

Aspergillose invasive chez le patient transplanté hépatique

Une étude cas-témoin entre 2007 et 2021

C. Le Hyaric¹, C. Melenotte², F. Lefebvre¹, F. Saliba², F. Botterel², V. Letscher-Bru¹, F. Persat³, N. Kamar⁴, X. Iriart⁴, R. Do⁵, G. Pasquier⁵, P. Tattevin⁶, J.P. Gangneux⁶, F. Vuotto⁷, S. Loridant⁷, C. Vignals⁸, M. Lefranc⁸, A. Monsel², A. Fekkar², C. Bonnal², R. Guérin⁹, M. Moniot⁹, M. Barbaz¹⁰, A. Chesnay¹⁰, D. Weil¹¹, A.P. Bellanger-Clerget¹¹, T. Decaens¹², D. Maubon¹², N. El Domiaty², G. Morel¹³, J. Dumortier³, R; Herbrecht¹³, F. Ader³, O. Lortholary², A. Lefort², C. Guichon³, F. Danion¹

Déclaration d'intérêt de 2014 à 2023

- Intérêts financiers : /
- Liens durables ou permanents : /
- Interventions ponctuelles : /
- Intérêts indirects : /

Plan

01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 Conclusion

Plan

01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 Conclusion

Epidémiologie de la transplantation hépatique

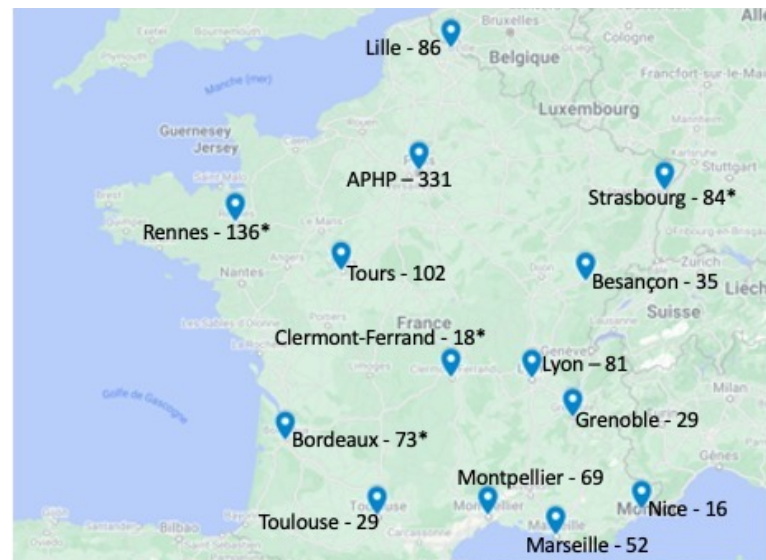
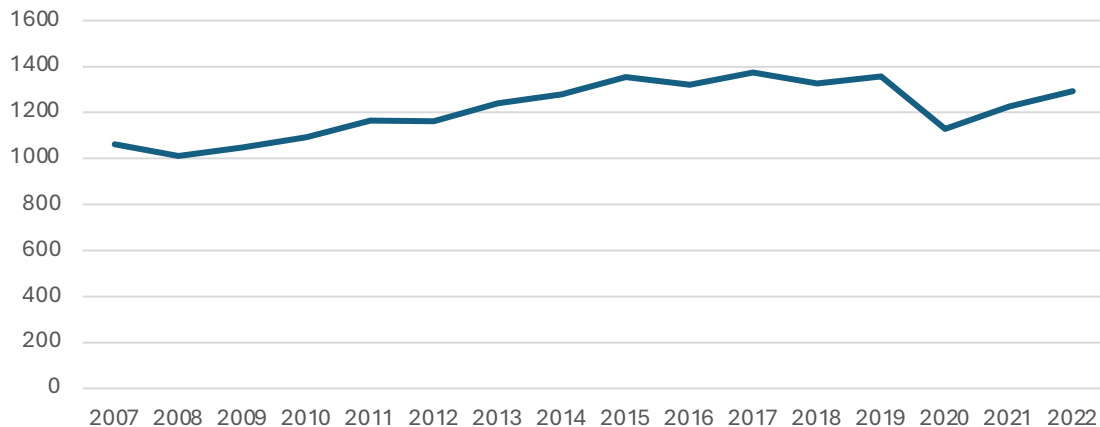


Transplantation rénale



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 hépatocellulaire

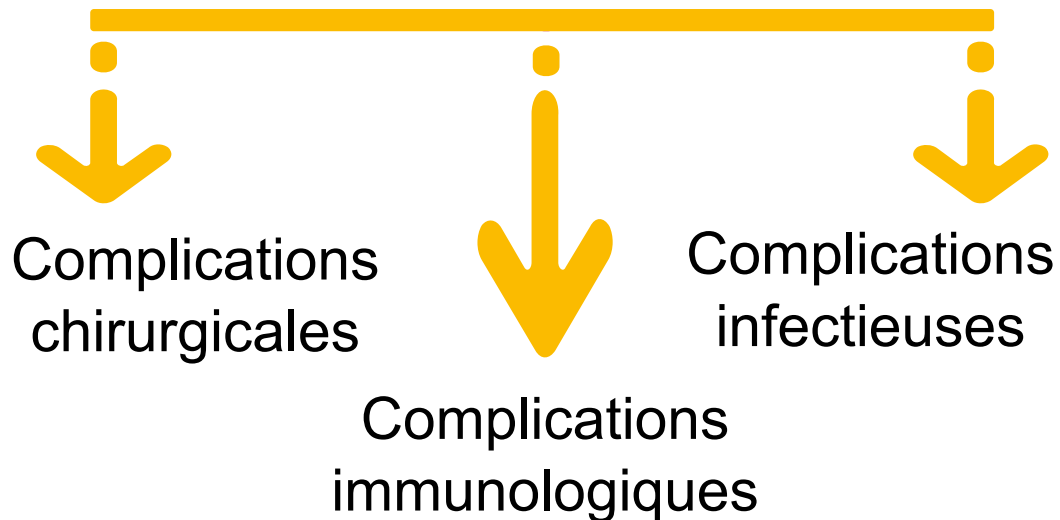


Cirrhose alcoolique



Insuffisance hépatique aiguë

Survie à 1 an : 87,2 %
Survie à 10 ans : 60,8 %



Complications infectieuses de la transplantation hépatique

0 - 3 mois

Infections nosocomiales

Infections issues du receveur (*Aspergillus* sp, *P. aeruginosa*)

Infections issues du donneur (*Cryptococcus neoformans*, *HSV*, ...)

3 - 6 mois

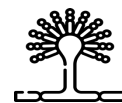
Infection à CMV

Pneumocystose

6 mois - ...

Infections communautaires

Infections diverses de l'immunodéprimé



Plan

01 La transplantation hépatique en France



02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode



04 Résultats

05 Conclusion

Aspergillose invasive en transplantation d'organe solide

Etude	Objectif	Méthode	Incidence	Facteurs de risque
Fortun, Liver Transplantation, 2002 	AI après TH	Cas-témoin monocentrique 1994-2000 13 C – 38 T	1,2 %	Insuffisance rénale Reprise opératoire Infections
Gavalda, CID, 2005 	AI après TOS	Cas-témoin multicentrique Avant 2001 156 C – 312 T	2 %	Période post-op compliquée Infections bactériennes/CMV EER, IRA/IRC

Aspergillose invasive en transplantation d'organe solide

Etude	Objectif	Méthode	Incidence	Facteurs de risque
Neofytos, Transplant ID, 2018 	AI après TOS	Cas-témoin multicentrique 2008-2014 70 C – 210 T	1,2 %	Insuffisance rénale Reprise opératoire Infections
Kimura, American Journal of Transplantation, 2024 	AI après TH	Cas-témoin multicentrique Après 2007 62 C – 124 T	?	Antibiothérapie Pneumopathie

Prophylaxie en transplantation hépatique

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

Recommandations de la Société Américaine de Transplantation :

Voriconazole ou Echinocandine

Pendant 2 à 3 semaines

Si : Re-transplantation

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

Reprise chirurgicale thoracique ou abdominale

Gavaldà, CID, 2005

Osawa, Liver Transplantation, 2007

Neofytos, Transplant Infectious Disease, 2018

Husain, Clinical Transplantation, 2019

Plan

01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 Conclusion

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

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



Plan

01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

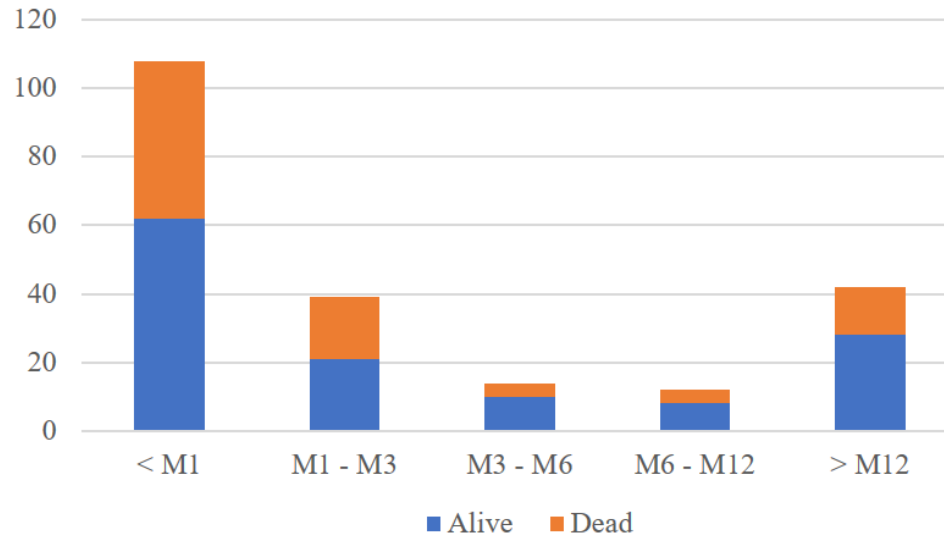
04 Résultats

05 Conclusion

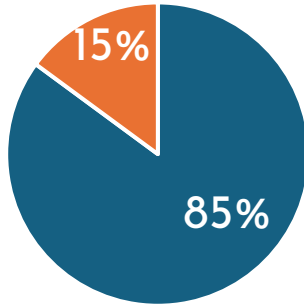
Aspergillose invasive

215 cas - Prévalence : 1,7 %

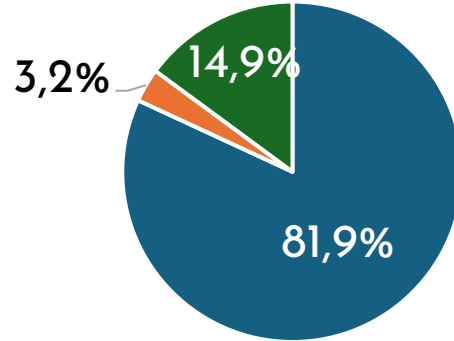
Survenue précoce : 29 jours (7;173) après la TH



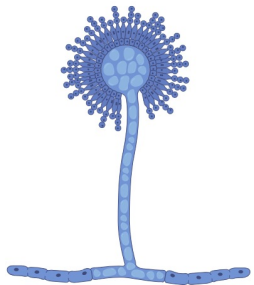
Aspergillose invasive



■ Probable ■ Prouvée



■ Pulmonaire
■ Extra-pulmonaire isolée
■ Disséminée



Aspergillus fumigatus 87%

Aspergillus flavus 5%

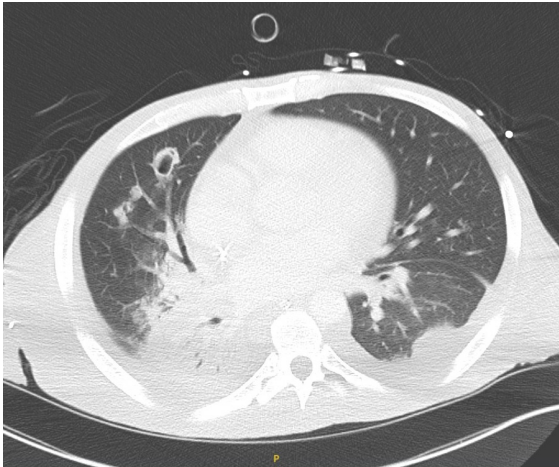
Aspergillus niger 3%

Pulmonaire
SNC
Cardiovasculaire

Critères diagnostiques & Traitement

Imagerie thoracique (n = 197)

Pleurésie 69 %
Condensation 62 %
Nodule 49 %



Traitement

Monothérapie 88%



Voriconazole



Caspofungine

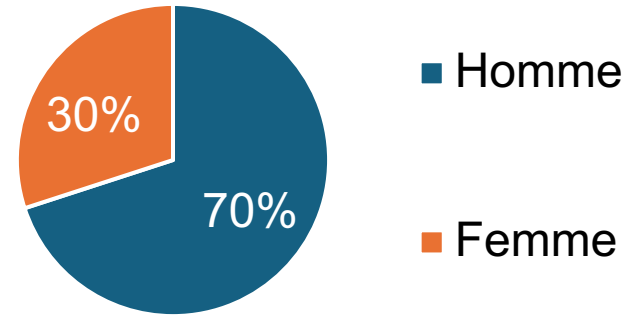


Amphotéricine B

Caractéristiques démographiques des patients

215 cas – 215 témoins

Age médian de 56 ans à la TH (48;62)

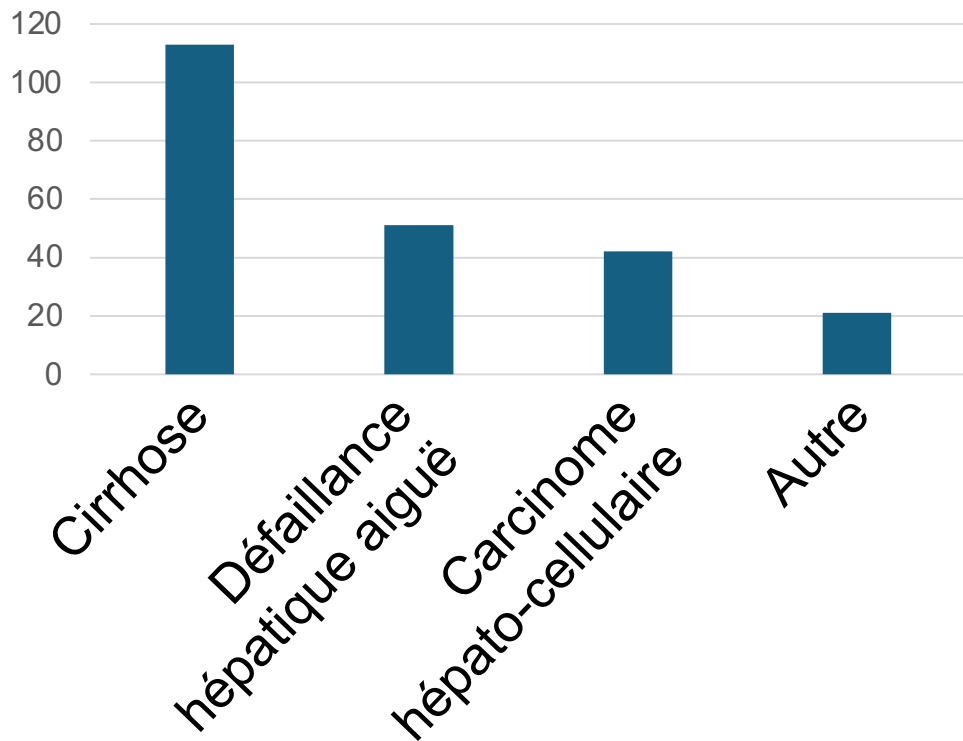


Antécédents notables :

- Insuffisance rénale chronique : 24% des cas vs 12% des témoins
OR 2,4 – IC 95 [1,40-4,26]
- Colonisation ou infection à *Aspergillus* sp : 11% des cas vs 1% des témoins
OR 13,3 – IC 95 [3,22-117,45]

Caractéristiques de la transplantation hépatique

Indications de la TH



Score MELD médian chez les cas : 28 (17;38)

Plus de transplantation en situation de défaillance hépatique aiguë :
ALF et ACLF-2/3 : 24% vs 8%
OR 3,6 – IC 95 [1,96-6,94]

Caractéristiques de la transplantation hépatique

Une transplantation hépatique plus compliquée

- Depuis la réanimation : 44% des cas vs 22% des témoins
OR 2,75 – IC 95 [1,77-4,32]
- Support transfusionnel plus important : 6 CGR (3;10) vs 4
- Dialyse per-opératoire : 19% vs 7%
OR 3,36 – IC 95 [1,73-6,92]

Caractéristiques de la transplantation hépatique

Une période post-opératoire plus compliquée

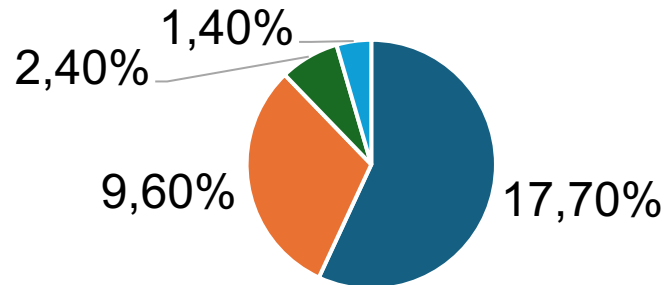
	Cas (n = 215)	Témoin (n = 215)	OR – IC 95
Ventilation mécanique >24h	64%	32%	3,74 IC 95 [2,46;5,74]
Noradrénaline >24h	53%	21%	4,27 IC 95 [2,72;5,74]
Epuration extra-rénale	51%	14%	6,43 IC 95 [3,94:10,71]
Reprise opératoire	34%	24%	1,64 IC 95 [1,06;2,57]

Caractéristiques de la transplantation hépatique

	Cas (n = 215)	Témoin (n = 215)	OR – IC 95
Dysfonction primaire de greffon	21%	10%	2,5 IC 95 [1,39;4,61]
Infection CMV	40%	24%	2,09 IC 95 [1,35;3,26]
Infections bactériennes	86%	55%	5,19 IC 95 [3,15;8,75]
Infections à levures	24%	5%	5,6 IC 95 [2,76;12,34]

Prophylaxie anti-fongique

31 % des cas



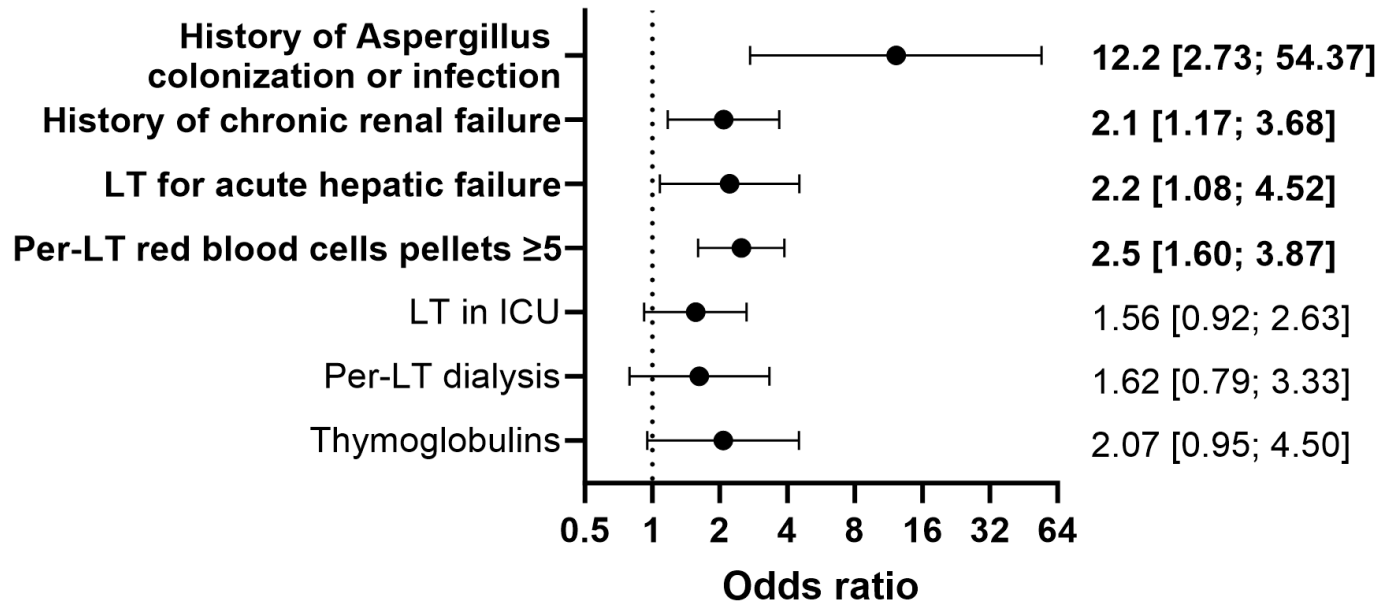
- Caspofungine
- Micafungine
- Amphotericine B
- Voriconazole

Plus fréquente chez les cas :
31% vs 22%
OR 1,63 – IC 95 [1,30;2,59]

Facteurs de risque pré et per-opératoires

Analyse multivariée

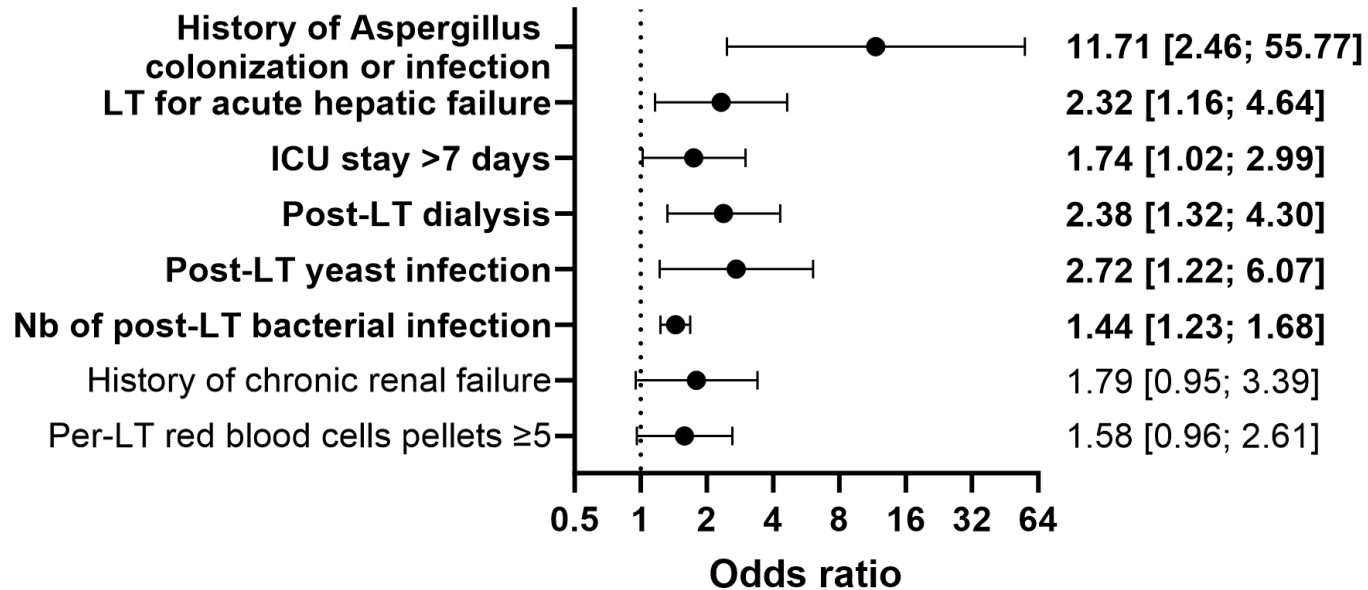
Risk factors pre and per LT



Facteurs de risque pré, per et post-opératoires

Analyse multivariée

Risk factors pre, per and post LT



Facteurs de risque

Discussion

OR 12,2

Antécédent de colonisation ou infection à *Aspergillus*

Angioinvasion résultant de l'immunosuppression

OR 2,2

Transplantation pour défaillance hépatique aiguë

Lien déjà rapporté en dehors de la TH
Immunosuppression induite

Lahmer, Mycoses, 2022

Facteurs de risque

Discussion

OR 2,5

Transfusion de 5 CGR et plus per-TH

Reflet de :

- Gravité chirurgicale
- Sévérité de l'insuffisance hépato-cellulaire
- Immunodépression induite par une transfusion massive

Lum, Transplant ID, 2020

OR 1,44 à 2,72

Période post-opératoire compliquée

Durée d'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

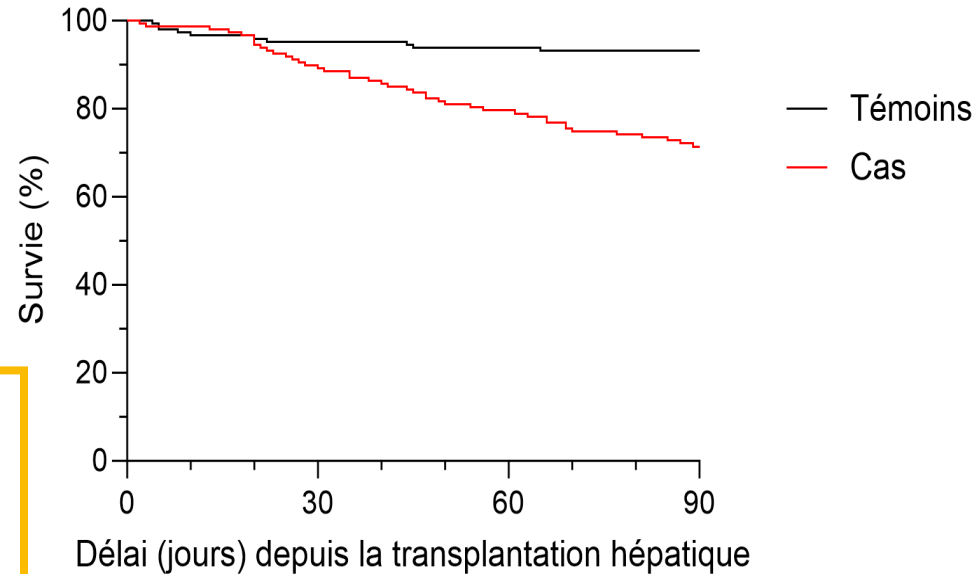
Mortalité à 3 mois

Mortalité à 3 mois : 41,1 %

Aspergillose disséminée : 40,6 %

Aspergillose pulmonaire : 41,5 %

Aspergillose extra-pulmonaire
isolée : 0 %



Plan

01 La transplantation hépatique en France

02 Aspergillose invasive

03 Objectifs & Méthode

04 Résultats

05 Conclusion

Conclusion

Aspergillose invasive en transplantation 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 transfusion per-opératoire de 5 CGR et plus
- Une période post-opératoire compliquée.

De nouvelles indications de prophylaxie ? Avec quelles molécules ?

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

