

IV^{ème} journée normande d'anesthésie-réanimation

ANESTHESIE DU PATIENT TRANSPLANTE RENAL

L. JACOB

Hôpital Saint-Louis 1 avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10

L'introduction de la ciclosporine en 1978 a transformé la maîtrise des rejets et le pronostic des transplantations rénales. Depuis 1955, le nombre de transplantations rénales a progressivement augmenté pour atteindre un pic de l'ordre de 1 900 par an au début des années 1990 pour redescendre à environ 1 500 par an, à l'heure actuelle (dont de l'ordre de 15 % provenant de donneurs vivants). Cette alternative représente le quart des traitements de remplacement en cas d'insuffisance rénale chronique.

On estime à environ 25 000 le nombre de transplantés rénaux actuellement vivants en France et c'est essentiellement la limitation des organes disponibles qui restreint l'accès à ce mode de traitement de l'insuffisance rénale chronique.

Le succès de la transplantation rénale est illustré par un taux de survie du greffon de l'ordre de 70 à 85 % à 2 ans, et de l'ordre de 35 à 40 % à 10 ans (ce qui tient compte des patients décédés avec un greffon fonctionnel). Enfin, l'âge moyen des transplantés a augmenté et la proportion de patients transplantés de plus de 50 ans est de l'ordre de 25 à 30 %.

La probabilité de devoir endormir un patient porteur d'un rein transplanté est importante. La fréquence des interventions chirurgicales chez les transplantés est variable. Elles concernent 10 à 25 % des patients dont la moitié seront opérés dans les premiers mois d'une complication digestive ou septique liée à la transplantation. A distance les complications carcinologiques et orthopédiques sont également fréquentes. Nous n'envisageons dans ce chapitre que la situation du patient dont le greffon est fonctionnel. Dans l'éventualité d'un greffon non fonctionnel ou médiocre, on se retrouverait dans la situation d'un patient insuffisant rénal chronique, ce qui fait l'objet d'un autre exposé.

Les problèmes posés par l'anesthésie du patient transplanté rénal sont schématiquement de trois ordres :
1) ceux liés à la pathologie initiale responsable de l'insuffisance rénale chronique ou aux pathologies préexistantes dont l'évolution a pu être influencée par la transplantation (diabète, hypertension artérielle, insuffisance coronarienne).

2) ceux liés au retentissement physiopathologique et aux complications de la transplantation éventuellement en rapport avec le traitement immunosuppresseur.

Dans les 2 cas, l'évaluation pré-opératoire fera le point de ces problèmes.

3) Enfin, ceux liés à la période opératoire proprement dite où vont se poser les problèmes de la préservation de la fonction résiduelle du greffon et des interférences de la période opératoire avec le traitement immunosuppresseur.

1 - EVALUATION DES PATHOLOGIES ASSOCIEES

Ce chapitre concerne les pathologies préexistantes qui peuvent être éventuellement à l'origine de l'insuffisance rénale chronique, ou qui ont compliqué l'évolution de l'insuffisance rénale chronique avant la transplantation. Sont aussi impliquées, les pathologies apparues au décours de la transplantation, liées à celle-ci ou au traitement immunosuppresseur.

1.1 - LE DIABETE

Le diabète concerne environ 20 % des patients transplantés en Europe contre 40 % aux USA, malgré le fait que ces patients soient considérés comme des patients à haut risque du fait du retentissement sur la survie du greffon de la maladie diabétique. Le développement de la greffe rein-pancréas à un stade plus ou moins terminal de l'insuffisance rénale vise à limiter l'évolution des complications dégénératives du diabète.

Du point de vue de l'évaluation pré-opératoire d'un transplanté rénal, la notion de diabète doit faire particulièrement porter l'attention sur les complications cardiovasculaires de la maladie : angor plus ou moins silencieux, hypertension artérielle etc....

Les hyperglycémies chez le transplanté peuvent également être la conséquence du traitement par les corticoïdes (chez 5 à 10 % des patients), encore que les protocoles actuels de faible dose de prednisone aient diminué cet effet indésirable. Il peut également s'agir d'un effet de la ciclosporine sur le pancréas du receveur responsable d'hyperglycémie en rapport avec des taux plasmatiques élevés de ciclosporine en association avec les effets de la corticothérapie.

Ce contexte pathologique exigera une attention particulière dans la période péri-opératoire quant aux apports en hydrates de carbone en perfusion et en insuline et aux contrôles réguliers de la glycémie.

1.2 - LES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des patients transplantés comme chez les insuffisants rénaux dialysés. Chez les patients diabétiques en insuffisance rénale terminale, la mortalité cardiovasculaire est 3 à 5 fois plus importante que chez les non diabétiques (rapport de l'European dialysis and transplantation association). Les causes cardiovasculaires représentent le tiers des décès des patients transplantés rénaux (notamment par infarctus du myocarde vs patients en dialyse).

A dix ans, la mortalité en rapport avec une pathologie cardiovasculaire concerne 5 % des patients transplantés non diabétiques. Néanmoins, la transplantation rénale représente un facteur de réduction de la mortalité cardiovasculaire par rapport à la population générale d'insuffisance rénale chronique.

L'incidence de la pathologie vasculaire chez le transplanté est comparable à celle d'une population de fumeurs, hypertendus, hyperlipidémiques et diabétiques. Ceci souligne l'importance du contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires après la transplantation. En particulier, le contrôle de l'hypertension artérielle, de l'hyperlipidémie, de l'intolérance glucidique, de l'obésité et du tabagisme est essentiel.

1.3 - L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle est constante au stade d'insuffisance rénale terminale. L'hypertension artérielle redevient très fréquente chez les patients transplantés malgré la restauration de la fonction rénale et un équilibre de la balance hydrosodée. A long terme (> 10 ans) de 50 à 60 % des transplantés sont hypertendus. L'hypertension artérielle est plus fréquente chez les transplantés avec un rein de cadavre que chez les receveurs de rein de donneurs vivants, soulignant le rôle des épisodes de rejets.

Les modifications structurelles des artères liées à l'hypertension artérielle pré-transplantation jouent un rôle dans l'incidence de l'hypertension artérielle du transplanté. Les épisodes de rejets chroniques, la persistance des reins natifs, responsables de l'hyperproduction de rénine et la sténose de l'artère du greffon (5 % des hypertensions artérielles du transplanté) sont autant de facteurs favorisants.

Le traitement immunosuppresseur participe aussi à l'hypertension artérielle. L'arrêt de la corticothérapie s'accompagne d'une réduction de 50 % de la fréquence de l'hypertension artérielle et également du niveau de la pression artérielle. La ciclosporine peut également induire une hypertension artérielle (qui n'est pas corrélée à une élévation de l'activité rénine plasmatique) qui est liée à la dose utilisée chez les transplantés rénaux.

Il existe une corrélation entre l'hypertension artérielle, l'incidence de la maladie coronarienne et les pathologies vasculaires cérébrales.

La prise en charge de l'hypertension artérielle des patients transplantés comprend le régime désodé, la limitation de l'excès pondéral, l'adaptation des thérapeutiques facteurs d'hypertension (corticothérapie - ciclosporine) et les agents anti-hypertenseurs parmi lesquels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, qui sont utiles en l'absence de sténose de l'artère rénale. Les inhibiteurs calciques sont aussi largement utilisés en tenant compte des interférences médicamenteuses avec la pharmacocinétique de la ciclosporine. Si les reins natifs sont suspectés de contribuer à l'hypertension artérielle, la néphrectomie

bilatérale peut être nécessaire. L'association d'une hypertension artérielle difficilement maîtrisable et d'une altération progressive de la fonction du greffon doit faire rechercher un rejet chronique, une toxicité de la ciclosporine, la récurrence de la maladie rénale initiale à une sténose de l'artère du greffon.

1.4 - L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE (HVG)

L'hypertrophie ventriculaire gauche est un facteur d'aggravation de la mortalité liée à des causes cardiovasculaires dans la population de transplantés rénaux comme dans la population générale. Cette hypertrophie ventriculaire gauche classique chez le patient en insuffisance rénale chronique est liée à l'hypertension artérielle, à l'anémie chronique, aux variations volémiques intermittentes et au retentissement cardiaque de la ou des fistule(s) artérioveineuse(s) dont le débit peut atteindre 1 l à 1,5 l. La transplantation rénale a un effet variable sur l'hypertrophie ventriculaire gauche préexistante. La correction rapide de l'anémie dans l'évolution d'une transplantation est corrélée à une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Cet effet bénéfique est, hélas, souvent masqué par la persistance de l'hypertension artérielle. Il existe une corrélation entre le niveau moyen de pression artérielle sur 24 h et la masse ventriculaire.

Enfin, l'hypertrophie ventriculaire gauche serait plus fréquente (31 % vs 8 %) chez les patients sous ciclosporine chez lesquels la diminution nocturne de la pression artérielle disparaît.

1.5 - LA MALADIE CORONARIENNE

L'athérosclérose, les remaniements vasculaires liés à l'hypertension et les calcifications liées à la dysrégulation phosphocalcique touchent tous les vaisseaux et notamment la vascularisation coronaire et participent à la mortalité par coronaropathie chez ces patients.

Certaines études suggèrent que l'exploration et le traitement chirurgical de ces lésions coronaires diminueraient l'incidence des complications coronariennes post-transplantation en comparaison de patients traités médicalement ou par angioplastie. Le taux de resténose est en effet très élevé chez les patients dialysés.

Les déterminants de l'ischémie myocardique ne sont pas uniquement liés à la pathologie vasculaire coronarienne chez ces patients mais aussi à l'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde induite par l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'hypertension artérielle.

1.6 - L'HYPERLIPIDEMIE

L'incidence des hyperlipidémies après transplantation est de 50 %. Après la transplantation, l'hypertriglycéridémie habituellement observée chez les insuffisances rénales chroniques (hyperlipidémie de type IV) évolue vers l'hypercholestérolémie alors que les triglycérides diminuent. La corticothérapie à haute dose peut être un facteur favorisant.

Les hypolipémiants peuvent être associés à des effets indésirables tels que myosites ou myalgies favorisés par la ciclosporine.

1.7 - PATHOLOGIE VASCULAIRE DU GREFFON

La sténose de l'artère du greffon concerne 2 % des transplantés. L'incidence est devenue plus faible avec la généralisation des anastomoses termino-latérales sur l'artère iliaque externe. L'athérosclérose et la coudure de l'artère (Kinking syndrome) peuvent être également des causes de sténoses. L'aggravation brutale de l'hypertension artérielle contemporaine d'une altération de la fonction du greffon doivent faire explorer ce diagnostic par scintigraphie rénale, échodoppler voire angiographie. L'angioplastie donne de bons résultats dans la cure de ces sténoses.

2 - RETENTISSEMENT DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

Le traitement immunosuppresseur dans la transplantation rénale comprend le traitement de fond qui vise à prévenir le rejet et qui fait appel à divers protocoles, associant en général 2 ou 3 médicaments; et les traitements des épisodes de rejet qui associent la corticothérapie à forte dose, le sérum antilymphocytaire et les anticorps monoclonaux. Le traitement d'entretien fait appel à la corticothérapie à faible dose, à la ciclosporine et à l'azathioprine (Imurel) diversement associés.

Nous ne détaillerons pas les différents protocoles utilisés mais plutôt les conséquences de chacun de ces traitements sur l'état clinique du transplanté.

2.1- LA CORTICOTHERAPIE

Des doses d'entretien de 5 à 10 mg de Prednisone sont généralement prescrites. Cette corticothérapie s'accompagne des effets habituels qui comprennent la rétention hydrosodée, l'exacerbation de l'hypertension et du diabète, les anomalies osseuses (ostéoporose, ostéonécrose de la tête fémorale), le retard de cicatrisation, la susceptibilité aux infections. Il faut souligner que le patient transplanté sous corticothérapie peut développer des complications septiques notamment abdominales sur un mode totalement asthénique très trompeur chez un patient qui présente une fièvre isolée.

En période péri-opératoire le patient doit bénéficier d'une hormonothérapie substitutive (100 à 150 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, à la seringue électrique en continu, par 24 h) jusqu'à reprise de la corticothérapie.

2.2- L'AZATHIOPRINE

Prescrit à la dose de 1 à 2 mg/kg/j, l'Imurel a permis de diminuer les doses de corticoïdes avec des résultats comparables sur le suivi des greffons. Les effets secondaires de ce traitement comprennent : l'insuffisance médullaire avec leucopénie, anémie isolée et thrombopénie, des altérations hépatiques et pancréatiques, une susceptibilité aux infections et de rares anémies mégalo-blastiques. L'association de l'Imurel au Bactrim peut potentialiser les effets médullaires.

2.3 - LA CICLOSPORINE

Peptide dérivé d'un champignon, la ciclosporine a été introduite en 1978 et a bouleversé l'évolution des transplantations. Les doses initiales de 8 à 12 mg/kg/j font place à des doses d'entretien de 3 à 6 mg/kg/j en 1 à 2 prise(s).

Les effets secondaires de la ciclosporine sont dominés par sa néphrotoxicité qui touche environ 20 % des patients.

La toxicité aiguë de la ciclosporine est dose dépendante et rétro-cède avec la réduction des doses. La néphrotoxicité de la ciclosporine est due à une vasoconstriction rénale responsable d'une baisse du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. La néphrotoxicité chronique de la ciclosporine mettrait en cause une augmentation de la production rénale de prostaglandine vasoconstrictrice, de thromboxane et une réduction de la production de prostacyclines. Cette toxicité chronique ne serait pas dépendante de la dose administrée. Il semble qu'expérimentalement, les anticalciques type Verapamil, Diltrazem et Nifédipine diminuent la néphrotoxicité de la ciclosporine.

On peut aussi noter une hypertrichose, des convulsions, des altérations du bilan hépatique, une hypertrophie gingivale (potentialisée par l'adalate). Des microangiopathies thrombotiques et des syndromes hémolytiques et urémiques ont également été décrits.

D'un point de vue pharmacocinétique, la ciclosporine administrée per os a une faible biodisponibilité avec un métabolisme hépatique important lors du premier passage. Son élimination est à 90 % hépatique. L'administration en une ou deux prise(s) quotidienne(s) repose sur le fait que la néphrotoxicité de la ciclosporine serait essentiellement dépendante des pics sériques.

L'administration intraveineuse notamment en période périopératoire nécessite une réduction par 2 ou 3 de la dose quotidienne pour prévenir les surdosages.

Quarante à 60 % de la ciclosporine circulante est fixée aux cellules. Ceci nécessite que l'ajustement thérapeutique tient compte des dosages plasmatiques sur sang total et sur sérum. L'ajustement

thérapeutique (et l'efficacité) se fait sur la mesure du taux résiduel dont la valeur dépend de la technique de dosage (radio-immunologie, chromatographie à haute pression ou immunofluorescence).

TABLEAU 1 : TAUX PLASMATIQUE DE CICLOSPORINE

Dosage	Taux résiduel à 24 h (ng/ml)	
	Sérum	Sang
RIA polyclonale	150-300	200-800
RIA monoclonale	50-125	100-400
HPLC		100-400
Immunofluorescence	150-300	250-800

Les interférences médicamenteuses influençant la toxicité de la ciclosporine sont nombreuses et sont résumées dans :

TABLEAU 2 : INTERACTION MEDICAMENTEUSE MODIFIANT LE TAUX PLASMATIQUE DE CICLOSPORINE.

Augmentation	Diminution
Erythromycine	Barbiturique
Anticalciques (sauf Nifedipine)	Antituberculeux
Kétoconazole	Norphloxacine
Primpéran	
Contraceptifs oraux	

Enfin, certains médicaments augmentent la toxicité rénale de la ciclosporine, parmi ceux-ci les aminosides, l'amphotéricine B, l'acyclovir et le Bactrim.

Ces effets rénaux de la ciclosporine posent de difficiles problèmes de diagnostic différentiel entre les épisodes de rejets, les tubulopathies et la néphrotoxicité de ce traitement.

D'un point de vue anesthésique, il semble que la ciclosporine interférerait expérimentalement avec certains agents anesthésiques et potentialiserait les effets des barbituriques et du fentanyl sans que cela n'induisent d'effets cliniques majeurs.

3 - COMPLICATIONS DE LA TRANSPLANTATION RENALE

3.1- COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Favorisées par le traitement immunosuppresseur, l'incidence des complications infectieuses chez le transplanté a considérablement diminué avec la réduction des doses des traitements utilisés. Ces complications se présentent volontiers sous la forme d'une fièvre isolée. Dans la période qui suit la transplantation, les complications infectieuses sont celles de la chirurgie urologique standard (abcès de paroi, fuite urinaire, hématome surinfecté, infections urinaires, etc.). Dans les 6 mois qui suivent la transplantation du fait d'une dépression maximale des défenses immunitaires du receveur, des infections opportunistes pulmonaires, neurologiques ou digestives peuvent venir compliquer l'évolution (cryptococcose, candidose, pneumocystis carinii, aspergillose, CMU, herpès, zona, hépatite C, tuberculose...).

3.2- CANCER ET TRANSPLANTATION

La fréquence des cancers après une transplantation varie en fonction de la région. Moins de 2 % en Europe, elle peut atteindre 25 % dans des régions très ensoleillées (Australie). Les cancers concernés comprennent les cancers cutanés, les lymphomes non hodgkiniens, les sarcomes de Kaposi, les cancers génito-urinaires ou gynécologiques. L'augmentation de l'incidence de ces cancers relève de l'effet

immunosuppresseur des traitements, de leurs effets cancérogènes directs et d'une augmentation de la susceptibilité aux virus oncogènes.

3.3- COMPLICATIONS DIGESTIVES

Ces complications comprennent les ulcères peptiques, révélés par une hématomérose ou une perforation, les oesophagites (à candida notamment), les colites pseudomembraneuses, les diverticuloses coliques et les pancréatites parfois favorisées par l'hyperparathyroïdie secondaire, la corticothérapie ou la ciclosporine.

Il faut rappeler que ces complications évoluent de façon volontiers insidieuse avec une raréfaction des manifestations cliniques locales.

3.4- COMPLICATIONS OSSEUSES

La transplantation en réduisant l'acidose, en améliorant le métabolisme de la vitamine D et en corrigeant l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique, s'accompagne généralement d'une amélioration de l'ostéodystrophie et de l'ostéomalacie préexistante. L'ostéoporose est devenue moins fréquente avec la réduction des doses de corticoïdes. Le principal problème reste l'ostéonécrose de la tête fémorale qui survient en général 1 à 3 ans après la transplantation. La fréquence de ces ostéonécroses a diminué avec la réduction de la corticothérapie associée (< 2 %). L'existence d'une hyperparathyroïdie secondaire avant la transplantation augmente le risque d'ostéonécrose.

4 - PROTECTION DE LA FONCTION DU GREFFON

Si des taux de survie du greffon de 85 % à 20 ans et de 40 % à 10 ans témoignent du succès de la transplantation, la fonction rénale des transplantés n'est le plus souvent pas comparable aux sujets normaux. Au cours de l'évolution, les phénomènes d'ischémie reperfusion, les épisodes de rejets chroniques, l'hypertension artérielle, la néphrotoxicité chronique de la ciclosporine vont être responsables d'une détérioration de la performance du greffon. La créatinine plasmatique généralement aux alentours de 200 µmol/l et des clairances de la créatinine de l'ordre de 60 ml/min témoignent des altérations rénales chroniques de ces patients.

Au cours de la période opératoire comme chez tout insuffisant rénal potentiel, la préoccupation essentielle de l'anesthésiste sera de réduire les facteurs aigus susceptibles d'aggraver la fonction rénale résiduelle. Un soin particulier doit être apporté à prévenir tout épisode d'hypoperfusion rénale (hémorragie, bas débit cardiaque, hypovolémie, hypotension etc.). De même, durant la période opératoire, l'utilisation d'agents potentiellement néphrotoxiques tels que les produits iodés, les aminosides devra être particulièrement prudente et monitorée.

Au cours de la période opératoire, le problème de la stratégie transfusionnelle dépend du niveau de correction de l'anémie après la transplantation, la place de l'érythropoïétine, dans ce contexte, n'est pas parfaitement évaluée dans la perspective d'une autotransfusion programmée de ces patients candidats à une chirurgie potentiellement hémorragique.

Le risque de sensibilisation dans le système HLA suggère que si le malade doit bénéficier d'une transfusion homologue, celle-ci soit faite avec du sang déleucocyté déplaqueté et éventuellement irradié.

5 - EN CONCLUSION

L'anesthésie d'un patient transplanté rénal est devenue une éventualité fréquente, qu'il s'agisse d'une indication chirurgicale en rapport avec l'histoire clinique de la transplantation (problèmes urologiques, digestifs, orthopédiques, ou parathyroïdiens) ou de chirurgies standard sans rapport avec la transplantation.

Dans ce contexte, le transplanté, dont l'âge moyen est plus élevé à l'heure actuelle qu'il y a 15 ans, doit être considéré comme un patient présentant des facteurs de risques cardiovasculaires importants dont l'évaluation pré-opératoire devra être aussi exhaustive que possible pour maîtriser la morbidité péri-opératoire qui en découle.

Le traitement immunosuppresseur administré à vie doit également faire considérer ces patients comme à hauts risques de complications septiques soit opportunistes soit à germes banaux dans le contexte opératoire en soulignant alors le caractère volontiers frustré des tableaux cliniques rencontrés.

Enfin l'autonomie des patients transplantés du point de vue de leur fonction rénale ne doit pas faire méconnaître les nombreux facteurs susceptibles d'altérer progressivement les caractéristiques fonctionnelles du greffon. Il faut donc prendre en compte la préservation de la fonction résiduelle de celui-ci afin de limiter les facteurs aigus susceptibles d'aggraver la fonction rénale au cours de ces périodes péri-opératoires.

6 – BIBLIOGRAPHIE

- 1- O. BASTIEN, J. NEIDECKER - Anesthésie-réanimation chez le transplanté d'organes. In : K. SAMII : Anesthésie-Réanimation Chirurgicale 2ème ed. Flammarion, Paris, 1995, p. 740-747.
- 2- L. CHAN, I. KAM, E.K. SPEES - Outcome and complication of renal transplantation. In : R.W. SCHRIER, C.N. GOTTSCHALK : Diseases of the kidney 5th ed. Littel-Brown and company ed. Boston, 1988, p. 2911-2967.
- 3- A.E.G. RAINE - Hypertension and ischaemic heart disease in renal transplant recipients. Nephrol. Dial. Transplant. 1995, 10 : 95-100.