



Hôpitaux de Lyon

Infections fongiques en transplantation rénale

Pr C. Pouteil-Noble

Service de Néphrologie-Transplantation

Centre Hospitalier Lyon-Sud

69495 Pierre-bénite Cedex



Épidémiologie générale

- Augmentation de l'incidence des Infections Fongiques Invasives opportunistes en 20 ans
 - Candidose
 - Aspergillose
 - Fusariose
 - Mucormycose
- Plus grande diversité des agents fongiques
- Résistance aux antifongiques : phénomène marginal mais surveillance accrue de rigueur



Transplantation rénale : diminution des infections fongiques avec le temps

■ Incidence:

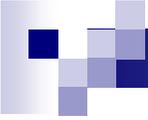
□ 20 % il y a 20 ans *Dummer et al. 1983*

□ < 5% actuellement:

- Diminution des corticoïdes? Anticalcineurines?
- Amélioration des techniques chirurgicales de prélèvement, de greffe et de conservation

Facteurs prédisposant aux mycoses invasives en transplantation rénale

Factor	Fungal pathogen(s) ^a
Mucosal and cutaneous barrier disruption.....	<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp.
Neutrophil dysfunction (quantitative or qualitative).....	<i>Candida</i> spp. <i>Trichosporon</i> spp. <i>Aspergillus</i> and other molds
Defects in cell-mediated immunity.....	<i>Cryptococcus</i> spp. Endemic mycoses
Metabolic disorders	Zygomycetes <i>Candida</i> spp.
Exposures.....	Endemic mycoses <i>Aspergillus</i> and other molds
Extremes of age (<1 and >70 yr).....	<i>Candida</i> spp.



Colonisation par levures et moisissures avant transplantation

■ Donneur :

- Réanimation
- ATB large spectre
- Sonde urinaire
- Sonde endotrachéale
- Cathéter vasculaire

■ Receveur

- Corticoïdes
- ATB large spectre
- Immunosuppression
- Sonde urinaire
- Sonde endotrachéale

Peau, muqueuses, tractus digestif



Spécificités en transplantation rénale

- Modification de l' épidémiologie des infections fongiques
 - Augmentation des espèces candida non albicans
 - Augmentation des espèces autres que candida
- Donneurs et receveurs de greffe plus âgés et plus fragiles
- Transmission par le greffon
- Utilisation des antifongiques
 - Néphrotoxicité : adaptation à la fonction rénale
 - Interaction avec les immunosuppresseurs (cytochrome P450)



Mycoses invasives en transplantation rénale

Organe	Incidence	Proportion	Genre	Taux de mortalité
Rein	1 à 5%	76-95%	Candida species	23-71%
		0-26%	Aspergillus	20 - 100%
		0-39%	Cryptococcus species	0 - 60%
			Autres	80%

Paya Transplant Infections 2d Ed 2003



Principaux agents fongiques

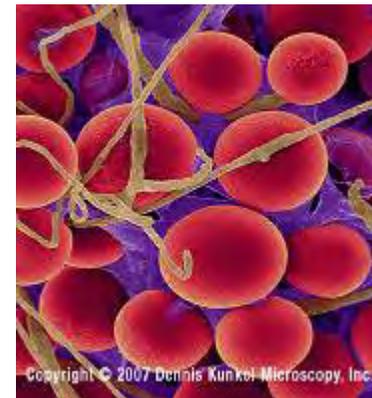
- Aspergillose
- Cryptococcose
- Mucormycoses
- Mycoses endémiques
- Candidose transmise par le greffon

Augmentation de l'incidence de nouvelles espèces d'aspergillus



A. flavus

Aspergillus fumigatus >80%
spores aéroportées de 3 µm



A. nidulans

Aspergillose invasive: épidémiologie

- Incidence médiane AI en France (2009) : 0.223 pour 1000 admissions (12 hôpitaux, 4 régions)
- Atteinte pulmonaire: 92% des cas
- **Trx d'organes solides : 9% des patients**
- *Aspergillus fumigatus* dans 85%, 4% *A. Flavus* et <4% autres
- Amélioration du taux de survie grâce aux nouveaux antifongiques voriconazole et/ou caspofungine
- Mortalité à 90 jours : 41% avec voriconazole vs 60% sans voriconazole

Référence	Condition sous-jacente	Incidence
Cornet, 2002	Leucémie myéloïde aiguë	8%
Cornet, 2002	Leucémie lymphoïde aiguë	6.3%
Grow, 2002; Marr, 2002	Greffe de moelle allogénique	11-15%
Minari, 2002 Singh, 2003	Transplantation pulmonaire	6.2-12.8%
Duchini, 2002	Transplantation cœur-poumons	11%
Paterson, 1999	Transplantation cardiaque	6,20%
Paterson, 1999	Transplantation hépatique	1,70%

***Aspergillus* infection limited to the anastomosed artery following renal transplantation: a report of 4 cases**

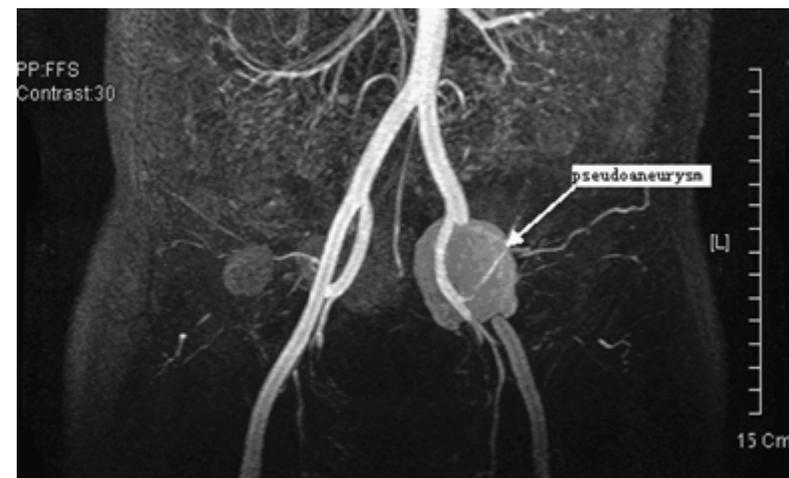
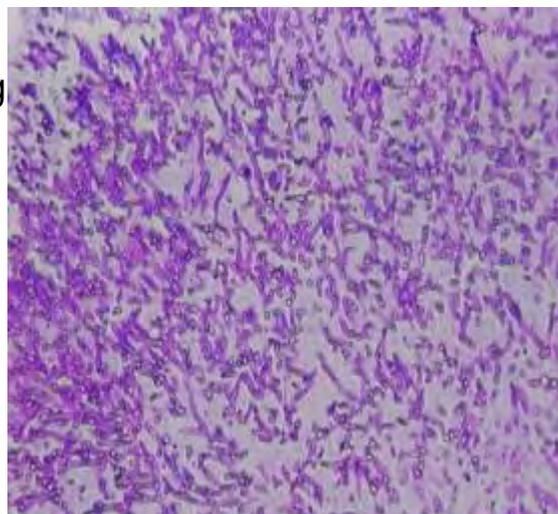
(Wang, TID 2009)

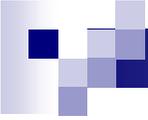
Demographic and clinical characteristics of 4 patients with *Aspergillus* infection

Case	Age (years), sex	Time to transplant (days)	Outcome	Treatment	Recurrence
1	40 F	10	Sudden rupture	Nephrectomized Itraconazole 200 mg/day × 14 days	Yes
2	35 M	20	Sudden rupture	Nephrectomized Itraconazole 200 mg/day × 14 days	Yes
3	29 M	37	Pseudoaneurysm	Nephrectomized Itraconazole 250 mg/day intravenously × 3 days followed by 200 mg/day × 3 months	No
4	33 M	60	Pseudoaneurysm and multiple regional infarction	Nephrectomized Itraconazole 200 mg/day × 3 months	No

F, female; M, male.

Tubular septate branching hyphae were observed in ruptured artery





Spécificités thérapeutiques

- Voriconazole :
 - Forme **orale** de préférence .
 - Pas d'adaptation thérapeutique avec l'insuffisance rénale
 - **Métabolisme par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 du cytochrome P450 :**
 - Interférence avec les anticalcineurines et le sirolimus
 - **Augmentation de 70% ASC de ciclosporine** : diminuer par 2 la posologie quotidienne de Ciclosporine et anticiper la remontée à l'arrêt du Voriconazole
 - **Augmentation de 221% l'ASC de tacrolimus** : diminution par 3 de la posologie quotidienne de tacrolimus
 - **Augmentation de 1014 % de l'ASC du sirolimus** : contre indication
 - Pas d'interférence avec le Mycophenolate mofetil
- Caspofungine :
 - Elevation des enzymes hépatiques sous ciclosporine A

Récidive d'une infection à *Scedosporium Apiospermum* après une 2^e transplantation rénale

Scedosporium Apiospermum : Hyalohyphomycose
Spores, contamination par appareil respiratoire,
cicatrice et peau

Dissémination : œil, lymphocutanée, pulmonaire
et SNC

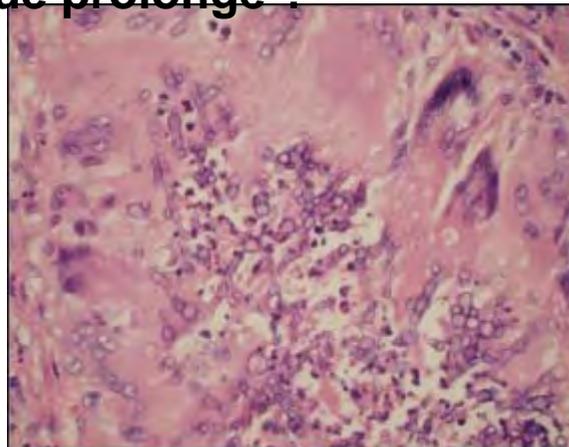
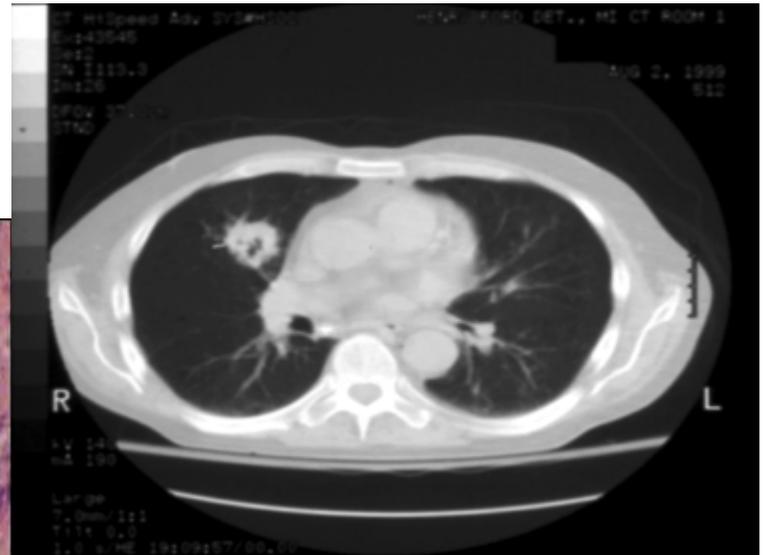
Mortalité en Tx d'organes (pulmonaire): 73%

Cas de récurrence cutanée 4 mois après
une 2^e transplantation rénale,
30 mois après arrêt du traitement antifongique

Sensible au Voriconazole

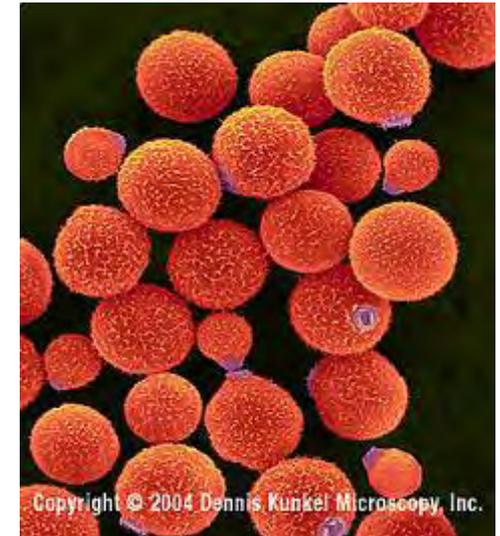
Réservoir: tissu mou ??

Traitement prophylactique prolongé ?



Cryptococcose

- **3^e IFI chez les transplantés : 8% des IFI chez les transplantés d'organes**
- Prévalence: 2.8% (0.3-5%) en Transplantation d'organes
- 17.4% des cryptococcoses surviennent chez des Trx en France
- Délai d'apparition : 16-21 mois après trx
- Sujet masculin dans 70% des cas
- Facteurs favorisant : traitement d'induction par Campath ou Thymoglobuline
- Forme disséminée 53-72%
- **Mortalité : 15% en Trx, 33-49% = si atteinte du SNC**
- Retransplantation après cryptococcose: 1 an d'attente après négativité des prélèvements et prophylaxie pendant 1 an après retransplantation





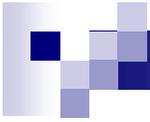
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

- Singh 2005
- 4/83 greffés (2 reins, 1 foie, 1 rein/pancréas).
 - Tac/MMF/Cs
 - Après:
 - 5,5 semaines de trt antifongique
 - Diminution de l'immunosuppression
 - Amélioration initiale
 - Aggravation des symptômes
 - Cultures *C. neoformans* négatives
 - **Diagnostic: IRIS**
 - **Prévalence : 4.8% des cas**

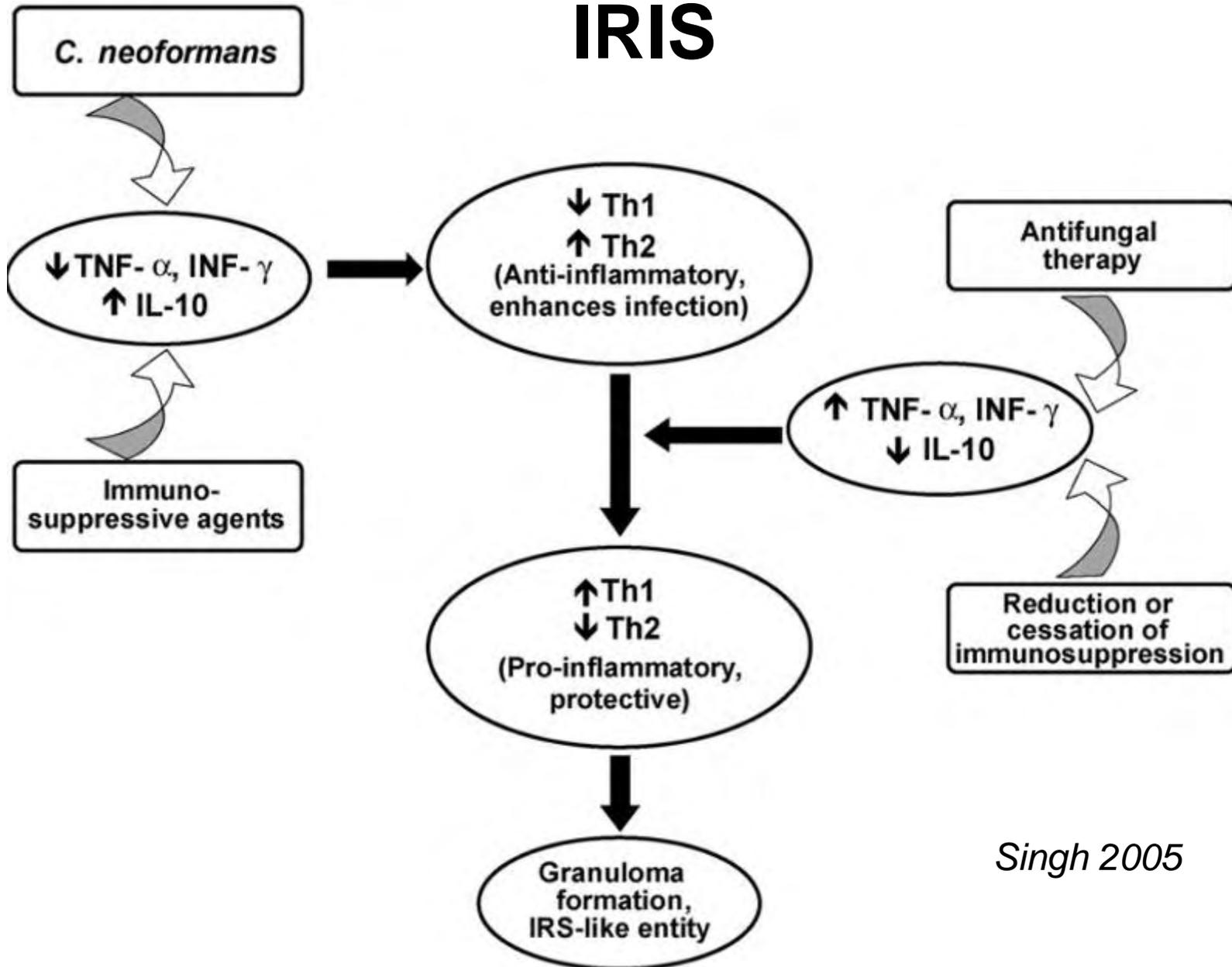


Définition de l'IRIS

- Immune reconstitution syndrome
- Selon les critères utilisés pour les patients VIH
 1. Réapparition ou aggravation des premières manifestations cliniques après réponse favorable au traitement anti infectieux initial
 2. Ou manifestations cliniques inflammatoires ou atypiques
 3. Manifestations cliniques non expliquées par une nouvelle infection ou un effet secondaire des traitements
- IRIS = nouvelle entité clinico-pathologique compliquant une infection opportuniste chez les patients immunodéprimés
- A différencier d'une rechute microbiologique
- Réponse granulomateuse ± nécrose : probablement reliée à une réponse Th1
- Peut nécessiter un traitement anti-inflammatoire



IRIS



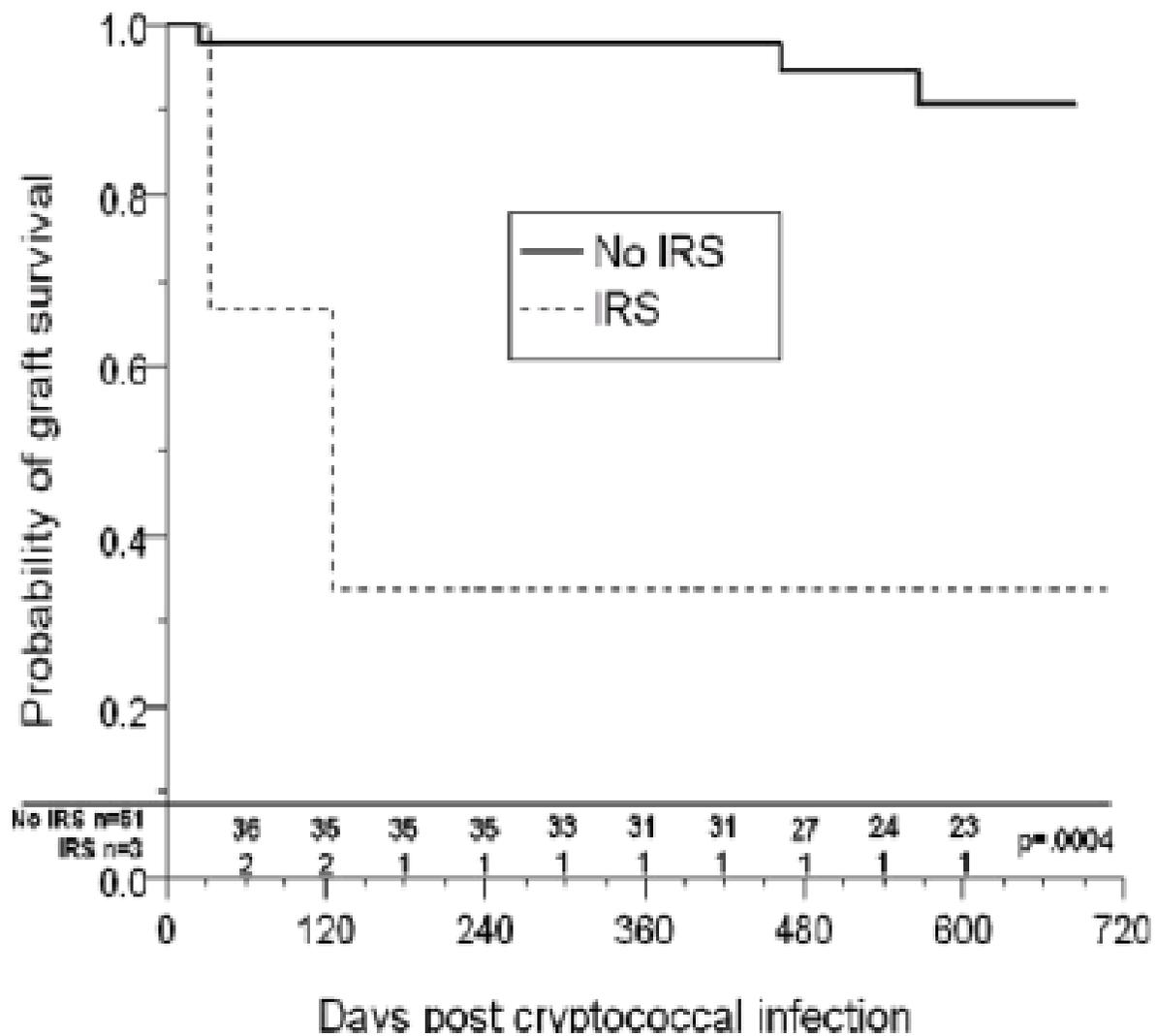
Singh 2005

IRIS/Cryptococcosis

Variable	Patients with an IRS-like entity (n = 4)	Patients without an IRS-like entity (n = 79)
Type of transplant		
Kidney	2 (50)	40 (50)
Liver	1 (25)	21 (26)
Heart	0 (0)	8 (10)
Lung	0 (0)	6 (8)
Kidney-pancreas	1 (25)	2 (3)
Small bowel	0 (0)	2 (3)
Time to onset of <i>Cryptococcus neoformans</i> infection after transplantation, median (range)	10.5 mo. (3–29 mo.)	25 mo. (1 mo.–15 y)
Immunosuppressive regimen of		
tacrolimus, MMF, and prednisone	4 (100)	21 (27)
Allograft rejection	2 (50)	20 (25)
CMV infection	0 (0)	22 (28)
Initial site or type of involvement		
Pulmonary	2 (50)	42 (53)
Skin or soft tissue	2 (50)	20 (25)
CNS	2 (50)	41 (53)
Disseminated infection ^a	4 (100)	49 (62)
Initial antifungal therapy		
Lipid formulation of AmB ^b	3 (75)	36 (46)
AmB ^c	1 (25)	17 (22)
Fluconazole	0 (0)	23 (29)
Other	0 (0)	2 (3)
Survival 12 months after infection	3 (75)	54 (77) ^d



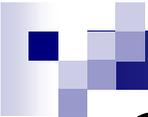
Graft survival post cryptococcal infection



Interactions de AmB ou fluconazole avec les immunosuppresseurs sur les isolats de *C. neoformans*

Drug combination	Median FIC Index (range)	Synergistic interaction ^a	Additive interaction ^a
AmB + tacrolimus	0.25 (0.030-2)	67/74 (90)	7/74 (10)
AmB + CsA	0.12 (0.030-1)	65/73 ^b (89)	9/73 (11)
AmB + rapamycin	0.12 (0.30-1)	67/73 ^b (92)	7/73 (8)
Fluconazole + tacrolimus	0.25 (0.03-1)	61/74 (82)	13/74 (17)
Fluconazole + CsA	0.125 (0.031-1)	69/74 (93)	5/74 (7)
Fluconazole + rapamycin	0.125 (0.007-1)	71/74 (96)	3/74 (4)

Les anticalcineurines inhibent un homologue de la calcineurine fongique



Cryptococcose et anticalcineurines

- Etude prospective, multicentrique, internationale : 111 transplantés d'organe avec cryptococcose (*Singh 2008*)
- Formes disséminées:
 - 68/111 (61%) infection disséminée
 - Risque plus élevé chez les greffés hépatiques
- Mortalité globale:
 - 14% à 90 j
 - Facteurs associés : insuffisance rénale, fongémie, dissémination
 - Taux plus faible chez les patients sous anticalcineurines
 - **Analyse multivariée:**
 - **Anticalcineurines = facteur indépendant de faible mortalité**

Devenir survie à J90 des patients stratifiés par agents IS et antifongiques

Drug combination (n)^a

Survival^a of non-CI recipients

	Synergistic	Additive	
Tacrolimus + AmB (31)	25/30 (83)	1/1 (100)	
CsA + AmB (8)	7/7 (100)	1/1 (100)	
Non-CI + AmB (9)			5/9 (56)
Tacrolimus + fluconazole (14)	10/10 (100)	4/4 (100)	
CsA + fluconazole (3)	3/3 (100)		
Non-CI + fluconazole (4)			3/4 (75)
Any CI (56)	45/50 (90)	6/6 (100)	
Any non-CI (13)			8/13 (62)
Total (69)	45/50 (90)	6/6 (100)	8/13 (62)

Traitement des cryptococcoses en transplantation

- Traitement antifongique

Table 2. Management of cryptococcal disease (meningoencephalitis) in solid organ transplant recipients.

Therapy	Dosage	Duration
Induction therapy		
Preferred therapy	Liposomal amphotericin B, 3–4 mg/kg per day; or amphotericin B lipid complex, 5 mg/kg per day, plus flucytosine, 100 mg/kg per day ^a	2 Weeks
Alternative therapy	Liposomal amphotericin B, 3–4 mg/kg per day; or amphotericin B lipid complex, 5 mg/kg per day	4 Weeks
Consolidation therapy	Fluconazole, 400–800 mg per day ^a	8 Weeks
Maintenance therapy	Fluconazole, 200 mg per day	6–12 Months
Therapy for isolated pulmonary cryptococcosis ^b	Fluconazole, 400 mg per day ^a	6–12 Months

^a Dosages of flucytosine outlined are in the absence of renal insufficiency.

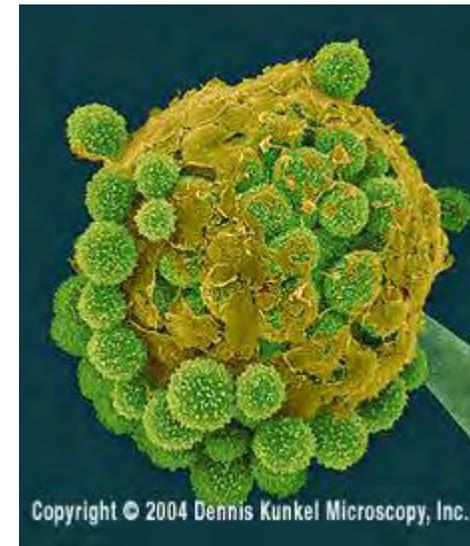
^b Disseminated disease must be excluded in all patients. Persons with disseminated disease, diffuse pulmonary infiltrates, and acute respiratory failure should be treated with the same regimen as cryptococcal meningoencephalitis.

- Diminution progressive voire décalée de l'immunosuppression et pas d'arrêt des anticalcineurines pour éviter l'IRIS

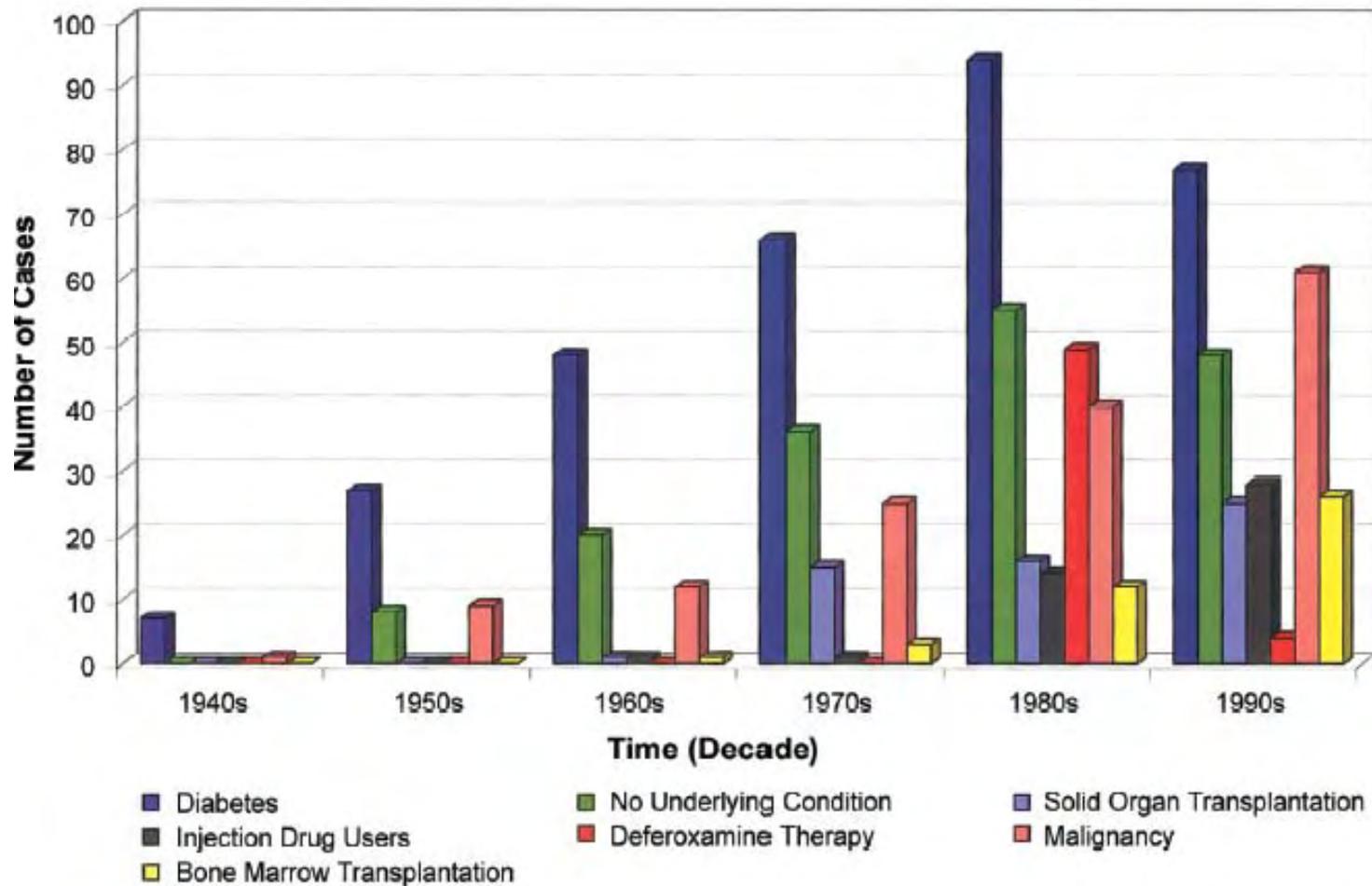
Mucormycoses ou Zygomycoses

- 929 cas de 1885 à 2003 *Roden 2005*
- Homme 65%, 40 ans
- Facteurs de risque
 - Diabète: 33% ➔ atteintes rhinocérébrales
 - Cancer: 16% ➔ atteintes pulmonaires
 - Greffe: 12% ➔ atteintes pulmonaires
 - Pas d' ATCD: 18% ➔ atteintes cutanées
- Mortalité en fonction du site

• atteinte cutanée	10%
• atteinte rhinocérébrale	55%
• atteinte pulmonaire	64%
• atteinte cérébrale	67%
• atteinte disséminée	84%



Incidence des mucormycoses par décennie

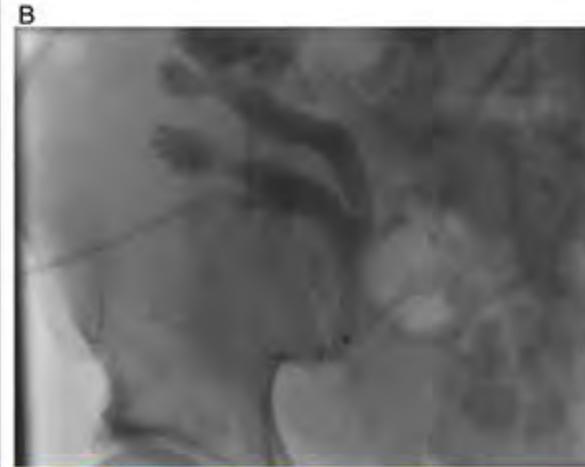


Modifications environnementales? Utilisation du voriconazole?

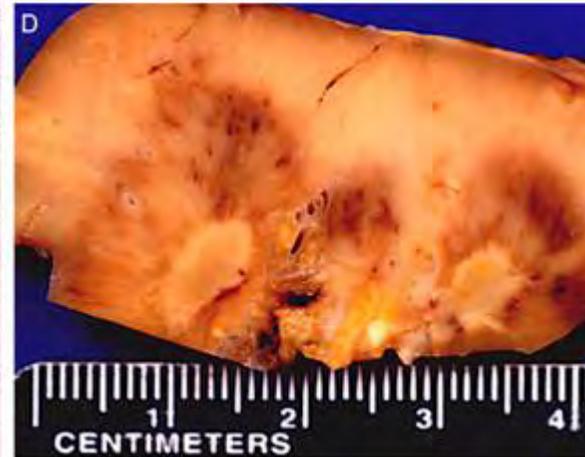
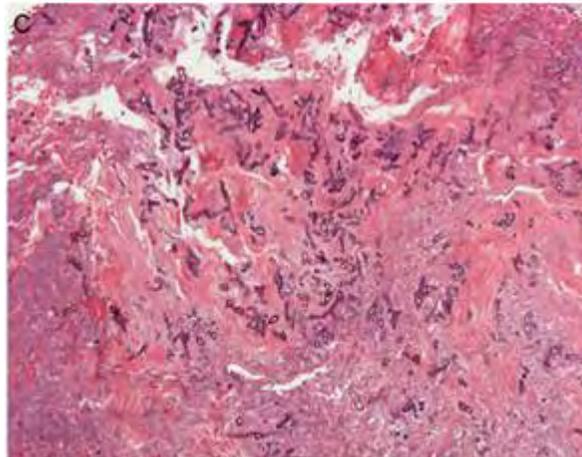
Kontoyianis 2007

MUCORMYCOSE CHEZ LE GREFFE RENAL

Moderate
hydronephrosis



septate and
non-septate
hyphae.



Renal pelvis
and renal parenchyma
with massive necrosis.



Mycoses endémiques

- Mycoses d'importation:
 - Absentes de France, d'Europe
 - Présentes en zone tropicale
 - Contractées par les voyageurs, les résidents à l'étranger, les migrants
- Pathogènes: infectent des sujets sains
- Niches écologiques fréquentées par les voyageurs:
 - Grottes/histoplasmosse
 - Sable/coccidioïdomycose
- Pas de transmission interhumaine... sauf par le greffon?



Histoplasmosse



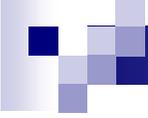
- 1 donneur Kansas, AVP, sans ATCD
- 2 Receveurs de rein:
 - Montana, Oregon
 - histoplasmosse disséminée à M8 et M9
- Receveur foie :asymptomatique, Ag et Ac neg à 3 ans
- Etude sérologique pré-greffe:
 - 3 receveurs séronégatifs
 - Donneur: séropositif (1:16)
- Génotypage des souches de *H. capsulatum* par étude du polymorphisme des marqueurs microsatellites : souches identiques chez les 2 receveurs de rein

Candidoses invasives : Facteurs de risque en réanimation

Independent variables	RR	OR
Prior abdominal surgery	7.3	—
Triple lumen catheter	5.4	—
Acute renal failure	4.2	—
Parenteral nutrition	3.6	—
Multiple antibiotics (3–5)	—	12.5
<i>Candida</i> isolated from other sites	—	10.4
Length of ICU stay >7 days	—	9.8

RR, relative risk; OR, odds ratio.

Modified from Blumberg *et al.*⁷ and Wey *et al.*⁸



Limites du diagnostic

- Candidose invasive: signes cliniques peu spécifiques
 - Fièvre isolée résistant à une ATB large spectre
- Biologie:
 - Hémocultures positives dans 50%
 - Culture: colonisation/contamination/infection?
 - Antigénémie: spécifique mais peu sensible
 - PCR non en routine

Retard du diagnostic

Retard du traitement

Aggravation du pronostic

Augmentation des *C. non albicans*

Species	% of total no. of cases ^b					
	1997-1998	1999	2000	2001	2002	2003
<i>C. albicans</i>	73.3	69.8	68.1	65.4	61.4	62.3
<i>C. glabrata</i>	11.0	9.7	9.5	11.1	10.7	12.0
<i>C. tropicalis</i>	4.6	5.3	7.2	7.5	7.4	7.5
<i>C. parapsilosis</i>	4.2	4.9	5.6	6.9	6.6	7.3
<i>C. krusei</i>	1.7	2.2	3.2	2.5	2.6	2.7
<i>C. guilliermondii</i>	0.5	0.8	0.8	0.7	1.0	0.8
<i>C. lusitaniae</i>	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6
<i>C. kefyr</i>	0.2	0.4	0.5	0.4	0.4	0.5
<i>C. rugosa</i>	0.03	0.03	0.2	0.7	0.6	0.4
<i>C. famata</i>	0.08	0.2	0.5	0.2	0.4	0.3
<i>C. inconspicua</i>			0.08	0.1	0.2	0.3
<i>C. norvegensis</i>			0.08	0.1	0.07	0.1
<i>C. dubliniensis</i>			0.01	0.08	0.1	0.05
<i>C. lipolytica</i>			0.06	0.06	0.06	0.08
<i>C. zeylanoides</i>			0.03	0.08	0.02	0.04
<i>C. pelliculosa</i>				0.06	0.05	0.04
<i>Candida</i> spp. ^c	3.9	6.0	3.7	3.3	7.9	4.9
Total no. of cases	22,533	20,998	11,698	21,804	24,680	33,002

Prophylaxie antifongique par fluconazole ?

Pfaller 2007



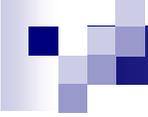
Candidoses invasives: mortalité

- *Candida* spp =
 - 4ème rang des agents pathogènes isolés dans les hémocultures
 - **1er rang des agents pathogènes isolés dans les hémocultures responsable de mortalité**

- Mortalité globale: 30-40%

- Mortalité attribuable: 20%

- Mortalité:
 - ↗ si *C. krusei* 75%
 - ↗ si *C. glabrata* >50%
 - ↘ si *C. albicans* 24%



Candidose transmise par le greffon

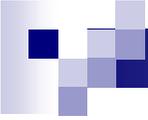
- **Etude rétrospective collaborative Nice/CNRMA:**
 - 37 centres de transplantation français
 - Tous les cas de greffons infectés par *Candida* spp de 1997 à 2005
- **Etudes mycologiques au CNRMA**
 - Pour chaque épisode
 - Rein: liquide de conservation, artère, veine, hématome, liquide péritonéal, pus, hémocultures
 - Foie: bile, pus, liquide péritonéal, hémocultures
 - Analyse du mode d'acquisition par analyse d'espèce et génotypage des souches de *Candida albicans* par étude du polymorphisme des marqueurs microsatellites



Incidence ~ 1‰ : 18 Infections/18 617 greffes

■ Pathologies:

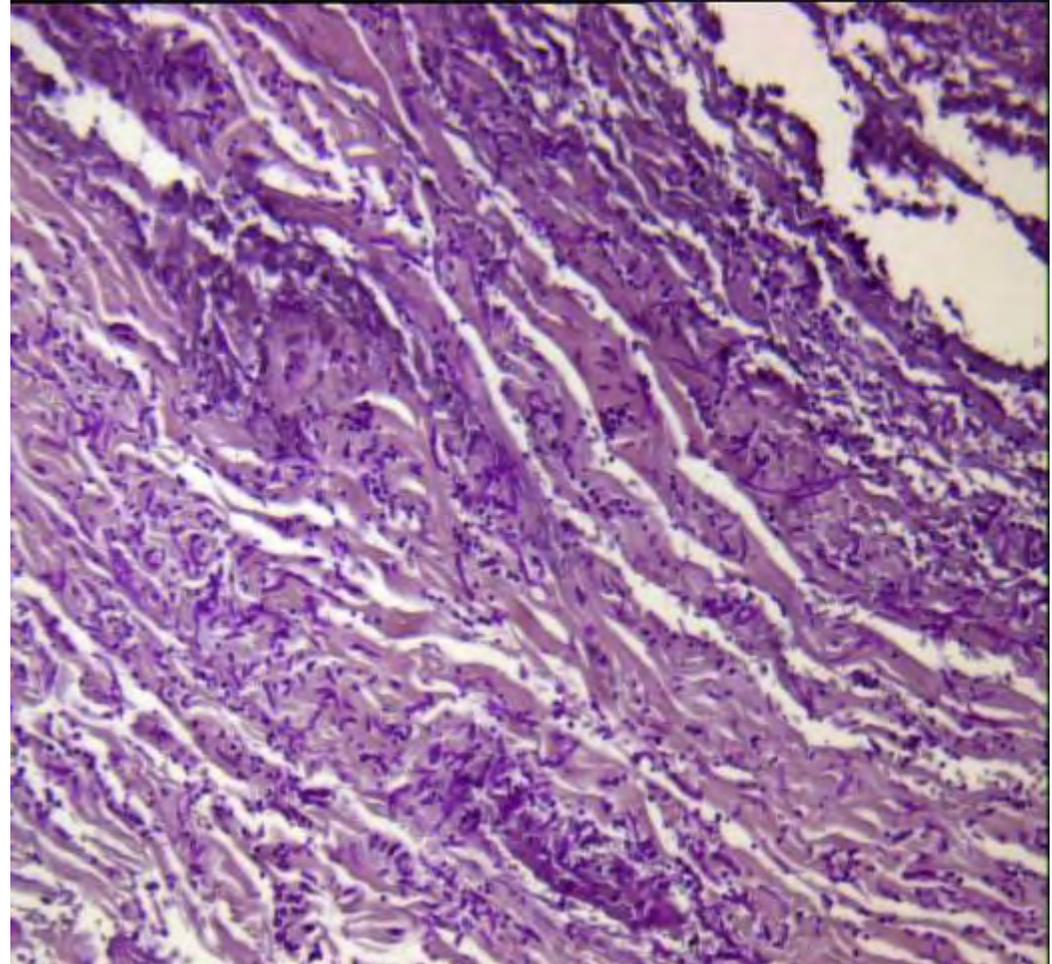
- 14 artérites dont 2 précédées d'abcès de loge
- 2 abcès
- 1 urinome
- 1 infection du site chirurgical



Artérites (n=14)

- Médiane: 27 jours (3-154)
- 13 anévrysmes, 1 artérite non anévrysmale
- **Clinique:**
 - 3 hématomes
 - 4 hémorragies intra abdominales
 - 7 fièvres
- **Radiologie:**
 - Anévrysme diagnostiqué par doppler (n=5), angioTDM (n=6), artériographies (n=2),
 - 3 hématomes,
 - 1 normale
- **Histologie (n=7)**
- **Cultures positives à Candida sp:** 10 artères, 5 drains, 2 hématomes, 1 veine, 2 hémocultures

Artérites : Imagerie/Histologie

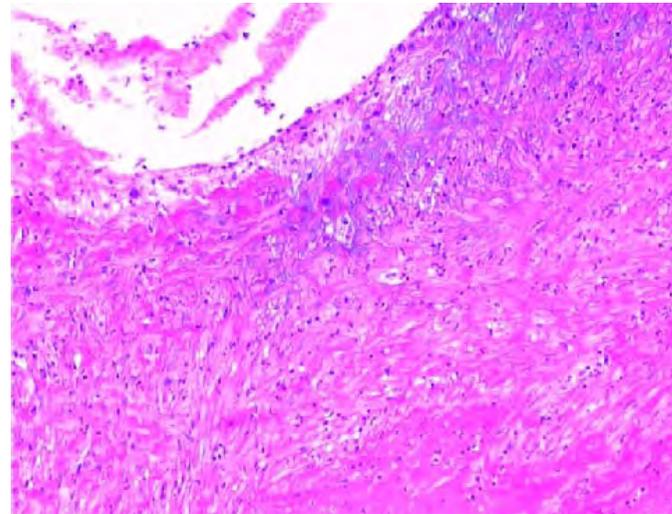


Pourquoi ce tropisme vasculaire?

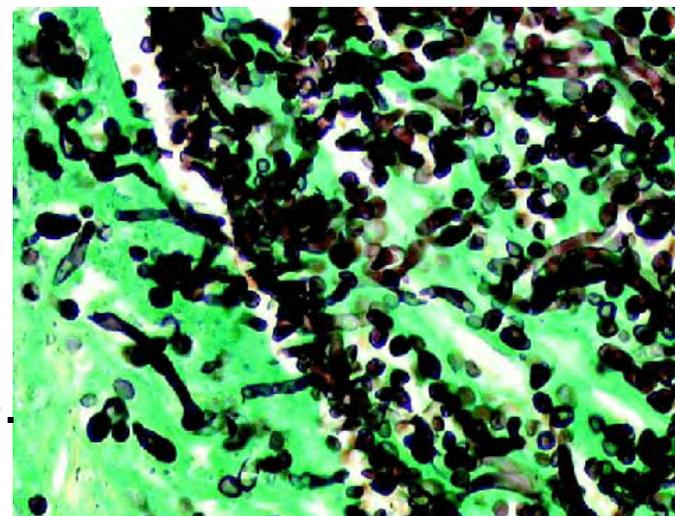
Activation neutrophile
dans la paroi artérielle
et artérite induites par

« *C. albicans* water-
soluble
mannoprotein- β -
glucan complex
(CAWS) » »

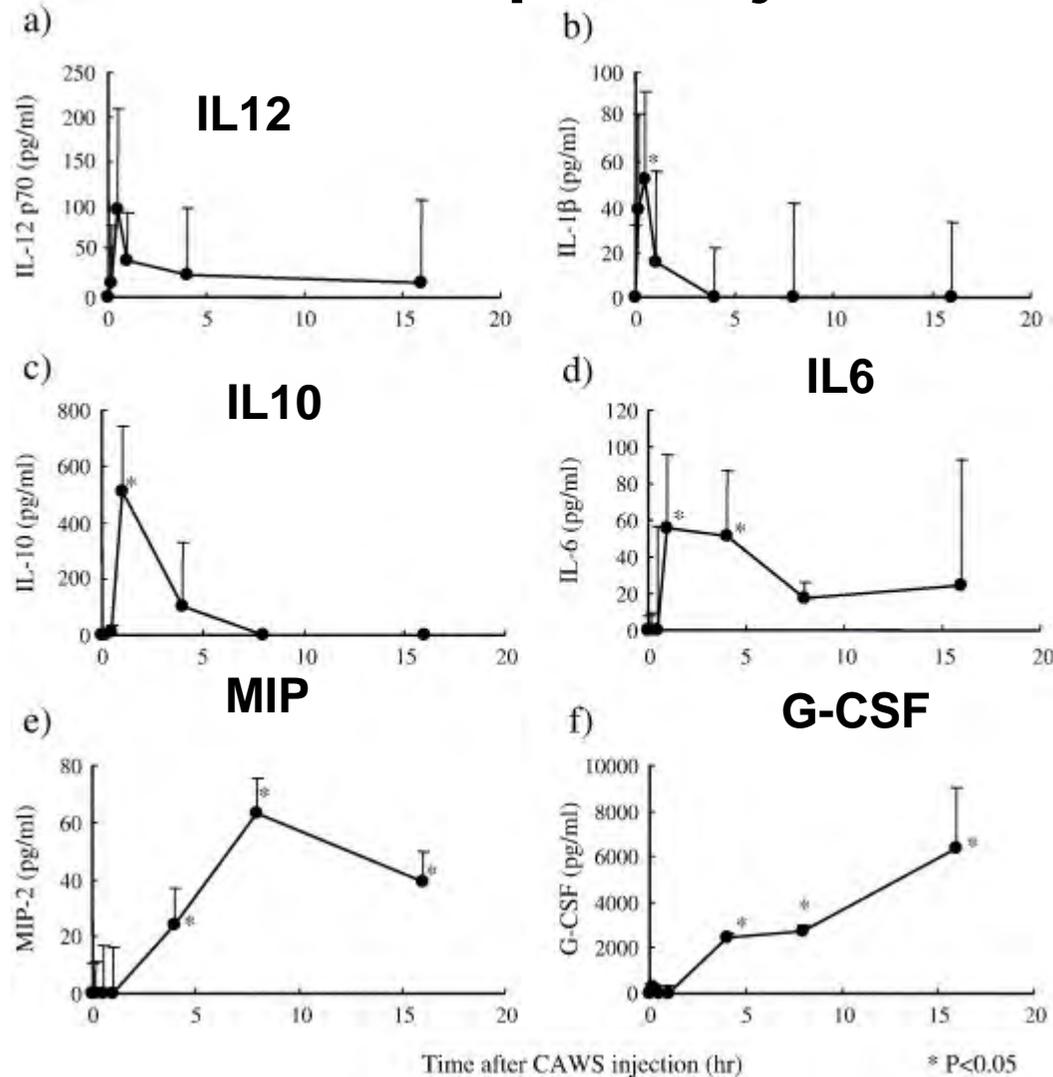
Budding yeast with pseudohyphae
in the renal arterial wall
(Grocott stain, original magnification $\times 400$).



(HES, original magnification $\times 200$).

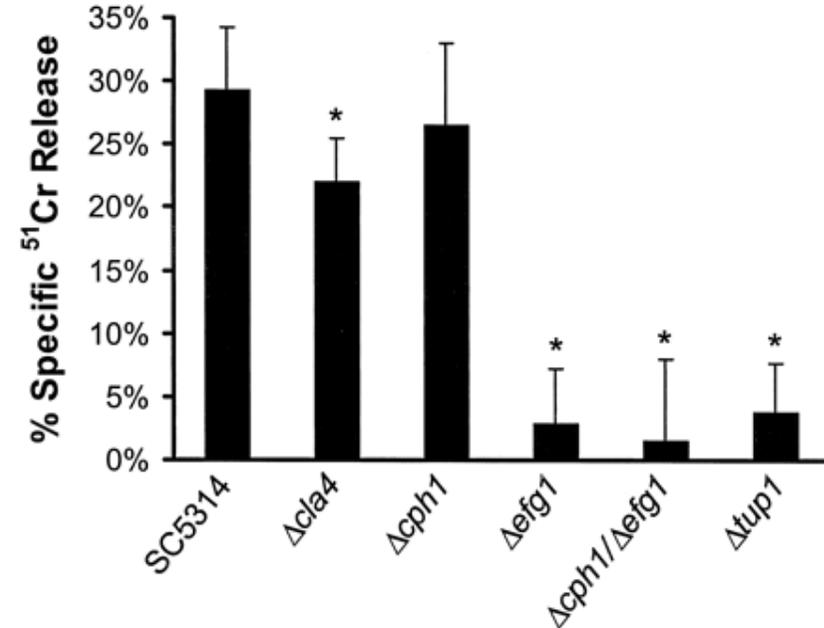
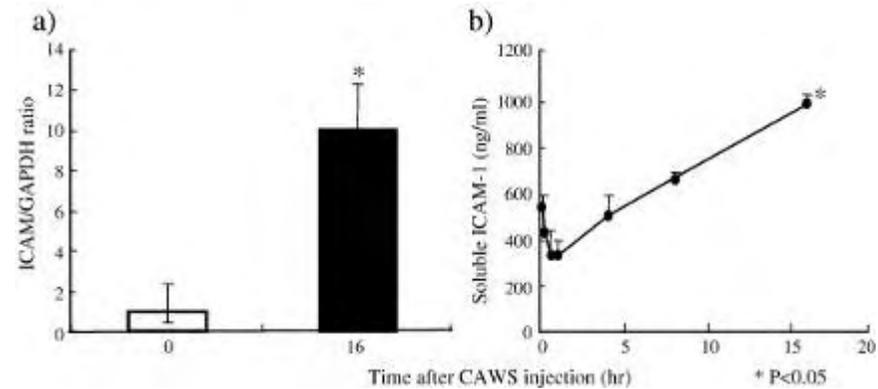


Augmentation plasmatique des cytokines proinflammatoires après injection de CAWS



Activation et lyse des cellules endothéliales par CAWS

- Augmentation de ICAM1 soluble et mRNA dans l'aorte après injection de CWAS
- Stimulation à la surface des cellules endotheliales aortiques de l' expression de E-selectine variable selon les souches de *C. Albicans*
- Augmentation de l'endocytose et de la lyse des cellules endothéliales selon les souches de *C. Albicans*





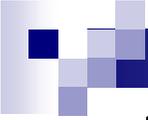
Traitement de ces artérites (n=14)

■ Traitement antifongique (n=12)

- 1 prophylactique: fluconazole 3 jours
- 11 curatif par fluconazole en monothérapie (n=8), en association et/ou relais par caspofongine (n=2), amphotéricine B (n=2), voriconazole (n=1)

■ Traitement chirurgical (n=11) : 9 néphrectomies, 9 pontages

- Néphrectomie + pontage (n=5)
 - Néphrectomie puis pontage (n=2)
 - Néphrectomie (n=2)
 - Greffons conservés + pontage (n=2)
- **3 décès** par hémorragie intra-abdominale (1 sous fluconazole depuis 3j)



12 Donneurs et Cultures mycologiques

- Antibiothérapie avant le prélèvement (n=9)
- **Brèche digestive (n=7) +++**, Candidémie ou candidurie (n=0)
- **Liquides de conservation (LC) : tous cultivés sauf 1**
 - Candida sp (n=8)
 - Candida sp + entéropathogènes (n=2)
 - Entéropathogènes (n=2)
 - Sterile (n=4)
- **2 espèces rares** (C. dubliniensis et C. palmeoliophila) retrouvées chez 2 couples de receveurs foie et rein
- **7 souches identiques de Candida albicans** retrouvées dans 5 couples de receveurs de rein et 2 couples de receveurs foie et rein
- Dans 6 épisodes, **le LC est contaminé par la même souche** que celle retrouvée chez les receveurs symptomatiques

En cas de contamination du liquide de conservation

© En cas de contamination du liquide de conservation du rein par un agent fongique

Chez le receveur de rein concerné :

R61. Il est fortement recommandé de débiter un traitement préemptif adapté à l'espèce dès la connaissance de la positivité du résultat (A).

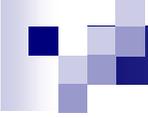
R61 bis. Il est fortement recommandé en cas de *Candida albicans* et en l'absence de traitement antérieur par azolés chez le donneur (*notion à récupérer dans le dossier donneur*) de traiter par fluconazole pendant 15 jours (A).

R62. Il est fortement recommandé d'organiser une surveillance clinico-biologique et radiologique rapprochée de préférence par scanner multibarrette centré sur l'anastomose artérielle (A).

Chez les receveurs des autres organes abdominaux (rein adelphe, foie) :

R63. Il est fortement recommandé de disposer au plus vite des résultats de l'examen microscopique direct et de la culture du liquide de conservation dès la connaissance de la positivité du liquide de conservation du rein concerné, pour envisager éventuellement un traitement antifongique des autres receveurs des organes abdominaux (rein adelphe, foie) (A).

La question de débiter systématiquement un traitement préemptif pour les autres receveurs dès la connaissance de la positivité du résultat du liquide de conservation du rein concerné n'est pas résolue actuellement.



Discussion

- Dans 9 épisodes, l'infection fongique ne s'est pas développée à partir du receveur puisque des souches identiques sont retrouvées chez des individus distincts mais greffés à partir du même donneur
- Donneurs non infectés par Candida mais facteurs de risque de colonisation + brèche digestive
- Contamination des organes sous-diaphragmatiques au cours du prélèvement
- Liquide de conservation : témoin précoce de la contamination

Prévention de la **transmission** **de bactéries et d'agents fongiques** aux receveurs d'organes

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
Septembre 2008 – Version courte

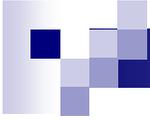




Alerte : brèche digestive chez le donneur d'organe

3.2.2 En cas de brèche digestive

- R21.** Il est fortement recommandé d'effectuer au minimum un prélèvement pour recherche d'agents fongiques (A).
- R22.** La réalisation des analyses bactériologiques en cas de brèche per-opératoire chez le donneur reste discutée (il est possible de faire ou de ne pas faire) (C).
- R23.** Il est fortement recommandé que l'équipe chirurgicale informe toutes les équipes présentes lors du prélèvement de l'existence de cette brèche et de son niveau anatomique et la collige sur le compte rendu opératoire (A).
- R24.** Il est fortement recommandé que la coordination hospitalière vérifie auprès de l'équipe chirurgicale la notion de brèche digestive (A).
- R25.** Il est fortement recommandé, en cas de brèche digestive, que la coordination hospitalière s'assure que celle-ci soit mentionnée sur le bordereau rein ou foie, sur la demande d'examens transmise au laboratoire et sur le compte rendu opératoire (A).
- R26.** Il est fortement recommandé que la coordination hospitalière informe en temps réel le SRA de la survenue d'une brèche digestive (A).
- R27.** Il est fortement recommandé que le SRA alerte en temps réel toutes les équipes de greffes concernées de cette brèche digestive (A).



Traitement et surveillance du receveur en cas de brèche digestive

© En cas de brèche digestive signalée lors d'un PMO

- R64.** Il est fortement recommandé de débiter en 1^{re} intention et en l'absence de traitement antérieur par azolés chez le donneur un traitement par fluconazole pendant 15 jours (A).
- R65.** Il est fortement recommandé d'organiser une surveillance clinico-biologique et radiologique rapprochée de préférence par scanner multibarrette centré sur l'anastomose artérielle (A).



Recherche de contamination fongique du liquide de conservation

5.1 Prélèvement et mise en culture des liquides de conservation d'organes

Recommandations existantes : *"Recommandations pour la prévention des infections à Candida survenant au décours de greffes rénales – Agence de la biomédecine – Juin 2005 (1)"*.

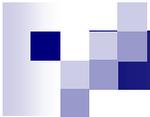
5.1.1 Salle d'opération

- R33.** Il est fortement recommandé que le conteneur externe de transport de type Vitalpack® reste en dehors de la salle d'opération (A).
- R34.** Il est fortement recommandé de prélever systématiquement 50 ml de liquide de conservation de l'organe avec une seringue stérile dès l'ouverture du conteneur interne pour recherche de bactéries et d'agents fongiques (A).
- R35.** Il est fortement recommandé de répartir ces 50 ml dans 2 flacons stériles de 25 ml minimum pour les analyses bactériologiques et fongiques (A).

5.1.4.2 Analyses fongiques du prélèvement du liquide de conservation d'organes

Propositions : pour la recherche d'agents fongiques dans un liquide de conservation d'organes (cf. annexe 2 version longue).

- R42.** Il est recommandé de réaliser un examen microscopique direct au mieux avec un agent clarifiant (B).
- R43.** Il est recommandé d'ensemencer sans délai le liquide de conservation sur un flacon d'hémoculture convenant pour les agents fongiques (type BACTEC mycosis® ou BacT/AlertMB®) ou sur 2 tubes Sabouraud chloramphénicol gentamycine (B).
- R44.** En cas d'examen microscopique direct positif, il est recommandé d'utiliser un milieu gélosé d'identification rapide de type chromogène permettant d'obtenir une identification de certaines espèces selon les géloses utilisées (B).



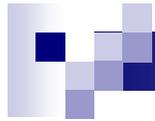
Recherche d'agents fongiques dans le liquide de drainage aspiratif chez le transplanté

5.2 Analyses microbiologiques chez le patient greffé

Recommandations existantes : *"Recommandations pour la prévention des infections à Candida survenant au décours de greffes rénales – Agence de la biomédecine – Juin 2005 (1)"*.

5.2.1 Greffe de rein

R52. Il est fortement recommandé d'effectuer en post-opératoire un prélèvement systématique du liquide de drainage aspiratif pour recherche d'agents fongiques uniquement (la recherche bactériologique n'est pas nécessaire) (A).



En cas d'infection fongique : avis chirurgical et vasculaire

© Si de plus l'une des conditions suivantes est présente :

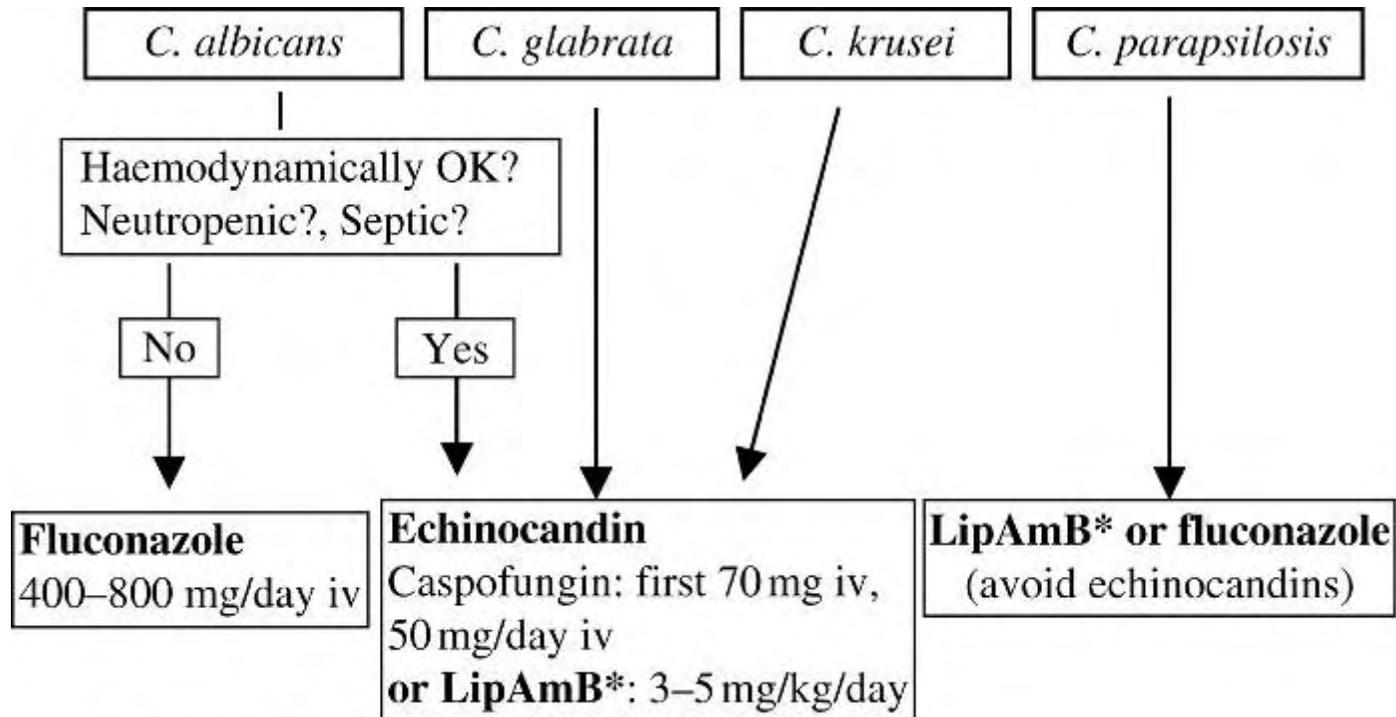
- liquide de drainage aspiratif positif à agent fongique,
- ou signes d'infection inexpiquée par ailleurs (fièvre, douleurs de la loge de transplantation, syndrome inflammatoire),
- ou anomalies de l'iconographie (collection de la loge de transplantation, et/ou anomalies du pédicule vasculaire),

R67. Il est fortement recommandé de demander un avis chirurgical et vasculaire à la recherche d'une artérite infectieuse et, dans le but de drainer la loge de transplantation, de réaliser des prélèvements à visée bactériologique et mycologique spécifique (A).

En cas d'artérite et/ou de décision de détransplantation, le mode opératoire retenu devra tenir compte de la dangerosité de laisser un moignon artériel infecté in situ.

R68. Il est fortement recommandé de faire une recherche bactériologique et mycologique sur le greffon en cas de détransplantation dans les 3 mois suivant la greffe, quelle qu'en soit la cause (A).

Treatment guide for proven candidaemia



*LipAmB, liposomal amphotericin B.

Schelenz, S. J. *Antimicrob. Chemother.* 2008 61:i31-34i; doi:10.1093/jac/dkm430



A retenir en transplantation rénale

- Augmentation de l'incidence et gravité des infections fongiques invasives (IFI) à *C.non albicans*
- Recommandations pour éviter la transmission d'agents fongiques par le greffon
- Amélioration de la survie des IFI grâce aux nouveaux antifongiques
- Utilisation préférentielle d'antifongiques n' étant pas métabolisés par les isoenzymes du CYP 450
- Dosage plasmatiques d'antifongiques



. Clinical efficacy of antifungal agents for the treatment of invasive candidiasis

Drug	Study type	Response (%)	Reference
Caspofungin	RB ^a	73.4	Mora-Duarte <i>et al.</i> ³⁰
dAmB		61.7	
Micafungin	RDB	89.6	Ruhnke <i>et al.</i> ³¹
LipAmB		89.5	
Anidulafungin	RDB	75.6	Reboli <i>et al.</i> ³²
Fluconazole		60.2	
Voriconazole	R ^a	65.0	Kullberg <i>et al.</i> ³³
dAmB/fluconazole		71.0	
Fluconazole	R	70.0	Rex <i>et al.</i> ³⁴
dAmB		79.0	

dAmB, amphotericin B deoxycholate; LipAmB, liposomal amphotericin B; RB, randomized blind control; RDB, randomized double-blind control; R, randomized.

^aNon-inferiority study.