



## Groupe de travail d'Hémodialyse



### Recommandations pratiques pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente chez les insuffisants rénaux

#### I- Préambule

La tuberculose est une maladie contagieuse dans sa forme pulmonaire dont la réponse immunitaire de l'hôte contre l'agent infectieux (*Mycobacterium tuberculosis*) conduit à la présence de deux entités : l'infection tuberculeuse latente (ITL) et la tuberculose active ou maladie (TM).

Le risque d'infection dépend de nombreux facteurs, et il est plus élevé chez les personnes à risque:

- Personnes vivant avec le VIH.
- Personnes récemment infectées (dans un délai de 2 ans après l'infection).
- Personnes dont la radiographie du thorax montre des anomalies indiquant une tuberculose antérieure.
- Personnes immunodéprimées en raison d'autres problèmes médicaux (anti-TNF, corticostéroïdes systémiques au long cours, chimiothérapie, radiothérapie, diabète, insuffisant rénal dialysé, ou en attente de greffe).
- Personnes en sous-poids (10% ou plus en dessous du poids idéal).
- Fumeurs, Alcooliques et/ou toxicomanes...

Les investigations de diagnostic doivent être adaptées en fonction du type de tuberculose suspectée mais il faut toujours demander un examen bactériologique qui est le seul à permettre la confirmation de la maladie.

La Tunisie est un pays à endémicité intermédiaire pour cette infection avec une incidence enregistrée de 29/100.000 habitants en 2017. La tendance, qui était décroissante depuis plusieurs années, s'est inversée à partir de 2003 avec une recrudescence de la maladie. D'où l'implantation du programme national de lutte antituberculeuse (PNLT) dont l'objectif est de réduire la morbidité et la mortalité dues à la tuberculose.

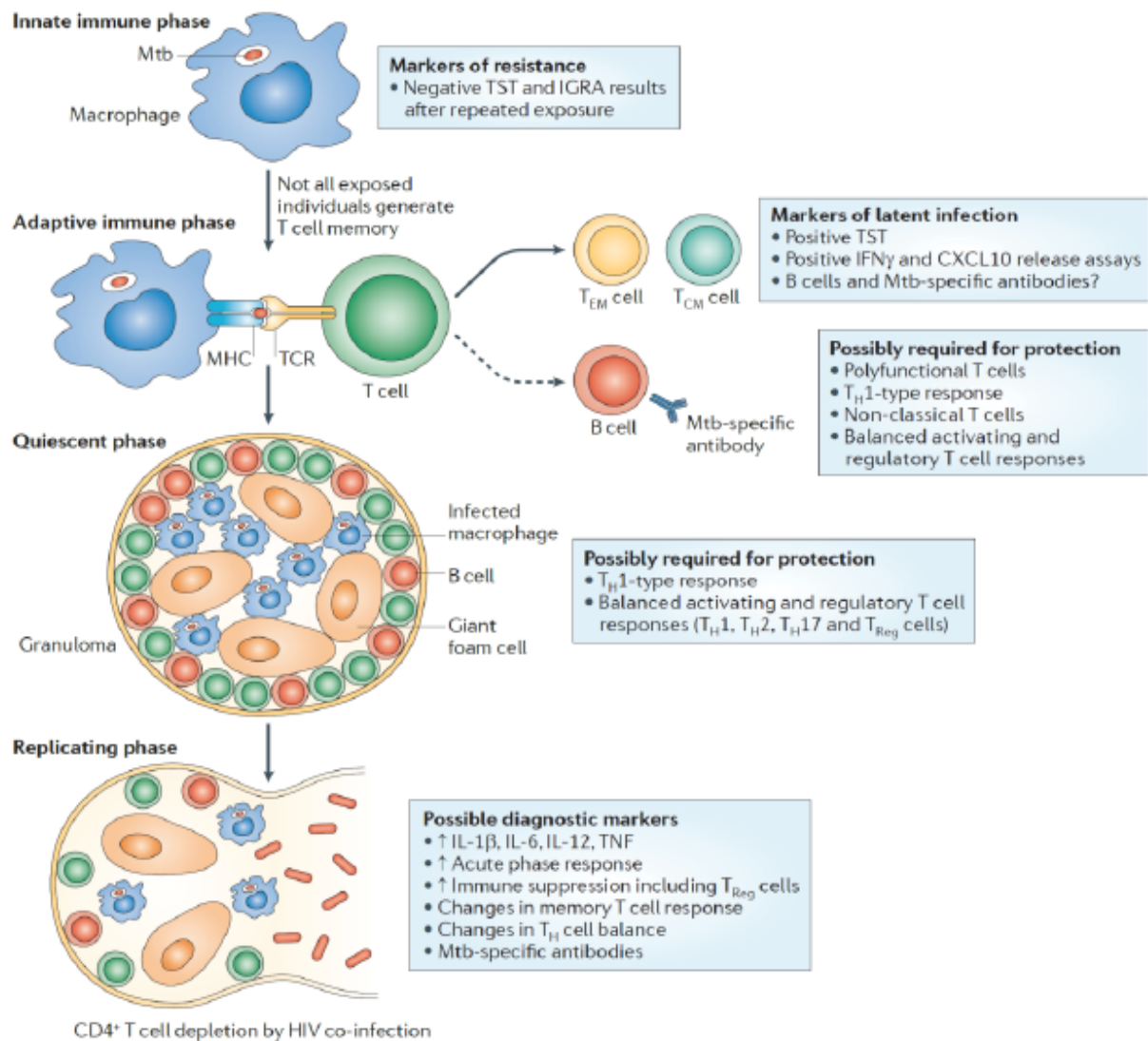


Figure 1 : Etapes du développement de la tuberculose

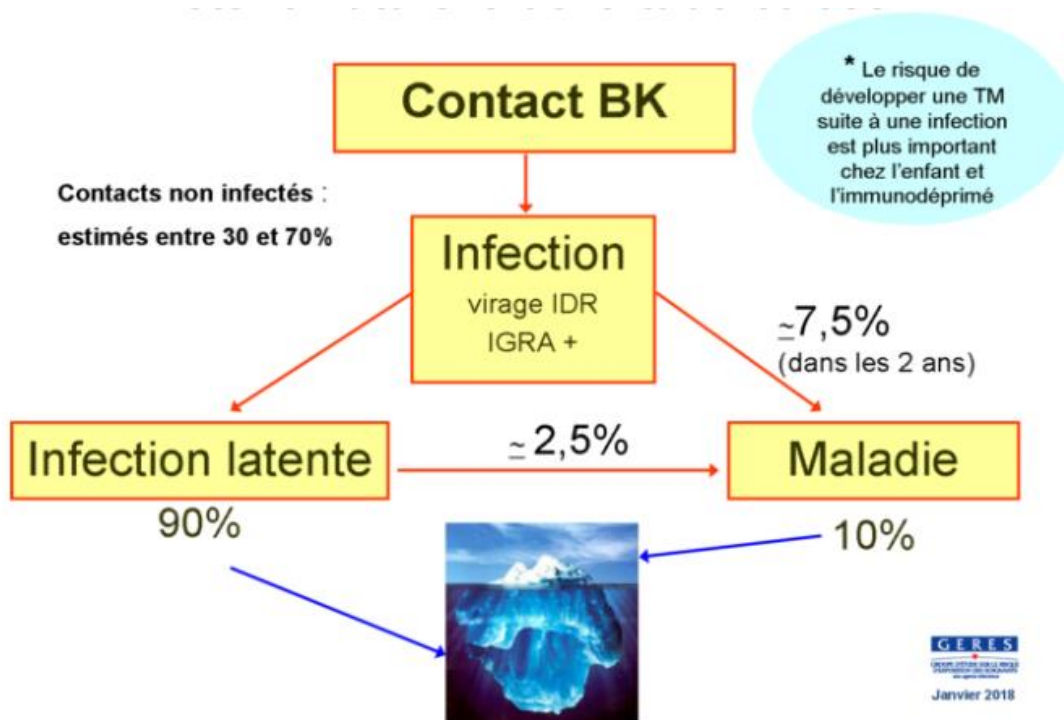


Figure 2 : Histoire naturelle de la maladie

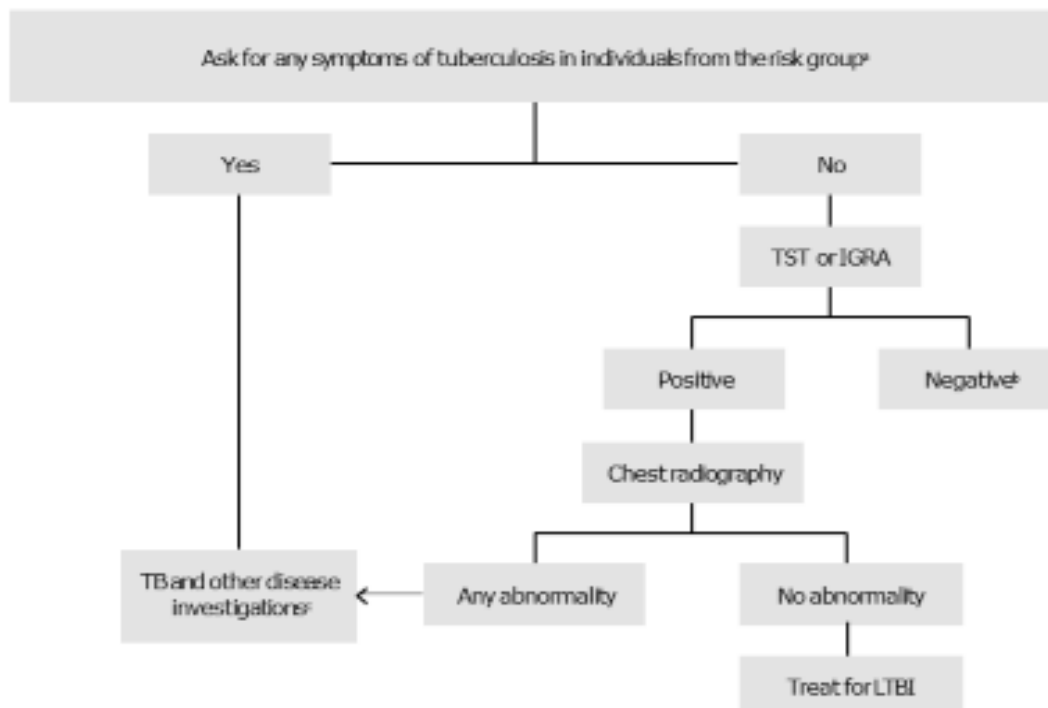


Figure 3 : Algorithme de prise en charge chez les patients à risque

## **II- Recommandations pratiques pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente chez les insuffisants rénaux**

### **1- Comment définir une ITL ?**

L'OMS définit l'infection tuberculeuse latente (ITL) comme un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante à une stimulation par des antigènes de *Mycobacterium tuberculosis*, sans signes cliniques manifestes de tuberculose active.

### **2- Comment faire le diagnostic d'une ITL ?**

Deux tests sont utilisés pour le diagnostic de l'ITL :

- Intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine
- Tests de mesure de l'interféron-gamma (IGRA)

Ces deux tests indirects constituent des tests utiles pour le diagnostic des tuberculoses latentes. Ils permettent de mettre en évidence la présence d'une infection tuberculeuse antérieure donc un risque d'évoluer vers une TBC maladie.

#### **2.1 Test cutané à la tuberculine**

Ce test est utilisé comme outil de dépistage de l'ITL.

La tuberculine est un dérivé protéique purifié du bacille de Koch.

L'injection intradermique de cette tuberculine provoque une réaction d'hypersensibilité retardée liée à la réponse cellulaire mémoire T quantifiée 48 à 72 H après en mesurant le diamètre de l'induration de la peau et non la rougeur au point d'injection. Le test est positif si l'induration est supérieure ou égale à 10 mm, douteux si compris entre 5 et 10 mm et négatif si inférieur à 5 mm.

Le seuil de positivité est fixé à  $\geq 5$  mm chez les patients transplantés et  $\geq 10$  mm chez les patients dialysés. En cas de négativité d'un premier test, certaines recommandations proposent de répéter l'IDR 7 à 10 jours plus tard (effet "booster").

Cette réaction peut être supprimée en cas :

- Infection par VIH
- Infections bactériennes graves y compris la tuberculose
- Infections virales (rougeole, varicelle, mononucléose infectieuse...)
- Néoplasies

- Médicaments immunosuppresseurs
- Malnutrition

Chez les insuffisants rénaux, ce test a une faible sensibilité (<50%) du fait du déficit de l'immunité cellulaire secondaire à l'urémie.

## 2.2 Tests de détection de la production d'interféron gamma (IGRA)

Ce sont des tests indirects de dépistage de la tuberculose basés sur la stimulation des lymphocytes et des macrophages par un panel d'antigènes de Mycobacterium tuberculosis suivie de la mesure de l'interféron gamma produit. Deux tests ont été développés :

- Le test Quantiferon-TB-Gold In- Tube (QFT-GIT) devenu le QF-TB-Gold-Plus par test ELISA
- Le test T-SPOT-TB (TSPOT-TB)

### Comment interpréter les tests IGRA ?

- Un test positif traduit une infection tuberculeuse. **Les faux positifs** sont observés si :

- Infection à certaines mycobactéries atypiques
- Réalisation d'une IDR antérieure

Après une IDR, si un test IGRA est indiqué, il est recommandé de pratiquer le test IGRA le jour de lecture de l'IDR ou après 28 jours afin d'éviter d'éventuels faux positifs liés à l'IDR.

- Un test négatif traduit l'absence d'une infection tuberculeuse. **Les faux négatifs** sont observés si :

- Test réalisé précocement (6 à 8 semaines) suite à un contage
- Infection tuberculeuse ancienne et liée à la disparition ou la diminution de la réponse cellulaire T effectrice.

Les IGRA sont plus spécifiques que les TCT en raison de l'absence de réaction croisée au BCG et à de nombreuses mycobactéries non tuberculeuses.

Chez les insuffisants rénaux, la réponse est moindre par rapport aux sujets immunocompétents mais reste élevée par rapport aux tests cutanées à la tuberculine

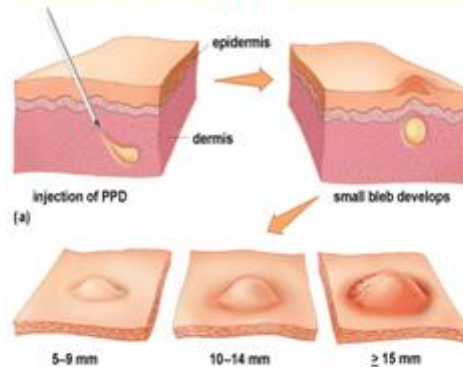
## Limites de deux tests et les avantages de IGRA Vs IDR

### IGRA



- Peut être entièrement automatisé et évolutif
- Très spécifique, pas d'interférence avec BCG
- Besoin d'une seule visite du patient
- Pas de variabilité inter-opérateurs
- Résultats électroniques (Transmis au SIL)
- Contrôles Positif et Négatif inclus
- format ELISA connu et facile à adopter en laboratoire

### Intra-Dermo Réaction (IDR)



- Test manuel, lecture et saisie de données
- Deux visites patient requises,
- Surveillance difficile: « Perdus de vue »
- Beaucoup de faux positifs sur une population vaccinée au BCG (59%)
- Variabilité inter-lecteurs significative
- Contrôle de qualité inexistant
- Test « in vivo » effet booster
- Pénurie mondiale de Tuberculine

- Les tests (IDR et IGRA) sont dépendants du statut immunitaire du sujet
- Aucun de ces tests ne permet de différencier une infection tuberculeuse ancienne d'une infection récente

### 3- Quels sujets à risque doit on dépister ?

La prise en charge de l'ITL dans les groupes à haut risque constitue désormais l'une des mesures prioritaires de la stratégie d'élimination de la tuberculose.

Le dépistage de l'ITL doit inclure les populations à risque augmenté d'infection tuberculeuse et/ou de progression vers une TB maladie.

Selon les recommandations de l'OMS 2018, les sujets à risque pour lesquels il est recommandé de faire le dépistage sont :

- Avant tout traitement immunosuppresseur (anti-TNF)
- **Les patients dialysés, avant toute greffe d'organes**, silicotiques
- Les enfants âgés de plus de 5 ans, les adolescents et les adultes ayant un contact familial avec une personne ayant une tuberculose pulmonaire confirmée (après avoir éliminé une TB maladie)
- Les personnes vivant avec le VIH

La survenue de la tuberculose chez l'insuffisant rénal chronique n'est pas rare. Sa fréquence est extrêmement variable selon les séries et plus élevée que dans la population générale. Cette situation s'explique par un déficit de l'immunité à médiation cellulaire et humorale.

Elle est relativement précoce par rapport au début de la dialyse et elle est souvent diagnostiquée dans la 1<sup>ère</sup> année du traitement par hémodialyse.

La symptomatologie de la tuberculose est souvent atypique et prête à confusion avec celle de l'IRC conduisant à un retard diagnostique.

Selon les recommandations de la société française de pneumologie, pour le dépistage de l'ILT chez les hémodialysés, il est recommandé de faire plutôt les tests IGRA en faisant les prélèvements avant le début de la séance.

La plupart des recommandations préconise de réaliser un test IGRA en première intention chez les patients en attente de transplantation pour le dépistage de l'ITL, surtout en zone de faible endémie.

En absence de test IGRA disponible, la réalisation d'une IDR est recommandée chez tous les candidats à la greffe. Le seuil de positivité est fixé à  $\geq 5$  mm chez les patients transplantés et  $\geq 10$  mm chez les patients dialysés. En cas de

négativité d'un premier test, certaines recommandations proposent de répéter l'IDR 7 à 10 jours plus tard (effet "booster").

Les personnes traitées par immunosuppresseurs, en particulier les anti-TNF $\alpha$  ont un risque accru d'ITL et un risque d'évolution vers la TM plus élevé que la population générale. Le risque de TM varie selon le type de produit administré. Dans ce groupe à risque, le dépistage et le traitement des ITL est une stratégie efficace qui réduit le risque de passage à la TM.

Ce risque a été identifié avec l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  mais il existe également pour les corticoïdes, notamment en cas d'utilisation prolongée, même à faible dose, la plupart des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil, mycophénolatemofétil) et des autres agents de biothérapie.

Parmi les agents des biothérapies, le rituximab, le natalizumab et l'anakinra ne sont pas associés à un sur-risque de TM. Parmi les anti-TNF $\alpha$ , l'éthanercept et l'abatcept sont associés à un sur-risque de TM plus faible que les autres anti-TNF $\alpha$ . Le methotrexate pris individuellement n'est pas associé à un sur-risque de TM.

#### **4- Quand et comment traiter une ITL ?**

Un résultat négatif des tests de dépistage, exclut en principe une ITL et marque la fin des investigations de suivi.

Un résultat douteux/borderline (ou indéterminé/invalidé) indique la réalisation d'un deuxième test.

La positivité de l'IDR ou du test IGRA quel que soit le résultat du second test doit amener à traiter l'ITL compte tenu du risque de faux négatifs, notamment de l'IDR, dans cette population et du risque plus élevé de développer une TM.

En cas de positivité d'un des deux tests, une mise au point s'avère nécessaire pour vérifier qu'il s'agit bien d'une ITL et non d'une TBC active et ainsi, se positionner sur un traitement préventif éventuel.

Exclure la présence d'une TBC active se fait par :

- l'anamnèse (absence de symptômes suggestifs)
- l'examen clinique (pour éliminer notamment une TBC extra-pulmonaire de type ganglionnaire)
- la réalisation systématique d'une radiographie thoracique (pour éliminer la forme pulmonaire de la TBC qui est la plus fréquente et celle qui est contagieuse).



Si ces éléments ne sont pas contributifs, le diagnostic d'ITL est posé et un traitement préventif peut être envisagé.

	Risque de développer une TBC active une fois infecté par M.tuberculosis						
	Élevé			Faible			
	IGRA positif	IGRA négatif	IGRA borderline	IGRA positif	IGRA négatif	IGRA borderline	
				Adultes	Enfants		
<b>TCT positif</b>	Probabilité élevée d'ITL*			Probabilité élevée d'ITL*	TT de l'ITL pas nécessaire	Considérer MNT. Avis d'un spécialiste	Répéter IGRA ou baser interprétation sur résultat TCT
<b>TCT douteux</b>	Probabilité élevée d'ITL*	Répéter TCT	Probabilité élevée d'ITL*	Probabilité élevée d'ITL*	TT de l'ITL pas nécessaire		Répéter IGRA
<b>TCT négatif</b>	Probabilité élevée d'ITL*	Le TT de l'ITL n'est pas nécessaire sauf chez les contacts immunodéprimés	Répéter IGRA ou baser interprétation sur résultat TCT	Consulter un spécialiste avant d'envisager un Le TT de l'ITL	TT de l'ITL pas nécessaire		

\*Envisager le traitement(TT) de l'ITL

Il n'est pas recommandé de tenir compte de la valeur quantitative de l'IGRA pour instituer un traitement de l'ITL.

Le traitement de première intention des ITL, lorsque la souche de tuberculose est présumée sensible, repose chez l'adulte et chez l'enfant sur l'association des antituberculeux : isoniazide et rifampicine pendant 3 mois. Les alternatives possibles sont isoniazide 6 mois ou rifampicine 4 mois.

En cas de contact avec une tuberculose à bacilles résistant à l'INH, le schéma de première intention est une monothérapie par rifampicine pendant 4 mois.

drug	Dose per KG body weight	Maximum dose
Isoniasid alone daily for 6 or 9 months	Adults 5 mg Children 10 mg	300mg
Daily rifampicin alone for 3-4 months	Adults 10 mg Children 15 mg	600mg
Daily isoniasid plus rifampicin for 3-4 months	Isoniasid Adults 5 mg Children 10 mg Rifampicin Adults 10 mg Children 15 mg	Isoniasid 300 mg Rifampicin 600 mg
Weekly rifampicin plus isoniasid for 3 months (12 doses)	Individuals $\geq 12$ years Isoniasid 15 mg Individuals 02 - 11 years Isoniasid 25mg Rifampicin 10.0 - 14.0 kg : 300 mg 14.1 - 25.0 kg : 450 mg 25.1 – 32.0 kg : 600 mg 32.1 – 50.0 kg : 750 mg > 50 kg 900 mg	Isoniasid 900 mg Rifampicin 900 mg

### Recommandation de l'OMS des schémas thérapeutiques possibles d'une ITL

La réalisation d'un bilan biologique pré-thérapeutique est impérative en cas de présence des facteurs de risque suivants : hépatopathie chronique, consommation d'alcool excessive, infection VIH, immunosuppression, grossesse, post-partum immédiat (3 mois), traitement interférant avec la rifampicine, âge supérieur à 35 ans.

Un suivi clinique avec une visite mensuelle chez un praticien pendant toute la durée du traitement est recommandé pour tous les sujets traités. Chez les sujets présentant des anomalies biologiques initiales, un suivi biologique périodique doit être mis en œuvre.

La prophylaxie antituberculeuse chez les sujets à risque est à débiter de préférence au moins un mois avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

En cas d'insuffisance rénale : L'isoniazide et la rifampicine sont éliminés par excrétion biliaire et ne nécessitent pas de modification de la dose. L'éthambutol et les métabolites du pyrazinamide ont une excrétion rénale et un ajustement des doses est nécessaire.

En hémodialyse : La rifampicine peut être donnée à dose normale(10 mg/ kg/ j) et n'est pas dialysable, L'INH donné à la dose de 5 mg/kg/j est dialysable avec 75 % du produit éliminé 5 h après la séance d'hémodialyse. Il doit être pris après la séance. Le seuil de toxicité de l'INH est abaissé par l'IRC.

**Indication quantiféron tuberculose en néphrologie :**

\*insuffisance rénale chronique chez les sujet âgé de > 65 ans:

\* insuffisance rénale chronique+Diabète .

\* insuffisance rénale chronique + malnutrition.

\*insuffisance rénale chronique + malnutrition+tabagisme et intoxication alcoolique.

\*insuffisant rénale chronique candidat à une greffe.

\*insuffisant rénal en hémodialyse.

\* insuffisant rénal avant traitement immunomodulateur.

**Références**

1/ Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie ; Edition 2018

2/ Katherine Myall, Heather June Milburn. An update on the management of latent tuberculosis infection and active disease in patients withchronickidneydisease. Pol Arch Intern Med. 2017

3/E. Bergot and al. Recommandations pratiques pour l'utilisation et l'interprétation des tests de détection de l'interféron gamma dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie.Revue des Maladies Respiratoires. 2018

4/Ria Bandiara and al.Risk factors of latent tuberculosisamongchronickidneydiseasewith routine haemodialysis patients. Journal of ClinicalTuberculosis and OtherMycobacterialDiseases.2022

5/ WHO. Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World HealthOrganization. 2018.

6/ Zenner D and al. Treatment of latent tuberculosisinfection: An updated network meta-analysis. Annals of InternalMedicine. 2017; 167(4):248–55

