

## Les infections chez le transplanté rénal

CH. FENDRI

Service de Microbiologie - CHU la Rabta - Tunis

### Introduction

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique se situe autour de 61 pour un million d'habitants et augmente de 10 à 20% chaque année. Le traitement de choix de cette insuffisance rénale chronique, lorsqu'elle parvient à son stade terminal est la transplantation rénale.

La transplantation rénale est le transfert d'un des reins d'un sujet donneur sur un malade receveur dont les deux reins ne fonctionnent plus (1). Ce rein peut être prélevé soit chez un donneur vivant apparenté (10 à 20%) soit chez un donneur cadavre à cœur battant (80-90% des cas) (2). Elle permet une meilleure qualité de vie des enfants transplantés une meilleure insertion sociale, une activité scolaire normale et enfin évite les effets négatifs de la dialyse. Cependant, l'enfant transplanté rénal peut être exposé à des épisodes de rejet ou à des infections qui sont les causes majeurs de morbidité durant la période post-transplantation et dont la cause principale est l'immunodépression. D'autres complications peuvent se voir telles que des complications chirurgicales et urologiques, mais aussi des récurrences de la glomérulonéphrite initiale.

### Facteurs favorisant l'infection

*L'état immunodéprimé de l'enfant transplanté* : constitue le facteur majeur de risque. Il fait suite au traitement immunosuppresseur utilisé en prévention du rejet mais il est aussi dû aux infections virales dont le prototype est l'infection à *Cytomegalovirus*. Il s'en suit une diminution des défenses de l'organisme vis à vis des infections et une augmentation de la fréquence d'apparition des tumeurs. Le degré global d'immunosuppression résulte en plus du traitement immunosuppresseur, de l'insuffisance rénale chronique du degré de leucopénie chimio induit et de l'état nutritionnel.

*D'autres facteurs* tels que l'exposition fréquente à des agents pathogènes en particulier en milieu hospitalier, les interventions chirurgicales, les cathétérismes et toute

autre investigation invasive peuvent jouer un rôle dans l'apparition des infections chez le transplanté rénal (3,4).

#### *Chronologie d'apparition des infectins (fig 1)*

La nature des agents pathogènes observés après la transplantation rénale varie en fonction du temps. En effet, durant le premier mois après la transplantation, on assiste habituellement à des infections bactériennes post-opératoires classiques (infections de la paroi, des cathéters, pneumopathies nosocomiales). Ces infections résultent surtout des complications techniques de la chirurgie de l'utilisation du tubage endo-trachéal et des cathéters urinaires. Elles peuvent induire des bactériémies (5)

Entre le deuxième mois et le sixième mois, l'immunodépression s'installe progressivement jusqu'à un maximum favorisant alors l'apparition d'infections opportunistes qui sont soit primaires soit des réactivations d'infections généralement virales.

Les infections communautaires (*virus Influenzae* par exemple) se voient alors au-delà du sixième mois, lorsque l'immunodépression devient minimale (3, 4, 6)

### Diagnostic clinique présomptif

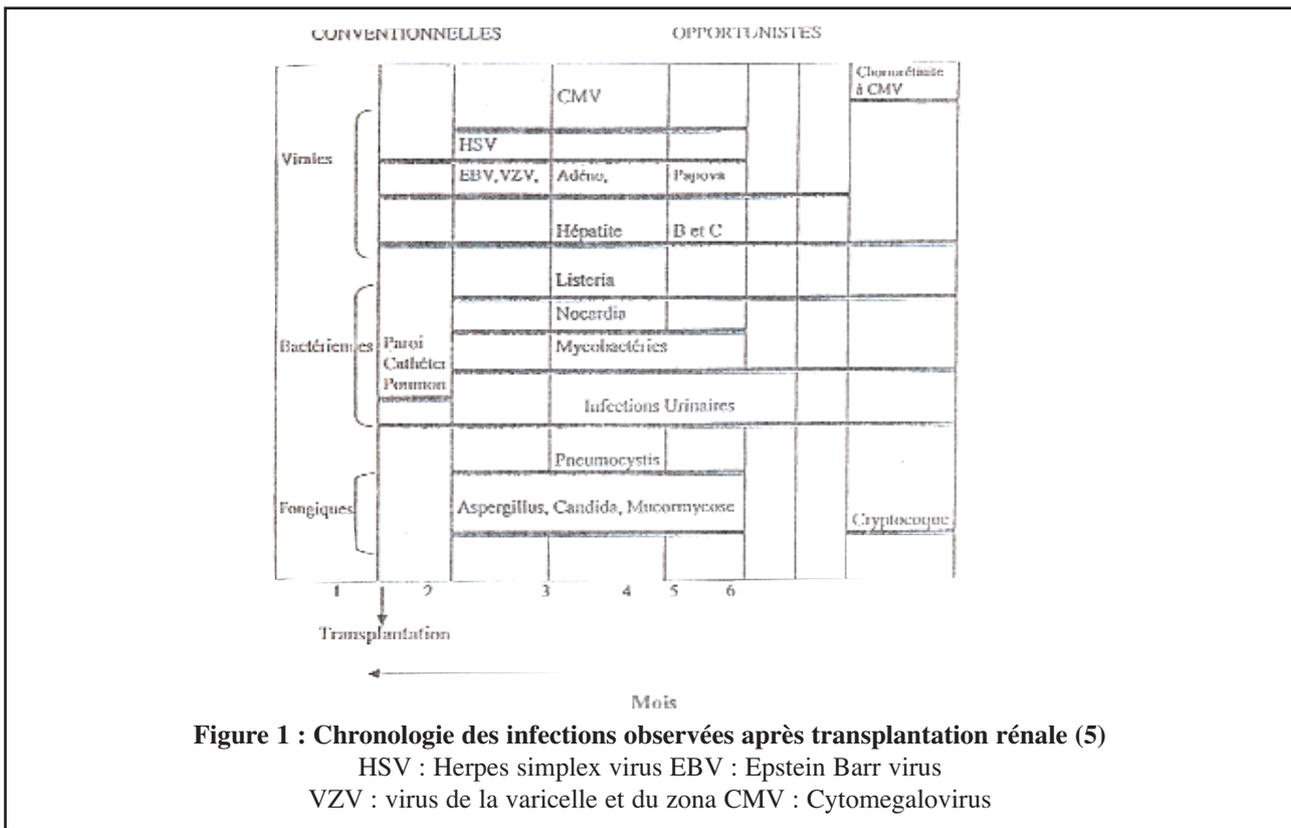
Les infections opportunistes apparaissent lorsque l'immunodépression est maximale, entre le deuxième et le sixième mois suivant la greffe. En dehors de cette période, ce sont surtout les infections typiques qui dominent. En effet, pendant cette période, la fonction rénale est rétablie et la dose d'immunosuppresseurs est basse.

#### **Fièvre**

L'infection est la cause la plus commune d'une fièvre chez un greffé rénal (74% des cas) mais aussi les rejets de l'allogreffe (13% des cas) les cancers médicamenteux et d'autres facteurs inconnus (4)

#### **Les infections pulmonaires**

Elles sont responsables d'un taux de mortalité de 52,2%. Il s'agit de pneumopathies nosocomiales post-opératoires et/ou opportunistes. Ces infections sont soit bactériennes habituellement dues à *Streptococcus pneumoniae*, *Nocardia*



et *Mycobactérium*, soit fongiques dues à *Pneumocystis*, *Aspergillus*, *Candida* et *Cryptococcus* soit virales dues au *Cytomegalovirus* et à l'*Herpes simplex Virus* (HSV) principalement

D'autres complications non infectieuses peuvent se voir. Il s'agit d'œdèmes, d'embolies et de vascularites pulmonaires, de pneumonies médicamenteuses et de tumeurs (4,7,2)

**Les infections du tractus urinaire**

Elles sont fréquentes durant les trois premiers mois post-transplantation et se voient chez 50% des patients. Il s'agit habituellement de cystites, d'urétrites et de pyélonéphrites occasionnant dans certains cas des septicémies (3, 4)

**Infections du système nerveux central**

Elles se voient entre le premier et le douzième mois suivant la greffe. L'apparition de fièvre et de céphalées est suffisantes pour alerter le clinicien sur la possibilité d'une infection du système nerveux central (4). Il s'agit habituellement d'infections à *Listeria monocytogenes* (pouvant se voir tout au long de l'évolution de la transplantation rénale) et à *Cryptococcus neoformans*. Les infections à *Listeria* ont une

clinique trompeuse, à type de fièvre isolée, les signes méningés (méningite, abcès du cerveau ou méningo-encéphalite) n'apparaissent que secondairement (1,8,9,4)

**Diagnostic étiologique**

Il est urgent d'avoir un diagnostic étiologique précis pour pouvoir instaurer un traitement spécifique.

**Diagnostic virologique**

**le diagnostic au laboratoire**

L'infection virale peut être suspectée d'après des marqueurs non spécifiques tels qu'une lymphocytose élevée. Le diagnostic direct est obtenu par la mise en évidence du virus habituellement par cultures cellulaires et mise en évidence d'un effet cytopathique spécifique. La microscopie électronique peut être réalisée dans certains laboratoires spécialisés (10). La mise en évidence d'antigènes viraux dans le prélèvement peut dans certains cas, être réalisée par des techniques de biologie moléculaire.

La sérologie peut mettre en évidence une ascension du taux des anticorps spécifiques de type IgG à deux semaines d'intervalle environ associés ou non à la présence d'IgM. Ces dernières lorsqu'elles sont présentes signent une infection récente. Il faut noter que l'interprétation de la sérologie chez le greffé rénal est délicate à cause de la modification de la réponse immunitaire.

### Les différentes étiologies

Habituellement, il s'agit de réactivation de virus présents à l'état latent dans l'organisme : le virus du groupe *Herpes* mais aussi des infections primitives isolées.

\* *Le Cytomegalovirus (CMV)* : C'est de loin le plus fréquent dans les complications infectieuses de l'enfant transplanté. Il peut entraîner une primo-infection, une réactivation ou une surinfection. La primo-infection se voit lorsque les cellules du donneur sont infectées par le CMV de façon latente et sont transmises à un receveur séronégatif par le biais du greffon.

C'est la forme la plus sévère d'une infection à CMV (11). Une réactivation se voit lorsque les patients greffés réactivent leur propre virus après la transplantation. On parle de surinfection virale lorsque les patients porteurs de CMV ne réactivent pas leur propre virus mais développent une «primo-infection» à un autre sérotype viral transmis par le donneur (3).

Si l'infection à CMV est inapparente chez le sujet immunocompétent, elle est responsable de maladie menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel chez le transplanté rénal. (12,13). La symptomatologie typique chez le transplanté commence par une fièvre évocatrice par son allure et sa régularité, entre la 4<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine après la greffe. Cette fièvre s'accompagne généralement d'une leucopénie, de céphalées, d'une thrombopénie et d'une lymphocytose atypique. Quelques jours après, les transaminases augmentent et des symptômes respiratoires apparaissent avec dyspnée et une toux productive signalant le tableau d'une pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse hypoxémisante. Dans ces cas, 2% des patients vont développer une maladie fatale disséminée (3,4,14,15).

La rétinopathie constitue une des complications sévères et tardives (12,13). En plus de son pouvoir pathogène propre, le

*Cytomegalovirus* possède un rôle immunosuppresseur lui permettant d'induire le rejet de la greffe. Une association fréquente au *Pneumocystis carinii* a été décrite.

\* *Le virus d'Epstein Barr (EBV)* : peut induire d'une part un syndrome mononucléosique dont les manifestations cliniques sont souvent intriquées avec celles dues au CMV et d'autre part, un syndrome lymphoprolifératif de gravité variable depuis la prolifération polyclonale bénigne jusqu'au lymphome malin en passant par de multiples formes intermédiaires (3). Ces complications sont plus fréquentes chez l'enfant transplanté car leur risque est supérieur lorsqu'il s'agit d'infection primaire que secondaire.

Les infections surviennent généralement dans la première année après la greffe et touchent surtout le cerveau et le greffon. Les formes graves sont celles qui ne réagissent pas à un arrêt de l'immunosuppression associé à un traitement à la vidarabine (3).

\* *Le virus Herpes simplex (HSV)* : son pouvoir pathogène se manifeste sous forme de lésions vésiculeuses labiales et orales mais aussi anogénitales et conjonctivales. La dissémination de ces lésions aux organes internes est rare. Les réactivations sont très fréquentes et environ 40% d'entre elles sont asymptomatiques (présence du virus dans les sécrétions nasopharyngées et dans les urines). Cependant une élévation du titre d'anticorps se voit chez le tiers des patients. Enfin, il est à signaler qu'à moins qu'elle ne soit généralisée une infection par le HSV n'affecte pas la fonction de l'allogreffe. Mais la dissémination de l'infection aux organes internes peut entraîner une hépatite fulminante avec CIVD et défaillance hépatique généralement fatale (1,3,4).

\* *Le virus de la varicelle et du zona (VZV)* : habituellement 3% environ des transplantés rénaux font un zona post-greffe. Chez les enfants, les infections primaires sont plus fréquentes que les réactivations alors que le zona apparaît fréquemment chez les sujets âgés ayant attrapé le virus à l'enfance. D'autre part, les localisations polyviscérales sont aussi fréquentes et peuvent être hépatiques, neurologiques et pulmonaires. Les pneumonies, les méningites et les encéphalites à VZV constituent alors des formes fatales (3,4,16).

\* *Les virus des hépatites B et C* : leur prévalence est généralement élevée dans les centres d'hémodialyse et de transplan-

tation. Cependant, l'incidence en particulier de l'hépatite virale B a diminué après la vaccination des sujets dialysés (16). Chez les patients transplantés rénaux, les hépatites virales B et C ont en commun : une infection inaugurale pendant la période d'hémodialyse, une prévalence élevée (25% des patients ont des anticorps anti-HCV et la plupart sont virémiques), un risque accru de passage vers la chronicité (100% environ) et fréquemment, une absence de symptomatologie clinique et biologique. L'analyse des marqueurs viraux est parfois déroutante et impose par conséquent le recours très large à la biopsie hépatique qui seule autorise un diagnostic précis (3,16).

### Diagnostic bactériologique

Il comprend la mise en évidence du germe par un examen microscopique direct du produit pathologique (Gram, Ziehl pour les mycobactéries) sa mise en culture sur des milieux appropriés et dans des conditions d'incubation adaptées. Le diagnostic bactériologique doit toujours être envisagé avant la mise en route d'une antibiothérapie. L'identification est habituellement biochimique et/ou antigénique suivie, lorsque la culture est positive, d'un antibiogramme standard.

\* **Les mycobactéries** : La tuberculose doit être évoquée devant toute fièvre d'étiologie inconnue qui atteint un transplanté rénal durant le premier mois suivant la transplantation (2,7). La majorité des infections dues à *Mycobacterium tuberculosis* sont des réactivations. Les antécédents d'une tuberculose active, la présence d'images diffuses à la radiologie du thorax, l'exposition à une personne atteinte de tuberculose, la positivité du test tuberculinique sont autant d'arguments évocateurs d'une réactivation. Les signes cliniques d'une tuberculose chez les greffés rénaux peuvent être atypiques. Les localisations extra-pulmonaires, en particulier au niveau de la moelle osseuse du système nerveux central et des reins sont souvent décrites (17,18). La forme miliaire est très fréquente (7).

\* **Listeria monocytogenes** : c'est un bacille à Gram positif qui pénètre dans l'organisme par voie orale (lait, viande et végétaux crus). Sa principale cible de dissémination sanguine est le système nerveux central. Les symptômes cliniques se manifestent par une bactériémie parfois par une gastro-entérite, une méningite aiguë ou subaiguë et une méningo-encé-

phalite de mauvais pronostic.

\* **Nocardia asteroides** : la nocardiose est une infection rare chez les individus sains, plus courante chez les immunodéprimés. Elle est due à une bactérie Gram positif qui pénètre dans l'organisme par contact cutané (une plaie, une excoriation) ou par voie aérienne. Elle est responsable de pneumonies chez le transplanté rénal. La dissémination dans le cerveau est très fréquente induisant la formation d'abcès. Le taux de mortalité associé à la nocardiose chez les greffés rénaux est de 25% atteignant 44% quand le système nerveux central est impliqué.

### Les infections fongiques

\* **La candidose** : elle survient suite à la prolifération de champignons levuriformes du genre *Candida* en particulier l'espèce *albicans*. Naturellement présent dans la bouche, le tube digestif et les voies génitales, *Candida albicans* se multiplie et devient pathogène chez le transplanté rénal à cause du dysfonctionnement immunitaire de l'organisme. La candidose peut être cutanée et/ou muqueuse (stomatite, muguet, intertrigo). Mais elle peut être profonde et toucher le cerveau (méningite, abcès), l'oeil (rétinite septique), le cœur (endocardite) et tous les autres organes. La candidose pharyngée se complique souvent d'une dysphagie (1,4).

\* **La cryptococcose** : est provoquée par l'inhalation d'une levure *Cryptococcus neoformans*. L'homme se contamine par voie respiratoire digestive ou plus rarement cutanée et la levure se dissémine par voie lymphatique ou sanguine. Les sujets immunodéprimés dont les greffés rénaux, sont plus particulièrement exposés. La manifestation clinique la plus habituelle est une méningite ou une méningo-encéphalite à liquide clair d'évolution subaiguë avec parfois des atteintes pulmonaires ou cutanéomuqueuses parfois disséminées (1).

\* **L'aspergillose** : est due au développement d'un champignon, *Aspergillus fumigatus*. L'aspergillose invasive est importante chez le transplanté rénal. Parmi les facteurs de risque, on peut citer l'intensité du traitement immunosuppresseur prescrit pour la prévention du rejet. En effet 61% des cas d'aspergillose surviennent au décours d'un traitement de rejet. L'existence d'une neutropénie, d'une infection intercurrente, la préexistence d'une cavité au niveau du

poumon (19) sont des facteurs favorisants.

\* **La pneumocystose** : est une infection des poumons (pneumonies interstitielles) due à *Pneumocystis carinii*.

### Traitement et prévention

#### Traitement des infections virales :

A la différence des antibiotiques, les antiviraux possèdent pour la plupart, une forte toxicité résultant du fait que le virus emprunte les voies métaboliques normales des cellules infectées. Les virus ont une position intracellulaire et vivent aux dépens des organites cellulaires de l'hôte ce qui rend leur destruction sélective difficile.

\* **L'Herpes virus simplex** : une douzaine de molécules est actuellement utilisée contre les HSV et peuvent être classés en deux groupes :

- **Les analogues de nucléosides et de nucléotides** (idoxuridine, trifluridine, vidarabine) : ils représentent la majorité des composés disponibles. Leurs cibles potentielles sont les étapes de la transcription ou de la réplication des acides nucléiques viraux dans le cycle de multiplication du virus. Des résistances à ces produits ont été décrites dans 15 à 20 % des cas chez les immunodéprimés (21,22).

- **Les dérivés non nucléosidiques** : ils peuvent être utilisés en cas de résistance aux analogues des nucléosides et des nucléotides. L'utilisation d'immunoglobulines et d'antiviraux permet de prévenir le rejet en diminuant les infections à CMV.

\* **Les hépatites virales** : le traitement par la vidarabine ou l'interféron peut être envisagé pour l'hépatite virale B et par l'association des deux pour l'hépatite virale C (16,23). Ces trois médicaments sont généralement administrés chez des patients hémodialysés chroniques. Mais l'interféron est particulièrement dangereux chez les patients transplantés, car il est susceptible d'induire des rejets aigus dus à l'augmentation de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Il est donc déconseillé de l'administrer en dehors de cas très particuliers (16,23). Le traitement des infections chroniques par le virus de l'hépatite B en transplantation rénale peut être envisagé en utilisant la vidarabine qui est efficace malgré les effets secondaires neuromusculaires.

La prévention de ces hépatites virales se fait en évitant les transfusions sanguines et les donneurs HCV positifs. Éviter une immunosuppression excessive après la trans-

plantation, traiter précocement les infections sévères et éviter les médicaments hépatotoxiques sont des éléments précieux de prévention.

### Les infections bactériennes et fongiques

Devant toute suspicion d'infection bactérienne et dans l'attente des résultats microbiologiques, on préconise généralement une antibiothérapie probabiliste. Il est important qu'elle soit précoce et adaptée car elle joue un rôle primordial dans le pronostic. Le choix de l'antibiotique est orienté par le site en cause, la durée d'exposition aux facteurs de risque (ventilation artificielle, sondage urinaire), l'état du patient, les différents signes cliniques et parfois les résultats de l'examen bactériologique direct. L'antibiotique ou l'association doivent être bactéricides, à large spectre (couvrant les germes suspectés), à dosage optimal, à pharmacodynamie et cinétique adaptées et à moindre toxicité (20).

Le traitement de la tuberculose repose sur l'utilisation de la rifampicine, l'isoniazide, le pyrazinamide et l'éthambutol durant une période de 6 à 9 mois (22). L'introduction de ce traitement anti-tuberculeux complique le maniement des immunosuppresseurs (en particulier la ciclosporine) en raison des propriétés d'induction enzymatique de la rifampicine. On assiste alors à une diminution de la ciclosporine dans le sang et à une augmentation du risque de rejet (17). Une chimioprophylaxie basée sur l'isoniazide est indiquée chez les personnes à risques ayant été exposées à la tuberculose auparavant (4). La listériose est traitée par une association synergique de l'ampicilline et de la gentamicine. Quant à la nocardiose, le traitement habituel comprend un sulfonamide et doit être prolongé pour éviter les récurrences (4).

Pour les candidoses, on préconise habituellement la nystatine et le fluoconazole, et pour les cryptococcose et l'aspergillose, l'amphotéricine B en IV et la fluconazole. La prévention de l'aspergillose repose sur le maintien du patient en environnement protégé et sur l'utilisation de l'amphotéricine B par voie locale (aérosols) (19). Le traitement de référence du *Pneumocystis carinii* est l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole dont la posologie est adaptée à la fonction rénale.

## Conclusion

C'est autant le terrain que les germes en cause qui déterminent les caractères et la gravité des infections chez l'enfant transplanté rénal. La diminution des défenses immunitaires, qu'elle soit due à un traitement immunosuppresseur ou à un virus augmente la sensibilité de l'organisme aux infections surtout virales et en particulier les réactivations. Les infections inapparentes des donneurs ne sont pas toutes dépistées et peuvent alors être transmises aux receveurs immunodéprimés avec le risque de manifestations cliniques majeures.

Les infections du transplanté rénal se caractérisent souvent par des atteintes graves, d'aspect inhabituel. Le diagnostic direct repose sur des techniques rapides. Le diagnostic sérologique est tardif et parfois difficile à interpréter du fait des variations non spécifiques des titres d'anticorps, liées à l'immunodépression. Il est donc très important que le patient soit soumis juste avant l'opération, à une période de surveillance médicale rigoureuse seule garantie d'un diagnostic précoce et précis des diverses complications qui conditionnent l'évolution de la transplantation à court, moyen et long terme. Il est aussi nécessaire d'adapter des mesures préventives avant et après la transplantation par le choix du donneur par la vaccination contre certains micro-organismes tels que l'hépatite virale B et par des traitements préventifs.

## Références

- 1- Yves Morin et all. Greffe de rein Larousse Médical-Bordas, 2000, 448-449
- 2- H Arslan, F. Oner-eyuboylu et al. : Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. Transplantation proceedings, 1991,31 : 3197-3198
- 3- Ch. Legendre, E. Thervet Y. Chretien et al : Aspects cliniques et thérapeutiques de la transplantation rénale chez l'adulte EMC Neurologie Urologie, 18-067-D-20, 1995, 20 p
- 4- J. Cohen J. Hopkin et al. : Infectious disease complications after renal transplantation Peter J. Morris, in «Kidney transplantation principles and practice» 4rd Ed, 1996, 364-383
- 5- M. Levy B. Stengel, P. Simon : Epidémiologie des maladies rénales/ EMC. Néphrologie-urologie, 18-025 A. 10, 1997, 12p
- 6- Hrubin : Infectious disease complications of renal transplantation. Kidney international, 44, 1993, 221-236
- 7- B. Klender, S. Apaydin et al. : Opportunistic pulmonary infection after renal transplantation Transplantation proceedings, 2000, 32 : 563-565
- 8- F. Pebret, M. Veron : Examens complémentaires : Pathologie infectieuse et recherche de soins, Tome I, 3<sup>ème</sup> Ed, 1995 : 85-103
- 9- F. Aubert, P. Guitard : maladies infectieuses L'essentiel Médical de poche, 2<sup>ème</sup> Ed, 1995, 423-511
- 10- T Hart-Paul Shears : Virologie diagnostic Atlas de poche de microbiologie, médicale, 1997, 51-69
- 11- AM Fillet. B senechal et al. : Infection à Cytomegalovirus Hématologie, 2000, 6 : 45-46
- 12- G. Catamy, C. Mille et al. : Les infections à Cytomegalovirus chez le sujet sain Médecine et Maladies infectieuses, 1988, N°S, 33-41
- 13- ZE. Bircan, N. Buyan et al. : Myocarditis caused by Cytomegalovirus infection in a child with renal transplant Nephrol. Dial. Transplant, 1994, 9 : 1803-1804
- 14- R/ Schöder, J. Mesko et al. : Cytomegalovirus antigenemia and renal function post-kidney-transplantation Transplantation proceedings, 1999, 31 : 3027-3028
- 15- G. Moray, F. Kôseoglu et al. : Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipient at our centre. Transplantation proceedings, 1999, 31 : 3205-3206
- 16- JM. Morales : Hepatitis C virus infection and renal transplantation Transplantation proceedings, 1999, 31 : 2221-2224
- 17- R. Guillemain, L. Laande et al. : Aspergillose et transplantation rénale, cardiaque et pulmonaire Pathol. Biol. 1994, 42 : 661-669
- 18- J. Cerlet, J. Acar, D; Benhamou et al. : Recommandations pour la pratique, le bon usage des antibiotiques à l'hôpital La lettre de l'infectiologue, 1997, 2 : 77-82
- 19- P. Errasti. ML. Alvarez et al. : Chikénpox in four adult renal transplant recipients Transplantation proceedings, 1999, 31 : 2341-2342
- 20- SA Sector. RB Pollart et al : A randomised controlled trial of IV ganciclovir therapy for Cytomegalovirus retinitis in patients with aids. J. Infect Dis, 1993, 168 ; 557-563
- 21- R. Coudert. C. Rubat, J. Chopineau : Antiviraux actifs contre le virus du groupe Herpes Actualités pharmaceutiques, 2000, 32-26-36
- 22- JT. Flynn. BA. Kaiser, SS. Long : Intravenous immunoglobulin prophylaxis of Cytomegalovirus infection in paediatric renal transplant recipients Am. J. Nephrol, 1997, 22 : 146-152
- 23- M. Koselj. A. Kandus, A. Ales et al. : Mycobacterial infection in renal transplant recipients