

UCL

Séminaire de Pathologie Infectieuse

Jeudi 27 mars 2004 à 12h30

Cliniques Universitaires de l'UCL à Mont-Godinne, Yvoir

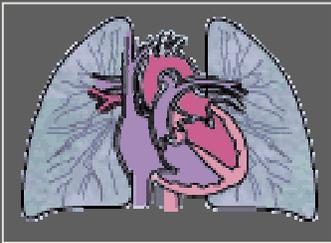
Complications infectieuses chez les transplantés pulmonaires

F. Jacobs

Clinique des Maladies Infectieuses

Hôpital Erasme

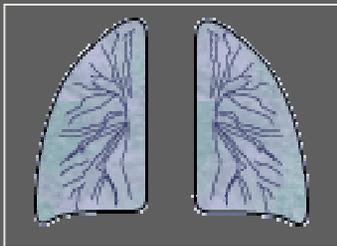
Transplantations pulmonaires : techniques chirurgicales



Heart-lung transplantation (HLT)
1981 - Stanford

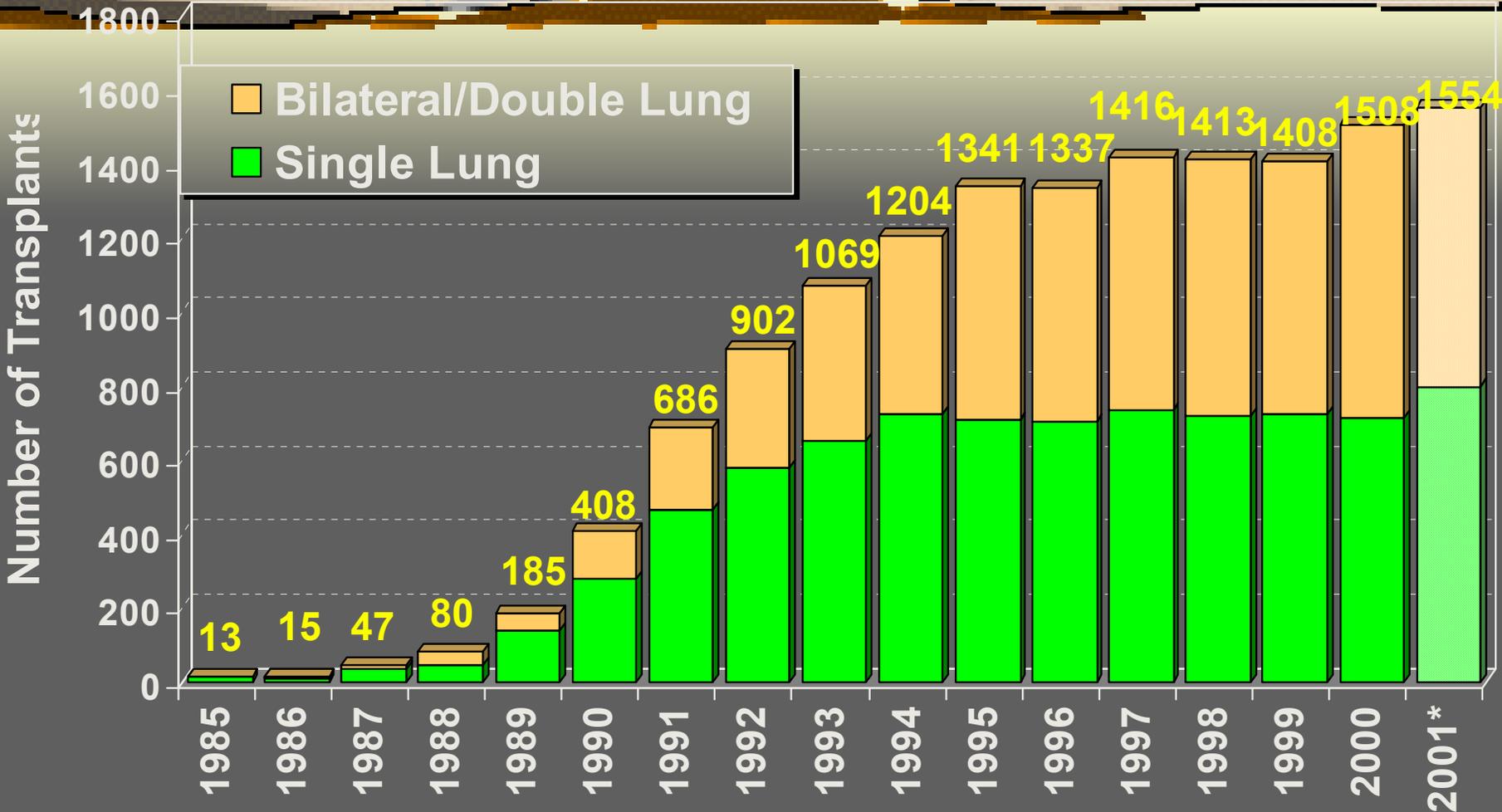


Single-lung transplantation (SLT)
1983 - Toronto



Bilateral-lung transplantation (BLT)
1989 - St Louis

NUMBER OF LUNG TRANSPLANTS REPORTED BY YEAR AND PROCEDURE TYPE

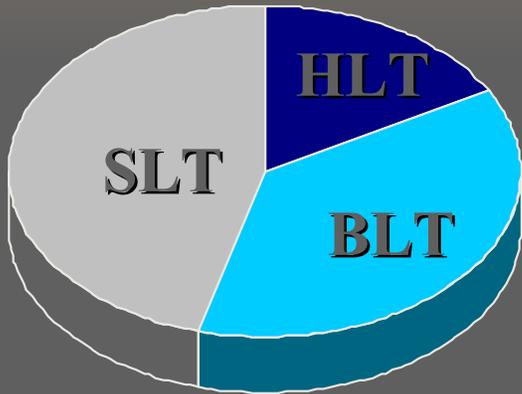


* Numbers may be low due to delayed reporting.

ISHLT-UNOS

1985-2001

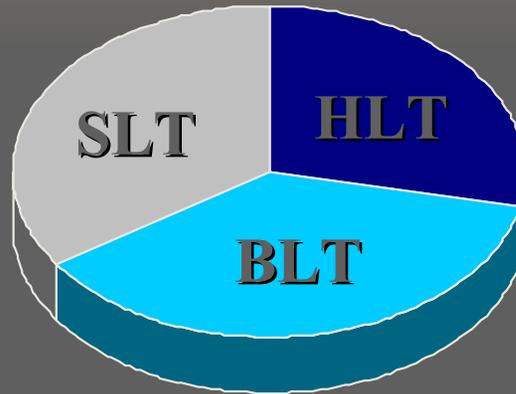
N=17529



BELGIUM

1983-2003

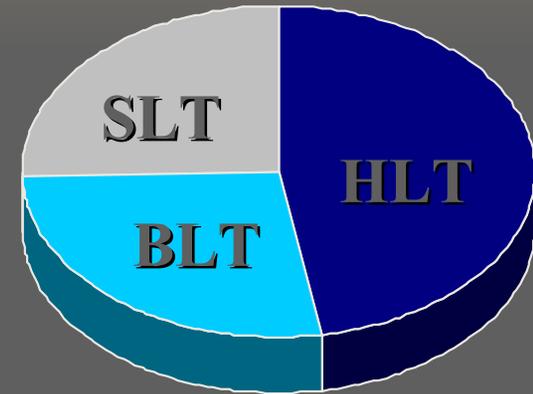
N=434



ERASME

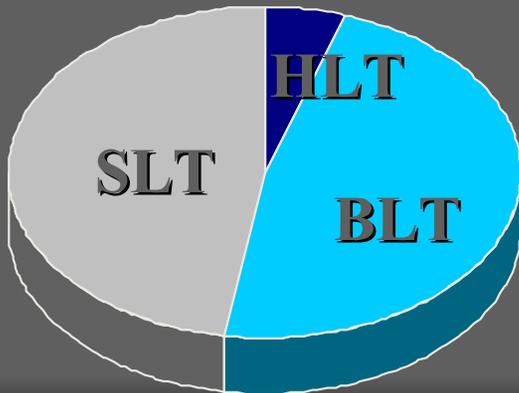
1983-2003

N=200



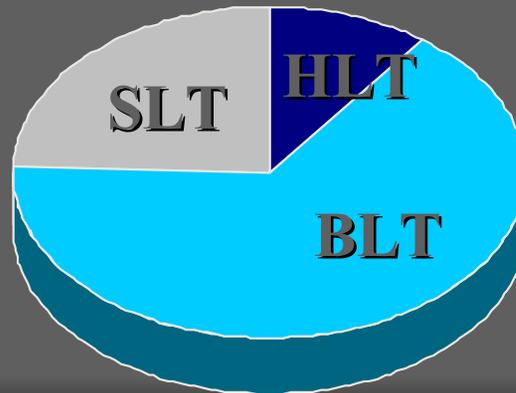
2001

N=1538



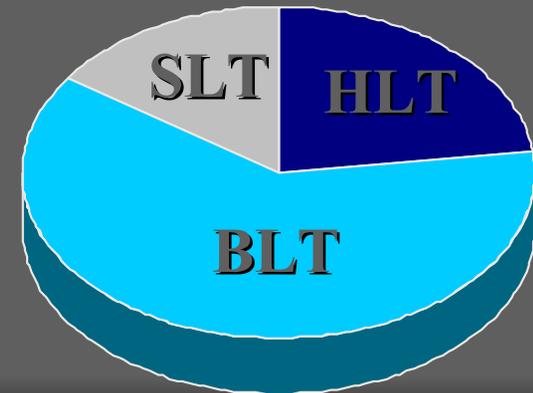
2002

N=49

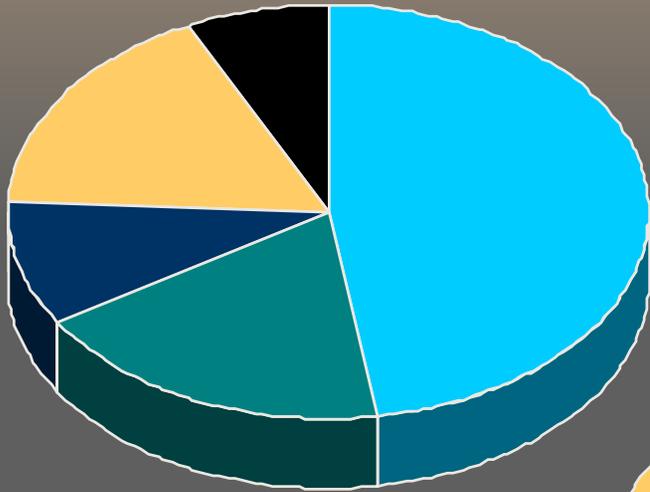


2002

N=13

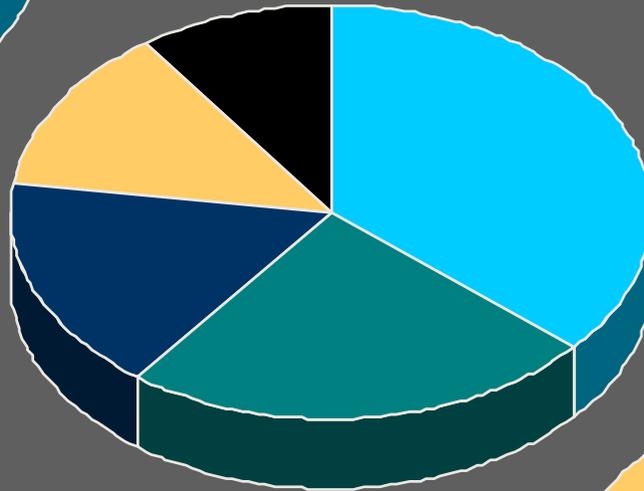


ISHLT-UNOS

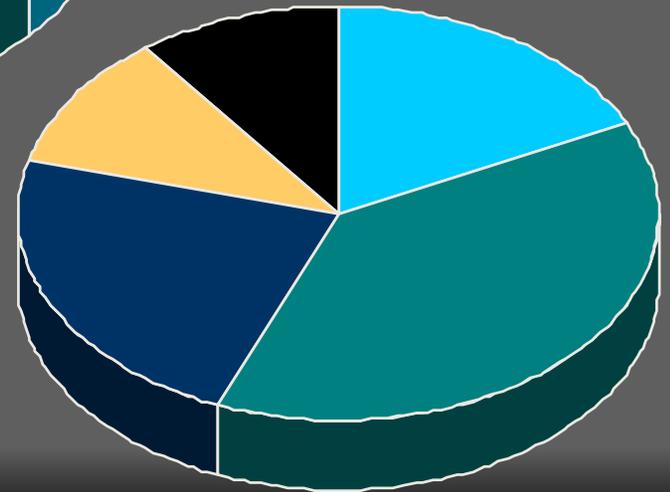


Indications for HLT-BLT-SLT

BELGIUM

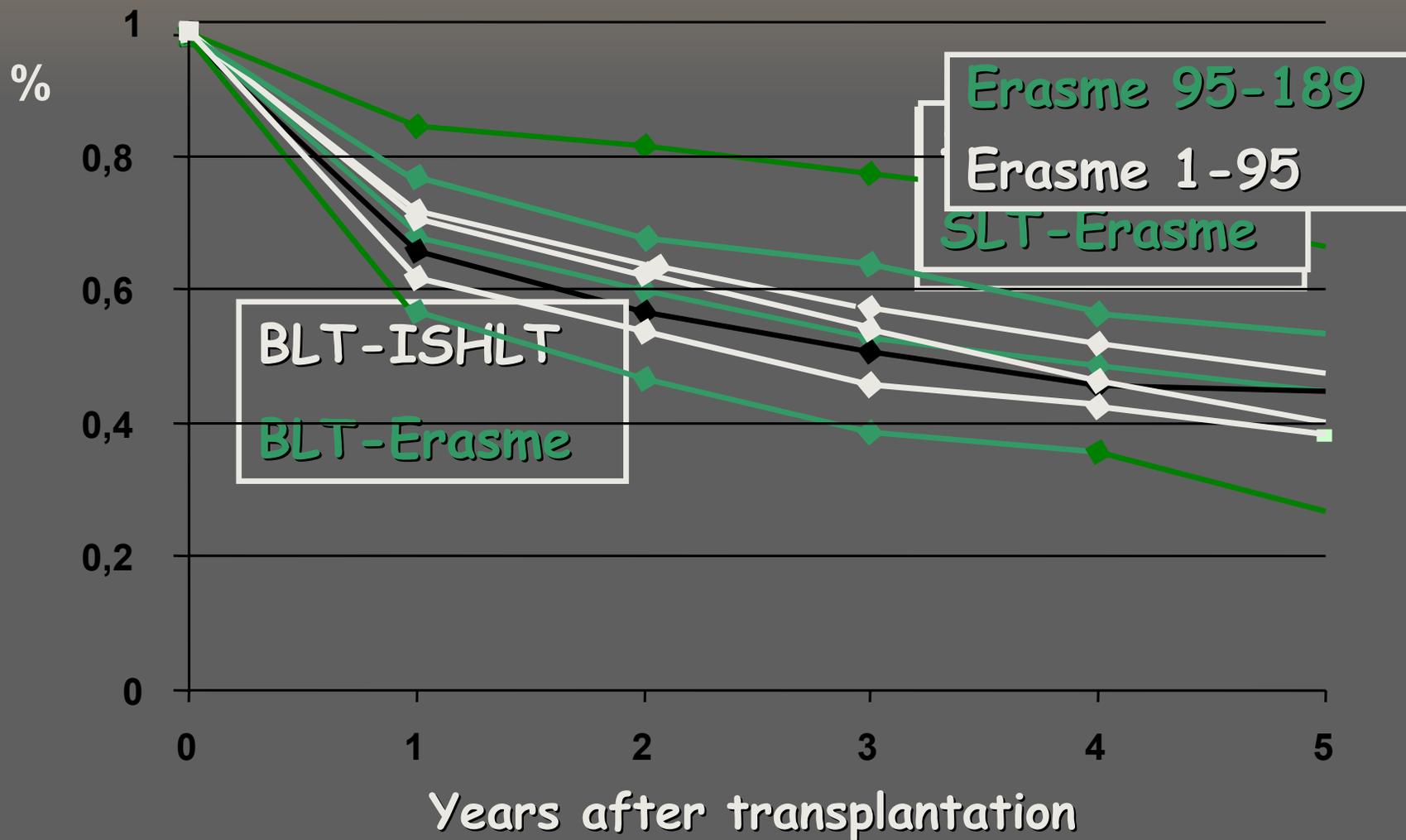


ERASME

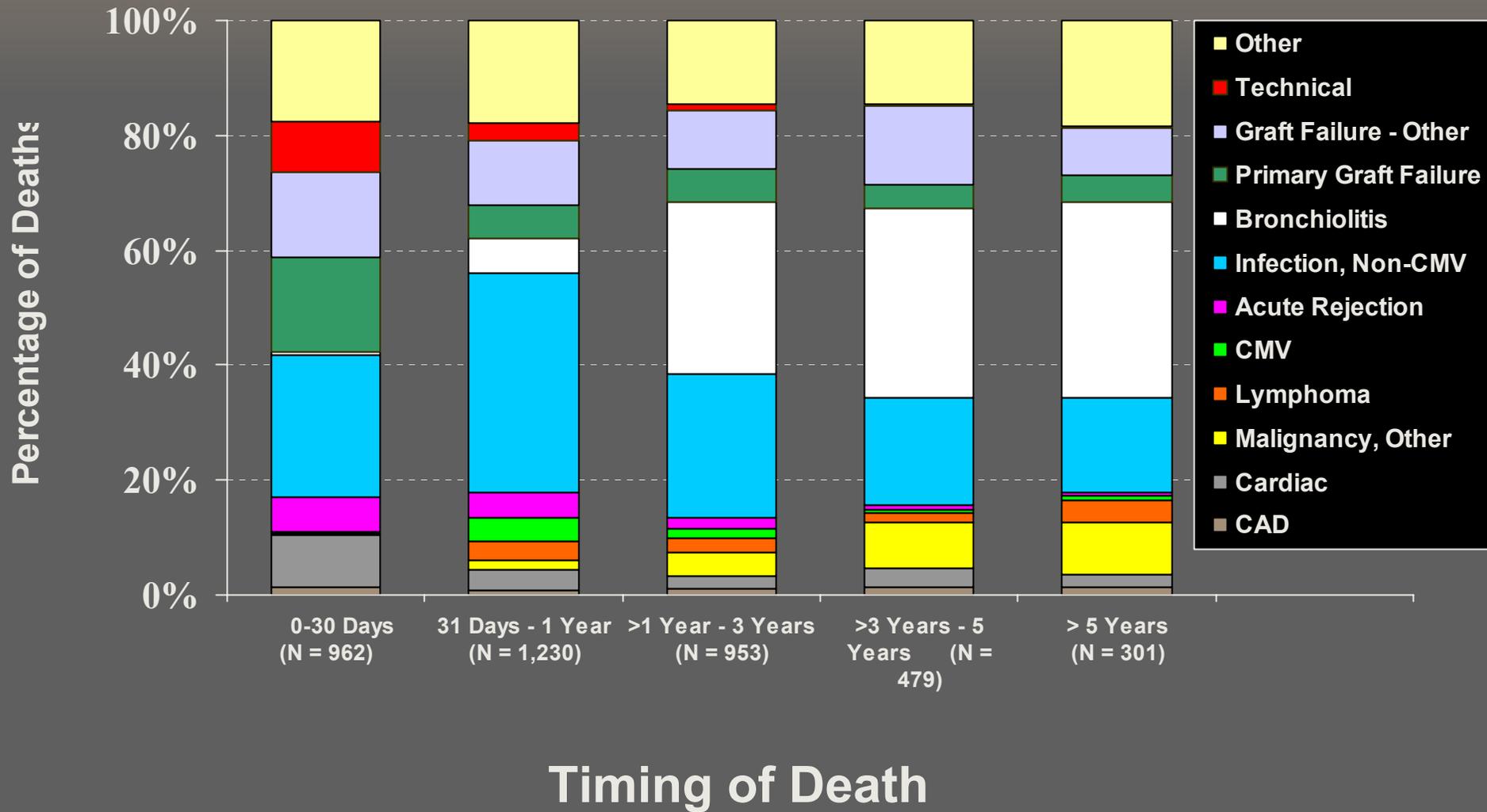


- COPD- α_1 AT
- IPF
- CF
- PPH
- Eisenmenger

Lung transplantation : Actuarial Survival



ADULT LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS: Cause Of Death (1982-2001)



Importance des complications infectieuses

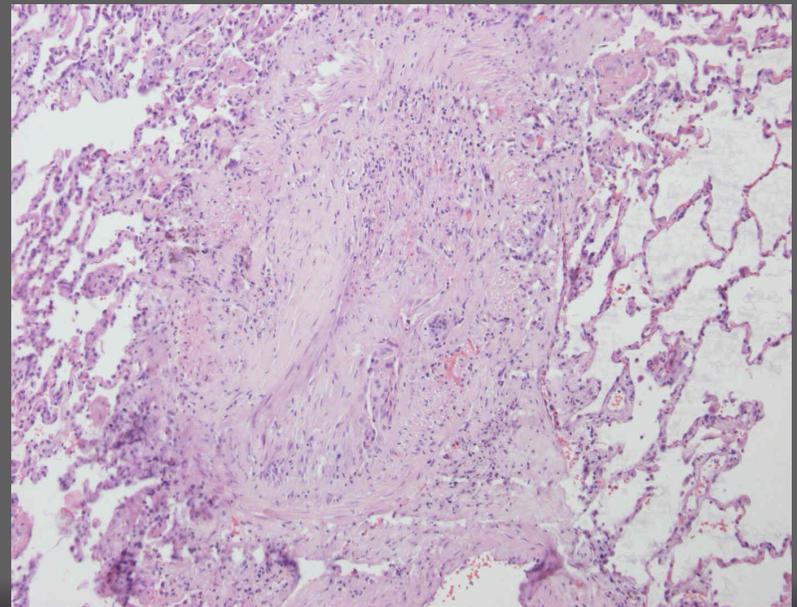
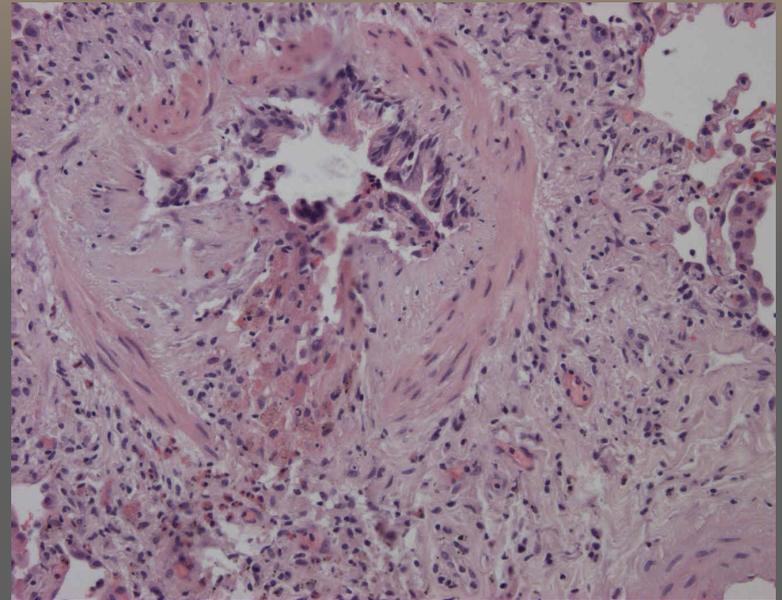
- ⇒ Complications infectieuses: la 1^{ère} cause de morbidité et mortalité à tout moment après TX:
 - 2 x plus fréquent qu'après HTX
 - 80% des infections sont intrathoraciques
 - Pneumonies: 35-66% des épisodes infectieux
 - ◆ Surtout pendant le 1^{er} mois postop
 - ◆ Plus tardivement si BO
 - Infections du site d'anastomose si LTX
 - Caused > 50% des décès

Bronchiolite oblitérante

⇒ > 1/3 des décès de cause infectieuse chez patients avec BOS:

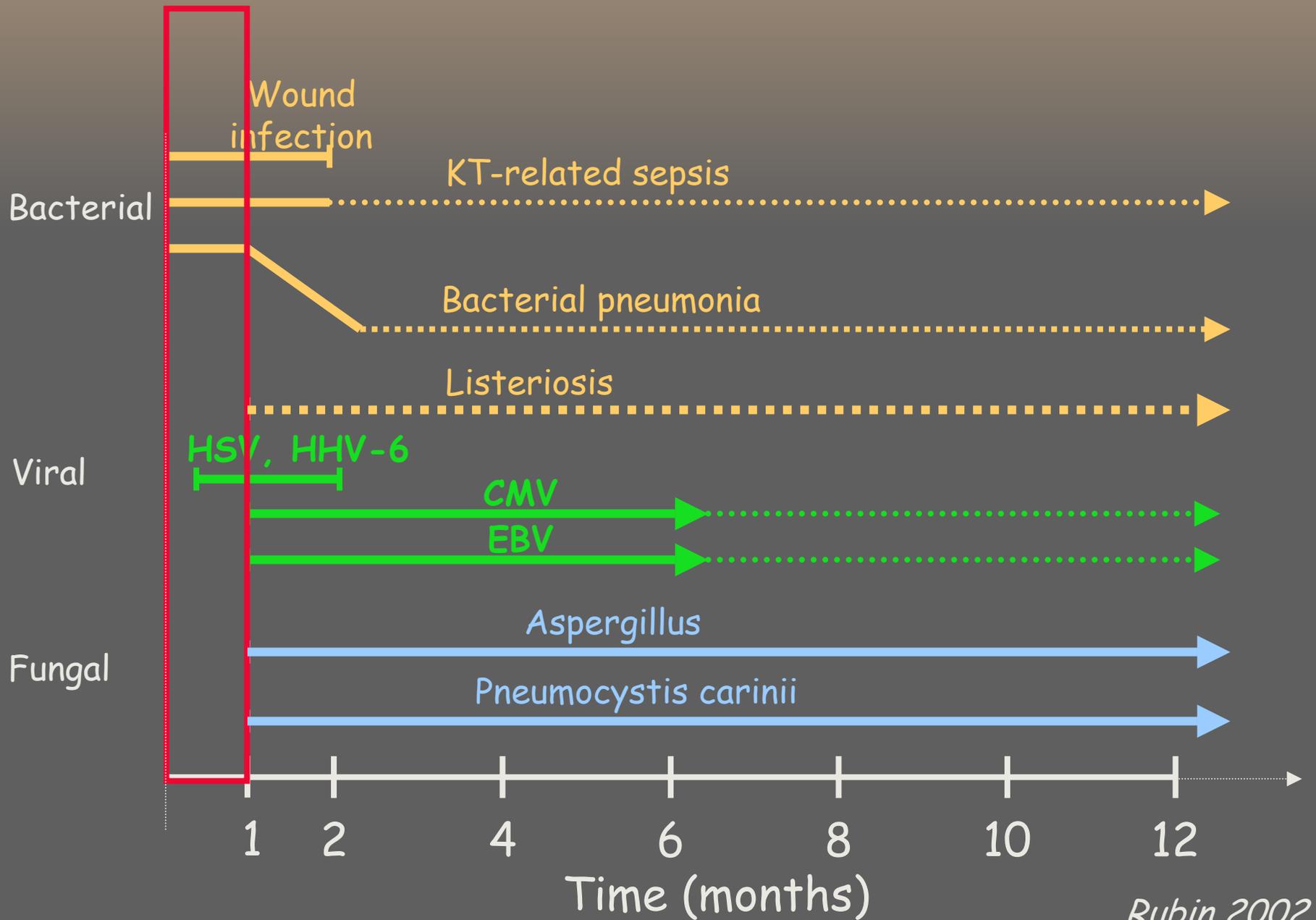
- Immunosuppression importante
- Fonction pulmonaire et clearance muqueuse profondément altérées

→ Infection est la cause la plus fréquente de décès chez patients avec BOS



Infections (%) selon type d'organismes après LTX

Organismes	Total des infections (%)
Bactéries	43-63
Virus	23-31
Mycoses	10-14
Autres (Mycobactéries, <i>P. carinii</i> , <i>Nocardia</i>)	4-10



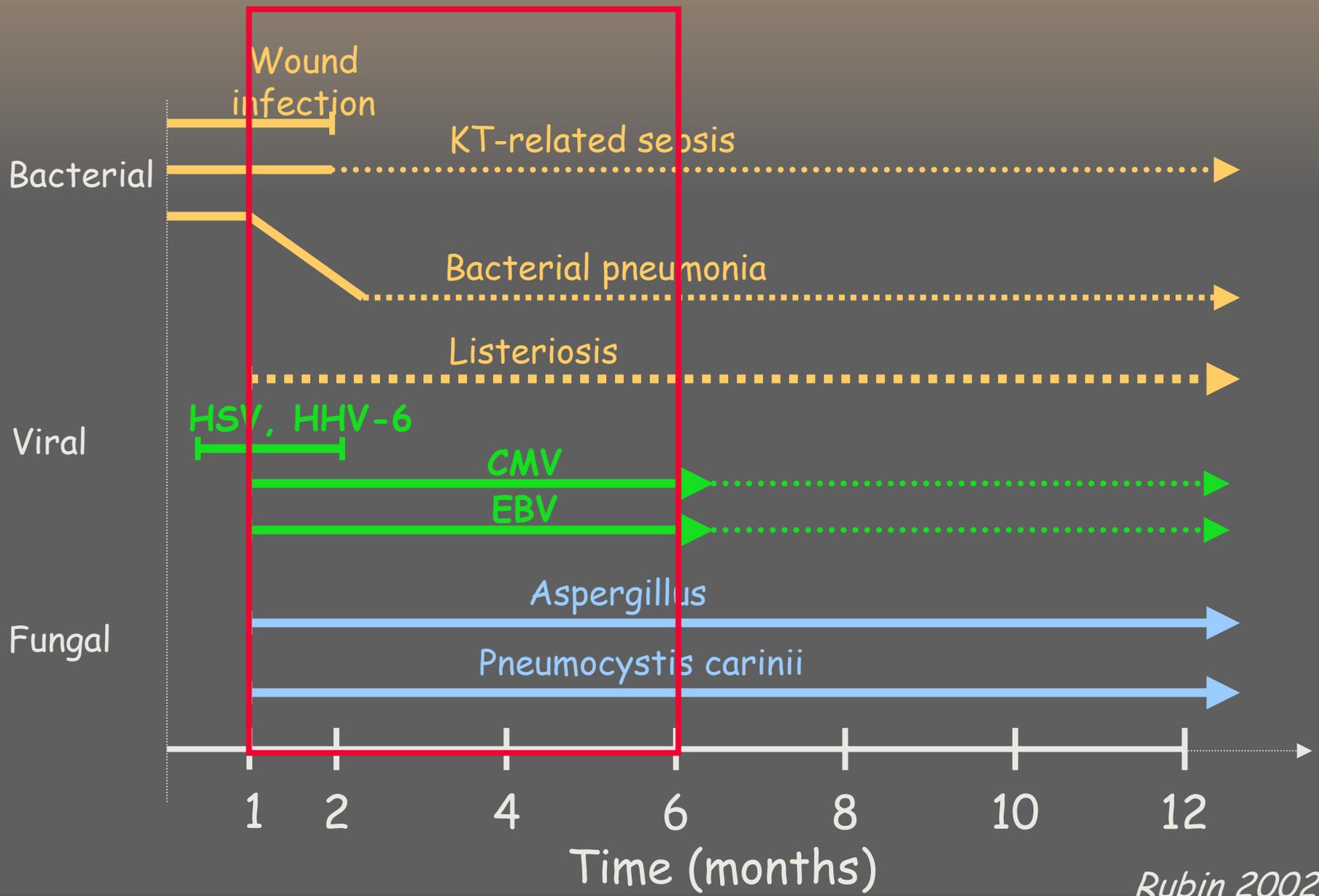
LTX: 1^{er} mois après TX

4 principales catégories d'infections

- ⇒ Poursuite des infections pre-TX
- ⇒ Infections transmises par le greffon
- ⇒ Infections liées à la chirurgie/ iatrogènes dans le post-op immédiat
- ⇒ Réactivation précoce des virus (HSV, HHV-6,...)

LTX: 1^{er} mois après TX

- ⇒ Infections essentiellement bactériennes
- ⇒ Réactivation de virus du groupe herpes
- ⇒ Pas d'infections opportunistes
- ⇒ Seule exception: infections fongiques



LTX: 1-6 mois post-TX

❖ Immunosuppression → Infections qui ne se développent pas chez l'hôte normal

2 classes d'infections

- ⇒ Infections dues à des virus immunomodulateurs: CMV, HHV-6, EBV
- ⇒ Infections opportunistiques < *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus spp*, *Nocardia asteroides*, *Listeria*.

Prophylaxie par triméthoprim-sulfaméthoxazole:

↓ incidence de *PC*, *Listeria*, *Nocardia*, *Toxoplasma*

LTX: > 6 mois après TX

Patients peuvent être classés en 2 catégories en terme de risque d'infection

1. **Fonction du greffon excellente et immunosuppression minimale** →

↓ immunosuppression

→ Infections majeures:

- Infections acquises dans la communauté
- Principalement respiratoires

→ Infections opportunistes: inhabituelles sauf si exposition intense (infections fongiques)

LTX: > 6 mois après TX

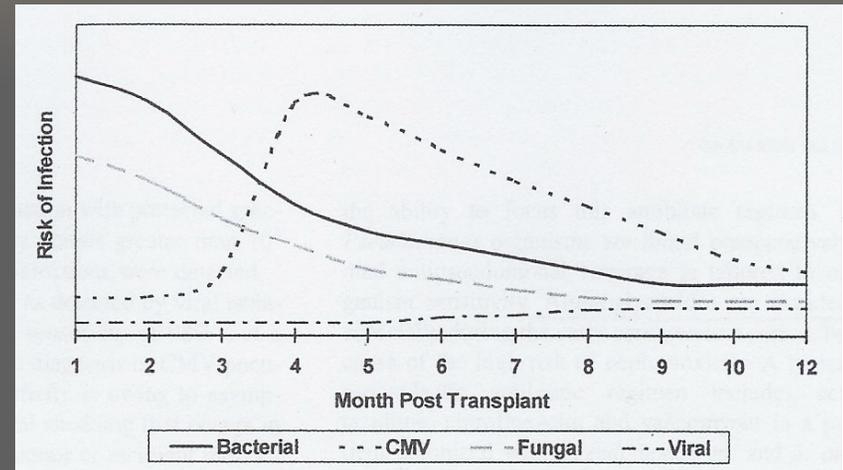
2. Patients avec

- Rejets aigus ou chroniques
- Infections avec virus immunomodulateurs (HBV, HCV, CMV, EBV or papillomavirus)

⇒ Haut risque d'infections opportunistes, notamment fongiques (*C. neoformans*, *Aspergillus spp*, zygomycetes, *Candida spp.* et *P. carinii*)

Pneumonies bactériennes

- ⇒ Complication la plus fréquente après TX:
 - 35-66% (1.5-10 x autres SOT)
 - Surtout les 4 premiers mois
- ⇒ Rôle l'antibiothérapie prophylactique
- ⇒ La plupart pdt période intermédiaire ou tardive: incidence cumulée 70%
- ⇒ Reste élevé après 1 an: 30-40%



⇒ Etiologie:

- $\frac{3}{4}$ *Pseudomonas sp* et Entérobactéries
- $\frac{1}{4}$ causées par *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*

Facteurs prédisposant aux pneumonies bactériennes chez (H-)LTX

- ⇒ Accumulation des sécrétions bronchiques
 - Douleurs post-op, atélectasie
 - Altération de la toux < dénervation du poumon
 - Altération de la clearance muco-ciliaire, interruption du drainage lymphatique
 - Rétrécissement de la lumière bronchique au niveau de l'anastomose
 - Faiblesse musculaire < état général altéré avant TX
- ⇒ < ischémie diffuse de la muqueuse bronchique (anastomose), inflammation du parenchyme pulmonaire
- ⇒ Exposition constante vers le milieu extérieur

Rôle du greffon pulmonaire

- ⇒ Présence de germe dans quasi tous les greffons pulmonaires
 - ⇒ Bactéries isolées chez 40% des receveurs
 - ⇒ 20% développent une pneumonie causée par ces germes
-
- Importance des données microbiologiques du greffon
 - Antibiothérapie large spectre adaptée aux prélèvements du donneur → réduction de l'incidence des pneumonies précoces < 10%

Colonisation pré-TX

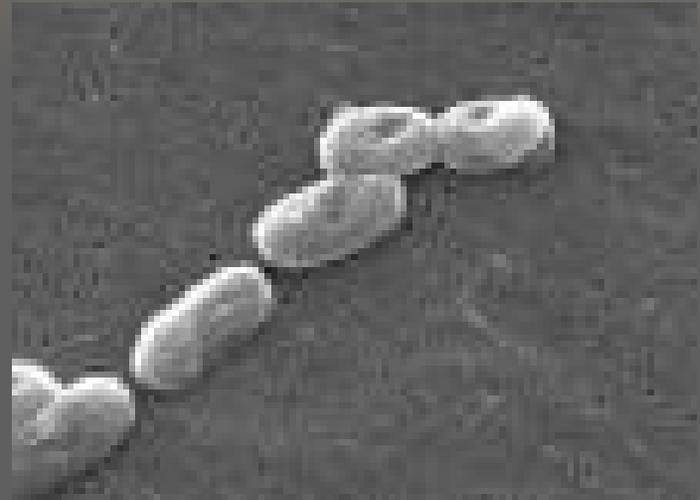
- ⇒ Constante chez muco et patients avec bronchiectasies
- ⇒ Colonisation par *P. aeruginosa*, Staph doré, *B. cepacia*,... avant TX
- ⇒ Importance d'une prophylaxie adaptée
- ⇒ Pas de consensus de traitement. Schémas et durées de traitement selon centres
- ⇒ Incidence d'infections post-TX: non augmentée

Patients mucoviscidosiques

- ⇒ Persistenceence de *P. aeruginosa* après TX:
similarité des souches avant et après TX
 - Réservoir bactérien dans les sinus paranasaux et trachée
 - Rôle de la chirurgie des sinus chez muco
(Holzmann Transplantation 2004; 77:134-6)
- ⇒ Impact des souches pan-résistantes
 - *P. aeruginosa* et *Burkholderia cepacia*
 - CI à transplantation ?

Burkholderia cepacia et LTX

- ⇒ Pathogène des plantes (cepia=oignons)
- ⇒ Plusieurs génomovars (9)
 - I *B. cepacia*
 - II *B. multivorans*
 - III *B. cenocepacia* (III-A, B et C)
 - IV *B. stabilis*
 - V *B. vietnamiensis*
 - VI et VII (ambifaria)
 - Indeterminés (VIII et IX)



B. cepacia et LTX

- ⇒ Prévalence variable de colonisation pré-Tx:
 - 13% Canada, 2.2-8.2% USA et Europe
- ⇒ Prévalence différente selon génomovars (III: 50%, II: 30%)
- ⇒ Transmission des souches entre patients (différente selon génomovars)
- ⇒ Résistance intrinsèque à de nombreux antibiotiques
- ⇒ Acquisition de *B. cepacia* chez pts muco:
 - Evolution stable
 - Dégradation progressive
 - Dégradation rapide (génomovar III)

B. cepacia et évolution après LTX

Table 1. Reported 1-Year Survival in CF Patients With *B. cepacia* Colonization Undergoing Lung Transplantation

Reference	Year	Country	No. of CF Patients	No. of Patients With Pretransplant <i>B. cepacia</i> Colonization	1-Year Survival in Patients With <i>B. cepacia</i> % (No.)	Comments
56	2001	United Kingdom	84	11	45 (5/11)	Four of 4 patients with genomovar III infection died
54	2001	United States	121	21	76 (16/21)	All 5 isolates were of genomovar III type
47	2001	Canada	53	28	46 (13/28)	Nine of 15 deaths in the <i>B. cepacia</i> group occurred within 3 months after transplantation
58	1998	United Kingdom	82	10	80 (8/10)	Both deaths in less than 6 months
44	1997	United States	21	2	100 (0/2)	
46	1994	United States	27	5	80 (4/5)	
45	1994	United Kingdom	87	14	79 (11/14)	None of the patients had posttransplant <i>B. cepacia</i> colonization
42	1993	Canada	22	15	56 (8/15)	Five of 7 died as a direct result of <i>B. cepacia</i> infection
59	1992	Canada	17	6	33 (2/6)	All 4 deaths caused by <i>B. cepacia</i> infection

Management of *B. cepacia* infection

- ⇒ Prévention par traitement prophylactique agressif
- ⇒ Traitement par combinaisons d'antibiotiques (> 2 Abios)
- ⇒ *B. cepacia* pan-R
 - Pas nécessairement de corrélation entre résistance *in vitro* et *in vivo*
 - Survie: pas de corrélation claire
- ⇒ Genomovar III: associé à moindre survie dans plusieurs petites séries

Rôle du poumon natif si SLTX

- ⇒ Infections latentes dans le poumon natif
 - *Aspergillus, Cryptocoque, Pneumocystis, TBC...*
- ⇒ Importance de l'examen ana-path et culture du poumon retiré
- ⇒ Aspergillose du poumon natif:
 - Aspergillome: CI à transplantation
 - Aspergillose invasive

Infections fongiques chez SOT

	Reins	Intestin grêle	Foie	Coeur	(Coeur)- Poumons
Infections invasives	4-20	33-55	7.2-42	4.2-20	14-35
Organismes					
Candida	18-63%	66-100%	18-100%	0.03-26%	4-15%
Aspergillus	2-26%	11-33%	1.5-23%	70-74	20-60%
Cryptococcosis	0.5-47	NR	1-3	0.03	3.5-26
Pneumocystis	5-10	NR	<5	1-3	2-10
Mortalité					
Candida spp.	23-71	0-5	10.5-59	--	27
Aspergillus spp.	20-100	0-100	50-100	32-64	21-100

Facteurs de risque d'infections fungiques

Importance
de l'inoculum

Etat global
d'immunosuppression



Altération du parenchyme
pulmonaire ou bronchique

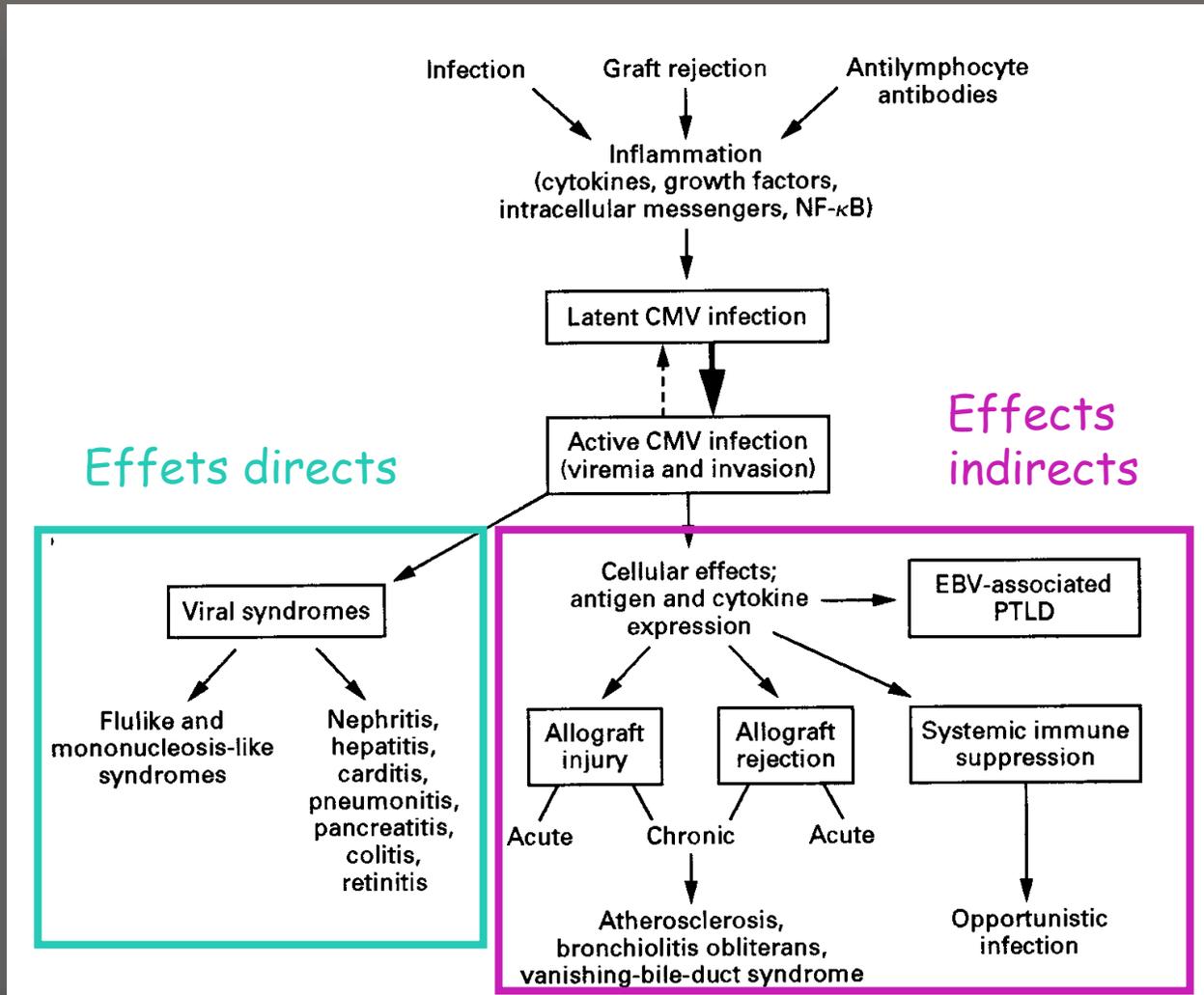
Impact de l'état global d'immunosuppression

Infections opportunistiques arrivent

⇒ Dans > 90% chez pts avec infection virale (CMV).

⇒ 10% liés à contamination excessive par environnement

Role de l'infection à CMV



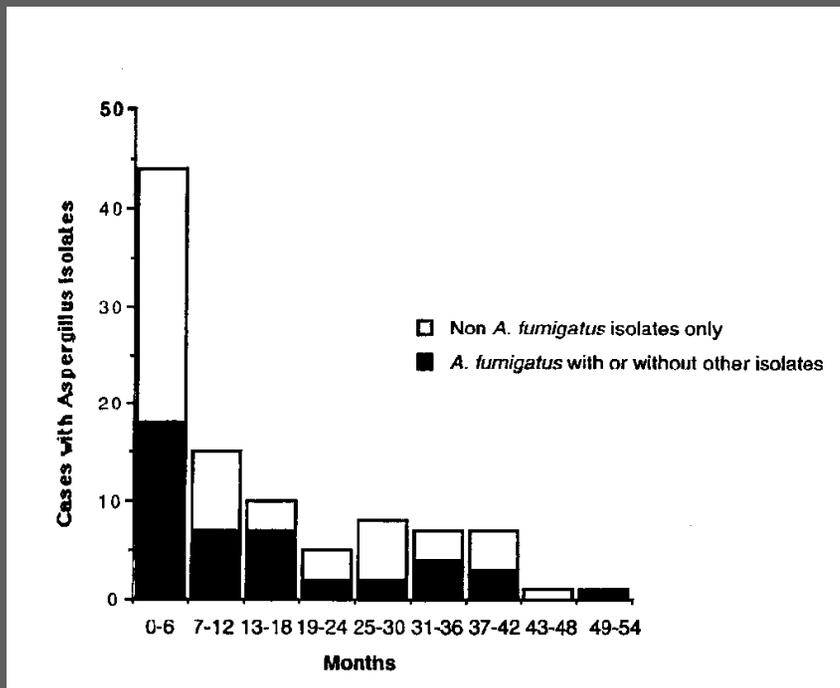
Infections fongiques après (H)-LTX

- ⇒ Haut risque de colonisation
 - Poumons = seuls greffons en contact constant avec milieu extérieur
 - Patients mucos: hauts taux de colonisation par *Aspergillus*
 - Persistance du poumon natif si LTX et possibilité d'infection fongique de ce poumon
- ⇒ Altération des défenses locales du poumon
- ⇒ Immunosuppression globale importante
 - Rejets aigus et chroniques fréquents
 - Risques plus élevés d'infections à CMV

Spectre des infections aspergillaires chez (H)-LTX

- ⇒ Colonisation
- ⇒ Infection de l'anastomose bronchique
- ⇒ Trachéobronchite (sans atteinte parenchymateuse)
- ⇒ Infection pulmonaire invasive

Colonisation des voies respiratoires par *Aspergillus*

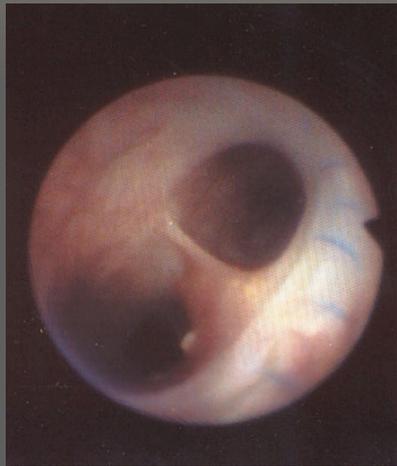


- ⇒ Jusqu'à 63% dans certaines séries (moyenne 20%)
- ⇒ Rôle de colonisation pré-TX: contesté

Infections fongiques de l'anastomose bronchique

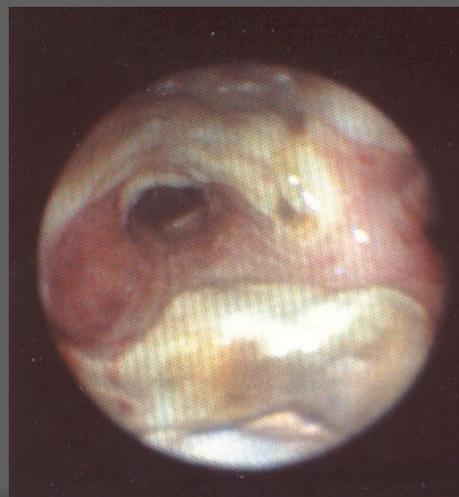
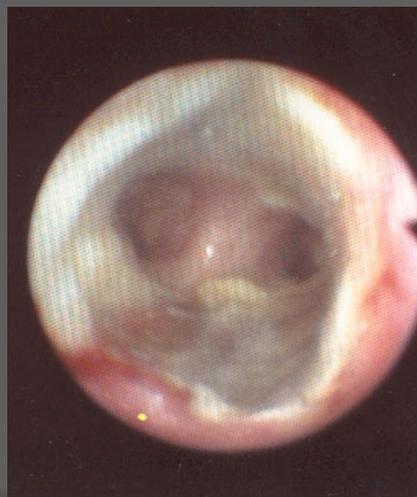
- ⇒ Problèmes d'anastomose bronchiques: problème mécanique le plus fréquent chez LTX
- ⇒ Circulation bronchique (= source principale de vascularisation des bronches principales) sacrifiée pendant le procédure de TX → ischémie et dépôts nécrotiques
 - Sténose et tissus de granulation sur ischémie
- ⇒ Environnement fertile pour la prolifération des organismes fongiques saprophytes (*Aspergillus*, *Candida*, ...)

Anastomose bronchique

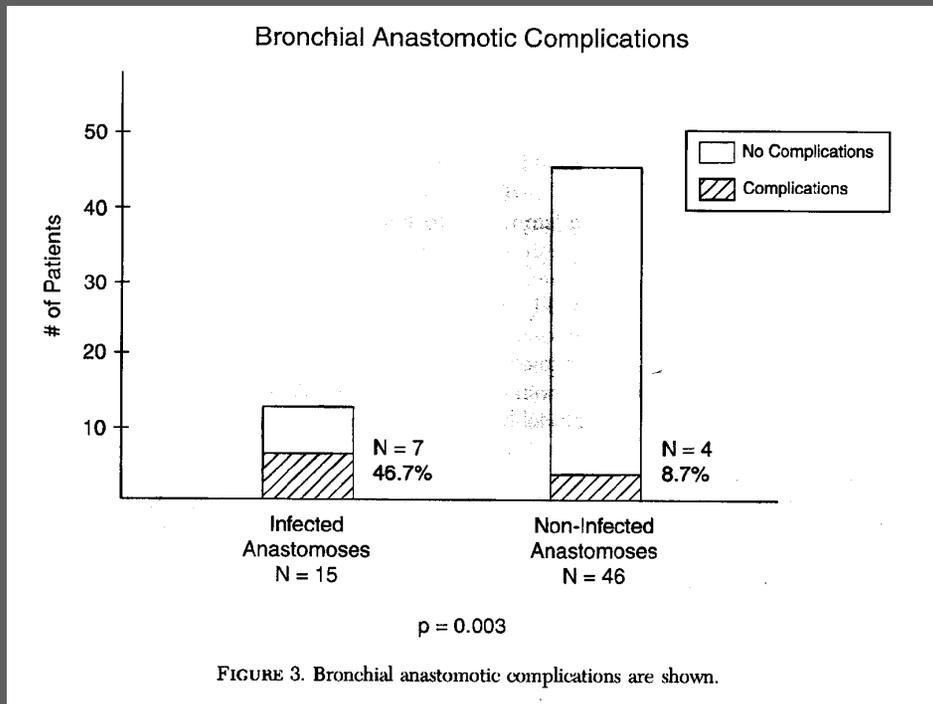


HLTX

LTX



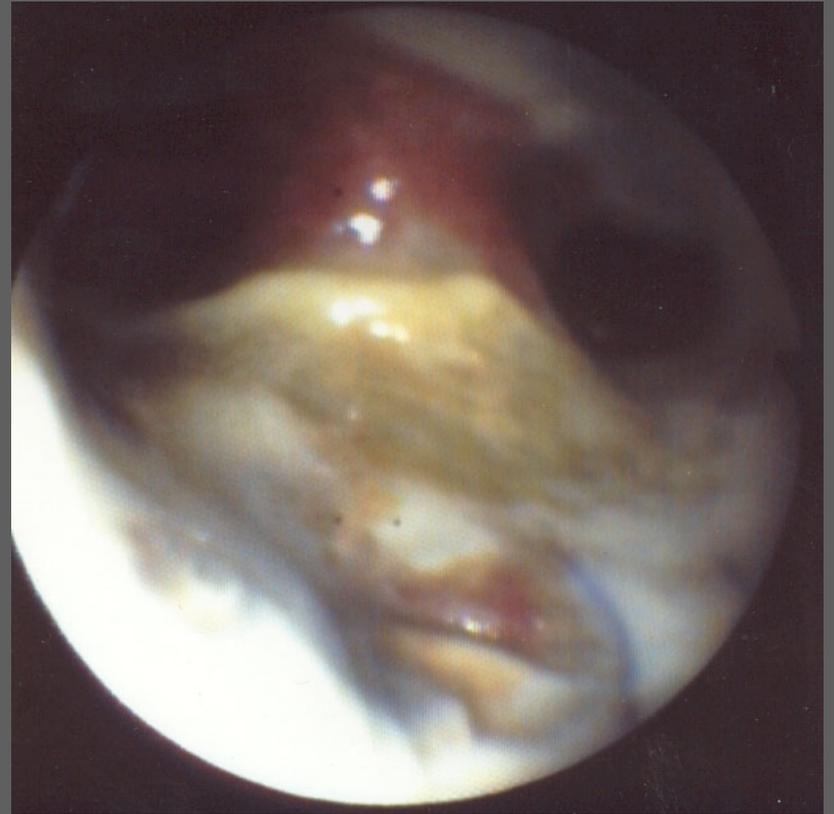
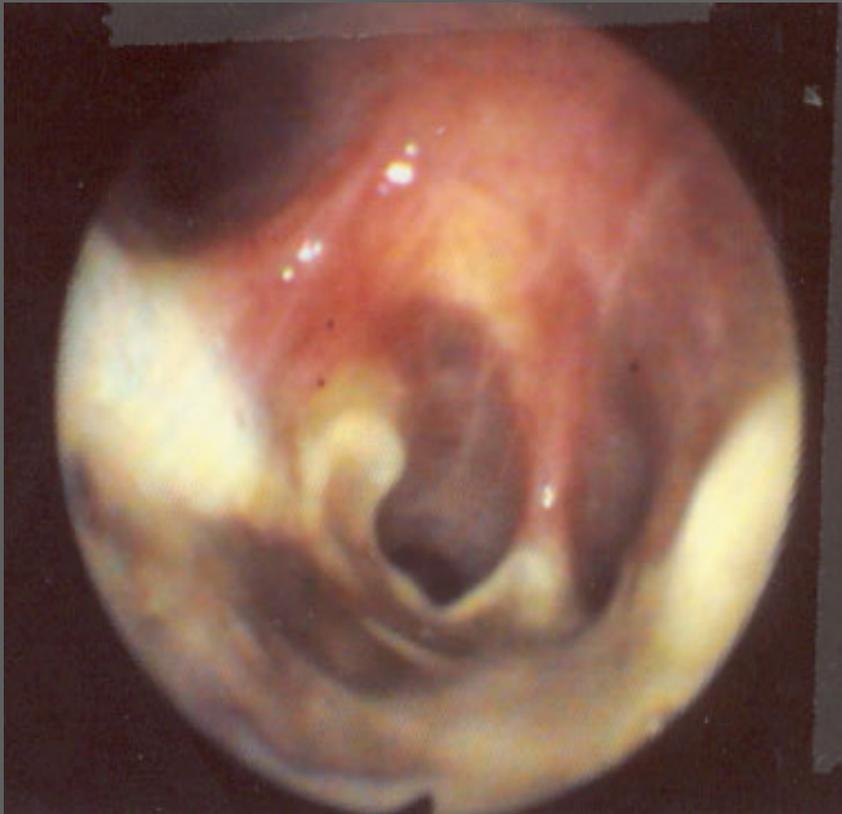
Conséquences de l'infection de l'anastomose bronchique



- ⇒ Erosion progressive et rupture vasculaire et bronchique → hémorragie massive
- ⇒ Complications bronchiques ultérieures : bronchomalacie et sténoses bronchiques

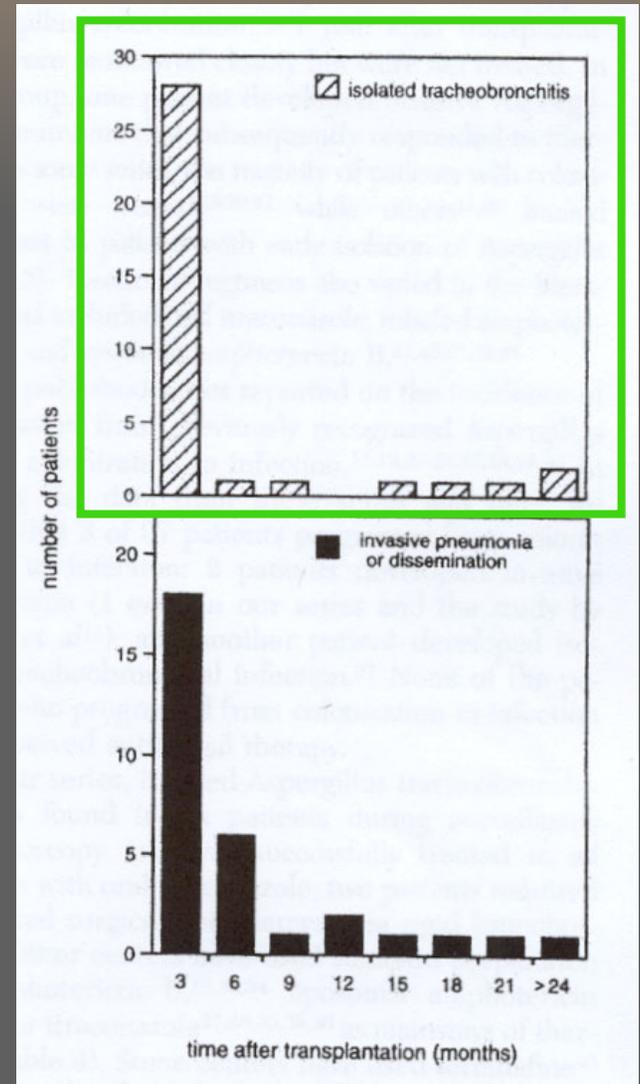
8-19 fois plus fréquent si infection/colonisation fongique (slt si précoce!)

Hémorragie massive due à l'infection aspergillaire de l'anastomose bronchique



Trachéobronchite aspergillaire isolée

- ⇒ ~ 5% des LTX
- ⇒ Toujours dans poumon transplanté (pas le poumon naif)
- ⇒ Surtout la première année



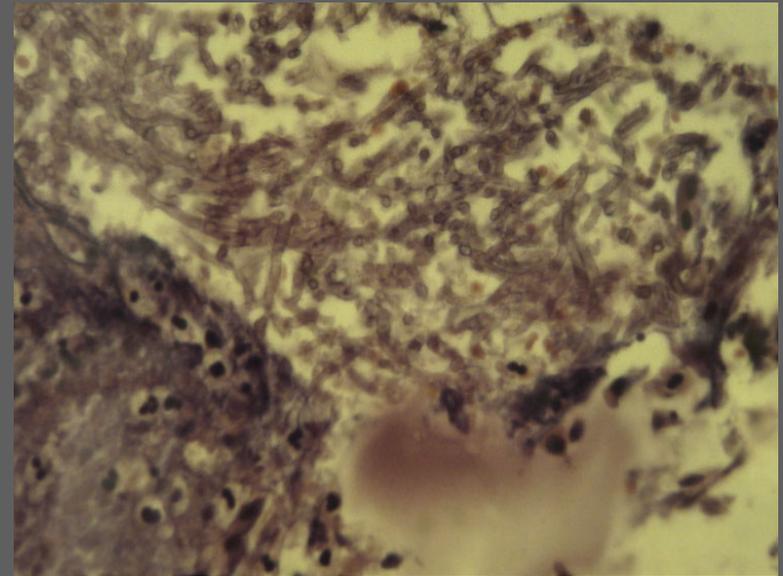
Trachéobronchite aspergillaire isolée

➔ Présentation clinique:

- Fréquemment asymptomatique et diagnostiqué pendant fibroscopie de surveillance
- Fièvre et toux
- Wheezing lié à sténose
- Hémoptyses massives

➔ Aspect endoscopique:

- Bronchite modérée
- Ulcérations endobronchiques avec ou sans pseudomembranes,
- Sténoses des voies respiratoires

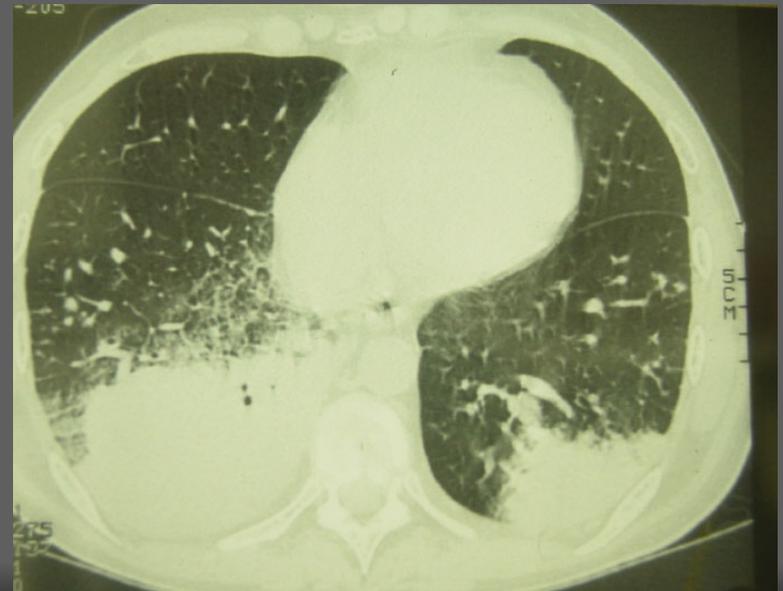
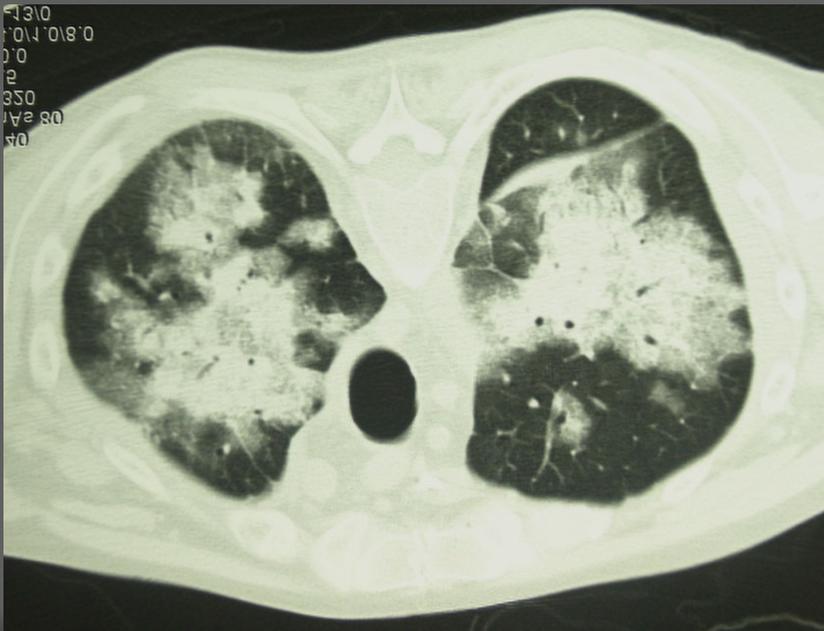
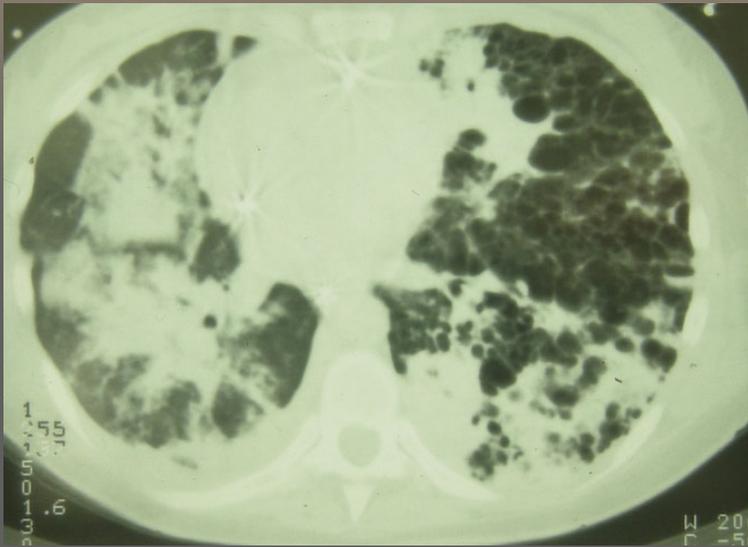


Pneumonies aspergillaires et infections disséminées

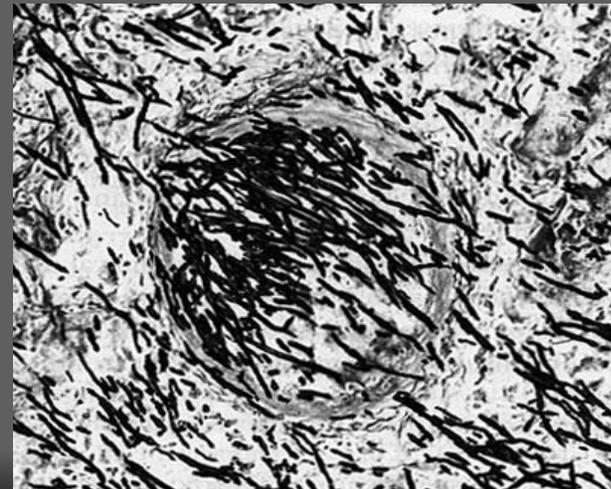
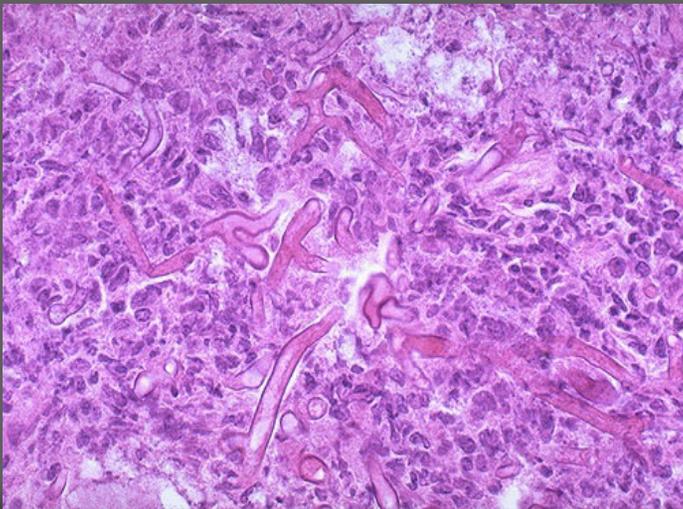
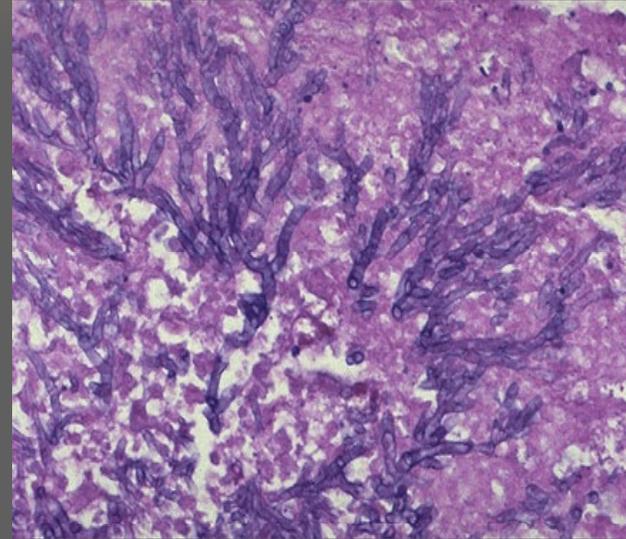
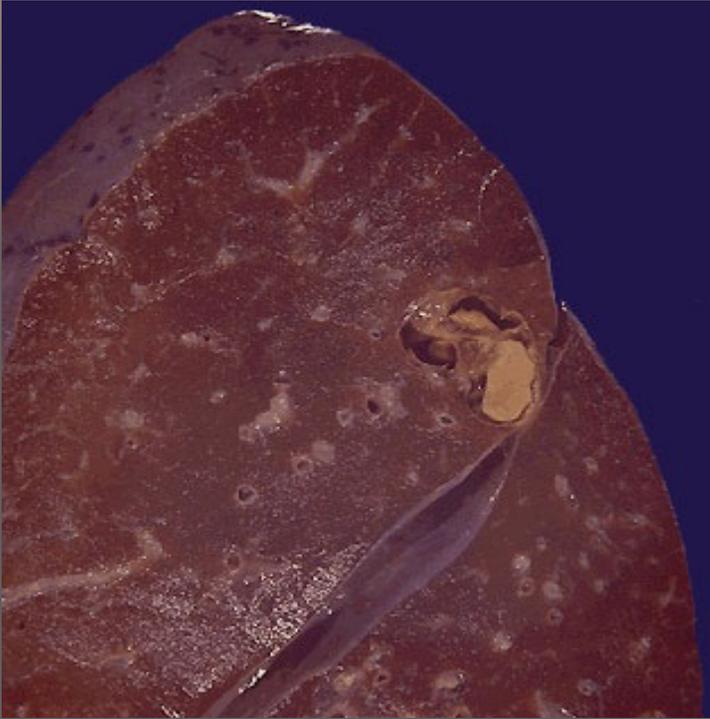
- ⇒ Majorité des cas: 1^{ère} année après TX
- ⇒ Jusqu'à plusieurs années (si rejet)
- ⇒ Présentation identique aux autres pts
- ⇒ Présentation radiologique
 - Multiple nodules avec cavitation (+ signe du halo)
 - Infiltrats diffus avec ou sans nodules
 - Plages segmentaires de consolidation

**Pneumonies aspergillaires:
infiltrats diffus**

**Consolidations
segmentaires**



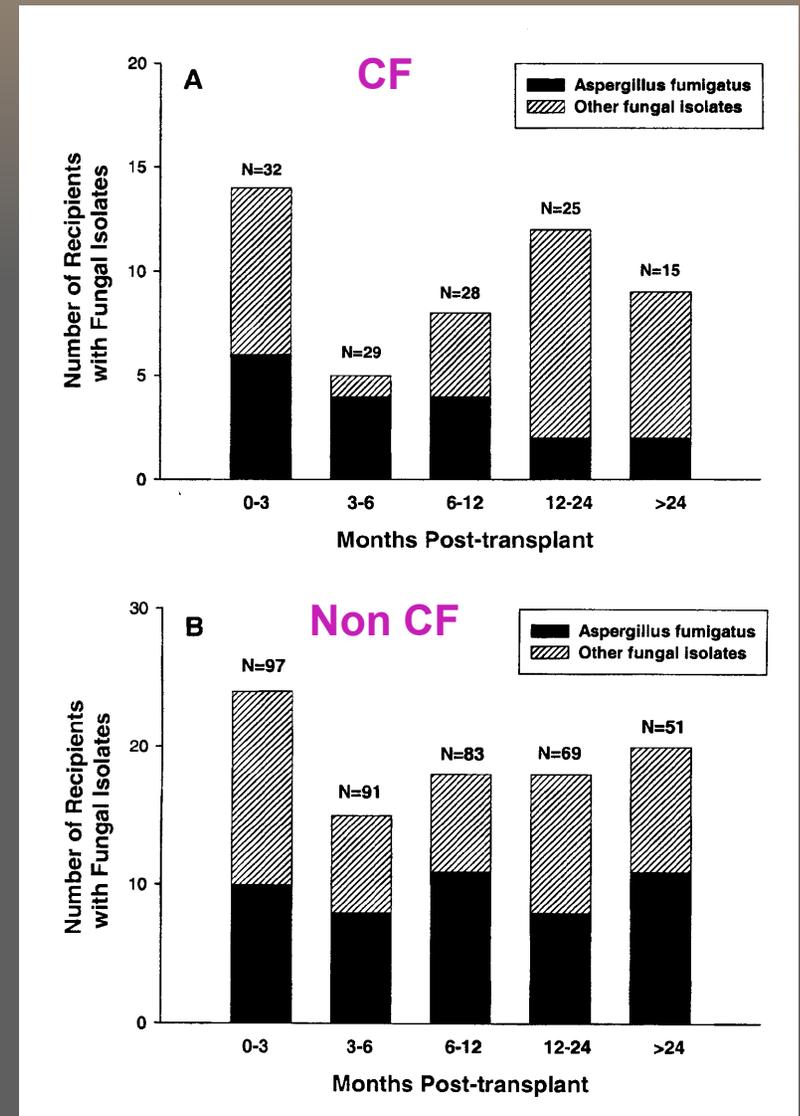
Aspergilloses invasives: histologie



Patients mucos

⇒ Incidence très élevée de colonisation avant Tx

⇒ Pas de risque plus élevé ni de colonisation ni d'infections invasives



Isolats fongiques respiratoires

Aspergilloses: évolution après SOT

- ⇒ Shift d'infections précoces (< 2 mois) à infections tardives (> 6 mois) et décours plus subaigu
- ⇒ Causes:
 - Amélioration des techniques chirurgicales
 - Meilleure prise en charge de l'immunosuppression → moins de défaillance d'organes
 - Meilleur contrôle de l'infection à CMV
 - Prophylaxie avec itraconazole et aérosol d'amphotéricine (LTX)

Aspergilloses: évolution après SOT

- ⇒ Diagnostic plus précoce
 - Haute suspicion
 - Meilleures méthodes diagnostiques
- ⇒ Traitements antifongiques: plus puissants, moins toxiques

Impacts des agents immunosuppresseurs sur les infections fongiques

⇒ Sirolimus (Rapamycine):

- *In vitro*: puissante activité anti-fongique (Cryptocoque, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*)
- Augmente activité antifongique de la caspofungine contre *Aspergillus*

⇒ MMF (Cellcept): inhibe la croissance de *P. carinii* en culture

- KTX: 0/1068 avec MMFont PCP vs 10/563 (1.8%) sans MMF (p=0.00006)



Embols cutanées à *Aspergillus* chez HLTX avec aspergillose pulmonaire traitée par caspofungine

Infections fongiques non *Candida* et non *Aspergillus*

- ⇒ Augmentation récente des infections fongiques à germes inhabituels
 - 37% des infections fongiques
 - 43% des décès ont mycoses inhabituelles
- ⇒ Mortalité plus élevée
- ⇒ Apparaissent plus tardivement après TX
 - 56% > 3 mois et 30% > 12 mois

Infections fongiques non *Candida* et non *Aspergillus*

- ⇒ Erasme: 10 patients: 6H, 4F, 38 ans (21-59 ans)
- ⇒ (2 < 2000, 8 ≥ 2000 dont 5 en 2003)
- ⇒ Délai après TX: médiane 27 mois (1-68 mois)
- ⇒ Types d'infection
 - Cutanées ou sous-cutanées: 4
 - Cryptococcose primitive 1
 - Nodules/abcès sous-cutanés 3 (*Alternaria* 2, dermatophytes 1)
 - Infections pulmonaires: 3 (*Crypto* 1, *mucor* 1, *Mucor* + *Acrophialophora* + *Aspergillus* 1)
 - Infection gastrique: 1 (*Mucor*)
 - Infection disséminée à *P. boydii*: 1

Cryptococcose après TX

- ⇒ Infection < inhalation de spores (terre, matières végétale et excréments d'oiseaux)
- ⇒ <5% des infections fongiques
- ⇒ Réactivation d'une infection latente ou primo-infection
- ⇒ 178 cas décrits après TX (3 chez LTX)
- ⇒ > 6 mois après TX (médiane 1.6 ans)
- ⇒ Présentations cliniques
 - Pneumonie (infection primaire)
 - Méningite subaiguë
 - Atteintes cutanées



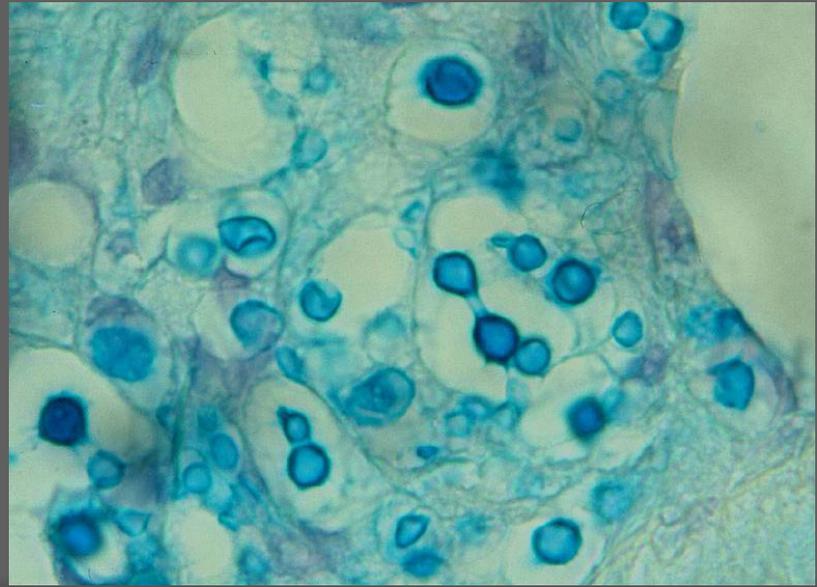
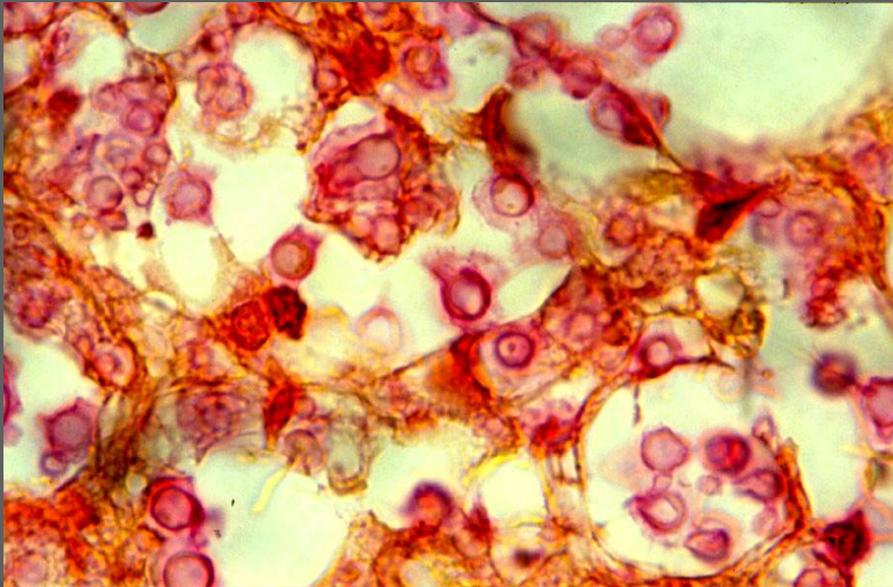
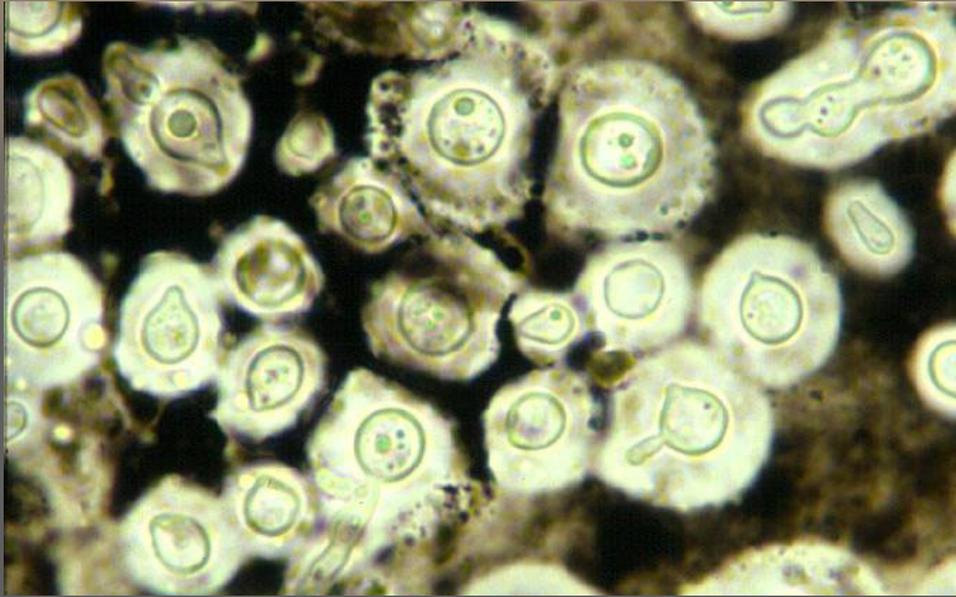
Cryptococcose après TX

- ⇒ Inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus et cyclosporine)
 - Effect anti-fongique contre Cryptocoque à 37°C
 - Tacrolimus: bonne pénétration dans SNC
- ⇒ Cryptocoque: moins d'infections du SNC et plus d'infections cutanées
 - LiTX: 67% des pts sous tacrolimus ont infections cutanées ou osteo-articulaires

Infection à Cryptocoque chez HLTX



H 45 ans, 67 mois après HLTX
Sous cyclosporine, imuran, médrol
Colombophile (clandestin)

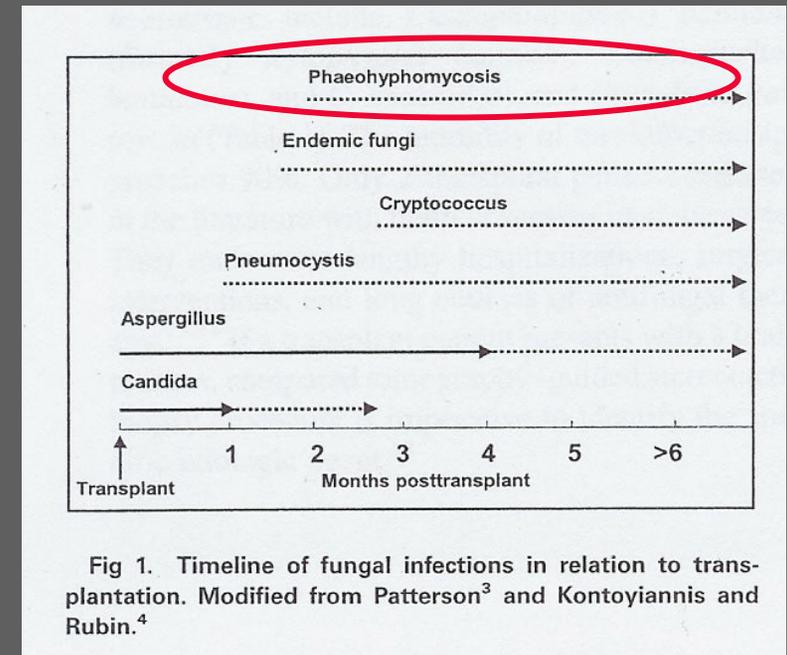


Phaeohyphomycoses

- ⇒ Infections causées par éléments mycéliens septés à parois foncées (dermatiaceous), indépendamment de la classification taxonomique de l'agent étiologique
- ⇒ Augmentation du nombre de cas reportés et du nombre d'espèces mycotiques
- ⇒ Morbidité et mortalité élevées
- ⇒ Cases reports et petites séries

Phaeohyphomycoses

- ⇒ Inoculation par trauma ou inhalation
- ⇒ Délai (médiane): 22 mois (2mois-9 ans)
- ⇒ Manifestations cliniques variées
 - Lésions cutanées et sous-cutanées
 - Lésions SNC
 - Infections disséminées



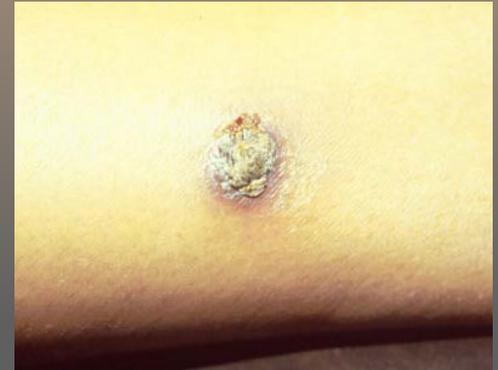
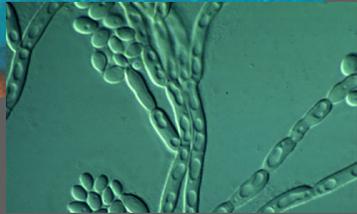
Infections sous-cutanées

- ⇒ Site le plus fréquent chez SOT (79% chez LiTX et HTX) Singh CID 1997
- ⇒ Extrémités d'un membre: doigt, main, genou ou coude
- ⇒ Papules, pustules, nodules ou ulcères
- ⇒ Traumatisme mineur lors jardinage
- ⇒ Pas de symptômes pendant des mois-années jusqu'à immunosuppression → latent dans le derme jusqu'à immunosuppression
- ⇒ Mortalité faible 7%





Wangiella



Exophiala



Alternaria



Kyste sous-cutané

Infection à *Scedosporium* chez SOT

- ⇒ Mycose pan-R
- ⇒ 23 pts après SOT.
- ⇒ LTX: plus fréquent
- ⇒ Délai: 4 mois après TX
- ⇒ Tableaux cliniques:
 - Infection disséminée (8)
 - Infection pulmonaire (5)
 - Lésions cutanées (3)
 - Abscès cérébral (3)
 - Endophtalmite (1), méningite (1), anévrisme mycotique (1), sinusite (1)



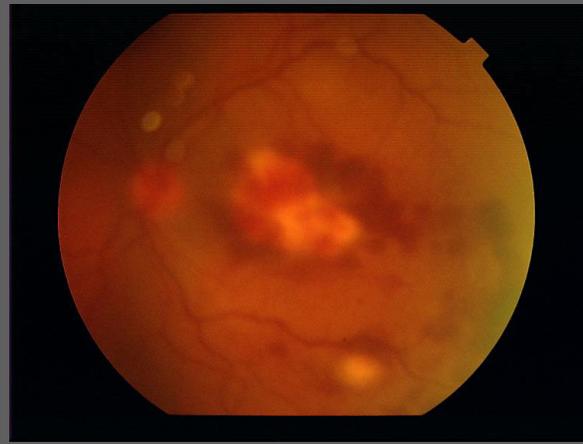
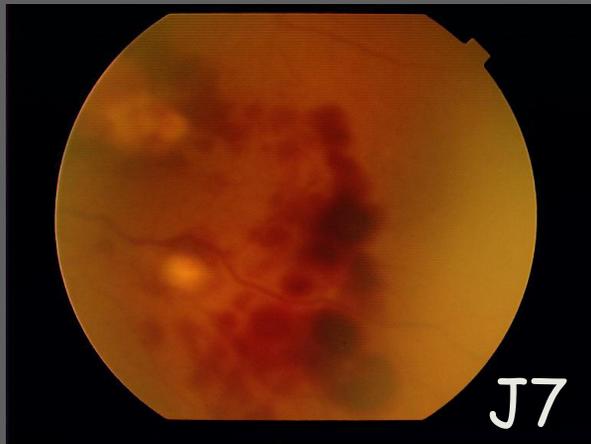
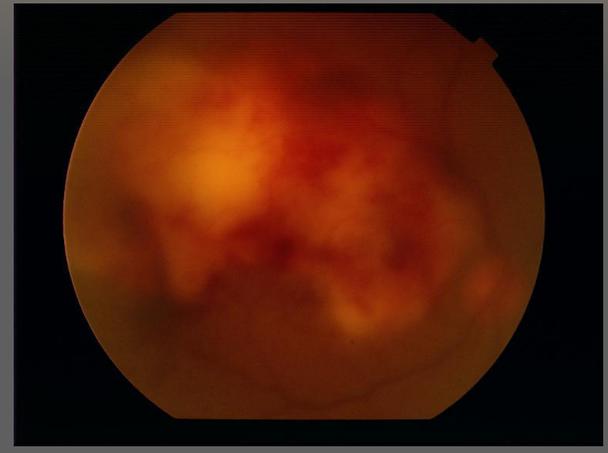
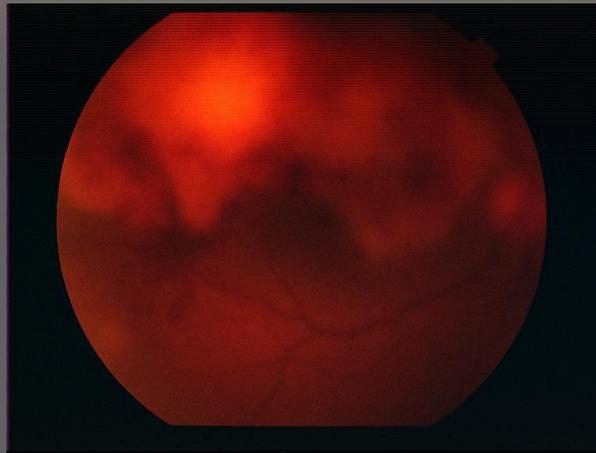
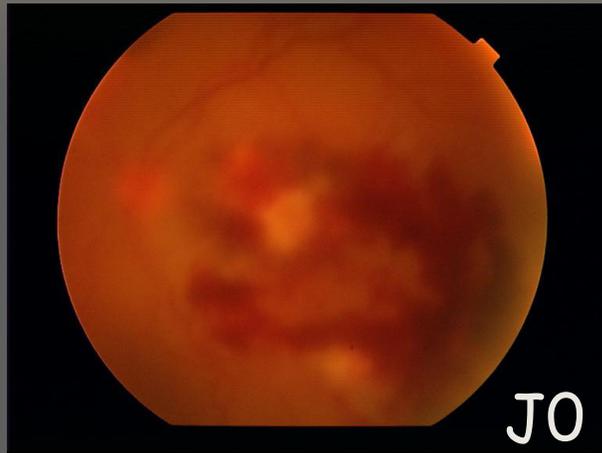
Infection à *Scedosporium* chez SOT

- ⇒ Infection intravasculaire 30%, Infection SNC 48%
- ⇒ Mortalité:
 - 8/8 (100%) infection disséminée
 - 10/11 (90%): infection SNC (1 abcès: vorico + chirurgie)
- ⇒ Résistant à l'amphotéricine B, sensible au voriconazole
- ⇒ Importance prophylaxie? (voriconazole?)

Infection disséminée à *P. boydii*

- ⇒ F 27 ans, mucoviscidose
- ⇒ Colonisation bronchique pré-TX par *P. boydii*
- ⇒ DLTX
- ⇒ Persistance de la colonisation post-TX malgré itraconazole
- ⇒ 1 mois post TX: endophtalmite bilatérale + nodules sous-cutanés

Endophtalmite bilatérale à *P. boydii*



Traitement: voriconazole po + injections intra-oculaires de miconazole

Infection disséminée à *P. boydii*

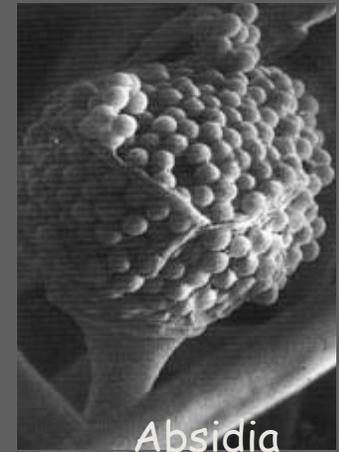
- ⇒ Voriconazole 6 mois
- ⇒ 48 heures après arrêt voriconazole:

Ventriculite à *P. boydii* avec hydrocéphalie

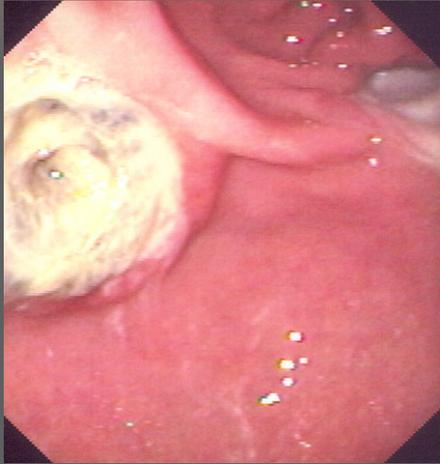
- ⇒ Décès < infection non contrôlée

Zygomycose après SOT

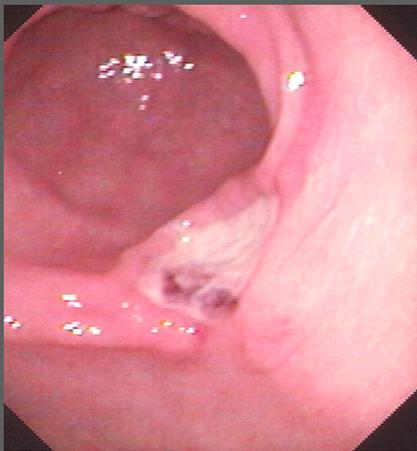
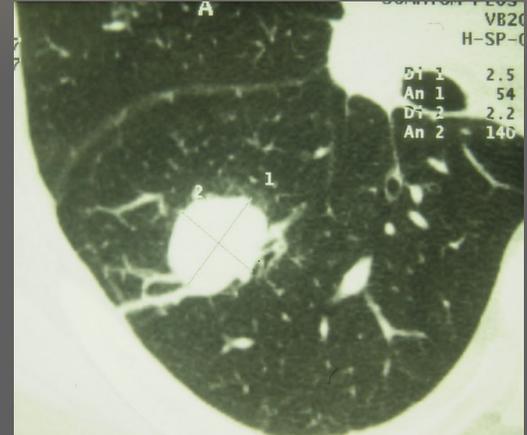
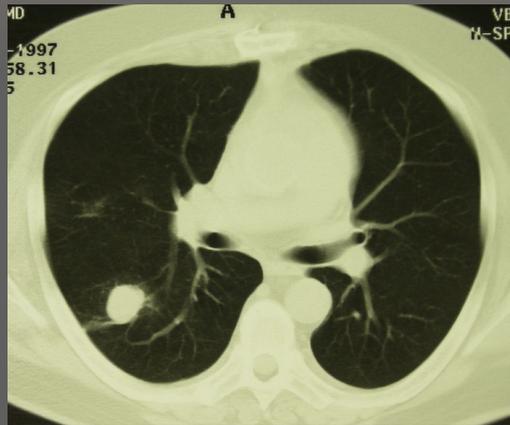
- ⇒ Les plus fréquents: *Absidia*, *Rhizomucor* et *Rhizopus*
- ⇒ Dans le sol, plantes et animaux en décomposition
- ⇒ Contamination par inhalation de spores
- ⇒ Présentation clinique
 - Infection rhinocérébrale
 - Primoinfection pulmonaire
 - Infections gastrointestinales
 - Infections cutanées



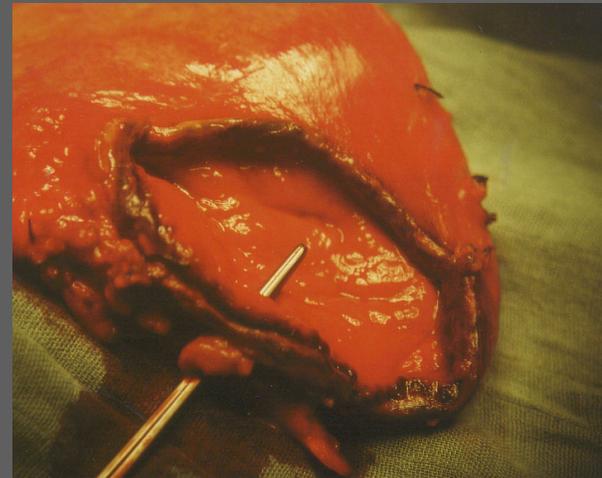
Zygomycose après SOT



Jour 23 après HTX

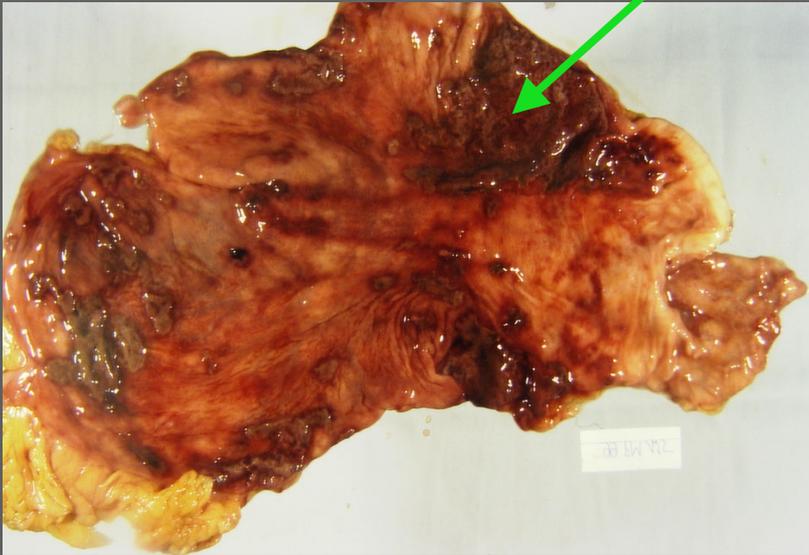


Jour 30



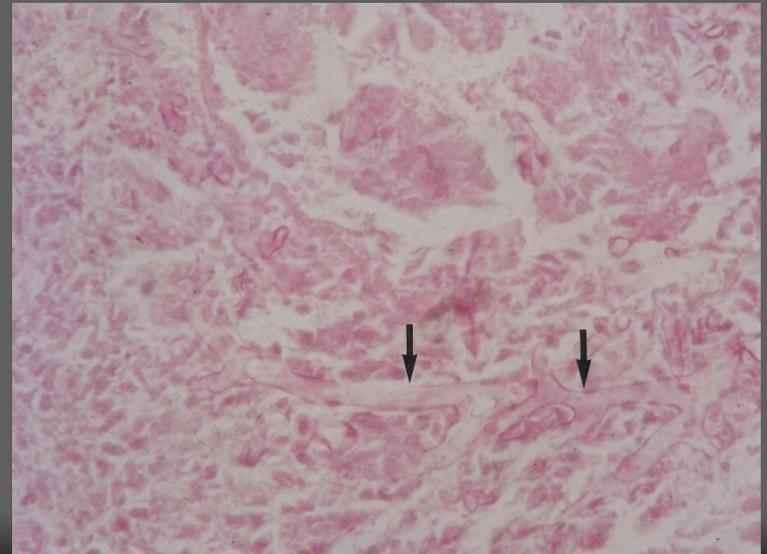
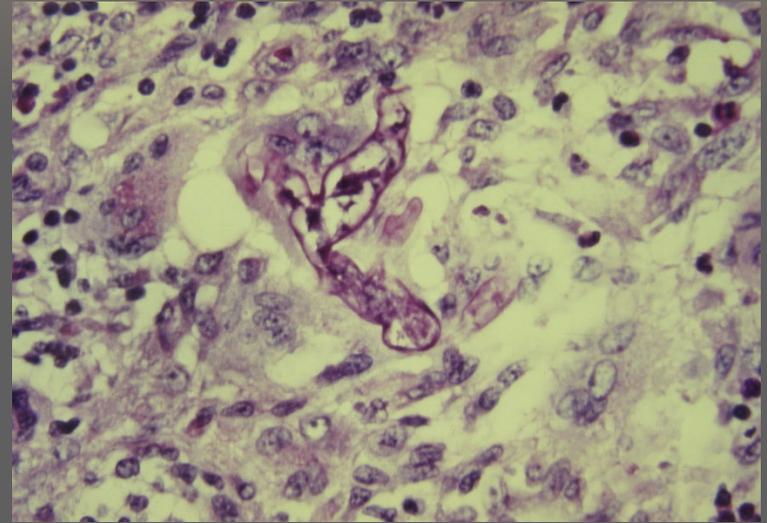
Jour 30

Zygomycose après SOT



Jour 35, HLTX, autopsie

Rhizopus microsporus
var. *rhizopodiformis*



Tuberculose

⇒ Etiologie

- Réactivation
- Infection occulte dans le poumon natif restant après greffe unipulmonaire
- Transmission par le greffon

⇒ Prévalence: 0.7-5% en Europe (8-100 x N)

⇒ Revue 1996 (*Singh et Paterson CID 1998*):

- 511 pts in SOT.
- Incidence la plus élevée chez LTx
- Délai médian: 3.5 mois
- 38% infection disséminée. 50% non pulmonaires
- Infection pulmonaire: cavitation peu fréquente

- ⇒ F 28 ans, HLTX pour HTAP primitive
- ⇒ J46: rejet aigu traité par 3 jours de solumedrol (1, 0.5, 0.5g)



J₄₆

- ⇒ J80: fièvre et consolidation pulmonaire des lobes inférieurs. BAL + pour BK. Traitement: INH, rifadine, pyrazinamide



J₈₀

⇒ J100: amélioration clinique et radiologique

⇒ J128: récurrence de fièvre et aggravation des infiltrats radiologiques.

Absence de rejet ou autre infection

⇒ J137: traitement par prednisolone 1mg/kg/j
Diagnostic: reconstitution immunologique

⇒ J156: amélioration clinique et radiologique



J₁₀₀



J₁₂₈

Colite à *C. difficile* chez LTX

- ⇒ Peu de données dans la littérature
- ⇒ Revue des infections à *C. difficile* (culture ± toxine) chez SOT hospitalisés à Erasme
 - Janvier 2000-décembre 2002
 - 21 SOT: 8 (H-)LTX, 7 LiTX, 4 KTX, 1 HTX, 1 Li-KTX
 - 6 pts avec mucoviscidose
 - 14 pdt hospitalisation, 7 admis pour diarrhée



Colite à *C. difficile* chez LTX

Présentation clinique

- ⇒ 16/21: diarrhée non compliquée (5 nécessitant hospitalisation)
- ⇒ 1/21: diarrhée récidivante (5 épisodes)
- ⇒ **4/21: manifestations sévères (USI):**
(mucoviscidoses 4)
 - Constipation + douleurs abdominales 3, diarrhée 1
 - Pancolite, perforation (1)
 - Traitement: métronidazole IV + vancomycine lavements + (IVIg chez 1)
 - 2/4 décès
 - Les 4 patients sont des pts avec mucoviscidose

Colite à *C. difficile* chez LTX

- ⇒ Infection peu fréquente après TX
- ⇒ Plus fréquente après (H-)LTX
- ⇒ Groupe à risque: mucoviscidose
 - Clinique non typique: constipation > diarrhée
 - Formes sévères: pancolite, perforation, sepsis
 - Mortalité élevée (2/8 pts)

Infections à Cytomegalovirus

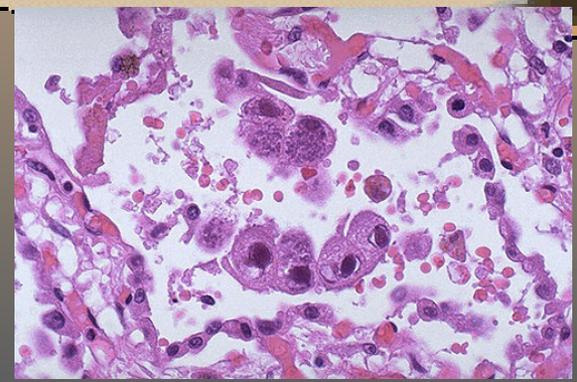
- ⇒ Infection virale la plus importante après TX
- ⇒ LTX:
 - Incidence la plus élevée d'infection et de maladie à CMV
 - Poumons: site de latence du CMV
 - Haute immunosuppression
- ⇒ Infections à CMV décalés à > 3 mois après TX
 < rôle de la prophylaxie
- ⇒ Importance des effets directs et indirects de l'infection

Evolution de l'épidémiologie des infections à CMV

- ⇒ Prophylaxie prolongée:
 - infections à CMV plus tardives
 - Emergence de souches résistantes
- ⇒ MMF (surtout si $>2\text{g/j}$): incidence plus élevée d'infection tissulaire, surtout d'atteinte digestive (mais pas d'infection asymptomatique)

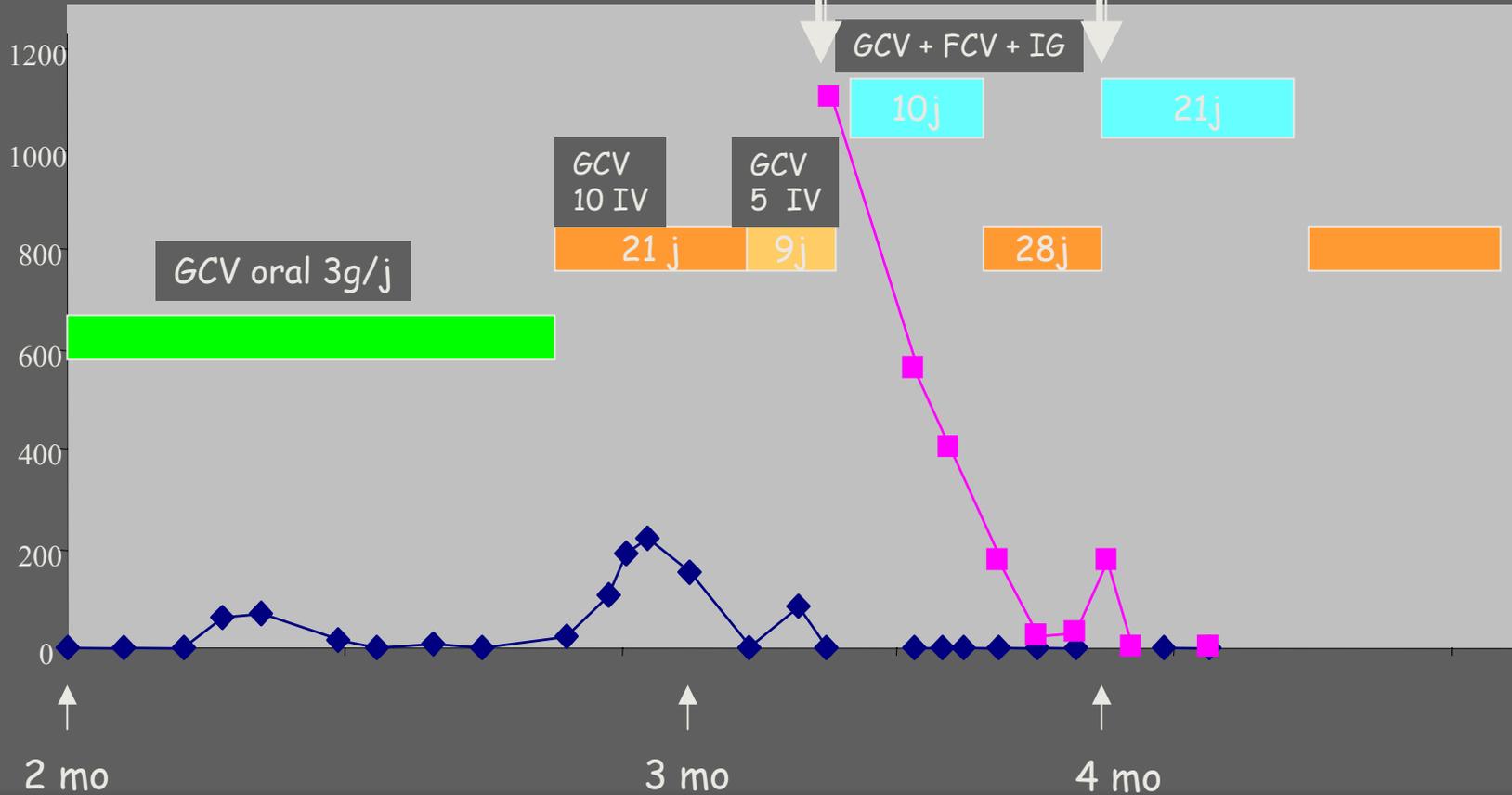
Résistance du CMV au ganciclovir

- ⇒ Emergence de résistance au GCV:
 - Patients SIDA
 - Résistance *in vitro* corrélée avec progression clinique sous GCV
- ⇒ Augmentation de la résistance chez SOT



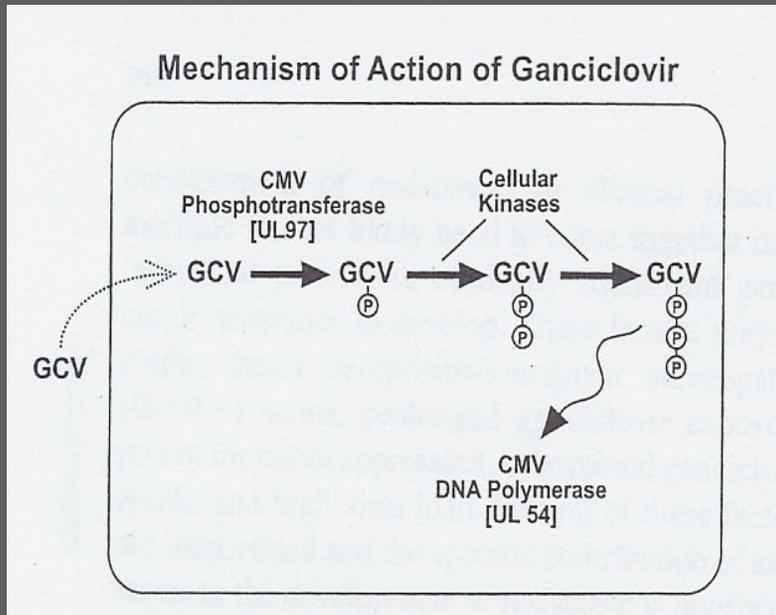
—◆— Antigénémie
—■— PCR quantitative

Nbre cell ou copies/ 10^5 cell



Résistance du CMV au ganciclovir

Aspects moléculaires



- ⇒ Analogue de la guanosine
- ⇒ Inhibe la DNA polymérase du CMV
- ⇒ Pour être active, doit être convertie dans sa forme triphosphorylée
- ⇒ Résistance au GCV:
 - Mutation UL97 (le plus fréquent)
 - Pas de R au foscavir et cidofovir
 - Mutation UL 54
 - Résistance plus élevée
 - R croisée cidofovir et foscarnet
- ⇒ Diagnostic de résistance par détection des mutations

Résistance du CMV au ganciclovir

Pathogénèse

- ⇒ Réplication virale prolongée en présence de GCV
- ⇒ Les souches résistantes ont même degré de pathogénicité
- ⇒ Echecs au GCV ne sont pas tous dûs à résistance mais facteurs de l'hôte

Résistance du CMV au ganciclovir

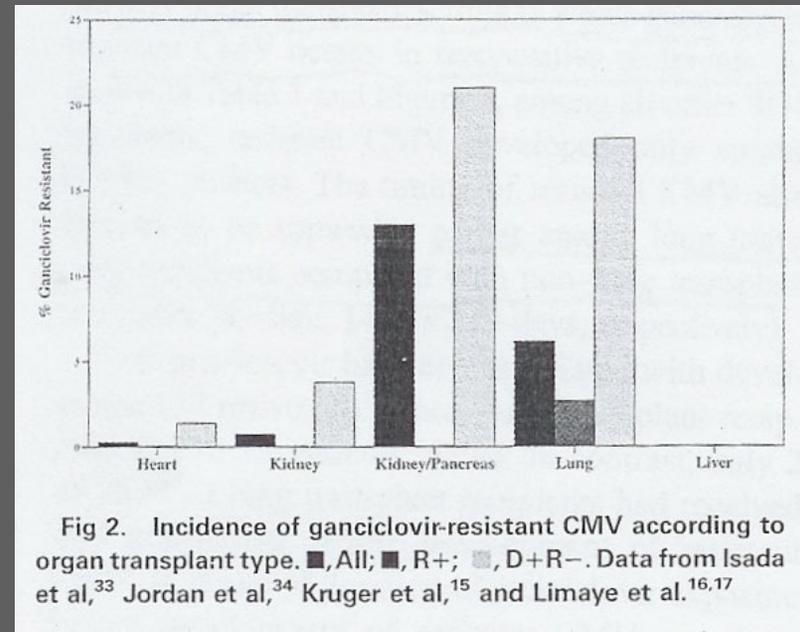
Facteurs de risques

- ⇒ Associée à charge virale élevée:
 - D+ R- (! LTX, aussi R+)
 - immunosuppression élevée
- ⇒ Nécessite exposition prolongée au GCV
- ⇒ Plus fréquent après GCV oral que IV
(suppression incomplète de la réplication virale)
- ⇒ Les méthodes phénotypiques de détection de résistance sous-estiment la prévalence réelle

Résistance du CMV au ganciclovir

Aspects cliniques

- ⇒ Présentation clinique semblable
- ⇒ Incidence: 0-7%
 - Plus élevée chez Reins-pancréas et poumons (3.3-9%)
 - LTX: aussi R+ (44%)
- ⇒ Exposition prolongée au GCV
 - 118 jours (21-438)
 - GCV oral chez 63%
- ⇒ Complication tardive (198 j), plus précoce après LTX ? (146 vs 279 j)



Résistance du CMV au ganciclovir

Aspects cliniques

- ⇒ Mortalité globale: 19%
- ⇒ Haut taux de perte de greffon chez patients GCV-R
- ⇒ Réduction survie et BO précoce (Kruger 1999)!

Résistance au GCV chez SOT

	Non-LTX	LTX
Incidence	1. Reins-pancreas	2. LTX (3.3-9%)
Status R D	Seulement R-D+	R-D+: 56% R+: 44%
Délai (médiane)	279 j	146 j
GCV oral	12/19 pts (63%)	2/25 pts (8%)
Durée exposition GCV (médiane)	136 j	79 j

Résistance du CMV au ganciclovir

Aspects diagnostiques

- ⇒ Détection phénotypique:
 - Sur culture de CMV
 - Délai: semaines
- ⇒ Méthodes génotypiques: détection des mutations spécifiques directement sur spécimens cliniques
- ⇒ Importance de la suspicion clinique
 - Pas de réduction ou augmentation de la charge virale après 15 jours de GCV IV
 - Echec clinique

Résistance du CMV au ganciclovir

Prise en charge

- ⇒ Pas d'étude contrôlée
- ⇒ Réponse dépend
 - Degré de résistance au GCV
 - Adéquation de la réponse immune
 - Sévérité de l'infection
- ⇒ Mutation UL97 seule: la plus fréquente. Pas de résistance croisée foscavir et cidofovir

Résistance du CMV au ganciclovir

Prise en charge

- ⇒ Si asymptomatique ou peu sévère
 - Globulines hyperimmunes
 - GCV jusqu'à 7.5-10 mg/kg (! Neutropénie → GCSF)
- ⇒ Si sévère:
 - GCV + foscavir >> foscavir seul

Conclusions

- ⇒ Meilleur contrôle des infections « classiques »
- ⇒ Nouvelles infections et infections de présentation nouvelle
- ⇒ Emergence de souches résistantes (bactéries, CMV, mycoses inhabituelles,...)
- ⇒ Haut indice de suspicion de toute infection
- ⇒ Agressivité diagnostique et thérapeutique
- ⇒ Améliorer la prévention (prophylaxie et vaccination)