

# Infections fongiques en greffe d'organe solide

*Fungal infection in solid organ transplant recipients*

A. Fekkar\*



**A**fin de prévenir les risques de rejet du greffon, les patients ayant eu une transplantation d'organe solide reçoivent des traitements immunosuppresseurs tout au long de leur vie. Cette immunodépression induite durable les rend vulnérables aux infections de tout type, et notamment aux infections fongiques. Cet article fait le point sur l'épidémiologie des infections fongiques invasives du patient ayant eu une transplantation d'organe solide ainsi que sur les outils mycologiques actuellement disponibles pour le diagnostic de ces infections. Les attitudes de traitement actuellement recommandées ou débattues, qu'elles soient à visée prophylactique ou curative, seront également abordées.

## Contexte

Les patients ayant eu une transplantation d'organe solide reçoivent habituellement, au moment de la greffe, un traitement immunosuppresseur constitué de corticoïdes, d'une part, et d'un inhibiteur de calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) et/ou d'un antimétabolite, le mycophénolate mofétil d'autre part. La prescription de ces traitements peut évoluer au cours du temps, mais le patient recevra tout au long de sa vie l'une ou l'autre de ces molécules. L'immunodépression prolongée ainsi induite le rend vulnérable aux infections opportunistes, notamment aux mycoses. Les principales mycoses observées chez ces patients sont les candidoses profondes ou disséminées et les aspergilloses pulmonaires invasives. Les pneumocystoses ainsi que d'autres mycoses profondes – cryptococcoses, mucormycoses, infections par d'autres moisissures, infections à dématiés (champignons noirs) – peuvent également survenir, mais demeurent plus rares.

## Épidémiologie

Le risque de survenue d'une infection fongique est lié à l'organe greffé. Ainsi, les infections fongiques

invasives (IFI) affectent, par ordre de fréquence décroissante, le transplanté pulmonaire, puis le greffé cardiaque et le transplanté hépatique, et, enfin, le greffé rénal (1-3). Ce risque varie aussi en fonction du temps : les 3/4 des IFI sont diagnostiquées au cours des 3 premières années suivant la greffe (2).

## Candidoses

Les candidoses invasives sont les IFI les plus fréquentes chez le transplanté et représentent plus de la moitié des cas (2). Une étude espagnole a rapporté une incidence de candidémies (la plus fréquente des candidoses invasives) de 4 % chez les patients ayant eu une transplantation d'organe solide (3). Les candidoses sont également les mycoses qui surviennent le plus tôt après la greffe : le délai médian de survenue est d'un peu plus de 3 mois, et plus de 75 % des cas se déclarent dans les 3 premières années suivant la greffe (2). Elles sont plus fréquentes après les greffes digestives – foie, pancréas, intestin – qu'après les greffes de cœur ou de poumon (2). Dans ces derniers cas, les candidoses sont d'ailleurs moins fréquentes que les aspergilloses. La mortalité globale est de plus de 30 % 1 an après la survenue de l'infection (2). *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment retrouvée, suivie de *C. glabrata*. Il n'y a pas de différence de mortalité entre les 2 espèces (4). Toutefois, les infections à *C. glabrata* ont été associées à une durée d'hospitalisation plus importante (4). Cette espèce présente en outre une moindre sensibilité aux antifongiques azolés, ce qui peut compliquer la prise en charge.

## Aspergilloses invasives

Il s'agit, après la candidose invasive, de la deuxième mycose la plus fréquente en cas de transplantation d'organe solide (hormis chez le transplanté

\* Service de parasitologie-mycologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; Centre d'immunologie et des maladies infectieuses, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

## Points forts<sup>++</sup>

- » Les infections fongiques invasives sont un problème fréquent en transplantation d'organe solide.
- » Les infections fongiques invasives les plus fréquentes sont les candidoses et les aspergilloses; leur incidence varie en fonction du type d'organe transplanté.
- » Il n'y a pas de recommandations définitives concernant la prophylaxie des infections fongiques invasives chez le transplanté d'organe solide ; celle-ci est limitée aux patients les plus à risque.

## Mots-clés

Transplantation  
Mycose  
Antifongique  
Candidose  
Aspergillose

pulmonaire, qu'elle touche plus souvent que les candidoses). De survenue habituellement plus tardive que la candidose, elle est cependant assez précoce, puisque la moitié des cas surviennent dans les 6 premiers mois suivant la greffe. À l'image des autres mycoses, les aspergilloses invasives voient leur incidence varier en fonction du type de greffe : de l'ordre de 6 % chez le transplanté pulmonaire, de 5,2 % chez le greffé cardiaque, de 2 % chez le transplanté hépatique et de moins de 1 % chez le greffé rénal (5). L'espèce la plus fréquente est *Aspergillus fumigatus*, mais des co-infections par d'autres espèces sont retrouvées dans plus de 10 % des cas. Certains facteurs de risque ont été identifiés, telles une surinfection à cytomégalovirus, une défaillance rénale, une thrombopénie ou une deuxième transplantation (notamment chez le greffé hépatique) [5-7]. La mortalité globale est élevée – plus de 40 % 12 mois après l'infection (2). Elle varie en fonction du type de greffe : elle est particulièrement élevée chez les transplantés hépatiques (1). Ainsi, sur un groupe de 170 transplantés hépatiques, 5,3 % étaient infectés, dont 92,8 % sont décédés en moins de 4 semaines (6). Elle est moins importante en cas de transplantation pulmonaire.

### Pneumocystoses

Avant l'utilisation du triméthoprime + sulfaméthoxazole en prophylaxie après une greffe, l'incidence de la pneumocystose pouvait atteindre 10 % en cas de transplantation d'organe solide (8). Cependant, il n'y a pas de recommandation quant à la durée de cette prophylaxie primaire. Les pneumocystoses peuvent donc survenir longtemps après la greffe et sont désormais le plus fréquemment diagnostiquées au cours de la deuxième année suivant la transplantation (8). La pneumocystose a la particularité d'être responsable de microépidémies au sein des hôpitaux. Plusieurs séries de cas, chacune impliquant un clone unique, ont en effet été décrites chez des transplantés rénaux (9). Les pneumocystoses revêtent donc un caractère nosocomial certain.

### Outils diagnostiques

Le diagnostic des mycoses invasives repose sur des outils de détection directe et indirecte du champignon. La détection directe consiste, d'une part, en l'observation du champignon dans un site donné – soit à l'état frais, soit après coloration – et, d'autre part, en l'obtention du champignon après culture sur milieu dédié (généralement, un milieu de Sabouraud). Cette approche traditionnelle est possible pour toutes les mycoses, et à partir de n'importe quel site anatomique, dès l'instant où un prélèvement est réalisable.

Les outils indirects comprennent, quant à eux, la détection d'antigènes fongiques et la PCR, la sérologie (recherche d'anticorps spécifiques) ne contribuant habituellement que peu au diagnostic des mycoses invasives de l'immunodéprimé. Les antigènes fongiques peuvent être recherchés dans le sang et, de façon générale, dans tout fluide biologique. On en dénombre à ce jour 3, utilisés de façon courante : le galactomannane, le  $\beta$ -D-glucan et l'antigène cryptococcique (glucurono-xylo-mannane). Le galactomannane, bien qu'habituellement dédié au diagnostic de l'aspergillose invasive, peut être positif au cours d'autres mycoses (histoplasmosse, trichosporonose [10]). De plus, il peut présenter des faux positifs en lien avec l'utilisation de certains antibiotiques administrés par voie parentérale. Le  $\beta$ -D-glucan est un polyside présent dans la paroi de très nombreux champignons. Par conséquent, sa présence dans le sang n'est pas spécifique d'une mycose en particulier, et un  $\beta$ -D-glucan positif peut être observé au cours d'une candidémie, d'une aspergillose ou d'une pneumocystose. Posant de nombreux problèmes de fausse positivité, ce test est néanmoins intéressant de par sa valeur prédictive négative, qui permet donc, lorsque le test est négatif, d'écartier un diagnostic d'infection fongique invasive chez un patient à risque. Les seuils de décision sont différents selon les fabricants et peuvent également varier en fonction des études, tout comme le nombre de prélèvements positifs nécessaires pour affirmer la positivité du résultat (un seul plasma ou 2 plasmas consécutifs) [11]. On notera que le  $\beta$ -D-glucan a la particularité de présenter des concentrations très élevées au cours des pneumocystoses (12).

### Highlights

- » *Invasive fungal infections are a subject of concern among solid organ transplant recipients.*
- » *The most frequent invasive fungal infections are candidiasis and aspergillosis.*
- » *There are no definitive guidelines regarding prophylaxis of invasive fungal infections; this latter is limited to high-risk patients.*

### Keywords

Transplantation  
Fungal infection  
Antifungal drug  
Candidiasis  
Aspergillosis

Les seuils pour le galactomannane et le  $\beta$ -D-glucan varient aussi en fonction de l'origine du prélèvement (plasma, liquide bronchoalvéolaire [LBA] ou liquide céphalorachidien [LCR]) [11, 13]. Enfin, la recherche d'antigène cryptococcique est un test fiable et robuste, offrant d'excellentes sensibilité et spécificité.

Les outils de biologie moléculaire se sont beaucoup développés au cours des dernières années. Ils offrent de nombreux avantages : ce sont des techniques sensibles et spécifiques car basées sur l'amplification d'une cible très spécifique d'un pathogène donné permettant la détection de faibles quantités de génome. La PCR est désormais une technique rapide, quantifiable (ce qui permet la détermination d'une charge fongique), utilisable sur tous les types de prélèvements (sérum, plasma, LBA, LCR...). Cependant, ce n'est généralement pas une analyse réalisée quotidiennement (à la différence de la mise en culture de prélèvements), et elle ne permet pas d'isoler une souche et, par la suite, de déterminer la sensibilité aux antifongiques ou de faire une analyse de population. Le caractère ciblé fait qu'on ne trouvera que ce qu'on cherche. Enfin, l'interprétation du résultat peut être délicate, avec des seuils à déterminer pour trancher entre colonisation et infection.

La PCR *Pneumocystis*, réalisée sur prélèvements respiratoires, offre un grand intérêt en cas de transplantation d'organe solide, car elle permet de diagnostiquer des cas pour lesquels les techniques traditionnelles (coloration et immunofluorescence indirecte) demeurent négatives. Plusieurs kits commerciaux, de performances sensiblement identiques, sont disponibles [14]. En revanche, la détermination d'un seuil d'interprétation est nécessaire pour discriminer une colonisation d'une infection. Longtemps confrontée à des problèmes de standardisation et d'efficacité, la PCR *Aspergillus* présente désormais un intérêt certain dans le diagnostic des formes invasives d'aspergillose, y compris chez le patient non neutropénique tel que celui ayant eu une transplantation d'organe solide [15, 16]. Elle est applicable non seulement aux dérivés du sang (sérum, plasma), mais encore aux prélèvements respiratoires et à d'autres liquides, comme le LCR. Si la sensibilité de la PCR *Aspergillus* est similaire à celle du galactomannane ; elle se distingue de ce dernier par une meilleure spécificité. Par ailleurs, d'après une étude récente, la quantification de la charge fongique est un bon indicateur de l'évolution du patient [16].

Plus récemment, des PCR pour le diagnostic des mucormycoses – qui demeurent exceptionnelles en cas de transplantation d'organe solide – ont été développées [17]. Notons enfin qu'à ce jour, aucune PCR pour le diagnostic des candidoses invasives n'offre de performance satisfaisante.

## Attitudes thérapeutiques

Il n'existe pas de recommandations définitives pour le traitement prophylactique ou curatif des IFI chez le patient ayant eu une transplantation d'organe solide ; la prise en charge reste avant tout guidée par l'expérience [7]. De façon générale, les traitements curatifs ne diffèrent pas de ceux des autres patients n'ayant pas eu une transplantation d'organe solide et non neutropéniques [7]. Les traitements prophylactiques ne doivent pas être utilisés systématiquement et devraient être limités aux patients les plus à risque [7]. Le choix de la molécule à utiliser reste débattu, et une distinction doit être faite entre les patients qui présentent le plus grand risque de candidoses, d'aspergillose ou des 2 types de mycoses.

C'est pourquoi, pour les transplantations abdominales, une prophylaxie par fluconazole pendant une durée de 1 à 4 semaines est souvent administrée chez les patients recevant une greffe de pancréas ou d'intestin, car ceux-ci présentent un risque particulièrement élevé de développer une candidose. Au sein des transplantés hépatiques a été défini un sous-groupe particulièrement à risque de développer à la fois une candidose et une aspergillose. Ces patients se distinguent par les caractéristiques suivantes : retransplantation, défaillance rénale nécessitant une dialyse, reprise au bloc, score MELD entre 20 et 30, colonisation multisite par *Candida sp.*, greffe à partir de donneur vivant. Ces patients à haut risque ont fait l'objet de plusieurs protocoles comparant différentes stratégies. Une étude comparant la caspofungine (active sur les levures et, dans une moindre mesure, sur *Aspergillus sp.*) et le fluconazole (inactif sur *Aspergillus sp.*) dans la prophylaxie des IFI chez près de 200 transplantés hépatiques à haut risque n'a pas montré de différence concernant la prévention des IFI ni concernant la mortalité [18]. Toutefois, dans le bras caspofungine, le nombre d'aspergilloses était plus faible et l'incidence des IFI chez les patients dialysés était moindre. Une autre étude récente, portant sur l'utilisation d'une échinocandine – la micafungine – en prophylaxie chez le transplanté

hépatique, n'a pas montré d'avantage par rapport à la pratique courante (fluconazole, amphotéricine B liposomale ou caspofungine) [19]. Les recommandations européennes indiquent malgré tout d'utiliser une échinocandine ou un dérivé lipidique d'amphotéricine B chez ces patients à risque plus élevé (7).

Chez les transplantés cardiaques, on n'utilisera pas de prophylaxie anti-*Candida* ; une prophylaxie anti-aspergillaire peut être utilisée pour les patients présentant des facteurs de risque tels que rejet aigu, infection à cytomégalovirus, hémodialyse (7).

En revanche, chez le transplanté pulmonaire, l'utilisation d'une prophylaxie anti-aspergillaire est, en raison de l'incidence élevée des différentes formes d'aspergilloses chez ce type de patient, largement répandue, même s'il existe de fortes disparités entre les centres sur les modalités d'administration (20). La nébulisation de dérivés lipidiques d'amphotéricine B est devenue le traitement de première intention. Cet usage local permet d'éviter la toxicité rénale habituellement redoutée lors de l'administration de ce produit par voie générale. L'utilisation d'un azolé (itraconazole ou voriconazole) par voie systémique reste une alternative.

Concernant la prophylaxie de la pneumocystose, des facteurs de risque ont été identifiés et peuvent donc

être utilisés pour cibler les transplantés présentant le risque le plus élevé : âge de plus de 65 ans, infection à cytomégalovirus et lymphopénie (8).

L'enjeu à l'heure actuelle est donc surtout de définir les patients qui risquent le plus de développer une IFI (21) et d'améliorer les stratégies diagnostiques.

## Conclusion

Les mycoses invasives, associées à une morbi-mortalité importante, sont une difficulté fréquente en transplantation d'organe solide. Les tableaux cliniques tout comme les facteurs de risque varient en fonction du type de greffe et du pathogène impliqué. Les difficultés diagnostiques et l'absence de standardisation dans l'utilisation des antifongiques sont 2 écueils dans la prise en charge de ces infections. Par conséquent, la mise au point de nouvelles méthodes ou de nouveaux algorithmes diagnostiques ainsi que la détermination, parmi l'ensemble des transplantés, des sous-populations présentant le risque le plus fort de développer une mycose invasive représentent les principaux défis à relever au cours des prochaines années pour l'amélioration de la prise en charge des patients transplantés d'organe solide. ■

A. Fekkar déclare avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires Astellas, Gilead, MSD et Pfizer.

## Références bibliographiques

1. Neofytos D, Treadway S, Ostrander D et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2013;15:233-42.
2. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50:1101-11.
3. Moreno A, Cervera C, Gavalda J et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant* 2007;7:2579-86.
4. Moran C, Grussemeyer CA, Spalding JR, Benjamin DK Jr, Reed SD. Comparison of costs, length of stay, and mortality associated with *Candida glabrata* and *Candida albicans* bloodstream infections. *Am J Infect Control* 2010;38:78-80.
5. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:44-69.
6. Rosenhagen M, Feldhues R, Schmidt J, Hoppe-Tichy T, Geiss HK. A risk profile for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Infection* 2009;37:313-9.
7. Gavalda J, Meije Y, Fortun J et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 7):27-48.
8. Iriart X, Challan Belval T, Fillaux J et al. Risk factors of *Pneumocystis pneumonia* in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. *Am J Transplant* 2015;15:190-9.
9. Mulpuru S, Knoll G, Weir C et al. *Pneumocystis pneumonia* outbreak among renal transplant recipients at a North American transplant center: Risk factors and implications for infection control. *Am J Infect Control* 2016;44:425-31.
10. Fekkar A, Brun S, D'Ussel M et al. Serum cross-reactivity with *Aspergillus galactomannan* and *Cryptococcus antigen* during fatal disseminated *Trichosporon dermatitis* infection. *Clin Infect Dis* 2009;49:1457-8.
11. Senn L, Robinson JO, Schmidt S et al. 1,3- $\beta$ -D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008;46:878-85.
12. Pisculli ML, Sax PE. Use of a serum  $\beta$ -glucan assay for diagnosis of HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with negative microscopic examination results. *Clin Infect Dis* 2008;46:1928-30.
13. Mutschlechner W, Risslegger B, Willinger B et al. Bronchoalveolar lavage fluid (1,3)- $\beta$ -D-glucan for the diagnosis of invasive fungal infections in solid organ transplantation: a prospective multicenter study. *Transplantation* 2015;99:e140-4.
14. Sasso M, Chastang-Dumas E, Bastide S et al. Performances of four real-time PCR assays for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 2016;54:625-30.
15. Suarez F, Lortholary O, Buland S et al. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* DNA by real-time PCR assay of large serum volumes improves early diagnosis of invasive aspergillosis in high-risk adult patients under hematologic surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:3772-7.
16. Imbert S, Gauthier L, Joly I et al. *Aspergillus* PCR in serum for the diagnosis, follow-up and prognosis of invasive aspergillosis in neutropenic and non-neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2016;[Epub ahead of print].
17. Millon L, Herbrecht R, Grenouillet F et al. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). *Clin Microbiol Infect* 2015;[Epub ahead of print].
18. Fortún J, Muriel A, Martín-Dávila P et al. Caspofungin versus fluconazole as prophylaxis of invasive fungal infection in high-risk liver transplant recipients: A propensity score analysis. *Liver Transpl* 2016;22:427-35.
19. Saliba F, Pascher A, Cointault O et al. Randomized trial of micafungin for the prevention of invasive fungal infection in high-risk liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2015;60:997-1006.
20. Husain S, Zaldonis D, Kusne S et al. Variation in anti-fungal prophylaxis strategies in lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006;8:213-8.
21. Osawa M, Ito Y, Hirai T et al. Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2007;13:566-70.