

# Le transplanté rénal en réanimation

## The renal transplant patient in the intensive care unit

M. Hazzan

Reçu le 10 novembre 2011 ; accepté le 16 avril 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** La transplantation rénale est la meilleure option thérapeutique pour les patients en insuffisance rénale terminale. Cependant, le traitement immunosuppresseur accroît l'incidence des infections, et la survenue d'un sepsis sévère est la principale cause d'admission en réanimation pour les receveurs d'un rein transplanté.

Après une courte mise au point sur les médicaments immunosuppresseurs les plus utilisés, cette revue s'attardera sur les liens entre sepsis et immunosuppression et détaillera les caractéristiques spécifiques du patient transplanté rénal admis en réanimation. Enfin, nous discuterons de la gestion de l'immunosuppression chez ces patients.

**Mots clés** Transplantation rénale · Immunosuppression · Réanimation · Sepsis · Infection

**Abstract** Renal transplantation is the best therapeutic approach for patients with end stage renal disease. However, immunosuppressive regimen increases incidence of infections. Occurrence of severe sepsis remains the main cause of admission in the intensive care unit (ICU) for renal transplant recipients.

After a short update about the most frequently used immunosuppressive drugs, this review will focus on the relationships between sepsis and immunosuppression and will detail the specific characteristics of renal transplant recipients admitted to the ICU. Further, management of immunosuppression in these patients will be discussed.

**Keywords** Renal transplantation · Immunosuppression · Intensive care unit · Sepsis · Infection

## Introduction

La transplantation rénale représente actuellement le meilleur traitement de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Elle permet une amélioration de la qualité et de l'espérance de vie comparativement à la prise en charge au long cours en dialyse. Néanmoins, seuls 15 à 25 % des patients en IRC terminale sont éligibles à la greffe ; les autres étant contre-indiqués du fait de leur âge ou de comorbidités trop importantes, rendant défavorable la balance bénéfices/risques. Malgré cela, le nombre de receveurs potentiels inscrits sur liste d'attente ne cesse d'augmenter, atteignant près de 8400 en 2010, alors que le nombre de transplantations annuelles oscille autour de 2900 (rapport de l'agence de la biomédecine 2010 [1]).

## Activation lymphocytaire et traitement immunosuppresseur

La réalisation d'une transplantation sous-entend la mise sous traitement immunosuppresseur qui sera poursuivi tant que le greffon demeurera fonctionnel. Cependant, l'immunosuppression sera modulée en fonction du délai de greffe. Dans la plupart des cas, le schéma thérapeutique fera appel à un puissant traitement d'induction initial suivi d'une réduction progressive aboutissant à un traitement d'entretien le plus faible possible. Ceci explique que le type et le risque de complications infectieuses évoluent au cours du temps chez le patient transplanté.

L'immunosuppression fait appel à des associations de molécules destinées à bloquer l'activation et la prolifération lymphocytaire T [2,3].

## Activation lymphocytaire

L'activation lymphocytaire T nécessite la délivrance d'une succession de signaux indispensables qui permettent la prolifération d'un clone spécifique d'un antigène (Fig. 1). Le

---

M. Hazzan (✉)

Service de néphrologie, hôpital Huriez, CHRU de Lille,  
boulevard Michel Polonovski, F-59000 Lille  
e-mail : marc.hazzan-2@univ-lille2.fr

blocage ou l'absence de délivrance d'un de ces signaux entraîne l'avortement du processus et aboutit généralement à l'anergie lymphocytaire ou à la mort cellulaire par apoptose.

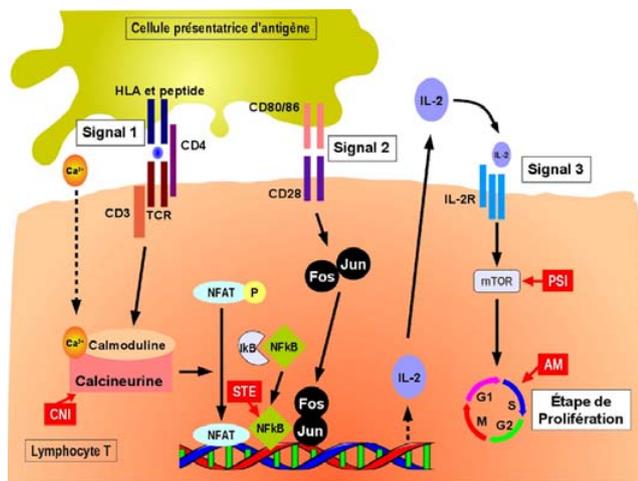
Le premier signal d'activation, ou « *signal cognate* », est donné par la reconnaissance du peptide antigénique niché dans la molécule HLA d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA). Le second signal provient de la co-stimulation de la molécule CD28, à la membrane du lymphocyte T, par ses contre-ligands (CD80 et CD86), situés à la surface de la CPA. L'association du signal 1, via la voie de la calcineurine, et du signal 2, entraîne alors à la promotion de plusieurs gènes cytokiniques dont celui de l'interleukine-2 (IL-2),

principal facteur de croissance lymphocytaire, ainsi que la mise à la membrane de la chaîne de haute affinité de son récepteur, la molécule CD25. Les lymphocytes qui expriment la molécule CD25 disposent alors d'un récepteur de l'IL-2 fonctionnel qui peut alors recevoir le troisième signal d'activation délivré par l'interaction de ce récepteur avec l'IL-2. Ce signal 3 active ensuite la molécule mTOR (*mammalian Target Of Rapamycine*) qui permet finalement la duplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN), indispensable à la division cellulaire et à la prolifération d'un clone spécifique de l'antigène présenté.

## Principales molécules immunosuppressives utilisées en transplantation rénale

L'induction immunosuppressive fait fréquemment appel à des agents biologiques correspondant à des anticorps polyclonaux ou monoclonaux administrés par voie veineuse [4,5]. Les anticorps polyclonaux, à l'instar de la Thymoglobuline® ou de l'ATG®, correspondent à un cocktail d'anticorps ciblant différentes molécules membranaires et provoquent ainsi une lyse lymphocytaire rapide responsable d'une lymphopénie profonde (inférieure à 100/mm<sup>3</sup>) dans les heures qui suivent l'injection. Cette lymphopénie se corrige progressivement dans les semaines suivant la greffe, mais certains patients conservent parfois une lymphopénie CD4 inférieure à 300/mm<sup>3</sup> pendant plusieurs années [6]. Les anticorps monoclonaux, à l'instar du Simulect®, sont dirigés spécifiquement contre le récepteur de l'IL-2 et bloquent ainsi l'interaction avec cette cytokine, empêchant la délivrance du troisième signal d'activation. À l'inverse des anticorps polyclonaux, ils n'entraînent pas de lyse cellulaire et ne sont donc pas lymphopénisants. Il existe d'autres anticorps monoclonaux, tels que Campath-1H® ciblant la molécule CD52, capables de provoquer une lyse lymphocytaire majeure et une lymphopénie rapide. À l'heure actuelle, ils ont été évalués dans le cadre d'essais thérapeutiques mais ne sont pas employés en pratique clinique usuelle.

Ces traitements d'induction biologiques sont associés à d'autres immunosuppressifs, administrés par voie orale, capables d'inhiber les signaux d'activation ou la prolifération lymphocytaire. Parmi ceux-ci, les inhibiteurs de la calcineurine (CNI), cyclosporine ou tacrolimus, représentent la pierre angulaire de la plupart des traitements immunosuppressifs d'entretien [7]. Ils bloquent la voie de la calcineurine, inhibant ainsi le premier signal d'activation lymphocytaire. Leur principal effet secondaire est la néphrotoxicité qui nécessite une surveillance des taux circulants afin d'en adapter la posologie. Concernant la cyclosporine, la forme galénique la plus souvent utilisée est le Néoral® administré en deux doses par jour espacées de 12 heures. L'adaptation posologique repose en pratique sur le T2 réalisé deux heures



**Fig. 1** Schéma simplifié de l'activation d'un lymphocyte T CD4 et sites d'actions des principales classes d'immunosuppresseurs. Le signal 1 est induit par la reconnaissance du peptide antigénique présenté au sein de la molécule HLA sur la cellule présentatrice. Il active la voie de la calcineurine. Le signal 2 de costimulation résulte de l'interaction de la molécule CD28 avec ses contre-ligands CD80 ou CD86. Ces deux signaux activent les facteurs de transcription (NFAT, NFkB et hétérodimère Fos/Jun) qui permettent la synthèse d'IL-2 et l'expression de son récepteur de haute affinité. Le signal 3 est induit par l'interaction de l'IL-2 avec ce récepteur. Il stimule la voie mTOR qui autorise l'étape de prolifération lymphocytaire [*TCR* : récepteur cognate du lymphocyte T ; *CD3* : associé au TCR, permet la transduction du signal ; *NFAT* : Nuclear factor of activated T-cell ; *NFkB* : Nuclear factor-kappa B ; *Ikb* : protéine inhibitrice de NFkB ;  $Ca^{2+}$  : calcium, nécessaire à l'activation du complexe calcium-calmoduline-calcineurine qui déphosphoryle le facteur de transcription NFAT et permet sa translocation vers le noyau. L'afflux calcique est consécutif à la transduction du signal 1 par la molécule CD3 ; *IL-2* : interleukine 2 ; *IL-2R* : récepteur de l'IL-2 ; *mTOR* : mammalian target of rapamycine ; *CNI* : inhibiteurs de la calcineurine ; *PSI* : inhibiteurs du signal de prolifération ; *AM* : anti-métabolites ; *STE* : stéroïdes]

après la prise orale. La cible thérapeutique varie selon le délai de greffe et le projet individualisé du patient, par exemple dans le cadre d'une stratégie d'épargne en CNI. Ainsi, le T2 se situera habituellement entre 800 et 1200 µg/l en début de greffe puis sera diminué progressivement entre 600 et 800 µg/l. Pour le tacrolimus, l'administration consiste également en deux prises journalières pour le Prograf® ou en une seule prise, exclusivement matinale, pour l'Advagraf®. La surveillance se fera sur le taux résiduel effectué 12 heures après la dernière prise pour le Prograf® et 24 heures pour l'Advagraf®. Là encore la cible thérapeutique varie selon le délai de greffe et se situe initialement entre 10 et 15 µg/l puis entre 5 et 10 µg/l au-delà de deux à trois mois. En cas de modification de dose, un contrôle du taux devra être programmé deux à trois jours plus tard. Les CNI sont généralement associés aux anti-métabolites ou aux inhibiteurs du signal de prolifération (PSI).

Les PSI (everolimus et sirolimus) ciblent l'activation de la voie mTOR et bloquent la cascade d'activation du signal 3 qui suit la liaison de l'IL-2 avec son récepteur [8]. Leurs principaux effets secondaires sont d'ordre hématologique (anémie, thrombopénie), cutanéomuqueux (aphtes, éruptions cutanées) et métaboliques (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie). Leur posologie doit également être adaptée en fonction des dosages résiduels. Le sirolimus est administré en une seule prise matinale et le taux résiduel cible doit se situer entre 5 et 15 µg/l. La posologie d'everolimus est répartie en deux doses quotidiennes et l'adaptation repose également sur un le taux résiduel oscillant habituellement entre 3 et 8 µg/l.

Il est important de garder à l'esprit que les CNI et le PSI sont métabolisés par la voie du cytochrome P450 qui est également empruntée par de nombreuses autres molécules. Les interactions médicamenteuses sont ainsi extrêmement fréquentes pouvant être responsables, soit d'une sur-immunosuppression et d'effets toxiques, soit d'une sous-immunosuppression et d'un rejet aigu. Ainsi, par exemple, les macrolides, certains inhibiteurs calciques ou les antifongiques tels que l'itraconazole ou le voriconazole provoquent une élévation importante des taux circulants de CNI. À l'inverse, les inducteurs enzymatiques accélèrent le métabolisme des immunosuppresseurs et peuvent être responsables d'une inefficacité thérapeutique. En l'absence d'information sur une interaction potentielle, il est donc recommandé de réaliser une surveillance pharmacologique rapprochée des taux de CNI ou de PSI après l'introduction d'une nouvelle molécule chez un patient transplanté.

Les anti-métabolites sont des molécules interférant avec la synthèse d'ADN. Ils inhibent donc la prolifération en bloquant la division cellulaire. L'azathioprine en est le chef de file historique mais est beaucoup moins utilisé aujourd'hui car il a été supplanté par des molécules plus efficaces en termes de prévention du rejet, que sont le mycophénolate

mofétile et le mycophénolate sodique [9,10]. Leur principaux effets indésirables sont d'ordre digestif (diarrhée) ou hématologique (leuconéutropénie, anémie). En pratique courante, il n'y a pas nécessité de surveiller les taux circulants sachant que le dosage résiduel est mal corrélé à l'efficacité ou à la toxicité. Cependant, une évaluation de l'aire sous la courbe par méthode bayésienne peut être utilisée de façon ponctuelle pour adapter la posologie du mycophénolate mofétile [11]. Cette méthode n'est pas utilisable pour le mycophénolate sodique.

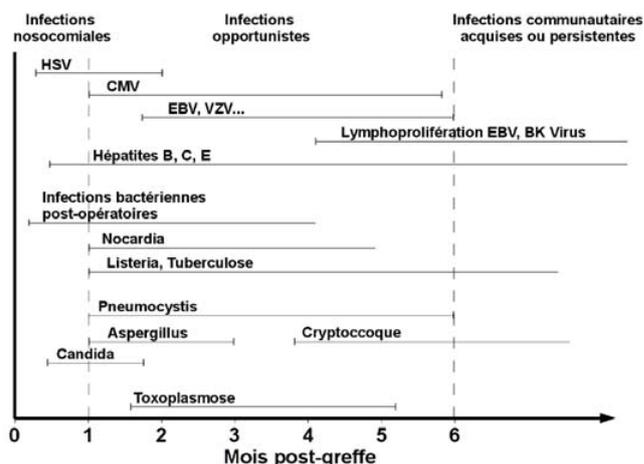
Enfin, la corticothérapie demeure encore aujourd'hui partie intégrante du traitement immunosuppresseur, même si les protocoles modernes s'orientent de plus en plus vers des stratégies d'épargne, voire de sevrage précoce.

## Sepsis et immunosuppression

Sepsis et immunosuppression sont intimement liés. Si l'immunosuppression favorise le sepsis et en accroît la gravité, le sepsis en lui-même contribue à l'inhibition des défenses immunes.

## L'immunosuppression favorise les infections

Le risque infectieux chez le patient transplanté est particulièrement augmenté lors des six premiers mois de greffe lorsque l'immunosuppression est encore relativement intense (Fig. 2) [12]. Au-delà de cette période, le risque diminue considérablement et les infections sont moins fréquentes et moins graves. Cependant, il convient de rester vigilant, en particulier au décours d'une ré-intensification



**Fig. 2** Chronologie des principales infections bactériennes, virales et fongiques chez le patient transplanté (Adapté de Fishman J, Rubin R, New Engl J Med 1998;338:1741-51)

de la thérapeutique immunosuppressive dans le cadre du traitement d'une crise de rejet.

Les infections bactériennes peuvent survenir dès le début de la greffe. Au cours du premier mois, il s'agit habituellement d'infections postopératoires (infections sur cathéters, suppurations pariétales ou pneumopathies post-intubation) pour lesquelles l'écologie bactérienne demeure relativement classique. Cependant, leur sévérité peut être significativement accrue et leur diagnostic est parfois retardé en raison d'une séméiologie abâtardie dans ce contexte d'immunosuppression. On soulignera également la fréquence des infections du tractus urinaire chez les patients transplantés rénaux, en particulier lorsque la cause de l'IRC était une uropathie ou une polykystose rénale.

Après un mois de greffe, on observe la survenue d'infections opportunistes. Concernant les infections bactériennes, les germes en cause sont essentiellement de type *listeria*, mycobactérie ou plus rarement *nocardia*. Les infections fongiques apparaissent habituellement entre le premier et le sixième mois de greffe. Cependant des pneumocystoses peuvent survenir plus tardivement en raison de la prophylaxie initiale par cotrimoxazole maintenue habituellement entre trois et six mois. On note également des infections de type candidosique, ou parfois aspergillaire en cas d'exposition au risque.

Les infections virales surviennent également habituellement au-delà du premier mois de greffe. Les *herpes virus* sont particulièrement fréquents, notamment le cytomégalo-virus (CMV) dont le diagnostic repose actuellement sur la mise en évidence d'une réplication virale par méthode de *polymerase chain reaction* (PCR) sanguine. Il est classique de distinguer l'infection à CMV qui est asymptomatique, de la maladie à CMV qui entraîne généralement une fièvre, une leuconéutropénie, une thrombopénie et parfois une cytolysé hépatique. L'évolution vers des formes graves, de localisation viscérale pulmonaire ou digestive, est devenue exceptionnelle avec l'utilisation de thérapeutiques prophylactiques ou curatives efficace telles que le valacyclovir ou le valgancyclovir. L'infection à *Epstein Barr Virus* (EBV) est particulièrement redoutée en cas de primo-infection du fait, non pas de la gravité lésionnelle, mais du risque de lymphoprolifération de type B associée à ce virus.

## Le sepsis accentue l'immunosuppression

Plusieurs études ont pu montrer l'impact du sepsis sur le système immunitaire, touchant principalement les monocytes et certaines sous-populations lymphocytaires.

Au cours des chocs septiques, on observe une réduction de l'expression de la molécule de classe II (HLA-DR) à la membrane des monocytes, ainsi qu'une élévation des taux d'IL-10, témoignant d'une immunodépression significative

sur le plan clinique [13]. En effet, la persistance d'une faible expression de la molécule HLA-DR à la membrane monocyttaire est associée à une augmentation de l'incidence des infections nosocomiales au décours du choc septique [14] et constitue un facteur indépendant de décès [15]. En outre, la sous-expression de HLA-DR est corrélée à une down-régulation du récepteur du GM-CSF qui constitue également un marqueur de gravité du sepsis [16].

Le déficit immunitaire lié au sepsis concerne également les populations lymphocytaires. Hotchkiss et al. ont pu montrer que le sepsis sévère entraînait une apoptose marquée touchant principalement les lymphocytes B et T CD4, alors que les CD8 et les cellules NK sont relativement épargnés par ce phénomène [17]. En outre, les lymphocytes T régulateurs (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) sont également résistants à ce processus apoptotique, ce qui aboutit à une diminution du ratio T effecteurs sur T régulateurs [18] et contribuent à une anergie lymphocytaire [19]. Enfin, d'autres travaux ont pu montrer l'existence d'un déficit de la réponse lymphocytaire T secondaire à une down-régulation de la molécule de transduction CD3 en contexte infectieux sévère [20].

L'ensemble de ces éléments concoure donc à un défaut des réponses monocyttaire et lymphocytaire au cours des chocs septiques ou des sepsis graves devant faire discuter systématiquement, dans ce type de situation, un allègement voire une interruption temporaire ou définitive du traitement immunosuppresseur, en gardant à l'esprit que la transplantation rénale n'est pas une greffe vitale. L'objectif étant ici de permettre la restauration d'un certain degré d'immunocompétence nécessaire aux défenses anti-infectieuses.

## Le transplanté rénal en réanimation

Une prise en charge en réanimation après transplantation concerne entre 1 et 5 % des patients et représente entre 6 et 12 % des admissions en unité de soins intensifs [21–26].

Il s'agit de patients jeunes, entre 35 et 52 ans selon les études, en majorité de sexe masculin. Ces données démographiques correspondent à un échantillon représentatif de la population transplantée rénale dont l'âge moyen est de 50 ans avec un sex ratio de deux hommes pour une femme.

## Les complications infectieuses représentent la principale cause de prise en charge en réanimation

Les motifs d'admission sont clairement dominés par les complications infectieuses représentées essentiellement par les pneumopathies, les septicémies bactériennes et les pyélonéphrites du greffon rénal. L'ensemble de ces étiologies constituent à elles seules près de 85 % des prises en charge

en réanimation après transplantation. Plus rarement, l'admission est motivée par des troubles neurologiques, par exemple une encéphalopathie médicamenteuse, ou des complications vasculaires [21,24-26].

Près de deux tiers des infections graves sont d'origine bactérienne ; les germes les plus fréquemment en cause étant les bacilles gram négatifs (particulièrement *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) ainsi que les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline [27]. L'incidence des maladies invasives à cytomégalovirus (CMV) a considérablement diminué du fait de l'efficacité des thérapeutiques prophylactiques. Enfin, les infections fongiques sont représentées essentiellement par les infections candidosiques et les pneumocystoses [27,28].

### Les défaillances respiratoires et rénales sont particulièrement fréquentes

La défaillance respiratoire sévère est fréquente chez ces patients, nécessitant une ventilation mécanique pour 75 % d'entre eux, d'une durée moyenne de quatre à six jours [21,24-26]. En cas de pneumopathie, même si les examens non invasifs, tels que l'immunofluorescence sur les crachats ou les aspirations bronchiques, peuvent contribuer au diagnostic, le lavage bronchoalvéolaire (LBA) de première intention reste recommandé avant toute antibiothérapie compte tenu de la fréquence des infections opportunistes, particulièrement le pneumocystis, des germes atypiques ou des bactéries résistantes. Les prélèvements réalisés lors du LBA doivent faire l'objet d'une prise en charge urgente et spécifique qui permet l'identification du germe en cause dans près de la moitié des cas [29]. De façon systématique seront également réalisées les analyses en PCR pour le CMV, ainsi que l'antigénémie aspergillaire et la recherche d'antigènes urinaires.

La défaillance respiratoire n'est pas uniquement liée à un processus infectieux. En cas d'IRC sévère, elle peut être en rapport avec un œdème aigu pulmonaire, favorisé également par la rétention hydrosodée induite par les CNI. Une toxicité pulmonaire secondaire à l'everolimus ou au sirolimus devra également être évoquée en cas de pneumopathie interstitielle, en particulier si ce type de molécule a été introduit de façon récente. Cependant, ce type de complication est devenu beaucoup plus rare actuellement sachant que les posologies utilisées sont plus faibles qu'il y a quelques années.

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est extrêmement fréquente dans ce contexte [23,26,30]. Entre 30 et 60 % des patients transplantés rénaux admis en réanimation nécessiteront une prise en charge en hémodialyse au cours de leur séjour. L'IRA est très souvent multifactorielle, sachant que les causes les plus fréquentes sont le sepsis, les troubles hémodynamiques ou la toxicité médicamenteuse. Enfin, il

s'agit d'un facteur de gravité indiscutable associé à une mortalité de 50 %.

### Les patients transplantés présentent un sur-risque de décès

La mortalité globale est particulièrement élevée et oscille entre 30 et 50 % selon les études. Les scores de gravité (APACHE II ou SAPS II) à l'admission sous-estiment nettement le risque de décès dans cette population [21,26]. En effet, pour un score équivalent, la mortalité est deux fois plus importante chez les patients transplantés comparativement aux patients non transplantés. Cela peut s'expliquer à la fois par les comorbidités associées, liées aux années d'IRC, et surtout du fait de l'immunodépression induite par le traitement, et majorée en cas d'infection grave. Par ailleurs, la fréquence des défaillances respiratoires et rénales survenant en cours d'hospitalisation contribue également à accroître le risque de décès. La nécessité de ventilation mécanique augmente en effet de façon très significative et indépendante le risque de décès.

### Que faire du traitement immunosuppresseur ?

Cette question cruciale doit systématiquement être évoquée en cas d'infection grave chez un transplanté rénal. Elle nécessite donc une concertation avec le centre de transplantation de référence prenant en charge le patient, sachant qu'il n'y a pas de consensus ou de recommandations claires sur ce sujet.

Deux points majeurs entreront en ligne de compte dans cette discussion. S'agit-il d'une transplantation rénale isolée ou le patient est-il porteur d'une autre greffe d'organe et si oui, celle-ci est-elle vitale ? Dans ce dernier cas, il est évident que les possibilités de réduction d'immunosuppression seront plus restreintes.

Si le patient est porteur d'un greffon rénal isolé, la qualité de fonctionnement de celui-ci et son pronostic avant la prise en charge en réanimation conditionneront de façon importante la gestion du traitement immunosuppresseur, sachant qu'en transplantation rénale les survies du patient et du greffon sont dissociées. On pourra donc décider, chez un patient présentant une dysfonction chronique du greffon responsable d'une IRC avancée, de réduire drastiquement, voire d'interrompre l'immunosuppression afin de tenter de restaurer une réponse immunitaire nécessaire au contrôle du processus infectieux, quitte à entraîner un rejet de greffe.

Il est extrêmement difficile, compte tenu de la grande variété de situations cliniques, des multiples associations immunosuppressives possibles et de l'absence de consensus, de donner un algorithme de gestion de l'immunosuppression

chez le patient transplanté rénal en réanimation. Nous tenterons cependant de donner les principales modifications envisageables concernant les différentes classes thérapeutiques dans ce contexte.

Le plus souvent, en cas de sepsis sévère, les antimétabolites (azathioprine, mycophénolate) ou les inhibiteurs de prolifération du signal (everolimus, sirolimus) pourront être suspendus, notamment si le patient reçoit de la cyclosporine ou du tacrolimus. Cette attitude sera d'autant plus justifiée que le patient présente une leucopénie ou une thrombopénie associées au sepsis pouvant être majorées par ces classes thérapeutiques. On retiendra également, dans ce contexte très inflammatoire, le risque de microangiopathie thrombotique favorisé par des associations de type CNI et PSI. Ainsi, en cas de thrombopénie, il conviendra de rechercher une hémolyse mécanique en pratiquant un dosage de LDH, d'haptoglobine, de bilirubine libre et de schizocytes.

Les posologies des CNI seront adaptées en fonction des dosages pharmacologiques, comme indiqué plus haut. Après concertation, on pourra décider de réduire l'exposition à ces molécules en fixant éventuellement des cibles thérapeutiques plus basses qu'en situation stable. En cas de relais par voie intraveineuse, l'administration devra se faire en perfusion continue et la posologie devra être divisée par trois ou quatre du fait des paramètres de biodisponibilité, puis adaptée en fonction des taux circulants dont la cible se situera entre 100 et 200 µg/l pour la cyclosporine et 5 à 10 µg/l pour le tacrolimus. Cette surveillance sera réalisée de façon quotidienne jusqu'à la stabilisation des taux.

Sun et al. ont proposé une gestion de l'immunosuppression fondée sur le monitoring des taux de lymphocytes T CD4, interrompant systématiquement le traitement si ceux-ci étaient inférieur à 200/mm<sup>3</sup> et le réintroduisant progressivement à faibles doses dès que les taux remontaient au-delà de 600/mm<sup>3</sup> [31]. Il n'y a malheureusement pas d'autres travaux confirmant ou infirmant l'intérêt de ce type de stratégie.

Enfin, chez les patients recevant une corticothérapie au long cours, celle-ci devra être maintenue et pourra même dans certains cas être augmentée, pour limiter par exemple une évolution pulmonaire fibrosante au décours d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

## Conclusion

La prise en charge en réanimation de patients transplantés rénaux est due, dans une très grande majorité des cas, à des complications infectieuses graves associées à des défaillances respiratoires et rénales. Une concertation avec le centre de référence de transplantation doit s'engager très rapidement pour décider de l'adaptation du traitement immunosuppresseur, qui constitue un facteur de gravité spécifique dans

cette population. Cette discussion est d'autant plus importante qu'il n'y a pas de recommandations concernant la gestion de l'immunosuppression dans cette situation.

**Conflit d'intérêt :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. RA\_BIOMED\_2010\_Internet.pdf (2010). Available from: [http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/RA\\_BIOMED\\_2010\\_Internet.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/RA_BIOMED_2010_Internet.pdf)
2. Metalidis C, Kuypers D (2011) Immunosuppressive therapy after kidney transplantation: current and new strategies. *Minerva Urol Nefrol* 63:1–19
3. Samaniego M, Becker BN, Djamali A. (2006) Drug insight: maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:688–99
4. Padiyar A, Augustine JJ, Hricik DE (2009) Induction antibody therapy in kidney transplantation. *Am. J. Kidney Dis* 54:935–44
5. Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al (2010) Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* CD003897
6. Müller TF, Grebe SO, Neumann MC, et al (1997) Persistent long-term changes in lymphocyte subsets induced by polyclonal antibodies. *Transplantation* 64:1432–7
7. Casey MJ, Meier-Kriesche HU (2011) Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20:610–5
8. Rostaing L, Kamar N (2010) mTOR inhibitor/proliferation signal inhibitors: entering or leaving the field? *J Nephrol* 23:133–42
9. Sollinger HW (1995) Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 60:225–32
10. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group (1995) Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345:1321–5
11. Le Meur Y, Borrows R, Pescovitz MD, et al (2011) Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting. *Transplant Rev (Orlando)* 25:58–64
12. Fishman JA, Rubin RH (1998) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 338:1741–51
13. Monneret G, Finck ME, Venet F, et al (2004) The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett* 95:193–8
14. Landelle C, Lepape A, Voirin N, et al (2010) Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med* 36:1859–66
15. Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al (2006) Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 32:1175–83
16. Pangault C, Le Tulzo Y, Tattevin P, et al (2006) Down-modulation of granulocyte macrophage-colony stimulating factor receptor on monocytes during human septic shock. *Crit. Care Med* 34:1193–201

17. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al (2001) Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 166:6952–63
18. Venet F, Pachot A, Debard AL, et al (2004) Increased percentage of CD4+CD25+ regulatory T cells during septic shock is due to the decrease of CD4+CD25- lymphocytes. *Crit Care Med* 32:2329–31
19. Venet F, Chung C-S, Kherouf H, et al (2009) Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)CD25 (+)CD127 (-)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients. *Intensive Care Med* 35:678–86
20. Venet F, Bohé J, Debard AL, et al (2005) Both percentage of gammadelta T lymphocytes and CD3 expression are reduced during septic shock. *Crit Care Med* 33:2836–40
21. Sadaghdar H, Chelluri L, Bowles SA, et al (1995) Outcome of renal transplant recipients in the ICU. *Chest* 107:1402–5
22. Kogan A, Singer P, Cohen J, et al (1999) Readmission to an intensive care unit following liver and kidney transplantation: a 50-month study. *Transplant Proc* 31:1892–3
23. Kirilov D, Cohen J, Shapiro M, et al (2003) The course and outcome of renal transplant recipients admitted to a general intensive care unit. *Transplant Proc* 35:606
24. Candan S, Pirat A, Varol G, et al (2006) Respiratory problems in renal transplant recipients admitted to intensive care during long-term follow-up. *Transplant Proc* 38:1354–6
25. 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 Transpl* 18:536–40
26. 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
27. Kee T, Lu YM, Vathsala A. (2004) Spectrum of severe infections in an Asian renal transplant population. *Transplant Proc.* 36:2001–3
28. Pugliese F, Ruberto F, Cappannoli A, et al (2007) Incidence of fungal infections in a solid organ recipients dedicated intensive care unit. *Transplant Proc* 39:2005–7
29. Canet E, Osman D, Lambert J, et al (2011) Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Crit Care* 15:R91
30. Charbonney E, Saudan P, Triverio P-A, et al (2009) Prognosis of acute kidney injury requiring renal replacement therapy in solid organ transplanted patients. *Transpl Int* 22:1058–63
31. Sun Q, Liu Z-H, 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