



Infections transmises par le greffon

Laetitia Albano

Unité de Transplantation Rénale

CHU de Nice

DESC Maladies Infectieuses

28 Janvier 2011

La greffe d'organe en France au XXI^{ème} siècle

PROBLEME

- Pénurie de greffons (tous organes)
 - Patients en attente: 14 000
 - Greffés 2009: 4580
 - Morts sur liste 2009: 434
 - Allongement de la durée d'attente sur liste de greffe rénale (médiane 19,8 mois)

SOLUTIONS

- Développer
 - Le don du vivant (rein)
 - Le donneur à cœur arrêté
- Diminuer le nombre de refus des familles des donneurs potentiels dcd
- Elargir les critères de sélection des donneurs décédés en mort encéphalique
 - Plus vieux, Plus vasculaires
 - Infectés?

Contamination/Transmission (1)

- Transmission d'un agent pathogène par le greffon: 1% des transplantations
- Rare mais potentiellement grave pour le greffon et/ou le receveur
- Modes de contamination du greffon:
 - Donneur infecté:
 - Infection aigue avant le prélèvement
 - Infection latente tissulaire
 - Contamination de l'organe au cours du prélèvement
 - Brèche digestive
 - Contamination du liquide de conservation

Contamination/Transmission (2)

- **Souvent**, transplantation D+/R- connue avant la greffe:
 - Mise en route de mesures prophylactiques, suivi adapté
- **Parfois**, statut D+ découvert rapidement après la transplantation avant toute manifestation chez le receveur
- **Rarement**, découverte de la transmission après développement de la pathologie chez 1 ou plusieurs receveurs du même donneur
 - Germes non endémiques

Bénéfice de la transplantation /Risque de transmission

Donneur

- Délai bref pour détecter les agents infectieux:
 - Avant le prélèvement:
 - État de mort encéphalique: état hémodynamique instable.
 - La recherche des marqueurs doit être réalisée dans l'urgence absolue
 - Après le prélèvement: ischémie froide

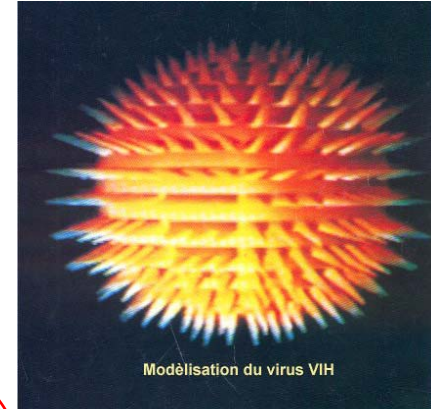
Receveur

- Immunosuppression
- Mais efficacité de:
 - Prophylaxie
 - Traitement anti-infectieux curatif

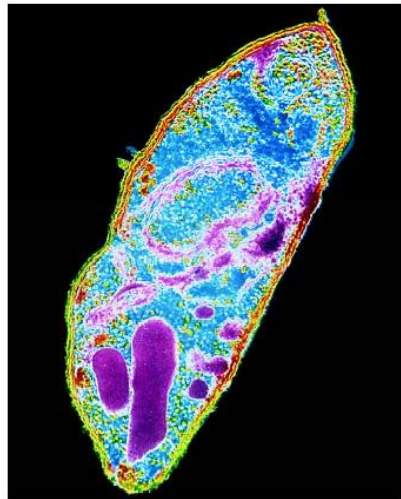
Agents pathogènes pouvant être transmis par le Donneur au Receveur



Bactéries

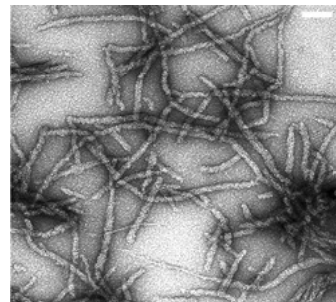


Virus



Parasites

TOUS!
Mais risque variable selon :
Persistante ou transitoire
Rare ou fréquente



Prions?



Champignons

Le donneur:

Ce que l'on sait au moment du choix du receveur

- Interrogatoire: voyages+++ , ATCD neurologiques, usage de drogues
- Dépistage des infections transmissibles par voie parentérale:
 - Sérologies VHB, AgHbs, VHC
 - Sérologie HIV, Agp24,
 - Sérologie HTLV
- Sérologies CMV, EBV
- Radio Thorax
- Microbiologie sang + urines
- Si infection bactérienne: ATB, durée...

Si détection positive

Organe quand même proposable?

A qui? Sous quelles conditions?

Le donneur: Ce que l'on sait après la transplantation

- Sérologies:
 - Toxoplasmose
 - Syphilis
 - HSV
 - HHV8
- ADN VHB
- ARN VHC + génotype
- Cultures du liquide de conservation (bactériologie+ mycologie)
- Agents infectieux rares et non endémiques en France

Le bilan infectieux du Receveur

- Bilan infectieux « froid » lors de l'inscription sur liste d'attente
- A chaud, le jour de la transplantation
- Vaccinations
- Sérologie HIV, charge virale
- Sérologie VHB, Ag Hbs
- Sérologie VHC, charge virale, génotype
- Sérologies CMV, EBV, VDRL, VZV, Toxoplasmose, HHV8, HSV

VIRUS chez le donneur

Donneur CMV+

- Pas de contre-indication à la greffe

Séroappariement	Mécanisme d'infection	Risque d'infection	Risque de maladie
D+/R-	primo-infection	> 50% -100%	60%-85%
D-/R+	réactivation	<50%	25%
D+/R+	superinfection	<50%	25%

Organe greffé	Fréquence de maladie à CMV
Rein	8%
Foie	29%
Cœur	35%
Rein-pancréas	50%
Intestin	22%
Cœur-poumon	40%

Cytomégalovirus

- **Infection à CMV:**

- Asymptomatique
- Présence du virus dans le sang
 - Antigénémie, ADN

- **Maladie à CMV:**

- Symptômes:
 - Fièvre, arthralgies, myalgies
 - Neutropénie \pm thrombopénie, Cytolyse hépatique
 - Localisations viscérales: poumons, digestif (colite, oesophagite), chorioretinite, encéphalite
- Effets indirects: immunomodulation, production de cytokines, présentation antigénique:
 - Rejet aigu, chronique
 - Infections opportunistes
 - Lymphome EBV

2 stratégies préventives

- **Traitement prophylactique:** éviter l'infection
 - D+/R-: Valganciclovir les 6 premiers mois de la greffe
 - D+/R+: Valganciclovir les 3 premiers mois
- **Traitement préemptif:**
 - Quand l'infection est détectée
 - Durée du traitement?

Donneur EBV+ (1)

- Pas de contre-indication à la transplantation
- **D+/R-: PTLD** (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder)
 - 3 à 10% des adultes greffés
 - De la MNI au Lymphome malin monoclonal B
 - Pas de traitement préventif efficace connu

Donneur EBV+ (2)

- Facteurs de risque de développer un PTLD:
 - D+/R-
 - SAL
 - Rejet
 - Co-infection CMV
- Si D+/R-
 - IS « faible »
 - Eviter Sérum anti Lymphocytaire
 - Surveillance la 1^{ère} année de greffe:
 - Aires gg, foie, rate, T°
 - Charge virale EBV (cinétique++)
 - Echo abdo, **greffon**
 - Biopsie au moindre doute
 - Place du Rituximab (Anti CD20+)
 - Curatif
 - Préventif?
 - Préemptif?

Donneurs avec marqueurs VHB, VHC

- Protocoles dérogatoires: Décrets 21/12/05 et 11/03/06
 - Dérogations permettant le recours à des donneurs présentant un risque infectieux pour le receveur
 - HVC+ (génotype et charge virale inconnus lors de la transplantation)
 - Ac anti HBc+
 - En raison de la pénurie
 - Recommandations d'un groupe d'experts validées par AFSSAPS
- Résultats:
 - 2006 à 2009
 - 617 greffes d'organes supplémentaires (366 reins) à partir de 293 donneurs vivants ou DCD
 - = 6% de l'activité de greffe d'organe
 - 0 transmission rénale
 - Quelques transmissions hépatiques

Réglementation d'attribution d'organes VHB (1)

- **Donneur: infection ancienne et guérie**
 - Ag HBs neg, Ac anti-HBc pos, Ac anti-HBs pos
 - Receveur
 - De tout organe sauf foie si Immunisé contre le VHB
 - Foie si pronostic vital engagé
- **Donneur : contact antérieur**
 - Ag HBs neg, Ac anti-HBc pos, Ac anti-HBs neg
 - Receveur:
 - Tout organe
 - Pronostic vital engagé
- **Donneur Ag HBs pos: contre-indication au prélèvement**

Réglementation d'attribution d'organes VHB (2)

- Information et recueil du consentement du receveur et du donneur vivant
- Prophylaxie de l'infection à VHB
 - Avant greffe:
 - Rappel vaccinal ou vaccination complète selon degré d'immunisation
 - Lors de la greffe
 - Traitement antiviral si nécessaire
- Suivi post-greffe

Protocoles dérogatoires: greffon VHC+

Critères de sélection

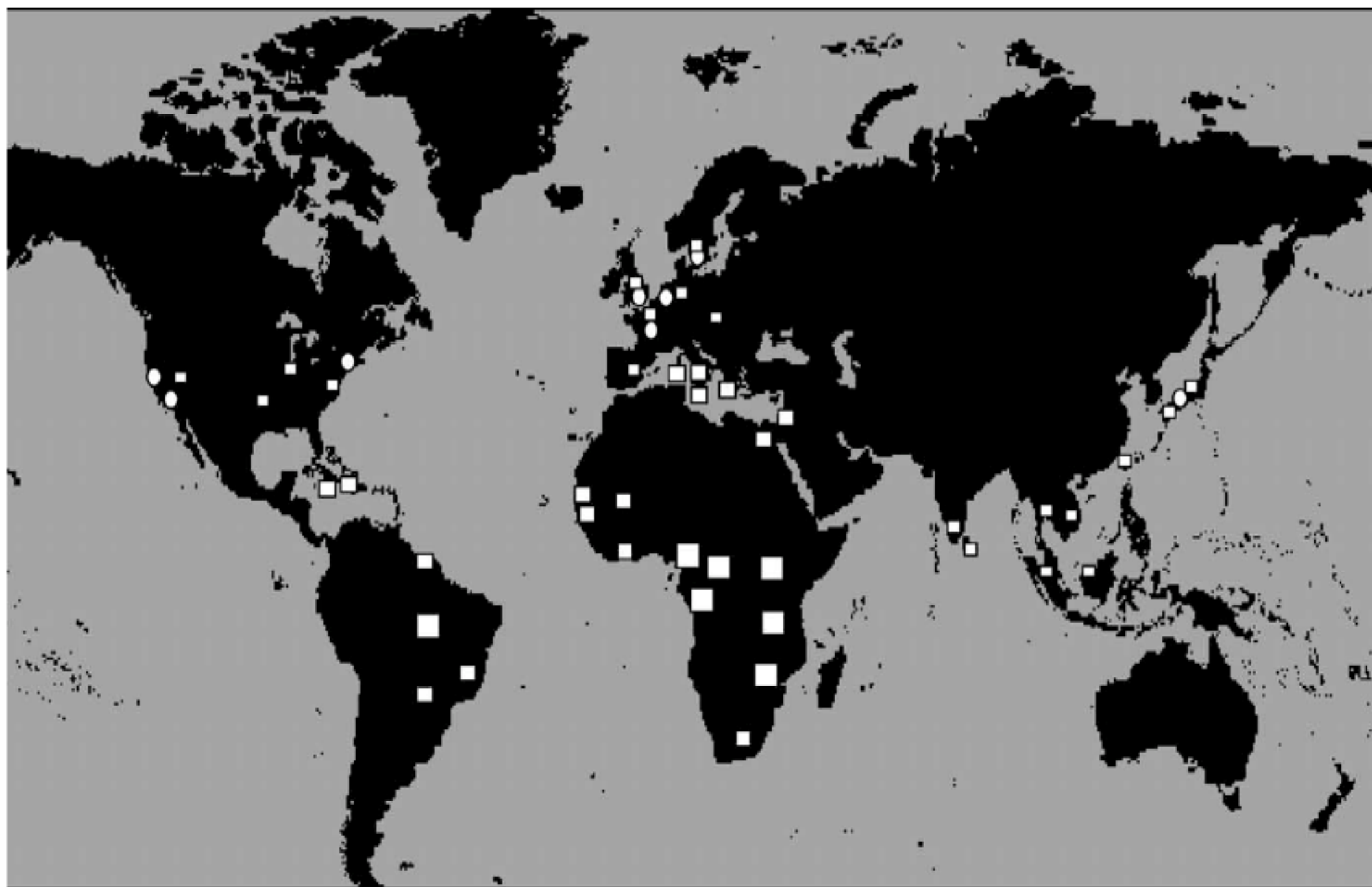
- Receveur:
 - ARN VHC+ (<6 mois)
 - Histologie hépatique de référence et génotype connu
- Donneur:
 - Génotypage et charge virale inconnus lors de la greffe

Résultats controversés

- Rein:
 - Bucci 2002, Fabrizi 2003:
 - DVHC+: Fdr indépendant de mortalité à 3 ans: 85% vs 93% (P=0.01)
 - Ali 1998, Morales 1995:
 - Survie greffon, patient identique DVHC+ et DVHC-
- Cœur (Gasink 2008):
 - DVHC+ Fdr de surmortalité quelque soit le statut VHC du receveur
- Foie: pas d'impact? sauf si donneur VHC+ et > 50 ans (Khapra 2006)

Human Herpes Virus 8 +

- Famille Herpesviridae: phase de latence qui peut évoluer, après réactivation spontanée ou induction, vers une phase lytique.
- **Maladie de Kaposi**
- Maladie de Castelman multicentrique
- Lymphome primitif des séreuses
- Autres maladies lymphoplasmoctaires
- **Syndrome avec forte virémie**: aplasie, cytopénie, hémophagocytose, rash, hépatite, épanchement pleural, fièvre.
- **Cellules cibles**: LyB, C. endothéliales, monocytes, c.épithéliales de l'oropharynx (*Barozzi 2006*)



Séroprévalence du HHV-8 / KSHV
dans la population générale

- ◻ Forte 40-80 %
- ◻ Moyenne 10-30 %
- ◻ Faible < 5 %

○ Séroprévalence du HHV-8 / KSHV dans la
population homosexuelle mâle

HHV8 en transplantation d'organe

Table 1 Incidence of KS in series of kidney transplant recipients from different countries

Series origin	Incidence of KS (%)
Germany (Behrend et al. 1997)	0.26
Spain (Gomez dos Santos et al. 1997; Munoz et al. 2002)	0.2–0.5
USA (Penn 1997)	0.5
Canada (Shepherd et al. 1997)	0.6
Italy (Montagnino et al. 1996)	0.7–3.3
France (Farge 1993; Frances 1998)	0.4–2.4
Israel (Shmueli et al. 1989)	2.4
Turkey (Ecder et al. 1998)	3
South Africa (Margolius et al. 1994)	4–5
Saudi Arabia (Qunibi et al. 1988)	4–5.3

-

+

KS, Kaposi sarcoma

HHV8: étude nationale prospective (PHRC Dr C. Francès)

- But : préciser la morbidité de l'infection HHV8 transmise par le greffon rénal
- D et R 2001 à 2004, suivi 3 ans
- 3963 D: 1,08% HHV8+
- 4969 R: 3,24% HHV8+
- **Cohorte D+/R- :**
 - 64 receveurs
 - 16/64 (24,8%) séroconversion
 - 3/16 ont présenté un événement clinique
 - 1 primo-infection clinique guérie sous rituximab
 - 2 Kaposi avec atteinte viscérale sans primo-infection clinique

Faut-il dépister le HHV8 chez le donneur?

- Pas possible en urgence actuellement
- Si c'était possible, doit on écarter un D+?
 - Événements rares < 5% sans décès ni perte de greffon
 - Traitement de la primo-infection par Rituximab? (*Thaunat 2006*)

BACTERIES chez le donneur

Donneur porteur d'une infection bactérienne

- Pas de contre-indication à la transplantation
 - Leon ICAAC 2005
- Qu'elle touche ou non l'organe à greffer
- Continuer le traitement chez le receveur si ATB inadaptée et/ou < 48 heures
- Syphilis: idem
 - *Caballero 1998*

PARASITES chez le donneur

Donneur porteur d'une infection parasitaire

- **Toxoplasmose:**
 - si R- → Bactrim 6 mois *Rogers 2008*
- **Chagas CDC 2006**
 - Aigue: CI
 - Chronique: seul cœur CI
 - 14 mois post-greffe: maladie chez le receveur
 - Trt par benznidazole *Barcan 2006*
- **Paludisme Fisher 1999**
 - Si cause du décès: CI
 - Sinon traitement chez donneur et receveur

TUBERCULOSE du donneur

Donneur et tuberculose

- CI sauf si
 - Localisée pulmonaire (poumons non prélevables)
 - Correctement traitée pendant plus de 3 mois
 - Traitement à continuer chez le receveur
 - *Singh 1998*
- Y penser chez un receveur suspect de tourisme de transplantation: Incidence en Chine 181/100000 h (49/1000000 h en Europe)

INFECTION FONGIQUE du donneur

Donneur porteur d'une infection fongique

- **Infection fongique invasive: CI au prélèvement:**
 - Candidose
 - Aspergillose (Keating 1996):
 - D+ (sécrétions trachéales)
 - 2 Reins: 3 semaines post greffe, abcès rénaux → transplantectomies
 - 1 cœur: endocardite + localisations oculaires et cutanées
 - Mucormycose
- **Infections fongiques silencieuses:**
 - Histoplasmosse et Coccidioidomycose
 - Pas dépistées avant la greffe
 - Si c'était le cas CI?: traitement chez le receveur?



Histoplasma capsulatum



- *Limaye 2000:*
- D: Kansas, AVP, 0 ATCD
- 2 reins:
 - Montana, Oregon
 - histoplasmose disséminée à M8 et M9
- 1 foie : asymptomatique, Ag et Ac neg à 3 ans
- Etude sérologique pré-greffe:
 - 3 receveurs Ac neg
 - Donneur: 1:16
- Génotypage des souches de *H. capsulatum* par étude du polymorphisme des marqueurs microsatellites : souches identiques chez les 2 receveurs

Si D+: suivi clinique étroit car risque de réactivation (Len 2007)

- *Botterel 1999*
- D: 2 ans en Guyane
- 1 foie: cirrhose OH
 - M7: détresse respiratoire + état de choc: histoplasmose disséminée
- Autres receveurs indemnes

Coccidioidomycose

- Endémique au Sud Ouest des US
- Infection par inhalation de spores
- *Wright 2003*: 2 R d'un même D morts d'une C. disséminée
- *Miller 2004*: 1 R poumons mort d'une C. disséminée post-op
- *Tripathy 2002*: idem
- Si D+ connu: traitement prophylactique par azolé en greffe pulmonaire?

Contamination du liquide de conservation

Contamination du liquide de conservation (LC)

- Chez un donneur non infecté
- Résultats connus 48 heures après la transplantation
- 2 mécanismes:
 - Organe contaminé au cours du prélèvement (brèche digestive, translocation au moment du clampage méésentérique) puis contaminant le LC
 - LC contaminé (manu-portée) d'abord puis contaminant l'organe

Contamination du liquide de conservation

- **Bactéries**

- ATB chez le receveur?
- Oui si germe à tropisme vasculaire: staph doré, pseudomonas
- Combien de temps?

- **Champignon**

- **Aspergillus** *Garrido 2003*
 - 2 reins du même donneur
 - Pseudoanévrisme artériel iliaque, *Aspergillus* sp isolée dans la paroi vasculaire
 - 6 mois après la transplantation.
 - foie/cœur n'ont pas développé d'infection aspergillaire.
 - probable contamination du liquide de conservation
- **Candida spp** *Albano 2009 Matignon 2008*

Artérite à *Candida* du greffon rénal: maladie du receveur ou contamination du donneur?

- Etude rétrospective collaborative Nice/CNRMA:
 - 9 ans: 1997-2005
 - Tous les cas de greffons infectés par *Candida* spp
 - Incidence, origine, caractéristiques, et devenir des greffons ayant développé une infection localisée à *Candida* en post-greffe.
 - Analyse du mode d'acquisition par analyse d'espèce et génotypage des souches
 - Culture des drains, LC et prélèvement de greffon rénal

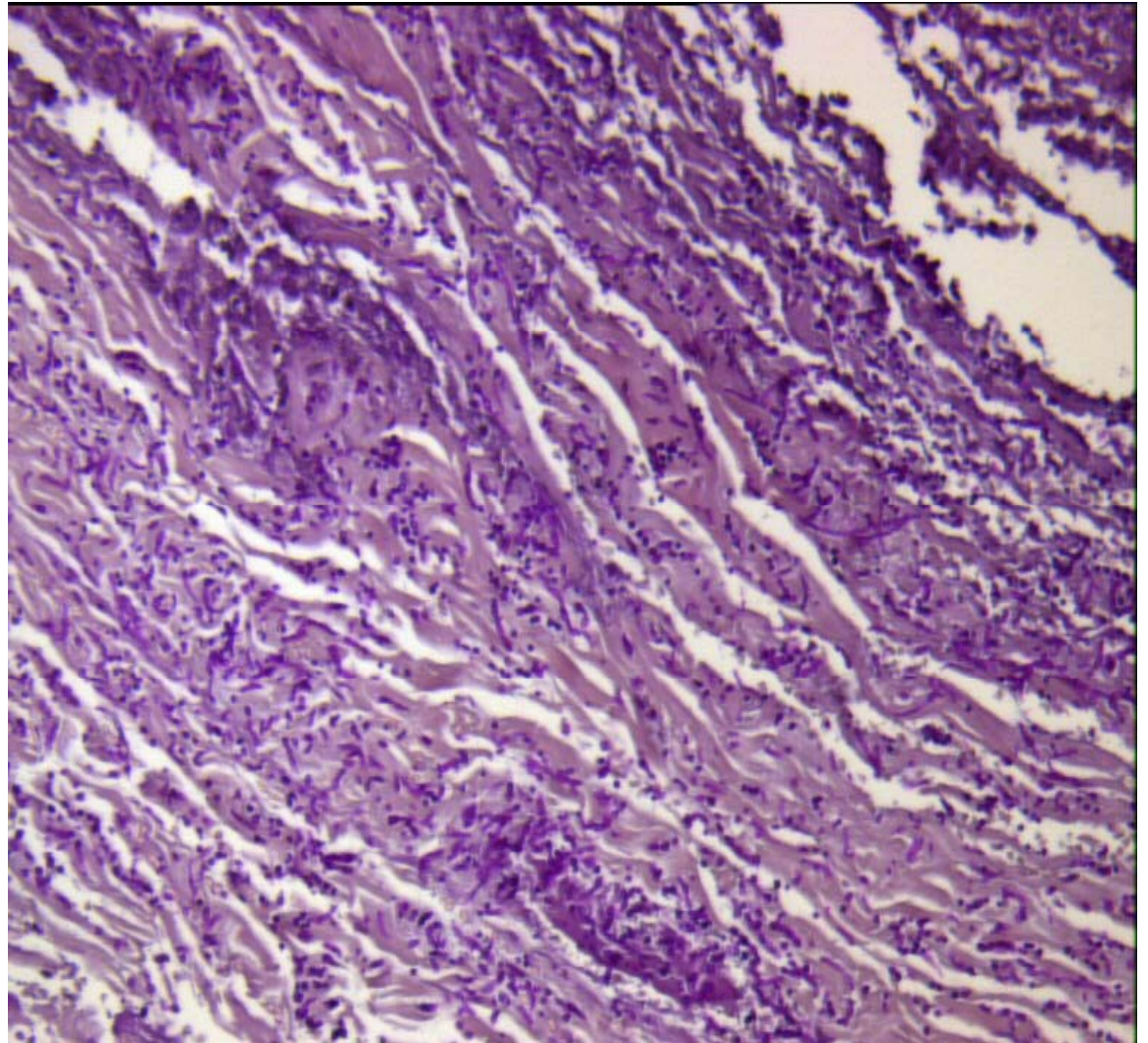
Résultats

- Incidence:
 - 18 receveurs infectés issus de 12 donneurs / 18617 greffes
 - Incidence ~ 1‰
 - Donneurs non infectés par Candida
- Pathologies:
 - 14 artérites dont 13 anévrysmales
 - 2 abcès
 - 1 urinome
 - 1 infection du site chirurgical
- Premiers symptômes 25 jours (médiane) après la transplantation
- Les 2 membres d'un couple de receveurs issus du même donneur portent même génotype ou même espèce rare de Candida → il ne s'agit pas d'une infection propre au receveur mais bien développée au cours du prélèvement

Donneurs (n=12)

- Brèche digestive (n=7)
- Candidémie=candidurie (n=0)

Artérites: Imagerie/Histologie



Artérites (n=14)

- **Traitement antifongique (n=12)**
 - 1 prophylactique: fluconazole 3 jours
 - 11 curatif par fluconazole \pm association
- **Traitement chirurgical (n=11): 9 néphrectomies + 2 greffons fonctionnels**
 - Néphrectomie + pontage (n=5)
 - Néphrectomie puis pontage (n=2)
 - Néphrectomie (n=2)
 - Greffons conservés + pontage (n=2)
- **3 décès** par hémorragie intraabdominale (1 sous fluconazole depuis 3j)

Recommandations

- **Signaler brèche digestive** chez donneur (les éviter!) à toutes les équipes en charge des receveurs
- **Cultiver LC, drains** sur milieux adéquats
- **Si LC positif à Candida**
 - Pas de détransplantation systématique (Matignon 2008)
 - LC positif n'implique pas forcément complication fongique chez le receveur
 - LC + chez 3,6% de 222 receveurs: 0 complication sous FLC
 - Signalement par l'ABM aux équipes en charge des receveurs d'autres organes du donneur incriminé
 - Traiter par fluconazole ≥ 200 mg/j au moins 1 mois
 - Surveillance de l'anastomose par doppler
 - Quand diagnostic d'artérite porté: **urgence chirurgicale**

Conclusions

- **Donneurs de diverses origines géographiques:**
 - Immigration, Tourisme de transplantation, Voyages
 - Interrogatoire++ orientant vers des tests spécifiques
- **Dépistage génomique viral (Nucleid Rapid Testing)**
 - But: dépister plus le plus rapidement possible
 - écarter un donneur sans erreur (limiter les faux+)
 - apparier mieux D et R
 - ICAAC 2008: cher et pas tout à fait prêt en routine
- **Information délivrée au receveur:**
 - Complexe
 - Protocoles dérogatoire=consentement obligatoire
 - Les autres agents infectieux?