



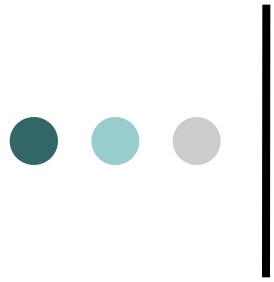
Infections et sepsis en transplantation rénale

Société de Néphrologie
Société Francophone de Dialyse
16^{ème} Réunion Commune
Saint-Etienne, octobre 2014

Karine Hadaya

Service de Néphrologie

Service de Transplantation



- Pas de conflit d'intérêt



Généralités

- 1^{ère}-3^{ème} cause de mortalité post transplantation
 - selon l'organe greffé
 - selon le pays
- $\geq 80\%$ des receveurs
 - ≥ 1 infection au cours de la 1^{ère} année post transplantation
- En 2013
 - 36'000\$/ patient/ épisode sepsis



Généralités

- Patients transplantés rénaux
 - risque décès d'un sepsis 30x > population générale
 - p/r aux transplantés d'autres organes solides
 - incidence la plus faible
 - d'infection
 - d'admission aux soins intensifs
 - décès post sepsis



Succès de la prise en charge

- Prévention
- Diagnostic précoce



Prévention des infections

- Pré-transplantation
- Péri-transplantation
- Post-transplantation



Pré-transplantation

Sérologies
virales,
bactériennes,
parasitaires

Vaccinations

Traitement
des
infections latentes



Pré-transplantation

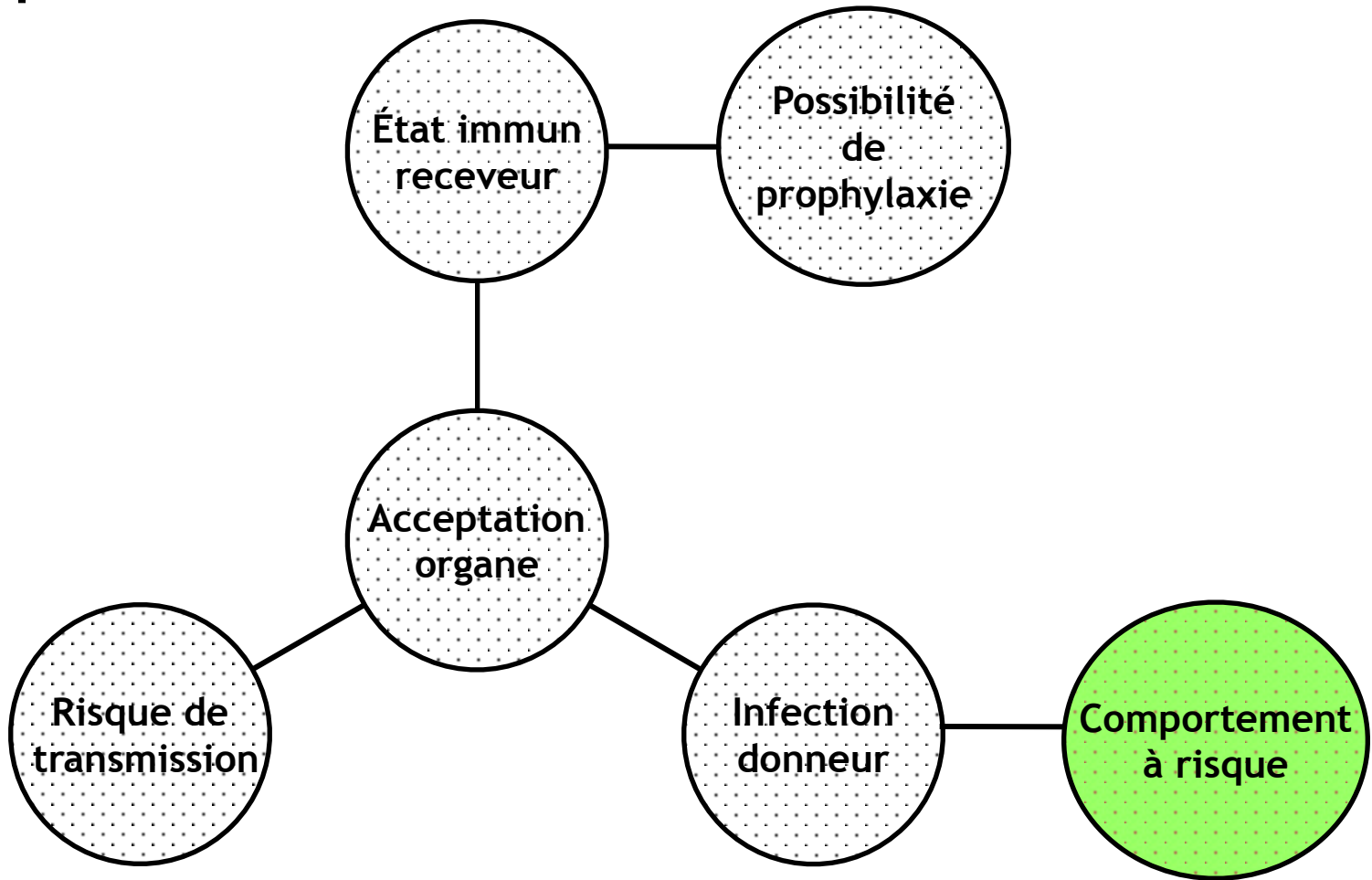
- Sérologies → vaccinations
 - diphtérie, tétanos, varicella-zoster, rougeole
 - si voyage projeté en zone endémique
 - fièvre jaune
 - hépatites A, B
 - Pneumocoque
- Influenza A → vaccination
- Toxoplasma gondii, herpès simplex



Pré-transplantation

- Tuberculose latente (TB spot ou Quantiféron)
 - 4 mois de rifampicine
- Voyages, provenance de l'Asie sud-est, Amérique du Sud, Caraïbes, Afrique
 - sérologies bilarziose, trypanosomia, échinococcose, s.stercoralis → traitement
- Foyers dentaires
- Syphilis

Péri-transplantation





Péri-transplantation

- Antibiothérapie à l'induction:
 - chez tous
 - J0 à J3 selon les centres
 - prévenir les diarrhées à clostridium
 - selon
 - dépistage, antécédents SARM, ERV
 - colonisation chronique
 - pseudomonas
 - cultures du patient (urine, expectorations, liquide péritonéal...)
 - infection/cultures du donneur décédé
 - culture du liquide de conservation



Péri-transplantation

- Anti-fongique à l'induction:
 - incidence d'infection invasive 5-40%
 - selon l'organe transplanté
 - candida et aspergillus
 - mortalité et lachêge des sutures
 - indications si:
 - greffe hépatique
 - colonisation pré-transplantation
 - antibiothérapie large spectre prolongée
 - nutrition parentérale



Péri-transplantation

- Azolés

- ↑ taux résiduels inhibiteurs de la calcineurine 3-5x

- fluconazole

- Candida
- non hépatotoxique

- voriconazole

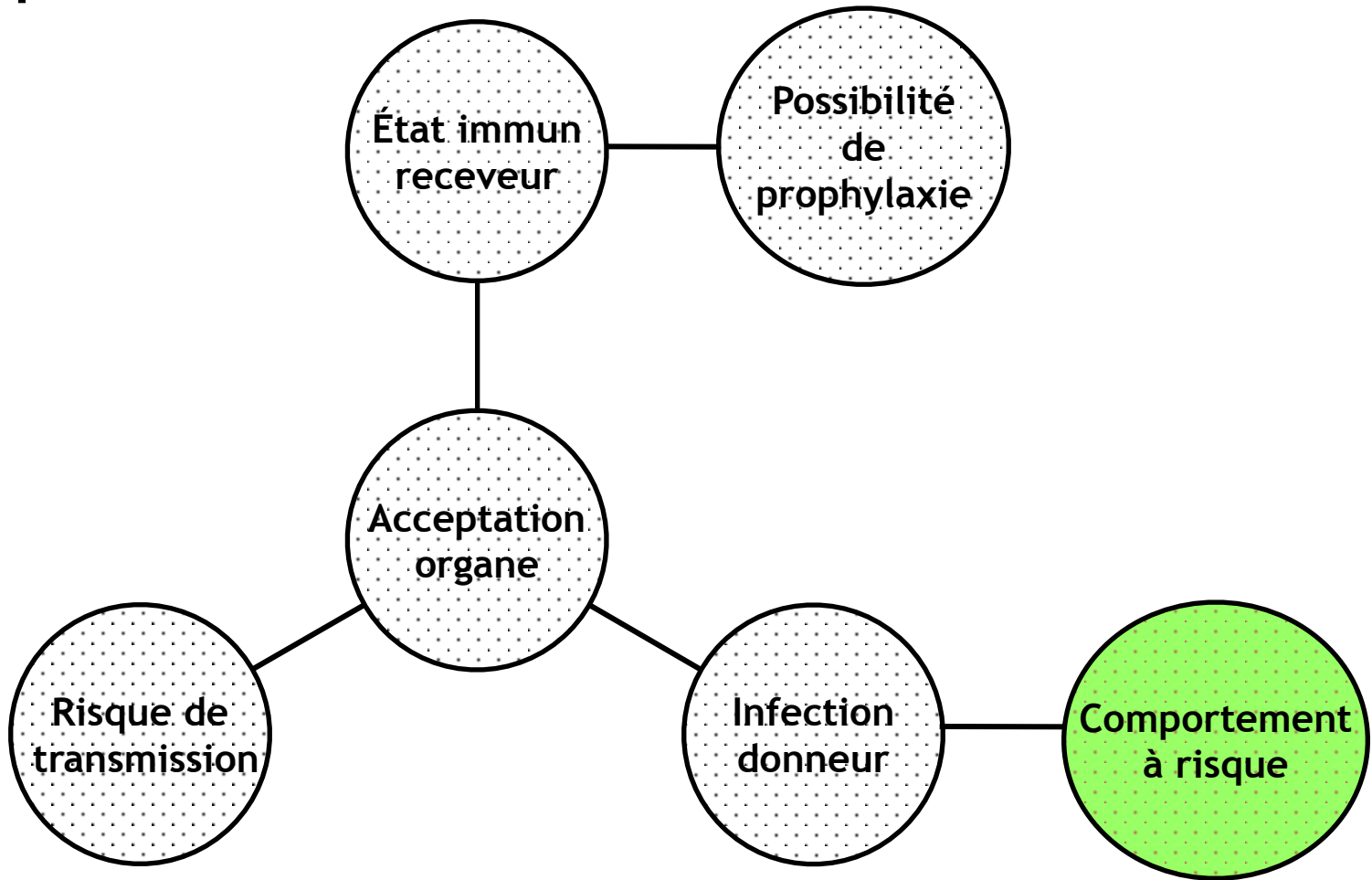
- aucune étude muticentrique sur son utilisation prophylactique en transplantation d'organe solide
- Aspergillus spp, inactif contre mucormycose
- contre-indication en association avec mTOR



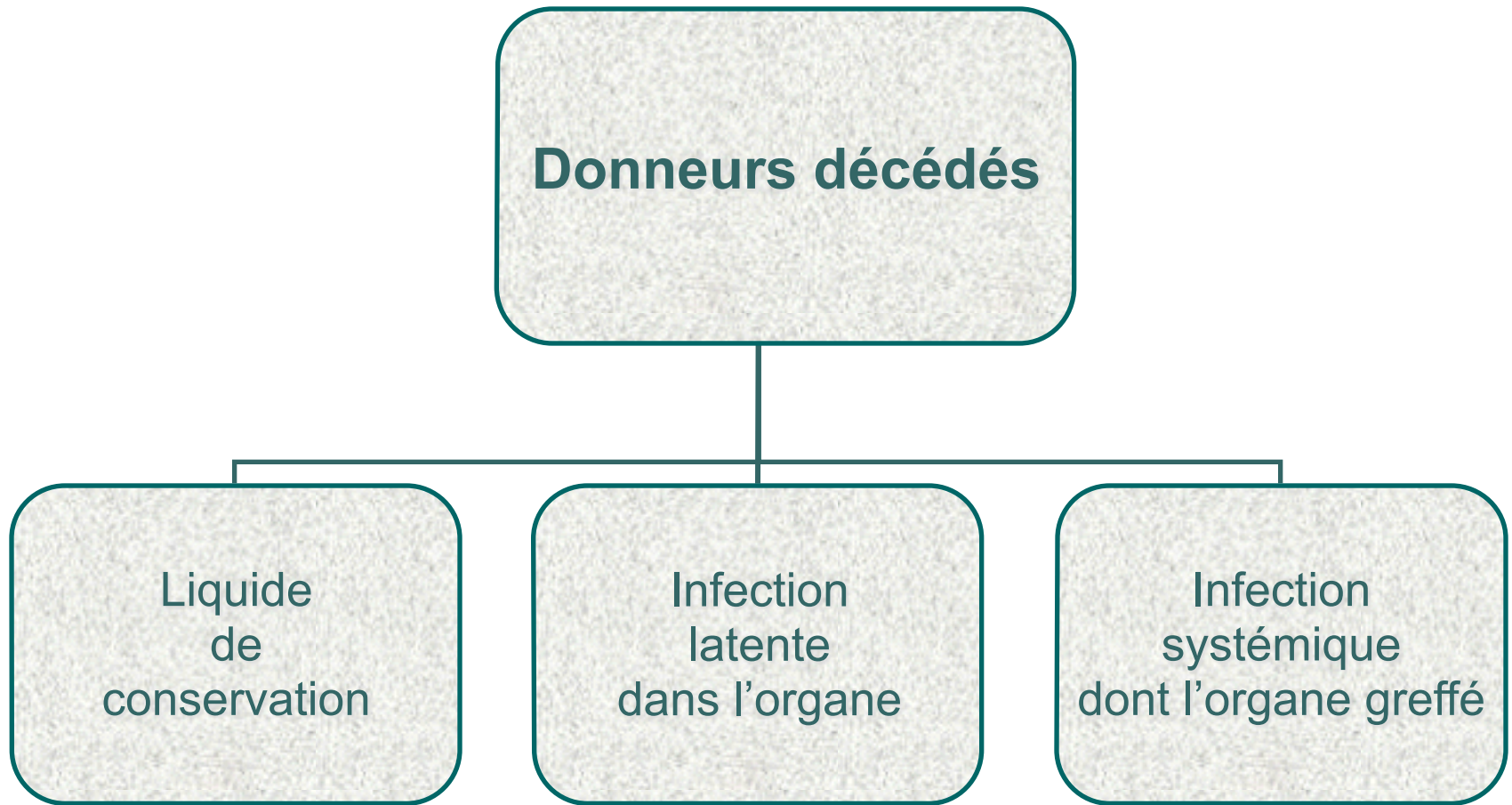
Péri-transplantation

- Echinocandines
 - pas d'induction-inhibition du cytochrome P450
 - capsosfungine
 - intra-veineux uniquement
 - perturbations des tests hépatiques
 - si insuffisance hépatique: ↑AUC 20-75%
 - aucune étude sur son utilisation prophylactique en transplantation d'organe solide

Péri-transplantation



Transmissions en provenance des donneurs



● ● ● | Liquide conservation: candida

- Brèche digestive
 - contamination péritonéale
 - contamination liquide de conservation
- Rare p/r infection bactérienne
- Lâchage des anastomoses artérielles
- Morbi-mortalité majeure
 - diagnostic à l'autopsie ou post néphrectomie
- Culture de routine du liquide de conservation



Liquide conservation: candida

- Étude multicentrique rétrospective française en transplantation rénale
 - incidence 1 cas/1000 greffons
 - médiane 25j post transplantation
 - 14 artérites anévrysmales, 1 urinome, 2 abcès site chirurgical
 - chirurgie + antifongique
 - 3 décès, 9 néphrectomies

● ● ● | Eligibilité des donneurs infectés

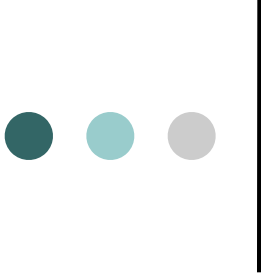
- bactériémique
 - cultures J0 et avant si hospitalisation ≥ 3 jours
- non septique
 - sauf si post opératoire, ventre ouvert, VAC
 - 2/4 receveurs décédés, sepsis pseudomonas multirésistant

Watkins et al, Transpl Infect Dis, 2001

- sous antibiothérapie thérapeutique
- peuvent être considérés pour un don d'organe
- pour autant que le receveur soit mis sous antibiothérapie prophylactique

Donneurs infectés: survie à 30 jours patients

	Bacteremic			Non-Bacteremic		
	N	Graft survival (%)	Patient survival (%)	N	Graft survival (%)	Patient survival (%)
Total	212	92.5	95.8	5382 ^b	90.4	95.2
Kidney	109	95.4	99.1	2941	92.9	98.8
Liver	54	85.2	88.9	1201	84.1	88.6
Heart	31	90.3	93.5	806	91.5	92.3
Lung	9	100	100	228	87	87.6



Eligibilité des donneurs décédés

Medical history

Previous infections

Vaccinations

Occupational exposures

Travel history

Transfusions with blood or blood products

Any contact with people with HIV, HBV, HCV or other transmissible diseases

Tattooing, ear piercing or body piercing

Use of illicit drugs

Sexual behavior

Incarceration

Contact with bats, stray dogs or rodents (including pets)

Sans abri: coccidiomycose disséminé, 2/3 receveurs décédés


Blodget

et al. Transpl Infect Dis 2012



Screening donneurs décédés

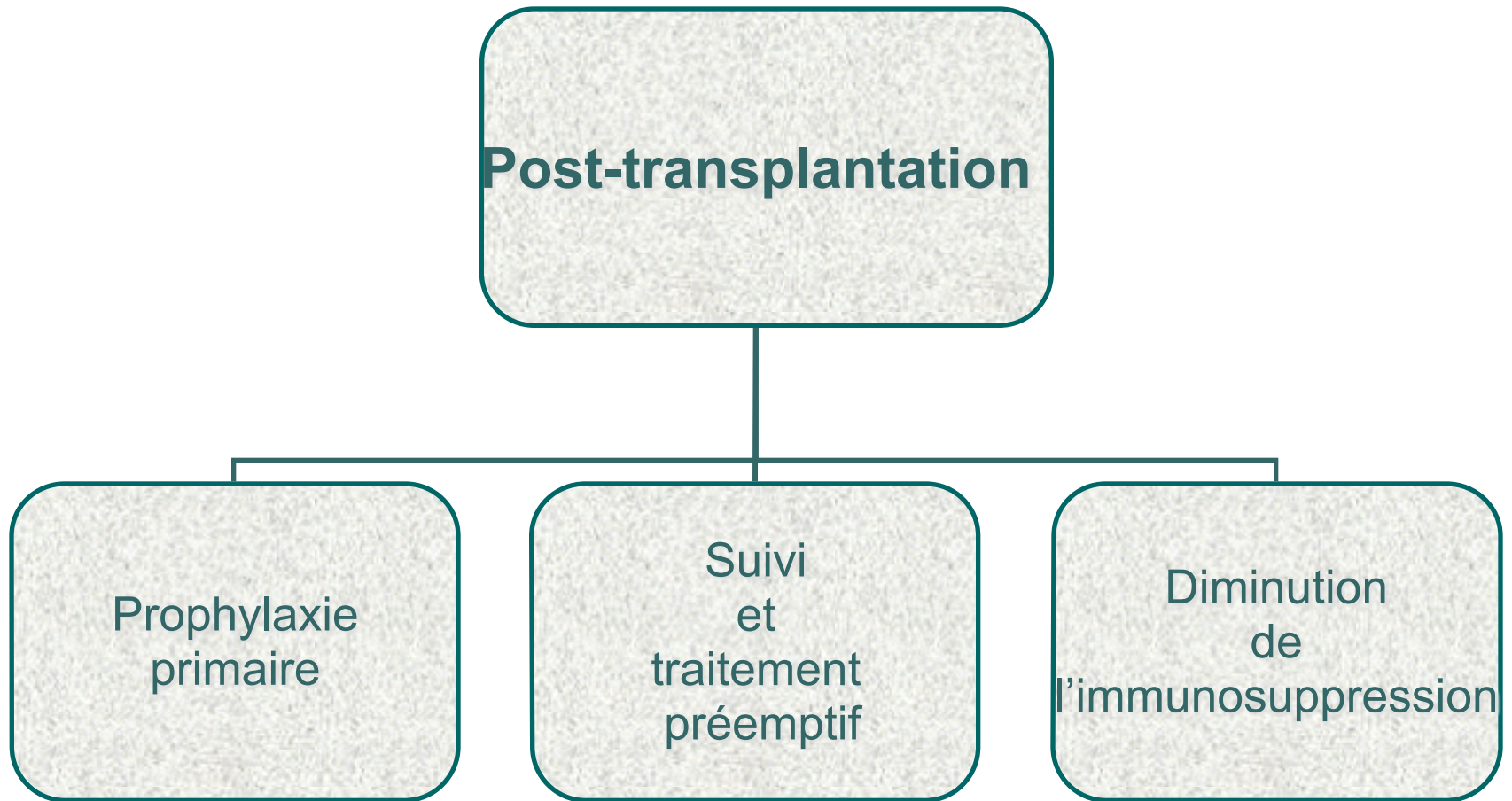
- Techniques de grandes sensibilité et spécificité
- Ne pourront jamais exclure totalement le risque de transmission infectieuse
 - virémies HCV, HBV non disponibles
- Screening des maladies tropicales et endémiques non disponibles
 - faible prévalence dans la population générale
 - pas de test rapide, sensible et spécifique



Infections tropicales et géographiquement limitées

- Virus:
 - West Nile, rage, chorioméningite lymphocytaire
- Champignons:
 - histoplasma, coccidioides, blastomyces
- Parasites:
 - plasmodium, leishmania, trypanosoma cruzi, strongiloides stercoralis, filariose, echinococcus, amibiase...
- Y penser si:
 - fièvre inexpliquée, méningo-encéphalite
 - enquête épidémiologique auprès des autres receveurs

Post-transplantation





Prophylaxie primaire


- Administrée à tous les patients
 - Trimethoprim-sulfamethoxazole
 - 3x/semaine en alternance avec acide folinique pdt 6 mois
 - anti-pneumocytis jirovecii, anti-toxoplasma gondii, anti-listeria monocytogenes, anti-nocardia spp
 - ↓incidence infections urinaires, 13,6% vs 4,2%
 - Valgancyclovir
 - D+/R-, R+ ayant reçu thymoglobulines ou alentuzumab
 - pendant 6 mois
 - Valacyclovir
 - D+/R-, R+ ayant reçu thymoglobulines ou alentuzumab
 - pendant 6 mois



Prophylaxie primaire

- Afro-américain de 49 ans
- Greffe rénale donneur décédé, thymoglobulines
- 2 semaines post op:
 - fièvre, frissons, céphalées, dyspnée
 - ↑créatinine, stop Bactrim prophylactique
- Choc septique à 5 semaines
 - ttt anti-bactérien, anti-viral, anti-fongique
 - décès 51h après admission
- Toxoplasmose disséminée
 - poumons, cerveau, coeur

● ● ● | Prophylaxie primaire

- Sérologie toxoplasma D/R non effectuée aux E-U
- Primo-infection toxoplasma
 - thymoglobulines
 - doses prophylactiques de Bactrim insuffisantes
- Prophylaxie primaire  absence de suivi

Traitement préemptif

- CMV receveur +
 - suivi DNA, valgancyclovir
- EBV +/-
 - suivi DNA, ↓immunosuppression
- HBV Ac anti HBc + : 1-4% donneurs
 - receveur Ac anti HBS +
 - suivi Ac anti-HBS/mois, si $\leq 10-30\text{UI}$ → dose de rappel
- BK virus
 - DNA 3, 6, 12 et 24 mois, ↓immunosuppression
- Toxoplasma +/-
 - suivi sérologies, clinique, pyriméthamine-sulfadiazine



Si rejet aigue

- Prophylaxie primaire à prescrire
- Suivi préemptif à refaire
 - CMV, EBV, BK virus



Causes infectieuses post- transplantation

Post-transplantation



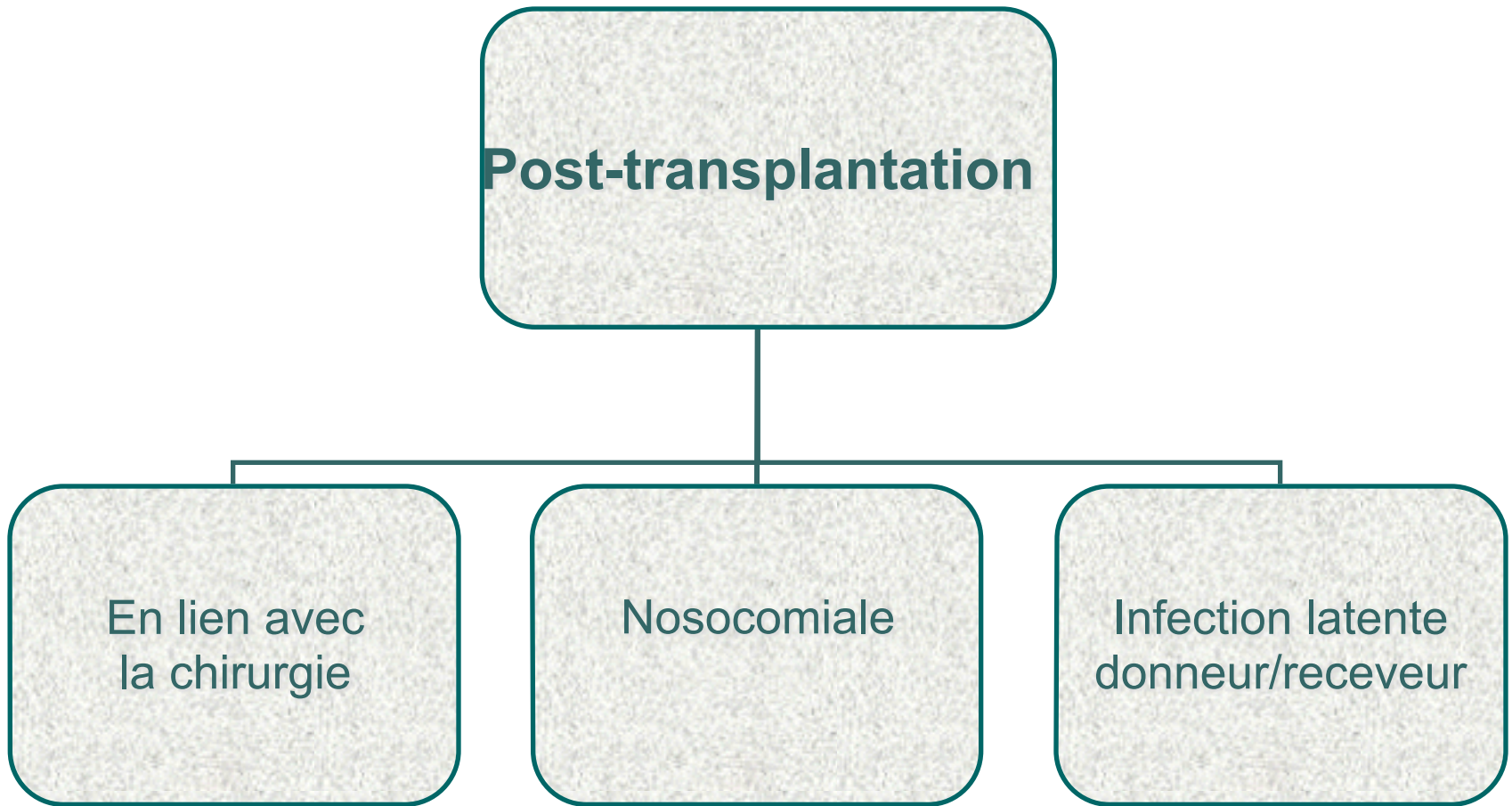
```
graph TD; A[Post-transplantation] --> B[Premier mois]; A --> C[1-6 mois]; A --> D[Après 6 mois];
```

Premier mois

1-6 mois

Après 6 mois

● ● ● | 1^{er} mois: bactéries et champignons





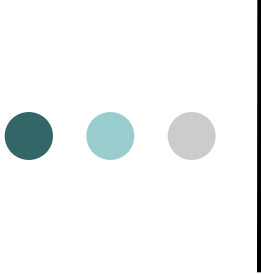
Premier mois

- Même profil d'infection (mêmes sites et causes) que chez un patient immunocompétent opéré
- 95% des cas : en relation avec la chirurgie
 - sepsis, soins intensifs
 - mortalité et perte de greffons
 - selon les organes
 - Foie: cholangite, abcès intra/extra-hépatique, péritonite, plaie
 - Pancréas: la plus haute incidence d'infections post opératoire
 - fuite duodénale, abcès intra-abdominal, plaie
 - Poumons: pneumonie/colonisation préop
 - Coeur: assistance ventriculaire, coeur artificiel
 - **Rein: rares, infection urinaire /corps étrangers type JJ**
- 5% des cas: nosocomiales, donneur, receveur



2-6^{ème} mois

- Reflet de:
 - l'intensité/type d'immunosuppression
 - épidémiologie locale
 - prophylaxies administrées
- Infections opportunistes
 - pneumocystis jirovecii
 - BK virus
 - sarcome de Kaposi
 - virus respiratoires
 - parasites et virus intestinaux
 - cryptosporidium, microsporidium, isospora belli
 - rotavirus, norovirus, adénovirus



Après 6^{ème} mois

- Immunosuppression moindre et stable
 - infections communautaires
 - pneumonie: VRS, pneumocoque, legionella...
- Rejet → ↑ immunosuppression
 - infections opportunistes
 - pneumocystis, nocardia, cryptococcose
 - CMV, herpès, zona
 - prophylaxies à réintroduire
 - BK virus
 - suivi virémique à reprendre
- Primoinfection
 - CMV, herpès, toxoplasma
 - acquisition communautaire post contagé

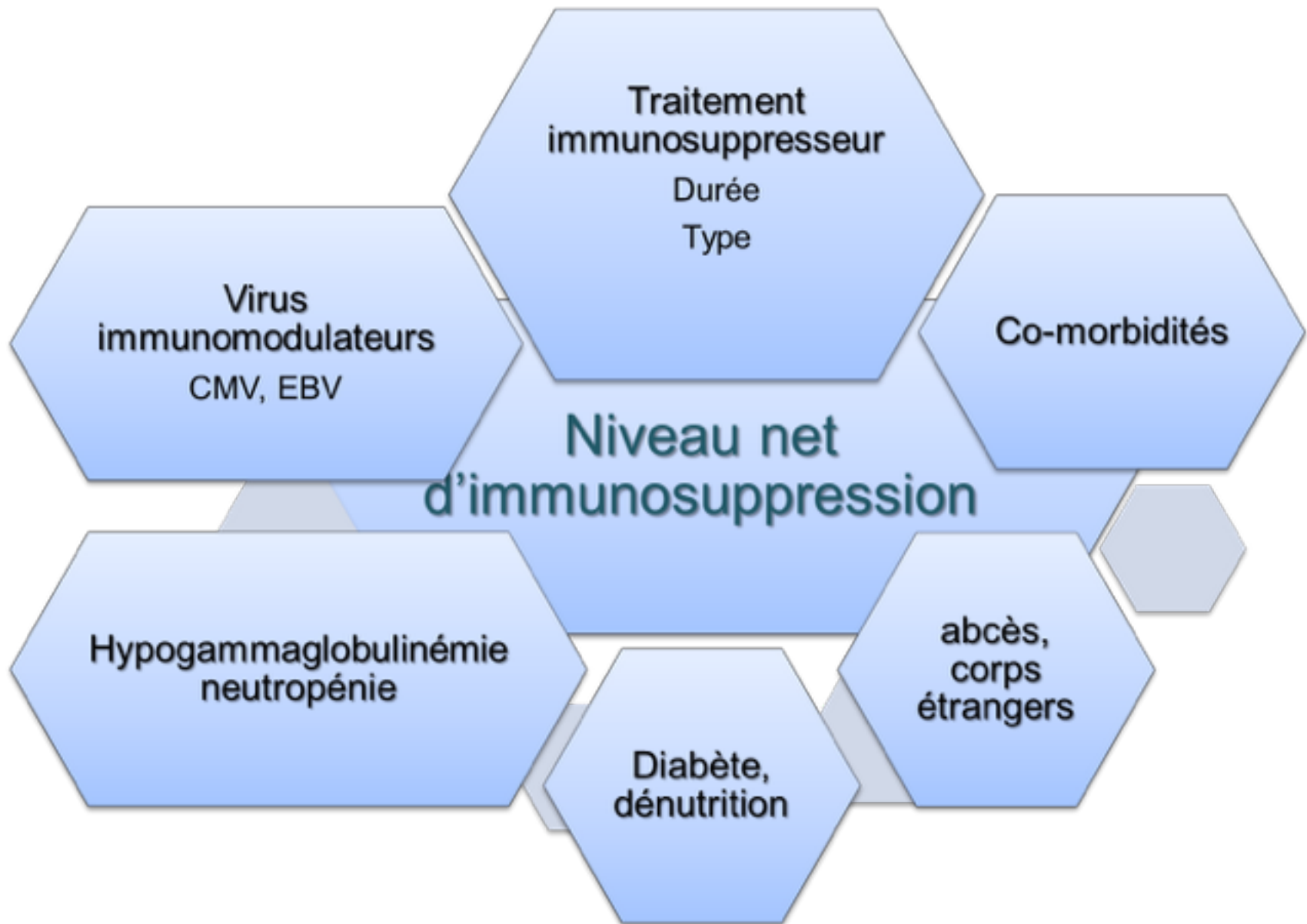
● ● ● | Après 6^{ème} mois

Fonction du greffon rénal

Risque d'infection



Degré d'immunosuppression



Traitement
immunosuppresseur

Durée
Type

Virus
immunomodulateurs
CMV, EBV

Co-morbidités

Niveau net
d'immunosuppression

Hypogammaglobulinémie
neutropénie

abcès,
corps
étrangers

Diabète,
dénutrition



Succès de la prise en charge

- Diagnostic précoce
 - réponse inflammatoire atténuée
 - infection à un stade avancée
 - sérologies peu utiles
 - cultures, PCR, biopsies
- Agents pathogènes impliqués dépendent :
 - timing post-transplantation
 - exposition épidémiologie
 - niveau d'immunosuppression
- Traitement agressif
 - drainage, lavage, reprise chirurgicale
 - ablation corps étrangers



Batériémie, sepsis



Définitions

- Infection
 - invasion d'un tissu stérile par des microorganismes
- Bactériémie
 - présence de la bactérie dans le sang
- Sepsis
 - syndrome clinique compliquant une infection sévère
 - réponse inflammatoire dérégulée
 - manifestations systémiques
- Sepsis sévère
 - hypoperfusion tissulaire ou dysfonction d'organes
- Choc septique
 - hypotension malgré remplissage



Bactériémie

- Incidence auprès des patients transplantés
 - hépatiques: 19-35%
 - pulmonaires: 25%
 - cardiaques: 10%
 - **rénaux: 5%**



Bactériémie

- Cohorte 185 transplantés rénaux, 2000-2006, suivi rétrospectif, 2 centres brésiliens
- Incidence de bactériémie: 11%
- Temps médian: 235j post op
 - 62% épisodes au cours des 6 premiers mois
- 38% d'origine urinaire; 71% gram-
- 31% choc septique
- 24% décès

- Prophylaxie? Temps de maintien des stent urétéraux?



Bactériémie

- 1996-2007, prospective, monocentrique:
 - 1820 transplantés rénaux
 - 120 transplantés rénaux ayant fait une bactériémie à gram- avant la perte du greffon
 - 57% origine urinaire, E.Coli 50%
- 13,8% perte de greffon, 680j post op
- 9,6% décès
- Association indépendante à:
 - perte du greffon HR 2,95 (IC 95%, 1,97-4,43)
 - décès HR 2,98 (IC 95%, 2,07-7,29)



Sepsis

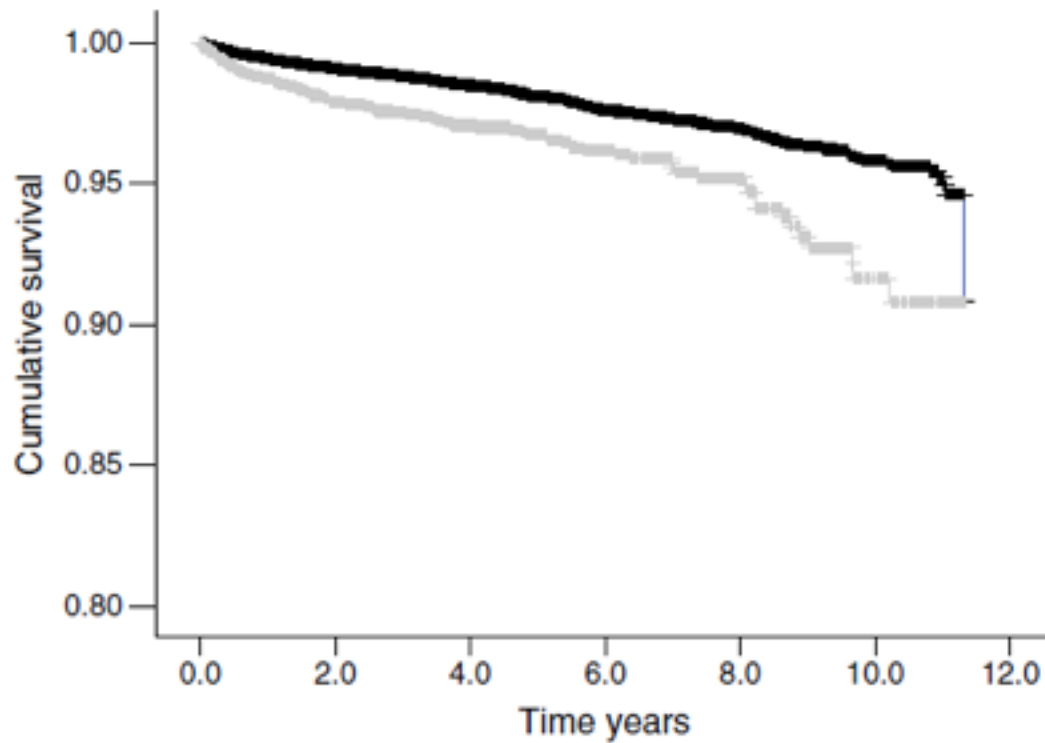
- Facteurs de risque
 - bactériémie
 - ≥ 65 ans
 - immunosuppression
 - diabète , cancer
 - facteurs génétiques
 - déficit mannose-binding protein \rightarrow \downarrow immunité innée/voie C
 - aspergillose invasive, réactivation CMV chez immunosupprimés
- Mortalité
 - 10-50%



Diabète

pré-transplantation rénale

- Analyse rétrospective de la cohorte anglaise de transplantés rénaux adultes et pédiatriques, inclusion prospective
- 19'103 patients, 15,5% diabétiques prégreffe
- 2'085 (10,9%) décès, 4,4ans post greffe
 - 434 soit **21% sur sepsis**
- Risque décès:
 - 16% si diabétique vs 10% ($p < 0,001$)
 - lié à l'infection 3,3% si diabétique vs 2,1% ($p < 0,001$)



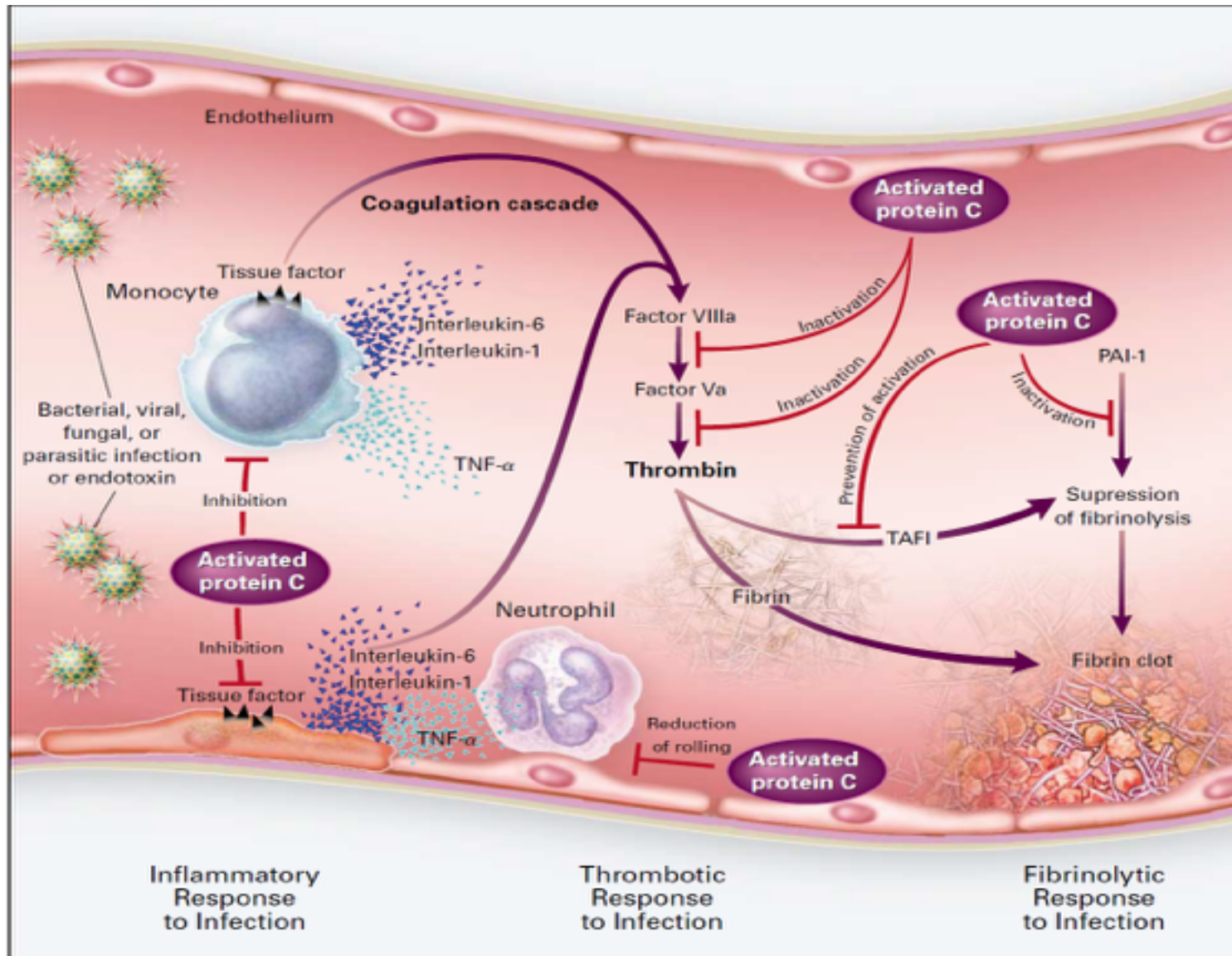
Time (years)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Known diabetes	2,968	2,539	2,142	1,715	1,394	1,095	788	575	382	238	129	28
No known diabetes	16,135	14,553	12,690	10,842	9,038	7,477	6,011	4,695	3,494	2,334	1,247	348



Sepsis

- Activation de la cascade de l'inflammation et de la coagulation
 - $\text{TNF}\alpha$, IL6, $\text{IL-1}\beta$; thrombine
 - microthrombi fibrine \rightarrow dysfonction organes
- Traitements
 - inhibition de la coagulation
 - stimulation de la fibrinolyse
- But
 - restauration de la fonction des organes

Protéine C activée recombinée humaine





Sepsis

- PROWESS (PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis)
 - étude randomisée, double aveugle, multicentrique
 - N=1'690, sepsis sévère et choc septique
 - 12 patients transplantés: 11 rénaux et 1 cardiaque
 - 24µg/kg/h pendant 96h
 - à 28jours:
 - 6,1% réduction absolue risque décès
 - 19,4% réduction du risque relatif de décès
 - 100% survie greffés rénaux, décès du greffé cardiaque

Sepsis

- Aucune étude randomisée évaluant le rôle de la drotrecogin α en transplantation d'organe solide

Author (reference)	Number of patients	Type of transplant (s)	Adverse effects	Septic etiology	Survival at day 30
Al-Sabah et al. (19)	1	Liver	None	Bacteremia	Yes
Feltracco et al (21)	1	Liver	None	Pneumonia	Yes
Browne et al. (18)	1	Liver	None	Pneumonia	Yes
Grochowiecki et al. (23)	1	Kidney/pancreas	None	Pancreatitis	Yes
Kulkarni et al (24)	3	Liver, kidney, and pancreas	None	Pneumonia (2) and perforated viscus	Yes
Feltracco et al (22)	1	Lung	None	Pneumonia	Yes
Daniels et al. (20)	6	Lung	Bleeding (1/6)	Pneumonia (4), unknown (2)	1 death
Berkman et al. (25)	13	Liver, kidney, pancreas, SPK	Bleeding (4/13)	Abdominal (8), lung (4), kidney (1)	8 deaths

- Effet anti-inflammatoire
 - \uparrow risque d'infections opportunistes et morbidité



Sepsis

- N=17 transplantés choc septique, monocentrique
 - N=8 1^{er} mois post op
 - N=9 1-20 ans post op

Age (years)	51.2 ± 12.6
Organ transplanted	
Kidney	6/17 (35%)
Lung	5/17 (29%)
Liver	4/17 (24%)
Kidney/pancreas	2/17 (12%)
APACHE II score	26.6 ± 5.6 (range 18–35)
Use of vasopressors (no. of patients)	17/17
Mechanically ventilated (no.)	17/17

Patient	Age, years	Type of transplant	Transplant year	Sepsis immediately post transplant	Presumed source	Number of dysfunctional organs	APACHE II score	Complications	28-day survival	Allograft functional (at 28 days)
1	46	Kidney	1984	No	Urine	3	28	None	N	Y
2	48	BOLT	1994	No	Lung	4	35	Bleeding	N	Y
3	37	BOLT	2005	Yes	Lung	3	34	None	N	Y
4	42	K/P	2005	Yes	Lung	3	21	None	Y	N
5	58	Liver	2002	No	No source	4	27	None	Y	Y
6	52	Kidney	2005	Yes	Abdomen	2	27	None	Y	Y
7	24	Liver	2004	Yes	Lung	3	32	None	Y	Y
8	48	Lung	1999	No	Abdomen	2	18	Bleeding	Y	Y
9	39	K/P	2003	No	Abdomen	2	19	Bleeding	Y	Y
10	61	Lung	2006	Yes	Lung	2	23	None	Y	Y
11	69	Lung	2001	No	Lung	3	20	None	Y	Y
12	57	Liver	2002	No	Lung	3	27	None	Y	Y
13	44	Liver	2005	Yes	Abdomen	2	21	None	Y	Y
14	49	Kidney	2005	Yes	Abdomen	3	26	None	Y	N
15	75	Kidney	1997	No	Abdomen	3	33	None	N	N
16	62	Kidney	2005	Yes	Abdomen	3	28	None	Y	N
17	60	Kidney	2002	No	Abdomen	3	33	None	Y	Y

Funk et al, Transpl Inf Dis 2011

Source of sepsis, no. (%)	
Lung	6/17 (35%)
Abdomen	9/17 (53%)
Urine	1/17 (6%)
No source identified	1/17 (6%)
Positive blood culture	5/17 (29%)
Organism	
Gram positive	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/20
<i>Enterococcus</i> species	4/20
Gram negative	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/20
<i>Escherichia coli</i>	1/20
<i>Morganella morganii</i>	1/20
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/20
<i>Alcaligenes</i> species	1/20
Yeast	
<i>Candida albicans</i>	1/20
<i>Aspergillus</i> species	1/20



Sepsis

28-day mortality	4/17 (23.5%)
Graft function present at 28 days	13/17 (76.5%)
Complications (bleeding)	3/17 (17.6%)

- l Pas d'infections opportunistes
- l Hémorragies : transfusion nécessaires




Choc septique strongyloides stercoralis

- ♀ diabétique âgée de 61 ans → greffe rénale
- donneur décédé
- protocole sans stéroïdes, thymoglobulines, tacrolimus, MMF
- 3 mois:
 - état fébrile, insuffisance rénale aiguë
 - rejet cellulaire 1B → bolus méthylprednisolone



Choc septique strongyloides stercoralis

- choc septique, SDRA
 - vanco, pipéracilline-tazobactam, caspofungin
 - drotrecogin α pdt 96h
 - LBA: s.stercoralis, ivermectine
 - perte de fonction du greffon rénal \rightarrow dialyse
 - 6M hospitalisation: trachéostomie, gastrostomie
- infection latente donneur: Puerto Rico
 - zone haute endémie
- mortalité 90% si maladie disséminée



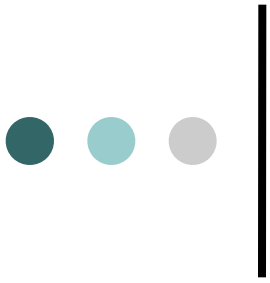
Survies des transplantés rénaux post soins intensifs

- 1 étude rétrospective de cohorte, monocentrique
- 2006-2010
- 47/573 admis aux SI
 - 14 (30%) pour sepsis
- Sepsis
 - facteur indépendant de mortalité intrahospitalière (p=0,032)
 - pas de variation de la fonction du greffon



Conclusions

- Infections et sepsis associés à une:
 - ↓ survie greffon
 - ↓ survie patient
- Prévention en pré/post-transplantation
- Choix du donneur décédé
- Recours à drotrecogin α
 - immunosuppression de plus en plus intense
 - mais production stoppée...



Merci pour votre attention 😊