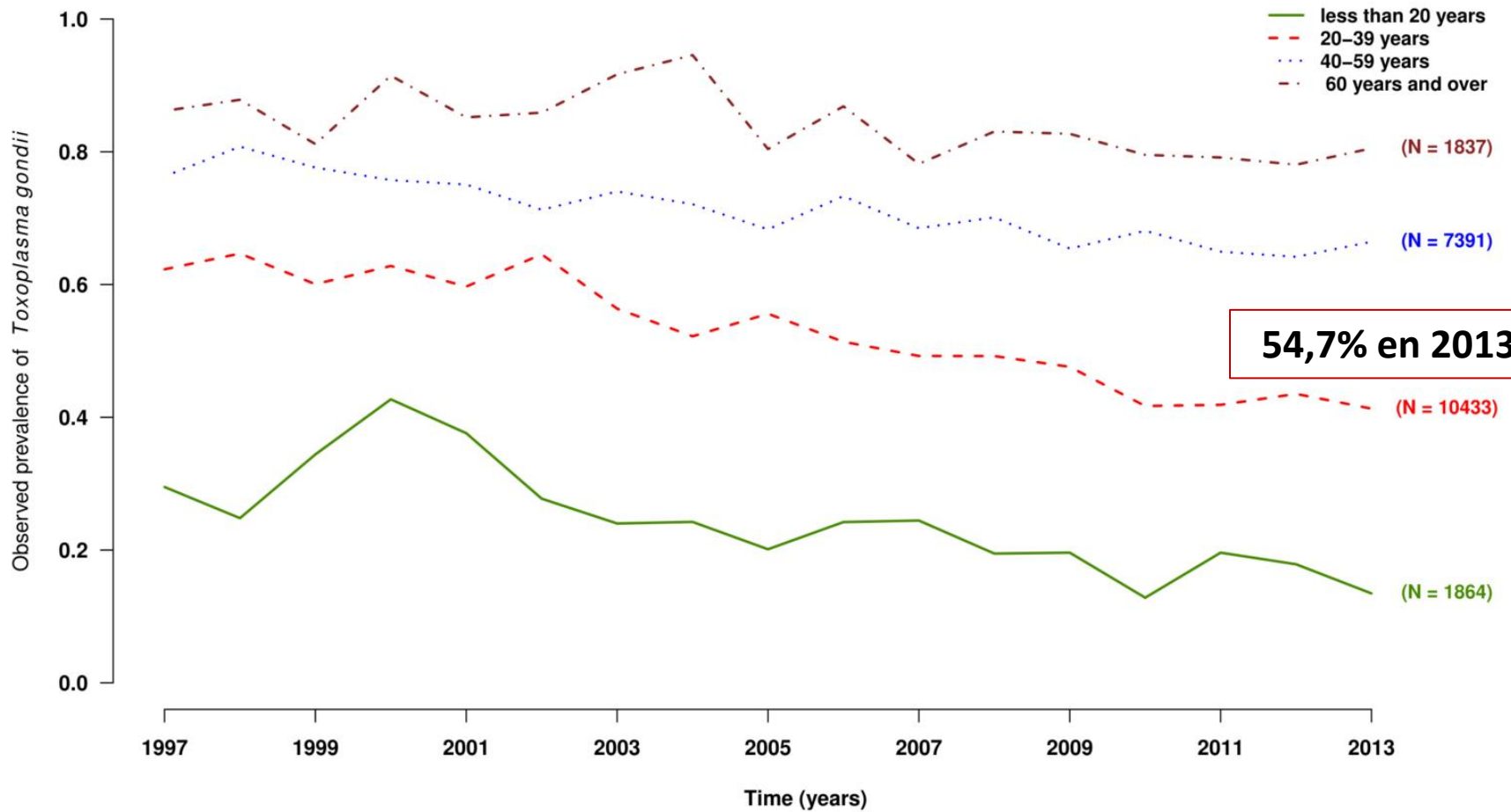


FIGURE 2 | Observed prevalence of the presence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies by year and age groups, under 20 years old (solid curve), 20-39 years old (dashed curve), 40-59 years old (dotted curve), and 60 years old and over (dash-dotted curve), Saint-Louis Hospital, France, 1998-2013.

Physiopathologie, définitions et épidémiologie chez le transplanté

Mécanismes d'infection

Réactivation d'une infection latente

greffe de CSH >> greffe d'organe solide (R+)

allo >> auto



Primo-infection

1. transmission/greffon solide (D+ → R-)

réactivation d'une infection latente « exogène »

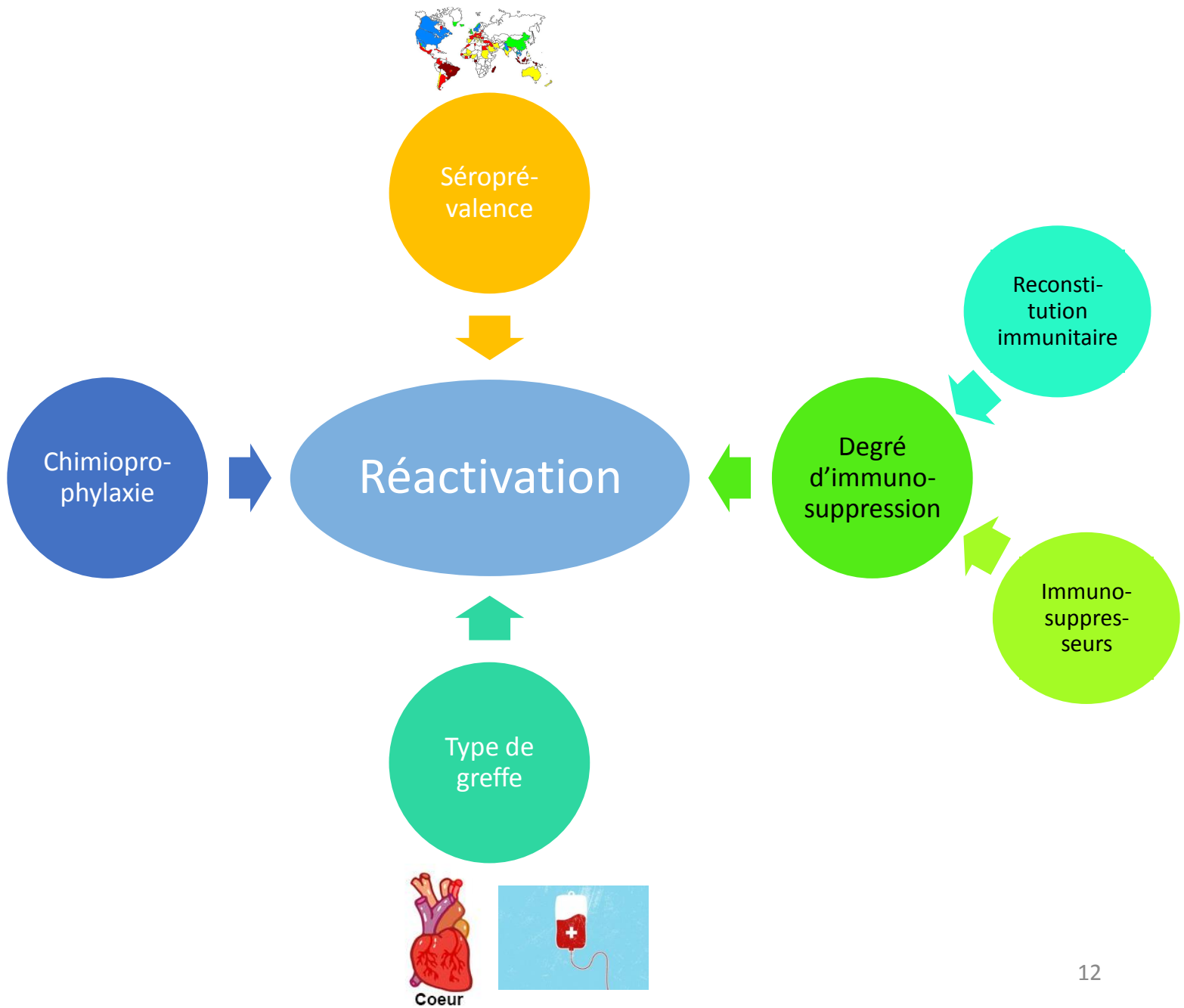


>>



2. alimentation

3. produits sanguins



Définitions



Table 1. Proposed definitions for toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation.

Toxoplasmosis classification	Definition
<i>Toxoplasma</i> disease	
Definite <i>Toxoplasma</i> disease	Histologic or cytologic demonstration of tachyzoites in tissue samples obtained either by biopsy or bronchoalveolar lavage, or at autopsy. Isolation of the parasite by culture in these samples would be evidence of disease.
Probable <i>Toxoplasma</i> disease (documented by PCR)	Clinical and radiologic evidence suggestive of organ involvement plus at least one positive PCR test from blood, CSF, or BAL, but no histologic confirmation and absence of another pathogen that may explain the findings.
Possible <i>Toxoplasma</i> disease (documented by imaging)	CT or MRI highly suggestive of CNS toxoplasmosis (as considered by each hospital's neuroradiologists) and response to anti- <i>Toxoplasma</i> therapy, but no laboratory evidence of toxoplasmosis and absence of another pathogen that may explain the findings.
<i>Toxoplasma</i> infection	Positive PCR in blood in a patient without any evidence of organ involvement or seroconversion for <i>Toxoplasma gondii</i> after transplantation in a previously seronegative patient (with or without fever).

Epidémiologie

Molecular Diagnosis of Toxoplasmosis in Immunocompromised Patients: a 3-Year Multicenter Retrospective Study

TABLE 2 Characteristics of 180 immunocompromised patients with a positive qPCR test for *T. gondii* (13 centers)

Basis of analysis	No. (%) with positive qPCR						P value ⁱ
	HIV ⁺ patients (n = 68) 40%	HSCT patients (n = 72) 40%	SOT patients ^a 8%			Other ^b (n = 26)	
			Heart (n = 4)	Kidney (n = 7)	Liver (n = 3)		
Clinical diagnosis							<0.0001
Cerebral toxoplasmosis	44 (65)	12 (16.5)	0	4 (57)	0	6 (23)	<0.0001
Disseminated toxoplasmosis	8 (12)	30 (41.5)	2 (50)	2 (29)	2 (67)	9 (35)	0.007**
Ocular toxoplasmosis	15 (22)	2 (3)	0	0	0	9 (35)	<0.0001
Isolated fever	1 (1)	5 (7)	0	1 (14)	0	2 (7)	0.409 (NS)
Asymptomatic	0	23 (32)	2 (50)	0	1 (33)	0	<0.0001
No. of cases/no. of grafts (%) ^c	NA ^h	71/2,220 (3.2) ^d ; 1/2,940 (0.03) ^e	4/282 (1.4)	7/3,180 (0.2)	3/1,896 (0.16)	NA	NA
No. of symptomatic cases/no. of grafts (%)	NA	48/2,220 (2.2) ^d ; 1/2,940 (0.03) ^e	2/282 (0.7)	7/3,180 (0.2)	2/1,896 (0.11)	NA	NA

2009-2011
France,
n=180

Epidémiologie (greffe de CSH)



	Bretagne	Martino	Martino	Fricker-Hidalgo	Meers	Robert-Gangneux
	TID 2000	CID 2000	CID 2005	CID 2009	CID 2010	JCM 2015
nombre de patients (R+/R-)	32 (24/8)	4231 (?)	106 (106/0)	70 (40/30)	208 (182/26)	2220 (?)
schéma d'étude	prospectif	rétrospectif	prospectif	rétrospectif	rétrospectif	rétrospectif
monitoring PCR	systematique <2x/mois	?	systematique >1x/semaine	systematique 2x/mois	systematique 1x/semaine	?
chimio prophylaxie anti- <i>T. gondii</i>	oui, 79%	ND	oui, 45%	oui, ?	non	oui, 85%
délai	J150	ND	J180	ND	J365	ND
TXP infection	3 (9%)	6 (0,1%)	16 (16%)	9 (13%)	12 (6%)	23 (1%)
TXP maladie	0	35 (0,8%)	6 (6%)	4 (6%)	6 (3%)	48 (2%)



- **Séropositivité du receveur R+**
- **Greffe de sang placentaire**
- **Absence de chimioprophylaxie**
- Maladie du greffon contre l'hôte ?
- Conditionnement myélo-ablatif/TBI ?
- Statut avancé de la maladie sous-jacente ?

Derouin CID 1992
Bretagne TID 2000
Martino CID 2000
De Medeiros TID 2001
Martino CID 2005

Gajurel COID 2015
Conrad CMI 2016

Martino CID 2005
Meers CID 2010
Bautista TID 2012
Conrad CMI 2016

Facteurs de risque (greffe d'organe)



- **Séropositivité du donneur D+**
- **Greffe cœur/cœur-poumons**

- **Séronégativité du receveur R-**

- **Chimioprophylaxie = facteur protecteur**

- Infection CMV ?
- Traitement par corticoïdes (rejet aigu...) ?

Fernandez-Sabé CID 2012

Orr J Infect 1994

Muñoz CID 2003

Fernandez-Sabé CID 2012

Fernandez-Sabé CID 2012

Morbi-mortalité = élevée

Toxoplasmosis in Transplant Recipients, Europe, 2010–2014

Table 5. Survival among transplant patients with toxoplasmosis, according to patients' characteristics, Europe, 2010–2014

Characteristic	2-mo survival		6-mo survival	
	No. patients/no. survived (%)	p value*	No. patients/no. survived (%)	p value*
All patients	61/87 (70)	Not applicable	46/87 (53)	Not applicable
Chemoprophylaxis				
Yes	30/35 (86)	<0.05	26/35 (74)	<0.01
No	27/43 (63)		16/43 (37)	
Recipient serologic status				
Positive	27/45 (60)	<0.05	15/45 (33)	<0.001
Negative	22/25 (88)		20/25 (80)	
Type of graft				
Hematopoietic stem cell	36/58 (62)	<0.05	22/58 (38)	<0.001
Solid organ	25/29 (86)		24/29 (83)	

*Exact χ^2 test.

étude rétrospective,
Europe 2010-2014,
n=87 (allo-HSCT, n=58; SOT, n=29)

retard diagnostique
comorbidités (infections, GVH)

Présentation clinique chez le transplanté

Généralités

- spectre : **infection asymptomatique** → **maladie disséminée** (≥ 2 organes)
- primo-infection = réactivation
- **sévérité clinique**
- présentation clinique ≠ VIH : **atteinte pulmonaire, maladie disséminée**

Table 1. Characteristics of 87 transplant patients with toxoplasmosis, according to clinical presentation, Europe, 2010–2014*

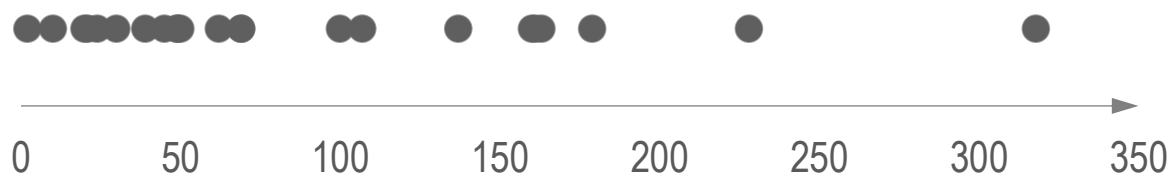
Variables	Clinical type						p value
	Cerebral	Ocular	Disseminated	Pulmonary	Fever alone	No signs	
No. (%) patients	13 (15)	4 (5)	19 (22)	10 (11)	10 (11)	31 (36)	
Patient age, y, mean ± SE	37.0 ± 7.7	60.7 ± 0.8	47.8 ± 5.6	53.1 ± 4.8	35.5 ± 4.4	46.4 ± 4.2	<0.0001
Time graft/diagnosis, wk, mean ± SE	123 ± 151	313 ± 175	163 ± 124	19 ± 11	73 ± 43	99 ± 51	<0.05
Diagnosis by, no. (%)							
PCR	13 (100)	3 (75)	17 (89)	9 (90)	9 (90)	26 (84)	<0.001
Serology	3 (23)	3 (75)	9 (47)	2 (20)	5 (50)	5 (16)	0.2278
Imaging	12 (92)	3 (75)	8 (42)	7 (70)	0	2 (6)	<0.01
Microscopy	1 (8)	0	6 (32)	1 (10)	0	0	<0.01
Graft type, no. (%)							<0.05
Liver, n = 8	1 (8)	1 (25)	3 (16)	2 (20)	0	1 (3)	
Kidney, n = 9	1 (8)	1 (25)	1 (5)	2 (20)	3 (30)	1 (3)†	
Heart, n = 12	0	1 (25)	5 (26)	0	2 (20)	4 (13)‡	
Allo-HSC, n = 58	11 (85)	1 (25)	10 (53)	6 (60)	5 (50)	25 (81)§	

Clinique - greffe de CSH



A matched case–control study of toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: still a devastating complication

étude rétrospective,
Lyon 2006-2015,
n=23 (allo HSCT)

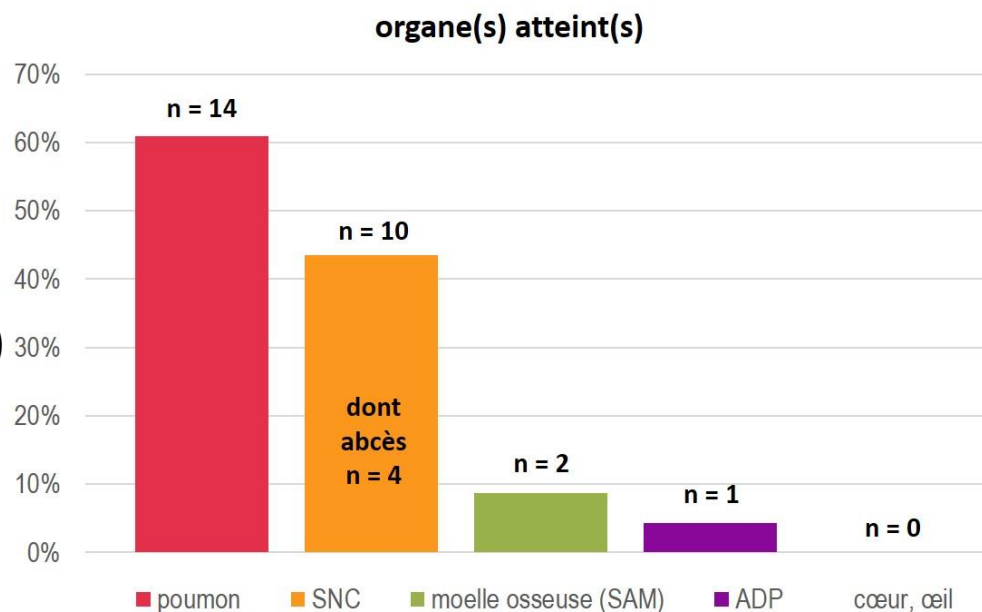


délai médian 62 jours (IQR, 34,5-148,5)

délai entre greffe et toxoplasmose (jours)

maladie disséminée, n=7 (30%)
infection a Σ , n=3 (13%)

mortalité attribuable, n=10 (43,5%)



Clinique - greffe d'organe



First Case of Toxoplasmosis Following Small Bowel Transplantation and Systematic Review of Tissue-Invasive Toxoplasmosis Following Noncardiac Solid Organ Transplantation

revue systématique,
n=52 (greffe d'organe *hors cœur*)

délai médian 27 jours (range, 0-2555)

mortalité 65%

Characteristic	N (%)
Median age, years (range)	38 (6–74)
Sex	
Female	28 (54)
Male	24 (46)
Transplanted organ	
Kidney	34 (66)
Liver	12 (23)
Pancreas	1 (2)
Multiviseral	4 (8)
Small bowel	1 (2)
Disseminated disease	44 (85)
Fever	39 (91)
Pneumonitis	34 (77)
Bone marrow suppression	27 (63)
Central nervous system	24 (56)
Hepatitis	11 (26)
Carditis	10 (23)
Renal failure	4 (9)
Sepsis/shock	4 (9)
Localized disease	7 (13)
Ophthalmologic	4 (57)
Central nervous system	3 (43)
Isolated fever	1 (2)

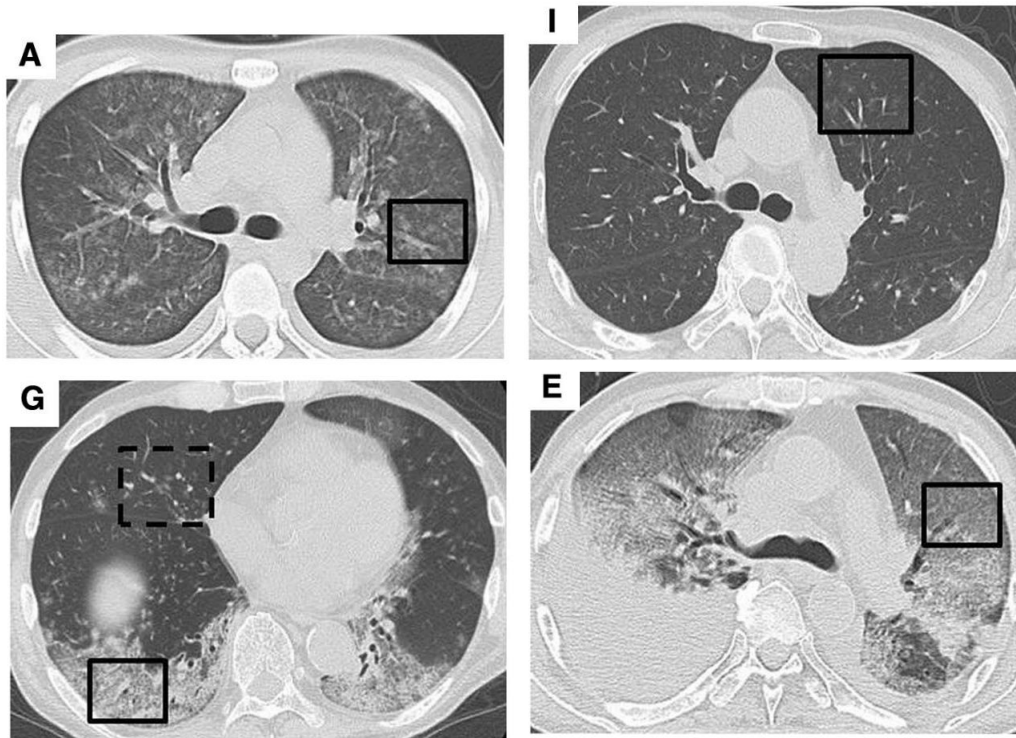
Toxoplasmose pulmonaire

- principale manifestation chez l'immunodéprimé non-VIH
- atteinte isolée / toxoplasmose disséminée
- peu symptomatique → SDRA

Schmidt CID 2013

Robert-Gangneux JCM 2015

Fernandez-Sabé CID 2012



Clinical characteristics and computed tomography findings of pulmonary toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation

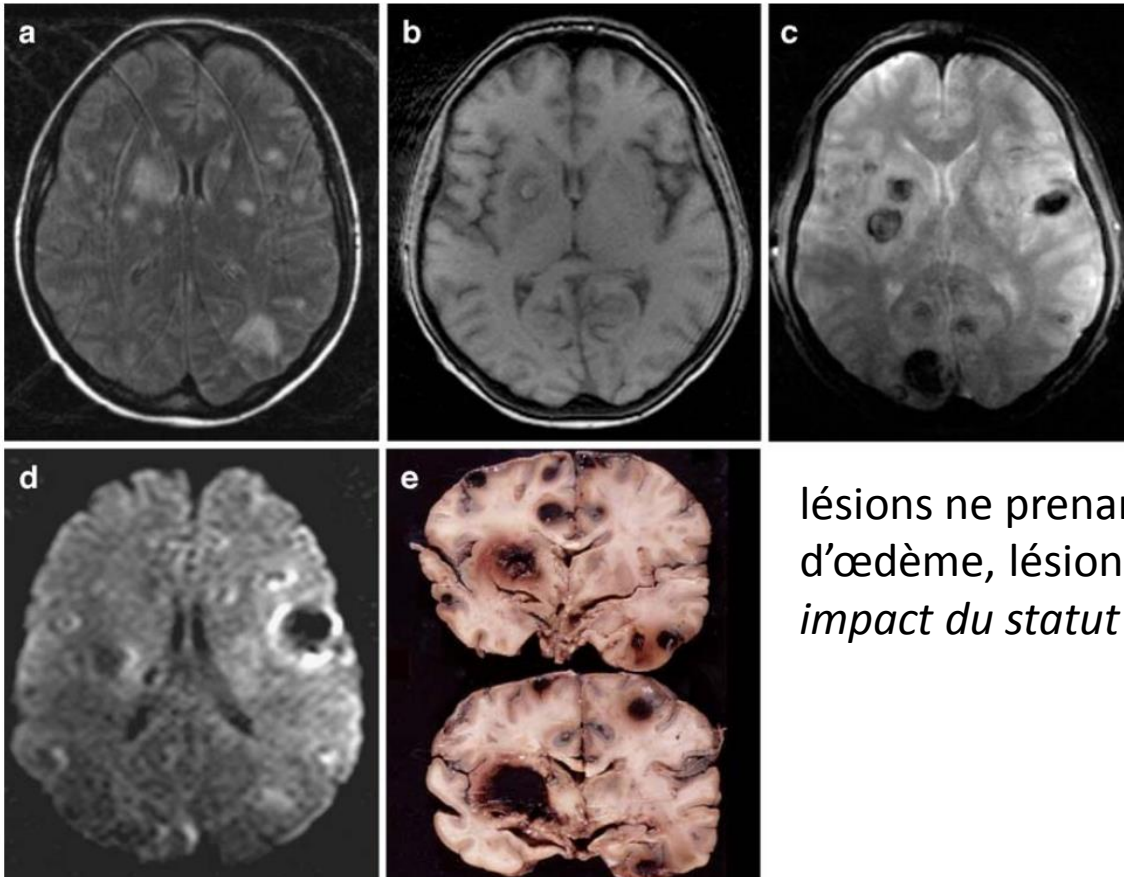
verre dépoli, crazy paving, condensations, épanchement pleural...

Diag différentiel pneumocystose, pneumopathie à CMV...

Toxoplasmose du SNC

- présentation radiologique **atypique**
- HSCT : encéphalite > abcès

Imaging characteristics of toxoplasmosis encephalitis after bone marrow transplantation: report of two cases and review of the literature



lésions ne prenant pas le contraste, pas/peu d'œdème, lésions hémorragiques...
impact du statut immunitaire ?

Toxoplasmose médullaire

- cytopénies ± syndrome d'activation macrophagique
- atteinte isolée / toxoplasmose disséminée
- jusqu'à 2/3 des toxoplasmose maladies de l'immunodéprimé

Schmidt CID 2013

Campbell Transplantation 2006

Toxoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome in renal transplantation

Toxoplasmosis with hemophagocytic syndrome after bone marrow transplantation: diagnosis at autopsy

Early-onset severe infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
recipients with graft failure

rôle dans les échecs de
prise de greffe de CSH ?

Toxoplasmose oculaire

- **1^{ère} cause d'uvéite postérieure d'origine infectieuse**
- **atteinte (nécrosante) de la rétine +++ choroïde, vitré, chambre antérieure**
- chez l'immunodéprimé :
 - **présentation atypique (hémorragies, lésions étendues)**
 - **atteinte bilatérale, multifocale**
- **diagnostic clinique +++**
- sérologie/PCR (vitré, HA)
- récurrences
- **ttt antiparasitaire ± anti-inflammatoire**



from Ozgonul Ophthalmic Res 2017

*Diag différentiel rétinite virale,
fongique...*

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Diagnostic biologique de la toxoplasmose chez les patients immunodéprimés

Patients infectés par le VIH, greffés de cellules souches
hématopoïétiques et transplantés d'organe

Mai 2017

Outils diagnostiques biologiques

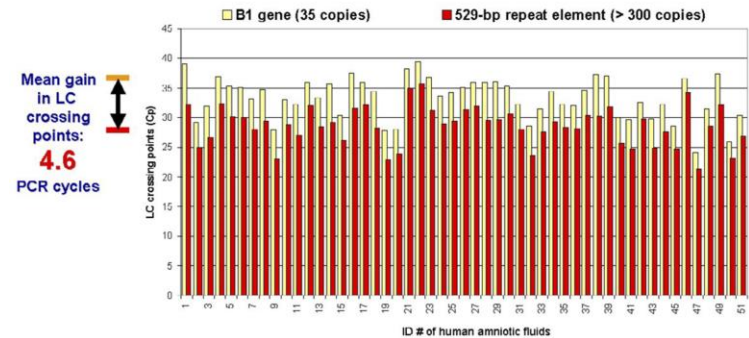
Diagnostic parasitologique direct

- **mise en évidence de tachyzoïtes = preuve diagnostique**
- examen cyto-/histopathologique (LBA, LCR, moelle osseuse, biopsie)
- examen microscopique après coloration
- **manque de sensibilité**

PCR



- PCR en temps réel (quantitative), non standardisée
- impact des conditions pré-analytiques (cellularité du prélèvement, technique d'extraction etc.)



- **cibles : rep529 >> B1**

- sang et autres liquides biologiques (LCR, LBA, moelle osseuse, humeur aqueuse, tissu)

- **Se = variable**

- forme disséminée proche 100%
- SNC : LCR 17-72%, sang 13-80%

- **Sp > 95%**

*une PCR sanguine négative n'élimine pas l'hypothèse d'une toxoplasmose
répéter la PCR sang +++*

Sérologie

- IgG et IgM. ELISA, WB (toxococulaire)
- technique non standardisée
- seuils spécifiques chez l'immunodéprimé ?

pré-greffe

obligatoire (D) / recommandé (R)

identification patients à risque de réactivation R+ ⇒ stratégie préventive

se méfier d'une sérologie « négative » chez un patient sévèrement immunodéprimé

post-greffe ??

réactivation (titres très élevés) ?

diagnostic de primo-infection

se méfier d'une sérologie « positive » chez un patient recevant des IgIV

Prévention

Connaître le sérostatut R/D

Monitoring PCR sanguine (HSCT R+)

Chimioprophylaxie (HSCT R+, SOT D+/R-)

RHD – prévention primo-infection (R-)

Stratégie préemptive / PCR

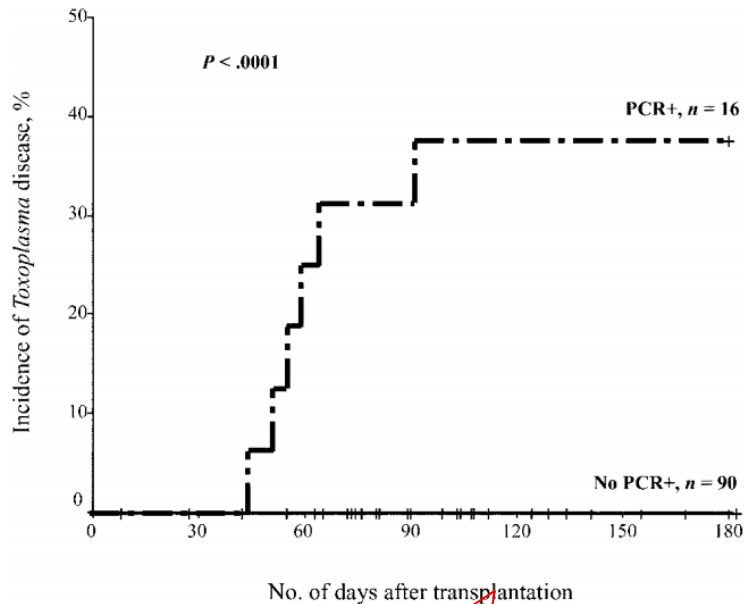


Infection latente

Toxo infection

Toxo maladie

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



No. of days after transplantation

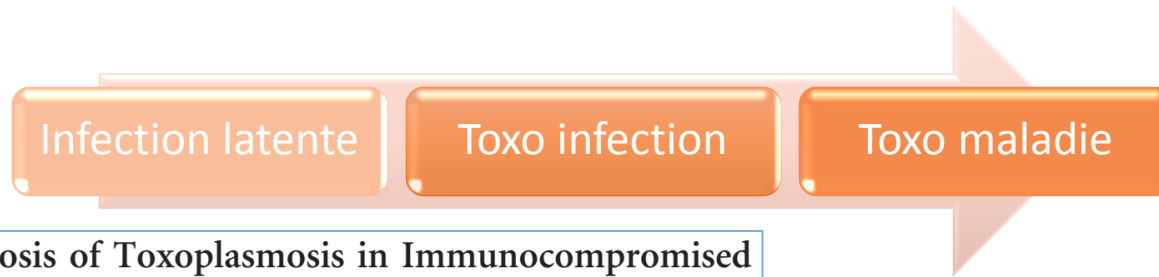
pas de reco

- **monitoring régulier** (fréquence ?) de la **PCR sanguine** chez R+ (HSCT)
- *si PCR +* : proposition de bilan à la recherche d'atteinte organique

imagerie cérébrale
scanner thoracique
FO
ETT, troponine

- **traitement précoce des toxoplasmose-infections/-maladies**

Stratégie préemptive / PCR



Molecular Diagnosis of Toxoplasmosis in Immunocompromised Patients: a 3-Year Multicenter Retrospective Study

TABLE 4 *Toxoplasma* DNA detection in allo-HSCT patients according to PCR follow-up policy^a

Characteristic	Result for centers with:		P value ^c
	PCR follow-up (6 centers)	No PCR follow-up (5 centers)	
Symptomatic PCR ⁺ patients			
Total no. PCR+ patients	33	16	
No. detected/no. engrafted (%; mean ± SEM)	2.8 ± 0.9	1.7 ± 0.6	0.329 (NS)
No. (%) with:			
Disseminated toxoplasmosis	21 (64)	9 (56)	0.756 (NS)
Cerebral toxoplasmosis	8 (24)	4 (25)	1 (NS)
Isolated fever	3 (9)	2 (13)	0.672 (NS)
Ocular toxoplasmosis	1 (3)	1 (6)	1 (NS)
No. (%) that survived	25 (76)	8 (50)	0.106 (NS)
Overall survival (%) of the 72 patients	48 (86)	8 (50)	0.005**

HSCT : meilleure survie grâce à un diagnostic + traitement précoce

*seuil d'intervention ?
à quelle fréquence ?
place dans greffe cardiaque ?*

Chimioprophylaxie

- pas de consensus. Effet « collatéral » de la prophylaxie anti-*Pneumocystis*

- pour qui ?

HSCT R+
SOT D+/R-, R+

- molécule(s) ?



- 1. triméthoprime-sulfaméthoxazole**
- 2. atovaquone (?)**
- 3. autres (pyriméthamine-sulfadoxine...)**
pentamidine-aérosolisée

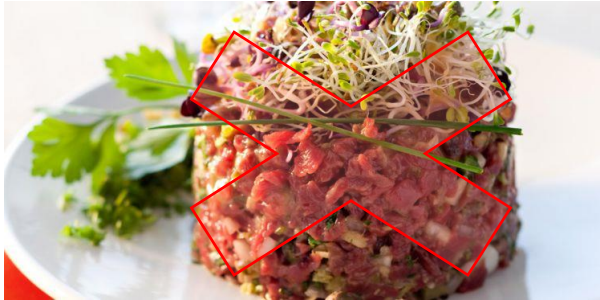
...échecs liés à malabsorption, interruptions thérapeutiques (effets secondaires)

- durée ?

débuter après prise de greffe (HSCT) ?
durée minimum 6 mois ? guidée par [CD4] ?
reprise si majoration de l'immunosuppression ?

- stratégie combinée chimioprophylaxie + monitoring PCR ?

Règles hygiéno-diététiques



- lavage des mains, port de gants pour jardinage
- lavage des mains après contact avec les chats, port de gants (litière)
- nettoyage des surfaces et ustensiles, mains
- nettoyage des fruits et légumes, herbes aromatiques
- cuisson de la viande à cœur / congélation de la viande (≥ 2 semaines)
- éviter poissons et viandes crus, salés, fumés
- ...

Traitement

Traitement curatif

- **pas de consensus / manque d'études chez les transplantés**
- par analogie avec la toxoplasmose chez le VIH+ :

triméthoprime-sulfaméthoxazole
pyriméthamine + sulfadiazine
pyriméthamine + clindamycine
pyriméthamine + azithromycine (toxococulaire)

- **durée ? ≥ 4-6 semaines (toxoco maladie)**
- **prophylaxie secondaire**

quel traitement pour la toxoplasmose infection ?
...probablement qu'un traitement plus court suffit (3 semaines ?)

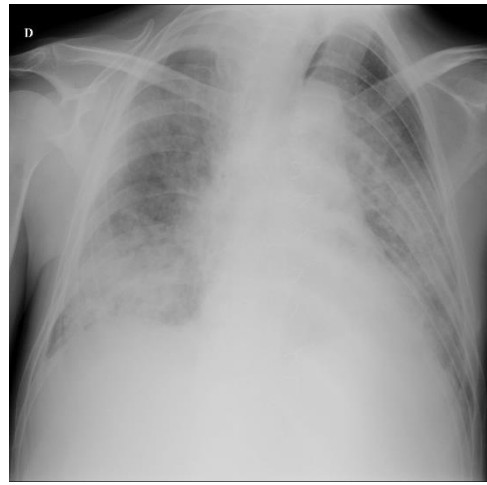
- **diminution de l'immunosuppression si possible**
- **suivi de la charge parasitaire / qPCR ?**

Correlation of Parasite Load Determined by Quantitative PCR to Clinical Outcome in a Heart Transplant Patient with Disseminated Toxoplasmosis[∇]

Conclusion

Take Home Messages

- **Réactivation d'infection latente**
- **à risque : HSCT (R+), SOT (D+/R-)**
- **Présentation clinique différente de celle rencontrée chez le patient VIH**
- **Atteinte pulmonaire, atteinte disséminée, atteinte SNC**
- **La toxoplasmose « infection » précède la toxoplasmose « maladie »**
- **Intérêt de la stratégie préemptive basée sur la PCR sang**
- **Chimioprophylaxie +++ (triméthoprime-sulfaméthoxazole) si R+ ou D+/R- (SOT)**



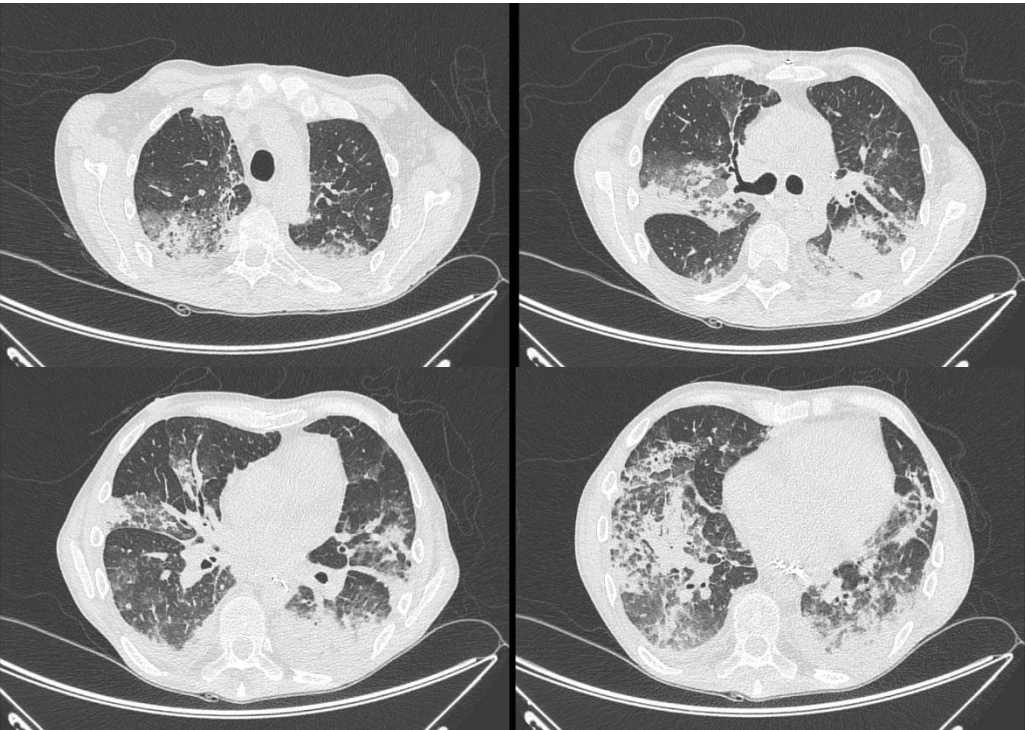
Homme, 37 ans

Transplantation cœur-poumons pour
HTAP secondaire/cardiopathie congénitale
Tacrolimus-MMF-Prednisone

M+2 de la greffe : **dyspnée fébrile**

Neutropénie

Tazocilline-Ciflox en probabiliste



Evolution rapide vers un tableau de **SDRA**

PCR toxo positive sang et LBA

Sérologie toxo positive IgG et IgM

BACTRIM 12 Ampoules/j IV 6 semaines

Bonne évolution

Relais par BACTRIM FORTE 1 cp/j

Toxo D+/R-

*La prescription de TMP-SMX n'avait pas
été reconduite à l'entrée en SSR*

Femme, 63 ans

Allogreffe de CSP 9/10^{ème} pour LAM

Pas de GVH

Aérosol de Pentacarinat 1x/mois

M+6 de la greffe : toux sèche, pas de fièvre

Eupnéique en AA

EFR systématique : pO2 56 mmHg en air...



PCR toxo positive LBA

PCR toxo négative sang

PCR toxo positive urines

PCR Pneumocystis négative, myco négative

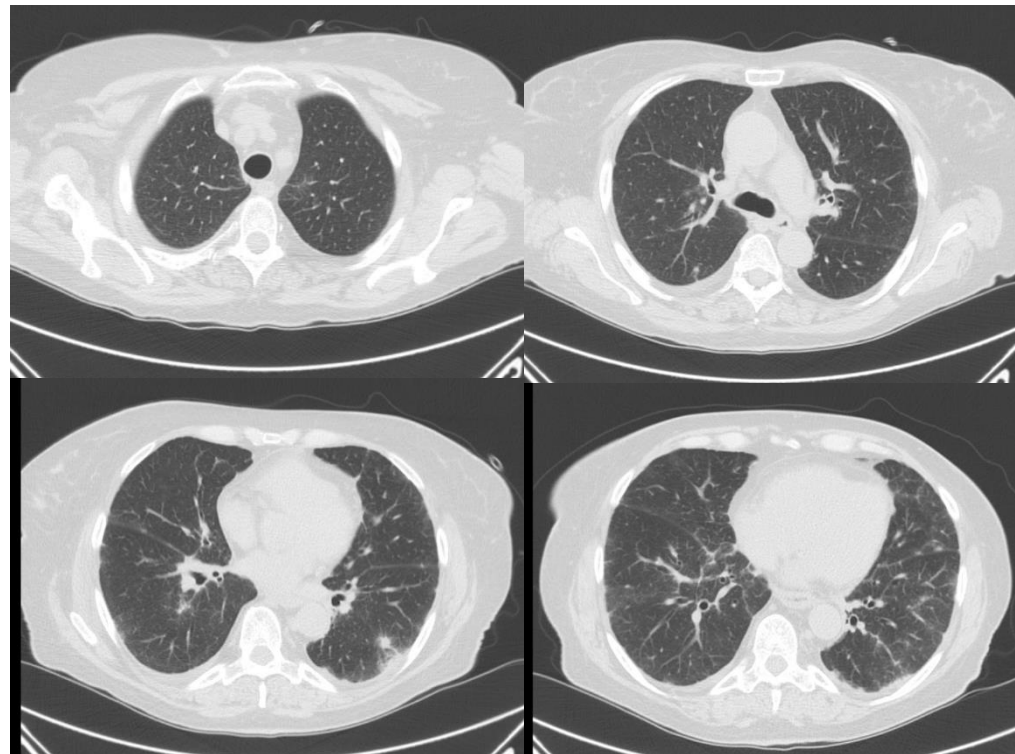
Scanner cérébral normal, FO normal

MALOCIDE-ADIAZINE puis MALOCIDE-

DALACINE 6 semaines

Relais BACTRIM FORTE 1cp x3/semaine

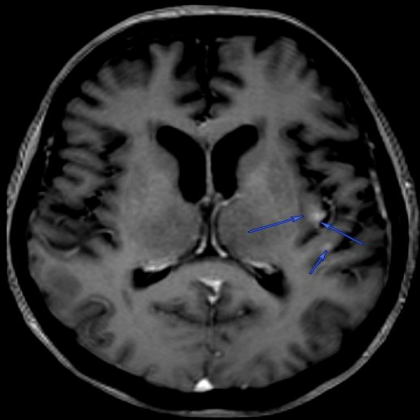
Bonne évolution



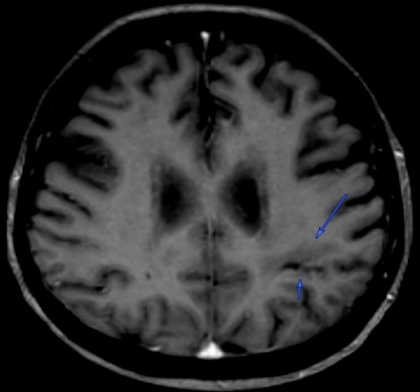
Toxo R+/D-

Pas de surveillance de la PCR sang

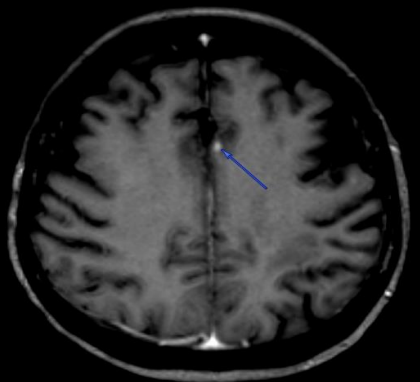
RPF



RPF



RPF



Femme, 63 ans

Allogreffe USP pour LAM

GVHD cutanée grade 2 (corticoïdes)

Nombreuses complications infectieuses
(aspergillose invasive, réactivations
CMV/EBV/Bk virus/HHV-6, bactériémies)

Toxo R+

Prophylaxie par BACTRIM 1 cp x3/sem

M+10 de la greffe : **ralentissement
psychomoteur, troubles phasiques,
trouble de la mémoire d'installation
récente, syndrome cérébelleux, nausées**

IRM cérébrale : **multiples prises de
contraste sous-corticales sans oedème**
PCR toxo LCR positive, sang négative

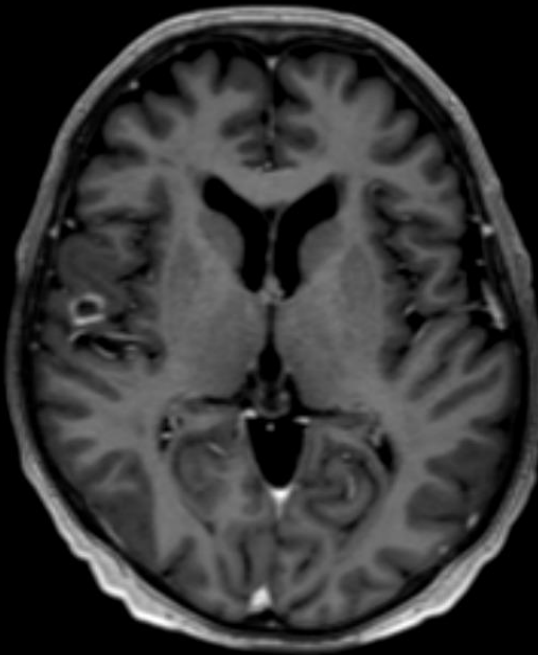
MALOCIDE-ADIAZINE 6 semaines

Bonne évolution

Relais par BACTRIM FORTE 1 cp/j

*Mauvaise observance de la prophylaxie
par BACTRIM*

RHP



LFA
5
cm

Femme, 65 ans
Allogreffe USP pour LAM
Pas de GVH

Toxo R+
Prophylaxie par BACTRIM 1 cp x3/sem

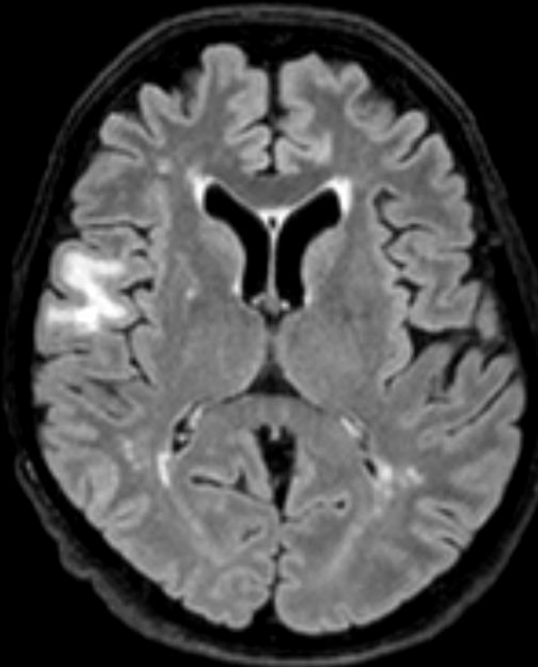
M+2 de la greffe : **asymptomatique**
Monitoring PCR toxo sang = positive

IRM cérébrale : **petit abcès frontal droit de 10 mm, unique, avec plage d'œdème péri-lésionnel**

MALOCIDE-ADIAZINE 6 semaines
Bonne évolution
Relais par BACTRIM FORTE 1 cp/j

Mauvaise observance de la prophylaxie par BACTRIM

RHP



LFA
5
cm

Take Home Messages

	GRAFT		ONSET of SYMPTOMS	Probable or definite DISEASE	
	<i>Pre-graft management</i>	<i>Prophylaxis (TMP-SMX)</i>	<i>and/or Preemptive strategy²</i>	<i>Diagnosis (of probable or definite disease)</i>	<i>Treatment</i>
Allo-HSCT	Serological screening in R ¹	The risk of toxoplasmosis strongly decreases for patients under TMP-SMX prophylaxis for pneumocystosis and can justify the absence of preemptive strategy in the countries of low seroprevalence	(R-) : not recommended (R+) : recommended → weekly PCR in blood ^{2,3} (D-/R-) : not recommended	PCR on blood ^{2,3} , BAL, CSF, biopsy, etc +/- <i>T. gondii</i> detection by microscopy in tissues or body fluids	Pyrimethamine-sulfadiazine or alternatives +/- immune restoration +/- corticosteroids
SOT : heart, lung, liver, kidney, intestine, etc	Serological screening in D <u>and</u> R ¹		(D+/R-) and (D+/R+) : recommended: → weekly PCR in blood +/- serological follow-up (3 months) ^{2,3}		+/- blood monitoring by PCR : evolution of the parasitic load