

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N°114

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Néphrologie

Par

Emmanuel CANET

Né le 25 janvier 1977 à Boulogne-Billancourt

Présentée et soutenue publiquement le 6 mai 2008

INCIDENCE ET PRONOSTIC DE L'INFECTION A MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DANS UNE COHORTE MULTICENTRIQUE DE PATIENTS TRANSPLANTES RENAUX EN FRANCE DE 1986 A 2006

Président : Monsieur le Professeur Jacques DANTAL

Directeur de thèse : Madame le Docteur Stéphanie COUPEL

ABREVIATIONS

- BAAR : Bacilles acido-alcool-résistants
- BCG : Bacille de Calmette et Guérin
- BK : Bacille de Koch
- BK virus : polyomavirus appartenant à la famille des *papova viridae*
- CMV : Cytomégalovirus
- DIVAT : Données informatisées et validées en transplantation
- HHV8 : human herpes virus 8
- HLA : Human Leukocyte Antigen
- IDR : Intradermoréaction à la tuberculine
- Max. : Maximum
- Min. : Minimum
- OKT3 : anticorps monoclonal anti-CD3
- PCR : réaction de polymérisation en chaîne
- SAL : Sérum anti lymphocytaire
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
MATERIEL ET METHODES	11
I) CRITERES D'INCLUSION	12
1) LES CENTRES	12
2) LES PATIENTS	13
3) CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA TUBERCULOSE	14
II) CRITERES D'EXCLUSION	17
III) METHODOLOGIE	18
1) RECUEIL DES DONNEES	18
2) DESCRIPTION DES PARAMETRES ETUDIES	18
3) ANALYSE STATISTIQUE	23
RESULTATS	24
I) DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE	25
1) PAYS DE NAISSANCE	25
2) CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET ANTECEDENTS	25
3) DONNEES RELATIVES A L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	26
II) CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DE LA GREFFE	27
1) IMMUNISATION ANTI-HLA	27
2) INCOMPATIBILITES HLA	27
3) TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR	27
4) PROPHYLAXIE ANTI-INFECTIEUSE EN POST-GREFFE	28
5) COMPLICATIONS IMMUNOLOGIQUES ET INFECTIEUSES POST-GREFFE	29
III) CARACTERISTIQUES DE LA TUBERCULOSE	31
1) INCIDENCE	31
2) DONNEES PRE-GREFFE	32
3) DATE DE DIAGNOSTIC	33
4) LOCALISATION DE LA MALADIE	33
5) SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE	34
6) CONTAGE TUBERCULEUX	35
7) PREUVE BACTERIOLOGIQUE	36
8) LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE	37
9) ANTIBIOGRAMME	38
10) CO-INFECTIONS	38
11) FONCTION RENALE AU DIAGNOSTIC	39

IV) GESTION DES THERAPEUTIQUES	40
1) CONDUITE DE L'ANTIBIOTHERAPIE	40
2) DUREE D'ANTIBIOTHERAPIE ET PRONOSTIC DE LA MALADIE	43
3) GESTION DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR	45
4) TRAITEMENT IMMUNOSUPPESSEUR ET CONTROLE DE L'INFECTION	46
5) BAISSSE DE L'IMMUNOSUPPRESSION ET RISQUE DE REJET AIGU	46
6) BAISSSE DE L'IMMUNOSUPPRESSION ET PERTE DE GREFFE	47
V) SURVIE GLOBALE DES PATIENTS ET DES GREFFONS	48
1) LES PATIENTS	48
2) LES GREFFONS	49
VI) CAS EXCEPTIONNELS	50
1) DIAGNOSTIC PER TRANSPLANTATION D'UNE TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE	50
2) TRANSMISSION PAR LE DONNEUR	51
 DISCUSSION ET CONCLUSION	 53
 BIBLIOGRAPHIE	 64

INTRODUCTION

La transplantation rénale est aujourd'hui le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale. Depuis le succès de la première greffe rénale réalisée en 1954 entre deux vrais jumeaux à Boston par l'équipe des docteurs Murray, John Merrill et Harrison, des progrès spectaculaires ont été réalisés sur le plan des techniques chirurgicales, des traitements immunosuppresseurs et de la réanimation des donneurs.

L'obstacle au développement de la transplantation rénale a d'abord été immunologique. A partir des années 1960, grâce à l'effet synergique de l'azathioprine (1962) et des glucocorticoïdes, la survie des greffons rénaux à 1 an atteindra presque 50% (1). A la même période, l'utilisation d'agents antilymphocytaires polyclonaux comme le sérum antilymphocytaire a permis de lutter contre les épisodes de rejet aigu. Dans les années 1980, l'arrivée de la ciclosporine et des anticorps monoclonaux anti-CD3 entraîna une forte augmentation de la survie des patients et des greffons. Depuis une quinzaine d'années, de nouveaux immunosuppresseurs ont été développés grâce à une meilleure compréhension des mécanismes immunologiques de rejet. L'introduction du mycophénolate mofétil, du tacrolimus et des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL-2 a vu l'arsenal thérapeutique s'élargir. Actuellement les protocoles d'immunosuppression « classiques » associent le tacrolimus au mycophénolate mofétil, avec ou sans corticoïdes, parfois précédés d'un traitement d'induction (2).

La combinaison de ces facteurs a permis de développer considérablement cette activité et de proposer aujourd'hui la transplantation à un nombre croissant de patients, mêmes âgés ou avec plusieurs comorbidités. Malgré la pénurie de greffon

entraînant une liste d'attente en constante augmentation, l'activité de greffe rénale en France a augmenté de 66% au cours des dix dernières années. Elle représente un moindre coût pour la société par rapport à la dialyse (3, 4), favorise la réinsertion professionnelle et offre une meilleure qualité de vie (5). 2731 greffes rénales ont été réalisées au cours de l'année 2006 et on estime à 27 492 le nombre de patients vivants avec une greffe rénale fonctionnelle au 31 décembre 2006 (données fournies par l'Agence de la Biomédecine).

La meilleure compréhension des mécanismes immunologiques combinée à l'amélioration de l'efficacité des traitements immunosuppresseurs ont permis de diminuer considérablement l'incidence des rejets aigus et d'améliorer la survie des greffons qui est actuellement supérieure à 90% à 1 an et à 70% à 8 ans. La survie des patients s'est également améliorée avec un taux de mortalité à 5 ans inférieur à 10% depuis les années 2000. En contrepartie, la durée d'exposition à ces thérapeutiques augmente la susceptibilité des patients aux infections. Elles représentent la deuxième cause de mortalité avec un greffon fonctionnel (18% des causes de décès), derrière les accidents cardio-vasculaires (6).

Le diagnostic d'infection chez un transplanté d'organe sous immunosuppresseurs est difficile car d'une part les symptômes cliniques sont atténués, d'autre part le tableau clinique est souvent atypique, et enfin il existe plusieurs causes de fièvre non infectieuse, comme un épisode de rejet ou une pathologie tumorale.

Dans une revue récente sur les caractéristiques de l'infection en transplantation d'organe solide (7), Jay A. Fishman considère que deux facteurs sont à prendre en

compte : le risque épidémiologique d'exposition à un pathogène donné et le niveau global d'immunosuppression. Le risque d'exposition à un pathogène peut être divisé en quatre catégories : les infections transmises par le donneur, la réactivation d'une infection par le receveur, les infections communautaires et les infections nosocomiales. Le niveau global d'immunosuppression est dépendant du type de traitement immunosuppresseur reçu par le patient, des comorbidités interférant avec le système immunitaire (diabète, hépatopathie chronique, séropositivité VIH, hémopathie), de l'intégrité des barrières cutanéomuqueuses (cathéters, drains, sonde urinaire), de l'âge, de l'état nutritionnel, et pour la transplantation rénale du niveau de fonction du greffon.

L'intégration de ces différents paramètres permet d'établir un profil du type d'infection rencontrée en fonction du délai par rapport à la date de greffe. A titre d'exemple, la période post-greffe immédiate est caractérisée par un risque infectieux nosocomial essentiellement bactérien, impliquant parfois des germes résistants : infection du liquide de conservation du greffon, infection urinaire sur sonde, septicémie compliquant une infection de cathéter, colite à *Clostridium difficile*. A l'inverse, pendant la période post-transplantation tardive (supérieure à 6 mois), peuvent survenir les infections respiratoires communautaires, les réactivations d'infections virales et plus rarement les infections fongiques compliquant une corticothérapie et une neutropénie prolongées.

Avec le développement des stratégies de prophylaxie systématique, l'arrivée de nouveaux immunosuppresseurs et une utilisation réduite de la corticothérapie, le profil des infections rencontrées en post-greffe s'est progressivement modifié au

cours des années. Avec l'utilisation du cotrimoxazole pendant les 6 mois suivant la greffe, les infections à *Pneumocystis jiroveci* et *Nocardia*, survenant auparavant chez respectivement 5 à 15% et 0,7 à 3% des greffés, sont devenues plus rares (8, 9). De même, l'incidence de la maladie à CMV a fortement diminué pendant les premiers mois de la greffe avec l'utilisation par la plupart des centres d'une prophylaxie antivirale pendant 3 à 6 mois (10).

La tuberculose est une maladie considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme responsable d'une épidémie mondiale préoccupante, tuant près de 2 millions de personnes par an. Elle est aggravée par l'épidémie de sida et l'émergence de bacilles multi-résistants aux antibiotiques. On considère qu'environ 1/3 de la population mondiale est infectée par *Mycobacterium tuberculosis* avec une grande disparité géographique puisque 22 pays totalisent à eux seuls 80% des cas mondiaux. 5 à 10% des patients infectés développeront une tuberculose (11).

La maladie est documentée chez l'homme depuis plus de 4000 ans où des restes de squelettes humains ont montré des traces de la pathologie. Des délabrements tissulaires tuberculeux ont aussi été identifiés dans les os de momies égyptiennes, datées de 3000 à 2400 ans avant J.-C. C'est en 460 avant J.-C. qu'Hippocrate a désigné la phtisie (terme grec qualifiant la baisse, l'affaiblissement) comme maladie la plus répandue de tous les temps, conduisant presque toujours à la mort. En 1839 le médecin Johann Lukas Schönlein donna le nom de « tuberculose » à la maladie. Le 24 mars 1882 à Berlin, Robert Koch décrira le bacille *Mycobacterium tuberculosis*, découverte qui lui vaudra le prix Nobel de médecine en 1905. Albert Calmette et Camille Guérin réussirent en premier à obtenir une immunisation contre la

tuberculose grâce à leur vaccin : le BCG, en 1921. La première vaccination sur l'homme eut lieu le 18 juillet 1921 à la crèche de la maternité de l'hôpital de la Charité à Paris. A partir de 1946 il fut possible de traiter activement la tuberculose grâce au développement d'un antibiotique : la streptomycine. L'isoniazide et le pyrazinamide seront découverts en 1952, l'éthambutol en 1961, puis la rifampicine en 1965. La vaccination puis l'arrivée des antibiotiques vont transformer l'épidémiologie de la tuberculose en permettant d'en diminuer l'incidence et de guérir la maladie dans la majorité des cas.

La France est aujourd'hui un pays de faible endémie tuberculeuse avec une décroissance régulière de l'incidence, de 19 cas pour 100 000 habitants en 1986 à 8,5 pour 100 000 habitants en 2006. Au début des années 1990, une inversion de tendance transitoire a été observée avec une augmentation du nombre de cas déclarés, principalement en raison de la dégradation des conditions socio-économiques touchant les populations migrantes en provenance de pays à forte endémie tuberculeuse, avec un effet amplificateur de l'épidémie de sida.

Le transplanté rénal appartient à un groupe à risque élevé de tuberculose maladie comparé à la population générale, en raison du traitement immunosuppresseur et de la baisse de l'immunité cellulaire secondaire à l'urémie. La maladie peut compliquer une primo-infection ou la réactivation d'une infection à *Mycobacterium tuberculosis*. Cette complication infectieuse pose des problèmes particuliers de stratégie de dépistage au moment du bilan pré-greffe, de recours à une chimioprophylaxie, de modalités de traitement et de gestion de l'immunosuppression pendant la période de traitement de l'infection. Les conséquences du maintien du traitement

immunosuppresseur sur le contrôle de la maladie tuberculeuse, ou de sa diminution sur le risque de rejet en période infectieuse restent imparfaitement connues. Il s'agit d'une complication grave, avec un taux de mortalité estimé entre 20 et 30%, notamment dans les pays appartenant à une zone de forte endémie (12-14).

En France ce sujet a fait l'objet de quelques cas rapportés (15-17) mais aucune étude exhaustive n'a été réalisée à ce jour. On en ignore donc l'incidence et le pronostic dans la population des greffés rénaux sur le territoire français.

L'objectif de cette étude est de décrire pour la première fois l'incidence, les caractéristiques cliniques et les particularités liées au traitement de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* chez le transplanté rénal et d'en établir le pronostic. Elle rapporte l'expérience sur ce sujet de 14 centres de greffe français entre 1986 et 2006.

MATERIEL ET METHODES

I) CRITERES D'INCLUSION

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective, multicentrique, analysant les cas de tuberculose maladie survenus en post-transplantation chez des patients qui ont bénéficié d'une greffe rénale, réalisée en France entre 1986 et 2006.

1) Les centres

La France compte 37 centres de greffe rénale en 2006. 22 centres ont été contactés par mail, téléphone et courrier postal pour participer à l'étude. 14 centres sur les 22 ont répondu favorablement, soit un taux de réponse de 63,6% (tableau 1).

Ville	CHU	Chef de service	Correspondant
Nantes	Hôpital Hôtel-Dieu	Pr Soullou	
Rennes	Hôpital Pontchaillou	Pr Le Pogamp	Dr Rivalain
Angers	CHU Angers	Pr Subra	Pr Subra
Tours	Hôpital Bretonneau	Pr Nivet	Dr Buchler
Brest	Hôpital de la Cavale Blanche	Pr Bourbigot	Dr Moal
Strasbourg	Hôpital Civil	Pr Hanedouche	Dr Braun-Parvez
Poitiers	Hôpital Jean Bernard	Pr Touchard	Pr Bridoux
Marseille	Hôpital de la Conception	Pr Berland	Dr Purgus
Paris	Hôpital Necker	Pr Legendre	Dr Martinez
Nancy	Hôpital de Brabois	Pr Kessler	Mme Weber
Lille	Hôpital Calmette	Pr Noel	Dr Hazzan
Limoges	Hôpital Dupuytren	Pr Aldigier	Pr Lemeur
Caen	Hôpital Clemenceau	Pr Hurault de Ligny	Pr Hurault de Ligny
Bordeaux	Hôpital Pellegrin	Pr Merville	Pr Merville

Tableau 1 : liste des centres ayant participé à l'étude.

Les centres inclus ont réalisé 16 146 greffes rénales au total sur les 40 583 pratiquées en France pendant la période d'étude. Ces 14 centres représentaient 39,8% de l'activité de greffe rénale en France entre 1986 et 2006. Les données ont été saisies en consultant les rapports annuels d'activité :

- de l'Association France-Transplant pour la période 1986-1995
- de l'Etablissement Français des Greffes pour la période 1996-2003
- de l'Agence de la Biomédecine pour la période 2004-2006.

2) Les patients

Dans chacun des centres, l'interrogatoire de la base de données locale du service de transplantation, recoupé avec les informations fournies par les services de bactériologie et d'anatomie pathologique référents ainsi que l'interrogatoire des médecins en charge de l'activité de greffe rénale ont permis de détecter de la manière la plus exhaustive possible les cas de tuberculose diagnostiqués pendant la période d'étude.

74 patients âgés de plus de 18 ans ont développé une tuberculose maladie dans les suites d'une transplantation rénale réalisée dans les centres inclus, sur une période allant de 1986 à 2006. Ces greffes ont été réalisées à partir de donneurs cadavériques. Sur les 74 dossiers, 49 ont été exploitables pour l'ensemble de l'étude, les 25 autres étant incomplets ou non disponibles lors de mon déplacement dans le centre référent.

3) Critères diagnostiques de la tuberculose

Dans cette étude, seuls les cas de tuberculose maladie définis par l'association de signes cliniques et/ou radiologiques avec une preuve bactériologique et/ou anatomopathologique ont été inclus.

3.1) Outils de dépistage

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est un test servant à authentifier une infection par *Mycobacterium tuberculosis*, qui peut être proposé au moment du bilan pré-greffe. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte dans son interprétation. Le résultat diagnostique doit être confronté aux valeurs prédictives positive et négative en fonction des populations ciblées. Il montre également une variabilité extrinsèque (liée à l'hôte testé) de sensibilité et de spécificité, notamment chez l'insuffisant rénal chronique dialysé où l'IDR peut être faussement négative. Les directives européennes datant de 2002 recommandent le dépistage de l'infection tuberculeuse chez tous les candidats à une transplantation rénale, avec une prophylaxie par 300mg/j d'isoniazide pendant 9 mois si les patients présentent une des situations cliniques énumérées dans le tableau 2.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">1) <i>IDR : induration > 5mm (greffés rénaux) ou > 10mm (dialysés)</i>2) <i>Séquelles tuberculeuses à la radiographie pulmonaire</i>3) <i>Historique clinique d'infection tuberculeuse non traitée de façon adéquate</i>4) <i>Contage avec un patient infecté</i> |
|--|

Tableau 2 : Situations cliniques où le patient est à considérer comme ayant une tuberculose infection et devant recevoir une chimioprophylaxie par isoniazide (recommandations européennes de 2002).

3.2) Outils diagnostiques

3.2.1) Examen bactériologique

L'examen microscopique d'un prélèvement est l'étape initiale, utilisant les propriétés d'acido-alcoolo-résistance des mycobactéries, dont le résultat est exprimé quantitativement. Deux méthodes ont été appliquées en routine :

- avec la méthode de Ziehl-Neelsen, les frottis sont colorés par la fuchsine phéniquée à chaud, puis après décoloration par l'acide et l'alcool, contre-colorés par le bleu de méthylène. Les bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) apparaissent comme des bâtonnets rouges sur fond bleu.
- avec la méthode fluorescente, où la fuchsine est remplacée par l'auramine, et au microscope à fluorescence sous lumière bleue ou rayonnement ultraviolet, les BAAR apparaissent comme des bâtonnets jaunes-verts brillants sur fond sombre.

La culture est beaucoup plus sensible et permet l'identification de la mycobactérie isolée et la mesure de sa sensibilité aux antibiotiques. Le milieu de Löwenstein-Jensen est le plus couramment employé. Les colonies de *Mycobacterium tuberculosis* s'y développent en 21 à 28 jours en prenant un aspect en corde. Pour pallier à la lenteur de culture, plusieurs méthodes ont été mises au point, basées sur l'utilisation d'un milieu liquide permettant de détecter précocement la croissance de mycobactéries. Par exemple, la respirométrie radiométrique ou Bactec 460TB system (Becton Dickinson) est disponible depuis 20 ans. Elle est basée sur la mesure du CO₂ marqué par le carbone 14 libéré par les mycobactéries au cours de leur croissance dans un milieu de culture liquide contenant de l'acide palmitique marqué comme source unique de carbone. Des quantités minimales de CO₂ marqué

peuvent être détectées précocement, en moyenne 8 à 14 jours après mise en culture.

D'autres milieux liquides non radioactifs ont été mis au point dont les plus connus sont le Mycobacterial growth indicator tube, ou MGIT, le système Bactec 960 (Becton Dickinson), le système MB/BacT (Organon Teknika), l'ESP culture system II (ESP II, Difco) et le système MB Redox (Biotest). Leur sensibilité est légèrement inférieure à celle du système Bactec 460 TB mais au moins égale à celle des milieux solides.

L'identification des mycobactéries obtenues en culture pure sur milieu solide repose classiquement sur l'étude des caractères cultureux (temps de croissance, morphologie et pigmentation des colonies) et biochimiques. On utilise également une technique d'hybridation avec des sondes génomiques complémentaires de séquences d'ARN ribosomique pour détecter les mycobactéries du complexe *tuberculosis*, dont la sensibilité et la spécificité sont proches de 100%.

Les techniques d'amplification génique utilisant les réactions de polymérisation en chaîne (PCR) sont des tests rapides qui s'affranchissent du temps de multiplication des bacilles en ne reposant que sur des réactions enzymatiques. La sensibilité et la valeur prédictive positive de ces tests sont faibles en cas d'examen microscopique négatif. Ils ont néanmoins leur utilité pour identifier rapidement les bacilles de la tuberculose sur les prélèvements à examen direct positif.

3.2.2) Examen anatomopathologique

De même, ont été inclus dans l'étude, les cas diagnostiqués en anatomopathologie à partir de prélèvements dirigés d'organe ou de tissu (ponction-biopsie, biopsie-exérèse, pièce opératoire ou autopsie).

Après avoir pénétré par voie aérienne, les bacilles sont phagocytés par les macrophages alvéolaires dans lesquels ils peuvent être tués ou survivre et se multiplier aboutissant à la destruction de ces macrophages. Les bacilles libérés sont phagocytés par d'autres cellules (notamment dendritiques) et migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux. Les cellules dendritiques infectées induisent alors la sélection et l'expansion clonale de lymphocytes T spécifiques qui migrent vers le ou les foyers infectieux initiaux où ils entraînent une réponse immunitaire à type d'hypersensibilité retardée vis-à-vis d'antigènes provenant de *Mycobacterium tuberculosis*. Un granulome se constitue progressivement, contenant des macrophages vivants, dégénérés (cellules épithélioïdes) ou fusionnés (cellules géantes), des cellules dendritiques, des bacilles, des lymphocytes et des plasmocytes. Ce granulome peut devenir un tubercule, parfois avec une zone de nécrose centrale (caséum) et une cicatrice fibreuse.

II) CRITERES D'EXCLUSION

Les cas de tuberculose maladie survenus avant la greffe n'ont pas été inclus dans l'étude. Les infections secondaires aux mycobactéries autres que *Mycobacterium tuberculosis* ont été exclues en dehors des cas de co-infection avec *Mycobacterium tuberculosis* (2 patients concernés). De même les cas de fièvre au long cours d'évolution favorable sous un traitement antituberculeux d'épreuve réalisé sans preuve bactériologique ou anatomopathologique n'ont pas été inclus.

III) METHODOLOGIE

1) Recueil des données

Cette étude de cohorte rétrospective a été réalisée à partir d'une base de données utilisant un fichier comprenant toutes les informations cliniques et paracliniques de chaque patient inclus. Ce fichier a été alimenté en utilisant les données fournies par les logiciels informatiques de suivi des greffés de chaque centre de transplantation (logiciel DIVAT pour Nantes, Paris-Necker, Nancy et Limoges). Les informations relatives aux antécédents, au dossier pré-greffe, à la transplantation et à son suivi, contenues dans ces logiciels ont été saisies et validées par les assistants de recherche clinique et les médecins en charge des patients. Pour tous les éléments relatifs à l'historique tuberculeux et à la maladie tuberculeuse, les données ont été collectées directement à partir de chaque dossier médical.

2) Description des paramètres étudiés

Les paramètres ont été groupés en quatre catégories :

- les paramètres démographiques
- les paramètres en rapport avec les antécédents
- les paramètres liés à la greffe
- les paramètres liés à la tuberculose.

2.1) Paramètres démographiques

- Age et sexe du receveur
- Pays de naissance
- Décès (oui/non, date et cause)

2.2) Paramètres en rapport avec les antécédents

- Etiologie de l'insuffisance rénale (réalisation ou non d'une biopsie rénale)
- Dialyse pré-greffe (durée et technique utilisée)
- Antécédents néoplasiques : date(s) et traitement(s) reçu(s)
- Antécédents métaboliques

2.3) Paramètres liés à la greffe

- Date de la greffe et rang de la greffe (1^{ère}, 2^{ème} greffe,...)
- Type de donneur : cadavérique ou vivant apparenté
- Nombre d'incompatibilités HLA totales (A, B et DR)
- Taux d'immunisation historique anti-HLA avant greffe
- Traitement d'induction (oui/non, type)
- Traitement d'entretien (molécules)
- Corticothérapie (durée, si permanente : posologie d'entretien)
- Traitements prophylactiques administrés en post-greffe (antiviral, antiparasitaire et antifongique)

- Administration d'une prophylaxie antituberculeuse en post-greffe (durée et posologie)
- Episode(s) de rejet(s) aigu(s) survenu(s) en post-greffe (date, biopsie du greffon, type de rejet et traitement reçu)
- Maladie à CMV en post-greffe (date et traitement reçu)
- Néphropathie à BK virus (oui/non)
- Réactivation d'une hépatite (oui/non)
- Evaluation de la fonction du greffon (créatininémie et protéinurie à 3 et 12 mois, annuelles et à la date de diagnostic de la tuberculose)
- Date de retour en dialyse si perte du greffon

2.4) Paramètres liés à la tuberculose

- Antécédent de primo-infection ou de tuberculose maladie
- IDR pré-greffe
- Date de diagnostic (âge et délai par rapport à la date de greffe)
- Symptômes cliniques ayant précédé le diagnostic
- Localisation de la maladie
- Preuve bactériologique (oui/non, type de prélèvement, site revenu positif)
- Diagnostic anatomopathologique (oui/non, site prélevé)
- Syndrome d'activation macrophagique associé (oui/non, suspecté)

Le syndrome d'activation macrophagique se définit par un ensemble de signes cliniques et biologiques qui sont la conséquence d'une production non régulée de cytokines aboutissant à une activation et à une prolifération lymphocytaire et histiocytaire bénigne. Les principaux facteurs étiologiques sont les infections, les

hémopathies malignes et les connectivites chez l'adulte. L'évolution est fatale dans près de 50 % des cas. Le diagnostic doit être évoqué systématiquement devant toute pancytopenie fébrile associée à une hyperferritinémie. Le diagnostic est habituellement confirmé par le frottis médullaire (qui peut être normal sans éliminer le diagnostic) et/ou les biopsies tissulaires (ganglions, moelle, foie...) retrouvant des macrophages phagocytant des hématies ou des plaquettes. Dans cette étude le diagnostic a été considéré comme certain devant l'association : fièvre, bicytopenie et image d'hémophagocytose sur le myélogramme. Le diagnostic a été considéré comme « possible » devant l'association : fièvre, bicytopenie/pancytopenie et défaillance multiviscérale.

- Traitement reçu (molécules utilisées, durée totale du traitement, durée de la tri ou quadrithérapie antituberculeuse, traitement au long cours oui/non). Les directives européennes datant de 2002 et américaines datant de 2003 recommandent un traitement de la maladie tuberculeuse chez les greffés rénaux identique à celui de la population générale. C'est-à-dire 6 mois de traitement au total dont 2 mois de quadrithérapie (rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide) et 4 mois de bithérapie par isoniazide et rifampicine, à l'exception des localisations neurologiques dont la durée de traitement recommandée est de 9 à 12 mois. Les indications validées de l'adjonction d'une corticothérapie sont les localisations péricardique, neurologique, et ganglionnaire médiastinale compressive.

Dans cette étude le traitement a été considéré comme « standard » lorsque les antituberculeux classiques ont été utilisés avec un schéma de traitement n'excédant pas une durée de 9 mois au total. Le traitement a été considéré comme « prolongé » lorsque la durée de traitement était supérieure à 9 mois sans être motivée par une infection non contrôlée ou une localisation neurologique.

- Effets secondaires des traitements utilisés
- Antibiogramme
- Immunosuppression pendant la période de tuberculose

Dans cette étude, la gestion du traitement immunosuppresseur pendant la phase de traitement de la tuberculose a été divisée en 2 catégories. La première, appelée « traitement non modifié », correspond à une stratégie visant à conserver le niveau d'immunosuppression antérieur à la tuberculose ; c'est-à-dire à ne pas changer de traitement et à augmenter si nécessaire la posologie des anticalcineurines en cas d'interaction avec la rifampicine pour maintenir les résiduels aux taux habituels. La deuxième stratégie appelée « traitement modifié » regroupe tous les cas où un changement de traitement a été réalisé dans le but de diminuer le niveau d'immunosuppression : arrêt temporaire ou définitif d'une partie ou de la totalité du traitement, modification du schéma de traitement, diminution des posologies.

- Co-infection pendant la tuberculose
- Evolution de la tuberculose (favorable, défavorable)

L'évolution a été considérée « favorable » en cas de guérison de la maladie après l'arrêt du traitement ou en cas de bonne évolution clinique avec disparition de la symptomatologie sous un traitement encore en cours à la fin de l'étude (1 patient). L'évolution a été considérée « défavorable » en cas de récurrence de la maladie à l'arrêt du traitement, d'infection chronique sous traitement bien conduit ou de décès en cours de traitement.

3) Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel GraphPad Prism version 5.00.

Les variables qualitatives ont fait l'objet d'une description en termes d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives ont fait l'objet d'une description en termes de médiane, de moyenne et d'écart-type.

Les analyses suivantes ont été réalisées avec le test exact de Fischer :

- influence de la durée d'antibiothérapie sur le contrôle de l'infection (pour l'ensemble des formes cliniques)
- influence de la durée d'antibiothérapie sur l'évolution des atteintes pulmonaires et des miliaires
- influence des stratégies d'immunosuppression sur le contrôle de l'infection
- influence de la baisse de l'immunosuppression sur le risque de rejet aigu
- influence de la baisse de l'immunosuppression sur le risque de perte de greffe

La méthode actuarielle de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'analyse de la survie des patients et des greffons.

RESULTATS

I) DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE

1) Pays de naissance

Concernant les 49 dossiers exploitables sur la période 1986 – 2006, le pays de naissance était une zone de forte endémie tuberculeuse dans 40,7% des cas (tableau 3), sans prédominance en fonction des centres.

Pays de naissance	Patients (n=49)	%
Europe	29	59,2
Afrique du Nord	11	22,4
Afrique Noire	6	12,2
Asie du Sud-Est	3	6,1

Tableau 3 : Pays de naissance de la population étudiée.

2) Caractéristiques démographiques et antécédents

L'âge moyen à la date de greffe était de 48,8 ans, le patient le plus jeune ayant 20 ans et le plus âgé 70 ans. Il s'agissait d'hommes dans 55,1% des cas et de femmes dans 44,9% (tableau 4).

	Patients (n=49)	%
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	48,8 $\pm$ 12,2	
Sexe (M/F)	27 / 22	55,1 / 44,9
Antécédents		
<i>Néoplasie</i>	6	12,2
<i>Diabète</i>	3	6,1
<i>Hépatopathie</i>	0	0

Tableau 4 : caractéristiques démographiques principales de la population.

12,2% des patients avaient un antécédent néoplasique : deux mélanomes, un carcinome cutané spino-cellulaire, un carcinome tubulo-papillaire du rein propre, une maladie de Randall et une gammapathie monoclonale de signification indéterminée. La date de diagnostic de la néoplasie était antérieure à celle de la tuberculose dans 83,3% des cas.

3) Données relatives à l'insuffisance rénale chronique

La néphropathie d'origine la plus fréquente était une glomérulonéphrite chronique (22,4%). Une biopsie rénale a été réalisée chez 32,6% des patients dans le bilan diagnostique. Deux patients ont été greffés au stade d'insuffisance rénale chronique terminale sans passer par une période de dialyse (tableau 5). La répartition des patients de l'étude en fonction des étiologies d'insuffisance rénale chronique est comparable à celle de l'ensemble des greffés rénaux en France entre 1986 et 2006.

		Patients (n=49)	%
Dialyse pré-greffe	<i>Hémodialyse / Dialyse péritonéale</i>	43 / 7	87,7 / 14,3
	<i>Durée en dialyse (mois), moy. ± écart-type</i>	39,9 ± 44,4	
Néphropathie initiale	<i>Glomérulonéphrite chronique</i>	11	22,4
	<i>Néphroangiosclérose</i>	6	12,2
	<i>Néphropathie du reflux</i>	6	12,2
	<i>Néphropathie interstitielle chronique</i>	4	8,2
	<i>Microangiopathie thrombotique</i>	3	6,1
	<i>Polykystose rénale</i>	3	6,1
	<i>Lupus</i>	2	4,1
	<i>Maladie lithiasique</i>	1	2
	<i>Maladie de Fabry</i>	1	2
	<i>Dysplasie congénitale</i>	1	2
	<i>Maladie de Randall</i>	1	2
	<i>Sarcoïdose</i>	1	2
	<i>Indéterminée</i>	9	18,4
Réalisation d'une biopsie rénale		16	32,6

Tableau 5 : Données relatives à l'insuffisance rénale chronique.

II) CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DE LA GREFFE

Le tableau 6 présente les principales caractéristiques de la greffe. Toutes les greffes ont été réalisées à partir de donneurs cadavériques. Dans 8,2% des cas il s'agissait d'une deuxième greffe rénale.

1) Immunisation anti-HLA

6 patients (12,2%) présentaient un pic historique d'anticorps anti-T ou anti-B supérieur à 10%. 2 patients (4,1%) étaient dits hyperimmunisés, c'est-à-dire qu'ils avaient un taux d'anticorps anti-T ou anti-B supérieur ou égal à 80%. Les données concernant l'immunisation anti-HLA étaient non disponibles pour 4 patients (8,2%).

2) Incompatibilités HLA

83,5% des receveurs avaient au moins 2 incompatibilités HLA A/B/DR et 8,1% avaient aucune ou une incompatibilité. Les données étaient non disponibles pour 4 patients (8,2%).

3) Traitement immunosuppresseur

98% des patients ont reçu un traitement d'induction pour la greffe. Le sérum anti-lymphocytaire a été utilisé dans 55,1% des cas et les anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 (Simulect® et Zenapax®) dans 30,5% des cas. Un seul patient a été greffé sans traitement d'induction.

Les inhibiteurs de calcineurines (Néoral[®] et Prograf[®]) ont été utilisés en traitement d'entretien dans 85,7% des cas, en association avec de l'azathioprine (Imurel[®]) ou du mycophénolate mofétil (Cellcept[®] et Myfortic[®]) dans 93,9% des cas.

100% patients recevaient une corticothérapie orale, prescrite au long cours dans 65,3% des cas avec une posologie d'entretien comprise entre 5 et 15mg/j. Dans 34,7% des cas la corticothérapie était temporaire, avec une durée moyenne de 15,5 mois et un écart-type de 27,6 (durée minimale : 2 mois ; maximale : 120 mois).

4) Prophylaxie anti-infectieuse en post-greffe

67,4% des patients ont reçu une prophylaxie anti-*Pneumocystis jiroveci* en post-greffe pendant 3 à 6 mois, par cotrimoxazole (Bactrim[®]) dans 93,5% des cas et par aérosols de pentamidine (Pentacarinat[®]) dans 6,5% des cas (donnée manquante pour 3 patients). 23,9% des patients ont reçu une prophylaxie anti-fongique par amphotéricine B orale (Fungizone[®]) (donnée manquante pour 3 patients). 30,2% des patients ont reçu une prophylaxie anti-CMV par valganciclovir (Rovalcyte[®]), ganciclovir (Cymévan[®]) ou valaciclovir (Zelitrex[®]) en post-greffe (donnée manquante pour 3 patients et prophylaxie non indiquée dans 3 cas).

		Patients (n=49)	%
Type de greffe (donneur cadavérique / donneur vivant)		49 / 0	100 / 0
1 ^{ère} greffe		45	91,8
2 ^{ème} greffe		4	8,2
Immunisation anti-T $\geq$ 10%		4	8,2
Immunisation anti-T $\geq$ 80%		1	2
Immunisation anti-B $\geq$ 10%		3	6,1
Immunisation anti-B $\geq$ 80%		1	2
Nombre de mismatch HLA (A, B, DR)	0	0	0
	1	4	8,1
	2	8	16,3
	3	14	28,6
	4	11	22,4
	5	6	12,2
	6	2	4
Traitement d'induction	Sérum anti-lymphocytaire	27	55,1
	Anticorps anti-R IL2	15	30,5
	Autre	6	12,2
	Aucun	1	2
Traitement d'entretien	Inhibiteurs de calcineurines	42	85,7
	Mycophénolate mofétil	29	59,1
	Azathioprine	16	32,6
	Sirolimus	6	12,2
	Corticoïdes	49	100
Prophylaxie en post-greffe	CMV	13	30,2
	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	31	67,4
	Infection fongique	11	23,9

Tableau 6 : principales caractéristiques de la greffe. Anti-R IL2 : anti récepteur de l'interleukine 2.

5) Complications immunologiques et infectieuses post-greffe

5.1) Les épisodes de rejet aigu

36,7% des patients ont présenté au moins un épisode de rejet aigu avant le diagnostic de tuberculose et 6,1% au moins deux épisodes (tableau 7). Le diagnostic a été porté sur l'histologie d'une ponction biopsie du greffon rénal dans 55,5% des cas. Sur les 23 épisodes de rejet diagnostiqués chez 18 patients, il s'agissait d'un rejet cellulaire dans 91,3% des cas, traité par bolus de corticoïdes, et d'un rejet

humoral dans 8,7% des cas, traité par échanges plasmatiques, immunoglobulines polyvalentes et anticorps monoclonal anti-CD20.

	Patients (n=49)	%
Rejet aigu avant diagnostic de tuberculose	18	36,7
<i>Diagnostic sur biopsie du greffon</i>	10	55,5
<i>Nombre de rejet = 1</i>	14	77,7
<i>Nombre de rejet = 2</i>	3	16,6
<i>Nombre de rejet = 3</i>	1	5,5
Rejet aigu après le diagnostic de tuberculose	3	6,1
<i>Diagnostic sur biopsie du greffon</i>	2	
<i>Nombre de rejet = 1</i>	2	
<i>Nombre de rejet = 2</i>	1	
<i>Nombre de rejet = 3</i>	0	

Tableau 7 : complications infectieuses et immunologiques post-greffe

6,1% des patients ont présenté un épisode de rejet aigu après le diagnostic de tuberculose. Une biopsie du greffon rénal a été réalisée dans 75% des cas. Il s'agissait d'un rejet cellulaire dans tous les cas, traité par bolus de corticoïdes.

5.2) Maladie à CMV

26,5% des patients ont présenté une maladie à CMV en post-greffe avant le diagnostic de tuberculose (tableau 8). 84,6% des patients ont présenté un seul épisode de maladie à CMV et 15,4% au moins deux. 2 patients ont présenté un épisode de maladie à CMV après le diagnostic de tuberculose. Le traitement reçu a été du ganciclovir ou du valaciclovir dans tous les cas.

Maladie à CMV	Patients (n=49)	%
Diagnostiquée avant la tuberculose	13	26,5
1 épisode	11	84,6
2 épisodes	1	7,7
3 épisodes	1	7,7
Diagnostiquée après la tuberculose	2	4

Tableau 8 : Maladie à CMV survenue en post-greffe.

5.3) Néphropathie à BK virus

4 patients (8,2%) ont présenté une néphropathie à BK virus. Dans la moitié des cas le diagnostic a précédé celui de la tuberculose (tableau 9). Dans tous les cas, le traitement a consisté à diminuer l'immunosuppression.

Néphropathie à BK virus	Patients (n=49)	%
avant le diagnostic de tuberculose	2	4
après le diagnostic de tuberculose	2	4

Tableau 9 : Néphropathie à BK virus survenue en post-greffe.

III) CARACTERISTIQUES DE LA TUBERCULOSE

1) Incidence

74 cas de tuberculose ont été diagnostiqués pendant la période d'étude parmi les 16 146 transplantations rénales réalisées dans les centres inclus. L'incidence de la maladie dans cette étude est de 0,45%. Le tableau 10 représente l'incidence retrouvée dans les principales études sur le sujet.

Année	Pays	Auteurs	Nombre de cas (n=)	Incidence (%)
1983	Etats-Unis	Spence et al.	3	0,5
1997	Espagne	Aguado et al.	51	0,8
2000	Turquie	Apaydin et al.	16	5,8
2001	Inde	John et al.	166	13,3
2003	Espagne	Queipo et al.	20	1,58
2003	Egypte	El-Agroudy et al.	45	3,8
2004	Etats-Unis	Klote et al.	66	0,4
2007	Iran	Ghafari et al.	52	3,9

Tableau 10 : incidence de la tuberculose en post-greffe rénale

2) Données pré-greffe

2.1) Historique tuberculeux

14,3% des patients avaient un antécédent de primo-infection tuberculeuse signalé dans le dossier pré-greffe et 4% un antécédent de tuberculose maladie. Dans 81,6% des cas aucune donnée relative à un antécédent tuberculeux n'était mentionnée dans le dossier pré-greffe.

2.2) IDR pré-greffe et prophylaxie anti-tuberculeuse post-greffe

12,2% des patients ont eu une IDR réalisée dans le bilan pré-greffe. Cette IDR était positive dans 50% des cas, correspondant à deux patients ayant un antécédent de primo-infection tuberculeuse documenté et un patient à l'historique non mentionné.

Sur les 9 patients ayant un antécédent signalé dans le dossier de primo-infection tuberculeuse ou de tuberculose maladie, 2 ont reçu une prophylaxie anti-tuberculeuse en post-greffe par isoniazide. Les durées de prophylaxie ont été de 3 mois chez le patient ayant un antécédent de tuberculose maladie et de 15 jours chez celui ayant un antécédent de primo-infection (tableau 11).

Historique tuberculeux	(n=)	IDR positive (n=)	IDR négative (n=)	prophylaxie (n=)
Primo-infection	7	2	nd	1
Tuberculose maladie	2	nd	nd	1
Non mentionné	40	1	3	0

Tableau 11 : données pré-greffe concernant la tuberculose. nd = donnée non disponible car examen non réalisé.

3) Date de diagnostic

71,4% des cas de tuberculose ont été diagnostiqués dans les deux premières années suivant la transplantation (tableau 12). Le délai moyen entre la date de greffe et la date de diagnostic de la tuberculose était de 26,7 mois avec un écart-type de 40,8 et une médiane à 10 mois. Deux cas ont été diagnostiqués très précocement : un cas de transmission par le donneur et un cas de découverte fortuite per opératoire d'une tuberculose ganglionnaire. Le délai diagnostique le plus long était de 184,2 mois.

Délai date de greffe – date de diagnostic de la tuberculose	fréquence (n=)	%
< 1 mois	1	2
1 mois à 2 ans	34	69,4
> 2 ans	14	28,6

Tableau 12 : période de diagnostic de la tuberculose par rapport à la date de greffe

4) Localisation de la maladie

Dans 67,4% des cas la localisation était extra-pulmonaire, localisée ou disséminée. La tuberculose pulmonaire représentait 32,6% des cas. La miliaire tuberculeuse était la forme clinique extra-pulmonaire la plus fréquente avec 30,6% des cas (tableau 13). Les deux localisations osseuses correspondaient à une atteinte vertébrale et

une atteinte sterno-claviculaire, les deux localisations uro-génitales à une orchite et à une atteinte de l'utérus.

Site de l'infection	fréquence (n=)	%
Pulmonaire	16	32,6
Miliaire	15	30,6
Digestive	4	8,2
Ganglionnaire	4	8,2
Neuro-méningée	2	4,1
Osseuse	2	4,1
Pleurale	2	4,1
Uro-génitale	2	4,1
Péricarde	1	2
Greffon	1	2

Tableau 13 : Formes cliniques de la maladie tuberculeuse

5) Symptomatologie clinique

La fièvre était le signe clinique le plus fréquent, présent dans 71,7% des cas (tableau 14). On a constaté un amaigrissement dans 41,3% des cas et une altération de l'état général dans 39,1% des cas. La symptomatologie respiratoire était dominée par la toux (70,6%), devant la dyspnée (23,5%) et la douleur thoracique (5,9%). Les symptômes neurologiques comprenaient des céphalées dans un cas, un syndrome confusionnel dans un cas et un coma dans le dernier cas. 6,5% des patients n'avaient aucun symptôme clinique au diagnostic.

Signes cliniques	fréquence (n=)	%
Fièvre	33	71,7
Amaigrissement	19	41,3
Altération de l'état général	18	39,1
Signes respiratoires	17	37
Asthénie	15	32,6
Frissons et sueurs nocturnes	9	19,6
Diarrhée	8	17,4
Troubles neurologiques	3	6,5
Adénopathie	2	4,3
Douleur osseuse	2	4,3
Cruralgie	1	2,2
Douleur du scrotum	1	2,2
Insuffisance rénale aiguë	1	2,2
Aucun	3	6,5

Tableau 14 : Signes cliniques précédant le diagnostic

Le tableau 15 compare la présentation clinique des deux atteintes les plus fréquentes. La miliaire était plus souvent fébrile au diagnostic par rapport à l'atteinte pulmonaire isolée. De même l'amaigrissement était plus fréquent. Par contre la miliaire était très peu symptomatique sur le plan respiratoire ($p=0,0004$).

Signes cliniques	Poumon (n=13)	%	Miliaire (n=15)	%
Fièvre	7	53,8	12	80
Amaigrissement	5	38,5	10	66,6
Signes respiratoires	11	84,6	2	13,3

Tableau 15 : Présence des signes cliniques en fonction de la localisation de la maladie. Pour l'atteinte pulmonaire, les données étaient exploitables pour 13 des 16 dossiers.

6) Contage tuberculeux

8,2% des patients ont eu avant le diagnostic de tuberculose un contact signalé dans le dossier avec un patient bacillifère. Les 4 patients concernés ont développé une tuberculose avec une atteinte : pulmonaire dans 2 cas, pleurale dans 1 cas et du greffon dans 1 cas.

7) Preuve bactériologique

Au total les prélèvements bactériologiques se sont révélés non contributifs chez 26,5% des patients (tableau 16). L'examen anatomopathologique de prélèvements de tissu ou d'organe a permis dans ces cas-là de poser le diagnostic, notamment pour les atteintes digestives, ganglionnaires et les miliaires. La ponction-biopsie hépatique a permis de diagnostiquer 80% des cas de miliaire lorsque les prélèvements bactériologiques s'avéraient négatifs. Le recours à la chirurgie a été nécessaire dans 8,2% des cas, pour le diagnostic de deux tuberculoses digestives, une miliaire et une localisation génitale (orchite).

Prélèvements bactériologiques non contributifs	n=	%	Diagnostic posé sur (n=) :
Total	13	26,5	
En fonction de la localisation			
Miliaire	5	33,3	PBH (4), splénectomie (1)
Digestive	3	75	Coelioscopie (2), coloscopie (1)
Ganglionnaire	3	75	Biopsie exérèse ganglion (3)
Plèvre	1	50	Biopsie pleurale (1)
Uro-génitale	1	50	Exérèse chirurgicale (1)

Tableau 16 : Prélèvements bactériologiques non contributifs, au total et en fonction de chaque localisation (les résultats en % sont exprimés en fonction du nombre total de cas de la localisation concernée). Examen complémentaire ayant permis de poser le diagnostic dans les cas concernés. PBH : ponction-biopsie hépatique.

L'isolement de *Mycobacterium tuberculosis* sur les prélèvements bactériologiques a été particulièrement difficile pour les miliaires tuberculeuses où les prélèvements, même répétés, sont restés non contributifs dans 1/3 des cas (tableau 17). Le lavage broncho-alvéolaire a permis de poser le diagnostic dans 40% des cas de miliaire, les BK crachats dans 20%.

Prélèvement bactériologique revenu positif en cas de miliaire	fréquence (n=)	pourcentage (%)
Lavage broncho-alvéolaire	6	40
BK crachat	3	20
BK urine	3	20
Fibroscopie avec aspiration trachéale	1	6,6
Prélèvement bactériologique non contributif	5	33,3

Tableau 17 : Prélèvements bactériologiques ayant permis d'isoler *M. tuberculosis* chez les 15 cas de miliaire tuberculeuse

8) Le syndrome d'activation macrophagique

6,1% des patients avaient un syndrome d'activation macrophagique associé à la tuberculose. Il s'agissait de deux tuberculoses pulmonaires et d'une miliaire tuberculeuse. Aucun traitement ciblé sur l'activation macrophagique n'a été prescrit en dehors du traitement antituberculeux. L'évolution a été favorable dans 2 cas avec la guérison de la tuberculose et du syndrome d'activation macrophagique. Le 3^{ème} patient, atteint d'une tuberculose pulmonaire, est décédé en cours de traitement, 19 jours après le diagnostic de tuberculose.

Rétrospectivement le diagnostic peut être suspecté dans 2 autres cas. Il s'agissait de 2 patients avec une miliaire tuberculeuse. Le premier a été hospitalisé pour un coma fébrile avec une pancytopénie ; il a évolué rapidement vers un état de choc et un syndrome de défaillance multiviscérale réfractaire responsable de son décès. L'examen autopsique a révélé une tuberculose disséminée. Le second a présenté une miliaire tuberculeuse dans un contexte d'altération de l'état général et d'amaigrissement majeurs. Après une évolution initiale lentement favorable sous antituberculeux, le patient est redevenu fébrile, bicytopenique, puis est décédé en cours de traitement, 6 mois après le diagnostic de tuberculose.

Au total 10,2% des patients avaient un syndrome d'activation macrophagique prouvé ou suspecté, avec une mortalité de 60% dans ce sous-groupe.

9) Antibiogramme

Les données de l'antibiogramme étaient disponibles chez 50% des patients ayant eu un isolement bactériologique de *Mycobacterium tuberculosis* (tableau 18). Aucun cas de multirésistance, défini par la résistance simultanée à la rifampicine et à l'isoniazide, n'a été mis en évidence. Le taux de résistance à un antituberculeux de première ligne était de 11,1%.

Antibiogramme	sensible (n=)	résistant (n=)
Rifampicine	18	
Pyrazinamide	17	1
Ethambutol	18	
Isoniazide	17	1
Quinolones	18	
Aminosides	17	1

Tableau 18 : Antibiogramme. Données disponibles pour 18 patients.

10) Co-infections

16 épisodes de co-infections satellites de la tuberculose ont été diagnostiqués chez 22,4% des patients (tableau 19). Il s'agissait de co-infections bactériennes dans 43,7% des cas et virales dans 31,2% des cas. 4% des patients ont eu une co-infection avec une autre mycobactérie : une miliaire tuberculeuse avec une co-infection à *Mycobacterium chelonae* et une tuberculose pulmonaire avec une co-infection à *Mycobacterium africanum*.

Un patient originaire du Mali a présenté de multiples co-infections. Il a été greffé en octobre 2004 avec une immunosuppression par Cellcept®, Prograf® et corticoïdes. Un rejet aigu cellulaire diagnostiqué le 13/01/2005 a été traité par bolus de

corticoïdes. Plusieurs épisodes de neutropénie ont été constatés pendant le suivi. Une tuberculose pulmonaire a été diagnostiquée le 12/09/2005. Ce patient a posé le problème d'une co-infection à *Mycobacterium africanum*, d'une giardiase intestinale, d'un zona, d'une fongémie à cryptocoque, d'une cellulite à bacille gram négatif puis d'une maladie de Kaposi avec une PCR HHV8 positive. L'évolution clinique a finalement été favorable sur le plan infectieux mais avec une remise en épuration extra-rénale le 6/10/2006 et une transplantectomie le 23/3/2007.

Co-infections	n=	%
Episodes	16	
Patients	11	22,4
Bactériennes	7	43,7
<i>Pneumonie</i>	2	
<i>Pyélonéphrite du greffon</i>	2	
<i>Septicémie</i>	2	
<i>Cellulite</i>	1	
Virales	5	31,2
<i>Herpès cutané-muqueux</i>	3	
<i>Zona</i>	1	
<i>Maladie de Kaposi HHV8</i>	1	
Autres	4	25
<i>Autre mycobactérie</i>	2	
<i>Fongémie à cryptocoque</i>	1	
<i>Infection parasitaire intestinale</i>	1	

Tableau 19 : Co-infections diagnostiquées.

11) Fonction rénale au diagnostic

Au diagnostic de la maladie tuberculeuse, la moyenne de la créatinine était à 170,2µmol/L et celle de la protéinurie à 0,5g/24h (tableau 20).

Fonction rénale	Moyenne ± Ecart-type	Min - Max
Créatinine plasmatique en µmol/L (n=44)	170,2 ± 129,1	75 - 749
Protéinurie en g/24h (n=38)	0,5 ± 0,7	0 – 3,1

Tableau 20 : Fonction rénale au diagnostic de la tuberculose.

IV) GESTION DES THERAPEUTIQUES

1) Conduite de l'antibiothérapie

1.1) Durée de traitement

89,6% des patients ont reçu un traitement d'une durée moyenne de 12,1 mois avec un écart-type de 5,5 (tableau 21). Un traitement au long cours par isoniazide a été prescrit chez 4,2% des patients après la phase de traitement de la tuberculose. Il s'agissait de deux cas de miliaire tuberculeuse d'évolution favorable sous traitement.

Durée du traitement antibiotique	n=	%	Moyenne $\pm$ Ecart-type	Min - Max
Durée du traitement en mois	43	89,6	12,1 $\pm$ 5,5	5 - 36
Décès en cours de traitement	3	6,2		
Traitement au long cours	2	4,2		

Tableau 21 : Durée du traitement antituberculeux. Donnée manquante pour un patient.

Les localisations osseuses, ganglionnaires, neuro-méningées, uro-génitales et les miliaires ont été traitées en moyenne plus longtemps que les localisations pulmonaires, pleurales et digestives (tableau 22).

Site de la maladie	n=	Durée du traitement (mois)		dont tri/quadrithérapie Moyenne $\pm$ Ecart-type
		Moyenne $\pm$ Ecart-type	Min - Max	
Pulmonaire	16	10,6 $\pm$ 2,9	6 - 14	3,5 $\pm$ 2,9
Miliaire	15	12,6 $\pm$ 5,3	6 – lg cours	3,1 $\pm$ 1,8
Digestive	4	11,7 $\pm$ 1,2	10 – 13	4,5 $\pm$ 5
Ganglionnaire	4	16,2 $\pm$ 14,4	5 – 36	11,5 $\pm$ 16,4
Neuro-méningé	2	12 $\pm$ 0	12	4,5 $\pm$ 2,1
Osseux	2	18 $\pm$ 8,4	12 – 24	14 $\pm$ 14,1
Pleural	2	11 $\pm$ 1,4	10 – 12	3 $\pm$ 0
Uro-génital	2	12,5 $\pm$ 0,7	12 – 13	4 $\pm$ 2,8
Péricarde	1	9		2
Greffon	1	12		1

Tableau 22 : Durée du traitement antituberculeux en fonction de la localisation de la maladie.

1.2) Pratiques dans les choix d'antibiothérapie

Dans tous les cas le traitement a fait appel à une tri ou quadrithérapie antituberculeuse initiale, suivie d'une bithérapie. Dans 2 cas une monothérapie a ensuite été prescrite au long cours. Le tableau 23 résume les particularités dans les choix d'association d'antibiotiques. Une corticothérapie orale a été introduite ou majorée dans 2 cas : une tuberculose ganglionnaire médiastinale compressive et une méningite tuberculeuse. La rifampicine n'a pas été utilisée en raison de son effet inducteur enzymatique dans 5 cas regroupés dans un centre. Les quinolones ont été utilisées dans 16,3% des cas. Dans 50% des cas leur utilisation était justifiée soit par :

- une résistance isolée à un antituberculeux classique,
- le choix au départ de ne pas utiliser la rifampicine ou le pyrazinamide dans l'association thérapeutique,
- ou un effet secondaire amenant à l'interruption d'un autre antituberculeux.

Particularités dans les associations	n=	%	Molécules utilisées
Sans rifampicine	5	10,2	
Sans pyrazinamide	6	12,2	
Sans éthambutol	2	4,1	
Utilisation de quinolones	8	16,3	Oflocet, Tavanic, Izilox, Ciflox
Utilisation d'aminoside	2	4,1	Streptomycine
Utilisation de la clarithromycine	2	4,1	
Corticothérapie	2	4,1	

Tableau 23 : Particularités liées aux associations d'antituberculeux.

1.3) Effets secondaires

32,6% des patients ont présenté au moins un effet indésirable du traitement antituberculeux (tableau 24). L'effet secondaire le plus rapporté dans cette étude a été la névrite optique rétrobulbaire secondaire à l'utilisation de l'éthambutol. Il a été constaté chez 10,6% des patients recevant une association antituberculeuse qui contenait de l'éthambutol. 2 cas d'encéphalopathie ont été observés, un avec l'utilisation de quinolones, l'autre rapporté à l'isoniazide. Un cas d'insuffisance rénale aiguë oligurique a fait l'objet d'une biopsie du greffon. Le diagnostic de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë secondaire à la rifampicine a été retenu dont l'évolution a été favorable avec l'arrêt de la rifampicine.

Effets secondaires du traitement antituberculeux	n=	%
Total patient	16	32,6
Effets secondaires observés		
<i>Névrite optique rétrobulbaire</i>	5	10,2
<i>Polynévrite</i>	3	6,1
<i>Hépatite</i>	3	6,1
<i>Encéphalopathie</i>	2	4,1
<i>Thrombopénie</i>	1	2
<i>Insuffisance rénale aiguë</i>	1	2
<i>Hyperuricémie</i>	1	2
<i>Rash cutané</i>	1	2

Tableau 24 : Effets secondaires observés du traitement antituberculeux.

1.4) Efficacité du traitement

Le taux de guérison de la tuberculose à l'issue d'un premier traitement a été de 83,7% (tableau 25). Le taux de mortalité attribuable à la tuberculose a été de 6,1%. Il s'agissait de deux cas de miliaire tuberculeuse et d'un cas de tuberculose pulmonaire. L'infection a été classée « chronique » dans un cas correspondant à une tuberculose ganglionnaire médiastinale avec de volumineuses adénopathies, certaines comprimant la trachée, dont l'évolution a été récidivante à chaque tentative d'arrêt du traitement. Dans 3 cas l'infection a récidivé à l'issue d'un premier traitement et a guéri après une deuxième ligne de traitement. Ces cas correspondaient à une localisation pulmonaire, une localisation urogénitale et une miliaire compliquée d'une co-infection à *Mycobacterium chelonae* avec plusieurs localisations osseuses.

Evolution de la tuberculose	n=	%
Favorable	42	85,7
<i>Guérison</i>	41	83,7
<i>Traitement en cours avec évolution favorable</i>	1	2
Défavorable	7	14,2
<i>Infection récidivante</i>	3	6,1
<i>Infection chronique</i>	1	2
<i>Décès</i>	3	6,1

Tableau 25 : Evolution de la tuberculose.

2) Durée d'antibiothérapie et pronostic de la maladie

Chez les 11 patients (22,4%) qui ont reçu un traitement d'une durée inférieure ou égale à 9 mois avec les antituberculeux classiques, l'évolution a été favorable dans 100% des cas. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p=1$) en

terme de risque d'évolution défavorable à proposer un traitement standard par rapport à un traitement prolongé lorsque celui-ci n'était pas justifié par l'évolution clinique (tableau 26 et figure 1). Les deux cas de tuberculose neuro-méningée ont été exclus de cette analyse car la durée recommandée de traitement est de 9 mois à 1 an.

Evolution tt antibiotique	Favorable n=	Défavorable n=
Standard	11	0
Prolongé	28	4

Tableau 26 : Pronostic en fonction de la durée d'antibiothérapie
tt : traitement antibiotique

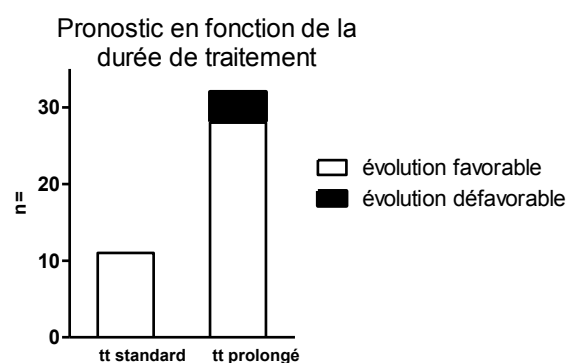


Figure 1 : Pronostic en fonction de la durée
tt : traitement antibiotique

Concernant les atteintes pulmonaires et les miliaires, qui représentaient 63,3% des cas, un traitement standard a été prescrit dans respectivement 26,7% et 25% des cas (figure 2 et 3).

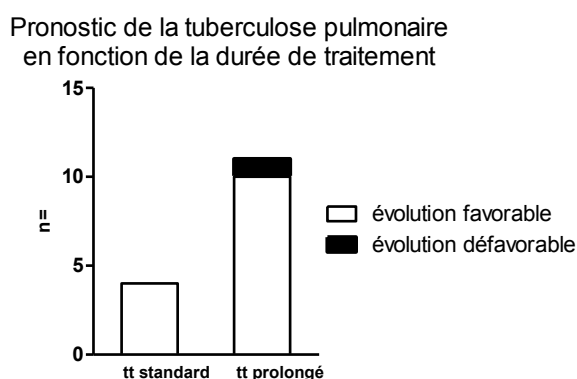


Figure 2 : Pronostic de la tuberculose pulmonaire en fonction de la durée d'antibiothérapie choisie. tt : traitement antibiotique

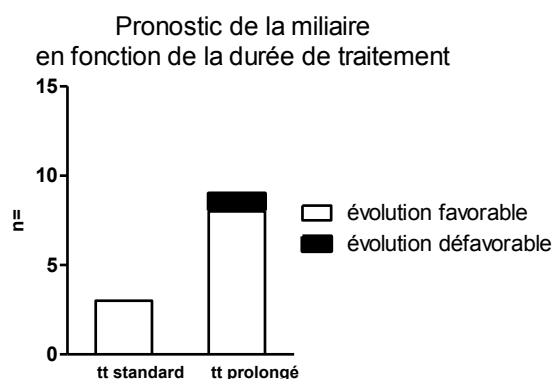


Figure 3 : Pronostic de la miliaire tuberculeuse en fonction de la durée d'antibiothérapie choisie. tt : traitement antibiotique

3) Gestion du traitement immunosuppresseur

L'immunosuppression a été modifiée chez 44,9% des patients pendant le traitement de la tuberculose. Dans ce cas, la stratégie la plus utilisée, chez 10 patients (20,4%), a été la diminution des posologies de Cellcept® ou d'Imurel®, en moyenne divisée par 2. Le traitement a été totalement arrêté pendant 1 mois chez 2 patients et pendant 2 mois chez 1 patient (tableau 27).

44,9% des patients ont reçu un traitement immunosuppresseur non modifié pendant la période de traitement de la tuberculose. Cette attitude a nécessité dans 100% des cas l'augmentation de la posologie des anticalcineurines en cas d'utilisation de la rifampicine en raison de son effet inducteur enzymatique. La posologie d'entretien a été multipliée de 2 à 5 fois pour maintenir des taux résiduels adaptés.

Chez 5 patients les données concernant la gestion du traitement immunosuppresseur n'étaient pas exploitables.

Gestion du traitement immunosuppresseur pendant la tuberculose	n=	%
Non modifié	22	44,9
Modifié	22	44,9
<i>Baisse posologie mycophénolate mofétil / azathioprine</i>	10	20,4
<i>Monothérapie anti-calcineurine</i>	6	12,2
<i>Arrêt temporaire de tout traitement immunosuppresseur</i>	3	6,1
<i>Monothérapie mycophénolate mofétil</i>	2	4,1
<i>Baisse posologie des anticalcineurines</i>	1	2
Données non exploitables	5	10,2

Tableau 27 : Evolution de la miliaire tuberculeuse en fonction du type de traitement choisi.

4) Traitement immunosuppresseur et contrôle de l'infection

9% des patients chez qui le traitement immunosuppresseur n'a pas été modifié ont eu une évolution défavorable sur le plan du contrôle de l'infection. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative avec le groupe de patients ayant eu une immunosuppression modifiée (13,6% d'évolution défavorable, $p=1$, tableau 28 et figure 4).

Evolution tt immunosuppresseur	Favorable n=	Défavorable n=
Non modifié	20	2
Modifié	19	3

Tableau 28 : Pronostic de l'infection en fonction de la gestion de l'immunosuppression. tt : traitement.

Influence de la gestion du traitement immunosuppresseur sur le contrôle de l'infection

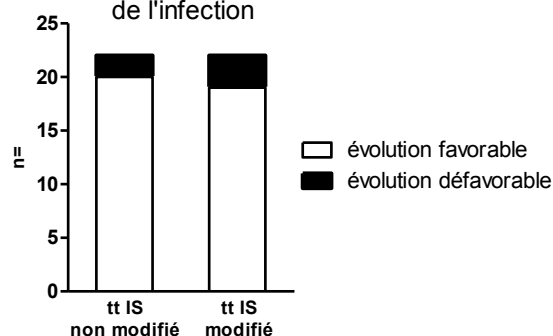


Figure 4 : Pronostic de l'infection en fonction de la gestion de l'immunosuppression. tt IS : traitement immunosuppresseur.

5) Baisse de l'immunosuppression et risque de rejet aigu

4,5% des patients dont l'immunosuppression a été modifiée ont présenté un épisode de rejet aigu. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative avec le groupe de patients ayant eu une immunosuppression non modifiée (9% de rejet aigu, $p=1$ tableau 29 et figure 5).

Rejet aigu tt immunosuppresseur	Oui n=	Non n=
Non modifié	2	20
Modifié	1	21

Tableau 29 : Risque de rejet aigu en fonction de la gestion de l'immunosuppression. tt : traitement.

Influence de la gestion du traitement immunosuppresseur sur le risque de rejet aigu

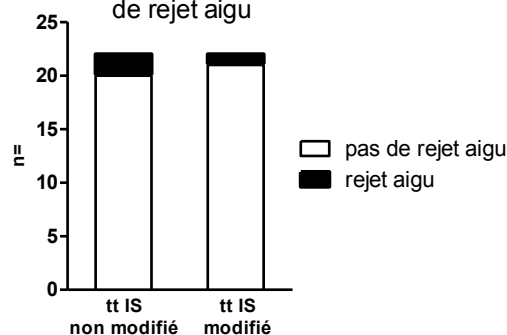


Figure 5 : Risque de rejet aigu en fonction de la gestion de l'immunosuppression. tt IS : traitement immunosuppresseur.

6) Baisse de l'immunosuppression et perte de greffe

22,7% des patients dont l'immunosuppression a été modifiée ont perdu leur greffon et sont retournés en dialyse par rapport à 31,8% de ceux dont le traitement immunosuppresseur n'avait pas été modifié. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,73$, tableau 30 et figure 6).

Retour en dialyse tt immunosuppresseur	Oui n=	Non n=
Non modifié	7	15
Modifié	5	17

Tableau 30 : Risque de perte du greffon en fonction de la gestion de l'immunosuppression. tt : traitement

Influence de la gestion du traitement immunosuppresseur sur le risque de perte du greffon

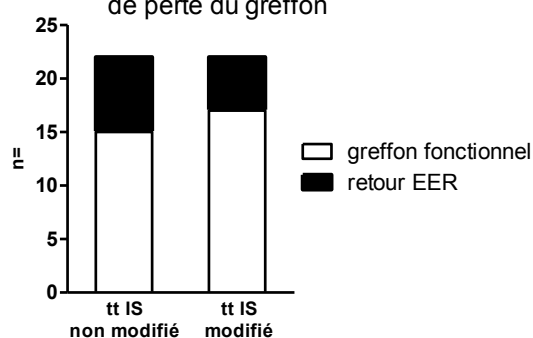


Figure 6 : Risque de perte du greffon en fonction de la gestion de l'immunosuppression. tt IS : traitement immunosuppresseur EER : épuration extra-rénale

V) SURVIE GLOBALE DES PATIENTS ET DES GREFFONS

1) Les patients

La survie des patients de l'étude a été de 85% à 5 ans et de 75% à 10ans (figure 7). Parmi les 49 sujets étudiés, 3 (6,1%) sont décédés dans les 6 mois suivant la date de diagnostic de la tuberculose, tous avec un greffon fonctionnel au décès (tableau 31). 2 patients (4,1%) sont décédés plus de 8 ans après l'épisode de tuberculose, considérés comme guéris dans les 2 cas. Les étiologies des deux décès étaient cardio-vasculaire (trouble du rythme cardiaque sur un terrain de cardiomyopathie ischémique) et néoplasique (carcinome épidermoïde indifférencié de primitif inconnu). Les greffons n'étaient plus fonctionnels au décès chez ces 2 patients.

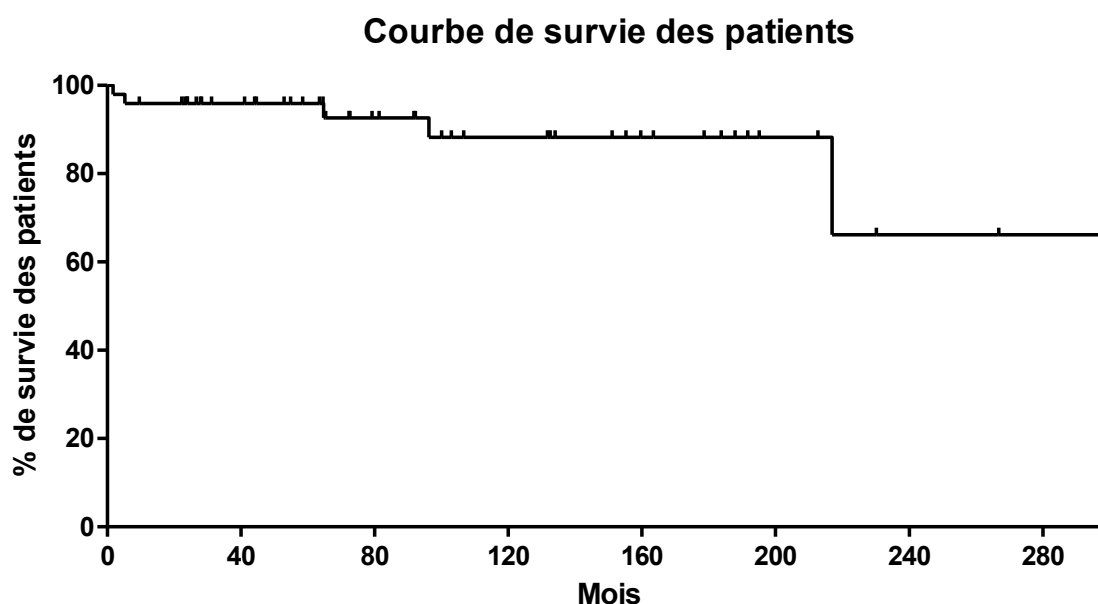


Figure 7 : Courbe de survie des patients de la population étudiée (J0 = date de greffe).

2) Les greffons

La survie des greffons était de 97% à un an, 85% à cinq ans et 67% à dix ans (figure 8). La médiane de survie des greffons était de 155 mois. Parmi les 18 patients (36,7%) entrant dans les échecs de greffe, 3 sont morts avec un greffon fonctionnel, ce qui représente 16% des causes d'échec. 13 patients (26,5%) ont perdu leur greffe en raison d'une néphropathie chronique d'allogreffe ou d'un rejet aigu (72,2% des échecs) et 2 patients (4%) par récurrence de la maladie initiale sur le greffon.

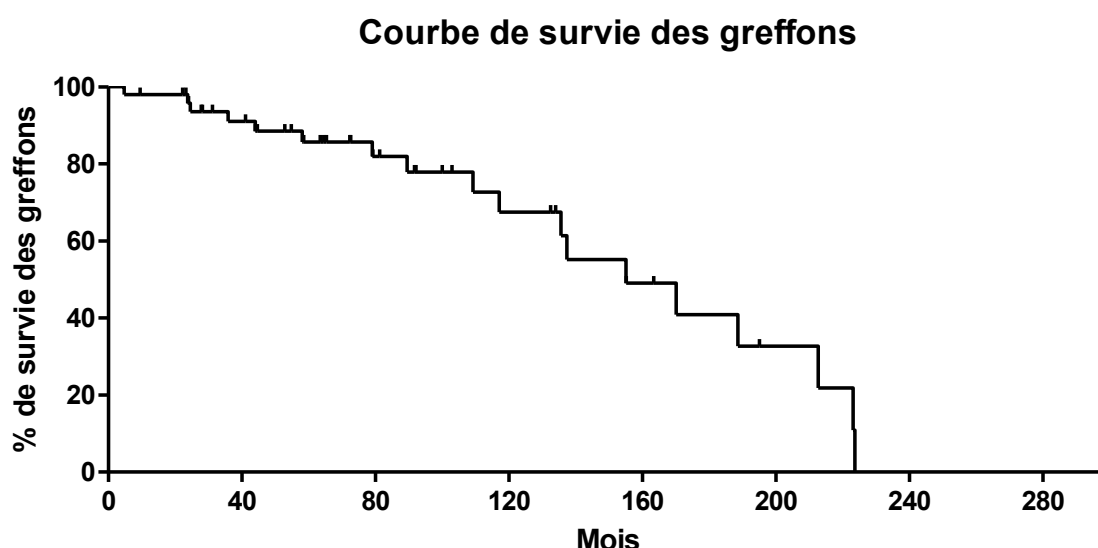


Figure 8 : Courbe de survie des greffons de la population étudiée (J0 = date de greffe).

	Patients (n=49)	%
Vivant avec greffe fonctionnelle	31	63,3
Vivant en dialyse	13	26,5
Décédé avec greffe fonctionnelle	3	6,1
Décédé en dialyse	2	4,1

Tableau 31 : Devenir des patients ayant présenté une maladie tuberculeuse en post-greffe rénale.

VI) CAS EXCEPTIONNELS

Les deux cas de tuberculose diagnostiqués le plus précocement après la date de greffe, respectivement 3 et 36 jours plus tard, correspondaient à des situations cliniques exceptionnelles qui ont été la découverte d'une tuberculose maladie en per-opératoire de la transplantation et un cas de transmission par le donneur.

1) Diagnostic per transplantation d'une tuberculose ganglionnaire

Le patient âgé de 60 ans, né au Maroc, avait une insuffisance rénale chronique terminale secondaire à une néphroangiosclérose. Après 5 années en hémodialyse, une première greffe rénale a été réalisée le 16/03/2006. Il n'y avait pas eu d'IDR réalisée dans le bilan pré-greffe. Ce patient n'avait pas d'immunisation anti-HLA et présentait 4 incompatibilités avec son donneur. Le donneur cadavérique était un homme de 67 ans et la durée d'ischémie froide a été de 24H45. La constatation per opératoire par le chirurgien, en fin d'intervention, d'adénopathies sous-diaphragmatiques a entraîné la réalisation de biopsies ganglionnaires. Le traitement d'induction comportait du Simulect® et le traitement d'entretien une association Cellcept® – Néoral® – Solupred®. Un retard à la reprise de fonction du greffon a nécessité 7 séances d'épuration extra-rénale en post-greffe. L'examen anatomopathologique des biopsies ganglionnaires a mis en évidence des lésions granulomateuses et quelques bacilles acido-alcool résistants à la coloration de Ziehl-Neelsen. Une quadrithérapie par éthambutol, isoniazide, rifampicine et pyrazinamide a été débutée, relayée après 2 mois de traitement par une bithérapie

associant du pyrazinamide et de l'éthambutol. Une co-infection à type de pyélonéphrite du greffon à *Serratia Marcescens* a été diagnostiquée et traitée. Après cinq mois au total, le traitement a été arrêté. L'immunosuppression a été maintenue pendant la période de traitement de la tuberculose en augmentant la posologie du Néoral®. La tuberculose a été d'évolution favorable, le patient étant asymptomatique après l'arrêt du traitement. La greffe a évolué défavorablement avec une créatinine plasmatique qui s'est stabilisée aux alentours de 300µmol/L avec une protéinurie à 2,9g/24h. Une biopsie du greffon réalisée 6 mois après la greffe a retrouvé des lésions de rejet chronique et la fonction rénale a continué à se dégrader.

Le cadre nosographique de cette observation peut être discuté. La découverte fortuite de *Mycobacterium tuberculosis* dans une adénopathie sous-diaphragmatique profonde chez un patient cliniquement asymptomatique, né en zone de forte endémie tuberculeuse, peut être considérée comme une infection latente et non une maladie tuberculeuse.

2) Transmission par le donneur

Une patiente âgée de 20 ans, née en France et sans antécédents particuliers, était atteinte d'une néphropathie du reflux responsable d'une insuffisance rénale chronique terminale. Huit mois après la mise en hémodialyse, une première greffe rénale a été réalisée le 26/01/1996 avec un donneur cadavérique masculin âgé de 45 ans. La patiente n'avait aucune immunisation anti-HLA et présentait 3 incompatibilités avec son donneur. Elle a reçu un traitement d'induction par du sérum anti-lymphocytaire pendant 9 jours (22 ampoules au total). Le traitement d'entretien associait une corticothérapie orale, de la ciclosporine et de l'azathioprine. Un

traitement prophylactique par Bactrim® et Fungizone® avait été associé. L'évolution initiale a été favorable avec une reprise de diurèse immédiate et l'absence de recours à la dialyse en post-greffe. 3 semaines plus tard, une fièvre à 39°C, des frissons nocturnes et une augmentation de la créatinine plasmatique aux alentours de 300µmol/L ont été constatés. Une ponction biopsie du greffon a été réalisée dans l'hypothèse d'un rejet aigu. L'examen histologique de la biopsie a mis en évidence de multiples lésions granulomateuses et l'absence de rejet. Parallèlement la radiographie thoracique montrait un aspect compatible avec une miliaire tuberculeuse. *Mycobacterium tuberculosis* a été isolé sur un prélèvement d'urine et un examen de crachat. Une quadrithérapie par éthambutol, isoniazide, rifampicine et pyrazinamide a été débutée, relayée après 2 mois de traitement par une bithérapie isoniazide et rifampicine pendant 10 mois. Concernant l'immunosuppression, la corticothérapie a été diminuée à 10mg/j, la posologie d'Imurel® divisée par 2 et la posologie de ciclosporine multipliée par 5 pour maintenir les taux résiduels souhaités. L'évolution a été favorable avec une disparition des signes cliniques en 15 jours et une guérison de la miliaire tuberculeuse. La fonction rénale s'est améliorée également. Il n'y a eu aucune complication du traitement antituberculeux et aucun épisode de rejet aigu par la suite. Dix ans plus tard la fonction rénale était stable avec une créatinine à 156µmol/L et une protéinurie à 0,16g/24h avec une immunosuppression associant Cellcept® et Prograf®. L'enquête infectieuse a permis d'affirmer rétrospectivement un cas exceptionnel de transmission de la tuberculose par le donneur.

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'intérêt de cette étude est de rapporter pour la première fois les données françaises concernant une complication infectieuse de la transplantation rénale, particulière par les problèmes de diagnostic et de traitement qu'elle pose. L'analyse multicentrique sur une période longue (1986 à 2006) permet d'obtenir un échantillon de taille comparable aux principales études publiées sur le sujet (12, 18-21) et fournit des données épidémiologiques sur le risque de survenue d'une tuberculose après greffe rénale en France. L'étude comportant l'échantillon le plus important, 166 cas, a été réalisée en 2001 en Inde (12), un des pays du monde où l'endémie tuberculeuse est la plus forte. En France, seuls quelques cas rapportés ont été publiés (15-17, 22). Ce travail permet également de réaliser une évaluation des pratiques professionnelles sur la prise en charge de cette complication et d'en discuter les résultats.

L'incidence de 0,45% sur la période d'étude fait de la tuberculose une complication rare après une greffe rénale réalisée en France, qui est un pays de faible endémie tuberculeuse avec une incidence moyenne entre 1986 et 2006 de 13,1 cas pour 100000 habitants (données fournies par l'Institut National de Veille Sanitaire). Le risque relatif des transplantés rénaux de développer une tuberculose est donc ici 34 fois supérieur à celui de la population générale. L'incidence de la tuberculose chez les greffés rénaux rapportée dans les autres études varie de 0,3 à 1% aux Etats-Unis, de 0,4 à 5% en Europe et de 5 à 15% dans les pays à forte zone d'endémie comme la Turquie, l'Inde ou le Pakistan avec un risque relatif 20 à 100 fois supérieur à celui de la population générale (13, 23-29). Notre taux d'incidence est logiquement comparable aux études faites aux Etats-Unis (20, 30) et légèrement inférieur aux études espagnoles (14, 19).

De façon intéressante, on remarque que 40,7% des patients de l'étude sont nés hors de France, dans des zones de forte endémie tuberculeuse. Cette constatation renforce l'hypothèse communément admise que la plupart des cas de tuberculose correspondent à des réactivations de primo-infections anciennes favorisées par le traitement immunosuppresseur et la corticothérapie, plus qu'à des cas d'infection par *Mycobacterium tuberculosis* survenus après la greffe (7, 13, 23-25, 31, 32). Un contact avec un patient bacillifère n'a été retrouvé que chez 8,2% des patients de l'étude. En ce sens, le pays de naissance d'un candidat à une transplantation rénale est sans doute un élément pertinent à prendre en compte dans le dépistage des patients devant bénéficier d'une chimioprophylaxie antituberculeuse en post-greffe, bien que non retenu par les recommandations européennes de 2002 (33).

En effet, les critères habituellement utilisés sont peu fiables. L'historique d'une primo-infection ou d'une maladie tuberculeuse et leurs modalités de traitement, remontant souvent à plusieurs dizaines d'années avant la greffe, sont des éléments d'interrogatoire difficiles à recueillir avec précision chez un candidat à une transplantation rénale. Dans cette étude, ces données étaient manquantes dans 81,6% des cas. De même, l'intradermoréaction à la tuberculine, qui n'a été réalisée que dans 12,2% des cas, a une sensibilité et une spécificité faibles pour détecter les patients à risque de tuberculose en post-greffe (34), le taux d'anergie rapporté chez les patients dialysés étant de 19 à 50% (19, 35-37). Cela peut expliquer que moins de 5% des patients de l'étude aient reçu une prophylaxie antituberculeuse en post-greffe.

Une perspective pourrait être l'utilisation future du test QuantiFERON-TB® en remplacement ou en association avec l'IDR pour le dépistage pré-greffe des patients ayant une infection latente à *Mycobacterium tuberculosis*. Ce test détecte la production d'interféron γ par les lymphocytes T spécifiques après stimulation par des protéines mycobactériennes qui ne croisent pas avec celles du BCG. De nombreuses études sont encourageantes, mais ce test ciblant la réponse immunitaire cellulaire, composante majeure de la réponse immunitaire à l'égard de *Mycobacterium tuberculosis*, n'est à ce jour pas validé en cas d'insuffisance rénale chronique (38-41).

L'analyse des données relatives à la greffe a fait ressortir en particulier la fréquence élevée des épisodes de rejet aigu. 36,7% des patients de l'étude ont présenté au moins un épisode de rejet aigu entre la greffe et la tuberculose. L'effectif de la population étant faible et la période d'inclusion longue, il est difficile de comparer cette incidence à celles d'études récentes. Néanmoins, à titre d'exemple, une étude s'intéressant au suivi immunologique de 1229 transplantations rénales réalisées entre 1972 et 2002 retrouvait une incidence de rejet aigu de 20,9% (16). Ces résultats suggèrent que l'exposition à de fortes doses de corticoïdes est un facteur de risque de réactivation d'une infection latente. Dans l'étude de Klote (20), l'existence d'un rejet aigu dans la première année de greffe ressortait en analyse univariée comme un facteur associé au développement d'une tuberculose.

Si l'on observe la date de survenue de la tuberculose dans la période post-greffe, on peut dire dans cette étude qu'hormis des circonstances cliniques exceptionnelles (42), cette infection ne survient pas dans le premier mois post-greffe. La date de

diagnostic, en moyenne 26,7 mois après la greffe avec une médiane à 10 mois, est tout à fait comparable aux études publiées (12, 18-21, 43). Nous rapportons une fréquence élevée de localisations extra-pulmonaires et de formes disséminées qui représentent 67,4% des cas, à l'inverse de la population générale où l'atteinte pulmonaire rend compte de 70 à 80% des cas (11, 44).

La présentation clinique de la maladie est singulière par son caractère peu symptomatique et peu spécifique. L'amaigrissement et l'altération de l'état général étaient les symptômes les plus fréquents après la fièvre. 6,5% des patients étaient totalement asymptomatiques et 28,3% étaient apyrétiques au moment du diagnostic. La symptomatologie clinique de la tuberculose dépendant beaucoup plus de la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection que de la bactérie elle-même, au moins trois facteurs contribuent à cette constatation. Le traitement immunosuppresseur a été utilisé dans 65,3% des cas une corticothérapie au long cours et dans 85,7% des cas des anticalcineurines qui entraînent une altération fonctionnelle des macrophages et des lymphocytes T (2) qui sont les acteurs principaux de la réponse immunitaire de l'organisme à l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*. De plus, la créatinine plasmatique au diagnostic de la tuberculose était en moyenne à 170,2 μ mol/L ce qui témoigne d'une insuffisance rénale chronique qui diminue la réponse immunitaire à l'infection (45-47). La fréquence de l'amaigrissement à l'instauration du traitement (41,3%) est le témoin indirect d'un retard diagnostique souvent important. Les examens bactériologiques, même invasifs et répétés, étaient non contributifs dans plus d'1/4 des cas, ce qui souligne la difficulté de poser le diagnostic, en accord avec d'autres études (12, 18, 21). Il faut souligner dans ces cas-là la nécessité d'un recours fréquent aux prélèvements chirurgicaux et la bonne rentabilité de la ponction-

biopsie hépatique dans les formes disséminées. Elle a permis de poser le diagnostic dans 80% des cas de miliaire lorsque les prélèvements bactériologiques étaient négatifs.

Cette étude rapporte également, pour la première fois dans ce type de population, l'incidence du syndrome d'activation macrophagique associé à la tuberculose. Il a été diagnostiqué ou suspecté chez 10,2% des patients, avec un mauvais pronostic puisque la mortalité observée dans ce sous-groupe était de 60%. Ce résultat est en accord avec une revue de la littérature récente sur le sujet (48). Il faut interpréter avec prudence cette incidence, possiblement sous-estimée car ce diagnostic a en fait rarement été recherché. On peut donc supposer que certaines activations macrophagiques peu sévères ont guéri avec le traitement de la tuberculose et sont passées inaperçues. Il semble néanmoins légitime de souligner l'importance de rechercher ce diagnostic pour deux raisons. Tout d'abord, les études sur le sujet s'accordant à en rapporter le mauvais pronostic avec un taux de mortalité de 30 à 50% (48-53), le suivi de ces patients doit être particulièrement attentif et rapproché. Mais surtout au niveau thérapeutique, si les stigmates d'activation macrophagique persistent malgré le traitement de la tuberculose et si l'évolution clinique est défavorable, l'adjonction d'un traitement ciblant l'hémophagocytose par corticothérapie forte dose ou VP16 doit être discutée (50).

Concernant la sensibilité des souches isolées aux antibiotiques, on notera qu'aucun cas de tuberculose multirésistante n'a été diagnostiqué. Le taux de résistance isolée à un antituberculeux de première ligne était de 11,1%, ce qui est comparable aux valeurs française et mondiale qui sont de respectivement de 9 et 10% (54). Dans

l'arsenal thérapeutique usuel, l'utilisation de l'éthambutol doit faire l'objet d'une attention particulière car cette étude rapporte une fréquence inhabituellement élevée de névrite optique rétrobulbaire, diagnostiquée chez 10,2% des patients. Ceci s'explique probablement par une mauvaise adaptation de la posologie à la fonction rénale souvent altérée, l'éthambutol étant éliminé à 80% par les urines sous forme active.

L'analyse des pratiques relatives à la prise en charge thérapeutique de la tuberculose permet de dégager deux messages. On observe que dans la majorité des cas (65,3%) la durée d'antibiothérapie a été prolongée, supérieure à 9 mois, sans que cela soit justifié par l'évolution clinique. Les recommandations européennes de 2002 préconisent une durée totale de traitement similaire à la population générale (11, 55), de 6 mois dont 2 mois de quadrithérapie, à l'exception des atteintes neurologiques. Cette directive est basée sur quelques études antérieures qui rapportent un contrôle de la maladie sans récurrence dans plus de 90% des cas avec ce régime de traitement chez les transplantés d'organe solide (14, 23, 56, 57). Dans notre étude, 100% des patients qui ont reçu une antibiothérapie d'une durée inférieure à 9 mois (22,4% de la population) ont évolué favorablement, sans récurrence après l'arrêt du traitement. Ce résultat conforte le point de vue selon lequel, à l'exception des atteintes neurologiques et sous réserve d'une évolution clinique favorable, il n'y a pas d'intérêt à allonger la durée du traitement antituberculeux chez les transplantés rénaux malgré la coexistence d'un traitement immunosuppresseur. Parmi les 3 patients décédés de leur tuberculose, 2 sont morts respectivement au diagnostic et 15 jours après l'initiation de l'antibiothérapie. Ces évolutions cliniques ne peuvent être considérées comme consécutives à une durée de traitement trop

courte, mais plutôt comme la conséquence d'un processus infectieux avancé, diagnostiqué tardivement et non contrôlé par l'antibiothérapie.

Il n'y a pas de consensus dans la littérature concernant la gestion du traitement immunosuppresseur pendant la période de traitement de l'infection tuberculeuse. Dans notre étude, 44,9% des patients ont reçu leur traitement immunosuppresseur habituel, avec les adaptations posologiques nécessaires et la surveillance des taux sanguins en cas d'interaction médicamenteuse, particulièrement avec la rifampicine (58, 59). Dans ce sous-groupe, le maintien de l'immunosuppression n'a pas eu de conséquence délétère sur le contrôle de l'infection. 91% des patients ont évolué favorablement, par rapport à 86,4% de ceux dont le traitement immunosuppresseur avait été diminué ou temporairement interrompu ($p=1$). Il paraît donc possible de maintenir le même niveau d'immunosuppression pendant la période de traitement de la tuberculose.

Il est toutefois intéressant de remarquer que parmi le groupe de patients dont le traitement immunosuppresseur a été diminué (44,9%), l'incidence des rejets aigus (4,5%) n'était pas augmentée de façon significative par rapport au groupe de patients dont le niveau d'immunosuppression a été maintenu ($p=1$). De même, le risque de perte de greffe n'a pas été augmenté lorsque l'immunosuppression était allégée : 22,7% versus 31,8% ($p=0,73$). Ces deux résultats sont en contradiction avec une étude précédente qui rapportait une incidence de rejet aigu de 30% et 20% de perte de greffe (13). Il est néanmoins difficile d'interpréter ces différences car il s'agissait d'une revue de littérature comprenant plusieurs séries de cas sur une période d'inclusion allant de 1967 à 1997, donc avec une grande variabilité des traitements

immunosuppresseurs utilisés et des données souvent imprécises concernant la gestion des thérapeutiques. Dans notre étude, avec toutes les limites inhérentes à l'analyse rétrospective d'une cohorte, la diminution temporaire de l'immunosuppression en période infectieuse n'a pas eu d'effet délétère significatif sur le greffon.

Le taux de mortalité attribuable à la tuberculose dans notre population est de 6,1%. Ce chiffre est nettement inférieur à la plupart des autres études qui rapportent des taux de mortalité allant de 20 à 30% (12-14, 20). Deux raisons peuvent être avancées pour expliquer cette différence. Tout d'abord pendant la période d'étude, plus récente, la prise en charge de la maladie tuberculeuse a fait l'objet de plusieurs recommandations avec un traitement mieux codifié. Ensuite, notre système de protection sociale a permis un suivi médical rapproché des patients, en hospitalisation à la phase initiale, puis en consultation, afin de gérer la mise route du traitement, la surveillance de son efficacité et de sa tolérance, et l'adaptation des immunosuppresseurs. On peut supposer que pour des raisons financières, dans les pays à forte zone d'endémie (Inde, Turquie, Maghreb) ou à couverture sociale limitée (Etats-Unis), la gestion des patients a été plus souvent et plus rapidement ambulatoire, et l'observance des traitements incertaine. Or dans cette pathologie infectieuse particulière par la lourdeur et la longueur du traitement, certaines complications ont sans doute pu être évitées et l'observance améliorée par la surveillance rapprochée des patients.

Comme tout travail rétrospectif les résultats de cette étude ont essentiellement une valeur descriptive. Néanmoins l'analyse rétrospective de cette complication rare

permet d'établir un recueil exhaustif de données et ainsi de disposer d'une base de réflexion plus élargie sur le sujet. L'absence de groupe contrôle ne permet cependant pas de réaliser une analyse statistique des facteurs de risque de survenue de la maladie.

En conclusion, cette étude montre que la tuberculose est en France une complication rare de la transplantation rénale, à redouter plus particulièrement chez les receveurs nés dans un pays à forte zone d'endémie. Le diagnostic, à évoquer devant toute fièvre prolongée ou amaigrissement inexpliqué, est difficile en raison d'une présentation clinique souvent aspécifique et peu symptomatique, marquée par la fréquence élevée des formes extra-thoraciques. Les données suggèrent que les modalités de traitement doivent être similaires à celles recommandées pour la population générale. De même, dans la majorité des cas il n'est sans doute pas nécessaire d'alléger le traitement immunosuppresseur. Le pronostic global est bon avec une évolution favorable sous traitement dans 85,7% des cas et peu de conséquences sur le devenir de la greffe.

La recherche d'un syndrome d'activation macrophagique associé à la tuberculose doit être systématique car c'est un élément de mauvais pronostic et un traitement spécifique peut être discuté.

Compte-tenu de la physiopathologie de cette infection, impliquant majoritairement un processus de réactivation d'une infection latente, la meilleure stratégie de lutte contre cette complication est d'en améliorer la prévention en dépistant de façon plus efficace au moment du bilan pré-greffe, les patients à risque qui doivent bénéficier

d'une chimioprophylaxie. Les critères actuellement proposés par les recommandations européennes apparaissent insuffisants et sont en pratique peu appliqués. Une réflexion similaire à celle ayant conduit en 2007 à la modification de la politique vaccinale par le BCG en France mériterait d'être entreprise. A ce titre, la prise en compte du pays de naissance dans les critères de prescription d'une chimioprophylaxie devrait être évaluée.

Ce travail souligne l'intérêt qu'il y aurait à créer un observatoire multicentrique prospectif sur les infections du transplanté d'organe solide et leurs traitements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med* 1963;268:1315-1323.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(26):2715-2729.
3. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994;331(6):365-376.
4. USRDS: the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6 Suppl 5):1-230.
5. d'Auzac CL. [Quality of life after transplantation]. *Rev Prat* 1994;44(4):470-474.
6. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000;57(1):307-313.
7. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357(25):2601-2614.
8. *Pneumocystis jirovecii* (formerly *Pneumocystis carinii*). *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 10:135-141.
9. *Nocardia* infections. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 10:47-50.
10. Cytomegalovirus. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 10:51-58.
11. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003;362(9387):887-899.
12. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001;60(3):1148-1153.
13. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27(5):1266-1277.
14. 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. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997;63(9):1278-1286.
15. du Cheyron D, Lobbedez T, Vergnaud M, Ozenne S, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. [Tuberculous nephropathy of a renal transplant. Importance of a rapid diagnosis with BACTEC]. *Presse Med* 1998;27(30):1527.
16. Mourad G, Soulillou JP, Chong G, Pouliquen M, Hourmant M, Mion C. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* with renal allografts. *Nephron* 1985;41(1):82-85.
17. Stein A, Purgus R, Drancourt M, Olmer M. Photo quiz. Diagnosis: cutaneous miliary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1126-1127; quiz 1307-1128.
18. Apaydin S, Altıparmak MR, Serdengeçti K, Ataman R, Öztürk R, Erek E. *Mycobacterium tuberculosis* infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 2000;32(5):501-505.
19. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sanchez-Plumed J, Budia A, Jimenez-Cruz F. *Mycobacterial* infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(6):518-525.
20. 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(9):1523-1528.
21. Ghafari A, Makhdooni K, Ahmadpoor P, Afshari AT, Fallah MM, Rezaee K. Tuberculosis in Iranian kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2007;39(4):1008-1011.
22. Decarpentry-Hazzan C. La tuberculose en transplantation rénale (à propos de six observations) [Thèse pour le doctorat en médecine]. Lille: Faculté de Médecine; 1993.

23. Higgins RM, Cahn AP, Porter D, Richardson AJ, Mitchell RG, Hopkin JM et al. Mycobacterial infections after renal transplantation. *Q J Med* 1991;78(286):145-153.
24. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996;61(2):211-215.
25. Qunibi WY, al-Sibai MB, Taher S, Harder EJ, de Vol E, al-Furayh O et al. Mycobacterial infection after renal transplantation--report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med* 1990;77(282):1039-1060.
26. Riska H, Gronhagen-Riska C, Ahonen J. Tuberculosis and renal allograft transplantation. *Transplant Proc* 1987;19(5):4096-4097.
27. Lloveras J, Peterson PK, Simmons RL, Najarian JS. Mycobacterial infections in renal transplant recipients. Seven cases and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1982;142(5):888-892.
28. Lichtenstein IH, MacGregor RR. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983;5(2):216-226.
29. Naqvi SA, Hussain M, Askari H, Hashmi A, Hussain Z, Hussain I et al. Is there a place for prophylaxis against tuberculosis following renal transplantation? *Transplant Proc* 1992;24(5):1912.
30. Spence RK, Dafoe DC, Rabin G, Grossman RA, Naji A, Barker CF et al. Mycobacterial infections in renal allograft recipients. *Arch Surg* 1983;118(3):356-359.
31. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338(24):1741-1751.
32. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40(4):581-587.
33. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 4:39-43.
34. 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(12):2720-2724.
35. Wauters A, Peetermans WE, Van den Brande P, De Moor B, Evenepoel P, Keuleers H et al. The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(2):433-438.
36. Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, Seiler S, Fraser VJ. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31(5):848-852.
37. Woeltje KF, Kilo CM, Johnson K, Primack J, Fraser VJ. Tuberculin skin testing of hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(8):561-565.
38. Menzies D. Using tests for latent tuberculous infection to diagnose active tuberculosis: can we eat our cake and have it too? *Ann Intern Med* 2008;148(5):398-399.
39. Dosanjh DP, Hinks TS, Innes JA, Deeks JJ, Pasvol G, Hackforth S et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis. *Ann Intern Med* 2008;148(5):325-336.
40. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356(9235):1099-1104.
41. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4(12):761-776.
42. Peters TG, Reiter CG, Boswell RL. Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 1984;38(5):514-516.
43. Kaaroud H, Beji S, Boubaker K, Abderrahim E, Ben Hamida F, Ben Abdallah T et al. Tuberculosis after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(4):1012-1013.
44. Decludt B. [Epidemiology of tuberculosis]. *Rev Prat* 2002;52(19):2106-2110.

45. Garcia-Leoni ME, Martin-Scapa C, Rodeno P, Valderrabano F, Moreno S, Bouza E. High incidence of tuberculosis in renal patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9(4):283-285.
46. Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest* 2001;120(6):1883-1887.
47. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000;58(4):1758-1764.
48. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006;6(7):447-454.
49. Karras A, Thervet E, Legendre C. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 2004;77(2):238-243.
50. Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7(12):814-822.
51. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988;67(6):369-388.
52. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JJ. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12(2):435-444.
53. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6(6):601-608.
54. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;344(17):1294-1303.
55. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001;345(3):189-200.
56. Sayiner A, Ece T, Duman S, Yildiz A, Ozkahya M, Kilicaslan Z et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;68(9):1268-1271.
57. Koselj M, Kandus A, Ales A, Bren AF. Mycobacterial infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32(1):152-154.
58. al-Sulaiman MH, Dhar JM, al-Khader AA. Successful use of rifampicin in the treatment of tuberculosis in renal transplant patients immunosuppressed with cyclosporine. *Transplantation* 1990;50(4):597-598.
59. Peschke B, Ernst W, Gossmann J, Kachel HG, Schoeppe W, Scheuermann EH. Antituberculous drugs in kidney transplant recipients treated with cyclosporine. *Transplantation* 1993;56(1):236-238.

NOM : CANET

PRENOM : Emmanuel

TITRE DE THESE

INCIDENCE ET PRONOSTIC DE L'INFECTION A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* DANS UNE COHORTE MULTICENTRIQUE DE PATIENTS TRANSPLANTES RENAUX EN FRANCE DE 1986 A 2006.

RESUME

Dans l'étude rétrospective rapportée ici, nous avons analysé l'incidence, le pronostic, les particularités de la présentation clinique et de la gestion thérapeutique de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* dans une population de patients transplantés rénaux dans 14 centres de greffe français entre 1986 et 2006.

Soixante-quatorze cas ont été diagnostiqués pendant la période d'étude, soit une incidence de 0,45%, 34 fois supérieure à celle de la population générale. Le délai médian entre la date de greffe et le diagnostic était de 10 mois, 70% des cas survenant entre le 1^{er} mois et la 2^{ème} année post-greffe. Le pays de naissance était une zone de forte endémie tuberculeuse chez 40,7% des patients. Les localisations extra-pulmonaires et les formes disséminées représentaient 67,4% des atteintes.

Les examens bactériologiques étaient non contributifs dans plus d'1/4 des cas, nécessitant un recours fréquent aux prélèvements chirurgicaux et à la ponction-biopsie hépatique, particulièrement rentable dans le diagnostic des formes disséminées. Un syndrome d'activation macrophagique a été diagnostiqué ou suspecté chez 10,2% des patients, avec une mortalité de 60% dans ce sous-groupe.

A l'exception des atteintes neurologiques, les modalités du traitement antibiotique peuvent être similaires aux recommandations existantes pour la population générale. Le traitement immunosuppresseur peut être maintenu pendant la période de traitement de la tuberculose, sans incidence sur le contrôle de l'infection.

Le pronostic global est bon, avec une évolution favorable dans 85,7% des cas. Il apparaît nécessaire d'améliorer la stratégie de dépistage des patients à risque de réactivation d'une infection latente, qui doivent bénéficier d'une chimioprophylaxie en post-greffe. A ce titre, la prise en compte du pays de naissance devrait être évaluée.

Ce travail souligne l'intérêt qu'il y aurait à créer un observatoire multicentrique prospectif sur les infections du transplanté d'organe solide et leurs traitements.

MOTS-CLES

Transplantation rénale

Infection

Tuberculose

Epidémiologie

Pronostic