



# Infections graves après transplantation rénale

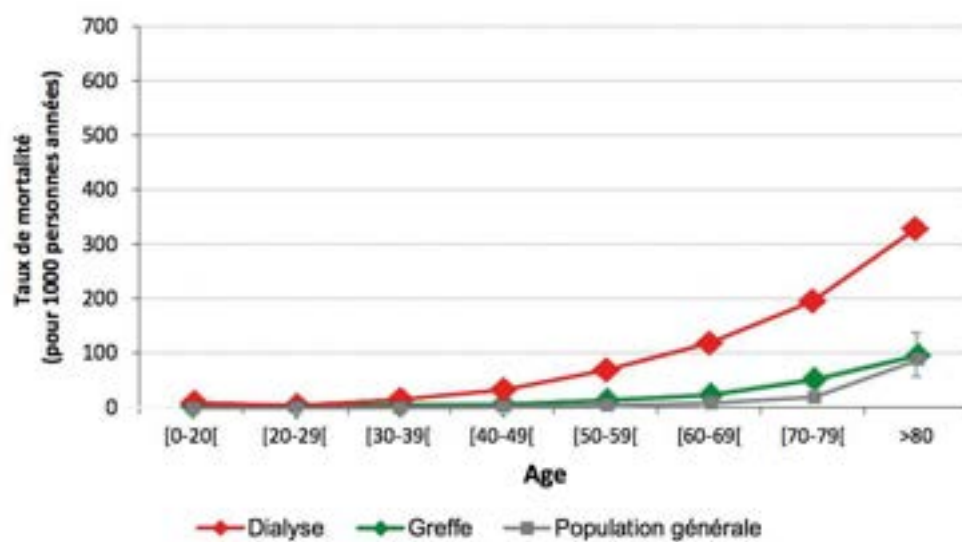
Emmanuel Canet

Médecine Intensive Réanimation

Nantes



## Greffe rénale: les résultats



Rapport REIN 2016



## Transplantation rénale et réanimation

### The Critically Ill Kidney Transplant Recipient

#### A Narrative Review

Emmanuel Canet, MD; Lara Zafrani, MD, PhD; and Élie Azoulay, MD, PhD

Chest. 2016 Jun;149(6):1546-55. doi: 10.1016/j.chest.2016.01.002.

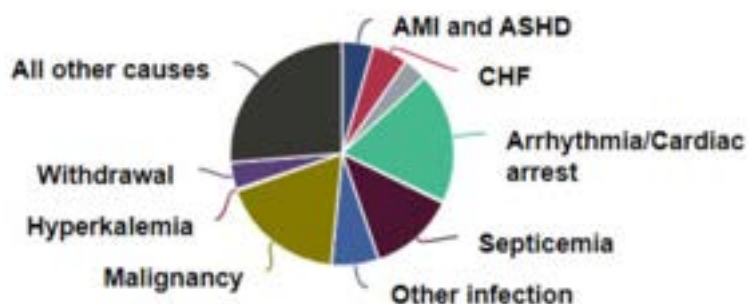
**TABLE 1** | Studies Reporting on ICU Admission After Kidney Transplantation

Study/Year	Country	Kidney Transplantations Over the Study Period, No.	Recipients Admitted to ICU, No. (%)	Hospital Mortality, No. (%)
de Carvalho et al <sup>17</sup> /2014	Brazil	NR	190 (NR)	73 (38.4)
Bige et al <sup>18</sup> /2014	France	2,650	220 (8.3)	17/83 (20.4)
Ting et al <sup>19</sup> /2013	United Kingdom	70	14 (20)	0 (0)
Mouloudi et al <sup>11</sup> /2012	Greece	1,335	61 (4.1)	26 (42.6)
Anukumar et al <sup>12</sup> /2012	Kingdom	576	47 (8.1)	24 (51)
Zrim et al <sup>20</sup> /2012	Australia	508	39 (7.7)	NR
Canet et al <sup>11</sup> /2011	France	6,819	452 (6.6)	45/200 (22.5)
Klouche et al <sup>21</sup> /2009	France	1,015	57 (5.6)	23 (40.3)
Candan et al <sup>22</sup> /2006	Turkey	1,130	34 (3)	20 (58.8)
Kirilov et al <sup>17</sup> /2003	Israel	871	27 (3.1)	10 (36.8)
Kogan et al <sup>18</sup> /1999	Israel	1,349	19 (1.4)	2 (10.5)
Sadaghdar et al <sup>19</sup> /1995	United States	178	71 (39.9)	8 (11.3)
<b>Total</b>		<b>16,501</b>	<b>1,041 (6.3)</b>	<b>248 (30.9)</b>



## Causes de décès chez les transplantés

### US Renal Data System 2021 Annual Data Report



(missing data and unknown causes excluded)

Data source: USRDS ESRD database. Kidney transplant recipients who died in 2018.

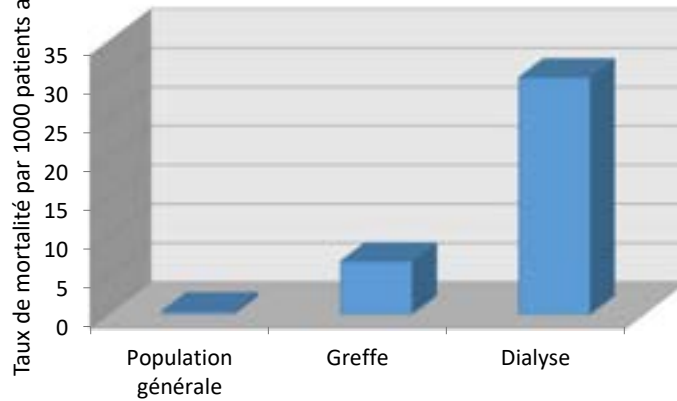


Johansen, Am J Kidney Dis 2022

## Sites infectieux et pathogènes identifiés

Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry

### Décès de cause infectieuse



### ➤ Données de registre européen

- Bactériémies 3,2 décès/1000 pts-an
- Pneumonies 1,6 décès/1000 pts-an
- Autres infections 0,9 décès/1000 pts-an

- Infections bactériennes 85,3%
- Infections virales 8,9%
- Autres infections 5,9%

Vogelzang, Nephrol Dial Transplant 2005

## Age et risque infectieux

Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients

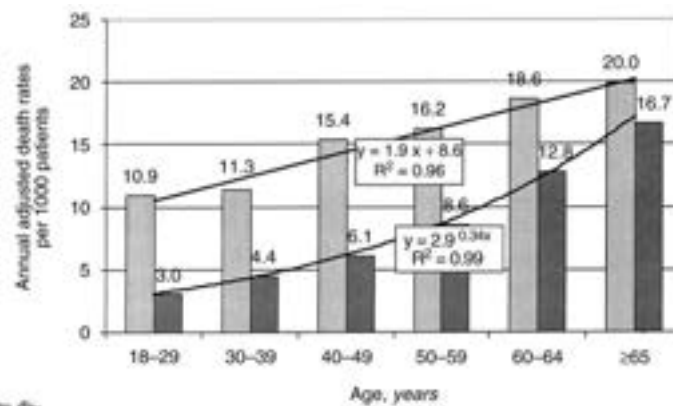


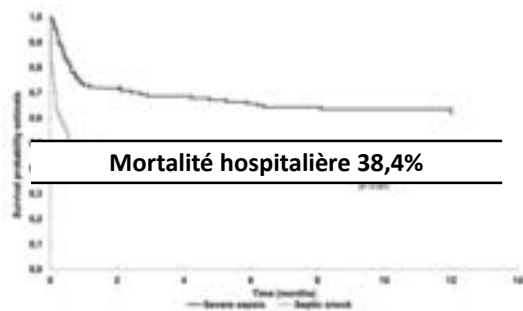
Fig. 3. Mortality secondary to infectious disease in wait-listed (□) and transplant patients (■). Annual adjusted death rates are per 1000 patients.

Meier-Kriesche, Kidney Int 2001

## Pronostic des pneumonies bactériennes



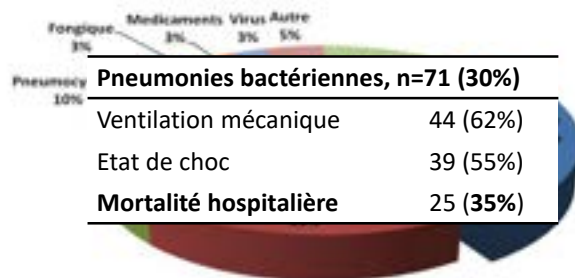
Mortality Predictors in Renal Transplant Recipients with Severe Sepsis and Septic Shock



de Carvalho, PLoS One 2014



Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study



**Pneumonies bactériennes, n=71 (30%)**

Ventilation mécanique 44 (62%)

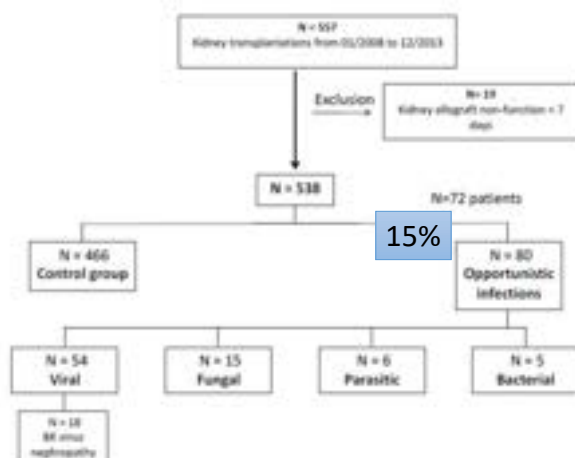
Etat de choc 39 (55%)

**Mortalité hospitalière 25 (35%)**

Canet, Crit Care 2011

## Infections opportunistes

Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes of Opportunistic Infections after Kidney Allograft Transplantation in the Era of Modern Immunosuppression: A Monocentric Cohort Study



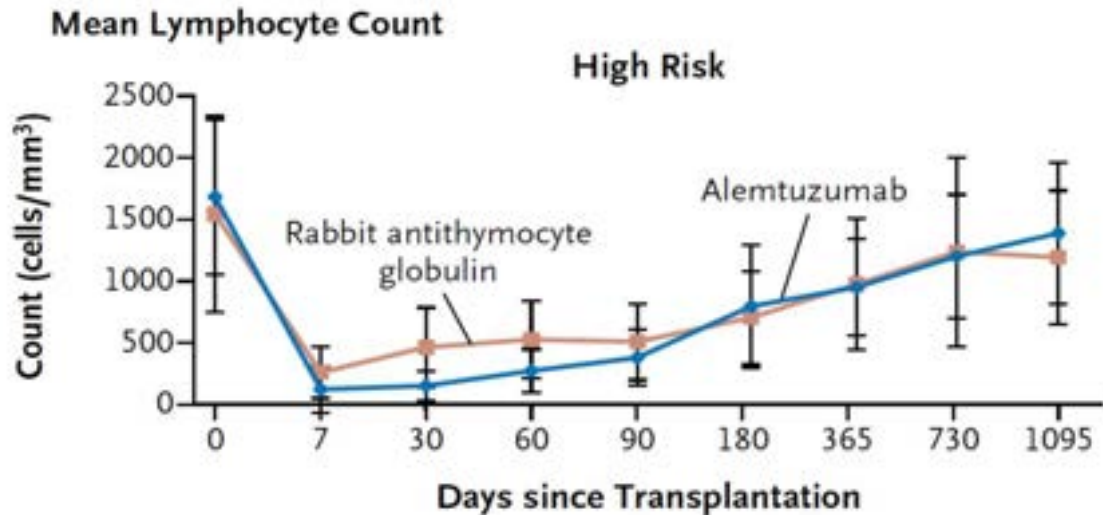
### ➤ Virus (68%)

- Zona (n=21)
- Néphropathie BKV (n=18)
- Sarcome de Kaposi (n=6)
- Maladie à CMV (n=3)
- Gastroentérite à Norovirus (n=3)
- LEMP à virus JC (n=1)
- Rétinite VZV (n=1)
- Œsophagite HSV1 (n=1)

### ➤ Délai 12,6 (6-31,2) mois post-Tx

Attias, J Clin Med 2019

## Lymphopénie induite par les traitements



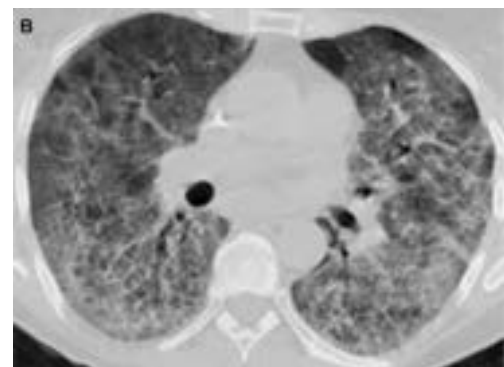
Hanaway, New Engl J Med 2011

## Virus respiratoires

- Virus communautaires
  - SARS Cov-2
  - Influenza
  - Parainfluenza
  - Virus Respiratoire Syncytial

Pneumonie, bronchiolite, mortalité 0-20%

- Autres virus
  - 2008 : PCR multiplex
  - Metapneumovirus,*
  - Bocavirus, Coronavirus, Rhinovirus, Polyomavirus*



Pneumonie à VRS

Kotloff, Am J Respir Crit Care Med 2009  
Renaud, Curr Opin Infect Dis 2011

## Virus respiratoires

Virus	Saison	Traitement(s)
Influenza	Novembre-Avril	Oseltamivir Zanamivir
VRS	Novembre-Avril	Ribavirine inhalée Ribavirine orale Immunoglobulines
Adenovirus	Toute l'année	Cidofovir Brincidofovir
Rhinovirus	Automne	
Parainfluenzae	Toute l'année	

Hawkinson, Semin Nephrol 2016

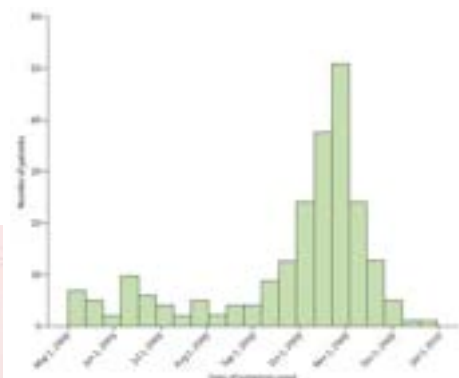
## Grippe H1N1 et greffe d'organe solide

Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study

### ➤ USA (n=21), Canada (n=4), Pays-Bas (n=1)

- 242 patients (adultes+pédiatrie)
- Réanimation (adultes) n=27 (17,5%)
- VM n=18, décès n=10

	Not admitted to the ICU	Admitted to the ICU	p value*
Early antiviral therapy (within 48 h)	83/180 (46%)	7/35 (20%)	0.007
Delayed antiviral therapy (after 48 h)	97/180 (54%)	28/35 (80%)	0.007
Diabetes mellitus	56/199 (28%)	19/37 (52%)	0.01
Antilymphocyte globulin use in the previous 6 months	12/200 (6%)	6/37 (16%)	0.043
Abnormal chest imaging at presentation	46/193 (24%)	27/37 (73%)	<0.001
Lymphopenia at time of presentation	94/162 (58%)	22/28 (79%)	0.064



Kumar, Lancet Infect Dis 2010

## Grippe de l'immunodéprimé

### Expérience Nantaise

#### Méthodologie:

- Cohorte rétrospective réanimation
- Période 2016-2020
- Grippe admise en réanimation

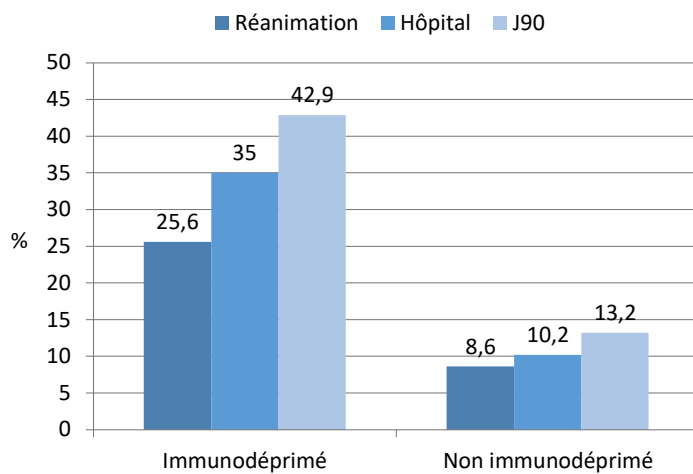
#### Résultats:

- 137 patients
- 31,4% immunodéprimés (SOT 14%)
- Symptômes respiratoires et PCR positive

	ID (n=43)	Non ID (n=94)
Age	64,77 (+/- 3,41)	58 (+/- 3,65)
Score de Charlson	5,77 (+/- 0,71)	3,11 (+/- 0,47)
IGS2	42,05 (+/-4,90)	36,77 (+/- 3,57)
Vaccination	8 (23,53%)	20 (24,10%)
Délai 1ers symptômes	6,02 j (+/- 1,5)	5,02 j (+/- 0,87)
FR	27,05 (+/- 2,21)	26,15 (+/- 1,37)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	186,40 (+/- 33,49)	192,57 (+/- 19,29)

Raymond, Medicine (Baltimore), 2022

## Mortalité de la grippe ID versus non ID



### Analyse multivariée

#### Mortalité à J90 (aOR, 95%CI, p)

Age	1,05 (1-1,01)	p=0,02
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	0,99 (0,98-0,99)	p=0,01
Immunodep.	<b>4,58 (1,65-12,8)</b>	<b>p&lt;0,01</b>

Raymond, Medicine (Baltimore), 2022

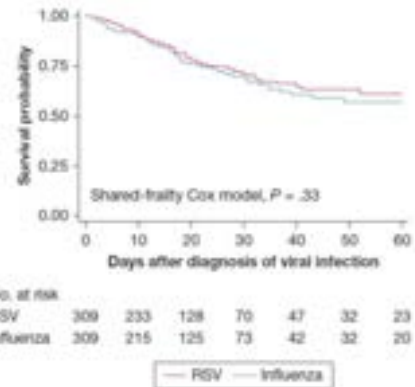
## Infections graves à VRS

Characteristics and Outcomes of Patients in the ICU With Respiratory Syncytial Virus Compared With Those With Influenza Infection  
A Multicenter Matched Cohort Study

	VRS (n=309)	Influenza(n=309)
Age	64,2 (+/- 15,0)	65,3 (+/- 15,6)
Immunodépression	108 (35%)	81 (26,2%)
IGS2	42 (+/-16)	40 (+/- 18)
SDRA en réanimation	63 (20,4%)	88 (28,5%)

Analyse multivariée mortalité intra-hospitalière (aOR, 95%CI, p)

<b>Age</b>	<b>1,05 (1,02-1,07)</b>	<b>p&lt;0,001</b>
VRS (vs Influenza)	0,80 (0,49-1,30)	p=0,37
Immunodépression	2,10 (0,99-4,44)	p=0,06



Coussement, Chest, 2022

## Covid-19: expérience française

### COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: Disease Incidence and Clinical Outcomes

#### ➤ Etude bi centrique française

- Suivi longitudinal de 1216 patients (03/01/2020-30/04/2020)
- 66 (5%) Covid19 dont 16 (24%) décédés
- Mortalité des patients 15 patients intubés : **73%** (n=11)

#### ➤ FDR Covid19 chez les patients greffés (analyse multivariée)

- Ethnie non caucasienne OR 2,17 (1,23-3,78) p=0,007
- BMI≥30 OR 2,19 (1,19-4,05) p=0,01
- Asthme et pathologie pulmonaire chronique OR 3,09 (1,49-6,41) p=0,002
- Diabète OR 3,33 (1,92-5,77) p<0,001

Elias, J Am Soc Nephrol 2020

## Infections fongiques invasives

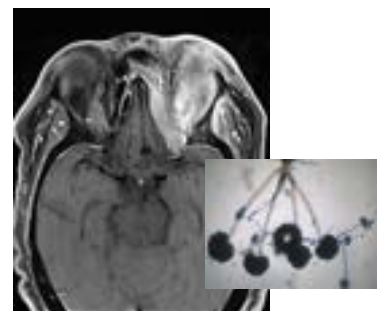
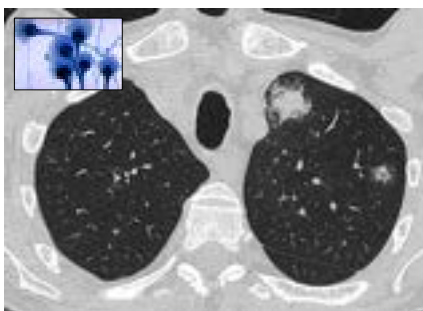


Tableau 3. Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2004-2010 : répartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale / Table 3. Invasive fungal infections in France, 2004-2010: distribution of risk factors and average annual trends of the incidence in the general population

Facteurs de risque	Candidémies		Aspergillose invasives		Mucormycoses		Pneumocystoses		Cryptococcoses	
	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution
Hémopathies malignes (HM)	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	88	
avec transplantation de moelle	278	6,4	890	10,3	40		175		7	
avec neutropénie	721	7,0	1 540	8,0	53	20,7	203		15	
HM seule	713	4,4	1 066	-5,4	50		551	-6,9	66	
VHI-sida	142		94		15		4 047	-15,1	656	-16,4
Greffe d'organes solides	190	7,3	231	12,5	9		108	13,0	29	
Cancers d'organes solides	3 683	1,6	473	6,6	19		227	1,0	35	
Maladies inflammatoires systémiques	178	8,3	140		9		106		30	

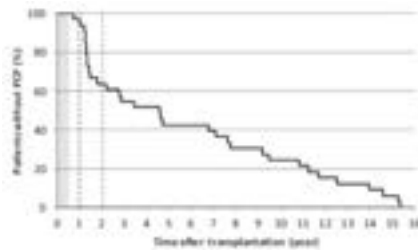
Bitar D, Bull Epidemiol Hebd 2013

## Infections fongiques invasives



## Pneumocystose

### Risk Factors of *Pneumocystis* Pneumonia in Solid Organ Recipients in the Era of the Common Use of Posttransplantation Prophylaxis



33 pneumocystoses (2004-2010)

23 greffés rénaux

5 greffés hépatiques

5 greffés cardiaques

**Table 5.** Multivariate analysis of risk factors for the development of PCP in transplant recipients

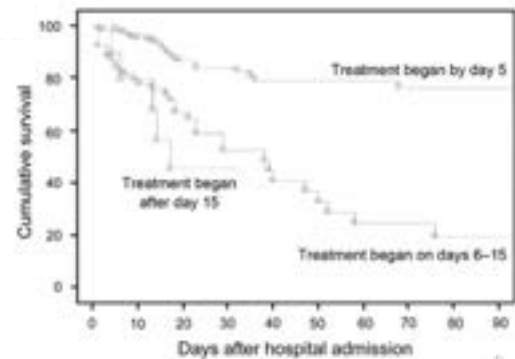
Variable <sup>†</sup>	Adjusted odds ratio	95% confidence interval	p-value
Age $\geq$ 65 years	3.7	1.3-10.4	<b>0.012</b>
CMV infection in the year before D0	5.2	1.8-14.7	<b>0.002</b>
Regimen containing tacrolimus	0.4	0.1-1.1	0.065
Average level of lymphocytes $<$ 750/mm <sup>3</sup> in the 50 days before D0	3.9	1.4-10.7	<b>0.009</b>

Iriart, Am J Transplant 2015

## Pneumocystose du « non-VIH »

### *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients with or without AIDS, France

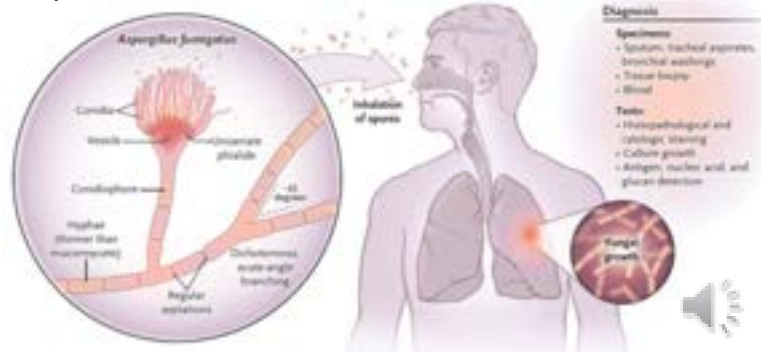
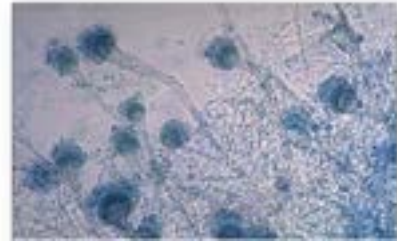
Variable	VIH n=223	Non-VIH n=321
Durée des symptômes (jrs)	21 (7-30)	5 (1-15)
SpO <sub>2</sub> (%)	95 (90-97)	91 (86-96)
Admission réanimation	65 (35%)	134 (50%)
Ventilation invasive	25 (11%)	98 (30,5%)
Mortalité Hospitalière	8 (4%)	75 (27%)



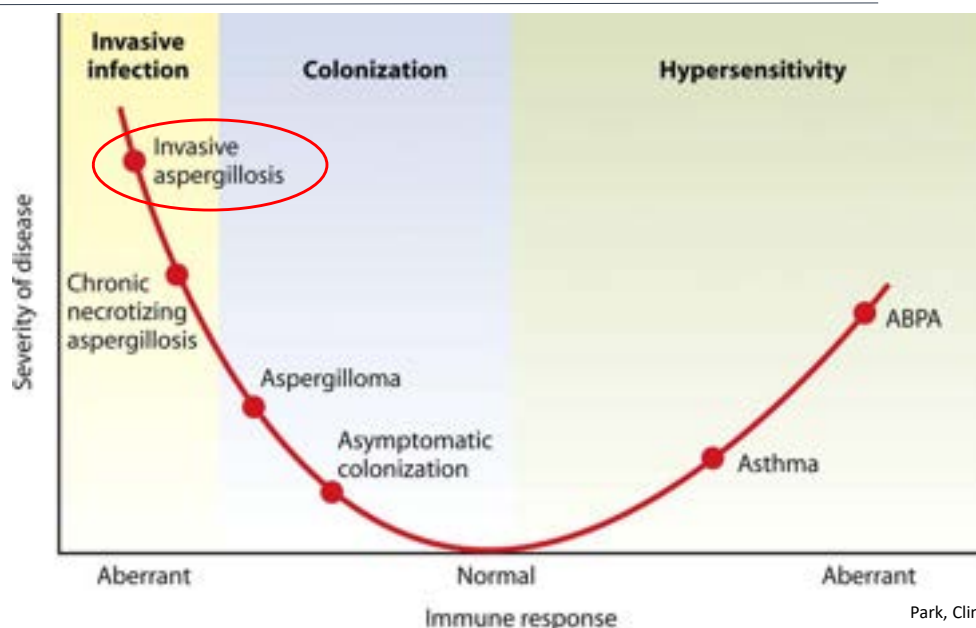
Roux, Emerg Infect Dis 2014

## Aspergillus

- Champignon environnemental ubiquitaire
- Principale infection à filamenteux
- Contamination par inhalation de spores
- Plusieurs espèces pathogènes
  - *A. fumigatus* (>70%)
  - *A. flavus*
  - *A. terreus*
  - *A. niger*



## Les différentes maladies aspergillaires



Park, Clin Microbiol Rev 2009

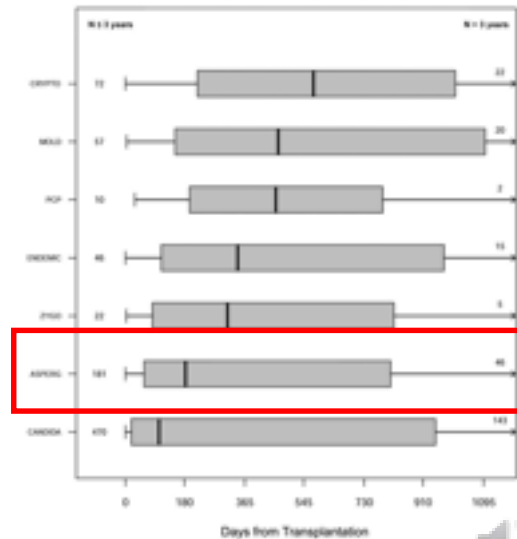
## Facteurs de risque d'aspergillose

### ➤ Incidence

- Poumon 4%-23%
- Cœur 1%-14%
- Foie <1%
- Rein 0,3%-4%

### ➤ Facteurs de risque

- Re-transplantation
- Insuffisance rénale aiguë (dialyse)
- Défaillance hépatique aiguë
- MELD>30
- Infection à CMV (?)
- Colonisation aspergillaire



Pappas, Clin Infect Dis 2010; Husain Clin Transplant 2019

## Présentation clinique aspergillose invasive

### ➤ Manifestations cliniques

- Aspécifique +++, parfois asymptomatique
- *Hémoptysie*
- *Douleur thoracique*

### ➤ Formes cliniques

- Atteinte pulmonaire prédominante
- Formes extra-pulmonaires / disséminées

### ➤ Délai post-transplantation

- 57% dans les 3 mois, 43% > 3 mois
- Formes extra-pulmonaires / disséminées

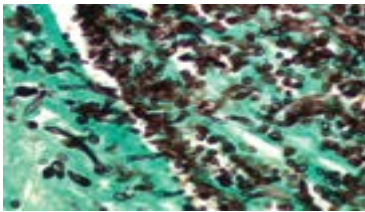
### ➤ Insuffisance respiratoire aiguë rare

Table 3. Distribution of cases of invasive aspergillosis (IA) according to the clinical form, by type of solid-organ transplant.

Type of transplant	No. of patients	No. (%) of patients with IA episode, by clinical form of IA			
		Pulmonary nodular	Pulmonary pneumonia	Disseminated with no CNS involvement	Disseminated with CNS involvement
Liver	80	8 (10)	31 (38.7)	28 (35)	13 (16.2)
Heart	47	16 (34)	14 (29.7)	9 (19.1)	8 (17)
Lung	17	5 (29.4)	7 (41.1)	3 (17.6)	2 (11.7)
Kidney	10	3 (30)	6 (60)	0	1 (10)
Pancreas-kidney	2	0	2 (100)	0	0
Total	156	32 (20.5)	60 (38.5)	40 (25.6)	24 (15.4)

Gavaldà, Clin Infect Dis 2005

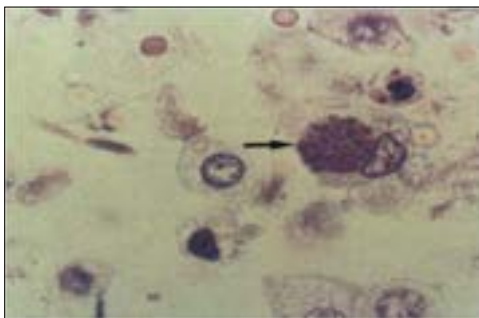
## Anévrysme mycotique



- Contamination du liquide de conservation à *Candida*
- Infection de l'anastomose vasculaire
- Anévrysme ou lâchage de suture
- Risque: rupture de l'artère et choc hémorragique
- Survient le plus souvent entre J10 et J60
- URGENCE CHIRURGICALE+++

Mai, Transplantation  2006


## Toxoplasmose



Autopsie: histologie pulmonaire, trophozoïtes *Toxoplasma gondii*

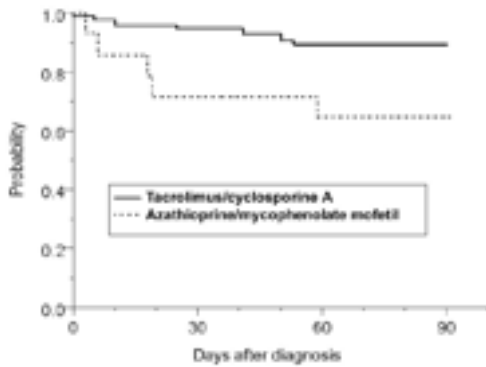
- ◆ Revue de la littérature 1966-1997
- ◆ 31 cas décrits
- ◆ délai médian post-greffe: **dans les 3 mois**
- ◆ Fièvre (**85%**), **pneumonie (64%)**
- ◆ Radiographie: infiltrat interstitiel bilatéral
- ◆ Dosage des CPK +++
- ◆ Mortalité hospitalière: **68%**

Fièvre et signes respiratoires inexplicés, y penser...

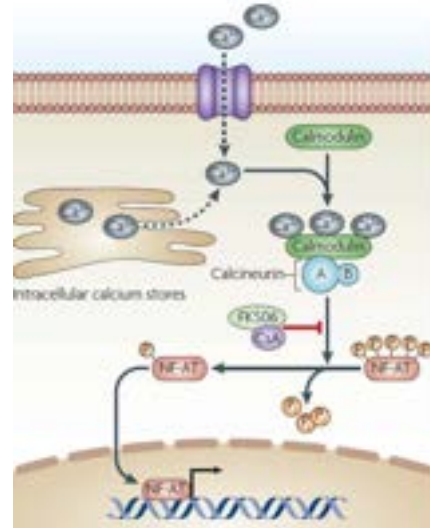
Martina, Transpl Int  2011  
Renoult, Clin Infect Dis 1997

## Infection à cryptocoque en greffe d'organe

*Cryptococcus neoformans* in Organ Transplant Recipients: Impact of Calcineurin-Inhibitor Agents on Mortality

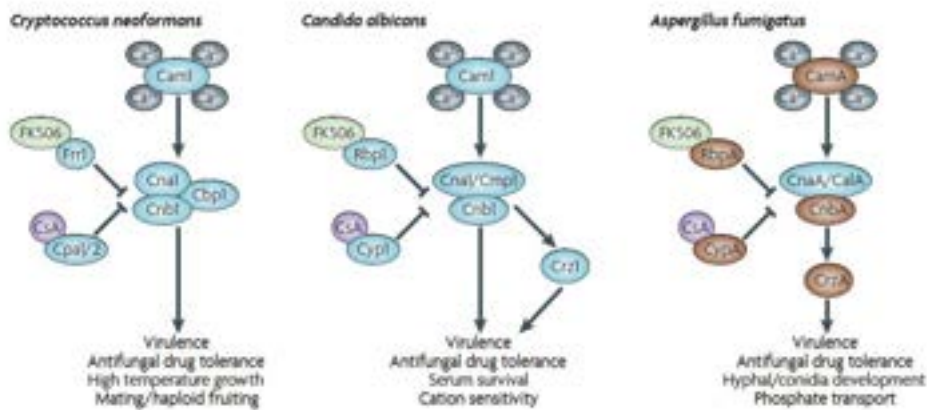


Singh, J Infect Dis, 2007



Steinbach WJ et al. Nat Rev Microbiol 2007

## Activité antifongique des anticalcineurines ?

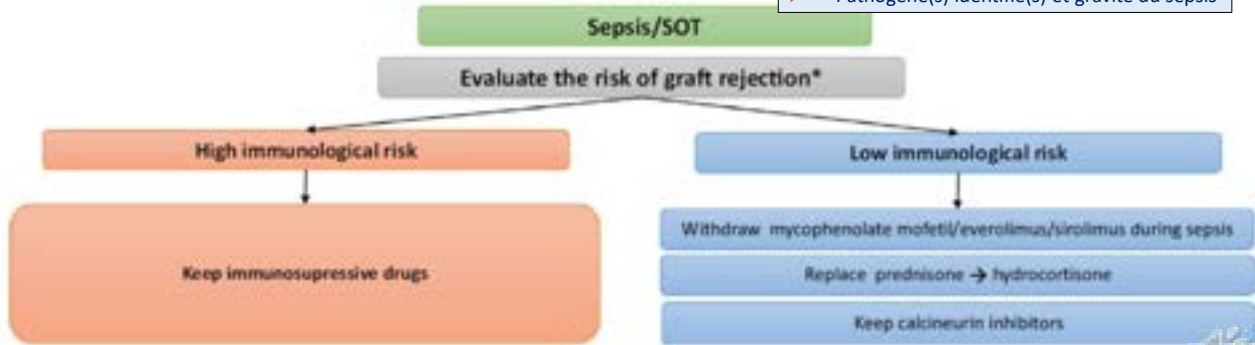


Steinbach WJ et al. Nat Rev Microbiol 2007

## Gestion des immunosuppresseurs



- Motif d'admission en réanimation
- Risque immunologique
- Délai entre transplantation et réanimation
- Fonction de base du greffon
- Pathogène(s) identifié(s) et gravité du sepsis



Timsit, Intensive Care Med 2019

Merci pour votre attention

