HAL open science

Caractéristiques et facteurs de risque de la tuberculose chez les transplantés rénaux : une étude cas-témoins

Julien Gras

To cite this version:

Julien Gras. Caractéristiques et facteurs de risque de la tuberculose chez les transplantés rénaux : une étude cas-témoins. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01732591

HAL Id: dumas-01732591

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01732591

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES | USPC Université Sorbonne Paris Cité

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017 N° 167

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Caractéristiques et facteurs de risque de la tuberculose chez les transplantés rénaux : une étude cas-témoins

Présentée et soutenue publiquement

le 28 septembre 2017

Par

Julien GRAS

Né le 28 août 1986 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Nathalie de Castro, PH

Jury :

M. Le Professeur Jean-Michel Molina, PU-PH ..... Président

Mme Le Docteur Marie-Noëlle Peraldi, PU-PH

Mme Le Docteur Virginie Zarrouk, PH

M. Le Professeur Olivier Lortholary, PU-PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Remerciements

A mon président du jury

Monsieur Le Professeur Jean Michel MOLINA

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. J'admire votre rigueur médicale et scientifique ; j'ai beaucoup appris à vos côtés en tant qu'interne, et suis honoré de pouvoir continuer à le faire en tant que CCA et pour les années à venir.

A ma directrice de thèse et membre du jury

Monsieur Le Docteur Nathalie De Castro

Je tiens à te remercier de m'avoir encadré pour ce travail de thèse. Tes conseils avisés et ton aide précieuse m'ont permis de mener à bien ce projet. Je suis heureux de continuer à travailler avec toi ces deux prochaines années, pour profiter de tes connaissances et de ton sens clinique exceptionnel.

Aux autres membres du jury

Monsieur Le Professeur Olivier Lortholary

Vous avez été un modèle pour moi tout au long de mon parcours, depuis l'externat jusqu'à ce jour, et je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. J'espère continuer à profiter de vos conseils et votre bienveillance dans les années à venir

Madame Le Professeur Marie Noëlle Peraldi

Je vous remercie de votre expertise en tant que néphrologue dans ce travail de thèse, et de vos remarques pertinentes au cours de nos différentes réunions. J'espère que nous aurons l'occasion de mener à bien d'autres projets à Saint Louis dans le futur.

Madame le Docteur Virginie Zarrouk

Tu es une des médecins qui m'a le plus marqué pendant mon internat, par ton sens clinique hors du commun, ta proximité avec les internes, et ton contact avec les patients. Je suis fier d'avoir pu travailler à tes côtés.

A toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail de thèse

L'équipe de bio-statistiques de l'hôpital Saint Louis, et en particulier **Claire Montlahuc**, qui a effectué toutes les analyses statistiques de l'étude. Merci Claire pour ton aide précieuse et de ton implication dans le projet de thèse et d'article à venir.

L'équipe du service de néphrologie de l'hôpital Saint Louis : Pr Peraldi, et Virginie Jullien pour sa disponibilité dans le recueil des dossiers des cas et des témoins.

L'équipe du service de maladies infectieuses et de néphrologie de l'hôpital Bichat : Dr Lachâtre, Dr Champion et les secrétaires de néphrologie pour m'avoir accueilli dans leur bureau pour le recueil de données.

L'équipe de néphrologie de l'hôpital Mondor : Dr Matignon, Tiphanie Londero

L'équipe de néphrologie de l'hôpital Necker : Dr Scemla, et Adel qui a pris le temps d'identifier avec moi les témoins de l'étude dans sons centre

Les équipes de bactériologie de Saint Louis et Bichat : Dr Grall, Dr Raskine

A toutes les équipes qui m'ont accueilli et les médecins qui m'ont formé tout au long de mon internat :

L'équipe du service de Médecine Interne de Bondy : Le Pr Fain et sa bienvaillance paternelle vis-à-vis des jeunes internes, les Dr Mékinian et Gobert pour leur bonne humeur au quotidien, et toute l'équipe paramédicale qui a su rendre ce premier stage agréable et formateur.

L'équipe du service de Rhumatologie de Cochin : Les Pr Dougados et Roux pour leurs visites mémorables en salle ou en HDJ, Anne et Séverine qui ont su faire face à ce semestre dense avec trois jeunes internes non rhumatologues, et le Dr Ayral qui a su me transmettre sa passion des articulations abimées.

L'équipe du service d'hématologie de Saint Antoine : Pr Mohty, Pr Legrand, Dr Isnard et sa bienveillance, les chefs (Elise, Anne-Claire, Simona) qui ont pris le temps de nous faire découvrir cette spécialité si riche, Pr Coppo qui m'a encadré pour ma première publication de l'internat, et toute l'équipe infirmière et aide-soignante avec qui on a tant partagé.

L'équipe du service de réanimation médicale de Saint Denis : Pr Verdière, Daniel un modèle de bonne humeur et de dynamisme qui a bien failli me faire craquer pour la réanimation, Luis et Gaby et leur délicieux accent, tous les infirmier(e)s et aide-soignant(e)s.

L'équipe du service de maladies infectieuses de Saint Louis : deux semestres mémorables tant sur le plan humain que professionnel. Je ne prendrai pas le temps de citer tous les gens du service mais je les remercie infiniment et je suis heureux à l'idée de continuer à travailler à leurs côtés pour les années à venir.

L'équipe du service de médecine interne de Beaujon : une ambiance chaleureuse et familiale grâce aux Pr Fantin et Lefort, Virginie, Benjamin pour son côté savant fou et son savoir immense, les secrétaires, les infirmier(e)s et aide-soignant(e)s pour leur dynamise et leur bonne humeur.

L'équipe du service de pneumologie de Saint Louis : Pr Tazi, Pr Bergeron qui m'a fait confiance pour travailler à ses côtés, les chefs (Claire, Julie et Gwenaëlle) qui étaient présentes au quotidien pendant cet hiver chargé et toute l'équipe paramédicale

L'équipe du service de médecine interne de Mondor : Pr Godeau et sa bienveillance paternelle, Pr Michel, Dr Mahevas, Delphine et Mathilde, et bien sûr toute l'équipe infirmière avec qui j'espère continuer à partager de bons moments

L'équipe du service de maladies infectieuses de Necker : Pr Lortholary et Lecuit, Dr Lanternier, Marjolaine, Nicolas et Claire qui nous ont épaulé au quotidien, et toute l'équipe paramédicale pour leurs compétences et leur bonne humeur perpétuelle.

A tous mes cointernes, dont plusieurs sont devenus des amis, et qui ont partagé avec moi les bons et moins bons moments de l'internat,

Adrien et Alexandre, une magnifique rencontre à Bondy, et des fous rires en pagaille pendant les deux premiers semestres. J'espère continuer à garder ces liens forts que nous avons tissé tout au long de notre vie

Tessa, qui m'a supporté pendant trois semestres. Un plaisir à chaque fois renouvelé grâce à tes sourires et ta bonne humeur.

Anne Marie, merci pour ton dynamisme et ta joie de vivre au quotidien, dont j'espère continuer à profiter longtemps avec Thomas & Marius.

Alice, qui a su faire face à trois jeunots de médecine interne débarqués en rhumatologie à Cochin. Plein de bons moments partagés ensemble à l'hôpital et en dehors, pour encore longtemps j'espère.

Les filles de Bondy : Claire et Morgane

La team oncologie de Saint Antoine : Clément, Luc, Ronan et Aurore.

Les réanimateurs gastropodes de Saint Denis : Marie-Anne et Louis-Marie.

Les drôles de dames de Beaujon : Laura, Marion, Caroline, et Marie.

Les deux pneumologues de Saint Louis, Malo et Pierre, dont les blagues au quotidien et la bonne humeur ont rendu les moments difficiles plus agréables.

La BG team de Mondor : Sophie et son côté solaire, Sandrine avec sa joie de vivre et son délicieux accent belge sans oublier Coco et son flegme angevin.

Géraldine et Alexis, les deux acolytes de Necker, alias 100% LaLaLand et 100% Parisien, grâce à qui ce semestre a été si plaisant et enrichissant.

Mes camarades d'équipe mobile avec qui j'ai sillonné Saint Louis pendant trois mois : Côme, son calme de réanimateur et son hot-dog de 10h, et Nathalie dont je suis fier d'avoir réussi à faire prendre les escaliers de temps en temps.

A ma famille

Mes parents François et Isabelle, qui m'ont toujours soutenu pendant ces études « interminables », malgré les épreuves. Je suis fier des valeurs que vous m'avez transmises.

Mes frères Simon et Olivier, pour leur soutien indéfectible et le bonheur qu'ils m'apportent à chaque fois que nous nous retrouvons.

Céline et Adèle, qui nous venues agrandir la famille pour ma plus grande joie.

Charles-Henry, mon cousin, qui a longtemps partagé mes états d'âme pendant ce long parcours autour de la traditionnelle bière dominicale.

Ariane, avec qui j'ai partagé plus qu'un appartement, et avant tout des beaux moments de complicité.

Mon grand-père qui a toujours été fier de son petit-fils devenu médecin ; et mes autres grands parents qui m'ont quitté et qui l'auraient été tout autant.

Tous mes cousin(e)s, oncles et tantes qui ont soutenu et encouragé mes projets.

A Louise, qui a changé ma vie et lui a donné un autre sens ; chaque jour passé à tes côtés me comble de bonheur.

A toute la famille Boutray, pour l'accueil chaleureux et l'attention que vous me donnez depuis que j'ai rencontré Louise. Merci Aleth, Antoine, Camille, Titi la malice, Jean Baptiste, Marguerite et bien sûr Nicolas, que je regretterai toujours de ne pas avoir connu plus longtemps.

A mes amis,

Gildas, cinq ans de colocation, ça ne s'oublie pas et ça crée des liens pour la vie, que la distance n'arrivera pas à briser. Merci pour tout.

Vincent et Dimitri, des amis pour la vie, avec qui j'ai partagé tant de choses, et sur lesquels je sais que je pourrai toujours compter. Merci aussi à leurs moitiés respectives, Anne et Aurélie.

Les autres « clodos » dont j'espère que nos chemins continueront à se croiser le plus longtemps possible : Nicolas et Marina, David et Marion, Michaël, Fanny et Greg.

Les anciens de la prépa Hoche qui ont beaucoup compté : Julie, Marie, Charlotte, mais aussi Raphaël, Pierre, Bruno et Stanley.

Antonin et Maël, les deux savants fous de l'ENS : la distance n'a pas affaibli notre complicité et j'espère qu'il en sera de même pour la suite.

Les autres acolytes de l'ENS avec qui j'ai partagé de beaux moments même si nos chemins se sont parfois éloignés : Claire, Adeline, Camille et Réjane.

Jules, une belle rencontre au bloc opératoire d'orthopédie, où des liens se sont soudés pour la vie, entretenus grâce au squash dominical. J'ai hâte de continuer à partager de belles choses avec toi et Raphaëlle.

Les parisiens, pour ces soirées et moments de détente passés en leur compagnie entre révisions, garde et examens : Kevin et Vinciane, Gwen, Juliane, Laetitia, Camille.

Toutes ces belles rencontres que j'ai fait grâce à Louise : la team de Saint Antoine (Cécile, Astrid, Agnès, Anne Laure), les bellifontains (Ségolène et Edouard, Cécile et Augustin, Agnès et Antoine, Lucie, Gaspard), et tous bien sûr tous les cousins et cousines que je suis toujours aussi heureux de voir à Paris ou en Bourgogne.

Table des matières

REMERCIEMENTS **2**

TABLE DES MATIERES **7**

ABREVIATIONS **10**

INTRODUCTION : GENERALITES SUR LA TUBERCULOSE **12**

1. EPIDEMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE EN 2017 ..... **12**
2. FACTEURS DE RISQUE DE TUBERCULOSE **13**
3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION PAR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* **13**
4. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION **14**
5. INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL) **16**
5.1. INTRADERMO REACTION (IDR) 16
5.2. TESTS IGRA (INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAY) 17
6. MODALITES DU DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE **18**

TUBERCULOSE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES D'ORGANES SOLIDES : ETATS DES LIEUX ET RATIONNEL DE L'ETUDE **20**

1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES **20**
1.1. REACTIVATION D'UNE ITL 20
1.2. EXPOSITION DE NOVO 20
1.3. TRANSMISSION PAR LE GREFFON 21
2. EPIDEMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES SUJETS TRANSPLANTES **21**
3. FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE D'UNE TUBERCULOSE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES **21**
4. HISTOIRE NATURELLE DE LA TUBERCULOSE EN POST-TRANSPLANTATION **22**
5. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES **22**
5.1. PARTICULARITES CLINIQUES DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES 22
5.2. CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES 23
6. PRONOSTIC DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES **23**
6.1. UNE MORTALITE ELEVEE 23
6.2. UNE MORBIDITE SIGNIFICATIVE 24
7. UNE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE COMPLEXE **24**
7.1. UNE TOXICITE HEPATIQUE ACCRUE 25
7.2. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : IMPACT ET CONSEQUENCES PRATIQUES 25
8. STRATEGIES DE PREVENTION DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES **25**
8.1. EVALUATION ET PRISE EN CHARGE DU DONNEUR 26
8.2. EVALUATION DU RISQUE CHEZ LE RECEVEUR 26
8.2.1. Evaluation des facteurs de risque cliniques 26
8.2.2. Bilan radiologique 26
8.2.3. Tests immunologiques 27

8.3. TRAITEMENT DE L'ITL CHEZ LES PATIENTS EN ATTENTE DE TRANSPLANTATION 28
8.3.1. Indications de traitement de l'ITL chez les patients en attente de TOS 29
8.3.2. Modalités de traitement 29
8.4. TUBERCULOSE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES RENAUX : ETAT DES LIEUX ET RATIONNEL DE L'ETUDE 30

MATERIELS ET METHODES 31

1. OBJECTIF ET PLAN DE L'ETUDE 31
2. POPULATION D'ETUDE 31
2.1. DEFINITIONS DES CAS 31
2.2. DEFINITIONS DES TEMOINS 32
3. RECUEIL DES DONNEES ET DEFINITIONS 32
3.1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES 32
3.2. DONNEES RELATIVES A LA TRANSPLANTATION 33
3.3. DESCRIPTION DES CAS DE TUBERCULOSE 33
3.4. DONNEES PARACLINIQUES ET MICROBIOLOGIQUES 34
3.5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 35
3.6. EVOLUTION ET SUIVI 35
4. ANALYSE STATISTIQUE 36

RESULTATS 37

1. ANALYSE DESCRIPTIVE DES CAS 37
1.1. POPULATION DE L'ETUDE 37
1.2. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES CAS 37
1.3. CARACTERISTIQUES DE LA TRANSPLANTATION 38
1.4. SUIVI INITIAL POST-TRANSPLANTATION 38
1.5. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES CAS DE TUBERCULOSE 39
1.6. DONNEES PARACLINIQUES 40
1.7. MODALITES DIAGNOSTIQUES DES CAS DE TUBERCULOSE 41
1.8. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 41
1.9. ISSUE DU TRAITEMENT ET SUIVI 42
2. FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A LA TUBERCULOSE 42
TABLE 1. TABLEAU COMPARATIF DES CAS ET DES TEMOINS CONCERNANT LES CRITERES D'APPARIEMENT 43
2.1. FACTEURS DE RISQUE DEMOGRAPHIQUES 43
2.2. FACTEURS DE RISQUE LIES A LA TRANSPLANTATION ET A L'IMMUNOSUPPRESSION 43
TABLE 2. FACTEURS DE RISQUE DE TUBERCULOSE (ANALYSE MULTIVARIEE) 44
2.3. EVOLUTION ET SUIVI COMPARATIF DES CAS ET DES TEMOINS 44

DISCUSSION 46

1. EPIDEMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES TRANSPLANTES RENAUX 46
2. HISTOIRE DE LA MALADIE 47
3. CARACTERISTIQUES DE L'INFECTION ET STRATEGIE DIAGNOSTIQUE 47
4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 49
5. PRONOSTIC ET SUIVI DES PATIENTS 50
6. FACTEURS DE RISQUE DE TUBERCULOSE 51
7. DEPISTAGE DE L'ITL ET PREVENTION DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES TRANSPLANTES RENAUX 53
FIGURE 6 55

CONCLUSION 56

ANNEXES 57

ANNEXE 1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES 32 CAS DE TUBERCULOSE. 57
ANNEXE 2. CARACTERISTIQUES DE LA GREFFE CHEZ LES 32 PATIENTS ATTEINTS DE TUBERCULOSE. 58
ANNEXE 3. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AU MOMENT LA TUBERCULOSE (N=32). 59
ANNEXE 4. DONNEES PARACLINIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE TUBERCULOSE (N=32). 60
ANNEXE 5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI DE LA TUBERCULOSE (N=32). 61
ANNEXE 6. FACTEURS DE RISQUE DE TUBERCULOSE (ANALYSE UNIVARIEE). 62
ANNEXE 7. FACTEURS DE RISQUE DE TUBERCULOSE (ANALYSE UNIVARIEE) 63
ANNEXE 8. INCIDENCE CUMULEE DE SURVENUE D'UN REJET / RETOUR EN DIALYSE 63

BIBLIOGRAPHIE 64

Abréviations

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ATG : Anti-Thymocyte globulines

ATS : American Thoracic Society

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BK : Bacille de Koch (ou bacille tuberculeux)

CMV : Cytomégalovirus

CNI : Inhibiteur de la calcineurine

CSH : Cellules souches hémotopoïétiques

CRP : C-réactive protéine

D/R : Donneur/Receveur

EBV : Epstein-Barr virus

EIQ : Ecart interquartile

EMB : Ethambutol

HSV : Herpès simplex virus

HR : Hazard ratio

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IDR : Intradermo réaction

IGRA : Interferon-gamma release assay

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

INH : Isoniazide

IRIS : Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire

ITL : Infection tuberculeuse latente

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LCR : Liquide cérébro-rachidien

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio exact

m-TOR : mammalian - Target Of Rapamycine

NODAT : New-Onset Diabetes After Transplantation

PBR : Ponction biopsie rénale

PKRAD : Polykystose rénale autosomique dominante

PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information

PZA : Pyrazinamide

QF® : QuantiFERON-TB®

RFB : Rifabutine

RIF : Rifampicine

RIM : Rifamycine

RR : Risque relatif

RX : Radiographie standard

TDM : Tomodensitométrie

TNF-α : Tumor necrosis factor-α

TOS : Transplantés d'organe solide

USI : Unité de soins intensifs

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

1. Epidémiologie de la tuberculose en 2017

Selon les dernières données de l'OMS, environ un tiers de la population mondiale serait infectée par *Mycobacterium tuberculosis*, soit près de deux milliards d'individus, la grande majorité présentant une infection tuberculeuse latente. En 2016, on estime que 10.4 millions de personnes ont développé une tuberculose maladie soit 28 500 personnes par jour [1]. On dénombre 1.8 millions de décès, 30% d'entre eux survenant chez des personnes infectées par le VIH. En dépit d'une baisse du taux de mortalité de 22% comparativement à l'an 2000, la tuberculose représente la cinquième cause de décès dans le monde, après les maladies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) et les pathologies respiratoires non liées à la tuberculose (autres infections bactériennes, BPCO) [1]. Six pays concentrent 60% des cas de tuberculose maladie en raison de leur forte de population : la Chine, l'Inde, l'Indonésie, le Nigéria, le Pakistan et l'Afrique du Sud.

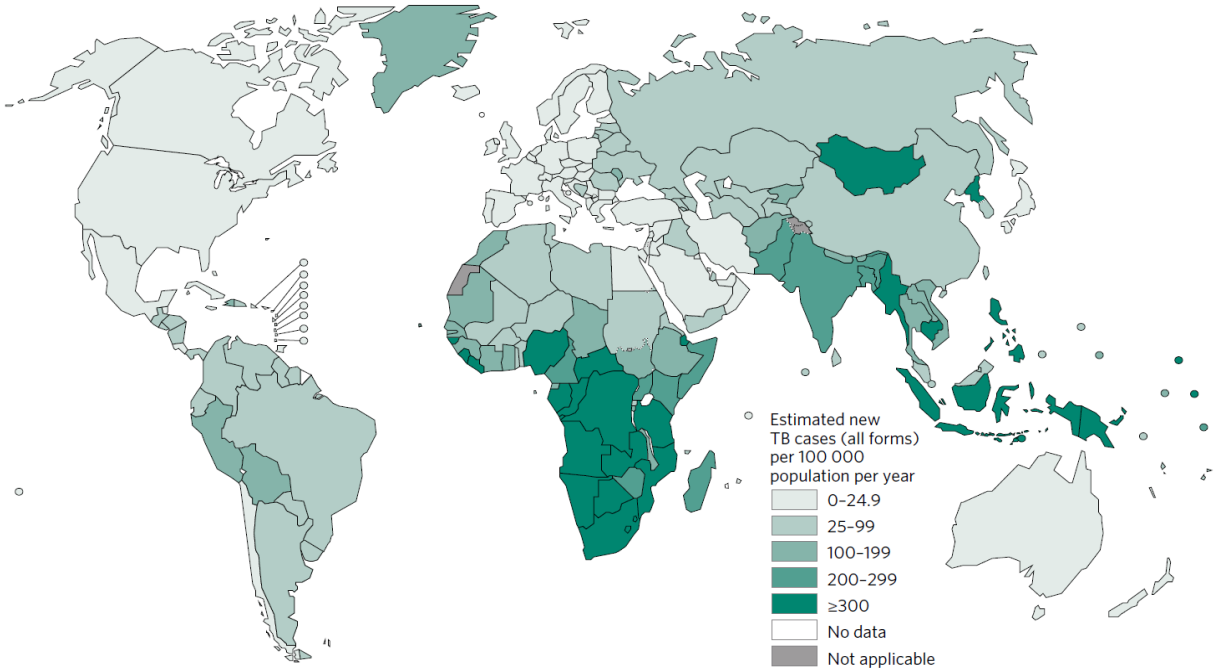


Figure 1. Estimation du taux d'incidence de la tuberculose (Données OMS, 2015 [1])

En revanche la mortalité liée à la tuberculose est plus élevée dans les pays du centre et du Sud de l'Afrique en raison de la superposition de l'épidémie de VIH dans ces pays. En France, l'incidence de la tuberculose maladie selon les données de l'institut national de veille

sanitaire en 2015 était de 7.1 cas pour 100 000 habitants (soit 4 741 cas déclarés). La région parisienne, la Guyane et Mayotte ont la plus forte incidence, avec un taux trois fois supérieur à la moyenne nationale [2].

2. Facteurs de risque de tuberculose

Les facteurs de risque de tuberculose dans la population générale sont bien connus : un âge élevé, le sexe masculin, une situation de précarité sociale (incarcération, sans domicile fixe), et le fait d'être né ou d'avoir séjourné de manière prolongée dans une zone de forte endémie tuberculeuse [3]. De nombreuses comorbidités sont également associées à un risque plus élevé de tuberculose : diabète, pathologie pulmonaire sous-jacente (BPCO, silicose, tabagisme actif), dénutrition, gastrectomie ou bypass jéjuno-iléal, insuffisance rénale chronique (dialysée ou non). Enfin, toute forme d'immunodépression, en particulier cellulaire, augmente le risque de survenue de tuberculose : infection par le VIH, traitement immunosuppresseur (corticoïdes, anti-TNFα), et transplantation d'organes solides [4].

3. Physiopathologie de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*

La transmission de la tuberculose s'effectue par voie aérienne, par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflügge (sécrétions respiratoires aérosolisées) émises par un patient bacillifère. Le bacille tuberculeux ou Bacille de Koch (BK) pénètre par voie aérienne jusqu'aux alvéoles où il est phagocyté par les macrophages, entraînant une réponse inflammatoire locale et la formation d'un granulome, dont la structure évolue dans le temps. A la phase initiale, les macrophages infectés, sous l'effet direct du BK qui modifie la chaine métabolique lipidique cellulaire, se transforment en cellules épithélioïdes et gigantocellulaires et produisent en excès des lipides qui vont servir de nutriments aux mycobactéries. L'éclatement des cellules géantes va conduire à la formation au centre du granulome du caséum, pathognomonique d'une infection à *Mycobacterium tuberculosis*. La structure d'un granulome mature consiste donc en un caséum lipidique central, entouré de macrophages épithélioïdes et gigantocellulaires, et d'une couronne fibroblastique contre laquelle s'agrègent des lymphocytes T (LT) activés (Figure 2).

Après formation du granulome mature, plusieurs scénarios sont possibles. Dans certains cas, les bacilles ne peuvent être externalisés et meurent au centre du caséum : le granulome

involue et laisse place à un chancre calcifié séquellaire. Les mycobactéries peuvent également rester quiescentes dans le milieu intracellulaire (macrophages infectés) ou extracellulaires (caséum), en se multipliant très lentement du fait du manque d'oxygène, et ce pendant parfois plusieurs années. En cas de réaction inflammatoire importante, une rupture du granulome actif peut être observée : le BK peut alors disséminer par voie bronchogène et/ou hématogène et/ou lymphatique selon les structures lésées. Enfin, l'action cytotoxique des LT activés en périphérie peut conduire à une détersion partielle ou complète des granulomes, et engendrer la formation d'excavations propices à la multiplication du BK. En effet, les cavernes ont des parois tapissées de débris cellulaires et de caséum (biophase nutritive), et sont aérées par une ou plusieurs bronchioles créant un milieu aérobie propice à une importante multiplication mycobactérienne. La caverne représente donc le support de la transmission interhumaine des BK par voie aérienne.

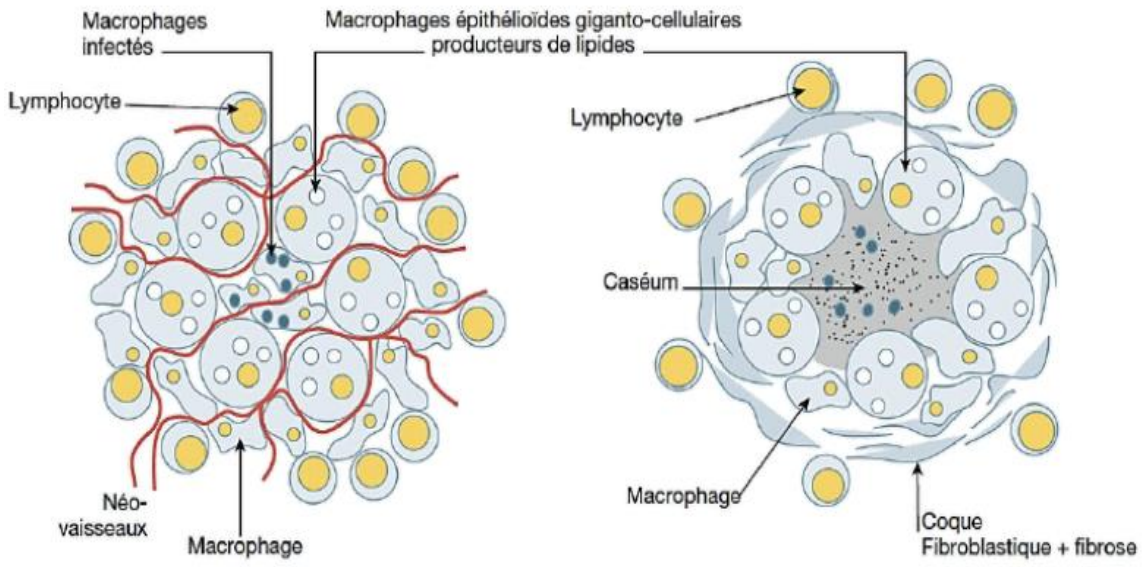


Figure 2. Composition et évolution dynamique du granulome tuberculeux (d'après ECN Pilly - 4ème édition, 2016)

4. Histoire naturelle de l'infection

La transmission du BK s'effectuant par voie aérienne, seules les tuberculoses pulmonaires (et les exceptionnelles tuberculoses laryngées) sont potentiellement sources de transmission à l'entourage. La contagiosité d'un sujet présentant une tuberculose pulmonaire est d'autant plus importante que ce dernier présente un ou plusieurs des facteurs suivants : toux importante, expectorations, examen direct des crachats positif, lésion(s) pulmonaire(s) cavitaire(s) [4]. L'étroitesse (personnes vivant sous le même toit) et la

durée du contact avec un sujet bacillifère (≥ 8h), augmentent également le risque de transmission [5].

Après exposition à une personne contagieuse, la majorité des personnes éliminent totalement *Mycobacterium tuberculosis*, et seul un tiers des individus développent une primo-infection. Celle-ci est le plus souvent cliniquement inapparente, mais on peut observer dans moins de 10% des cas une fièvre modérée et/ou d'autres signes aspécifiques (érythème noueux, pleurésie de faible abondance). Dans les 2 ans suivant la primo-infection, seuls 5% des patients environ progressent vers une tuberculose maladie, dite « primaire ». Dans l'immense majorité des cas (90-95%), la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* permet le contrôle de la multiplication bactérienne, et l'évolution vers l'infection tuberculeuse latente (ITL) [6].

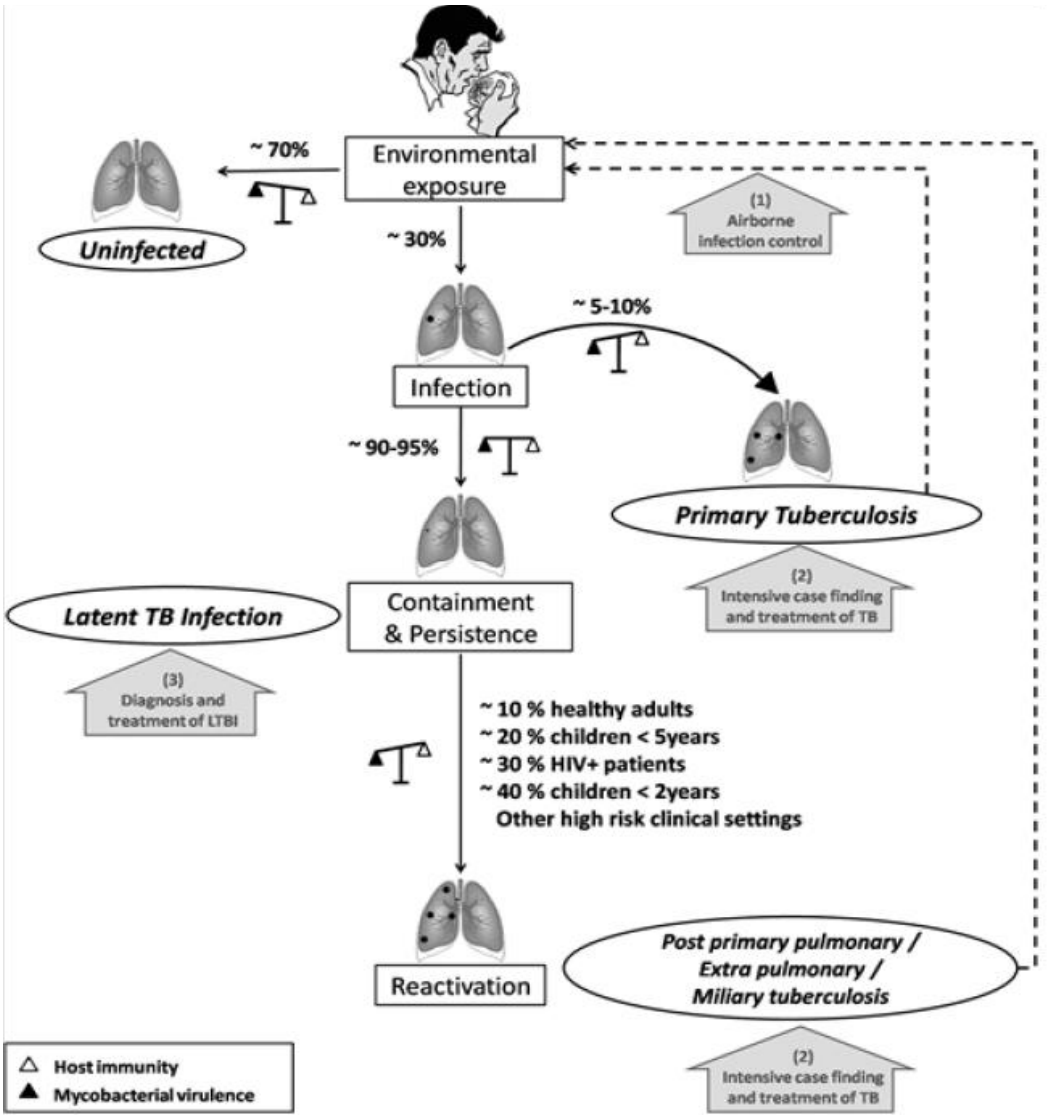


Figure 3. Histoire naturelle de l'infection par *M.tuberculosis* (d'après Young & al., [6]).

Chez les patients présentant une ITL, il existe un risque de réactivation permanent, même si ce dernier diminue au cours du temps. Les facteurs de réactivation sont l'âge (< 5 ans ou > 65 ans), et l'immunodépression qu'elle soit constitutionnelle (déficit immunitaire ou congénital, en particulier cellulaire) ou acquise (infection par le VIH, transplantation d'organes solides). La présence de tels facteurs peut conduire à la survenue d'une tuberculose secondaire (> 2 ans après la primo-infection) (Figure 3).

5. Infection tuberculeuse latente (ITL)

La définition exacte de l'ITL n'est pas consensuelle, avec de nombreuses terminologies dans la littérature (tuberculose latente, quiescente, ou infraclinique). Elle correspond à un état de contrôle de la multiplication mycobactérienne par le système immunitaire, sans signes d'infection évolutive. L'étude expérimentale de modèles animaux a permis de montrer que la période de latence n'est pas statique, mais consiste au contraire en une phase dynamique au cours de laquelle alternent des cycles réplication des mycobactéries (où le risque de réactivation est maximal), et des périodes de contrôle immunologique. Au cours du temps, les cycles de réplication sont progressivement de plus en plus espacés [7]. Ainsi, le risque de réactivation chez les patients avec une ITL, et donc de tuberculose maladie, diminue au cours du temps.

Le diagnostic de l'ITL est indirect, et repose sur la détection d'une réaction d'hypersensibilité retardée dépendante des LT vis-à-vis des antigènes de *M.tuberculosis* (détectée par IDR et/ou IGRA), en absence de signes de tuberculose évolutive. Celle-ci apparait entre 6 et 12 semaines après un contact avec la mycobactérie et peut persister tout au long de la vie. La positivité d'un test IDR et/ou IGRA signifie donc qu'il y a eu une exposition antérieure à des antigènes de mycobactérie, et qu'une réponse immunitaire spécifique (effectrice et mémoire) s'est développée. Cependant, elle n'indique pas nécessairement la présence de bacilles en phase de réplication active, et ne permet pas de dater l'infection.

5.1. Intradermo réaction (IDR)

L'IDR consiste en l'injection de tuberculine (dose de 5UI soit 0.1mL), un antigène mycobactérien (commun à *M.tuberculosis*, au BCG et aux mycobactéries non tuberculeuses),

par voie intradermique stricte. La présence d'une réponse immune efficace se traduit par l'apparition d'une zone d'induration autour du site d'injection, dont le diamètre doit être lu à 72h de l'injection. Chez l'individu immunocompétent, la positivité de l'IDR est porté sur les critères suivants : diamètre ≥ 10mm chez un sujet non vacciné par le BCG ou vacciné il y a plus de 10 ans, ≥ 15mm chez un sujet vacciné il y a moins de 10 ans, une IDR phlycténulaire (réaction bulleuse), ou un virage tuberculinique (augmentation de diamètre de ≥ 10mm entre deux IDR réalisées à deux mois d'intervalle).

L'interprétation de l'IDR est cependant délicate, et doit toujours tenir compte du contexte. La réponse n'est pas spécifique de *M.tuberculosis* : des faux positifs existent en cas de vaccination antérieure par le BCG, ou d'infection à mycobactérie non tuberculeuse (spécificité de 70%). Inversement, les faux négatifs sont également fréquents en cas d'immunodépression ou de dénutrition sous-jacente. Ainsi, chez les patients immunodéprimés, un diamètre d'induration ≥ 5mm doit faire envisager le diagnostic d'ITL.

5.2. Tests IGRA (Interferon-Gamma Release Assay)

Les IGRA regroupent différents tests ayant pour principe, à l'aide d'une prise de sang, de quantifier *in vitro* la production d'IFN-γ par les LT en réponse des antigènes spécifiques du complexe *tuberculosis* (ESAT 6, CFP 10, Tb 7,7). La quantité d'IFN-γ produite peut être mesurée dans le surnageant d'un prélèvement de sang total contenant des cellules activées à l'aide d'un test ELISA (QuantiFERON TB®), ou les LT activés producteurs d'IFN-γ peuvent être isolés à partir du sang total à l'aide d'un ELISPOT (T-SPOT.*TB*®). Plus récemment, des techniques de cytométrie de flux ont été développées, permettant de quantifier plus spécifiquement les LT activés sur la base de l'accumulation d'IFN-γ et/ou d'autres cytokines spécifiques.

Les IGRA présentent des avantages théoriques par rapport à l'IDR. En utilisant des antigènes spécifiques de *M.tuberculosis* (absents des souches de *M.bovis* du BCG et des autres mycobactéries environnementales), ils induisent une réponse cellulaire T plus spécifique. Leurs performances diagnostiques sont meilleures que celles de l'IDR pour le dépistage de l'ITL dans de nombreux contextes (enquête autour d'un cas), en particulier chez l'immunocompétent. Cependant, le taux de résultats indéterminés est parfois élevé, de 2 à 20% selon le test utilisé et la population étudiée. Les facteurs associés à un résultat

indéterminé sont la survenue d'un problème technique, l'âge (< 5 ans ou > 75 ans), l'origine ethnique, la carence en fer, ou une immunodépression sous-jacente (infection à VIH, lymphopénie profonde, traitement immunosuppresseur). Les performances diagnostiques des IGRA restent donc médiocres chez le sujet immunodéprimé.

De plus, la valeur prédictive d'un test IGRA positif sur la survenue ultérieure d'une tuberculose maladie est mal connue. Dans une métanalyse regroupant 15 études longitudinales (soit 26.680 patients tous terrains confondus) avec un suivi médian de 4 ans, l'incidence de la tuberculose maladie était de 4 à 48 cas pour 100.000 personnes années chez les sujets avec un IGRA (QUANTIFERON ou T-spot-TB) positif, contre 2 à 4 cas chez ceux avec un IGRA négatif (différence non significative) [8].

6. Modalités du diagnostic microbiologique

Le diagnostic de certitude de tuberculose maladie repose sur la mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* sur un prélèvement biologique. En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire, des expectorations spontanées ou induites (à l'aide d'un kinésithérapeute après réalisation d'un aérosol) sont réalisées en première intention. Des tubages gastriques effectués le matin à jeun avant le lever sont prescrits en absence de toux productive. En cas de négativité des prélèvements non invasifs et de forte suspicion diagnostique, la réalisation d'une fibroscopie bronchique avec aspiration des sécrétions distales (forme bronchogène) et/ou LBA (miliaire) est indispensable. Devant une forme extra-pulmonaire, la recherche de BK peut être effectuée dans divers types de prélèvements, dont la réalisation est guidée par la présentation clinique et/ou radiologique : urines (prélèvement de la totalité de la première miction matinale trois jours de suite), liquide céphalo-rachidien (LCR), hémoculture, ponction des séreuses ou de liquide d'abcès, biopsie d'organes (ganglion, foie, séreuse, os…).

Une fois le prélèvement effectué, un examen direct est le plus souvent effectué. Celui-ci repose sur la mise en évidence du caractère acido-alcoolo-résistant des mycobactéries par les colorations de Ziehl-Nielsen (fushine) ou par l'auramine (fluorescence). Cet examen n'est ni sensible (tous les BAAR ne sont pas des souches de *M.tuberculosis*), ni spécifique (seuil de détection des BAAR à l'examen direct de 10^3 à 10^4/ml seulement). En culture, les colonies se développent en trois à quatre semaines sur milieux solides (Lowenstein-Jensen). La

détection est automatisée et plus rapide sur milieux liquides (7 à 10 jours). Une fois la souche isolée, la réalisation d'un antibiogramme avec mesure de la sensibilité aux antituberculeux est systématique. Les techniques de biologie moléculaires développées récemment permettent à la fois l'identification par PCR de *Mycobacterium tuberculosis*, et la détection rapide de la résistance aux principaux antituberculeux, (Xpert® MTB/RIF, Genotype® MTB DR *plus*) avec une bonne sensibilité et spécificités, en attendant les résultats définitifs de l'antibiogramme.

Tuberculose chez les patients transplantés d'organes solides : Etats des lieux et rationnel de l'étude

1. Physiopathologie de la tuberculose chez les patients transplantés

Les patients transplantés d'organes solides (TOS) bénéficient de traitements immunosuppresseurs à vie, indispensables afin de prévenir le rejet du greffon aigu ou chronique. Ces traitements altèrent à différents niveaux la réponse immunitaire lymphocytaire T-cytotoxique, qui constitue une barrière de défense clé vis à vis des mycobactéries. Les inhibiteurs de la calcineurine (CNI) (ciclosporine ou tacrolimus) bloquent la synthèse d'IL-2 et de TNF-α (« 1er signal »), empêchant la prolifération des LT. Les inhibiteurs de m-TOR (sirolimus, everolimus) diminuent également la prolifération des LT activés par l'IL-2 (« 3ème signal »). Les antimétabolites (mycophénolate mofétil, azathioprine), en bloquant la réplication de l'ADN, empêchent la multiplication des LT. Enfin, les corticoïdes inhibent la coopération entre les LT et les cellules présentatrices d'antigènes, ainsi que la fonction de phagocytose des macrophages. Les patients transplantés ont donc un risque accru de survenue d'une tuberculose, qui peut résulter de différents mécanismes physiopathologiques.

1.1. Réactivation d'une ITL

Il s'agit probablement du mécanisme principal, la majorité des cas de tuberculose étant diagnostiqués durant la première année après la transplantation, lorsque le traitement immunosuppresseur est maximal. Le contrôle de la multiplication mycobactérienne chez les patients avec une ITL est alors réduit, et le risque de réactivation de la tuberculose majeur.

1.2. Exposition de novo

L'exposition *de novo* des patients transplantés à la tuberculose est le deuxième mécanisme prédominant. Il concerne notamment les sujets originaires de zone d'endémie retournant dans leur pays de naissance après la transplantation. L'identification du cas index est le plus souvent difficile à prouver, en dehors des cas de transmission nosocomiale, qui ont déjà été décrits [9]. Une fois exposés, du fait de l'altération de la réponse immunitaire cellulaire T, les patients transplantés sont à très haut risque de progresser rapidement vers la tuberculose maladie comparativement aux immunocompétents.

1.3. Transmission par le greffon

Il s'agit d'un phénomène rare, qui représente moins de 5% des cas, et peut survenir dans un délai de quelques jours à plusieurs mois après la greffe [10]. La transmission par l'intermédiaire de transplants pulmonaires est la mieux documentée, la charge bactérienne étant plus importante dans ces tissus du fait du tropisme respiratoire de *M.tuberculosis* [11]. Cependant, des cas de transmission par le greffon ont également été décrits chez des patients transplantés rénaux ou hépatiques [12].

2. Epidémiologie de la tuberculose chez les sujets transplantés

La tuberculose est une des infections opportunistes bactériennes les plus sévères chez les patients TOS. La prévalence de l'infection dans cette population est corrélée à la celle de la maladie dans la population générale. Elle varie de 0.26 à 5% dans les pays de faible prévalence (Amérique du Nord [0.35-1.2%], Europe [0.7-5%]), à plus de 15% en Inde et au Pakistan [13,14]. Indépendamment des variations géographiques, la tuberculose reste beaucoup plus fréquente chez les sujets transplantés, avec un risque relatif 36 à 74 fois plus important que dans la population générale [13]. Dans une étude prospective menée de 2003 à 2006 sur une cohorte espagnole de patients TOS (registre RESITRA), l'incidence de la tuberculose était évaluée à 512 cas pour 100 000 habitants par an, soit une augmentation du risque relatif de 26.6 par rapport à la population générale (18.9/100 000 habitants/an) [15].

3. Facteurs de risque de survenue d'une tuberculose chez les patients transplantés

Les facteurs de risque associés à la survenue d'une tuberculose dans la population générale sont également applicables chez les patients TOS. Un âge élevé [15] et l'origine d'un pays de forte endémie [16], ont été retrouvés comme associés à la survenue d'une tuberculose en post-transplantation. De plus, dans une étude cas-témoins espagnole comparant des cas de tuberculose chez de sujets transplantés à ceux de la population générale, les patients greffés présentaient plus de comorbidités (en particulier diabète, insuffisance rénale chronique, BPCO), même après exclusion des facteurs de risque liés au traitement immunosuppresseurs [17].

Cependant, il existe des facteurs de risque additionnels dans cette population. Le type de transplantation est significativement corrélé à la survenue de la maladie, le risque étant maximal chez les patients transplantés pulmonaires (RR 5.6 ; *P*=0.02) [15]. Les types d'immunosuppresseurs, en particulier un traitement d'induction par OKT-3 ou anticorps anti-lymphocytaires [13], et un traitement d'entretien par tacrolimus [18] ont été retrouvés comme associés à un risque accru de développer l'infection. D'autres études rétrospectives retrouvaient les facteurs de risque additionnels suivants : survenue d'un rejet aigu dans les 6 premiers mois post-greffe [13], infection à CMV dans les 3 mois précédant le diagnostic [18].

4. Histoire naturelle de la tuberculose en post-transplantation

Le diagnostic de tuberculose est le plus souvent posé au cours de la première année suivant la transplantation (30 à 70% des cas). Les deux plus grandes études (regroupant tous types de TOS) montraient un délai médian entre la greffe et la survenue de la tuberculose de 6 et 11 mois [13,19]. Dans l'une d'entre elles, les facteurs associés à la survenue précoce de la tuberculose étaient le type de transplantation d'organe (non rénale), la survenue d'un rejet aigu dans les six premiers mois, et un traitement immunosuppresseur par tacrolimus. De manière intéressante, les patients ayant un antécédent d'exposition à la tuberculose (défini par une IDR positive et/ou la présence de séquelles radiologiques) semblaient développer la tuberculose plus précocement que les autres, même si la différence observée n'était pas significative [13]. Des études plus récentes suggèrent un allongement du délai de survenue de la tuberculose au cours du temps, possiblement lié à une amélioration des stratégies de dépistage de l'ITL en pré-greffe [20].

5. Caractéristiques cliniques et radiologiques

5.1. Particularités cliniques de la tuberculose chez les patients transplantés

La présentation clinique de la tuberculose chez les patients transplantés diffère de celle des sujets immunocompétents. Les signes cardinaux sont fréquents mais pas universels. La fièvre est présente dans 60 à 90% des cas selon que la forme soit pulmonaire ou disséminée, mais peut être absente dans près d'un quart des cas [21]. L'atteinte pulmonaire reste prédominante même chez les patients transplantés (50 à 70%) [13]. Cependant, il existe fréquemment des atteintes extra-pulmonaires et/ou disséminées, qui

représentent 25 à 67% des cas, contre seulement 5 à 15% dans la population générale [17]. Dans une large étude rétrospective regroupant 511 cas de tuberculose chez des TOS, les atteintes extra-pulmonaires les plus fréquemment observées étaient le tube digestif (localisations iléo-caecales, hépatiques), l'appareil ostéo-articulaire, le système nerveux central et l'arbre urogénital. Enfin, des formes cliniques atypiques ont été décrites (atteinte pancréatique isolée, pyomyosite, ténosynovite, ulcérations cutanées…) [13]. La survenue d'un syndrome d'activation macrophagique est possible chez le sujet transplanté (jusqu'à 10% des cas), et est associée à un taux de mortalité élevé (60% environ) [21].

5.2. Caractéristiques radiologiques

La radiographie standard (RX) thoracique est plus souvent normale chez les patients TOS que dans la population générale (28.6% contre 5.7%) [17]. Dans une étude brésilienne rétrospective regroupant 40 cas de tuberculose pulmonaire documentés microbiologiquement chez des patients transplantés rénaux, les anomalies radiologiques les plus fréquemment observées sur les scanners thoraciques étaient la miliaire (40%), les infiltrats nodulaires apicaux en « arbre à bourgeons » (22.5%), les adénomégalies médiastinales (12.5%), et les épanchements pleuraux (10%, unilatéral dans 3/4 des cas) [22].

6. Pronostic de la tuberculose chez les patients transplantés

6.1. Une mortalité élevée

La mortalité globale chez les patients TOS atteints de tuberculose est de 20 à 40% selon les séries, avec une mortalité attribuable de 9 à 20%, soit dix fois plus que dans la population générale [23]. Ces taux sont comparables à ceux observés chez les sujets infectés par le VIH ayant un taux de CD4 inférieur à 50/mm^3 dans les pays de forte endémie [24]. Le caractère disséminé de l'infection est le principal facteur de risque de mortalité, et ce quel que soit le type de transplantation [17]. D'autres facteurs de risque de mortalité ont également été décrits : antécédent de rejet aigu, traitement d'induction par OKT3 ou anticorps anti-lymphocytaires [13]. En dépit du pronostic sévère, une réduction de la mortalité liée à la tuberculose semble être observée au cours du temps, du fait d'une amélioration des stratégies de prise en charge [25].

6.2. Une morbidité significative

Les traitements antituberculeux, outre la toxicité directe dont ils peuvent être responsables, augmentent le risque de rejet aigu du greffon du fait des interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs. Le diagnostic de tuberculose en post-transplantation est associé à la survenue d'au moins épisode de rejet dans 30 à 50% des cas [14], et peut conduire à la perte du greffon dans près d'un quart des cas [13].

De plus, comme cela a été décrit chez les patients VIH ou recevant des anti-TNFα, la survenue d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) sous traitement antituberculeux chez les patients TOS est possible, du fait d'une baisse fréquente de l'immunosuppression secondaire à la survenue de l'infection. Dans une étude prospective récente ayant inclus 64 cas de tuberculose chez des patients TOS, un IRIS était observé dans 14% des cas (délai médian de survenue après l'instauration du traitement antituberculeux de 47 jours) [20]. Le pronostic était sévère avec une mortalité à un an significativement augmentée (33% versus 17.2% chez les sujets sans IRIS).

L'impact économique associé à la survenue d'une infection opportuniste comme la tuberculose en post-greffe est également significatif. Dans une étude médico-économique menée au Pakistan, le coût moyen annuel de prise en charge d'un patient transplanté rénal (traitements immunosuppresseurs, monitoring thérapeutique), passait de 2 000 US $/an chez un patient non infecté, à 5.000 US $ /an en cas de tuberculose associée [26].

7. Une prise en charge thérapeutique complexe

Des recommandations européennes [19,27] et Nord-américaines [23] sur la prise en charge thérapeutique de la tuberculose chez les patients transplantés d'organes solides sont disponibles. Concernant les transplantés rénaux, des guidelines européennes spécifiques ont été éditées en 2002 mais n'ont pas été actualisées depuis. En dépit de points de divergence, la majorité recommandent en première intention un schéma thérapeutique identique celui de la population générale. Il consiste donc en une quadrithérapie pendant les deux premiers mois (traitement d'attaque : isoniazide [INH] / rifampicine [RIF] / Pyrazinamide [PZA] / éthambutol [EMB]), avec un relais par bithérapie pour les quatre mois suivants (traitement d'entretien : INH/RIF). Ce schéma a montré des taux de succès supérieurs à 90% dans plusieurs études chez les patients TOS [21], moyennant une adaptation du traitement

immunosuppresseur. Cependant, l'application de ces recommandations se heurte à des difficultés majeures dans la pratique quotidienne, du fait du risque accru de toxicité des antituberculeux, et des interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs.

7.1. Une toxicité hépatique accrue

Chez les patients transplantés, l'existence d'une pathologie hépatique sous-jacente, la polymédication et/ou une atteinte spécifique de la tuberculose, augmentent le risque de toxicité hépatique des antituberculeux. Dans plusieurs études rétrospectives, le traitement par INH était interrompu chez 2.5 à 5% des patients transplantés rénaux, et jusqu'à 41% des transplantés hépatiques [13]. Cependant, les patients chez qui une cytolyse aiguë survenait présentaient le plus souvent des facteurs aggravants, confirmés sur la ponction biopsie hépatique (atteinte hépatique de la tuberculose et/ou rejet concomitant). L'utilisation de ces molécules n'est donc pas contre-indiquée chez les transplantés d'organes solides, même si une surveillance biologique rapprochée est nécessaire.

7.2. Interactions médicamenteuses : impact et conséquences pratiques

La rifampicine est un puissant inhibiteur du CYP3A4, qui métabolise également les CNI et les inhibiteurs de m-TOR. L'utilisation concomitante de ces molécules entraine une diminution significative du taux sérique des immunosuppresseurs. En cas de traitement par rifampicine, il est donc recommandé d'augmenter les posologies de ciclosporine ou de tacrolimus d'un facteur 3 à 5, et de corticoïdes de 50%. Une autre alternative est d'utiliser des molécules comme la rifabutine, un analogue de la rifampicine (mais moindre inducteur du CYP450), ou les fluoroquinolones. Ces deux molécules ont été utilisées avec succès chez l'immunocompétent ou les patients VIH [28], mais il n'existe à ce jour pas d'études ayant évalué leur bénéfice chez les transplanté d'organes solides.

8. Stratégies de prévention de la tuberculose chez les patients transplantés

Du fait de la morbi-mortalité importante de la tuberculose chez les patients TOS, et de la complexité de la prise en charge thérapeutique une fois le diagnostic posé, les stratégies de prévention sont essentielles afin d'empêcher en amont la survenue de cette infection.

8.1. Evaluation et prise en charge du donneur

Si les cas de tuberculose transmis par le donneur restent marginaux, le dépistage d'une infection tuberculeuse latente ou active doit être systématique chez tous les donneurs, a fortiori chez ceux originaires d'une zone de forte endémie. Les stratégies de dépistage et de prise en charge diffèrent selon que le donneur soit décédé ou vivant, et ont été récemment actualisées par l'ATS [29].

Pour les donneurs décédés, il est indispensable d'éliminer une tuberculose active. La présence de lésions pulmonaires évocatrices, d'allure actives ou séquellaires, constitue une contre-indication formelle à la transplantation pulmonaire (mais pas pour les autres organes solides). Des prélèvements microbiologiques doivent être effectués au moindre doute. En cas de diagnostic rétrospectif de tuberculose active ou latente chez le donneur une fois la transplantation effectuée, un traitement antituberculeux doit être débuté chez le receveur dans les plus brefs délais. Pour les donneurs vivants apparentés dans le cadre de la transplantation rénale, la stratégie de dépistage est identique à celle des patients receveurs en attente de greffe.

8.2. Evaluation du risque chez le receveur

Le diagnostic de l'ITL chez les patients en attente de transplantation et l'identification des candidats à la prophylaxie repose, comme chez l'immunocompétent, sur trois éléments.

8.2.1. Evaluation des facteurs de risque cliniques

Les facteurs de risque démographiques associés à risque élevé de tuberculose maladie (précédemment décrits) sont bien définis, et doivent être systématiquement recherchés lors du bilan pré-greffe, par un interrogatoire et un examen physique approfondi.

8.2.2. Bilan radiologique

La présence de lésions radiologiques compatibles avec des séquelles de tuberculose augmente le risque de progression vers la tuberculose maladie de 2 à 13.6 cas pour 1 000 personnes-années dans la population générale [30]. Une RX thoracique doit au minimum être réalisée afin de dépister une ou plusieurs des lésions évocatrices suivantes : séquelles fibro-nodulaires apicales, nodule calcifié isolé, adénopathie calcifiée, épaississement pleural.

Chez les candidats à la transplantation, la sensibilité du scanner est meilleure [31]. La réalisation d'un TDM thoracique doit donc être privilégiée dans le cadre du bilan pré-greffe.

8.2.3. Tests immunologiques

Les performances diagnostiques de l'IDR et des IGRA chez les patients en attente ou après une transplantation sont faibles, du fait des traitements immunosuppresseurs qui altèrent la réponse immunitaire LT-dépendante. De plus, l'interprétation de ces tests est limitée par leur grande variabilité inter et intra-individuelle, et leur faible valeur prédictive sur la survenue d'une tuberculose maladie en post-transplantation [32].

Concernant l'IDR, les faux négatifs sont fréquents chez les patients dialysés en attente de transplantation rénale où le taux d'anergie tuberculinique peut atteindre 44% (contre 16% dans la population générale) [33]. Malgré des performances diagnostiques médiocres, une IDR positive est potentiellement prédictive de la survenue d'une tuberculose maladie en post-transplantation. Dans une large étude rétrospective espagnole regroupant 1775 patients ayant tous bénéficié d'une IDR en pré-greffe, l'incidence de la tuberculose en post-transplantation était plus importante chez les patients ayant avec un test positif par rapport à ceux ayant un test négatif (864/100 000 habitants/an contre 190), même si la différence observée n'était pas significative [15].

Comme décrit précédemment, les IGRA présentent des avantages théoriques par rapport à l'IDR, en induisant une réponse cellulaire T plus spécifique vis-à-vis de *M.tuberculosis*. Chez les sujets insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés en attente de transplantation rénale, plusieurs études ont comparé les performances des IGRA et de l'IDR avec des résultats parfois contradictoires. Les IGRA ont un taux de positivité plus important que l'IDR [34], et semblent mieux corrélés aux facteurs de risque cliniques d'ITL [35]. En revanche, d'autres études ont montré une faible corrélation entre la positivité du Quantiferon® et le diagnostic d'ITL basé sur l'examen physique, la réalisation d'une radiographie thoracique et d'une IDR, et une discordance entre Quantiferon ® et IDR très élevée (67.5%) [36]. De plus, il existe un grand nombre de résultats indéterminés chez les patients en attente de transplantation, de 10 à 40% selon les séries [37]. Même si la sensibilité et la spécificité des IGRA semblent meilleures que celles de l'IDR chez les patients candidats à la transplantation, leur valeur prédictive sur la probabilité de survenue d'une tuberculose en post-greffe est mal connue. A ce jour, une seule étude prospective longitudinale a été menée chez les patients transplantés d'organes solides [38]. Dans cet

essai incluant 272 transplantés rénaux ayant tous un IDR négatif en pré-greffe (et 71 un test T-spot-*TB*® positif), quatre patients ont développé une tuberculose maladie après la transplantation. Tous les cas avaient un test T-spot-*TB*® positif en pré-greffe ; aucun des patients avec un test négatif ou indéterminé n'a développé de tuberculose (durée médiane de suivi de 1.8 ans).

En pratique, à la lumière de ces données, la plupart des recommandations préconisent de réaliser un test IGRA en première intention chez les patients en attente de transplantation pour le dépistage de l'ITL, surtout en zone de faible endémie. Il ne semble pas y avoir de supériorité entre le Quantiferon® et T-spot-*TB*®. Certains auteurs suggèrent de réaliser une IDR préalablement à l'IGRA (effet "booster"), ce qui n'est pas recommandé par l'ATS (risque de faux positifs). En absence de test IGRA disponible, la réalisation d'une IDR est recommandée chez tous les candidats à la greffe. Le seuil de positivité est fixé à ≥ 5mm chez les patients transplantés et ≥ 10 mm chez les patients dialysés [27]. En cas de négativité d'un premier test, certaines recommandations proposent de répéter l'IDR 7 à 10 jours plus tard (effet "booster") [19,23].

8.3. Traitement de l'ITL chez les patients en attente de transplantation

Les recommandations concernant le traitement de l'ITL chez les patients en attente de transplantation reposent sur des consensus d'experts. La plupart des données sont issues de séries de cas ou d'études observationnelles descriptives. Seuls quelques essais contrôlés ont démontré le bénéfice d'une chimioprophylaxie chez les patients à risque de tuberculose, en particulier chez les transplantés rénaux [39,40]. Ainsi, un essai randomisé mené en Inde chez des patients hémodialysés traités par INH (300mg par jour) ou un placebo pendant 12 mois, a montré une réduction significative de 40% du risque de survenue de tuberculose maladie en cas de prophylaxie par INH (médiane de suivi de 3 ans) [39]. Une métanalyse récente regroupant 10 études (dont 4 essais randomisés contrôlés) et comparant l'efficacité de l'INH en prophylaxie primaire chez des patients à risque, a mis en évidence un bénéfice de la prophylaxie dans 4 des 6 études non randomisés et 2 des 4 essais randomisés (réduction du risque de 31%) [41]. Cependant, toutes ces études ont été menées dans des pays à forte prévalence et à ce jour, aucune étude n'a démontré le bénéfice d'une chimioprophylaxie systématique dans un pays de faible endémie tuberculeuse.

8.3.1. Indications de traitement de l'ITL chez les patients en attente de TOS

Sur la base des études précédemment décrites, les recommandations européennes et américaines s'accordent pour traiter les patients en attente de transplantation (ou déjà transplantés) présentant un ou plusieurs des critères suivants [23,27] :

- Originaire de zone de forte endémie (incidence supérieure à 100 cas pour 100 000 habitants par an)
- Antécédent de tuberculose maladie insuffisamment traitée
- Exposition récente (contage rapproché avec un cas de tuberculose documenté, conversion de l'IDR/IGRA)
- Séquelles radiologiques compatibles sur la RX thoracique et/ou le TDM
- IDR ou IGRA (Quantiféron® ou T-spot-*TB*®) positif (d'emblée ou après effet « booster »).

8.3.2. Modalités de traitement

Le schéma thérapeutique indiqué en première intention est une monothérapie par isoniazide (INH) pendant 9 mois (pouvant être raccourcie à 6 mois dans certains cas) [42]. Il est recommandé d'y associer systématiquement une supplémentation vitaminique (Pyridoxine - Vitamine B6 ; 25-50mg/j) du fait du risque important de neurotoxicité de l'INH chez les immunodéprimés. La tolérance hépatique du traitement est bonne le plus souvent [41], y compris chez les sujets en attente de transplantation hépatique avec une cirrhose compensée [43]. Le traitement doit être prescrit avant la transplantation dans la mesure du possible, du fait d'un risque plus faible d'interactions médicamenteuses. La réalisation de la greffe est possible même si le patient est en cours de traitement d'une ITL. Dans ce cas, celui-ci doit être repris dès que possible en post-greffe afin d'atteindre la durée complète de traitement [23].

D'autres schémas thérapeutiques (notamment la rifampicine en monothérapie pendant 4 mois) ont été proposés, mais ne sont pas recommandés en première intention du fait d'un risque accru d'effets secondaires. La rifabutine, qui a été testée avec succès dans le traitement de l'ITL chez l'immunocompétent en association à l'INH [44], a montré un intérêt potentiel dans une étude pilote ayant inclus 17 candidats à la transplantation [23]. En revanche, l'utilisation des fluoroquinolones n'est pas recommandée dans ce contexte. Un essai randomisé contrôlé évaluant l'intérêt de la lévofloxacine dans le traitement de l'ITL chez des candidats à la transplantation a dû être interrompu du fait d'une incidence élevée de ténosynovites sévères [19].

8.4. Tuberculose chez les patients transplantés rénaux : état des lieux et rationnel de l'étude

Plusieurs études descriptives des cas de tuberculose chez les patients transplantés rénaux ont été menées en Europe [21,45], au Moyen-Orient [46,47], en Asie du Sud-est [48] ou en Amérique du Sud [49]. Cependant, il s'agit pour la plupart de séries rétrospectives, monocentriques, avec de petits effectifs (entre 10 et 70 patients).

Tout comme les autres types de TOS, la fréquence de la tuberculose chez les transplantés rénaux est corrélée à l'incidence de la maladie dans la population générale. Elle varie de 0.31 à 0.9% en Europe et aux USA [50,51] à 13.3% en Inde [52]. Cependant, l'incidence de cette infection chez les transplantés rénaux est plus faible que chez les autres TOS, en particulier les transplantés pulmonaires (0.34% contre 1.32%) [15].

Concernant les facteurs de risque de développer l'infection, plusieurs études observationnelles ont montré que le risque de tuberculose chez les transplantés rénaux est corrélé à l'âge, l'origine géographique [21], une hépatopathie chronique (en particulier l'infection par le virus de l'hépatite C) [53], et l'existence d'un diabète sous-jacent [52] notamment lorsque ce dernier survient en post-transplantation [49]. Les modalités du traitement immunosuppresseur (utilisation de la ciclosporine, corticothérapie à fortes doses) et la présence de coinfections au diagnostic (réplication CMV, infection à *Nocardia spp*…) étaient également associés à la survenue de la tuberculose [52]. Dans une cas-contrôle regroupant 44 cas de tuberculose chez les patients transplantés rénaux, les facteurs de risque de développer l'infection en analyse multivariée étaient la durée de la dialyse pré-transplantation (P=0.03), et la survenue d'un rejet aigu entre la greffe et le diagnostic (OR 2.7, P<0.05) [47].

Au total, plusieurs études descriptives ont donc déjà été publiées sur les cas de tuberculose chez les transplantés rénaux. Cependant, il s'agit pour la plupart d'études anciennes et menées dans des pays de forte endémie tuberculeuse, dont les résultats ne sont pas toujours transposables à celle d'un pays de plus faible endémie comme la France. De plus, malgré une description exhaustive des caractéristiques cliniques et radiologiques, les données concernant le diagnostic microbiologique et le suivi thérapeutique sont plus mal connues. Enfin, les études analytiques sont rares. Les facteurs de risque spécifiques de survenue de la tuberculose chez les patients transplantés rénaux ne sont donc pas clairement définis, la plupart des études regroupant des cohortes de patients hétérogènes.

Matériels et méthodes

1. Objectif et plan de l'étude

Le premier objectif de l'étude était de décrire les caractéristiques des cas de tuberculose chez les patients transplantés rénaux sur le plan épidémiologique et clinico-radiologique, ainsi que les modalités de prise en charge thérapeutique et le pronostic de l'infection dans cette population. Le second objectif de ce travail était d'identifier les facteurs de risque éventuels de survenue d'une tuberculose au sein d'une cohorte homogène de transplantés rénaux, dans un pays de faible endémie tuberculeuse. Pour cela, nous avons mené une étude rétrospective multicentrique, descriptive et analytique de type cas témoins.

2. Population d'étude

2.1. Définitions des cas

Les patients âgés de plus de 18 ans, ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre le 1er Janvier 2005 et le 31 Décembre 2015 dans l'un des trois centres de greffe suivants étaient éligibles : Hôpital APHP-Saint Louis, Hôpital APHP-Henri Mondor, Hôpital APHP-Necker Enfants Malades.

Les cas de tuberculose en post-transplantation ont été identifiés sur la base des données du PMSI, et à l'aide des laboratoires de microbiologie des trois centres de l'étude (recueil des prélèvements positifs pour la recherche de *M.tuberculosis* chez les patients éligibles). Conformément aux recommandations OMS de 2016 [1], nous n'avons retenu que les cas de tuberculose certaine ou probable, définis comme suit :

- Tuberculose certaine (diagnostic microbiologique) : isolement de *M.tuberculosis* en culture sur un prélèvement biologique et/ou histologique
- Tuberculose probable (diagnostic histologique) : mise en évidence d'un granulome épithélioïde et gigantocellulaire avec nécrose caséeuse sur un prélèvement histologique (culture négative), après exclusion de tout autre diagnostic, et ayant répondu à un traitement antituberculeux.

Les patients transplantés rénaux ayant bénéficié d'un traitement antituberculeux sans documentation bactériologique ni anatomopathologique n'ont pas été inclus. Les patients infectés par le VIH ont également été exclus de l'étude.

2.2. Définitions des témoins

Pour l'étude analytique, il a été inclus deux témoins pour chaque cas. Les témoins étaient des patients âgés de plus de 18 ans, ayant bénéficié d'une transplantation rénale sur la même période d'étude, et n'ayant pas développé de tuberculose dans les suites de la greffe. Les critères d'appariements étaient les suivants : centre de transplantation, date de naissance (à +/- 5 ans près), date de transplantation (à +/- 1 an près), et origine géographique. Pour ce dernier critère, les cas et les témoins étaient appariés si possible sur le pays de naissance, ou à défaut selon le taux d'incidence de la tuberculose dans leur pays de naissance respectifs, en catégorisant les pays comme suit : pays d'incidence faible (< 10 cas pour 100.000 habitants par an), modérée (10 à 50 cas/100.000 habitants/an), ou élevée (> 50 cas/100.000 habitants/an).

3. Recueil des données et définitions

L'ensemble des données ont été collectées grâce à une fiche anonymisée complétée à l'aide du dossier patient (dossier médical informatisé et dossier papier). Les données épidémiologiques, celles relatives à la transplantation, et les évènements survenant au cours du suivi ont été recueillies de manière similaire pour les témoins et les cas.

3.1. Données épidémiologiques

Les données démographiques suivantes ont été notées : l'âge (années), le sexe, et le pays de naissance inclus dans l'une des six zones géographiques définies par l'OMS, qui regroupent des pays où l'incidence des cas de tuberculose est similaire (Afrique sub-saharienne [AFR], Afrique du Nord et Moyen-Orient [EMR], Asie du Sud Est & Océanie [WPR], Inde et Pakistan [SEAR], Europe [EUR], Amériques [AMR]).

Parmi les antécédents médicaux, ceux dont l'existence a été démontrée comme étant associée à une augmentation du risque de tuberculose ont été recueillis [3] : hépatite virale chronique, diabète (préexistant à la transplantation ou survenu *de novo* en post-greffe [NODAT]), antécédent de gastrectomie, dénutrition (IMC < 21), tabagisme actif ou sevré depuis moins de 2 ans.

Une exposition antérieure à la tuberculose a été recherchée chez l'ensemble des patients de l'étude. Celle-ci était définie par la présence d'au moins un des critères suivants : antécédent personnel et/ou familial de tuberculose maladie, notion de contage récent avec un cas confirmé de tuberculose maladie, présence de séquelles radiologiques évocatrices sur

la radiographie thoracique et/ou le TDM du bilan pré-greffe, antécédent d'IDR et/ou d'IGRA positif. Les sujets ayant bénéficié d'un traitement d'ITL en pré-greffe, ainsi que les modalités du traitement ont été identifiées.

3.2. Données relatives à la transplantation

Les principales données relatives à la transplantation rénale ont été recueillies, à savoir l'étiologie de l'insuffisance rénale chronique, la durée de la dialyse avant transplantation, le rang et le type de greffe, ainsi que les caractéristiques suivantes du donneur : statut décédé ou vivant apparenté, sérologie CMV, notion d'un dépistage de l'ITL en pré-greffe (et résultat éventuel). Le protocole d'induction au moment de la greffe (nombre de molécules, utilisation d'ATG et/ou d'anti-CD25), ainsi que les traitements immunosuppresseurs d'entretien en post-greffe ont également été notés.

Les complications infectieuses et non-infectieuses survenant dans les suites de la transplantation rénale ont été identifiées, ainsi que leur date de survenue : réactivation CMV (ayant nécessité un traitement par antiviraux), réactivation BK virus dans le sang et/ou les urines (ayant conduit à une modification du traitement immunosuppresseur), infection opportuniste (parmi la liste des infections classant SIDA chez les sujets séropositifs pour le VIH), ou rejet du greffon confirmé histologiquement par ponction biopsie rénale (PBR) (en précisant le type de rejet et le traitement éventuel associé).

3.3. Description des cas de tuberculose

Le délai de survenue de la tuberculose par rapport à la transplantation rénale a été calculé pour les cas. Les témoins ayant été appariés sur la date de transplantation (à +/-1 an près), une date index a été définie et calculée pour chacun d'entre eux en prenant le même délai d'apparition de la tuberculose du cas apparié. Le statut des cas (à la date de diagnostic) et des témoins (à la date index) a été comparé, en particulier leur degré d'immunodépression respectif sur la base des critères suivants : taux de lymphocytes trois à six mois avant (/mm^3), modalités du traitement immunosuppresseur (nombre de molécules, dose cumulée de corticoïdes sur les six derniers mois), surdosage en CNI au diagnostic (défini par un T0 tacrolimus > 10 ng/mL ou un T0 ciclosporine > 300 ng/mL), présence d'une infection concomitante (réactivation CMV et/ou BK virus, autre infection).

Pour l'ensemble des cas de tuberculose au diagnostic, les caractéristiques suivantes ont été décrites :

- Modalités de prise en charge : durée cumulée de l'hospitalisation initiale (jours), hospitalisation ou non en unité de soins intensifs (USI).
- Constantes : poids (kg), IMC (kg/m^2), température (°C). Celles-ci ont également été notées pour les témoins à la date index correspondante, et incluses dans l'étude analytique comparative.
- Signes généraux : présence d'au moins un signe parmi amaigrissement (perte > 5% du poids corporel en 1 mois ou > 10% en six mois), sueurs nocturnes, asthénie.
- Signes respiratoires : présence d'au moins un signe parmi toux, expectorations, hémoptysie, dyspnée, douleur thoracique, anomalie auscultatoire (foyer de crépitants, épanchement pleural clinique)
- Signes extra-respiratoires : présence d'au moins un signe parmi adénopathies périphériques, hépatomégalie et/ou splénomégalie, douleurs abdominales, ascite, douleurs osseuses du rachis et/ou du squelette périphérique, rachis, douleurs articulaires et/ou arthrite clinique, orchi-épididymite, lésions cutanées.

3.4. Données paracliniques et microbiologiques

Parmi les résultats biologiques, les paramètres suivants ont été recueillis au moment du diagnostic pour les cas, et à la date index pour les témoins : créatinine plasmatique (µmol/L), CRP (mg/L), taux de lymphocytes (/mm^3), présence ou non d'un syndrome d'activation macrophagique.

Tous les cas ont bénéficié d'une imagerie au diagnostic de l'infection. Sur la base des compte rendus radiologiques disponibles, la présence des anomalies compatibles avec une atteinte spécifique de la tuberculose a été recherchée : lésions du parenchyme pulmonaire (excavations, condensations, nodules/micronodules), épanchement pleural, adénopathies nécrotiques sus et/ou sous-diaphragmatiques, hépatomégalie/splénomégalie, et tout autre atteinte d'organe évocatrice (tube digestif, appareil uro-génital, système ostéo-articulaire).

Les cas de tuberculose ont bénéficié d'un ou plusieurs prélèvements à visée microbiologique et/ou anatomopathologique. Il s'agissait selon les cas de prélèvements respiratoires (expectoration standard, tubage gastrique, aspiration bronchique) et/ou extra-respiratoires (sang, urines, LCR, ascite, liquide d'abcès, biopsie ganglionnaire). Les types de

prélèvements et les résultats correspondants (examen direct, culture, sensibilité de la souche) ont été notés pour chacun d'entre eux.

En accord avec les définitions de l'OMS [1], les cas de tuberculose ont été regroupés en plusieurs catégories selon :

- Les modalités diagnostiques : ont été distingués les cas de tuberculose confirmés bactériologiquement (au moins un échantillon biologique positif à l'examen direct ou en culture), et ceux diagnostiqués cliniquement (présence d'anomalies radiologiques et/ou d'une histologie évocatrice sans confirmation microbiologique)
- Le site anatomique : ont été distingués les cas de tuberculose pulmonaire (atteinte exclusive du parenchyme pulmonaire et/ou de l'arbre trachéo-bronchique, y compris miliaire tuberculeuse), et/ou extra-pulmonaire (adénopathie intrathoracique et/ou épanchement pleural sans atteinte parenchymateuse, atteinte de tout autre organe extra-thoracique [ganglions lymphatiques, abdomen, voies génito-urinaires, peau, articulations et os, méninges]).

3.5. Prise en charge thérapeutique

La durée du traitement antituberculeux, les molécules utilisées (RIF / RFB, INH, PZA, EMB, fluoroquinolones), et les effets secondaires associés ont été recueillis : interactions médicamenteuses éventuelles avec les immunosuppresseurs, effets secondaires cliniques, et toxicité biologique en particulier hépatite médicamenteuse. L'hépatotoxicité des traitements antituberculeux était définie par une élévation des transaminases à plus de trois fois la limite supérieure de la normale en présence de symptômes et plus de cinq fois en absence de symptômes [54].

3.6. Evolution et suivi

L'ensemble des patients de l'étude (cas et témoins) ont été suivis jusque fin 2016. Le statut vivant ou décédé a été noté pour chacun des sujets à la date du dernier suivi disponible avant le 31/12/2016. Pour les cas, l'issue du traitement antituberculeux a été définie selon les critères OMS [1] :

- Succès thérapeutique : regroupe les cas de guérison certaine (négativation des prélèvements en culture au cours du dernier mois de traitement et au moins une fois auparavant [après le 2ème mois de traitement et idéalement avant le 4ème mois]), et

les patients ayant terminé le traitement sans signe d'échec, mais pour lesquels on ne dispose pas de données microbiologiques indiquant la négativation des prélèvements au cours du suivi (traitement complété).

- Echec thérapeutique : persistance de prélèvements microbiologiques positifs (selon l'examen direct des frottis ou la mise en culture) après cinq mois de traitement ou plus, ou rechute précoce à l'arrêt du traitement
- Décès au cours du traitement

La survenue d'un ou plusieurs des évènements suivants entre le diagnostic de tuberculose pour les cas (et la date index correspondante pour les témoins), et la date de dernier suivi ont été identifiés : rejet du greffon confirmé histologiquement par PBR (date, type de rejet et traitement éventuel), retour en dialyse, deuxième greffe, ou décès.

4. Analyse statistique

Pour l'analyse descriptive des cas et des témoins, les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la médiane [EIQ] et les variables qualitatives à l'aide d'effectifs (pourcentages).

Au cours du suivi, les évènements d'intérêt étaient les suivants : rejet du greffon, remise en dialyse ou décès. Dans cette analyse, les trois évènements étant en compétition, ils ont donc été pris en compte à l'aide d'un modèle cause-spécifique. La probabilité de survie sans évènements à 1 an a été calculée pour les cas et les témoins. La survie globale et la survie sans évènement (décès, retour en dialyse ou rejet) ont été déterminées à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier pour tous les patients de l'étude. L'association entre la mortalité ou la survie sans évènement et la tuberculose a été étudiée à l'aide d'un modèle de Cox univarié en tenant compte de l'effet cluster.

Les facteurs associés à la tuberculose ont été étudiés à l'aide d'une régression logistique exacte conditionnelle, en analyse univariée. Les associations entre les variables et la survenue de la tuberculose ont été décrites à l'aide d'OR et de leur IC 95%. Les variables associées en analyses univariées au seuil 0.1 ont été incluses dans un modèle multivarié. Tous les tests étaient bilatéraux et des degrés de signification < 0.05 ont été considérés comme indiquant le seuil de significativité. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R 2.13.0 (http://www.R-project.org), et effectuées par le service de biostatistiques de l'hôpital Saint Louis (C. Montlahuc).

1. Analyse descriptive des cas

1.1. Population de l'étude

Trente-deux cas de tuberculose ont été diagnostiqués dans les trois centres de l'étude entre Janvier 2005 et Décembre 2015. Quinze patients ont bénéficié d'une transplantation rénale à l'hôpital APHP-Saint Louis. Parmi eux, six ont été suivis conjointement en Néphrologie et en Maladies Infectieuses à l'hôpital APHP-Bichat au décours de la greffe, les neuf autres étant suivis à APHP-Saint Louis. Les autres sujets de l'étude ont été transplantés et suivis à l'hôpital APHP-Necker Enfants Malades (N=12) ou l'hôpital APHP-Henri Mondor (N=5). Au cours de la période d'étude, 1114 transplantations rénales ont été effectuées à Saint Louis, 1880 à Necker, et 980 à Mondor. La proportion des cas de tuberculose entre 2005 et 2015 était donc respectivement de 1.35%, 0.64%, et 0.51% dans chacun des centres, soit une fréquence moyenne de 0.83%.

1.2. Caractéristiques démographiques des cas

L'annexe 1 décrit les caractéristiques démographiques des 32 cas de tuberculose. Soixante-deux pour cent des patients étaient des hommes, et l'âge médian au diagnostic était de 64 ans. Vingt-quatre sujets (75%) étaient originaires d'un pays de forte endémie tuberculeuse (définie par incidence supérieure à 50 cas pour 100 000 habitants par an), essentiellement d'Afrique du Nord et du Moyen Orient (pour la moitié d'entre eux). Près de deux tiers des patients (62.5%) avaient au moins une comorbidité associée à un surrisque de tuberculose. Il s'agissait le plus souvent d'un diabète insulino-réquerant (n=13), survenu *de novo* en post-transplantation pour six d'entre eux (40%), ou d'une hépatite virale chronique B (n=3) ou C (n=4). 19% des patients présentaient un tabagisme actif ou sevré depuis moins de deux ans au diagnostic.

Une exposition antérieure à la tuberculose était retrouvée chez neuf des trente-deux cas (soit 28%) sur la base des critères suivants : antécédent familial de tuberculose (n=1), contage clinique avec un cas confirmé microbiologiquement (n=1), test de dépistage de l'ITL par IDR ou IGRA positif (n=2), ou séquelles radiologiques sur le scanner réalisé lors du bilan pré-greffe (adénopathies médiastinales calcifiées [n=3], épaississements pleuraux

séquellaires [n=1], micronodules calcifiés [n=1]). Seuls deux patients ont bénéficié d'un dépistage de l'ITL en pré-transplantation à l'aide d'un test immunologique par IDR (n=1) ou Qunatiferon® (n=1). Le résultat était positif dans tous les cas et les deux patients ont bénéficié d'un traitement antituberculeux en pré-greffe, respectivement par RIF/INH pendant trois mois (deux avant la transplantation) et INH pendant six mois (au moment de la greffe). Un troisième patient a bénéficié d'un traitement d'ITL en pré-greffe devant la notion d'un contage tuberculeux (schéma non renseigné).

1.3. Caractéristiques de la transplantation

Les données relatives à la transplantation sont résumées dans l'Annexe 2. L'âge médian au moment de la greffe était de 60 ans. Cinq patients (16%) avaient eu un traitement immunosuppresseur avant la transplantation, dans le cadre de la prise en charge de la néphropathie sous-jacente. Ce traitement consistait dans tous les cas en une corticothérapie, seule ou en association à une autre molécule (cyclophosphamide [n=1] ; azathrioprine [n=1]). Tous ont bénéficié d'une épuration extra-rénale en pré-greffe le plus souvent par hémodialyse intermittente (90%), pendant une durée médiane de 3.6 ans.

Il s'agissait d'une première transplantation rénale dans 97% des cas (dont deux bi-greffes), avec un greffon issu d'un donneur décédé pour 28 des 32 sujets (90%). Seuls deux patients présentaient un mismatch CMV à haut risque de réactivation (statut D+/R-). Le protocole d'induction variait selon les centres, et comprenait l'utilisation d'ATG et/ou d'anti-CD25 (BASILIXIMAB®) dans respectivement 71% et 26% des cas. Le traitement immunosuppresseur d'entretien au décours de la transplantation consistait le plus souvent en une trithérapie associant des corticoïdes (84%), un CNI (ciclosporine [n=13] ou tacrolimus [n=16]), et une molécule antiproliférative (mycophénolate mofétil [n=29] ou azathioprine [n=3]). Seuls trois patients (10%) ont bénéficié d'un traitement par inhibiteurs de m-TOR.

1.4. Suivi initial post-transplantation

Au cours du suivi initial, un rejet aigu du greffon a été documenté chez six patients devant une dégradation de la fonction rénale (Annexe 3). Il s'agissait d'un rejet cellulaire dans quatre cas (dont deux rejets « borderline »), et humoral pour les deux autres. Le délai médian de survenue du rejet par rapport à la greffe était de 3 mois. Tous ont bénéficié d'un traitement spécifique par corticoïdes à fortes doses (en association avec des échanges

plasmatiques dans 3 cas), ayant permis une évolution favorable avec une récupération de la fonction rénale.

Sur le plan infectieux, 28% des patients ont eu une réactivation CMV ayant nécessité un traitement antiviral (délai médian de 2.8 mois), et deux une réactivation BK virus dans le sang et/ou les urines ayant conduit à une modification du traitement immunosuppresseur. Une infection opportuniste a été diagnostiquée chez trois patients entre la transplantation et la survenue de la greffe (maladie de Kaposi [n=1], toxoplasmose cérébrale [n=1], œsophagite à HSV [n=1]). L'évolution a été favorable dans les 3 cas sous traitement adapté.

1.5. Caractéristiques cliniques des cas de tuberculose

L'Annexe 3 décrit les caractéristiques cliniques des cas de tuberculose dans la population d'étude. Le délai médian entre l'infection par rapport à la greffe était de 22.3 mois (EIQ : 8.9-66.0). La tuberculose survenait le plus souvent au cours de la première année post-transplantation (n=11), mais 28% des cas étaient diagnostiqués au-delà de la 5ème année (Figure 1). La prise en charge de l'infection a nécessité une hospitalisation pour tous les patients, le plus souvent prolongée (durée médiane de 32 jours). Trois (10%) d'entre eux ont séjourné en USI du fait de la sévérité de la présentation clinique.

Neuf patients (28%) présentaient une réactivation CMV et/ou BK virus au diagnostic (dont deux avec une co-infection). Une ou plusieurs autres infections étaient présentes de manière concomitante chez dix patients. Il s'agissait le plus souvent d'une réactivation virale (HSV [n=1] ; EBV [n=4] ; VHB [n=3] ; VHC [n=1] ; Parvovirus-B19 [n=1]). Une diarrhée à norovirus (n=1) et une candidose œsophagienne (n=1) ont également été diagnostiqués. Le traitement immunosuppresseur au diagnostic consistait en une trithérapie dans 75% des cas. 27 patients (85%) étaient sous corticoïdes (posologie médiane de 7.5mg/j), avec une dose cumulée sur les 6 mois précédents de 900mg en médiane. Huit patients (27%) présentaient un surdosage en CNI (tacrolimus ou ciclosporine) au diagnostic.

Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de certitude de la tuberculose était de 45 jours. Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient la fièvre (69%) et les signes généraux (68%). 57% des patients présentaient des signes fonctionnels respiratoires, en particulier une toux (n=14) et/ou des anomalies auscultatoires (n=6). Aucun cas d'hémoptysie n'a été retrouvé dans notre étude. La moitié des sujets présentaient des signes extra-respiratoires. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées

étaient les adénopathies périphériques (n=4), les signes fonctionnels urinaires (n=3) et les troubles digestifs (douleurs abdominales et/ou vomissements, n=3).

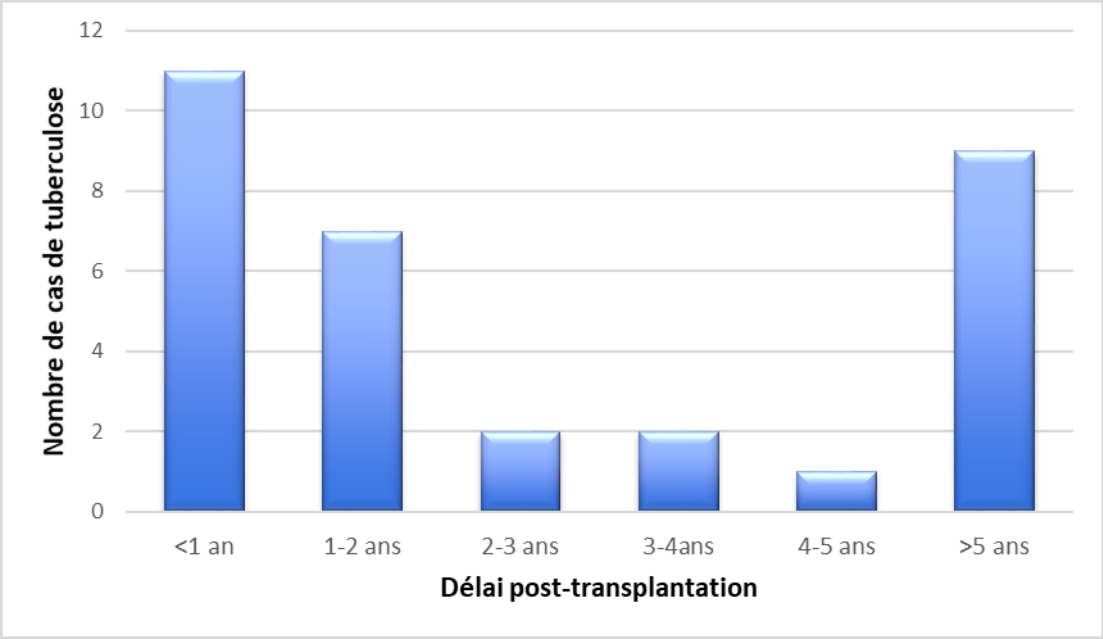


Figure 4. Délai de survenue de la tuberculose en post-transplantation *(n=32)*

1.6. Données paracliniques

Sur le plan biologique, une lymphopénie profonde (médiane : 660/mm^3) et un syndrome inflammatoire (défini par une élévation de la CRP [médiane : 73 mg/L]) étaient constants au diagnostic (Annexe 4). Deux cas de syndrome d'activation macrophagique ont été documentés (par une ponction de moelle osseuse retrouvant des images d'hémophagocytose).

Un scanner a été réalisé chez tous les sujets de l'étude au diagnostic : leur description est résumée dans l'Annexe 4. L'atteinte parenchymateuse pulmonaire était la plus fréquente (68%). Les anomalies observées étaient bilatérales dans 81% des cas, et consistaient le plus souvent en des micronodules diffus de dissémination bronchogène ou hématogène (71%). Seuls deux patients présentaient des lésions excavées. Trois quarts des patients présentaient également des lésions radiologiques extra-pulmonaires, en particulier des adénopathies nécrotiques sus et/ou sous-diaphragmatiques (61%), ou une atteinte d'organe spécifique (57%) variable selon la présentation clinique de l'infection. Outre la plèvre (épanchement radiologique dans 30% des cas), l'atteinte des autres séreuses n'était pas rare (péricardite [n=3], ascite [n=2]). Des anomalies de l'appareil urogénital (foyers de néphrite [n=3]) et ostéoarticulaire étaient également décrites (spondylite, myosite).

Au total, sur la base des données cliniques et radiologiques, 82% des patients avaient une atteinte pulmonaire, et 85% une atteinte extra-pulmonaire. Les formes disséminées (atteinte pulmonaire et extra-pulmonaire) étaient fréquentes et représentaient 66% des cas.

1.7. Modalités diagnostiques des cas de tuberculose

Tous les patients ont bénéficié de prélèvements microbiologiques, guidés par la présentation clinique et radiologique (Annexe 4). Soixante-dix-huit pour cent d'entre eux avaient au moins un prélèvement respiratoire positif en culture (examen direct positif dans près de la moitié des cas). Un ou plusieurs prélèvements extra-respiratoires sont également revenus positifs chez 53% des sujets : urines (n=9), liquide pleural (n=2) ou prélèvements histologiques (biopsie péritonéale [n=1] ou ganglionnaire [n=1]). Les hémocultures étaient positives chez trois patients. Au total, 29 des 32 cas de tuberculose ont eu un diagnostic de confirmation microbiologique, dont la moitié avec plus d'un site de prélèvement positif en culture. Aucun cas de souche multi-résistante n'a été observé dans notre étude.

Un diagnostic de confirmation anatomopathologique a été obtenu chez huit patients. Celui-ci était posé selon les cas grâce à la biopsie d'une adénopathie (n=3), du péritoine (n=3), ou de la PBR (n=2). Pour trois d'entre eux, seule l'histologie a permis de poser le diagnostic de tuberculose, la culture des prélèvements étant négative.

1.8. Prise en charge thérapeutique

Les modalités de prise en charge thérapeutique et l'issue du traitement sont résumées dans l'Annexe 5. La durée médiane de traitement était de 9 mois. Tous les patients ont bénéficié d'un schéma thérapeutique à base d'INH et d'une rifamycine (RIF dans la moitié des cas et RFB dans l'autre moitié). Ces deux molécules étaient utilisées le plus souvent pendant toute la durée du traitement. Les autres antituberculeux prescrits étaient le PZA (97%), l'EMB (88%) et les fluoroquinolones dans un quart des cas (moxifloxacine).

Des effets secondaires associés au traitement antituberculeux étaient observés chez plus de la moitié des patients, à la fois cliniques (troubles digestifs [n=3]), et biologiques (hépatotoxicité [n=7], cytopénies sous rifamycine [n=4]). Un cas de névrite optique rétrobulbaire secondaire au traitement par EMB a été observé. Une modification de posologie des antituberculeux a été nécessaire chez 14 patients, et un arrêt définitif d'une ou plusieurs molécules chez dix d'entre eux (dont six du fait d'une toxicité hépatique sévère). Du fait des interactions médicamenteuses avec les antituberculeux, une adaptation

de posologie des immunosuppresseurs a été nécessaire pour la quasi-totalité des patients. Le traitement par CNI a dû être interrompu chez 8 patients soit 25%, en raison d'une insuffisance rénale aiguë.

1.9. Issue du traitement et suivi

La durée médiane de suivi chez les patients non décédés était de 3.6 ans (EIQ :1.6-5.4).

L'issue du traitement était le succès thérapeutique dans 94% des cas, avec une guérison certaine selon les critères OMS (négativation documentée des prélèvements microbiologiques à deux reprises au cours du suivi) documentée chez seulement trois patients. Un cas d'échec thérapeutique a été observé (rechute précoce à l'arrêt du traitement). La mortalité globale dans notre étude était de 16%. Un seul décès est survenu en cours de traitement pour la tuberculose (forme neuro-méningée sévère avec vascularite cérébrale), soit une mortalité attribuable de 4%. Quatre autres patients sont décédés au cours de la période de suivi, essentiellement de complications infectieuses (choc septique [n=2], pneumocystose pulmonaire [n=1]).

Au cours du suivi, cinq patients ont eu un rejet du greffon, cellulaire (n=3) ou humoral (n=2). Celui-ci survenait au cours de l'année suivant le diagnostic de tuberculose dans 60% des cas (délai médian de 3 mois). Tous ont bénéficié d'un traitement spécifique (corticoïdes +/- échanges plasmatiques et/ou RITUXIMAB), permettant une récupération de la fonction rénale dans seulement deux cas sur cinq. L'évolution était défavorable pour les trois autres sujets avec une remise en dialyse, puis une deuxième greffe pour deux d'entre eux. Deux autres patients ont été remis en dialyse au cours du suivi, du fait d'une dysfonction chronique du greffon, ou d'une récidive de la maladie sur le greffon. Au total, la probabilité de survie sans évènement (décès et/ou rejet et/ou retour en dialyse) chez les patients avec un diagnostic de tuberculose était de 77.8% à 1 an (IC95% : 60.8-99.6) (Figure 5).

2. Facteurs de risque associés à la tuberculose

Soixante-quatre témoins (deux pour chaque cas) ont été identifiés pour l'analyse des facteurs de risque associés à la survenue de la tuberculose. Les données comparatives des cas et des témoins concernant les critères d'appariement (centre de suivi, âge au diagnostic, date de greffe, et origine géographique), sont détaillées dans la Table 1 ci-dessous.

Paramètre	Cas *(n=32)*	Témoins *(n=64)*
Centre de suivi post-transplantation *		
Hôpital APHP-Bichat	6 (19)	10 (16)
Hôpital APHP-Saint Louis	9 (28)	21 (33)
Hôpital APHP-Necker	12 (38)	23 (36)
Hôpital APHP-Mondor	5 (16)	10 (16)
Âge au diagnostic (années) *(médiane, EIQ)*	60 [31-79]	59 [47-65]
Date de greffe *(médiane, EIQ)*	01/10/09 [10/04/03-20/10/11]	12/07/09 [15/09/02-16/10/11]
Région géographique d'origine		
Afrique du Nord et Moyen-Orient *(n, %)*	16 (50)	33 (52)
Afrique sub-saharienne *(n, %)*	4 (12)	10 (16)
Asie du Sud-Est *(n, %)*	2 (6)	0 (0)
Europe de l'Ouest et de l'Est *(n, %)*	8 (25)	20 (31)
Inde et Pakistan *(n, %)*	2 (6)	1 (2)

Table 1. Tableau comparatif des cas et des témoins concernant les critères d'appariement.

** Les patients suivis à l'hôpital Bichat ont été transplantés à l'hôpital Saint-Louis*

2.1. Facteurs de risque démographiques

La fréquence des comorbidités associées à un surrisque de tuberculose ne différait pas entre les deux groupes (Annexe 6). Les cas de tuberculose avaient plus fréquemment une hépatite virale chronique (22% contre 9% chez les témoins), mais la différence observée n'était pas significative (OR 2.55 ; *P*=0.114). Une exposition antérieure à la tuberculose était retrouvée chez seulement 14% des témoins contre un quart des patients ayant développé une tuberculose (OR 2.22 ; *P*=0.179, non significatif). En particulier, les cas avaient plus fréquemment des séquelles radiologiques compatibles avec une tuberculose ancienne (17% versus 8%, *P*=0.249). Une proportion équivalente de patients dans les deux groupes ont bénéficié d'une chimioprophylaxie antituberculeuse en pré-greffe (10%).

2.2. Facteurs de risque liés à la transplantation et à l'immunosuppression

Les caractéristiques principales de la transplantation (type de greffe, statut du donneur, sérologie CMV D/R) étaient comparables entre les deux groupes de l'étude (Annexe 7). Seize pour cent des patients ayant développé une tuberculose avaient reçu un traitement immunosuppresseur avant la transplantation contre seulement 8% des témoins (*P*=0.352, non significatif). Le protocole d'induction comprenait plus souvent de l'ATG chez les cas

(71% contre 58% chez les témoins), mais la différence observée n'était pas significative (OR 2.2, *P*=0.165). Les traitements immunosuppresseurs d'entretien utilisés dans les deux groupes étaient similaires, y compris la dose cumulée de corticoïdes sur les six derniers mois avant le diagnostic (Figure S1).

La survenue d'un rejet ou d'une réactivation CMV entre la greffe et la date de diagnostic (ou la date index pour les témoins) n'étaient pas associées à la survenue d'une tuberculose dans notre étude (OR respectifs à 1.13 [*P*=0.838] et 1.34 [*P*=0.656]) (Table 8). Le taux de lymphocytes 3 à 6 mois avant le diagnostic était plus bas chez les sujets ayant développé une infection (médiane 800/mm^3 contre 1200/mm^3 dans l'autre groupe), mais la différence observée n'était pas significative (*P*=0.067).

Au moment du diagnostic, les facteurs significativement associés à la survenue d'une tuberculose en analyse univariée étaient un surdosage en inhibiteurs de calcineurine (OR 3.97, IC95 [1.09-12.33] ; *P*=0.035), la présence d'une réactivation CMV (OR 14, IC95 [1.72-113.79] ; *P*=0.035) ou d'une autre infection concomitante. (OR 4.5, IC95 [1.39-14.61] ; *P*=0.012) (Table 7). En analyse multivariée, seule la présence d'une infection au diagnostic (autre qu'une réactivation CMV et/ou BK virus) était significativement associée à la survenue d'une tuberculose chez les patients transplantés rénaux (OR 8.7 ; *P*=0.017) (Table 2).

Paramètre	OR *(IC95%)*	P-value
Lymphocytes 3 à 6 mois avant le diagnostic (/mm^3)	0.64 (0.16-2.66)	0.543
Surdosage en CNI au diagnostic	1.64 (0.28-9.41)	0.581
Réactivation CMV et/ou BK virus au diagnostic	3.46 (0.24-50.85)	0.365
Autre infection concomitante au diagnostic *	**8.7 (1.47-51.49)**	**0.017**

Table 2. Facteurs de risque de tuberculose (analyse multivariée).

** La nature des infections concomitantes au diagnostic est décrite dans la Table 7*
Abréviations : CNI : Inhibiteurs de la calcineurine.

2.3. Evolution et suivi comparatif des cas et des témoins

La courbe de survie globale des cas (depuis la date de diagnostic) et des témoins (depuis la date index correspondante) est représentée dans la Figure 5A. La différence des distributions des courbes était statistiquement significative entre les deux groupes.

La survie sans évènements (rejet et/ou retour en dialyse et/ou décès) a également été étudiée. Seuls les témoins ayant été suivis au moins jusqu'à la date index, et n'ayant pas fait

un de ces évènements avant cette date ont été inclus dans l'analyse. Quatorze triplets ont donc été exclus, et l'analyse effectuée sur un sous-groupe de 18 cas et 26 témoins. Les résultats sont décrits dans la Figure 5B. La probabilité de survie sans évènements à 1 an était de 77.8% (IC95% : 60.8-99.6) chez les cas de tuberculose, contre 94.4% (IC95% : 87.2-100) pour les témoins. On observait une différence significative de survie sans évènements entre deux groupes, avec un HR associé au risque de décès, de rejet ou de retour en dialyse de 3.1 (IC95% : 2.4-4.0 ; *P*<0.01) chez les patients ayant fait une tuberculose par rapport à ceux n'en ayant pas fait. Cette différence s'expliquait pas un taux de mortalité plus important. En effet l'incidence cumulée du retour en dialyse et du rejet n'était pas statistiquement différentes entre les cas et les témoins (Annexe 8).

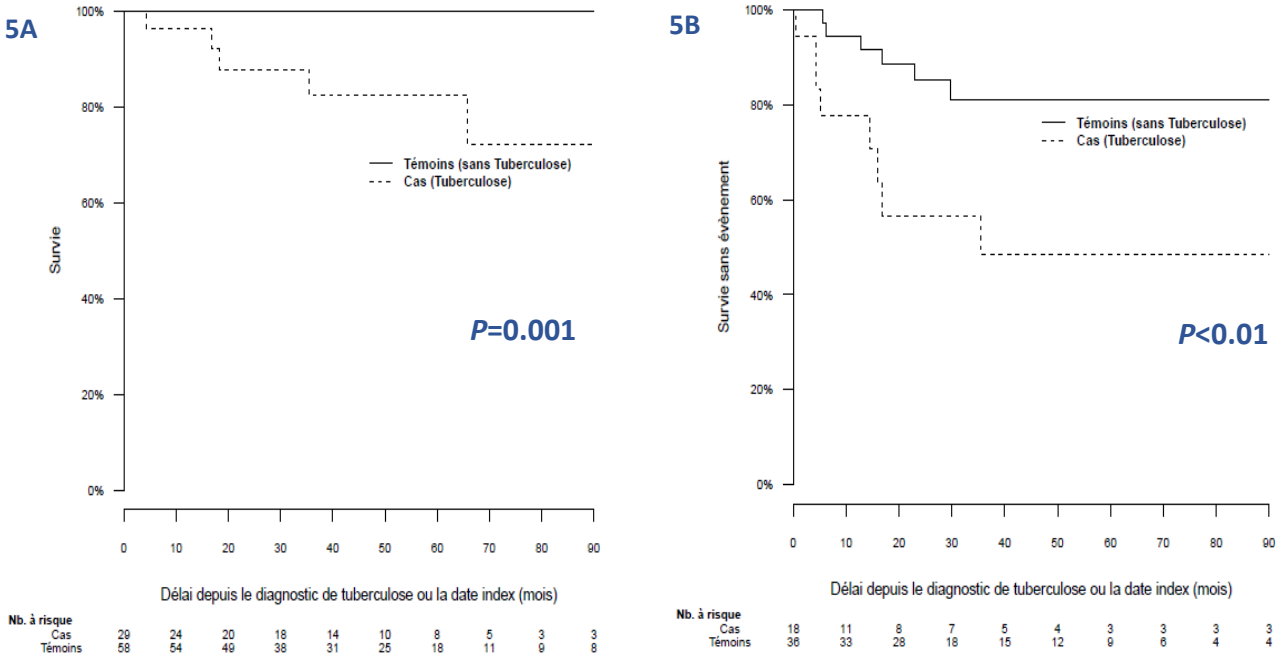


Figure 5. Survie globale (5A) et survie sans évènements (5B).

Les cas de tuberculose sont représentés en pointillés et les témoins en trait plein. La survenue d'un évènement était définie par un décès et/ou un retour en dialyse et/ou un rejet du greffon.

Discussion

Dans cette étude multicentrique rétrospective, nous décrivons de manière exhaustive les caractéristiques de trente-deux patients transplantés rénaux ayant développé une tuberculose dans les suites de la greffe. Il s'agit de la plus récente, et d'une des plus importantes séries de cas dans un pays de faible endémie tuberculeuse ([45,51]). Notre étude permet d'actualiser les données concernant les spécificités de la tuberculose chez les transplantés rénaux.

Une étude analytique de type cas-témoins avait pour objectif d'identifier d'éventuels facteurs de risque associés à la survenue de l'infection dans cette population. Cependant, du fait d'un faible nombre de cas, notre étude n'avait pas la puissance suffisante pour identifier de tels facteurs de risque, contrairement à d'autres essais menés dans des pays de forte endémie, avec des effectifs plus importants [49,52,53].

1. Epidémiologie de la tuberculose chez les transplantés rénaux

Dans notre étude, la fréquence de la tuberculose chez les transplantés rénaux était de 0.83% en moyenne, un taux similaire à celui décrit dans d'autres pays de faible endémie tuberculeuse (0.5 à 5%). En France métropolitaine, une étude rétrospective multicentrique menée entre 1986 et 2006, estimait la prévalence de la tuberculose chez les transplantés rénaux en France à 0.45% [21]. Cependant, la fréquence observée dans notre étude est possiblement sous-estimée car certains patients transplantés dans les hôpitaux de l'étude ont été perdus de vue, ou suivis dans d'autres centres.

Les facteurs de risque d'exposition à la tuberculose ont été systématiquement renseignés pour l'ensemble des patients, contrairement à la plupart des travaux antérieurs. Au total, 75% des sujets étaient originaires d'un pays de forte endémie, et 25% avaient une notion d'exposition antérieure à la tuberculose sur la base des antécédents cliniques, de la présence de séquelles radiologiques et/ou d'un test de dépistage immunologique de l'ITL positif. Notre étude confirme donc le rôle majeur des facteurs d'exposition sur la survenue d'une tuberculose en post-greffe. Ces derniers doivent donc être systématiquement recherchés en pré-transplantation, afin de mettre en place une stratégie de dépistage et/ou un traitement prophylactique si nécessaire.

2. Histoire de la maladie

La médiane de survenue de la tuberculose dans notre étude était de 22.3 mois après la transplantation. Ce délai est plus long que dans les études regroupant tous les types de TOS, mais comparable à celui observé dans les quelques séries homogènes sur les patients transplantés rénaux. En effet, le délai de survenue de la tuberculose chez les patients transplantés rénaux varie de 10 [21] à 64 mois [45] selon les études, contre 3-4 mois en moyenne pour les transplantés pulmonaires, cardiaques ou hépatiques [13]. Un traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien moins lourd que pour d'autres transplantations d'organes solides pourrait expliquer ce retard de survenue de l'infection chez les transplantés rénaux.

L'analyse plus précise du délai de survenue de la tuberculose au sein de notre cohorte (Figure 4) met en évidence deux pics d'incidence de l'infection, qui sont le reflet de deux mécanismes physiopathologiques différents. La majorité des cas survenait au cours de la première année (34%), période au cours de laquelle l'immunodépression est maximale, et résultaient le plus souvent de la réactivation d'une ITL. Cependant, 28% des cas étaient diagnostiqués au-delà de la 5ème année, lorsque le traitement immunosuppresseur est en théorie moins lourd, et peuvent donc correspondre à une contamination *de novo*. La proportion importante de cas tardifs observés comparativement à d'autres études peut s'expliquer par un suivi prolongé des patients dans notre travail. Ces résultats soulignent l'importance de penser au diagnostic même plusieurs années après la transplantation.

Le diagnostic de l'infection était retardé, avec un délai médian de 45 jours entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de confirmation. Ce délai est comparable aux résultats d'autres études chez les patients TOS (15 à 40 jours selon les séries), mais plus important que dans la population générale [17]. L'allongement de ce délai peut s'expliquer par un nombre élevé de formes extra-pulmonaires (80% des cas dans notre étude) [51], et à la présence fréquente d'infections concomitantes, qui peuvent complexifier la présentation clinique [55]. De plus, le diagnostic microbiologique nécessite plus souvent des procédures invasives chez les patients TOS comparativement aux immunocompétents [17].

3. Caractéristiques de l'infection et stratégie diagnostique

Les caractéristiques cliniques et radiologiques de la tuberculose dans notre cohorte de transplantés rénaux ne différaient pas de celles décrites dans les précédentes études chez

les TOS. Les signes généraux en particulier la fièvre étaient au premier plan chez la majorité des patients. L'atteinte pulmonaire était la plus fréquente (80%), même si elle était paucisymptomatique le plus souvent (toux sèche non productive, pas d'hémoptysie). Sur le plan radiologique, les lésions parenchymateuses observées étaient essentiellement des infiltrats et/ou micronodules bilatéraux de topographie apicale, avec des cavernes dans seulement deux cas. Ces données sont concordantes avec celles d'autres séries qui montrent que les lésions excavées sont beaucoup moins fréquentes parmi les patients transplantés (0 à 4% des cas seulement) [13,17]. En effet, dans cette population, le déficit quantitatif et/ou qualitatif des lymphocytes T et des cellules phagocytaires secondaire aux traitements immunosuppresseurs, empêche la détersion du caséum et des bacilles tuberculeux présents au centre des granulomes, et donc la cavitation des lésions infectieuses.

Comme chez la majorité des patients TOS, les formes disséminées étaient très fréquentes dans notre population (66% des cas), avec une atteinte privilégiée de l'appareil uro-génital, du système lymphatique et des séreuses. Les atteintes extra-respiratoires étaient symptomatiques sur le plan clinique chez la moitié des patients, et associées à des lésions radiologiques dans la totalité des cas. La réalisation d'une imagerie corps entier (TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvien) apparait donc indispensable chez ces patients, afin de réaliser un bilan d'extension exhaustif et de rechercher des localisations secondaires infectieuses parfois asymptomatiques.

Contrairement à la plupart des études précédentes où les critères diagnostiques n'étaient pas toujours renseignés (diagnostic présomptif fréquent sur la base de la présentation clinique et de la réponse au traitement sans confirmation microbiologique), nous avons détaillé de manière exhaustive les modalités du diagnostic bactériologique et/ou anatomopathologique. Sur le plan microbiologique, un prélèvement respiratoire ou extra-respiratoire était positif en culture chez 78% et 53% des patients respectivement. De plus, 42% des patients avaient plus d'un site positif en culture. Nous montrons donc que chez les patients transplantés rénaux, du fait du caractère disséminé de l'infection, il est rentable de multiplier les prélèvements à visée microbiologique (en particulier les urines), même si le patient est asymptomatique.

L'analyse histologique, lorsqu'elle était effectuée a également permis de retrouver des lésions compatibles chez 9 patients. En particulier, deux d'entre eux ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale retrouvant du granulome (dont un avait également une recherche

de BK positive dans les urines). L'hypothèse d'une transmission par le donneur, un mécanisme physiopathologique déjà décrit, ne peut donc pas être exclue chez ces patients.

4. Prise en charge thérapeutique

Les patients ont bénéficié d'une quadrithérapie antituberculeuse classique le plus souvent, conformément aux recommandations [27]. La durée médiane de traitement antituberculeux dans notre étude était de 9 mois, avec un taux de succès thérapeutique de 94%. Les recommandations européennes et américaines préconisent cependant un traitement de 6 mois chez les patients transplantés, comme dans la population générale. La justification d'un traitement prolongé chez les patients de l'étude était le plus souvent le caractère disséminé de l'infection. Selon les recommandations, l'allongement de la durée totale de traitement à 9 ou 12 mois n'est indiqué qu'en cas de forme pulmonaire cavitaire, de la persistance d'expectorations positives en culture à deux mois de traitement, ou de d'atteinte neuro-méningée, ce qui ne concernait que trois patients dans notre étude. Cependant, chez des patients ciblés avec une immunodépression lourde, un traitement prolongé pourrait potentiellement être bénéfique afin de prévenir une éventuelle rechute. Dans une étude rétrospective portant sur 26 cas de tuberculose chez des patients greffés rénaux, le seul facteur associé à la survenue d'une rechute était la durée de traitement inférieure à 12 mois (P=0.030) [56].

Les effets secondaires cliniques et biologiques n'étaient pas rares (22% et 41% respectivement), et six patients soit 19% ont nécessité une interruption transitoire ou définitive d'une ou plusieurs molécules pour hépatotoxicité sévère. Ce taux est similaire à celui observé dans la population générale. Ces données confirment celles d'autres études récentes qui ont montré une tolérance hépatique similaire des antituberculeux chez les patients TOS et dans la population générale [17]. Les interactions médicamenteuses étaient fréquentes, tous les patients ayant nécessité une adaptation de posologie des immunosuppresseurs. Le principal antituberculeux pourvoyeur d'interactions est la rifampicine. Son utilisation entraine une diminution significative du taux sérique des immunosuppresseurs (inhibiteurs de m-TOR et CNI), et augmente donc le risque théorique de rejet du greffon. Cependant, malgré des interactions médicamenteuses importantes, l'emploi de la rifampicine n'a pas été démontrée comme associée à un risque accru de rejet, moyennant l'adaptation des doses d'immunosuppresseurs [21,56]. Dans une étude

comparant l'efficacité et le pronostic de la tuberculose chez des patients TOS traités par un schéma thérapeutique à base de rifampicine ou de lévofloxacine (20 patients dans chaque groupe), il n'était observé de différence en termes de succès thérapeutique ou de rejet entre les deux groupes [18]. Dans notre étude, tous les patients ont été traités initialement par rifamycine, et le taux de rejet observé n'était pas plus important que dans les autres essais.

Afin de limiter les risques de toxicité et d'interaction, d'autres schémas thérapeutiques ont été envisagés. La rifabutine a été utilisée avec succès chez les patients VIH, mais il n'existe à ce jour pas d'études ayant évalué le bénéfice de cette molécule chez les transplantés d'organes solides. Cependant, par analogie avec le patient VIH, de nombreuses équipes l'utilisent à la dose de 5mg/kg/j (maximum 300mg/j en une prise). C'est le cas dans notre étude, où la moitié des sujets ont été traités par rifabutine (principalement pour ceux suivis à l'hôpital APHP-Necker). Cependant, nous n'avons pas observé plus d'arrêt de traitement pour toxicité et/ou interactions chez les patients traités par rifampicine par rapport à ceux traités par rifabutine. Les fluoroquinolones sont également des molécules potentiellement très efficaces, dont l'utilisation a permis le développement de schémas thérapeutiques raccourcis chez l'immunocompétent. Même si certaines sociétés savantes recommandent leur utilisation en première intention à la place de la rifampicine [57], aucun essai contrôlé n'a évalué le bénéfice de leur utilisation dans ce contexte. Dans notre étude, les fluoroquinolones n'étaient prescrites que dans 25% des cas, le plus souvent en deuxième intention, en cas de toxicité des autres molécules.

Au total, à la lumière des données et des résultats de notre étude, nous recommandons l'utilisation d'un schéma thérapeutique à base de rifampicine du fait du pouvoir stérilisant maximal de cette molécule par rapport aux autres antituberculeux. La rifabutine ne semble pas réduire la fréquence des interactions, et ne doit donc pas être prescrite en première intention, en absence de données d'efficacité chez le patient transplanté. Cependant, afin de limiter les risques d'interaction et de rejet, l'adaptation des doses d'immunosuppresseurs et un suivi pharmacologique étroit sont indispensables.

5. Pronostic et suivi des patients

La mortalité globale dans notre étude était de 16%, avec une mortalité attribuable de 4%. Ce taux est moins élevé que dans les séries précédentes : en France métropolitaine, une

étude rétrospective multicentrique menée entre 1986 et 2006, retrouvait un taux de mortalité hospitalière de 6.1% [21]. Cette mortalité moindre peut s'expliquer par une amélioration récente des stratégies de dépistage et de prise en charge.

Par ailleurs, les patients ayant développé une tuberculose avaient trois fois plus de risque de survenue de décès, de rejet ou de retour en dialyse par rapport à ceux n'en ayant pas fait. Ceci confirme les données de deux études prospectives chez les transplantés rénaux, qui ont montré une diminution significative de la survie à 5 ans des sujets infectés par rapport à ceux n'ayant pas développé de tuberculose [49,53]. La survenue d'une tuberculose en post-greffe impacte donc significativement le pronostic à long terme. Cependant, l'analyse comparative cas-témoins n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur la survenue d'un rejet ou retour en dialyse à un an entre les patients ayant développé une tuberculose par rapport à ceux n'en ayant pas développé. En revanche, la différence entre les courbes de survie des deux groupes était statistiquement significative. L'impact sur le pronostic de la survenue de la tuberculose résulte donc surtout d'une mortalité accrue chez les patients ayant développé une tuberculose.

6. Facteurs de risque de tuberculose

Les facteurs de risque de développer une tuberculose en post-transplantation chez les patients greffés rénaux ne sont pas clairement définis. Notre étude présentait l'avantage de regrouper une population récente de patients transplantés de rein, dans un pays de faible endémie tuberculeuse, nous permettant d'évaluer les facteurs de risque associés à la survenue de la tuberculose dans ce contexte. L'impact de certains facteurs comme l'âge et l'origine géographique sur la survenue d'une tuberculose après la greffe a déjà été démontré [15,16]. Nous avons donc choisi d'effectuer une étude analytique de type cas-témoins en appariant les patients sur ces deux critères, afin d'étudier l'impact éventuel d'autres facteurs de risque. Les cas et les témoins ont également été appariés sur la date de greffe et le centre d'étude, les protocoles de transplantation et d'immunosuppression évoluant dans le temps et variant selon les centres.

Sur le plan épidémiologique, la fréquence des comorbidités associées à un surrisque de tuberculose ne différait pas entre les deux groupes. En particulier, l'existence d'un diabète sous-jacent (préexistant à la greffe ou survenu *de novo* en post-transplantation) et/ou d'une

hépatite virale chronique n'était pas associée à la survenue de l'infection, contrairement à des études précédentes menées chez les transplantés rénaux [49,52,53].

Les modalités du traitement immunosuppresseur influent sur le risque de tuberculose chez les transplantés rénaux. Dans une étude prospective de cohorte menée en Inde, un traitement par ciclosporine et la survenue d'un rejet aigu traité par corticoïdes à fortes doses étaient associés à un risque accru d'infection [52], alors qu'un traitement d'induction par anti-CD25 était retrouvé comme facteur protecteur dans un autre essai [48]. Dans notre étude, davantage de patients ayant développé une tuberculose avaient reçu un traitement d'induction par ATG (71% contre 58% pour les témoins). Ces données sont donc concordantes avec les celles de la littérature, qui ont montré que l'utilisation d'ATG lors de l'induction était associé à un risque accru de tuberculose en post-greffe, une survenue plus précoce de la maladie, des formes plus sévères, et une mortalité plus élevée [13]. Cependant, l'induction par ATG n'était pas statistiquement associée à la survenue de la tuberculose dans notre étude (*P*=0.165).

Dans notre étude, nous n'avons donc pas retrouvé d'impact du type de traitement immunosuppresseur (à l'induction ou en entretien) sur la survenue de l'infection en post-greffe. Une explication possible est que les cas et les témoins étaient appariés par centre, chacun d'entre eux utilisant des protocoles d'immunosuppression communs pour tous les sujets greffés, annulant ainsi l'effet de ce paramètre.

Aucun des évènements survenant entre la transplantation et la tuberculose n'était statistiquement associé au diagnostic de tuberculose dans notre étude. En particulier, la survenue d'un rejet a été démontrée comme associé à un risque plus élevé de survenue de l'infection dans plusieurs études [47,52]. Nous avons cependant observé un taux identique de rejet aigu entre la greffe et la tuberculose dans les deux groupes, malgré le fait que tout rejet était systématiquement associé à une majoration du traitement immunosuppresseur. Même si la différence observée n'était significative, une lymphopénie trois à 6 mois avant le diagnostic était plus fréquemment notée chez les patients ayant développé une tuberculose (médiane de 800 contre 1200 pour les témoins).

En revanche, au moment du diagnostic, les facteurs de risque significativement associés à la survenue d'une tuberculose en analyse univariée étaient un surdosage en inhibiteurs de calcineurine (OR 3.97), la présence d'une réactivation CMV (OR 14) ou d'une autre infection concomitante au diagnostic (OR 4.5). En analyse multivariée, seule la présence d'une infection au diagnostic (réactivation virale autre que CMV et BKV [EBV, VHB, VHC], infection

bactérienne sévère, diarrhée à norovirus, infection fongique) était significativement associée à la survenue d'une tuberculose chez les patients transplantés rénaux (OR 8.7). Dans une étude monocentrique ancienne menée en Inde regroupant 166 cas de tuberculose chez des patients transplantés rénaux (sur une cohorte de 1251 patients), la présence d'une ou plusieurs co-infections au diagnostic (parmi : réplication CMV, infection à *Nocardia spp*, pneumocystose pulmonaire, mycose invasive) était également associée à la survenue de la tuberculose [52]. Nos résultats confirment ces données, en soulignant l'impact majeur de la réplication CMV. Celle-ci, même asymptomatique joue un rôle crucial dans l'épuisement du système immunitaire, et est associée à un surrisque d'infections opportunistes majeur dans de nombreux contextes (infection par le VIH, greffe de cellules souches hématopoïétiques, et TOS) [58,59]. Notre étude est la première à mettre en évidence l'impact d'un surdosage en immunosuppresseur (en particulier en inhibiteurs de la calcineurine) sur le risque de survenue de l'infection, ce qui souligne l'importance d'un suivi thérapeutique pharmacologique rapproché.

Au total, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de facteur prédictif de survenue de la tuberculose chez les patients transplantés rénaux, possiblement du fait des effectifs réduits et donc d'un manque de puissance. Les seuls facteurs statistiquement associés à l'infection étaient des paramètres au diagnostic de tuberculose. Ces derniers reflètent le degré d'immunodépression plus important des patients développant l'infection. Ils soulignent cependant l'intérêt d'un suivi pharmacologique étroit des patients sous CNI pour éviter le surdosage et d'un monitoring régulier de la PCR CMV (voire une prophylaxie systématique surtout chez les patients à risque). Une lymphopénie profonde (< 800/mm^3) doit également constituer un signe d'alerte sur le risque de survenue de l'infection chez des sujets exposés.

7. Dépistage de l'ITL et prévention de la tuberculose chez les transplantés rénaux

En dépit du développement de nouveaux outils diagnostiques et d'une amélioration des stratégies de dépistage, les mesures de prévention de la tuberculose se heurtent à de nombreuses problématiques à la fois diagnostiques (cibler correctement la population à risque, amélioration des tests biologiques), et thérapeutiques (définir les schémas de traitement optimaux [timing, durée], éviter les potentielles toxicités des traitements).

Sur la base des recommandations des sociétés savantes européennes, 26 des 32 patients (81%) de notre étude ayant développé une tuberculose en post-transplantation avaient une indication à une chimioprophylaxie systématique et/ou à la réalisation d'un test IDR ou IGRA en pré-greffe, sur la base de l'origine géographique et/ou d'un facteur de risque autre d'exposition à la tuberculose. En pratique, la réalisation d'un test de dépistage de l'ITL n'était renseignée que pour deux d'entre eux (6%), une proportion similaire à celle observée chez les témoins (2%). En revanche, tous les patients avec un IDR et/ou un IGRA positif en pré-greffe ont bénéficié d'une chimioprophylaxie comme recommandé, même si les schémas thérapeutiques variaient.

Ces données sont concordantes avec celles d'autres études qui montrent qu'en dépit des guidelines récemment publiées et du bénéfice démontré d'une chimioprophylaxie chez les sujets à risque, les recommandations concernant le dépistage et de traitement de l'ITL chez les patients transplantés ne sont pas appliquées en pratique quotidienne. L'analyse du registre RESITRA en Espagne a montré que 12 à 47% des candidats à la transplantation ont eu un test de dépistage de l'ITL par IDR et/ou IGRA, et seuls la moitié des patients dont le résultat était positif ont bénéficié d'une chimioprophylaxie par isoniazide [15]. Plus récemment, une enquête européenne menée auprès de 55 centres de transplantation a illustré la grande variabilité des pratiques [60]. Le dépistage de l'ITL était effectué systématiquement dans 60% des cas, et de manière ciblée dans 31% des cas (en cas de facteurs de risque sous-jacents). Soixante-dix-huit pour cent des patients avec un test positif ont bénéficié d'une chimioprophylaxie en pré-greffe et 7 à 18% avec un diagnostic d'ITL n'ont pas été traités. Pourtant, lorsque les recommandations sont appliquées, le bénéfice est réel, en particulier dans les régions de forte endémie tuberculeuse. Dans une étude brésilienne rétrospective chez des transplantés rénaux, la survenue d'une tuberculose en post-greffe était significativement moins fréquente chez les patients ayant bénéficié d'un protocole de prévention (évaluation des facteurs de risque et/ou prophylaxie par INH selon le résultat). Parmi les 11 cas de tuberculose diagnostiqués sur la période de suivi, cinq sont survenus chez patients à haut risque non traités, deux chez patients à faible risque non traités (P=0.006), et aucun chez ceux traités par INH (P=0.03) [61].

Au total, une stratégie unique n'est pas applicable à l'ensemble des centres. La Figure 6 ci-dessous propose une attitude pragmatique sur la conduite à tenir en fonction de l'incidence de la tuberculose dans le pays d'origine (d'après [27]).

Taux d'incidence de la tuberculose maladie dans le pays d'origine		Stratégie de dépistage et/ou traitement de l'ITL
Très élevée	> 100 / 100.000 habitants / an	**Chimioprophylaxie systématique** (sans screening)
Elevée	20 – 100 / 100.000 habitants / an	**Dépistage systématique** de l'ITL et traitement selon indications
Faible	< 20 / 100.000 habitants / an	**Dépistage ciblé** en fonction des FR individuels

Figure 6. Stratégie de dépistage et/ou traitement de l'ITL chez les candidats à la transplantation selon l'incidence de la maladie dans le pays d'origine

Dans notre étude, le traitement d'une ITL en pré-transplantation n'était pas associé à une réduction du risque de survenue de la tuberculose après la greffe. Une proportion identique de patients (10%) avaient bénéficié d'une chimioprophylaxie antituberculeuse dans les deux groupes. Cependant, les effectifs étaient réduits et la prévalence de la tuberculose faible. Plusieurs essais randomisés contrôlés menés dans des pays de forte prévalence (Inde, Pakistan) ont démontré une réduction significative du risque de survenue de tuberculose maladie en cas de prophylaxie par INH chez les patients à risque de tuberculose, mais la durée de suivi des patients étaient faibles (médiane de 3 ans) [41].

Une des explications sur l'absence d'efficacité du traitement de l'ITL tel qu'il est préconisé actuellement est lié au fait que les patients originaires de zone de forte endémie sont susceptibles d'être ré-exposés à la tuberculose à distance de la chimioprophylaxie lors de leur retour dans leur pays de naissance. Ainsi, les deux patients de l'étude ayant été traités pour une ITL ont développé la tuberculose respectivement deux et cinq ans après la chimioprophylaxie en pré-greffe. La survenue de l'infection dans ces deux cas correspond le plus probablement à une contamination *de novo.* Nous suggérons donc que la notion de retour dans le pays d'origine doit donc être prise en compte chez les patients greffés pour discuter d'une chimioprophylaxie continue et/ou répétée en cas de séjours fréquents.

Conclusion

Dans cette étude multicentrique rétrospective, nous décrivons de manière exhaustive les caractéristiques de trente-deux patients transplantés rénaux ayant développé une tuberculose après la greffe. Nous montrons que la tuberculose est une complication rare mais sévère dans cette population, et est associée à une surmortalité dans les suites de l'infection. La lymphopénie, le surdosage en immunosuppresseurs, et la réactivation CMV dans le sang sont des marqueurs d'immunodépression plus fréquemment associés à la tuberculose au moment du diagnostic. La prise en charge thérapeutique est complexe, en raison des interactions et des toxicités médicamenteuses, ayant parfois pour conséquence un rejet du greffon ou une dégradation de la fonction rénale pouvant conduire à un retour en dialyse.

Soixante-quinze pour cent des sujets ayant développé la tuberculose étaient originaires d'un pays de forte endémie. Dans notre analyse cas-témoins, nous n'avons identifié aucun autre facteur de risque prédictif de survenue de la tuberculose en post-greffe, les sujets étant appariés sur le pays d'origine.

Notre étude souligne donc l'importance de mettre en place des stratégies de dépistage et/ou de chimioprophylaxie systématique de l'infection tuberculeuse latente chez les patients en attente de transplantation rénale à risque de développer la tuberculose. Dans cette optique, il serait nécessaire de développer de nouveaux biomarqueurs permettant de déterminer quels patients sont les plus à risque de réactivation, et devraient bénéficier en priorité d'un traitement de l'infection tuberculeuse latente avant la greffe.

Paramètre	**n** (%) ou **Médiane** [EIQ]
Sexe masculin	20 (62)
Âge au diagnostic de la tuberculose (années)	63.7 [49.5-69.1]
Originaire d'un pays de forte endémie tuberculeuse	24 (75)
Région géographique d'origine	
Afrique du Nord et Moyen-Orient	16 (50)
Afrique sub-saharienne	4 (12)
Asie du Sud-Est	2 (6)
Europe	8 (25)
Inde et Pakistan	2 (6)
Comorbidités	
Hépatite virale chronique	7 (22)
Diabète au diagnostic de tuberculose *(NA=1)*	13 (41)
Diabète préexistant à la greffe	7 (58)
NODAT	6 (42)
Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 2 ans	6 (19)
Exposition antérieure à la tuberculose	8 (25)
Antécédent familial de tuberculose maladie	1 (3)
Notion de contage clinique	1 (3)
Séquelles radiologiques *(NA=2)*	5 (17)
Antécédent d'IDR ou d'IGRA positif	2 (6)
Traitement ITL du receveur	3 (9)

Annexe 1. Caractéristiques démographiques des 32 cas de tuberculose.

Abréviations : NODAT : New Onset Diabetes Post-Transplantation (diabète survenu de novo post-greffe) ; IDR : Intradermo réaction à la tuberculine ; IGRA : Interferon Gamma release assay ; ITL : Infection tuberculeuse latente ; NA : données manquantes.

Paramètre	**n** (%) ou **Médiane** [EIQ]
Néphropathie sous-jacente	
Néphroangiosclérose	4 (12)
Néphropathie diabétique	6 (19)
Néphropathie glomérulaire	7 (22)
Néphropathie interstitielle	4 (12)
Néphropathie indéterminée	10 (31)
Polykystose rénale	1 (3)
Traitement immunosuppresseur pré-greffe	5 (16)
Durée de la dialyse pré-transplantation (années)	3.6 [1.3-5.6]
Age au moment de la transplantation (années)	60.3 [45.7-67.0]
Type de greffe	
Première greffe rénale	31 (97)
Donneur décédé *(NA=1)*	28 (90)
Statut sérologique CMV D/R *(NA=5)*	
D- / R-	2 (7)
D- / R+	4 (15)
D+ / R-	2 (7)
D+ / R+	19 (70)
Traitement d'induction au moment de la greffe *(NA=1)*	
Utilisation d'ATG	22 (71)
Utilisation d'anti-CD25	8 (26)
Traitement immunosuppresseur d'entretien en post-greffe *(NA=1)*	
Corticoïdes	26 (84)
Azathrioprine	3 (10)
Mycophénolate mofétil	29 (94)
Ciclosporine	13 (42)
Tacrolimus	16 (52)
Inhibiteurs de m-TOR	3 (10)

Annexe 2. Caractéristiques de la greffe chez les 32 patients atteints de tuberculose.

Abrévations : D : donneur ; R : receveur ; ATG : Antithymoglobubline ; NA : données manquantes ; EIQ : écart inter-quartile.

Paramètre	**n** (%) ou **Médiane** [EIQ]
Evènements diagnostiqués entre la transplantation et la tuberculose	
Rejet aigu	6 (19)
Réactivation CMV *(NA=3)*	8 (28)
Réactivation BK virus *(NA=3)*	2 (9)
Infection opportuniste *(NA=3)*	3 (10)
Taux de lymphocytes 3 à 6 mois avant diagnostic (/mm^3) *(NA = 8)*	825 [527-1128]
Délai de survenue de la tuberculose par rapport à la greffe (mois)	22.3 [8.9-66.0]
Délai entre les 1ers symptômes et le diagnostic (jours)	45.5 [26-73]
Hospitalisation(s) liée(s) la tuberculose	
Durée (jours) *(NA=1)*	32 [21-47]
Hospitalisation en USI *(NA=1)*	3 (10)
Traitements immunosuppresseurs au diagnostic	
Nombre de molécules	
Deux	8 (25)
Trois	24 (75)
Posologie de corticoïdes (mg/j) *(NA=1)*	7.5 [5-10]
Dose cumulée de corticoïdes sur les 6 derniers mois (mg) *(NA=1)*	900 [900-1800]
Surdosage en CNI au diagnostic *(NA=2)*	8 (27)
Co-infection au diagnostic	
Réactivation CMV	8 (25)
Réactivation BK virus	3 (9)
Autre infection concomitante	10 (31)
Manifestations cliniques au diagnostic	
Fièvre	22 (69)
Amaigrissement *(NA=5)*	16 (59)
Signes généraux *(NA=4)*	19 (68)
Signes respiratoires *(NA=4)*	16 (57)
Signes extra-respiratoires *(NA=4)*	14 (50)

Annexe 3. Caractéristiques des patients au moment la tuberculose (n=32).

Abréviations : USI : Unité de soins intensifs ; CNI : inhibiteurs de la calcineurine ; NA : données manquantes ; EIQ : écart inter-quartile.

Paramètre	**n** (%) ou **Médiane** [EIQ]
Données biologiques au diagnostic	
CRP (mg/L) *(NA = 4)*	73.5 [34-120]
Taux de lymphocytes (/mm^3) *(NA = 3)*	660 [420-1080]
Créatinine sérique (µmol/L) *(NA = 4)*	152 [126-227]
Données radiologiques *(NA = 1)*	
Atteinte radiologique pulmonaire	21 (68)
Lésions bilatérales	17 (81)
Excavations	2 (10)
Micronodules pulmonaires diffus	12 (71)
Atteinte radiologique extra-pulmonaire	23 (74)
Epanchement pleural	7 (30)
Adénopathies sus et/ou sous-diaphragmatiques	14 (61)
Atteinte d'organe spécifique	13 (57)
Prélèvements microbiologiques	
Patients avec prélèvements respiratoires positifs (culture)	25 (78)
Dont examen direct positif	11 (44)
Patients avec prélèvements extra-respiratoires positifs (culture)	17 (53)
Dont examen direct positif	6 (35)
Nombre de sites positifs en culture par patient	
1	15 (47)
2	12 (38)
3	2 (6)
Profil de sensibilité *(NA = 4)*	
Sensible	28 (97)
Résistante	1 (3)
Diagnostic de confirmation (selon critères OMS) *	
Microbiologique	29 (91)
Histologique	3 (9)
Classification OMS de la tuberculose (selon critères OMS) **	
Pulmonaire	5 (16)
Extra-pulmonaire	6 (19)
Pulmonaire et extra-pulmonaire	21 (66)

Annexe 4. Données paracliniques des patients atteints de tuberculose (n=32).

** Diagnostic microbiologique : au moins un échantillon biologique positif à l'examen direct et/ou en culture ; Diagnostic histologique : présence d'anomalies radiologiques et d'une histologie évocatrice sans confirmation microbiologique. ** Tuberculose pulmonaire : atteinte exclusive du parenchyme pulmonaire et/ou de l'arbre trachéo-bronchique (y compris miliaire tuberculeuse) ; Tuberculose extra-pulmonaire (adénopathie intrathoracique et/ou épanchement pleural sans atteinte parenchymateuse, atteinte de tout autre organe extra-thoracique*

Paramètre	**n** (%) ou **Médiane** [EIQ]
Traitements antituberculeux†	
Rifamycine	31 (97)
Rifampicine	16 (52)
Rifabutine	15 (48)
Isoniazide	32 (100)
Pyrazinamide	31 (97)
Ethambutol	28 (88)
Fluoroquinolones	8 (25)
Durée totale du traitement (mois) *(NA=1)*	9.0 [6.3-11.6]
Effets secondaires des antituberculeux	18 (56)
Hépatotoxicité	7 (22)
Autre toxicité des antituberculeux	13 (41)
Modification des traitements antituberculeux pour toxicité	
Changement de posologie des antituberculeux	14 (44)
Arrêt des antituberculeux pour toxicité	10 (31)
Modification des traitements immunosuppresseurs	
Modification de posologie pour interactions médicamenteuses	30 (94)
Arrêt des immunosuppresseurs pour toxicité	8 (25)
Issue du traitement (selon critères OMS)*	
Succès	30 (94)
Guérison	3 (10)
Traitement complété	27 (90)
Echec thérapeutique	1 (3)
Décès	1 (3)
Délai médian de suivi chez les patients non décédés (années)	3.6 [1.6-5.4]
Evènements au cours du suivi après le diagnostic de tuberculose**	
Rejet	5 (16)
Rejet dans l'année suivant le diagnostic de tuberculose	3 (60)
Retour en dialyse	5 (16)
Deuxième greffe	2 (6)
Décès au cours du suivi	5 (16)

Annexe 5. Prise en charge thérapeutique et suivi de la tuberculose (n=32).

*† Traitement anti-tuberculeux classique : quadrithérapie pendant 2 mois (rifamycine [rifampicine ou rifabutine] isoniazide, pyrazinamide et éthambutol), suivie d'une bithérapie (rifamycine et isoniazide) pendant 4 à 10 mois selon le type d'atteinte. * Guérison : négativation des prélèvements en culture documentée à 2 reprises au cours du traitement ; Traitement complété : traitement achevé sans signes d'échec, mais sans données microbiologiques disponibles indiquant la négativation des prélèvements au cours du suivi ; Echec thérapeutique : persistance de prélèvements microbiologiques positifs après cinq mois de traitement ou plus, ou rechute précoce à l'arrêt du traitement.*

Paramètre	Cas *(n=32)*	Témoins *(n=64)*	OR *(IC95%)*	P-value
Hépatite virale chronique	7 (22)	6 (9)	2.55 (0.8-8.14)	0.114
Exposition antérieure à la tuberculose	8 (25)	9 (14)	2.22 (0.69-7.1)	0.179
ATCD familial de tuberculose	1 (3)	1 (2)	2 (0.13-31.98)	0.624
Séquelles radiologiques	5 (17)	5 (8)	2.19 (0.58-8.36)	0.249
ATCD d'IDR / IGRA positif	2 (6)	1 (2)	4 (0.36-44.11)	0.258
Traitement ITL receveur	3 (9)	5 (8)	1.2 (0.29-5.02)	0.803
Traitement IS pré-greffe	5 (16)	6(9)	1.91 (0.49-7.42)	0.352
Durée de la dialyse pré-greffe (années)	3.6 [1.3-5.6]	2.7 [1.6-4.8]	1.04 (0.9-1.2)	0.641
Traitement d'induction				
Utilisation d'ATG	22 (71)	36 (58)	2.2 (0.72-6.69)	0.165
Utilisation d'anti-CD25	8 (26)	23 (37)	0.45 (0.14-1.44)	0.179
Suivi initial post-transplantation				
Survenue d'un rejet aigu	5 (17)	9 (16)	1.13 (0.35-3.7)	0.838
Réactivation CMV	8 (31)	14 (27)	1.34 (0.37-4.93)	0.656
Lymphocytes 3 - 6 mois avant (/mm^3)	800 (500-1300)	1200 (800-1600)	0.872 (0.753-1.01)	0.067
Données comparatives au diagnostic				
Dose cumulée de corticoïdes sur les 6 derniers mois (mg)	900 (900-1462)	1160 (900 to 1800)	1	0.543
Surdosage en CNI au diagnostic	**8 (31)**	**5 (10)**	**3.67 (1.09-12.33)**	**0.035**
Réactivation CMV	**7 (24)**	**1 (2)**	**14 (1.72-113.79)**	**0.014**
Réactivation BK virus	3 (10)	3 (5)	3.39 (0.32-35.78)	0.311
Autre infection concomitante *	**9 (31)**	**4 (7)**	**4.5 (1.39-14.61)**	**0.012**

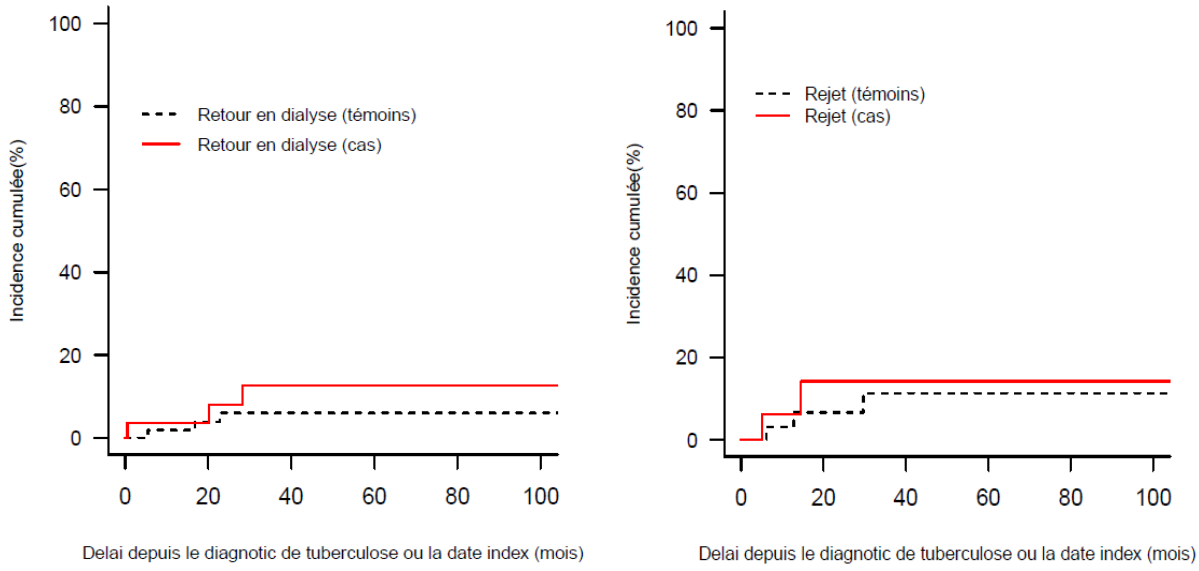
Annexe 6. Facteurs de risque de tuberculose (analyse univariée).

** Infections concomitantes chez les cas : réactivation virale HSV (n=1), EBV (n=4), VHB (n=3), VHC (n=1), Parvovirus-B19 (n=1) ; diarrhée à norovirus (n=1) ; candidose œsophagienne (n=1). * Infections concomitantes chez les témoins : pneumopathie sévère à méningocoque (n=1), candidose oesophagienne (1), réactivation VHB (1), réactivation EBV (1).*

Abréviations : ATCD : antécédent ; IDR : Intradermo réaction ; IGRA : Interferon gamma release assay ; ITL : Infection tuberculeuse latente ; IS : Immunosuppresseur ; ATG : Antithymoglobuline ; CNI : Inhibiteurs de la calcineurine.

Paramètre	Cas *(N=32)*	Témoins *(N=64)*	OR *(IC95%)*	P-value
Caractéristiques de la transplantation				
Première greffe rénale	31 (97)	63 (98)	2 (0.13-31.98)	0.624
Donneur décédé	28 (90)	56 (90)	1 (0.25-4)	1
Statut sérologique CMV D/R				
D- / R-	2 (7)	1 (2)	1	
D- / R+	4 (15)	13 (24)	0.13 (0.26-7.86)	0.143
D+ / R-	2 (7)	5 (9)	0.21 (0.01-3.42)	0.273
D+ / R+	19 (70)	35 (65)	0.26 (0.02-2.89)	0.272
Traitement d'induction				
Nombre de traitements d'induction				
3	5 (16.1)	13 (21.0)	1	
≥ 4	26 (83.9)	49 (79.0)	1.44 (0.43-4.86)	0.558
Traitement immunosuppresseur d'entretien en post-greffe *(NA=1)*				
Corticoïdes	26 (84)	45 (73)	1.88 (0.64-5.52)	0.249
Azathrioprine	3 (10)	2 (3)	3 (0.5-17.95)	0.229
Mycophénolate mofétil	29 (94)	61 (98)	0.25 (0.02-2.76)	0.258
Ciclosporine	13 (42)	28 (45)	0.83 (0.29-2.36)	0.724
Tacrolimus	16 (52)	33 (53)	0.9 (0.31-2.67)	0.855
Inhibiteurs de m-TOR	3 (10)	5 (8)	1.2 (0.29-5.02)	0.803

Annexe 7. Facteurs de risque de tuberculose (analyse univariée)



Annexe 8. Incidence cumulée de survenue d'un rejet / retour en dialyse

Bibliographie

[1] Global TB Report. OMS. 2016

[2] Guthmann JP, Levy Bruhl D, Ait Belghiti F. Epidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. Numéro Thématique Journée Mond Lutte Contre La Tuberc 24 Mars 2017 2017:116–26.

[3] Connell DW, Berry M, Cooke G, Kon OM. Update on tuberculosis: TB in the early 21st century. Eur Respir Rev 2011;20:71–84.

[4] Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: A European consensus. Eur Respir J 2010;36:925–49.

[5] Valin N, Chouaïd C. La tuberculose en France en 2010: Épidémiologie, clinique et microbiologie. Rev Mal Respir 2012;29:267–76.

[6] Young DB, Stark J, Kirschner DE. Systems biology of persistent infection: tuberculosis as a case study. Nat Rev Microbiol 2008;6:520–8.

[7] Cardona P-J. New insights on the nature of latent tuberculosis infection and its treatment. Inflamm Allergy - Drug Targets 2007;6:27–39.

[8] Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-kambafwile J, et al. Europe PMC Funders Group Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis : a systematic review and meta-analysis 2013;12:45–55.

[9] Jereb JA, Burwen DR, Dooley SW, Haas WH, Crawford JT, Geiter LJ, et al. Nosocomial outbreak of tuberculosis in a renal transplant unit: Application of a new technique for restriction fragment length polymorphism analysis of Mycobacterium tuberculosis isolates. J Infect Dis 1993;168:1219–24.

[10] Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. Am J Transplant 2011;11:1123–30.

[11] Mortensen E, Hellinger W, Keller C, Cowan LS, Shaw T, Hwang S, et al. Three cases of donor-derived pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients and review of 12 previously reported cases: Opportunities for early diagnosis and prevention. Transpl

Infect Dis 2014;16:67–75.

[12] Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Satomura K, Egawa H, Okajima H, et al. A hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. Transplantation 1997;63:905–7.

[13] Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Dis 1998;27:1266–77.

[14] Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2013;57:1473–82.

[15] Torre-Cisneros J, Doblas A, María Aguado J, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort. Clin Infect Dis 2009;48:1657–65.

[16] Lopez De Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. Transpl Infect Dis 2010;12:106–12.

[17] Benito N, García-Vázquez E, Horcajada JP, González J, Oppenheimer F, Cofán F, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: a retrospective matched cohort study. Clin Microbiol Infect 2015;21:651–8.

[18] Ha YE, Joo EJ, Park SY, Wi YM, Kang CI, Chung DR, et al. Tacrolimus as a risk factor for tuberculosis and outcome of treatment with rifampicin in solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis 2012;14:626–34.

[19] Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblas A, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Clin Infect Dis 2009;48:1276–84.

[20] Sun H-Y, Munoz P, Torre-Cisneros J, Aguado JM, Lattes R, Montejo M, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: disease characteristics and outcomes in the current era. Prog Transpl 2014;24:37–43.

[21] Canet E, Dantal J, Blancho G, Hourmant M, Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: Clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3773–8.

[22] Pereira M, Gazzoni FF, Marchiori E, Irion K, Moreira J, Giacomelli IL, et al. High-resolution CT findings of pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. Br J Radiol 2016;89:20150686.

[23] Subramanian AK, Morris MI. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013;13:68–76.

[24] Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. N Engl J Med 2011;365:1471–81.

[25] Sun H-Y. Treating tuberculosis in solid organ transplant recipients. Curr Opin Infect Dis 2014;27:501–5.

[26] Naqvi A, Rizvi A. Developing world perspective of posttransplant tuberculosis: Morbidity, mortality, and cost implications. Transplant Proc 2001;33:1787–8.

[27] Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2012;40:990–1013.

[28] Grassi C, Peona V. Use of rifabutin in the treatment of pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis 1996;22 Suppl 1:S50–4.

[29] Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Schluger N, et al. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: A donor-derived infections consensus conference report. Am J Transplant 2012;12:2288–300.

[30] American Thoracic Society/Centers for Disease Control/Infectious Diseases Society of America. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1–77.

[31] Lyu J, Lee SG, Hwang S, Lee SO, Cho OH, Chae EJ, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. Liver Transplant 2011;17:963–8.

[32] Sester M, Van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients: A TBNET study. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:1168–76.

[33] Ravi Shankar MS, Aravindan AN, Sohal PM, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. The

prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: Tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2720–4.

[34] Soysal A, Toprak D, Koc M, Arikan H, Akoglu E, Bakir M. Diagnosing latent tuberculosis infection in haemodialysis patients: T-cell based assay (T-SPOT.TB) or tuberculin skin test? Nephrol Dial Transplant 2012;27:1645–50.

[35] Kim SY, Jung GS, Kim SK, Chang J, Kim MS, Kim YS, et al. Comparison of the tuberculin skin test and interferon-γ release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. Infection 2013;41:103–10.

[36] Edathodu J, Varghese B, Alrajhi AA, Shoukri M, Nazmi A, Elgamal H, et al. Diagnostic potential of interferon-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. Transpl Infect Dis 2017;19:1–5.

[37] Theodoropoulos N, Lanternier F, Rassiwala J, Mcnatt G, Preczewski L, Demayo E, et al. Use of the QuantiFERON-TB Gold interferon-gamma release assay for screening transplant candidates: A single-center retrospective study. Transpl Infect Dis 2012;14:1–8.

[38] Kim S-H, Lee S-O, Park JB, Park I, Park SJ, Yun S-C, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. Am J Transplant 2011;11:1927–35.

[39] Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, Bhowmik D, Tiwari SC, Dash SC, et al. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. Transpl Infect Dis 2005;7:99–108.

[40] Naqvi R, Akhtar S, Noor H, Saeed T, Bhatti S, Sheikh R, et al. Efficacy of Isoniazid Prophylaxis in Renal Allograft Recipients. Transplant Proc 2006;38:2057–8.

[41] Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. Transplantation 2010;90:695–704.

[42] British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee P by members of the GG on behalf of the BTSS of CC and JT, Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniewski F, et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. Thorax 2010;65:557–70.

[43] Jahng AW, Tran T, Bui L, Joyner JL. Safety of treatment of latent tuberculosis infection in compensated cirrhotic patients during transplant candidacy period. Transplantation 2007;83:1557–62.

[44] Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2011;365:2155–66.

[45] Vandermarllere A, Van Audenhove A, Peetermans WE, Vanrenterghem Y, Maes B. Mycobacterial infection after renal transplantation in a Western population. Transpl Infect Dis 2003;5:9–15.

[46] Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, Kutlay S, Dede F, Canbakan B, et al. Mycobacterium tuberculosis Infection in Renal Transplant Recipients. Transplant Proc 2006;38:1344–5

[47] Basiri A, Hosseini Moghaddam SM, Simforoosh N, Einollahi B, Hosseini M, Firouzan A, et al. Risk factors and laboratory diagnostics for post renal transplant tuberculosis: A case-controlled, country-wide study on definitive cases. Tanaffos 2006;5:19–24.

[48] Chen C-H, Lian J-D, Cheng C-H, Wu M-J, Lee W-C, Shu K-H. Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. Transpl Infect Dis 2006;8:148–56.

[49] Meinerz G, da Silva CK, Goldani JC, Garcia VD, Keitel E. Epidemiology of tuberculosis after kidney transplantation in a developing country. Transpl Infect Dis 2016;18:176–82.

[50] Klote MM, Agodoa LY, Abbott K. Mycobacterium tuberculosis infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998-2000. Am J Transplant 2004;4:1523–8.

[51] Bodro M, Sabé N, Santín M, Cruzado JM, Lladó L, González-Costello J, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. Transplant Proc 2012;44:2686–9.

[52] John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. Kidney Int 2001;60:1148–53.

[53] Ou S-M, Liu C-J, Teng C-J, Lin Y-T, Chang Y-S, Chiang S-C, et al. Impact of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis infection in kidney transplantation: a nationwide population-based study in Taiwan. Transpl Infect Dis 2012;14:502–9.

[54] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:935–52.

[55] Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Transplantation 1997;63:1278–86.

[56] Park YS, Choi JY, Cho CH, Chang KH, Song YG, Kim YS, Kim JM. Clinical outcomes of tuberculosis in renal transplant recipients. Yonsei Med 2004;45(5):865-72

[57] Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis 2005;40:581–7.

[58] Deayton JR, Prof Sabin C a, Johnson M a, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Lancet 2004;363:2116–21.

[59] Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med 2014;370:1781–9.

[60] Boillat-Blanco N, Aguado JM, Aubert J-D, Sester M, Grossi P, Kamar N, et al. European survey on the management of tuberculosis in solid-organ transplant recipients and candidates. Transpl Int 2013;26:e69–70.

[61] De Lemos AS, Vieira MAMS, Halpern M, Quaresma RG, Borchardt AC, Santos MAAR, et al. Results of implementation of preventive recommendations for tuberculosis after renal transplantation in an endemic area. Am J Transplant 2013;13:3230–5.

Titre : **Caractéristiques et facteurs de risque de la tuberculose chez les patients transplantés rénaux - Une étude cas-témoins.**

Résumé : L'objectif de l'étude était de décrire les caractéristiques et le pronostic des cas de tuberculose chez les patients transplantés rénaux, et d'identifier les facteurs de risque prédictifs de survenue de cette infection au sein de cette population.
Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique. Tous les patients ayant transplantés rénaux entre 2005 et 2015 ayant développé une tuberculose en post-greffe ont été inclus. Pour chaque cas, deux témoins n'ayant pas développé l'infection ont été identifiés et appariés sur l'âge, le centre, la date de greffe et le pays d'origine. Une étude descriptive et analytique a été réalisée.
32 sujets ont développé une tuberculose dans les suites de la greffe (0.83%). 75% étaient originaires d'une zone de forte endémie tuberculeuse. Le délai médian de survenue de l'infection après la greffe était de 22 mois. L'atteinte pulmonaire était la plus fréquente (82%) ; 66% des cas étaient des formes disséminées. La durée médiane de traitement était de 9 mois. Tous les cas ont nécessité une adaptation des doses d'immunosuppresseurs du fait d'interactions médicamenteuses. L'issue du traitement était la guérison dans 94% des cas. Cinq décès ont été observés au cours du suivi, dont un attribuable à la tuberculose. La probabilité de survie à 1 an était significativement plus faible chez les cas de tuberculose (*P*=0.001).
La tuberculose est une complication rare mais sévère chez les patients transplantés rénaux. Aucun facteur de risque prédictif de survenue de la tuberculose n'a été identifié dans l'analyse cas-témoins. Un dépistage systématique de l'ITL et une chimioprophylaxie ciblée sont indispensables chez les patients à risque, particulièrement ceux originaires de zone de forte endémie.

Mots clés : Tuberculose – Transplantation – Rein – Facteurs de risque – Cas-témoins

Titre en anglais : Characteristics and risk factors of tuberculosis in renal transplant recipients - A multicentric French case-control study.

Abstract: The aim of our study was to describe the characteristics and prognosis of tuberculosis in renal transplant recipients, and to identify potential risk factors of developing the infection in this population.
We conducted a multicentric retrospective study. All the renal transplant recipients between 2005 and 2015 who were diagnosed with tuberculosis after the transplantation were included. For each case, two controls who did not develop the infection were identified and matched on age, center, date of graft and country of origin. A descriptive and case-control analytic study was made.
32 subjects were diagnosed with tuberculosis after the transplantation during the study period (0.83%). 75% of them were born in high endemic country of tuberculosis. The median delay between the transplantation and diagnosis was 22 months. Pulmonary form was the most frequent (82%); 66% of the cases had a disseminated infection. Median duration of treatment was 9 months. A modification of the immunosuppressive regimen was necessary in all cases due to drug interactions. Clinical cure rate was 94%. Five deaths occurred during follow-up, one of them directly due to the infection. Probability of survival at one year was significantly reduced in transplant recipients who developed the infection (*P*=0.001).
Tuberculosis is rare but severe complication in renal transplant recipients. We did not identify any risk factor of developing the infection. Systematic screening and chemoprophylaxis are necessary in patients at risk of tuberculosis, especially those originating from high endemic countries.

Keywords: Tuberculosis – Renal – Transplantation – Risk factors – Case-control

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06