

Facteurs de risque de nocardiose
après transplantation d'organe :
première étude rétrospective cas-témoin
européenne

9 juin 2016

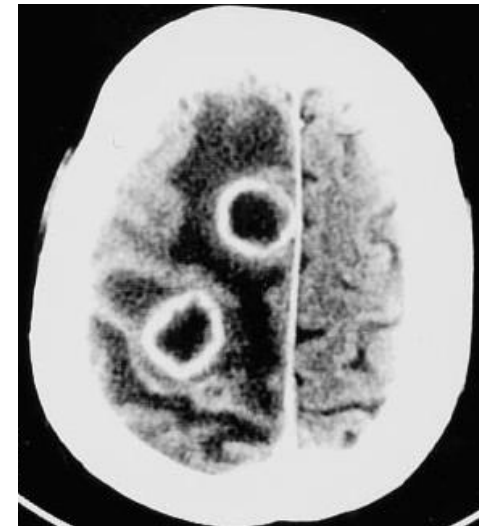
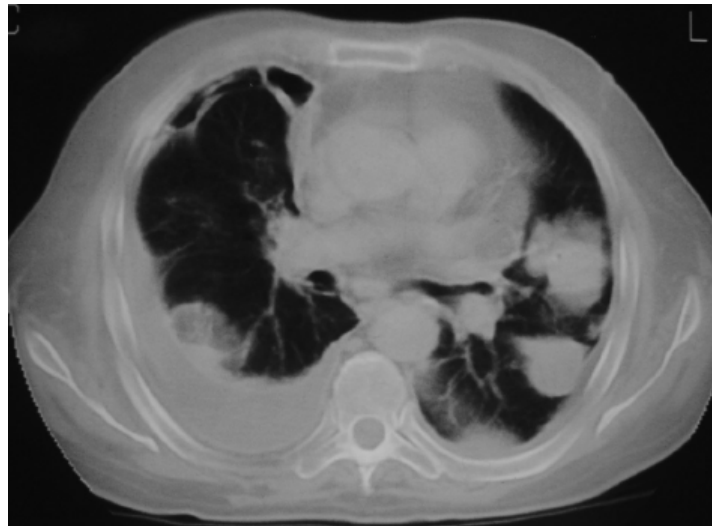
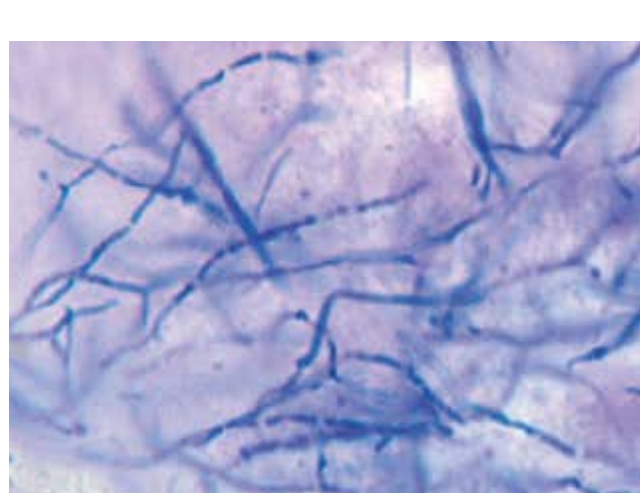
Journées Nationales d'Infectiologie
- Lille -

David Lebeaux*, Julien Coussement*, Christian van Delden, Hélène Guillot,
Romain Freund, Sierk D. Marbus, Giovanna Melica,
Veronica Rodriguez-Nava, Frédérique Jacobs* et Olivier Lortholary*

European Study Group for *Nocardia* in Solid Organ Transplantation

Nocardioses après transplantation d'organe

- Infections par *Nocardia* spp, BGP filamenteuses
- Rares ($\approx 0,2\%$ rein, $3,5\%$ poumon)
- Graves avec une mortalité $\approx 25\%$
- Facteurs de risque mal connus (1 étude : 35 cas/70 témoins)



Facteurs de risque

- Etude cas-témoin
- 35 nocardioses après transplantation / 70 témoins
- Analyse multivariée

Variable	OR (95% CI)	P
Receipt of high-dose prednisone in preceding 6 months ^a	27 (3.2–235)	.003
Elevated median calcineurin inhibitor level in preceding 30 days ^b	5.8 (1.5–22)	.012
Cytomegalovirus disease	6.9 (1.02–46)	.047

^a Defined as ≥ 20 mg of prednisone for ≥ 1 month or >2 pulses of 1 g intravenous methylprednisolone.

^b Defined as >15 $\mu\text{g/mL}$ for tacrolimus and >300 ng/mL for cyclosporin.

Nocardioses après transplantation : objectifs

- Objectif principal : facteurs de risque de nocardiose après transplantation au sein d'une plus vaste cohorte ?
- Objectifs secondaires :
 - Description clinique et radiologique
 - Données microbiologiques

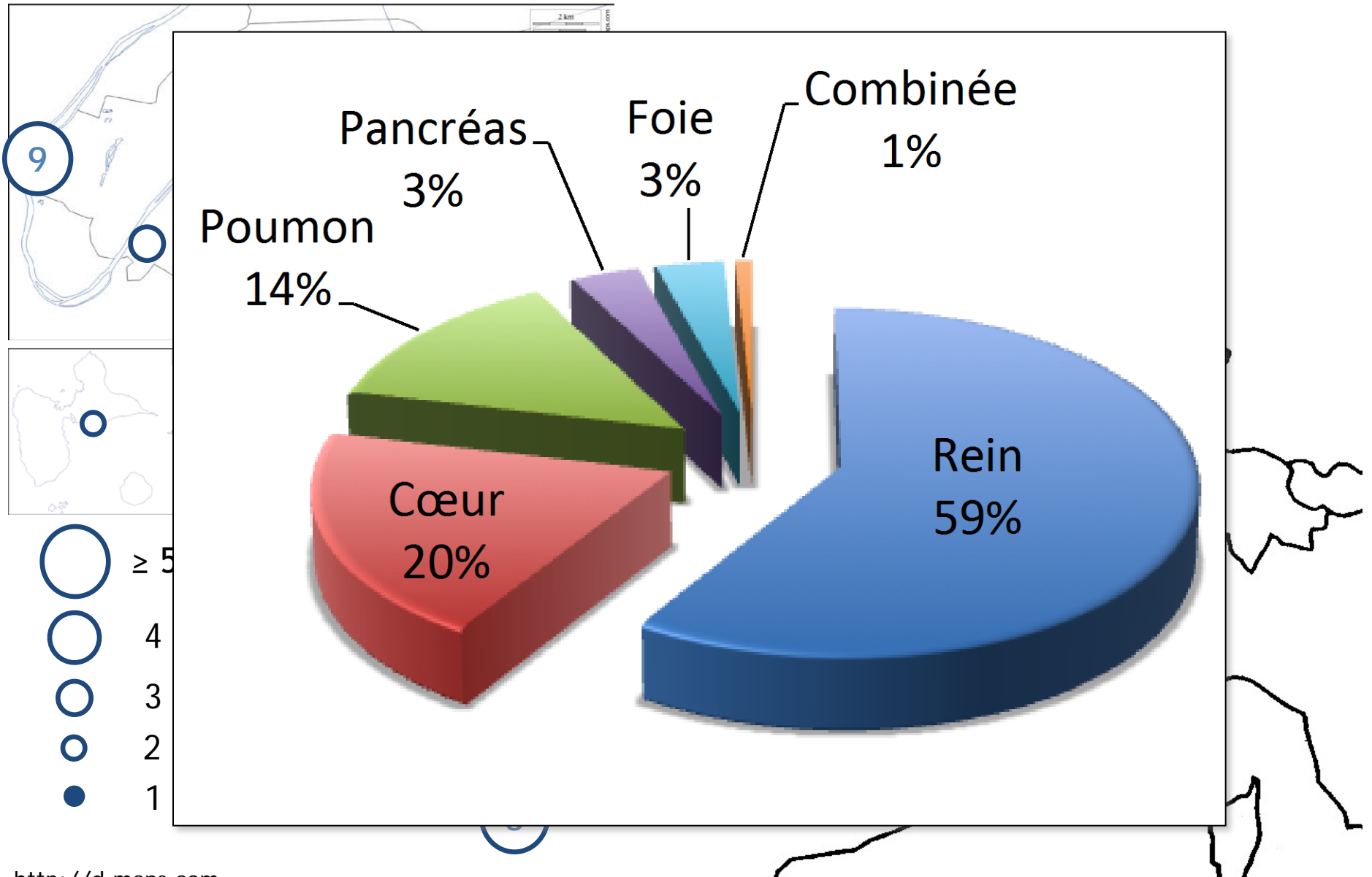
Nocardioses après transplantation : méthode

- Maladie rare : étude rétrospective, cas/témoin (1/2)
- Internationale : France, Belgique, Suisse, Pays-Bas, Espagne
- Cas = nocardiose après transplantation d'organe solide
 - Diagnostic entre 2000 et 2014
- 2 témoins
 - Même organe, même centre
 - Les transplantations les plus proches dans le temps
 - Ayant survécu au moins autant que le cas

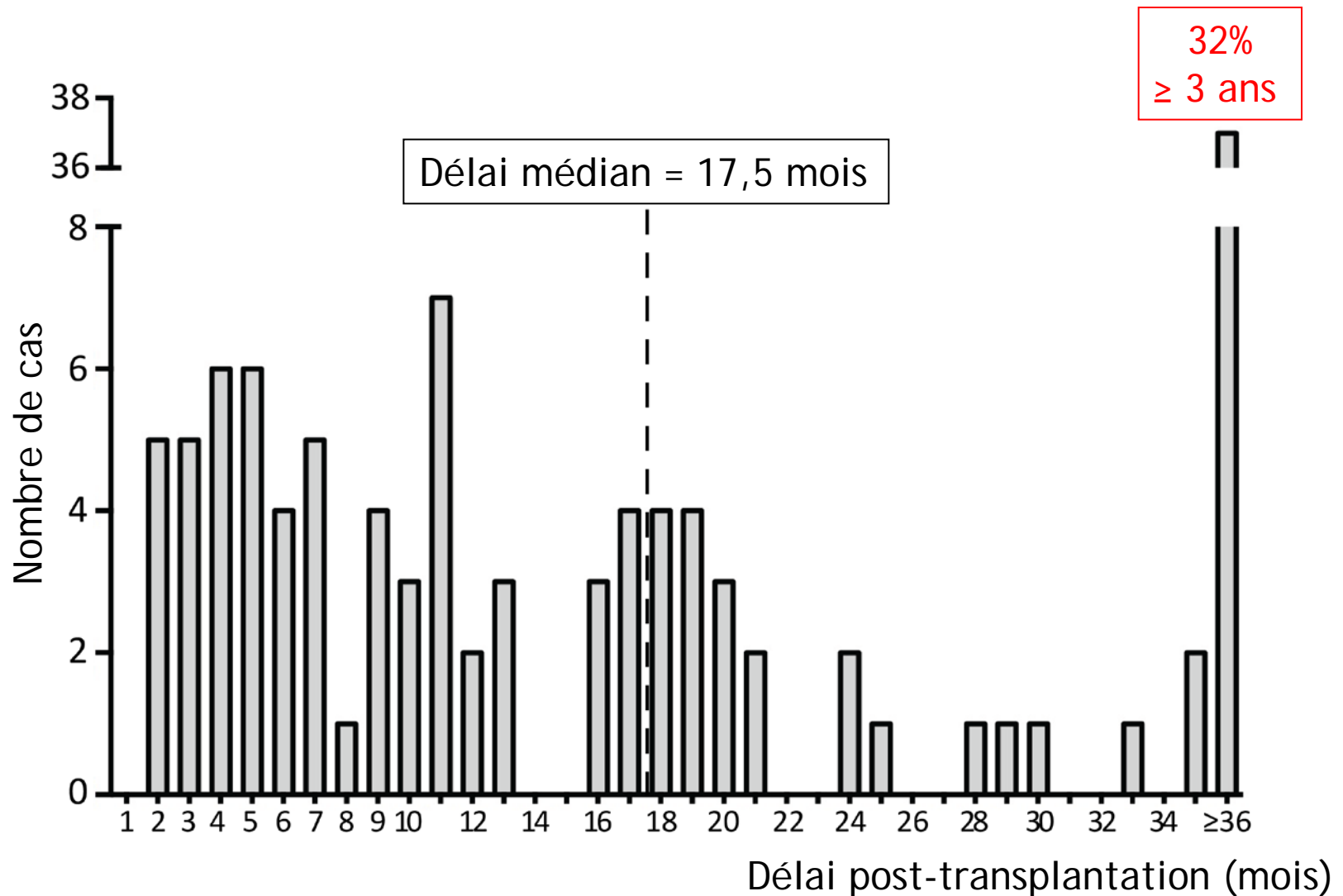
Identification des cas en France

- Société Francophone de Transplantation (SFT)
 - Mail à tous les centres transplantateurs : 2 appels
- Infectiologues (SPILF/CMIT)
 - appel à observation : réseau infectioflash
 - Réseau RENARCI
- Groupe Transplantation et Infection (GTI)

Résultats : 117 cas + 234 témoins



Résultats : délai transplantation - nocardiose



Résultats : facteurs de risque cliniques

Characteristics	Cases (n=117)	Controls (n=234)	OR [IC95%]	Univariate analysis p-value
Age at diagnosis	55.6 ± 13.5	50.7 ± 13.5	1.04 [1.02-1.06]	<0.001
Gender, male	74 (63.2)	150 (64.1)	0.96 [0.59-1.55]	0.87
Transplant number				
1 st	99 (84.6)	211 (90.2)		
2 nd or 3 rd	18 (14.5)	23 (7.7)	1.84 [0.88-3.82]	0.10
Donor age	47.5 ± 16.9	43.3 ± 25.0	1.02 [1.00-1.04]	0.02
Deceased donor (vs. living)	107 (91.5)	217 (93.5)	1.41 [0.58-3.43]	0.44
Length of stay in the ICU after transplantation	7.9 ± 9.8	6.2 ± 8.6	1.04 [1.00-1.07]	0.04
COPD after transplant	11 (9.4)	17 (7.3)	1.40 [0.58-3.35]	0.45
Diabetes at diagnosis	43 (37.7)	54 (23.2)	1.91 [1.17-2.10]	0.01
Acute rejection episode in the 6 months before diagnosis	25 (21.6)	29 (12.4)	2.56 [1.23-5.33]	0.01
CMV infection in the 6 months before diagnosis	17 (14.5)	24 (10.3)	1.70 [0.78-3.73]	0.18
CMV disease in the 6 months before diagnosis	5 (4.27)	5 (2.15)	2.20 [0.58-8.36]	0.25
CMV Serostatus				
D-R-	22 (19.5)	68 (29.8)		
D-R+ or D+R+	60 (51.3)	120 (51.3)	1.66 [0.91-3.04]	0.10
D+R-	31 (27.4)	40 (17.5)	2.65 [1.32-5.31]	0.01
Bloodstream infection before diagnosis	25 (21.4)	28 (12.0)	2.05 [1.10-3.80]	0.02

Résultats : facteurs de risque thérapeutiques

Characteristics	Cases (n=117)	Controls (n=234)	OR [IC95%]	Univariate analysis p-value
Immunosuppressive induction				
None	5 (4.4)	18 (7.9)		
ATG	77 (68.1)	137 (59.8)	3.39 [0.72-16.00]	0.12
antiCD25	31 (27.4)	74 (32.3)	1.83 [0.35-9.57]	0.47
Corticosteroids at M1	17.5 ± 11.4	17.1 ± 11.4	1.01 [0.98-1.04]	0.64
Corticosteroids at M2	13.6 ± 10.3	12.4 ± 8.3	1.04 [1.00-1.09]	0.06
Corticosteroids at diagnosis	8.8 ± 6.8	6.5 ± 5.2	1.16 [1.08-1.25]	<0.001
High dose steroids in the 6 months before diagnosis	20 (17.2)	16 (6.8)	3.56 [1.58-8.01]	0.002
CsA at diagnosis	21 (18.0)	71 (30.5)	0.38 [0.19-0.74]	0.005
		143 (61.4)	3.73 [1.88-7.41]	<0.001
		40 (17.2)	7.29 [3.51-15.15]	<0.001
		27 (11.6)	1.3 [0.60-2.81]	0.50
MMF at diagnosis	79 (67.5)	175 (75.1)	0.61 [0.34-1.08]	0.09
Use of antiproliferative agents	95 (81.2)	202 (86.7)	0.59 [0.30-1.19]	0.14
Plasma exchanges in the 6 months before diagnosis	5 (4.3)	0 (0)	NC	0.004
ATG or Rituximab in the 6 months before diagnosis	6 (5.2)	3 (1.3)	5.31 [1.06-26.77]	0.04
TMP-SMX prophylaxis at diagnosis	21 (18.0)	57 (24.5)	0.36 [0.14-0.93]	0.03

>20 mg prednisone /j > 1 mois

Ou

>2 bolus IV de méthylprednisolone (> 500 mg)

Résultats : facteurs de risque thérapeutiques

Characteristics	Cases (n=117)	Controls (n=234)	OR [IC95%]	Univariate analysis p-value
Immunosuppressive induction				
None	5 (4.4)	18 (7.9)		
ATG	77 (68.1)	137 (59.8)	3.39 [0.72-16.00]	0.12
antiCD25	31 (27.4)	74 (32.3)	1.83 [0.35-9.57]	0.47
Corticosteroids at M1	17.5 ± 11.4	17.1 ± 11.4	1.01 [0.98-1.04]	0.64
Corticosteroids at M2	13.6 ± 10.3	12.4 ± 8.3	1.04 [1.00-1.09]	0.06
Corticosteroids at diagnosis	8.8 ± 6.8	6.5 ± 5.2	1.16 [1.08-1.25]	<0.001
High dose steroids in the 6 months before diagnosis	20 (17.2)	16 (6.8)	3.56 [1.58-8.01]	0.002
CsA at diagnosis	21 (18.0)	71 (30.5)	0.38 [0.19-0.74]	0.005
Tacrolimus at diagnosis	93 (79.5)	143 (61.4)	3.73 [1.88-7.41]	<0.001
High CNI level in the month before diagnosis	51 (43.6)	40 (17.2)	7.29 [3.51-15.15]	<0.001
AZA at diagnosis	16 (13.7)	27 (11.6)	1.3 [0.60-2.81]	0.50
	79 (67.5)	175 (75.1)	0.61 [0.34-1.08]	0.09
	95 (81.2)	202 (86.7)	0.59 [0.30-1.19]	0.14
Plasma exchanges in the 6 months before diagnosis	5 (4.3)	0 (0)	NC	0.004
ATG or Rituximab in the 6 months before diagnosis	6 (5.2)	3 (1.3)	5.31 [1.06-26.77]	0.04
TMP-SMX prophylaxis at diagnosis	21 (18.0)	57 (24.5)	0.36 [0.14-0.93]	0.03

T0 >10 ng/mL pour le tacrolimus
T0 >300 ng/mL pour la cyclosporine

Résultats : facteurs de risque thérapeutiques

Characteristics	Cases (n=117)	Controls (n=234)	OR [IC95%]	Univariate analysis p-value
Immunosuppressive induction				
None	5 (4.4)	18 (7.9)		
ATG	77 (68.1)	137 (59.8)	3.39 [0.72-16.00]	0.12
antiCD25	31 (27.4)	74 (32.3)	1.83 [0.35-9.57]	0.47
Corticosteroids at M1	17.5 ± 11.4	17.1 ± 11.4	1.01 [0.98-1.04]	0.64
Corticosteroids at M2	13.6 ± 10.3	12.4 ± 8.3	1.04 [1.00-1.09]	0.06
Corticosteroids at diagnosis	8.8 ± 6.8	6.5 ± 5.2	1.16 [1.08-1.25]	<0.001
High dose steroids in the 6 months before diagnosis	20 (17.2)	16 (6.8)	3.56 [1.58-8.01]	0.002
CsA at diagnosis	21 (18.0)	71 (30.5)	0.38 [0.19-0.74]	0.005
Tacrolimus at diagnosis	93 (79.5)	143 (61.4)	3.73 [1.88-7.41]	<0.001
High CNI level in the month before diagnosis	51 (43.6)	40 (17.2)	7.29 [3.51-15.15]	<0.001
AZA at diagnosis	16 (13.7)	27 (11.6)	1.3 [0.60-2.81]	0.50
MMF at diagnosis	79 (67.5)	175 (75.1)	0.61 [0.34-1.08]	0.09
Use of antiproliferative agents	95 (81.2)	202 (86.7)	0.59 [0.30-1.19]	0.14
Plasma exchanges in the 6 months before diagnosis	5 (4.3)	0 (0)	NC	0.004
ATG or Rituximab in the 6 months before diagnosis	6 (5.2)	3 (1.3)	5.31 [1.06-26.77]	0.04
TMP-SMX prophylaxis at diagnosis	21 (18.0)	57 (24.5)	0.36 [0.14-0.93]	0.03

Résultats : facteurs de risque biologiques

Characteristics	Cases (n=117)	Controls (n=234)	OR [IC95%]	Univariate analysis p-value
WBC at M2 (x1000/mm ³) n=344	7.5 ± 4.0	7.2 ± 2.7	1.03 [0.95-1.11]	0.49
WBC 1 month before diagnosis (x1000/mm ³) n=327	8.3 ± 3.9	7.2 ± 2.5	1.13 [1.04-1.23]	0.004
Lymphocyte count at M2 (x1000/mm ³) n=304	0.8 ± 0.6	1.0 ± 0.7	0.47 [0.29-0.78]	0.003
Lymphocyte count 1 month before diagnosis (x1000/mm ³) n=299	0.7 ± 0.5	1.3 ± 0.9	0.22 [0.29-0.78]	<0.001
Neutrophil count at M2 (x1000/mm ³) n=301	5.7 ± 3.6	5.5 ± 2.5	1.02 [0.92-1.12]	0.74
Neutrophil count 1 month before diagnosis (x1000/mm ³) n=300	6.5 ± 3.7	5.2 ± 2.2	1.19 [1.08-1.31]	<0.001

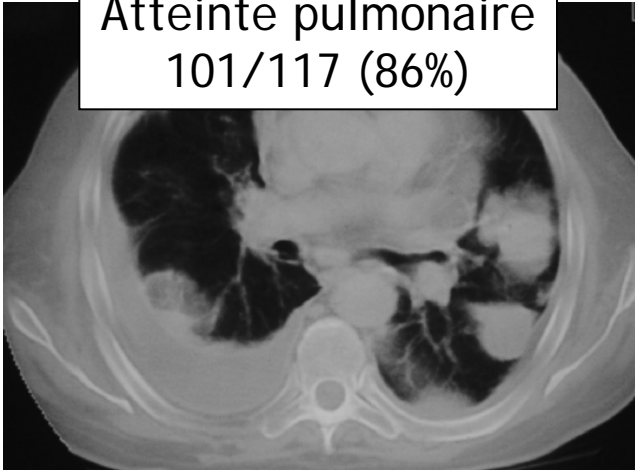
Résultats : analyse multivariée

Characteristics	OR [95%IC]	p-value
High calcineurin inhibitor level in the month before nocardiosis	6.11 [2.58-14.51]	<0.001
Use of tacrolimus at diagnosis	2.65 [1.17-6.00]	0.015
Corticosteroids at diagnosis (mg [†])	1.12 [1.03-1.22]	0.002
Age at diagnosis (year)	1.04 [1.02-1.07]	<0.001
Length of stay in the ICU in the first stay after transplantation (days)	1.04 [1.00-1.09]	0.049

- Analyse multivariée par régression logistique conditionnelle
- Inclusion des variables si $p < 0,05$ en univariée
- Elimination des variable biologiques (données manquantes)

Résultats : description des 117 cas

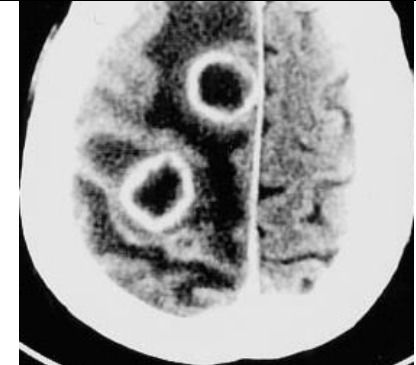
Atteinte pulmonaire
101/117 (86%)



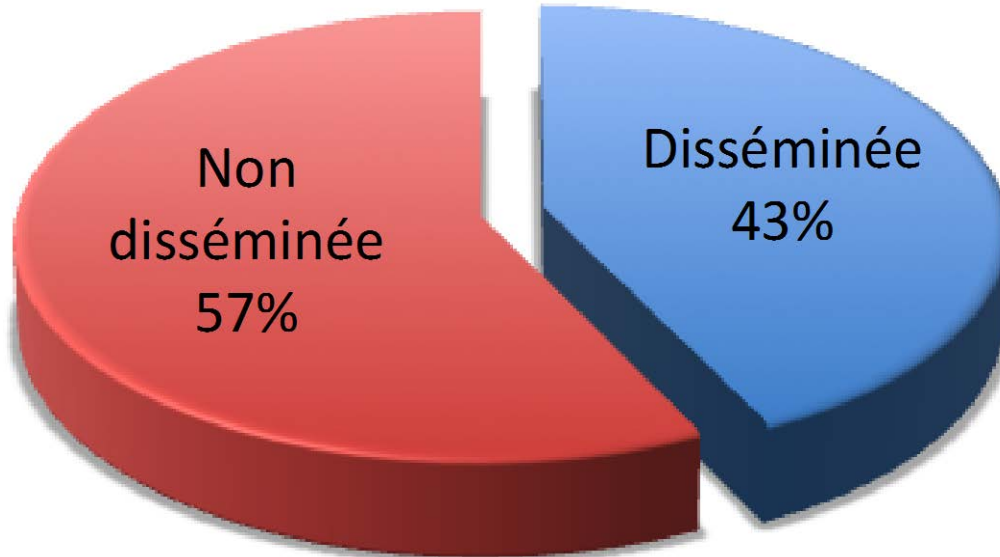
Atteinte cutanée /
parties molles
37/117 (32%)



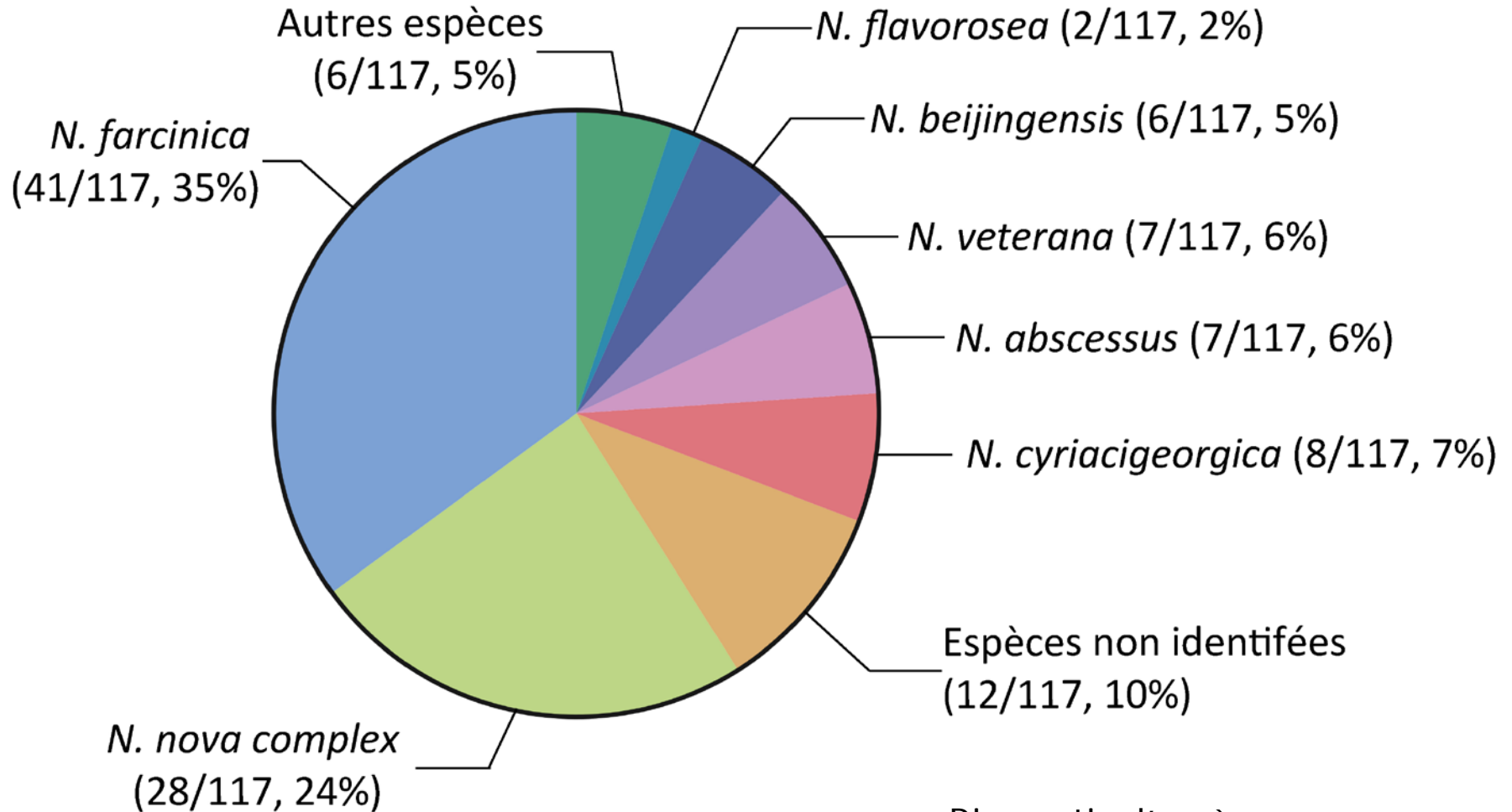
Atteinte cérébrale
30 /117 (26%)



13/30 (43%) :
aucun signe neurologique



Résultats : espèces de *Nocardia*



- Diagnostic d'espèce par amplification et séquençage 16S et/ou *hsp65*

Résultats : espèces et clinique

Type of involvement, n (%)	<i>N. farcinica</i> (n=41)	Non- <i>farcinica</i> and unidentified species (n=76)	p-value
Disseminated	21 (51)	29 (38)	NS
Lung	32 (78)	69 (91)	NS
Brain	16 (39)	14 (18)	0.01
Skin and soft tissues	20 (49)	17 (22)	0.003
Positive blood culture	3 (7)	6 (8)	NS

Résultats : évolution

- Mortalité à 1 an : 16% (19/117) VS 1,3% chez les témoins
- 98 survivants : délai médian de suivi = 51 mois [12-151]
- Rechute de la nocardiose : 6/98 (6%)

Discussion : influence de l'immunosuppression

Characteristics	OR [95%IC]	p-value
-----------------	------------	---------

▶ High calcineurin inhibitor level in the month before nocardiosis	6.11 [2.58-14.51]	<0.001
Use of tacrolimus at diagnosis	2.65 [1.17-6.00]	0.015
▶ Corticosteroids at diagnosis (mg [†])	1.12 [1.03-1.22]	0.002
Age at diagnosis (year)	1.04 [1.02-1.07]	<0.001
Length of stay in the ICU in the first stay after transplantation (days)	1.04 [1.00-1.09]	0.049

- Peleg *et al* :
 - Taux élevé d'inhibiteur de la calcineurine dans le mois
 - Forte dose de prednisone 6 mois avant le diagnostic

Discussion : influence de l'immunosuppression

Characteristics	OR [95%IC]	p-value
High calcineurin inhibitor level in the month before nocardiosis	6.11 [2.58-14.51]	<0.001
Use of tacrolimus at diagnosis	2.65 [1.17-6.00]	0.015
Corticosteroids at diagnosis (mg [†])	1.12 [1.03-1.22]	0.002
Age at diagnosis (year)	1.04 [1.02-1.07]	<0.001
Length of stay in the ICU in the first stay after transplantation (days)	1.04 [1.00-1.09]	0.049

- Tacro protecteur vis-à-vis des :
 - Mucormycoses
 - Pneumocystoses

- Discordance ??
 - Effet anti-fongique direct
 - Inhibition plus sélective de l'immunité anti-*Nocardia* ?

Discussion : influence du terrain

Characteristics	OR [95%IC]	p-value
High calcineurin inhibitor level in the month before nocardiosis	6.11 [2.58-14.51]	<0.001
Use of tacrolimus at diagnosis	2.65 [1.17-6.00]	0.015
Corticosteroids at diagnosis (mg [†])	1.12 [1.03-1.22]	0.002
▶ Age at diagnosis (year)	1.04 [1.02-1.07]	<0.001
▶ Length of stay in the ICU in the first stay after transplantation (days)	1.04 [1.00-1.09]	0.049

Discussion : effet du cotrimoxazole

- Après analyse multivariée : pas d'effet protecteur identifié
- Influence de la dose :
 - Dose moyenne parmi les cas = 1800mg SXT/semaine (< 3 cotrimoxazole forte/semaine)
 - Si nécessité de prophylaxie secondaire : 800mg SXT/j (5600mg SXT/semaine)

Limitations

- Etude rétrospective :
 - Données biologiques manquantes : exclusion de l'analyse multivariée
 - Temps de recueil non standardisé
- Inclusion des cas basée sur le volontariat : biais de sélection
- Facteurs non évalués : exposition environnementale

Conclusion

- Première étude multicentrique européenne
- 5 facteurs de risque reflétant l'immunosuppression et le terrain du patient
- Prophylaxie par cotrimoxazole inefficace à faible dose
- Fréquence des atteintes cérébrales asymptomatiques : imagerie cérébrale systématique
- Perspectives :
 - Analyse pronostique et thérapeutique
 - Recherche d'autres facteurs de risque

Remerciements et soutiens

- Bourse SPILF junior 2015



*Société
Francophone de
Transplantation*

GTI
**Groupe Transplantation
et Infection**



OFN
**Observatoire
Français
des Nocardioses**

European Study Group for *Nocardia* in Solid Organ Transplantation

CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels

- James R. ANSTEY, Infectious Diseases
- Martine ANTOINE, Cardiac Surgery
- Christiane KNOOP, Transplantation Pulmonaire -Pneumologie
- Alain LE MOINE, Renal Transplant Clinic
- Sandrine ROISIN, Clinical Microbiology
- Marie-Laure VANDER ZWALMEN, Infectious Diseases
- Gaëlle VANFRAECHEM, Infectious Diseases

Saint-Luc University Hospital, Catholic University of Louvain, Brussels

- Julien DE GREEF, Infectious and Tropical Diseases
- Hector RODRIGUEZ-VILLALOBOS, Microbiology
- Bernard VANDERCAM, Infectious and Tropical Diseases
- Eric Van Wijngaerden, General Internal Medicine

Dinant-Godinne University Hospital, Yvoir, Belgium

Asmae BELHAJ, Cardiovascular Surgery -Lung Transplantation

Antwerp University Hospital (UZA), Edegem, Belgium

- Catherine DENIS, Medical Microbiology
- Erwin HO, Medical Microbiology
- Margareta IEVEN, Medical Microbiology

Ghent University Hospital, Gent, Belgium

- Jerina BOELEN, Medical Microbiology
- Steven Van Laecke, Renal Division

University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

Jan VERHAEGEN, Clinical Bacteriology and Mycology

OLVZ Aalst, Aalst, Belgium

- Hans DE BEENHOUWER, Clinical Microbiology
- Stijn JONCKHEERE, Clinical Microbiology

Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

- Albert M. VOLLAARD, Infectious Diseases
- Herman F. WUNDERINK, Medical Microbiology

Swiss Transplant Cohort Study (STCS)

Katia BOGGIAN, Andreas EGLI, Christian GARZONI, Matthias HOFFMANN, Hans H. HIRSCH, Nina KHANNA, Oriol MANUEL, Pascal MEYLAN, Nicolas J. MUELLER, Maja WEISSER, Cédric Hirzel

France:

- Benoit BARROU (Urologie, Néphrologie et Transplantation, Pitié Salpêtrière, Paris)
- Pascal BATTISTELLA (Chirurgie Cardiaque et Vasculaire, CHU A de VILLENEUVE, Montpellier)
- Nicolas BOUVIER (Néphrologie, CHU de la Cote de Nacre, Caen)
- Sophie CAILLARD (Nephrology Transplantation Department, Strasbourg University Hospital)
- Eric CAUMES (Maladies infectieuses et tropicales, Pitié Salpêtrière, Paris)
- Hélène CHAUSSADE (Médecine Interne et Maladies Infectieuses, CHU Bretonneau, Tours)
- Cécile CHAUVET (Transplantation Rénale, hôpital Edouard HERRIOT, Lyon)
- Romain CROCHETTE (Néphrologie, CHU Pontchaillou, Rennes)
- Jacques Dantal Institut de Transplantation, d'Urologie et de Néphrologie (ITUN), Nantes
- Benoit Douvy, Service de Pneumologie et de Transplantation Pulmonaire, Hôpital Foch
- Eric EPAILLY (Chirurgie Cardiaque, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg)
- Marie ESSIG (CHU Limoges, néphrologie, dialyse et transplantation, Limoges)
- Sébastien GALLIEN (Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Louis, Paris)
- Romain GUILLEMAIN (Anesthésie-Réanimation, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris)
- Canan HEREL (Néphrologie-Transplantation Rénale. Hôpital Foch. Suresnes)
- Bruno HOEN (Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Hôpital Ricou, Pointe à Pitre)
- Jean-Philippe Jais, AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades, Biostatistics Unit, Paris, France
- Nassim KAMAR (Nephrology and Organ Transplantation, CHU Rangueil, Toulouse)
- Thierry LE GALL (Anesthésie-Réanimation, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris)
- Arnaud LIONET (Néphrologie et Transplantation Rénale. Hôpital Huriez, Lille)
- Hélène LONGUET (Néphrologie et Immunologie Clinique CHU Tours, France)
- Marie MATIGNON (Groupe Henri Mondor, Nephrology and Transplantation, Créteil)
- Anaick MIEL (Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Hôpital Ricou, Pointe à Pitre)
- Hélène MOREL (Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Louis, Paris)
- Salima OULD AMMAR (chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, Pitié-Salpêtrière, Paris)
- Sabine PATTIER (cardiologie, Institut du Thorax, CHU Nantes)
- Marie-Noëlle PERALDI (Néphrologie et Transplantation. Hôpital Saint-Louis, Paris)
- Johnny SAYEGH (Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU Angers)
- Anne SCEMLA (Néphrologie-Transplantation, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris)
- Agathe SENECHAL (Pneumologie, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Lyon)
- Jérôme TOURET (Urologie, Néphrologie et Transplantation, Pitié Salpêtrière, Paris)
- Leila Tricot, Service de Néphrologie - Transplantation Rénale, Hôpital Foch, Suresnes
- Fanny Vuotto, Infectious Diseases Unit, Huriez Hospital, CHRU Lille

French scientific groups:

- Société Francophone de Transplantation (SFT)
- Groupe Transplantation et Infection (GTI)
- Groupe Recherche de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) /
- Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)
- Réseau National de Recherche Clinique en Infectiologie (RENARCI)

Spain :

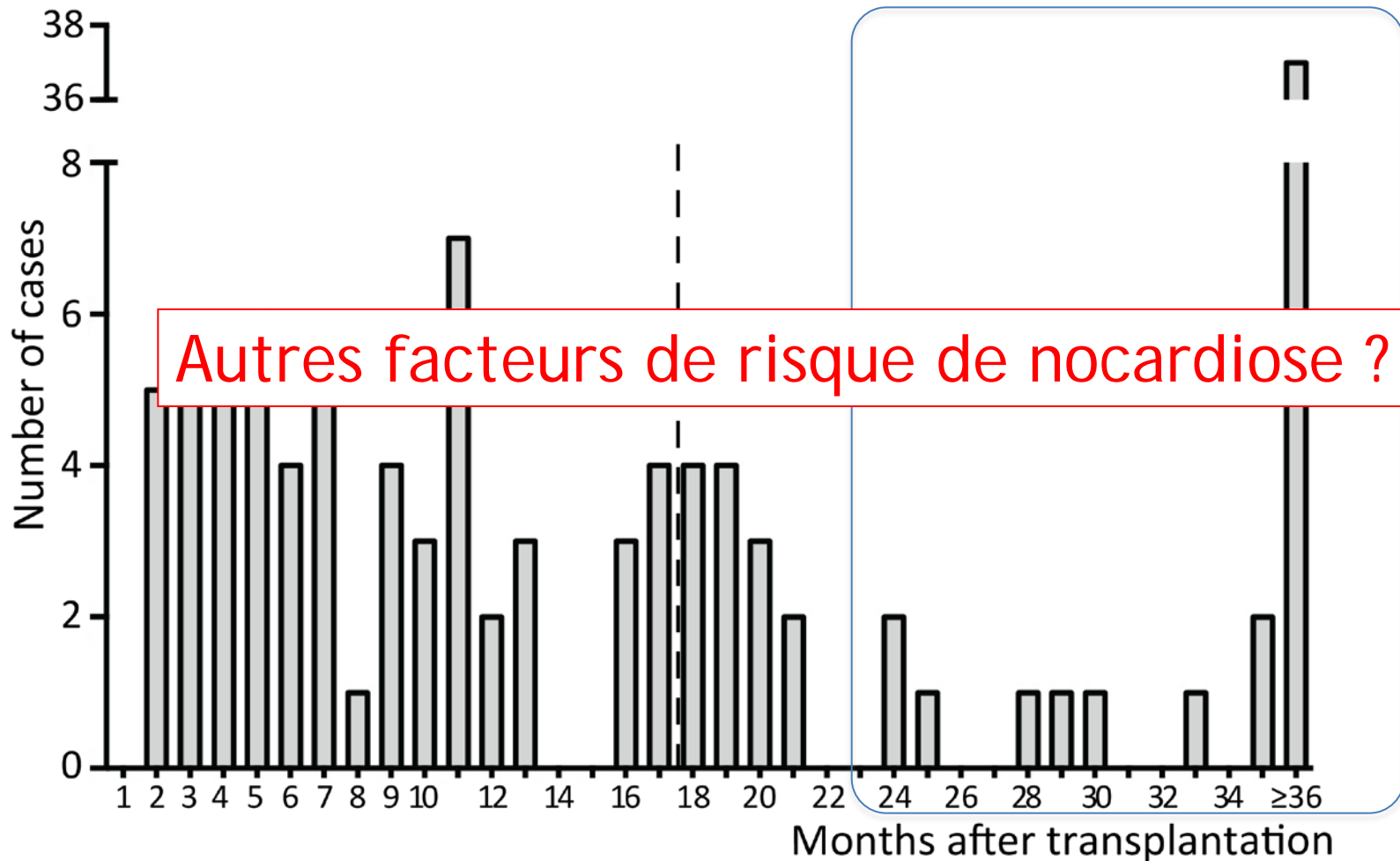
- Mario Fernández-Ruiz, Unit of Infectious Diseases, University Hospital 12 de Octubre, Madrid

Discussion : données clinico-microbiologiques

- 43% des nocardioses cérébrales sont asymptomatiques : imagerie systématique
- *N. farcinica* associée aux atteintes cérébrales et cutanées
- Mortalité à 1 an = 16% (VS 20 à 30% dans la littérature)

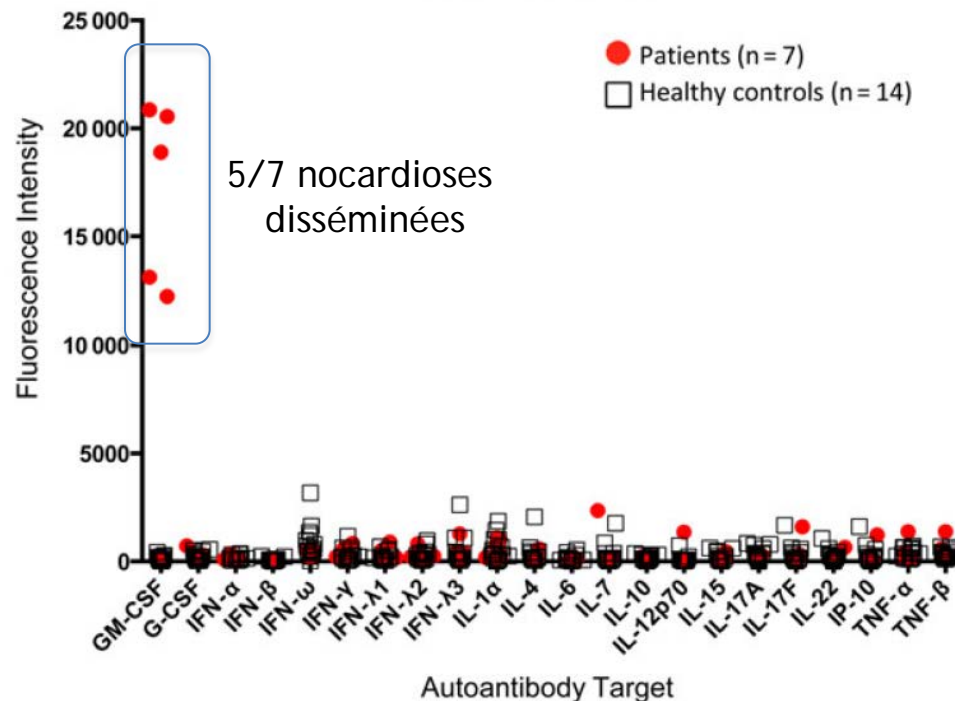
Délai entre transplantation et nocardios

Nocardioses tardives
> 2 ans après transplantation
Réduction des IS

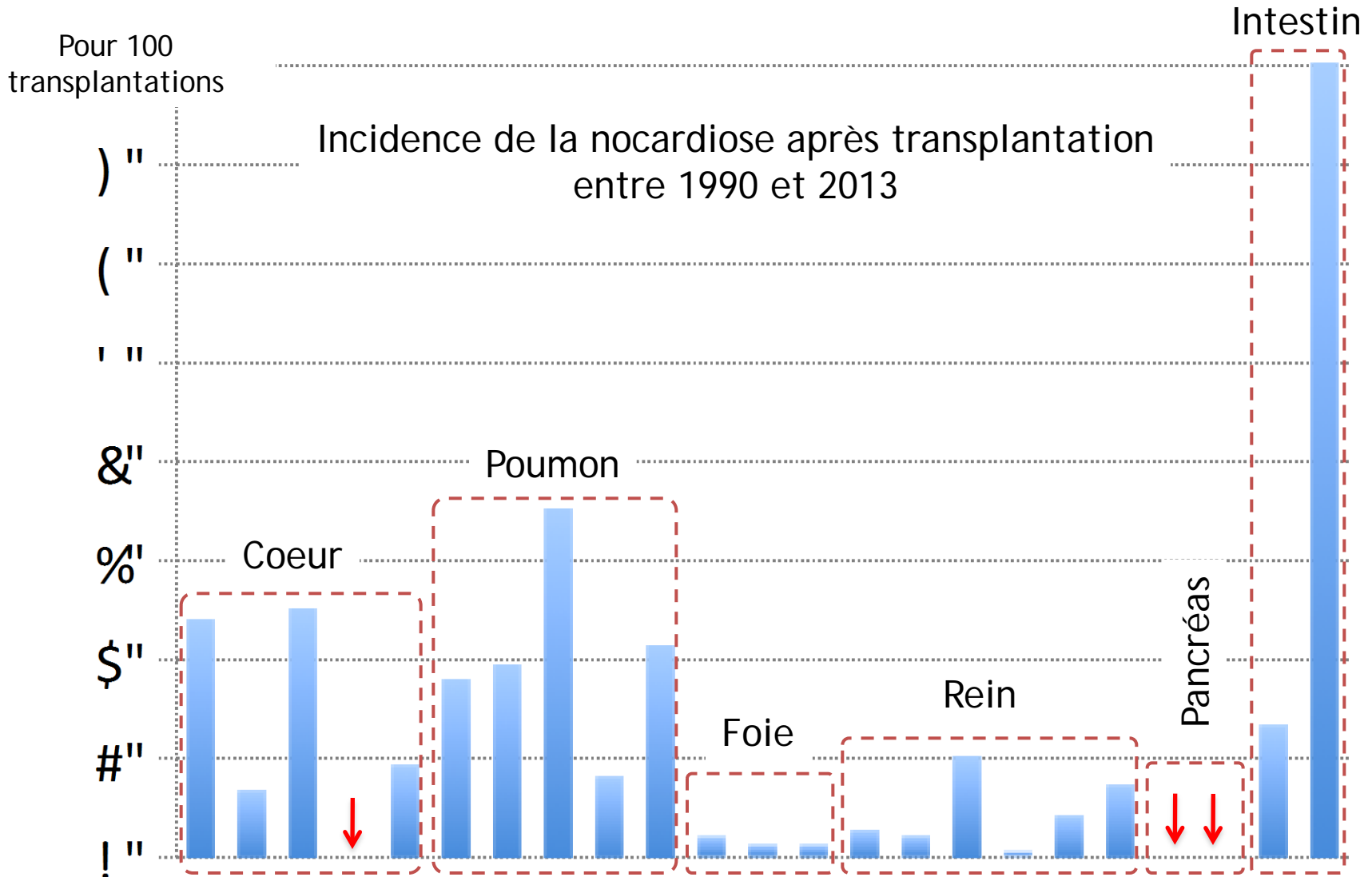


Utilisation de la bourse junior de la SPILF

- Compléter le recueil des CRF
- Compléter les analyses microbiologiques
- Analyses biostatistiques
- Recherche Ac anti-GM-CSF (facteur de risque potentiel)



Nocardioses après transplantation



2011 Tripodi, M.-F., 2011 Santos, M., 2008 Poonyagariyagorn, H.K., 2007 Peleg, A.Y., 2007 Vigil, K.J., 2005 Wiesmayr, S., 2004 Queipo-Zaragoza, J.A., 2003 Pereira, J.R., 2002 Husain, S., 2000 Roberts, S.A., 1995 Farina, C., 1993 Arduino, R.C.

Nocardioses après transplantation : méthode

