

Broncho-alveolar lavage fluid in renal transplantation: « the grale in infectious diseases »

JULIEN GUIOT, MD – PHD
HEAD OF CLINICS
CHU DE LIÈGE
GIGA-I³ ASSOCIATE PI

Introduction : contexte général

- Infection pulmonaire non virale : deuxième cause d'infection chez les Tx rénaux
- LBA (lavage broncho-alvéolaire) est une technique endoscopique standardisée grevée d'un faible taux de complications (Agawar et al. AJRCCM 2012)
- Utilité diagnostique reconnue tant sur le plan bactériologique que carcinologique (Radha et al. J Cytol 2014)
- Limitation de par un écart-type important des valeurs normales (Meyer et al. AJRCCM 2012)

I. Normal Adults (Nonsmokers)

BAL Differential Cell Counts

Alveolar macrophages	>85%
Lymphocytes (CD4+/CD8+ = 0.9–2.5)	10–15%
Neutrophils	≤3%
Eosinophils	≤1%
Squamous epithelial*/ciliated columnar epithelial cells [†]	≤5%

Introduction : infection pulmonaire après transplantation d'un organe solide

Solid organ transplant recipients

	Bacterial	Viral	Fungal
0–1 mo (nosocomial infections)	Gram-negative pathogens, <i>S aureus</i> , <i>Legionella</i> spp	HSV	<i>Candida</i>
1–6 mo (opportunistic infections)	<i>Nocardia</i> , <i>M tuberculosis</i> , nontuberculous mycobacteria	CMV, HSV, influenza, parainfluenza, adenovirus, RSV	<i>Aspergillus</i> , PJP, <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>H capsulatum</i> , <i>C immitis</i> , and <i>B dermatitidis</i>
Beyond 6 mo (community-acquired or persistent infections)	<i>H influenzae</i> , <i>S pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp, <i>P aeruginosa</i> , <i>M tuberculosis</i> , nontuberculous mycobacteria	Influenza, parainfluenza, adenovirus, RSV	<i>H capsulatum</i> , <i>C immitis</i> , and <i>B dermatitidis</i>

Introduction : infection pulmonaire après transplantation rénale

	Modi et al. [15] New Delhi	Jha R et al. [1] Hyderabad	Jha V et al. [7] Chandigarh	Menon et al. [16] Mumbai	Present Study New Delhi
Episodes	18	27	39	16	44
Bacteria	27.7	25.9	33.3	25	45.4
Nocardia	5.5	7.4	2.5	–	4.5
M. tuberculosis	50.0	37.0	30.7	–	36.3
P. carinii	–	7.4	15.3	6.2	27.2
Fungi	11.1	22.2	17.9	–	9.0
CMV	5.5	7.4	–	12.5	6.8

- Cause infectieuse principalement bactérienne (*Modi et al. 1998, Soman et al. 1991*)
- Incidence élevée de m. Tuberculosis dans les études indiennes de par le caractère endémique.
- Variabilité élevée de l'infection a CMV (faible échantillonnages)

Introduction: infection pulmonaire après transplantation rénale

	Munda et al. [13] 1978	Webb et al. [17] 1978	Willcox et al. [18] 1990	Sternberg et al. [14] 1993	Edelstein et al. [19] 1995
Episodes	46	44	48	58	32
Bacteria	69.5	68.8	37.5	25.8	71.9
Nocardia	2.1	13.6	6.2	1.7	0
M. tuberculosis	4.3	2.2	22.9	0	28.1
P. carinii	13.0	6.8	8.3	10.3	0
Fungi	13.0	13.6	6.2	3.4	0
CMV	15.2	9.1	4.1	22.4	0
Others	2.1	0	6.2	3.4	0

Fungi : Candida & aspergillus (mainly)

Others : Mucormycosis, coccidioides, toxoplasma, herpes

Technique endoscopique

Recommandations techniques :

- Position d'occlusion bronchique
- Instillation de Salin 0.9% pour un volume total de 100-300 ml
- Ré-aspiration a une pression $> -100\text{mmHg}$
- Ré-aspiration au minimum de 5% du volume injecté (optimal 10-20ml).

Evaluation qualitative

Critères de Chamberlain : Rejet de l'échantillon pour analyse cellulaire

- Faible quantité de macrophages alvéolaires (<10 MΦ par champs)
- Nombre extensif de cellules épithéliales
- Exsudat mucopurulent
- Excès de globules rouges
- Cellules dégénérées

Etudes cliniques

Study	type	n	Results	Rentability
Kalra et al. 2005	Prospective	n=426 (9.3% R.Tx)	Causative organism (54.5%) – Polymicrobial (34.1%) 45.4% <i>bact</i> , 36.3% <i>Mycobact/fungus</i> , 5% <i>CMV</i> , <5% <i>Nocardia</i>	75.8%
Hohenthal et al. 2005	Retrospect.	n=135 (Hémato)	Diagnostic yield increase from 3 to 35.6% with specific PCR	22.1%
Sternberg et al. 1993	Retrospect.	n=58	Causative organism in 55%, polymicrobial (18%)	59% à 70%
Cazzadori et al. 1995	Prospective	n=33	Improvement of diagnosis with transbronchial biopsy (27>57%)	27%
Willcox et al. 1990	Retrospect.	n=28	45% positive diagnostic with transbronchial biopsy (45%)	NA
Wallace et al. 1992	Prospective	n=7	Utility of BALF in solid organ transplantation	85%
Vaillant et al. 2017	Prospective	n=165 (ID 52%)	Positive culture 37%, Co-infection 6%	37%

Evaluation radiologique

Common HRCT imaging patterns with frequent immunocompromise-related infections.

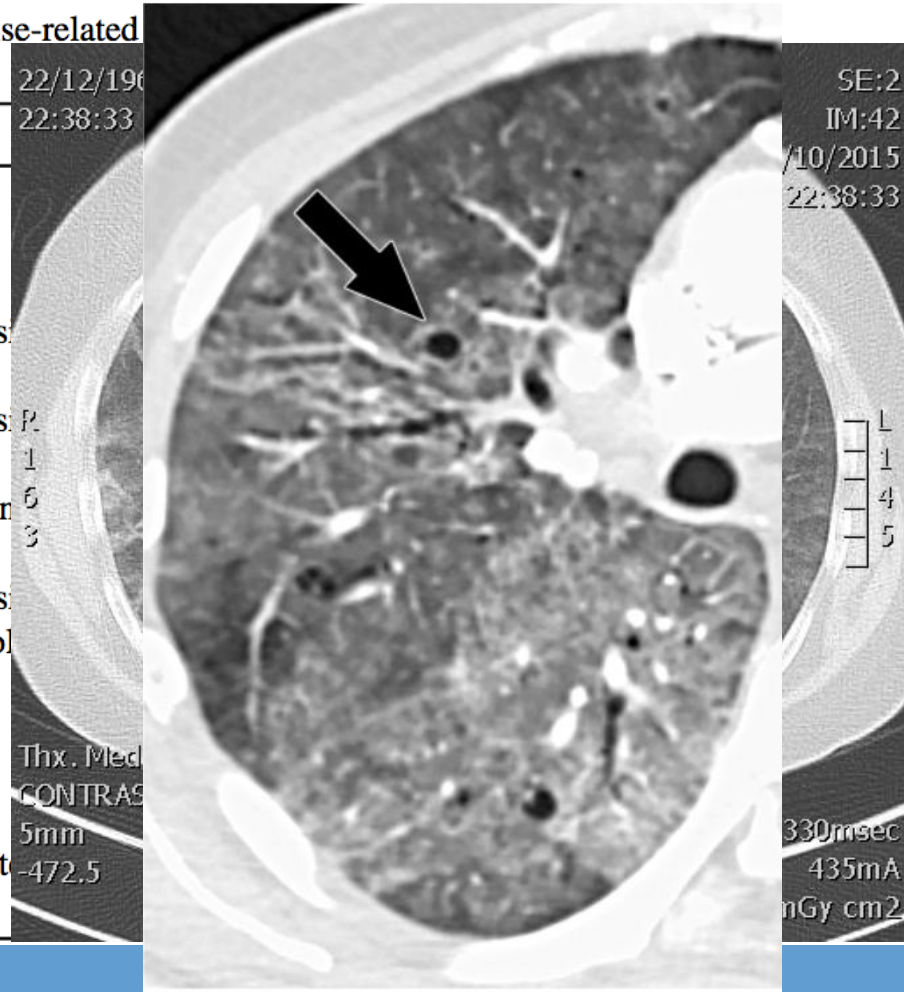
Imaging patterns		Associated infections
Ground-glass opacity		• Pneumocystis • Cytomegalovirus
Nodules	<1 cm diameter	• Viral pneumonia
	>1 cm diameter	• Invasive aspergillosis • Septic embolism
	“Halo sign”	• Invasive aspergillosis • Candidiasis • Cytomegalovirus pneumonia
	Cavitated nodules	• Septic embolism • Invasive aspergillosis
Tree-in-bud pattern		• Infectious bronchiolitis
Consolidation	Lobar	• Pneumococcus • Klebsiella
	Rounded	• Pneumococcus • Legionella
	Bronchopneumonia	• Gram-negative bacteria • Staphylococcus

Zheng et al. Radiology of infectious diseases 2014

Evaluation radiologique

Common HRCT imaging patterns with frequent immunocompromise-related infections.

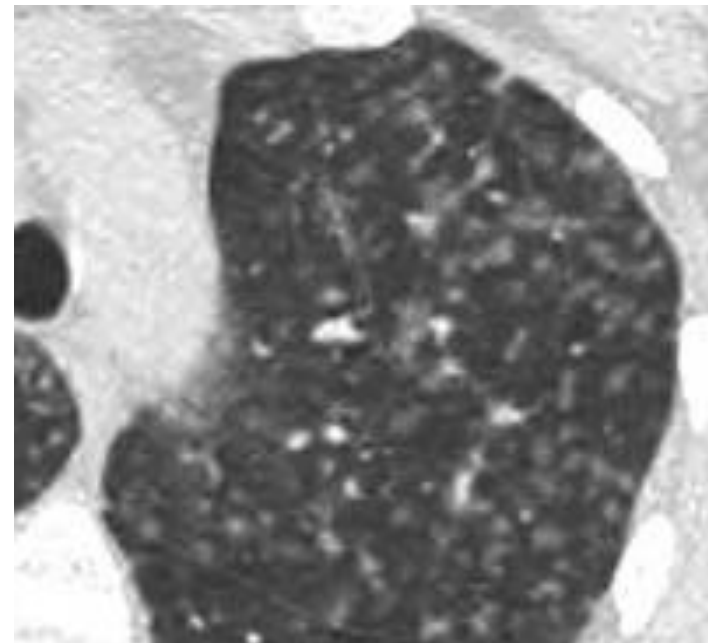
Imaging patterns		Associated infections
<u>Ground-glass opacity</u>		• Pneumocystis • Cytomegalovirus
Nodules	<1 cm diameter	• Viral pneumonia
	>1 cm diameter	• Invasive aspergillosis • Septic embolism
	"Halo sign"	• Invasive aspergillosis • Candidiasis • Cytomegalovirus pneumonia
	Cavitated nodules	• Septic embolism • Invasive aspergillosis
Tree-in-bud pattern		• Infectious bronchiolitis
Consolidation	Lobar	• Pneumococcus • Klebsiella
	Rounded	• Pneumococcus • Legionella
	Bronchopneumonia	• Gram-negative bacteria • Staphylococcus



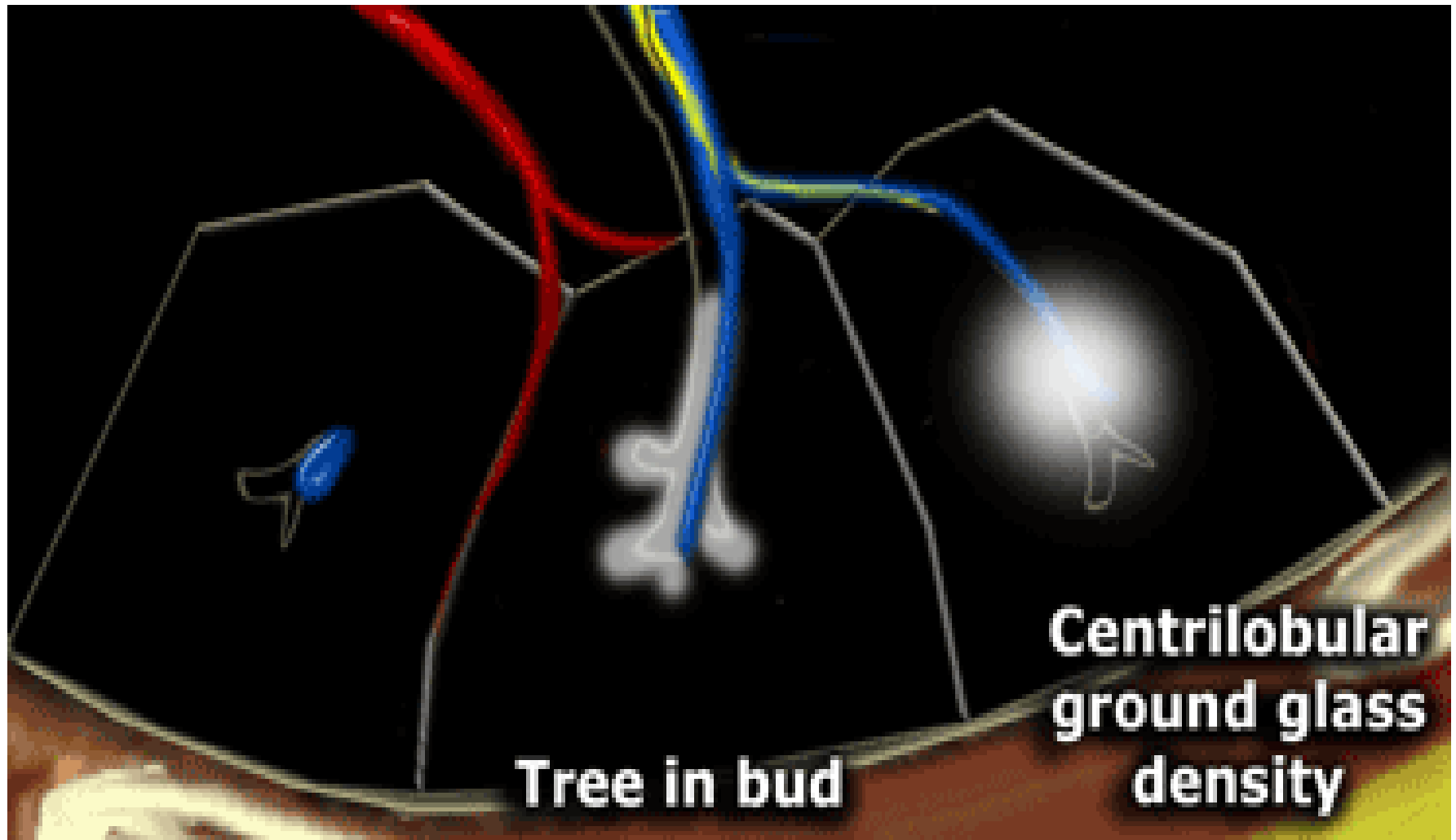
Evaluation radiologique

Common HRCT imaging patterns with frequent immunocompromise-related infections.

Imaging patterns		Associated infections
Ground-glass opacity		• Pneumocystis • Cytomegalovirus
<u>Nodules</u>	<1 cm diameter	• Viral pneumonia
	>1 cm diameter	• Invasive aspergillosis • Septic embolism
	“Halo sign”	• Invasive aspergillosis • Candidiasis • Cytomegalovirus pneumonia
	Cavitated nodules	• Septic embolism • Invasive aspergillosis
Tree-in-bud pattern		• Infectious bronchiolitis
Consolidation	Lobar	• Pneumococcus • Klebsiella
	Rounded	• Pneumococcus • Legionella
	Bronchopneumonia	• Gram-negative bacteria • Staphylococcus



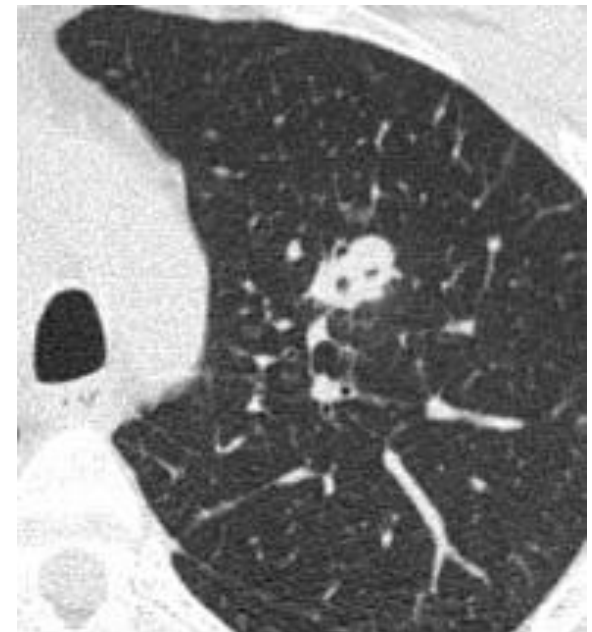
Zheng et al. Radiology of infectious diseases 2014



Evaluation radiologique

Common HRCT imaging patterns with frequent immunocompromise-related infections.

Imaging patterns		Associated infections
Ground-glass opacity		• Pneumocystis • Cytomegalovirus
Nodules	<1 cm diameter	• Viral pneumonia
	>1 cm diameter	• Invasive aspergillosis • Septic embolism
	“Halo sign”	• Invasive aspergillosis • Candidiasis • Cytomegalovirus pneumonia
	<u>Cavitated nodules</u>	• Septic embolism • Invasive aspergillosis
Tree-in-bud pattern		• Infectious bronchiolitis
Consolidation	Lobar	• Pneumococcus • Klebsiella
	Rounded	• Pneumococcus • Legionella
	Bronchopneumonia	• Gram-negative bacteria • Staphylococcus

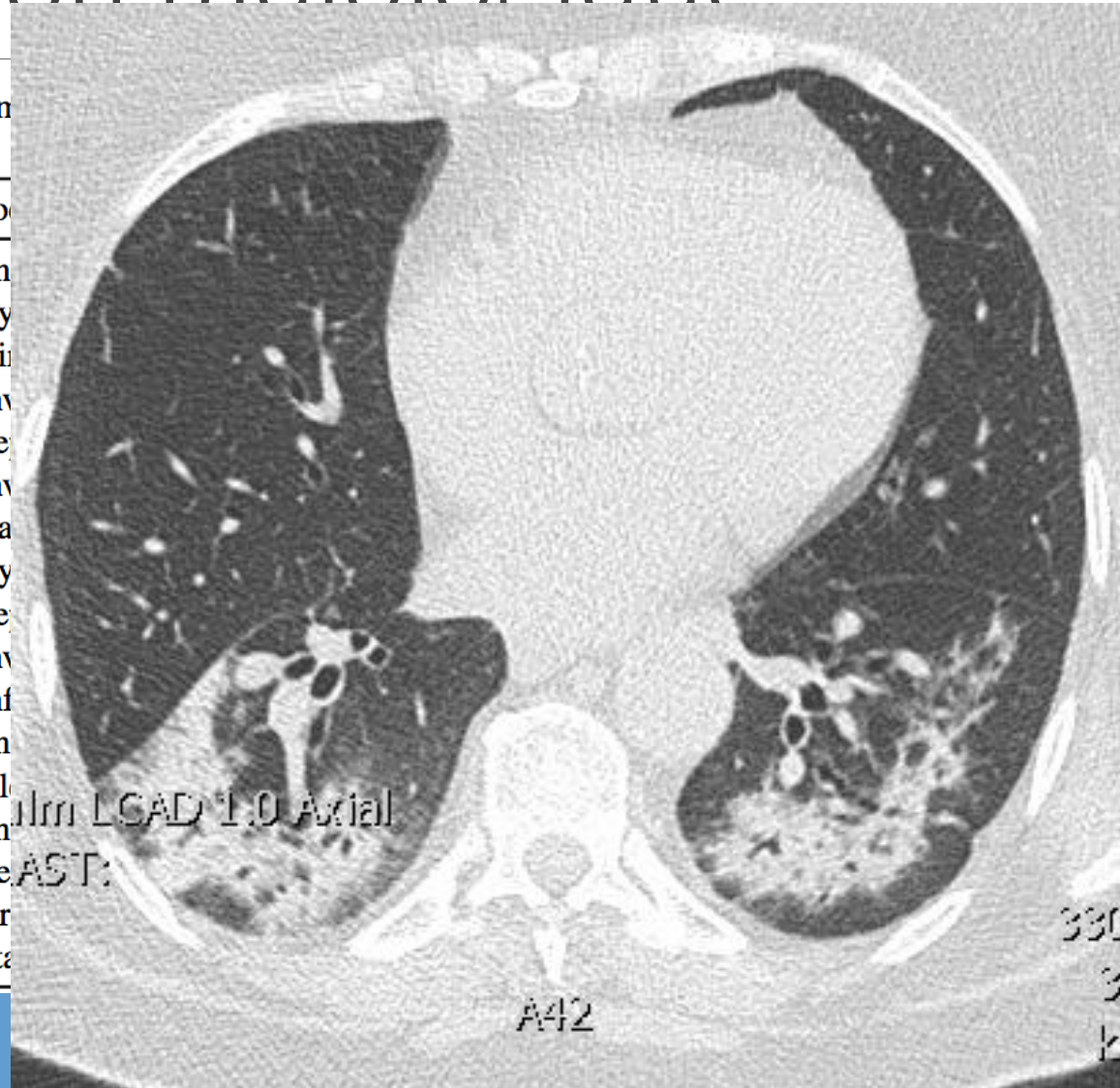


Zheng et al. Radiology of infectious diseases 2014

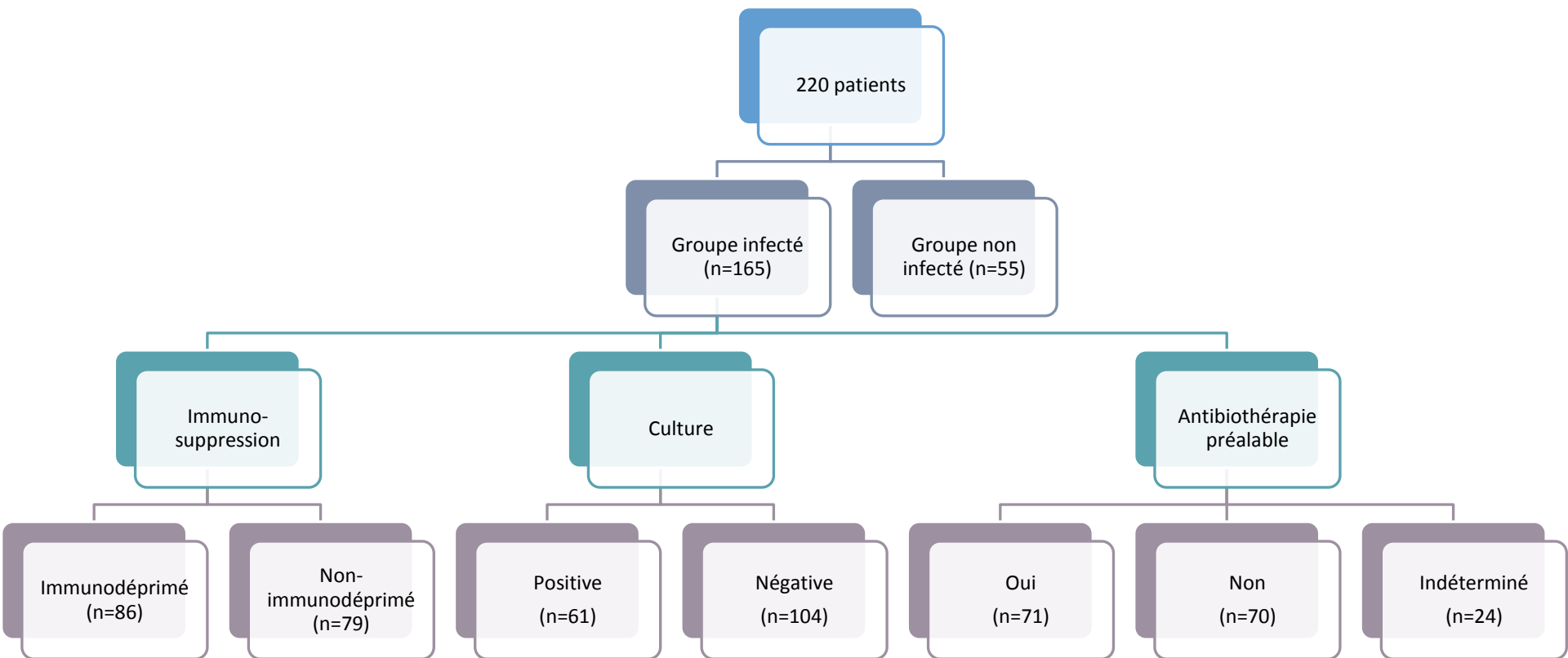
Evaluation radiologique

Common HRCT imaging patterns with frequent infectious aetiologies.

Imaging patterns		Associated
Ground-glass opacity		• Pneumonia • Cytomegalovirus • Viral pneumonia
Nodules	<1 cm diameter	• Viral pneumonia
	>1 cm diameter	• Invasive aspergillosis
	"Halo sign"	• Severe invasive aspergillosis • Invasive mucormycosis • Coccidioidomycosis • Cryptococcosis
	Cavitated nodules	• Severe invasive aspergillosis • Invasive mucormycosis • Infected cyst
Tree-in-bud pattern		• Infectious aetiology
<u>Consolidation</u>	Lobar	• Pneumonia • Klebsiella pneumoniae • Pneumocystis carinii • Legionella
	Rounded	• Gram-negative pneumonia
	Bronchopneumonia	• Streptococcus pneumoniae



Etude prospective de l'impact diagnostique du LBA au CHU Liège (F. Vaillant)



Résultats liquide LBA (non publiés - F Vaillant)

	Groupe non infecté (n= 55)	Groupe infecté ID (n= 86)	Groupe infecté non ID (n=79)
Rentabilité totale (ml)	55 (39-70)	50 (37-70)	60 (40-75)
Cellules nucléées (/mm ³)	203 (82-386)	<u>351</u> (230-795)***	296 (159-582)
Lymphocytes (%)	8 (4-19)	6 (3-18)	6 (1-14)
Macrophages (%)	74 (57-90)	<u>40</u> (19-64)***	67 (33-88)°
Neutrophiles (%)	9 (2-18)	<u>32</u> (12-74)***	16 (4-42)*°
CRP (pg/ml)	5016 (940-17134)	17100(8504-38504)***	10303(3274-21484)°
Pro-calcitonine (pg/ml)	4,3(1,1-10,7)	<u>8,4</u> (4,8-17,4)*	8(1,2-14)
MPO (pg/ml)	13457 (7764-22699)	14794(9147-25055)	18475(8866-25362)
TNF-α (pg/ml)	0,8(0,8-1,9)	<u>3,4</u> (0,8-11,8)***	0,8(0,8-2,8)°°°
Il-10 (pg/ml)	0,1(0,1-0,1)	0,1(0,1-0,1)	0,1(0,1-0,1)
Il-6 (pg/ml)	3,7(1,7-16)	<u>20,2</u> (3,9-97,2)**	4,8(2,1-15,4)°°
Il 1-β (pg/ml)	3,7(3,7-12,7)	<u>11</u> (3,7-51,7)*	7,5(3,7-19,3)
Ifn-γ (pg/ml)	1,5(1,5-1,9)	<u>1,8</u> (1,5-7,1)*	1,5(1,5-1,7)°

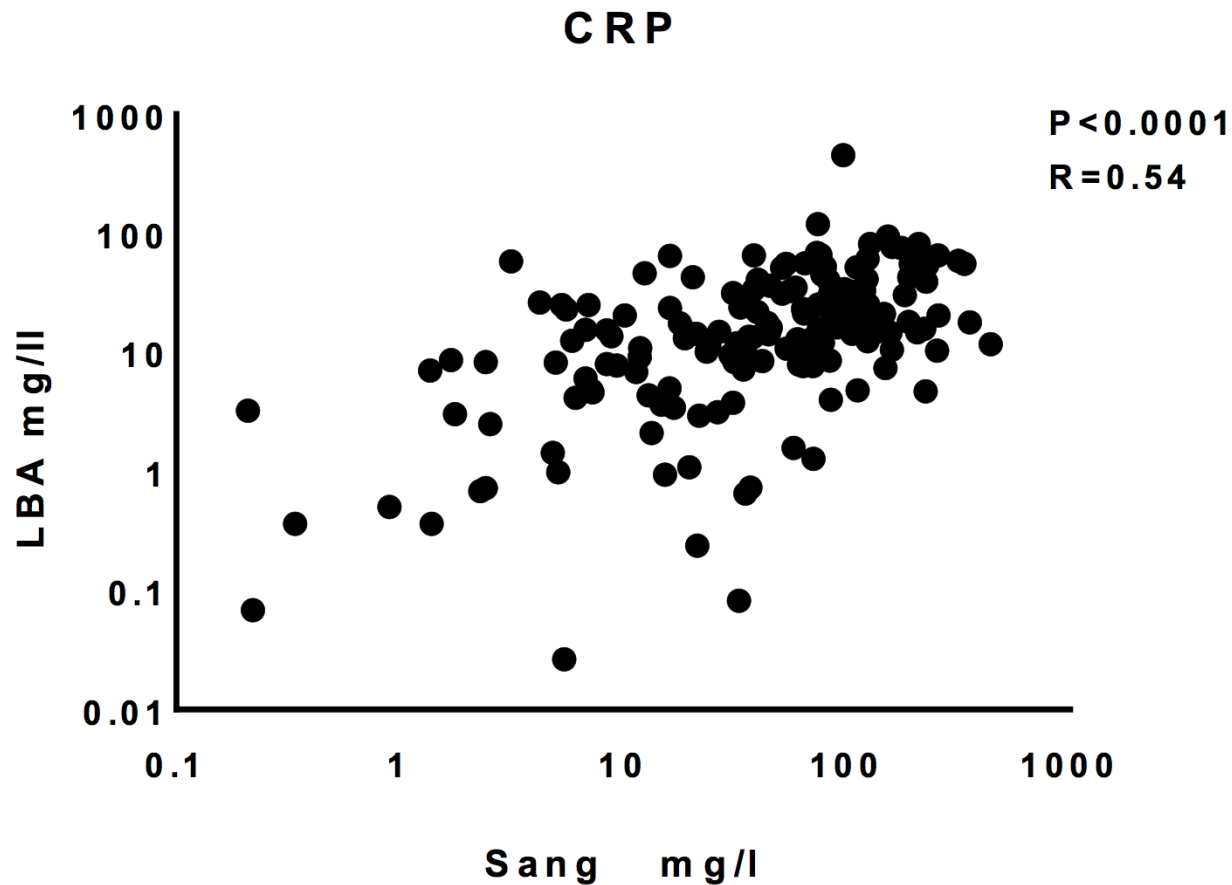
Par rapport au groupe témoin *p<0,05 ** p<0,001 *** p<0,0001

Par rapport au groupe infecté ID° p<0,05 °° p<0,001°°° p<0,0001

Impact de l'antibiothérapie

	Antibiothérapie NON (n=70)	Antibiothérapie OUI (n=71)
Cellules nucléées (/mm ³)	295(157-618)	399(199-861)
Lymphocytes (%)	6(2-21)	6(2-12)
Macrophages (%)	58(18-77)	49(24-70)
Neutrophiles (%)	22(4-78)	32(11-62)
CRP (pg/ml)	10820(3578-19391)	<u>16122(8397-37868)**</u>
Procalcitonine (pg/ml)	8(1-12)	9(3-18)
MPO (pg/ml)	14317(8612-23760)	18554(10317-25281)
TNF- α (pg/ml)	2(1-9)	1(1-7)
Il-10 (pg/ml)	0(0-0)	0(0-0)
Il-6 (pg/ml)	8(2-56)	14(4-85)
Il 1- β (pg/ml)	11(4-32)	9(4-60)
IFN- γ (pg/ml)	1(1-3)	1(1-3)

Corrélation CRP Sg/LBA



Impact de l'antibiothérapie

61 cultures positives: 37%

10 étiologies virales, PCR et antigènes: 6% dont 4 co-infections

Pas d'influence de l'antibiothérapie a priori (**tous groupes confondus**)

	Antibiotique oui	Antibiotique non
Culture négative	42	46
Culture positive	29	25

Recherche bactériologique

De manière systématique considérer :

- PCR pneumocystis (attention spécificité faible si dosage bas, élevé VPP 97% chez immunodéprimés, Sp 90 à 97%). Intérêt de la prophylaxie.
- PCR CMV : à coupler avec la PCR sanguine
- Recherche mycobactéries systématique (aspirations + Lavage)
- PCR aspergillus : incidence cumulative 0.2% mais mortalité 70%
- PCR influenza en période endémique
- PCR herpès

Take Home Message

- LBA systématique dans la TxR si infiltrat bilatéral, diffus, nodulaire, interstitiel ou résistant à une première ligne AB.
- Rechercher de manière systématique le pneumocystis ou l'aspergillus
- Toux fébrile sur mTOR (y penser)
- Rentabilité bactériologique : Pas d'influence de l'antibiothérapie, indication de documentation absolue.
- Faux négatifs suite à l'utilisation inappropriée de mycobactériostatiques.
- CRP, procalcitonine, MPO, TNF- α , Il-6 et Il-1 β
 - Essentiellement chez les patients immunodéprimés
 - A intégrer aux autres paramètres (clinique, biologie, imagerie)