

Infections opportunistes après Transplantation rénale

Pr Arnaud Devresse

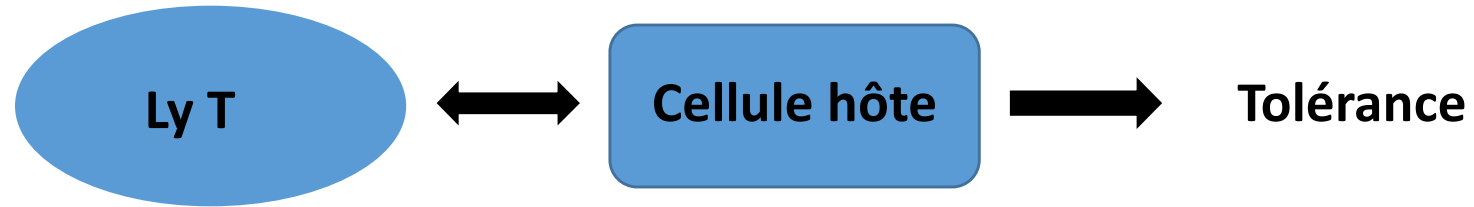
arnaud.devresse@saintluc.uclouvain.be

**Transplantation
rénale**

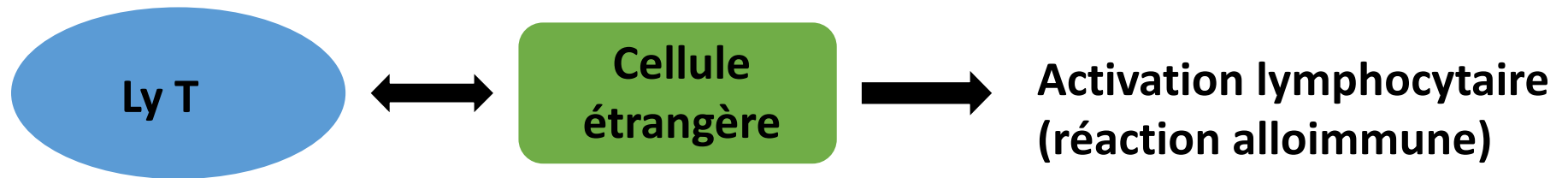
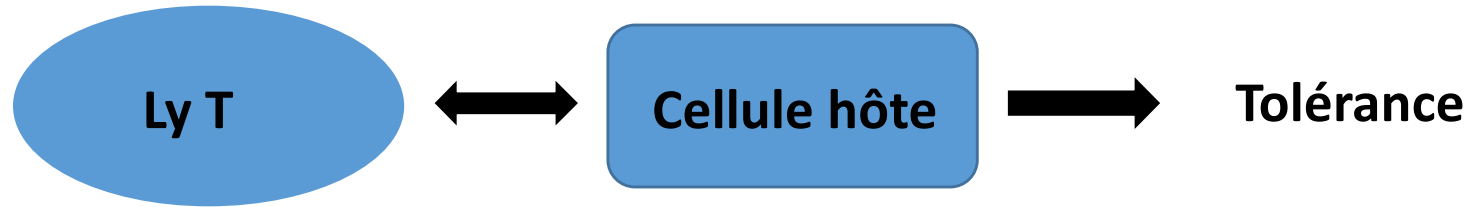


**Immunosuppression
thérapeutique**

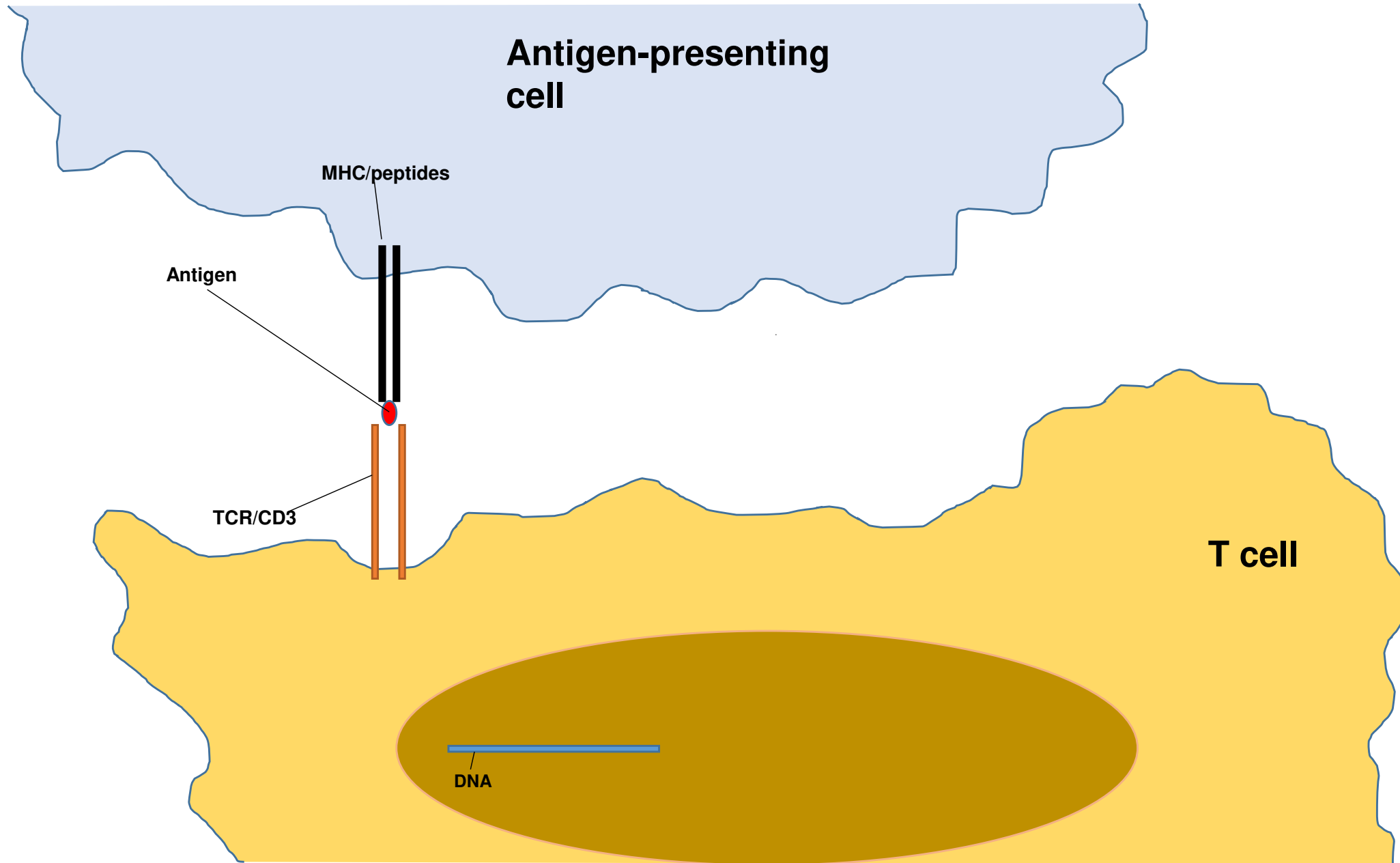
Concept de reconnaissance du soi



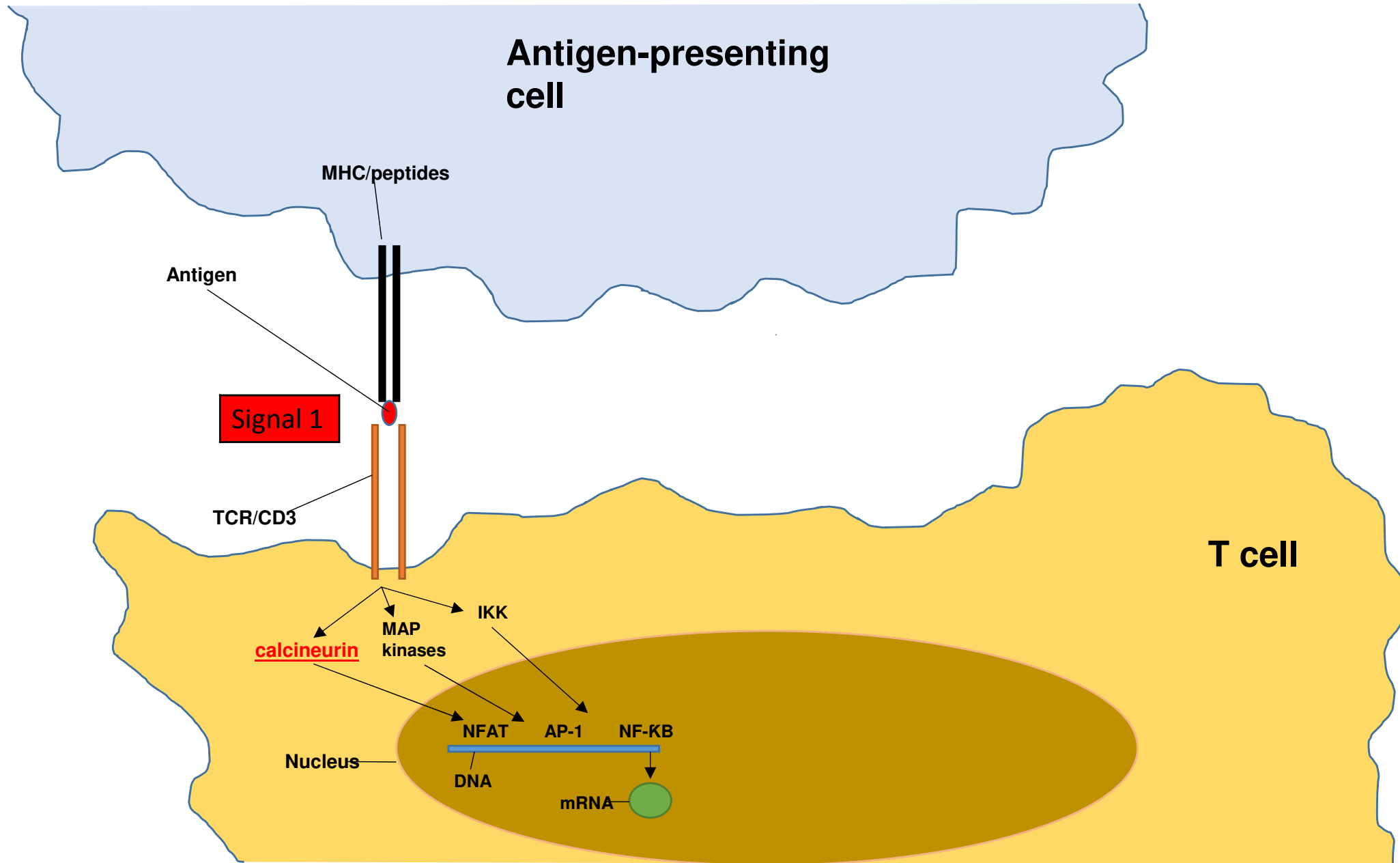
Concept de reconnaissance du soi



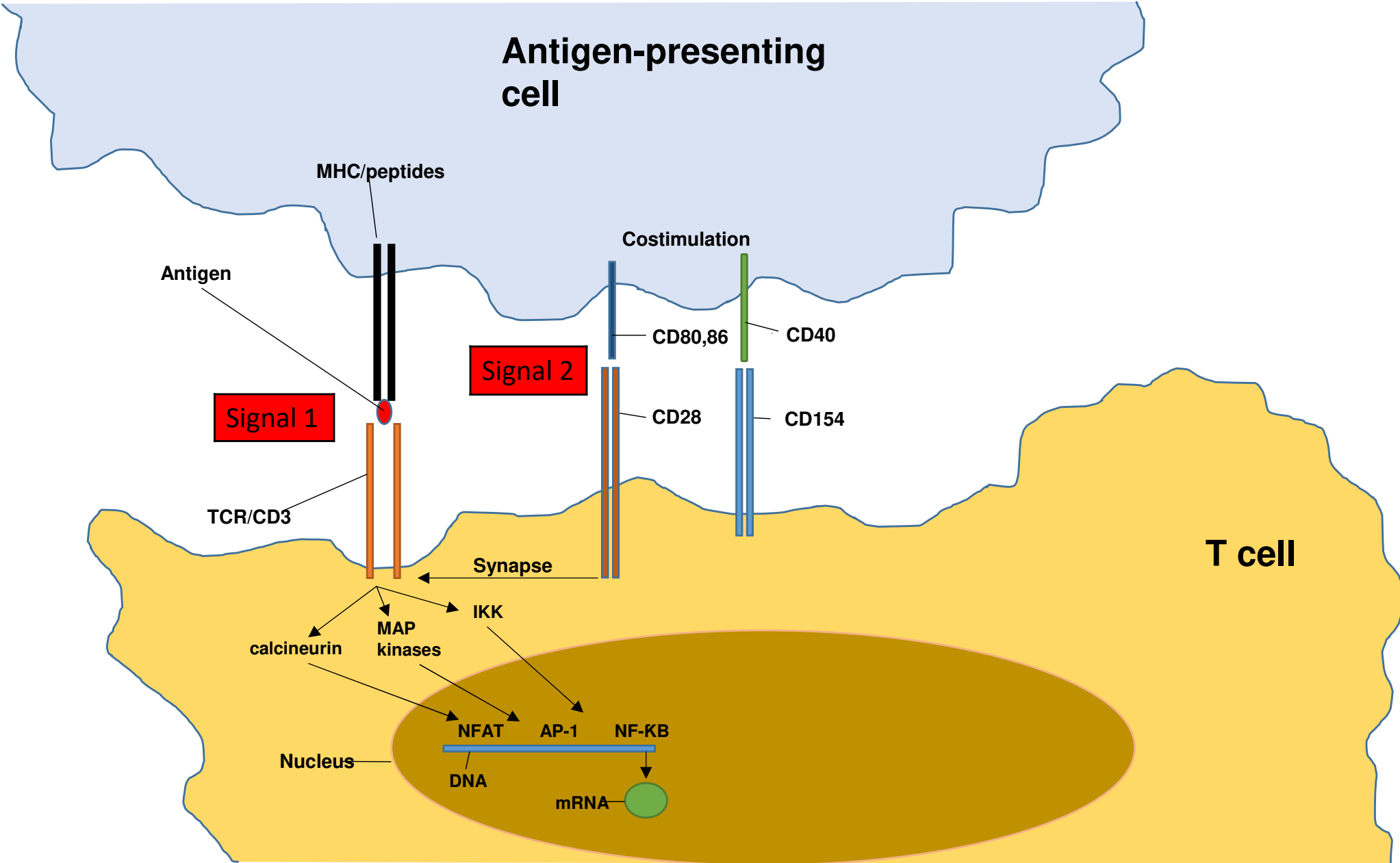
Réaction alloimmune



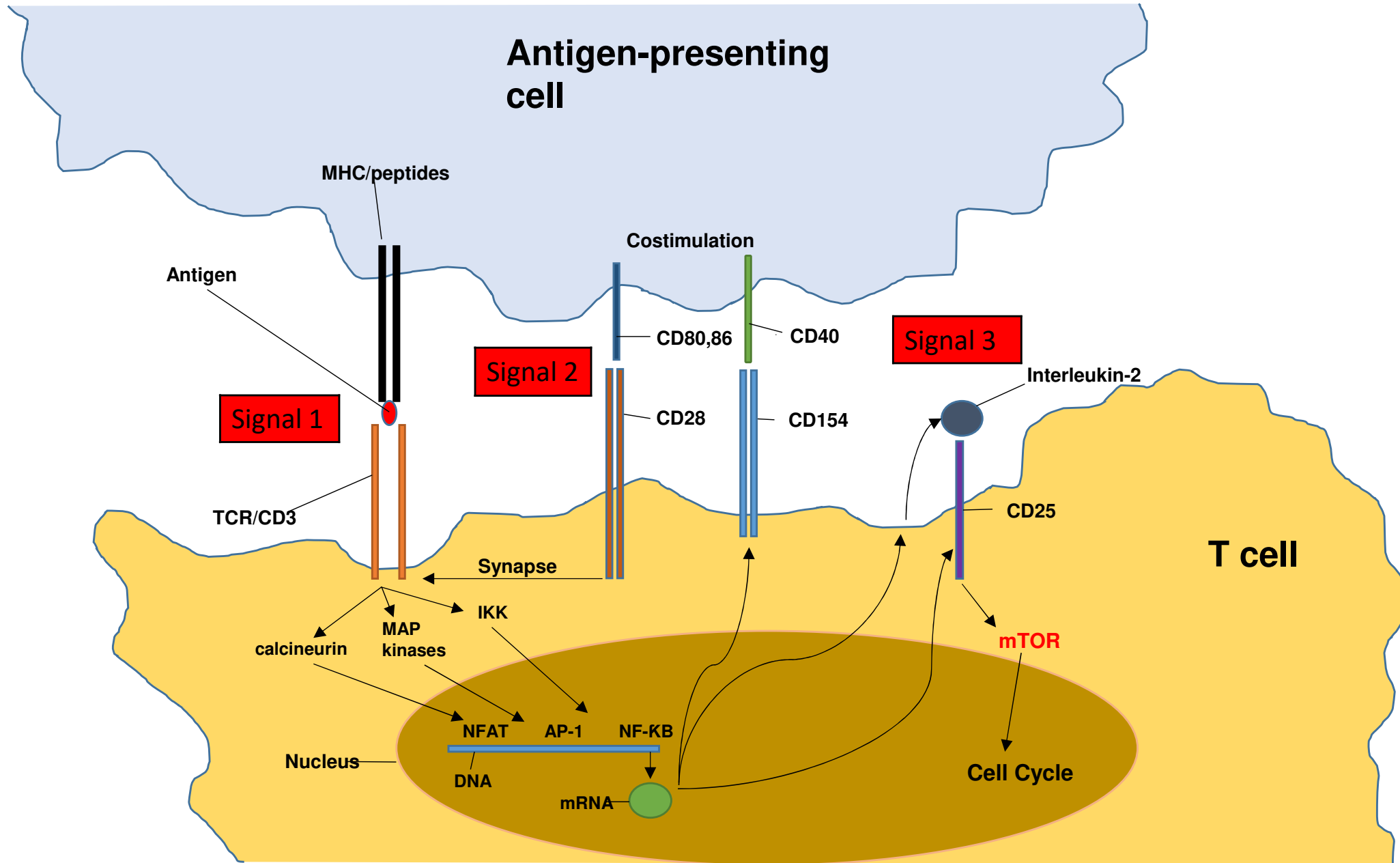
Réaction alloimmune



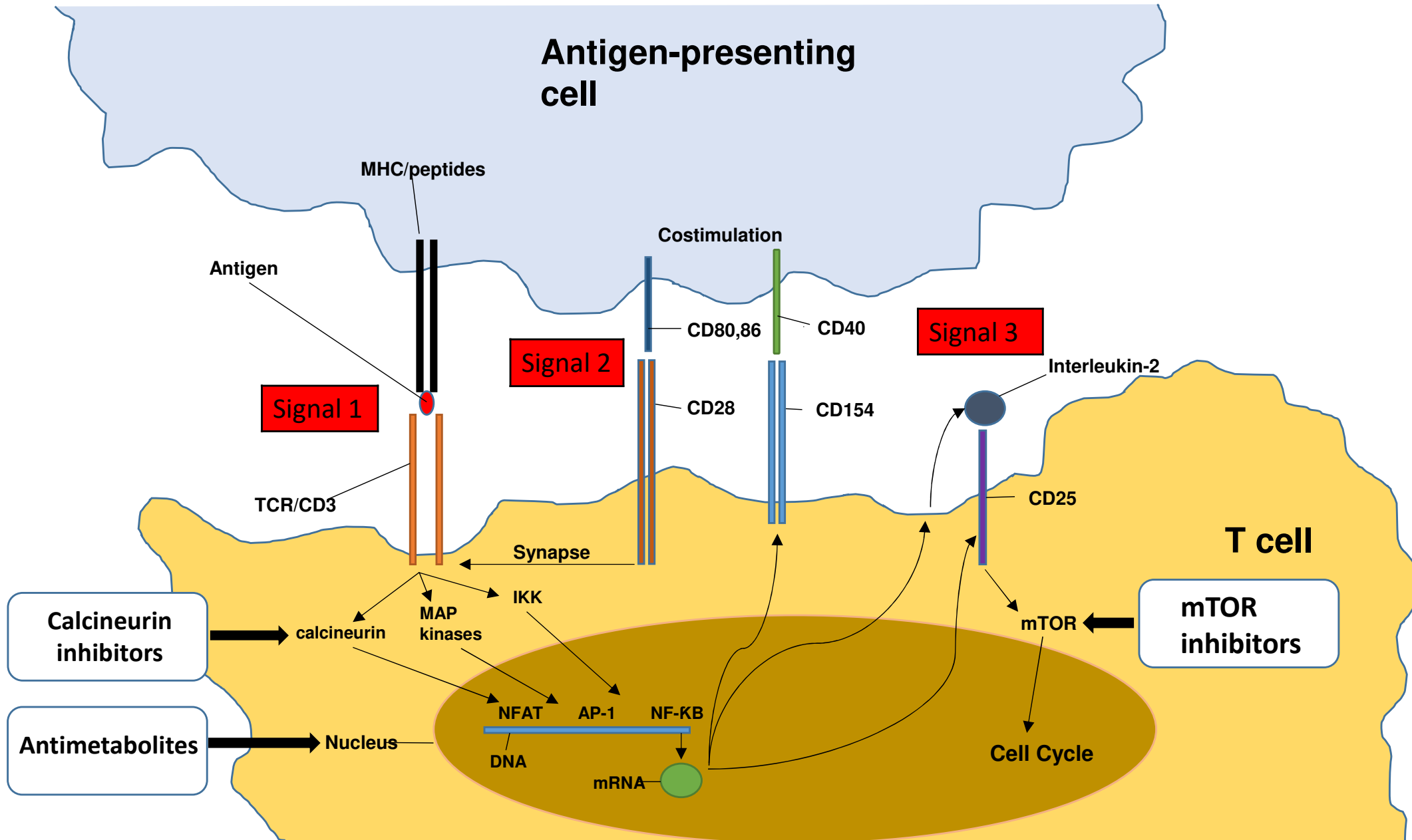
Réaction alloimmune



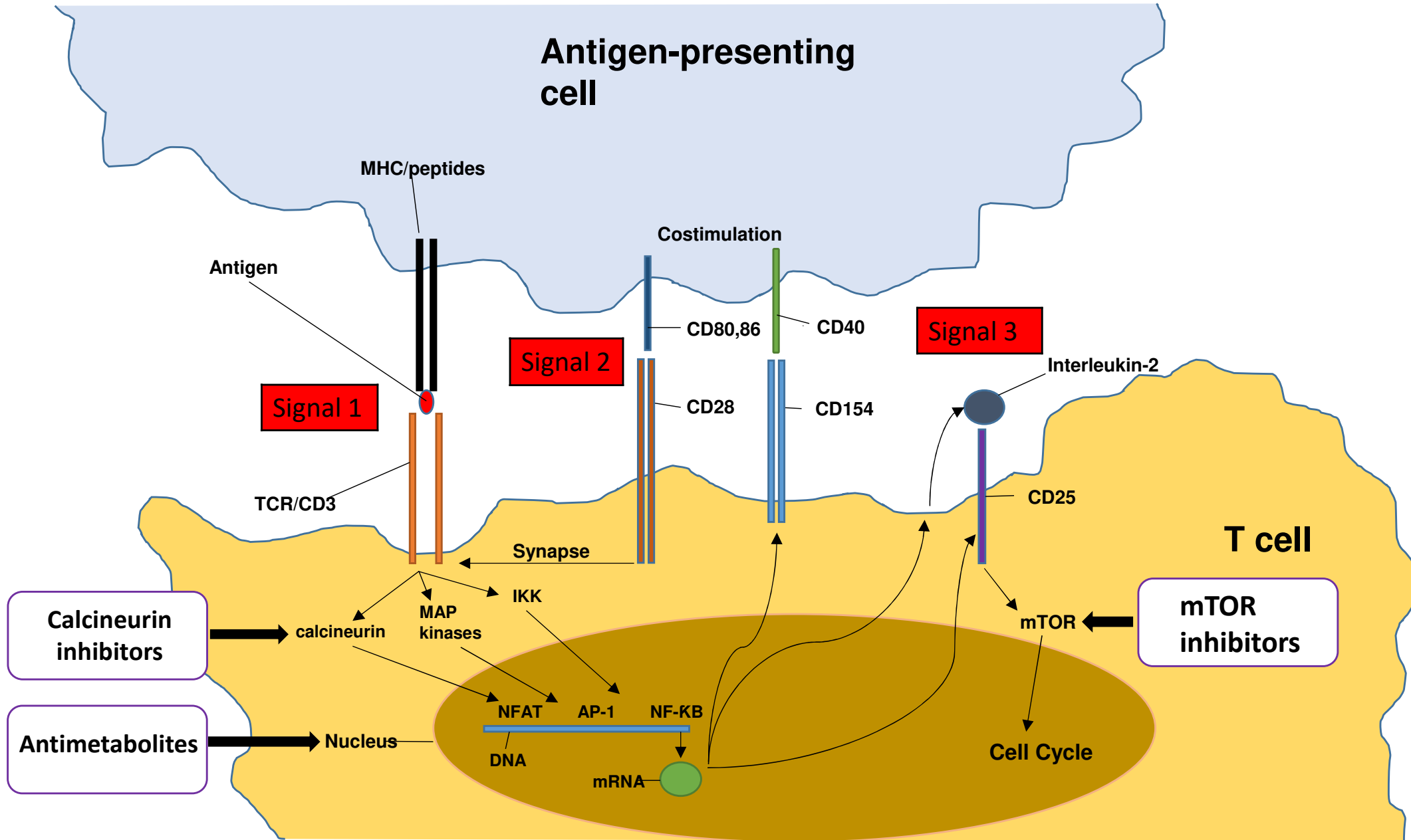
Réaction alloimmune



Immunosuppressors



Immunsuppressesurs

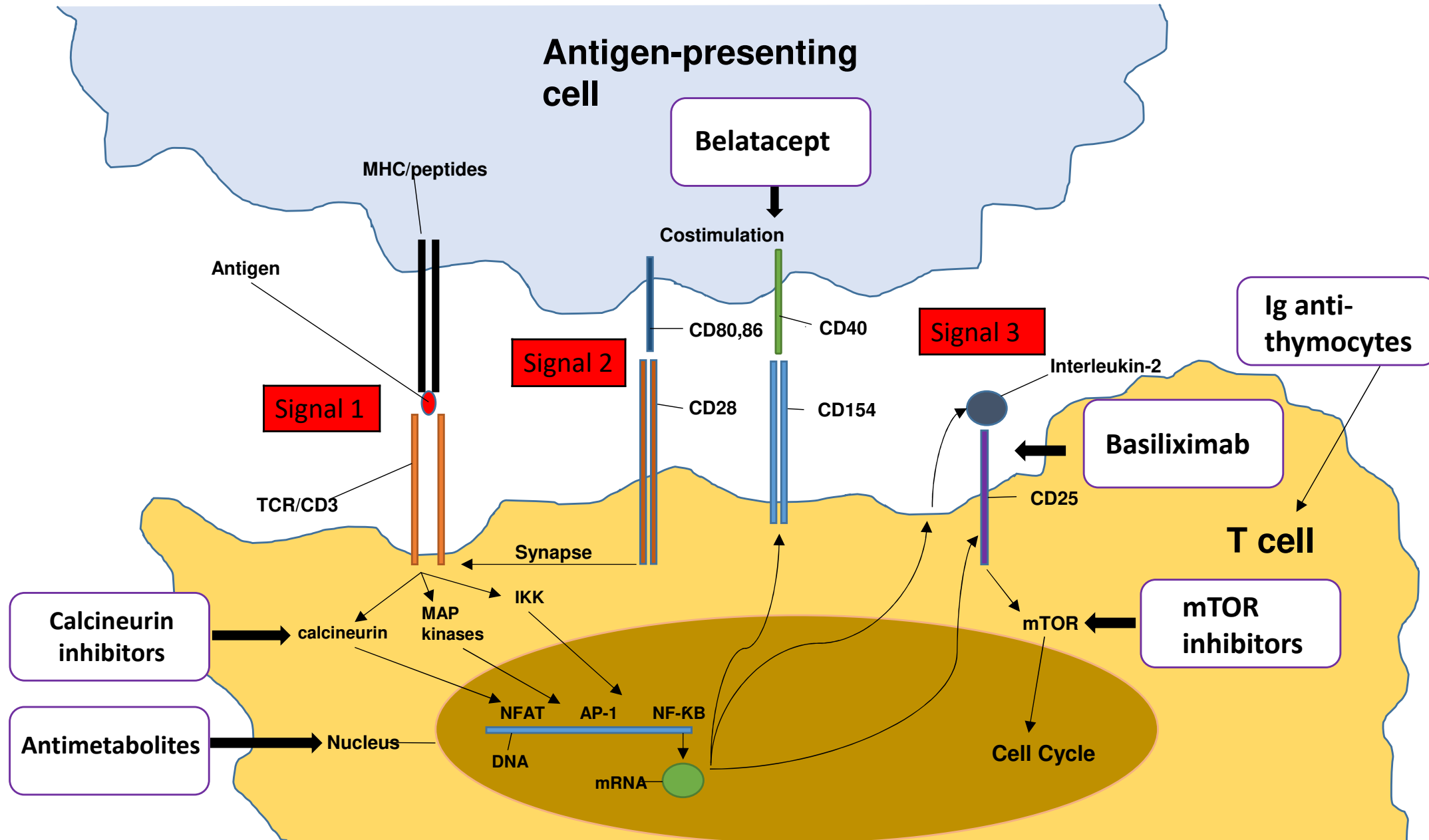


Calcineurin inhibitors: Tacrolimus, Cyclosporine

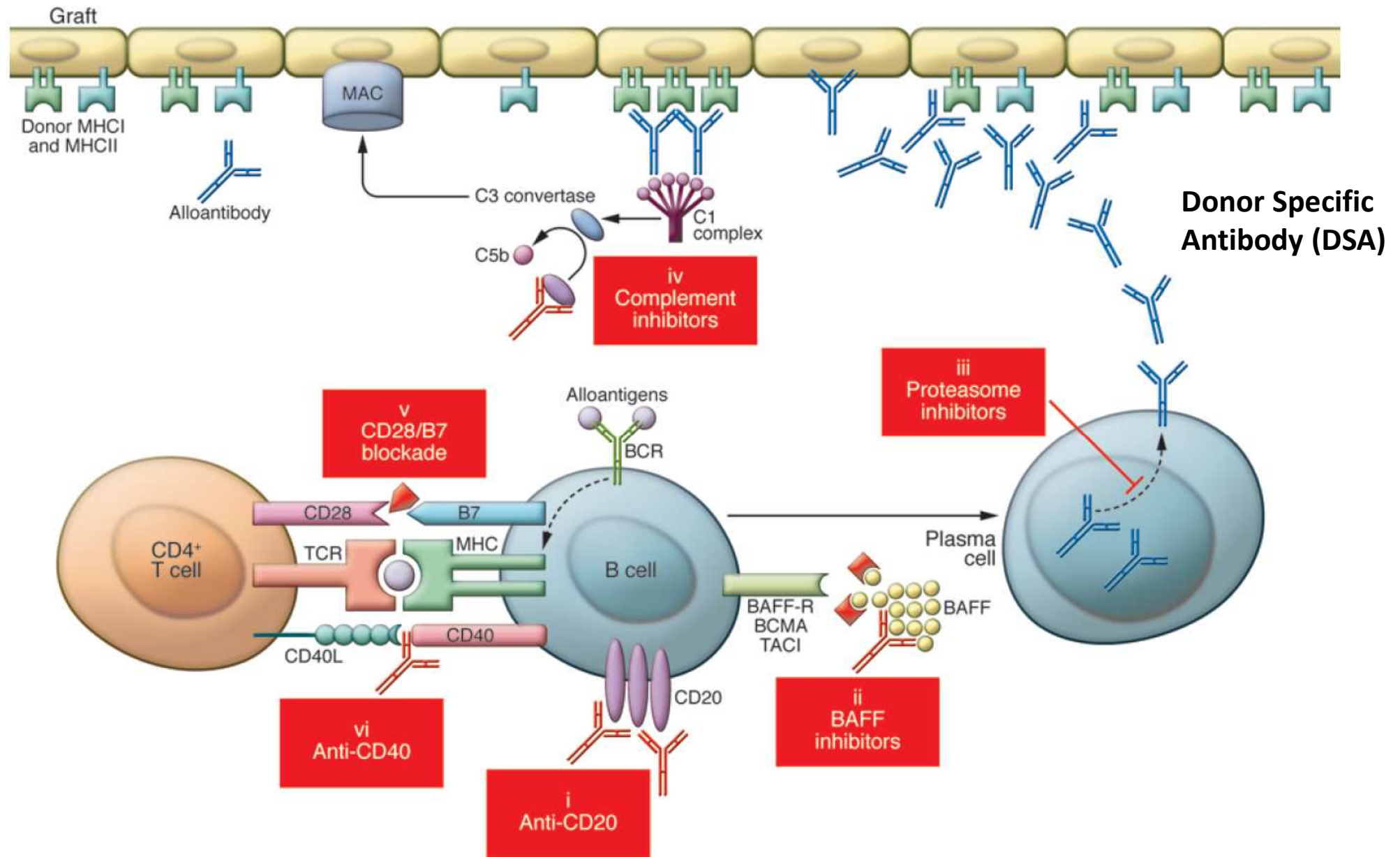
Antimetabolites: Mycophenolic acid, Azathioprine

mTOR inhibitors: Everolimus, Sirolimus

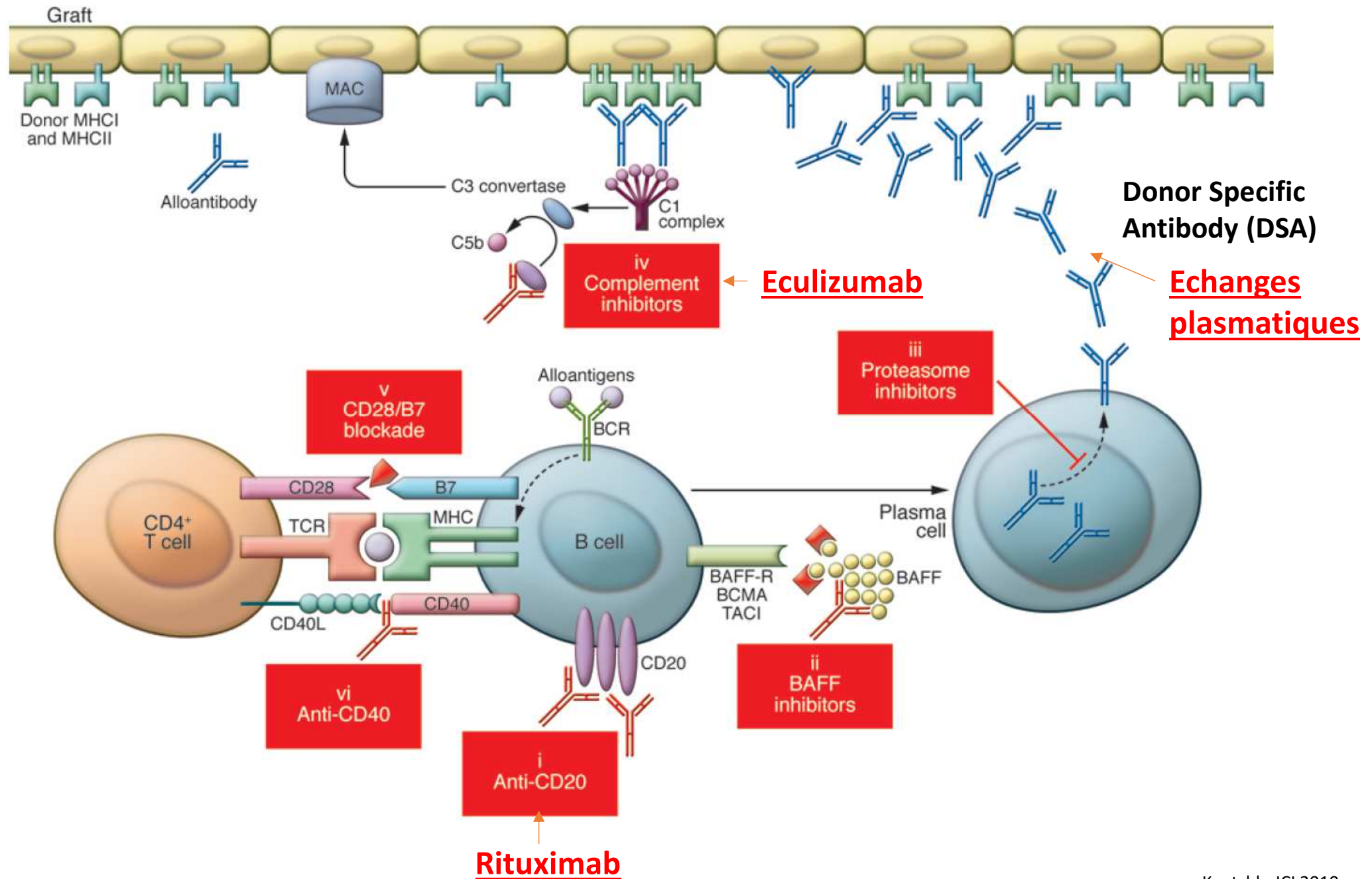
Immunsuppressesurs



Réaction alloimmune-activation lymphocytaire B-DSA



Réaction alloimmune-activation lymphocytaire B-DSA



En résumé, les immunosuppresseurs

- Inhibiteurs de la calcineurine:
 - Tacrolimus (Advagraf[®], Prograf[®])
 - Ciclosporine (Néoral[®])
- Antimétabolites:
 - Acide mycophénolique (Cellcept[®], Myfortic[®])
 - Azathioprine (Imuran[®])
- Inhibiteur de mTOR:
 - Evérolimus (Certican[®])
 - Sirolimus (Rapamune[®])
- Corticostéroïdes (méthylprednisolone-Médrol[®], Prednislone)
- Basiliximab- anti-récepteur de l'interleukine 2 - (Simulect[®])
- Sérum anti-thymocytaire (Thymoglobuline[®])
- Bélatacept-inhibiteur de la co-stimulation- (Nulojix[®])
- Rituximab-anti CD20
- Inhibiteurs de complément-anti C5a- (Eculizumab-Soliris[®]).

En pratique, on les utilise comment?

TP rénale



En pratique, on les utilise comment?

TP rénale



Induction

Thymoglobuline®

Ou

Basiliximab



En pratique, on les utilise comment?

TP rénale



Induction

Thymoglobuline®

Ou

Basiliximab

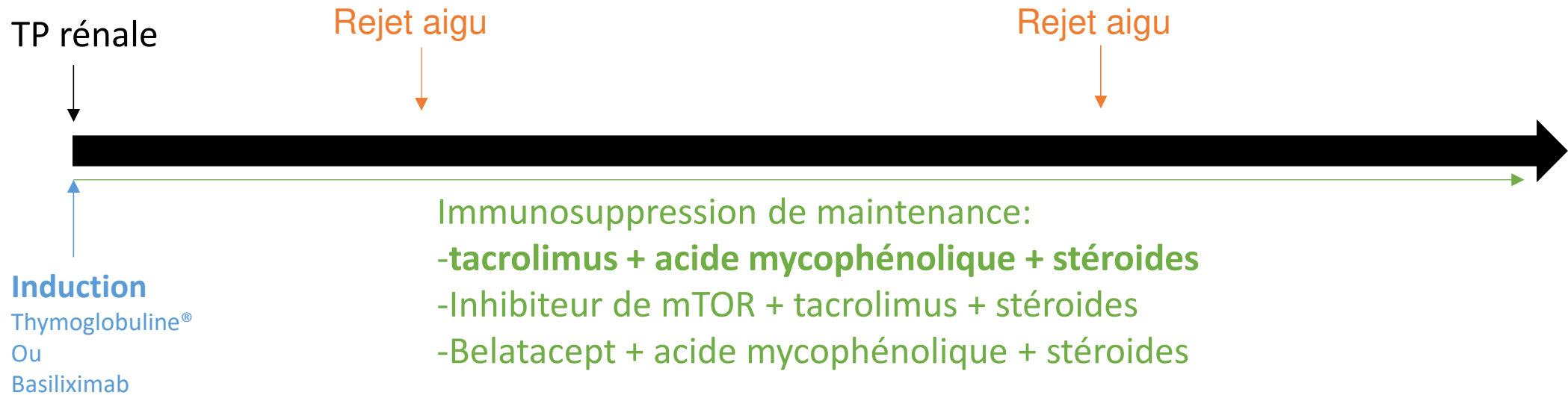
Immunosuppression de maintenance:

-**tacrolimus + acide mycophénolique + stéroïdes**

-Inhibiteur de mTOR + tacrolimus + stéroïdes

-Belatacept + acide mycophénolique + stéroïdes

En pratique, on les utilise comment?



Rejet aigu:

-cellulaire (TCMR-T cell mediated rejection):

- Pulse de stéroïdes ou Thymoglobuline ®

-humoral (ABMR: antibody mediated rejection):

- Pulse stéroïdes + échanges plasmatiques + Rituximab +/- Immunoglobulines intra-veineuses +/- éculizumab

Kidney Transplantation

Best treatment of ESKD

Therapeutic Immunosuppression

Compared to dialysis:

- **Better survival**
- **Better quality of life**
- **Lower cost**



**Risk of
alloimmune
injury**

Consequences...



- **Metabolic**
- **CNI nephrotoxicity**
- **Malignancy**
- **INFECTION**

Les infections après la transplantation rénale

< 1 mois

- Infections nosocomiales avec germes résistants (MRSA, VRE, CPE,...)
- Infections post-opératoire:
 - Inhalation
 - Infection de cathéter
- *Clostridium difficile*
- Infections héritées du donneur (rare!):
 - Herpes simplex
 - West Nile virus
 - Hépatite B-C, HIV
- Infections liées à une colonisation préalable du receveur
 - Aspergillus
 - Pseudomonas

1-6 mois

- Pneumocystis*
- BK virus
- *Clostridium difficile*
- Mycobactéries
- Infections à herpesvirus (CMV*, EBV, HSV, HZV)
- Hépatite B, hépatite C
- *Listéria, Nocardia, Toxoplasmose, Strongyloides, Leishmania, Trypanosoma Cruzi*

* En fonction de la stratégie de prophylaxie utilisée

> 6 mois

- Pneumonie communautaire, sepsis urinaire
- Aspergillus, nocardia
- Infections virales tardives:
 - CMV
 - Hépatites
 - BK virus
 - PTLD
 - Sarcome de Kaposi

Les infections après la transplantation rénale

< 1 mois

- Infections nosocomiales avec germes résistants (MRSA, VRE, CPE,...)
- Infections post-opératoire:
 - Inhalation
 - Infection de cathéter
- *Clostridium difficile*
- Infections héritées du donneur (rare!):
 - Herpes simplex
 - West Nile virus
 - Hépatite B-C, HIV
- Infections liées à une colonisation préalable du receveur
 - Aspergillus
 - Pseudomonas

1-6 mois

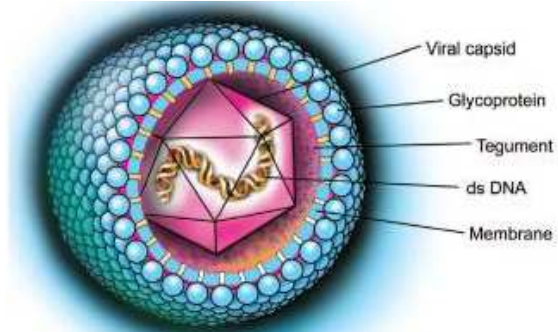
- Pneumocystis*
- BK virus
- *Clostridium difficile*
- Mycobactéries
- Infections à herpesvirus (**CMV***, EBV, HSV, HZV)
- Hépatite B, hépatite C
- *Listéria, Nocardia, Toxoplasmose, Strongyloides, Leishmania, Trypanosoma Cruzi*

* En fonction de la stratégie de prophylaxie utilisée

> 6 mois

- Pneumonie communautaire, sepsis urinaire
- Aspergillus, nocardia
- Infections virales tardives:
 - **CMV**
 - Hépatites
 - BK virus
 - PTLD
 - Sarcome de Kaposi

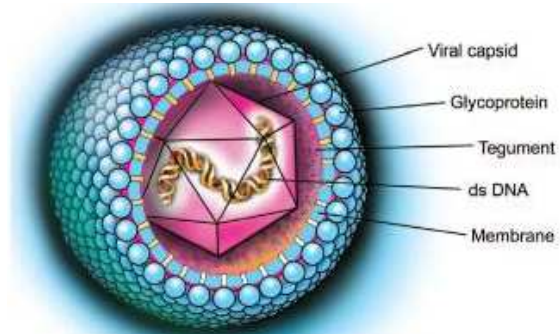
Cytomegalovirus-généralités



HCMV Human Cytomegalovirus

- **Herpesvirus 5 (HHV-5)**
- **Virus à ADN**
- **Seroprévalence dans la population générale: 50-90%**

Cytomegalovirus-généralités



HCMV Human Cytomegalovirus

- Herpesvirus 5 (HHV-5)
- Virus à ADN
- Seroprévalence dans la population générale: 50-90%

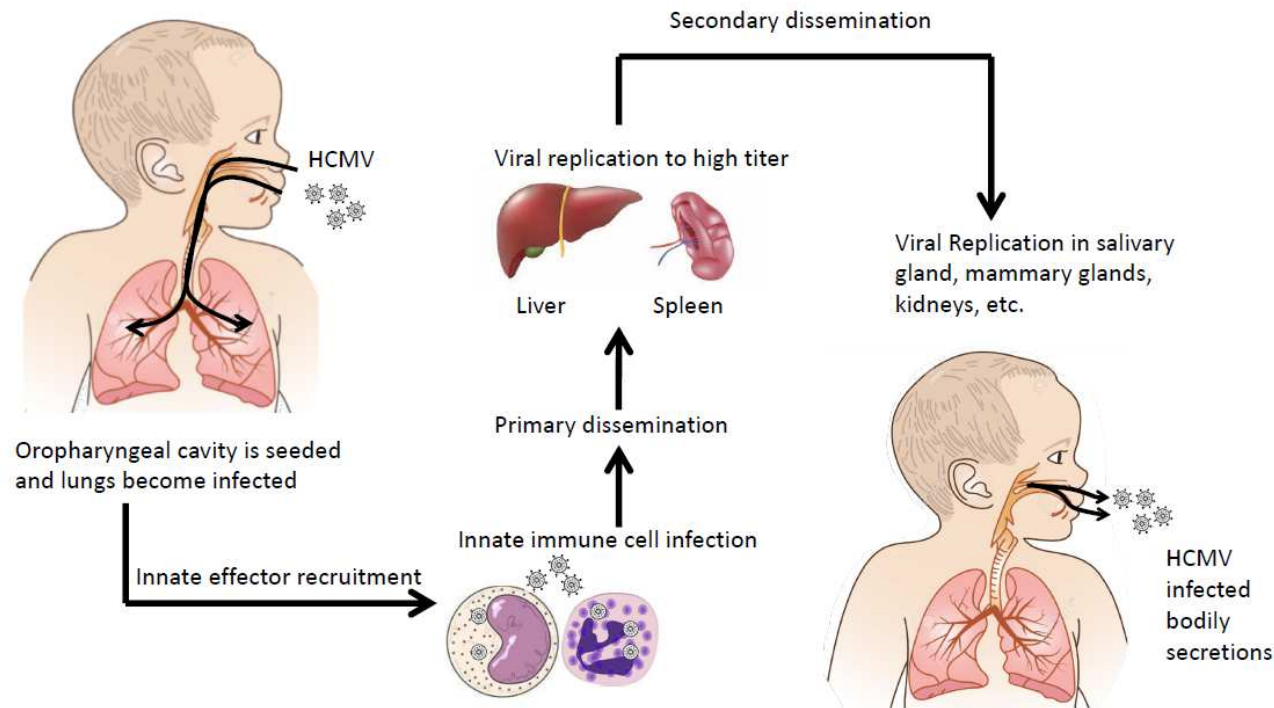
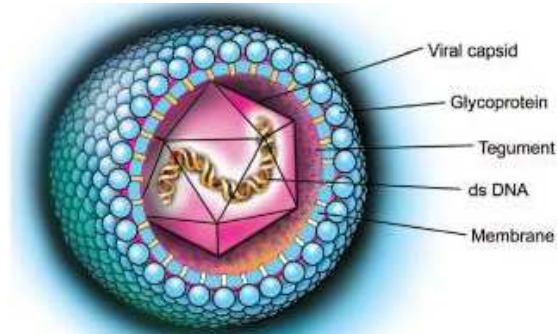


Figure 1. Overview of human cytomegalovirus (HCMV) dissemination.

Cytomegalovirus-généralités



HCMV Human Cytomegalovirus

- Herpesvirus 5 (HHV-5)
- Virus à ADN
- Seroprévalence dans la population générale: 50-90%

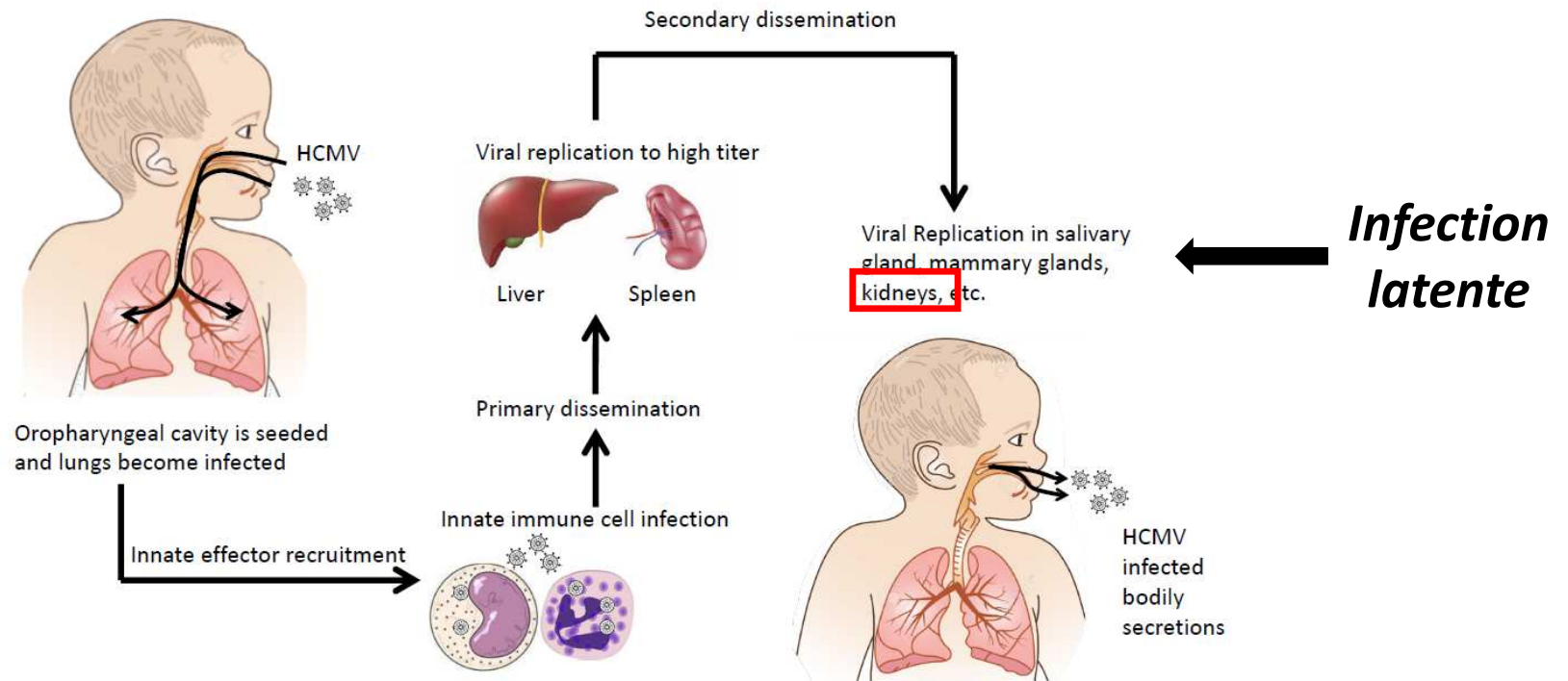


Figure 1. Overview of human cytomegalovirus (HCMV) dissemination.

Cytomegalovirus et transplantation rénale

- **Infection virale la plus fréquente après greffe rénale.**
- **Soit dérivée du donneur, soit une réactivation d'une infection latente du receveur.**

Cytomegalovirus et transplantation rénale

- Infection virale la plus fréquente après greffe rénale.
- Soit dérivée du donneur, soit une réactivation d'une infection latente du receveur.
- Manifestations cliniques

Maladie à CMV

- CMV syndrome (état grippal)*
- Atteinte organique
 - Colite
 - Pneumonie
 - Encephalite
 - Rétinite
 - Néphrite
 - ...

Effets indirects

- Rejet aigu
- Fibrose rénale
- Maladie cardiovasculaire
- PTLD
- Diabète
- Microangiopathie thrombotique
- Syndrome d'activation macrophagique
- ...

* Signes biologiques fréquents: CRP, leucopénie, thrombopénie, hépatite biologique cytolytique

Facteurs de risque de développer une maladie à CMV post-greffe

- **Le sérostatus IgG (!) du donneur (D) et receveur (R) au moment de la greffe**
 - D+/R-: high-risk: 92% d'infection à CMV endéans les 90 jours post-greffe (sans prophylaxie)
 - D-/R-: low-risk: <5% d'infection à CMV endéans les 90 jours post-greffe (sans prophylaxie)
 - D+/R+ and D-/R+: intermediate risk

Facteurs de risque de développer une maladie à CMV post-greffe

- **Le sérostatus IgG (!) du donneur (D) et receveur (R) au moment de la greffe**
 - D+/R-: high-risk: 92% d'infection à CMV endéans les 90 jours post-greffe (sans prophylaxie)
 - D-/R-: low-risk: <5% d'infection à CMV endéans les 90 jours post-greffe (sans prophylaxie)
 - D+/R+ and D-/R+: intermediate risk
- **La stratégie de prophylaxie utilisée**
 - **Stratégie prophylactique (la plus utilisée!):** valganciclovir prophylactique 6 mois chez les D+/R- et 3-6 mois dans les intermediate risks.
 - Stratégie préemptive: monitoring régulier de la virémie à CMV (par PCR sanguine!) dans la première année et initiation d'un traitement par valganciclovir si augmentation de la PCR au-delà d'un certain seuil.

Facteurs de risque de développer une maladie à CMV post-greffe

- **Le sérostatus IgG (!) du donneur (D) et receveur (R) au moment de la greffe**
 - D+/R-: high-risk: 92% d'infection à CMV endéans les 90 jours post-greffe (sans prophylaxie)
 - D-/R-: low-risk: <5% d'infection à CMV endéans les 90 jours post-greffe (sans prophylaxie)
 - D+/R+ and D-/R+: intermediate risk
- **La stratégie de prophylaxie utilisée**
 - **Stratégie prophylactique (la plus utilisée!)**: valganciclovir prophylactique 6 mois chez les D+/R- et 3-6 mois dans les intermediate risks.
 - Stratégie préemptive: monitoring régulier de la virémie à CMV (par PCR sanguine!) dans la première année et initiation d'un traitement par valganciclovir si augmentation de la PCR au-delà d'un certain seuil.
- **L'immunosuppression de maintenance**
 - Des études randomisées contrôlées prospectives ont démontré que l'utilisation d'un schéma d'immunosuppression à base d'inhibiteur de mTOR (ex: inh de mTOR + tacrolimus + stéroïdes) était associée à un risque moindre de développer une maladie à CMV comparé au schéma standard (tacrolimus + acide mycophénolique + stéroïdes).

Diagnostique

- **Infection à CMV (asymptomatique) ou syndrome CMV:**
 - Virémie à CMV documentée nécessaire au diagnostique, par PCR uniquement! **(la sérologie n'a pas de place dans le diagnostique en greffe rénale!)**
 - En cas de stratégie prophylactique: Pas de PCR durant la prophylaxie (sauf symptômes évocateurs). Après la prophylaxie: monitoring régulier (+ si symptômes).
- **Maladie à CMV (= atteinte d'organe)**
 - Nécessite une preuve bactériologique-histologique.
 - Exception: rétinite à CMV (image pathognomonique au fond d'œil)
 - Piège: la virémie peut être très faible voire absente dans la colite à CMV

Diagnostique

- **Infection à CMV (asymptomatique) ou syndrome CMV:**
 - Virémie à CMV documentée nécessaire au diagnostique, par PCR uniquement! **(la sérologie n'a pas de place dans le diagnostique en greffe rénale!)**
 - En cas de stratégie prophylactique: Pas de PCR durant la prophylaxie (sauf symptômes évocateurs). Après la prophylaxie: monitoring régulier (+ si symptômes).
- **Maladie à CMV (= atteinte d'organe)**
 - Nécessite une preuve bactériologique-histologique.
 - Exception: rétinite à CMV (image pathognomonique au fond d'œil)
 - Piège: la virémie peut être très faible voire absente dans la colite à CMV

Traitement

- **Quand traiter?**
 - Syndrome-maladie: oui
 - Infection: si PCR > 2000 copies/mL
- **Traitement:**
 - Valganciclovir (oral) pour une durée de 4-6 semaines + preuve de deux PCR négatives consécutives.
 - Ganciclovir (iv): en cas de forme sévère. En première intention dans les colites et encéphalites à CMV!
 - Maribavir-foscavir-cidofovir: si résistance documentée au (val)ganciclovir (rare)
 - Diminution de l'immunosuppression? Non, sauf si forme sévère.

Les infections après la transplantation rénale

< 1 mois

- Infections nosocomiales avec germes résistants (MRSA, VRE, CPE,...)
- Infections post-opératoire:
 - Inhalation
 - Infection de cathéter
- *Clostridium difficile*
- Infections héritées du donneur (rare!):
 - Herpes simplex
 - West Nile virus
 - Hépatite B-C, HIV
- Infections liées à une colonisation préalable du receveur
 - Aspergillus
 - Pseudomonas

1-6 mois

- Pneumocystis*
- **BK virus**
- *Clostridium difficile*
- Mycobactéries
- Infections à herpesvirus (CMV*, EBV, HSV, HZV)
- Hépatite B, hépatite C
- *Listéria, Nocardia, Toxoplasmose, Strongyloides, Leishmania, Trypanosoma Cruzi*

* En fonction de la stratégie de prophylaxie utilisée

> 6 mois

- Pneumonie communautaire, sepsis urinaire
- Aspergillus, nocardia
- Infections virales tardives:
 - CMV
 - Hépatites
 - **BK virus**
 - PTLD
 - Sarcome de Kaposi

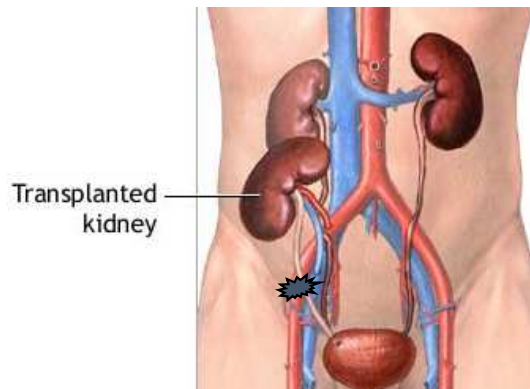
Le BK virus-généralités

- **Virus ADN appartenant à la famille des *Polyomaviridae*** (comme le *JC-virus* et le *Simian Virus 40-SV40*)
- **Extrêmement prévalent dans la population générale:**
 - Séroprévalence > 90%
 - Primo-infection dans la première décennie de vie.
 - Se manifeste par une infection virale banale ORL ou respiratoire
 - Ensuite: virémie asymptomatique -> colonise les voies urinaires (infection latente).

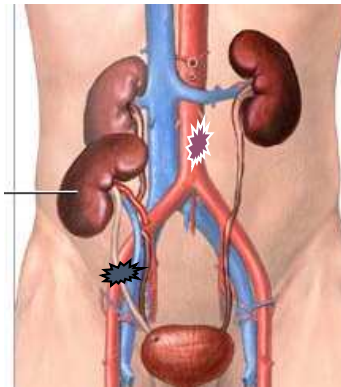
Infection à BK virus après la greffe rénale

- **Trois étapes successives asymptomatiques!**

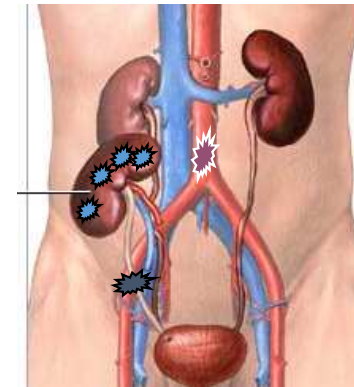
Virurie



Virémie



BKVN



- **Fréquence:** 35-57%
- **Diagnostique:** analyse urinaire (cytologie-MET-PCR)
- **Complications:**
 - Sténose urétérale
 - Association avec cancer urothélial?

- **Fréquence:** 10-30%
- **Diagnostique:** PCR sanguine
- **Complication:**
 - BK-virus nephropathy (BKVN)

- **Fréquence:** 1-10% of viremic
- **Diagnostique:** Biopsie du greffon rénal
- **Complication:**
 - Perte du greffon dans 7-8% des cas

Facteurs de risque de développer une infection à BK virus post-greffe

- **L'intensité de l'immunosuppression:**
 - Induction par Thymoglobuline
 - Traitement de rejet.
- **Sérostatus donneur-receveur?**
 - Beaucoup moins évident que pour le CMV.
- **Type d'immunosuppression de maintenance –mTOR inh?**
 - Certaines études suggèrent qu'un schéma à base de mTOR inh est associé à un risque moindre qu'un schéma conventionnel (mais évidence moindre que pour le CMV).

Diagnostique

- **L'infection à BK virus est asymptomatique!**
 - Un screening systématique est donc indispensable
- **Fréquence du screening**
 - Pas de schéma universel.
 - À St Luc: 1x/3 mois la première année, puis annuellement (+ si dysfonction inexpiquée de la fonction rénale).
- **Type de screening, 2 possibilités:**
 - Monitoring de la BK virurie et PCR sanguine si se positivise.
 - Monitoring de la PCR sanguine uniquement.

Traitement

- **Quand traiter?**
 - BKVN: oui
 - PCR sanguine > 10 000 copies/mL: oui
 - PCR sanguine < 10 000 copies/mL: probablement
- **Traitement:**
 - Pas de traitement antiviral direct!
 - Réduction de l'immunosuppression par étapes (réduction de 50% de la dose d'acide mycophénolique puis arrêt de l'acide mycophénolique puis diminution du tacrolimus).

Les infections après la transplantation rénale

< 1 mois

- Infections nosocomiales avec germes résistants (MRSA, VRE, CPE,...)
- Infections post-opératoire:
 - Inhalation
 - Infection de cathéter
- *Clostridium difficile*
- Infections héritées du donneur (rare!):
 - Herpes simplex
 - West Nile virus
 - Hépatite B-C, HIV
- Infections liées à une colonisation préalable du receveur
 - Aspergillus
 - Pseudomonas

1-6 mois

- **Pneumocystis***
- BK virus
- *Clostridium difficile*
- Mycobactéries
- Infections à herpesvirus (CMV*, EBV, HSV, HZV)
- Hépatite B, hépatite C
- *Listéria, Nocardia, Toxoplasmose, Strongyloides, Leishmania, Trypanosoma Cruzi*

* En fonction de la stratégie de prophylaxie utilisée

> 6 mois

- Pneumonie communautaire, sepsis urinaire
- Aspergillus, nocardia
- Infections virales tardives:
 - CMV
 - Hépatites
 - BK virus
 - PTLD
 - Sarcome de Kaposi

La pneumonie à Pneumocystis

- **Causée par le Pneumocystis jiroveci.**
- **Incidence: 10 % sans prophylaxie, 1% avec prophylaxie.**
- **La prophylaxie par Co-trimoxazole (pour au moins 6 mois post-greffe) est recommandée à la posologie de 1 co de Bactrim Forte® 3x/semaine. En cas d'allergie -> aérosols de pentacarinate.**
- **Facteurs de risque:**
 - L'immunosuppression (stéroïdes!)
 - Infection à CMV
 - Lymphopénie
 - Rituximab

La pneumonie à Pneumocystis: symptômes, diagnostique et traitements

- **Symptômes:**
 - Altération de l'état général
 - Dyspnée
 - Toux sèche
 - Fièvre
 - Hypoxémie
- **Diagnostique**
 - Rx thorax (peut être normale): infiltrats flous bilatéraux, péri-hilaires.
 - CT thoracique: En plus de l'infiltrat en verre dépoli, périhilaire, on retrouve souvent des formations kystiques multiples, bilatérales et, plus rarement, des adénopathies et un épanchement pleural.
 - Lavage bronchiolo-alvéolaire -> preuve microbiologique!
- **Traitement**
 - Co-trimoxazole iv haute dose (15-20 mg/kg/j 15-21 jours).
 - Stéroïdes en cas par cas
 - Réduction de l'immunosuppression (arrêt de l'antimétabolite).

Nocardiose

- **Bactérie ubiquitaire environnementale gram-positive**
- **Incidence: <1%**
- **Facteurs de risque:**
 - L'immunosuppression (stéroïdes!)
 - Maladie pulmonaire chronique
- **Nocardiose invasive**
 - **Inoculation aéroportée -> pneumonie sévère -> dissémination secondaire possible (abcès cérébraux, peau, tissu sous-cutané).**
- **Mortalité élevée.**

Nocardia: symptômes, diagnostique et traitements

- **Symptômes:**

- Altération de l'état général
- Dyspnée
- Toux sèche
- Fièvre
- Hypoxémie
- Abscès cutanés, lymphangite nodulaire
- Symptômes neurologiques si atteinte SNC

- **Diagnostique**

- Rx thorax-CT thorax: maladie nodulaire (+/- excavation) unilatérale ou bilatérale, masses pseudo-tumorales, infiltrat interstitiel.
- IRM cérébrale: (micro) abcès.
- Abscès cutanés
- Preuve microbiologique (LBA, ponction abcès)

- **Traitement des formes sévères**

- Co-trimoxazole iv haute dose (15-20 mg/kg/j 15-21 jours), puis relais oral pour au moins 1 an (voire à vie) + Amikacine ou Méropénem (surtout si atteinte du SNC!)
- Réduction de l'immunosuppression (arrêt de l'antimétabolite)