

Fièvre et immunosuppression*

* préférer réponse immunitaire (RI) inadaptée

RI inadaptée = responsable d'effets pathogènes spécifiques.

Fièvre

Liée à un déficit de RI

Liée à une RI trop puissante

À rechercher chez l'hôte primitif ou acquis
ou
structurelle de l'agent infectieux

Phase de correction d'un déficit de la RI
ou
d'une déviation de la RI

1-Toute fièvre chez un immunodéprimé doit faire évoquer en premier lieu une infection

2-mais Toutes ne sont pas toujours Infectieuses (lymphome++, IRIS, SAM, K, médicament ATG...)

3-toutes les infections ne sont pas toujours Fébriles (ex HEV, HCV, HBV, EBV, HSV, HPV, BKV, JCV, toxo etc...)

4-Les signes systémiques d'une infection sont affaiblis par l'immunosuppression et en cas de transplantation les signes locaux sont modifiés (organe dénervé)

1-Toute fièvre chez un immunodéprimé doit faire évoquer en premier lieu une infection

Germe communautaire +++ sont les plus fréquents,
éventuellement micro-organisme opportuniste

Opportuniste = un micro-organisme responsable d'infections inapparentes ou bénignes dans la population normale et qui peut être sévère chez les malades atteints de déficits immunitaires

Causes classiques de fièvre

1 Infections+++++ première cause à évoquer

Car la plus fréquente et prise en charge rapide
nécessaire++

2 Cancers (lymphome+++ en greffe et patients HIV)

Maladie inflammatoire ex goutte CCA

hypersensibilité (maladie sérique ATG par ex en greffe)

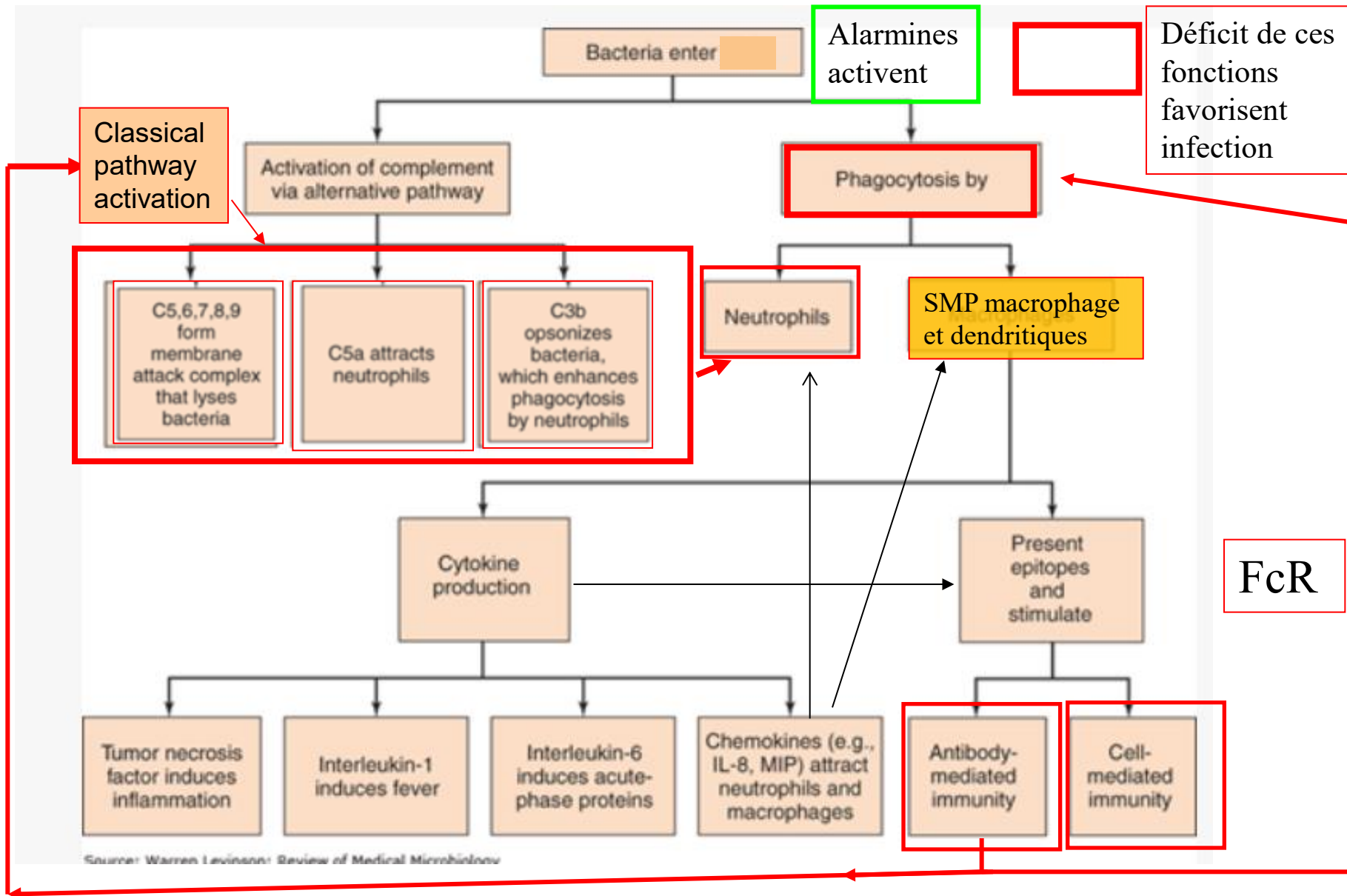
Thrombose

Médicamenteuse (ATG++ et autres)

Rejet en cas d'allogreffe (très exceptionnellement fébrile aujourd'hui)

Quelques rappels

réponse immunitaire anti-infectieuse schématique de l'hôte



La RI de l'hôte a 2 niveaux : innée et adaptatif

Quelques propriétés

1-Innée :

cellules (**SMP, PMN**, NK ILC), composants solubles (**complément**, APP, coag, kinines)

Et récepteurs alarmines facteur initiateur++

réponse immédiate ou très rapide +++

mécanismes multiples (phagocytose, complément, toxicité RLO etc..., voir cours inflammation)

Informe **du danger** et **prépare la réponse adaptative**

Mais ...pas **d'adaptation spécifique chez un individu** et **peu diversifiée (reponse au PAMP)**

2-Adaptative

extrême **diversité génétique** par recombinaison génétique somatique

Adaptation **très spécifique et relativement rapide à la diversité** des pathogènes et à **leur mutation** (adaptabilité+++)

Memoire (améliore rapidité de la réponse adaptative)

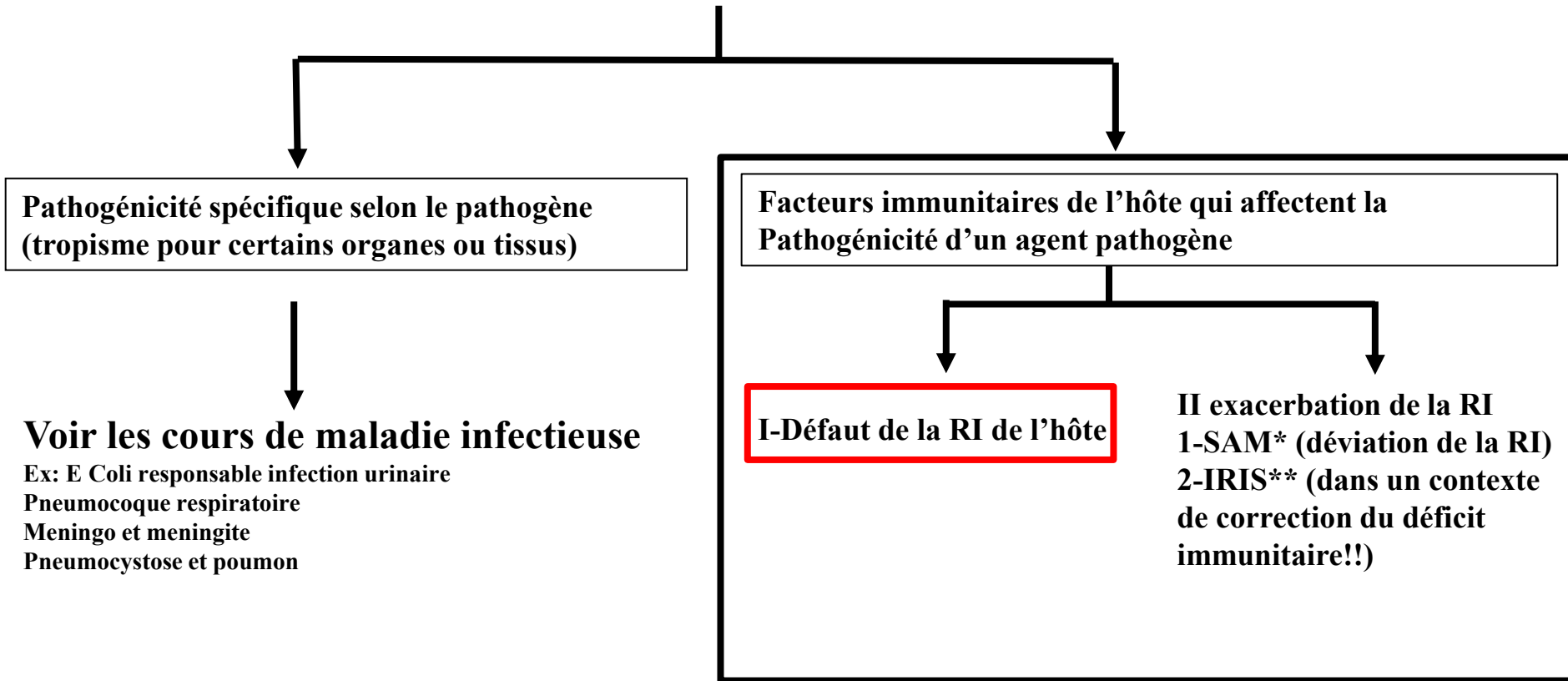
diversité des mécanismes effecteurs (Cytotoxicité, cytokines inflammatoire stimule l'immunité innée etc...

permet de bloquer la réplifications des agents intracellulaires (virus +++ certaines bactéries)

Régulée de façon très fine+++

Mais Réponse un peu **répondée par rapport à la RI innée**

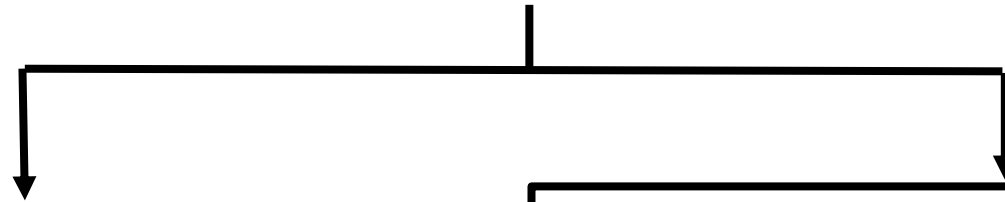
Facteur immunitaire Pathogénicité d'un pathogène



*SAM Syndrome d'activation Macrophagique

**IRIS Immune reconstitution inflammatory syndrome

Facteur immunitaire Pathogénicité d'un pathogène



Pathogénicité spécifique selon le pathogène
(tropisme pour certains organes ou tissus)



Voir les cours de maladie infectieuse

Ex: E Coli responsable infection urinaire
Pneumocoque respiratoire
Meningo et méningite
Pneumocystose et poumon

Facteurs immunitaires de l'hôte qui affectent la
Pathogénicité d'un agent pathogène



Défaut de la RI de l'hôte

exacerbation de la RI
1-SAM* (déviation de la RI)
2-IRIS** (dans un contexte
de correction du déficit
immunitaire!!)

***SAM** Syndrome d'activation Macrophagique

****IRIS** Immune **reconstitution** inflammatory syndrome

Facteur immunitaire de la Pathogénicité d'un pathogène

exacerbation de la RI (IRIS et SAM)

pathogénicité de l'exacerbation de l'immunité : fièvre est très fréquente ++++

Syndrome d'activation Macrophagique (SAM)

Dysfonction des NK et T
CD8 cytotoxiques

CMV EBV HIV HSV
parvovirus B19
Mycobactéries
lyme salmonelles
mycoplasme
Toxoplasme
leishmaniose
pneumocyste
cryptocoques aspergillus candida

IRIS Immune reconstitution inflammatory syndrome souvent contexte d'immunosuppression (présent ou en cours de correction)

IRIS avant traitement de l'infection

syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS*) après correction de neutropénie (Facteur de croissance hématopoïétique et BMT)

Ex: Aspergilose,
candidose disséminée

IRIS post partum

Ex cryptococcosis,
herpes,
papillomavirus,
lepre, tuberculosis,
hepatite virale

IRIS anti BK après arrêt anti TNF Ou JCV LEMP après arrêt antiVLA4

IRIS après traitement de l'infection

Patient sans IS**

Le tt de l'infection
entraîne un Shift de
la RI vers un profil
inflammatoire

**Ex
Tuberculose
lepre
HIV**

patient sous IS

baisse des IS**
et traitement de
l'infection

**Ex
Cryptococcose
Tuberculose
lepre
HIV
CMV KS**

*IRIS Immune reconstitution inflammatory syndrome

**IS immunosuppresseurs

syndrome d'activation Macrophagique (SAM)

clinique

Tableau 2 Signes cliniques du syndrome d'activation macrophagique, d'après [5].

Fièvre	70–100 %
Splénomégalie	70–100 %
Hépatomégalie	40–95 %
Adénopathies	15–50 %
Rash cutané	5–65 %
Signes neurologiques	20–50 %

Critères diagnostique syndrome d'activation Macrophagique (SAM)

Tableau 1 Critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique, d'après [6].

Au moins cinq critères parmi les suivants

Fièvre

Splénomégalie

Cytopénies affectant au moins deux lignées

Hémoglobine < 9 g/dL

Plaquettes < 100000/mm³

Polynucléaires neutrophiles < 1000/mm³

Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinogénémie

Triglycérides > 3 mmol/L

Fibrinogène < 1,5 g/L

Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques

Pas de néoplasie

Activité des cellules *Natural Killer* basse ou nulle (selon les références du laboratoire local)

Ferritinémie $\geq 500 \mu\text{g/L}$

Récepteur soluble à l'IL-2 $\geq 2400\text{UI/ml}$

syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS)
Souvent présent même après disparition de l'agent
Infectieux ou parfois persistance (ART en cas de HIV) ou
même démasquage d'infection (ex TB après arrêt anti TNF)

apparition ou aggravation

atteinte tissulaire focalisée (adénopathie, arthrite)

signes radiologiques évocateur

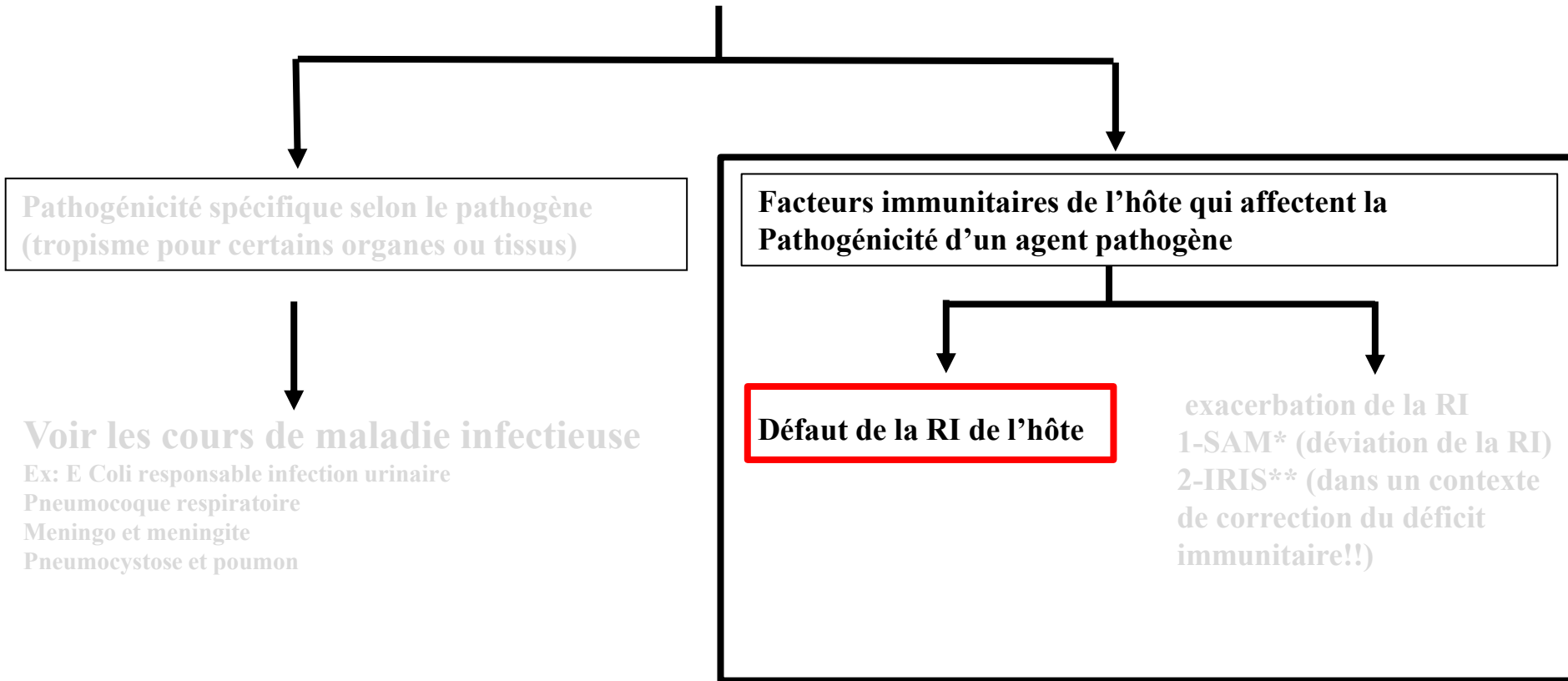
atteinte du SNC

épanchement d'une séreuse

signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes)

respiratoires (toux, dyspnée, stridor), douleurs abdominales avec
ascite, adénopathies abdominales, hépato-splénomégalie.

Facteur immunitaire Pathogénicité d'un pathogène



*SAM Syndrome d'activation Macrophagique

**IRIS Immune reconstitution inflammatory syndrome

Facteur immunitaire de la Pathogénicité d'un pathogène

I- défaut de la RI

Défaut de la RI de l'hôte
Indépendante du pathogène

Déficit immunitaire

Déficit immunitaire primitif

Ex déficit génétique
De certains mécanismes
De la RI

Déficit secondaire

Ex: traitement immunosuppresseur,
chimiothérapie, cancers,
Asplénie....

Déficit de la réponse immunitaire
du au pathogène

échappement
à la RI de l'hôte

Resistance naturelle du
pathogène à certaines
composantes de la RI
Ex Capsule, développement
intracellulaire ...

induit par le pathogène

Modifications
Du pathogène par
Mutations acquises,

déficit
immunologique
de l'hôte **induit**
par le pathogène
HIV, CMV, herpès
...

Ces mécanismes peuvent se combiner pour aggraver la pathogénicité spécifique de certains agents ++++

défaut de la RI

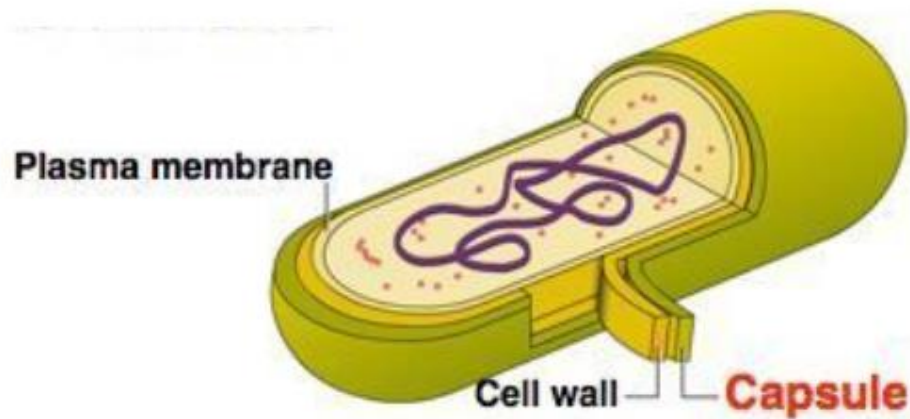
Exemples de capacités de certains pathogènes à prendre en défaut la réponse immunitaire

1-Capsule de certaines bactéries

2 capacité de développement intracellulaire et d'échappement à la phagocytose

Etc....

Bactéries encapsulées



effets de la capsule dans l'interaction hôte pathogène

Inhibition des défenses immunitaires innées

- inhibent la phagocytose,
- masque les résidus phosphoryl-choline de la paroi cellulaire cible de l'interaction avec protéine C réactive (CRP)
- Augmente la résistance à l'action lytique du complément.
- masquent les protéines et les lipides immunogènes de type alarmines présents dans la paroi cellulaire externe, (notamment le lipopolysaccharide chez les bactéries à Gram négatif telles que H. influenzae type b et le méningocoque).

Mais les antigènes capsulaires (AgK par ex) sont immunogènes.

- => la production d'anticorps opsonisants (dirigés contre les polysaccharides capsulaires, fixant le complément, est donc essentielle pour la défense précoce de l'hôte contre ces organismes.

D'où le rôle de la rate (riche en système monophagocytaire permettant l'opsonisation et aussi rôle d'OLS riche en LB)

1-production anticorps anti polysaccharides par les LB MZ de la rate+++,

2-la rate est le lieu principal de clearance des bacteries coatées avec des Ig et des fragments du complément

des phagocytes de la rate

rate = un rôle clé dans les défenses contre ces bactéries

Encapsulées

=danger en cas d'asplénie prise en charge rapide +++

Exemple de Bactéries encapsulées

- gram-negative :
 - *Escherichia coli* (parfois)
 - ***Neisseria meningitidis*+++**
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - ***Haemophilus influenzae***
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Salmonella*
- gram-positive :
 - *Bacillus megaterium*.
 - ***Streptococcus pyogenes***.
 - ***Streptococcus pneumoniae*+++**.
 - ***Streptococcus agalactiae***
 - ***Staphylococcus epidermidis***
 - ***Staphylococcus aureus***
- Mais aussi des levures
 - *Cryptococcus neoformans*

Les antigènes capsulaires dénommés antigène K
des polysaccharides le plus souvent qui sont immunogènes +++

Schématiquement 2 gds types histopathologiques défenses contre **bacteries**

- Réponse de type pyogène .

anticorps,
complement,
neutrophiles

extracellulaire

Ex

Staphylococcus aureus
Streptococcus pyogenes

Réponse cellulaire (+/-granulomateuse)

macrophages
& CD4 T cells

intracellular
survivent intracellulaire

Ex

Mycobacterium

Listeria monocytogenes
virus

...

Plusieurs types de déficits immunitaires

l'immunité innée et/ou adaptative,

primitif génétique (en vert) ou Acquis (secondaire à maladies ou aux traitements)

souligné = à connaître

Immunité innée (**asplénie**, **neutropénie induite**, défaut phagocytose innée, défaut de chemotaxie, défaut microbicidie), **déficit en complément**, **Tt anti TNFa**

Immunité adaptative

-prédominant sur LT : **HIV**, **greffe organe (tt IS)**, sarcoidose, Lèpre, lymphome, MAI
-prédominant sur LB/Ig

Agammaglobulinémie Bruton, déficit en IgM ou IgA

hypogamma acquise (ex syndrome néphrotique, **LLC, Myélome**) ou secondaire
tt (ex stéroïdes, anti CD20, antipaludéens)

DICV (fréquent),

déficit en sous classe IgG

asplénie

- déficit important des LT **et** LB

greffe de MO

déficit combiné sévère,
ataxie télangectasie

X linked hyper IgM, wiskott aldrich

Le déficit immunitaire

connu avant l'épisode fébrile

Ou

il peut se révéler par une fièvre

Quelques principes généraux pour la prise en charge des infections en cas d'immunodépression connue

Examen clinique soigneux : point d'appel (KT percutané ou intracorporel, prothèse) chirurgie récente ou geste favorisant la bactériémie ou valvulopathie connue

Types de germes à évoquer

1-fréquents : des organismes couramment observés chez des hôtes normaux+++
(encore plus fréquent en cas de déficit)

2- plus rarement : microorganismes opportunistes pathogènes
uniquement en cas de déficit de l'immunité +++++

1-hémocultures précoces et autres prélèvements microbio et NFS systématique et selon la clinique, avant l'introduction d'antimicrobiens, est essentielle pour établir un diagnostic (si tableau clinique sévère ou si risque élevé d'infection systémique) sans retarder le traitement en cas de risque élevé de dissémination rapide

2-Tableau clinique initial parfois insidieux du fait du déficit immunitaire+++

3- si évolution Insatisfaisante ou si gravité clinique d'emblée procédures invasives ne doivent pas être retardées pour établir le diagnostic

4-Un traitement antimicrobien empirique et rapide pour ceux avec le risque d'infection systémique le plus élevé (neutropénique+++,asplénique, certains déficit en complément) et à ceux présentant des signes de détérioration clinique.

le type de déficit immunitaire détermine mais en partie seulement le type d'infection rencontré

1-neutropénie après chimio	2-Lymphocyte T : HIV, <u>greffe</u>	3-LB: hypogamma & asplénie
BGN ++digestifs & pyo Cocci GP (staph strepto) Fungus si durée>14j++ : candida, aspergillus Mucorales Mycoses émergentes	- Infections toutes confondues en général plus fréquentes - Bactéries intracellulaires - <u>Mycobact</u> , listeria, salmonelle - nocardia - <u>Virus (herpès+++)</u> - <u>polyomaV (non fébrile)</u> - <u>Pneumocystis jiroveci+++</u> - Candida - Toxoplasma - Cryptocoque	<u>Bactéries encapsulées:</u> <i>pneumocoque,</i> <i>méningocoque</i> <i>Hæmophilus influenzae.</i> <i>enterobactéries</i> <i>enterovirus</i>
4-greffe de MO neutropénie prolongée + Risque élevé si GVH déficit immunité cellulaire	5-Anti TNF Mycobactéries	6-Déficit en complément Sepsis+/- disséminé bactéries encapsulées: Méningocoque+++ Pneumocoque, H.Influenza

Faible réponse anticorps envers les antigènes polysaccharidiques = haut risque d'infection à germe encapsulé

- Enfance: déficit immunitaire primitif (voir cours cyrille Hoarau)
 - linked agammaglobulinaemia (btk mutation). XLA phenocopy (normal btk): BLNK(SLP-65) deficiency; phosphoinositol-3kinase deficiency*; protein kinase C-deficiency*; phospholipase C2 deficiency*
 - **Common variable immunodeficiency** DICV fréquent +++.
 - Wiskott-Aldrich syndrome
 - Ataxia telangiectasia
- Immunodéficience acquise
 - Thérapie Cytotoxique/ou myéloablatrice
 - Greffe de moelle
 - HIV infection.
 - LLC
 - myélome Multiple
 - ...

asplénie & fièvre

Asplénie risque beaucoup plus élevée que dans la population générale de mourir d'infection disséminée++

bactérie encapsulées +++ avec risque dissémination rapide

Toute fièvre chez un asplénique doit faire débiter en urgence un traitement anti pneumocoque même si vacciné

pneumocoque++++

Méningocoque+++

hémophilus+++

Rate et bactérie encapsulée pourquoi?

- bactéries Gram positives & certains champignons possèdent des capsules qui les rendent intrinsèquement résistantes à la lyse médiée par C5b-9.
- Pour diminuer rapidement la charge bactérienne des germes encapsulés
 - production ab anti polysaccharides par les LB la zone marginale de la rate,
 - macrophages SignR1+ de la rate
 - du Complément

• Le rôle des Ab et de l'opsonisation est donc important et la rate est le lieu principal de clearance des bactéries coatées avec des Ig et des fragments du complément

asplénie fonctionnelle causes

- Hémoglobinopathie (anémie falciforme++, thalassémie majeure, sphérocytose).
- Thrombocythémie essentielle (excès de plaquettes).
- Lupus érythémateux disséminé chronique. PR
- Maladie cœliaque (entéropathie au gluten).
- Entéropathies inflammatoires (colite ulcéreuse et maladie de Crohn).
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Fièvre & neutropénie

+++

Prévisible : en général post chimio, post greffe de moelle
& certains médicaments myélotoxiques (ex gancyclovir
colchicine ATS)

Non prévisible : agranulocytoses toxiques, allergique

Rarement neutropénie chronique

Portes d'entrée des germes

Digestif+++

Mucite

Cathéters intracorporels++ (cutanée+++)

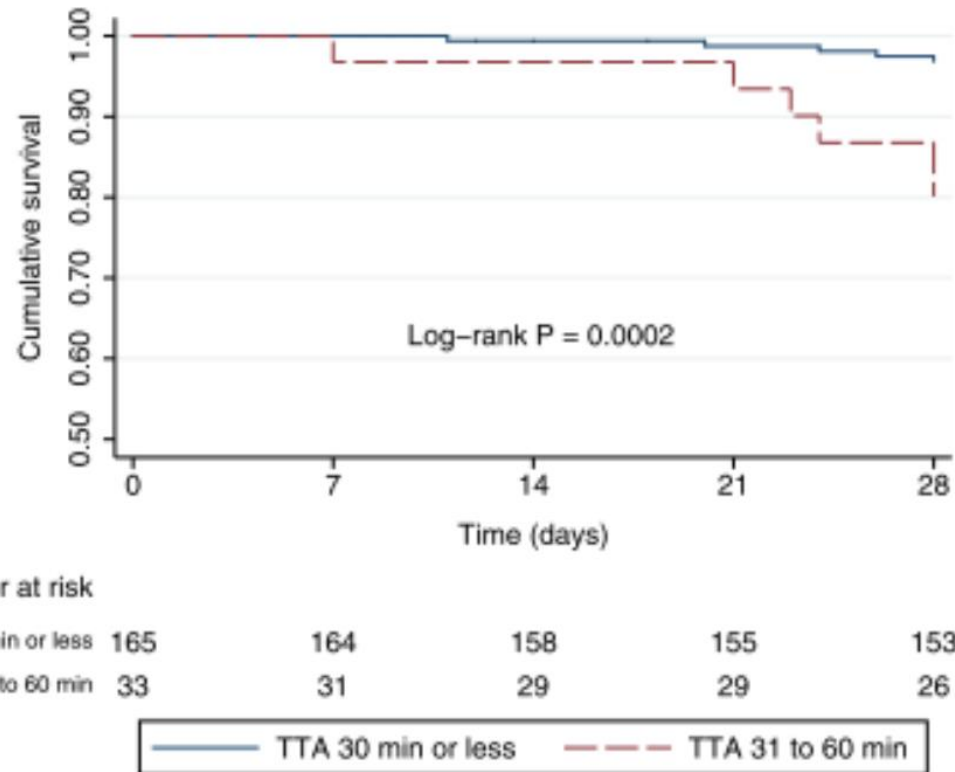
poumon

pneumopathie première cause de sepsis grave chez ces
patients

Fièvre ($>38^{\circ}\text{C}$ x2 ou 1x $>38,3^{\circ}\text{C}$ ou hypothermie) avec neutropénie <500

- Urgence+++ si PMN $<500/\text{mm}^3$ ou <1000 si prévue de baisser
- Examen clinique détaillé répété (mais signes torpides ou absents pas de pus & évolution vers nécrose directement)
- Ex Systématique : hémocultures++ (centrale si KTet périphérique, **ECBU** (culture systématique), si diarrhée : copro et clostridium difficile, **RP**+++ (normale fréquente au début d'une pneumonie), **pvts locaux** selon signe (ORL, LBA, crachats etc...), CRP, PCT, iono créat, BHC, NFS, TP TCA, sPO2, rapidement TDM
- Selon contexte si NP longue recherche fungus++ (dosage Ag galactomannane (aspergillus), 1-3 beta D-glycan, hemoc sabouraud
- Mise en route ATBT immédiate ($< 1\text{h}$ après arrivée) mais après prélèvements hémocultures+++ & probabiliste+++ b-lactamine anti pseudomonas +/- aminoside ou FQ. On rajoute antistaph si sepsis sévère ou colonisation connue ou infection sur KT suspectée ou avérée
- infection identifiable que dans une minorité (30 à 50%) (pas de point d'appel clinique focalisé le plus souvent)
- risque de complications infectieuses est directement lié à la profondeur et à la durée+++ des neutropénies
- Surveillance et réévaluation tous les jours
- Se rappeler la fièvre peut parfois (10%) avoir une cause non infectieuse thrombose, médicament, évolution maladie d'origine

Effet du délai entre le début de la fièvre et le début des ATBT



Rosa, Goldani, AAC 2014

Neutropénie < 500 et risque infectieux selon la durée de la NP

- Au début de la neutropénie (1 ou 2 premières semaines)
 - bactéries ++
Gram négatif (**Pseudomonas aeruginosa** risque de décès, E coli, Klebsiella pneumoniae),
staph aureus & blanc, streptococci viridans,
enterocoque, Hémophilus influenza, pneumocoque
- **durée de la NP > 3 semaines, ou n'importe quand si < 100/mm³**
 - s'ajoute le risque de mycoses +++ levure (Candida) +++
Aspergillose invasive+++. Mucorales & Mycose émergentes (ex fusariose).
Cryptococcus plus rare. introduction antifongique si fièvre persiste > cinq jours
d'antibiothérapie empirique conforme aux recommandations récentes & lorsque le
délai de sortie d'aplasie prévu est supérieur à sept jours
 - nocardiose et bactéries résistantes aux ATBT

Les neutropénies à risque

neutropénies post chimio leucémie aigue & juste après greffe de MO ou de CSH
sont Les plus à risque d'infection très graves notamment d'origine digestive
= risque Entérocolite neutropénique ++ TDM Epaississement paroi intestinale > 4mm

Risque de Saignement, perforation, abcès Infiltration de la paroi intestinale **par BGN**,
CG+, anaérobies, *Candida*

Moins fréquentes depuis les facteurs de croissance thérapeutiques

Facteurs: muqueuse est lésée par la chimio, la flore est modifiée et déficit associé de l'immunité innée et adaptative

en général la plupart des organismes **Gram positif** (staph, enterococcus) ne provoquent pas d'infections mettant **immédiatement** la vie en danger.

La rapidité de l'évaluation et du traitement empirique des patients immunodéprimés fébriles **est principalement liée au risque d'infection par une bactérie Gram négatif.**

Plus le tableau est grave plus la fréquence de l'identification de la cause est élevée (85%)

PEC des neutropénies fébrile si faible risque

Si **TOUS ces critères sont présents simultanément**

- Durée NP prévue <7jours** et âge <65 ans
- Bonne tolérance clinique (TA pouls conscience pas de diarrhée ni vomissement)
- Pas de foyer infectieux focal identifié
- Pas de comorbidité (diabète BPCO cirrhose, insuf rénale, VIH)
- Pas d'ATBT récent<7j
- Adaptation sociale(non isolé à domicile, contact avec médecin spécialiste et compréhension)
- pas de Mucite grave

Ambulatoire possible parfois: per os la première prise à l'hôpital ampicilline+Ac clavulamique+ cefixime ou parfois IV dès le début de la fièvre & durant 4 à 5 jours au moins, fièvre doit disparaître en 24 h on peut arrêter si PN>500 et apyréxie>48h)

=> Réévaluation si fièvre persiste >48-72h ou apparition de signes infectieux focalisés =>hospitalisation

prise en charge ATBT des neutropénies à risque

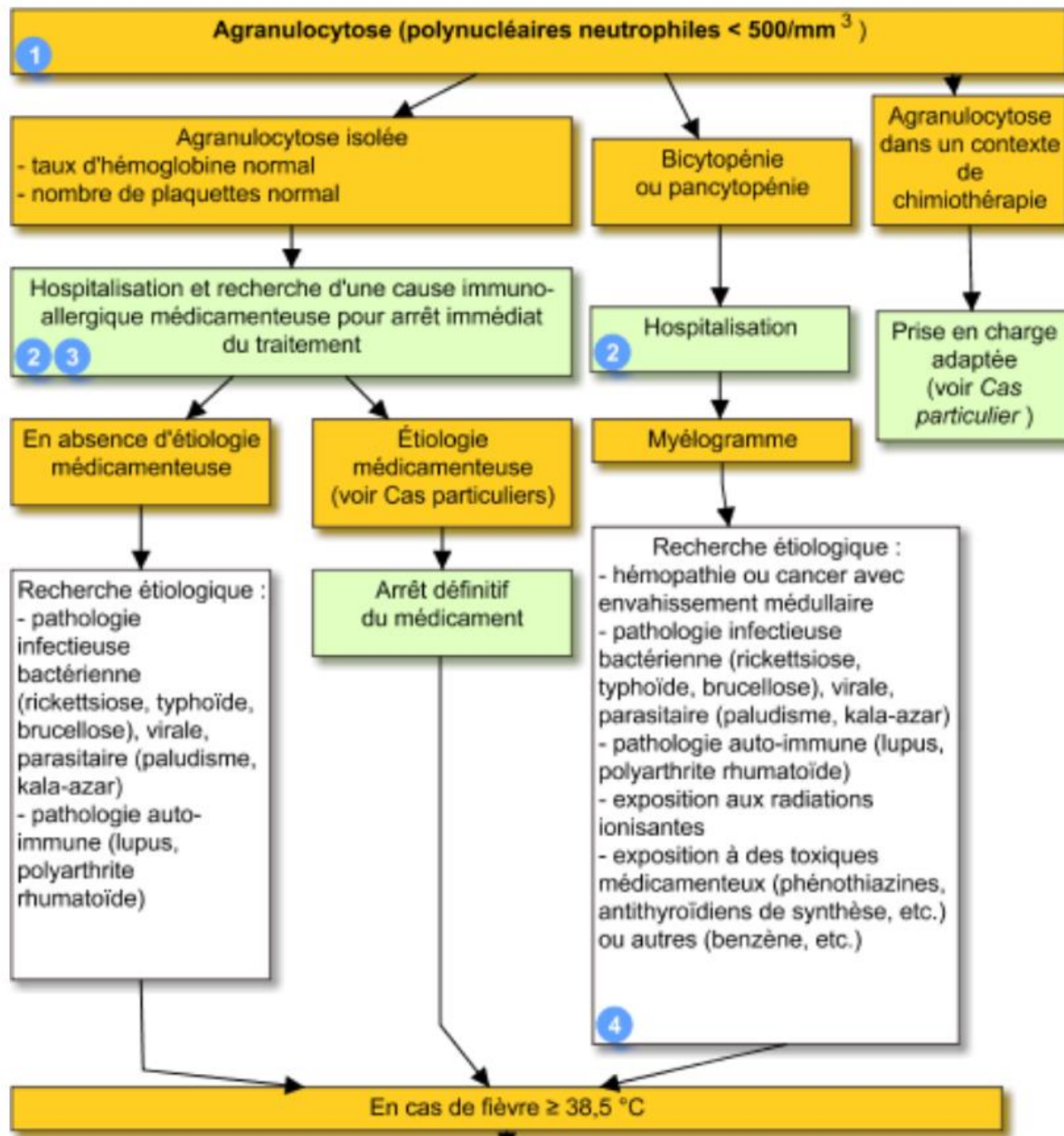
Antibiothérapie empirique IV : ATB à large spectre qui couvre également **Pseudomonas aeruginosa** & bacilles Gram négatif ; cocci Gram positif. Si sepsis sévère ou KT central ou cutané colonisation à staph connue

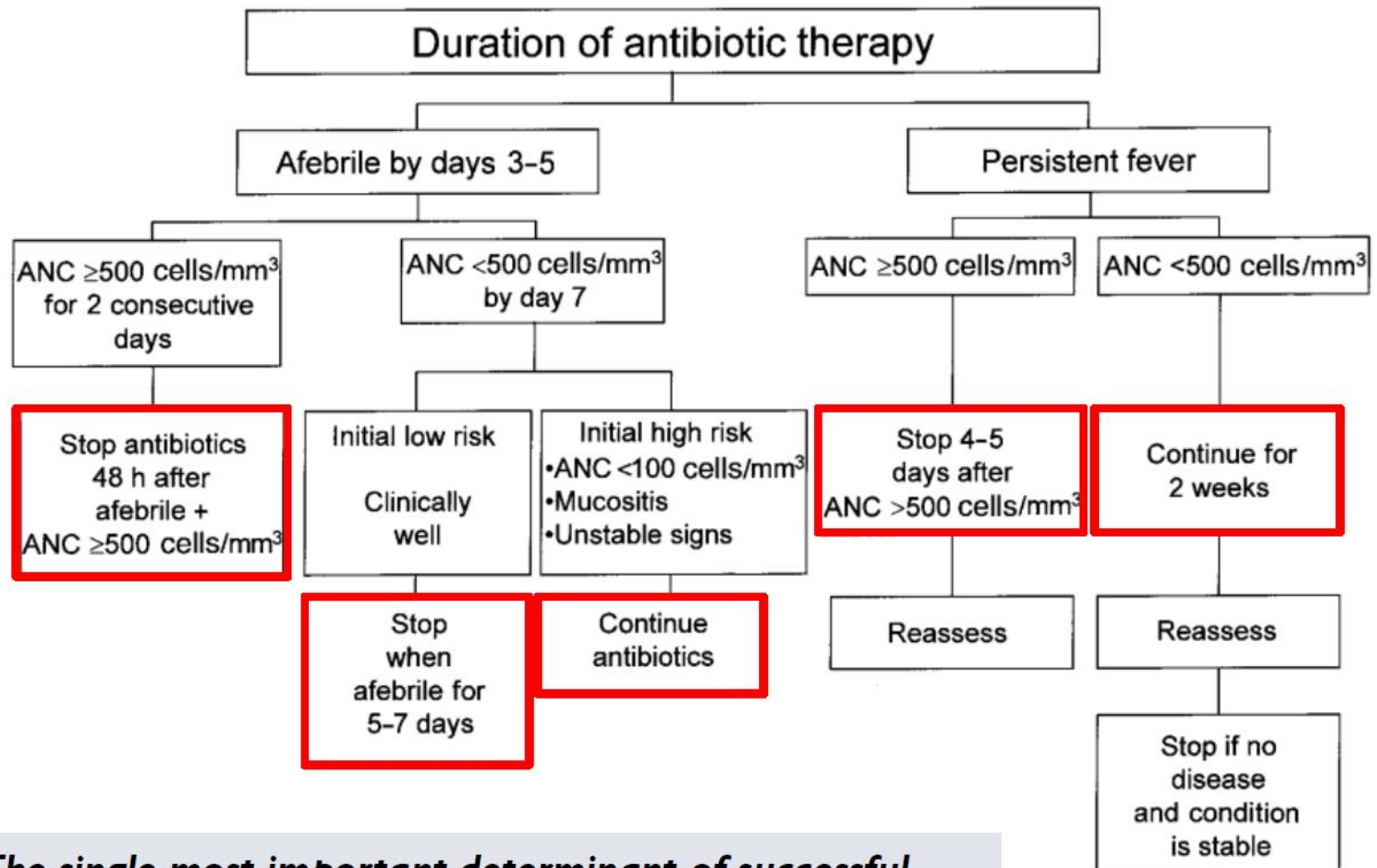
	TABLEAU 2	Score MASCC (Multinational association for supportive care in cancer) ⁵	
Caractéristiques			Points
Sévérité du tableau clinique initial: symptômes absents ou légers			5
Sévérité du tableau clinique initial: symptômes modérés			3
Absence d'hypotension			5
Absence de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)			4
Tumeur solide ou hémopathie maligne en l'absence d'infection fongique préalable			4
Absence de déshydratation			3
Patient ambulatoire au moment de l'apparition de la fièvre			3
Age <60 ans			2

Le score se calcule en additionnant les points:
un nombre de point ≥ 21 détermine un patient à bas risque (PBR); un nombre de points < 21 détermine un patient à haut risque (PHR).

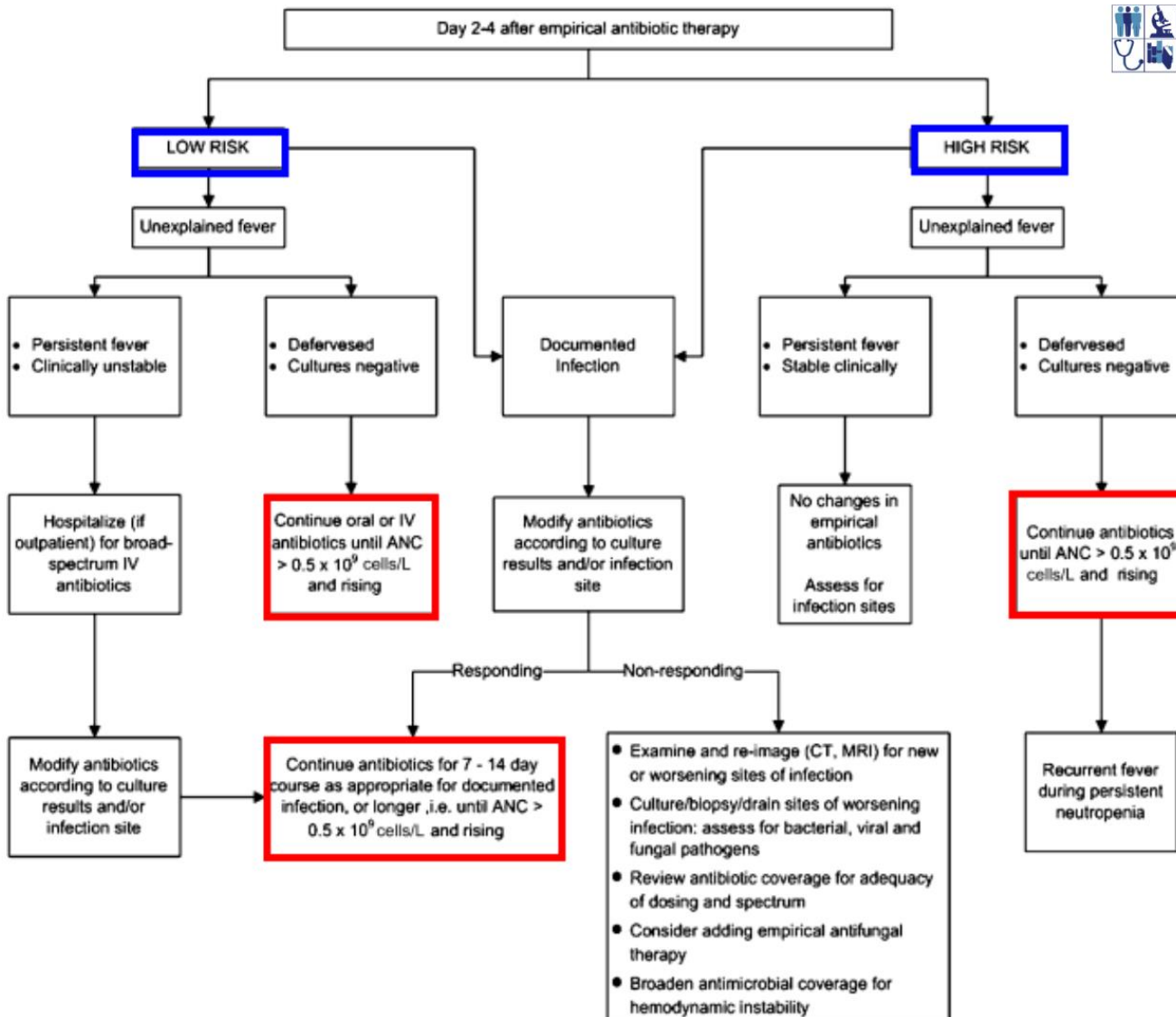
Score < 21 haut risque
= hospitalisation

- ▶ Classification en fonction du risque de complications
 - ▶ Haut risque: complications 25%, décès 14%
 - ▶ Bas risque: complications 5%, décès 1%





“The single most important determinant of successful discontinuation of antibiotics is the neutrophil count”



INHIBITEURS DU TNF- α & INFECTIONS

TNF is responsible for production of chemokines that recruit inflammatory cells to form **granulomas**. TNF- α is also a major activator of macrophages, which are responsible for killing bacteria within granulomas;

Anti TNF expose au risque de bactéries qui forment des granulomes mycobactéries et TB+++ (avant J90 après le début du traitement)

risque élevé de dissémination d'emblée +++ (car incapacité à faire granulome) et signes cliniques altérés torpides

A noter histoplasmosis coccidioides Legionellose et listeriose sont aussi plus fréquents.

Fièvre et hypogamma

Bactéries pyogènes encapsulées

Penser DDB (si hypogamma ancienne non traitée)

Si diarrhée: salmonelles, Giardiase, campylobacter

Fièvre et déficit en complément

Penser au méningocoque

Infection et déficit de l'immunité cellulaire

Fièvre chez un patient VIH+ connu (voir le cours VIH infectiologie)

1.2 FIEVRE AIGUE CHEZ UN PATIENT VIH+

1.2.1 Principales causes :

- Chez un patient VIH+ connu :
 - tuberculose pulmonaire, à tous les stades d'immunodépression ;
 - en dessous de 200 CD4/mm^3 ou dans un contexte aigu : pneumocystose pulmonaire, toxoplasmose cérébrale, cryptococcose disséminée, tuberculose disséminée ;
 - en dessous de 75 CD4/mm^3 : infection à CMV ou à mycobactérie atypique
 - Primo-infection par le VIH (premier symptôme de la maladie)

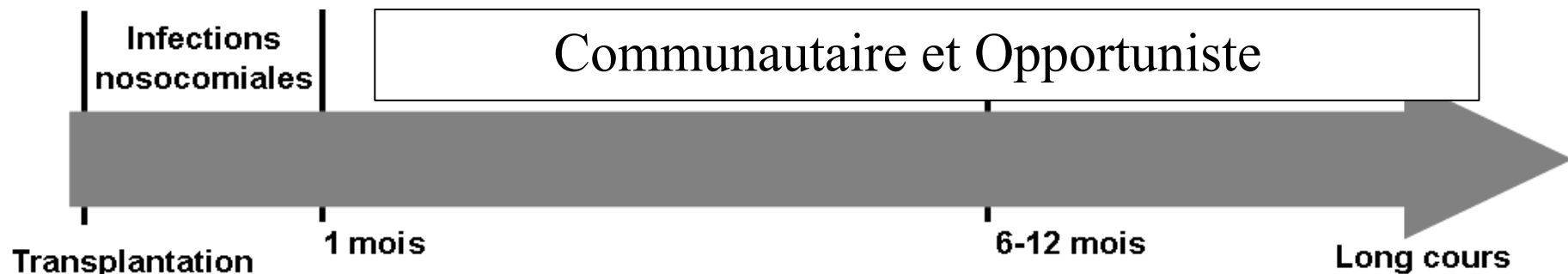
1.2.2 Principaux examens paracliniques à demander

- **Signes pulmonaires**
 - Hémocultures + gazométrie artérielle + radiographie de thorax.
 - Recherche de BAAR + *P. carinii* par LBA.
- **Signes d'atteinte neurologique centrale**
 - Scanner cérébral ± IRM si scanner normal.
 - Antigène cryptococcique sérique, sérologie de toxoplasmose.

Déficit acquis prédominant sur LT induit par traitement :

- **L'exemple de la greffe organe,**

Incidence des infections selon le type de greffe et diminution en fonction du délai post greffe



Influence des traitements prophylactiques

Organe transplanté	Incidence 1 ^{er} mois	Incidence 2 ^{eme} au 6 ^{eme} mois	Incidence après 6 ^{eme} mois
Coeur	8.78	2.33	0.34
Foie	11.52	1.90	0.31
Poumon	13.26	3.29	1.4
Rein	4.91	2.02	0.28
Rein-Pancrès	14.47	4.27	0.76
Total	8.27	2.13	0.37

Problématique

- Amélioration des résultats en transplantation
- Mais Receveurs de + en + âgé risque infectieux élevé
- Prise en compte des complications iatrogènes liées aux IS+++

Infections : Causes de décès après transplantation rénale

Mais jusqu'à 40%
si âge >65ans

Maladies
Cardiovasculaires 7%

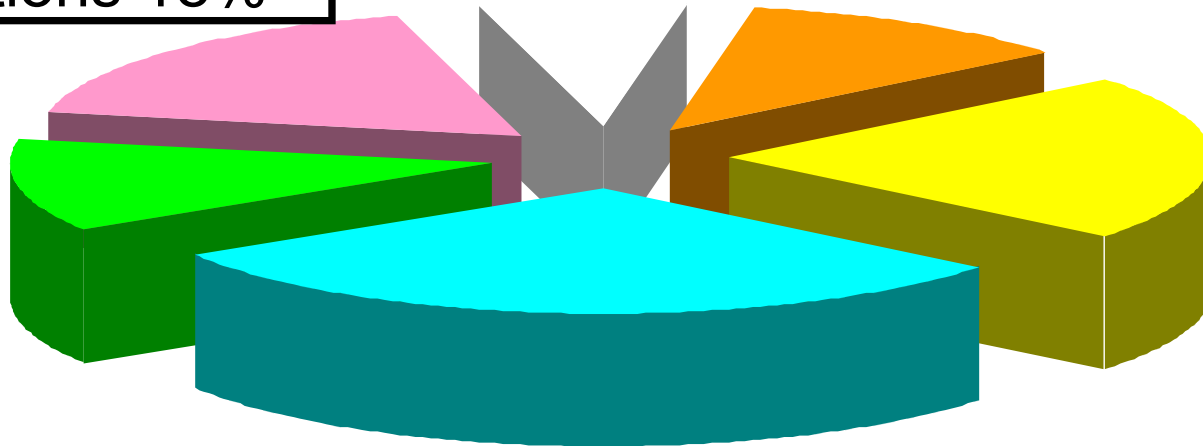
IDM ischémie 11%

Autre
cardiaque 22 %

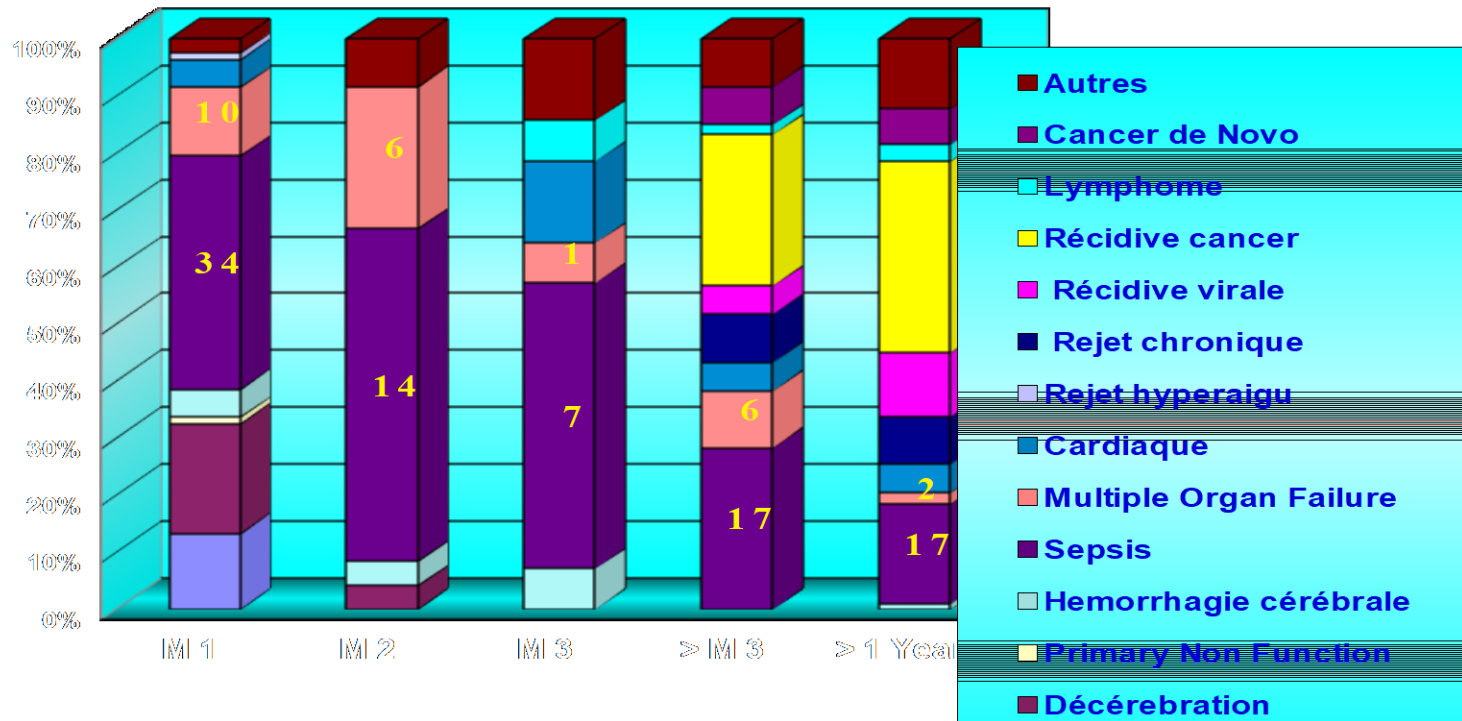
Infections 18%

Autres 30 %

Cancers 12 %



Causes de décès après transplantation hépatique



Infections bactériennes après transplantation hépatique

- *30% - 50% des patients transplantés*
- *2/3 des infections surviennent dans le 1er mois*
- *2/3 à Gram + (staphylocoques)*
- *1/3 à Gram - (entérobactéries)*
- *Site opératoire +++ (péri-hépatique, biliaire)*

Infections bactériennes après transplantation thoracique

- *Cœur* : 0,8 épisode documenté/patient J 30
- *Poumon* : 1,6 épisode documenté/patient J 30
- *Facteurs* : terrain, geste chirurgical, état du receveur postopératoire
- bactériémie, septicémie (80% des patients muco après transplantation), infection broncho-pulmonaire, infection du site opératoire

Causes de fièvre après greffe d'organe

Infection++++++

Cancers (**lymphome notamment EBV induits++**)

Maladie inflammatoire

hypersensibilité (maladie sérique ATG)

Médicamenteuse, goutte,

Thrombose...

Rejet (très exceptionnellement fébrile aujourd'hui)

particularités infectieuses des greffés par rapport à la population générale

- signes infectieux et anatomie locorégionale profondément modifiés++
- Certaines infections spécifiques aux immunodéprimés (opportunistes+++)
- réactivations fréquentes d'agents infectieux endogènes
- infections transmises par le greffon (ex CMV, Inf Urine

L'immunité étant altérée la réponse inflammatoire est affaiblie

=> les signes au début sont modérés et atypiques

=> sous estimation du risque infectieux

=> la situation peut devenir grave plus rapidement que dans la population générale

l'anatomie est modifiée modification de l'expression clinique +++

(les organes sont dénervés, pas de lymphatique, des spécificités selon la greffe par ex reflux sur le rein greffé)

Généralité greffe de rein et fièvre

si la cause est simple et évidente et cliniquement bien tolérée traitement adapté en ville

Évaluer les comorbidités (diabète, cirrhose, insuf rénale sévère)

Si ce n'est pas le cas évaluation à l'hôpital, ..

Si le patient tolère bien avec seulement une fièvre isolée sans source identifiable, on peut attendre avant de débuter les antibiotiques si les patients **peuvent être surveillés de près pour détecter** les signes de détérioration.

La prise en charge médicamenteuse des patients transplantés présentant des signes d'infection peut être compliquée par des **interactions médicamenteuses**. **Tout nouvel antimicrobien doit donc être vérifié pour interactions avec les médicaments immunosuppresseurs du patient.**

Les ATBT empiriques doivent être mis en route rapidement chez tous les patients qui tolèrent mal,

les receveurs d'une greffe peuvent être colonisés par des organismes résistants, des antibiotiques à spectre étendu efficaces contre ces organismes doivent être envisagés rapidement

La prise en charge chirurgicale agressive des infections de plaie et des autres complications résultant de la chir doit être effectuée tôt, car les antibiotiques seuls ne suffisent pas.

Facteurs de risque d'infection post greffe

San Juan, AJT, 2007

Rejet aigu (OR 1.5)

Dysfonction chronique du greffon (OR 2)

Réintervention chirurgicale (OR 1.9)

Réactivation d'infection virale (OR 1.9)

Antécédent d'infection bactérienne (OR 1.8;)

Transplantation pulmonaire (OR 4.5; CI 95%: 2.6–7.8)

Hypogammaglobulinémie, *Fernandez-Ruiz, AJT, 2012*

Lymphopénie CD4 ou neutropénie

contaminations infectieuses après transplantation

- I- par contagion environnementale
- II- contractées à l'hôpital (souvent liées à la chirurgie+++)
- III- infections transmises par le donneur
- IV réactivation d'infections latentes chez receveur

Infections cliniques après transplantation

I- tous les germes rencontrés dans la population générale
a- **Infection communautaire** (ce qui est commun dans la pop générale est aussi commun chez les greffés mais souvent plus sévère et moins symptomatique l'organe greffé est un site d'infection ex **pyélonéphrite aiguë du greffon +++**)

b- **nosocomiales** (hôpital résistance, liées à la chirurgie +++)

II- **infections opportunistes**: infections **cliniques** rencontrées pratiquement exclusivement en cas de déficit immunitaire

contagion environnementale

réactivation d'infections latentes chez receveur

transmise par donneur

Traiter infections précocément

Anticiper l'agent causal

facteurs à prendre en compte dans l'analyse

Niveau globale d'immunosuppression
(plus importante en début de greffe
les 3 premiers mois+++)

Délai depuis la greffe et **âge du patient**

Type de greffe: poumon>cœur>foie>rein

Le greffon est souvent le siège de l'infection

Prévention médicamenteuse contre certains agents

Agents infectieux les plus fréquents responsables d'infections cliniques en cas d'immunosuppression post greffe

- Bactéries

Entérobactéries +++ ,E coli, klebsielle...

Pseudomonas aeruginosa

salmonelles

Staph aureus

Listéria monocytogenes

plus rarement Mycobacteries (TB et avium)

Nocardia asteroides rare mais grave

Histoplasmosse trypanosomiase (amérique afrique)

-Mycoses

Candida local ++ ou systémique plus rare

Cryptococcus neoformans (atteinte méningée ou disséminée)

***Aspergillus fumigatus* assez rare en greffe rénale plus fréquente en greffe poumon**

Pneumocystis jirovecii (pneumopathie++) pas exceptionnel +++

Mucor Rhizopus

Virus

Herpes (**CMV+++**, Simplex, VZV EBV) SARS VRS

Autres ...

Toxoplasma Isospora belli, cryptosporidiae*

strongyloides stercoralis, microsporidiose, giardiase

infection du donneur

bactériémie précoce (**E coli**, salmonelle, staph)

candida présent chez le donneur s'accrochent anastomoses du receveur
anévrisme

CMV+++ prévention Valgancyclovir si receveur seronégatif et donneur positif+++

EBV (primoinfection EBV pas fébrile mais augmentation risque de lymphome++)

HHV8 (Kaposi) non fébrile le plus souvent

BK Virus (non fébrile) risque en greffe rénale pour le greffon+++

Toxoplasmose (cérébrale++) greffe cardiaque+++

HIV HTLV hépatites qui auraient été non trouvés lors du screening prégreffe

Infections rapportées comme transmises par le greffon

Bactéries

- Gram-positif, aerobies
- **Gram-négatif, aerobies**
- Anaerobies
- Tuberculose
- Mycobactéries atypiques

Virus

- VIH
- **Cytomégalovirus +++**
- Herpes simplex virus
- **Epstein-Barr virus**
- Virus de l'hépatite B, C
- Adénovirus

Mycoses

- **Candida albicans**
- Cryptococcus néofomans

Parasites

- **Toxoplasma**
- Plasmodium falciparum
- Trypanosome
- Strongyloïdes

Réactivation d'agents infectieux du receveur

CMV, EBV, Herpes simplex, zona, BKvirus, tuberculose

Avant 1 mois post greffe tous organes

Nosocomiale+++

Infection organe greffé+++

BGN++ staph, pyo, enterocoques candida

infections post intubation

Catheter (veineux ou dans les greffons)

Paroi & plaies

abcès profond site opératoire

Candida transmis par donneurs liq contaminé

Infection en fonction délai post greffe en greffe rénale

- Avant 15 j: bactériennes+++
 - **La pyélonéphrite (PNA) +++: svt pas douloureuse, créat augmente parfois faiblement fébrile**
 - **les pneumopathies germe classique**
 - Les infections intra-abdo (Dialyse péritonéale++, diverticulite)
- Après 1 mois :
 - toutes les infections, dont PNA+++ la plus fréquentes des infections après greffe rénale
 - penser aussi aux infections opportunistes+++ moins fréquentes (**mais CMV lui est en revanche très fréquent+++ la plus fréquenteparmi les infections opportunistes**)

Infection en fonction de l'organe en dehors du rein

- Heart: mediastinitis, peri/myo/endocarditis
 - Staph aureus, staph epi
- Lung: pneumonia, empyema
 - CMV, PCP, pseudomonas
- Liver: cholangitis, intraabdominal abscess, hepatic abscess, peritonitis
 - Gram -, enterobacter, enterococcus, candida

Fièvre 1 à 9 mois post greffe rein

Penser **aux infections communes** (respi, **urinaire** ++++)

CMV +++ (d'autres opportunistes possibles mais moins fréquents)

(Si pas de prophylaxie : penser à **CMV**+++ et **Pneumocystis** ++,)

pour tous les patients rarement Listeria, nocardia; strongyloides, leishmania, cryptococcus, **TB**, C Diff, virus respiratoires, toxo,

Complications anastomotiques candida souvent apyrétique

Risque de rejet aigu très sévère mais aujourd'hui pratiquement toujours **apyrétique**

Après 9 mois

-Penser aux infections communes

garder en tête les opportunistes (moins fréquentes)

Pathogènes communautaires classiques

opportunistes

CMV (viscéral (colite retinite), **pas toujours fébrile**

Pneumocystis, Aspergillus, mucor, nocardia,

HSV encéphalite rare

VZV (zona rarement fébrile)

Infection apyrétique BKV (greffe rein++) hépatites HEV++

- LMNH +++ et autres cancers

devant syndrome fébrile

Examen clinique complet++++ point d'appel+++ mauvaise tolérance?

Age =facteur de morbidité et mortalité et d'augmentation de la survenue d'infections+++

- Infections transmises par voie communautaires

(demander les contacts, le travail famille mode de vie animaux+++ voyage...)

respiratoire : Mycoplasme, grippe, VRS, adenovirus, coronavirus, rarement legionelle etc.

alimentaire: listeria salmonelles

diarrhées virus digestif (norovirus, giardiase cryptosporidiose microporidiose yersinia...),

autres + rare : Leishmania, strongyloide, dengue, trypanosome, west nile et apparenté, toxoplasmose

-Réactivation endogènes (sont ils connus porteurs?)

Virus+++ herpès virus (CMV++++), TB, anguillulose maligne,

-Nosocomiale : demander si hospitalisation récente ou cure ATBT

staph, enterococcus, enterobacteries, P aeruginosa, CI Difficile, candida

Type de traitement immunosuppresseur

Penser aussi aux causes non infectieuses dans un 2 em temps

(LMNH+++ ganglions diarrhée)

transplanté rénal fébrile

Un transplanté rénal fébrile doit consulter rapidement un médecin signe de gravité?

En l'absence de point d'appel clinique évident, il faut éliminer rapidement un sepsis bactérien standard en premier (PNA, pneumopathie, bactériémie)

CRP et parfois PCT, NFS+++ (voir si neutropénie), ECBU++++, hémoculture, copro selon contexte etc...

Toute manifestation clinique ou radiologique inattendue doit être explorée

En l'absence de diagnostic rapide et de persistance des signes, le champ de la recherche **doit rapidement être élargi** : Imagerie scanner, sérologies, virémie PCR virale CMV++ certaines antigenuries (pneumo, légionnelle selon contexte), prélèvements multiples (LBA en fonction du contexte et de l'évolution clinique), éventuellement profonds (biopsies), voire LCR (si signe neuro++). Ag sériques selon le contexte: bDglycane, Ag aspergillaire (galactomannane), mannane, Ag cryptocoque

Penser aussi aux causes non infectieuses dans un 2 em temps (LMNH+++)

.....

Apport de quelques dosages seriques

1-dosage serique betaDglycane (composant paroi nombreux champignon sauf *Cryptococcus* et quelques autres)

Très utile pour pneumocystis+++, aspergillus, candida

Aussi Saccharomyces cerevisiae, Fusarium spp., Trichosporon spp., Acremonium spp, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii

Mais...Non pertinent pour *Cryptococcus* sp.++++, Blastomyces dermatitidis (en phase pathogène) et les zygomycètes ou Mucorales (Absidia, Mucor, Rhizopus)

2-Galactomannane (Ag aspergillaire) souvent négatif au début de l'infection invasive mais utile pour le suivi

D'autres infections comme cryptocoque, Histoplasma capsulatum

3- le mannane (Mn) pour les infections à candida,

4-Ag serique ou LCR cryptocoque +++ précoce et très sensible (>95%) et spécifique (>95%) diagnostic et surveillance

5-Agurie legionnelle

6-Agurie pneumocoque

-Agurie pneumocoque

- Sensibilité : 66 à 89 %

- existence de PNP pneumococcique à antigénurie négative pas rare

- pour les EA BPCO sensibilité encore plus basse

- Spécificité : 71 à 94 % → existence de faux positifs lors des portages chroniques de pneumocoque, comme pour les patients BPCO

-Agurie legionnelle

- Bonne valeur diagnostique de l'antigénurie légionnelle au cours des légionelloses

- Sensibilité : 80 %, test positif dans les premières 24 à 48h suivant l'expositions, mais taux de faux négatifs peut atteindre 25 % (surtout si réalisation précoce) et urines peu concentrées

- Spécificité : 99 %, excellente, mais possibilité de positivité dans les urines même après 2 mois après exposition (jusqu'à 1 an !)

Demander facilement des scanners
(thorax abdomino-pelvien) car les manifestations
cliniques peuvent être torpides:
Ex abcès profond cryptique sur diverticule

Parfois procédures plus invasives nécessaires
pour obtenir des échantillons pour culture
(fibro+LBA, PL LCR, biopsie ciblée)

Si fièvre ou syndrome inflammatoire prolongé
sans cause infectieuse évidente TEP scanner
utile pour foyer profond et lymphome++

Nosocomiale résistance fréquente

Interactions médicamenteuses avec les IS
Ex Macrolides++, antifongique++
rifampicine++,

Enlever rapidement les KT drains non nécessaires
caillot et tissus nécrosées

Infections bactériennes urinaires en greffe rénale +++

les plus fréquentes des infections

- *Sonde vesicale (ôtée entre 3 et 7 jours)*
 - *Endoprothèse urinaire sonde JJ*
- > Risques infectieux bactériens:
- **Infections urinaires (30 à 40%) +++**
 - **Pyélonéphrite du greffon+++**, (reins natifs rare sauf si PKR)
 - Prostatite

Ex : Pyélonéphrite aiguë du greffon à 1 mois postgreffe

Fièvre++

Dysfonction aiguë du greffon

Signes urinaires pas toujours

Présents

pas de douleur greffon+++ le plus souvent

Diag= CRP + ECBU

+/-hémocultures

Echo du greffon le plus souvent

normal (diagnostic

d'élimination d'autres causes

d'augmentation de la créatinine)

Les lésions infectieuses sont diffuses sur tout le rein : Illustration

car on ne fait pas de scanner

habituellement devant la suspicion de PNA

(Sauf en cas de collection à l'écho ou de suspicion d'abcès)



Les infections virales greffe rein

Fréquentes, peuvent être à l'origine :

- de syndromes cliniques variés
- d'un effet immunomodulateur (rôle du CMV)
- d'une dysfonction du transplant BKV +++ surtout
- de néoplasies (EBV, HHV8 HPV HBV HCV....

BK Virus ++ (est non fébrile)

CMV+++ (oir diapo suivantes)

HSV++ herpès cutané parfois risque viscérale

VZV grave si primaire (varicelle+++) moins grave si zona

Traitement par acyclovir

CMV cytomégalovirus

- La plus fréquentes des infections opportunistes post greffe (le virus persiste à vie++ et peut se réactiver durant toute inflammation). Ce n'est pas l'immunosuppression qui réactive le virus, mais elle induit le développement d'une infection clinique +/- grave
- Sujet à haut risque D+R- (prévention systématique)
- Diagnostic = suivi régulier de la PCR CMV sang++
- FDR = induction avec gammaglobulines anti lymphocytaires T
- Survient Le plus souvent entre J10 et 8 mois postgreffe
- Formes cliniques
 - 1 Réplication asymptomatique le plus souvent
 - 2 Infection symptomatique
 - 2-1 Syndrome CMV fréquent = fièvre +/- leucopénie+/- cytolyse +/- hépatique +/- plaquettes basses
 - 2-2 Maladie à CMV rare = invasion tissulaire (pneumopathie++, colite++ etc... pas toujours fébrile)

Traitement curatif

gancyclovir IV formes sévères ou valgancyclovir PO forme 1 et 2-1

Préventif +++ (le plus important+++)

systématiques pendant (3-6 mois) si le donneur est CMV+ et receveur CMV neg

Discuté pour les R+

Quelques autres virus

- **EBV** La réponse à l'EBV repose sur l'immunité cellulaire qui limite la prolifération B Les tt IS diminuent l'immunité cellulaire
 - risque de Syndrome lymphoprolifératif ++ primoinfection+++
- **HSV : fqte mais peu sévère en greffe rénale le + souvent**
- **VZV Zona+++** (rôle l'immunité cellulaire) tt les patients contacts si varicelle dans l'entourage et des zona tt par acyclovir
- **HBV : évolution chronique + fqte (50 à 60% vs 10% dans la pop générale), Hépatok + précoce**
- **HCV : +fqte/pop générale il existe des traitements curatifs récents qui ne menacent pas le greffon**
- **BK VIRUS PCR sang + cause de néphropathie en greffe rénale +++ risque élevé de perte de greffon++ pas de tt spécifique seule la baisse IS+++**
- **HEV assez fréquent apyrétique**

EBV

- *Lymphoprolifération induite par EBV +++*

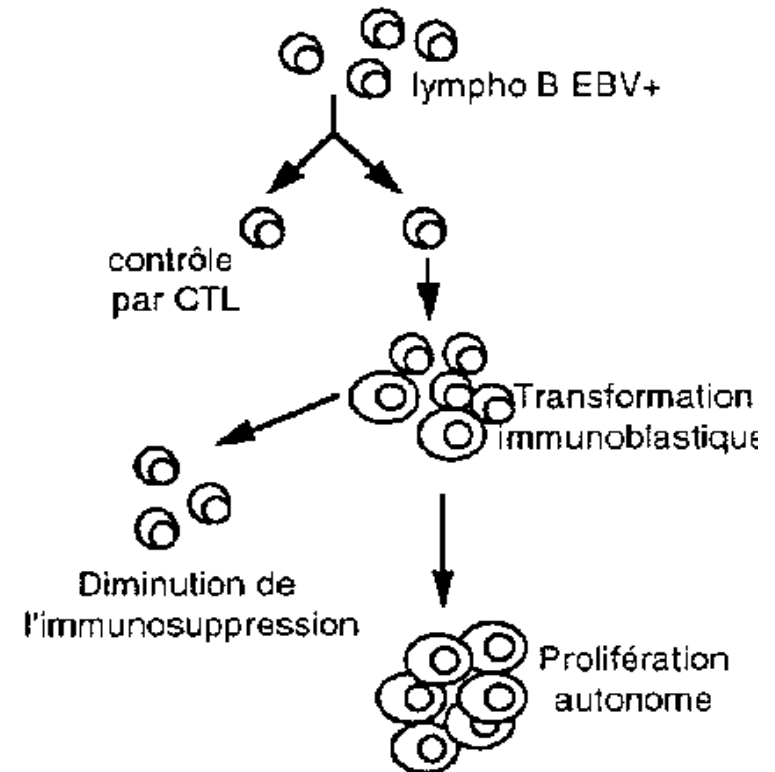
- *Lymphome parfois fébrile+++*

- Chez D+ R- (1 à 25% en transplantation d 'organes)
T pulm > T cardiaque > T hépatique enfant > T rein
- Mais aussi chez patient R+

- *Suivi par PCR EBV*

- *Modification IS*

- Tx rein : pas d 'ATG
- Tx foie : pas d 'ATG
- Tx CP : essai de diminuer (?)



Fièvre+signe neurologique

Toxoplasme+++

Cryptocoque++++ (PL et dosage de l'Ag capsulaire du Cryptocoque)

LMNH+++

Mycobactéries

HSV

Listeria

fièvre avec signe respiratoire
(toux/fièvre/ expectoration)

CAT devant une suspicion de pneumopathie et greffe d'organe

RP +/-scanner (souvent très utile)

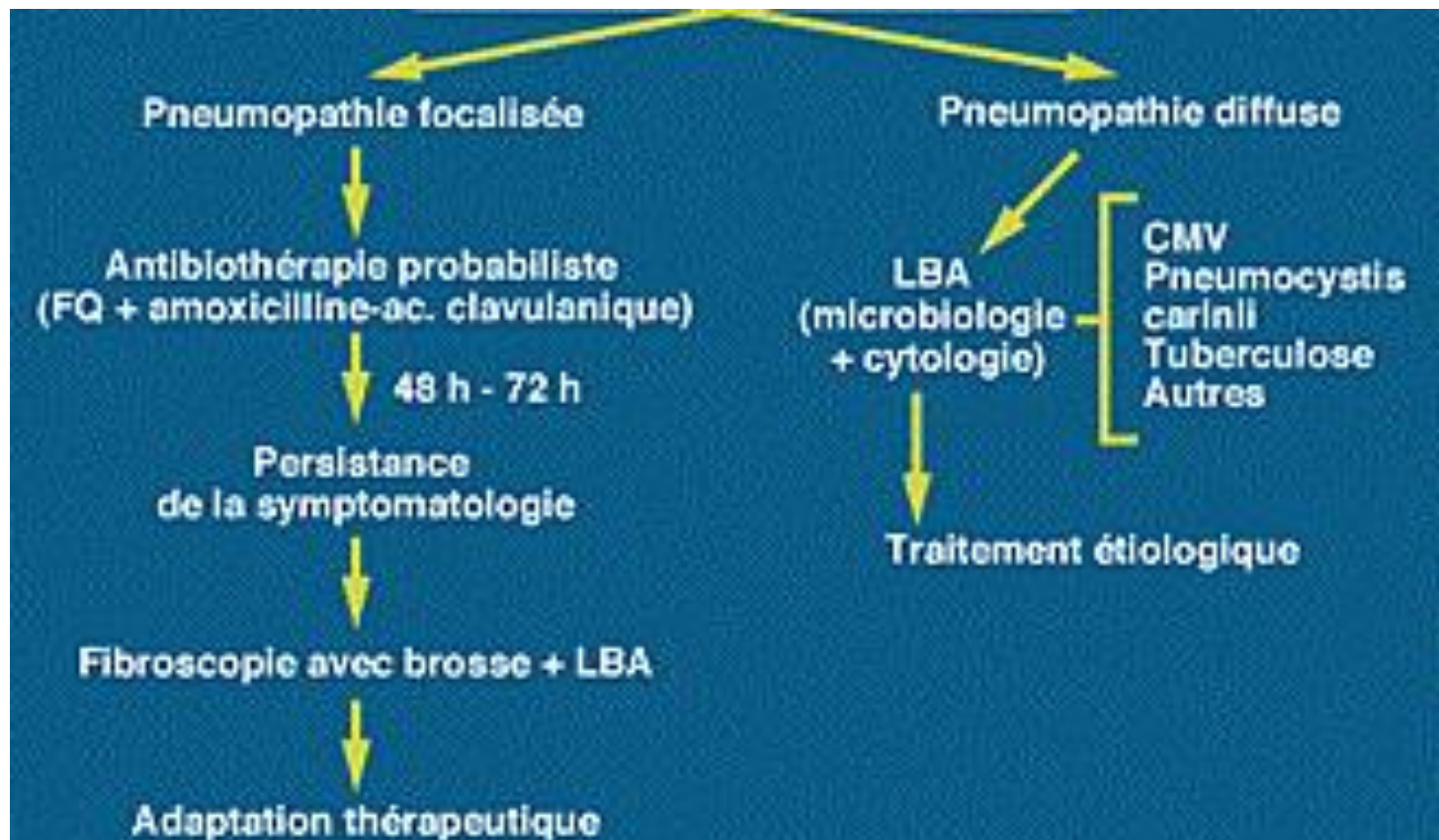
gazométrie ou satO₂

hémocultures

NFS CRP/PCT, PCR CMV

PCR multiplex pathogènes pulmonaires voies aériennes (sarscov2++)

serum de base pour éventuelles serologies



Diagnostic microbiologique des pneumopathies de l'immunodéprimé

-PCR multiplex par écouvillon nasal la plus employée

(COVID, mycoplasme, VRS, grippe, rhinovirus, metapneumovirus, coronavirus...)

-crachats technique non agressive. Mais le nombre de faux positifs en limite son intérêt pour le diagnostic des infections bactériennes.

En revanche, la présence d'une mycobactérie, d'une légionelle, d'un *Pneumocystis carinii*, d'une blastomycose ou d'une coccidioïdomycose signe la présence d'une infection à ce micro-organisme.

-LBA est l'examen de choix mais invasif surtout si atteinte sévère de l'état général

ex directe et culture à envoyer en bactériologie virologie parasitologie et mycologie avec les demandes précisant l'immunodépression

-les hémocultures doivent être pratiquées comme PCR CMV,

selon le contexte les Ag (*Aspergillus*, pneumocystose, légionelle, pneumocoques).

Fièvre + signes pulmonaires

L'incidence des pneumonies

transplantations médullaires 30 à 60 %, en diminution depuis l'utilisation des facteurs de croissance

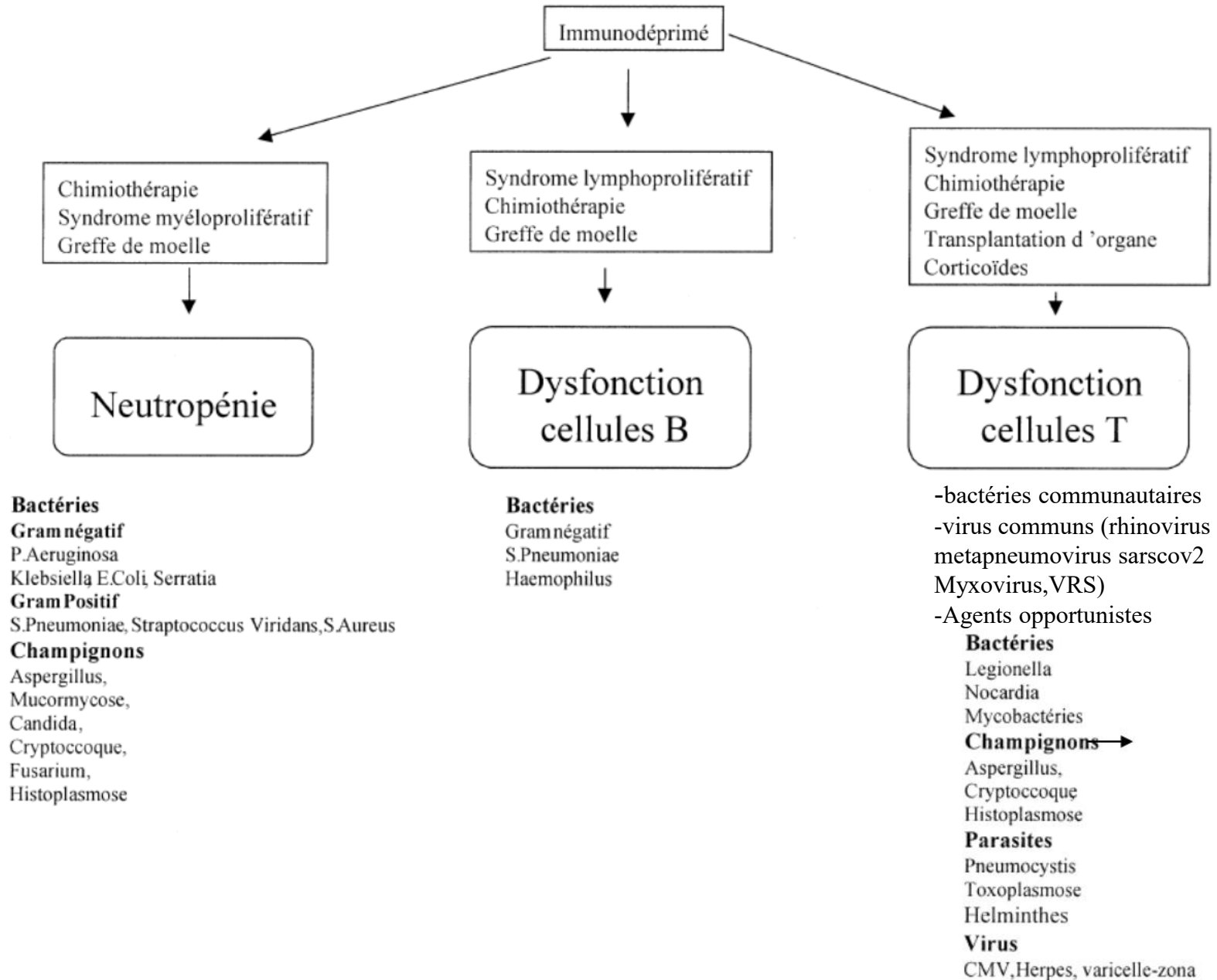
transplantation hépatique 15 %

transplantation cardiaque, 14 à 38 %

transplantation pulmonaire 50 %

transplantation rénale = 10 %.

Schématiquement Pneumopathie selon l'immunosuppression



Orientation selon le début clinique schématique!!

un début suraigu infection bactérienne,
pneumocoque+++.

début aigu = **bactérienne (mycoplasme),
Pneumocystis** parfois ou herpétique rare.

Un début subaigu = **CMV ou Pneumocystis** .

une évolution torpide, sur plusieurs semaines, =
**mycobactérie, Pneumocystis, nocardia,
aspergillose, cryptocoque, actynomyces.**

Rechercher des signes extraréspiratoires
méningite ou signe neuro rétinite hépatite
encéphalite

Selon les opacités radiologiques

infiltrat lobaire : pneumocoque, Hemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, plus rarement une légionellose, ou une mycobactériose, actinomyces.

infiltrats diffus : Virale ou une pneumocystose
voir Mycoplasma legionnelle

nodules : aspergillose, cryptocoque, nocardiose, abcès bactériens

Il y a un grand intérêt à pratiquer un scanner thoracique en cas de signes respiratoires chez le patient fébrile **même en l'absence d'image sur le cliché standard**, mise en évidence d'opacités avant leur apparition sur le cliché du thorax standard, en particulier dans l'aspergillose+++

Micronodules centrolobulaires

+/- branchés « en arbre à bourgeons »

Virus

Pyogènes (HI, Staph, Pyo, entéroB.)

Champignons

Mycobactéries

Pseudo-verre dépoli

Aspect « en mosaïque » (trapping)

Bronchiectasies => Bronchiolite oblitérante

Foy

Verre dépoli

Pneumocystose, Virus,

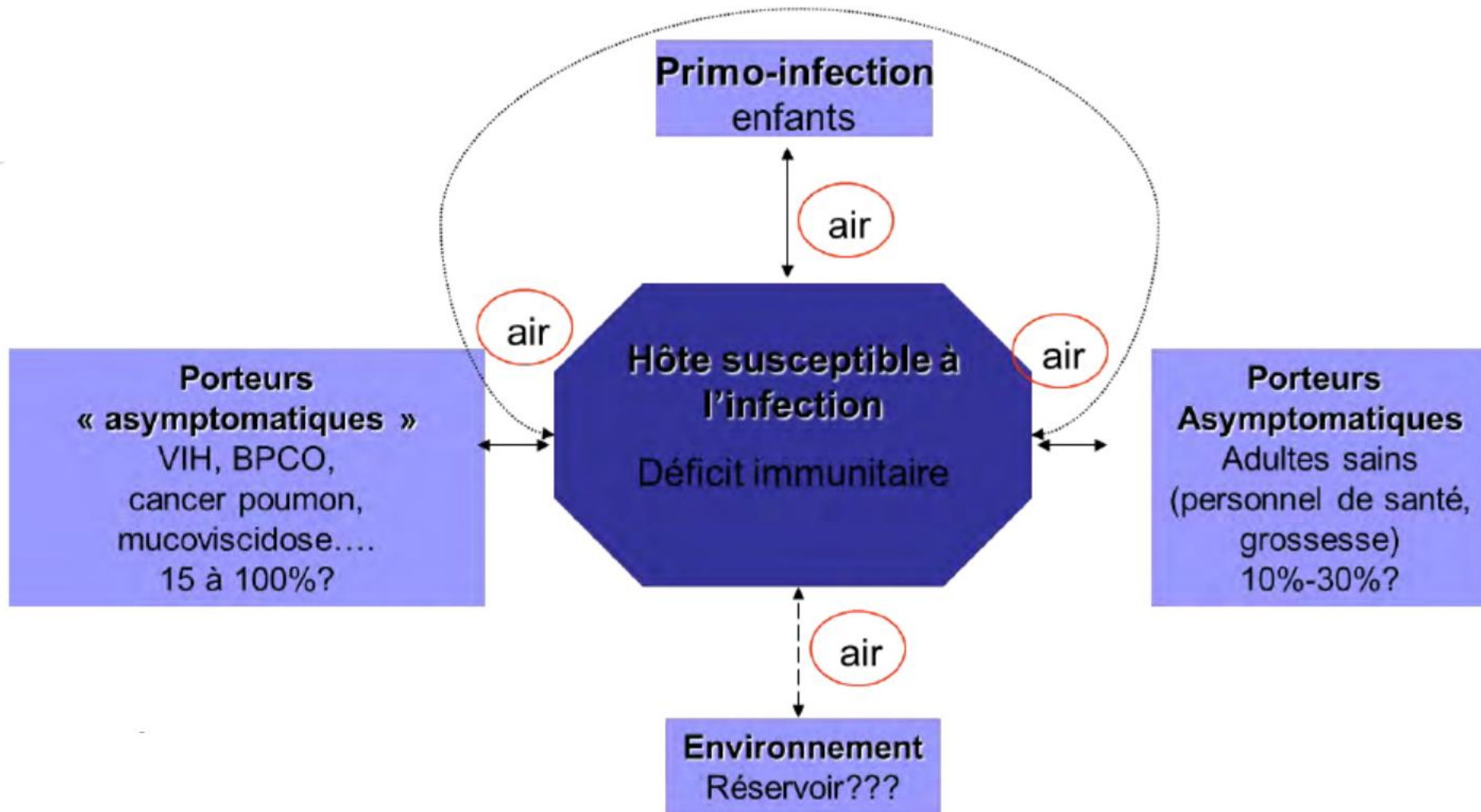
Hémorragie intra-alvéolaire Œdème pulmonaire,

Hypersensibilité (médicaments) Fibrose (bléomycine)

Pneumocystis jirovecii en greffe rénale+++

- P.jirovecii spécifiquement humain et appartient au règne des champignons
 - **Transmission par voie aérienne**: dans l'air et aussi de patients atteints eux-mêmes ou de porteurs sains
 - Épidémiologie : incidence=10 % des patients **sans** prophylaxie (**prophylaxie est extrêmement efficace donc systématique** par Bactrim le + souvent pendant plusieurs mois après la greffe +++)
 - Plus fréquent dans les premiers mois si pas de prophylaxie (IS maximum) mais **peut survenir même très tardivement après la greffe+++ ce d'autant que la prévention a été arrêtée. On juge l'arrêt selon le nombre LT CD4 circulants (>300/mm³)**
 - Facteurs de risque : Traitement d'induction par SAL, rejet **et boli de solumedrol**, grand âge, infection CMV, neutropénies et **CD4 bas**, contact avec patient atteint
 - clinique :
 - **toux sèche**, fièvre, dyspnée **disproportionnée** par rapport aux autres signes physiques et radiologiques
 - La radio peut même apparaître subnormale+++
 - **Typiquement Pneumopathie interstitielle hypoxémiante**, mais **toutes les formes de pneumopathies sont possibles** (segmentaires, nécrosantes etc...)
 - Formes rares viscérales (diagnostic difficile parfois car pas toujours de pneumopathie si le patient a reçu une prévention par aérosol)
 - Dyspnée **disproportionnés** par rapport à l'imagerie
- Diagnostic: **lavage alvéolaire** examen direct et/ou IF ou **PCR+++ prélèvements voie aeriene non invasifs (crachats etc...)**. dosage **b-D-Glucane sanguin** non spécifique mais la positivité permet d'affirmer une infection mycosique et **forte valeur prédictive négative**)
- Rationnel de la prophylaxie: **Infection potentiellement fatale** et **prophylaxie primaire efficace et bien tolérée (Bactrim faible ++++ ou aerosol pentacarinat ou parfois atovaquone).**

Pneumocystose (PC)



Beck et al. *Eukaryotic Cell* 2009

présentation typique de la pneumocystose

Fièvre souvent modérée voire absente

Toux (sèche le plus souvent)

dyspnée et hypoxie plus marquée que ne le
laisse penser l'examen physique (pauvre
souvent) et radiologique (minime
syndrome interstitiel)+++ interet du
scanner



Traitement pneumocystose

- Prophylaxie primaire +++ Triméthoprim (80 mg) sulfaméthoxazole (400 mg) 1cp/j adapté fonction rénale.
 - Si intolérance : pentamidine aerosol+++ ou parfois ATOVAQUONE.
 - Pas de données sur la durée et la dose d'une prophylaxie optimale
 - En général 6 mois minimum post greffe
- Traitement curatif
 - Triméthoprim + sulfaméthoxazole fortes doses 3 semaines +/- corticoïdes si hypoxie sévère relayé par prévention secondaire nombreux mois (bactrim forte dose souvent mal toléré)
 - ATOVAQUONE (Wellvone)
- Prophylaxie secondaire imperative à vie +++ (du moins tant que dure l'IS+++)

Une etude de 1980 sur 54 greffés
fièvre + infiltrat pulmonaire RP

15 sur 54 causes non infectieuses

EP 9 OAP 6

Traitement préventif +++

pour CMV si D+R- valgancyclovir 3-6 mois

Pneumocystose Bactrim ou aerosol pentacarinat 6 mois au moins

vaccination

Tuberculose et transplantation rénale

- Incidence : 1 % USA; 0,6 à 4% en EUROPE
 - – 20 à 74 fois plus fréquente après transplantation que dans la population générale
- Conséquences : Morbidité importante, Mortalité (6 % à 1an)
- Screening efficace par IFNg test traiter si le test+ pour les patients jamais traités avant (tuberculose latente)
- **Localisation extrapulmonaire ou disséminée= 30% (fréquents)**
- Clinique parfois torpide apyrétique ou fébricules surtout au début +
 - Transmission par le greffon reconnue (JASN : B)
 - Patients receveurs à risque : test IFNg et radio pulmonaire
 - Patients à haut risque : isoniazide 6 mois (JASN : C) ou rifamycine et pyrazinamide 2 mois.
 - **Traitement curatif standard efficace (risque de rejet en l'absence d'ajustement posologique)**

Profil de sensibilité habituellement normal mais **dépendant du niveau d'endémie**

Mycoses et levure

Candidose : la + fqte

(Pb des TTT)

Les infections fongiques

1- Candida

Candida species are the most common cause of invasive fungal infection in SOTRs after transplant surgery, and typically manifests as bloodstream and/or intra-abdominal infection.

Risk factors

acute renal failure, primary graft failure, CMV infection, reoperation, Candida colonization, choledochojejunostomy in liver transplant, and enteric drainage in pancreas recipients.

The standard for diagnosis of invasive candidiasis is **culture**, although current blood culture techniques are only ~70% sensitive.

Risque d'anévrisme mycotique

Candidoses après transplantation d'organes. Prophylaxie

- *Rein en cas de contamination du liquide de conservation*

Fluconazole

- *Foie*

Fungizone oral, nycostatine

Fluconazole

Amphotericine B à doses faibles

Liposome amphotéricine B en évaluation

- *Cœur*

Fungizone oral x 1 mois

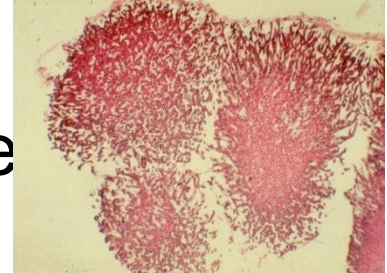
Fluconazole 100 mg /j x 1 mois

Aérosol d'amphotéricine B (greffe pulmonaire)

Aspergillose en transplantation pulmonaire++

- *Avant transplantation*

Traiter le patient sur liste (mucoviscidose)
Itraconazole (taux résiduel efficace)



- *Après transplantation*

- Suivi sur Ag Aspergillaire, crachat, LBA
- Prévenir l'infection invasive
- 2 attitudes :
 - Amphotericine B IV x 1mois jusqu 'à 5mg/kg/j (forme liposomiale)
 - Ou poursuivre Itraconazole
 - Pas de réduction de l'IS
- Information du patient sur les risques à la sortie

Incidence et mortalité de l'aspergillose après transplantation

Type de Transplantation	Incidence (% pts)	Incidence (% pts)	Mortalité (% pts)
	Asp. invasive	Asp. colonisation	Asp. invasive
Moelle	6,4	2,2	92
Poumon	8,4	10,4	74
Foie	1,7	0,5	87
Coeur	6,2	-	78
Rein	0,7	1,7	75
Pancréas	1,3	-	100

Aspergillose cérébrale chez un transplanté rénal



cryptococose

atteinte méningée+++ PL+++

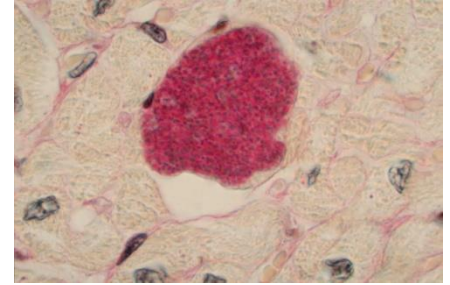
Ou

disséminée d'emblée (fungémie, pneumopathie, cutanée)

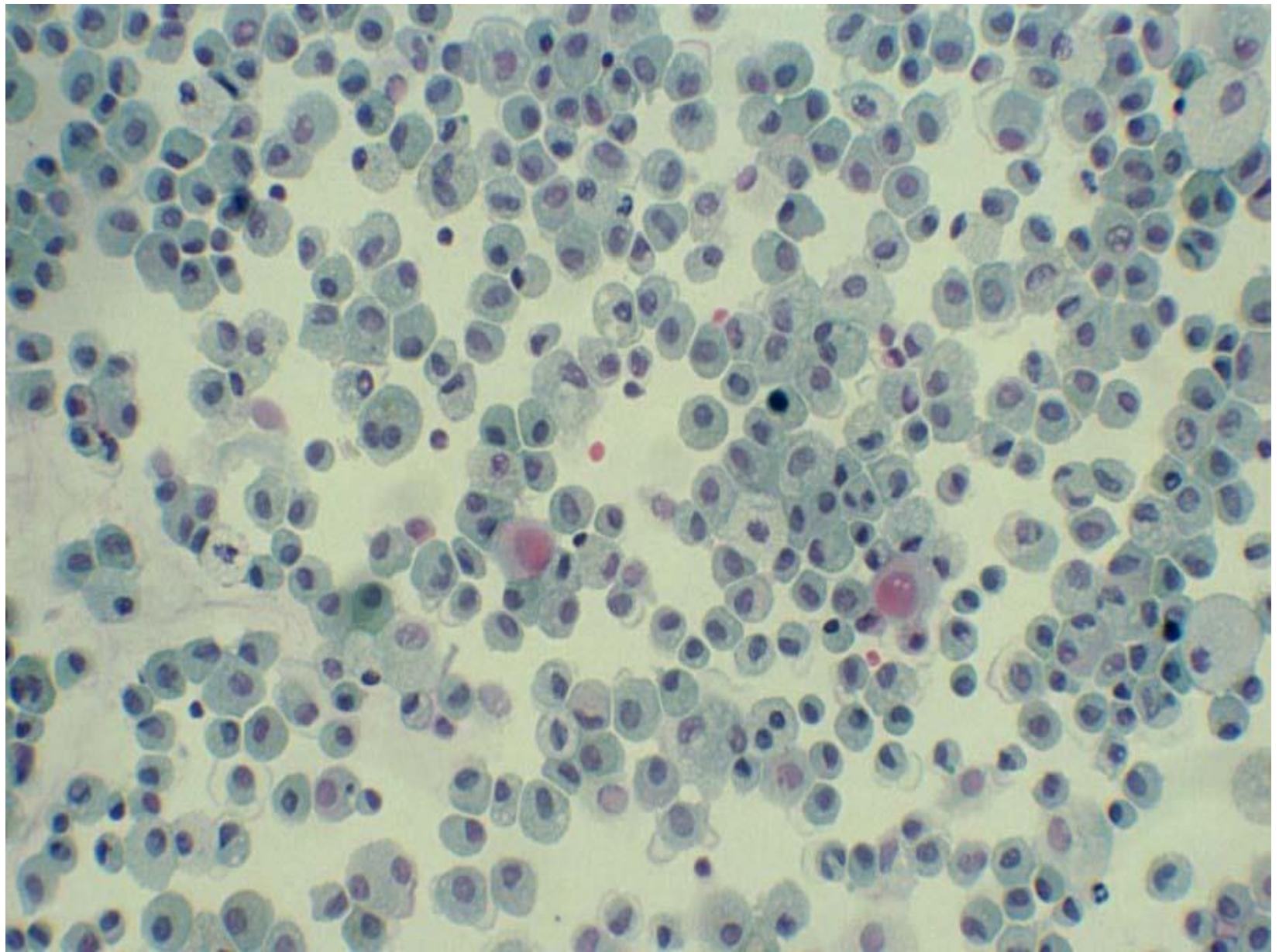
Ag Beta-D-glucane dans le sang **négatif**

Dosage Ag cryptococcique sanguin aide au diagnostic

Toxoplasmose et greffe d'organe



- *Transmission par organe transplanté décrite fréquemment pour toxoplasma gondii*
- ***Vu surtout Chez le transplanté cardiaque+++ un peu en rein***
Risque maximum = D+R- mais réactivation possible chez R+
Disséminée fièvre isolée (les plus graves) ou localisée ***Risque de toxo cérébrale+++ pneumopathie myocardite rétinite fébriles***
Traitement préventif à débiter à J1 en greffe coeur D+R-
- la recherche de l'ADN du toxoplasme dans tissus et sang
- ***Prévention : Triméthoprime (80 mg) sulfaméthoxazole (400 mg) : 2cp x 2 à 3/semaine***
- ***Prévention double effet avec infection pneumocystis carinii***
- ***Attention la pentamidine aerosol ne previent pas la toxo***



Les polyomavirus (virus BK, virus JC)

Non fébrile

Un réel problème en transplantation rénale +++

Diagnostic clinique

dysfonctionnement subaigu et chronique du greffon rénal+++ ;
absence de fièvre

Diagnostic biologique PCR plasmatique ++++ 5% +/-
Immunohistochimie (tissu rénal)

Soit réactivation virus endogène ou infection du donneur

Traitement = *Prévention de la néphropathie ++ par*
Diminution de l'immunosuppression +++++

Cidofovir? exceptionnellement

Virus influenza et transplantation rénale

Incidence : *Inconnue (aussi élevée que dans la population générale)*

Conséquences : *Potentiellement grave chez l'immunodéprimé*

Morbidité élevée

Rationnel : *Bonne réponse à la vaccination, pas d'effet sur le greffon*

Recommandations :

Vaccination annuelle (octobre à novembre) (JASN:A)

Idem pour les transplantateurs (JASN : A)

Prophylaxie (amantadine) chez les greffés non vaccinés en période d'activité influenza (JASN : B)

Vaccins après greffe organe

Jamais de vaccins vivants++ (varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, BCG, polyo buvable, fièvre jaune...)

Faire vaccin pneumocoque, hépatite B, grippe, COVID

Fièvre + diarrhée

PTLD+++ (TDM+Colono)

CMV PCR sang +colono si négative

Clostridium difficile antigène

Coproculture (bacteri viro parasito)

Cryptosporidiose microsporidiose

Norovirus

Giardiase

Yersinia

Fièvre + peau

Cellulite pyogènes

Nocardia

Candida

...

exemples de déficit et prédispose à certaines infections

ficits	Maladie ou médication qui a provoqué le déficit	Infections correspondantes
Neutropénie	Leucémie, <u>traitement cyto-</u> toxique, envahissement métas- tatique de la moelle osseuse, etc.	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneu-</i> <i>moniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Sta-</i> <i>phylococcus aureus</i> , autres bacilles Gram négatif et cocci Gram positif, aspergillus, candida
Chimiotaxie déficiente	Diabète, alcoolisme, maladie de Hodgkin, syndrome de Job, corticostéroïdes	Infections bactériennes fréquentes
Pouvoir bactéricide des neutrophiles diminué	Maladie granulomateuse chro- nique familiale, déficience en myéloperoxydase	Infections pyogènes avec des bacté- ries catalase positives (ex.: <i>S. aureus</i>)
Déficit des lymphocytes de type B	Agammaglobulinémie congéni- tale, <u>syndrome néphrotique</u> , brûlures, entéropathie avec perte de protéines, <u>myélome</u> , <u>leucémie lymphoïde</u>	Infections pyogènes plus particuliè- rement à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria</i> <i>meningitidis</i>
Déficit des lymphocytes de type T	Aplasie thymique congénitale, immunodéficience combinée, agammaglobulinémie de type suisse (comporte aussi un dé- ficit des lymphocytes B), lu- pus érythémateux disséminé, sarcoïdose, maladie de Hodgkin, chimiothérapie, sé- rum antilymphocytaire, infection virale, SIDA, <u>immunosuppresseurs</u>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i> , salmonella, brucella, cytomégalovirus, <i>Herpès simplex</i> , varicelle-zona, autres infections virales, cryptocoque, candida, mucor, <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Toxoplasma</i> <i>gondii</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Isospo-</i> <i>ra belli</i>
Déficit du complément	Déficit congénitaux du com- plément	Infections bactériennes récidivantes (par ex. <i>Neisseria meningitidis</i>)

fin