

# INFECTIONS CHEZ LES TRANSPLANTÉS RÉNAUX, À L'EXCEPTION DES INFECTIONS VIRALES

par

M.-F. MAMZER BRUNEEL\*

Les caractéristiques de la population des patients transplantés rénaux se sont considérablement modifiées au cours des dernières décennies. L'amélioration des résultats et l'augmentation du nombre de transplantations entraînent un accroissement numérique constant de ce groupe de patients immunodéprimés. En parallèle, leurs profils médicaux se diversifient : des patients plus âgés et atteints de davantage de co-morbidités ont désormais accès à la transplantation [1], les critères d'acceptabilité des greffons se sont élargis, la survie des greffons et des patients après transplantation a augmenté, les greffes itératives se multiplient, avec des pronostics intéressants incitant à développer cette activité [2]. En parallèle, l'amélioration globale des conditions sanitaires et la prescription de prophylaxies ciblées, visant les micro-organismes les plus fréquemment pathogènes au cours des périodes les plus exposées de la transplantation ont permis de mieux maîtriser le risque infectieux, notamment viral et parasitaire [3, 4]. Néanmoins, le poids global de l'immunosuppression thérapeutique s'est progressivement alourdi : les associations d'immunosuppresseurs utilisées sont devenues suffisamment puissantes pour minimiser considérablement le risque de rejet aigu [5], et pour autoriser des transplantations à plus haut risque immunologique [6]. Ces dernières sont ensuite susceptibles de justifier l'usage d'associations thérapeutiques innovantes et complexes, visant notamment à renforcer encore les traitements immunosuppresseurs. Des patients plus fragiles sont greffés, parfois atteints de déficits immunitaires préalablement à la transplantation du fait d'un déficit

\* Service de Transplantation rénale, Hôpital Necker, Paris.

immunitaire congénital, d'une allogreffe de moelle préalable ou d'une infection par le VIH. L'écologie microbienne hospitalière se modifie [4]. Les patients transplantés voyagent et sont donc régulièrement exposés aux infections endémiques dans les régions qu'ils visitent [7]. Enfin, le tourisme de transplantation, favorisé par la pénurie d'organes, s'accompagne d'un retour de pathologies infectieuses devenues rarissimes et donc inattendues lorsque les greffes sont réalisées dans des conditions sanitaires précaires, apanage de certaines transactions illégales. Les principales modifications de la problématique des infections non virales et de leur prise en charge après transplantation rénale seront développées dans ce travail, à partir des situations cliniques les plus fréquentes.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Le risque infectieux chez les patients transplantés rénaux est conditionné par trois facteurs : le « degré » d'immunosuppression, la nature et le nombre des procédures invasives auxquels ils sont soumis, et l'exposition aux agents pathogènes [4]. L'intensité du déficit immunitaire acquis après transplantation sous l'effet des traitements immunosuppresseurs est d'intensité variable, non réellement quantifiable pour un individu donné. L'immunosuppression induite prédomine sur l'immunité spécifique cellulaire, et à un moindre degré, sur l'immunité humorale, et est ainsi particulièrement susceptible de favoriser directement la survenue de certaines complications infectieuses, notamment virales et bactériennes à germes intracellulaires, mais aussi à partir de micro-organismes opportunistes de type fongiques et parasitaires. En parallèle, toutes les altérations des barrières cutanéomuqueuses favorisent directement les infections, quels que soient les germes en cause, en les introduisant directement dans l'organisme aux sites d'agression. Enfin, l'exposition aux pathogènes varie avec l'environnement épidémiologique du patient (colonisation antérieure, séjours hospitaliers, bassin de vie, voyages, profession). Le greffon peut être la source de l'infection, soit en transmettant au receveur une infection provenant du donneur [8], soit en tant qu'organe cible de l'infection après la transplantation, favorisée par les gestes invasifs auxquels il est soumis (manipulations chirurgicales, sondages). La compréhension de ces mécanismes physiopathologiques a permis au cours des dernières décennies une meilleure maîtrise du risque infectieux, modifiant notablement la nature et le délai d'apparition des complications infectieuses. Toutefois, le découpage en trois périodes de temps consécutives après la transplantation, chacune d'elles étant assortie d'un risque infectieux différent, reste pertinent depuis plus de 25 ans [4, 8-10], malgré les progrès des techniques chirurgicales et l'administration systématique de prophylaxies anti-infectieuses encadrant la transplantation (tableau 1). À titre d'exemple, l'administration d'une antibioprophyllaxie per-opératoire visant les staphylocoques et les germes urinaires a-t-elle permis la diminution du nombre des infections de parois [11], sans toutefois diminuer la fréquence des infections urinaires [11, 12], qui n'a pas non plus été influencée par l'administration systématique de triméthoprime-sulfaméthoxazole au cours des 3 à 6 premiers mois suivant la greffe, alors qu'elle a permis au

TABLEAU I. — MESURES DE PRÉVENTION DES INFECTIONS APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE.

---

**Dépistage et prévention des infections du site opératoire après transplantation rénale**

- Prélèvements systématiques chez les donneurs
- Cultures systématiques des liquides de transport
- Antibio prophylaxie per-opératoire
- Minimisation des durées de sondages, de drainages et de cathétérismes minimum

---

**Prophylaxies anti-infectieuses précoces**

- Prévention de la pneumocystose : Bactrim<sup>®</sup>, aérosols de Pentacarinat<sup>®</sup>
- Prévention de l'anguillulose en cas de facteurs de risque (patients originaire d'une zone d'endémie) : Stromectol<sup>®</sup>
- Prévention de l'infection à CMV : acyclovir, valaciclovir, ganciclovir
- Prévention de l'infection à Herpes simplex
- (Prévention des candidoses digestives : Fungizone<sup>®</sup> orale)

---

**Autres mesures**

- *Screening* des donneurs
  - Conseils hygiéno-diététiques
  - Hygiène hospitalière
  - Maîtrise des prescriptions antibiotiques
  - Limitation des procédures invasives
- 

contraire de prévenir efficacement les pneumocystoses pulmonaires au cours de cette période [4, 13, 14].

Au cours du premier mois, le risque infectieux est dominé par les infections nosocomiales [15], les infections provenant du donneur [8, 16], ou latentes et méconnues chez le receveur. La nature des germes en cause et leur profil de résistance aux antibiotiques dépendent beaucoup de l'écologie hospitalière, elle-même dépendante de la politique locale de maîtrise de la prescription des agents anti-infectieux. C'est entre le deuxième et le sixième mois, période de prédilection historique des réactivations d'infections latentes, mais aussi des premières infections opportunistes, favorisées par un niveau d'immunosuppression plus intense, que le risque infectieux a le plus évolué, diminuant considérablement sous l'influence des prophylaxies anti-infectieuses [8]. Après le sixième mois, le niveau d'immunosuppression thérapeutique est moins intense, les traitements prophylactiques sont le plus généralement interrompus, et les transplantés rénaux sont surtout exposés aux risques infectieux communautaires. Néanmoins, le risque d'infection opportuniste reste réel. Une exposition massive à l'un de ces micro-organismes, un contexte épidémique, un niveau global d'immunosuppression plus intense en raison par exemple d'un traitement de rejet ou d'une insuffisance rénale avancée, et l'absence de prophylaxie [17], contribuent alors à la survenue de l'une de ces complications, qui restent rares après transplantation rénale [18].

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Les incidences cumulatives de chacune des infections susceptibles de survenir après transplantation rénale ne sont pas totalement établies, pas plus que le taux de mortalité qui leur est associé. Les difficultés à mener des études épidémiologiques adéquates sont multiples : diagnostic éventuellement difficile, grande variété des micro-organismes potentiellement responsables, variations épidémiologiques géographiques, influence des protocoles de traitement utilisés (schémas immunosuppresseurs mais aussi traitements anti-infectieux prophylactiques), sensiblement différents d'un centre à l'autre. La plus grande difficulté réside, comme souvent, dans l'absence d'exhaustivité du recensement de ces infections, dont la plupart sont communautaires, et dont le diagnostic et le traitement, quelle que soit la gravité de l'infection, sont partagés par de très nombreux centres de soins. Néanmoins, malgré toutes ces difficultés, il est admis désormais que les infections non virales les plus fréquemment rencontrées après la transplantation sont les infections urinaires, bien avant les infections à germes opportunistes, quelle que soit la période considérée [15]. Ce constat semble corroboré par le dénombrement systématique des infections survenues au cours de la première année chez 1 645 transplantés suivis prospectivement dans le cadre d'un essai thérapeutique randomisé comparant l'efficacité et la tolérance des principales combinaisons thérapeutiques immunosuppressives utilisées actuellement en transplantation rénale [19]. Dans cette étude pour laquelle l'exhaustivité du recensement semble garantie par les impératifs de rigueur des essais thérapeutiques, la fréquence des infections non virales n'était statistiquement pas différente d'un groupe à l'autre, nettement dominée par les infections urinaires qui compliquaient entre 23,2 et 28,4 p. 100 des transplantations au cours de la première année, représentant la moitié des infections non virales non opportunistes. La fréquence des autres infections à germes banaux n'est pas connue, mais dans la même étude, il est rapporté une fréquence moyenne de rhinopharyngites au cours de la première année de l'ordre de 6 p. 100, et une fréquence de pneumopathies de 3,5 p. 100. L'épidémiologie des infections opportunistes est plus difficile à cerner encore, anecdotiques par leur nombre après la première année de greffe, elles sont néanmoins susceptibles d'engager le pronostic vital et surviennent parfois en cas groupés, évoquant des transmissions épidémiques, liées soit à des facteurs environnementaux, en particulier lorsqu'il s'agit d'aspergillose, soit une contamination interhumaine, comme cela a pu être évoqué pour les pneumocystoses [20-22]. Enfin, la tuberculose reste une préoccupation, qu'elle soit transmise par le greffon, ou encore latente mais méconnue chez le receveur et réactivée à la faveur du traitement immunosuppresseur ou bien acquise au décours de la transplantation [13, 23-25]

### INTÉRÊT DU DÉPISTAGE DES INFECTIONS CHEZ LES TRANSPLANTÉS RÉNAUX

L'évolution lente, couplée à leur gravité potentielle, inciterait à une attitude de dépistage systématique des infections les plus fréquentes, dans le but de mettre en œuvre un traitement précoce ciblé. La réponse à cette question semble claire actuellement, en ce qui concerne la recherche de certaines infections du donneur,

susceptibles d'être transmises au receveur par le greffon [4, 16], et impliquant soit la contre-indication de la transplantation, soit sa réalisation, éventuellement au prix d'un traitement ciblé destiné à protéger le receveur. Elle est moins consensuelle en ce qui concerne le dépistage systématique des complications infectieuses après transplantation, en raison de la meilleure maîtrise globale des risques infectieux les plus immédiatement préoccupants, du fait de leur fréquence ou de leur gravité. À l'exception des patients ayant eu un contage tuberculeux certain, il n'existe actuellement pas d'indication à un tel dépistage, dont les modalités pratiques (nature et rythme des examens) resterait à définir. Ainsi, la recherche systématique d'une éventuelle colonisation microbienne ne peut être recommandée actuellement, quel qu'en soit le site, les conséquences en terme d'écologie microbienne, d'éventuelles sanctions thérapeutiques motivées par la simple identification d'une colonisation microbienne, ne sont en effet pas prévisibles.

### CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC DES INFECTIONS APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE

Le signe clinique à la fois le plus fréquent et le plus évocateur d'une complication infectieuse est la fièvre, qui n'est pourtant pas toujours d'origine infectieuse. Le tableau II récapitule les diagnostics différentiels à évoquer devant une fièvre survenant chez un transplanté rénal. En cas de point d'appel clinique, les explorations à visée diagnostique, incluant des prélèvements microbiologiques, doivent être ciblés, en gardant à l'esprit que le panel des micro-organismes à rechercher inclut non seulement la batterie des germes banaux communautaires, mais aussi, dans les situations cliniques les plus préoccupantes, celle des micro-organismes opportunistes les plus fréquents. En l'absence de signe fonctionnel d'orientation, et malgré l'éventuelle normalité de l'examen clinique, contrastant avec la multiplicité des foyers infectieux potentiels, la conduite à tenir devant un sujet transplanté rénal fébrile est assez stéréotypé. Elle vise dans un premier temps à diagnostiquer en urgence une infection à pyogènes, statistiquement hautement probable et susceptible d'engager rapidement le pronostic vital. En l'absence de diagnostic évident, immédiatement issu des données de l'examen clinique et de l'anamnèse, et dans tous les cas s'il existe des signes de gravité, la prise en charge initiale associe d'emblée à l'examen clinique quelques examens paracliniques incluant au minimum, une radiographie thoracique et un examen cyto bactériologique des urines. Le plus souvent, il est également nécessaire de pratiquer quelques examens biologiques courants, incluant une numération formule sanguine, un dosage de la CRP, des hémocultures. Ces examens de débrouillage, seront complétés en cas de besoin par des examens d'imagerie et de nouveaux prélèvements ciblés, orientés par une éventuelle modification de l'examen clinique, les premiers résultats biologiques, ou l'identification de facteurs de risques spécifiques. Dans l'immense majorité des cas, cette démarche conduit rapidement au diagnostic. En l'absence de diagnostic étiologique, ou d'une évolution favorable après quelques jours, les recherches doivent être élargies aux germes opportunistes et aux affections plus rares. Un avis spécialisé en infectiologie est alors rapidement indispensable.

TABLEAU II. — FIÈVRE CHEZ UN TRANSPLANTÉ RÉNAL : PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS.

0-1 mois	2-6 mois	6 mois
<i>Fièvres infectieuses</i>	<i>Fièvres infectieuses</i>	<i>Fièvres infectieuses</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Pyélonéphrites, prostatites</b></li> <li>– Infections du site opératoire</li> <li>– Autres infections nosocomiales</li> <li>– Infections transmises par le greffon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Pyélonéphrites, prostatites</b></li> <li>– Autres infections à germes communautaires (rhinopharyngites, pneumopathies, gastro-entérite)</li> <li>– Infections virales EBV, HHV8, Parvovirus</li> <li>En l'absence de prophylaxie <ul style="list-style-type: none"> <li>– CMV, hépatite</li> <li>– Pneumocystoses</li> <li>– Anguilluloses</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Pyélonéphrites, prostatites</b></li> <li>– Infections à mycobactéries</li> <li>– Infections virales saisonnières</li> <li>– Infections opportunistes</li> <li>– Fièvres d'importation</li> </ul>
<i>Fièvres médicamenteuses</i>	<i>Fièvres médicamenteuses</i>	<i>Fièvres médicamenteuses</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– SAL</li> <li>– (OKT3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Rapamycine</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Rapamycine</b></li> </ul>
<i>Fièvres immunologiques</i>	<i>Fièvres immunologiques</i>	<i>Fièvres immunologiques</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladies sériques (SAL)</li> <li>– Rejets</li> <li>– Allergies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– (Allergies)</li> <li>– (Rejets)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– (Allergies)</li> <li>– Récidives de la maladie initiale</li> </ul>
<i>Autres</i>	<i>Autres</i>	<i>Autres</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hématomes profonds</li> <li>– Maladie thrombo-embolique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladie thrombo-embolique</li> <li>– Fièvres inflammatoires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladie thrombo-embolique</li> <li>– Fièvres inflammatoires</li> <li>– Fièvres tumorales</li> </ul>

De temps en temps, l'infection s'installe en contexte totalement apyrétique. Elle n'est alors révélée que par l'apparition d'une manifestation clinique inhabituelle, d'évolution éventuellement torpide, parfois responsable d'une altération de l'état général. Ceci justifie dans toutes ces circonstances, de déployer l'ensemble des outils diagnostiques disponibles, y compris les explorations invasives, à la recherche d'une pathologie infectieuse rare, en particulier opportuniste, dont le diagnostic ne sera fait que si des prélèvements spécifiques sont réalisés. À titre d'exemple, la biopsie d'un nodule cutané de la jambe, apparu chez une patiente transplantée depuis plus de 20 ans, a permis récemment dans notre service le diagnostic d'une infection disséminée en rapport avec *Mycobacterium avium* avec localisations splénique, ganglionnaire et pulmonaire asymptomatiques.

## INFECTIONS TRANSMISES PAR LE GREFFON

Les modifications récentes du cercle des donneurs cadavériques potentiels (plus âgés, ayant séjourné plus longtemps en réanimation) et les habitudes actuelles de plus grande mobilité de la population générale, ont contribué à modifier la nature

des infections latentes susceptibles d'être transmises par le greffon [16]. À côté des infections virales habituellement dépistées, de la toxoplasmose, de la syphilis, qui sont endémiques partout dans le monde et pour lesquelles des tests diagnostiques fiables sont disponibles et réalisés dans les conditions de sécurité normalement appliquées autour d'un prélèvement d'organe, il existe des risques spécifiquement liés à une exposition particulière. Malheureusement, le temps et les moyens dédiés à la recherche d'une contre-indication infectieuse avant le prélèvement sont limités, et certaines des infections transmises par le greffon au receveur résultent d'une infection ancienne et oubliée (tuberculose notamment), d'une bactériémie nosocomiale méconnue, ou d'une complication liée à la technique de prélèvement ou aux conditions de conservation de l'organe entre le prélèvement et la greffe. En France, récemment, la survenue d'un nombre anormalement élevé d'infections à *Candida albicans* de la loge du greffon rénal, dont certaines se sont compliquées d'artérite infectieuse à levures, responsable de la perte du greffon, voire du décès du patient, a ramené au premier plan des préoccupations des transplantateurs rénaux, les infections transmises par le greffon [26]. Une étude rétrospective multicentrique nationale, en collaboration avec le centre de référence des *Candida* de l'Institut Pasteur de Paris vient en effet de démontrer formellement que les *Candida* responsables de ces infections étaient transmis par les greffons, même si le risque de complication clinique en cas d'infection du liquide de transport était inconstant [27]. Ce risque justifie néanmoins la mise en œuvre rapide d'un traitement antifongique préventif systématique par le fluconazole en cas de positivité du liquide de transport à levure, voire en cas de certitude de la réalisation accidentelle d'une brèche digestive à l'occasion du prélèvement. Enfin, le tourisme de transplantation induit par la pénurie d'organes actuelle, est à l'origine de quelques situations individuelles de tableaux dramatiques d'infections post-transplantation, le plus dramatique que nous ayons rencontré ayant conduit au retour en dialyse en moins d'un an, en raison d'un arrêt du traitement immunosuppresseur, arrêt rendu indispensable devant l'impossibilité de maîtriser l'ensemble des complications infectieuses acquises au décours d'une transplantation achetée au Pakistan. Le receveur avait développé à son retour en France, à la fois une infection fongique de la loge de transplantation ayant nécessité un parage chirurgical, une tuberculose disséminée, une salmonellose et une hépatite virale B.

## INFECTIONS URINAIRES APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE

Paradoxalement, alors que les infections urinaires sont au premier rang des infections après transplantation rénale [14, 15, 19, 28-30], leur mécanisme physiopathologique et leurs conséquences restent assez mal connus. Cause fréquente de morbidité après transplantation rénale, elles peuvent se compliquer de septicémie, voire de choc septique et d'insuffisance rénale aiguë. À l'inverse, il existe des colonisations transitoires et des portages urinaires chroniques asymptomatiques, dont la signification clinique est totalement méconnue. Les infections urinaires précoces, acquises au décours immédiat de la transplantation sont très majoritaires [28], bien souvent d'origine nosocomiale [15], et sont habituellement distinguées des infections urinaires plus tardives, d'acquisition plus volontiers communautaire.

Les pyélonéphrites aiguës du greffon, représentent la forme la plus préoccupante de ces infections car en l'absence de l'initiation rapide d'un traitement approprié, elles peuvent être à l'origine de sepsis sévère, voire de choc septique. Elles seraient susceptibles d'influencer à long terme l'évolution de la fonction rénale voire le pronostic du greffon [28, 31]. Définies par une infection urinaire fébrile chez un patient transplanté rénal, parfois associée à une insuffisance rénale aiguë, en l'absence d'une autre porte d'entrée infectieuse et d'évolution favorable sous traitement, elles se présentent volontiers sous la forme d'une fièvre sans point d'appel clinique et sont parfois difficile à diagnostiquer formellement. En effet, les douleurs de la loge de transplantation sont inconstantes, traduisant l'intensité de l'inflammation loco-régionale, le greffon étant quant à lui totalement indolore. Leur fréquence est évaluée entre 12 et 20 p. 100 [28, 31]. Elles surviennent majoritairement au cours des 6 premiers mois post-transplantation. Le principal diagnostic différentiel chez l'homme est la prostatite, qu'elle soit aiguë ou chronique. Leur fréquence et leur gravité potentielle justifieraient une attitude préventive dont les modalités restent malheureusement à définir. La piste de l'antibiothérapie prophylactique ne semble pas être la bonne, compte tenu de l'absence d'effet bénéfique du triméthoprime-sulfaméthoxazole, prescrit très largement au cours des six premiers mois dans le but de prévenir la pneumocystose, mais qui n'a pas permis d'éradiquer les infections urinaires précoces, dont les germes sont seulement devenus résistants à ce traitement. Les facteurs de risque des pyélonéphrites aiguës du greffon sont mal individualisés. Parmi les deux seuls facteurs de risque constamment identifiés pour les pyélonéphrites aiguës (sexes féminin et durée de sondage vésical), seul le deuxième peut-être réduit. Les rôles favorisant des épisodes éventuels de rejets aigus, de la répétition des infections urinaires basses et d'une malformation urinaire sont plus controversés, et tout aussi difficiles à influencer [28, 31]. La signification clinique des colonisations urinaires asymptomatiques est particulièrement floue sur ce terrain, et il n'a notamment pas pu être démontré de lien de causalité avec la survenue d'une pyélonéphrite aiguë au même germe [32], suggérant la grande prudence avec laquelle les portages urinaires asymptomatiques doivent être traités médicalement. La fréquence des infections urinaires précoces, telle qu'elle est rapportée dans la littérature, est extrêmement variable allant de 25 p. 100 à plus de 60 p. 100 [33]. Leur acquisition nosocomiale, est influencée par la durée de sondage, notamment vésical [15, 32]. La nature des germes isolés est également extrêmement variable, selon l'écologie des services, voire des pays concernés. Récemment, le micro-organisme le plus fréquemment isolé par une équipe parisienne était *Escherichia coli*, suivi de très près par les *Enterococcus sp.* ; ailleurs, les germes prédominants décrits sont *Enterobacter cloacae* et *Pseudomonas aeruginosa*, loin devant les deux précédents [15, 33, 34]. De telles variations justifient que chaque centre de transplantation surveille étroitement l'écologie de ses infections urinaires précoces, afin d'être en mesure de débiter en urgence, et seulement en cas de besoin, une antibiothérapie probabiliste adaptée, qui devra nécessairement être ajustée rapidement aux données de l'antibiogramme. La montée en puissance du groupe des infections à entérocoques en France fait craindre en effet l'émergence d'infections à entérocoques résistants à la vancomycine, déjà préoccupante aux États-Unis [4], mais auxquelles nous n'avons pas encore été confrontés. Dans une étude rétrospective des infections urinaires survenant au cours des trois premiers mois suivant la transplantation conduite dans le service de transplantation rénale de l'hôpital Necker, les dossiers

de 161 patients transplantés consécutivement entre septembre 2004 et septembre 2005 ont été analysés. Au cours de cette période, les germes isolés étaient majoritairement des bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli* 44,5 p. 100, *Pseudomonas aeruginosa* 6 p. 100, ou autres 9,5 p. 100 – *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter*, *Morganella* –). Les entérocoques représentaient 24 p. 100 des germes identifiés. Au total, 9,3 p. 100 des patients développaient un épisode de pyélonéphrite aiguë du greffon au cours des trois premiers mois, dont seulement un quart avait été précédé d'un portage urinaire du germe en cause dans l'infection du greffon. Compte tenu de l'incertitude persistante sur la signification clinique des bactériuries asymptomatiques, nous n'avons pas modifié nos habitudes à la suite de ce travail, et continuons de ne traiter par antibiothérapie adaptée, que les infections urinaires cliniques et les colonisations des malades porteurs d'une sonde JJ, jusqu'au retrait de celle-ci.

La fréquence et les conséquences des infections urinaires tardives après transplantation est encore plus mal connue ; elles sont bien plus rares que les infections urinaires précoces. Les conséquences de ces infections tant sur la fonction du greffon que sur la survie des patients transplantés lorsqu'elles sont asymptomatiques, sont particulièrement difficiles à appréhender, compte tenu des données contradictoires publiées [28, 29, 35]. Une proportion non négligeable de patients présentent des infections tardives à répétition dont les conséquences sont également mal connues [36]. La problématique posée par les candiduries ne semble que peu différente : leur fréquence chez les transplantés rénaux hospitalisés est superposable à celle de la population hospitalière non transplantée, et leur signification pathogénique bien floue. En effet, seules 5 p. 100 d'entre elles sont associées à une candidémie, et en l'absence d'arguments associés évoquant un sepsis à levures, elles pourraient ne pas justifier de traitement spécifique. En effet, la seule étude publiée dans la littérature analyse 276 épisodes de candidurie chez 192 transplantés rénaux dont le traitement antifongique n'influence ni le pronostic vital, ni le délai de négativation des urines, sans que la surmortalité observée dans le groupe des patients candiduriques (3 fois plus élevée que dans un groupe témoin apparié) puisse être imputée à une infection à levures. Cette donnée est particulièrement intéressante, puisqu'une proportion importante de *Candida glabrata* était en cause. En effet, la sensibilité au fluconazole de ces levures est réduite, et l'arsenal thérapeutique à leur rencontre est vite limité en raison de l'absence de diffusion de la caspofungine et du voriconazole dans les urines [37]. Les candiduries isolées pourraient donc n'être qu'un marqueur indirect de gravité de la maladie sous-jacente, plutôt que le témoignage d'une infection opportuniste menaçante.

## INFECTIONS PULMONAIRES APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE

L'incidence cumulative des pneumopathies non virales après transplantation rénale n'est pas connue. Elles représentent néanmoins la deuxième cause d'infections non virales après les infections urinaires, et sont susceptibles d'engager rapidement le pronostic vital. Elles justifient à ce titre la mise en œuvre rapide d'un traitement adapté. La première difficulté est de ne pas méconnaître initialement le diagnostic, ce qui nécessite la réalisation d'un

cliché radiologique. La radiographie thoracique standard de face et de profil peut être prise en défaut, et la réalisation d'un scanner thoracique sans injection est donc utile avant d'éliminer formellement ce diagnostic, parfois difficile à faire sur des clichés standard, en cas d'atteinte interstitielle notamment. La deuxième difficulté réside dans le choix d'un traitement empirique, compte tenu de la diversité des micro-organismes potentiellement responsables, incluant de nombreux germes opportunistes. Si le *gold standard* est incontestablement encore la réalisation d'un prélèvement dirigé per-fibrosopique avec lavage broncho-alvéolaire, celui-ci n'est vraisemblablement pas légitime dans l'immense majorité des cas. Coûteux et invasif, le rapport bénéfice-risque de sa réalisation n'est pas toujours en sa faveur, notamment s'il doit faire différer le début d'une antibiothérapie qui peut être urgente. Dans la majorité des cas en effet, les germes en causes sont les germes communautaires habituellement isolés, dans la population générale non immunodéprimée. La prescription empirique d'une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique, éventuellement associée à un traitement visant les germes intracellulaires (de préférence une quinolone pour éviter les interférences médicamenteuses) est tout à fait légitime dans un premier temps devant une pneumopathie alvéolo-interstitielle focale, sans facteur de risque particulier identifié, chez un patient n'ayant pas reçu récemment d'antibiotiques. Les techniques de diagnostic indirect (antigène urinaire pour la légionnelle et pour le pneumocoque, et sérodiagnostics mycoplasme, chlamydiae et légionnelle) peuvent éventuellement aider à préciser à posteriori le diagnostic. Cette attitude est hautement discutable en revanche lorsque la pneumopathie est bilatérale, diffuse, nodulaire ou à prédominance interstitielle, ainsi que lorsqu'elle persiste malgré le traitement empirique ou lorsqu'elle survient en association avec un niveau de risque élevé de pneumopathie opportuniste ou exotique (renforcement récent de la corticothérapie, contagé tuberculeux récent, antibiothérapie prolongée, voyage en zone d'endémie particulière ou exposition à une source environnementale identifiée, contexte épidémique par exemple). Dans ces situations, il devient capital de documenter la pneumopathie et la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire s'impose. Les recherches microbiologiques inclueront nécessairement les virus, les germes banaux mais aussi la recherche de *Pneumocystis jiroveci*, et celle des mycoses opportunistes (*Aspergillus fumigatus* notamment).

L'aspergillose pulmonaire est la présentation clinique la plus fréquente d'aspergillose invasive chez les transplantés rénaux. Elle peut survenir sur poumon antérieurement sain, ou dans les suites d'une autre atteinte pulmonaire (infection virale ou bactérienne, infarctus pulmonaire, pneumopathie d'inhalation). Les signes cliniques regroupent de façon variable fièvre, dyspnée, toux, expectoration, hémoptysie, pleurésie. Dans un tiers à la moitié des cas, s'y associent déjà des localisations métastatiques, en particulier cutanées ou cérébrales, au moment du diagnostic. Les signes radiologiques sont volontiers à type de foyer de condensation pulmonaire, éventuellement nodulaire, et volontiers cavitaire. Les signes du halo et du croissant gazeux sont inhabituels chez les transplantés d'organe [38]. Il faut donc savoir systématiquement y penser, quel que soit le délai écoulé depuis la transplantation, notamment en cas d'exposition à une concentration élevée de spores aspergillaires (travaux, empoussièrément de l'environnement). L'incidence cumulative de l'aspergillose invasive après transplantation rénale est très rare (0,2 p. 100), mais son pronostic reste effroyable avec un taux de mortalité publié de l'ordre de

70 p. 100, y compris dans les études récentes [39]. Un diagnostic fiable et précoce devient possible, notamment à l'aide des nouvelles techniques couplant les techniques de diagnostic sériques (antigènes galactomannane et 1-3- $\beta$ -D-glucan) et la détection de l'ADN d'*Aspergillus fumigatus* par PCR [40]. Les espoirs thérapeutiques résident en fait sur les nouveaux triazolés à large spectre (voriconazole) et les échinocandines (caspofungine). La place de ces nouvelles molécules, et l'intérêt éventuel des associations d'antifongiques pour le traitement curatif des transplantés d'organe atteints de mycose profonde est indiscutable [41, 42], mais nécessite une bonne connaissance des interactions médicamenteuses avec les traitements immunosuppresseurs. Certaines de ces interactions sont actuellement bien documentées et prévisibles : c'est le cas par exemple des interactions liées à l'induction ou à l'inhibition du cytochrome P450 3A4, système enzymatique clé du métabolisme des inhibiteurs des calcineurines, d'autres sont moins prévisibles et moins bien connues. Dans tous les cas, une surveillance rapprochée des taux sériques des immunosuppresseurs et un ajustement posologique soigneux le cas échéant, sont nécessaires tant lors de l'initiation du traitement antifongique que lors des modifications éventuelles de sa posologie ou de son interruption [41-45].

Les pneumocystoses sont devenues exceptionnelles au cours des 6 premiers mois de transplantation du fait de la prophylaxie systématique. En revanche, elles sont susceptibles de survenir à n'importe quel terme de la greffe, sans que l'on puisse nécessairement identifier des facteurs de risque individuels précis. Leur présentation clinique peut être fruste, révélée tardivement sous la forme d'une dyspnée d'installation progressive. Il est banal qu'au moment du diagnostic, l'examen clinique soit très pauvre, alors que l'hypoxémie est déjà profonde. Leur traitement curatif repose toujours sur le triméthoprime-sulfaméthoxazole à forte dose, éventuellement associé à un renforcement transitoire de la corticothérapie. L'attention doit être attirée par le risque désormais clairement démontré de survenue de cas groupés. L'hypothèse probable d'une possible transmission interhumaine n'exclut pas nécessairement la possibilité de sources environnementales [21].

Une attention toute particulière doit être portée aux patients fébriles traités par la rapamycine. En effet, une toux fébrile, mais également une fièvre nue sont susceptibles de révéler une pneumopathie alvéolo-interstitielle multifocale bilatérale débutante, secondaire au traitement [46, 47]. Ce type d'atteinte pulmonaire spécifique, qui peut s'installer à tout moment au décours de l'initiation du traitement, parfois après plusieurs années d'exposition, et en l'absence de tout surdosage, et qui mime une pneumopathie infectieuse intercurrente, doit donc être recherchée systématiquement dans ce contexte. Le diagnostic précoce de cette affection peut être difficile, car les images radiologiques ne sont parfois visibles que sur les clichés de scanner (fig. 1).

Son traitement passe par l'arrêt complet et définitif de l'exposition aux inhibiteurs de mTOR. Néanmoins, le diagnostic différentiel avec une pneumopathie à germes opportunistes (pneumocystose, mycobactériose, aspergillose notamment) justifie dans tous les cas un lavage broncho-alvéolaire, ce d'autant que le traitement en cause favorise vraisemblablement les infections pulmonaires [48-51]. À Necker, très récemment une aspergillose pulmonaire invasive a été diagnostiquée chez une patiente présentant par ailleurs un tableau caractéristique de pneumopathie secondaire à la prise d'un inhibiteur de mTOR.

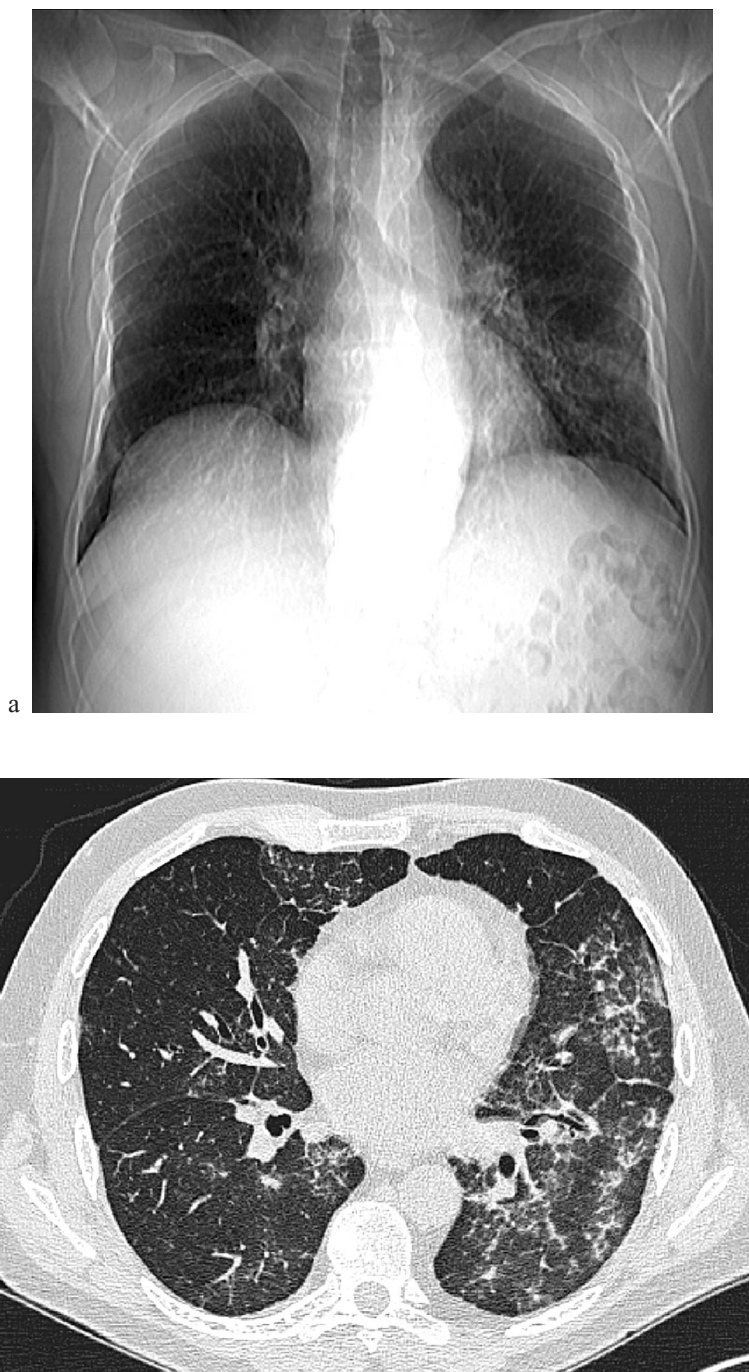


FIG. 1. — Aspects radiologiques d'une pneumopathie à la rapamycine.

## CONCLUSION

Imparfaitement connues malgré leur fréquence élevée, les infections non virales représentent une préoccupation quotidienne majeure après transplantation rénale. La liste exhaustive de ces infections serait très longue à établir et n'aurait que peu d'intérêt dans la mesure où la majorité d'entre elles sont très rares. Les plus fréquentes actuellement, dans les régions où les risques infectieux sont pris en compte et maîtrisés, sont les infections à germes banaux, notamment urinaires et de survenue précoce. Leur impact sur le greffon est controversé, mais leur fréquence et leur gravité immédiate potentielle justifie la surveillance de l'écologie microbienne dans les services de transplantation dans le but d'adapter la nature de l'antibiothérapie empirique aux modifications épidémiologiques observées, notamment en cas d'acquisition nosocomiale. Les infections opportunistes, notamment les mycoses invasives sont rares, mais ne peuvent pas être considérées comme anecdotiques en raison de leur gravité potentielle. Parmi les mycoses opportunistes, les aspergilloses pulmonaires, les cryptococcoses, les mucormycoses et les infections à *Fusarium*, *Scedosporium*, ou à *Alternaria* méritent d'être citées. Une attention particulière doit être portée aux mycoses endémiques en raison de l'augmentation du nombre total de transplantés et de leur bon pronostic fonctionnel, permettant des déplacements à l'étranger pour raisons professionnelles ou d'agrément qui les exposent au risque croissant dans la population générale, de mycoses d'importation [52]. La physiopathologie de ces mycoses est assez similaire quel que soit le micro-organisme. La porte d'entrée est généralement pulmonaire. Après transplantation, le risque d'infection pulmonaire grave, de dissémination, et de métastases infectieuses vers les sites d'expression clinique (peau, système nerveux central, os, articulations, ...) est majoré. Ceci justifie une politique de diagnostic aggressive rapide en cas de symptôme grave ou traînant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DANOVITCH GM, GILL J, BUNNAPRADIST S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation*, 2007 ; **84**(3) : 285-291.
2. LOUPY A, ANGLICHEAU D, SUBERBIELLE C et al. Long-term outcome of third kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant*, 2007 ; **22**(9) : 2693-2700.
3. FISHMAN JA, GREENWALD MA, KUEHNERT MJ. Enhancing transplant safety : a new era in the microbiologic evaluation of organ donors ? *Am J Transplant*, 2007 ; **7**(12) : 2652-2654.
4. FISHMAN JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 2007 ; **357**(25) : 2601-2614.
5. PASCUAL M, THERUVATH T, KAWAI T et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*, 2002 ; **346** : 580-590.
6. ANGLICHEAU D, LOUPY A, SUBERBIELLE C et al. Posttransplant prophylactic intravenous immunoglobulin in kidney transplant patients at high immunological risk : a pilot study. *Am J Transplant*, 2007 ; **7**(5) : 1185-1192.
7. KOTTON CN, RYAN ET, FISHMAN JA. Prevention of infection in adult travelers after solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 2005 ; **5**(1) : 8-14.
8. FISHMAN JA. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol*, 2007 ; **27**(4) : 445-461.
9. RUBIN RH, WOLSON J, COSIMI A, TOLKOFF-RUBIN N. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med*, 1981 ; **70** : 405.

10. FISHMAN JA, RUBIN RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*, 1998 ; **338**(24) : 1741-1751.
11. COHEN J, REES A, WILLIAMS G. A prospective randomized controlled trial of perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation. *J Hosp Infect*, 1988 ; **11** : 357-363.
12. MIDTVEDT K, HARTMANN A, MIDTVEDT T, BREKKE IB. Routine perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 1998 ; **13**(7) : 1637-1641.
13. POURMAND G, SALEM S, MEHRSAI A et al. Infectious complications after kidney transplantation : a single-center experience. *Transpl Infect Dis*, 2007 ; **9**(4) : 302-309.
14. POURMAND G, POURMAND M, SALEM S et al. Posttransplant infectious complications : a prospective study on 142 kidney allograft recipients. *Urol J*, 2006 ; **3**(1) : 23-31.
15. DANTAS SR, KUBOYAMA RH, MAZZALI M, MORETTI ML. Nosocomial infections in renal transplant patients : risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect*, 2006 ; **63**(2) : 117-123.
16. WILCK M, FISHMAN J. The challenges of infection in transplantation : donor derived infections. *Curr Opin Organ Transplant*, 2005 ; **10** : 301-306.
17. GARRIDO RS, AGUADO JM, DIAZ-PEDROCHE C et al. A review of critical periods for opportunistic infection in the new transplantation era. *Transplantation*, 2006 ; **82**(11) : 1457-1462.
18. SAN JUAN R, AGUADO JM, LUMBRERAS C et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients : data from the RESITRA study group. *Am J Transplant*, 2007 ; **7**(4) : 964-971.
19. EKBERG H, TEDESCO-SILVA H, DEMIRBAS A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*, 2007 ; **357** : 2562-2575.
20. HENNEQUIN C, PAGE B, ROUX P et al. Outbreak of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a renal transplant unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1995 ; **14**(2) : 122-126.
21. DE BOER M, BRUINESTEIJN VON COPPENRAET L, GAASBEEK A et al. An outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with 1 predominant genotype among renal transplant recipients : interhumane transmission or a common environmental source ? *Clin Infect Dis*, 2007 ; **44** : 1143-1119.
22. RABODONIRINA M, VANHEMS P, COURAY-TARGE S et al. Molecular evidence of interhuman transmission of *Pneumocystis pneumonia* among renal transplant recipients hospitalized with HIV-infected patients. *Emerg Infect Dis*, 2004 ; **10**(10) : 1766-1773.
23. MALONE A, MCCONKEY S, DORMAN A et al. *Mycobacterium tuberculosis* in a renal transplant transmitted from the donor. *Ir J Med Sci*, 2007 ; **176**(3) : 233-235.
24. KAAROUD H, BEJI S, BOUBAKER K, et al. Tuberculosis after renal transplantation. *Transplant Proc*, 2007 ; **39**(4) : 1012-1013.
25. HSU MS, WANG JL, KO WJ et al. Clinical features and outcome of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Med Sci*, 2007 ; **334**(2) : 106-110.
26. MAI H, CHAMPION L, OUALI N et al. *Candida albicans* arteritis transmitted by liquid after renal transplantation : a report of four cases and review of the literature. *Transplantation*, 2006 ; **82** : 1163-1167.
27. ALBANO L, DROMER F, MAMZER BRUNEEL MF et al. Graft transmitted candidiasis in kidney transplantation : a multicenter study in France. In : 46th ICAAC ; 2006 September 27-30 ; San Francisco, California ; 2006.
28. PELLE G, VIMONT S, LEVY PP et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant*, 2007 ; **7**(4) : 899-907.
29. DHARNIDHARKA VR, AGODOA LY, ABBOTT KC. Effects of urinary tract infection on outcomes after renal transplantation in children. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007 ; **2**(1) : 100-106.
30. CEPEDA PA, BALDERRAMO DC, DE ARTEAGA J et al. [Early urinary tract infection in kidney transplantation. Risk factors and impact on graft survival]. *Medicina (B Aires)*, 2005 ; **65**(5) : 409-414.
31. GIRAL M, PASCUARIELLO G, KARAM G et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int*, 2002 ; **61**(5) : 1880-1886.
32. RYMARZ A, MAMZER BRUNEEL M, TAUPIN P et al. Incidence and risk factors of early urinary tract infections in renal transplant recipients. In : World Transplant Congress ; 2006 ; Boston, Massachusetts ; 2006.
33. MARAHA B, BONTEN H, VAN HOOFF H et al. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect*, 2001 ; **7**(11) : 619-625.
34. TAKAI K, AOKI A, SUGA A et al. Urinary tract infections following renal transplantation. *Transplant Proc*, 1998 ; **30**(7) : 3140-3141.
35. ABBOTT KC, SWANSON SJ, RICHTER ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2004 ; **44**(2) : 353-362.

36. DUPONT PJ, PSIMENOU E, LORD R et al. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation*, 2007 ; **84**(3) : 351-355.
37. SAFDAR N, SLATTERY WR, KNASINSKI V et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2005 ; **40**(10) : 1413-1421.
38. RUBIN RH. *Fungal infections in the organ transplant recipient*. Philadelphia ; 2003.
39. GAVALDA J, LEN O, SAN JUAN R et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients : a case-control study. *Clin Infect Dis*, 2005 ; **41**(1) : 52-59.
40. ZAAS A, ALEXANDER B. Galactomannan and advances in fungal diagnostics. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 2005 ; **10** : 307-311.
41. SINGH N, LIMAYE AP, FORREST G et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients : a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*, 2006 ; **81**(3) : 320-326.
42. MUNOZ P, SINGH N, BOUZA E. Treatment of solid organ transplant patients with invasive fungal infections : should a combination of antifungal drugs be used ? *Curr Opin Infect Dis*, 2006 ; **19**(4) : 365-370.
43. MAMZER BRUNEEL MF. Mycoses profondes et transplantations des organes solides. *J Mycol Med*, 2004 ; **14** : 64-72.
44. GUETGEMANN A, BRANDENBURG VM, KETTELER M et al. Unclear fever 7 weeks after renal transplantation in a 56-year-old patient. *Nephrol Dial Transplant*, 2006 ; **21**(8) : 2325-2327.
45. YAO Z, LIAO W. Fungal respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med*, 2006 ; **12**(3) : 222-227.
46. MORELON E, STERN M, ISRAEL-BIET D et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation*, 2001 ; **72**(5) : 787-790.
47. CHAMPION L, STERN M, ISRAEL-BIET D et al. Brief communication : sirolimus-associated pneumonitis : 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med*, 2006 ; **144**(7) : 505-509.
48. GROTH CG, BACKMAN L, MORALES JM et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation : similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Transplantation* 1999 ; **67**(7) : 1036-1042.
49. KREIS H, CISTERNE JM, LAND W et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*, 2000 ; **69**(7) : 1252-1260.
50. THAUNAT O, MORELON E, STERN M et al. *Mycobacterium xenopi* pulmonary infection in two renal transplant recipients under sirolimus therapy. *Transpl Infect Dis*, 2004 ; **6**(4) : 179-182.
51. KREIS H, OBERBAUER R, CAMPISTOL JM et al. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; **15**(3) : 809-817.
52. PANACKAL AA, HAJJEH RA, CETRON MS et al. Fungal infections among returning travelers. *Clin Infect Dis*, 2002 ; **35**(9) : 1088-1095.