

Particularités de la tuberculose chez le dialysé

Special features of tuberculosis in dialysis patients

D. IBRAHIM MONTASSER*, D. EL KABBAJ

* Dirm80@hotmail.com

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation de l'HMIMV, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat. Maroc

Résumé

La tuberculose est plus fréquente chez les patients dialysés par rapport à la population générale. Elle est essentiellement extra-pulmonaire. Le diagnostic est difficile à poser et les tests de dépistage et de diagnostic ne sont pas optimisés avec absence de guidelines. Le maniement des médicaments antituberculeux et de leurs complications est primordial avec un souci d'adaptation thérapeutique et de gestion de leur toxicité pour éviter les rechutes ou la sélection de souches résistantes. Cette mise à jour est établie pour une compréhension plus claire de la relation entre ces deux pathologies "tuberculose-maladie rénale chronique", permettant d'instaurer des directives de dépistage et de traitement fondées sur des preuves à développer.

Mots-clés : Tuberculose ; dialyse ; anti-tuberculeux

Abstract

Tuberculosis in dialysis patients is more frequent compared to the general population, it is essentially extra-pulmonary. The diagnosis is difficult to make and screening and diagnostic tests are not optimized with the absence of guidelines. The handling of anti-tuberculosis drugs and their complications is essential with a concern for therapeutic adaptation and management of their toxicity to avoid relapses or the selection of resistant strains. This update is therefore established for a clearer understanding of the relationship between these 2 pathologies "tuberculosis-chronic kidney disease", allowing for the establishment of evidence-based screening and treatment guidelines to be developed.

Keywords : Tuberculosis; dialysis; anti-tuberculosis



Introduction

Si le lien entre la tuberculose (TB) et l'insuffisance rénale chronique (IRC) est bien établi depuis les premières publications datant de 1974, l'interaction entre les deux maladies est mal connue. Certes, la dialyse est un facteur de risque de développer la TB du fait de l'immunodéficience, des comorbidités, des facteurs socio-économiques et démographiques et surtout l'évolution en syndémie de la TB et de l'IRC par l'émergence de chaque pathologie dans les régions d'épidémies de l'autre [1].

Du fait que la TB chez les patients dialysés est essentiellement extra-pulmonaire, le diagnostic est difficile. Les tests de dépistage et de diagnostic ne sont pas optimisés pour cette sous-population de malades avec absence de guidelines. Les anti-tuberculeux nécessitent une adaptation thérapeutique et une gestion de leur toxicité. La TB est un problème de santé mondiale dont le coût de diagnostic et de prise en charge thérapeutique reste pesant avec surtout une crainte de sélection de souche résistante [1].

L'intérêt de notre travail est de présenter une brève mise au point de la particularité de la tuberculose chez les patients dialysés sur le plan épidémiologique, physiopathologique, clinique, diagnostique, thérapeutique et évolutif.

Epidémiologie

La prévalence de la maladie rénale chronique dans le monde est estimée entre huit et 16 %. Le nombre de patients présentant une IRC terminale (IRCT) et nécessitant un traitement de suppléance est supérieur à 2,6 millions d'habitants et dont 80 % sont présents dans les pays à revenu élevé. L'absence de registre dans les pays à revenu faible à moyen rend difficile l'estimation de la prévalence de l'IRCT dans ces pays. L'OMS recense 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose par le monde avec 1,3 millions de décès en 2016 [2]. Le risque relatif de développer une TB active est de 10 à 25 % chez les patients en IRC quelque soit le stade. Les dialysés péritonéaux ont un risque élevé de développer une TB péritonéale [2]. En 2019, au Maroc on a recensé environ 36.000 nouveaux cas de TB avec une incidence de 89 cas /100.000 personnes [3].

Chez les dialysés, il s'agit d'une réactivation d'une TB ancienne plus qu'une contamination dans les centres d'hémodialyse [4]. La TB représente entre six et 17 % de l'ensemble des infections de l'hémodialysé et survient dans les premières années de dialyse avec une moyenne entre quatre et 26 mois [5]. Il y a une association inversement proportionnelle entre la fonction rénale et la TB, plus la fonction rénale s'altère plus l'incidence de la TB est élevée [6].

Physiopathologie de la tuberculose et maladie rénale chronique

La physiopathologie de l'association TB et MRC est multifactorielle, due essentiellement à l'immunodéficience. Chez les patients dialysés, il y a une altération de l'immunité cellulaire avec une diminution des lymphocytes B et T, des monocytes et des macrophages, une réduction du taux d'interleukine 2 et une suppression de la réponse mitogénique des lymphocytes [2, 5]. Il faut rappeler qu'il y a une altération de l'immunité cellulaire dès le déclin de la clairance de créatinine de moins de 60 ml/min. Cette immunodéficience est majorée par le stress oxydatif, l'inflammation, la malnutrition protéique, le déficit en zinc, en pyridoxine et en 25 OH vit D [7]. Un autre facteur surajouté est l'altération de la fonction leucocytaire chez le patient dialysé suite à l'exposition permanente des éléments figurés du sang aux membranes de dialyse [5].

Parmi les facteurs de risque de la TB chez le dialysé, le caractère démographique du dialysé revête une importance primordiale surtout le pays de naissance et l'appartenance à un pays de basse à haute prévalence de la TB, puisqu'il s'agit souvent d'une réactivation de formes latentes même après plusieurs années d'exposition à la maladie [1, 6]. D'autres co-morbidités augmentent la susceptibilité de développer la tuberculose, notamment le diabète qui semble multiplier le risque relatif de développer la TB par 3, le SIDA, le tabac, les maladies auto-immunes et l'utilisation d'immunosuppresseurs, le style de vie et particulièrement le niveau socio-économique et l'accès aux soins [6].

Le diagnostic

Infection tuberculeuse latente (ITBL)

Il s'agit de la présence d'une réponse immunitaire adaptée contre l'antigène *Mycobacterium Tuberculosis* chez un individu sans l'évidence d'une tuberculose active. Les patients qui sont considérés comme ayant une ITBL sont les patients dont le test de screening est positif, où la radiographie est suggestive d'un passé d'infection tuberculeuse, ou en présence d'une histoire d'infection TB non traitée correctement, ou d'un contact avec des patients infectés [7].

Chez ces patients, deux questions doivent être posées : quel est le meilleur test diagnostique pour ITBL, l'intradermoréaction (IDR) ou l'interféron *Gamma realase assay* (IGRA) ? Et quand tester les patients dialysés ?

Chez les patients hémodialysés, 28 études et deux méta-analyses comparant l'IDR *versus* le quantiféron gold T et TSPOT ont été menées. Les méta-analyses publiées retrouvent une sensibilité (ITL et/ou TB maladie : non précisé) de l'IDR, du QFT-GIT et du TSPOT-TB de 31, 53 et 50 % respectivement et une spécificité de 63, 69, 67 % respectivement. Il existe une plus forte association de la positivité des tests IGRA avec des signes radiologiques d'ITBL ou un contage tuberculeux en comparaison avec l'IDR [8-10].

Sur avis d'experts et au vu du nombre de données concordantes et de la faible valeur diagnostique de l'IDR chez l'hémodialysé, une recherche d'ITBL par test IGRA en remplacement de l'IDR peut être recommandée. En attendant des données plus solides, il paraît opportun de prélever le test IGRA en début de séance d'hémodialyse [8].

Les tests de dépistage doivent être demandés chez les patients à haut risque d'avoir une ITBL et chez ceux qui nécessiteront un traitement. L'OMS, le *national institut of health and excellence care* (Nice) et les centres de contrôle de maladie et de prévention (CDC) recommandent de réaliser un screening chez les patients en contact avec des cas de TB maladie, chez les enfants, adolescents et jeunes dialysés avec une longue espérance d'années en dialyse sans projet de transplantation, et chez les dialysés éligibles à une transplantation d'organe. Alors que chez les patients

> 75 ans, les risques des antituberculeux dépassent le risque d'activation et l'espérance de vie en dialyse [11].

Diagnostic de l'infection tuberculeuse active chez le dialysé

La TB chez le dialysé est extra-pulmonaire dans 50 % des cas avec un pourcentage qui varie selon les études entre 38 et 80 %. La tuberculose ganglionnaire et la péritonite tuberculeuse sont les plus communément rapportées et à une moindre fréquence l'atteinte spinale, cérébrale ou génito-urinaire [2, 7].

La présentation clinique est pauvre, atypique, variable et non spécifique. Les symptômes miment un syndrome urémique (malaise, perte du poids). La fièvre est désarticulée et prolongée alors que la toux et l'hémoptysie sont moins fréquentes. Le diagnostic repose sur un haut indice de suspicion devant une pneumonie résistante à l'antibiothérapie, un patient asymptomatique avec une radiographie pulmonaire suspecte ou la présence de signes extra-pulmonaires : adénopathie, ascite, hépatomégalie, pleurésie [2, 3, 5, 7].

Les signes radiologiques sont variables et non spécifiques. L'infiltrat peut être polymorphe ou interstitiel (30 % des cas), l'épanchement pleural est retrouvé dans 27 % des cas, les calcifications parenchymateuses ou hilaires et l'épaississement pleural sont objectivés dans 7 % des cas. L'absence d'anomalies décelables est observée dans 18 % de cas [12].

L'étude microscopique des crachats est le principal moyen diagnostique du bacille acido-alcool-résistant. Elle nécessite un technicien qualifié et un seul résultat positif est suffisant. Elle est réalisée sur milieu spécial liquide fluochrome, qui est préféré au milieu classique solide de ZIEL NEILSON [13].

Le Gold standard demeure la culture, avec comme limite la nécessité d'attendre au moins six semaines pour faire une première lecture et pour avoir un résultat et sous réserve d'un bon prélèvement

La présence de caséum est suggestive de l'atteinte tuberculeuse mais n'assure pas à elle seule le diagnostic, d'où l'intérêt de savoir collaborer avec un bactériologiste qui peut proposer la meilleure technique de diagnostic et de jugement clinique [7].



La PCR de l'ADN est un outil d'évaluation initial de la TB maladie dans les pays à basse et haute prévalence. En 2010, l'OMS a recommandé un test de biologie moléculaire rapide Xpert MTB/RIF qui détecte simultanément le *Mycobacterium tuberculosis* (MT) et la résistance à la rifampicine dans les deux heures. Ce test assure une meilleure précision que la recherche de MT dans les sécrétions et sa sensibilité est de 80 % pour les crachats négatifs. C'est un outil de diagnostic chez les patients en cours d'évaluation de TB active toujours en conjonction avec les autres données cliniques [7, 14].

Seules deux études ont évalué rétrospectivement les tests IGRA dans la TB maladie chez 162 et 29 patients hémodialysés cliniquement et/ou radiologiquement suspects de TB maladie. Ces études ont retrouvé des valeurs de sensibilité de 100 % (QFT-GIT) et 91,7 % (TSPOT-TB) ainsi que des spécificités de 89,7 % (QFT-GIT) et 64,7 % (TSPOTTB) et des VPN élevées (91,7 % et 100 %). Il est à noter que le nombre d'évènements était faible (8 et 12) [15, 16].

Diagnostic de la péritonite tuberculeuse

La symptomatologie est similaire aux autres péritonites avec la douleur abdominale, la fièvre et l'effluent trouble. Elle doit être suspectée devant une péritonite bactérienne persistante malgré un traitement antibiotique adapté. La tuberculose péritonéale ou péritonite tuberculeuse en dialyse péritonéale repose sur un diagnostic bactériologique du liquide péritonéal avec des leucocytes supérieurs à 100/ μ l après deux heures à PNN supérieurs à 50 %. L'étude des liquides d'épanchement nécessite des supports spéciaux des BAAR et un volume de liquide suffisant de 50-100 ml. Le recours à l'adénosine désaminase est recommandé. C'est une enzyme ubiquitaire intervenant dans le métabolisme des bases puriques. Elle a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 97 % si le *cut-off* utilisé est de 39 UI/l. La PCR peut être utilisée mais sa fiabilité n'est pas bien établie par manque d'études alors que sa précision est de 100 %. Le diagnostic définitif repose sur la laparoscopie ou la biopsie péritonéale qui met en évidence un épaissement péritonéal avec ou sans plaque jaune blanchâtre ou des brides [2].

Traitement

L'objectif du traitement de l'ITBL est d'éliminer mondialement la TB en 2050, ce qui impose une incidence inférieure à 1 cas/million de personnes et une diminution de l'incidence de TB de 20 % par année de 2015 à 2050 [17]. Le traitement des formes latentes permet d'éviter les formes actives de la TB chez cette sous-population d'insuffisants rénaux chroniques, à haut risque de réactivation et à forte exposition, sujette à des projets de transplantation d'organe [11]. Plusieurs protocoles de traitement de ITBL sont proposés soit à base d'isoniazide pendant six mois (parfois neuf mois) ou par trois à quatre mois de rifampicine ou par une bithérapie en associant l'isoniazide et la rifampicine pendant trois mois surtout chez les jeunes patients moins de 35 ans avec une crainte d'hépatotoxicité ou lorsque la transplantation est imminente [2, 11].

L'objectif de la poly-chimiothérapie dans le traitement des formes actives est d'avoir une action synergique et une guérison rapide, d'éviter la rechute à bacilles sensibles et d'empêcher la sélection de mutants résistants. Le traitement de première intention dans les formes sensibles repose sur une quadrithérapie qui nécessite une adaptation thérapeutique et un monitoring des dosages sériques de la rifampicine et de l'isoniazide et de leur toxicité essentiellement hépatique (37 %) [18]. Chez le dialysé, il y a un ralentissement de la capacité d'acétylation avec accumulation de métabolites hépatotoxiques. Par conséquent, il est recommandé, lorsque cela est possible, de réaliser un test d'acétylation avant de débiter le traitement par isoniazide ce qui conditionnera la dose prescrite [19, 20]. Rappelons que l'élimination du pyrazinamide est hépatique sous forme de métabolites qui augmentent la réabsorption de l'acide urique avec risque d'hyperuricémie. L'éthambutol est responsable de la névrite optique rétrobulbaire qui est souvent irréversible et nécessite un examen ophtalmologique préalable et la mise sous pyridoxine (Tableau I).

L'administration des antituberculeux doit se faire après la séance de dialyse parce que l'efficacité du traitement dépendra essentiellement de sa concentration sérique maximale efficace (pic

serique) qui doit être maintenue le plus longtemps possible pour augmenter le pouvoir bactéricide et bactériostatique des anti-tuberculeux.

Tableau 1 : Adaptation et posologie des anti-tuberculeux chez le dialysé [19]

Antituberculeux	Dialysable	adaptation	Posologie
Rifampicine	non	non	10 mg/kg/j sans dépasser 600 mg/j
Rifabutine	non	non	150 mg/j
Isoniazide	oui	non	3-5 mg/kg/j sans dépasser 300 mg/j
Pyrazinamide	oui	oui	25-35 mg/kg/j toutes les 48 h sans dépasser 2,5 g/j
Ethambutol	oui	oui	15-25 mg/kg/j sans dépasser 1,6 g/j

Chez le dialysé, on a tendance à augmenter la durée du traitement du fait d'une part, du manque de preuves scientifiques et la crainte de certaines formes invalides ou même un doute diagnostique puisque 20 % des traitements sont initiés sur la simple suspicion et d'autre part de la difficulté d'apprécier l'efficacité du traitement et la prédominance de formes extra-pulmonaires. Ce qui impose souvent une prolongation de la durée de traitement au risque d'augmenter la toxicité. La durée du traitement est de 12 à 18 mois.

Une quadrithérapie est proposée les deux premiers mois associant rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol, puis un relais par rifampicine et isoniazide est assuré [2].

Conclusion

La MRC et la dialyse impactent l'épidémiologie régionale et globale de la TB. Le diagnostic de la tuberculose chez cette sous-population d'insuffisance rénale chronique est difficile et nécessite essentiellement un haut indice de suspicion. Les tests de screening et de diagnostic ne sont pas optimisés chez les dialysés avec absence de guidelines. La clinique est atypique et extra-pulmonaire. L'IGRA est le test de dépistage de l'ITBL et l'outil supplémentaire de diagnostic dans la TB active à présentation surtout extra-pulmonaire. Pour la TB active, la culture demeure le Gold standard associée au pert MTB/RIF. L'évaluation continue de l'efficacité/toxicité des anti-tuberculeux est primordiale pour éviter la rechute et la sélection de souches résistantes.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- 1- Romanowski k, Edward G. Clark Tuberculosis and chronic kidney disease: an emerging global syndemic. *Kidney International*. 2016;13(1):12-8.
- 2- Lizbeth J, Cahuayme-Zuniga, Karen B. Brust : Mycobacterial Infections in Patients With Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(1):35-40
- 3- Ministère de la santé. Direction de l'épidémiologie et de luttes contre les maladies. 2018. Disponible sur : https://www.sante.gov.ma/Pages/ADM_Centrale/DELM.aspx
- 4- Bayahia R, Balafrej L, Alouan S. La tuberculose chez les patients hémodialysés. *Médecine du Maghreb*. 1991;28.
- 5- Amrani M, El Kabbaj D. Tuberculose en hémodialyse *Médecine et Santé Tropicales*. 2016;26:262-6.
- 6- Sehoon P, Soojin L. Association of CKD with Incident Tuberculosis: *CJASN*14. 2017;1002-10.
- 7- Segall L, Covic A. Diagnosis of Tuberculosis in Dialysis Patients: Current Strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1114-22.
- 8- Henry B, Bourgarit A. Tests IGRA dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie chez les populations hémodialysées ou transplantées d'organe solide. *La revue de maladies respiratoires*. 2018;35:890-3.
- 9- Ferguson TW, Tangri N, Macdonald K et al. The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2015;99:1084-91.
- 10- Rogerson TE, Chen S, Kok J et al. Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:33-43.
- 11- Woo Kim H, Kim Ju S. Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Its Clinical Efficacy *Tuberc Respir Dis*. 2018;81:6-12.
- 12- Langlois S, Barre P. Les différents modes de présentation de la tuberculose chez les patients hémodialysés. *Union Med Can*.1983;112:1084-7.
- 13- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111-5.
- 14- Anne F, Luetkemeyer R, Firmhaber C. Evaluation of Xpert MTB/RIF Versus AFB Smear and Culture to Identify Pulmonary Tuberculosis in Patients With Suspected Tuberculosis From Low and Higher Prevalence Settings. *CID*. 2016;62(9):1081-8.
- 15- Inoue T, Nakamura T, Katsuma A et al. The value of QuantiFERON TB-Gold in the diagnosis of tuberculosis among dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2252-7.
- 16- Lai CC, Tan CK, Liao CH et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis among dialysis patients by enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2605-6.
- 17- Dye C, Glaziou P. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:271-86.
- 18- Milburn H, Ashman N, Davies P et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee, Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax*. 2010;65(6):557-70.
- 19- Karie S, Launay-Vacher V, Deray G et al. GPR Antibactériens. 2ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. *Médecine International*, 2005, Paris.
- 20- Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(3):221-35. Ghisdal L, Laecke SV, Abramowicz D et al. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes care*. 2012;35(1):181-8.