

Apport de Genexpert® dans le diagnostic de la tuberculose chez les hémodialysés chroniques à Ziguinchor au sud du Sénégal *Contribution of GeneXpert® in the diagnosis of tuberculosis in chronic hemodialysis patient in ziguinchor, southern Senegal*

KANE Yaya¹, DIATTA Ansoumana¹, TIA Weu Mélanie³, DIALLO Kalilou¹, SARR Habibou², COLY Mame Ngoné², MANGA Noel Magloire¹.

1. Service néphrologie hémodialyse - pneumologie-santé publique et maladies infectieuses hôpital de la paix Université Assane Seck ZIGUINCHOR. Sénégal
2. Laboratoire de l'hôpital de la paix de Ziguinchor
3. Service de néphrologie, CHU de Bouaké, Université Alassane Ouattara, Côte d'Ivoire

Co-auteurs : DiattaAnsoumana : ansouman7@hotmail.fr / TIA Weu Mélanie : weutia2015@gmail.com - Diallo Kalilou : kalildiall@yahoo.fr / Sarr Habibouhabibou10@live.fr / Coly Mame : Ngoném.coly@univ-zig.sn / Manga Noel Magloire : noelmagloiremanga@yahoo.fr / Diatta Alassane : alassane.diatta@univ-zig.sn

Correspondant : Dr Yaya Kane UFR en sciences de la Santé / Université Assane Seck BP : 523 yayuskanus@yahoo.fr

Résumé

Introduction. Ce travail avait été réalisé pour montrer notre expérience d'utilisation du Genexpert et évaluer son apport dans la confirmation du diagnostic de la tuberculose chez les hémodialysés chroniques.

Méthodes. Il s'agissait d'une étude prospective longitudinale du 01 janvier 2015 au 31 mars 2016, incluant les patients en hémodialyse chronique depuis au moins 3 mois au centre d'hémodialyse de Ziguinchor présentant des symptômes en faveur d'une tuberculose. Les patients avaient bénéficié d'un bilan classique de tuberculose et le test GeneXpert. Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs avaient été répertoriés à partir des dossiers médicaux, cahiers de dialyse et analysées par le logiciel EPI info version 7.

Résultats. Sept cas de tuberculose maladie étaient colligés, soit une prévalence de 23,33%. La durée moyenne en hémodialyse était de 16 mois [8-60 mois]. Une fièvre inexplicite et des sueurs profuses étaient les premiers signes révélateurs dans 6 cas (85,7%). L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine réalisée chez tous nos patients était négatif. La recherche de BAAR s'est révélée positive une seule fois (14,3%). Le GeneXpert a confirmé l'atteinte tuberculeuse dans 6 cas (85,7%). Les localisations extra-pulmonaires étaient : péritonéale dans 2 cas soit 28,6%, pleurale dans 1 cas (14,3%) et multifocale (pleurale et péritonéale) dans 3 cas (42,9%).

Conclusion. Le GeneXpert test pourrait être un bon outil de diagnostic de certitude de la tuberculose chez les hémodialysés chroniques.

MOTS-CLÉS : Tuberculose, Hémodialyse chronique, GeneXpert, Ziguinchor

ABSTRACT

Introduction. We have done this work to show our experience using Genexpert and evaluate its contribution to confirming the diagnosis of tuberculosis in chronic hemodialysis patients.

Methods. It was a longitudinal prospective study from January 01, 2015 to March 31, 2016, including chronic hemodialysis patients for at least 3 months at the Ziguinchor hemodialysis unit with symptoms in favour of a tuberculosis. Patients have benefited from a classic tuberculosis test and the GeneXpert test. Epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary data were indexed from the medical files, dialysis books and analyzed by the EPI info version 7 software.

Results. Seven cases of tuberculosis were reported, representing a prevalence of 23.33%. The hemodialysis' average duration was 16 months [8-60 months]. Unexplained fever and profuse sweating were the first indicative signs in 6 cases (85.8%). The tuberculin intradermoreaction (IDR) performed in all our patients was negative. The search of bacilli acid-resistant (BAAR) was positive only once. The GeneXpert confirmed the tuberculous attack in 6 cases (85.8%). the extra-pulmonary locations were: peritoneal in 2 cases or 28.6%, pleural in 1 case (14.3%) and multifocal (pleural and peritoneal) in 3 cases (42.9%). The treatment protocol in all our patients includes two months of quadritherapy followed by eight to ten months of dual therapy. The evolution in our patients was favourable in 5 cases (71.4%) and unfavourable in 2 cases marked by the deaths' occurrence.

Conclusion. The GeneXpert test could be a good diagnostic tool for certainty of TB in chronic hemodialysis patients.

KEYWORDS: Tuberculosis, Chronic hemodialysis, GeneXpert, Ziguinchor

INTRODUCTION

Les manifestations infectieuses sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez l'hémodialysé chronique. L'incidence de la tuberculose est accrue chez ces patients du fait de l'altération du système immunitaire liée à l'insuffisance rénale chronique, et aggravée par la dialyse^[1]. Les signes révélateurs sont peu spécifiques d'où un retard diagnostique et thérapeutique. Les tests cutanés chez l'hémodialysés sont négatifs suite au déficit immunitaire^[2]. La recherche de Bacille de Koch au niveau des liquides biologiques chez les hémodialysés chroniques n'est pas toujours positive^[3]. De nouveaux outils de diagnostic moléculaire ont été mis au point pour améliorer la détection de la tuberculose. C'est le cas de GeneXpert® est un test automatisé d'amplification d'acides nucléiques. Il constitue une avancée majeure dans les tests de diagnostic de la tuberculose, mais présente des limites, notamment la durée de conservation limitée des cartouches de diagnostic, certaines restrictions de température et d'humidité de fonctionnement, la nécessité d'une alimentation électrique, la robustesse inconnue à long terme et la nécessité d'un contrôle annuel entretien et calibration de chaque machine^[4]. Depuis l'approbation de ce test par le *Strategic and Technical Advisory Group for TB (STAG-TB)* en Septembre 2010, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fortement plaidé pour sa mise en œuvre rapide et sur une large échelle^[5]. Ainsi le diagnostic de la tuberculose peut être difficile chez les patients hémodialysés immunodéprimés, la culture de mycobactéries se réalisant au bout de plusieurs semaines. L'objectif de ce travail était de montrer notre expérience d'utilisation du GeneXpert® et évaluer son apport dans la confirmation du diagnostic de la tuberculose chez les hémodialysés chroniques.

MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude prospective longitudinale sur quinze (15) mois du 01 janvier 2015 au 31 mars 2016, incluant les patients en hémodialyse chronique depuis au moins 3 mois au centre d'hémodialyse de Ziguinchor présentant des symptômes cliniques et /ou paracliniques en faveur d'une tuberculose. Ce centre, étant le centre de référence au sud du pays situé à 450 Km de Dakar, reçoit les patients de 2 villes voisines (K... et S...) et des pays limitrophes..... Le centre dispose de 12 générateurs d'hémodialyse fonctionnelle. Le diagnostic de tuberculose était retenu soit sur

des arguments de certitudes (bactériologique), soit sur un faisceau d'arguments présomptifs : les signes d'imprégnation tuberculeuse, l'altération de l'état général, la toux chronique, la fièvre au long cours, l'épanchement d'une séreuse, la radiographie pulmonaire, l'intradermo-réaction tuberculinique et le test GeneXpert. Approuvé par l'OMS^[5], le testXpert MTB/RF® est une technique de PCR en temps réel qui détecte le gène rpoBde *Mycobacterium tuberculosis*. Dans un délai de moins de deux heures, il permet l'identification et signale une éventuelle résistance à la rifampicine (mutation du gène rpoB). L'amplification génique cible la région de 81 pb du gène rpoB, qui héberge les principales mutations responsables de la résistance à la rifampicine qui est un antibiotique majeur dans le traitement de cette maladie et que la résistance à la rifampicine est souvent synonyme de multi résistance. Ce test permet donc une réduction du délai médian de mise en route du traitement, diminué de 56 jours à 5 jours.

RÉSULTATS

Sur 30 patients hémodialysés chroniques durant la période d'étude, 7 cas de tuberculose maladie étaient colligés, soit une prévalence de 23,03%.

Parmi les hémodialysés chroniques, il y avait 5 hommes (17,4%) et 2 femmes (28,6%), soit un sex-ratio (H/F) de 2,5.

L'âge moyen était de 37 ans [18-67 ans]. La néphro-angiosclérose (3 cas) et la néphropathie tubulo-interstitielle chronique (3 cas) étaient les étiologies les plus fréquentes de l'insuffisance rénale, suivie de la glomérulonéphrite chronique d'origine indéterminée (1 cas).

La durée moyenne en hémodialyse était de 16 mois [8-60 mois]. L'intervalle entre le début de l'hémodialyse et la découverte de la tuberculose était en moyenne de 8 mois, avec des extrêmes allant de 3 mois à 50 mois. Cinq patients avaient développé la tuberculose durant la première année de dialyse (17,4%).

Le premier signe révélateur était une fièvre inexplicable et des sueurs profuses dans 6 cas (85,8%). Les autres signes d'imprégnation : altération de l'état générale, l'anorexie, l'asthénie sont quasi constants chez tous nos patients. La radiographie pulmonaire était positive dans 1 cas montrant une opacité réticulo-nodulaire apicale gauche. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine réalisée chez tous nos patients était revenue négative. La recherche de BAAR à l'examen direct de l'expectoration et à la culture

sur milieu de Lowenstein-Jensen s'est révélée positive une seule fois. GeneXpert® a confirmé l'atteinte tuberculeuse dans 6 cas (85,8%) (1 cas dans le liquide de ponction pleurale, 2 cas dans le liquide de ponction d'ascite et 3 cas dans le liquide de ponction pleurale et péritonéale). Les localisations extra-pulmonaires étaient trouvées dans 6 cas (85,8%) : péritonéale dans 2 cas soit 28,6%, pleurale dans 1 cas (14,3%) et multifocale (pleurale et péritonéale) dans 3 cas (42,9%) (Tableau I).

Tableau I : Les localisations extra pulmonaires

Pathologies	n	%
Péritonéale	2	28,6
Multifocale (pleurale et péritonéale)	3	49,2
Pleurale	1	14,3

Les médicaments utilisés chez nos patients étaient l'isoniazide à la dose de 5 mg/kg/jour, la Rifampicine (10 mg/kg/jour), la Pyrazinamide (15 à 20 mg/kg/jour) avec ou sans Ethambutol selon l'indication. Le protocole de traitement chez tous nos patients comporte deux mois de quadrithérapie suivis de huit à dix mois de bithérapie. L'évolution chez nos patients était favorable dans 5 cas (71,4%) et défavorable dans 2 cas marquée par la survenue de décès.

DISCUSSION

La fréquence de la tuberculose chez les patients hémodialysés chroniques est variable selon les séries, la plupart des auteurs montrent une fréquence plus élevée dans la population générale. Dans notre étude, la prévalence était de 23,33%, supérieure à celle de Bourquia^[6], Niang et al.^[7] et Fongoro et al.^[8] qui ont retrouvés respectivement 7%, 11% et 10,52%.

Dans notre série la néphro-angiosclérose et la néphropathie tubulo-interstitielle étaient les néphropathies causales les plus fréquente. Shohaib^[9] avait montré une prévalence plus élevée de la tuberculose chez les hémodialysés chroniques diabétiques. Deux études^[10,11] ont révélé une incidence élevée de tuberculose au cours de la première année suivant le début de la dialyse. L'intervalle entre le début de l'hémodialyse et la découverte de la tuberculose chez nos patients était en moyenne de 8 mois. Notre délai était inférieur à celui de Hassine^[3] en Tunisie qui était de 17,8 mois et celui de Fongoro au Mali^[8] qui était de 27,4 mois. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que notre centre d'hémodialyse venait d'ouvrir et que beaucoup de

nos patients dialysaient à raison de 02 séances par semaine, et par conséquent leurs état de santé général étaient médiocre et l'immunité réduite.

La tuberculose chez l'hémodialysé est caractérisée par des manifestations cliniques peu spécifiques, les signes d'appel sont dominés par une fièvre prolongée, un amaigrissement et une anorexie comme rapportés par cet auteur^[12]. Ces signes, quasi-constant chez nos patients, sont le plus souvent liés aux contraintes de la dialyse. Dans de nombreuses études, il a été rapporté que la tuberculose extra-pulmonaire était plus fréquente que la tuberculose pulmonaire chez les dialysés. Dans une étude portant sur 122 patients tuberculeux chez des patients hémodialysés, 51% des patients avaient une infection tuberculeuse dans des localisations extra-pulmonaires^[13]. La fréquence de la tuberculose extra-pulmonaire était de 85,8% dans notre série. Dans notre contexte où il y a 02 séances par semaine, les épanchements pleuraux et péritonéaux peuvent témoigner d'une insuffisance de dialyse, pouvant retarder voire masquer le diagnostic de tuberculose.

L'IDR à la tuberculine, presque toujours négative comme chez nos patients, a été rapportée par plusieurs auteurs^[2]. 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 diagnostic de cet examen chez les hémodialysés chroniques. La mise en évidence du Bacille de Koch est rare qu'il s'agisse de localisation pulmonaire ou extra-pulmonaire^[3]. Dans notre étude, la recherche de BAAR à l'examen direct de l'expectoration et à la culture sur milieu de lowenstein s'est révélée positive chez un seul cas.

Le GeneXpert®, qui est un nouvel outil de diagnostic moléculaire a été mis au point pour améliorer la détection de la tuberculose et décentraliser les tests de résistance aux médicaments. Le test peut être utilisé avec des échantillons d'expectorations et également, avec une sensibilité variable, avec d'autres échantillons, notamment le liquide céphalo-rachidien, le tissu ganglionnaire ou aspiré, le liquide pleural, le liquide ascitique, l'urine, le liquide de dialyse et le pus^[14,15]. Dans notre série, le GeneXpert® a confirmé l'atteinte tuberculeuse dans 6 cas (85,8%) (1 cas dans le liquide de ponction pleurale, 2 cas dans le liquide de ponction d'ascite et 3 cas dans le liquide de ponction pleurale et péritonéale). Le test peut être effectué dans des laboratoires périphériques ou des établissements

de santé sans poste de sécurité biologique, et une formation minimale du personnel de laboratoire est nécessaire^[16]. Une analyse sur la précision du GeneXpert® pour la détection de la tuberculose a estimé la sensibilité totale du test à 89% et la spécificité à 99%^[17]. En outre, le test GeneXpert® présentait une sensibilité combinée de 95% et une spécificité regroupée de 98% pour la détection de la résistance à la rifampicine^[17]. En 2010, l'OMS a publié une déclaration de principe approuvant le test GeneXpert® et recommandant vivement le test en tant que test de diagnostic initial pour les personnes suspectes de tuberculose multi-résistante et celles atteinte du VIH. Des recommandations conditionnelles ont été formulées concernant son utilisation comme test de suivi pour les patients à frottis négatif. D'autres recommandations concernant l'utilisation chez les personnes atteintes de tuberculose extra pulmonaire et pédiatrique ont été formulées en 2013 à la suite de nouvelles preuves à l'appui concernant la performance de GeneXpert® dans ces sous-populations^[18].

CONCLUSION

En résumé, les résultats de notre étude montrent que le test GeneXpert® offre un potentiel élevé pour confirmer le diagnostic de la tuberculose chez l'hémodialysés chroniques. Il permet une prise en charge précoce et adaptée. GeneXpert® est moins affecté par la contamination bactérienne et réduit le travail de laboratoire et les délais de diagnostic par rapport aux méthodes traditionnelles. Il permet de diminuer le taux de mortalité souvent imputé au retard diagnostic surtout dans les pays où le plateau technique est limité. Cependant, son intégration aux algorithmes de diagnostic de la tuberculose chez les patients hémodialysés nécessite des études plus approfondies de grandes envergures en raison de la faible taille de notre échantillon.

RÉFÉRENCES

1. **Richardson, R.M.A. (2012)** The Diagnosis of Tuberculosis in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis*, 4, 419-422. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2012.01093.x>
2. **Fitzgerald JM and al.** Dialysis patients with tuberculosis. *CMAJ* 1999 ; 161(5) :489
3. **Hassine E, Marniche K, Hamida J and Ben Mustapha MA. (2002)** Tuberculosis of Hemodialysis Patients in Tunisia. *Nephrology*, 23, 135-140.
4. **Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W (2010).** Xpert((R)) MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Rev Mol Diagn* 10(7): 937-946.
5. **World Health Organization.** Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and operational 'How-to'. Practical considerations. WHO/HTM/TB/2011.2. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
6. **Bourquia A.** Etat actuel du traitement de l'insuffisance rénale chronique au Maroc. *Néphrologie* 1999; 20:75-80.
7. **Niang A, Diouf B, Leye A, Ndiaye FS, Diop TM.** Caractéristiques diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose chez les hémodialysés chroniques à Dakar. *Med Trop* 2005 ; 65 :49-52.
8. **Fongoro S, Diallo D, Toloba Y et al.** La tuberculose chez les hémodialysés chroniques au CHU du point G à Bamako (à propos de 10 observations). *Mali Médical* 2011, 26(2): 27-30.
9. **Shohaib SA, Scrimgeour EM, Shaerya F.** Tuberculosis in active dialysis patients in Jeddah. *Am J nephrol.* 1999; 19:34-7.
10. **Vartian CV.** Tuberculosis in dialysis patients: an old association revised. *Infect Dis Clin Pract.* 1997;6:247-9.
11. **Al-Homrany M.** Successful therapy of tuberculosis in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 1997;17:32-5.
12. **Taskapan H, Utas C, Oymak FS et coll.** The outcome of tuberculosis in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 2000; 54: 134-137.
13. **Chon KJ, Fang HC, Bai KJ, Hwang SJ, Yang WC, Chung HM.** Tuberculosis in maintenance dialysis patients. *Nephron.* 2001; 88:138-43.
14. **Denkiger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR.** Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2014;44(2):435-46.
15. **Scott L, Albert H, Gilpin C, Alexander H, Degruy K, Stevens W et al.** Multicenter feasibility study to assess external quality assessment panels for xpert MTB/RIF assay in South-Africa. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(7): 2493-2499.
16. **Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D et al.** Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363:1005-1015.
17. **Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri H.** Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane database of systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art.N°: CD009593.
18. **World Health Organization. (2013).** Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. World Health Organisation <http://www.who.int/iris/handle/10665/112472>.