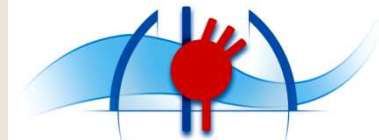


Les complications infectieuses après transplantation pulmonaire

Dr Alain Haloun – Institut du thorax – CHU de Nantes

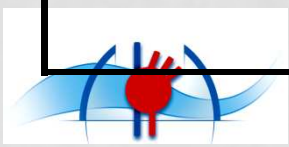
l'institut du thorax



Causes de décès (janv 92 – juin 2012)

Cause de décès	1 à 3 ans N=4315	3 à 5 ans N=2449	Plus 10 ans N=899
Bronchiolite	25,9% 28,6% 92-2003	29% 32,3%	20,9%
défaillance du greffon	18,7% 16%	18% 17,3%	17,4%
Infections	23,5% 27,5% en 2004	19,5% 20,5%	17,2%
Cancer	9,4% 6,7% en 2004	12,4% 9,1%	16%

l'institut du thorax



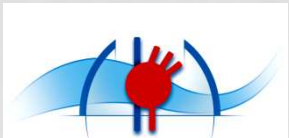
Evoquer le diagnostic d'infection

- Association : synd. Infectieux et inflamm. + synd. Bronchique + signes en foyer pulm cliniques et/ou radio
- Si doute : examen de référence en aigu : **fibro bronchique** \pm TDM thorax



Les questions : terrain (1)

- Degré d'**immunodépression** et ancienneté
- Pathologie antérieures et colonisation bronchique (pyocyanique, aspergillus, scedosporium)
- Sérologie donneur / receveur pour patho. virales (CMV, EBV, Varicelle, toxoplasmose)
- Facteur favorisant : ischémie niveau suture (aspergillus...)



Diagnostic différentiel

- **REJET pulmonaire**
- **Surcharge hydrique** \pm insuffisance cardiaque gauche
- Pathologie tumorale (lymphome) – pneumopathies toxiques

l'infection n'exclut pas les autres diagnostics



Traitements préventifs des infections

- Systématique :
 - **Pneumocystose** (bactrim forte ou pentacarinat)
- Selon statut donneur /receveur et immunosuppression :
 - Toxoplasmose
 - CMV
- Selon contamination pré-op et résultats fibro post op :
 - Aspergillus



Traitement immunosupresseur et infection grave

- Arrêt des **antipurines** (cellcept – imurel)
- Discussion en fonction du contexte de baisse des **corticoïdes**
- On ne touche pas aux valeurs cibles des **anti calcineurines** (prograf – ciclosporine) mais dosages sériques car souvent baisse albumine et surdosage.



OBSERVATION CLINIQUE

Terrain

- Patient de 34 ans
- Transplanté cardiaque il y a 5 ans
- Bonne fonction myocardique
- Sérologies :
 - CMV –
 - EBV, Herpès, Toxo : +
- Traitement immunosuppresseur :
 - Ciclosporine néoral : 325 mg/j
 - Imurel : 100 mg/j
 - Cortancyl : 5 mg/j



Histoire de la maladie

- Début des troubles par un syndrome grippal à la suite de ses 2 filles
- Adressé dans le service car :
 - Fièvre = 39°C + tremblements (ou frissons ?)
 - Asthénie majeure – anorexie
 - Toux sèche modéréeMalgré un traitement de 8 j par clamoxyl 3g/j



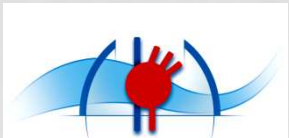
A l'arrivée dans le service

- Cliniquement : Fièvre isolé sans point d'appel
- Pas de dyspnée – auscultation pulm normale
- Biologie :
 - CRP = 80,4 mg/l
 - 4300 leucocytes par ml
 - Créatininémie = 213 μ mol/l
 - Bilan biologique hépatique normal



Radiographie thoracique et ECG

- **Discrètes opacités alvéolaires qui prédominent aux bases**
- **Epanchement pleural de faible abondance**
- **ECG : RAS**



Quelle conduite initiale ?

- Fibroscopie bronchique ?
- Autre(s) examen(s)
- Antibiothérapie initiale



Traitement probabiliste proposé

- Tobramycine (nebcine[®])
- Oxacilline (Bristopen[®])IV
- Ciprofloxacine (Ciflox[®]) PO



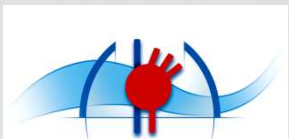
Aggravation lente malgré le traitement probabiliste

- Apparition de douleurs abdominales diffuses + vomissements
- Aggravation des épanchements pleuraux qui restent de faible abondance
- Apparition d'une dyspnée s'aggravant progressivement
=> O₂ 15 litres par minutes pour SaO₂ = 0,94

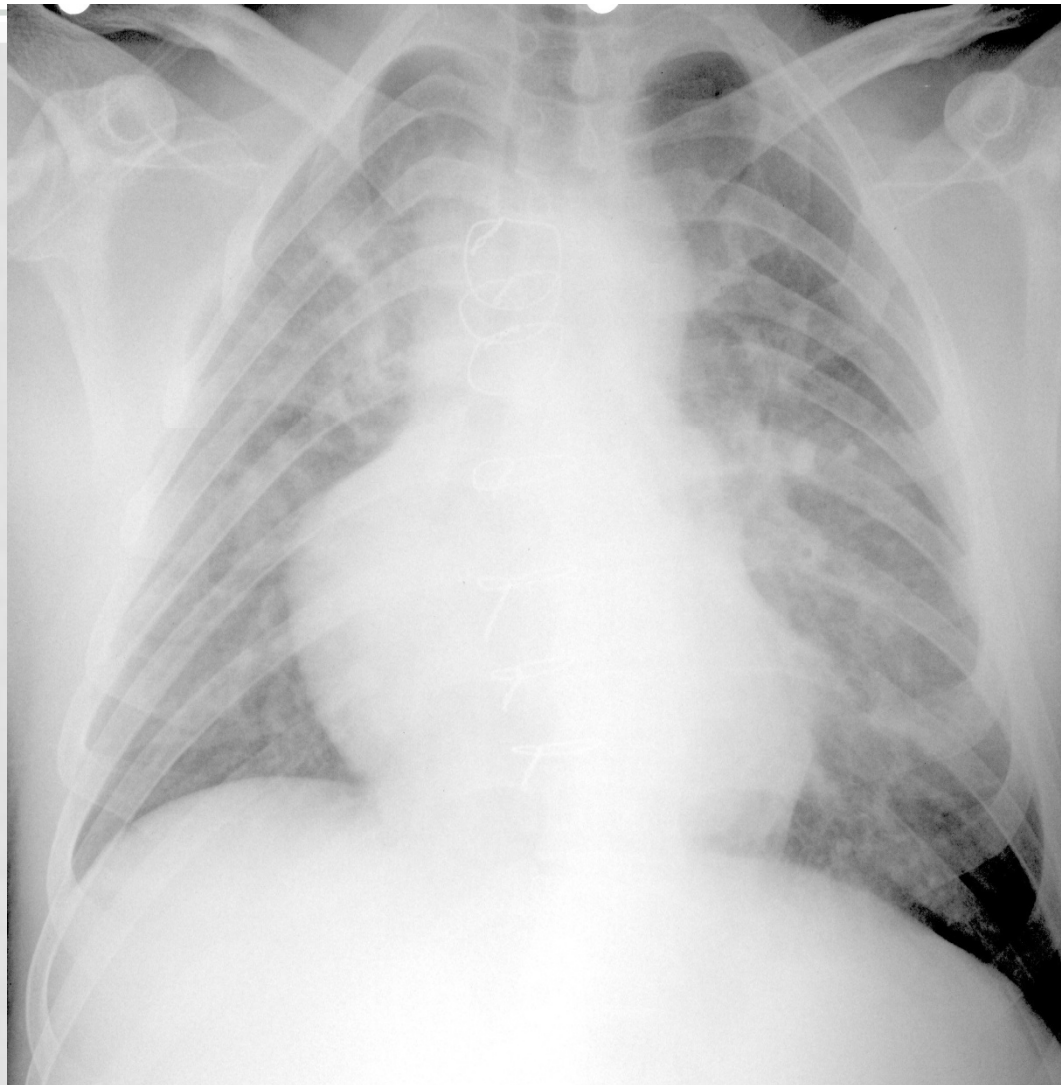


Réalisation de

- Hémocultures – PCR CMV sang
- Fibroscopie bronchique après arrêt de 24 heures des antibiotiques pour
 - Brossage protégé (bactérie ?)
 - LBA (CMV – herpès – aspergillus – pneumocystis – bactéries)
 - Aspirations bronchiques (BK – bactéries)
- Tomodensitométrie thoracique
- Ponction pleurale (étude bactériologique, CMV, aspergillus, anapath)
- Fibroscopie gastrique



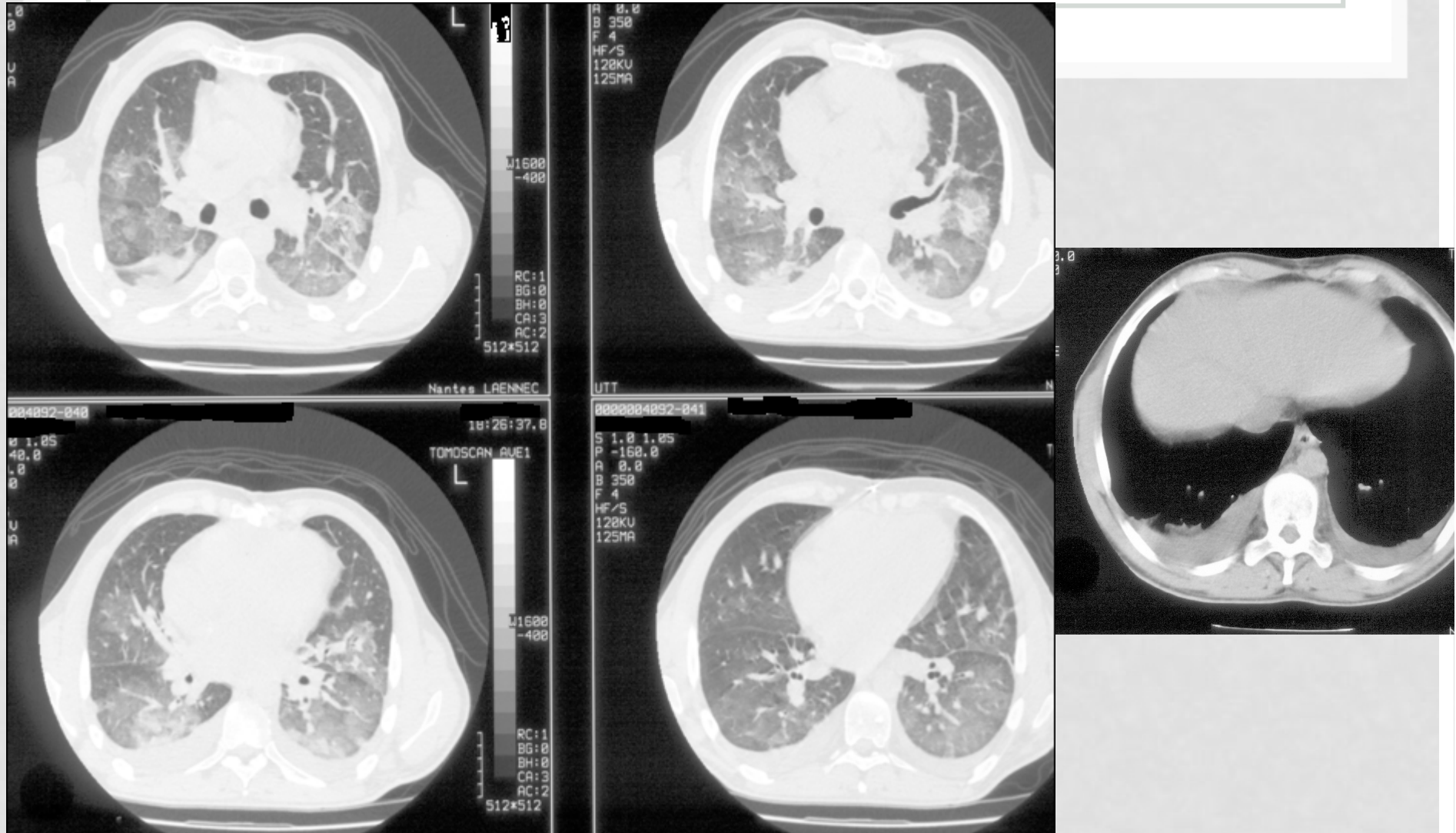
Radiographie de thorax de face



l'institut du thorax



Tomodensitométrie thoracique



Diagnostic virologique (CMV)

	ADN viral PCR sg	ADN viral liq pleural	Sérologie
16/02/99	-		
22/02/99	+		
24/02/99	+	+	-
03/03/99			+

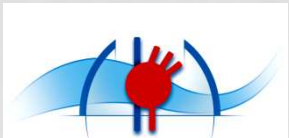
l'institut du thorax



Diagnostic retenu : pneumopathie à cytomégalovirus (CMV)

Evolution

- Favorable après traitement par ganciclovir (cymévan)
posologie adaptée à fonction rénale



Emergence d' une souche résistante : Facteurs de risque après transplantation d'organe

- Statut sérologique D+/R-
- Utilisation d'anticorps anti-lymphocytes (SAL)
- Transplantation pulmonaire ou rein-pancréas
- Réplication virale intense
 - Charge virale élevée (Nle : 4-6 log)
 - Augmentation rapide de la virémie
- Episodes répétés de maladie à CMV
- Administration prolongée d'antiviral (prophylaxie > TT anticipé)
- Concentration plasmatiques suboptimales de l'antiviral au site de l'infection
 - Mauvaise biodisponibilité (GCV oral)
 - Toxicité nécessitant des réductions de dose



Le CMV

- **Éléments justifiant un traitement :**

- PCR CMV positive même si pas de symptôme, à fortiori si associée à
 - Syndrome infectieux – Atteinte pulmonaire – troubles digestifs
 - Syndrome inflammatoire – leucopénie
 - Rx : rien ou pleuro pneumopathie alvéolo interstitielle bilatérale

- **Récidives fréquentes => surveillance**
systématique des sujets à risque (D+R-
,D+R+,D-R+)

- **Peu de mortalité due au CMV si pas d'acquisition de résistance**



Les leçons du VIH : Incidence de la résistance

Traitement cumulé	Ganciclovir ¹ (cymévan IV)	Valganciclovir ² (Rovalcyte)	cidofovir ³	Foscarnet ³⁻⁴
3 mois	7%	2%	29%	0-9%
6 mois	12%	7%		13-26%
9 mois	27%	9%		24-37%
12 mois	27%	13%		37%

1 : Jabs et al, JID 1998; 2 : Boivin et al., JID 2001;
3: Jabs et al., AAC 1998; 4 : Weinberg et al., JID 2003



Cohorte de Cleveland (Lurain, JID, 2002)

Organe transplanté	N (%) de receveurs	
	Total	Résistance
Poumon	228	5 (2,2)
Coeur	790	2 (0,25)
Foie	495	0 (0)
Rein	832	4 (0,48)
Total	2345	11 (0,47)



A retenir

L 'émergence de souches résistantes après transplantation pulmonaire

- **Elle est favorisée par :**
 - Des traitements sub-inhibiteurs prolongés avec persistance d 'une réplication virale
 - Une profonde immunodépression
 - Une charge virale élevée (antigénémie ou ADNémie)
 - Un statut D+/R-
- Et doit donc être recherchée chaque fois qu'une réplication virale persiste sous traitement bien conduit, malgré la levée de l 'immunosuppression
- **C 'est pourquoi tout traitement anti-CMV, même prophylactique justifie une surveillance virologique**

l'institut du thorax

