

## CARACTÉRISTIQUES DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES HÉMODIALYSÉS CHRONIQUES À DAKAR

A. NIANG, B. DIOUF, A. LEYE, F.S. NDIAYE, T.M. DIOP

*Med Trop* 2005; **65** : 49-52

**RÉSUMÉ** • La tuberculose chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Notre objectif est d'étudier les particularités diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose sur ce terrain. Il s'agit d'une étude rétrospective sur 5 ans (1996-2000) portant sur 55 patients en hémodialyse périodique. Le bilan de la tuberculose a comporté: un interrogatoire, un examen clinique, une radiographie pulmonaire, une intradermoréaction à la tuberculine, la recherche de bacilles de Koch (BK) dans les liquides biologiques ou l'examen de tissus biopsiés. La tuberculose est retrouvée chez 6 patients soit 11%. Elle est survenue en moyenne dans les deux premières années de l'entrée en dialyse. Les signes d'appel sont peu spécifiques (fièvre, amaigrissement, toux). Une anergie tuberculinique est notée chez 5 patients. Les localisations de la tuberculose sont pulmonaire (2 cas), pleurale (2 cas), péritonéale (1 cas), et ganglionnaire (1 cas). L'isolement du BK n'a été réalisé que dans un cas de même que la confirmation histologique. Une polychimiothérapie adaptée a entraîné la guérison dans 5 cas. La morbi-mortalité de la tuberculose chez les dialysés est étroitement liée à la précocité du traitement qui doit être souvent basé sur un faisceau d'arguments sans attendre la preuve formelle de la tuberculose.

**MOTS-CLÉS** • Tuberculose - Insuffisance rénale chronique - Hémodialyse.

### DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC FEATURES OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS UNDERGOING MAINTENANCE HEMODIALYSIS IN DAKAR

**ABSTRACT** • Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis therapy presents a number of diagnostic and therapeutic challenges. This study was designed to assess the specific diagnostic and therapeutic features of dialysis-associated tuberculosis in a clinical setting. A total of 55 patients were enrolled in this retrospective study over the 5-year period from 1996 to 2000. Diagnostic techniques included questionnaire, clinical examination, chest X-ray, tuberculin skin test, *Mycobacterium tuberculosis* (MT) screening on biological fluids and tissue biopsy. Tuberculosis was diagnosed in 6 patients (11%). The disease occurred within the first two years after the beginning of hemodialysis. Initial signs were nonspecific, i.e., fever, weight loss, and cough. Tuberculin skin testing was negative in 5 cases. Tuberculosis was located in the lung in 2 cases, pleura in 2 cases, peritoneum in 1, and lymph node in 1. Isolation of the MT and confirmation by tissue biopsy was performed in only one case. Appropriate polychemotherapy was successful in 5 of 6 cases. Morbidity and mortality of tuberculosis in dialysis patients is closely related to early detection and treatment. Therapy is often based on strong presumptive evidence without definitive diagnosis.

**KEY WORDS** • Tuberculosis - Chronic renal failure - Dialysis.

L'hémodialyse chronique a nettement amélioré la survie des patients en insuffisance rénale chronique (IRC). Cependant, ces malades sont exposés à des risques élevés de complications infectieuses en particulier la tuberculose. Ainsi, la tuberculose a une incidence plus élevée sur ce terrain par rapport à la population générale (1, 2). Cette situation s'explique par un déficit de l'immunité à médiation cellulaire et humorale (3). La symptomatologie de la tuberculose est sou-

vent atypique et prête à confusion avec celle de l'IRC conduisant à un retard diagnostique. La polychimiothérapie anti-tuberculeuse bien adaptée doit être précoce du fait de la morbi-mortalité élevée sur ce terrain. Notre objectif est d'étudier les particularités diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose dans une population de malades traités par hémodialyse périodique au CHU Le Dantec de Dakar.

### PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 5 ans (1996-2000) portant sur une population de 55 patients dialysés durant cette période. Ces patients sont pris en charge dans l'unité d'hémodialyse de la clinique médicale 1 du CHU A. Le Dantec de Dakar. Ils sont dialysés 2 à 3 fois par semaine avec une durée de 4 à 6 heures.

• Travail de la Clinique médicale 1, (A.N., Médecin Capitaine, Maître-assistant, Université Cheikh A. Diop de Dakar; B.D., Professeur agrégé; A.L., Chef de clinique-assistant; F.S.N.D., Chef de clinique-assistant; T.M.D., Professeur titulaire, Chef de service), CHU A. Le Dantec, Dakar, Sénégal.

• Correspondance : A., NIANG, BP 6548, Dakar, sénégal • Fax : +221 822 38 68 •

• Courriel : niangabdou@yahoo.com •

• Article reçu le 11/04/2003, définitivement accepté le 25/02/05.

Parmi cette population, nous avons retenu tous les malades qui ont présenté au cours de cette période des signes d'infection tuberculeuse. A partir de leurs dossiers de suivi, nous avons relevé les signes cliniques, les résultats des examens complémentaires, le traitement institué ainsi que l'évolution. Le diagnostic de tuberculose était retenu soit sur des arguments de certitude (bactériologique et/ou histologique), soit sur un faisceau d'arguments présomptifs : l'altération de l'état général, la toux chronique, la fièvre au long cours, l'épanchement séro-fibrineux lymphocytaire d'une séreuse, le caractère des adénopathies, la radiographie pulmonaire, l'intradermo-réaction tuberculique (IDRT) et l'évolution sous traitement antituberculeux.

## RÉSULTATS

Six cas de tuberculose prouvée ou suspectée ont été colligés parmi une population de 55 patients hémodialysés durant cette période, soit une prévalence de 11 %. Il y a quatre hommes et deux femmes et l'âge moyen est de 43,6 ans avec des extrêmes de 18 et 61 ans. Tous sont traités par hémodialyse depuis en moyenne 2,16 ans (extrêmes 1 et 4 ans). L'IRC est secondaire à une hyalinose segmentaire et focale, une néphroangiosclérose, une polykystose rénale autosomique dominante, une néphropathie bilharzienne associée à une infection VIH et une néphropathie lupique sur terrain drépanocytaire AS dans respectivement un cas. L'étiologie est

indéterminée dans le dernier cas. Un seul cas d'antécédent de tuberculose ganglionnaire et disco-vertébrale traitée et guérie depuis 7 ans auparavant est noté et tous ont reçu antérieurement le BCG. Le tableau I résume les différents aspects de nos observations. Les signes d'appel sont constitués par une fièvre prolongée inexpliquée observée chez tous les patients, une perte de poids progressive dans 5 cas et une anorexie dans 3 cas. Une toux persistante est également notée dans 2 cas. Chez 3 malades (n° 1, 2, 4), on note des épanchements séreux avec une pleurésie dans 2 cas et une ascite dans un cas. Ces épanchements sont séro-fibrineux, avec une lymphocytose entre 80 et 90%. La recherche de BK dans les liquides de ponction et de tubage gastrique ainsi que dans les expectorations à l'examen direct et à la culture est dans tous ces cas négative. L'IDRT chez ces 3 malades est négative, et la biopsie pleurale réalisée chez un malade n'est pas contributive. Un patient (n° 2) présente une fièvre prolongée avec une ascite exsudative et à la cytologie, une lymphocytose à 90%. Une antibiothérapie non spécifique (macrolides) n'a pas entraîné d'amélioration. Le diagnostic de tuberculose péritonéale est retenu. Après 9 mois de traitement antituberculeux avec apyrexie et régression de l'ascite, le patient est décédé dans un tableau de choc septique. Les patients (n° 3, 6) ont une tuberculose pulmonaire. Ils présentent une toux chronique dans un contexte de fièvre au long cours associée à une altération de l'état général. L'examen clinique est pauvre en dehors d'une anémie clinique chez un patient. L'IDRT est négative dans les 2 cas. La recherche de BK dans

Tableau I - Caractéristiques cliniques et diagnostiques de 6 cas de tuberculose chez les hémodialysés chronique de Dakar.

cas	Sexe /âge	Tableau associé et néphropathie initiale	Signes Cliniques	IDR	Radio thorax	BK	Histologie/ localisation	Traitement/ durée	Evolution
1	M/ 40	indéterminée	fièvre amaigrissement toux	(-)	pleurésie liquide pleural(-)	crachats (-) liquide pleural lymphocytaire	(-)	RHZE 11 mois	guérison
2	M /18	hyalinose segmentaire et focale	fièvre ascite	(-)	normale	crachats (-) ascite (-)	péritonéale	SRHE 9 mois	décès pyonéphrose
3	M /61	néphroangiosclérose	fièvre amaigrissement toux	(-)	opacités réticulo- nodulaires	crachats (-) urine (-) liquide bronchique (-)	pulmonaire	RHZE 11 mois	guérison
4	M /47	néphropathie bilharzienne + asthme + HIV	fièvre amaigrissement Toux	(-)	pleurésie	crachats (-) liquide pleural(-)	pleurale	SRHE 10 mois	guérison
5	F /50	polykystose rénale	fièvre amaigrissement poly adénopathies	(+)	normale	crachats (-) liquide bronchique (-)	ganglionnaire caséofolliculaire	RHZE 13 mois	guérison
6	F/46	lupus systémique + drépanocytose AS	fièvre amaigrissement Toux	(-)	syndrome interstitiel sommets droit	crachats (+)	pulmonaire	SRHE 10 mois	guérison

Abréviations: IDR: intradermoréaction, BK: bacille de Koch, R: rifampicine, H: izoniazide, S: streptomycine, Z: pirazynamide, E: éthambutol.

les expectorations et dans le liquide de tubage gastrique est positive chez un patient. Chez le second patient, qui présente des antécédents de tuberculose, la radiographie du thorax montre des opacités réticulo-nodulaires et le scanner thoracique montre des images hyperdenses de type séquellaire. La recherche de BK dans les expectorations, dans le liquide de tubage gastrique, ainsi que les prélèvements effectués à la fibroscopie bronchique sont négatifs (cas n° 3). Sa symptomatologie pulmonaire fébrile persiste malgré une antibiothérapie non spécifique, motivant l'instauration du traitement spécifique. Des adénopathies cervicales chroniques, asymétriques, non fistulisées sont la principale manifestation clinique dans un cas (cas n° 5). Chez cette patiente, la radiographie pulmonaire est normale et la recherche du bacille de Koch (BK) est négative. L'IDRT est positive à 14 mm et la biopsie ganglionnaire montre un follicule tuberculoïde. En résumé, la localisation de la tuberculose est : pulmonaire dans 2 cas, pleurale dans 2 cas, péritonéale dans 1 cas et ganglionnaire dans 1 cas. Le bilan préthérapeutique est normal chez tous les malades en dehors de la néphropathie. Les médicaments antituberculeux utilisés sont l'isoniazide (INH) (5 mg/kg/j), la rifampicine (10 mg/kg/j), l'éthambutol (10 mg/kg/j), la streptomycine (500 mg x 2/semaine) et la pyrazinamide (15 à 20 mg/kg/j). Le protocole thérapeutique comporte deux mois de quadri-antibiothérapie variable suivis de huit mois de bithérapie. L'évolution est marquée par la survenue, après un mois de traitement en moyenne, de troubles psychiatriques à type de bouffées délirantes et d'agitation psychomotrice chez trois patients imposant une réduction de l'isoniazide chez deux patients et sa substitution par l'éthambutol chez le troisième qui présente en outre un syndrome polynévritique. Ces différents effets secondaires régressent complètement après l'ajustement thérapeutique et l'adjonction de la vitamine B6. La guérison complète des patients est obtenue au bout de 10 mois de traitement en moyenne chez 5 patients sur six avec des extrêmes de 9 et 13 mois.

## DISCUSSION

La tuberculose chez les hémodialysés chroniques a une incidence variable. Plusieurs auteurs ont rapporté une incidence plus élevée par rapport à la population générale. Elle serait 7 fois plus élevée selon une étude taïwanaise (4), 140 fois plus élevée que l'incidence nationale dans un étude tunisienne (5). Cependant, pour d'autres auteurs, l'incidence est faible comparativement à la population générale (6, 7). Ces différences pourraient s'expliquer par des variations locales de l'épidémiologie de la tuberculose dans la population générale. La survenue de la tuberculose est relativement précoce par rapport au début de la dialyse (8), elle est souvent diagnostiquée dans la 1<sup>e</sup> année du traitement par hémodialyse (9, 10). La durée en hémodialyse était de deux ans en moyenne dans notre étude comme dans la série marocaine (11). Cette phase est caractérisée par une baisse de l'immunité à médiation cellulaire liée à l'IRC favorisant une réactivation de foyers anciens (7). Certains auteurs ont mis en

évidence chez cette population une lymphopénie, une baisse du taux de lymphocytes B, une altération de l'activation des lymphocytes T et une diminution de la production de l'interleukine 2 (IL 2) (12). La tuberculose du dialysé est caractérisée par son mode évolutif à bas bruit et la fréquence élevée des localisations extrapulmonaires (5,7). L'association de signes cliniques d'appel non spécifiques et des modifications biologiques liées au terrain rend les examens complémentaires difficilement interprétables. Les signes d'appel sont dominés par une fièvre prolongée, un amaigrissement et une anorexie comme rapportés par plusieurs auteurs (13, 14). Ces signes, pratiquement constants comme dans notre série, sont attribués à tort aux contraintes de la dialyse (8). Ce manque de spécificité explique le retard diagnostique d'autant plus que les localisations extra-pulmonaires sont importantes. Elles sont observées dans 50 à 85% des cas selon les séries (1, 14-16) et la localisation ganglionnaire serait la plus fréquente (11, 16). Des localisations péricardiques, péritonéales, ostéo-articulaires, musculaires et prostatiques ont été rapportées par certains auteurs (17-19). La difficulté à poser le diagnostic notée par les auteurs s'explique en partie par le caractère torpide et non spécifique de la symptomatologie mais surtout par l'absence d'arguments de certitude diagnostique telle qu'une preuve bactériologique ou histologique de la présence du bacille tuberculeux. L'IDR à la tuberculine, presque toujours négative comme chez nos patients (5/6 cas), est rapportée par plusieurs auteurs (20, 21). Elle témoigne de l'état d'anergie secondaire à la baisse de l'immunité à médiation cellulaire. Les auteurs s'accordent sur la faible valeur diagnostique de cet examen dans le contexte de la dialyse. La radiographie du thorax est peu contributive du fait de la grande fréquence des localisations extra-pulmonaires. La mise en évidence du BK est rare qu'il s'agisse de localisation pulmonaire ou extra-pulmonaire (1, 10, 20). La preuve bactériologique est rarement obtenue par les différents auteurs, un cas sur 8 pour Lundin (1), 11 cas sur 23 pour Hussein (10), 6 cas sur 32 pour Zahiri (11), aucun cas sur six pour Hassine (5) et un cas sur 6 dans notre série. La négativité de la recherche du BK, même dans des cas de miliaires, a été rapportée par plusieurs auteurs (1, 10, 20). L'hypercalcémie serait un indicateur précoce (22). La mise en évidence d'un granulome sans caséum dans un contexte clinique évocateur, avec une évolution favorable sous traitement anti-tuberculeux, est une preuve diagnostique. Le traitement anti-tuberculeux doit être prescrit le plus tôt possible sur un faisceau d'arguments présomptifs sans attendre la confirmation diagnostique. L'état d'IRC et l'hémodialyse modifient de manière sensible la pharmacologie des médicaments anti-tuberculeux (23) : prolongement de la demi-vie, modification de la bio-disponibilité, élimination par la dialyse. La rifampicine peut être donnée à dose normale (10 mg/kg/j) et n'est pas dialysable (21, 23). La streptomycine, administrée par voie parentérale exclusive, est ajustée à 10 mg/kg et 2 fois par semaine après les séances de dialyse. Elle a été utilisée chez 3 malades mais est actuellement abandonnée du fait de son maniement difficile. L'INH donné à la dose de 5 mg/kg/j a entraîné des troubles neuro-psychiatriques chez 3 de nos patients, régressifs avec la réduction des doses à 3

mg/kg/j et l'adjonction de vitamine B6. Il est dialysable avec 75 % du produit éliminé 5 h après la séance d'hémodialyse (24). Il doit être pris après la séance. Le seuil de toxicité de l'INH est abaissé par l'IRC (1). Cependant, il a été démontré que la sensibilité à l'INH est variable en fonction du pouvoir d'acétylation du patient et du dosage sérique (8). La pyridoxine à la dose de 100 mg/j pourrait prévenir les complications neuro-psychiatriques (15). La pyrazinamide dont la clairance en dialyse est importante, doit être prise également après les séances d'hémodialyse à la dose de 15 à 20 mg/kg/j. L'éthambutol est recommandé à la dose de 5 à 10 mg/kg/j et doit être administré à la fin de la séance de dialyse bien que sa clairance soit faible. La durée du traitement dans notre protocole était de 10 mois en moyenne (9 et 13 mois) avec 2 mois de quadri-thérapie et 8 mois de bi-thérapie (INH - pyrazinamide). Ce protocole a été ramené à 6 mois par Malik avec un taux de succès à 78% (15). Sur le plan préventif, certains auteurs ont proposé une chimioprophylaxie à l'INH (20). L'évolution sous traitement, comme dans notre série, est souvent favorable avec des taux de guérison entre 85 et 100% des cas selon les différents auteurs (5, 7, 10, 11). Cependant, la mortalité est élevée pour d'autres auteurs entre 44 et 75% (8, 18, 25).

### CONCLUSION

La tuberculose chez les hémodialysés chroniques est caractérisée par une symptomatologie non spécifique, une anergie tuberculique, une négativité quasi constante de la recherche de BK et une fréquence élevée de localisations extra-pulmonaires. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments présomptifs et l'efficacité du traitement antituberculeux adapté. Ce traitement, institué sans retard, apporte une grande conviction en l'absence d'éléments de certitude. L'évolution sous traitement précoce et adapté est souvent favorable avec des taux de guérison dépassant les 80%.

### RÉFÉRENCES

- 1 - LUNDIN AP, ADLER AJ, BERLYNE GM *et Coll* - Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 1979; **67** : 597-602.
- 2 - GARCIA-LEONI ME, MARTIN-SCAPA C, RODENO P *et Coll* - High incidence of tuberculosis in renal patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; **9** : 283-285.
- 3 - BYRTON PR, MALLICK NP, TAYLOR G - Immune potential in human uraemia 2: Changes after regular hemodialysis therapy. *J Clin Pathol* 1976; **29** : 770-772.
- 4 - CHOU KJ, FANG HC, BAI KJ *et Coll* - Tuberculosis in maintenance dialysis patients. *Nephron* 2001; **88** : 138-143.
- 5 - HASSINE E, MARNICHE K, HAMIDA J *et Coll* - Tuberculose des patients hémodialysés en Tunisie. *Nephrologie* 2002; **23** : 135-140.
- 6 - FREEMAN R, NEWHOUSE CE, LAWTON RL - Absence of tuberculosis in dialysis patients (letter). *JAMA* 1975; **233** : 1356.
- 7 - GOLDMAN M, VANHERWEGHEM JL - Infections bactériennes chez les patients en hémodialyse itérative: aspects épidémiologiques et physiopathologiques. In « Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker » Flammarion ed, Paris, 1989, pp 327-342.
- 8 - ANDREW OT, SCHOENFELD PY, HOPEWELL PC *et Coll* - Tuberculosis in patients with end stage renal disease. *Am J Med* 1980; **68** : 59-65.
- 9 - SASAKI S, AKIBAT, SUENAGA M *et Coll* - Ten years survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron* 1979; **24** : 141-145.
- 10 - HUSSEIN MM, BAKIR N, BOUJOLEH H - Tuberculosis in patients undergoing maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; **5** : 584-587.
- 11 - ZAHIRI K, RAMDANI B, HACHIM K *et Coll* - La tuberculose des hémodialysés. *Nephrologie* 1997; **18** : 303-306.
- 12 - CHATENOU D, DUGAS B, BEAURAIN G - Presence of preactivated T cells in hemodialysed patients: Their possible role in altered immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; **83** : 7457-7461.
- 13 - TASKAPAN H, UTAS C, OYMAK FS *et Coll* - The outcome of tuberculosis in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 2000; **54** : 134-137.
- 14 - LINQUIST JA, ROSAIA CM, RIEMEZ B *et Coll* - Tuberculosis exposure of patients and staff in an outpatient hemodialysis unit. *Am J Infect Control* 2002; **30** : 307-310.
- 15 - MALIK GH, AL-HARBI AS, AL-MOHAYA S *et Coll* - Eleven years of experience with dialysis associated tuberculosis. *Clin Nephrol* 2002; **58** : 356-362.
- 16 - RUTSKY EA, ROSTAND SG - Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1980; **140** : 57-61.
- 17 - KUDOH Y, KIJIMA I, SUGITA J - Tuberculosis on regular hemodialysis, a case of pericardial tamponade. *Jpn Circ J* 1989; **53** : 416.
- 18 - HEATON ND, SEVERN A, RENNIE JA - Atypical presentation of tuberculosis following long-term haemodialysis. *Br J Urol* 1989; **64** : 433-434.
- 19 - DUSSOL B, JABER K, BERLAND Y - De la difficulté du diagnostic de la tuberculose chez les patients hémodialysés. *Nephrologie* 1993; **14** : 101-104.
- 20 - PAPADIMITRIOU M, MEMMOS D, METAXAS P - Tuberculosis in patients on regular hemodialysis. *Nephron* 1979; **24** : 53-57.
- 21 - LANGLOIS S, BARRE P, MARTINEZ L - Les différents modes de présentation de la tuberculose chez les patients hémodialysés. *Union Med Can* 1983; **112** : 1084-1087.
- 22 - LEE CT, HUNG KH, LEE CH *et Coll* - Chronic hypercalcemia as the presenting feature of tuberculosis peritonitis in a hemodialysis patient. *Am J Nephrol* 2002; **22** : 555-559.
- 23 - ELLARD GA - Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993; **64** : 169-181.
- 24 - GOLD CH, BUCHANAN N, TRINGHAM V *et Coll* - Isoniazid pharmacokinetics in patients in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1976; **6** : 365-369.
- 25 - HACHICHA J, CHAABOUNI MN, MAALEJ S *et Coll* - La tuberculose chez les hémodialysés chroniques. *Nephrologie* 1986; **7** : 211-212.