

# Infections chez les patients transplantés rénaux (à l'exclusion des infections virales)

Marie-France Mamzer Bruneel

Actualités néphrologiques Jean Hamburger

Hôpital Necker

Necker 28 avril 2008

# Introduction

- **Amélioration des résultats de la transplantation**

- Traitements immunosuppresseurs plus puissants
- Meilleure maîtrise chirurgicale
- Prophylaxies anti-infectieuses

>>> **Extension des indications,**

>>> **Augmentation de la population**

>>> **Allongement de la durée d'exposition aux traitements**

- **Augmentation de la part des complications infectieuses dans les causes de morbi-mortalité après transplantation**

- Intérêt de l'épidémiologie pour cibler les traitements

# **Facteurs conditionnant le risque infectieux après transplantation**

- **Degré d'immunosuppression**
  - Variable selon le risque immunologique du receveur, l'organe greffé et les habitudes des équipes
- **Nature et nombre des procédures invasives**
  - Risques différents selon l'organe greffé
  - Influence des complications chirurgicales, des sondes et cathéters
- **Exposition aux agents pathogènes**
  - variations épidémiologiques
- **Traitements prophylactiques**

# **Facteurs susceptibles d'influencer l'épidémiologie des infections après transplantation**

- **Dépistage et prévention des infections du site opératoire**
- **Traitements prophylactiques**
- **Autres mesures**
  - Screening des donneurs
  - Conseils hygiéno-diététiques
  - Vaccinations
  - Hygiène hospitalière, maîtrise des prescriptions antibiotiques, limitation des procédures invasives
  - (Tourisme de transplantation)

# Calendrier des risques d'infections après transplantation d'organes



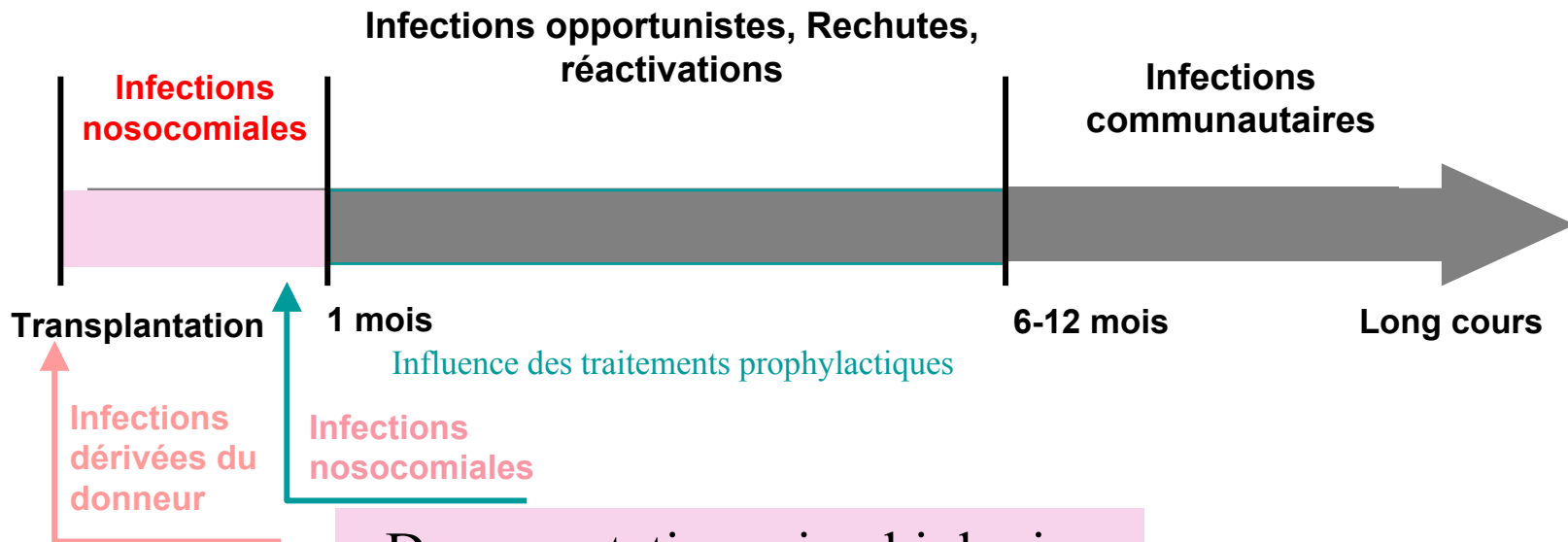
**Incidence en  
Episodes/1000  
jours de  
transplantation**

D'après San Juan et al  
(RESITRA)  
Am J Transpl 2007; 7:  
964-971

Organe transplanté	Incidence Premier mois	Incidence 2 <sup>ème</sup> au 6 <sup>ème</sup> mois	Incidence après 6 <sup>ème</sup> mois
Coeur	8.78	2.33	0.34
Foie	11.52	1.90	0.31
Poumon	13.26	3.29	1.4
<b>Rein</b>	4.91	2.02	0.28
Rein-Pancrés	14.47	4.27	0.76
<b>Total</b>	8.27	2.13	0.37

D'après Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. NEJM 2007; 357 (25): 2601-14

# Infections au cours du premier mois après la transplantation



- Documentation microbiologique
- Surveillance épidémiologique
- Dépistages des colonisations?

# Épidémiologie des infections transmises par le greffon

- **Prévalence faible, dépendante des conditions de sécurité sanitaire**
- **Principaux micro-organismes en cause**
  - Virus
  - Tuberculose
- **Situations particulières**
  - Infections nosocomiales méconnues chez le donneur, contamination du liquide de transport
  - Contexte géographique : zones d'endémies (paludisme), ou épidémiques (maladie de Chagas, West Niles virus)
  - Tourisme de transplantation

# Exemple

## Candidoses transmises par le greffon rénal

- Enquête nationale 1997-2005
- 19 infections à Candida / 18 617 TR : 0,1%
  - 15 artérites, dont 1 associée à une infection de la loge
    - 3/15 décès; 10/15 transplantectomies; 2/15 survies du greffon
  - 1 urinome
  - 2 infections de la loge de transplantation
  - 1 association artérite-abcès
  - 1 infection isolée des liquides de redons

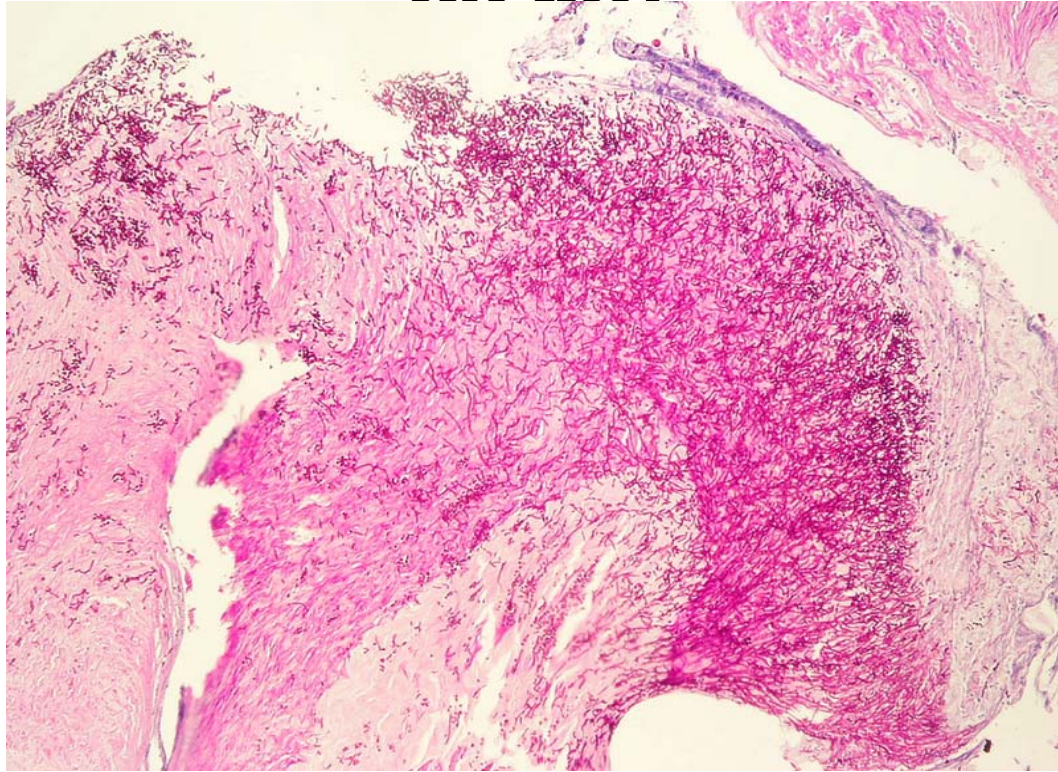
# **Contamination du liquide de transport dans le contexte de la transplantation rénale: fréquence**

- 0,2 à 0,5% des liquide de rinçage ou de transport cultivés seraient contaminés par des champignons
- A Necker, en 30 mois, 124 liquides de transport de RC prélevés, 2 infectés à levures, 1 à candida albicans, 1 à candida krusei au cours du même trimestre.
- Sensibilisation des cultures depuis juin 2004 (centrifugation, culture pendant 3 semaines du culot sur Sabouraud).

**Artérite à Candida:  
Aspect radiologique, exceptionnel!**

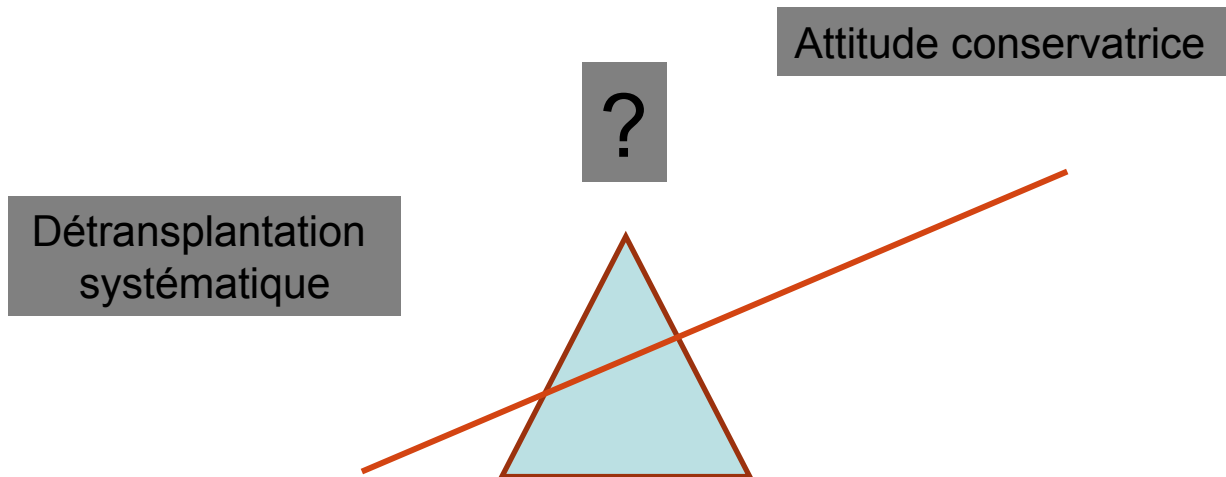


# **Artérite à Candida: aspect anatomopathologique, tardif!**



# Infections du liquide de transport

Contamination du liquide de conservation à *Candida*:



# Le principe de précaution...

## *Candida albicans* Arteritis Transmitted by Conservative Liquid After Renal Transplantation: A Report of Four Cases and Review of the Literature

Hoa Mai,<sup>1</sup> Laure Champion,<sup>2</sup> Nacera Ouali,<sup>3</sup> Alexandre Hertig,<sup>3</sup> Marie-Noelle Peraldi,<sup>2</sup> Denis Glotz,<sup>2</sup> Eric Rondeau,<sup>3</sup> Marie-Alyette Costa,<sup>3</sup> Renaud Snanoudj,<sup>1</sup> Gérard Benoit,<sup>4</sup> Bernard Charpentier,<sup>1,5</sup> and Antoine Durrbach<sup>1,5,6</sup>

---

**Background.** Mycotic arteritis and/or aneurysms are infrequent complications of renal transplantation. They are mostly secondary to bacterial infection and rarely to *Candida albicans*. We report four cases of mycotic arteritis due to *C. albicans* after renal transplantation but which have been inoculated during organ harvesting or conservation.

**Methods.** In all the four cases corresponding to two independent donors, *C. albicans* was isolated few days later in the systematic culture of the conservative liquid. We also review the clinical features and outcomes of 13 cases previously reported in the literature.

**Results.** In two cases, the diagnosis of fungal arteritis was confirmed only during autopsy after the patient's death due to massive bleeding. In the other two cases, the diagnosis was made on the arterial section of the anastomotic wall after detransplantation for massive bleeding for arterial leakage although an immediate antifungal treatment with fluconazole and caspofungin was given and was found to be inefficient.

**Conclusion.** This is a serious complication of renal transplantation because it leads to graft loss in the majority of the cases and even to death in a few cases despite an efficient and rapid treatment. Routine fungal cultures of preservation media are important for early diagnosis and timely surgical interventions are life-saving.

**Keywords:** *Candida* infection, Arteritis, Renal transplantation.

(*Transplantation* 2006;82: 1163–1167)

## Outcome of Renal Transplantation in Eight Patients With *Candida* sp. Contamination of Preservation Fluid

**Table 2:** Microbiological assays and posttransplant variables

	1	2	3	4	5	6	7	8
Mycological testing of preservation fluid	CG	CA	CK	CT	CA	CA	CG	CG
Bacterial testing of preservation fluid	Neg	Neg	Neg	Neg	<i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterobacter aerogenes</i>	Neg	Gram-negative bacillus	<i>Citrobacter diversus</i> , <i>Proteus mirabilis</i> and <i>Enterococcus</i>
Peri-renal hematoma or abscess	Neg	Pos, NA	Neg	Neg	Neg	Pos, NA	Neg	Pos: mycoplasma hominis
Delayed graft function	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No
<i>Candida</i> treatment	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Type	–	Fluconazole	–	Voriconazole	Fluconazole	Fluconazole	Voriconazole	Caspofungin
Starting (day after transplantation)	–	2	–	4	5	1	2	3
Duration	–	14 days	–	14 days	3 months	3 months	3 months	3 months
Follow-up (months)	34	34	36	24	13	12	12	12
Outcome-glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	31	42	22	58	42	41	46	61

CG = *Candida glabrata*; CA = *Candida albicans*; CK = *Candida krusei*; CT = *Candida tropicalis*; NA = not available.

# Protocole appliqué dans le service entre janvier 2005 et Juin 2007

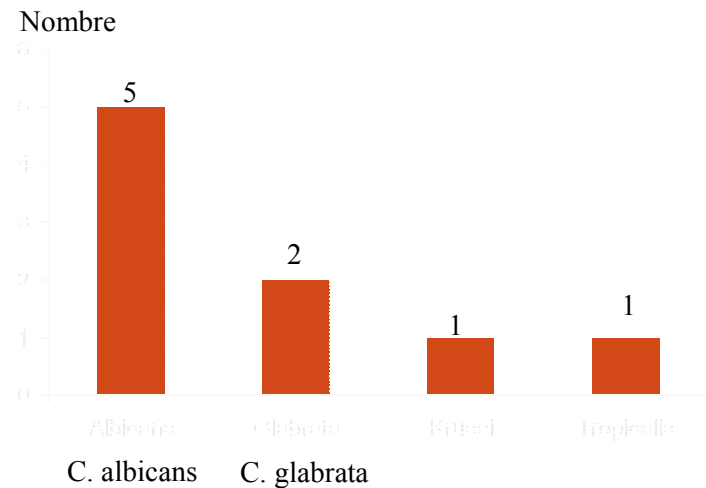
## En cas de culture positive

- Antifongique (IV) 15 jours: Fluconazole + 5-Fluorocytosine
- Surveillance radiologique « armée »:
  - Echo doppler au diagnostic de contamination puis J5-J7
  - Angio TDM (64B) J8-J10
- Second look chirurgical systématique entre J10-15:
  - Vérification des anastomoses
  - Lavages abondants de la loge du greffon
  - Prélèvement des collections et culture sur milieu spécifique



# Résultats (1): Prévalence

- 474 transplantations
- 9 contaminations du liquide de conservation (2.1%)
- 2/9 liquide de redon positif



# Résultats (2)

## Caractéristiques des Donneurs

Donneurs	Caractéristiques
Âge	47 ans (+/-16.8)
Sexe	Hommes (n=2) Femmes (n=7)
Cause du décès	AVC (n=8) et TC (n=1)
Durée séjour en réanimation	3.5 jours (+/-1.8)
Antibiothérapie	100%
Liquide de conservation	Celsior® (n=8) et IGL1® (n=1)
Multi/mono prélèvement	8/1
Plaie digestive	0

# Résultats (3)

## Evolution initiale

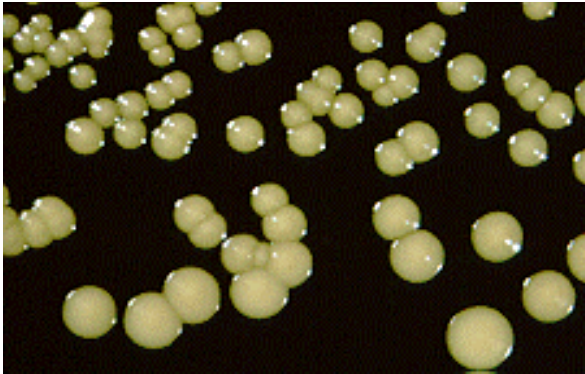
- Reprise diurèse à J3 (+/-2.8)
- Reprise de fonction à J7 (+/3.2)
- Aucun anévrisme et/ou artérite mis en évidence en Echo doppler et angio TDM
- 100% « collections » autour du greffon

# Résultats (4)

## Evolution post-opératoire

- Second look:
  - aucune anomalie artérielle
  - 1 seul abcès de la loge certain
- Suivi de 13.8 mois (+/-10.2)
- 8 malades vivants
- 1 décès (cause indéterminée à M3)
- DFG mesuré M3: 73.3ml/min (+/-12.2)

# Infections du liquide de transport



**Principe Action-Réaction**

- Culture 10 jours
  - Liquide de transport
  - Liquides des redons
- Traitement préemptif
- Surveillance
- Information ABM
- Envoi souche Pasteur CNRCA

# Place de la chirurgie

- Second look pour les sujets les plus à risques?
  - Signes cliniques (fièvre, douleurs abdominales)
  - Syndrome inflammatoire inexplicé
  - Cultures de redons positives
  - Anomalies vasculaires à l'Echo doppler ou angio TDM
  - Anomalies artérielles sur rein controlatéral

Intérêt de la sensibilisation des prélèvements donneurs par des recoupes vasculaires pré implantatoires?

# Épidémiologie des infections préalables du receveur

- **Prévalence variable selon les micro-organismes**
  - Recherche des principales infections transmissibles et plausibles, éradication préalable ou contre-indication selon la gravité potentielle
  - Dépistage éventuel d'une colonisation, selon l'organe à greffer
  - Poursuite d'une antibiothérapie en cours
- **Principaux micro-organismes en cause**
  - Infestations parasitaires (anguillules)
  - Tuberculose
  - Champignons
  - Virus latents
  - ATTENTION greffes dérogatoires (hépatites, syphilis)

# Épidémiologie des infections précoces après transplantation : les apports de RESITRA

- Réseau espagnol pour la recherche sur les infections après transplantation
  - Créé en 2003
  - 16 hôpitaux espagnols
- Recueil prospectif de données
  - Avant, pendant, et après la greffe (suivi de 2 ans)
- Étude des caractéristiques des infections après transplantation d'organes
  - La **majorité des infections précoces sont bactériennes**
  - Elles sont susceptibles d'engager le pronostic vital

# Bactériémies après transplantation (RESITRA)

Moreno et al.

Table 1: Main characteristics of the recipients of a SOT with BIs, according to the type of transplantation

	Kidney	Liver	Heart	Lung	Pancreas
Transplants performed	1400 (48%)	1012 (34%)	291 (10%)	167 (6%)	65 (2%)
Number of BSI episodes	121	134	32	17	17
Number of patients	102	105	24	14	13
Ratio BSI episodes/ patients	1.2	1.3	1.3	1.2	1.3
Incidence by episodes	8.6%	13.2%	11%	10.2%	26.1%
Incidence by patients	7.3%	10.4%	8.2%	8.4%	20%
Incidence rate <sup>1</sup>	3.004	4.844	4.143	6.208	15.231
Source					
Catheter-related	25/21%	40/30%	14/44%	12/71%	4/23%
Urinary	47/39%	4/3%	1/3%	0/-	0/-
Pulmonary	1/1%	8/6%	3/9%	4/23%	0/-
Biliary	0/-	8/6%	0/-	0/-	0/-
Abdominal nonbiliary	2/2%	14/10%	0/-	0/-	2/12%
Surgical wound	5/4%	11/8%	3/9%	0/-	1/6%
Unknown	32/26%	46/34%	9/28%	1/6%	8/47%
Microbiology					
Gram-negative	75/62%	59/44%	13/41%	3/17%	5/29%
Gram-positive	39/32%	62/46%	19/59%	11/65%	10/59%
Ratio GP/IGN	0.52	1.07	1.46	3.66	2.00
Anaerobes	3/2.5%	8/6%	0/-	0/-	1/6%
Fungemia	6/5%	5/4%	1/3%	3/17%	2/12%
Candidemia	6/5%	5/4%	1/3%	3/17%	2/12%
Polymicrobial	4/4%	4/3%	1/3%	0/-	2/12%
Late onset BI (>6 months)	8 (6.6%)	6 (4.7%)	0	1 (6%)	5 (28%)
Candidemia	0	1 (17%)	0	0	0
Gram-negative	5 (62.5%)	2 (33%)	0	0	2 (40%)
Gram-positive	3 (37.5%)	3 (50%)	0	1 (100%)	3 (60%)
Leukopenia	10/8%	19/14.5%	1/3%	2/13%	4/29%
Septic shock	7/6%	30/23%	5/16%	2/12%	3/18%
Severe sepsis					
Renal failure	37/31%	33/25%	5/16%	1/6%	3/18%
Respiratory failure	5/4%	25/19%	6/19%	4/23.5%	0/-
Mechanical ventilation	3/2%	17/13%	4/12.5%	4/23.5%	0/-
Acute rejection <sup>1</sup>	16 (13%)	21 (16%)	2 (6%)	2 (12%)	4 (24%)
Surgical reoperation	25 (21%)	33 (26%)	3 (9%)	2 (12%)	6 (35%)
CMV infection	3 (2.5%)	8 (6%)	1 (3%)	3 (18%)	1 (6%)
CMV disease	9 (7%)	8 (6%)	0	1 (6%)	0
Crude mortality	5/4%	21/16%	1/3%	2/12%	1/6%
Related mortality	2/2.5%	14/10%	1/3%	1/6%	1/6%

<sup>1</sup>Within 30 days before or after the bloodstream infection episode.

321 épisodes chez 2935 transplantés d'organes

- 60% au cours du 1er mois
- 10% par mois suivant
- 6% entre 7 et 18 mois

Portes d'entrée principales

- Cathéters
- Urines (transplantés rénaux)

Germes hospitaliers

Mortalité

- 3 fois plus élevée en cas de greffe pulmonaire ou hépatique

# Infections nosocomiales après transplantation

- **Incidence variable selon l'organe transplanté et le centre**
  - Prédominance bactérienne
  - Écologie hospitalière
  - Prophylaxies
- **Infections nosocomiales épidémiques**
  - Infections bactériennes multirésistantes (Bacilles gram négatifs sécréteurs de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi, entérocoques résistants à la vancomycine)
  - Autres : Colites à *Clostridium difficile*, pneumocystoses, ...
- **Intérêt du dépistage**
- **Intérêt des mesures d'isolement**

# Expérience de l'hôpital Necker : étude rétrospective

## Bactériurie asymptomatique après transplantation rénale

161 patients transplantés consécutivement de sept. 04 à sept. 05

- **42,85%** des patients (69/161) ont au moins un épisode de bactériurie au cours des 3 premiers mois, en moyenne **au 20<sup>ème</sup> jour**, malgré une **prophylaxie par triméthoprim/sulfaméthoxazole**
  - **Bactériurie asymptomatique (> 90%)**, leucocyturie associée (1/3)
  - **Dans 8,7% des cas (6/69), pyélonéphrite du greffon d'emblée**
    - Bacilles à gram négatif majoritaires
    - Entérocoques : 2<sup>ème</sup> cause
  - **Les facteurs de risque**
    - **Sexe féminin** [RR: 2,11 (95% CI 1,33; 3,34), p=0,00093];
    - **Complications urologiques** [RR: 1,77 (95% CI 1,13; 2,78), p=0,0127];
    - **Durée de sondage vésical** [RR 1,23 (95% CI 1,04; 1,45) par semaine p=0,018];
    - **Présence d'une sonde JJ** [RR 1,19 par mois (95% CI 1,02; 1,39), p=0,026].

# Expérience de l'hôpital Necker

## Pyélonéphrite aiguë après transplantation rénale

- 9,3% (15/161) des patients avec PNA sur greffon
  - Au cours des trois premiers mois post-transplantation
- PNA précédée d'une bactériurie asymptomatique pour le germe
  - 1 seule fois sur 4
- Seules 5% des bactériuries asymptomatiques compliquées de PNA
- Seuls facteurs de risque de PNA identifiés
  - Les complications urologiques
    - RR 3,33 (IC 95% 1,23-9); p = 0,012
  - La durée de sondage vésical
    - RR 1,33 (IC 95% 1,14-1,54 par semaine) p = 0,00022

# Infections entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois après transplantation



## CMV mais aussi:

- Infections bactériennes
- Infections fongiques
- Autres infections virales
  - EBV, BK virus, parvovirus B19

# **Epidémiologie des pneumocystoses après transplantation d'organes**

- **Risque variable au cours du temps**
  - maximum théoriquement entre le 2ème et le 6ème mois
  - Quasi éradiqué par la prophylaxie à ce délai
- **Incidence variable selon l'institution et la région géographique**
- **Incidence (hors prophylaxie), variable avec l'organe greffé**
  - Cœur-poumons/poumons: 6,5 à 43%;
  - Cœur: 2 à 10% (jusqu'à 41)
  - Rein: 0,6 à 14%
  - Foie: 3 à 11%

# Prophylaxie de la pneumocystose après transplantation d'organes

- **Facteurs de risques identifiés**
  - Neutropénie, période d'immunosuppression intense (fortes doses de stéroïdes, SAL,...),
  - infections concomitantes à CMV
  - Taux faibles de CD4
  - Nombre d'épisode de rejet
  - Absence de prophylaxie adaptée
- **Intérêt de la prophylaxie (triméthoprime-sulfaméthoxazone)**
  - Indiscutable / ERADICATION pendant la période à risque
  - Risque plus tardif, décalé ou à l'occasion d'une exposition épidémique transmission interhumaine, sources environnementales?

# Gestion du risque infectieux au cours des 6 premiers mois

- **Les prophylaxies anti-infectieuses**
  - Bactrim : pneumocystose (infections urinaires)
  - Stromectol (anguillulose, patients originaires des zones d'endémie)
  - Acyclovir, valaciclovir, ganciclovir
  - (Fungizone per os)
- **Documentation précoce:**
  - NFS, CRP, Radiographie de thorax, hémocultures, ECBU
  - PCR virales, sérologies
- **Hospitalisation « facile »**

# Infections tardives après transplantation d'organes



**Documentation  
microbiologique**

# Epidémiologie des infections tardives

- Très peu de données épidémiologiques
- Infections communautaires: incidence superposable à la population générale
  - Infections des voies respiratoires, infections urinaires, infections digestives, infections cutanées
- Infections opportunistes:
  - Pneumocystoses
  - Aspergilloses
  - Et toutes les autres...
- Infections « exotiques »
  - Conseils aux voyageurs+++

# Infections tardives après transplantation d'organes: les apports de RESITRA

- Etude prospective de 2702 transplantés d'organes entre sept 2003 et Fév 2005
- Durée de suivi  $\leq$  2 ans
- 176 épisodes « tardifs » (6 mois- 18 mois) chez 131 patients (6% patients; 0,4 épisodes ‰ jours)
- Incidence variable selon l'organe greffé:  
Poumon(1,4 ‰) > Rein-Pancréas (0,76‰) > Cœur=Foie=Rein(0,3‰)
- **Sites d'infections variables**
  - **Organe cible le fréquent, toutes transplantation confondues: poumon (total:0,53‰jours)**
  - **Organe greffé+++**

# Aspergilloses invasives après transplantation d'organes

Organe transplanté	Taux d'incidence	délai de survenue	Forme disséminée	mortalité
<b>Foie</b>	2 (1-8)	17 (6 à 1107)	50-60	87
<b>Poumon</b>	6 (3-14)	120 (4 –1410)	15-20	68
<b>Cœur</b>	5,2 (1-15)	45 (12-365)	20-35	78
<b>Rein</b>	0-4 (0,7)	82 (20-801)	9-36	77

L'ensemble des chiffres du tableau sont exprimés en pourcentages, sauf les délais moyen de survenue, exprimés en jours

D'après Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. Clinical Microbiology Reviews 2005; 18 (1): 44-69

# Prophylaxie de l'aspergillose après transplantation rénale

- **Facteurs de risques**
  - Insuffisance rénale prolongée,
  - Dialyse,
  - fortes doses prolongées de stéroïdes
- **Valeur de la colonisation bronchique**
  - Non étudiée
  - Foie: rare (1,5%) ; VPP élevée d'AI (41 à 72%)
  - Poumon: fréquente (3 à 15%); peu spécifique d'AI (3 à 5%)
  - Cœur: 10% de colonisation, hautement prédictive d'AI
- **Prophylaxie:**
  - sans intérêt routine
  - **Situations à risques (facteurs environnementaux, antécédents)**

# Traitement de l'aspergillose invasive après transplantation rénale

- Pronostic effroyable
- Diagnostic précoce difficile
  - TDM
  - LBA > ECBC
  - Antigénémie, PCR+++
  - (sérologie)
- Association d'antifongiques?

# Epidémiologie de la tuberculose après transplantation d'organe

- **Incidence:**
  - 20 à 74 fois plus fréquente après transplantation que dans la population générale
  - 0,5 à 15% des transplantés rénaux
  - Pas de recensement systématique, difficulté du dépistage (place du quantiféron?)
  - Profil de sensibilité habituellement normal
- **Dépendante du niveau d'endémie**
  - Pays développés, zones de faible endémie: 1,2 à 6,4%
  - Zones de forte endémie: jusqu'à 15%
- **Traitement efficace (risque de rejet en l'absence d'ajustement posologique)**

# Prophylaxie antituberculeuse après transplantation

- Le plus souvent, réactivations à partir d'un antécédent de tuberculose chez le receveur (connue non traitée ou méconnue mais suspectée sur le cliché de thorax)
- Plus rarement primo-infections posttransplantation
  - Contage communautaire
  - Epidémie hospitalière
- Exceptionnelles transmissions par le greffon
- Intérêt de la prophylaxie (isoniazide)
  - Antécédent de tuberculose non ou insuffisamment traitée
  - Contage tuberculeux certain (avant ou au décours de la greffe)
  - Infection du donneur

# **Infections tardives après transplantation: causes rares (1700 patients Necker 2003-2007)**

- Nocardiose pulmonaire et cérébrale (1)
- Leishmaniose (1)
- 2 cryptococcoses
- 5 Aspergilloses invasives (4 pulmonaire)
- 2 aspergilloses localisées (sinus, otite)
- Rickettsiose (1)
- Mycobactériose atypique disséminée (1)
- Tuberculose (5, dont 1 bacillifère et 2 péritonéales)
- Primo-infection à EBV (3)
- Primo-infection à CMV (4)
- Primo-infection parvo-virus (2)
- Prostatite à salmonelles, pasteurellose sinusienne
- Paludisme à plasmodium falciparum (3)
- 3 microsporidioses
- Cas groupés:
  - 5 Coqueluches en 2005
  - 10 pneumocystoses pulmonaire en 2006 (+2)
    - 8 à 240 mois après la TR; croisement en consultation. Transmission interhumaine?

# Les « règles d'or » du transplanteur confronté à l'infection

- Un transplanté rénal fébrile doit consulter en urgence un médecin
- En l'absence de point d'appel clinique, il faut éliminer rapidement un sepsis bactérien (PNA, pneumopathie débutante, bactériémie)
- Toute manifestation clinique ou radiologique inattendue doit être explorée
- En l'absence de diagnostic rapide, le champ de la recherche doit rapidement être élargi
  - Imagerie, sérologies, virémies, antigénémies, prélèvements multiples, éventuellement profonds, voire biopsiques

# Diagnostiques différentiels des infections après transplantation

0-1 mois	2-6 mois	> 6 mois
<b>Fièvres infectieuses</b>	<b>Fièvres infectieuses</b>	<b>Fièvres infectieuses</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pyélonéphrites, prostatites</b></li> <li>- Infections du site opératoire</li> <li>- Autres infections nosocomiales</li> <li>- Infections transmises par le greffon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pyélonéphrites, prostatites</b></li> <li>- Autres infections à germes communautaires (Rhinopharyngites, pneumopathies, gastro-entérite)</li> <li>- Infections virales EBV, HHV8, Parvovirus</li> <li>En l'absence de prophylaxie               <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMV, Hépatite</li> <li>- Pneumocystoses</li> <li>- Anguilluloses</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pyélonéphrites, prostatites</b></li> <li>- Autres infections à germes communautaires (Rhinopharyngites, pneumopathies, gastro-entérite)</li> <li>- Infections à mycobactéries</li> <li>- Infections opportunistes</li> <li>- Fièvres d'importation</li> </ul>
<b>Fièvres Médicamenteuses</b>	<b>Fièvres Médicamenteuses</b>	<b>Fièvres Médicamenteuses</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SAL</li> <li>- (OKT3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapamycine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapamycine</li> </ul>
<b>Fièvres immunologiques</b>	<b>Fièvres immunologiques</b>	<b>Fièvres immunologiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladies sériques (SAL)</li> <li>- Rejets</li> <li>- Allergies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (Allergies)</li> <li>- Rejets</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (Allergies)</li> <li>- Récidives de la maladie initiale</li> </ul>
<b>Autres</b>	<b>Autres</b>	<b>Autres</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hématomes profonds</li> <li>- Maladie thrombo-embolique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie thrombo-embolique</li> <li>- Fièvres inflammatoires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie thrombo-embolique</li> <li>- Fièvres inflammatoires</li> <li>- Fièvres tumorales</li> </ul>

# Conduite à tenir devant une fièvre

## Démarche initiale standard

### En l'absence de point d'appel clinique

Hémocultures, ECBU, etc...

Imagerie: échographie abdomino-pelvienne, scanner thoraco-abdominopelviens et cérébraux, Fond d'œil, voire PL

En l'absence de diagnostic étiologique ou d'évolution favorable dans les premiers jours, élargir les recherches et travailler AVEC les collègues spécialistes

# Démarche diagnostic devant une fièvre nue prolongée

- Hémocultures répétées, Isolator mycobactéries
- TPHA-VDRL
- Antigénuries pneumocoque et légionelle
- Selon le contexte : sérologies +/- PCR Coxiella, Bartonella, Brucella, Borrelia, Erlichia, Rickettsia, Bordetella
- Prélèvements respiratoires : PCR Chlamydia et Mycoplasme (écouvillon gorge), Bordetella (lavage nasopharyngé), BK (expectoration induite)
- myéloculture
- PCR BK dans tissus, LCR, +/- liquide pleural ...
- PCR 16s
- Sérologies VIH, VHB, VHC, HTLV
- PCR CMV, EBV, HHV6 et 8 (sang, LCR...)
- PCR ParvoB19 (sang et moëlle)
- PCR HSV, VZV, entérovirus dans LCR
- Prélèvements respiratoires (lavage nasopharyngé) pour virus respiratoires

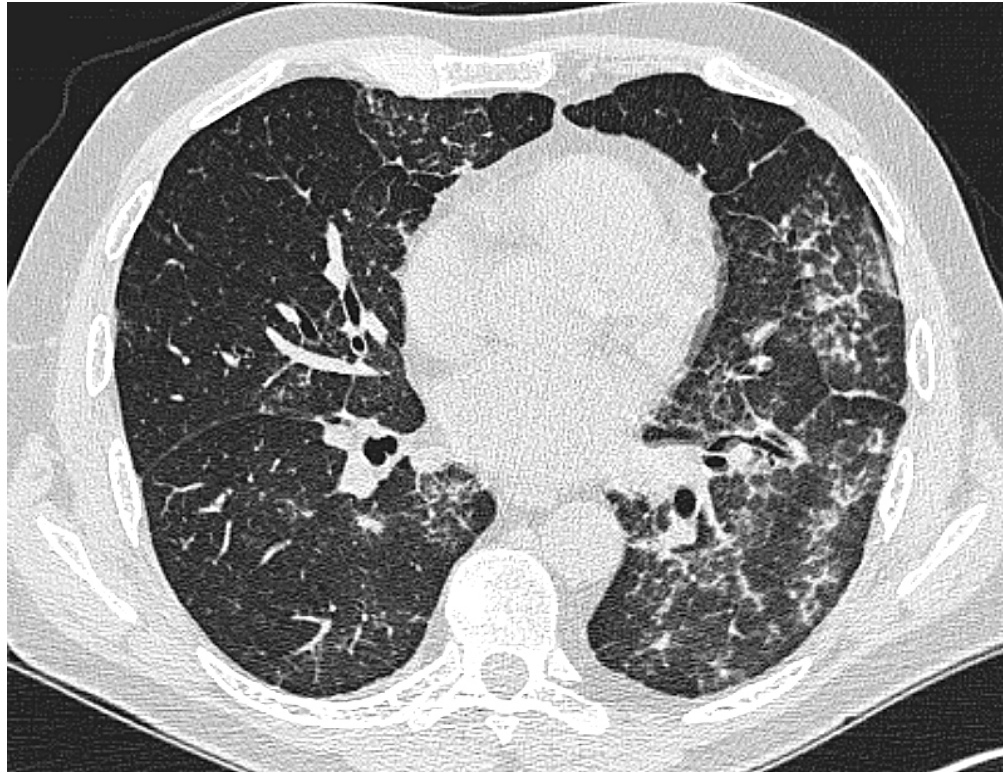
# Exemple d'une Atteinte respiratoire fébrile

- Homme, 48 ans
  - Glomérulonéphrite chronique
  - 1ère TR (RC) de 1979 à 1996
    - (stéroïdes, imurel)
  - 2ème TR (RC) en 1996
    - Imurel, stéroïdes, tacrolimus (Induction par ATG)
  - 2005: Créatininémie 110  $\mu\text{mol/l}$  pas de protéinurie, PA normale sous  $\beta$ - et inhibiteurs calciques, exérèse d'un 3ème et 4èmes carcinomes spinocellulaires
  - Arrêt Imurel puis remplacement du prograf par la rapamycine le 30/12/05 (T0 entre 9 et 15 avec 2 mg/j).
- 20/01/06: Consultation pour toux sèche persistante après un épisode de rhinopharyngite. Fébricule autour de 37°8.
    - Radiographie pulmonaire normale
  - 27/01/06: Fièvre à 38°-38°3 et un épisode de frisson. Persistance de la toux sèche. Eruption cutanée maculopapuleuse généralisée finement squameuse. Examen normal
    - Radiographie pulmonaire normale.
    - Biopsies cutanées: dermo-hypodermite polymorphe avec d'assez nombreux plasmocytes, non spécifiques
    - GB: 4500/mm<sup>3</sup> (2500 PNN; 100 éosinophiles); Hb: 13,3 g/dl; plaquettes: 239000/mm<sup>3</sup>:
    - Fibrinogène: 6,7 g/l; CRP: 60; BHC normal; LDH: 503; créatininémie: 80  $\mu\text{mol/l}$
    - To rapamycine: 11,5 ng/ml

# **Atteinte respiratoire fébrile: Apport de la radiographie standard**



# **Atteinte respiratoire fébrile: apports du TDM**



# Pneumopathie à la rapamycine

Annals of Internal Medicine

ARTICLE

## Brief Communication: Sirolimus-Associated Pneumonitis: 24 Cases in Renal Transplant Recipients

Laure Champion, MD; Marc Stern, MD; Dominique Israël-Biet, MD, PhD; Marie-France Mamzer-Bruneel, MD; Marie-Noëlle Peraldi, MD; Henri Kreis, MD; Raphaël Porcher, MD; and Emmanuel Morelon, MD, PhD

- Signes cliniques: toux (23/24); asthénie (20/24); fièvre (16/24); dyspnée (8/24)
- Aspect radiologiques: Images en verre dépoli (4/24), bronchiolite oblitérante (19/24); condensation pulmonaire (1/24)
- LBA: liquide lymphocytaire (19/24), éosinophilie (3/24), ou hémorragique (2/24).

# Infections tardives après transplantation :

## causes rares (Necker 2003-2006)

- Nocardiose pulmonaire et cérébrale (1)
- Leishmaniose (1)
- Cryptococcoses (2)
- Aspergilloses invasives (5 dont 4 pulmonaires)
- Aspergilloses localisées (1 sinus, 1 otite)
- Rickettsiose (1)
- Mycobactériose atypique disséminée (1)
- Tuberculose (5, dont 1 bacillifère et 2 péritonéales)
- Primo-infection à EBV (3)
- Primo-infection à CMV (4)
- Primo-infection parvovirus (2)
- Prostatite à salmonelles, pasteurellose sinusienne
- Paludisme à plasmodium falciparum (3)
- Microsporidioses (1)
- Cas groupés
  - 5 coqueluches en 2005
  - 10 pneumocystoses pulmonaires en 2006 (+2)
    - 8 à 240 mois après la TR; croisement en consultation. Transmission interhumaine?

# Les causes rares

- **Attention aux cas groupés**
  - 10 pneumocystoses pulmonaire en 6 mois l'année dernière
    - 8 à 240 mois après la TR; croisement en consultation. Transmission interhumaine?
  - 5 Coqueluches l'année d'avant
  - Colonisation (infection) à BMR
    - Faible taux de colonisation à l'admission, intérêt d'un dépistage?
    - Orientation des antibiothérapies empiriques
  - Contage tuberculeux bacillifère
- **Attention au tourisme de transplantation**

## Conclusion (1)

- Infections : causes prépondérantes de morbi-mortalité infectieuse
- Prédominance bactérienne, notamment au cours du 1<sup>er</sup> mois (germes hospitaliers), infections préférentiellement urinaires (greffon, prostate, vessie)
- Documentation microbiologique indispensable
  - Contexte hospitalier
  - Diagnostic différentiel avec les infections opportunistes

## Conclusion (2)

- Transplantation d'organe : facteur de risque d'infections opportunistes
- Prophylaxies
  - Diminution de la fréquence des infections à CMV et à *Pneumocystis jiroveci*
  - Décalage de la date de survenue (reconstitution immunitaire)
  - Risques de résistance ?
  - Intérêt d'identifier les facteurs de risque
- Difficultés de diagnostic précoces
- Traitements difficiles (efficacité, interférences médicamenteuses)
- Collaborations multidisciplinaires

# Conseils aux voyageurs: les vaccins disponibles

Vaccin	Indications	Schéma vaccinal
<b>Vaccins du calendrier vaccinal</b>		
Diphtérie	Avant et après transplantation	Rappel tous les 10 ans, contrôle des anticorps anti-diphtériques avant un voyage
Tétanos		
Poliomyélite injectable		
<b>Vaccins à recommandations particulières</b>		
Pneumocoque	Avant et après transplantation	Rappel tous les 3 à 5ans
<i>Haemophilus influenzae</i> B	Avant et après transplantation pour les transplantés pulmonaires	1 injection 6 semaines avant la transplantation
Grippe	Avant et après transplantation	1 injection annuelle
<b>Vaccins du voyage</b>		
Hépatite A	En cas de voyage en zone endémique	2 injections, contrôle des anticorps post-vaccinaux
Méningocoque	En cas de voyage en zone endémo-épidémique	1 injection au moins 15 j avant le départ
Hépatite B	Avant et après transplantation	Double dose (40 µg) M1, M2, (M3) et M6 contrôle des anticorps
Rage	Séjours prolongés, aventureux ou en situation d'isolement	Trois injections à J0, J7, J21 ou J28, rappel 1 an plus tard, contrôle des anticorps
Encéphalite japonaise	Séjour prolongé en zone rurale en Asie du Sud et de l'Est et en Inde	Pas de vaccin disponible fin 2007
Encéphalite à tiques	Séjours en zones rurales et forestières, en Europe de l'Est, Russie d'avril à octobre	M0, M1-M3, M5-M12
<b>Vaccins contre-indiqués après une transplantation d'organes</b>		
BCG	Pas d'indication chez l'adulte	–
Rougeole	Vaccination avant la transplantation si l'état immunitaire le permet	–
Oreillons		–
Rubéole		–
Varicelle		2 injections à un mois d'intervalle, > 4 semaines avant la transplantation
Fièvre jaune	Vaccination avant la transplantation si l'état immunitaire le permet	–



GREFFE D'ORGANE  
URGENT

stocker à température



VITALPACK  
Conforme aux normes CE  
E3 Kirtax (France) : (33) 1 60 26 91 91

VITALPACK

Registered Trade Mark

HUMAN GRAFT  
URGENT



store at room temperature