

Etude cas-témoins des facteurs de risque et du pronostic associés à la nocardiose après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

J. De Greef¹, D. Averbuch², L. Tondeur³, A. Duréault⁴, A. Fontanet³, R. De la camara⁵, J. Styczynski⁶, J. Maertens⁷, J. Coussement⁸, **D. Lebeaux**⁹

1-Cliniques universitaires Saint-Luc - Bruxelles,

2-Hadassah Medical Center - Jerusalem,

3-Institut Pasteur - Paris,

4-CH Valence - Valence,

5-Hospital de la Princesa - Madrid,

6-Nicolaus Copernicus University Torun - Bydgoszcz,

7-Universitaire Ziekenhuizen Leuven - Leuven,

8-Sir Peter MacCallum Cancer Centre - Victoria

9-Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris,

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : orateur rémunéré : MSD France (JNI 2014) et GILEAD (Care XI meeting, 2018)**
- **Intérêts indirects : aucun**

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Lebeaux/David

Titre : Etude cas-témoins des facteurs de risque et du pronostic associés à la nocardiose après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents : MSD France (JNI 2014) et GILEAD (Care XI meeting, 2018) OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : MSD France (JNI 2014) et GILEAD (Care XI meeting, 2018) OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

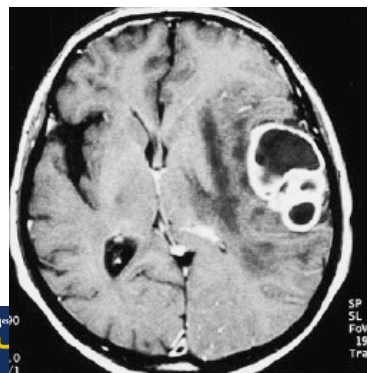
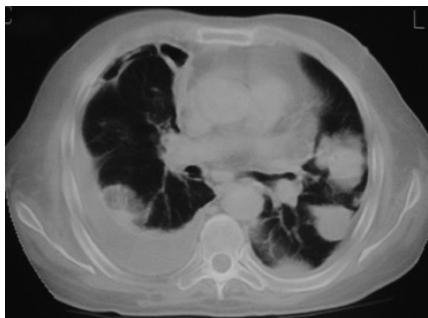
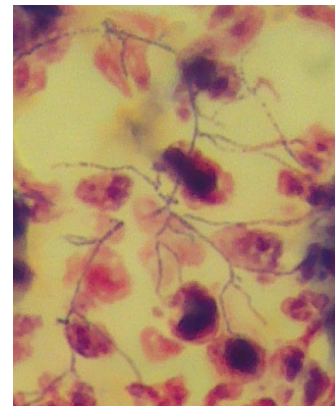
Liste exhaustive des auteurs

Risk factors for *Nocardia* infection among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: A multicenter European case-control study

Julien De Greef^{1,}, Dina Averbuch^{2,*}, Laura Tondeur^{3,£}, Amélie Duréault^{4,£}, Tsila Zuckerman⁵,
Xavier Roussel⁶, Christine Robin⁷, Alienor Xhaard⁸, Simona Pagliuca⁸, Yves Beguin⁹, Carmen
Botella-Garcia¹⁰, Nina Khanna¹¹, Amandine Le Bourgeois¹², Jens Van Praet¹³, Aloysius Ho¹⁴,
Nicolaus Kröger¹⁵, Sophie Ducastelle Leprêtre¹⁶, Damien Roos-Weil¹⁷, Mahmoud Aljurf¹⁸,
Nicole Blijlevens¹⁹, Igor Wolfgang Blau²⁰, Kristina Carlson²¹, Matthew Collin²², Arnold Ganser²³,
Alban Villate²⁴, Christian Junghanss²⁵, Sonja Martin²⁶, Arnon Nagler²⁷, Ron Ram²⁸, Anna
Torrent²⁹, Maria Stamouli³⁰, Malgorzata Mikulska³¹, Lidia Gil³², Lotus Wendel³², Gloria
Tridello³², Nina Knelange³², Rafael de la Camara³³, Olivier Lortholary^{34,35}, Arnaud Fontanet³,
Julien Coussement³⁶, Jan Styczynski^{37,§}, David Lebeaux^{38,39,§}, Johan Maertens^{40,§}*

De *Nocardia* aux Nocardioses

- Bacilles Gram-positif filamenteux
- Tellurique, ubiquitaire
- Végétation en décomposition, eau
- Colonisation humaine rare +++



Contamination exogène

Inhalation
Patient
immunodéprimé

Trauma cutané
Patient
immunocompétent

Nocardioses après greffe de CSH

- Complication rare après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) : 0,3 à 1,7 pour 100 allogreffes¹⁻²
- Peu de données : 3 principales séries = 5 à 25 patients¹⁻³
- Mortalité ≈ 30 à 66% (1/3 de mortalité attribuable)
- Facteurs de risque mal connus : une étude cas-témoin (n=20 cas)³
 - Impact de l'immunodépression et de la prophylaxie par cotrimoxazole ?
- Pronostic mal caractérisé

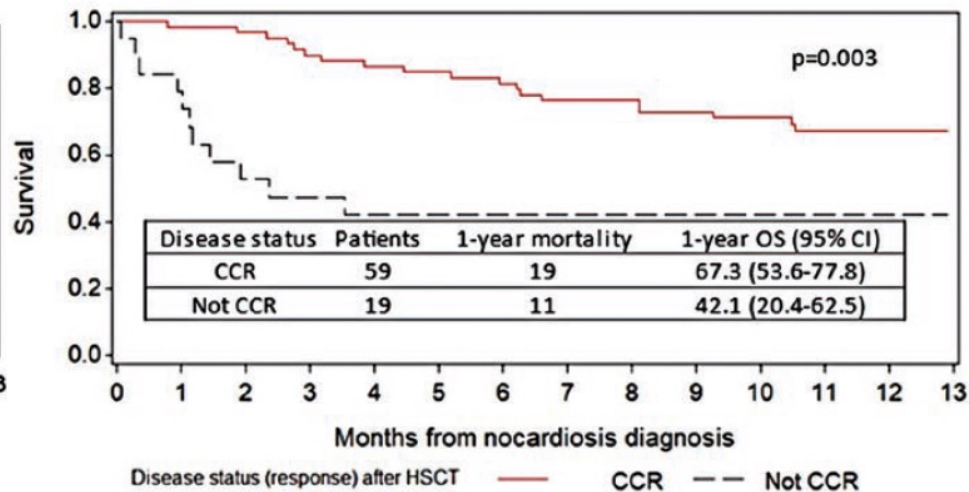
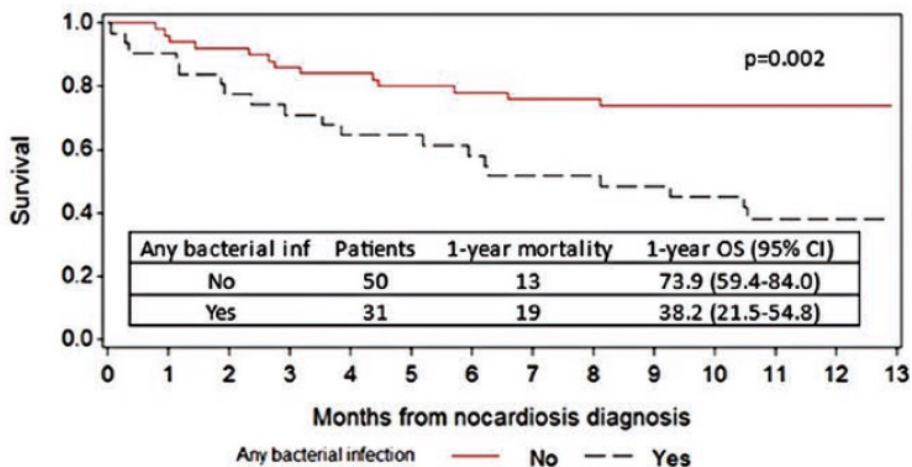
1-Chouciño C, *et al* Clin Infect Dis 1996

2-van Burik JA, *et al* Clin Infect Dis 1997

3-Yetmar, Z.A. *et al* Transplant Cell Ther 2022

Nocardioses après greffe de CSH : étude princeps

- Etude européenne rétrospective, multicentrique
- Coordination partagée avec l'EBMT (base prospective + enquête microbio)
- Cas = nocardiose après auto ou allogreffe : 74 allogreffés / 7 autogreffés
- Mortalité à M12 : 40% (32/81)



Nocardioses après allogreffe de CSH

- Etude européenne rétrospective, multicentrique (coordination partagée avec l'EBMT)
- Cas = nocardiose après **allogreffe** :
 - Diagnostic de nocardiose après **l'allogreffe**
 - Diagnostic entre janvier 2000 et décembre 2018
 - Signes cliniques et radiologiques compatibles
 - Culture positive à *Nocardia* (identification MALDI-TOF ou biologie moléculaire)
- 2 témoins identifiés par l'EBMT :
 - Même centre
 - Les allogreffes les plus proches dans le temps
 - Ayant survécu au moins autant que le cas, sans survenue de nocardiose
 - Même groupe d'âge (<18 ans VS ≥ 18 ans)

Méthodologie

Objectif principal = identifier les facteurs de risque de nocardiose après allogreffe de CSH

- Description de la population
- Identification des facteurs de risque :
 - Analyse univariée : comorbidités, hémopathie sous-jacente, caractéristiques et complications de l'allogreffe, traitements en cours (**influence de la prophylaxie par cotrimoxazole**), données biologiques au diagnostic
 - Analyse multivariée (facteurs ayant un $P < 0,25$ + prophylaxie cotrimoxazole) : régression logistique conditionnelle
- Mortalité toutes causes à 12 mois : comparaison des courbes (cas VS témoins) de Kaplan-Meier : test du log-rank
- Analyses statistiques sur Stata[®] 17.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Description de la population

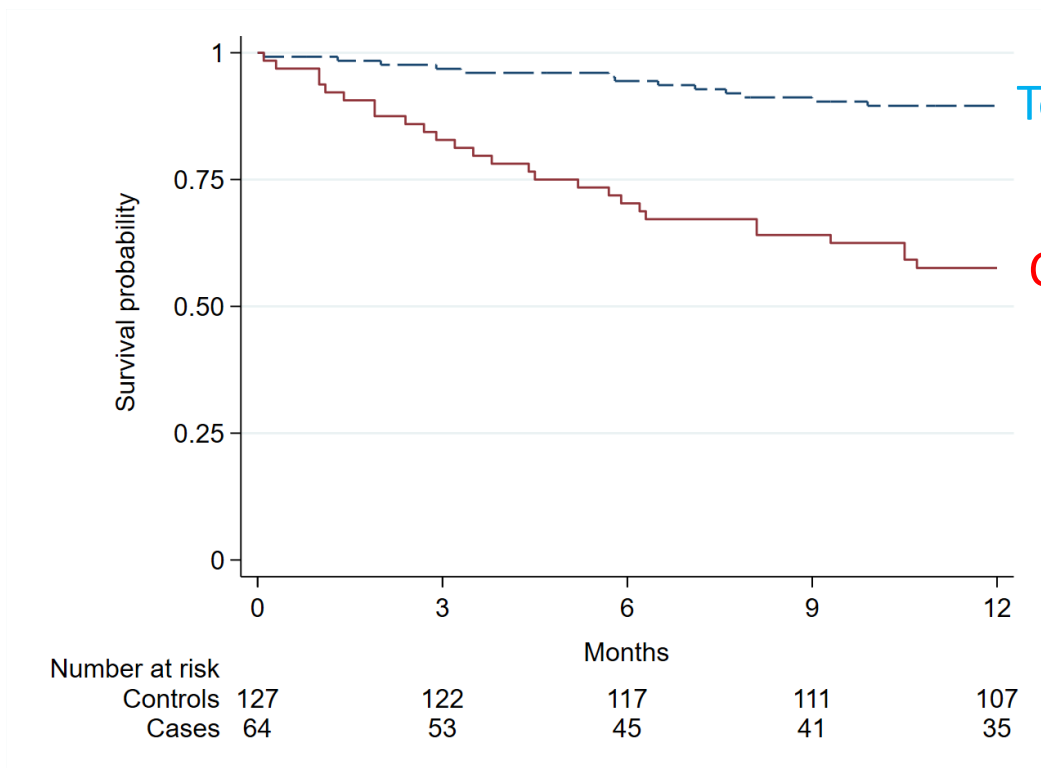
- 64 cas et 128 témoins
- Age médian 51 ans (IQR: 39-60), idem dans les 2 groupes, 2 cas pédiatriques
- Sexe masculin : 77% (cas) VS 52% (témoin)
- Nocardiose survenue à 9 mois post-allogreffe (IQR: 5-18)
 - 53% d'atteintes disséminées
 - 35% d'atteintes cérébrales
 - 16% d'atteintes cutanées

Facteurs de risque

	Univariable OR (95% CI)	Multivariable OR (95% CI)	P-value
Gender			
<i>Male</i>	Ref.	Ref.	0.003
<i>Female</i>	0.33 (0.16-0.67]	0.12 (0.03-0.48)	
Disease status after HCT at time of nocardiosis			
<i>Other responses than complete remission</i>	Ref.		
<i>Complete Remission</i>	0.63 (0.29-1.35)		
Other complications			
Active aGVHD at time of nocardiosis	3.61 (1.23-10.61)		
Active chronic GvHD at time of nocardiosis	4.57 (2.01-10.37)		
Fungal infection	6.12 (2.23-16.77)		
Bacterial infection	2.60 (1.25-5.43)		
CMV reactivation	2.26 (1.02-5.01)	4.46 (1.18-16.88)	0.03
Therapeutic characteristics			
Steroids in the last 12 months (yes)	8.89 (3.72-21.25)	7.89 (2.20-28.28)	0.002
Tacrolimus at time of nocardiosis (yes)	12.37 (3.66-41.81)	10.23 (1.57-66.70)	0.01
Cotrimoxazole prophylaxis	0.76 (0.37-1.54)	0.24 (0.07-0.83)	0.02
Biological Characteristics			
Lymphopenia < 500 cells/mm³	8.44 (3.49-20.45)	9.18 (2.30-36.61)	0.003
Neutropenia <500 cells/mm³	1.00 (0.09-11.03)		

Not significantly associated with nocardiosis: age, renal or pulmonary comorbidities, HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index), causal disease (Acute myeloid leukemia, Secondary AL, myelodysplastic syndrome or myeloproliferative neoplasm VS others), stem cell source, donor type, conditioning regimen, total body irradiation, T-cell depletion, disease status

Mortalité à 12 mois



log-rank test, $p < 0.0001$

Discussion

- Plus large étude cas-témoin
- Précédente : 20 cas VS 80 témoins (2011-2021)
- Confirme l'influence du niveau d'immunodépression : corticoïdes, lymphopénie (et non la neutropénie), réactivation CMV

Variable	Univariable Analyses			Multivariable Analysis		
	OR	95% CI	P Value	OR	95% CI	P Value
Prophylaxis* (Cotrimoxazole ou doxycycline)	.23	.06-.87	.030	.18	.05-.70	.013
GVHD requiring current immunosuppression	7.96	1.70-37.20	.008	11.09	2.09-58.75	.005
Prednisone dose \geq 20 mg/day	3.68	1.23-11.01	.020			
Lymphopenia [†]	10.7	2.17-52.75	.004			
Retransplantation	1.42	.33-6.07	.637			
Reduced-intensity conditioning	1.97	.54-7.21	.308			
Recent CMV infection [‡]	4.00	1.00-15.99	.049			
Recent invasive fungal infection [‡]	12.00	1.25-115.36	.031			
Morphologic remission	.39	.10-1.49	.168			

Discussion

- Influence du tacrolimus : OR 10.23 (IC95% : 1.57-66.70), $p=0,01$
 - Effet direct ou marqueur d'immunodépression ?

Characteristic	OR (95% CI)	<i>P</i> Value	Transplantation d'organe solide
High calcineurin inhibitor level in the month before nocardiosis	6.11 (2.58–14.51)	<.001	
Use of tacrolimus at diagnosis	2.65 (1.17–6.00)	.015	
Corticosteroid dose at diagnosis (per mg ^a)	1.12 (1.03–1.22)	.002	
Age at diagnosis (per year)	1.04 (1.02–1.07)	<.001	
Length of first ICU stay after transplant (per day)	1.04 (1.00–1.09)	.049	

High calcineurin inhibitor level was defined as a trough blood level >10 ng/mL for tacrolimus and >300 ng/mL for cyclosporine.

Discussion

- Influence du tacrolimus : OR 10.23 (IC95% : 1.57-66.70), $p=0,01$
 - Effet direct ou marqueur d'immunodépression ?
- Influence du genre, sexe féminin : OR 0.12 (IC95% : 0.03-0.48), 0,003
 - Influence du mode de vie/exposition environnementale ?
 - Influence hormonale ?
 - D'autres idées ???

Discussion

- la prophylaxie par cotrimoxazole est SIGNIFICATIVEMENT mais MODEREMENT protectrice : 26/64 (40.6%) des cas en recevaient (16% = R)
- Donc n'élimine pas le diagnostic
 - Effets de plus fortes posologies ?

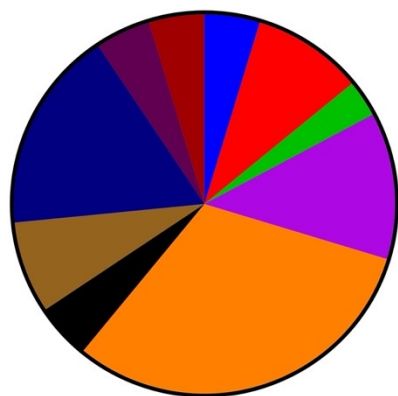
Variable	Univariable Analyses			Multivariable Analysis		
	OR	95% CI	P Value	OR	95% CI	P Value
Prophylaxis* (Cotrimoxazole ou doxycycline)	.23	.06-.87	.030	.18	.05-.70	.013
GVHD requiring current immunosuppression	7.96	1.70-37.20	.008	11.09	2.09-58.75	.005
Prednisone dose \geq 20 mg/day	3.68	1.23-11.01	.020			
Lymphopenia [†]	10.7	2.17-52.75	.004			
Retransplantation	1.42	.33-6.07	.637			
Reduced-intensity conditioning	1.97	.54-7.21	.308			
Recent CMV infection [‡]	4.00	1.00-15.99	.049			
Recent invasive fungal infection [‡]	12.00	1.25-115.36	.031			
Morphologic remission	.39	.10-1.49	.168			

Merci pour votre attention et merci aux participants !

Risk factors for *Nocardia* infection among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: A multicenter European case-control study

Julien De Greef^{1,}, Dina Averbuch^{2,*}, Laura Tondeur^{3,€}, Amélie Duréault^{4,€}, Tsila Zuckerman⁵,
Xavier Roussel⁶, Christine Robin⁷, Alienor Xhaard⁸, Simona Pagliuca⁸, Yves Beguin⁹, Carmen
Botella-Garcia¹⁰, Nina Khanna¹¹, Amandine Le Bourgeois¹², Jens Van Praet¹³, Aloysius Ho¹⁴,
Nicolaus Kröger¹⁵, Sophie Ducastelle Leprêtre¹⁶, Damien Roos-Weil¹⁷, Mahmoud Aljurf¹⁸,
Nicole Blijlevens¹⁹, Igor Wolfgang Blau²⁰, Kristina Carlson²¹, Matthew Collin²², Arnold Ganser²³,
Alban Villate²⁴, Christian Junghanss²⁵, Sonja Martin²⁶, Arnon Nagler²⁷, Ron Ram²⁸, Anna
Torrent²⁹, Maria Stamouli³⁰, Malgorzata Mikulska³¹, Lidia Gil³², Lotus Wendel³², Gloria
Tridello³², Nina Knelange³², Rafael de la Camara³³, Olivier Lortholary^{34,35}, Arnaud Fontanet³,
Julien Coussement³⁶, Jan Styczynski^{37,§}, David Lebeaux^{38,39,§}, Johan Maertens^{40, §}*

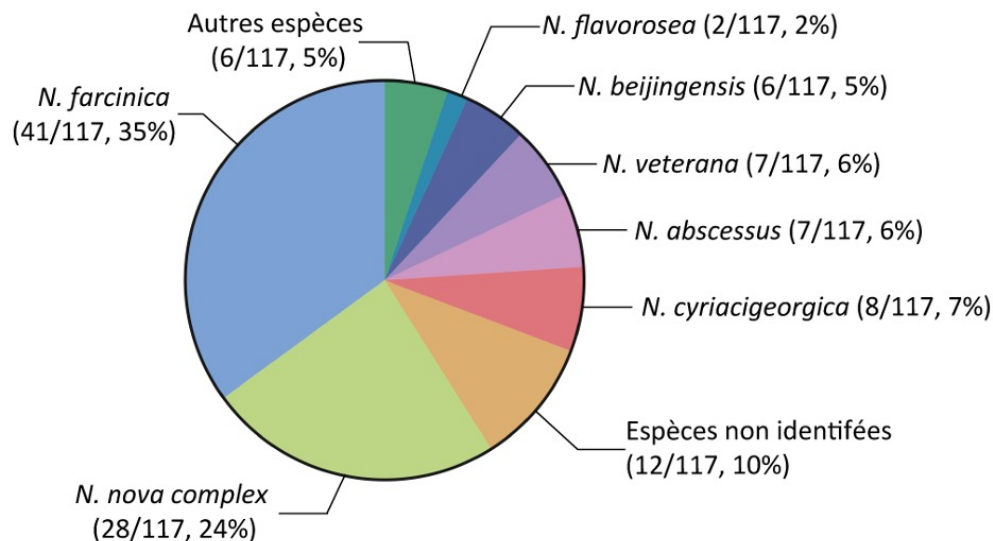
Allogreffe CSH



Total=64

- Abscessus
- Asteroides
- Brasiliensis
- Cyriacigeorgica
- Farcinica
- Nocardia Spp
- Not identified
- Nova complex
- Veterana
- Others

Transplantation d'organe solide

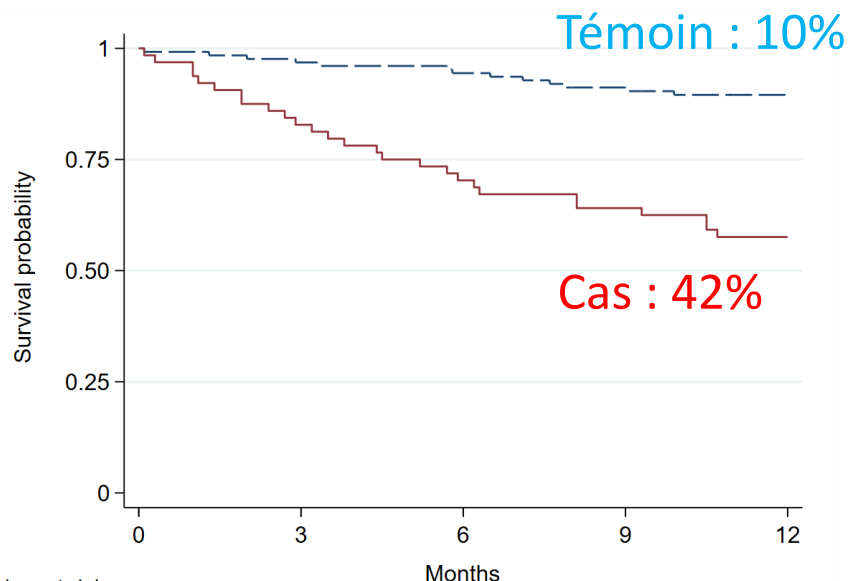


Origine des cas

- France (9 centers, n=27),
- Israel (4 centers, n=11),
- Belgium (3 centers, n=9),
- Germany (5 centers, n=6),
- Switzerland (1 center, n=3),
- Singapore (1 center, n=2),
- Greece (1 center, n=1), Netherlands (1 center, n=1), Saudi Arabia (1 center, n=1), Spain (1 center, n=1), Sweden (1 center, n=1), United Kingdom (1 center, n=1).

Mortalité

Allogreffe CSH



Number at risk

	0	3	6	9	12
Controls	127	122	117	111	107
Cases	64	53	45	41	35

Transplantation d'organe solide

