

Infection à Clostridioides difficile Particularités du transplanté rénal - d'organe solide (SOT)

Cyril Garrouste

Néphrologie et Transplantation rénale - CHU Clermont Ferrand



Déclaration des conflits d'intérêt 2017-2020

- Invitation congrès: Astellas, Novartis, Sanofi
- Boards: Mallinckrodt
- Grants: Chiesi
- Invitations ponctuelles: Astellas

Diarrhée = problème fréquent en Transplantation d'organe

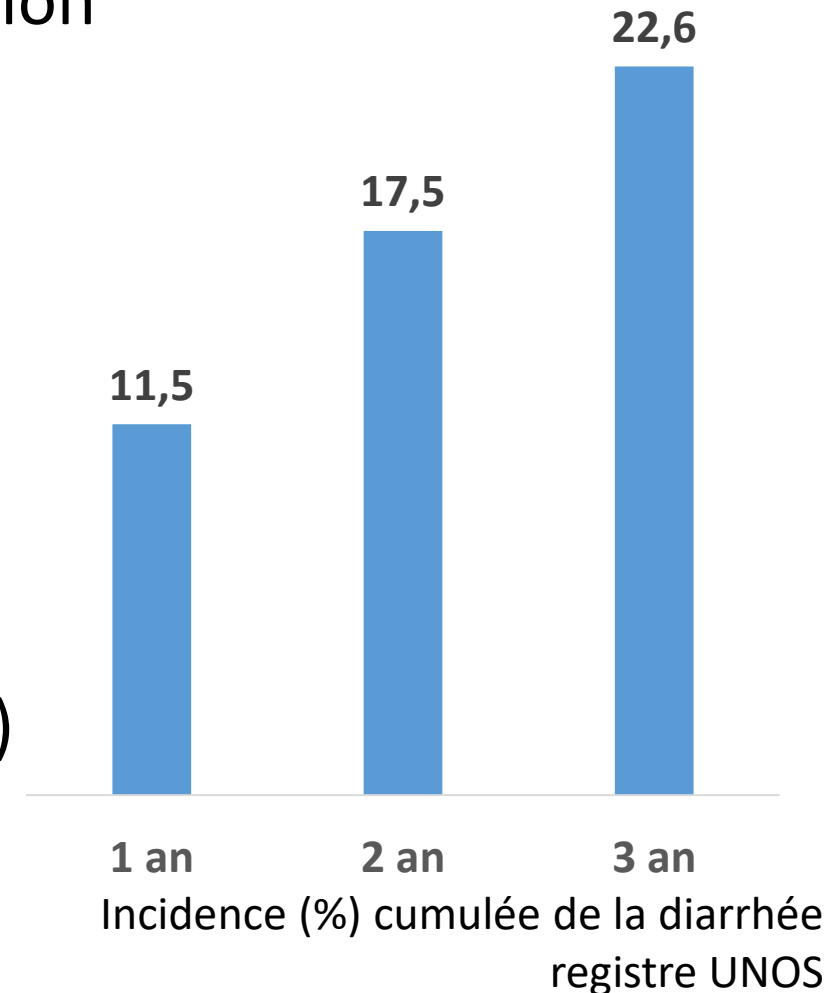
- Selles liquides : « INEVITABLES » en post transplantation

=> Médecins minimisent les plaintes

=> Patients sous déclarent

Aulagnon et al, Transplantation. 2014

- Les Médicaments (Immunosuppresseur ou non) = principale étiologie (exemple Mycophénolate Mofétil)



Bunnapradist et al, AJKD. 2008 3

Diarrhée chez SOT = Infection dans Seulement 20-40% cas

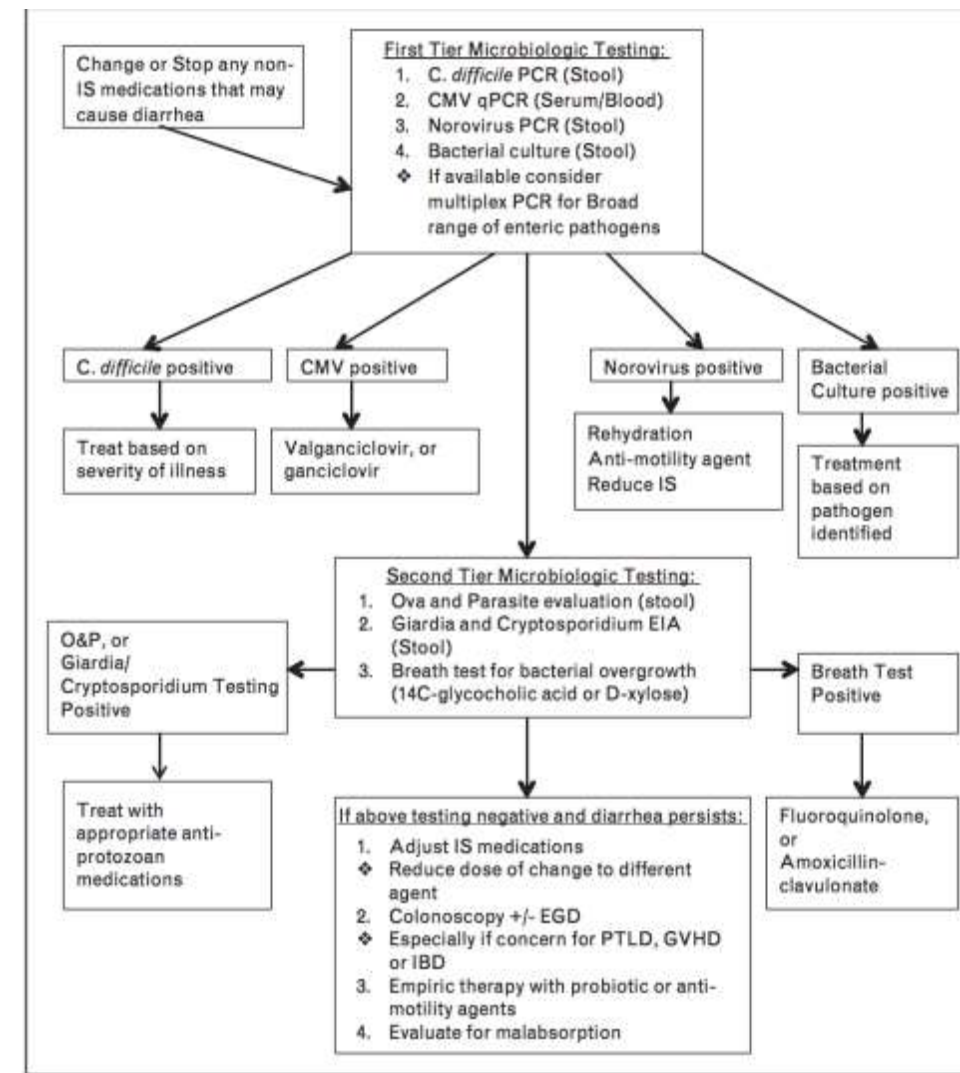
Coste et al. *J Clin Microbio* 2013 Jun;51(6):1841-9.

Maes et al, *Am J Transplant*. 2006;6:1466-1472

Un exemple d'abaque

Table 1. Common causes of diarrhea in the immunocompromised patient

Infectious	Non-Infectious
Bacterial <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. difficile</i> • <i>Campylobacter</i> spp. • <i>Salmonella</i> spp. • Bacterial overgrowth • <i>Aeromonas</i> spp. • <i>E. coli</i> 	IS medications <ul style="list-style-type: none"> • Mycophenolate • Tacrolimus • Cyclosporine • Sirolimus
Viruses <ul style="list-style-type: none"> • CMV • Norovirus • Sapovirus • Rotavirus • Adenovirus 	Non-IS medications <ul style="list-style-type: none"> • Antibacterial • Antiarrhythmic • Antidiabetic • Laxatives • Proton pump Inhibitors • Protease inhibitors
Parasitic <ul style="list-style-type: none"> • <i>Giardia</i> • <i>Cryptosporidium</i> • <i>Isoospora</i>, <i>Cyclospora</i> • <i>Microsporidium</i> • <i>Entamoeba</i> 	Other <ul style="list-style-type: none"> • GVHD • PTLD • IBD • Colon cancer • Malabsorption

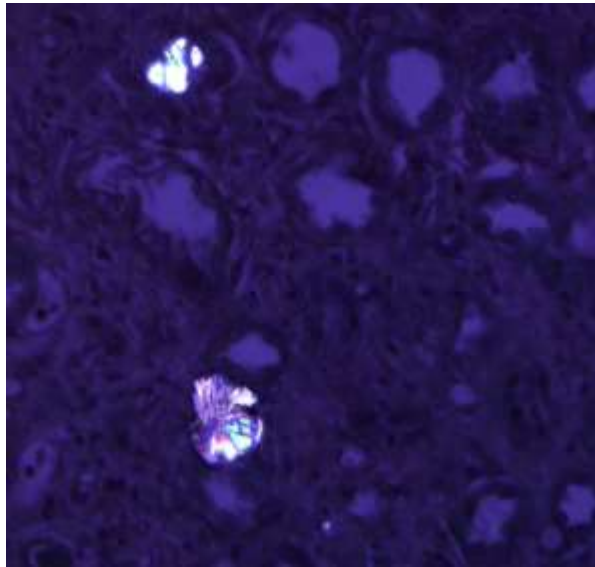


Shin et Chandraker, *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017, 26:000–000

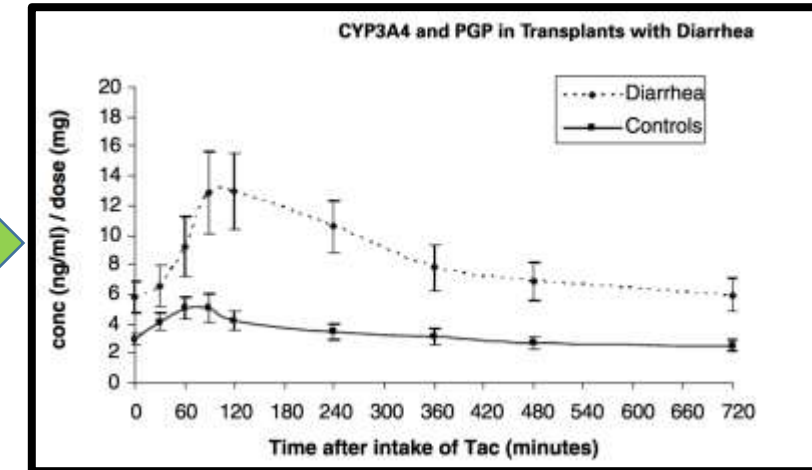
Angarone et al, *Curr Opin Infect Dis*. 2015, 28:308–316

La diarrhée est responsable d'une dysfonction du greffon

Néphropathie aux oxalates



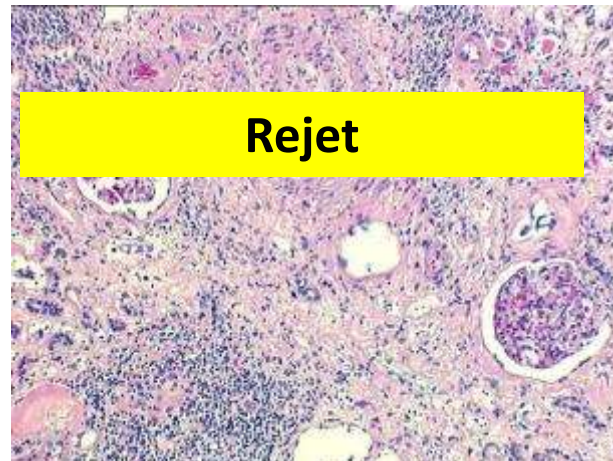
Surdosage Tacrolimus



Lemahieu et al, Am J Transpl. 2005

Insuffisance rénale aiguë

Rejet



Toujours rechercher *Clostridioides difficile* en première intention

- Une des principales causes de diarrhées chez le SOT
 - Clostridioides difficile, CMV, Norovirus
 - Prévalence 7,6 %

Paudel et al, PLoS ONE. 2015;10(4):e0124483

- Fréquent dans les 6ers mois de la greffe, mais aussi tout au long de la greffe

Trinh S et al, Transpl Infect Dis. 2017;19:e12673

- 20 % n'ont pas reçu d'antibiotiques au préalable

Dubberke et al. Am J Transplant 2013 Mar;13 Suppl 4:42-9

- Fréquence des formes graves chez le SOT ?

Len et al, Transpl Int. 2012;25(12):1275-1281

Tsapepas DS, Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;81(4):299-304

Dallal et al, Ann Surg. 2002;235(3):363-372

Pant C et al Transpl Infect Dis. 2012;14(5):540-547



Des facteurs de risques spécifiques

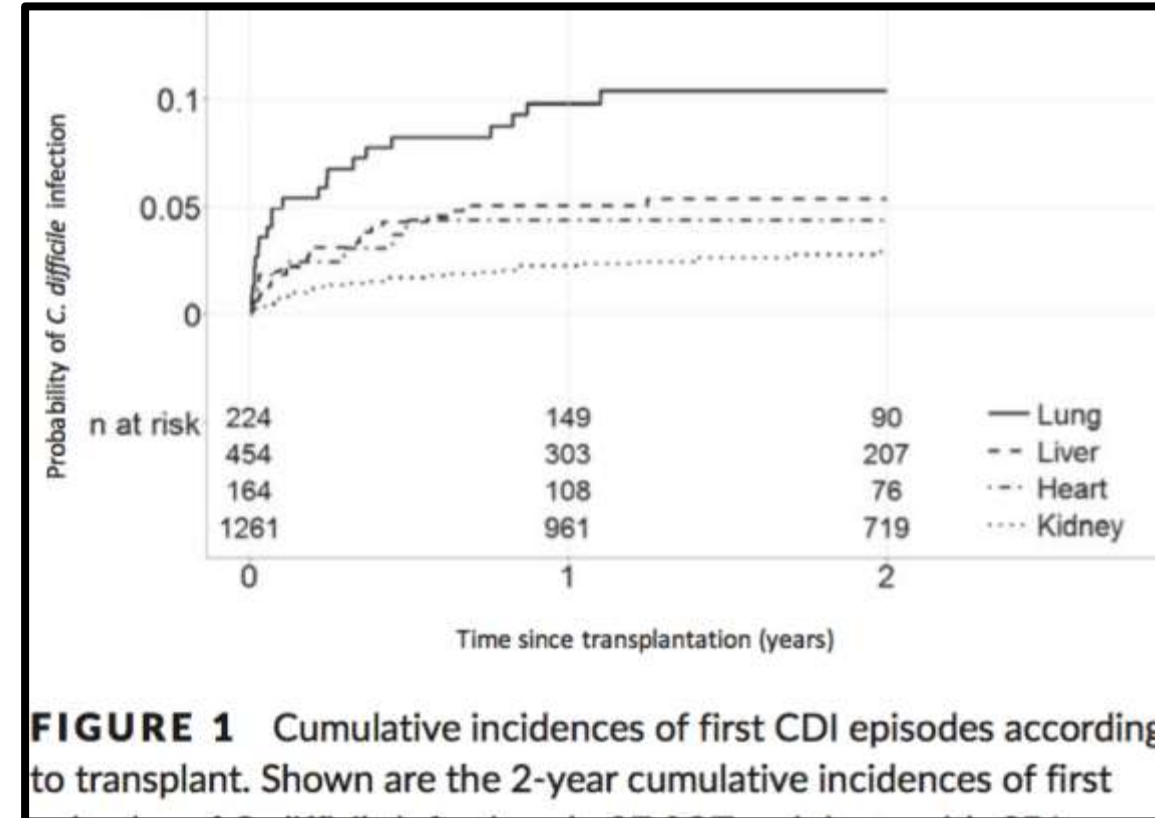
✓ Commun à toute transplantation d'organe

- Un acte chirurgical
- Antibioprophylaxie
- Traitement Immunosuppresseur
- Inhibiteur Pompe Proton fréquent

✓ Parmi eux certains sont plus à risque

- Induction par Sérum anti lymphocytaire
- Hypogammaglobulinémie sévère
- Retransplantation
- Type d'organe Multi-organes, Poumon, Cœur > Foie > Rein

Adapté de Nanayakkara et Nanda, *Curr Opin Organ Transplant*. 2017,22



Mr La J 64ans 1^{ère} greffe rénale 22-06-2017

Néphropathie Glomérulaire ; Donneur cadavérique 60 ans

Tête du
Néphrologue

- 6/07/17: **Hématome Rétropéritonéal** +++ au niveau de la FID : déglobulisation + TDM injecté = Perte de la fonction rénale,
- Biopsie rénale n°1 : **Nécrose tubulaire aigue** => Sort le 26/07/17, Poursuite de la dialyse dans son centre en attendant récupération
- Début septembre : PAS de reprise => Hospitalisation pour Biopsie rénale

↓
REJET HUMORAL AIGU

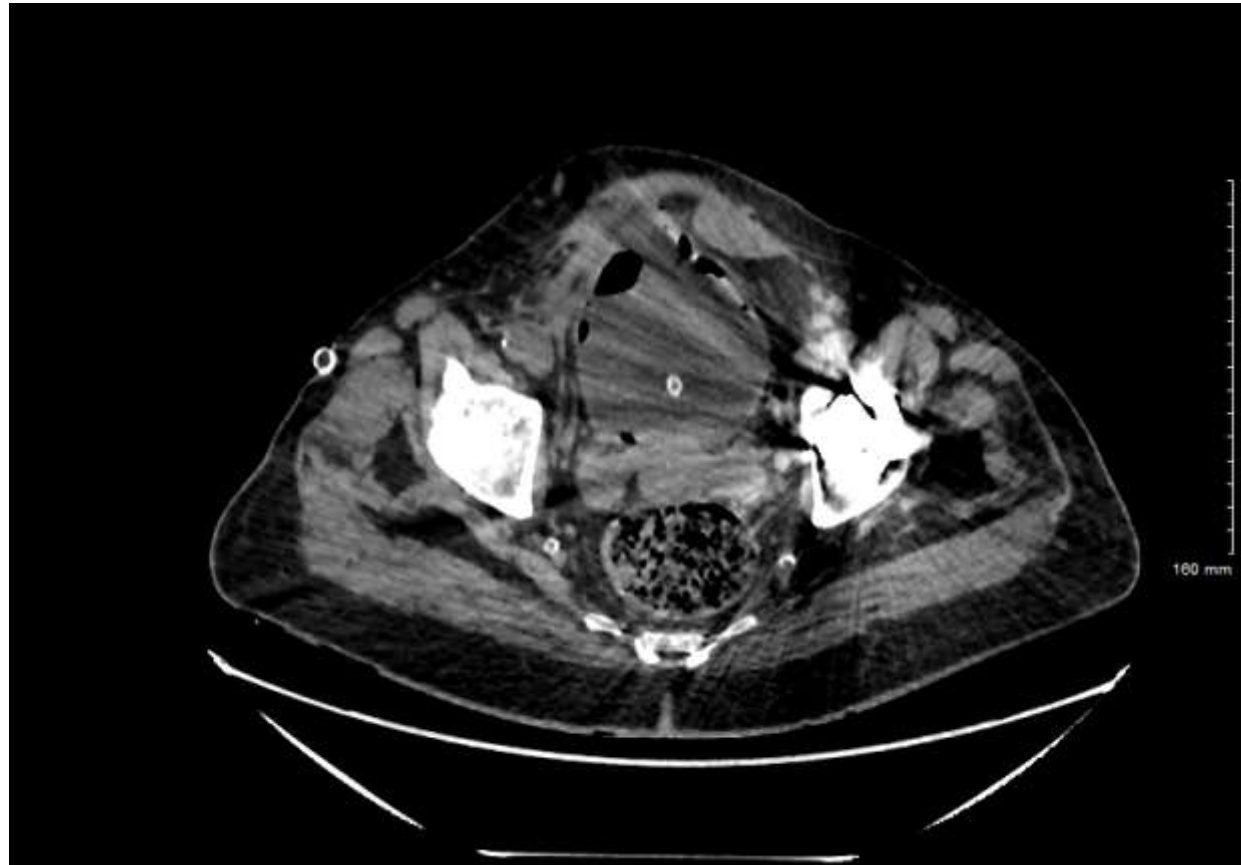
↓
3 boli stéroïdes 5mg/kg puis décroissance + échanges plasmatiques
+ Rituximab et switch des anti calcineurines pour Belatacept

- 11-2020 **Sevrage de la dialyse**



Mr La J 64ans

- 18-12-2017 lors de sa 5^{ème} perfusion de Bêlatacept en hôpital de jour sur le pas de la porte « J'urine de l'air »
- Sur ECBU Escherichia Coli et Klebsiella Pneumoniae BLSE > 1 mois



Mr La J 64ans

- Traitement de la **cystite + pyélonéphrite emphysémateuse** par Méropenem *Sortie 05-01-2018*
- *Entrée le 10-01-2018* : Pneumopathie oxygéo-dépendante **Grippe A + VRS** : Oséltamivir + corticothérapie. *Sortie le 21-01-2018*
- *Entrée le 31-01-2018* pour diarrhée + insuffisance rénale anurique,
Clostridioides difficile => Introduction Fidaxomyline
↓
à H48 transféré aux Soins intensifs
Vancomycine Per Os par SNG + Métronidazole IV
et support hémodynamique + épuration extra rénale
+ Rotavirus
- Sortira en soins de suite réadaptation et en hémodialyse chronique *23-02-2018*

Anurie
HCO₃⁻ 5mmol/l
FR 38/min
PNN 22,3G/L

Pour la petite histoire, il a demandé a être re transplanté!?



Clostridioides difficile: IMPACT chez le SOT

Table 3: Clinical measures associated with hospital-onset *C. difficile* infection among SOTs, 2012 to 2014

Prognostic outcome	No CDI	CDI	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
	% (95% CI)	% (95% CI)		
Inpatient mortality	2.1 (2.0–2.3)	6.8 (5.2–8.6)	3.10 (2.38–4.05)	1.22 (0.90–1.65)
30-Day readmission	29.5 (29.1–29.9)	44.4 (41.1–47.8)	1.85 (1.61–2.12)	1.40 (1.22–1.61)
Organ-specific complication	24.5 (24.1–24.9)	42.9 (39.7–46.2)	2.19 (1.92–2.50)	1.78 (1.54–2.05)
Cytomegalovirus infection	2.4 (2.3–2.5)	6.0 (4.6–7.7)	2.44 (1.84–3.25)	1.51 (1.12–2.04)

Health services utilization	No CDI	CDI	Unadjusted β † (95% CI)	Adjusted β † (95% CI)
	Median (IQR)	Median (IQR)		
Inpatient length of stay (days)	7 (5–14)	25 (15–51)	1.04 (0.99–1.10)	0.47 (0.44–0.51)
Direct cost (Dec 2014 dollars)	89 059 (66 907–129 553)	163 624 (110 470–249 895)	0.55 (0.52–0.59)	0.22 (0.19–0.24)
Total cost (Dec 2014 dollars)	117 463 (90 629–172 235)	223 608 (151 847–347 294)	0.57 (0.54–0.61)	0.22 (0.20–0.25)

Donnelly et al, *Am J Transplant* 2015; 15: 2970–2977

- Mortalité X 3
- Défaillance greffon X3
- Durée hospitalisation X3
- Réhospitalisation X 2
- Cout X2

	Mortality	DCGF
Infection type		
Any infection	2.15 ^{2.22} _{2.29}	1.84 ^{1.91} _{1.98}
<i>Clostridium difficile</i>	2.61 ^{2.71} _{2.81}	2.17 ^{2.30} _{2.43}

Jackson et Al, *Am J Transplant* 2020; 00: 1–10

- Présence de *C difficile* = Colonisation ou Infection?

- colonisation *C difficile* chez patient admis à l'hôpital = 8.1% à 10%

Zacharioudakis IM et al *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):381-390; quiz 391.

Consider CDI in a SOT recipient with:

- Clinically significant diarrhea

OR

- Diarrhea

PLUS

- Abdominal pain and / or
- Fever and / or
- Unexplained elevation in leukocyte count

AND

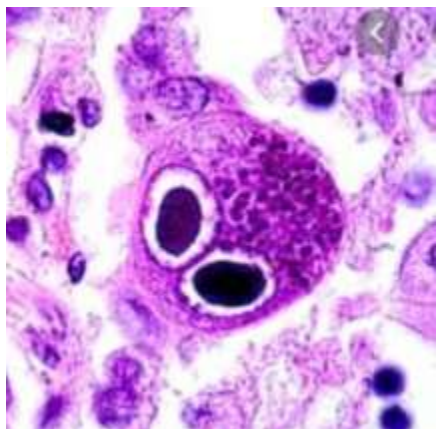
- Alternate explanations for symptoms ruled out

Recherche de Toxine ou *C difficile* dans les selles

Recommandation American Society of Transplantation Community of Practice

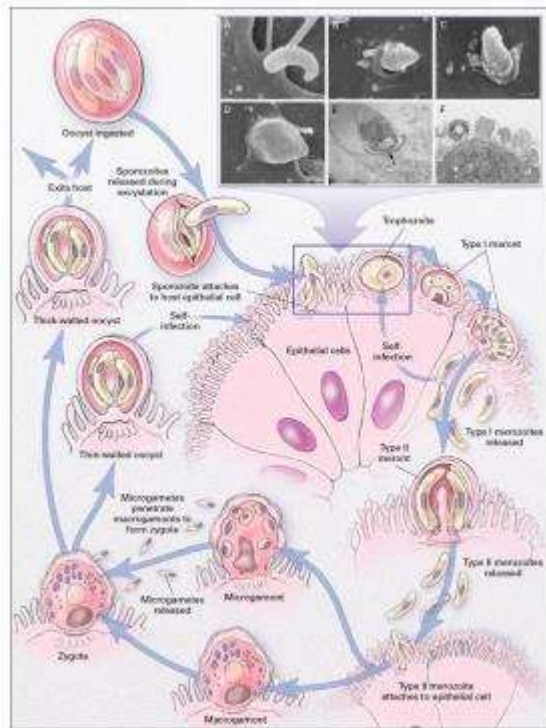
Mullane et al, Clinical Transplantation. 2019;33:e13564

Attention aux infections opportunistes



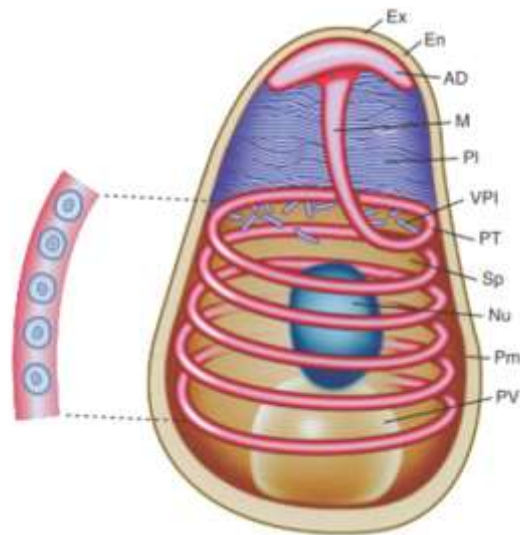
CMV

PCR sang et selles
+/_ endoscopie



Cryptosporidium

A demander lors EPS
PCR dans les selles



Microsporidie

Ways to prevent norovirus outbreaks from food contamination

Kitchen managers should be trained and certified in food safety and ensure that all food service workers follow food safety practices outlined in the FDA model Food Code and CDC guidelines.

The Complete Guide to Norovirus Prevention and Treatment

www.EmpireNorovirus.com

- Clean and sanitize surfaces and utensils:** Regularly clean and sanitize kitchen surfaces and frequently touched objects using a bleach based product or other sanitizer approved by the Environmental Protection Agency for use against norovirus.
- Carefully wash fruits and vegetables before preparing and serving them.**
- Wash your hands:** Wash all parts of hands and exposed portions of arms by rubbing them together vigorously with soap and warm water for at least 20 seconds in a designated hand-washing sink.

SOURCES: US Food and Drug Administration, Food code, 2013 (<http://www.fda.gov/food/cfsr>); MMWR, March 6, 2014.

Norovirus

Selles au
CNR de Dijon

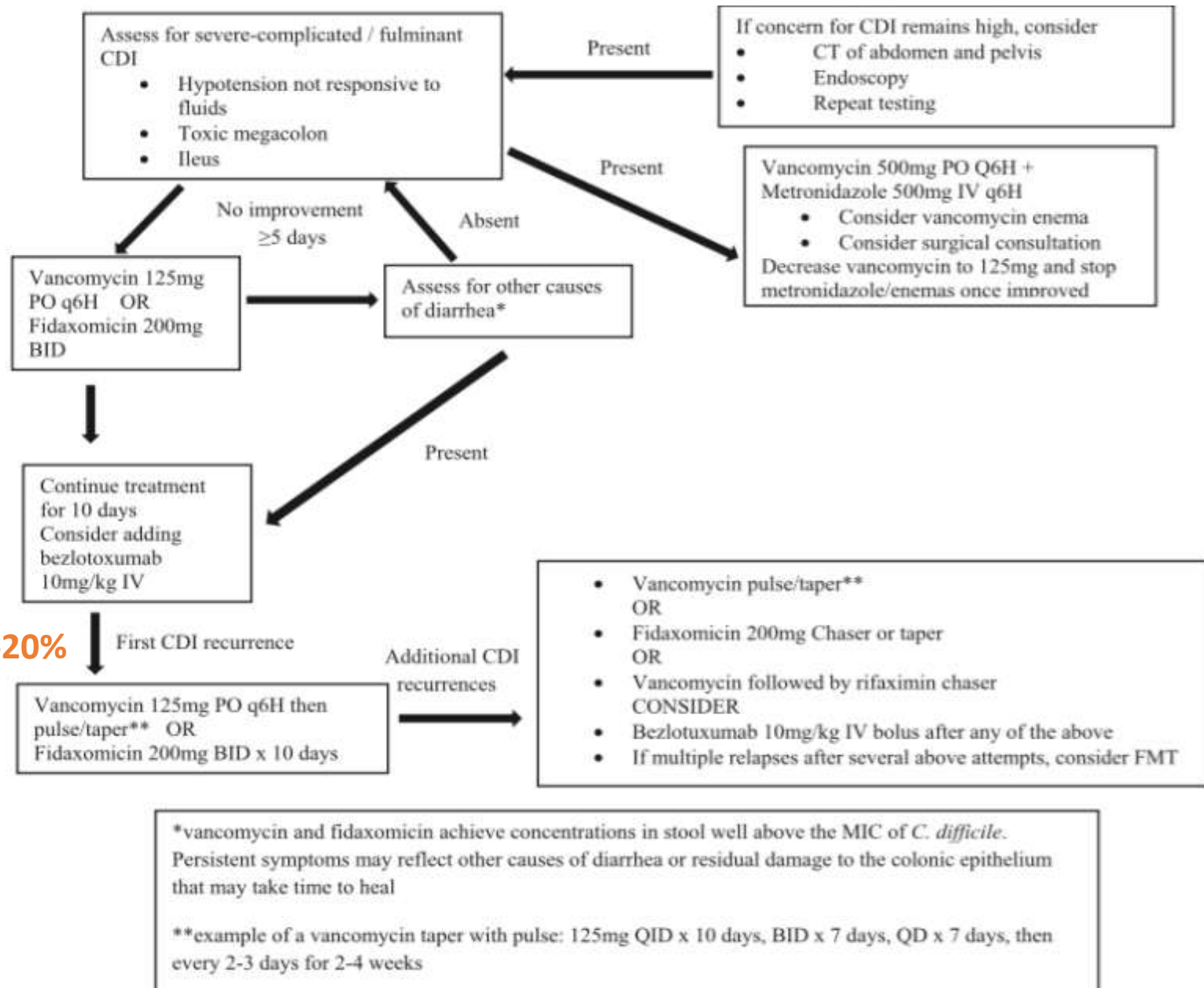
Traitement

➤ Idem non transplanté

➤ Vancomycine PO ou Fidaxomicine

➤ Métronidazole:

- En complément Vancomycine dans forme fulminante
- Modifie PO taux Ciclosporine et tacrolimus et mTOR



Réccurrence 16-20%

Recommandation American Society of Transplantation Community of Practice

Mullane et al, Clinical Transplantation. 2019;33:e13564

Fidaxomicine chez le transplanté

- Peu de données chez SOT
- Une étude prospective NCT02464306: fin inclusion 06/2018 => Résultats?
- Moins d'Entérocoque résistant vancomycine (fréquent chez patient dialysé)
- Pas d'interaction médicamenteuse notamment avec Immunosuppresseur

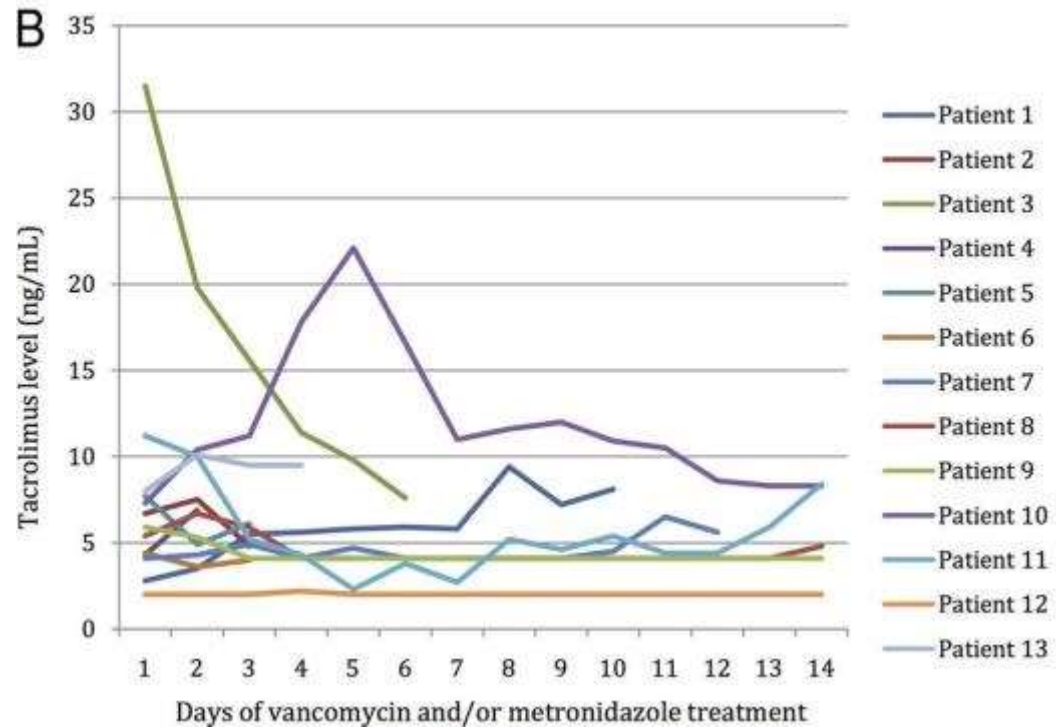
Mullane et al, Clinical Transplantation. 2019;33:e13564

Matar et al, Infect Dis 42:1506–1507

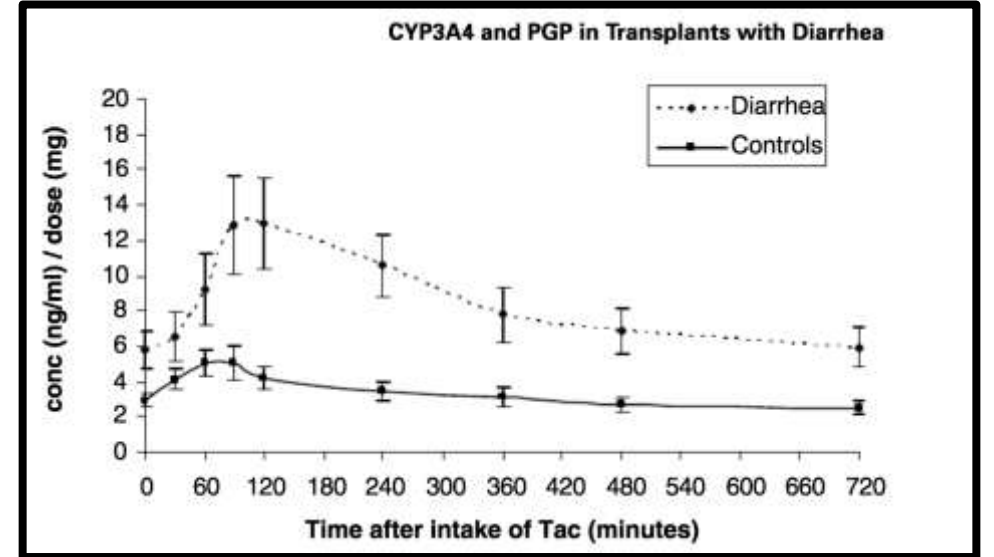
Clutter et al, Antimicrob Agents Chemother. 2013 Sep; 57(9): 4501–4505

Fidaxomicine chez le transplanté

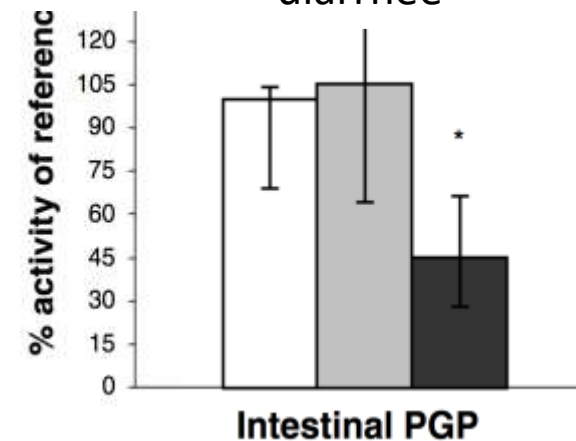
Nécessité adaptation de dose liée à la diarrhée et non à la fidaxomicine



Dana S. Clutter et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013



□ Sujets Sains □ SOT diarrhée - ■ SOT diarrhée +



Lemahieu et al, *Am J Transpl.* 2005

Transplantation fécale chez le TOS: OUI

Rétrospective, USA et Canada, 10 centres
94 patients > 18 ans, transplantés d'organes solides

- Efficace surtout sur les formes récurrentes

Cheung et al, Am J Transplant. 2019;19:501–511

- Facteur de risque d'échec de la FMT
 - nombre de traitement IS
 - nombre de transplantation

=> Effet sur microbiote

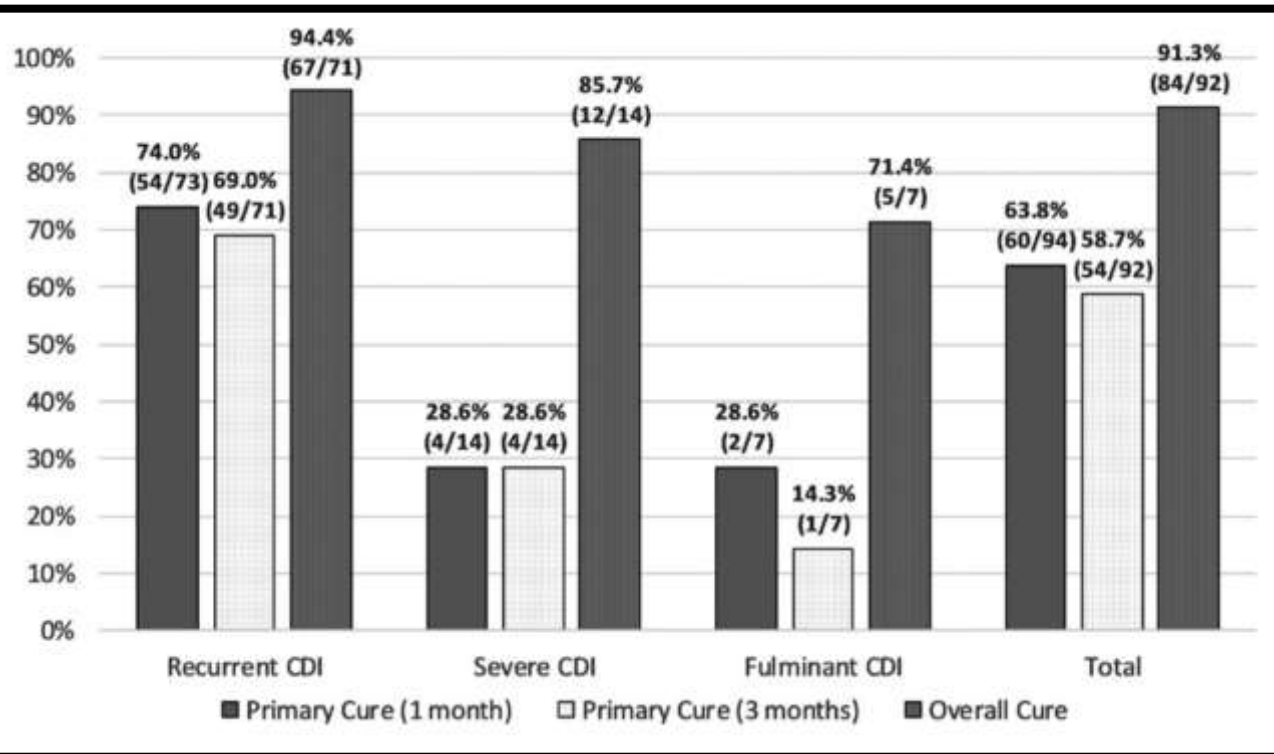
Taur et al, Curr Opin Infect Dis 2013 Aug;26(4):332-7

- Nécessité de faire plus d'une greffe fécale pour avoir les 90 % de réponse de IC

Kazzam et al Am J Gastroenterol 2013 Apr;108(4):500-8

- Attention réactivation du CMV

Cheung et al, Am J Transplant. 2019;19:501–511



Cheung et al, Am J Transplant. 2019;19:501–511

Immunoglobulines Intraveineuses

- Fréquence des hypogammaglobulinémies
 - Moins d'infection à Clostridium D quand substitution par IgIV si IgG<4g/L chez transplantés cardiaques

Munoz et al, J Heart Lung Transplant, 2007 Sep;26(9):907-14

- IgIV contiennent Principalement IgG anti toxine A

Abourgergi et Kwon, Dig Dis Sci. 2011

- Variabilités entres les lots du taux d'anticorps anti C difficile

Negm et al, Clin exp Immunol 2017 Jun;188(3):437-443

Bezloutuxumab: en prévention récidive

Bezloutuxumab in Solid Organ Transplant Recipients: A Single Center Experience

Nicholas Feola¹, Leslie Lee¹, Rajat Nog², Bettina Knoll², Guiqing Wang³ and Abhay Dhand²

¹Divisions of Pharmacy, ²Transplant Infectious Diseases, and ³Microbiology
Westchester Medical Center/New York Medical College, Valhalla, New York USA

RESULTS

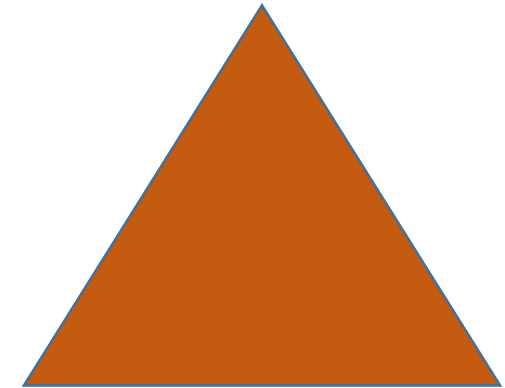
Age/Sex	Transplant type	Prior CDI Episodes	T-cell depletion	Rejection	Renal failure	Antibiotic exposure 3 months prior to CDI (days)	Follow-up (days)	Recurrence
65/F	Heart/Kidney	1	Y	N	Y	38	134	N
64/M	Heart	-	N	Y	N	13	71	Y
64/F	Heart/Kidney	-	N	Y	N	20	73	N
68/M	Heart	-	Y	Y	Y	0	85	N
26/F	Heart	-	N	Y	Y	17	172	N
69/M	Liver	-	Y	Y	N	5	81	N
52/M	Kidney	1	Y	N	Y	0	115	N
66/F	Liver	-	N	N	N	3	43	N
74/M	LVAD/amyloidosis/ Multiple Myeloma	2	N	N	Y	2	189	N

- 9 patients with CDI (8 transplant + 1 immunosuppressed transplant candidate) received a single dose of bezloutuxumab 10mg/kg during the study period.
- CDI was treated with vancomycin (7) or fidaxomicin (2) for a mean duration of 24 days.
- 8/9 patients received bezloutuxumab on out-patient basis before the completion of CDI therapy.
- Bezloutuxumab was given on mean 21 days (6-36d) after diagnosis of CDI.
- 5/9 patients continued to receive concomitant antibiotics for various indications post bezloutuxumab infusion
- Patients were followed-up for mean duration of 107 days (43-189d) until the conclusion of the study period with recurrence rate of 11%.
- There were no reported adverse effects associated with treatment.

Différence CDI patient Transplanté vs non transplanté d'organe

Facteurs de Risques	Idem non transplantés + <ul style="list-style-type: none">- Traitement Immunosuppresseur- HypoGammaglobulinémie sévère- Dépend de l'organe (Multi et poumon)
Spectre clinique	Hausse Risque de <ul style="list-style-type: none">- maladie Sévère- Déshydratation- Toxicité des médicament- Rejet
Diagnostic	Eliminer Autre Etiologie dont Co-Infection
Traitement	Idem non transplanté
Prévention	Idem non transplanté

Clostridioides difficile



Microbiote

Immunosuppression

Lee J.R et al, Am J Transplant. 2019;19:488–500