

Aspergillose invasive chez le patient transplanté hépatique

Une étude cas-témoin entre 2007 et 2021

Journée du Groupe Infections et Immunodépressions
22 mars 2024

Coralie Le Hyaric
Dr Junior Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Strasbourg



Plan

01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 Discussion

06 Conclusion

01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 Discussion

06 Conclusion

Epidémiologie de la transplantation hépatique

Transplantation
hépatique

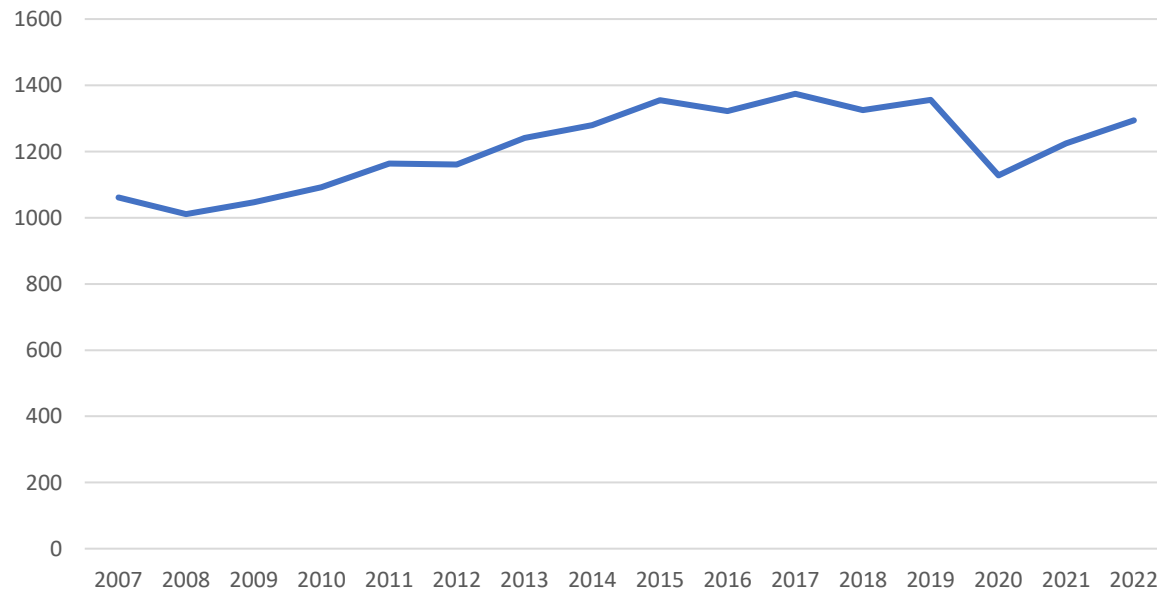


Transplantation
rénale



Transplantation
hépatique




Nombre de transplantations hépatiques annuelles en France entre 2007 et 2021



Centres de transplantation hépatique en France - 2021

Epidémiologie de la transplantation hépatique

Indications de transplantation hépatique en France en 2021

-  Carcinome
hépato-cellulaire
-  Cirrhose
alcoolique
-  Insuffisance
hépatique aiguë



Complications infectieuses de la transplantation hépatique

Transplantation
hépatique

0 - 3 mois

Infections nosocomiales

Infections issues du
receveur :

Aspergillus spp

Pseudomonas aeruginosa

Infections issues du
donneur :

Cryptococcus neoformans

HSV

3 - 6 mois

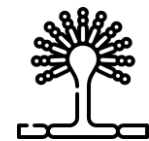
Infection à CMV

Pneumocystose

6 mois - ...

Infections
communautaires

Infections diverses de
l'immunodéprimé



01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 Discussion

06 Conclusion

Prise en charge de l'aspergillose invasive

Aspergillose
invasive

**Prise en charge du
facteur de risque**

Diminution de
l'immunosuppression

Traitement médicamenteux

Azols : Voriconazole, Isavuconazole

 Effets indésirables dont
hépatotoxicité & Interactions

Polyènes : Amphotéricine B
Alternative si allergie ou *Aspergillus*
résistant

Echinocandines : Caspofungine,
Micafungine
Situation de sauvetage

Quelle durée ? Minimum 3 mois ?

Chirurgie

Prophylaxie de l'aspergillose invasive en transplantation hépatique

Mortalité de l'aspergillose invasive après TH : 83 à 100 %

Recommandations de la Société Américaine de Transplantation (AST) :

Voriconazole ou Echinocandine

Pendant 2 à 3 semaines

Si : Re-transplantation

Epuration extra-rénale au moment de la TH ou dans les 7 jours

Reprise chirurgicale thoracique ou abdominale

Gavaldà, CID, 2005






Osawa, Liver Transplantation, 2007

Neofytos, Transplant Infectious Disease, 2018

Husain, Clinical Transplantation, 2019

Aspergillose invasive en transplantation d'organe solide

Aspergillose
invasive

Etude	Objectif	Méthode	Incidence	Facteurs de risque
Fortun, Liver Transplantation, 2002 	Aspergillose invasive après TH	Cas-témoin monocentrique <u>1994 - 2000</u> 13 cas - 38 témoins	5,6 %	Re-transplantation Épuration extra-rénale Antigène <i>Aspergillus</i> sérique positif
Gavaldà, Clinical Infectious Disease, 2005 	Aspergillose invasive après TOS	Cas-témoin multicentrique <u>Avant 2001</u> 156 cas - 312 témoins	2 % après TH	Période post-opératoire compliquée Infections bactériennes / CMV Épuration extra-rénale Insuffisance rénale
Osawa, Liver Transplantation, 2007 	Aspergillose invasive après TH à donneur vivant	Cas-témoin monocentrique <u>1999 - 2002</u> 5 cas - 10 témoins	1,2 %	Durée d'hospitalisation en soins intensifs Corticothérapie avant TH
Neofytos, Transplant Infectious Disease, 2018 	Aspergillose invasive après TOS	Cas-témoin multicentrique 2008 - 2014 70 cas - 210 témoins	1,2 %	Insuffisance rénale Reprise chirurgicale Infections bactériennes /virales
Lum, Transplant Infectious Disease, 2020 	Infection fongique invasive après TH	Cas-témoin monocentrique 2005-2015 28 cas - 56 témoins	5,1 %	Reprise chirurgicale Anastomose bilio-digestive en Y Transfusion per-opératoire > 40 CGR

TH : transplantation hépatique, TOS : transplantation d'organe solide

01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 Discussion

06 Conclusion

Objectifs

Méthode

Décrire la population
de transplantés
hépatiques présentant
une aspergillose
invasive

Identifier des facteurs
de risque de présenter
une aspergillose
invasive

Mortalité de
l'aspergillose invasive
post-transplantation
hépatique

Méthode

Méthode

Etude cas - témoin multicentrique

Entre 2007 et 2021

Aspergillose prouvée & probable

1 cas
Patient
transplanté
hépatique adulte
ayant présenté
une aspergillose
invasive dans les
suites d'une TH

:

1 témoin
Patient
transplanté
hépatique adulte
juste après le cas

14 centres de transplantation hépatique



01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 Discussion

06 Conclusion

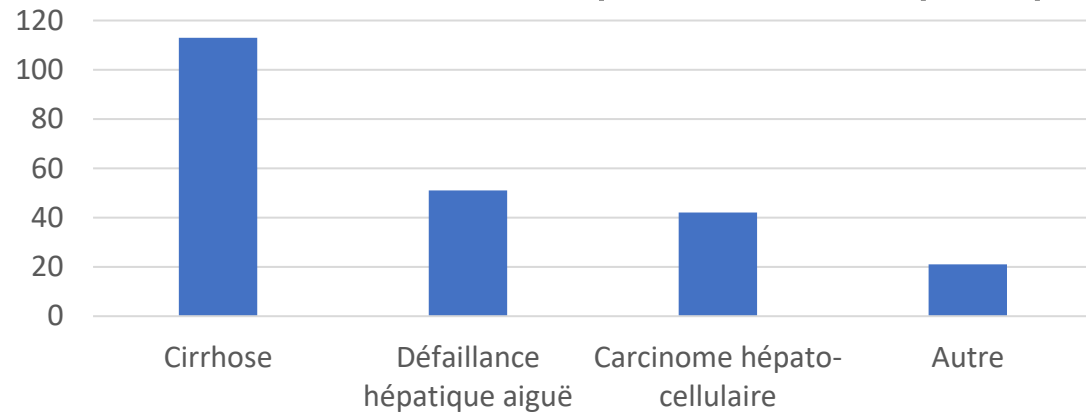
Description des cas

215 cas - 215 témoins

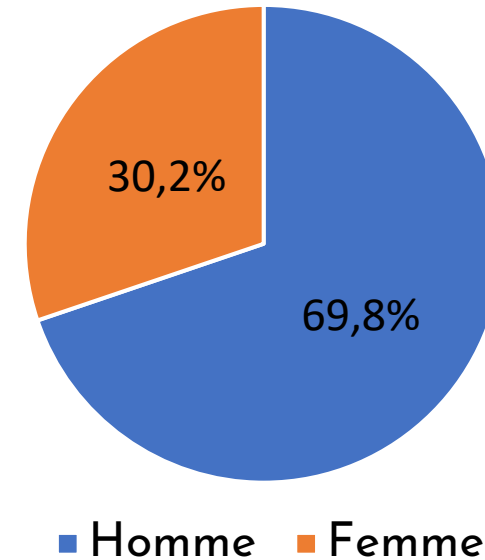
Age médian de 56 ans à la TH (48 ; 62)

Score MELD médian à 28 (17 ; 38)

Indications de transplantation hépatique



Majoritairement transplantés depuis un service de médecine intensive - réanimation (43,9 %)



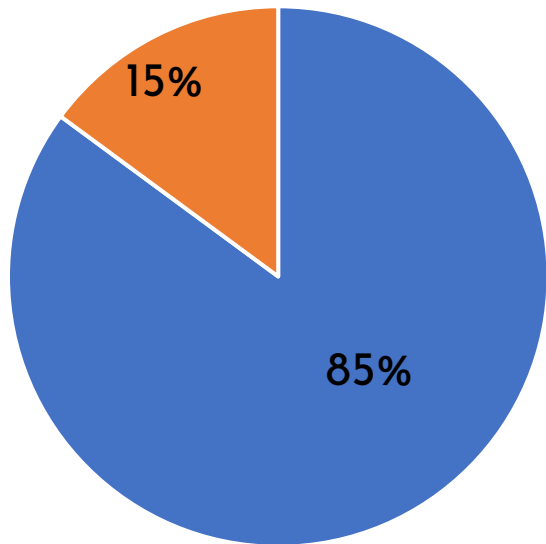
Suites opératoires compliquées :

- Infections bactériennes 86,3 %
- Epuration extra-rénale 51,4 %
- Reprises opératoires 34,4 %
- Dysfonction primaire de greffon 21,3 %

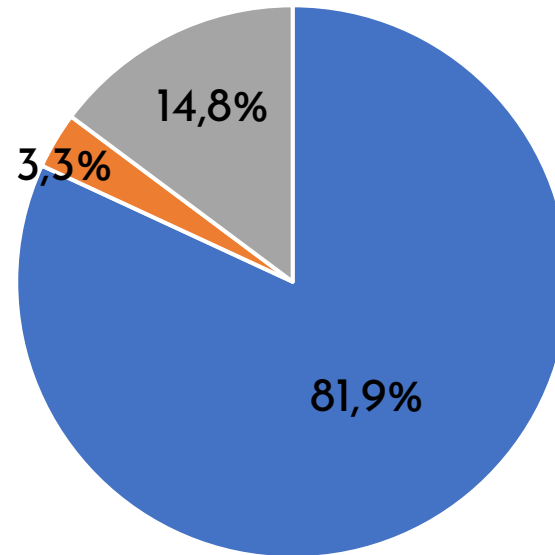
Description des cas

Prévalence : 1,7 %

Médiane de survenue : 29 jours après la TH
69 % dans les 3 premiers mois



■ Probable ■ Prouvée



■ Pulmonaire ■ Extra-pulmonaire isolée ■ Disséminée



Aspergillus fumigatus



Aspergillus flavus



Aspergillus niger

Critères diagnostiques & Traitement

Imagerie thoracique

197 scanners:

Pleurésie 69 %
Condensation 62 %
Nodule 49 %



Marqueurs mycologiques

151 LBA

Antigène galactomannane 68 %
PCR *A. fumigatus* 76 %
Culture 70%

Antigène sérique 44 %
PCR sérique 53 %

Histologie contributive :
présence de filaments 62 %



Traitement

Monothérapie : 88 %



Voriconazole



Caspofungine

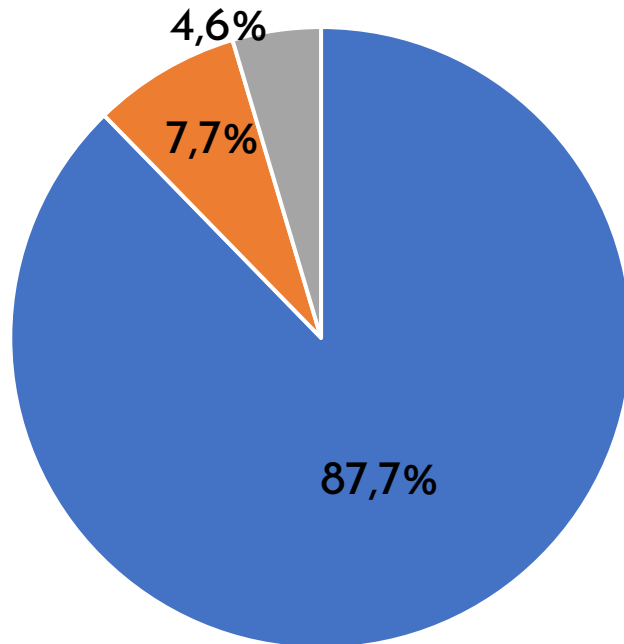


Amphotéricine B



Prophylaxie antifongique chez les cas

30,2 % des cas



- Echinocandine
- Amphotericine B
- Voriconazole

Selon les recommandations AST :

80 cas étaient éligibles à une prophylaxie et n'en ont pas eu.

Etude cas-témoins - Facteurs de risque pré et per-opératoires

Résultats

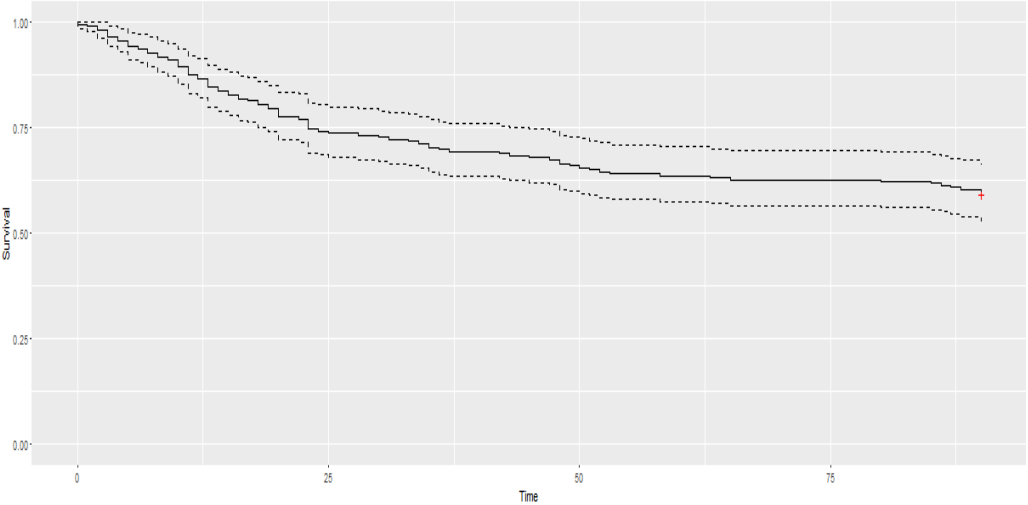
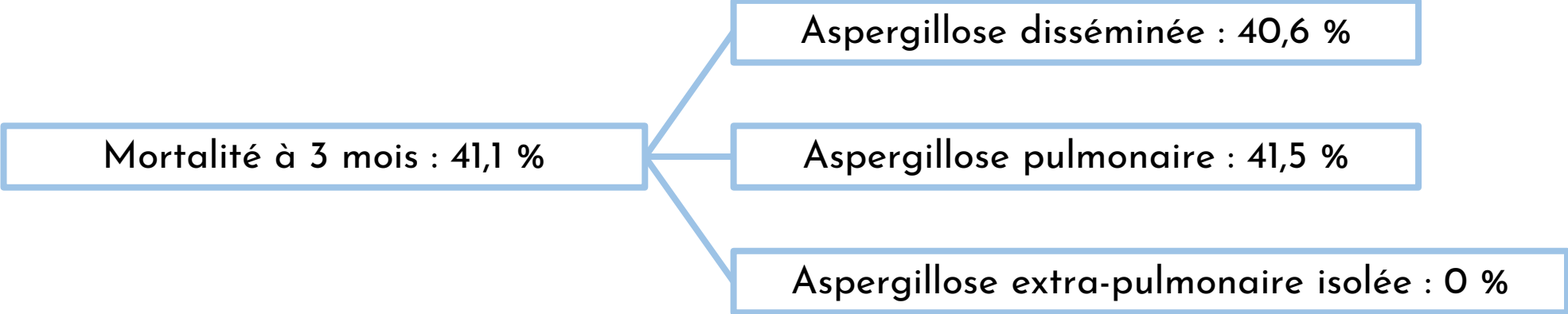
	Analyse multivariée	Odds ratio	IC 95%
Antécédent d'infection ou colonisation à <i>Aspergillus</i>	p = 0,001	12,2	[2,73 - 54,37]
Antécédent d'insuffisance rénale chronique	p = 0,013	2,08	[1,17 - 3,68]
Transplantation pour défaillance hépatique aiguë	p = 0,030	2,21	[1,08 - 4,52]
Transfusion per-opératoire de ≥ 5 CGR	p < 0,001	2,49	[1,60 - 3,87]
Transplantation depuis la réanimation	p = 0,099	1,56	[0,92 - 2,63]
Dialyse per-transplantation	p = 0,19	1,62	[0,79 - 3,33]
Thymoglobulines	p = 0,068	2,07	[0,95 - 4,50]

Etude cas-témoins - Facteurs de risque pré, per et post-opératoires

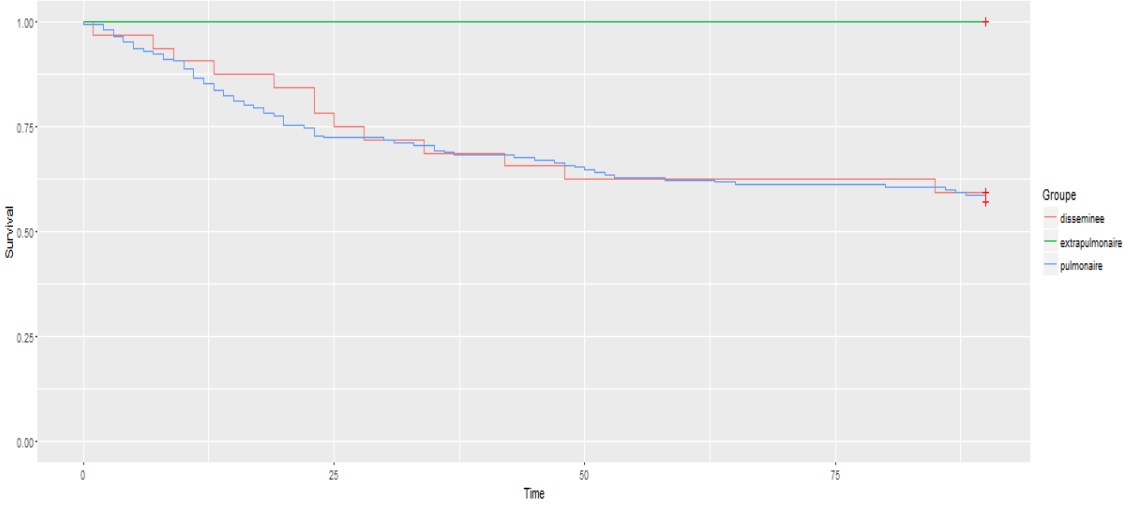
Résultats

	Analyse multivariée	Odds ratio	IC 95%
Antécédent d'infection ou colonisation à Aspergillus	p = 0,002	11,71	[2,46 - 55,77]
Transplantation pour défaillance hépatique aiguë	p = 0,017	2,32	[1,16 - 4,64]
Durée d'hospitalisation en réanimation > 7 jours	p = 0,044	1,74	[1,02 - 2,99]
Épuration extra-rénale post-opératoire	p = 0,004	2,38	[1,32 - 4,30]
Infection à levure post-opératoire	p = 0,015	2,72	[1,22 - 6,07]
Infection bactérienne post-opératoire	p < 0,001	1,44	[1,23 - 1,68]
Antécédent d'insuffisance rénale chronique	p = 0,074	1,79	[0,95 - 3,39]
Transfusion per-opératoire de ≥ 5 CGR	p = 0,072	1,58	[0,96 - 2,61]

Mortalité de l'aspergillose invasive à 3 mois



Survie à 3 mois du diagnostic



Survie à 3 mois du diagnostic selon la forme d'aspergillose

01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 **Discussion**

06 Conclusion

Facteurs de risque d'aspergillose invasive

Discussion

OR 11,7

**Antécédent de colonisation ou infection
à *Aspergillus***

Angioinvasion résultant de
l'immunosuppression

OR 2,32

**Transplantation pour défaillance
hépatique aiguë**

Lien déjà rapporté en dehors de la
TH
Immunosuppression induite

Lahmer, Mycoses, 2022

OR 1,44 à 2,72

Période post-opératoire compliquée
Durée hospitalisation en réanimation,
épuration extra-rénale, infection post-
opératoire

Cohérent avec la littérature

Neofytos, Transplant Infectious Disease, 2018

Gavaldà, Clinical Infectious Disease, 2005

Saliba, Clinical Transplant, 2013

Points forts



Plus grande étude cas-témoin étudiant l'aspergillose invasive dans les suites d'une TH

Etude multicentrique

Période d'étude longue

Peu de données manquantes

Limites



Etude rétrospective

Possible non exhaustivité du recueil

Perspectives

Etude des facteurs pronostiques
Comparaison aspergillose précoce (< 3 mois) et tardive

Identification de nouvelles indications de prophylaxie anti-filamenteux

01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 Discussion

06 Conclusion

L'aspergillose invasive chez le transplanté hépatique

Infection **rare**

De survenue **précoce**, 69 % dans les 3 premiers mois

Ayant pour facteurs de risque

- Un antécédent de colonisation ou infection à *Aspergillus*,
- Une transplantation pour défaillance hépatique aiguë,
- Une période post-opératoire compliquée.

Avec une mortalité élevée à 41,1 %

Remerciements

Le comité scientifique

François Danion

Cléa Melenotte, Agnès Lefort,
Olivier Lortholary

Céline Guichon, Florence Ader

A tous les centres ayant participé

Beaujon

Besançon

Bordeaux

Clermont Ferrand

Grenoble

La Pitié Salpêtrière

Lille

Lyon

Montpellier

Paul Brousse

Rennes

Strasbourg

Toulouse

Tours

