

Complications médicales de la transplantation rénale.

Dr. Philippe BRUNET - Néphrologie-Hémodialyse - Ste-Marguerite - MARSEILLE.

1) COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Elles sont les plus fréquentes : 80% des transplantés font un épisode infectieux au cours de la première année suivant la greffe. Ces complications sont potentiellement graves. Elles représentent en effet 50 à 80% de la mortalité des transplantés. Il s'agit de la première cause de mortalité en transplantation. C'est dire si les infections nécessitent un diagnostic et un traitement rapides.

Il existe des facteurs favorisants :

- l'immunosuppression, et tout particulièrement le traitement prolongé par sérum anti-lymphocytaire, les traitements répétés d'un rejet (perfusions de corticoïdes, anticorps monoclonaux OKT3).
- la leucopénie
- le retard de fonction du transplant dans les suites de la greffe
- l'hyperglycémie

La chronologie des infections est caractéristique :

Au cours du premier mois surviennent les infections post-opératoires "classiques" : pneumopathies nosocomiales, infections sur cathéter, infections de paroi, infections urinaires.

Dès le premier mois et au cours de 4 à 6 premiers mois peuvent survenir des infections opportunistes qui correspondent à l'infestation de l'organisme par des germes dont le pouvoir pathogène est lié à l'état d'immunodépression : *Pneumocystis Carinii*, Cytomégalovirus (CMV), levures, *Legionella*...

A - L'infection à CMV

Infection la plus fréquente chez le transplanté, elle est potentiellement fatale. Le pic de fréquence se situe entre 2 et 3 mois après la greffe. Elle est due à la transmission du virus par le greffon ou bien à la réactivation d'un CMV latent chez l'hôte.

L'infection se traduit le plus souvent par une fièvre isolée. Parfois, les manifestations sont plus sévères et comprennent une leucopénie et une cytolyse hépatique. Des atteintes pulmonaires, coliques, œsophagiennes, rétiniennes sont possibles. Il existe des cas d'encéphalites. Enfin, le CMV a pu être impliqué dans le déclenchement de réactions de rejet.

Le diagnostic repose soit sur l'isolement du virus (mise en évidence d'antigènes viraux sur des cellules cultivées avec le milieu examiné : sang, urine, sécrétions bronchiques), soit sur une sérologie positive avec présence d'IgM, soit enfin sur la présence d'un effet cytopathogène sur des fragments biopsiques. Les techniques d'isolement viral sont très sensibles et sont susceptibles de révéler la présence de CMV dans le sang de sujets strictement asymptomatiques.

Le traitement est d'abord préventif. Il repose sur l'Acyclovir (Zovirax) qui, prescrit per os, à fortes doses, pendant les 12 premières semaines est capable de réduire la fréquence des infections actives de 29 à 7,5%. Le traitement curatif est représenté par le Gancyclovir (Cymevan) administré par voie IV pendant 14 à 21 jours. Les immunoglobulines anti-CMV peuvent être un appoint dans le traitement.

B - Les pneumopathies

Potentiellement graves et responsables d'une mortalité élevée, elles font craindre surtout les infections à germes opportunistes, favorisées par l'immunosuppression, et qui nécessitent un traitement rapide et adapté. Cette gravité justifie un véritable acharnement diagnostique. Outre le bilan classique clinique, radiologique, gazométrique et bactériologique (hémocultures, sérologies), un prélèvement endobronchique est nécessaire. L'examen possédant le meilleur rendement diagnostique est le lavage broncho-alvéolaire. Le champ des recherches doit être large : bactéries, mycobactéries, levures, virus, parasites, *Pneumocystis*, *Legionella*...

Dès les prélèvements réalisés, il faut débiter, sans attendre les résultats, une antibiothérapie à large spectre qui comprend systématiquement de l'érythromycine destinée à traiter une éventuelle légionellose. La gravité des infections à *Pneumocystis* justifie pour certaines équipes un traitement préventif pendant les premières semaines de greffe (Bactrim, aérosols de Pentacarinat).

C - Les infections cérébro-méningées

Elles sont graves et de diagnostic souvent difficile. Les signes de méningite peuvent manquer ou se limiter à une fièvre associée à des céphalées ou quelques troubles psychologiques. Des examens complémentaires sont alors justifiés : ponction lombaire, scanner cérébral, imagerie par résonance magnétique. Les germes responsables sont *Listeria*, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *Nocardia*...

2) COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

A - Hypertension artérielle (HTA)

Elle est fréquente en transplantation rénale puisqu'elle atteint 50 à 60% des greffés. Ses mécanismes sont multiples :

- la première cause est liée à la présence des reins propres qui conservent la capacité de sécréter la rénine.
- parmi les causes liées au greffon, la plus fréquente est le rejet chronique.
- Une sténose de l'artère du greffon est en cause dans 5% des HTA.
- Enfin les traitements immunosuppresseurs jouent incontestablement un rôle. Les corticoïdes favorisent la prise de poids; la cyclosporine a un effet vasopresseur; ces médicaments induisent une rétention sodée.

La conduite pratique consiste, lorsque l'hypertension échappe au traitement médicamenteux, à rechercher une sténose de l'artère du transplant. La présence d'une protéinurie ou d'une augmentation de la créatinine doit faire évoquer un rejet chronique qui sera confirmé par la biopsie. En l'absence de sténose et si la tension reste élevée malgré l'association de plusieurs anti-hypertenseurs on peut être amené à pratiquer une néphrectomie uni ou bilatérale.

B - L'athérosclérose

Une athérosclérose accélérée, responsable de lésions vasculaires peut se développer après la greffe. Ces lésions, touchant les artères coronaires entraînent un risque d'infarctus du myocarde qui est l'une des premières causes de mortalité chez le greffé.

L'athérosclérose résulte de facteurs classiques tels que l'HTA, l'hyperlipidémie, le diabète, qui sont favorisés chez le transplanté par les corticoïdes et la cyclosporine. Le temps passé en dialyse joue également un rôle, ainsi que les antécédents de tabagisme.

3) COMPLICATIONS HEPATIQUES

Elles sont tout d'abord virales. Outre les virus de l'hépatite B et C, les virus susceptibles d'entraîner une atteinte hépatique sont le CMV, le virus d'Epstein Barr, l'Herpes.

Plusieurs médicaments ont une toxicité hépatique potentielle : l'azathioprine (Imurel), la cyclosporine, les hypolipémiants...

L'hépatite B

Chez un porteur chronique du virus B, l'immunosuppression favorise la réplication virale. Il existe donc un risque d'observer l'apparition d'une hépatite active, avec évolution vers la cirrhose. Le portage chronique du virus B expose également au risque de développement d'un cancer du foie. Certaines études ont cependant montré que la survie des greffés HBs positifs n'est pas différente de celle des sujets HBs négatifs. La surveillance de l'évolution repose sur le dosage des transaminases, du DNA viral et la biopsie hépatique. Le traitement, actif dans 30% des cas seulement, repose sur la Vidarabine, en cure de 3 semaines, injectable par voie veineuse ou depuis peu, intramusculaire.

L'hépatite C

Le virus de l'hépatite C est dépisté depuis 1988. Le recul est donc actuellement insuffisant pour apprécier l'impact de ce virus en transplantation. La maladie peut évoluer vers l'hépatite active et la cirrhose. On ignore si l'évolution des greffés est plus mauvaise que celle des dialysés. Le traitement habituellement proposé pour les hépatites C actives est l'interféron, mais ce médicament, qui est immunostimulant, est contre-indiqué chez le transplanté. Dans l'hépatite C comme dans l'hépatite B, la réduction du traitement immunosuppresseur doit être envisagée lorsqu'il existe des signes d'activité.

4) COMPLICATIONS OSTEO-ARTICULAIRES

A - L'hyperparathyroïdisme est une complication de la dialyse. L'hyperplasie des glandes parathyroïdes présente chez le malade avant la greffe peut persister et être responsable d'une hypercalcémie. Cette anomalie se corrige le plus souvent en quelques mois. Dans les autres cas, une parathyroïdectomie subtotale est nécessaire.

B - L'ostéonécrose aseptique est une complication de la corticothérapie. Elle est également favorisée par la maladie osseuse qui se développe au cours des années passées en dialyse. Elle atteint le plus souvent les têtes fémorales, mais aussi les têtes humérales et les genoux. Le dépistage précoce repose sur la scintigraphie et l'IRM. Le traitement consiste en une mise en décharge de l'articulation. Dans les cas sévères une chirurgie peut être justifiée (prothèse).

C - La goutte

On note fréquemment chez le transplanté une hyperuricémie. Celle-ci est due à la cyclosporine. Elle est rarement responsable de crises de goutte ou d'arthropathies. Le traitement repose sur la colchicine. Le Zyloric est contre-indiqué lorsque le malade prend de l'Imurel (risque de leucopénie).

D - Des ruptures tendineuses sont parfois observées. Complication de la corticothérapie, elles sont également la conséquence de lésions constituées pendant les années de dialyse.

5) COMPLICATIONS DIGESTIVES

Les ulcères gastriques et duodénaux, secondaires à la corticothérapie, sont efficacement prévenus par les anti-H2 (Ranitidine). Les hémorragies digestives sont ainsi actuellement rares.

Des perforations coliques, favorisées par la corticothérapie, restent possibles, en particulier sur diverticules.

6) DIABETE SUCRE

L'apparition d'un diabète dans les suites de la greffe concerne 5% des greffés. Elle est liée aux fortes doses de corticoïdes ou à une toxicité pancréatique de la cyclosporine. Elle peut imposer le recours à l'insuline, transitoire ou définitif.

7) LA RECIDIVE DE LA NEPHROPATHIE INITIALE

Elle met rarement en jeu la survie du greffon. Parmi les glomérulopathies primitives, la hyalinose récidive dans 30% des cas et peut provoquer rapidement un syndrome néphrotique.

La néphropathie diabétique récidive systématiquement mais elle évolue aussi lentement que sur les reins propres, ce qui veut dire qu'elle ne menace pas la fonction du greffon avant une quinzaine d'années.

La récidive de l'amylose est efficacement prévenue par la colchicine.

Enfin, la maladie lupique reste en général quiescente chez le transplanté, qui reçoit de plus un traitement efficace sur le lupus.

8) GLOMERULOPATHIE DE NOVO

Il peut se développer sur le greffon une maladie glomérulaire différente de la glomérulopathie initiale. On parle alors de glomérulopathie de novo. Il s'agit le plus souvent d'une extra-membraneuse, dont l'évolution est lente.

9) REJET CHRONIQUE

C'est une pathologie qui menace à plus ou moins long terme tous les greffons. Elle se caractérise par une aggravation progressive de la fonction rénale, une HTA et une protéinurie. La biopsie montre des lésions artérielles oblitérantes et une sclérose glomérulaire.

Ce rejet chronique est souvent d'origine immunologique (rejets aigus insuffisamment traités...), mais d'autres mécanismes ont été évoqués (hyperlipidémie...). La prévention du rejet chronique représente un objectif thérapeutique majeur pour les nouveaux traitements immunosuppresseurs.