

Complications pulmonaires infectieuses en transplantation pulmonaire

Dr Elise Cuquemelle
Groupe de Transplantation pulmonaire
Hôpital Foch

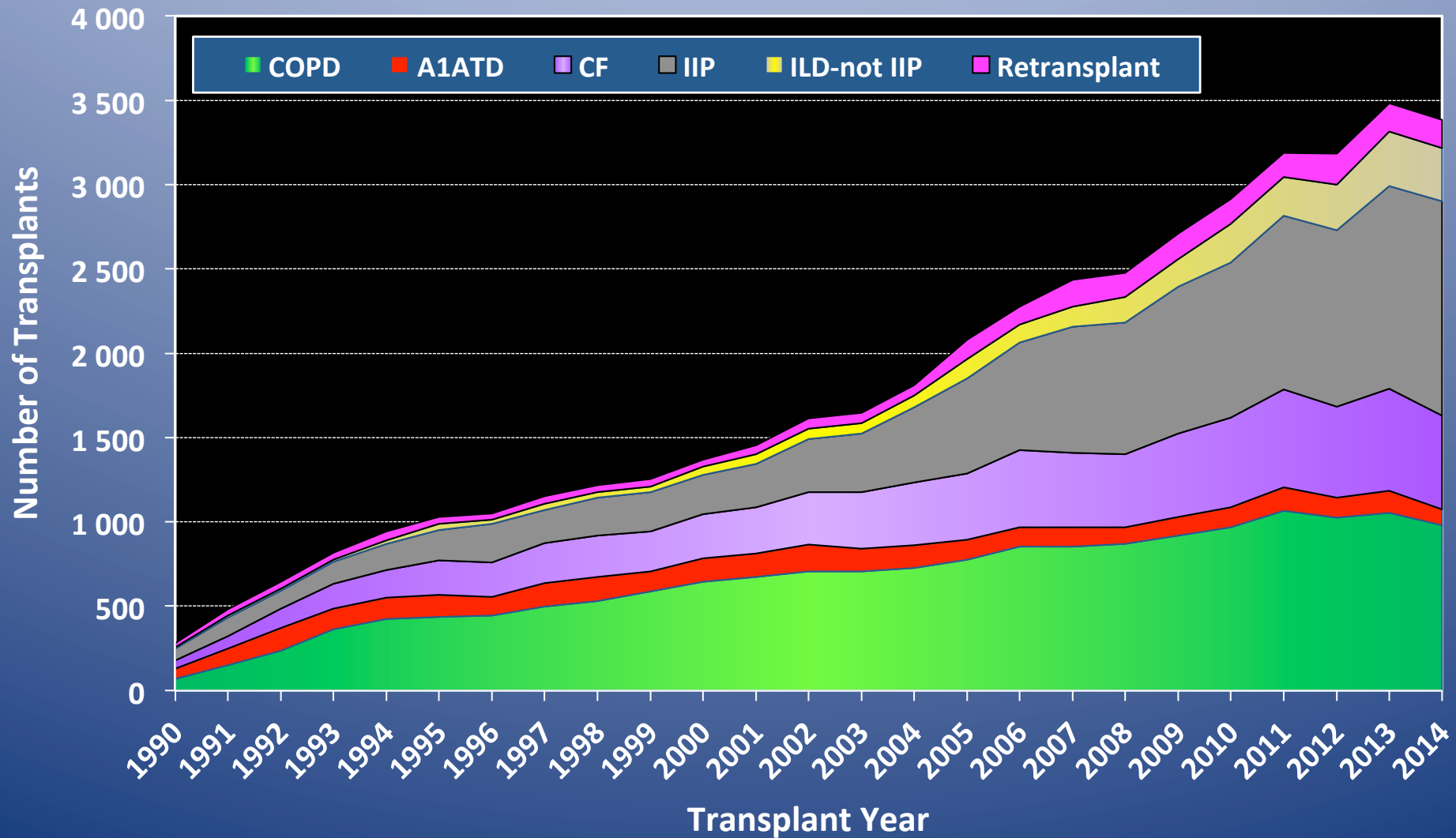
Plan

1. Généralités sur la transplantation pulmonaire
2. Principales étiologies des pneumonies infectieuses
 - Temporalités
 - Bactériennes, virales, fongiques
3. Méthodes de diagnostic positif
4. Diagnostic différentiel
5. Traitement
6. Pronostic

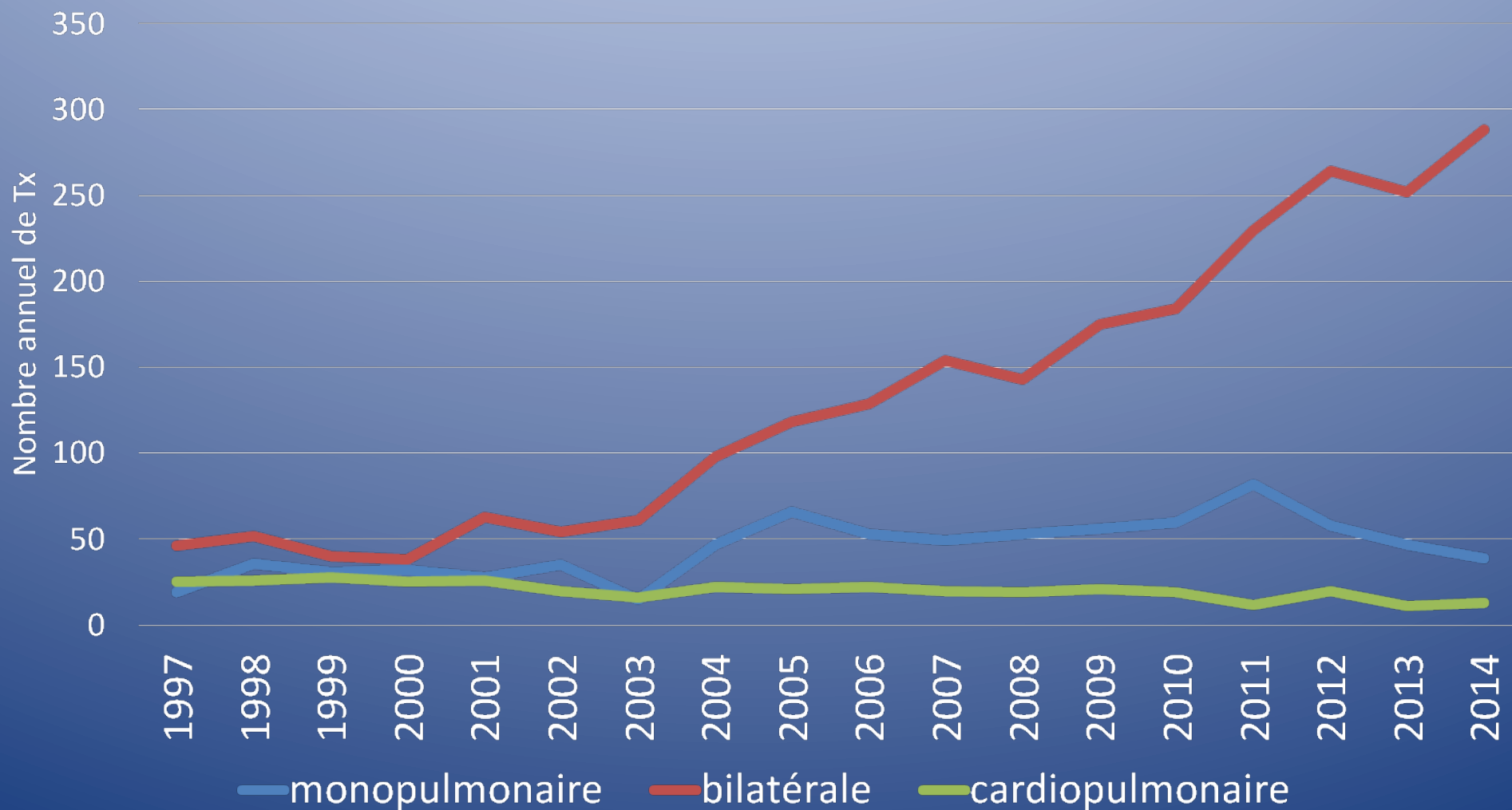
Généralités

- Seules possibilités de survie dans certaines insuffisances respiratoires chroniques
 - Emphysème
 - Fibrose pulmonaire
 - Mucoviscidose, DDB
 - HTAP
 - Autres (LAM,...)
 - Retransplantations
- TCP, TP mono pulmonaire et TP bipulmonaire

Adult Lung Transplants Major Indications by Year (Number)



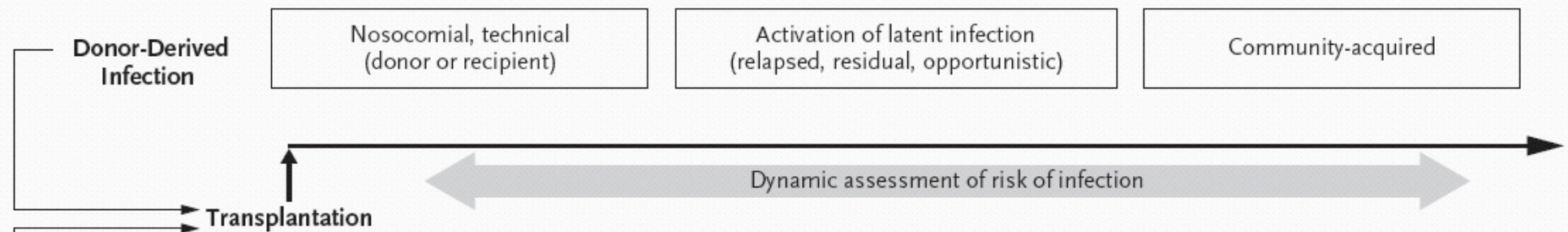
Nombre et du type de TP en France (chiffres ABM)



1600 porteurs de greffon pulmonaire en France au 01/01/14

Une épidémiologie particulière

- Temps après la transplantation
- Colonisation antérieure
- Prophylaxie
- Saison
- Infections liées au donneur
- Infections liées aux receveurs
- Infections nosocomiales
- Infections communautaires



Common Infections in Solid-Organ Transplant Recipients

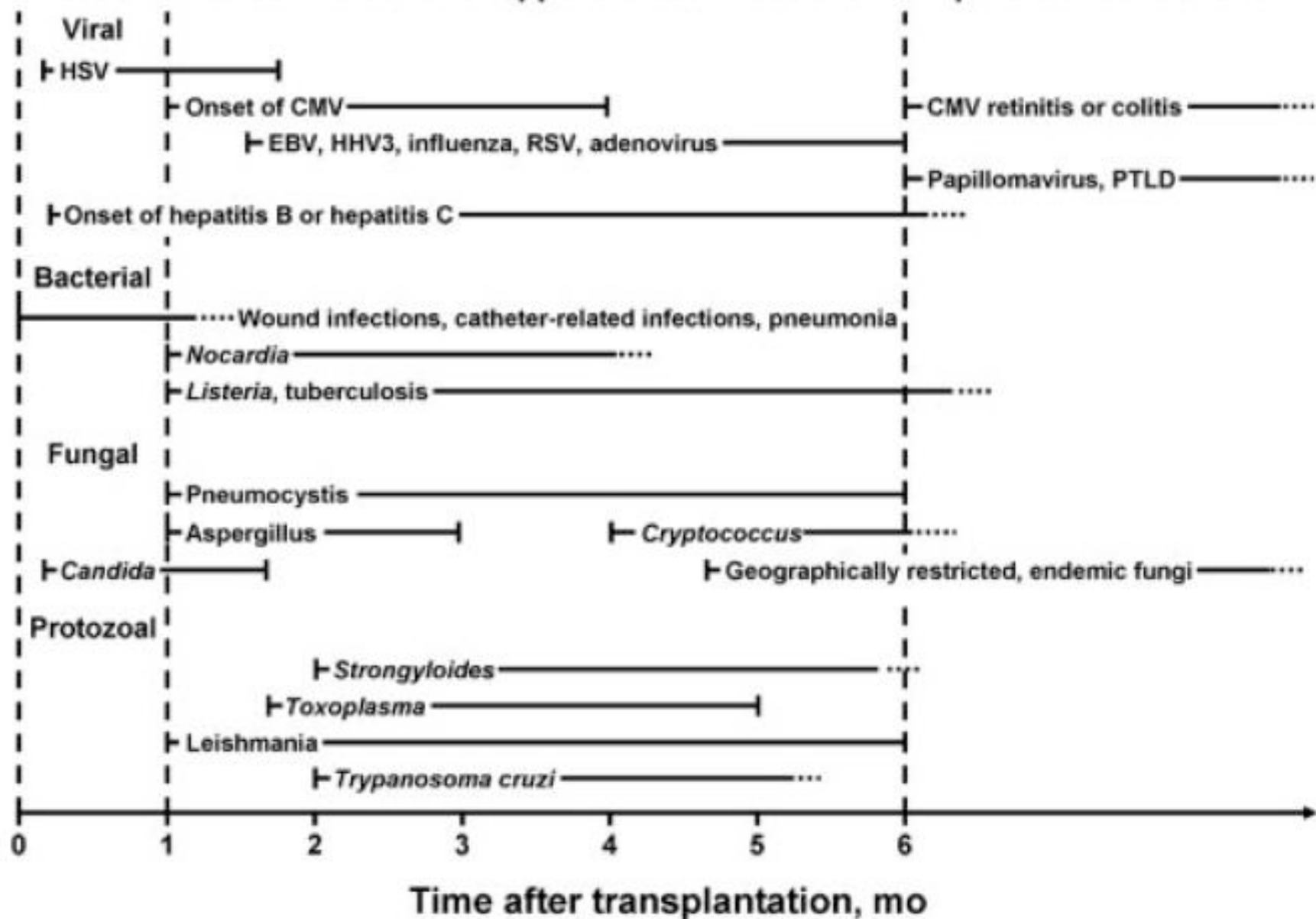
Recipient-Derived Infection

<1 Month	1–6 Months	>6 Months
<p>Infection with antimicrobial-resistant species:</p> <ul style="list-style-type: none"> MRSA VRE Candida species (non-albicans) <p>Aspiration</p> <p>Catheter infection</p> <p>Wound infection</p> <p>Anastomotic leaks and ischemia</p> <p><i>Clostridium difficile</i> colitis</p> <p>Donor-derived infection (uncommon):</p> <ul style="list-style-type: none"> HSV, LCMV, rhabdovirus (rabies), West Nile virus, HIV, <i>Trypanosoma cruzi</i> <p>Recipient-derived infection (colonization):</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspergillus, pseudomonas 	<p>With PCP and antiviral (CMV, HBV) prophylaxis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Polyomavirus BK infection, nephropathy <i>C. difficile</i> colitis HCV infection Adenovirus infection, influenza <i>Cryptococcus neoformans</i> infection <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection <p>Anastomotic complications</p> <p>Without prophylaxis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pneumocystis Infection with herpesviruses (HSV, VZV, CMV, EBV) HBV infection Infection with listeria, nocardia, toxoplasma, strongyloides, leishmania, <i>T. cruzi</i> 	<p>Community-acquired pneumonia, urinary tract infection</p> <p>Infection with aspergillus, atypical molds, mucor species</p> <p>Infection with nocardia, rhodococcus species</p> <p>Late viral infections:</p> <ul style="list-style-type: none"> CMV infection (colitis and retinitis) Hepatitis (HBV, HCV) HSV encephalitis Community-acquired (SARS, West Nile virus infection) JC polyomavirus infection (PML) Skin cancer, lymphoma (PTLD)

Conventional nosocomial infections

Unconventional or opportunistic infections

Community-acquired or persistent infections



Particularités des greffés pulmonaires

- Immunosuppression profonde et prolongée
 - Protocole d'induction (Ac bloquants ou Ac déplétants)
 - Anti calcineurines, corticoïdes et MMF
- Greffon dénervé
- Diminution du réflexe de toux
- Diminution de la clairance muco ciliaire
- Interruption du drainage lymphatique

Colonisation? Infection? Critères

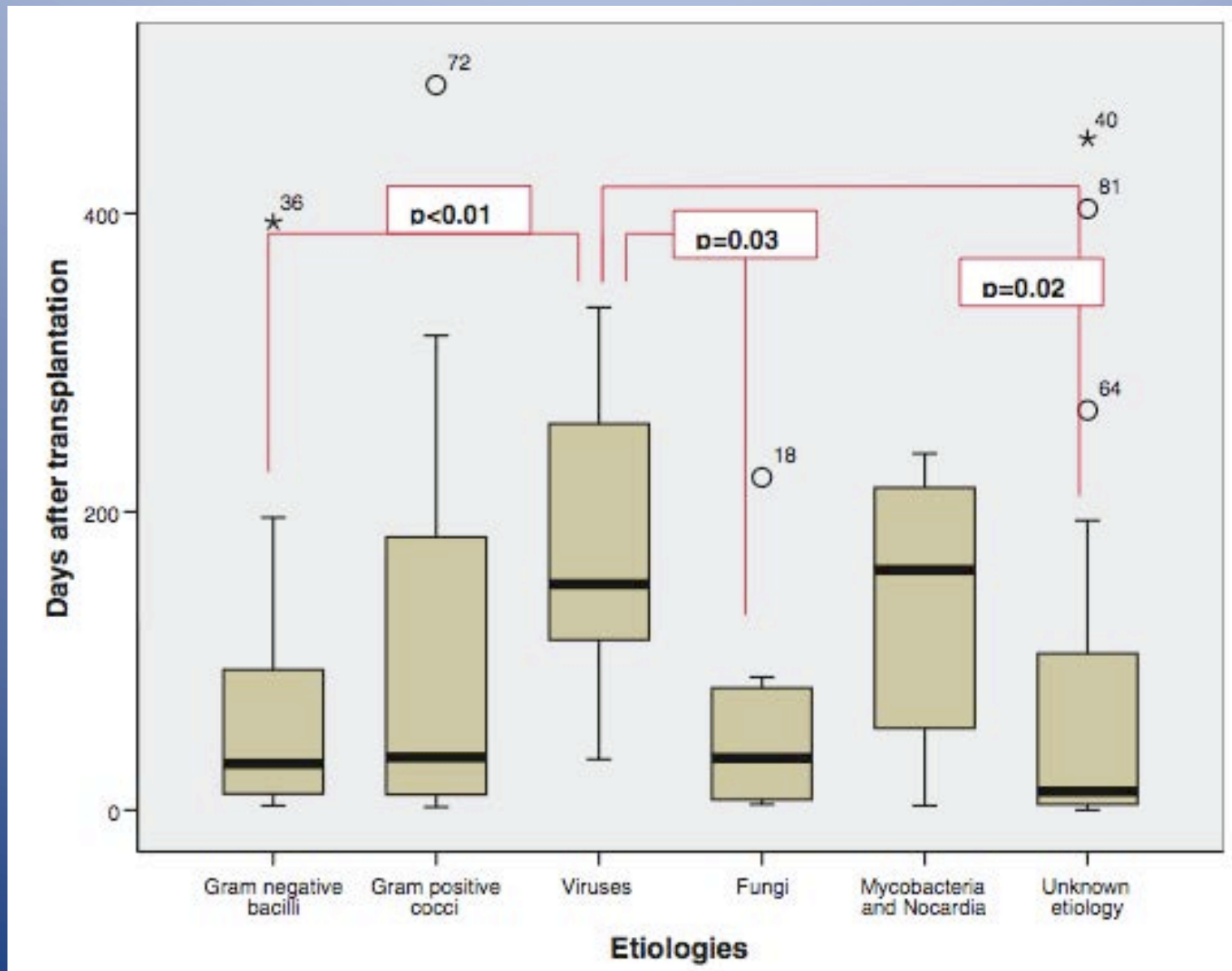
ISHLT CONSENSUS STATEMENTS

A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients

Husain. JHLT, 2011; 30:361-74

DEFINITION de:

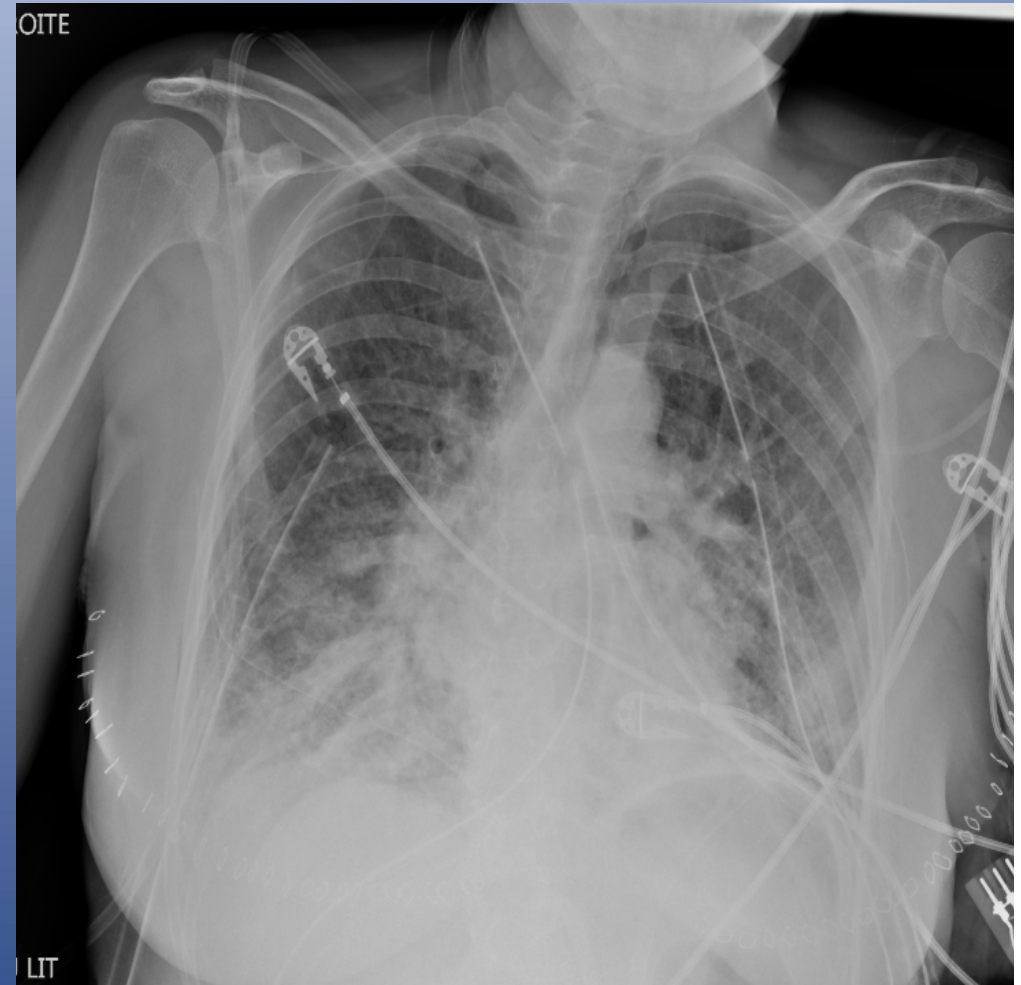
- Pneumopathie bactérienne (+/- rejet aigu)
- Colonisation
- Trachéobronchite
- Infection anastomotique
- Pneumopathie aqoise sous ventilation mécanique
- Infection sur endoprothèse bronchique
- Viroses respiratoires
- Pneumopathie à CMV



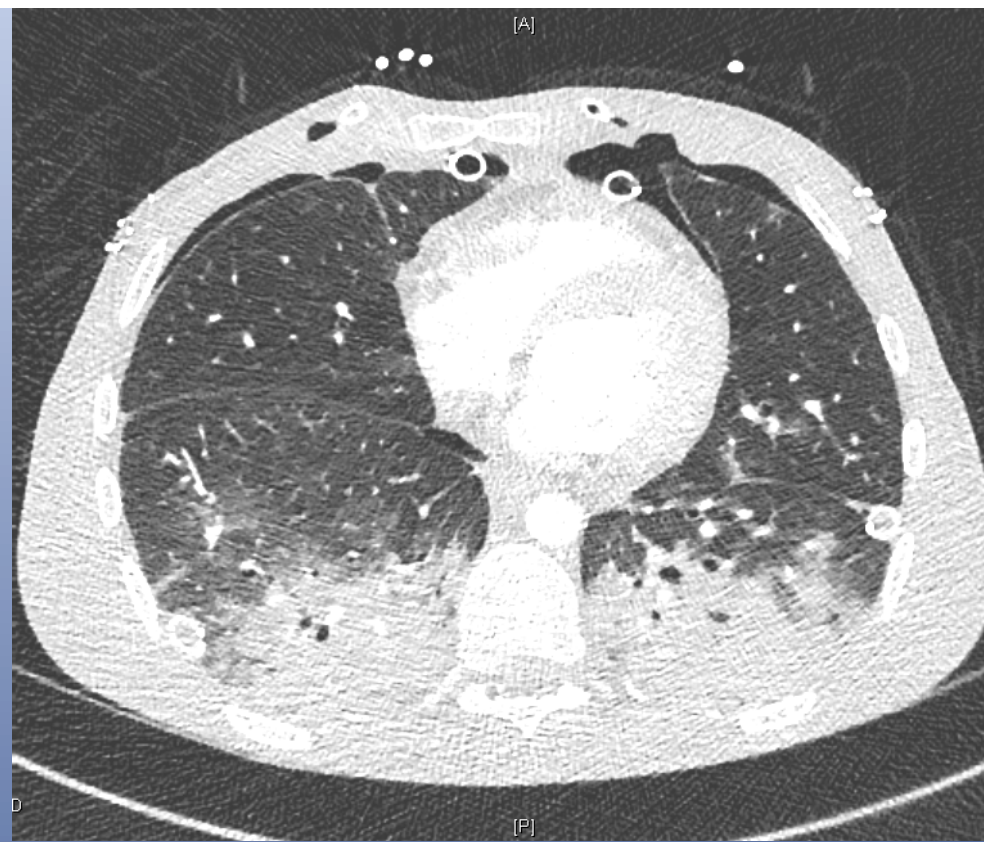
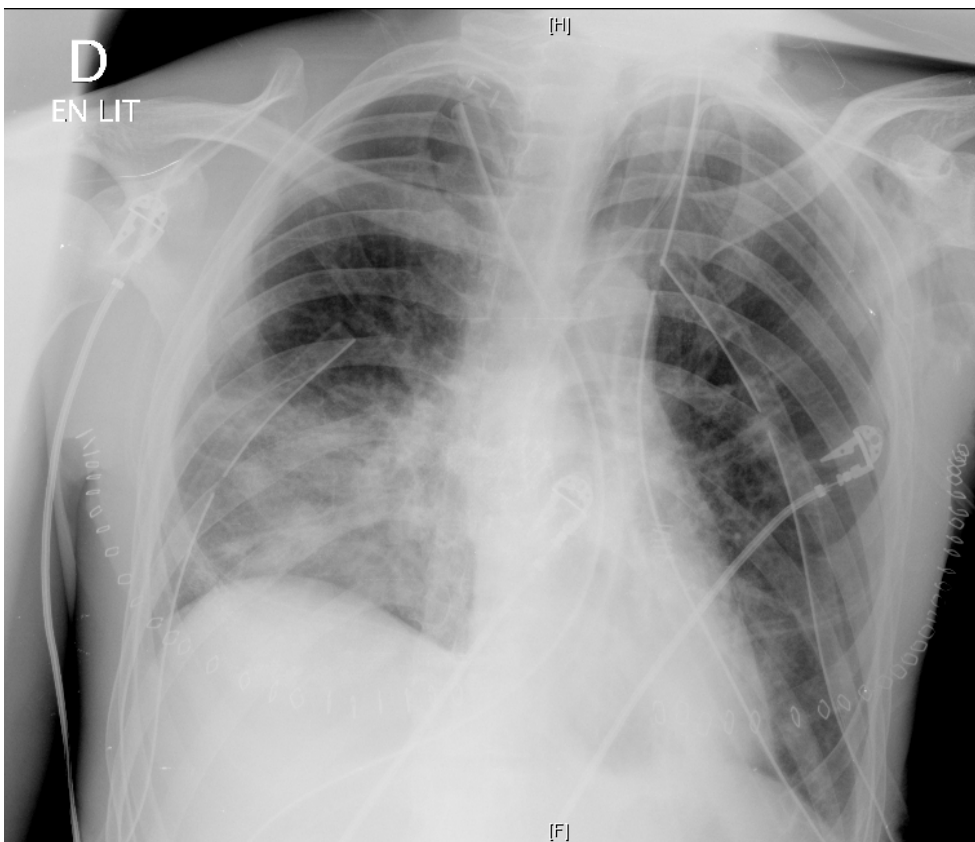
(Aguilar-Guisado M., AJT 2007)

Pneumonies bactériennes

- TBP sur emphysème
- Pas de colonisation antérieure
- Fièvre + images radiologiques chez le receveur
- Bronches donneur: SDMS
- Liquide de transport: SDMS
- Aspiration bronchique de J1 du receveur : SDMS



➔ Pneumonie du donneur



- J10 d'une TBP sur mucoviscidose
- Colonisation antérieure à de multiples souches de *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie péri opératoire pendant 5j et colimycine en aérosol
- Fièvre + syndrome inflammatoire et sécrétions abondantes et sales
- LBA de J9: 10^6 *Pseudomonas aeruginosa* (2 souches)

➔ Pneumonie précoce

Pneumonies bactériennes

- Les plus fréquentes (82%)
- Pic d'incidence au 1er mois (44%)
- Pneumonies du donneur: Très précoces, < 48h. 20%
- Liées au receveur (colonisation antérieures) 30%
- Nosocomiales
- *Pseudomonas aeruginosa* +++ , *Staphylococcus aureus*

Pneumopathie: bactérie causale. (Séries post opératoires)

<i>Auteur</i>	<i>Riera 2015</i>	<i>Dudau 2014</i>	<i>Campos 2008</i>	<i>Bonvillain 2007</i>	<i>Bonvillain 2007</i>	<i>Aguilar 2007</i>	<i>Kanj 1997</i>
<i>Population</i>	<i>Noso</i>	<i>Noso</i>		<i>Muco</i>	<i>No Muco</i>		
Pseudomonas	46%	25%	43%	60%	38%	49%	47%
Stenotrophomonas	4%	3%	4%	4.5%	6%	10%	11%
Achromobacter	?	0	0	4%	1%	0	5%
Burkholderia	?	0	1%	1%	1%	3%	11%
K.E.S.	20%	29%	8%	1%	2%	24%	0
Acinetobacter	?	0	2%	0	0	0	0
Haemophilus	?	0	0	0	0	0	5%
Staph. aureus	12%	20%	35%	6%	10%	28%	21%
Streptocoque	?	8,5%	0	1%	3%	0	0
Pneumocoque	?	0	4%	0	0	0	0
Enterocoque	?	1%	1%	0	0	0	0
Nocardia	?	0	0	0	0	7%	0

Place du pseudomonas, muco ou non

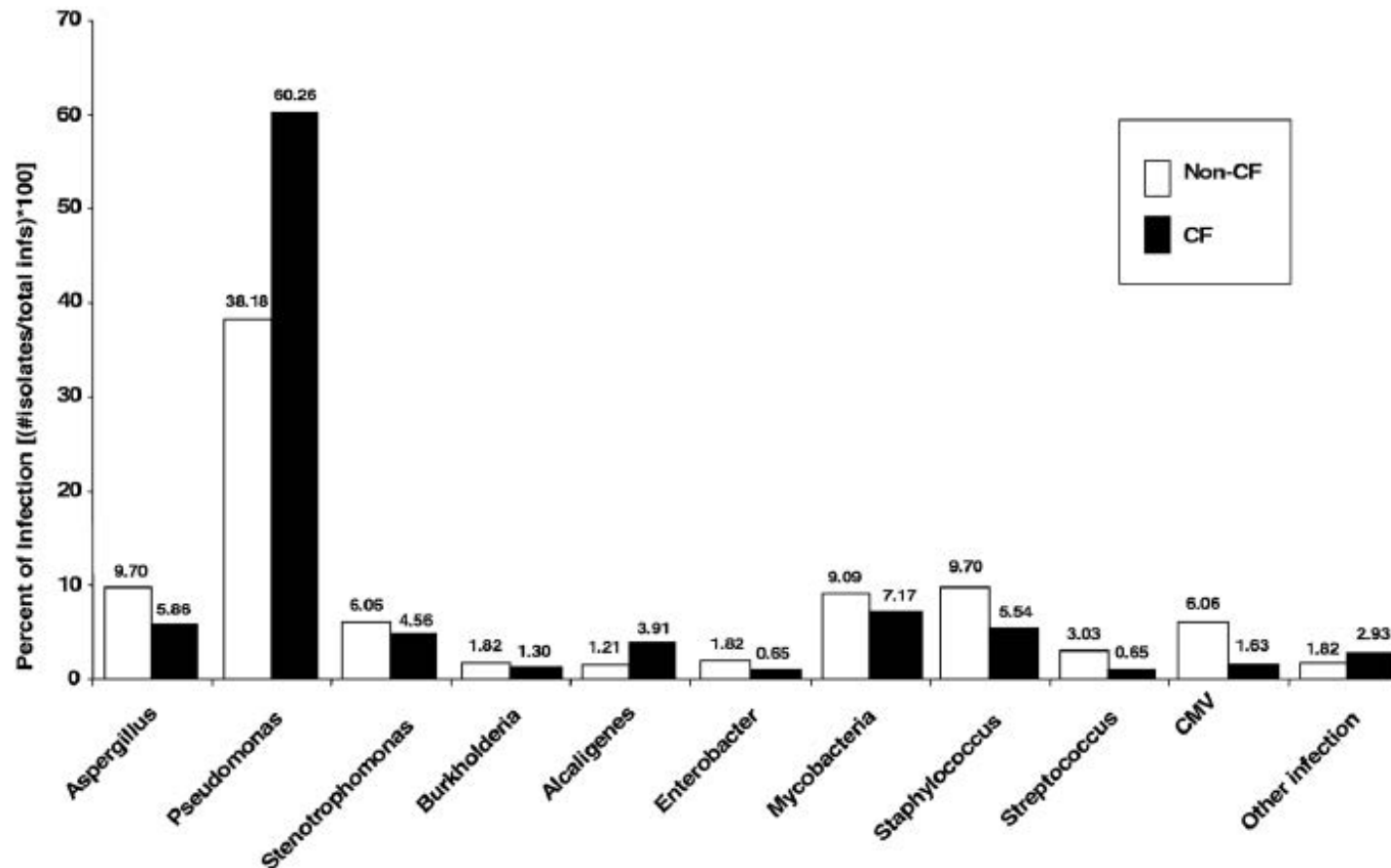


Figure 1. Comparison of respiratory infection profiles of the CF and non-CF lung transplant patients. The x-axis indicates pathogens isolated. The y-axis shows the percent of infections defined as follows: percent of infection = (times of isolation of a given microorganism/total infection events) × 100.

Facteurs de risque de pneumopathie précoce

- Colonisation pré greffe receveur >donneur
 - Présence
 - Caractère résistant des agents (pseudomonas; B Cenocepacia et M Abscessus)
- Gastroparésie (et RGO)
- Atteinte phrénique
- Ischémie bronchique (lobaire ou plus distale)
- Trachéotomie, durée de ventilation mécanique
- Dénutrition (BMI<16)

Antibioprophylaxie

- **En post-opératoire:**
 - Antibiothérapie IV adaptée aux ECBC pré-greffe (si pas de germe: amoxicilline-clavulanate ou C2G ou...)
 - Durée variable selon centres et terrain (minimum 48 heures et jusqu'à 4 semaines)
- **Relayée par une antibioprophylaxie inhalée:**
 - Durée 3 à 6 mois après négativation des LBA
 - Uniquement si germe sensible
 - Colimycine ou Tobramycine

Pneumonies bactériennes tardives

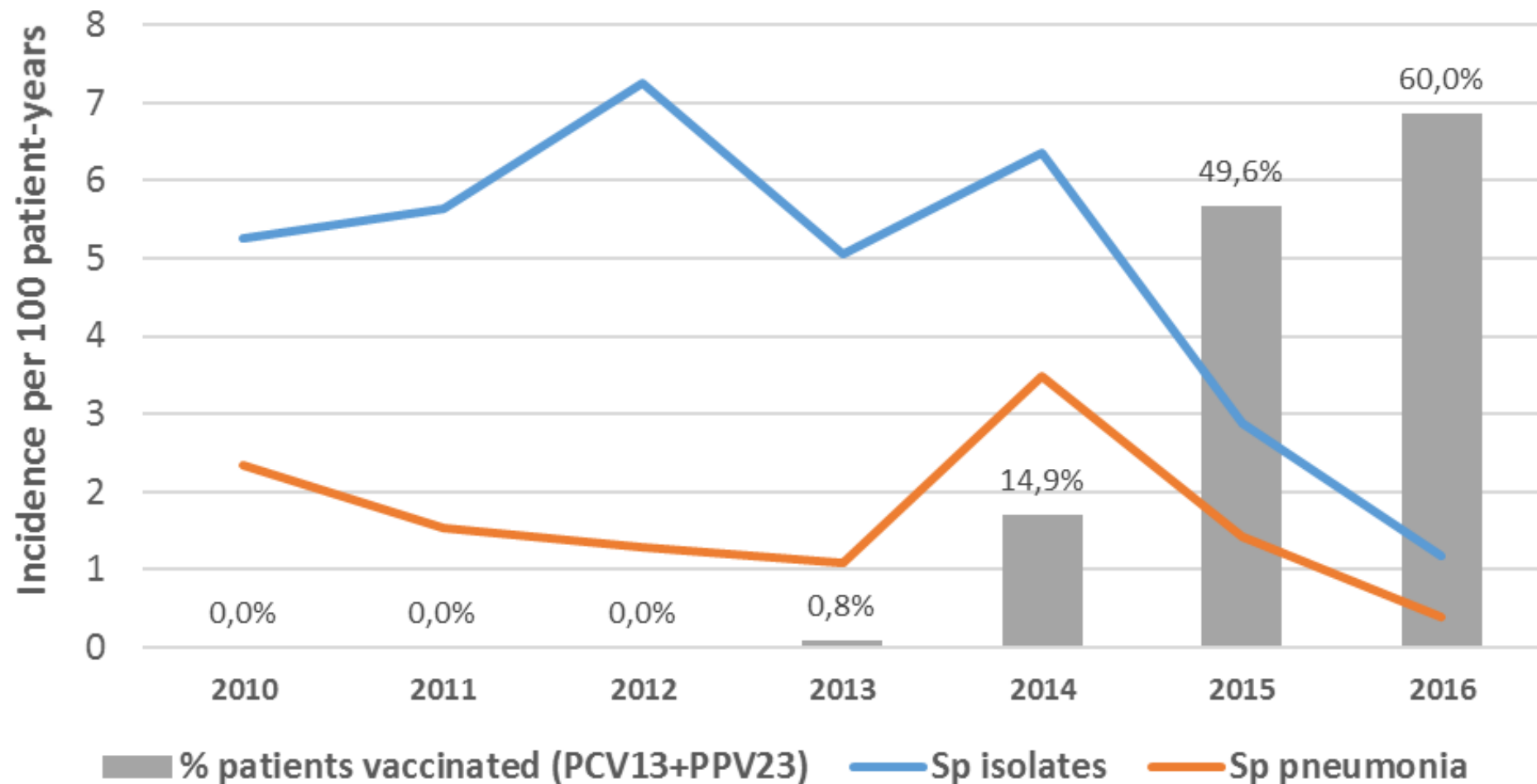
- Communautaires (pneumocoques+++)
- Série rétrospective à Foch (janv 2010-sept 2016)
 - Incidence 1.72 pneumonies/100 patients années
 - Morbidité 19% d'admission en réanimation, 10% de VM
 - Bactériémie 6%
 - Co-infections: virales (29%), bactériennes (35%)
 - Facteurs de risques: tabagisme, prothèses endobronchiques, déficit de LB

Facteurs de risque de Pneumopathie tardive

- Dysfonction chronique
- Intensité de l'immunosuppression
(Bolus SLM/cytolytiques > dose INCA)
- Hypogammaglobulinémie
- RGO
- Foyers sinusiens
- Certains germes: pneumocoque, virus

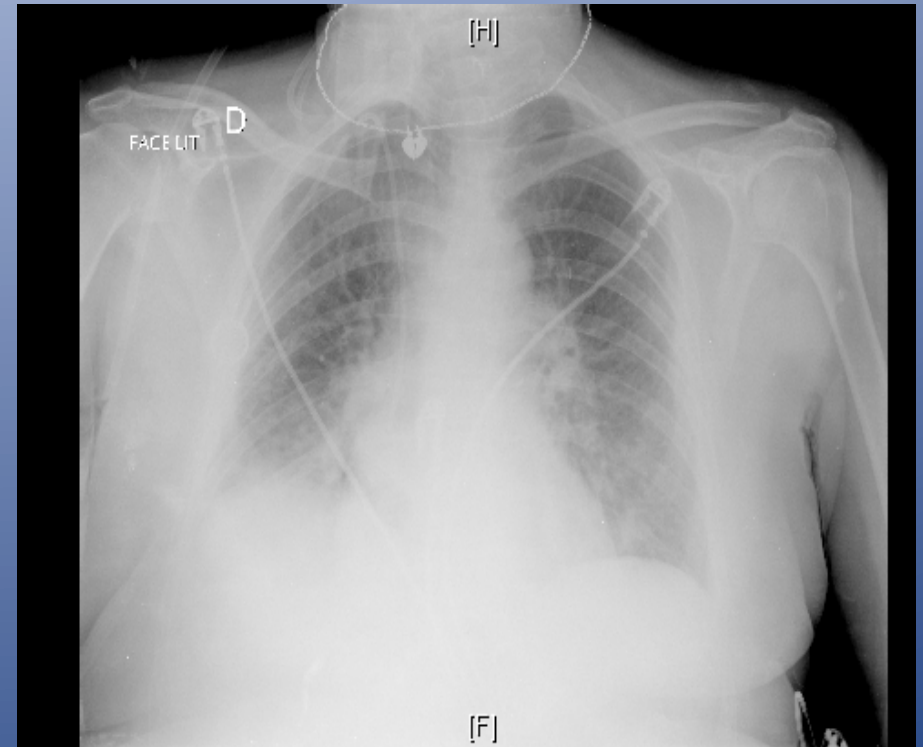
Effet de la vaccination

Evolution of the incidence of Sp isolates, Sp pneumonia and vaccination coverage in the LTR cohort



Pneumonies virales

- TBP sur emphysème le 02/02/2016
- Toux, dyspnée et crachats purulents le 12/03
- DRA le 13/03/2016
- Prélèvement naso pharyngé: Grippe A
- LBA FOP



Pneumonies virales

- CMV : nette diminution depuis la prophylaxie.

Apparition retardée. 10% des pneumonies (Aguilar-Guisado M., AJT 2007)

- Virus respiratoires

- Saisonnalité. Incidence 7% (Gottlieb J. Transplantation 2009)

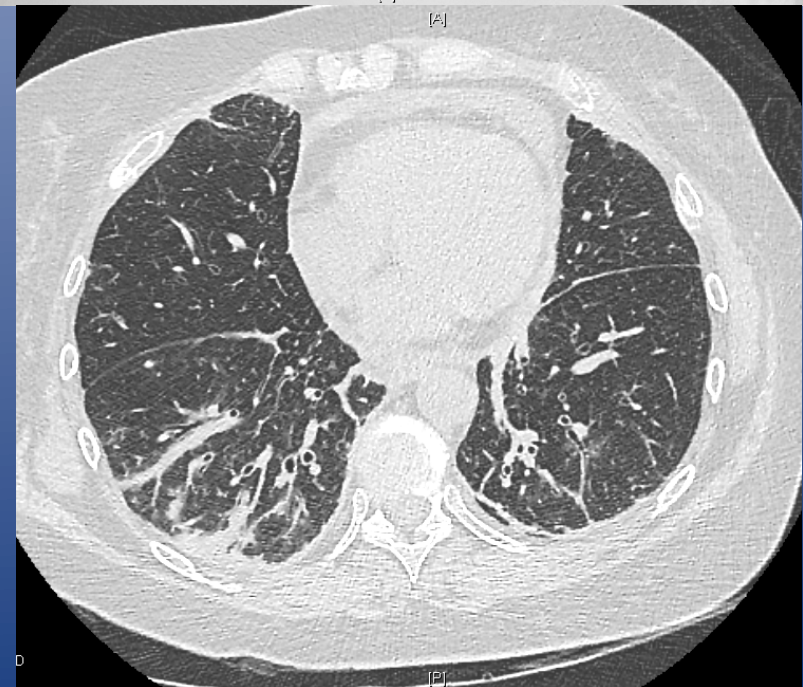
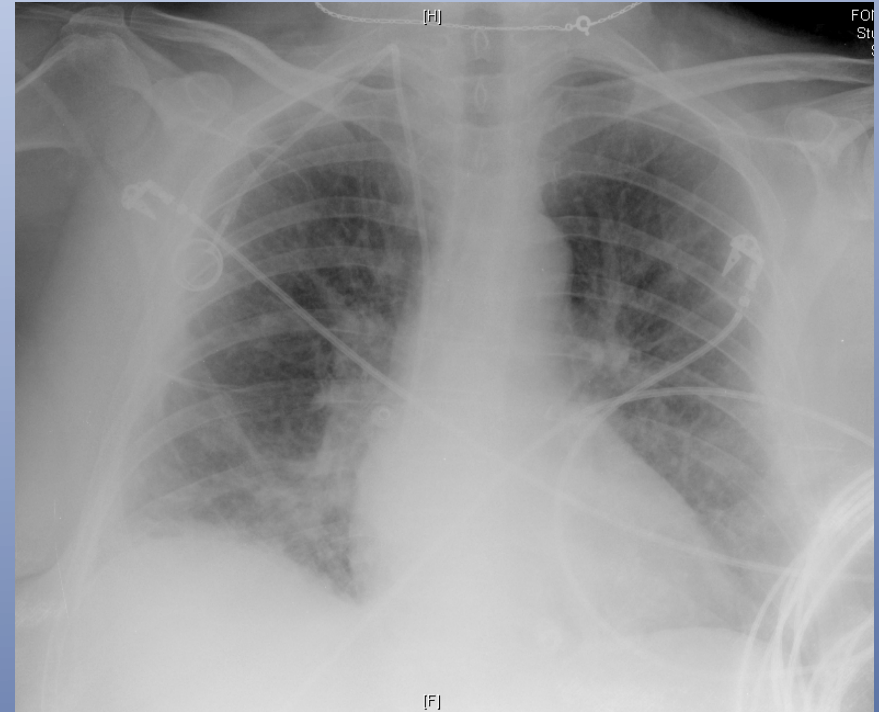
- Surinfections bactériennes possibles

- Couverture vaccinale pour la grippe

- Persistance de besoin en oxygène à 4l/min
- Opacités bibasales, micronodules et dystrophies bronchiques au scanner

-BTB le 31/03: rejet aigu cellulaire A2 . Pas de DSA.
-Traitement par 3 bolus de SM 15mg/kg/j

-PCR CMV le 04/04: 3.2 log
Traitement par valganciclovir



Infections fongiques

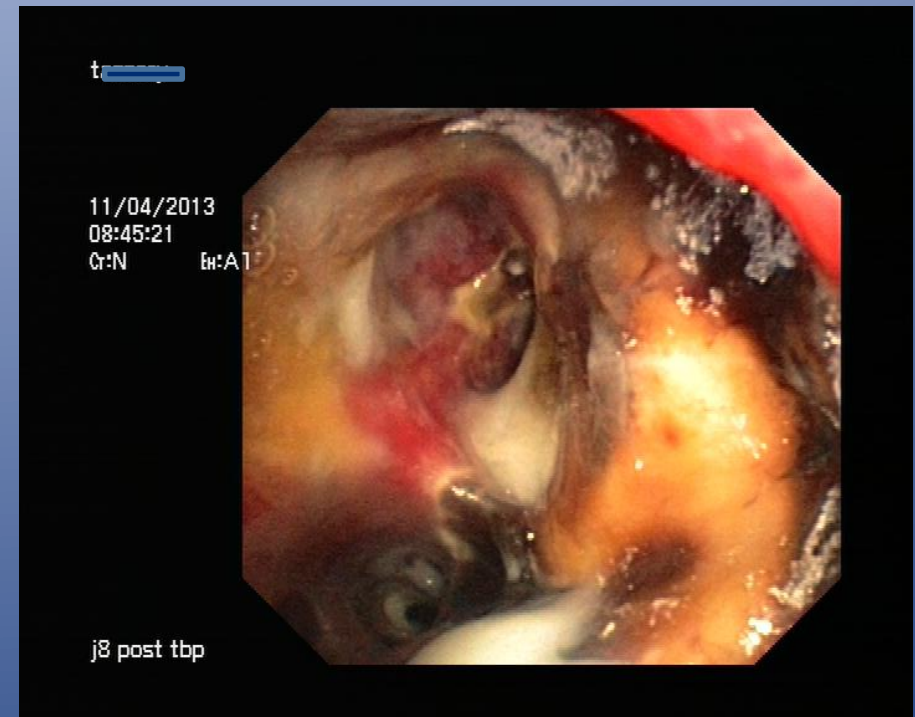
IFI type	Kidney (n = 332)	Liver (n = 378)	Pancreas (n = 128)	Lung (n = 248)	Heart (n = 99)	Small bowel (n = 22)
Candidiasis	164 (49)	255 (68)	97 (76)	56 (23)	48 (49)	19 (85)
Aspergillosis	47 (14)	42 (11)	6 (5)	109 (44)	23 (23)	0 (0)
Zygomycosis	8 (2)	9 (2)	0 (0)	8 (3)	3 (3)	0 (0)
Other mold	10 (3.0)	9 (2.4)	4 (3.1)	49 (19.8)	7 (7.1)	0 (0.0)
Unspecified mold	7 (2.1)	8 (2.1)	0 (0.0)	7 (2.8)	2 (2.0)	0 (0.0)
Cryptococcosis	49 (15)	24 (6)	6 (5)	6 (2)	10 (10)	1 (5)
Endemic mycoses	33 (10)	17 (5)	8 (6)	3 (1)	3 (3)	0 (0)
Pneumocystosis	5 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
Other yeast	6 (1.8)	9 (2.4)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5)
Unspecified yeast	3 (0.9)	5 (1.3)	1 (0.8)	6 (2.4)	0 (0.0)	1 (5)

- Janvier 2010 – avril 2013, 167 patients
- 28 épisodes d'infections fongiques invasives
 - Délai médian de diagnostic 85 j (9; 159j)
 - Délai de survenue
 - J0J30 : 7 pts
 - M1M3 : 3 pts
 - M3M6 : 3 pts
 - M6M12 : 5 pts
- 22 infections à *Aspergillus fumigatus*
 - 11 aspergilloses bronchiques invasives
 - 8 aspergilloses pulmonaires invasives
 - 1 endocardite aiguë
 - 1 pyothorax aspergillaire

- 4 infections à *Candida*
 - 1 péricardite à *C. albicans*
 - 1 fongémie transmise par le donneur à *C. Tropicalis* (prélèvements bronchiques + liquide de transport + hémoculture post-opératoire)
 - 1 bronchite candidosique
 - 1 oesophagite candidosique
- 1 bronchite à *Fusarium spp*
- 1 bronchite à *Scedosporium spp*

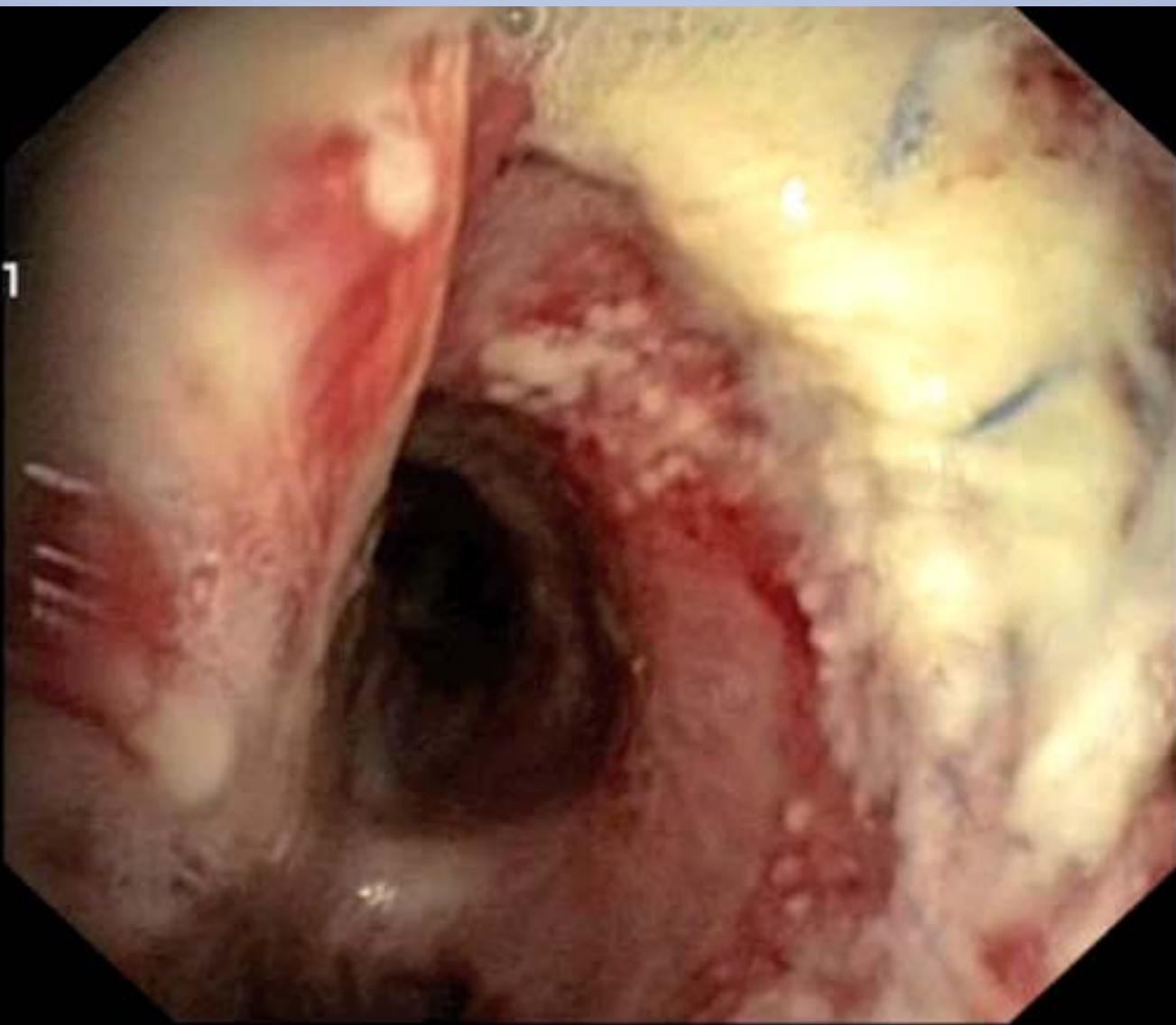
Aspergilloses invasives

- Rare mais grave
- Aspergillose invasive pulmonaire : opacités focalisées fébriles
- Diagnostic Ag aspergillaire, isolement de l'aspergillus sur prélèvements bronchiques
- **Aspergillose trachéo bronchique invasive**
 - Sur les anastomoses bronchiques
 - Meilleur pronostic



/2013
50

En:A1



st TBP

Prévention des infections fongiques

- Fungizone per os
- Surveillance recherche de colonisations précoces sur les prélèvements pulmonaires
- Fungizone aérosol si ischémie bronchique sévère

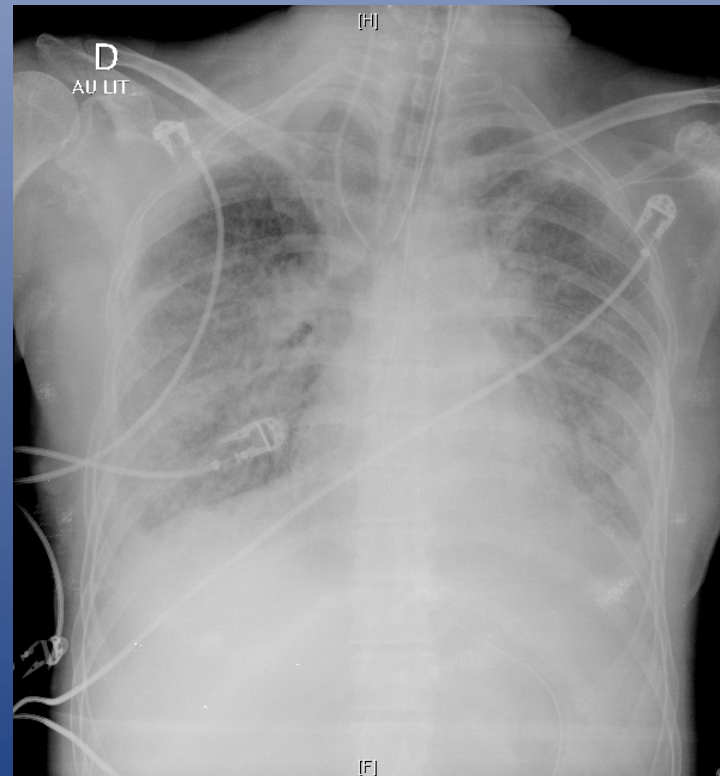
- **Pneumocystose** : Risque variable au cours du temps
 - Maximum théoriquement entre le 2ème et le 6ème mois
 - Quasi-éradiqué par la prophylaxie dans ce délai
 - Incidence variable selon l'institution et la région géographique
- Incidence (hors prophylaxie) variable avec l'organe
 - Coeur-poumons / poumons : 6,5 à 43%
 - Coeur : 2 à 10% (jusqu'à 41%)
 - Rein : 0,6 à 14%
 - Foie : 3 à 11%

Diagnostic positif

- Prélèvements précoces+++
- Prélèvements dirigés : PDP, LBA
- Antigénuries pneumococoques et légionnelles
- Prélèvement naso pharyngé selon la saisonnalité
- Recherche d'autres portes d'entrées infectieuses

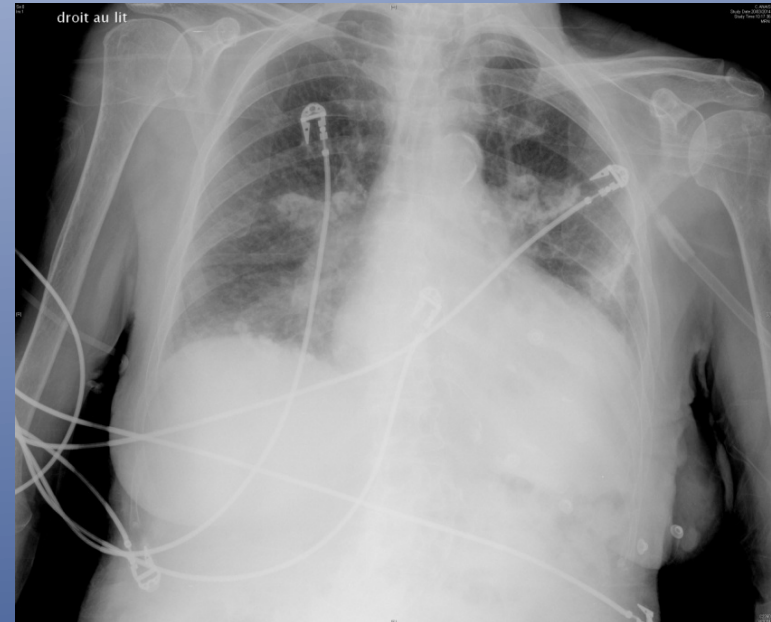
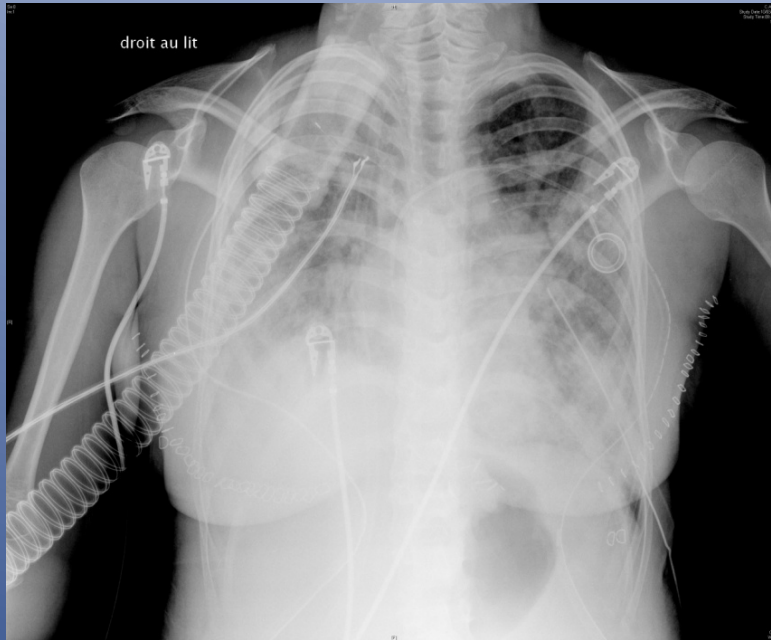
Diagnostic différentiel

- Rejet aigü
– Cellulaire



Diagnostic différentiel

- Rejet aigu humoral



- Œdème pulmonaire cardiogénique
 - Facteurs de risques cardiovasculaires
 - Insuffisance rénale

Traitement

- Antibiothérapie précoce probabiliste
- Adaptée aux colonisations antérieures (mucoviscidose +++)
- Attention aux interactions médicamenteuses (traitements immunosuppresseurs)
- Néphrotoxicité

Traitement

- Macrolides et tacrolimus: inhibiteur enzymatique.
utilisation préférentielle de l'azithromycine

Table 1. Clinically observed and reported interactions between tacrolimus and antimicrobial agents.

Antimicrobial agent [reference]	Interaction
Erythromycin [13–15]	Increased tacrolimus levels, with subsequent nephrotoxicity
Clarithromycin [16]	Increased tacrolimus levels, with subsequent nephrotoxicity
Clotrimazole [17]	Increased tacrolimus levels, with subsequent nephrotoxicity
Fluconazole [18–21]	Increased tacrolimus levels, with subsequent nephrotoxicity and neurotoxicity
Ketoconazole [18]	Increased tacrolimus levels
Rifampin [15, 22]	Decreased tacrolimus levels, leading to acute rejection

Azoles et tacrolimus: inhibiteur enzymatique

Risque de surdosage, diminuer les doses de moitié du tacrolimus

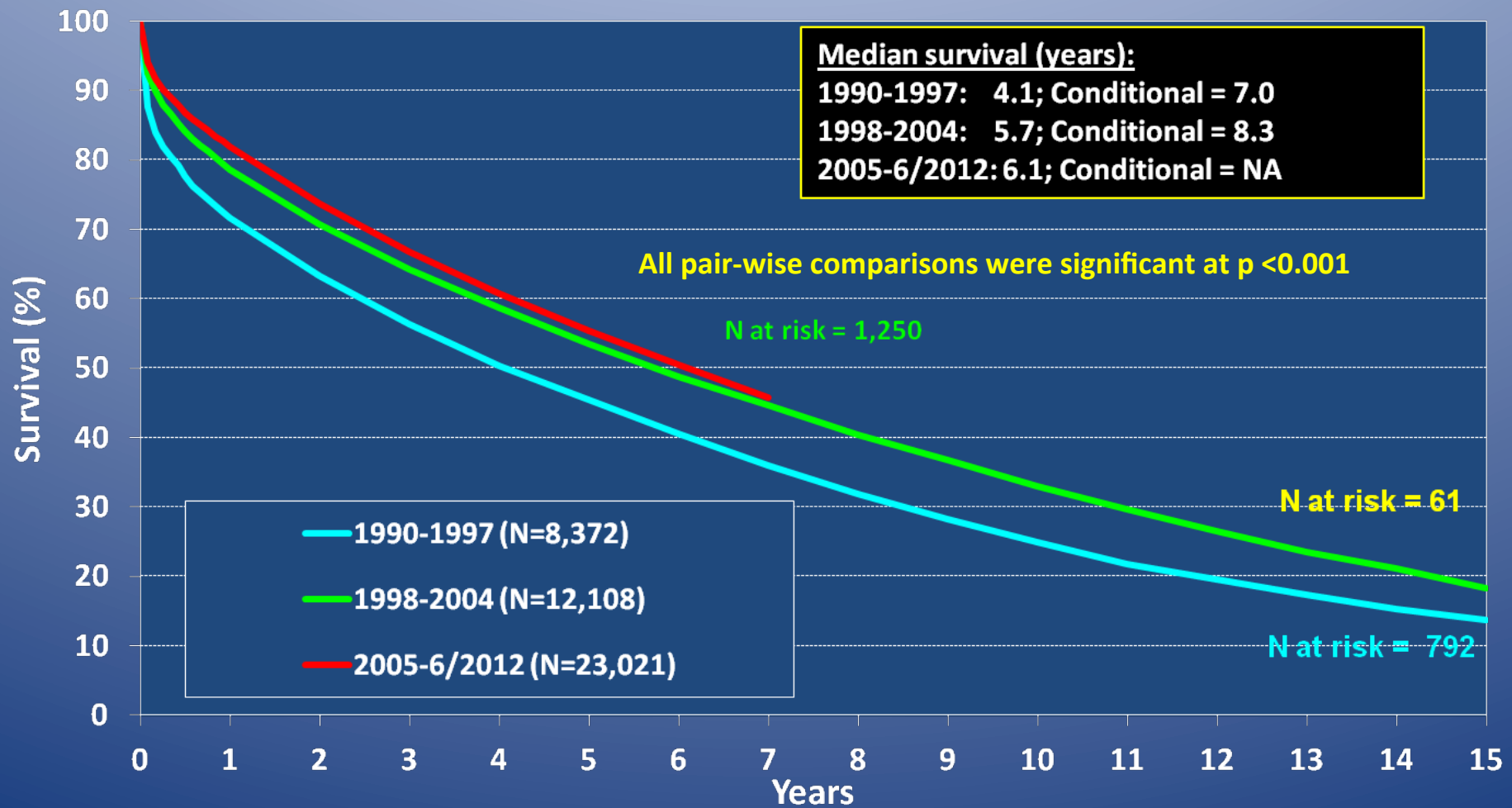
Monitorage du T0

Table 3. Theoretically significant interactions between tacrolimus and antifungal agents.

Antifungal agent	Potential interaction	Comments
Amphotericin B	Additive nephrotoxicity	Liposomal preparations should be less toxic
Clotrimazole	Inhibition of tacrolimus metabolism	Clinically important, even when used orally
Fluconazole	Inhibition of tacrolimus metabolism	Clinically important
Flucytosine	None suspected	Reduce dose if renal impairment develops
Griseofulvin	Neurotoxicity	May resemble that of tacrolimus
Itraconazole	Inhibition of tacrolimus metabolism	Clinically important
Ketoconazole	Inhibition of tacrolimus metabolism	Clinically important
Miconazole	Inhibition of tacrolimus metabolism	Not likely to be significant if used topically
Nystatin	None suspected	Should be safe
Terbinafine	None suspected	Do not use if renal function impaired

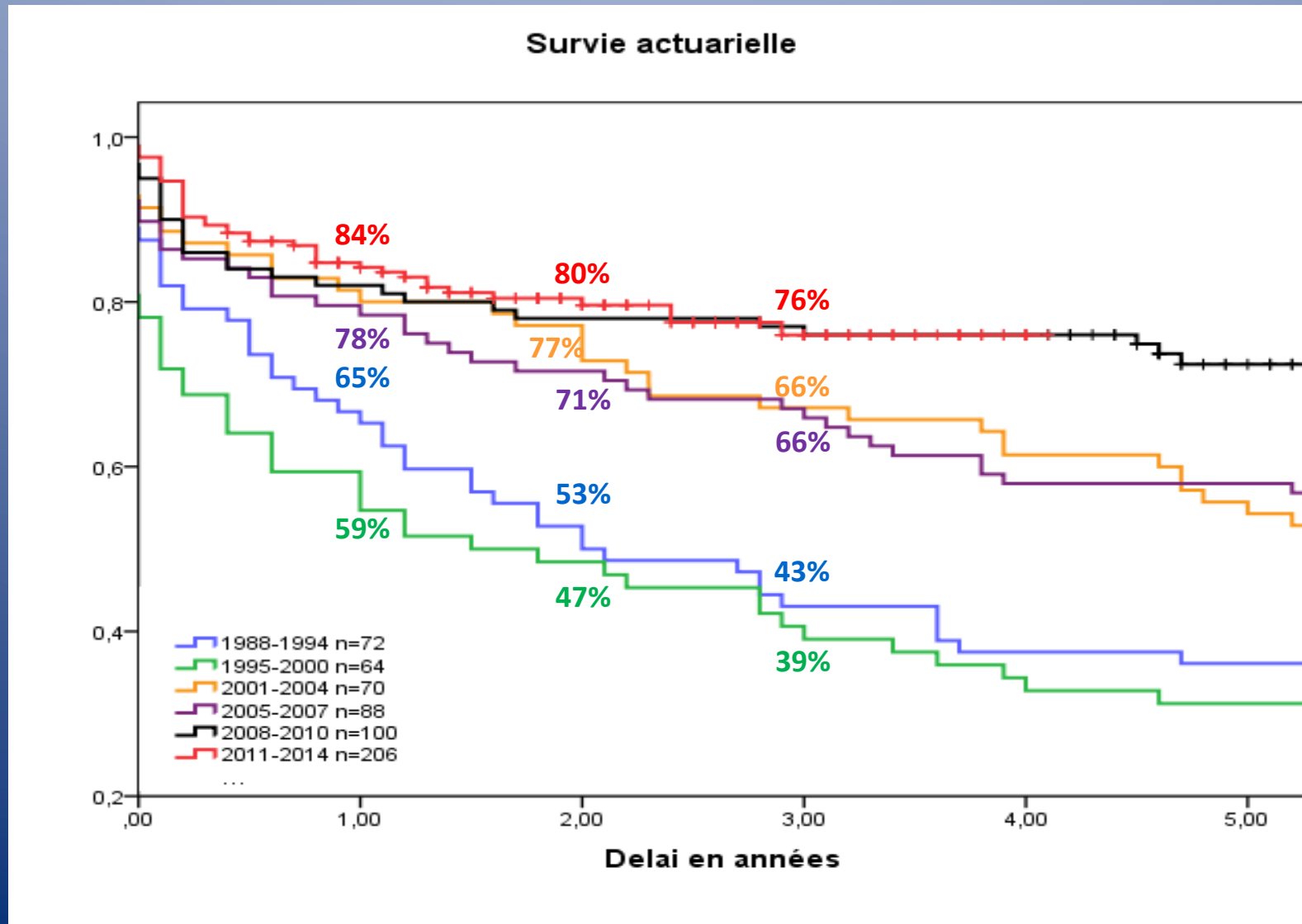
Pronostic

Adult Lung Transplants Kaplan-Meier Survival by Era (Transplants: January 1990 – June 2012)



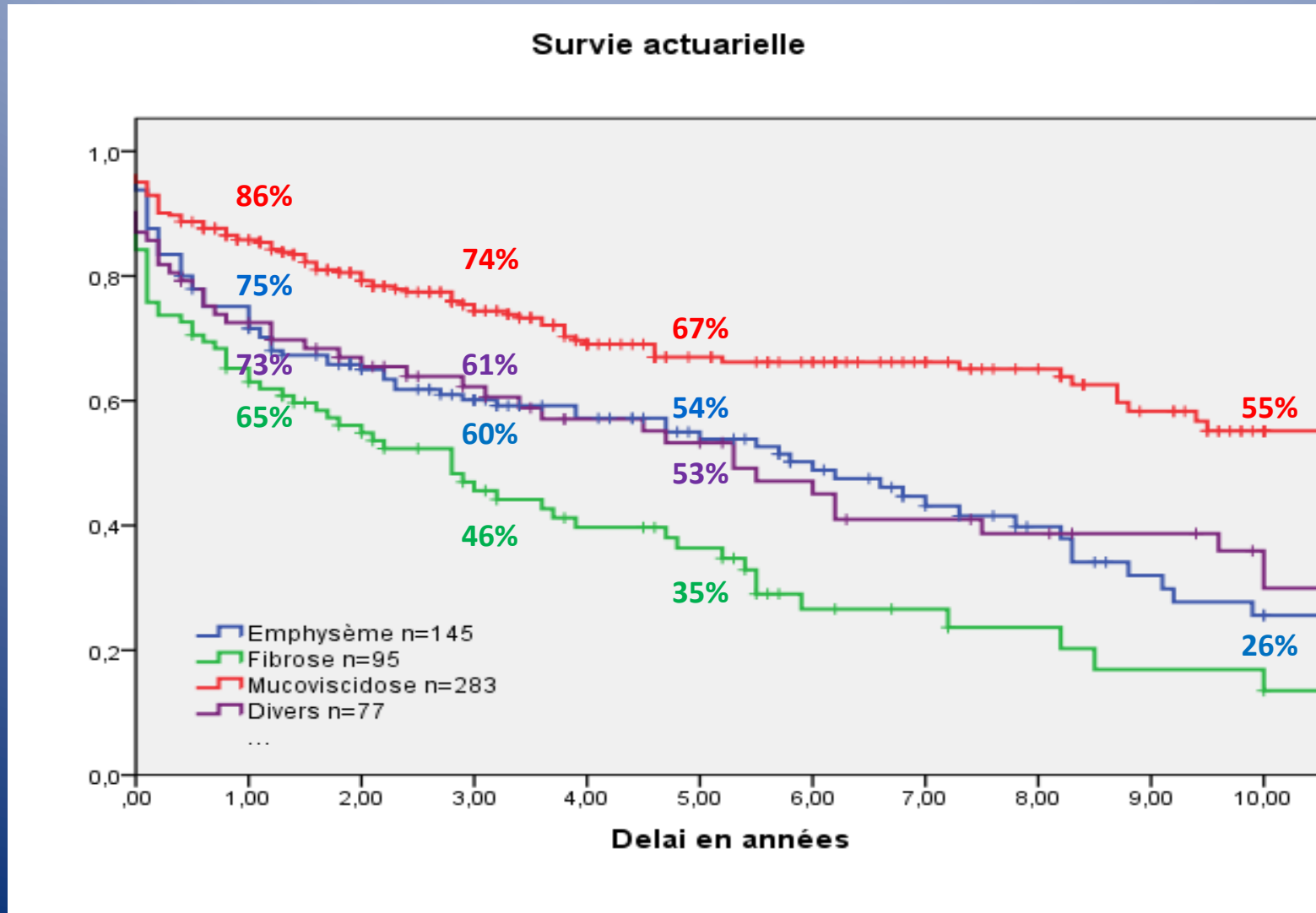
TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Hôpital Foch: Survie actuarielle par période (1988-2014)



TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Hôpital Foch: Survie actuarielle par étiologie (1988-2014)



Adult Lung Transplants

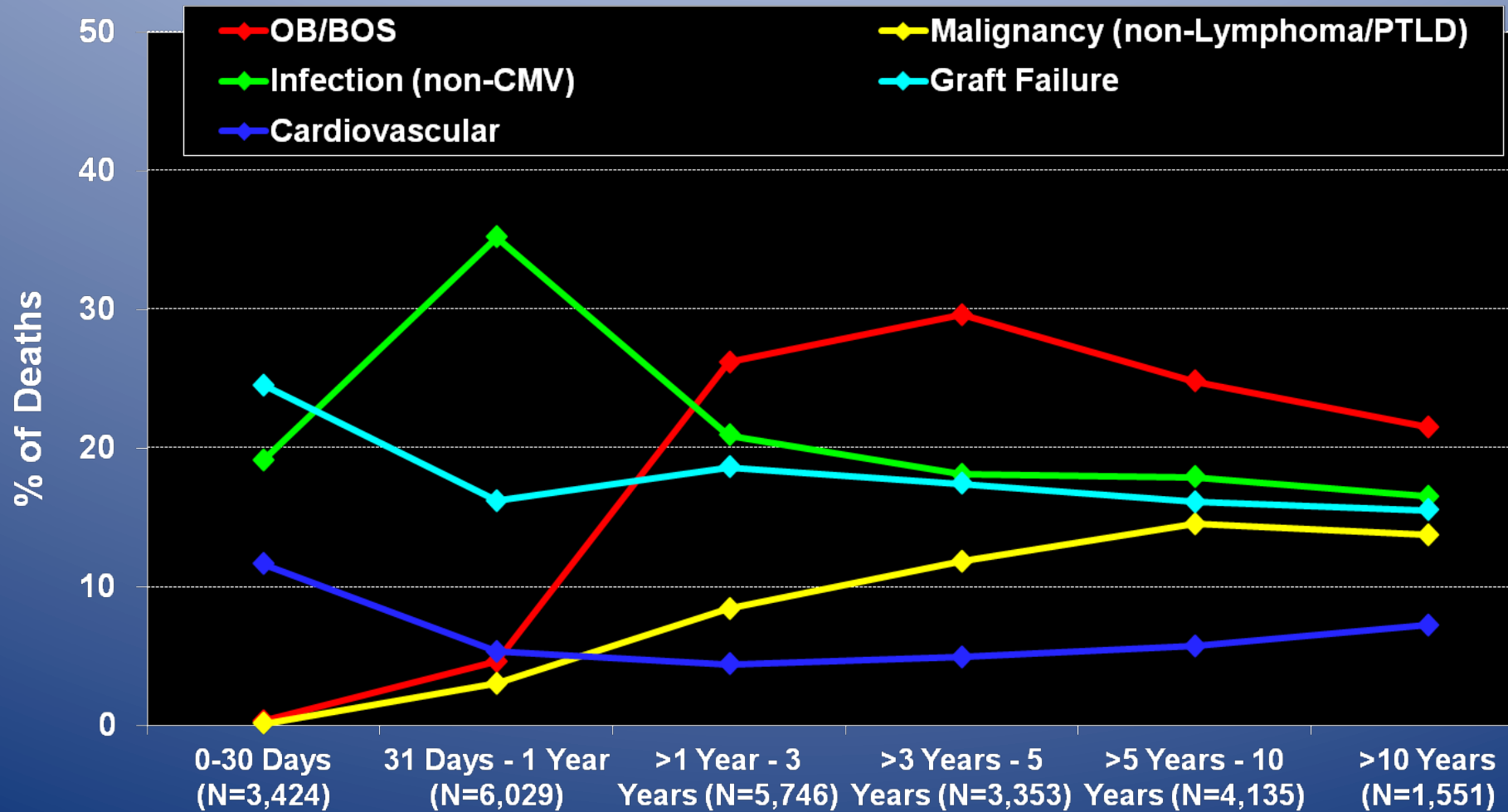
Cause of Death (Deaths: January 1990 – June 2015)

Cause of Death	0-30 Days (N=3,424)	31 Days - 1 Year (N=6,029)	>1 Year - 3 Years (N=5,746)	>3 Years - 5 Years (N=3,353)	>5 Years - 10 Years (N=4,135)	>10 Years (N=1,551)
OB/BOS	10 (0.3%)	277 (4.6%)	1,503 (26.2%)	992 (29.6%)	1,024 (24.8%)	333 (21.5%)
Acute Rejection	113 (3.3%)	110 (1.8%)	91 (1.6%)	21 (0.6%)	20 (0.5%)	3 (0.2%)
Lymphoma	1 (0.0%)	130 (2.2%)	101 (1.8%)	51 (1.5%)	72 (1.7%)	47 (3.0%)
Malignancy, Non-Lymphoma	5 (0.1%)	182 (3.0%)	480 (8.4%)	397 (11.8%)	600 (14.5%)	212 (13.7%)
CMV	3 (0.1%)	124 (2.1%)	51 (0.9%)	9 (0.3%)	5 (0.1%)	1 (0.1%)
Infection, Non-CMV	655 (19.1%)	2,120 (35.2%)	1,201 (20.9%)	608 (18.1%)	739 (17.9%)	256 (16.5%)
Graft Failure	838 (24.5%)	974 (16.2%)	1,067 (18.6%)	585 (17.4%)	666 (16.1%)	241 (15.5%)
Cardiovascular	397 (11.6%)	321 (5.3%)	251 (4.4%)	164 (4.9%)	236 (5.7%)	111 (7.2%)
Technical	390 (11.4%)	212 (3.5%)	53 (0.9%)	16 (0.5%)	29 (0.7%)	10 (0.6%)
Multiple Organ Failure	420 (12.3%)	722 (12.0%)	296 (5.2%)	137 (4.1%)	199 (4.8%)	87 (5.6%)
Other	592 (17.3%)	857 (14.2%)	652 (11.3%)	373 (11.1%)	545 (13.2%)	250 (16.1%)

Percentages represent % of deaths in the respective time period.

Adult Lung Transplants

Relative Incidence of Leading Causes of Death (Deaths: January 1990 – June 2015)



Pneumopathie bactérienne: facteur de mortalité précoce

- Espagne
- 282 TP
- 85 pneumopathies
- 82% bactériennes
- Mortalité infection respiratoire 29% (directe ou indirecte)

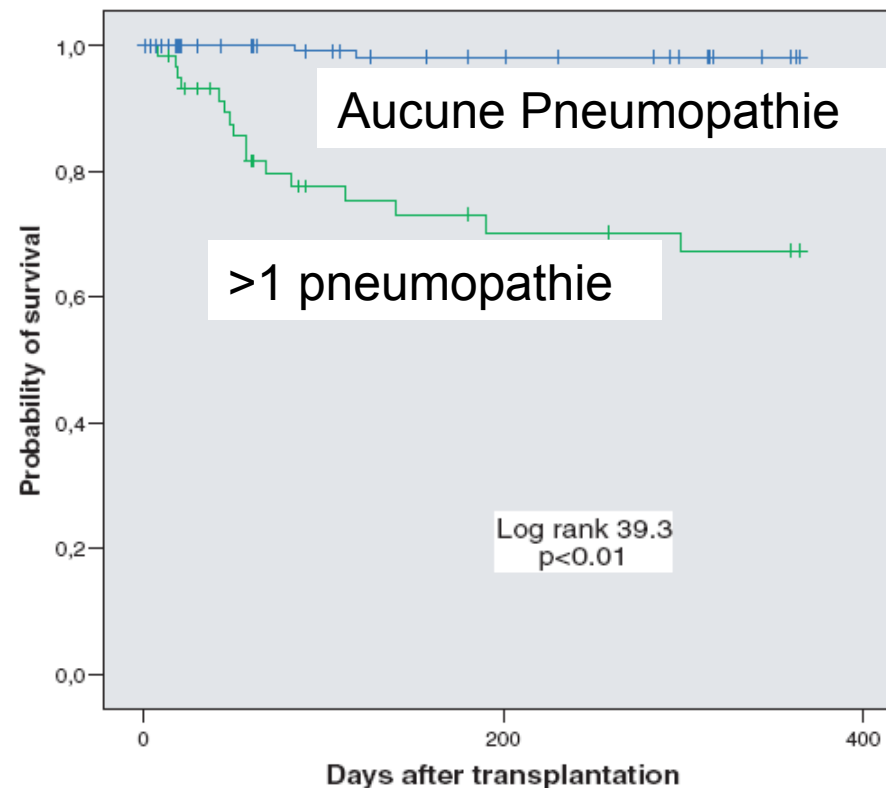


Figure 3: Kaplan-Meier curves showing the probability of survival 1 year after lung transplant according to pneumonia diagnosis.

Pneumonies virales et CLAD

Table 1. Summary of Previous Studies on the Association Between Chronic Lung Allograft Dysfunction/Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Respiratory Virus Infection

Reference (Author and Reference Number)	Study Design	N	No. of Bronchiolitis Obliterans Syndrome Cases (%)	No. of Respiratory Virus Infection Cases	Upper Respiratory Tract Infection and Lower Respiratory Tract Infection	Multivirus Polymerase Chain Reaction Used	Multivariate Analysis	Association/Comments
Magnusson et al [8]	Retrospective	38	Not recorded	14	No ^a	Yes	No	Yes, odds ratio, 3.02 (1.3–6.8); <i>P</i> = .008
Gottlieb et al [7]	Prospective cohort	300 ^b	31 (10); only 6 with RVI	30	Yes	Yes	Yes	Yes, only in RVIs with every symptom present; hazard ratio, 4.05; <i>P</i> = .004 in MVA; small sample size
Miszone et al [8]	Prospective cohort	50	4 (8); only 1 with RVI	17	Yes	Yes	No	No
Khalifah et al [2]	Retrospective	228	92 (40)	21	Yes	No	Yes	Yes, in MVA; in univariate analysis only BOS 1 in LRTI
Bilings et al [9]	Retrospective	219	73 (33); BOS grade 2,3 only.	33	Yes	No	No	not overall; BOS 3 in LRTI only, 2.3 (1.1–4.9, <i>P</i> = .004)
Bridges et al [10]	Prospective case series	16	4 (25)	16	No ^a	No	No	Adenovirus associated with BOS; <i>P</i> < .001

Abbreviations: BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; LRTI, lower respiratory tract infection; MVA, multivariate analysis; RVI, respiratory virus infection.

^a Lower respiratory tract infection only.

^b There were 388 lung transplant recipients; 300 without BOS at onset of study.

Table 4. Univariate and Multivariate Analyses of the Development of Chronic Lung Allograft Dysfunction Modeled for Differing Risk Periods for Respiratory Virus Infection

Variable	HR (95% CI)	<i>P</i> Value	Adjusted HR (95% CI)	<i>P</i> Value
Respiratory virus infection ("ever")				
Age	1.01 (.99–1.03)	.22	1.01 (.99–1.03)	.27
Bilateral transplant	0.87 (.39–1.93)	.73	1.15 (.49–2.71)	.74
Rejection	2.33 (1.30–4.18)	<.01	2.16 (1.18–3.93)	.01
RVI	2.14 (1.20–3.82)	.01	1.92 (1.07–3.45)	.03
Cytomegalovirus pneumonia	1.44 (.74–2.80)	.28	1.16 (.59–2.29)	.67
Risk period following RVI^a				
3 mo	5.36 (2.20–13.04)	<.01	4.77 (1.91–11.64)	<.01
6 mo	3.75 (1.69–8.29)	<.01	3.37 (1.50–7.54)	<.01
12 mo	2.70 (1.34–5.41)	<.01	2.44 (1.20–4.96)	.02

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; RVI, respiratory virus infection.

^a HR adjusted for age, bilateral vs single transplant, rejection, and cytomegalovirus pneumonia in multivariate analysis. However, HRs were similar to those for the no-risk period, so data not shown.

Conclusion

- Fréquent
 - Morbi-mortalité lourde
 - Pronostic péjoratif
 - Association au développement du CLAD
- ➔ diagnostic précoce +++
- Rôle des prophylaxies (CMV, PCP et vaccins)
 - Attention aux interactions médicamenteuses