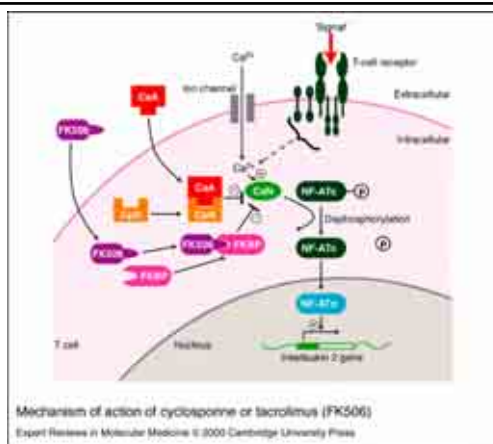


Epidémiologie des infections en transplantation hépatique

Christophe CAMUS

Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale,
Unité de transplantation hépatique
Hôpital Pontchaillou, RENNES



Rappel sur l'IS en TH

- IS « majeure » dans les 3 premiers mois
- Moins importante après 6 mois à 1 an
- Rejet aigu : 20 à 45%
- 90 jours : repose majoritairement sur
 - Anti-calcineurine (ACN) : tacrolimus ou ciclosporine
 - +CTC faible dose +/- ou MMF
 - Inhibiteur de TOR (sirolimus, everolimus) non utilisés en prophylaxie primaire du rejet
 - En IS séquentielle :
 - Ac anti-récepteur de l'IL2 (basiliximab, daclizumab)
 - CTC +/- MMF; introduction secondaire d'ACN

Propriétés des glucocorticoïdes

- Active la transcription conduisant à la production de protéines anti-inflammatoires
 - Lipocortine-1
 - IL-10
 - IκB
- Inhibe la transcription de cytokines proinflammatoires (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8)
 - En se liant (G-GR) aux activateurs de transcription (NFκB, AP1)
 - En se fixant sur des sites de régulation négative (nGRE)
- Inhibe la synthèse des molécules d'adhésion
- Diminue l'activité des macrophages : nbre, chimiotactisme, phagocytose, bactéricide
- Inhibe l'afflux des leucocytes, inhibe moins la fonction des PNN
- Diminue le nombre des lymphocytes circulants
 - Surtout la prolifération des lymphocytes T, diminue HSR

Rappel sur l'IS en TH

- Traitement d'un rejet : repose sur
 - Corticoïdes : bolus, élévation temporaire de dose
 - Augmentation de la dose de tacrolimus
 - OKT3 : peu utilisé actuellement
- Avec le temps, dose d'ACN diminuée
- CTC diminués puis interrompus (3-6 mois)
- Monothérapie possible par ACN +/- MMF

Conséquence de l'IS en TOS

- Risque de transmission d'infection par le greffon
 - Virus, bactéries, BK, fungus, protozoaire
- Susceptibilité accrue aux infections
 - Bactériennes extra-cellulaires (un peu)
 - Bactériennes intra-cellulaires (davantage)
 - Virales
 - Absence d'immunisation
 - Réactivation de virus latent
 - Fongiques : levures, filamenteux

Evolution de l'activité de TOS en France

Organe	1990	1999	2002	2003	
• Cœur	636	321	319	283	↓
• Poumons	91	71	89	76	
• Cœur-Poumon	86	28	20	16	↓
• Foie	663	699	882	833	↑
• Rein	1897	1765	2147	1991	↑
– Pancréas (rein-pancréas)	48	59	70		
• Intestin		7	9	5	
Total	3373	2892	3472	3279	
Moelle					
• Autogreffe de CSH		2396	2693	2695	↑
• Allogreffe de CSH	489	782	932	973	↑
Total		3178	3625	3668	

Particularités cliniques de l'infection en TOS

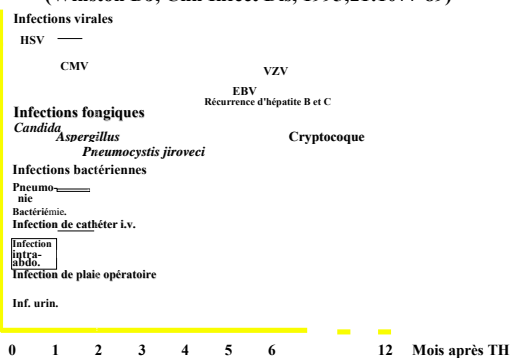
- Fièvre plus basse
- Leucocytose peut être normale
- Fièvre peut manquer (<37,5°C)
 - En TH
 - Pas de fièvre du tout : 40%
 - Bactériémie : pas de fièvre dans 20% des cas
 - IFI : pas de fièvre initialement dans la majorité des cas
 - Virus : fièvre dans 70% des cas

• Sawyer, Clin Transplant, 1999;13:260-5, Singh Clin Infect Dis 1998;26:59-65

Spectre des infections en TH selon le délai après la greffe

Infections bactériennes post-opératoires et épidémiologie des infections à SARM

INFECTIONS APRES TRANSPLANTATION HEPATIQUE (Winston DJ, Clin Infect Dis, 1995;21:1077-89)



Infections bactériennes après TH (1)

- La plus fréquente des infections après TH
 - 35 à 70% des greffés
 - 0,79 à 1,46 épisodes infectieux par patient
- Le plus souvent dans les 30 premiers jours
- Mortalité élevée
 - Infection bactérienne : 54% vs
 - Pas d'infection bactérienne : 7%

Singh, Transplantation, 1994; Singh, SGD, 1998

Infections bactériennes précoces après TH (2)

C Camus, 41st Annual ICAAC 2001, Chicago, Illinois, USA K-1255, 423

- **But de l'étude**
 - Décrire les infections post-opératoires précoces (≤ 30 j)
 - Déterminer
 - Facteurs de risque
 - Rôle sur la mortalité
- **Type et lieu d'étude**
 - Cohorte, prospective
 - Expérience d'un seul centre

Infections bactériennes précoces après TH (5)

- **IB précoce ou tardive** N=104 (40,3%)
- **Absence d'IB** N=154 (59,7%)

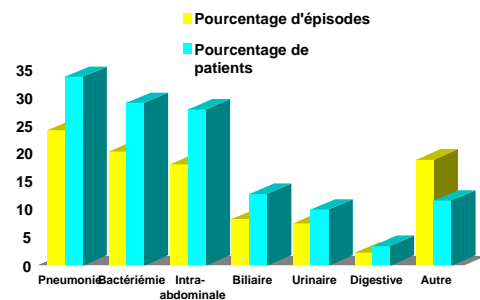
- **IB précoce** N=86 (33,3%)
- **Absence d'IB précoce** N=172 (66,7%)

- **IB tardive** N=38
 - Tardive+précoce N=20
 - Tardive exclusive N=18

Infections bactériennes précoces après TH (3)

- **Méthodes**
 - Recueil des infections et des autres éléments médicaux de classement sur la base de données de réanimation à l'aide de 4D Client™ 1.2.6.
- **Analyse statistique**
 - Facteurs de risque indépendants d'IB précoce identifiés par régression logistique
 - Probabilité de survie : comparaisons inter-groupe par le test du log-rank
 - Ajustement sur les variables pronostiques effectué par le modèle de Cox

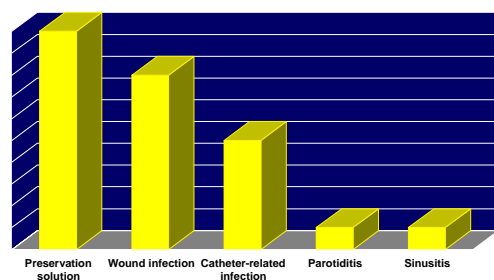
132 infections bactériennes précoces après TH chez 86 patients (33,3%) : sites infectés (6)



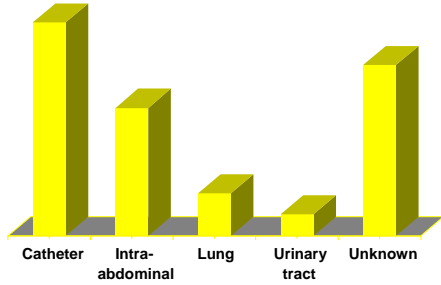
Infections bactériennes précoces après TH (4)

- **CHRU Rennes**
- **Janvier 1994-Août 2000**
- **Patients admis après TH** N=258
 - Première TH 245 (95%)
 - Seconde ou troisième TH 13 (5%)
 - Retransplantation précoce en SU 14/258 (5,4%)

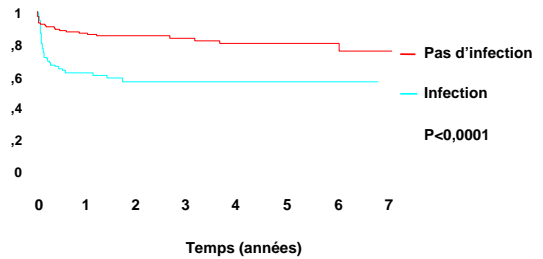
Infections bactériennes précoces après TH (7) Infections autres (N=25)



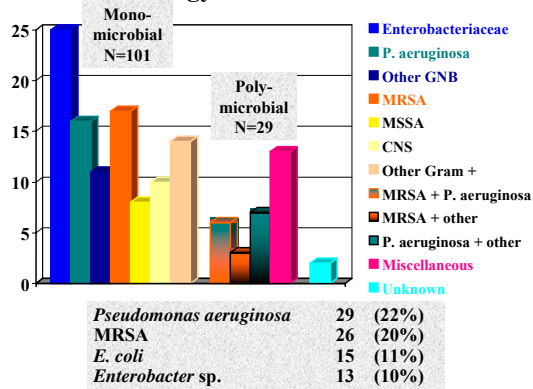
Infections bactériennes précoces après TH (8) Origine des 27 bactériémies



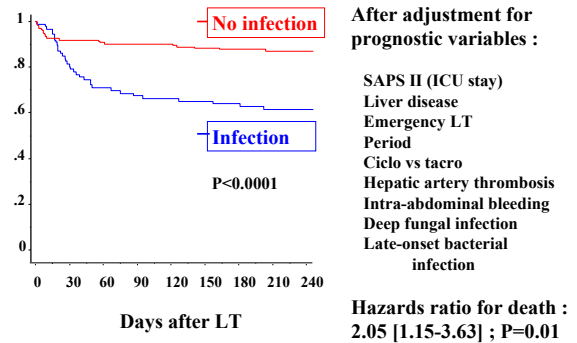
Courbes de survie selon l'existence ou non d'une infection bactérienne précoce



Etiology of 132 infections



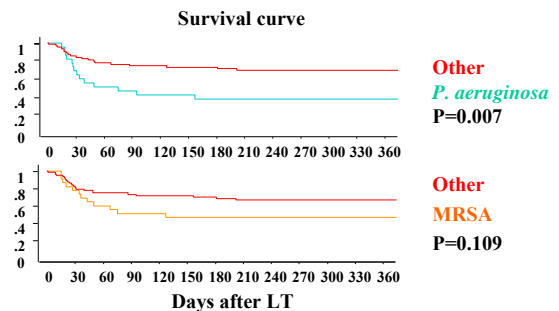
Influence on survival



Early-onset posttransplant bacterial infections : risk factors

Variable	Univariate	Stepwise regression	
		Odds ratio	P value (95% CI)
• Liver disease	0.157		
• Emergency LT	0.001		
• Retransplantation ≤ 8 days	0.082		
• Period	0.110		
• Length of ICU stay < 7 days	<0.001	0.38 [0.22-0.65]	< 0.001
• Post-transplant dialysis	<0.001	2.32 [1.44-3.75]	< 0.001
• Intra-abdominal bleeding	<0.001	2.15 [1.08-4.29]	0.030
• Hepatic artery thrombosis	0.012	1.94 [1.05-3.58]	0.035
• Fungal infection ≤ 30 days	<0.001		

Survival according to the responsible microorganism



Comments - Conclusion

- Portal vein thrombosis and length of ICU stay have been reported as risk factors for early post-transplant bacterial infection (Singh)
- Similarly, we identified only post-operative complications as risk factors for early-onset bacterial infection
- Since most infections involve Staphylococcus, *P. aeruginosa* or *Enterobacteriaceae*, prophylaxis by topical decontamination regimens could be proposed
- Nasal mupirocin + chlorhexidine body washing should target staphylococci
- Selective bowel decontamination against Gram negative should be reevaluated (Safdar N, Liver Transpl 2004;10:817-27)

Colonisation et infection à SARM après TH

- **Portage nasal de MRSA fréquent (22%)**
- **Risque d'infection ultérieure (31% vs 9%)**
Desai D Liver Transpl 2003;9:754-9. Bert F, Clin Infect Dis 2003;31:1295-9
- **Score MELD plus élevé chez les porteurs**
- **Génotypes identiques des souches invasive et de colonisation**
(Chang FY, Transplantation, 1998, Squier C, ICHE 2002;23:495-501)
- **Echec de la mupirocine nasale sur SA (Paterson DL, Transplantation 2003;75:194-8**
 - Décolonisation (87%)
 - Recolonisation (37%), acquisition (23%)
 - Développement d'une IA à SA (23%)
 - Rôle du portage extranasal (rectal) Squier C, ICHE 2002;23:495-501
 - Risque plus important d'IA que si portage nasal seul (18,2% vs 40,4%)

Infections bactériennes précoces après TH Commentaires

- **IB précoces : peu de données**
 - Infections bactériennes majeures < 100 j
 - 0,32 éps/pt (Singh, EJCMI, 1997)
 - Infections bactériennes ≤28 j
 - 0,78 éps/pt (Wade, Hepatology, 1995)
 - 0,51 éps/pt (Rennes)
 - SARM : 37% des bactériémies, portage nasal 57%
(Chang FY, Transplantation 1998;15:1169-72)
 - *Pseudomonas aeruginosa*?

Contrôle des infections à SARM

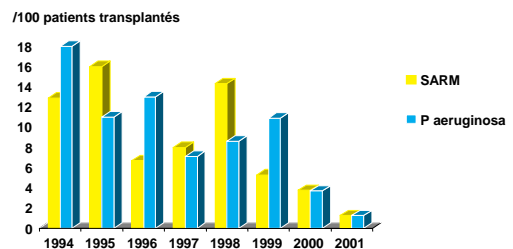
- **Décontamination anti-staphylococcique (SARM)**
 - Isolement contact respiratoire systématique à l'admission
 - Recherche systématique du portage de SARM
 - Décolonisation nasale par mupirocine + toilette cutanée par chlorhexidine

	Période contrôle 1997-2000	Décontamination 2000-2001	Valeur de P
Taux d'incidence des infections à SARM (pour 100 pts admis)	14/148 (9,5%)	5/150 (3,3%)	0,03

Infections bactériennes précoces après TH Commentaires

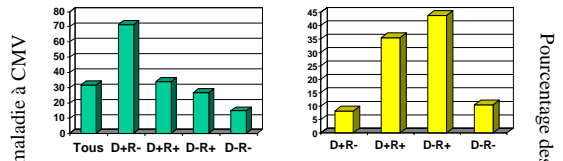
- IB précoces : facteurs de risque peu étudiés**
- Thrombose portale
 - IS supplémentaire
 - Dialyse
 - Rejet
 - Reprise chirurgicale
- Mesures de prévention contre les infections**
- Décontamination antistaphylococcique?
 - Décontamination digestive sélective?

Taux d'incidence des infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à SARM après TH à Rennes

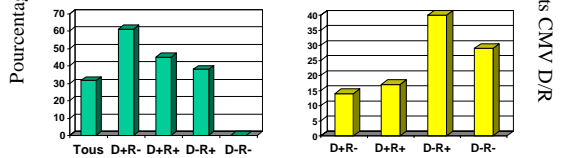


Infections à virus du groupe Herpes

Le statut CMV D/R, Stratta RJ, Transplantation 1991;51:90-7
TH, 1987- 1990, N=256



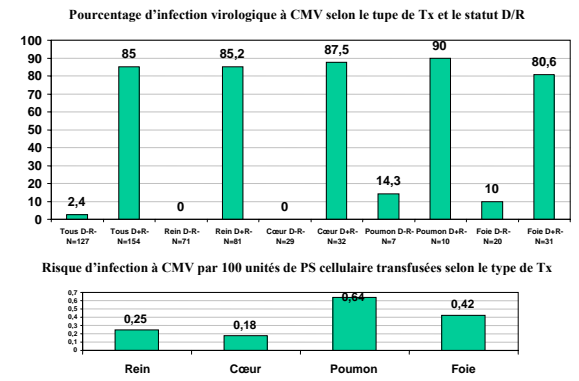
Rennes, 1994-1997, N=131, pas de prophylaxie, sang déleucocyté



Fréquence de la maladie à CMV en TOS

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

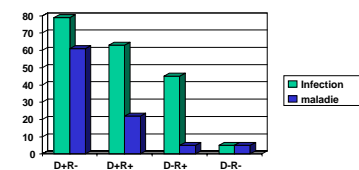
Risques de la transmission du CMV par transfusion non déleucocytée, non dépistée pour les anticorps anti-CMV. Preiksaitis JK, Transfusion 2002;42:396-402



Infection et maladie à CMV en TH en l'absence de prophylaxie
Kanj SS, Clin Infect Dis 1996;22:537-49; Marin E, J Hepatol 1991;13:550

- Facteurs de risque admis (Années<1992)
 - Statut D/R
 - Age
 - Transfusions per-opératoires
 - Traitements anti-lymphocytaires (GAL, OKT3),
 - Retransplantation, HF
 - Indication de la TH

Incidence (%) de l'infection et de la maladie à CMV (Kanj)



Rôle de l'OKT3 en TH (Portela D, J Infect Dis 1995;171:1014-8)

	D-R-	D+R-	D-R+	D+R+	Tous
CMV Infect Tot (Sympto)	17% (14%)	71% (68%)	39% (8%)	68% (35%)	50% (26%)
OKT3	0	75% (75%)	57% (14%)	83% (58%)	65% (42%)
pas d'OKT3	19% (16%)	70% (67%)	39% (7%)	65% (31%)	48% (24%)

- OKT3 : RR, 3,4; 1,7-7,1; P=0,001 sur la population globale

- Pour les sujets R-, l'OKT3 n'est pas un facteur de risque d'infection à CMV

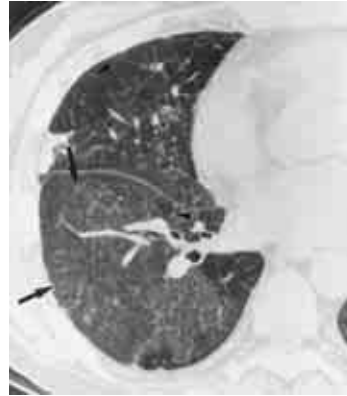
- Résultat similaire en Tx cardiaque (OKT3, et dose cumulée d'OKT3, P=0,01)
(Costanzo-Nordin MR, J Heart Lung Transplant 1992;11:837-46)

Survenue de la maladie à CMV après Tx rénale ou hépatique
 37 sujets D+R- ayant reçu 100 j de prophylaxie par ganciclovir
 Reasonable RR, J Infect Dis 2001;184:1461-4

	Foie 6 m	Foie 12 m	Rein 6 m	Rein 12 m
Probabilité cumulée (%)	33,5	41,2	12,6	12,6
IC 95%	8,1-54,5	12,4-60,5	0-27,6	0-27,6

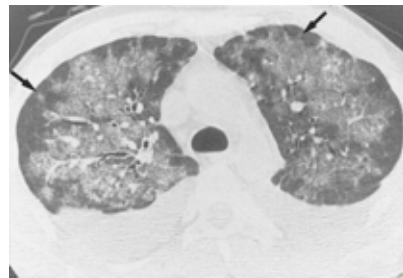
Facteur de risque de survenue = traitement préalable d'un rejet

- RR = 6,6 (1,4-32,1)
- Délai 3,1 à 6,2 mois
- Pas d'autre facteur de risque identifié



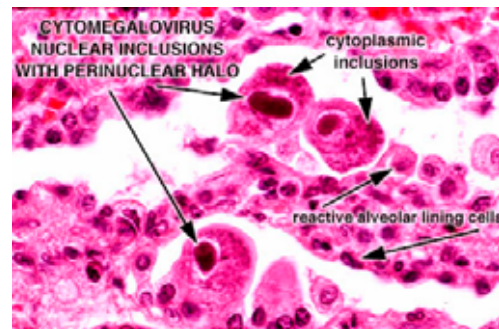
Récidive de la maladie à CMV après un premier épisode
 avec ou sans prophylaxie initiale
 Falagas ME, Transplant Proc 1995;27(Suppl 1):34-7

• Rein (donneur vivant)	17%
• Rein (cadavérique)	6-30%
• Foie	26%
• Cœur	12%
• Intestin	53%



Infection à CMV

- Conséquences du CMV dépend du degré d'IS
- Statut CMV D/R : D+/R-, D/R+
- Doit être surveillé systématiquement (Ag pp65 remplacé par CMV DNA)
- Manifestations cliniques et effets indirects
 - CMV syndrome
 - Atteintes viscérales
 - Hépatite
 - Atteinte gastro-intestinale
 - Encéphalite
 - Pneumonie
 - Rétinite
 - Néphropathie
 - Dysfonction du greffon (thrombose de l'artère, rejet)
 - Rôle immunosuppresseur



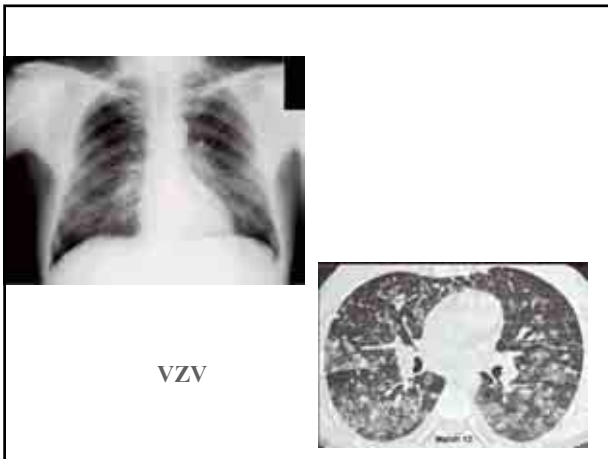
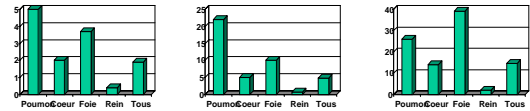
Autres virus du groupe *Herpes*

- **HSV1, HSV2**
 - Atteinte muqueuse orale, génitale, anale, oesophagite
 - Atteintes viscérales rares
- **VZV** (Herrero JI, Liver Transpl 2004;10:1140-3, Gourishankar S, Am J Transplant 2004;4:105-15)
 - Incidence: 5,7% à 12%, actuarielle: 3% (1 an), 10% (3ans), 14% (5ans), 18% (10 ans)
 - Surtout la première année
 - Favorisé par le nombre de traitements IS, MMF ou AZA
 - Algies post-zostériennes: 31%
- **EBV**
 - PTLN (Posttransplant lymphoproliferative disease)
 - Rôle IS : GAL, OKT
- **HHV6**
 - Syndrome CMV-like, encéphalite

Infection à *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jiroveci*)

Fréquence de PPC (Gordon SM, Clin Infect Dis. 1999;28:240-6)

Type de greffe	Taux d'attaque (%)	Taux d'incidence (1000 pt-année)	Taux d'incidence la 1ere année
Poumon	5	22	26
Cœur	2	5	14
Foie	3,7	10	39
Rein	0,4	0,8	2
Total	1,9	4,8	14,5



Caractéristiques de l'infection à *Pneumocystis* après TH

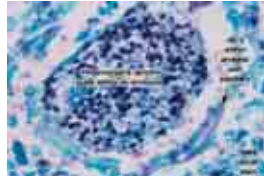
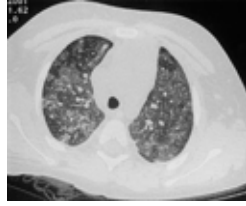
- Taux d'attaque variable après TH : 3-13%
- Les taux les plus élevés ont été rapportés en l'absence de prophylaxie (30%)
- Le plus fréquent la première année (6 premiers mois)
- Facteurs de risque
 - Rejet traité par Cs
 - Administration d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux

Torre-Cisneros J, Transplantation 1996;62:1519-21; Ichai P, ICAAC, Toronto, 2000, n°735:492.

Infections fongiques

PPC après TH : expérience de Rennes

- 748 patients transplantés, 6 ont présenté une PPC (0,8%)
- Rejet (OKT3, GAL) 2/6 (33%)
- Maladie à CMV 4/6 (67%)
- Infection à CMV 5/6 (83%)
 - ↳ Attitude préventive : prophylaxie systématique
- Taux d'attaque
 - Avant prophylaxie systématique 6/428 (1,4%)
 - Après prophylaxie systématique 0/320 (0%, P=0,04)



Facteurs de risque d'infection fongique en TH (surtout à *Candida*)
Winston DJ, Ann Intern Med 1999;131:729-37

Table 4. Significant Risk Factors for Fungal Infection*

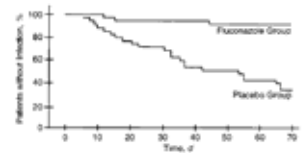
Risk Factor	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Assignment to placebo	8.3 (4.0-17.1)	<0.001
United Network Organ Sharing classification 1 (life support in intensive care)	3.5 (1.7-7.0)	<0.001
Fungal colonization at baseline	2.3 (1.2-4.3)	0.01
Repeated transplantation	3.7 (2.0-6.8)	<0.001

* Stepwise regression analysis using the Cox proportional hazards model.

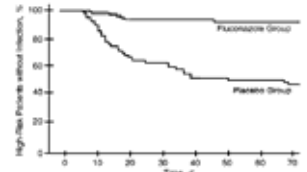
Candidoses invasives en TH

- **Incidence** 5 à 17 %
 - Colonisation préalable à *Candida*
 - Ouverture des voies biliaires et du TD
 - Translocations à partir du grêle
- **Survenue avant 90 j, surtout le premier mois**
- **Fréquence croissante de *Candida non albicans***
- **Mortalité globale 50% à 36%**
- **Pourcentage de toutes les IFI** 80 %
- **Candidémie**
 - Incidence 1,4 à 6,8 %
 - Mortalité 37 à 80 %

Hadley S. Transplantation 1995;59:851-9; Wade JJ, Hepatology, 1995;21:1328-36; Husain et al. Transplantation. 2003;75:2023-9



Group	n	108	107	102	100	99	96	96	97
Fluconazole Group	n	108	107	102	100	99	96	96	97
Placebo Group	n	104	95	77	73	64	63	61	59



Group	n	81	80	75	73	73	72	71
Fluconazole Group	n	81	80	75	73	73	72	71
Placebo Group	n	70	62	46	42	35	34	32

Candidoses invasives en TH

- **Facteurs de risque propres aux candidoses invasives**
 - Colonisation préalable
 - Cirrhose éthylique
 - Volume de CE transfusé en per-opératoire
 - Hyperglycémie post-opératoire traitée par insuline
 - Infection bactérienne post-opératoire
 - Prophylaxie par ganciclovir (CI tardives)

Patel R, Transplantation, 1996;62:926-34; Nieto-Rodriguez JA, Ann Surg, 1996;223:70-6

Facteurs de risques de candidose invasive en TH: données récentes S Husain, Transplantation 2003;75:2023-29.

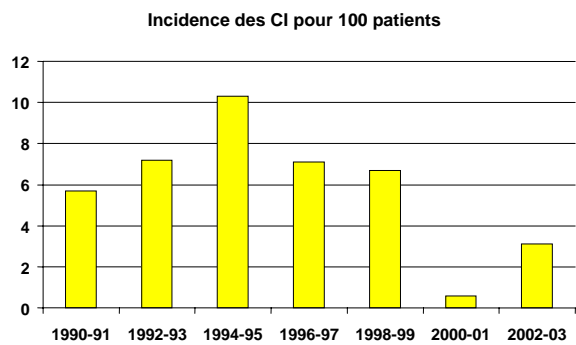
Variables	OR
Prophylaxie de ISLA	7,6 (2,3-24,9)
Dialyse post TH	8,3 (2,1-32,5)
Retransplantation	16,4 (2,8-94,7)
Prophylaxie AF (C non a vs a)	6,3 (1,2-33,4)

Expérience de Rennes de

1990 à 2003

N=600

Variables	CI N=28	pas de CI N=572	P
HF	6 (21,4%)	25 (4,4%)	0,002
Retranspl. en SU	10 (35,7%)	31 (5,4%)	<0,0001



• Sites de l'infection (N=32)

– Fongémie	11
• Origine non démontrée	7
cliniquement suspectée : intra-abdo (n=4), catheter (n=2)	
• Cathéter	1
• Liquide de préservation	1
• Perforation d'ulcère	1
• Pyélonéphrite	1
– Intra-abdominale	16
– Oesophagite	3
– Liquide pleural	1
– Pyélonéphrite	1

• 28 patients avec CI (incidence globale 4,7%)

Avant 2000	Après 2000	P
23/312 (7,4%)	5/288 (1,7%)	0,001

• Mortalité hospitalière globale : 50%

CI	pas de CI	P
14/28 (50%)	68/572 (11,9%)	<0,0001

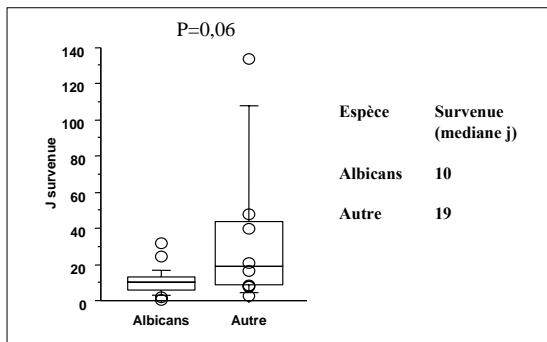
• OR : 7,4 (3,4-16,2)

• OR ajusté sur la période : 6,1 (2,8-13,4)

• Espèce isolée

– C. albicans	24
– Autre espèce	8
• C. parapsilosis	3
• C. glabrata	1
• C. inconspicua	1
• C. krusei	1
• C. tropicalis	1
• Non précisé	1

Délagi de survenue des CI

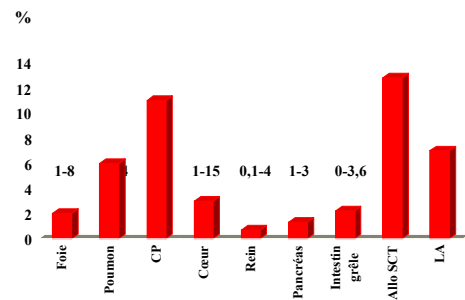


Infection à *Aspergillus*

- Prophylaxie ciblée
- Limitée aux patients à haut risque
 - SU, cirrhose sévère (score de Child-Pugh \geq C10), retransplantation
 - Anastomose bilio-digestive, chirurgie hémorragique (\geq 10 CE ou PFC) ou compliquée (AC)
 - Dysfonction de greffon, thrombose artérielle, réintervention précoce
- Durée plus courte que celle préconisée : 6s

Incidence de l'AI par type de transplantation (moyenne, extrêmes)

Cornet M, *J Hosp Infect*, 2002;51:288-96

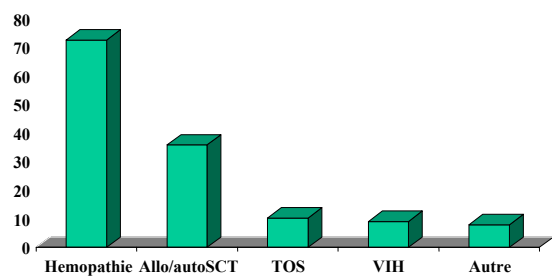


Résultat de la prophylaxie à Rennes

- \uparrow de l'incidence des CI (7,4% à 1,7%)
- \uparrow de l'isolement de C non *albicans*
4/27 (15%) avt 2000 vs 4/5 (80%) après 2000, P=0.009
- Survenue > 40 j chez 2 patients
- Mortalité plus faible?
13/23 (56,5%) avt 2000 vs 1/5 (20%) après 2000, P=0.33

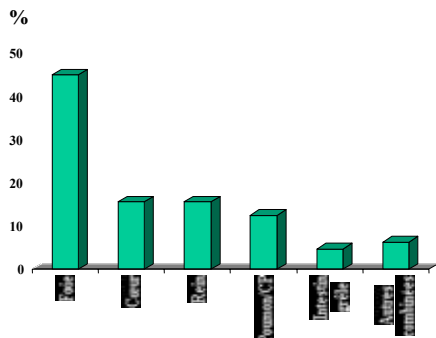
Condition associée à 621 AI certaines/probables*

Cornet, *J Hosp Infect*, 2002;51:288-96



Type de transplantation chez 64 patients TOS

Cornet M, *J Hosp Infect*, 2002;51:288-96



Caractéristiques/pronostic de l'AI en transplantation

N Singh, *Infect Dis Clin N Am*, 2003;17:113-34; *Clin Infect Dis* 2003;36:46-52

Type	Survenue (j) médianes (extrêmes)	AI disséminée (%)	Mortalité
Foie récemment	17-30 (6-1197) 90	50-60	60-90
Poumon	120 (4-1410)	15-20	70
Cœur	45 (12-365)	20-35	70-80
Rein	82-180 (20-1000)	9-36	56-77
Allo CSH	Bimod 20j, 155j	10-25	20-50

Facteurs de risque d'aspergillose en TOS

- **Traitements IS**
 - GC, GAL, OKT3, (Kusne S *Clin Infect Dis* 1992;166:1379-83)
 - Rôle des ACN moins bien individualisé
 - Ciclosporine (Berenguer J *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1079-86)
- **Colonisation aspergillaire**
- **Autres facteurs**

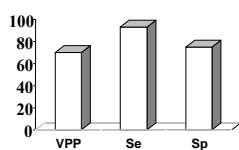
Particularités de l'AI en TOS

- Atteinte pulmonaire dans 85-90% des cas
- Présentation clinico/radiologique moins bien décrite, semble moins typique
- Possibilité de formes non pulmonaires (10-15%)
- Fréquence de la dissémination (50-60%); SNC ~ 20%
- Signe du halo et signe du croissant : sensibilité non connue en TOS, contrairement aux pts d'hématologie
 - Signe du halo non spécifique
 - Manquant dans certaines séries
- En pratique le diagnostique est porté au TDM thorax sur la présence de
 - Nodules arrondis
 - d'infiltrats, pouvant ou non s'excaver
 - TDM cérébral :
 - Initialement hypodensité localisée, aspect d'ischémie
 - Ultérieurement : aspect d'abcès

Colonisation aspergillaire (Brown S, Transplantation 1996;61:666-9;

Fortun J, *Liver Transpl* 2002;8:1065-70

Valeur diagnostique de l'isolement d'*Aspergillus* (>2colonies ou >1 site)



Tx hépatique
Analyse multivariée OR

Retransplantation 29,9 (2,1-425,1)

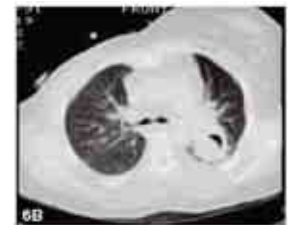
Dialyse post TH 24,5(1,25-354)

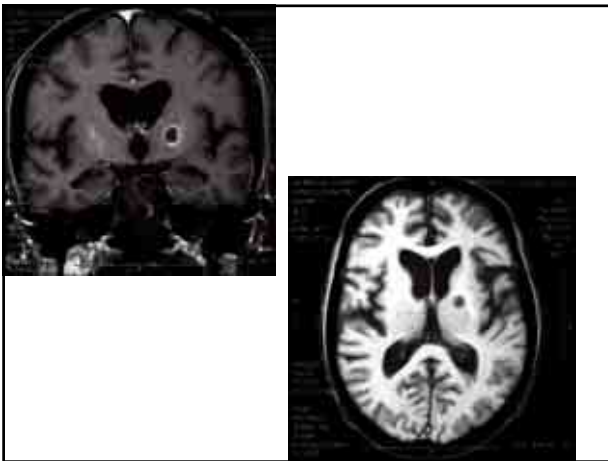
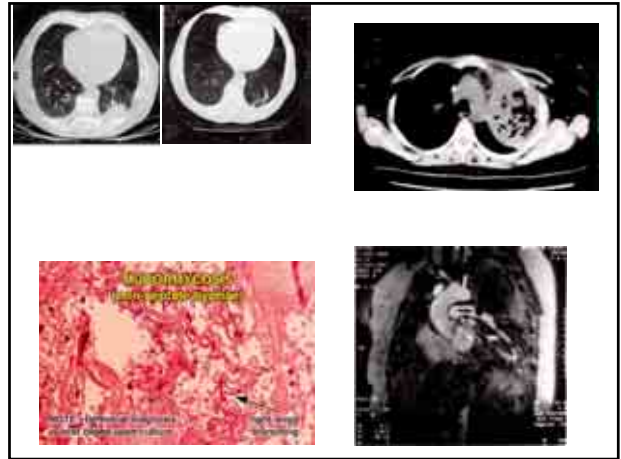
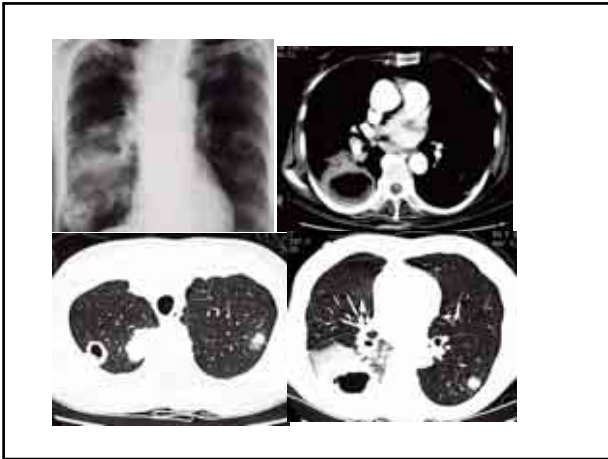
Antigénémie 50,0 (3,56-650)

aspergillaire positive

Infection à CMV 6,7 (1,0-42,5)


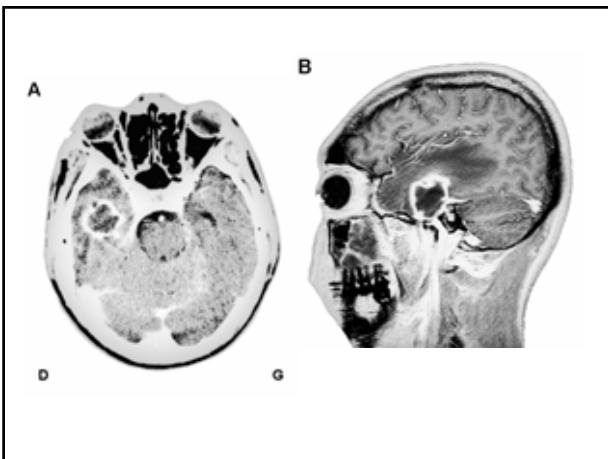
(AI tardives)





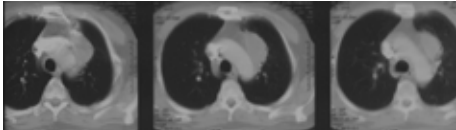
Cryptococcose

- Après 6 mois
- Manifestations
 - SNC, méninges, poumon (nodule), peau
- Méningite (Wu G, *Transplant Infect Dis* 2002;4:183-8)
 - Incidence : 4,3%
 - Mortalité 55%
 - Facteur de risque
 - Intensité du traitement IS
 - Corticostéroïdes
 - ACN, malgré un effet inhibiteur *in vitro*
 - Plus fréquent en Tx de cœur ou de greffe

Infections dues à des bactéries particulières

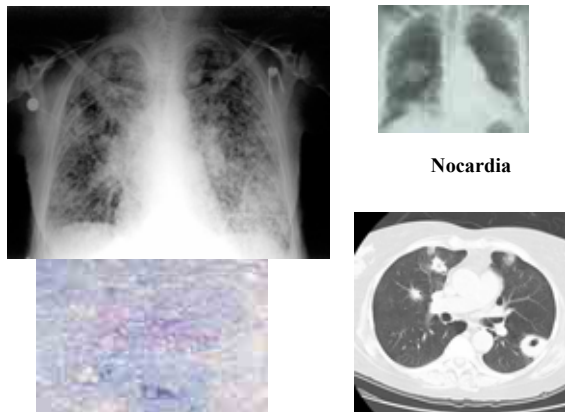
- Légionnellose (*L pneumophila, bozemanii, micdadei*)
 - Précoce, souvent nosocomiale
 - Pneumonie
 - Autres atteintes
 - Péricardite
 - Infection du greffon
 - Traitement par érythromycine + FQ (meilleur tt?)



- **Nocardiose : incidence 3,7% (?)** (Forbes GM, J Infect 1990;20:11-9)
 - Pneumonie n=4, peau (n=3)
 - (Absès cérébraux rapportés après TOS)
 - Mortalité 3/7
 - Traitement rapporté : cotrimoxazole
- **Rhodococcus equi**
 - Plutôt tardif 49 m après TOS (1-180)
 - Rare en TH, rapporté un peu plus en TR
 - Pneumonie, ostéomyélite
 - Antibiothérapie proposée : macrolides, FQ (cipro), pas rifampicine (interaction ACN)

Listériose (Limaye AP, Am J Gastroenterol 1998;93:1942-4)

- **Rare (10 cas rapportés dans la littérature)**
- **Délai de survenue variable : 1 s à 3,5 ans**
- **Présentation clinique**
 - Fièvre, bactériémie : 100%
 - Signes digestifs : douleurs abdominales, diarrhée
 - Ictère (1 cas)
 - Méningite (2 cas)
 - Endocardite (1 cas)
- **Pronostic des méningites moins bon que celui des bactériémies sans méningite en TOS**
- **Rôle préventif probable du cotrimoxazole**
 - Deux cas survenus après l'arrêt de la prophylaxie

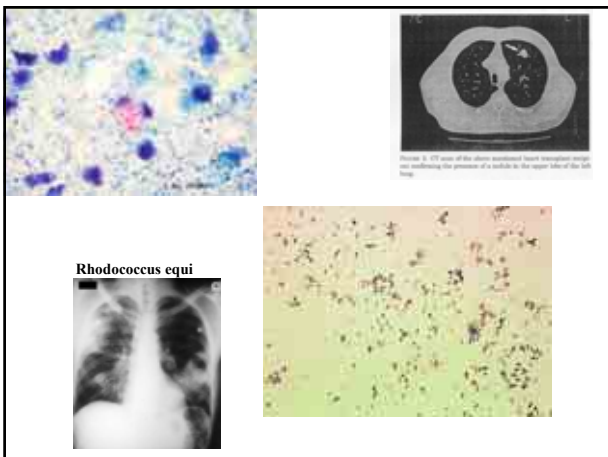


Nocardia

Endocardite (Paterson DL, Clin Infect Dis 1998;26:689-94)

- **Assez rare, incidence non connue, TH:16/46TOS**
- **Le plus souvent précoce, en règle <1an après TH**
- **Etiologies très différentes des sujets non ID**

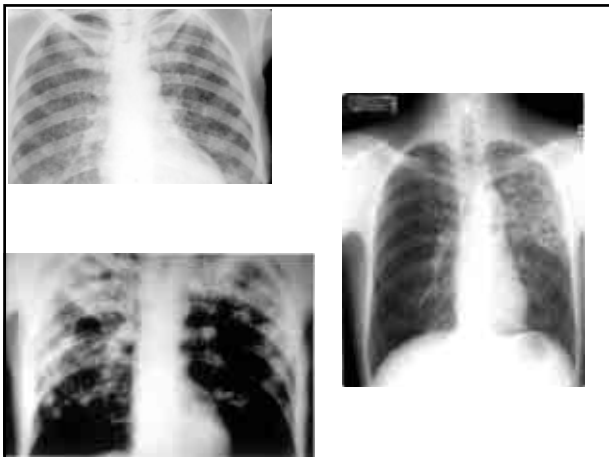
– <i>S aureus</i>	6
– <i>A fumigatus</i> (5), <i>Pseudallescheria boydii</i> (1)	6
– <i>Enterococcus</i>	2
– SCN	1
– Corynébactérie	1
- **Mortalité > 50%**



Rhodococcus equi

Tuberculose

- Benito N, Transplantation 2002;74:1381-6
- Cavusoglu C, Clin Transplant 2002;16:257-61
- Verma A, Pediatr Infect Dis 2000;19:625-30
- Meyers BR, Transplantation 2000;69:64-9
- Aguado JM Transplantation;1997;63:1278-89
- Meyers BR Transplantation 1994;58:301-6



Cholangite

- **Virus : CMV**
- **Bactériennes ou fongiques: le cas particulier de la TH**
 - Infections du donneur
 - Contamination initiale du greffon au prélèvement
 - Infections biliaires fréquentes
 - Liées au drainage biliaire (3 premiers mois)
 - Sténose anastomotique, surtout si cholédoco-jéjunostomie
 - Cholangite ischémique liée à la thrombose de l'artère hépatique
 - Fréquence : 3-8%; dépistage par écho-doppler répété puis systématique
 - Nécrose des VB, bilomes, abcès hépatiques péri-biliaires, angiocholite
 - Spectre : bactéries d'origine digestive (Entérobactéries, entérocoque, anaérobies, *Pseudomonas aeruginosa*), *Candida*
 - Implique la retransplantation (Tachopoulou O, Transplantation 2003;75:79-83)

- **Incidence : 0,4% à 2,6%**
- **Délai variable, plus souvent la première année**
- **Localisations : pulmonaire (60-80%), disséminée (25%-78%), extrapulmonaire (<20%)**
- **Facteurs de risque**
 - Antécédent de tuberculose, pas de prophylaxie: RR=27,8 (3,2-147)
- **Toxicité accrue des antituberculeux**
 - INH
 - Associations (3 ou 4) : 50-80%
 - 4 plus hépatotoxique que 3 (50% vs 21%, P=0,03)
 - Rejet sous traitement (rifampicine) : 35%
 - Mortalité plus élevée si rejet (56% vs 18%, P=0,03)
 - Mortalité plus élevée si rejet traité par bolus de SM ou GAL/OKT3



- **Meilleur traitement inconnu**
- **Traitement \geq 6 mois, plutôt 9 mois**
 - 94% de réponse pour les patients tt >6m (69%)
 - 31% décèdent avant (diagnostic non fait ou pendant le traitement)
- **3 ou 4 pendant les 2 premiers mois?**
- **Usage de la rifampicine controversé : éviter ou limiter la durée si patient à risque de rejet**
 - Antécédent de rejet autre que discret, rejet difficile à contrôler, <1an (?)
 - Si choix de rifampicine, augmenter ACN (x3 ou 4) \pm MMF
- **Mortalité : 20% à 40%**
- **Prophylaxie bien tolérée (INH, 3 mg/kg/j, 6m-1an)**

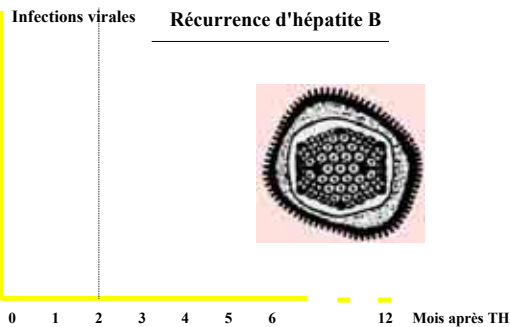
Toxoplasmose

- **Très peu fréquente**
- **Le plus souvent statut D+R-, mais pas toujours**
 - 2 cas décrits chez des receveurs toxo+, dont un fatal
- **Présentation clinique**
 - Fièvre
 - Pneumonie
 - Défaillance multiviscérale
 - Sang périphérique, moelle osseuse
 - Volontiers disséminée
 - Localisation cérébrale semble exceptionnelle en TH
- **Devrait être prévenu par la prophylaxie par Bactrim**

Récidive des hépatites virales

Hépatite B

- Echec de prophylaxie si HBV DNA - en pré TH : inconnu, mais possible
 - Mutation de l'HBV sous lamivudine
- Hépatite B de novo plus rare
 - Analogues de nucléosides
 - Interféron inefficace, risque de rejet (controversé)
 - Lamivudine
 - Plus efficace pour hépatite B de novo
 - Risque de résistance virale au long cours
 - Adéfovir seul ou en association avec la lamivudine
 - Entecavir
 - Poursuite des Ig Anti-HBs

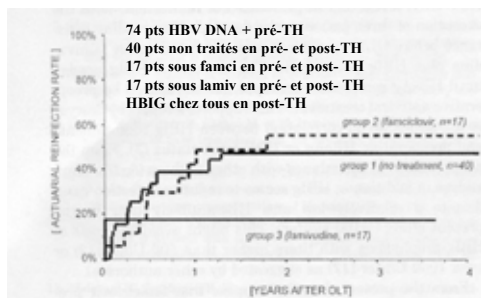


Hépatite C

- Récidive infection : ARN VHC (PCR) 100% à 2 mois
- Evolution de l'hépatite sur greffon très variable
 - Récidive minimale : 30-50% à 1 an
 - Fréquence augmente avec le temps
 - Biopsie à un an a une valeur pronostique
 - Nle : risque de cirrhose à 5 an = 0%
 - Inflammation discrète : risque de cirrhose à 5 an = 7%
 - Inflammation modérée à sévère : risque de cirrhose à 5 an = 39%
 - Fibrose en pont/cirrhose : médiane à 6 ans (Davis GL, Rev Gastroenterol Disord 2004;4:7-17)
- Taux de réponse virologique soutenue après interféron + ribavirine : 26% (Bizollon T, Gut 2003;52:283-7)

Hépatite B

- HBV DNA+ : CI à la TH
- Schéma de prophylaxie



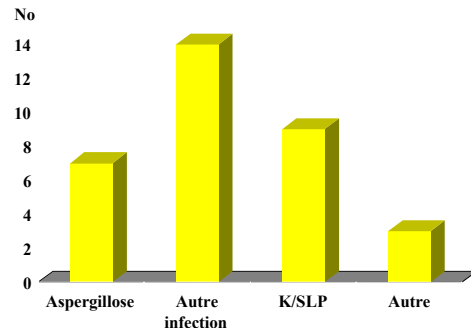
Hépatite C : facteurs de risque de récurrence sévère

- TH récente
- Génotype 1, surtout 1b
- HCV RNA pré-TH élevé
 - Nbre IS
 - Concentration cible élevée des ACN
 - Type de l'ACN
- Suppression rapide de l'IS secondaire, des corticostéroïdes
- Maladie à CMV, surtout si sévère
- Age du donneur
- Durée de l'ischémie froide

Conduite à tenir devant une pneumopathie

- Suspectée sur une base clinique et radiologique
- Cependant, peuvent être inapparentes
- Très mauvaise corrélation Rx/étiologie
- Importance de l'imagerie (TDM thoracique +++)
 - Pneumonie systématisée
 - Abscès
 - EP
 - Infiltrat localisé ou étendu
 - Interstitiel, verre dépoli
 - Nodules, halo, excavation
- Investigations invasives pour étiologie (LBA+++)

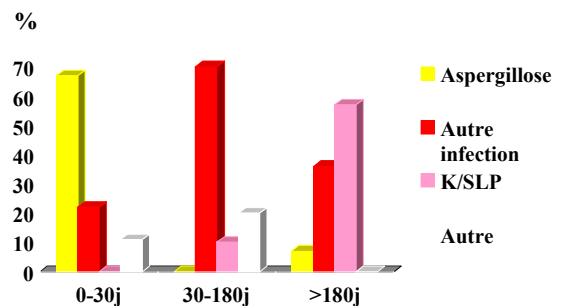
Etiologie des nodules pulmonaires après TH (N=33) Patterson, Medicine 1998;77:50-8



Conduite à tenir devant une pneumopathie

- Pneumonie communautaire
 - Bactéries
 - Pyogènes
 - Legionellose
 - BK
 - Bactéries particulières : *Rhodococcus*, *Nocardia*, *Actinomyces*
 - Fongique
 - *Aspergillus*, autre filamenteux, mucorales
 - *Pneumocystis*
 - Virus
 - Herpes viridae
 - HSV1, VZV, voire EBV
 - Surtout CMV
 - Autre : adenovirus, grippe, VRS

Nodules pulmonaires après TH (N=33) : étiologie selon le délai de survenue (Patterson)



Conduite à tenir devant une pneumopathie

- Pneumonie nosocomiale (patient sorti récemment)
 - Bactérie MR
 - SARM
 - Entérobactérie
 - *P aeruginosa*
 - *Legionella*
 - *Aspergillus*
 - Virus (CMV)
 - *Pneumocystis* : rare au cours de l'hospitalisation initiale

Principe du traitement d'une pneumonie à *Legionella*

- Association
 - Fluoroquinolone
 - Macrolide
- Préférentiellement IV initialement
- Choix du macrolide
 - Référence historique : érythromycine
 - la concentration d'ACN
 - Spiramycine peu évaluée
 - Azithromycine
 - Non évalué en TOS mais très bonne activité dans une étude ouverte récente
 - M C15 : théoriquement peu d'interaction avec CYP450 3A4



Rhodococcus equi

Aspergillose : principes du traitement

- **Voriconazole (V-fend)**
 - Inhibition du CYP3A4, ⊕ concentraion d 'ACN
- **Caspofongine : peu d 'interaction avec ACN**
- **Amphotéricine B conventionnelle inférieure au voriconazole (Herbrecht, N Engl J Med 2002)**
- **Place des formulations lipidiques d 'AmB?**
- **Associations :**
 - Plutôt oui si réponse insuffisante
 - D 'emblée : vraie question ; quelles associations?