

GESTION DES REINS NATIFS CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX DANS LE CADRE D'UNE POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

THIRION A (1), SEMPELS M (1)

RÉSUMÉ : La polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD) est responsable de 10 % des insuffisances rénales terminales en Europe et la majorité de ces patients verront leur insuffisance rénale traitée par transplantation rénale. Dans ce contexte, les reins natifs auront une fonction négligeable, mais pourront, en revanche, être à l'origine d'une série de complications, que ce soit à la faveur de la polykystose ou de l'immunosuppression. Ces complications comprennent notamment les infections urinaires, les néoplasies rénales, l'hypertension artérielle et les douleurs abdominales. Elles doivent être prises en charge de façon spécifique à ce contexte particulier. Une néphrectomie native peut également être envisagée afin de prévenir ces complications, mais il s'agit d'une intervention lourde dont le rapport risque-bénéfice doit être soigneusement évalué. Il n'existe pas encore de directives claires et consensuelles sur les indications de cette néphrectomie ni sur le «timing» idéal de celle-ci par rapport à l'opération de transplantation. Cependant, une revue des différentes données de la littérature permet de proposer un algorithme aidant à la décision thérapeutique.

MOTS-CLÉS : ADPKD - Polykystose rénale - Transplantation rénale - Néphrectomie native

MANAGEMENT OF NATIVE KIDNEYS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY

SUMMARY : Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is responsible for 10 % of end-stage renal failure cases in Europe and the majority of these patients will have their renal failure treated with kidney transplantation. In this context, native kidneys will have a negligible function but maybe the source of a series of complications, whether due to polycystosis or immunosuppression. These complications include urinary tract infections, renal neoplasms, high blood pressure and abdominal pain and must be managed specifically for this particular context. Native nephrectomy may also be considered to prevent these complications, but it is a serious procedure and the risk-benefit ratio must be carefully assessed. There are still no clear and consensual guidelines on the indications for this nephrectomy or on the ideal timing of it in relation to the transplant procedure. Nevertheless, a review of the various data in the literature allows us to suggest an algorithm to help the therapeutic decision.

KEYWORDS : ADPKD - Polycystic kidney disease - Renal transplantation - Native nephrectomy

INTRODUCTION

Avec une prévalence en Europe estimée entre 1/2.500 et 1/500 (1, 2), la polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD) est la maladie monogénique rénale la plus fréquente. Son évolution naturelle au long cours comprend une dégradation de la fonction rénale et elle est ainsi responsable de 10 % des insuffisances rénales terminales (IRT) en Europe. L'âge médian de survenue de l'IRT est de 58 ans lorsque la mutation concerne le gène PKD1 et de 70 ans lorsque la mutation concerne le gène PKD2 (3).

Le traitement de premier choix reconnu pour l'IRT reste la transplantation rénale («kidney transplant» KTx). Dans ce contexte, les reins natifs peuvent être à l'origine d'une série de complications, que ce soit à la faveur de la polykystose, de l'immunosuppression ou de la combinaison des deux. La prévention et la gestion de ces complications fait l'objet de nombreux débats dans la littérature.

COMPLICATIONS LES PLUS FRÉQUENTES

Les principales complications rénales de l'ADPKD, outre l'insuffisance rénale, sont : l'hypertension artérielle (50-70 %), la douleur abdominale (60 %), l'hématurie (60 %), les infections urinaires (30-50 %), les lithiases rénales (20-35 %) et le carcinome rénal (< 1 %) (3).

Les principales complications de la transplantation rénale sont : le rejet (hyper-aigu/aigu/chronique), la dysfonction du greffon (thrombose artérielle ou veineuse, reflux ou obstacle sur l'uretère), la récurrence de la néphropathie initiale, les complications infectieuses, les complications digestives (colites, diarrhées), les complications cardio-vasculaires et métaboliques (diabète *de novo*, hypertension artérielle, dyslipidémie) et les complications néoplasiques (4). Les néoplasies les plus souvent induites par l'immunosuppression sont les pathologies lymphoprolifératives et les carcinomes à cellules squameuses, tandis que les cancers urologiques viennent en 3^{ème} position (5). Par rapport à la population générale, le risque relatif de développer un carcinome rénal est de 7 et le risque relatif de développer un carcinome urothélial est de 3 (6).

(1) Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.

Un patient transplanté rénal dans le cadre d'une ADPKD est donc susceptible de présenter de nombreuses complications au niveau de ses reins natifs : les complications infectieuses, néoplasiques et cardiovasculaires, notamment, seront particulièrement redoutées étant donné qu'elles sont favorisées par les deux facettes de la situation clinique. Il est donc intéressant de comparer l'incidence des complications de l'ADPKD avant, *versus* après transplantation rénale. Il est également intéressant de comparer la fréquence des complications de la transplantation rénale chez les patients transplantés dans le cadre d'une ADPKD («ADPKD-KTx») *versus* chez les patients transplantés pour une IRT liée à une autre pathologie («O-KTx»).

- *Infections urinaires* : le risque d'infection urinaire chez les patients ADPKD-KTx n'est pas majoré par rapport aux patients O-KTx (7). Il faut néanmoins garder à l'esprit que les infections de kystes, déjà difficiles à diagnostiquer et à traiter en temps normal, vont devoir être prises en charge très précocement chez les patients immunodéprimés car elles risquent d'évoluer plus rapidement vers un état de gravité.

- *Néoplasies* : l'incidence des cancers rénaux est identique chez les patients ADPKD-KTx et O-KTx (7). Ce risque néoplasique reste néanmoins significatif et justifie, d'ailleurs, une stratégie de dépistage annuel, en général par échographie rénale et analyse d'urines. Cependant, cette stratégie peut s'avérer complexe sur les reins polykystiques puisqu'une tumeur sera difficile à identifier au milieu des kystes à l'échographie et l'analyse d'urine peut être faussée par les épisodes d'hématurie liés à la polykystose.

- *Complications cardiovasculaires* : la prévalence de l'hypertension artérielle est plus importante chez les patients ADPKD-KTx que chez les O-KTx. Cependant, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant l'incidence d'accidents cardiovasculaires : les patients ADPKD-KTx ne présentent pas plus d'infarctus du myocarde ni d'accidents vasculaires cérébraux que les O-KTx (7).

- *Douleur abdominale* : la douleur liée à la polykystose rénale n'est pas modifiée par la transplantation. Pourtant, en dehors des épisodes de colique néphrétique, cette douleur est liée à la distension de la capsule rénale par la croissance des kystes et certaines molécules du traitement immunosuppresseur entraînent une diminution de la taille des kystes (8-10).

- *Survie du greffon* : l'ADPKD ne récidive pas sur les reins transplantés et le taux de rejet chez les patients ADPKD-KTx est similaire à celui des patients O-KTx. D'une manière générale, la sur-

vie des greffons est très bonne chez les patients atteints d'ADPKD (11).

PLACE DE LA NÉPHRECTOMIE NATIVE

Chez les patients atteints d'ADPKD et bénéficiant d'une transplantation rénale, se pose régulièrement la question de réaliser, ou non, une néphrectomie native (terminologie utilisée pour les reins natifs). En effet, dans cette population, les reins natifs auront un taux de filtration glomérulaire dérisoire par rapport au greffon. Dès lors, il est raisonnable de penser que ces reins apporteront désormais plus de complications que de bénéfices au patient. La néphrectomie native élimine le risque d'infection urinaire haute, de néoplasie rénale, de lithiase ou d'hématurie à partir des reins natifs. Les douleurs abdominales liées au volume des reins sont aussi efficacement soulagées par l'intervention. La néphrectomie montre également un bénéfice sur plan cardiovasculaire via un meilleur contrôle de la pression artérielle (12).

Le bénéfice d'une néphrectomie native doit cependant être confronté à la morbi-mortalité de cette intervention. Il n'est pas non plus exclu que les reins natifs participent encore à la prévention de l'ostéodystrophie, de l'anémie, de l'urémie, de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'hyperkaliémie observées dans l'insuffisance rénale chronique (13).

INDICATIONS DE NÉPHRECTOMIE NATIVE

La plupart des centres s'accordent sur le fait de laisser en place les reins natifs tant qu'ils sont asymptomatiques, exempts de toute suspicion néoplasique et qu'ils n'entravent pas l'opération de transplantation. En suivant cette indication, le taux de néphrectomie native chez les patients atteints d'ADPKD varie, malgré tout, entre 20 % et 43 % selon les séries (14, 15).

Les causes les plus fréquentes de néphrectomie native chez les patients atteints d'ADPKD transplantés rénaux sont la douleur abdominale, le manque d'espace dans la cavité abdominale en vue de la transplantation rénale, l'hématurie, les lithiases ou les infections urinaires à répétition, les symptômes digestifs et la suspicion de carcinome rénal (13). La néphrectomie sera unilatérale ou bilatérale selon que la cause de l'indication opératoire concerne les deux reins ou un seul des deux reins natifs et en fonction de la diurèse résiduelle de chaque rein natif (14).

TIMING DE LA NÉPHRECTOMIE

En cas de néphrectomie native, la question subsidiaire reste le timing de cette opération par rapport à la transplantation. Ce sujet est assez débattu et fait l'objet d'algorithmes variés. En effet, chaque timing opératoire présente des avantages et des inconvénients (**Tableau 1**) (13,16-20).

Chaque centre de transplantation a donc ses propres habitudes, mettant en avant les avantages de sa méthode. Aucune étude randomisée n'a encore été réalisée et, donc, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de donner une réponse précise et systématique à cette problématique. Chaque situation doit être évaluée au cas par cas, mais il est possible de s'inspirer d'algorithmes pour avancer dans la décision thérapeutique (**Figure 1**).

Comme évoqué ci-dessus, la néphrectomie native sera envisagée essentiellement s'il est nécessaire de créer de l'espace dans l'abdomen en vue de la transplantation ou si les reins natifs sont symptomatiques. Dans ces conditions, il ne paraît pas raisonnable d'attendre que la transplantation ait eu lieu et que le patient se soit remis de l'intervention pour enfin le soulager de ses symptômes. La néphrectomie post-transplantation ne sera donc, en général, pas choisie d'emblée et sera réservée aux cas où les reins natifs deviennent symptomatiques ou s'il apparaît une suspicion de néoplasie rénale ultérieurement.

Le débat persiste essentiellement entre la néphrectomie pré-transplantation et la néphrectomie per-transplantation. Cette dernière option n'est pas validée par tous les auteurs; cependant, plusieurs centres de transplantation ont montré de très bons résultats avec cette intervention combinée (20). La néphrectomie per-transplantation peut donc raisonnablement être envisagée par les centres ayant une expérience chirurgicale suffisante avec les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante, en particulier chez les patients en bon état général recevant un rein de donneur vivant.

Enfin, quel que soit le timing de la néphrectomie native, elle veillera à laisser en place un uretère le plus long possible. En effet, en cas de complication sur l'uretère du greffon (sténose ou reflux vésico-urétéral), l'uretère natif est très utile pour réaliser une anastomose pyélo-urétérale de sauvetage.

MORBI-MORTALITÉ DE LA NÉPHRECTOMIE NATIVE

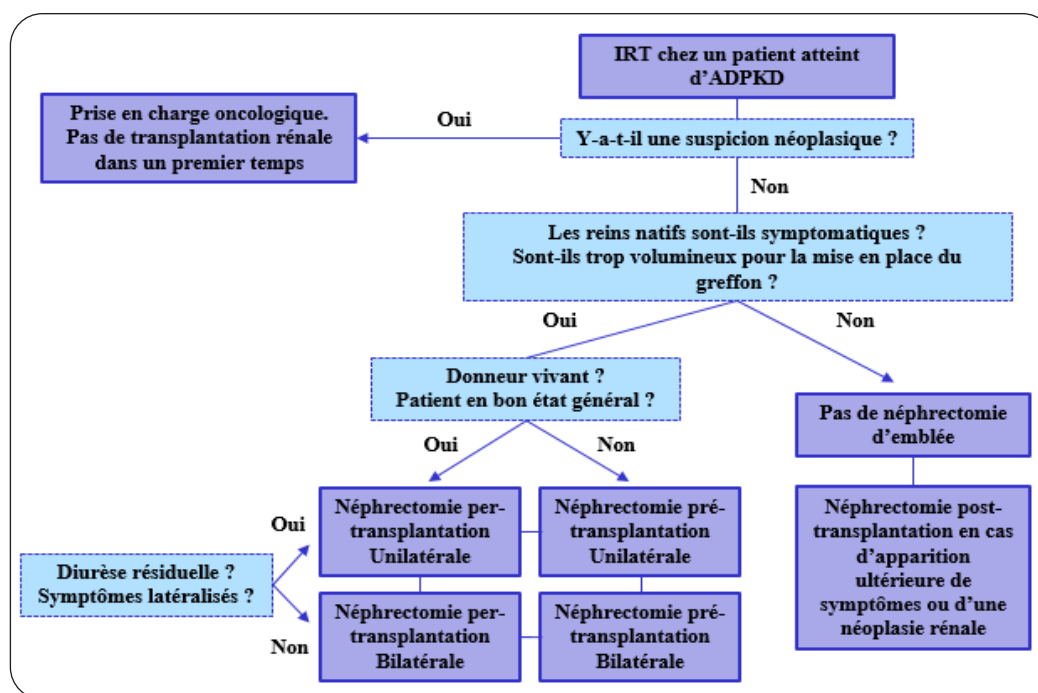
Les complications les plus fréquentes de la néphrectomie par laparotomie sont : la perte de sang nécessitant une transfusion (15,4 %), les complications digestives (7,6 %), respiratoires (3,6 %), hémorragiques (2,7 %), cardiaques (2,4 %) et urinaires (1,9 %). La mortalité hospitalière est de 1,1 % (21).

La morbi-mortalité lorsque la néphrectomie est réalisée dans le cadre d'une ADPKD est probablement plus élevée, étant donné la complexité opératoire liée au volume du rein. Certaines

Tableau 1. Avantages et inconvénients de chaque «timing» pour la néphrectomie native.

	Avantages	Inconvénients
Néphrectomie pré-transplantation	Crée de l'espace dans la cavité abdominale et donc facilite l'opération de transplantation rénale par la suite, réduisant ainsi le risque de complications lors de cette opération ultérieure.	Allonge le temps en dialyse avant la transplantation et limite la diurèse (et donc la quantité de liquide autorisée). Les complications liées à l'opération de néphrectomie peuvent menacer l'éligibilité du patient pour la transplantation rénale.
Néphrectomie per-transplantation	Préserve le reste de fonction rénale et de diurèse le plus longtemps possible jusqu'à la transplantation. Diminue le nombre d'opérations et le temps total d'hospitalisation. Haute satisfaction des patients.	Augmente le temps opératoire. Augmente le risque de complications post-opératoires, notamment la nécessité de transfusion. En cas de donneur cadavérique, augmente le temps d'ischémie froide du greffon. Risque d'hypotension peropératoire, ce qui pourrait diminuer les chances de reperfusion du greffon.
Néphrectomie post-transplantation	Préserve le reste de fonction rénale et de diurèse le plus longtemps possible jusqu'à la transplantation. Réalisation de la néphrectomie dans un contexte favorable : bonne récupération de la fonction rénale et stabilisation du traitement immunosuppresseur (notamment possibilité de sevrage en corticoïdes en péri-opératoire, évitant ainsi les troubles de cicatrisation).	Les reins natifs volumineux peuvent rendre l'opération de transplantation difficile, ce qui augmente le risque de complications. Risque d'altération de la fonction du greffon suite à une complication chirurgicale de la néphrectomie native ou suite à une infection nosocomiale lors de la période post-opératoire. Risque de répercussions sur le greffon en cas d'infection de kyste ou autre complication des reins polykystiques toujours en place.

Figure 1. Proposition d'algorithme décisionnel pour l'indication de néphrectomie native chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante en insuffisance rénale terminale et pour le «timing» de cette intervention de néphrectomie par rapport à l'opération de transplantation rénale.



IRT = Insuffisance rénale terminale; ADPKD = Polykystose rénale autosomique dominante.

séries montrent un taux de mortalité jusqu'à 20 % pour la néphrectomie bilatérale pré-transplantation (13). Ceci explique le consensus sur le fait de laisser les reins natifs en place en l'absence de symptômes. À l'échelle individuelle, ces chiffres de morbi-mortalité doivent, bien sûr, être confrontés au risque opératoire global du patient, sur base de ses comorbidités.

PRISE EN CHARGE CONSERVATRICE

Dans le cas où les reins natifs sont laissés en place, il convient de rester particulièrement attentif aux complications évoquées ci-dessus et de les prendre en charge de façon adéquate.

Le risque infectieux des patients transplantés justifie, en cas de syndrome inflammatoire, de réaliser rapidement un bilan étiologique et de démarrer un traitement antibiotique empirique (4, 11). Dans le cas particulier de l'infection de kyste rénal, la réalisation d'un PET-Scan peut s'avérer utile puisque cet examen est doté d'une meilleure sensibilité que le CT-Scan ou l'IRM pour cette indication (22). Le traitement antibiotique sera d'autant plus complexe que l'infection concerne un rein peu fonctionnel, étant donné la mauvaise perfusion du parenchyme rénal (23).

Étant donné le risque néoplasique lié à l'immunosuppression, tout patient transplanté rénal devrait bénéficier d'un dépistage annuel du carcinome rénal et du carcinome urothélial par échographie rénale et analyse d'urines (5, 24). Chez les patients atteints d'ADPKD, l'échographie peut régulièrement s'avérer difficile à interpréter. Dans ce cas, il ne faut pas hésiter à recourir à une technique d'imagerie plus poussée, c'est-à-dire un CT-Scan ou une IRM. En cas d'hématurie identifiée à l'analyse d'urine, il est conseillé de réaliser d'emblée un bilan comprenant une cystoscopie, mais aussi une cytologie urinaire et un scanner abdominal (avec contraste si la fonction rénale le permet) afin d'investiguer également les voies urinaires hautes (25).

L'hypertension artérielle devra systématiquement être dépistée. Dans la polykystose rénale, cette hypertension artérielle est liée à une suractivation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dès lors, le traitement de première ligne, outre la prise en charge hygiéno-diététique, reposera sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (3).

La douleur abdominale, comme évoqué ci-dessus, peut persister malgré la transplantation rénale. Les nouveaux traitements de l'ADPKD tels que le tolvaptan (un antagoniste des récep-

teurs de la vasopressine) ou les analogues de la somatostatine ont montré un bénéfice sur la progression de l'insuffisance rénale, mais aussi sur le ralentissement de la croissance des kystes (26). Par conséquent, ils pourraient théoriquement rester indiqués, même après la transplantation rénale, afin de prévenir l'apparition de douleurs abdominales. Leur bénéfice n'a cependant pas encore été démontré dans ce contexte.

CONCLUSION

La polykystose rénale et l'immunosuppression semblent finalement avoir une influence assez limitée l'une sur l'autre en termes de complications. Néanmoins, leurs complications rénales respectives se surajoutent et il convient de rester particulièrement vigilant, notamment vis-à-vis des infections et des néoplasies qui devront être prises en charge de façon précoce. La néphrectomie native est une solution radicale et efficace à ces complications, mais est associée à une morbi-mortalité non négligeable. Elle ne sera donc pas envisagée de façon préventive, mais uniquement si les reins natifs sont symptomatiques, néoplasiques ou si leur volume entrave l'opération de transplantation rénale. Le «timing» de cette néphrectomie vis-à-vis de l'opération de transplantation devra être réfléchi au cas par cas, en fonction de l'indication de la néphrectomie, de l'état général du receveur, du type de donneur (vivant ou cadavérique) et de l'expérience du centre de transplantation.

BIBLIOGRAPHIE

- Wiley CJ, Blais JD, Hall AK, et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant* 2017;**32**:1356-63.
- Lanktree MB, Haghighi A, Guiard E, et al. Prevalence estimates of polycystic kidney and liver disease by population sequencing. *J Am Soc Nephrol* 2018;**29**:2593-600.
- Chebib FT, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: core curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016;**67**:792-810.
- C.U.E.N. *Néphrologie*. 7th ed. Ellipses Editor; Paris 2016:399-422.
- Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M, et al. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;**39**:E5.
- Hickman LA, Sawinski D, Guzzo T, Locke JE. Urologic malignancies in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2018;**18**:13-22.
- Jacquet A, Pallet N, Kessler M, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transplant Int* 2011;**24**:582-7.
- Bretagnol A, Büchler M, Boutin JM, et al. *Transplantation rénale pour polykystose rénale autosomique dominante : spécificités de la préparation et du suivi des patients*. Vol. 3, Néphrologie et Thérapeutique. Elsevier Masson; Issy Les Moulineaux 2007:449-55.
- Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;**103**:5466-71.
- Qian Q, Du H, King BF, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;**19**:631-8.
- Messa P, Alfieri CM, Montanari E, et al. ADPKD: clinical issues before and after renal transplantation. *J Nephrol* 2016;**29**:755-63.
- Shumate AM, Bahler CD, Goggins WC, et al. Native nephrectomy with renal transplantation is associated with a decrease in hypertension medication requirements for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2016;**195**:141-6.
- Kirkman MA, van Dellen D, Mehra S, et al. Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: before or after kidney transplantation? *BJU Int* 2011;**108**:590-4.
- Patel P, Horsfield C, Compton F, et al. Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;**93**:391-5.
- Sulikowski T, Tejchman K, Ziętek Z, et al. Experience with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients before and after renal transplantation: a 7-year observation. *Transplant Proc* 2009;**41**:177-80.
- Argyrou C, Moris D, Vernadakis S. Tailoring the 'perfect fit' for renal transplant recipients with end-stage polycystic kidney disease: indications and timing of native nephrectomy. *In Vivo* 2017;**31**:307-12.
- Jänigen BM, Hempel J, Holzner P, et al. Simultaneous ipsilateral nephrectomy during kidney transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease: a matched pair analysis of 193 consecutive cases. *Langenbecks Arch Surg* 2020;**405**:833-42.
- Anselmo A, Iaria G, Pellicciaro M, et al. Native nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease evaluated for kidney transplantation. *Transplant Proc* 2019;**51**:2914-6.
- Bellini MI, Charalmpidis S, Brookes P, et al. Bilateral nephrectomy for adult polycystic kidney disease does not affect the graft function of transplant patients and does not result in sensitisation. *BioMed Res Int* 2019;**2019**:7423158.
- Wagner MD, Prather JC, Barry JM. Selective, concurrent bilateral nephrectomies at renal transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2007;**177**:2250-4.
- Hanna N, Sun M, Trinh QD, et al. Propensity-score-matched comparison of perioperative outcomes between open and laparoscopic nephroureterectomy: a national series. *Eur Urol* 2012;**61**:715-21.
- Bobot M, Ghez C, Gondouin B, et al. Diagnostic performance of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Microbiol Infect* 2016;**22**:71-7.
- Lantinga MA, Casteleijn NF, Geudens A, et al. Management of renal cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2016;**32**:144-50.
- Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;**21**:106-13.
- Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol* 2012;**188**:2473-81.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;**367**:2407-18.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr A. Thirion, Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.
Email : antoine.thirion@student.uliege.be