



SÉVÉRITÉ DE LA TOXOPLASMOSE APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH)

Anne Conrad¹, M. Rabodonirina², M. Wallon², L. Gilis³,
S. Ducastelle-Leprêtre³, M. Michallet³, F. Ader¹

au nom du Lyon HEMINF study group



¹Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital de la Croix-Rousse

²Institut de Parasitologie et Mycologie Médicale, Hôpital de la Croix-Rousse

³Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Lyon Sud



Hospices Civils de Lyon

La toxoplasmose chez l'allogreffé de CSH

- Corrélation séroprévalence
- Réactivation > primo-infection
- Incidence **SOUS-ESTIMÉE**. Parmi R+ :
 - “infection” (PCR sang + isolée) **9-16%**
 - “maladie” (atteinte organique) **3-6%**
- **FDR : USP**
- **GRAVE** : mortalité **65-90%**
- **Pas de consensus** :
 - Chimio prophylaxie ?
 - Monitoring PCR systématique ?

Martino et al., CID 2000 et 2005

Fricker-Hidalgo et al., CID 2009

Meers et al., CID 2010

Robert-Gagneux et al., JCM 2015

Objectifs

- **Principal :**
 - Analyse des **facteurs associés** à la survenue d'une toxoplasmose post-ACSH
- **Secondaires :**
 - Analyse descriptive de la **présentation clinique** et du **pronostic**

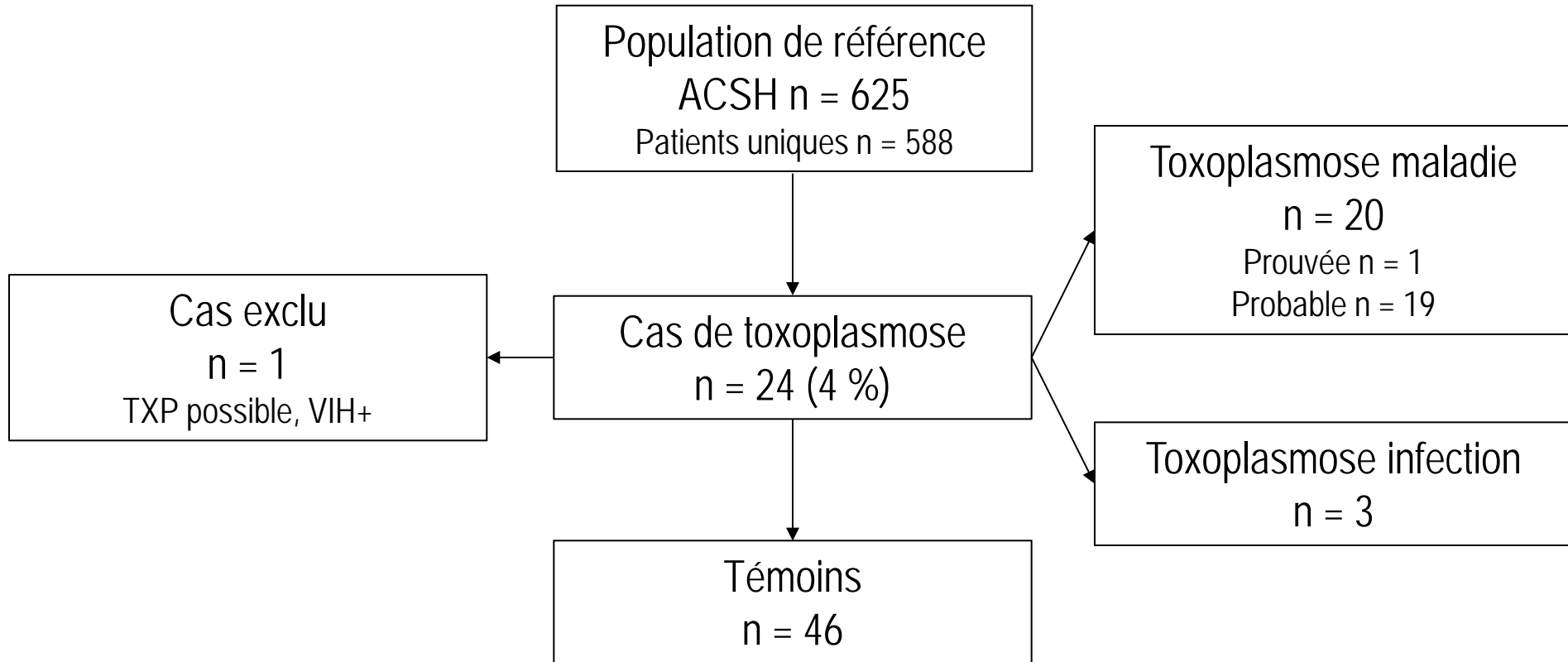
Méthodes

- Étude cas-témoins
- Rétrospective
- Monocentrique
- Janvier 2006 – mars 2015
- Témoins appariés 1:2
 - Greffés immédiatement avant et après chaque cas
 - Donneur apparenté ou non apparenté

Pratiques locales de prévention

- **Sérologie pré-greffe R / D : systématique** *Guidelines SFGM-TC 2013*
- **Chimio prophylaxie : sortie d'aplasie – durée ?**
 - **TMP-SMX 800/160 mg 1 cp x 3/semaine : "adéquate"**
 - **atovaquone 750 mg x 2/jour : "possible"**
 - **pyriméthamine-sulfadoxine 25/500 mg x 2/sem : "possible"**
- **R + (USP) : PCR toxo sang 1 x /semaine** *Martino et al., CID 2005*
Derouin and Pelloux ESCMID study group, CMI 2008

Résultats



Données démographiques et hématologiques

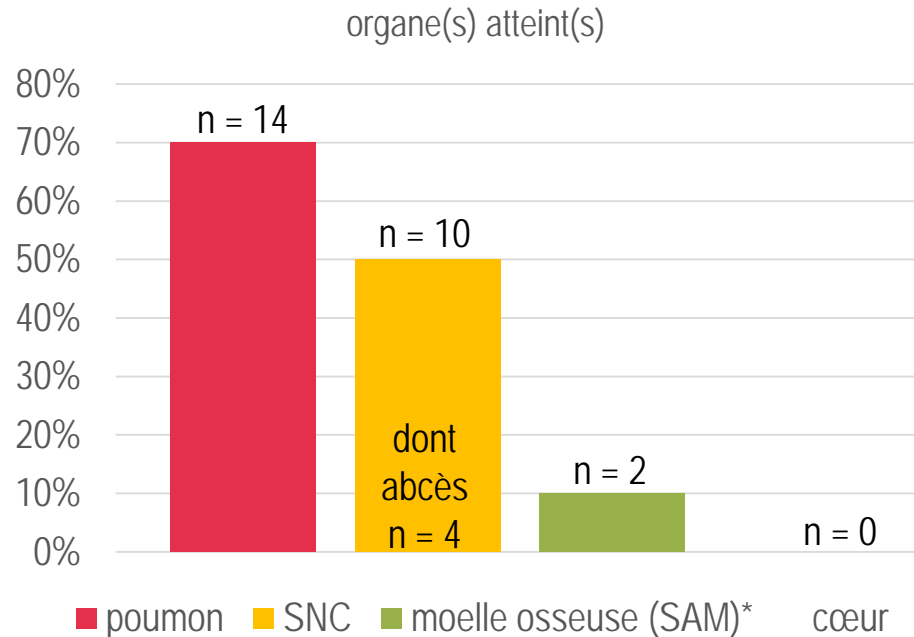
		Cas n = 23	Témoins n = 46	p-value
Sexe	Homme	10 (43,5 %)	33 (71,7 %)	0,043
	Femme	13 (56,5 %)	13 (28,3 %)	
Age moyen à la greffe (années)		51,3 (+/- 13,4)	43,1 (+/- 14,3)	0,024
Maladie sous-jacente				
	Leucémie aiguë	12 (52,2 %)	27 (58,7 %)	
	Autre	11 (47,8 %)	19 (41,3 %)	
Type de donneur				
	Identical sibling	4 (17,4 %)	8 (17,4 %)	1
	Matched unrelated	3 (13,0 %)	19 (41,3 %)	0,027
	Mismatched unrelated	16 (69,6 %)	19 (41,3 %)	0,05
Source de CSH				
	Moelle osseuse	8 (34,8 %)	16 (34,8 %)	1
	Sang périphérique	5 (21,7 %)	15 (32,6 %)	0,511
	Unité de sang placentaire	10 (43,5 %)	15 (32,6 %)	0,535
Conditionnement				
	Myélo-ablatif	11 (47,8 %)	28 (60,9 %)	0,44
	ATG	16 (69,6 %)	36 (78,3 %)	0,621

Chronologie de survenue

- Délai median de survenue : 62 jours (IQR 34-148)
 - \geq J100 : n = 9
 - $<$ J100 : n = 12



Présentation clinique des TXP maladies



*syndrome d'activation macrophagique avec PCR toxo + sur sang médullaire, IFI -

Toxoplasmose disséminée (≥ 2 organes atteints) : n = 7 (35 %)

Statuts sérologiques pré-greffe

	Cas n = 23	Témoins n = 46	p-value
87% R+	R+ / D+ 5 (21,7 %)	9 (19,6 %)	1
	R+ / D- 15 (65,2 %)	21 (45,7 %)	0,201
13% de « primo-infections »	R- / D+ 0	3 (6,5 %)	0,229
	R- / D- 3 (13,0 %)	13 (28,3 %)	0,546

Chimio prophylaxie

	à la sortie d'aplasie (M1)			à M3*		
	Cas n = 23	Témoins n = 46	p-value	Cas n = 23	Témoins n = 46	p-value
Adéquate (TMP-SMX)	3 (13,0 %)	29 (63,0 %)		1 (4,3 %)	19 (41,3 %)	0,001
Possible (atovaquone ou pyriméthamine-sulfadoxine)	2 (8,7 %)	3 (6,5 %)	< 0,001	1 (4,3 %)	8 (17,4 %)	0,254
Aucune	18 (78,3 %)	14 (30,4 %)		8 (34,8 %)	15 (32,6 %)	1

*différentiel / 100% : patients décédés ou sous traitement curatif pour une toxoplasme

3 cas de TXP (13 %) survenus sous CP « adéquate »

GVH aiguë et immunosuppresseurs

Au moment du diagnostic de toxoplasmose (cas) ou avant M3 (témoins) :

	Cas n = 23	Témoins n = 46	p-value
aGvH tous grades	18 (78,3 %)	34 (73,9 %)	0,921
aGvH grade ≥ 3	11 (47,8 %)	9 (19,6 %)	0,031
Corticothérapie (≥ 1 mg/kg ≥ 21 j)	13 (56,5 %)	18 (39,1 %)	0,173
Anti-TNF- α	5 (21,7 %)	1 (2,2 %)	0,014

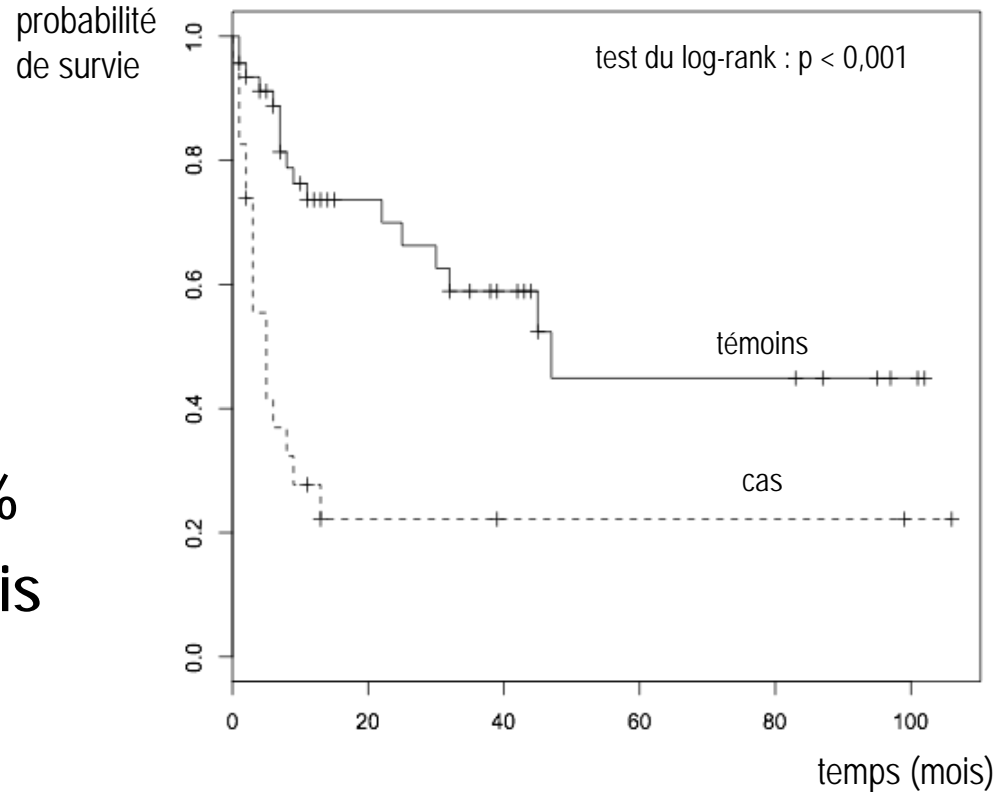
Co-infections fongiques et virales

Première année post-greffe :

	Cas n = 23	Témoins n = 46	p-value
Infections fongiques invasives	12 (52,2 %)	11 (23,9 %)	0,038
CMV	12 (52,2 %)	18 (39,1 %)	0,440
EBV	5 (21,7 %)	10 (21,7 %)	1
BKV	5 (21,7 %)	14 (30,4 %)	0,819
HHV-6	11 (47,8 %)	13 (28,3 %)	0,314

Pronostic

- 2 pertes de greffon
- mortalité reliée 44 %
- mortalité globale 74 % vs 37 %
- médiane de survie 4 vs 40 mois



Discussion et Perspectives

- complication **PRÉCOCE**
- atteinte pulmonaire prédominante
- **SÉVÈRE**
- associée à un pronostic global **PÉJORATIF**
- importance de la **CHIMIOPROPHYLAXIE** – selon quelles modalités ?
- suggestion : monitoring PCR si MMUD, aGVH, pas de chimio prophylaxie efficace

Remerciements

Marion Le Maréchal

Yonjae Kim

LYON HEMINF study group :

E. Bachy, M. Balsat, F. Barraco, G. Billaud, F. Biron, A. Boibieux, C. Chidiac, A. Conrad, S. Ducastelle-Leprêtre, O. Dumitrescu, V. Escuret, T. Ferry, E. Frobert, L. Gilis, L. Karlin, H. Labussière-Wallet, M. Le Maréchal, L. Lebras, B. Lina, G. Lina, A. Quintela, C. Malcus, P. Mialhes, M. Michallet, A-S. Michallet, M-C. Michallet, G. Monneret, F. Morfin-Sherpa, F.E. Nicolini, T. Perpoint, F. Poitevin-Later, S. Roux, G. Salles, J. Saison, C. Sarkozy, A. Sénéchal, M. Sobh, X. Thomas, F. Valour, E. Wattel.