

TOXOPLASMOSE CÉRÉBRALE COMPLIQUANT UNE MINI-ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES DU SANG PÉRIPHÉRIQUE

C. DUGAUQUIER (1), Y. BATAILLE (2), E. WILLEMS (3), P. FRÈRE (4), B. DE PRIJCK (4), Y. BEGUIN (5),
F. BARON (6)

RESUMÉ : Nous présentons le cas d'un patient ayant bénéficié d'une mini-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique pour une leucémie myéloïde aiguë qui développa une toxoplasmose cérébrale 52 jours après sa greffe.

MOTS-CLES : *Toxoplasmose - Infections du système nerveux central - Transplantation de cellules souches hématopoïétiques - Mini-allogreffe*

HISTOIRE DE LA MALADIE

Nous présentons le cas d'un patient âgé de 61 ans qui a développé une leucémie myéloïde aiguë (LMA) 25 ans après une irradiation lymphoïde étendue pour un séminome. Le patient a obtenu une première rémission complète y compris cytogénétique après une première induction. Il a ensuite reçu deux cures de consolidation. La LMA étant de mauvais pronostic (trisomie 8) et une allogreffe classique non familiale étant contre-indiquée en raison des antécédents d'irradiation étendue, d'une part, et d'un âge trop avancé, d'autre part, le patient a dès lors bénéficié d'une mini-allogreffe non apparentée de cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique (1). Le schéma de conditionnement a associé de la fludarabine (90 mg/m^2) et une faible dose d'irradiation corporelle totale (2 Gy) comme décrit par l'équipe de greffe de Seattle (2-5). Du tacrolimus et du mycophénolate mofétil sont donnés en prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Malgré cela, une GVHD cutanée aiguë de grade II, réfractaire aux corticoïdes, est survenue au jour 21 post-greffe. Le patient a malheureusement développé un diabète insulino-requérant suite à la corticothérapie. A visée prophylactique anti-infectieuse, le patient prenait quotidiennement du fluconazole et de l'acyclovir ainsi que des aérosols de pentamidine tous les 15 jours.

Au jour 52 post-greffe, le patient se présente aux urgences avec un syndrome confusionnel fébrile. A l'hétéro-anamnèse, on signale des

CEREBRAL TOXOPLASMOSIS FOLLOWING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION WITH NON-MYEOABLATIVE CONDITIONING

SUMMARY : We report the occurrence of a cerebral toxoplasmosis 52 days after a non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation as treatment for acute myeloid leukemia.

KEYWORDS : *Toxoplasmosis - Central nervous system infections - Hematopoietic stem cell transplantation - Non-myeloblastic conditioning*

céphalées évoluant depuis une semaine sur un mode crescendo. Le patient est confus, mais l'examen neurologique ne montre pas de signes déficitaires. Il n'y a pas de signes méningés. Le reste de l'examen clinique est banal excepté une hyperthermie à $38,5^\circ\text{C}$. La biologie sanguine montre des globules blancs à $1.500/\text{mm}^3$ avec un nombre absolu de neutrophiles à $1.170/\text{mm}^3$, une hypoplaquettose à $73.000/\text{mm}^3$ et une héoglobine normale à $13,9 \text{ g/dl}$. La CRP est augmentée à 60 mg/l . La glycémie est mesurée à $0,4 \text{ g/l}$. Le reste de la biologie sanguine est normal. Le scanner réalisé en urgence révèle de multiples lésions hypodenses cortico-sous-corticales centimétriques disséminées au niveau supra- et

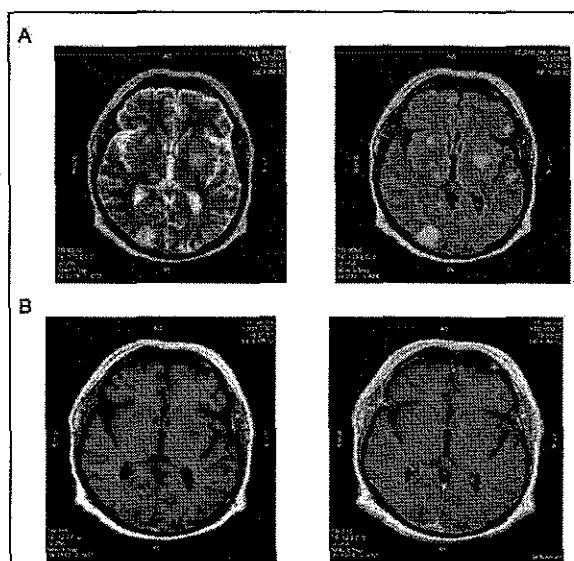


Figure 1. A. IRM cérébrale (coupes transversales au même niveau) en T2 (à gauche) et en flair (à droite). Multiples lésions globalement arrondies, mesurant entre 5 et 20 mm de diamètre, hyper-intenses en T2 et en flair. B. IRM cérébrale (coupes transversales au même niveau) en T1 (à gauche) et T1 post-gadolinium (à droite). Les lésions sont hypo-intenses en T1. Discret rehaussement en anneau de la lésion capsulo-lentiforme gauche. Pas d'effet de masse.

(1) Assistant, Département de Médecine Générale, CHU de Liège.

(2) Assistant, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

(3) Assistante, (4) Chef de Clinique, Service d'Hématologie, CHU de Liège.

(5) Directeur, (6) Chercheur qualifié, Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique.

infra-tentoriel. L'IRM (Fig. 1) précise mieux ces multiples lésions disséminées dans les deux hémisphères cérébraux ainsi qu'au niveau du cervelet, du tronc cérébral et des noyaux gris centraux. Après l'injection de gadolinium, on observe une discrète prise de contraste annulaire pour trois de ces lésions. La séquence de spectroscopie montre un profil de pathologie inflammatoire. La ponction lombaire montre une cytorachie normale (2 globules blancs/mm³ et 3 globules rouges/mm³). Le rapport glycérachie/glycémie est normal (0,8). La protéinorachie est discrètement augmentée à 531 mg/l. Le tracé électroencéphalographique reflète une souffrance cérébrale diffuse majeure sans caractère irritatif.

L'état de conscience du patient se dégradant rapidement, le patient est admis aux soins intensifs où il est intubé et ventilé. Par ailleurs, devant ce tableau d'encéphalite chez un patient immunodéprimé, un traitement anti-infectieux à large spectre (méropénem, vancomycine, ganciclovir, triméthoprime/sulfaméthoxazole, voriconazole, amphotéricine B) est mis en train. En parallèle, une recherche étiologique est entamée. L'échocardiographie trans-oesophagienne ne montre pas de lésion potentiellement emboligène. Les hémocultures ainsi que la culture de LCR sont négatives. L'intradermoréaction, la recherche de l'antigène de cryptocoque sur le LCR et de l'antigène aspergillaire sur le sang sont également négatives. De nombreuses PCR sont demandées sur le sang et sur le LCR : cytomégalovirus, herpes simplex, virus JC, *Toxoplasma gondii*, aspergillus, Epstein Barr virus et herpes zoster virus. Toutes se révèlent négatives excepté la PCR pour le toxoplasme qui détecte la présence d'ADN spécifique à taux élevé à la fois dans le sang et dans le LCR. Une biopsie cérébrale est aussi réalisée. Le résultat d'anatomopathologie démontre la présence de kystes de *Toxoplasma gondii* (Fig. 2A) et de petites formations ovaies de 3 à 8 µm correspondant aux tachyzoites (Fig. 2C). L'immuno-histochimie utilisant les anticorps anti-toxoplasme marque fortement ces microkystes (Fig. 2B).

Le diagnostic de toxoplasmose cérébrale posé, un traitement à base de pyriméthamine et de sulfadiazine est instauré. Malgré la rapidité du diagnostic (environ 60 heures) et de l'administration du traitement adéquat, l'état du patient n'évolue pas favorablement. Les lésions de toxoplasmose cérébrale restent stables. Il est également très probable que l'hypoglycémie prolongée ait occasionné des lésions cérébrales irréversibles. Le patient ne récupérant pas un éveil neurologique suffisant pour permettre son extubation, une

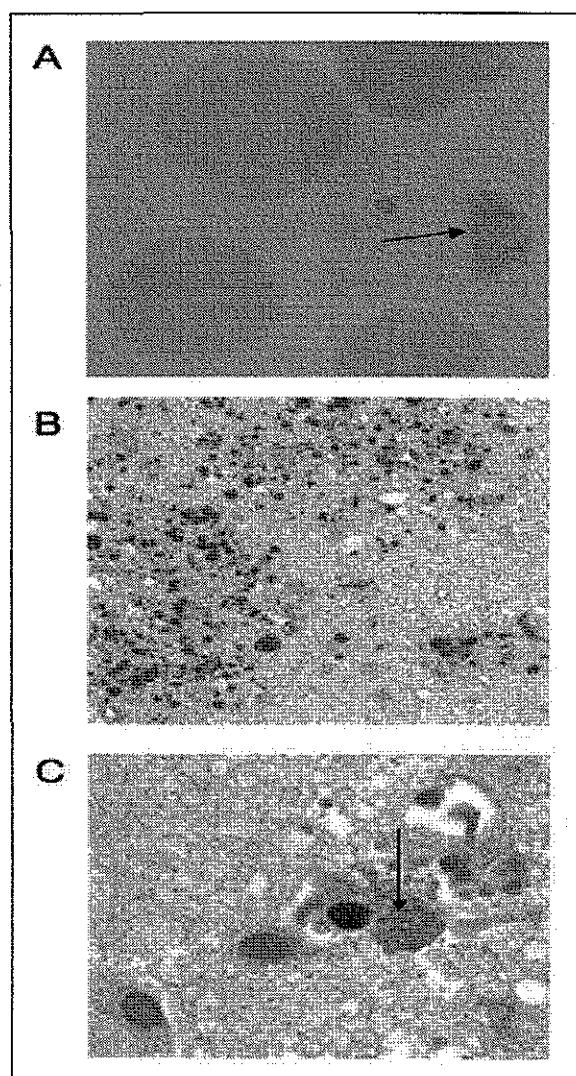


Figure 2. A. Tachyzoite (flèche) entouré de globules rouges. On reconnaît la forme ovale (3-8 µm) et le gros noyau du tachyzoite. Pendant la phase aiguë de l'infection par le *Toxoplasma gondii*, le parasite se trouve sous cette forme.

B. Immuno-histochimie (grossissement 400 x) sur une coupe de tissu cérébral montrant une fixation importante (en brun) du tissu cérébral par des anticorps anti-toxoplasme.

C. Coupe de tissu cérébral (grossissement 1.000 x) marquée à l'hématoxyline éosine. Kyste parasitaire (flèche) contenant une centaine d'organismes appelés bradyzoites. Ceux-ci se transforment en tachyzoites entraînant une réactivation de la maladie chez les patients immunodéprimés.

désescalade thérapeutique est décidée en accord avec la famille. Le patient décède 23 jours après son admission aux soins intensifs.

DISCUSSION

La toxoplasmose est une infection opportuniste rare chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'incidence varie entre 0,31 % aux USA et 2,7 % en Allemagne et dépend de la séroprévalence pour le toxoplasme dans la population générale, 15 % aux USA et 60 % en Europe (6). La toxo-

plasmose se déclare habituellement entre le premier et le sixième mois suivant la greffe (6, 7). La toxoplasmose cérébrale a un pronostic très sombre avec une mortalité comprise entre 60 et 90 % (6, 7). Le diagnostic est d'ailleurs le plus souvent posé à l'autopsie. Chez notre patient, il faut souligner que l'hypoglycémie prolongée dont il a souffert, à l'admission, a très certainement contribué aux lésions cérébrales irréversibles qui ont empêché son réveil.

Les facteurs favorisant la toxoplasmose sont une sérologie positive pour le *Toxoplasma gondii* avant la greffe, une incompatibilité HLA entre le donneur et le receveur, le développement d'une GVHD aiguë ou chronique, et un nombre absolu de lymphocytes CD4+ abaissé (particulièrement en dessous de 100/ μ l) (6-8). Dans la très grande majorité des cas (dont notre patient), la toxoplasmose survient chez des patients qui sont IgG positifs pour le toxoplasme en pré-greffe (6-8). Ceci confirme la théorie selon laquelle la toxoplasmose est le plus souvent due à une réactivation de kystes latents de toxoplasme au cours d'une diminution de l'immunité. Cependant, des cas de toxoplasmose cérébrale chez des patients ne possédant pas d'IgG pour le toxoplasme en pré-greffe ont également été rapportés.

Bien que la toxoplasmose puisse être associée à une atteinte disséminée multiorganique, chez les patients immunodéprimés, la présentation clinique est le plus souvent une encéphalite et, plus rarement, une pneumonie interstitielle bilatérale, une myocardite ou encore une choriorétinite (6-8). L'encéphalite à toxoplasme peut se manifester par des céphalées, de la confusion et de la fièvre. Des crises d'épilepsie et des déficits neurologiques focaux peuvent aussi être présents. Une altération de l'état de conscience pouvant aller jusqu'au coma est de mauvais pronostic. En effet, elle est le plus souvent liée à une hypertension intracrânienne et à un œdème cérébral majeur. D'un point de vue diagnostique, la sérologie a peu d'intérêt, mais l'amplification par PCR de l'ADN du *Toxoplasma gondii* peut être réalisée sur le sang, le LCR, le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire et sur du matériel biopsié (cerveau, etc.). La spécificité de ce test est très grande ($> 95\%$). La sensibilité est par contre moins élevée, entre 50 et 65 %, chez les patients HIV. Récemment, Martino et al (7) ont même trouvé, chez deux tiers de leurs patients atteints de toxoplasmose, une PCR positive avant le début des symptômes. Les auteurs ont alors suggéré l'intérêt de suivre régulièrement la PCR du toxoplasme en post-greffe et de déclencher un traitement spécifique dès la positivité de celle-ci afin de réduire le risque d'évolution vers

la toxoplasmose et la sévérité de celle-ci. Le scanner cérébral montre généralement de multiples lésions hypodenses, parfois très discrètes. L'injection de produit de contraste améliore la sensibilité de l'examen qui reste cependant moins performant que l'IRM. L'aspect typique de l'encéphalite à toxoplasme, en IRM, consiste en de multiples lésions situées préférentiellement au niveau des noyaux gris de la base, de la fosse postérieure et à la jonction cortico-sous-corticale des lobes cérébraux. Ces lésions sont rehaussées par le gadolinium et sont associées à un œdème périlésionnel entraînant un effet de masse. L'absence de prise de contraste et d'œdème périlésionnel chez notre patient pourrait s'expliquer notamment par la prise de corticoïdes et leurs effets anti-inflammatoires. La biopsie cérébrale reste l'examen de choix pour diagnostiquer une encéphalite à toxoplasme avec une sensibilité $> 90\%$. Cependant, la morbidité et la mortalité associées à ce geste sont loin d'être négligeables, respectivement 12 et 2 % (9).

Le traitement de premier choix pour la toxoplasmose consiste en l'administration de pyriméthamine (100-200 mg en dose de charge, suivie de 75 mg/j PO) associée à la sulfadiazine (4 à 6 g/j en 4 prises PO ou IV) (8). Le deuxième choix est l'association de pyriméthamine (aux mêmes doses) et de clindamycine (600-900 mg 4x/j en IV ou en PO). Ce second choix entraîne moins d'effets indésirables (surtout cutanés et hématologiques), mais serait moins efficace surtout dans la prévention des rechutes. Il faut toujours associer de l'acide folinique (10 à 25 mg/j PO) à la pyriméthamine pour en prévenir la toxicité médullaire. Une autre possibilité thérapeutique est l'utilisation du triméthoprime (10-15 mg/kg/j) associé à du sulfaméthoxazole (50-75 mg/kg/j) qui a l'avantage de pouvoir être administré en IV. La durée du traitement est généralement de 6 semaines aux doses recommandées ci-dessus. Après quoi, on continue une prophylaxie secondaire avec les mêmes médicaments, mais en diminuant la dose journalière de moitié pendant une période de 6 mois. Des corticoïdes, en général la dexaméthasone (4 mg/6h), peuvent être utilisés pendant quelques jours chez les patients avec une hypertension intracrânienne menaçante. Des anti-convulsivants devraient être administrés exclusivement aux patients ayant présenté au moins une crise d'épilepsie. Si le traitement est correctement et rapidement administré, le patient montre une amélioration clinique après 1 à 2 semaines, c'est-à-dire, avant l'amélioration radiologique (après 4 à 6 semaines).

La prophylaxie primaire chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques n'est généralement recommandée que pour les patients porteurs d'IgG pour le toxoplasme en pré-greffe et souffrant d'une GVHD active (8). Cette prophylaxie est principalement basée sur deux associations de médicaments : soit une association pyriméthamine/sulfadoxine, soit une association de triméthoprime/sulfaméthoxazole; elle n'a jamais été démontrée efficace (ou d'ailleurs testée) ni en termes de prévention de la toxoplasmosse, ni en termes de survie, dans le cadre d'études prospectives randomisées.

Certaines études ont comparé l'incidence des infections après une mini-allogreffe par rapport à une allogreffe classique (10, 11). Le nombre de bactériémies est significativement plus faible, pendant les 30 premiers jours, dans le groupe ayant bénéficié d'une mini-allogreffe. La neutropénie est également significativement moins importante dans ce même groupe. Une moindre incidence des infections fongiques chez les patients ayant bénéficié d'une mini-allogreffe n'a, par contre, pas été démontrée. Il n'y a pas non plus de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les bactériémies survenues au-delà de 30 jours post-greffe. Enfin, 3 cas d'infection par toxoplasme ont été rapportés chez les 52 premiers patients ayant reçu une mini-allogreffe non familiale, suggérant que l'incidence d'infection par le toxoplasme n'est pas non plus réduit après mini-allogreffe en comparaison avec une allogreffe classique (3).

BIBLIOGRAPHIE

1. Baron F, Storb R.— Hematopoietic cell transplantation after reduced-intensity conditioning for older adults with acute myeloid leukemia in complete remission. *Curr Opin Hematol*, 2007, **14**, 145-151.
2. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al.— Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*, 2001, **97**, 3390-3400.
3. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, et al.— Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood*, 2003, **101**, 1620-1629.
4. Baron F, Sandmaier BM, Storer BE, et al.— Extended mycophenolate mofetil and shortened cyclosporine failed to reduce graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, **13**, 1041-1048.
5. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al.— Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1993-2003.
6. Roemer E, Blau IW, Basara N, et al.— Toxoplasmosis, a severe complication in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: successful treatment strategies during a 5-year single-center experience. *Clin Infect Dis*, 2001, **32**, E1-E8.
7. Martino R, Bretagne S, Einsele H, et al.— Early detection of Toxoplasma infection by molecular monitoring of Toxoplasma gondii in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*, 2005, **40**, 67-78.
8. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2000, **6**, 659-713.
9. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, et al.— Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology*, 1997, **48**, 687-694.
10. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, et al.— Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, **8**, 512-520.
11. Frere P, Baron F, Bonnet C, et al.— Infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*, 2006, **37**, 411-418.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Baron, Service d'Hématologie CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : F.Baron@ulg.ac.be