

Complications infectieuses graves chez le transplanté rénal en réanimation

Severe Infectious Complications in Kidney Transplant Recipients in the Intensive Care Unit

J.-R. Lavillegrand · L. Zafrani · M. Venot · E. Canet · N. Bigé

Reçu le 20 décembre 2015 ; accepté le 22 juillet 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé La transplantation rénale représente la première transplantation d'organe solide. Les avancées réalisées dans la gestion du traitement immunosuppresseur et le développement de nouveaux médicaments ont permis d'élargir les critères d'éligibilité des donneurs et des receveurs, de réduire de façon importante l'incidence des rejets aigus et d'améliorer la survie des greffons à long terme. Cependant, malgré une meilleure prescription des prophylaxies, la transplantation de patients présentant des comorbidités plus sévères et l'utilisation de traitements immunosuppresseurs plus lourds s'accompagnent d'une incidence accrue des complications infectieuses. Celles-ci représentent la première cause d'admission en réanimation après une transplantation rénale. Le renforcement du traitement immunosuppresseur pour un rejet aigu précède l'admission en réanimation dans 20 à 30 % des cas. De plus, une réactivation récente ou concomitante du cytomégalovirus, dont les effets immunomodulateurs pourraient favoriser la survenue des infections, est retrouvée chez 16 à 36 % des patients. Le site infecté et les pathogènes en cause dépendent du délai écoulé depuis la greffe mais surtout de la profondeur de l'immunodépression. Les pneumonies, bactériennes dans deux tiers des cas, sont au premier rang. *Pneumocystis jirovecii* est le pathogène opportuniste le plus fréquent. La mortalité hospitalière est comprise entre 20 et 60 %, et une dysfonction du greffon persiste chez 40 % des survivants. Il apparaît donc important pour les réanimateurs de connaître l'épidémiologie, les facteurs de risque, la présentation parfois atypique et le traite-

ment des principales complications infectieuses observées chez le transplanté rénal.

Mots clés Infections · Infections opportunistes · Transplantation rénale · Immunodépression · Réanimation

Abstract Kidney transplantation is the most frequent solid organ transplantation. Thanks to the advances in immunosuppressive therapy and the development of new immunosuppressive drugs, eligibility criteria of donors and recipients have expanded, incidence of acute rejection has decreased, and long-term graft survival has improved. However, despite a better management of antimicrobial prophylaxis, transplantation of patients with more comorbid conditions and use of more potent immunosuppressive regimens have led to an increase in the incidence of infectious complications. They represent the first reason for admission to the intensive care unit (ICU) among kidney transplant recipients. In 20–30% of cases, ICU admission is preceded by the treatment of an acute rejection. Moreover, the reactivation of cytomegalovirus, which could promote the occurrence of infections by its immunomodulatory properties, is found before or during ICU admission in 16–36% patients. Infected sites and pathogens depend on the time between transplantation and ICU admission, but especially on the severity of immune depression. Pneumonia, which is bacterial in two-third of cases, is the leading cause. *Pneumocystis jirovecii* is the most frequent opportunistic pathogen. In-hospital mortality range between 20 and 60%. Chronic allograft dysfunction is observed in 40% of survivors. Therefore, intensivists should be aware of epidemiology, risk factors, clinical presentation, and treatment of the main infectious complications following kidney transplantation.

J.-R. Lavillegrand · N. Bigé (✉)
Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
F-75012 Paris, France
e-mail : naikebigé@gmail.com

L. Zafrani · M. Venot · E. Canet
Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
F-75010 Paris, France

Keywords Infection · Opportunistic infections · Kidney transplantation · Immunosuppression · Critical care

Introduction

La transplantation rénale représente la première transplantation d'organe solide avec environ 60 % des organes greffés. Depuis 1959, année de la première greffe rénale en France, 64 124 greffes rénales ont été réalisées. Selon les données de l'Agence de la biomédecine, 3 241 greffes ont été effectuées, dont 16 % à partir d'un donneur vivant, et on comptait 34 936 patients porteurs d'un greffon fonctionnel, en 2014. Offrant une survie plus longue, une meilleure qualité de vie et un coût plus faible que la dialyse chronique, la greffe rénale représente le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale [1]. Depuis une vingtaine d'années, le développement de nouveaux traitements immunosuppresseurs ainsi qu'une meilleure compréhension de leur utilisation ont permis d'élargir les critères d'éligibilité des donneurs et des receveurs afin de réaliser des greffes avec incompatibilité ABO [2] ou HLA [3], de réduire de façon importante l'incidence des rejets aigus et d'améliorer la survie du greffon à long terme qui atteint plus de 55 % dix ans après la greffe [4]. Cependant, malgré une meilleure gestion des prophylaxies, la transplantation de patients présentant des comorbidités plus sévères et l'utilisation d'une immunosuppression plus lourde s'accompagnent d'une incidence accrue des complications infectieuses [5–7]. Celles-ci représentent la première cause d'hospitalisation [8] et d'admission en réanimation des patients transplantés rénaux [9–18]. Elles constituent également la deuxième cause de mortalité derrière les complications cardiovasculaires [19–21]. Enfin, les infections sont grevées d'une diminution de la survie des greffons [15–17,22]. Il apparaît donc important pour les réanimateurs de connaître l'épidémiologie, les facteurs de risque, la présentation parfois atypique et le traitement des principales complications infectieuses observées chez le transplanté rénal. Nous traiterons d'abord de leur épidémiologie, puis des facteurs de risque, de leur chronologie de survenue, des principales infections rencontrées en réanimation et enfin de leur pronostic.

Épidémiologie globale des complications infectieuses chez le transplanté rénal

Le risque infectieux après une greffe rénale est largement supérieur à celui de la population générale. Il est, par exemple, multiplié par 40 pour les bactériémies [23]. Parmi tous les transplantés d'organe solide, les greffés rénaux présentent le risque infectieux le plus faible, tandis que le risque le plus élevé est observé après une greffe pulmonaire ou combinée rein–pancréas [24].

Grâce à la prescription systématique de prophylaxies anti-infectieuses selon les recommandations internationales [25], l'incidence des infections au cours de la première année de

greffe a diminué depuis la fin des années 1990 [5,7]. Ainsi, selon le registre américain USRDS regroupant plus de 46 000 greffés rénaux, l'incidence des infections à cytomégalovirus (CMV) a décru de 8,3 à 5,9 pour 100 patients-année entre 1995 et 2001 [7]. À l'inverse, l'utilisation de thérapies immunosuppressives plus lourdes a conduit à une augmentation de l'incidence des infections au-delà de la première année [5,7]. Les études menées chez des patients recevant une prophylaxie anti-infectieuse selon les recommandations internationales [25] rapportent que 20 % à plus de 80 % des transplantés rénaux présentent au moins un épisode infectieux [26–30]. Selon l'étude la plus récente menée aux États-Unis incluant plus de 60 000 greffés rénaux entre 2000 et 2011, près de 45 % des patients avaient présenté au moins un épisode d'infection urinaire, de bactériémie ou de pneumonie au cours de la première année de greffe [30].

Malgré une amélioration des procédures chirurgicales, la systématisation de l'antibioprophylaxie par cotrimoxazole durant les six premiers mois de greffe et le retrait précoce des sondes vésicales ou urétérales [25], les infections urinaires constituent les premières complications infectieuses chez les transplantés rénaux (12 à 62 %) [5,24,26,27,29–32]. Le tractus respiratoire est le second site infectieux le plus fréquent (5 à plus de 30 % des complications infectieuses) [24,26,27,30–32]. Responsables de la moitié à deux tiers des complications infectieuses, les bactéries sont les pathogènes les plus fréquemment rencontrés. Elles sont suivies des virus (15 à plus de 40 % des infections), puis des champignons (moins de 5 à 11 % des infections) et enfin des parasites (moins de 1 % des infections) [7,27]. Selon une étude incluant 46 471 transplantés rénaux de 1995 à 2003 aux États-Unis, l'incidence des infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires au cours des trois premières années de greffe était respectivement de 23, 18, 5 et 0,8 pour 100 patients-année [7].

Avec la diminution de l'incidence des rejets, les complications infectieuses sont devenues la première cause d'hospitalisation des patients transplantés rénaux depuis les années 1990 [8]. Responsables de 15 à 30 % des décès, elles constituent la deuxième cause de mortalité derrière les complications cardiovasculaires [19–21]. Un à 5 % des transplantés rénaux décèdent d'une infection, le plus souvent bactérienne [19–21]. Selon le registre de l'Association européenne de dialyse et de transplantation, incluant plus de 3 000 patients greffés entre 1993 et 2007 suivis pendant une durée médiane de cinq ans, la mortalité d'origine infectieuse était de 6,8 pour 1 000 personnes-année, soit 32,5 fois plus élevée après une greffe rénale que dans la population générale après ajustement sur l'âge et le sexe, mais restait inférieure à celle des patients dialysés qui était de 30,5 pour 1 000 personnes-année [19]. Au sein d'une cohorte de 60 702 greffés de 2000 à 2011 aux États-Unis, le risque de décès était multiplié par 1,4 en cas d'infection urinaire, par 6

en cas de pneumonie, par près de 12 en cas de sepsis et par plus de 30 en cas de sepsis associé à une pneumonie [30]. Une étude de cohorte espagnole portant sur 1 218 greffés rénaux notait une stabilité de la mortalité de cause infectieuse entre 1995 et 2004 [20].

Facteurs de risque d'infection

Liés au receveur

Comme dans la population générale, plusieurs facteurs liés au receveur et à ses comorbidités majorent le risque infectieux. L'incidence des infections bactériennes [5,7,30] et fongiques [7] est plus élevée chez les patients présentant un diabète [5,7,21,30,31] et croît avec l'âge et la durée de dialyse précédant la greffe [7,33]. Le lupus, les cancers et l'hypoalbuminémie sont également associés au risque d'hospitalisation pour une complication infectieuse [32]. Récemment, les critères d'éligibilité à la greffe se sont étendus aux patients infectés par le VIH bénéficiant d'un contrôle immunovirologique satisfaisant. Dans une cohorte française de 27 greffés rénaux infectés par le VIH, tous ont présenté une complication infectieuse d'évolution favorable sous traitement [34].

Liés au greffon

La transplantation d'un greffon provenant d'un donneur cadavérique [7,32,33] ou âgé de plus de 50 ans [33], le retard de reprise de fonction rénale [27,33] et la dysfonction chronique du greffon [24] sont indépendamment associés au risque d'infections bactériennes et virales.

De plus, malgré des conditions strictes de sécurité sanitaire, les bactériémies, fongémies et infections urinaires actives chez le donneur au moment du prélèvement d'organe ainsi que les contaminations bactériennes ou fongiques du liquide de transport peuvent être transmises au receveur. Plus tardivement après la greffe, des micro-organismes présents à l'état latent dans le greffon rénal, tels que le CMV, l'EBV, le BK virus et *Toxoplasma gondii*, peuvent se réactiver à la faveur de l'immunosuppression. De façon exceptionnelle, d'autres infections, comme l'anguillulose ou la tuberculose, peuvent être transmises par un donneur originaire d'une zone endémique. Ce type de complication est favorisé par le « tourisme de transplantation » lié à la pénurie de greffons [6].

Liés aux traitements

Indispensables à la prévention du rejet et à la survie du greffon, les traitements immunosuppresseurs affectent principalement l'immunité cellulaire mais peuvent également altérer

l'immunité humorale [35]. Leurs mécanismes d'action et leurs indications sont détaillés dans le Tableau 1 (disponible en matériel supplémentaire en ligne).

Déficit de l'immunité cellulaire

La plupart des traitements immunosuppresseurs utilisés en induction, en entretien et lors des rejets, provoquent, par différents mécanismes, un déficit quantitatif et fonctionnel des lymphocytes T. Ce déficit de l'immunité cellulaire majore le risque infectieux lié à tous les pathogènes, mais plus particulièrement la susceptibilité aux infections dites opportunistes, virales (herpesviridae en particulier), fongiques (pneumocystose...), parasitaires (toxoplasmose...) ou liées à des germes à croissance lente (mycobactéries, nocardia, etc.). Dans une étude française, une lymphopénie CD4 inférieure à 300/mm³ était observée chez 41, 36, 31 et 25 % des patients, respectivement un, deux, trois et quatre ans après la greffe et était associée à une augmentation de l'incidence des infections et de la mortalité [36]. Ces résultats suggèrent un intérêt de la surveillance du taux de lymphocytes, en particulier des lymphocytes T CD4, pour la gestion des prophylaxies bien qu'aucune recommandation n'existe à l'heure actuelle.

Déficit de l'immunité humorale

L'hypogammaglobulinémie complique nombre des traitements immunosuppresseurs, en particulier les échanges plasmatiques et le rituximab [37]. Elle est également associée à la durée de dialyse précédant la greffe. Une méta-analyse regroupant les données de 18 études menées chez des transplantés d'organe solide, dont sept chez des greffés rénaux, montre qu'un taux d'immunoglobulines G inférieur à 0,4 g/l est associé à un risque accru d'infections respiratoires, à CMV, d'aspergillose et autres infections fongiques avec des odds ratio respectifs de 4,83, 2,40, 8,19 et 3,69, et à une mortalité à un an multipliée par 21,9 [38]. Ces données suggèrent l'intérêt de dépister et substituer une hypogammaglobulinémie après une transplantation d'organe. Cependant, le bénéfice d'une telle stratégie n'a pas encore été démontré.

Neutropénie

Plusieurs médicaments peuvent induire une neutropénie chez le transplanté rénal, en particulier lorsqu'ils sont associés : le mycophénolate mofétil, le rituximab, l'alemtuzumab, le sérum antilymphocytaire, le tacrolimus, le sirolimus, le ganciclovir et le valganciclovir, le cotrimoxazole, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et l'oméprazole [25,39]. Dans une étude française, une neutropénie était observée au cours de la première année de greffe chez 28 % des patients

et était associée à une incidence accrue des infections, d'autant plus qu'elle était profonde. Un traitement par G-CSF permettait de recouvrir plus rapidement un taux de neutrophiles supérieur à $1\ 000/\text{mm}^3$ [39].

Chronologie de survenue après transplantation

Le risque infectieux est maximal dans les premiers mois suivant la greffe puis décroît avec le temps [7,24]. Selon le registre USRDS colligeant les données de plus de 45 000 patients greffés du rein entre 1995 et 2001 aux États-Unis, l'incidence des complications infectieuses au cours de la première, la deuxième et la troisième année de greffe était respectivement de 74,7, 33,1 et 29,6 pour 100 patients-année [7]. Historiquement, le type d'infection et les pathogènes impliqués dépendaient du délai écoulé depuis la greffe. La période la suivant immédiatement était principalement marquée par la survenue d'infections nosocomiales liées à une contamination du liquide de transport et/ou à une complication liée à la chirurgie ou aux soins de support. La deuxième période s'étendant du deuxième au sixième mois était la plus propice aux infections opportunistes et réactivations d'infections latentes en raison d'une profonde immunodépression. Enfin, la période tardive au-delà du sixième mois était plus favorable aux infections communautaires avec la diminution du traitement immunosuppresseur (Fig. 1) [6]. Cependant, l'utilisation systématique de prophylaxies anti-infectieuses dans les trois à six premiers mois de greffe, notamment

contre le CMV et la pneumocystose [25], et l'utilisation de régimes d'immunosuppression plus lourds chez les patients à haut risque immunologique ou devant un rejet aigu, ont modifié cette chronologie en décalant la survenue de certaines infections opportunistes au-delà des six premiers mois [6]. Il apparaît donc essentiel pour les cliniciens d'intégrer à leur démarche diagnostique les comorbidités pouvant majorer le risque infectieux (diabète, maladie de système, néoplasie), le régime d'immunosuppression, l'existence d'une neutropénie, d'une lymphopénie ou d'une hypogammaglobulinémie et la survenue récente d'infections opportunistes afin d'évaluer le degré d'immunodépression [6].

Complications infectieuses chez le transplanté rénal en réanimation

Le Tableau 2 (disponible en matériel supplémentaire en ligne) résume les principales études concernant l'épidémiologie et le pronostic des admissions en réanimation pour complication infectieuse après une transplantation rénale.

Épidémiologie

Représentant 24 à 72 % des admissions, les infections constituent la première cause d'hospitalisation en réanimation des patients transplantés rénaux [9–18]. Un à 8 % des patients greffés rénaux sont admis en réanimation pour une complication infectieuse [9–16,18,40], le plus souvent dans la période tardive, au-delà du sixième mois suivant la greffe,

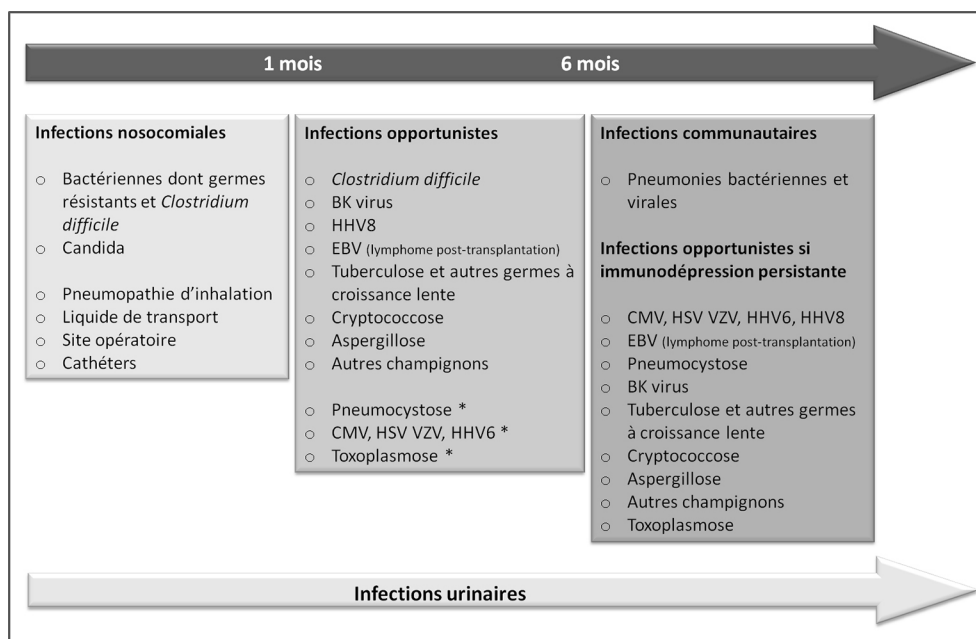


Fig. 1 Chronologie de survenue des infections après transplantation rénale (adapté de Fishman [6]). *Infections opportunistes théoriquement couvertes par les prophylaxies anti-infectieuses recommandées dans les trois à six premiers mois suivant la greffe

avec un délai médian s'étendant de 4,4 mois à plus de huit ans [9,11–18]. Un rejet aigu précède l'admission en réanimation dans 20 à 30 % des cas, soulignant l'impact majeur du traitement immunosuppresseur [11,16,17].

Infections précoces : contamination du liquide de transport et infections du site opératoire

Les infections observées dans le premier mois suivant la greffe sont majoritairement liées à la transmission d'agents pathogènes par le greffon ou par son liquide de conservation et aux complications chirurgicales lors de son implantation.

Bien qu'assez fréquente, la contamination du liquide de transport conduit très rarement à une complication chez le donneur grâce à la prescription précoce d'une antibioprophylaxie. En France, en 2014, seuls six effets indésirables ont été recensés par l'Agence de la biomédecine sur 1 228 liquides de transport contaminés tous organes confondus. Cependant, la contamination du liquide de conservation, en particulier à *Candida*, peut être responsable d'infections graves et d'hémorragies massives par rupture d'anévrisme mycotique nécessitant une prise en charge en réanimation et pouvant conduire à la détransplantation, voire au décès [41].

Les infections du site opératoire représentent 2 à plus de 10 % [7,31] des complications infectieuses précoces chez le transplanté rénal et peuvent se compliquer d'un sepsis sévère ou d'un choc septique nécessitant une hospitalisation en réanimation. *Staphylococcus aureus*, les bacilles Gram négatif, les entérocoques et *Candida* sont les germes les plus souvent responsables [31].

Pneumonies

Épidémiologie

Les pneumonies représentent la première complication infectieuse conduisant les patients en réanimation [9–12,15–17] et sont responsables de 50 à 60 % des admissions pour sepsis grave [12,16,17,42] ou pour détresse respiratoire aiguë [9,11].

Microbiologie

Dans environ deux tiers des cas, l'acquisition est communautaire [16]. Une documentation microbiologique est obtenue dans la moitié à deux tiers des cas. Environ deux tiers des pneumonies documentées microbiologiquement sont bactériennes. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont les bacilles Gram négatif, en particulier *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, suivis de *Streptococcus pneumoniae* et *S. aureus*, résistant ou non à la méticilline. Les virus respiratoires (*Influenzae* et *Parainfluenzae*, virus respiratoire syncytial ou métapneumovirus) représentent 5 à 10 % des germes documentés. Cependant, l'incidence des pneu-

monies virales est probablement sous-estimée en l'absence de recherche systématique des virus respiratoires par biologie moléculaire dans les séries publiées. Responsable de 20 à 30 % des pneumonies documentées, *Pneumocystis jirovecii* est le premier pathogène opportuniste [11,16]. L'aspergillose [11,16] et la tuberculose [16] représentent moins de 5 % des pneumonies nécessitant une admission en réanimation.

Stratégie diagnostique

La stratégie diagnostique repose d'abord sur l'évaluation de la profondeur de l'immunodépression (infections récentes, en particulier opportunistes, régime d'immunosuppression, traitement récent d'un rejet, lymphopénie chronique, hypogammaglobulinémie, neutropénie), l'anamnèse (caractère communautaire ou nosocomial, contexte épidémique, contagé infectieux, modalité d'apparition des symptômes, signes extrarespiratoires), l'observance d'une prophylaxie (cotrimoxazole, valganciclovir). Des examens non invasifs sanguins (hémocultures standard, hémocultures sur milieu spécialisé en cas de suspicion de germe à croissance lente, antigénémie aspergillaire, β -D-glucane, PCR CMV, HSV et adénovirus, sérologies des germes intracellulaires selon l'orientation diagnostique) et respiratoires (examen des crachats en bactériologie, mycobactériologie et mycologie, PCR multiplex des principaux pathogènes respiratoires sur une aspiration nasopharyngée), ainsi que l'antigénurie légionnelle doivent être réalisés à la recherche d'agents infectieux (Tableau 3) (disponible en matériel supplémentaire en ligne). L'imagerie pulmonaire, en particulier le scanner, représente un élément clé pour l'orientation diagnostique : une condensation alvéolaire systématisée orientera plutôt vers un pyogène (Fig. 2A), tandis qu'une atteinte en verre dépoli est retrouvée au cours des pneumonies virales (Fig. 2B), et de la pneumocystose pulmonaire (Fig. 2C). Un aspect d'arbre en bourgeons suggère une atteinte bronchiolaire au cours des infections à CMV (Fig. 2D), liées aux virus respiratoires, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Aspergillus* ou à une mycobactérie (Fig. 2E). Une atteinte excavée prédominant aux sommets ou une miliaire (micronodules centrolobulaires ou aspect d'arbre en bourgeons prédominant aux bases) évoquera une tuberculose (Fig. 2E).

En l'absence de documentation microbiologique, devant une évolution défavorable sous antibiothérapie, ou en cas de suspicion de pathologie opportuniste ne pouvant être rapidement diagnostiquée de façon non invasive, telle que la pneumocystose, le lavage bronchoalvéolaire (LBA) doit être envisagé. En effet, il s'agit d'un examen très rentable. Dans une étude rétrospective multicentrique française incluant 452 greffés rénaux admis en réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë, le LBA, réalisé chez 56,5 % des patients, apportait un diagnostic étiologique dans 45,5 % des cas [11]. Ses indications doivent être larges chez le patient sous ventilation

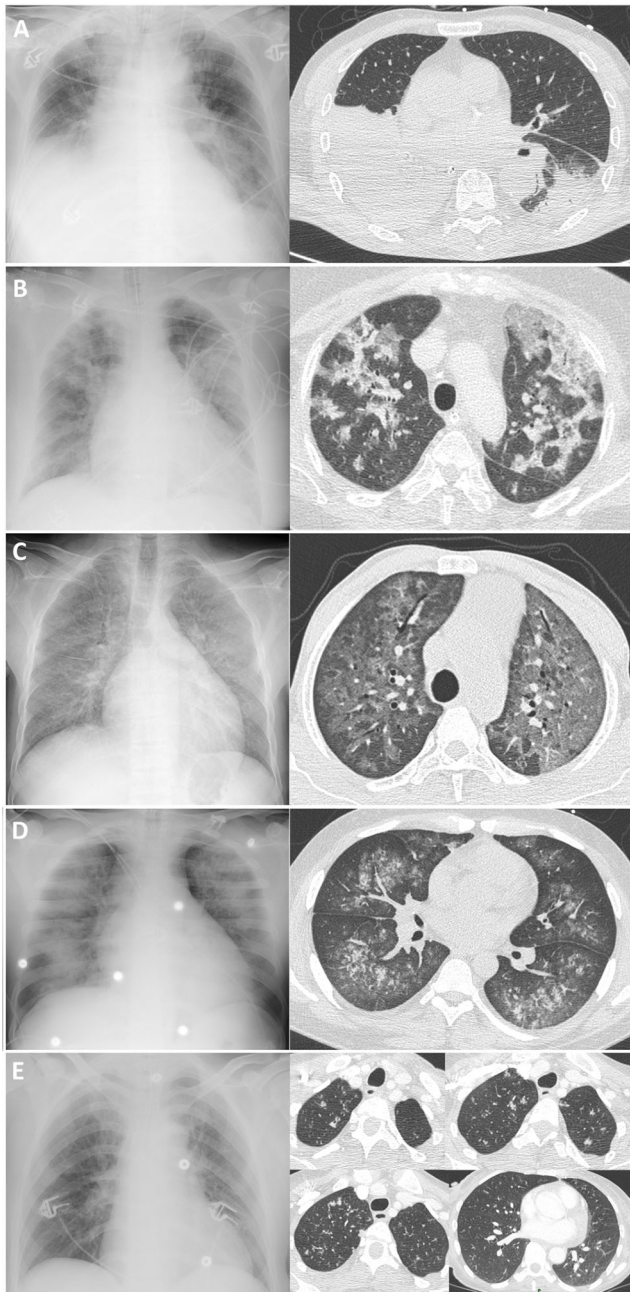


Fig. 2 Aspects radiologiques et scanographiques de pneumonies infectieuses chez le transplanté rénal. *Streptococcus pneumoniae* : condensations pulmonaires bilatérales. A. *Virus influenza A* : atteinte en verre dépoli multifocale à prédominance sous-pleurale. B. *Pneumocystis jirovecii* : atteinte en verre dépoli diffuse. C. *Cytomégalo-virus* : arbres en bourgeons (bronchiolite). D. *Mycobacterium tuberculosis* : micronodules centrolobulaires des bases (miliaire) et nodules des sommets dont un nodule excavé à l'apex droit

invasive. Chez le patient non ventilé, le clinicien devra peser le risque d'aggravation respiratoire secondaire à la réalisation de la bronchoscopie et du LBA et les bénéfices diagnostiques et thérapeutiques attendus de cet examen.

Les principaux diagnostics différentiels non infectieux à éliminer sont un œdème pulmonaire lésionnel satellite d'un sepsis extraréspiratoire, un œdème pulmonaire cardiogénique et une toxicité pulmonaire médicamenteuse (en particulier des inhibiteurs de mTOR) [11].

Antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste doit prendre en compte les germes suspectés et les colonisations éventuelles du patient à des germes résistants. Elle couvrira systématiquement les pyogènes communautaires les plus fréquemment retrouvés, *S. pneumoniae* et *E. coli* par une céphalosporine de troisième génération et la légionelle par un macrolide (la spiramycine ne semble pas interagir avec les anticalcineurines). Une acquisition nosocomiale justifiera une antibiothérapie efficace sur *P. aeruginosa* [11,16]. En période d'épidémie grippe, un traitement probabiliste par oseltamivir semble justifié. En effet, dans une étude américaine rapportant 237 cas de grippe A survenus lors de l'épidémie de 2009 chez des transplantés d'organe solide, l'instauration d'un traitement antiviral dans les 48 heures suivant le début des symptômes était associée à une réduction des admissions en réanimation et du recours à la ventilation mécanique [48]. Enfin, devant une pneumopathie interstitielle, un traitement empirique par cotrimoxazole, qui peut être débuté sans attendre la réalisation du LBA, est indispensable compte tenu de la prévalence des formes graves de pneumocystose [11,16,17,44].

Pyélonéphrite du greffon

Définition

On distingue les infections urinaires non compliquées des pyélonéphrites du greffon. Les premières sont définies par la présence à l'examen cyto bactériologique des urines d'une leucocyturie supérieure à 10^4 /ml et d'une bactériurie supérieure à 10^3 /ml. L'examen direct peut être négatif. La pyélonéphrite aiguë du greffon est définie par l'association d'une infection urinaire à une fièvre et à au moins un des signes suivant : fièvre, greffon douloureux, frissons ou signes fonctionnels urinaires.

Épidémiologie

Les pyélonéphrites du greffon représentent la deuxième cause d'admission en réanimation pour complication infectieuse derrière les pneumonies [9,12,15-17]. Elles se présentent le plus souvent sous la forme d'un sepsis sévère ou d'un choc septique [17], et parfois d'une détresse respiratoire dans le cadre d'un œdème pulmonaire lésionnel [11]. Leur pronostic est meilleur que celui des autres complications infectieuses [17].

Microbiologie

Responsable de 25 à 40 % des infections urinaires, *E. coli* est le premier germe retrouvé. Il est suivi de près par les entérocoques retrouvés dans 20 à 30 % des cas. Derrière eux, viennent d'autres bacilles Gram négatif : notamment *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae*. Les infections sont polymicrobiennes dans 5 à 10 % des cas. Les entérobactéries multirésistantes et le *P. aeruginosa* sont plus volontiers retrouvés précocement dans le cadre d'infections nosocomiales suivant immédiatement la greffe, tandis que des germes communautaires moins résistants sont retrouvés plus tardivement [27].

Traitement

Le choix de l'antibiothérapie doit tenir compte de l'examen direct de l'ECBU, des antécédents éventuels de colonisation urinaire du patient et du caractère communautaire ou nosocomial de l'infection. On pourrait proposer en première intention en cas de pyélonéphrite aiguë communautaire, chez un patient sans colonisation connue, une antibiothérapie associant une céphalosporine de troisième génération en présence de bacilles Gram négatif ou l'amoxicilline devant des cocci Gram positif à l'examen direct et un aminoside. L'antibiothérapie doit ensuite être adaptée à l'antibiogramme et poursuivie pendant 14 jours selon les recommandations internationales [25]. Une échographie du greffon, ou un scanner sans injection, est indispensable pour éliminer une pyélonéphrite obstructive. En présence d'une sonde urétérale, il conviendra de discuter systématiquement son retrait afin d'éviter l'échec de l'antibiothérapie.

Bactériémies

Le risque de bactériémie est multiplié par plus de 40 après une greffe rénale par rapport à la population générale [23]. D'après deux larges études américaine et brésilienne portant respectivement sur 33 479 et 3 308 greffés rénaux, 4 % ont présenté au moins un épisode de bactériémie. Les facteurs de risque indépendants de bactériémie identifiés par ces études sont : la durée de dialyse prétransplantation, le diabète, un score de Charlson supérieur ou égal à 3, l'âge croissant du receveur et du donneur, un donneur cadavérique, le recours à la dialyse après la greffe, la présence de matériel urétéral, une pathologie urologique et le rejet [23,49].

Les bactériémies sont souvent compliquées de défaillances d'organe justifiant le recours à la réanimation. Dans une cohorte taïwanaise de 3 286 patients greffés rénaux de 2000 à 2010 et suivis jusqu'en 2011, 377 bactériémies ont été recensées et 35,8 % ont nécessité une prise en charge en réanimation [50]. Dans l'étude brésilienne citée plus haut, un état de choc survenait dans 16,8 % des cas et une détresse

respiratoire aiguë dans 18,9 % des cas [49]. De plus, 8,8 à 33,3 % des greffés rénaux admis en réanimation présentent une bactériémie [12,16,42].

Responsables de 30 à 40 % des cas, les infections urinaires constituent la première porte d'entrée. Elles sont suivies des infections de cathéters (10 à 20 %), puis des pneumonies (3 à 12 %), des infections abdominales (11 %) et du site opératoire (6 %) [23,49].

Les bacilles Gram négatif sont les pathogènes les plus fréquemment documentés, avec au premier rang *E. coli*. Les staphylocoques, doré ou coagulase négative, et les entérocoques sont les bactéries Gram positif les plus souvent rencontrées [23,49]. Les candidémies représentent environ 2 % des septicémies [49]. Dans une étude espagnole portant sur 276 épisodes de bactériémies chez 166 transplantés d'organe solide, dont 104 du rein, un germe multirésistant du groupe « ESKAPE » (*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine, *S. aureus* résistant à la méticilline, *K. pneumoniae* productrice de bêta-lactamase à spectre élargi, *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes, *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes et quinolones et *Enterobacter spp.* producteurs de céphalosporinase déréprimée et de bêta-lactamase à spectre élargi) était documenté dans 19,6 % des cas. Les facteurs indépendamment associés à la survenue d'une bactériémie à un germe de ce groupe étaient : une transplantation antérieure, une antibiothérapie préalable et l'existence d'un état de choc. Comparés aux germes sensibles, les germes du groupe « ESKAPE » étaient associés plus fréquemment à l'admission en réanimation (52 contre 25 %), à la survenue d'une détresse respiratoire aiguë (33 contre 14 %), au recours à la ventilation mécanique invasive (39 contre 17 %) et au décès (35 contre 14 %) [51].

Principales infections opportunistes

Le Tableau 3 (disponible en matériel supplémentaire en ligne) résume les principaux pathogènes opportunistes rencontrés chez le transplanté rénal, leur diagnostic microbiologique et leur traitement. Dans les paragraphes suivants, nous détaillerons uniquement les principales infections opportunistes rencontrées en réanimation.

Pneumocystose

Représentant environ 10 % des admissions pour sepsis grave [16,17] ou détresse respiratoire aiguë [16], la pneumocystose est la première infection opportuniste rencontrée en réanimation. Elle nécessite le recours à la ventilation mécanique ou à l'épuration extrarénale dans 50 à 60 % des cas [11,16]. Le pronostic est moins bon que celui observé chez les patients VIH avec une mortalité atteignant 30 à 40 % chez les patients admis en réanimation [11,44].

Elle survient quasi systématiquement au-delà des six premiers mois de greffe lorsque la prophylaxie par cotrimoxazole est arrêtée et très souvent après un épisode de rejet aigu ayant motivé un renforcement du traitement immunosuppresseur [11,16]. La réactivation du virus CMV constituerait également un facteur de risque. Contrairement à la présentation subaiguë habituellement observée chez le patient VIH, les symptômes cliniques s'installent le plus souvent en quelques jours et dans 20 % des cas en moins de trois jours. L'auscultation pulmonaire peut être quasiment normale ou retrouver des crépitations diffus. Un pneumothorax survient dans moins de 5 % des cas [44]. Le taux plasmatique de LDH est quasiment constamment élevé dans les formes sévères. L'atteinte radiologique est caractérisée par un syndrome interstitiel bilatéral et symétrique avec opacités en verre dépoli qui peuvent progresser vers des consolidations pulmonaires (Fig. 2C). Contrairement à celle observée chez les patients infectés par le VIH, la rentabilité du crachat induit est mauvaise rendant la réalisation d'un LBA quasiment indispensable pour en faire le diagnostic [11,44]. L'examen mycologique après coloration de May-Grünwald-Giemsa ou Gomori-Grocott ou par immunofluorescence étant souvent négatif, la PCR est utile. Négative, elle élimine le diagnostic. Positive, elle peut témoigner d'une colonisation des voies aériennes ou d'une véritable infection. La PCR quantitative pourrait aider à distinguer infection et colonisation mais le seuil reste à déterminer en raison de l'absence de technique de référence. Le dosage du (1-3)- β -D-glucane, non spécifique de *P. jirovecii*, est proposé pour distinguer infection et colonisation avec un seuil à 80–100 pg/ml [44].

Le pronostic est fortement lié à la précocité du traitement par cotrimoxazole. Aussi, lorsqu'une pneumocystose est suspectée, un traitement probabiliste par cotrimoxazole doit être débuté au plus vite, sans attendre les résultats mycologiques. Il peut être instauré avant la réalisation des prélèvements mycologiques sans les rendre négatifs. En cas de contre-indication du cotrimoxazole (allergie, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase), la pentamidine par voie intraveineuse constitue la première alternative thérapeutique, mais ses différents effets secondaires, en particulier sa néphrotoxicité, la rendent difficile à manier. L'atovaquone ne peut être utilisé qu'en cas de forme peu sévère. Bien qu'une corticothérapie soit préconisée par les recommandations internationales en cas de pneumocystose hypoxémiant ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg en air ambiant) par analogie au traitement des patients infectés par le VIH, les données actuelles de la littérature, très limitées et contradictoires, ne permettent pas de conclure quant à son effet bénéfique [44].

Infections fongiques invasives

Bien que beaucoup plus rares que les infections bactériennes, virales ou la pneumocystose, les infections fongiques

invasives (IFI) voient leur incidence croître depuis la fin des années 2000 [52,53]. Dans une cohorte de 16 808 greffés d'organe solide aux États-Unis, leur incidence était de 2,2 % en 2002 et de 3,3 % en 2005 [52]. Elles représentent 2 à 20 % des pathogènes identifiés au cours des complications infectieuses graves conduisant à une hospitalisation en réanimation [11,14,16,17,42] et y sont grevées d'une mortalité s'élevant à plus de 80 % [11].

• Candidoses invasives

Les candidoses invasives représentent 50 à 60 % des IFI chez le transplanté rénal et sont grevées d'une mortalité élevée touchant 15 à 35 % des patients [41,43,54]. Dans une étude brésilienne analysant 190 patients admis en réanimation pour sepsis grave, elles représentaient 9,2 % des germes documentés [17]. Elles surviennent le plus souvent dans la période précoce [52]. Les candidoses œsophagiennes, urinaires et la contamination du liquide de transport sont les portes d'entrée principales [27,41,43]. *Candida albicans* (environ la moitié des cas) puis *Candida glabrata* (environ un quart des cas) sont les espèces les plus fréquentes [52]. Les hémocultures sont positives dans 50 à 75 % des cas [43]. Le dosage du (1-3)- β -D-glucane peut aider au diagnostic. Cependant, son absence de spécificité pour *Candida* et l'existence de nombreuses causes de fausse-positivité représentent ses principales limites. Le Groupe d'étude des infections chez l'hôte immunodéprimé (ESGICH) de la Société européenne de microbiologie clinique et maladies infectieuses (ESCMID) recommande, avec un grade CIII, d'utiliser le dosage du (1-3)- β -D-glucane pour éliminer une infection à *Candida* chez un patient à risque ou présentant des symptômes [43]. Le couple mannane-anticorps antimannane, spécifique de *Candida*, représente un autre outil diagnostique non invasif (Tableau 3) (disponible en matériel supplémentaire en ligne). Cependant, l'indication de leur dosage ne fait l'objet d'aucun consensus ni d'aucune recommandation à l'heure actuelle en l'absence de données fiables sur leur performance [43]. La recherche de localisations viscérales (rétiniennes, hépatospléniques, endocardiques, rénales, cérébrales) est indispensable au bilan d'extension. Le choix du traitement antifongique repose sur le site infecté et de l'espèce documentée. Les taux plasmatiques d'anticalcineurines et inhibiteurs de mTOR doivent être surveillés sous fluconazole en raison de son interaction avec le CYP3A4. Quel que soit le type d'infection, les dispositifs invasifs (cathéters veineux, sondes urinaires) devront être retirés [43].

• Aspergillose pulmonaire invasive

L'aspergillose pulmonaire invasive représente 15 à 25 % des IFI chez le transplanté rénal [52,54], l'aspergillose pulmonaire invasive survient le plus souvent tardivement au cours

de la greffe. Ses principaux facteurs de risque sont la corticothérapie prolongée, le retard de reprise de fonction du greffon et l'existence d'une pathologie respiratoire chronique [52,53]. Elle est associée à une mortalité s'élevant de 30 à plus de 60 % [43,52-54]. Dans une étude rétrospective multicentrique internationale incluant 112 cas d'aspergillose pulmonaire invasive, une admission en réanimation avait été nécessaire dans 20 % des cas et était associée à une mortalité de 50 % [53]. Le traitement antifongique de référence est le voriconazole. Il nécessite la surveillance de son taux plasmatique (objectif 2 à 4 mg/l) et de celui des anticalcineurines. Son association est contre-indiquée avec les inhibiteurs de mTOR. En raison de la mortalité élevée associée aux hémoptysies massives, une artériembolisation doit être discutée devant toute hémoptysie, de même que l'exérèse chirurgicale des aspergillomes [43].

- Cryptococcose

La cryptococcose, troisième IFI la plus fréquente chez le transplanté rénal, survient dans la période tardive de la greffe [52,54,55]. Elle est grevée d'un pronostic très sombre avec une mortalité d'environ 70 % [52,54]. L'infection est le plus souvent disséminée mais elle peut être limitée à une atteinte neuroméningée ou pulmonaire isolée [54,55]. Son diagnostic repose sur l'identification de la levure, *Cryptococcus neoformans*, par un examen mycologique direct par la coloration de l'encre de Chine ou en culture (LBA ou liquide céphalorachidien, biopsies cutanées, hémocultures) ou par la détection de l'antigène spécifique dans le sang ou le liquide céphalorachidien. Le traitement de référence repose sur l'association de l'amphotéricine B et de la flucytosine relayée par le fluconazole. L'atteinte neuroméningée doit faire rechercher une hypertension intracrânienne par la mesure de la pression d'ouverture du liquide céphalorachidien qui sera traitée par des ponctions lombaires évacuatrices itératives ou par une dérivation ventriculaire [43].

- Champignons filamenteux

D'autres champignons filamenteux ont émergé ces dernières années chez les transplantés d'organe solide, dont les greffés rénaux [43], en particulier les mucormycoses ou zygomycoses [52]. Elles sont favorisées par le diabète, l'insuffisance rénale et un traitement par voriconazole ou caspofongine. Elles sont responsables d'atteintes angio-invasives sinusien-nes, cérébrales ou pulmonaires et associées à une mortalité élevée de 45 à plus de 70 % [43].

- Champignons endémiques

Les champignons endémiques, histoplasmoses, blastomycoses, coccidioïdomycoses, sont très rares en France, mais

représentent 10 % des IFI chez le transplanté rénal aux États-Unis [52].

Infections virales

- Cytomégalovirus

Grâce à la prescription systématique d'une prophylaxie par valganciclovir en cas d'immunisation du donneur ou du receveur [25], l'incidence de l'infection à CMV a largement décru [7]. Elle reste, cependant, l'infection virale la plus fréquente touchant 10 à 15 % des patients transplantés rénaux [5,26]. Elle est associée à une augmentation du risque de survenue d'autres infections opportunistes, de rejet aigu et de dysfonction chronique du greffon qui serait, au moins en partie, liée aux effets immunomodulateurs du virus [25]. Seize à 36 % des greffés rénaux admis en réanimation présentent une infection à CMV [11,12,16,17]. Il apparaît donc indispensable de dépister et de traiter une infection à CMV chez un greffé rénal admis en réanimation. Le valganciclovir et le ganciclovir sont les traitements de référence. Leur myélotoxicité, majorée en cas d'association à d'autres médicaments comme le mycophénolate mofétil ou le cotrimoxazole [25,39], nécessite une surveillance rapprochée de l'hémogramme.

- Virus *Herpes simplex* 1 et 2 et virus varicelle-zona

Les infections à virus *Herpes simplex* 1 et 2 (HSV-1 et 2) et virus varicelle-zona (VZV) se manifestent le plus souvent par une atteinte bénigne superficielle. Cependant, des formes viscérales graves (méningoencéphalite, méningoradiculite, myélite, vascularite cérébrale, digestive : œsophagite, gastrite, gingivostomatite, pulmonaire et hépatique), voire disséminées, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital peuvent être observées, notamment en cas de primo-infection varicelleuse [25].

- Herpèsvirus humain 6

L'infection à herpèsvirus humain 6 (HHV-6) est très rarement symptomatique, mais peut être responsable de manifestations graves similaires à celles liées au CMV pouvant conduire à une hospitalisation en réanimation comme les encéphalites et le syndrome d'activation macrophagique [56].

- Virus d'Epstein-Barr

La réactivation du virus d'Epstein-Barr, principal facteur de risque du lymphome posttransplantation, peut également déclencher un syndrome d'activation macrophagique [56].

• Parvovirus B19

L'infection à parvovirus B19 peut être responsable d'une anémie profonde secondaire à une érythroblastopénie liée à la réplication du virus dans les érythrocytes. La réactivation du parvovirus B19 peut également se compliquer d'une pancytopénie, d'un syndrome d'activation macrophagique ou d'une microangiopathie thrombotique [45].

Bactéries à croissance lente

Après une greffe rénale, le risque de tuberculose est majoré de 50 à 100 fois et la mortalité associée d'environ dix fois par rapport à la population générale [25]. Dans une étude multicentrique rétrospective française incluant 16 146 greffés rénaux entre 1986 et 2006, son incidence était de 0,45 %. Représentant deux tiers des cas, les formes extrapulmonaires et disséminées prédominaient. Dans 10 % des cas, un syndrome d'activation macrophagique était associé [57]. *Mycobacterium tuberculosis* représentait 3,7 % des germes documentés dans une étude incluant 190 greffés rénaux admis en réanimation pour un sepsis grave [17]. D'autres bactéries à croissance lente, telles que *Rhodococcus equi* et *Nocardia*, peuvent être responsables de manifestations infectieuses graves, principalement pulmonaires et pouvant ressembler à celles de la tuberculose ou d'une IFI, nécessitant une prise en charge en réanimation [16].

Infections parasitaires

Elles sont rares chez le transplanté rénal. Néanmoins, les infections disséminées à *T. gondii* et *Strongyloides stercoralis* (anguillulose maligne), responsables de défaillances hémodynamique, respiratoire et neurologique conduisent le plus souvent à une admission en réanimation. Leurs mortalités respectives sont de 50 % [46] et 60 % [47].

Gestion du traitement immunosuppresseur en réanimation

Bien que les experts internationaux recommandent d'alléger le traitement immunosuppresseur devant une complication infectieuse grave [25], ils ne proposent pas de stratégie consensuelle permettant de restaurer rapidement une immunité suffisante au contrôle de l'infection tout en limitant le risque de rejet aigu et de perte du greffon lié à une diminution trop drastique de l'immunosuppression.

Notre équipe a rapporté que la dysfonction du greffon ou le décès trois mois après une admission en réanimation pour une complication infectieuse était plus fréquent lorsque le traitement immunosuppresseur avait été réduit ou interrompu pendant l'hospitalisation en réanimation. Cependant, la sévé-

rité des infections ayant motivé la diminution ou l'arrêt de l'immunosuppression pouvait également expliquer ce pronostic plus défavorable [16]. En appliquant une stratégie consistant en l'arrêt de tous les traitements immunosuppresseurs à l'exclusion de très faibles doses de prednisolone (5 mg/j) lorsque le taux de lymphocytes T CD4 était inférieur à 200/mm³, puis en la réintroduction des anticalcineurines et du mycophénolate mofétil lorsque le taux de CD4 était supérieur à 600/mm³. Sun et al. n'ont observé qu'un seul épisode de rejet aigu chez 13 survivants parmi 21 patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les trois premiers mois suivant la greffe [58]. Une seconde équipe chinoise a plus récemment rapporté l'arrêt de tous les traitements immunosuppresseurs à l'exclusion des corticoïdes dont la posologie était majorée à 2 mg/kg par jour puis diminuée progressivement chez 53 patients admis en réanimation pour pneumonie grave. Chez les 45 survivants, aucun épisode de rejet n'avait été observé à six mois [59].

En l'absence de données portant sur des populations plus larges, la gestion du traitement immunosuppresseur doit faire l'objet d'une discussion entre les équipes de transplantation rénale et de réanimation. Seront pris en compte le régime d'immunosuppression, le délai écoulé depuis la greffe, le degré d'immunisation du patient, la fonctionnalité du greffon et bien sûr la gravité de l'infection. Au mieux, le patient sera transféré vers son centre hospitalier de référence.

Les antimétabolites (mycophénolate, azathioprine) et les inhibiteurs de mTOR sont habituellement suspendus en premier. Cette interruption sera d'autant plus justifiée qu'il existe des cytopénies qui peuvent être induites par ces deux classes thérapeutiques ou une plaie en raison du retard de cicatrisation induit par les inhibiteurs de mTOR.

Les anticalcineurines sont habituellement conservés. En cas de relais par voie intraveineuse, les anticalcineurines seront administrés en continu et leur posologie sera égale à un tiers ou un quart de la posologie par voie orale et adaptée aux taux plasmatiques. L'augmentation du volume de distribution, les nombreuses interactions médicamenteuses potentielles (macrolides, azolés, etc.) et le risque d'insuffisance rénale aiguë hémodynamique associée à leur surdosage justifient un dosage régulier de leur taux plasmatique. L'objectif thérapeutique dépend de la date de la greffe, de l'association de traitements immunosuppresseurs utilisée et de l'immunisation du patient. Le taux plasmatique de tacrolimus est habituellement compris entre 3 et 12 ng/ml. Si l'administration se fait par voie orale, il devra être dosé juste avant la prise. Le dosage plasmatique de ciclosporine peut être réalisé juste avant la prise ou à n'importe quel moment en cas d'administration intraveineuse continue (C0) ou deux heures après la prise orale (C2). Les valeurs attendues de C0 et C2 sont habituellement comprises entre 150 et 300 ng/ml et 800 à 1 800 ng/ml. Enfin, les corticoïdes sont généralement suspendus en dernier. Ils ne doivent pas être arrêtés brutalement

en raison du risque d'insuffisance surrénale et doivent être substitués par l'hydrocortisone [25,60].

Pronostic des admissions en réanimation pour complication infectieuse

Mortalité

Les complications infectieuses représentent la principale cause de mortalité des patients transplantés rénaux admis en réanimation. Dans l'étude de Sadaghdar et al., la mortalité des patients greffés rénaux en réanimation était attribuée à une cause infectieuse dans 86 % des cas, quel que soit le motif d'admission initial [18]. La mortalité associée aux admissions en réanimation pour complication infectieuse est comprise entre 20 et 63 % [14–17]. Ces variations peuvent être expliquées par les différentes périodes d'étude et politiques d'admission.

Plusieurs auteurs ont rapporté que les admissions pour complication infectieuse étaient associées à un pronostic plus péjoratif que celles pour motif non infectieux. Dans une cohorte de 200 greffés rénaux français admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë, l'existence d'une infection (bactérienne ou fongique) était indépendamment associée à la mortalité hospitalière [11]. Dans une étude anglaise, la mortalité à trois mois était de 50 % chez les patients présentant un sepsis contre 30 % en l'absence de sepsis [14]. Dans l'étude de Mouloudi et al., la mortalité observée chez les patients admis pour sepsis était de 63 contre 27 % chez les patients admis pour un motif non infectieux, alors que leurs scores de gravité étaient équivalents et que tous avaient nécessité une ventilation mécanique [15].

Comme chez le patient non transplanté, le nombre de défaillances d'organe [11,17], l'état de choc [11,12,17] et la défaillance respiratoire représentent des facteurs pronostiques majeurs. Le recours aux catécholamines ou à la ventilation mécanique est associé à une mortalité allant de 40 à 70 % [9,11,12,14,16,17,58]. En revanche, les données de la littérature sont contradictoires quant à l'impact de la dysfonction rénale. Cependant, les critères de jugement utilisés étaient variables et les populations étudiées hétérogènes [10,11,14,17,18].

Concernant les caractéristiques de la greffe, le retard de reprise de fonction du greffon et la greffe à partir d'un donneur aux critères élargis sont associés à la mortalité [17]. En revanche, le type d'immunosuppression, le délai écoulé depuis la greffe et le rejet aigu n'ont pas de valeur pronostique [11,12,17].

Impact sur la fonction du greffon

Quarante à plus de 50 % des patients admis en réanimation pour une complication infectieuse nécessitent une épuration

extrarénale à la phase aiguë [15–17]. Les infections ont également un impact délétère sur la survie du greffon à plus long terme. L'analyse du registreUSRDS incluant 44 916 greffés rénaux entre 1995 et 2001 révèle que la survenue d'un sepsis au cours des deux premières années de greffe s'associe à une diminution de la survie du greffon à deux ans de 90 à 69 % [22]. Dans notre expérience, seuls 60 % des survivants avaient retrouvé leur fonction rénale antérieure trois mois après une hospitalisation en réanimation pour complication infectieuse et 25 % étaient toujours dialysés [16]. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués. Outre l'altération directe du parenchyme rénal par le sepsis, l'immunomodulation induite par le sepsis, la réactivation du CMV et la diminution du traitement immunosuppresseur pourraient favoriser la survenue d'un rejet.

Conclusion

Représentant 24 à 72 % des admissions, les infections constituent la première cause d'hospitalisation en réanimation après une transplantation rénale. Leur incidence est croissante en raison de l'élargissement des critères d'éligibilité des donneurs et des receveurs qui a conduit à la transplantation de patients présentant des comorbidités plus lourdes et à l'utilisation de régimes d'immunosuppression plus agressifs. Un rejet aigu précède l'admission en réanimation dans 20 à 30 % des cas. De plus, une réactivation récente ou concomitante du CMV, dont les effets immunomodulateurs pourraient favoriser la survenue des infections, est retrouvée chez 16 à 36 % des patients admis en réanimation. Les pathogènes impliqués dépendent du délai écoulé depuis la greffe mais surtout de la profondeur de l'immunodépression. Les pneumonies constituent le premier motif d'admission en réanimation. Elles sont bactériennes dans deux tiers des cas. *P. jirovecii*, pathogène opportuniste le plus fréquent, est retrouvé dans 10 % des cas. Les IFI sont rares mais leur incidence est croissante et leur pronostic très péjoratif. Non consensuelle, la gestion du traitement immunosuppresseur doit être évaluée au cas par cas et faire l'objet d'une discussion entre les équipes de transplantation et de réanimation. La mortalité hospitalière est comprise entre 20 et plus de 60 % et varie selon les sites infectés et les pathogènes en cause. La défaillance respiratoire représente un facteur pronostique majeur. L'insuffisance rénale aiguë est très fréquente, nécessitant le recours à l'épuration extrarénale dans 40 à 50 % des cas, et environ 40 % des survivants conservent une dysfonction du greffon à distance.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341:1725–30
2. Zschiedrich S, Jänigen B, Dimova D, et al (2015) One hundred ABO-incompatible kidney transplantations between 2004 and 2014: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 31:663–71
3. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al (2016) Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Engl J Med* 374:940–50
4. Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G (2013) Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 95:267–74
5. Dharnidharka VR, Caillard S, Agodoa LY, Abbott KC (2006) Infection frequency and profile in different age groups of kidney transplant recipients. *Transplantation* 81:1662–7
6. Fishman JA (2007) Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 357:2601–14
7. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL (2009) Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int* 75:317–26
8. Dharnidharka VR, Stablein DM, Harmon WE (2004) Post-transplant infections now exceed acute rejection as cause for hospitalization: a report of the NAPRTCS. *Am J Transplant* 4:384–9
9. Candan S, Pirat A, Varol G, Torgay A, Zeyneloglu P, Arslan G (2006) Respiratory problems in renal transplant recipients admitted to intensive care during long-term follow-up. *Transplant Proc* 38:1354–6
10. Aldawood A (2007) The course and outcome of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit at a tertiary hospital in Saudi Arabia. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 18:536–40
11. Canet E, Osman D, Lambert J, et al (2011) Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Crit Care* 15:R91
12. Klouche K, Amigues L, Massanet P, et al (2009) Outcome of renal transplant recipients admitted to an intensive care unit: a 10-year cohort study. *Transplantation* 87:889–95
13. Badin J, Longuet H, Guillon A, et al (2012) Renal function of renal transplantation patients after hospitalization in an intensive care unit. *Transplant Proc* 44:2792–4
14. Arulkumaran N, West S, Chan K, Templeton M, Taube D, Brett SJ (2012) Long-term renal function and survival of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Clin Transplant* 26:E24–E31
15. Mouloudi E, Massa E, Georgiadou E, et al (2012) Infections related to renal transplantation requiring intensive care admission: a 20-year study. *Transplant Proc* 44:2721–3
16. Bigé N, Zafrani L, Lambert J, et al (2014) Severe infections requiring intensive care unit admission in kidney transplant recipients: impact on graft outcome. *Transpl Infect Dis* 16:588–96
17. de Carvalho MA, Freitas FG, Silva Junior HT, Bafi AT, Machado FR, Pestana JO (2014) Mortality predictors in renal transplant recipients with severe sepsis and septic shock. *PloS One* 9: e111610
18. Sadaghdar H, Chelluri L, Bowles SA, Shapiro R (1995) Outcome of renal transplant recipients in the ICU. *Chest* 107:1402–5
19. Vogelzang JL, van Stralen KJ, Noordzij M, et al (2015) Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 30:1028–37
20. Linares L, Cofán F, Cervera C, et al (2007) Infection-related mortality in a large cohort of renal transplant recipients. *Transplant Proc* 39:2225–7
21. Karim A, Farrugia D, Cheshire J, et al (2014) Recipient age and risk for mortality after kidney transplantation in England. *Transplantation* 97:832–8
22. Kutinova A, Woodward RS, Ricci JF, Brennan DC (2006) The incidence and costs of sepsis and pneumonia before and after renal transplantation in the United States. *Am J Transplant* 6:129–39
23. Abbott KC, Oliver JD, Hypolite I, et al (2001) Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the United States. *Am J Nephrol* 21:120–7
24. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, et al (2007) Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant* 7:964–71
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group (2009) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9: S1–S155
26. Grimaldi A, Barletta A, Rascente M, et al (2005) Infectious complications in the renal transplant recipient. *Transplant Proc* 37:2502–3
27. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al (2006) Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 20:401–9
28. Charfeddine K, Kharrat M, Yaich S, Jarraya F, Mkawar K, Hachicha J (2002) Infection in kidney transplant recipients in Tunisia. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 13:195–8
29. Galindo Sacristán P, Pérez Marfil A, Osorio Moratalla JM, et al (2013) Predictive factors of infection in the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc* 45:3620–3
30. Naik AS, Dharnidharka VR, Schnitzler MA, et al (2015) Clinical and economic consequences of first-year urinary tract infections, sepsis and pneumonia in contemporary kidney transplantation practice. *Transpl Int* 29:241–52
31. Fortun J, Martin-Davila P, Pascual J, et al (2010) Immunosuppressive therapy and infection after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 12:397–405
32. Valdez-Ortiz R, Sifuentes-Osornio J, Morales-Buenrostro LE, et al (2011) Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: a cohort study. *Int J Infect Dis* 15: e188–e96
33. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC (2007) Risk factors for hospitalization for bacterial or viral infection in renal transplant recipients: an analysis of USRDS data. *Am J Transplant* 7:653–61
34. Touzot M, Pillebout E, Matignon M, et al (2010) Renal transplantation in HIV-infected patients: the Paris experience. *Am J Transplant* 10:2263–9
35. Halloran PF (2004) Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 351:2715–29
36. Ducloux D, Courivaud C, Bamouid J, et al (2010) Prolonged CD4 T cell lymphopenia increases morbidity and mortality after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 21:868–75
37. Chung BH, Yun JT, Ha SE, et al (2013) Combined use of rituximab and plasmapheresis pre-transplant increases post-transplant infections in renal transplant recipients with basiliximab induction therapy. *Transpl Infect Dis* 15:559–68
38. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U (2013) What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant* 13:2601–10

39. Zafrani L, Truffaut L, Kreis H, et al (2009) Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. *Am J Transplant* 9:1816–25
40. Kirilov D, Cohen J, Shapiro M, Grozovski E, Singer P (2003) The course and outcome of renal transplant recipients admitted to a general intensive care unit. *Transplant Proc* 35:606
41. Albano L, Bretagne S, Mamzer-Bruneel MF, et al (2009) Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: a multicenter study in France. *Clin Infect Dis* 48:194–202
42. Mouloudi E, Massa E, Georgiadou E, et al (2012) Course and outcome of renal transplant recipients admitted to the intensive care unit: a 20-year study. *Transplant Proc* 44:2718–20
43. Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, et al (2014) Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 20:27–48
44. Roux A, Gonzalez F, Roux M, et al (2014) Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect* 44:185–98
45. Brodin-Sartorius A, Mekki Y, Bloquel B, Rabant M, Legendre C (2012) Parvovirus B19 infection after kidney transplantation. *Nephrol Ther* 8:5–12
46. Schmidt M, Sonnevile R, Schnell D, et al (2013) Clinical features and outcomes in patients with disseminated toxoplasmosis admitted to intensive care: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 57:1535–41
47. Geri G, Rabbat A, Mayaux J, et al (2015) *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a case series and a review of the literature. *Infection* 43:691–8
48. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, et al (2010) Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 10:521–6
49. Silva M Jr, Marra AR, Pereira CA, Medina-Pestana JO, Camargo LF (2010) Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation* 90:581–7
50. Shen TC, Wang IK, Wei CC, et al (2015) The risk of septicemia in end-stage renal disease with and without renal transplantation: a Propensity-Matched Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 94:e1437
51. Bodro M, Sabé N, Tubau F, et al (2013) Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 96:843–9
52. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al (2010) Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50:1101–11
53. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, et al (2016) Clinical presentation and determinants of mortality of invasive pulmonary aspergillosis in kidney transplant recipients: a multinational cohort study. *Am J Transplant* [in press]
54. Santos T, Aguiar B, Santos L, et al (2015) Invasive fungal infections after kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 47:971–5
55. Vilchez RA, Fung J, Kusne S (2002) Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant* 2:575–80
56. Karras A, Thervet E, Legendre C, Groupe coopératif de transplantation d'Île-de-France (2004) Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 77:238–43
57. Canet E, Dantal J, Blanco G, Hourmant M, Coupel S (2011) Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant* 26:3773–8
58. Sun Q, Liu ZH, Chen J, et al (2006) An aggressive systematic strategy for acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumonia after renal transplantation. *Transpl Int* 19:110–6
59. Tu G, Ju M, Zheng Y, et al (2014). An interdisciplinary approach for renal transplant recipients with severe pneumonia: a single ICU experience. *Intensive Care Med* 40:914–5
60. Hazzan M (2012) Le transplanté rénal en réanimation. *Reanimation* 21:440–6