



# Transplantations d'organes solides: Quelle immunodépression, quels risques infectieux ?

Matthieu Revest

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes  
CIC Inserm 1414, Inserm U 1230, Université Rennes 1



## Déclaration d'intérêts de 2013 à 2016

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : Pfizer, 2014; Novartis, 2014**
- **Intérêts indirects : prise en charge pour congrès internationaux: MSD, Pfizer**

**+26%**

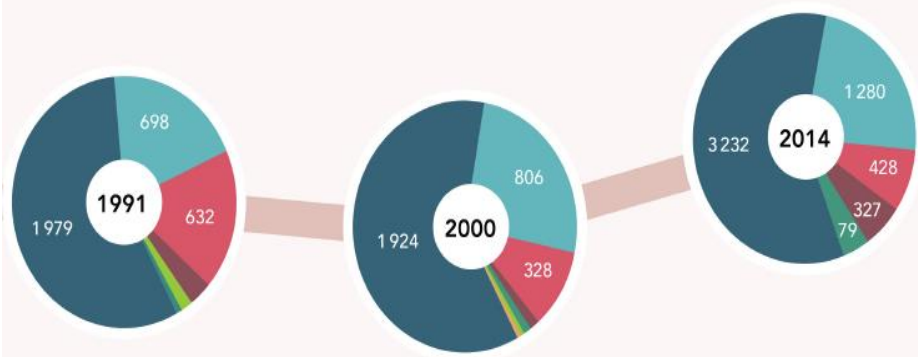
de greffes en 10 ans

L'amélioration de la qualité de la greffe a élargi les indications thérapeutiques.

2005 4 238 greffes

2014 5 357 greffes

## DES ÉVOLUTIONS DIFFÉRENTES EN FONCTION DES ORGANES



- Rein
- Foie
- Cœur
- Poumon
- Cœur-Poumon
- Pancréas
- Intestin

Le rein est l'organe le plus greffé avec une hausse de 53% sur 20 ans, suivi par le foie qui a augmenté de 66%.

La greffe de **poumon** a augmenté de 34% entre 2010 et 2014 grâce à des critères de prélèvements redéfinis en profondeur.

La greffe du **cœur**, entre 1991 et 2000, diminue en raison de l'amélioration de techniques alternatives.

Les greffes de l'**intestin** et du **pancréas** sont des pratiques plus rares.

## DE PLUS EN PLUS DE PERSONNES VIVENT AVEC UNE GREFFE



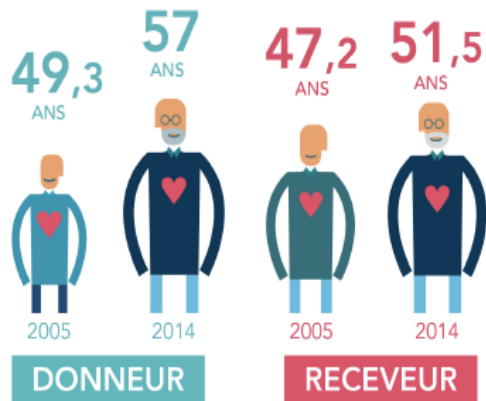
patients greffés en France  
depuis 2005

**47 690**

personnes porteuses d'un greffon  
fonctionnel en 2014

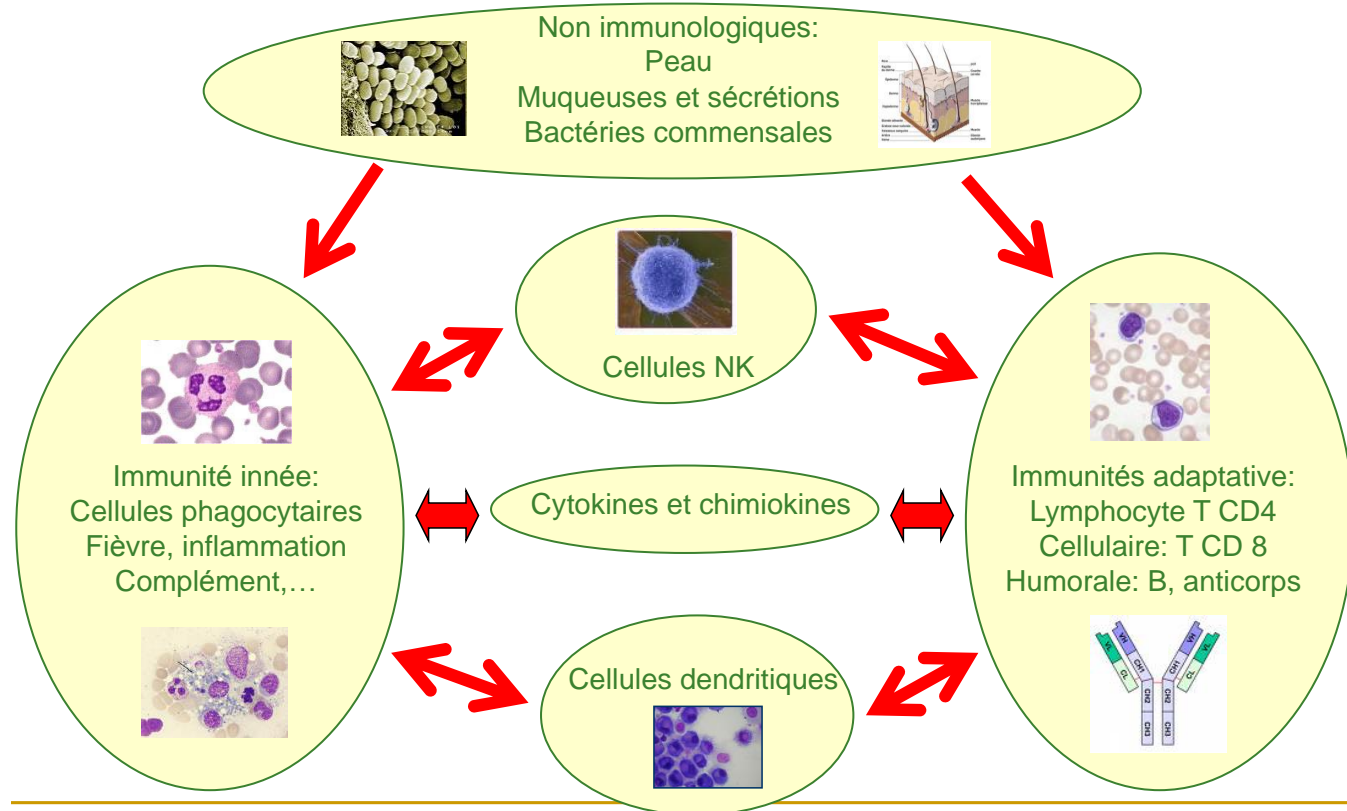
**54 659**

## DES DONNEURS ET DES RECEVEURS PLUS ÂGÉS



Le progrès des techniques médicales et chirurgicales  
a permis d'élargir les profils

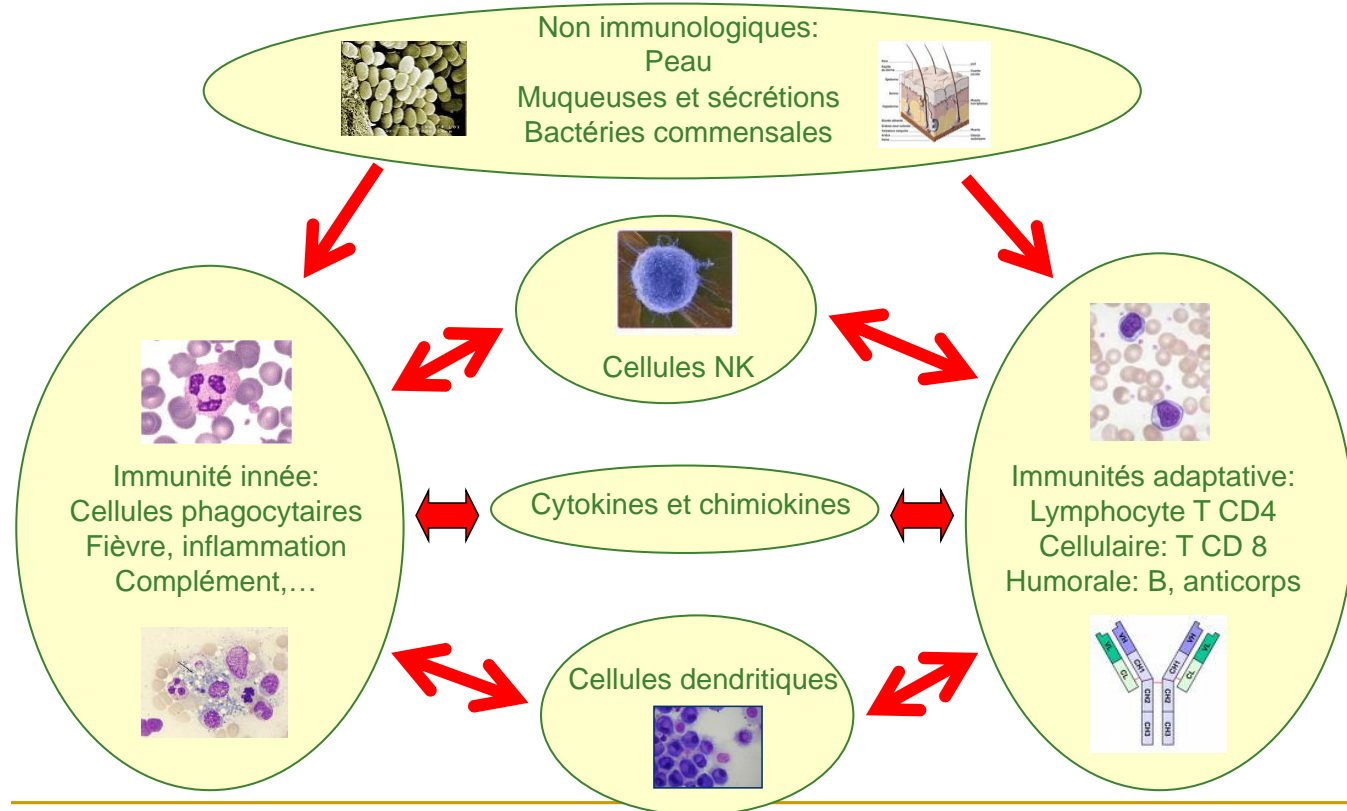
# Des souvenirs (douloureux ?) d'immunologie



# Les médicaments utilisés

- **Corticoïdes**

# Impact des corticoïdes

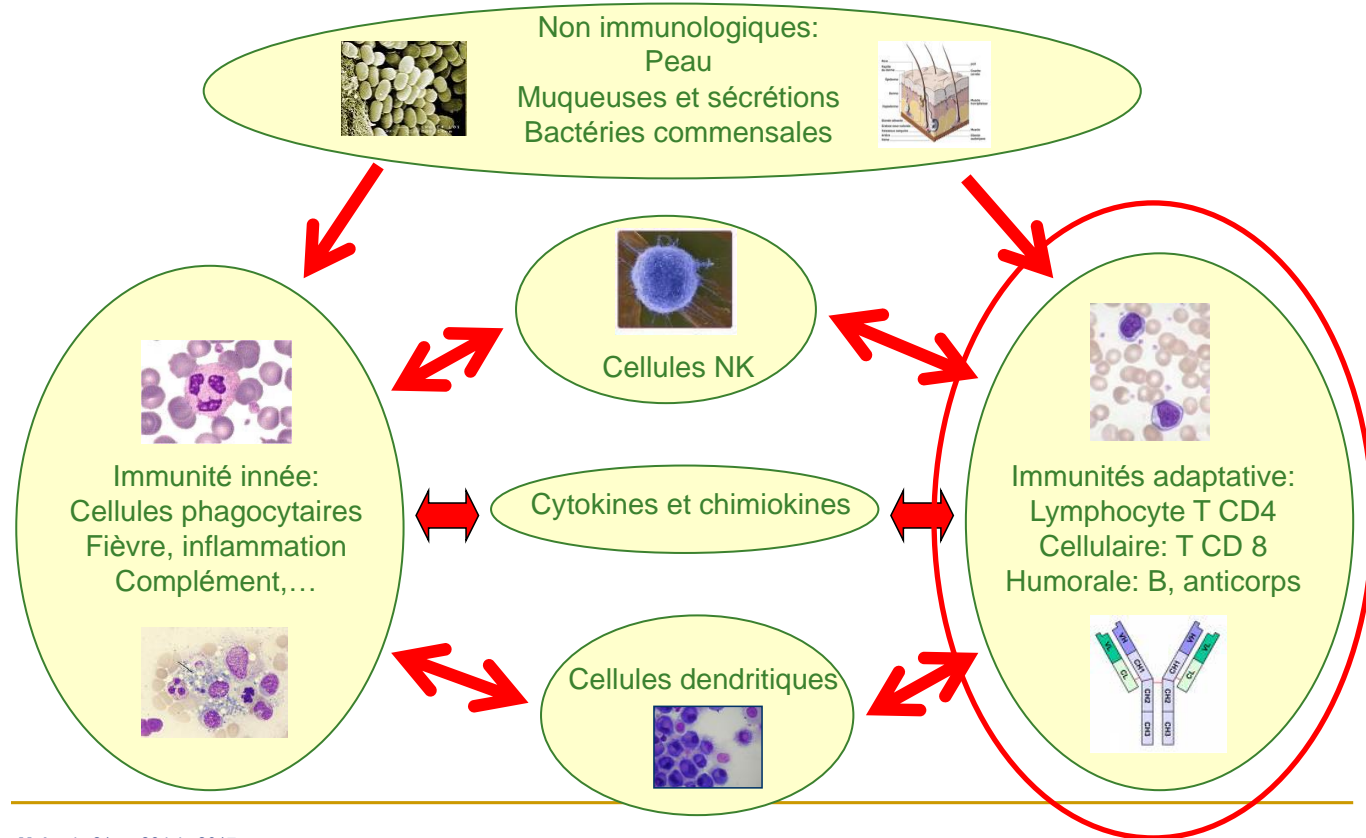


# Les médicaments utilisés

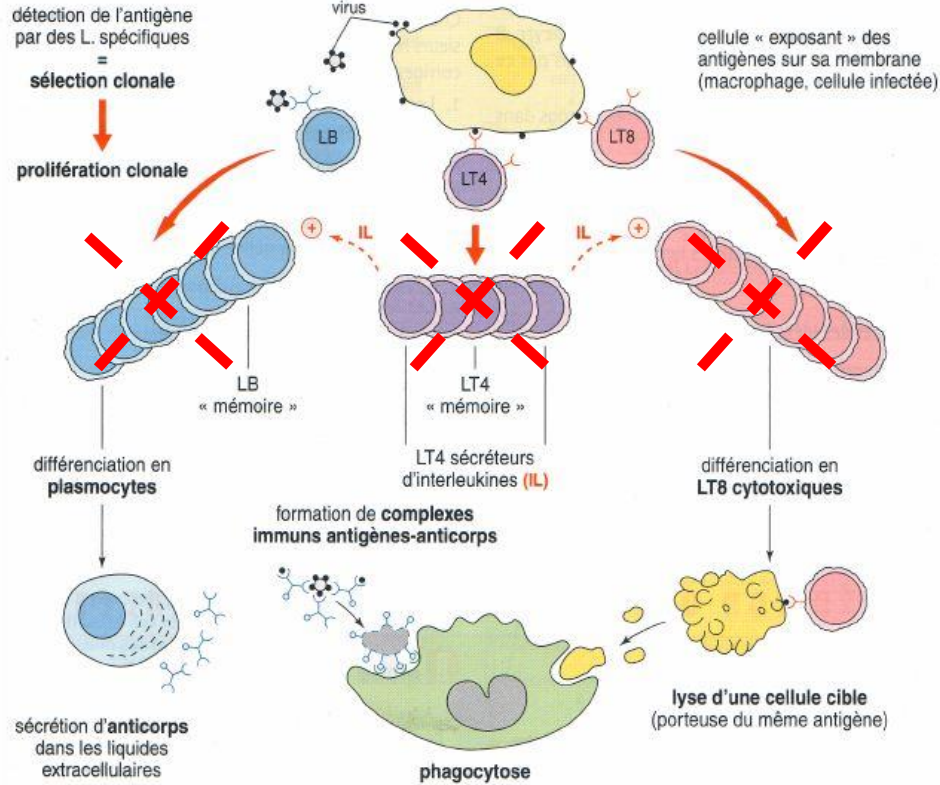
- **Corticoïdes**
- **Des immunosuppresseurs:**
  - Inhibition de l'activation lymphocytaire:
    - Inhibition du signal provoqué par la reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte
    - Anticalcineurines: ciclosporine (Néoral<sup>®</sup>), tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>)
  - Inhibition de la prolifération lymphocytaire:
    - Everolimus (Certican<sup>®</sup>), sirolimus (Rapamune<sup>®</sup>)
    - Acide mycophénolique (Cellcept<sup>®</sup>)



# Impact des immunosuppresseurs



### Les réactions immunitaires acquises, spécifiques d'un antigène



# Quels risques infectieux ?

## Common Infections in Solid-Organ Transplant Recipients

### <1 Month

Infection with antimicrobial-resistant species:  
MRSA  
VRE  
Candida species (non-albicans)  
Aspiration  
Catheter infection  
Wound infection  
Anastomotic leaks and ischemia  
*Clostridium difficile* colitis

Donor-derived infection (uncommon):  
HSV, LCMV, rhabdovirus (rabies), West Nile virus, HIV, *Trypanosoma cruzi*

Recipient-derived infection (colonization):  
Aspergillus, pseudomonas

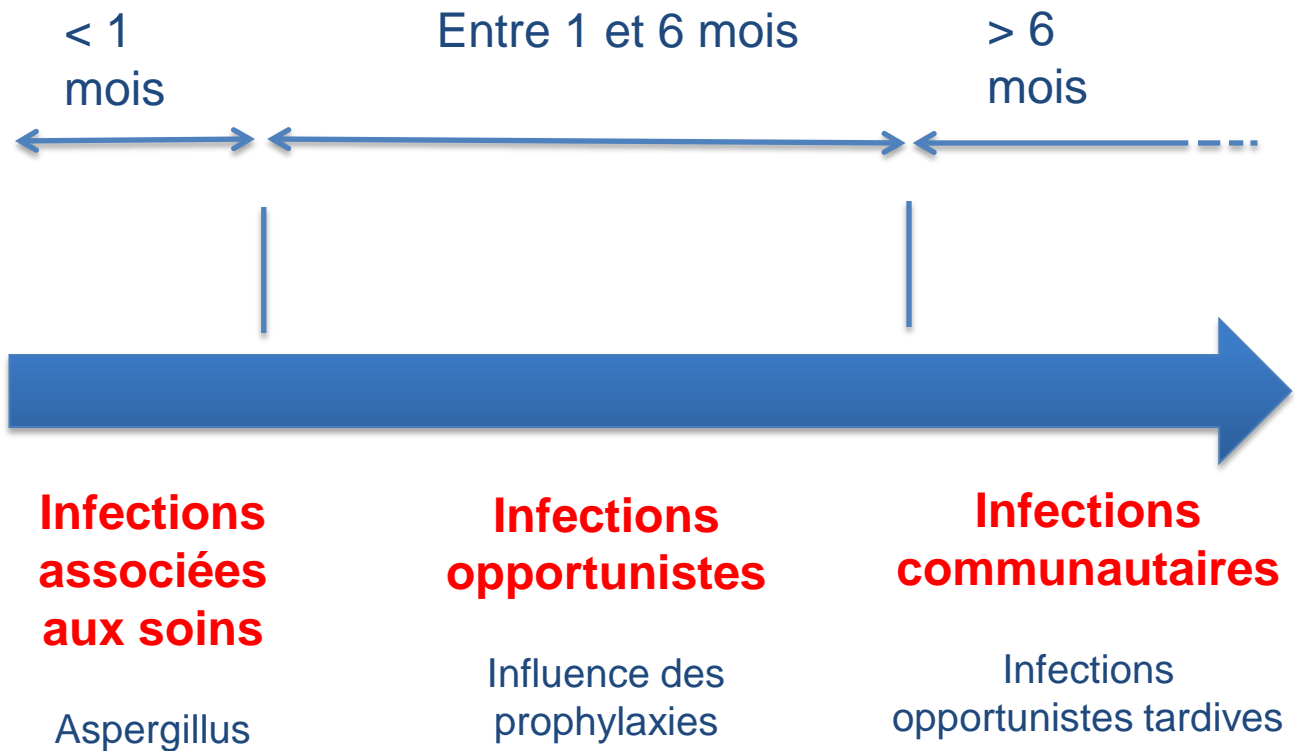
### 1-6 Months

With PCP and antiviral (CMV, HBV) prophylaxis:  
Polyomavirus BK infection, nephropathy  
*C. difficile* colitis  
HCV infection  
Adenovirus infection, influenza  
*Cryptococcus neoformans* infection  
*Mycobacterium tuberculosis* infection  
Anastomotic complications

Without prophylaxis:  
Pneumocystis  
Infection with herpesviruses (HSV, VZV, CMV, EBV)  
HBV infection  
Infection with listeria, nocardia, toxoplasma, strongyloides, leishmania, *T. cruzi*

### >6 Months

Community-acquired pneumonia, urinary tract infection  
Infection with aspergillus, atypical molds, mucor species  
Infection with nocardia, rhodococcus species  
Late viral infections:  
CMV infection (colitis and retinitis)  
Hepatitis (HBV, HCV)  
HSV encephalitis  
Community-acquired (SARS, West Nile virus infection)  
JC polyomavirus infection (PML)  
Skin cancer, lymphoma (PTLD)



# Incidence, Clinical Characteristics and Risk Factors of Late Infection in Solid Organ Transplant Recipients: Data from the RESITRA Study Group

R. San Juan<sup>a,\*</sup> and RESITRA Network, Spain, *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 964–971

**Table 1:** Incidence of infection per transplant type

Transplant type	Early period		Late period
	First month after Tx Incidence <sup>1</sup>	Second to sixth month after Tx Incidence <sup>1</sup>	Over six months after Tx Incidence <sup>1</sup>
Heart	8.78	2.33	0.34
Liver	11.52	1.90	0.31
Kidney-pancreas	14.47	4.27	0.76
Lung	13.26	3.29	1.4
Kidney	4.91	2.02	0.28
Total	8.27	2.13	0.37

Tx = transplant.

<sup>1</sup>Episodes/1000 transplant-days.



# Prise en charge: généralités (1)

- **Diagnostic difficile +++**
  - Fièvre plus faible voire absente
  - Pas ou peu d'hyperleucocytose et CRP non aidante
  - Radiographie pulmonaire: sensibilité faible
  - Rentabilité des prélèvements microbiologiques parfois moins bonnes
- **En transplantation hépatique:**
  - 40% de l'ensemble des infections: absence de fièvre
  - Bactériémie: apyrétique dans 20% des cas
  - Infections fongiques invasives: jamais fébriles initialement

# Prise en charge: généralités (2)

- **Savoir y penser même en l'absence de fièvre**
- **Etre « agressif » en termes d'examens complémentaires:**
  - Recherche des IO les plus fréquentes
  - Préférer scanner à RP si suspicion d'atteinte pulmonaire
  - Prélèvements microbiologiques parfois invasifs: LBA,...
- **Traitement: essayer de diminuer l'immunosuppression**

# CMV en transplantation d'organe solide

Type de TOS	Fréquence
Rein	8%
Foie	29%
Cœur	25%
Rein-pancréas	50%
Intestin	22%
Poumon	50-75%
Cœur-poumon	39%



# CMV en transplantation d'organe solide

- Risque dépend surtout du statut sérologique: TOS

D+/R- >> R+ >>> D-/R-

- Différents types d'atteinte:

- Asymptomatique (Infection à CMV)
- Maladie à CMV:
  - CMV syndrome:
    - Leuconéutropénie, thrombopénie
    - Fièvre
    - Cytolyse
  - Atteintes viscérales:
    - Foie, tube digestif, rein, poumon, SNC
    - Atteinte de l'organe transplanté

# CMV: traitement

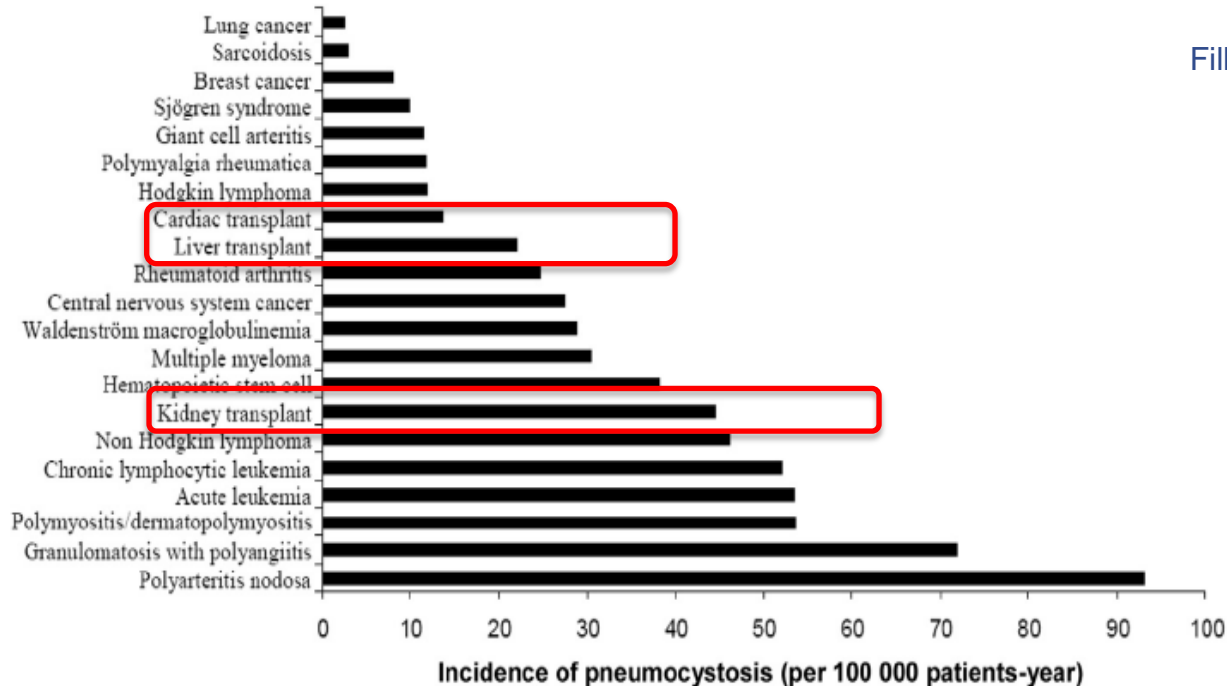
- **Infections et atteintes non graves: valganciclovir**
  - 900 mg x 2/j
  - Jusqu'à 7 jours après négativation de la PCR
  - Attention aux charges virales très élevées
  - Toxicité hématologique
- **Atteintes graves: ganciclovir IV**
- **Problèmes des CMV résistants**

# CMV: prévention

- Chez les patients à haut risque: **D+/R-**
- Deux stratégies selon l'organe greffé et /ou préférence d'équipe:
  - Préemptive:
    - PCR CMV hebdomadaire
    - Traitement dès que positive même sans symptôme
  - Prophylaxie: valganciclovir dès le début

# Pneumocystose

- Prévenue de façon très efficace par la prophylaxie



Fillatre, Am J Med, 2014

# Pneumocystose: traitement

- **Triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®):**
  - Fortes doses
  - 21 jours
- **Si problème:** bactrim
- **Si gros problème:**
  - Pentamidine IV
  - Atovaquone: plutôt en relai

# Tuberculose

- **Risque de TB: x 20 à 74 population générale**
- **Prévalence pays industrialisés: 1,2 à 6,4% des transplantés**
- **2/3 des TB dans la première année**
- **Mortalité 10 à 30 %**
- **Transplantation pulmonaire ++++**

# Tuberculose

- **Formes pauci symptomatiques fréquentes**
- **Beaucoup de formes extra-pulmonaires et disséminées (1/3 à ½)**
- **Traitement:**
  - Quadrithérapie 2 mois et bithérapie 4 à 10 mois selon localisation anatomique
  - Mais problème des interactions rifampicine/immunosuppresseurs
  - Rifabutine ?

# Infection et transplantation d'organes solides

- **Une chronologie habituelle:**
  - Avant 1 mois: complications post-opératoires
  - Entre 1 et 6 mois: infections opportunistes mais prévention efficace
  - Au-delà de 6 mois: infections communautaires
- **Diagnostic difficile: bilan « agressif »**
- **Traitement:**
  - Diminution immunosuppression si possible
  - Traitements spécifiques efficaces