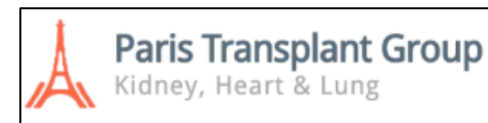




Traitement antibiotique préventif dans le cadre de la transplantation pulmonaire

Dr Antoine Roux (MD, PhD)
Pneumologie, Hôpital FOCH

GREPI
23/11/2018

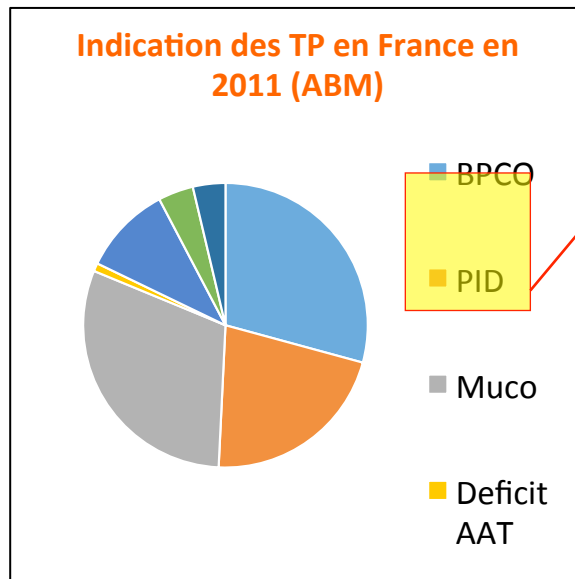


TRANSPLANTATION PULMONAIRE

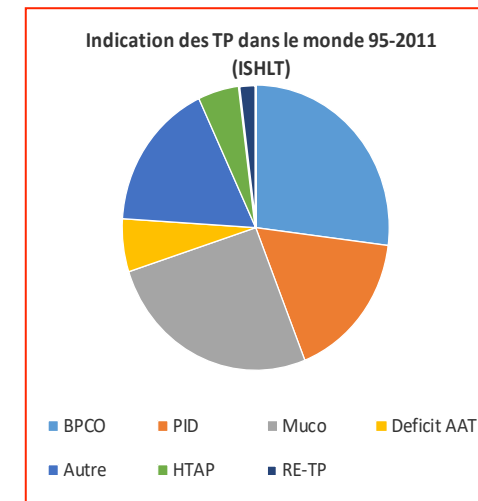
Traitement curatif de certaines insuffisances respiratoires chroniques

- **Explantation** d'un/deux poumon(s) et **Implantation** d'un/deux poumons
- Organe allogène → **risque de rejet**
- Justifie **tt Immunosuppresseur à vie** pour éviter le rejet
- **Contreparties+++**

Maladies causales



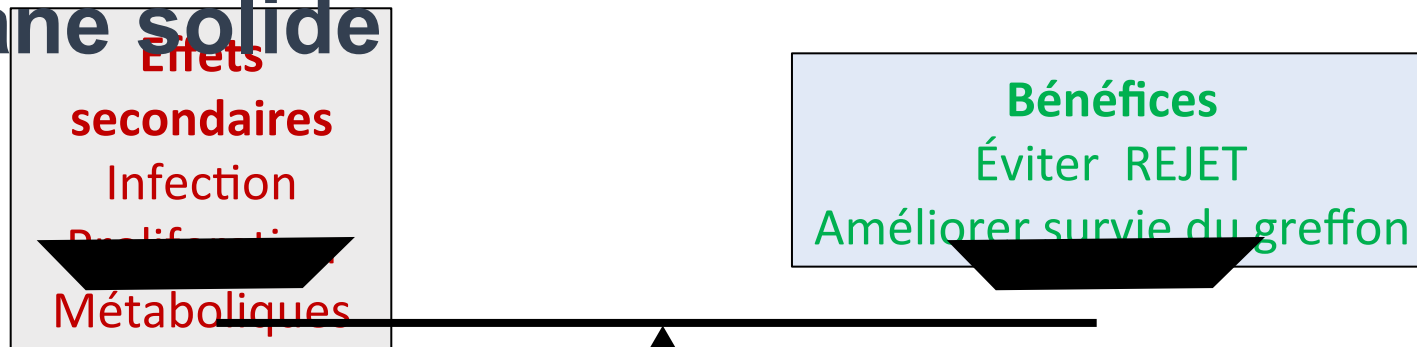
80% des indications en France



Inefficace sur les atteintes:

- Atteintes pariétales (obésité, thoracoplasties, résection...)
- Sd d'apnées du sommeil (aggravation postopératoire fréquente si associé)
- Laryngo-Trachéales (malacies, trachéopathies...)

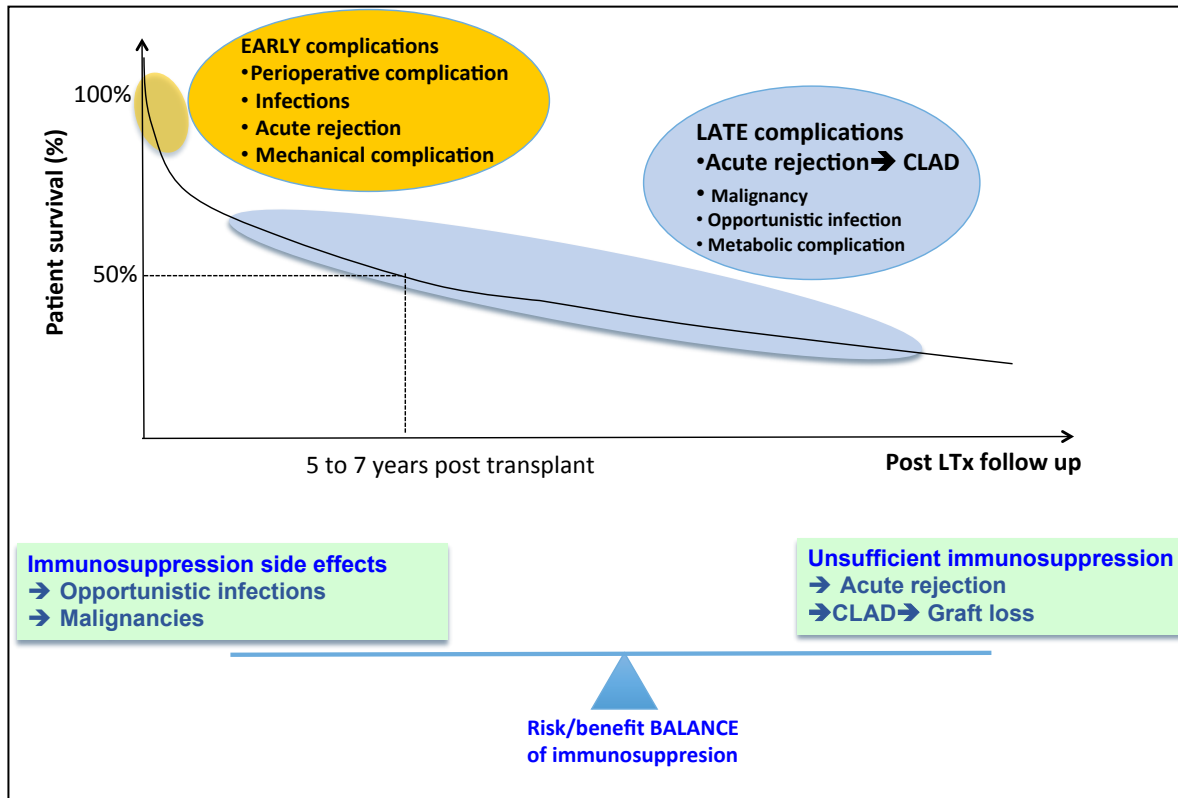
Le REJET: base de la transplantation d'organe solide



REJET → perte du greffon
 =
 Immunosuppression

Entretien	Intensification (cellulaire)	Intensification (humoral)
<ul style="list-style-type: none"> • Stéroïdes • anticalcineurine • Inhibiteurs du 	<ul style="list-style-type: none"> • Bolus de Stéroïde • Thymoglobuline/ • Alemtuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaphéreses • IGIV • Ritux/Inhib

Déterminants de la SURVIE



Mécanismes favorisant les Infec

HOTE →

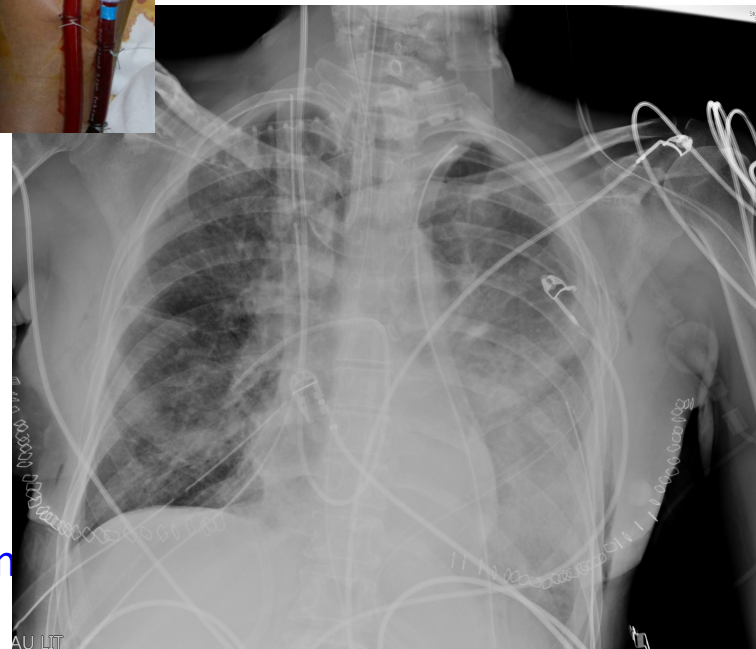
MECANIQUE

- Organe greffé ouvert sur l'extérieur
- Dénerivation du greffon (Rflx de toux)
- Ischémie bronchique
- Diminution clairance mucociliaire
- Poumon natif= réservoir potentiel
- Colonisation PNEUMONIE (Muco/DDB/CS sur CS)/Mastrophage(spores)/PN(hyphae)/Lcytes
- Anticalcineurine: Lcytes
- Inhibiteur mTor: Lcytes

PATHOGE Lcytes/PN

NE sous CS (Denning, 1998)

- Taille spores(3-5µm)/bactéries → inhalation poumon profond
- Biofilm/adhésion énthélium



Chronologie des Infections chez les T.O.S

Table 1: Timing of infectious complications following transplantation¹

Early period (0–1 months)	Middle period (1–6 months)	Late period (> 6 months)
Bacterial infections Gram-negative enteric bacilli Small bowel, liver, neonatal heart <i>Pseudomonas/Burkholderia</i> spp. Cystic fibrosis: lung Gram-positive organisms All transplant types	Viral infections Cytomegalovirus All transplant types Seronegative recipient of seropositive donor Epstein–Barr virus All transplant types Seronegative recipient Small bowel highest-risk group	Viral infections Epstein–Barr virus All transplant types, but less than middle period Varicella-zoster virus All transplant types Community-acquired viral infections All transplant types
Fungal infections All transplant types	Varicella-zoster virus All transplant types	Bacterial infections <i>Pseudomonas/Burkholderia</i> spp. Cystic fibrosis: lung Lung recipients with chronic rejection Gram-negative bacillary bacteremia Small bowel
Viral infections Herpes simplex virus All transplant types Nosocomial respiratory viruses All transplant types	Opportunistic infections <i>Pneumocystis jirovecii</i> All transplant types <i>Toxoplasma gondii</i> Seronegative recipient of a heart from a seropositive donor	Fungal infections <i>Aspergillus</i> spp. Lung transplants with chronic rejection
	Bacterial infections <i>Pseudomonas/Burkholderia</i> spp. Pneumonia Cystic fibrosis: lung Gram-negative enteric bacilli Small bowel	

¹Listed in decreasing order of relative importance.

Green, AIT, 2013

PLUS GRAVES/PLUS FRÉQUENTES/FORMES INHABITUELLES

Infections précoces:

- Bronche (ischémie-)
- Poumon (donneur/PAVM)
- Paroi (candida/asp)
- KT
- Septicémie

Infections tardives:

- Poumon/bronche
- SNC
- Cutané

Stratégies de prévention

- **Prévention universelle** : tout patient exposé au risque (= tout les TP)
- **Traitement préemptif** : sous groupe de patient présentant un facteur prédictif d'apparition de la maladie → tt

• **Traitement curatif**: maladie avérée → tt

Bactéries

Prévention initiale

- Periopératoire
- Éviter infection respi/site opératoire

Prévention tardive

- Éviter colonisation (pyo)
- Éviter infection respi
- ↘ impact sur fonction du greffon

Champignons

Prévention initiale

- Candida
- Pneumocystose « à vie »
- Aspergillus

Prévention tardive

- Aspergillus/ischémie bronchique
- Pneumocystose « à vie »

Virus

CMV

Prévention initiale

- D+R- 12mois vGCV/ eff secondaires
- R+: 3 mois zelitrex (2gx4) ou vGCV
- D-R-: zelitrex 1g x3 (HSV)

Prévention tardive

- Antiviraux
- Ig anti CMV

Prévention initiale antibactérienne

Antibiothérapie par voie générale courte durée (3 à 5 jours) puis stop

- Sur la base des colonisations pré opératoires (antibiogramme)+ intolérance
- Documentation++ (fibroscopies bronchiques itératives)
- Traitement précoce des suppurations bronchiques

Situations particulières

- ***B.Cepacia* pré opératoire**: risque de cepacia Syndrome/ ATB prolongée 4 à 6 mois
- **Ischémie bronchique/déhiscence**

Prévention initiale antibactérienne: stratégie Foch vs.

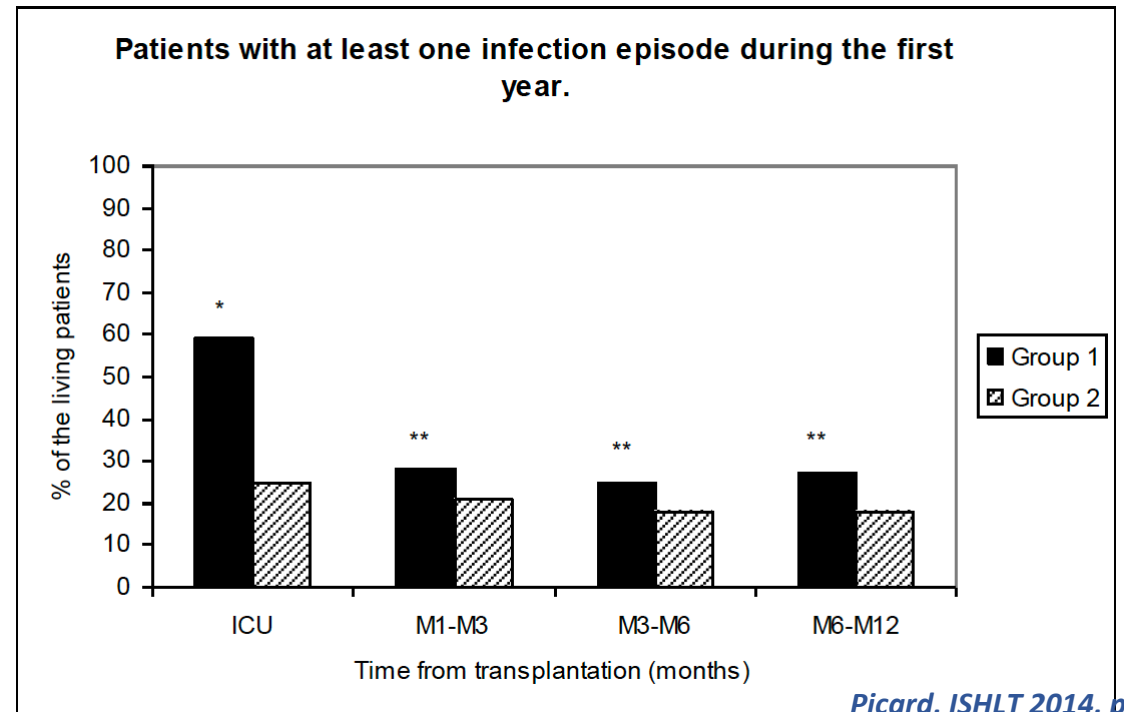
HEGP

Stratégie FOCH: courte durée/

ciblée

Stratégie HEGP: large spectre

- >2 semaines
- Plus de pan R pré opératoire
- Attitude systématique= pas de « loupé »



Comparaison

- Initialement MOINS

Prévention initiale antibactérienne: aérosol ATB (colimycine)

Avantages

- Concentration voies aériennes>>>peu de passage systémique
- Prévenir colonisation
- Prévenir infection chez colonisé
- Voies aériennes inférieures et supérieures (ORL)
- Intérêt chez non transplantés (muco++)

Limites

- Accès poumon profond si obstruction bronchique
- Bronchospasme

Prévention initiale antibactérienne: aérosol d'ATB

Hanover (Suhling, 2012)

- N=70, muco, RETRO
- Coli dès le 1° LBA
- Colonisation pyo/autres BGN
- ↘ hospitalisations dans la 1° année
- ↘ recours ATB ambulatoire

Hors TP: muco >> non muco

- **Biais d'attribution**
- Éradication pyo
- Fonction respiratoire
- Qualité de vie

Pittsburgh (Moore, 2016)

- N= 305, muco et non Muco, RETRO
- Coli/tobra/aztreonam [AAP] vs ∅ AAP
- Prévention de Colonisation pyo
- Effet seulement chez non muco
- **Biais d'attribution**

Foch

- Seulement si Pyo/BGN post
(préemptif)
- 6 mois après dernière documentation

Stratégies de prévention

- **Prévention universelle** : tout patient exposé au risque (= tout les TP)
- **Traitement préemptif** : sous groupe de patient présentant un facteur prédictif d'apparition de la maladie → tt
- **Traitement curatif**: maladie avérée → tt

Bactéries

Prévention initiale

- Periopératoire
- Éviter infection respi/site opératoire

Prévention tardive

- Éviter colonisation (pyo)
- ↘ impact sur fonction du greffon

Champignons

Prévention initiale

- Candida
- Pneumocystose « à vie »
- **Aspergillus**

Prévention tardive

- **Aspergillus/ischémie bronchique**
- Pneumocystose « à vie »

Virus

CMV

Prévention initiale

- D+R- 12mois rovalcyte/ eff secondaires
- R+: 3 mois zelitrex

Prévention tardive

- Antiviraux
- Ig anti CMV

Grippe= vaccination

Virus respiratoires= masque/

Aspergillus- Formes cliniques

en TP

Aspergillose invasive (AI) (Mehrad, Chest 2001)

- SC: non spécifique inconstant, F°/ hémoptysie
- Pnp/nodules/ Halo → TDM
- Formes extra thoraciques:
 - Cutanées/articulaire/SNC/ endocardite
 - Formes précoces (<3mois) /

Trachéobronchite ulcéronécrosante aspergillaire

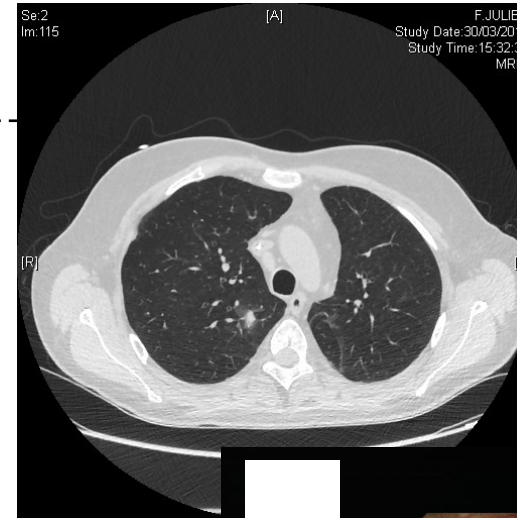
(TBUN) (Kramer, ARRD,1991):

Ulcérations/fausses membranes/ déhiscence

ABPA (Verfeeden, HLA 2009)

«asthénité»+ASP+ IgE tot/sp asp

Svt préop



Aspergillus- Prophylaxie: définitions et stratégies

PRINCIPES

- Mesures générales

- Isolement/filtration air/chambre à flux positif

- bien démontré en hématologie/neutropénie (*Barnes, 1989/ Sheretz, 1987/Bénet, 2007*)
- TOS moins évident

- Traitements possibles

- Aérosol amphotericin B 10mg x2/J
- Aérosol amphotericin B lipidique 50mg/10ml x3/semaine

Aspergillus- Stratégies préventives=en pratique

➤ 58 centres, étude de pratique

6 premiers mois

Prophylaxie universelle (58,7%)

- **Monothérapie:**
 - ➔ Vorico 3mois
- **Combinaison:**
 - ➔ Vorico+ aérosol AmphoB
- **Alternative** (toxicité Vorico)
 - ➔ Posa+ aérosol AmphB

Prophylaxie ciblée=pré emptif (36,2%)

Monothérapie (90%)

➔ Vorico

Si toxicité: posa/ Caspo

PAS de prophylaxie= 5,2%

>6 mois

49% prophylaxie

- >90% pré emptif
- Switch
 - ➔ toxicité/persistance colonisation

51% pas de prophylaxie

ASPERGILLUS- en pratique à FOCH

•Prévention primaire

- Initialement= pas de chambre à flux positif
- Masque++
- Diminuer exposition domestique/hospitalière

•Traitement pré emptif

Si colonisation post TP → Aérosol amphoB/AMB

En pratique sur une ordonnance de sortie

Prophylaxie anti infectieuse

- Anti-Pneumocystis : A VIE
 - Cotrimoxazole 800mg/160mg (Bactrim forte°) : 3 prises par semaine (Lu-Me-Ve) ou
 - Cotrimoxazole 400mg/80mg (Bactrim faible°) : 1 prise par jour ou
 - Atovaquone- (Wellvone°) : 750mg x2/j ou
 - Pentacarinat : 1 nébulisation par mois (noter date)
- Anti-CMV : selon statut
 - D+/R- : Valganciclovir (Rovalcyte°) 900mg en 1 prise pendant 12 mois
 - R+ : Valaciclovir (Zelitrex°) : 2000mg x4/jour pendant 3 mois
 - D-/R- : Valaciclovir (Zelitrex°) : 1000mg x2/jour pendant 3 mois (anti-HSV)
- Antifongique :
 - Anti candidose buccale : Amphotericine B (Fungizone°) : 15 mL x3/jour en bains de bouche pdt 3 mois
 - Anti aspergillose bronchique : Amphotericine B en nébulisation : 25mg x 2/semaine (noter jours) si et tant que ischémie bronchique
- Nébulisation anti bactérienne
 - Colistine (Colimycine°) : 2 MUI x 2/jour en cas de colonisation bronchique pré ou post TP à BGN
 - Pendant 6 mois après dernière identification bronchique
 - Premier aérosol en hospitalisation (risque bronchospasme)
 - +/- Ventoline 2bf avant administration

Conclusion

- Transplantation pulmonaire= sur risque infectieux BACT/MYCO/Virus
- Prévention: universelle vs. préemptif
- Diminuer la fréquence des infections
- Diminuer l'impact des colonisations sur la fonction du greffon
- Place pour aérosolothérapie (! Exposition longue! → compliance médiocre)