

PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT TUBERCULEUX A L'HOPITAL

Pierre-Edouard Fournier

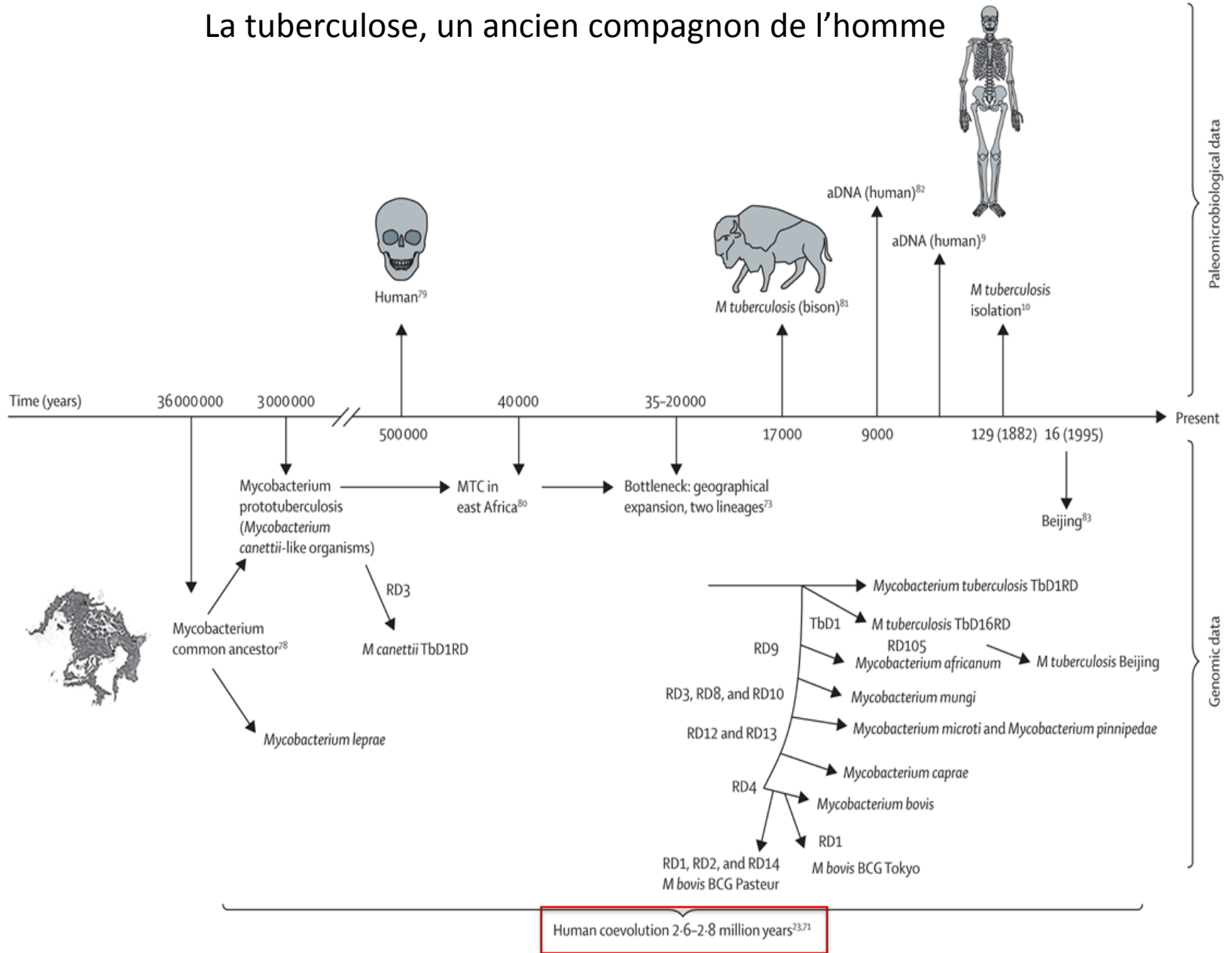
Année universitaire 2018-2019

CLIN AP-HM

Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes
Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection

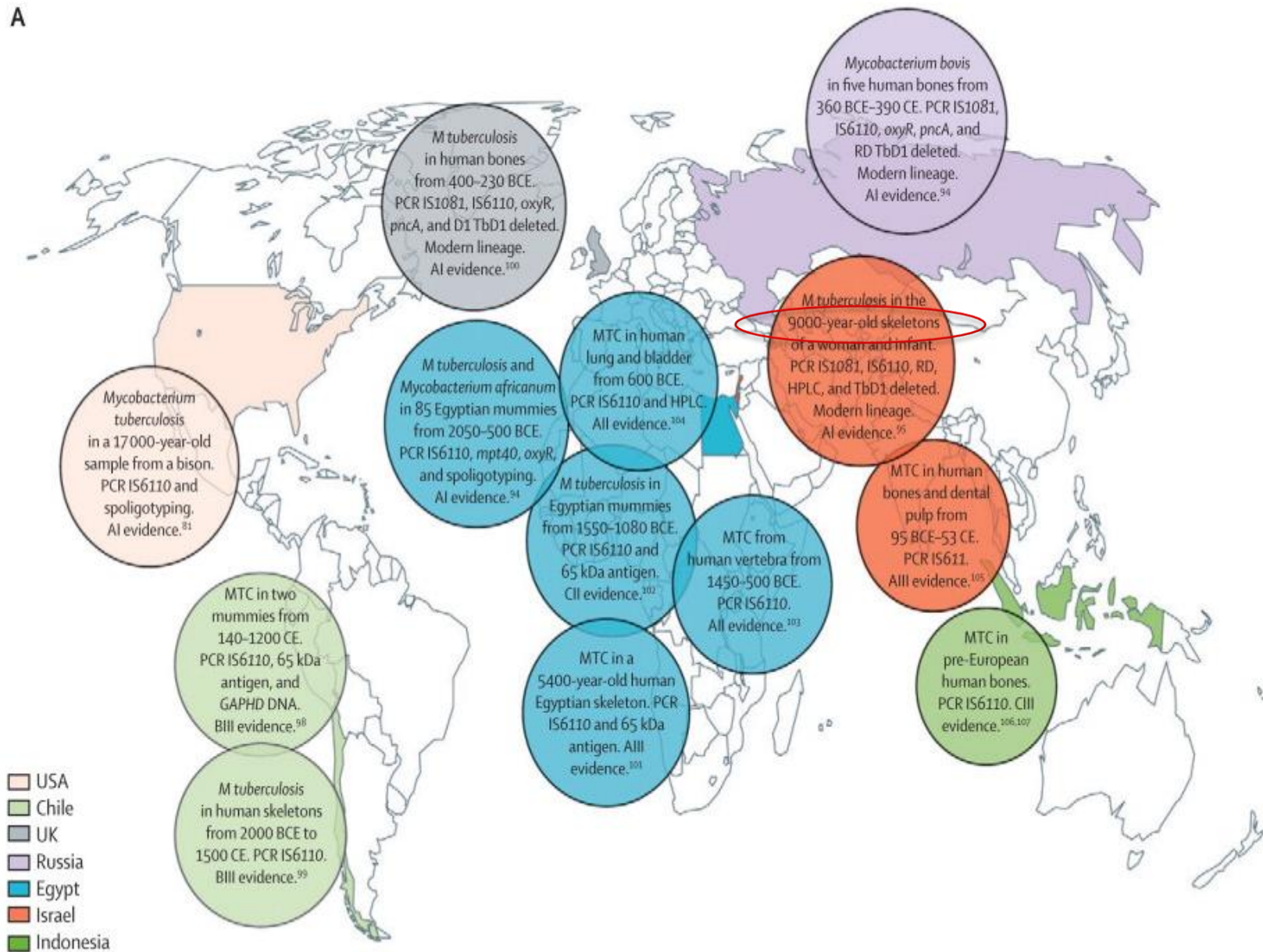


La tuberculose, un ancien compagnon de l'homme



Evidences anciennes de tuberculose humaine

A



Evidences anciennes de tuberculose humaine

B

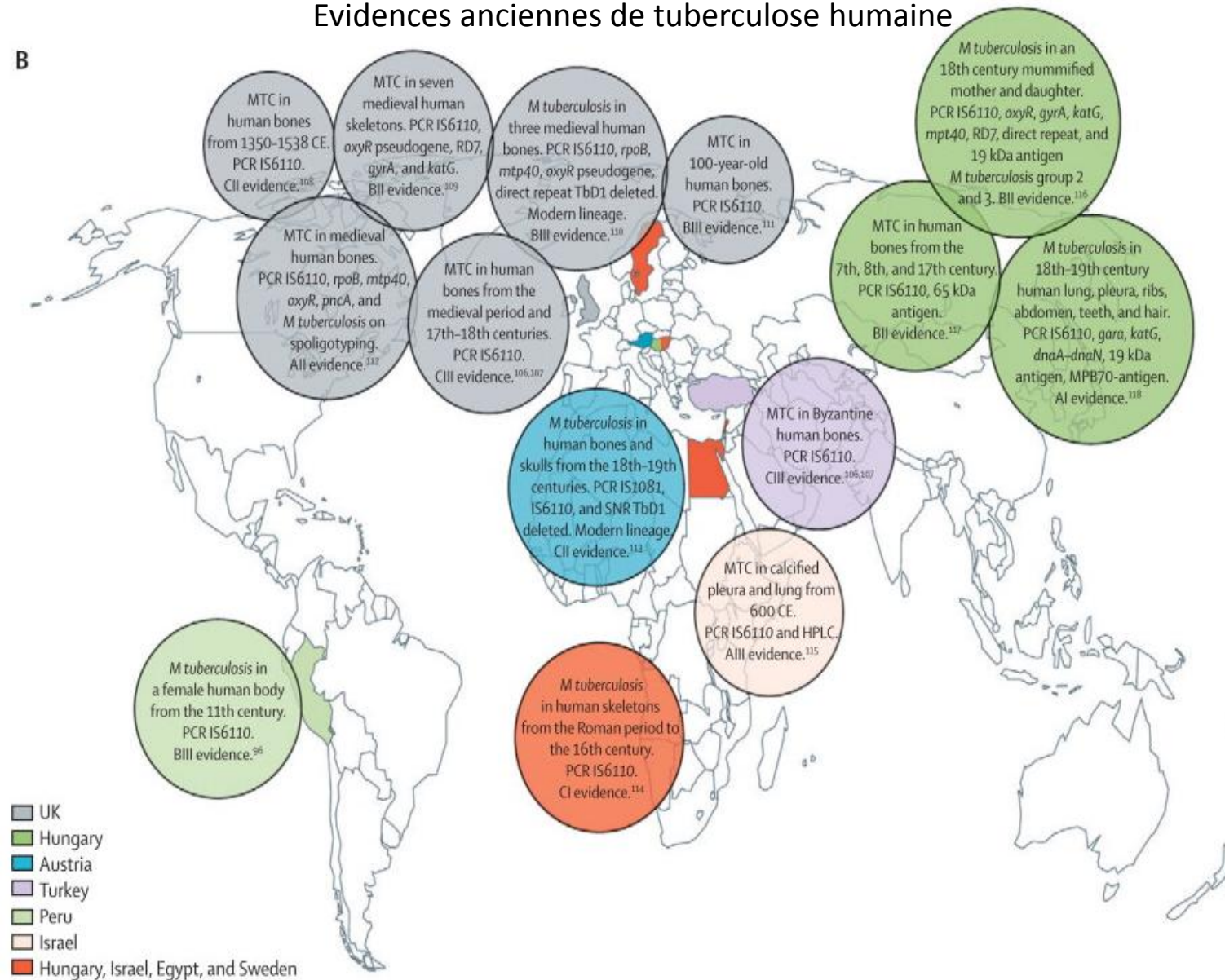


Figure 2. Archaeological sites where ancient tuberculosis has been documented(A) Prehistoric (before 3000 BCE) and antique (3000 BCE to 476 CE) periods. (B) Historic period and quality of evidence were indexed according to Drancourt and Raoult.⁹⁷ MTC=*Mycobacterium tuberculosis* complex. TbD1=RD found in *Mycobacterium canettii*. HPLC=high-performance chromatography. RD=region of difference. SNR=single-nucleotide repeat analysis.

La tuberculose, une maladie du passé?



mis à jour le vendredi 19 juin 2015 à 17h55



Faut-il se protéger contre la tuberculose en France ?

Mots clés : tuberculose
Par Alice Flores - le 14/06/2013

Malgré un recul global très net en France, la tuberculose continue de faire parler d'elle régulièrement dans certaines régions et les résistances aux médicaments progressent.

• Qu'est-ce que la tuberculose ?

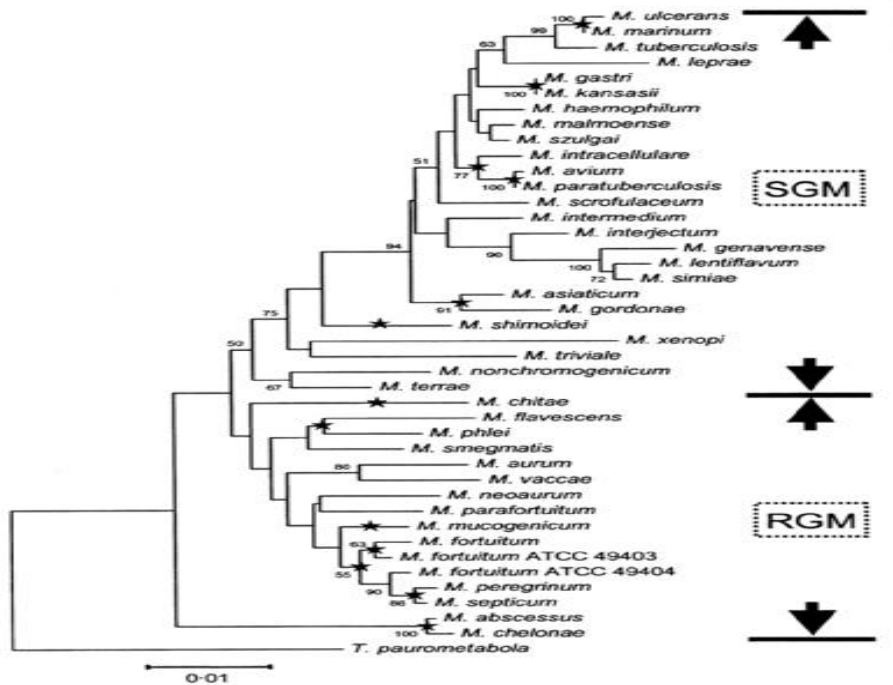
La **tuberculose** est une maladie infectieuse transmise par une bactérie: le bacille de Koch. Dans plus de 70% des cas, elle touche les poumons mais d'autres formes existent comme des tuberculoses cutanées ou rénales. En plus d'une fatigue importante, d'un amaigrissement progressif, et de sueurs nocturnes très abondantes, les symptômes caractéristiques sont une toux prolongée (plus de trois semaines), sèche au début puis avec des crachats pouvant contenir des traces de sang.



La vaccination contre la tuberculose n'est plus obligatoire depuis 2007 mais reste fortement recommandée chez certaines populations à risque, notamment pour les personnes vivant en Île-de-France

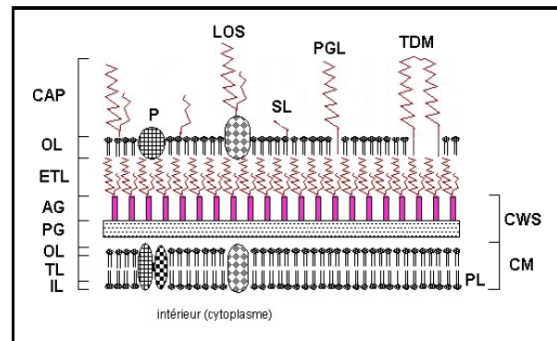


Les Mycobactéries



Actinobacteria

GC % : 62 – 70 %



AG : arabinogalactane ; CAP : capsule ; CM : membrane cytoplasmique ; CWS : squelette de la paroi ; ETL : couche pariétale de mycolate transparente aux électrons ; IL : couche interne ; LOS : lipopolysaccharide ; OL : couche externe ; P : porine ; PG : peptidoglycane ; PGL : phénolglycolipide ; PL : phospholipide ; SL : sulfolipide ; TDM : tréhalose dimycolate ; TL : couche membranaire transparente aux électrons

(Legrand *et al.* 2000)

Acides gras mycoliques

Mycobactéries : 177 espèces validées

Mycobacterium tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium leprae*,
Mycobacterium ulcerans, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium xenopi*,
Mycobacterium kansasii, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium abscessus*,
Mycobacterium fortuitum, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium*
mucogenicum, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium phocaicum*,
Mycobacterium celatum, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium*
immunogenum, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium houstonense*,
Mycobacterium kubicae, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium aubagnense*,
Mycobacterium brisbanense, *Mycobacterium frederikbergense*, *Mycobacterium*
colombiense, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium africanum*.....

Le temps de croissance est le premier élément de classification des mycobactéries

➤ Croissance rapide < 7 jours :

- *M. chelonae-abscessus* group
- *M. mucogenicum* group
- *M. porcinum* group
- *M. septicum* group
- *M. fortuitum* group
- *M. mageritense* group
- *M. smegmatis* group
- *M. moriokaense* group

➤ Croissance lente > 7 jours :

- *M. tuberculosis*
- *M. leprae*
- *M. avium - intracellulare*
- *M. marinum / ulcerans*
- *M. xenopi*
- *M. haemophilum*

Mais très dépendant du milieu de culture!

Mycobactéries pathogènes

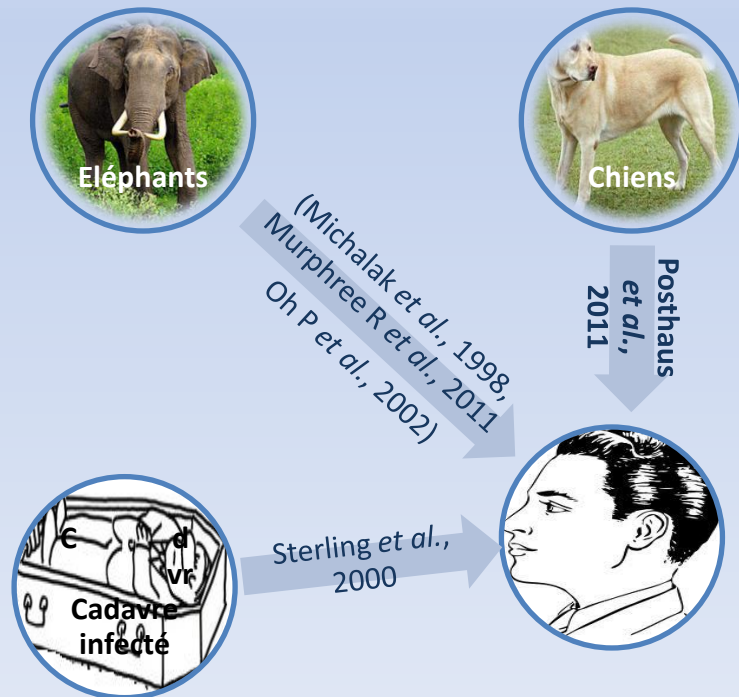
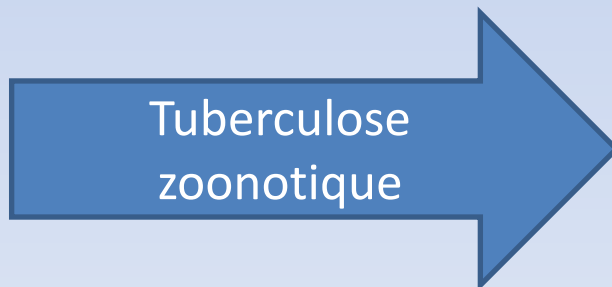
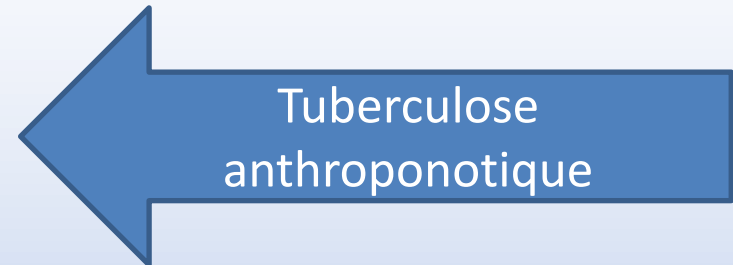
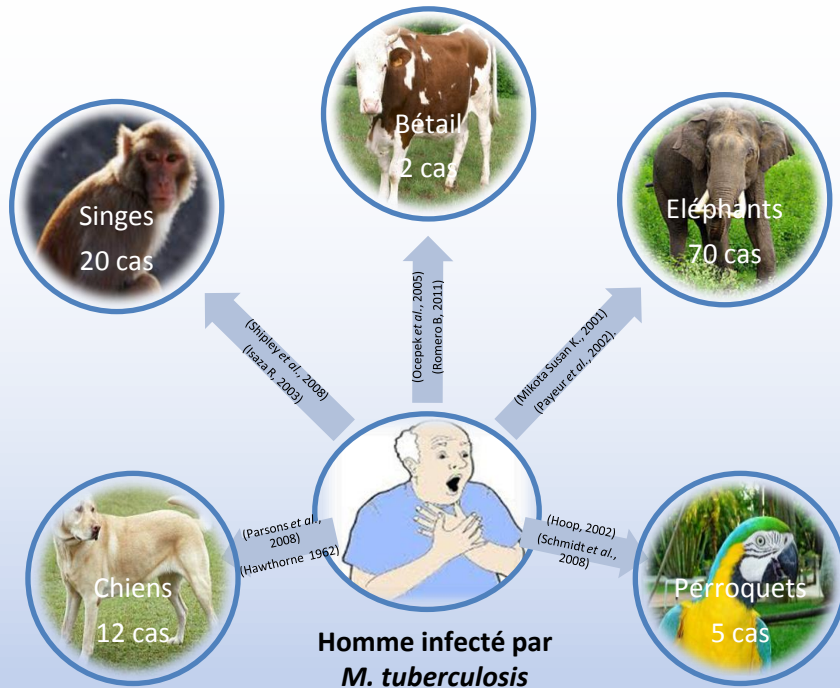
- Espèces pathogènes obligatoires
 - *Mycobacterium tuberculosis* → *hominis*: BK (Koch)
→ *africanum*
→ *bovis*
 - *M. leprae* : lèpre
- Espèces opportunistes
 - *M. ulcerans* : ulcère de Buruli
 - *M. avium* : adénite cervicales, infections pulm, HIV+
 - *M. kansasii* : adénite cervicales, HIV+
 - *M. xenopi* : atteinte pulmonaire ~ tuberculose
 - Autres espèces : *M. fortuitum*, ...

Complexe tuberculosis

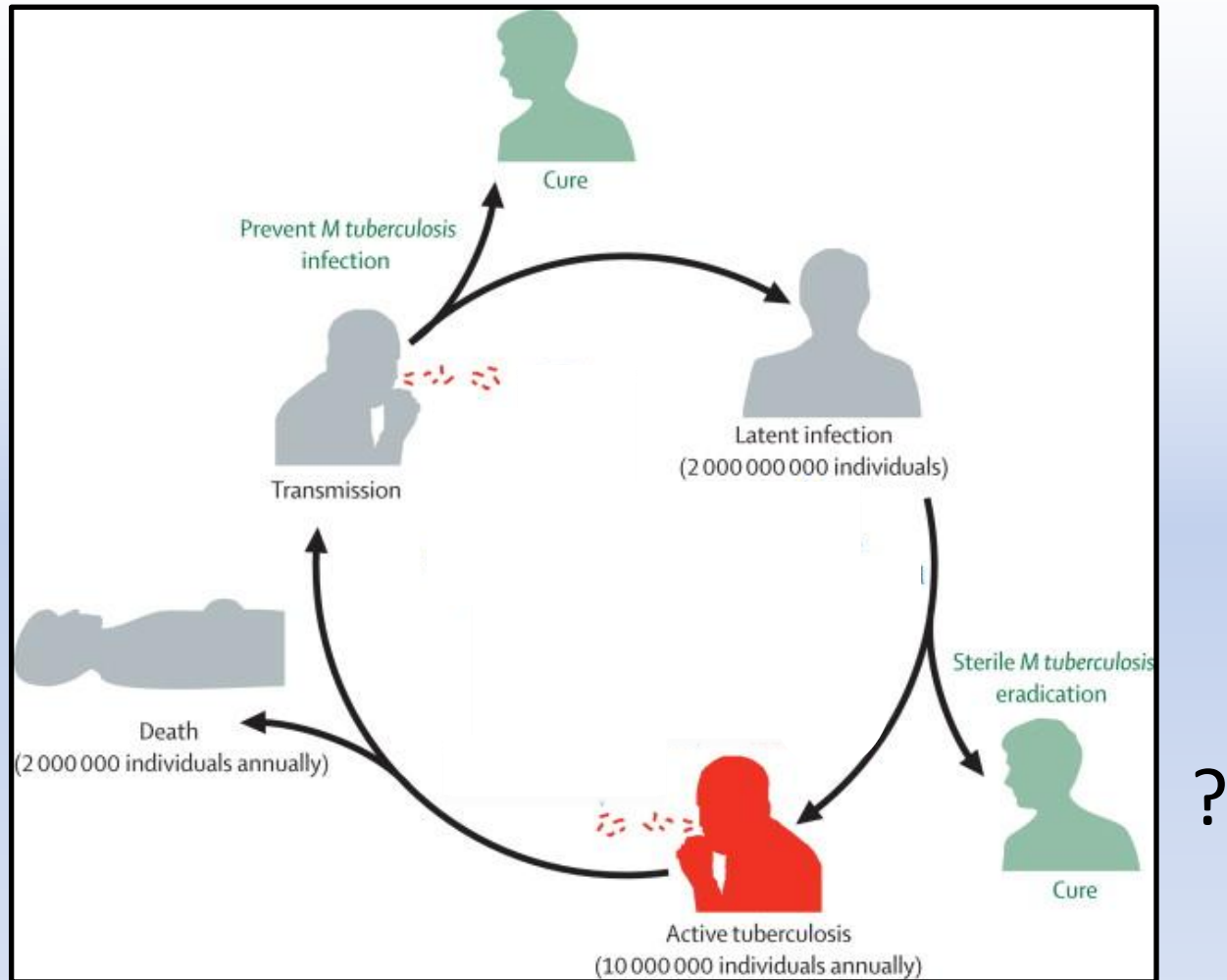
- 1882: découverte du BK par Koch

	<u>Source</u>	<u>Infections humaines</u>
<i>M. tuberculosis</i>	Homme	+++
<i>M. canettii</i>	Homme	++
<i>M. bovis BCG</i>	Vaccin	++
<i>M. bovis</i>	Bovins	+
<i>M. microti</i>	Rongeurs	+
<i>M. caprae</i>	Caprins	-
<i>M. pinnipedii</i>	Phoques	-
<i>M. mungi</i>	Mangoustes	-

Les réservoirs de la tuberculose



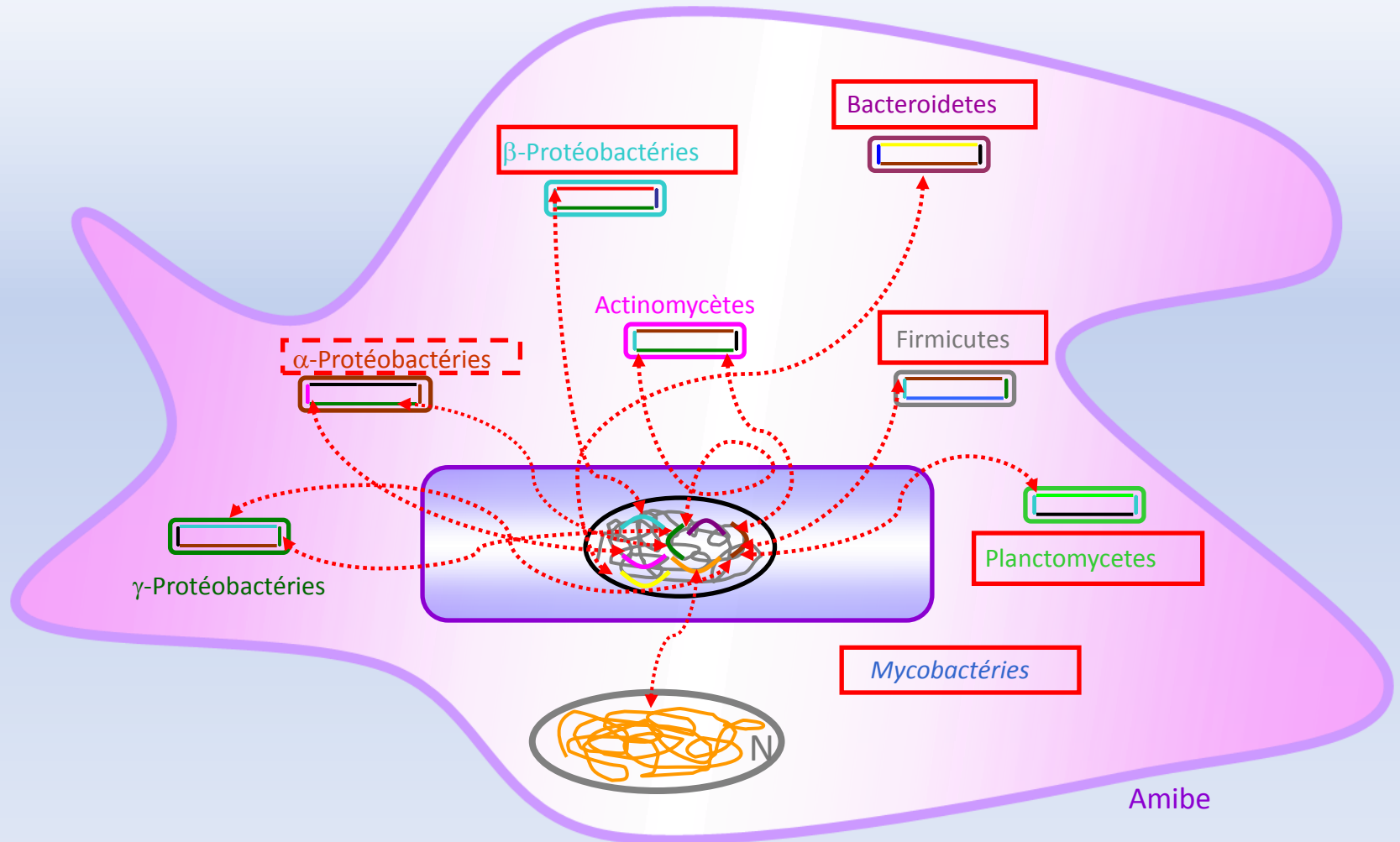
Le cycle de la tuberculose



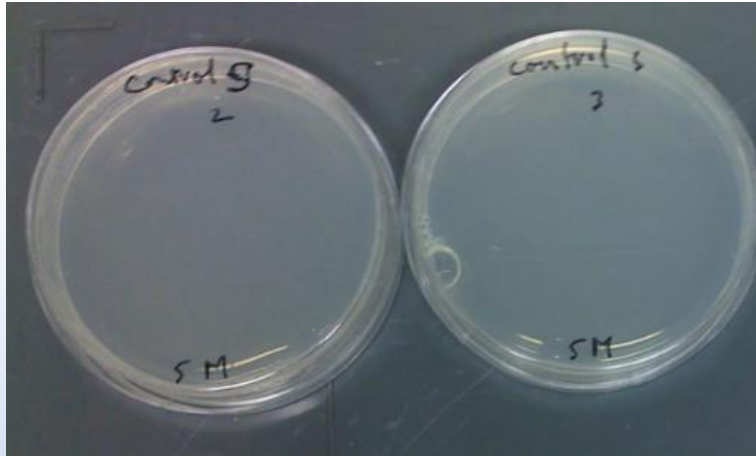
**Un réservoir
environnemental
de *M. tuberculosis* ?**

THG chez les mycobactéries

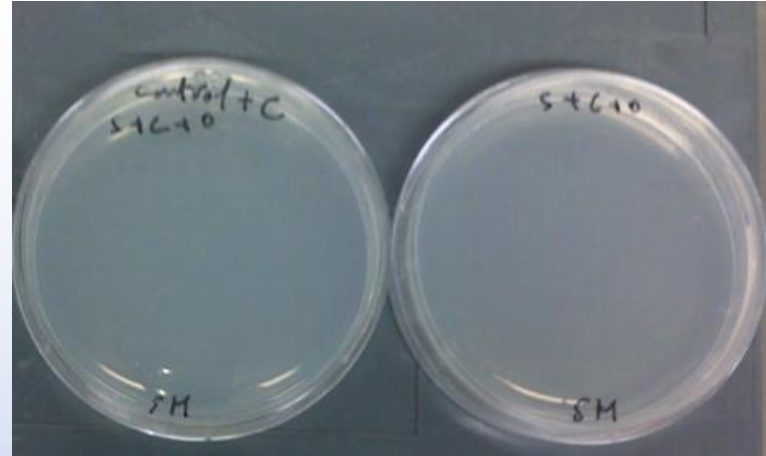
Amibes = source et lieu des transferts des gènes chez les mycobactéries



Bactéries du complexe tuberculeux dans le sol



Controle négatif (terre seule)



Controle négatif (terre seule)



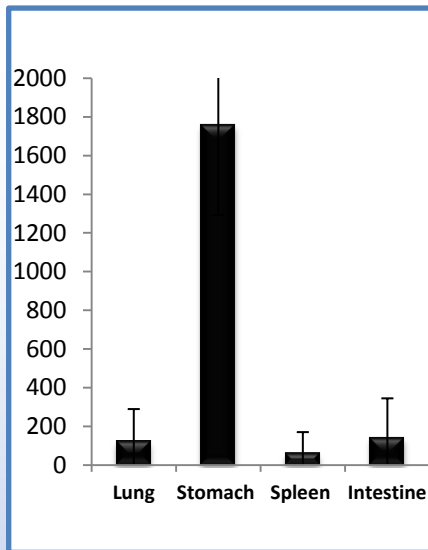
Mycobacterium bovis



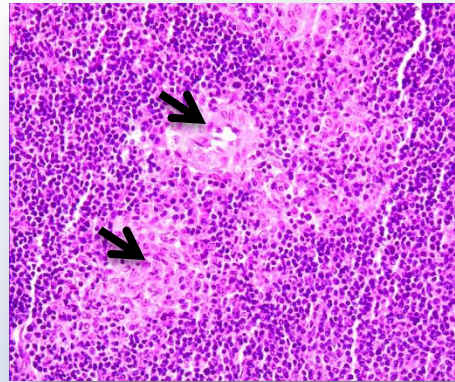
Mycobacterium canettii



Mycobacterium tuberculosis

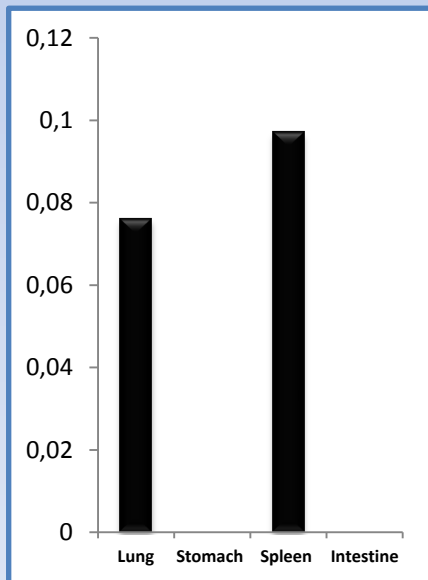


CFU/mL de *M. tuberculosis*

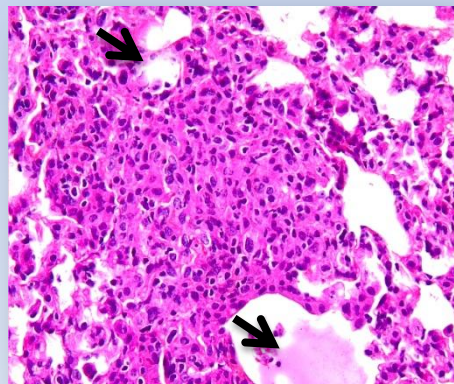


Histologie des rates de souris

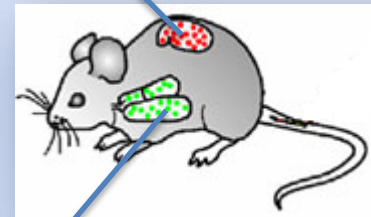
Après 60 jours de nutrition



Granulomes /mm²



Histologie des poumons de souris



Nutrition

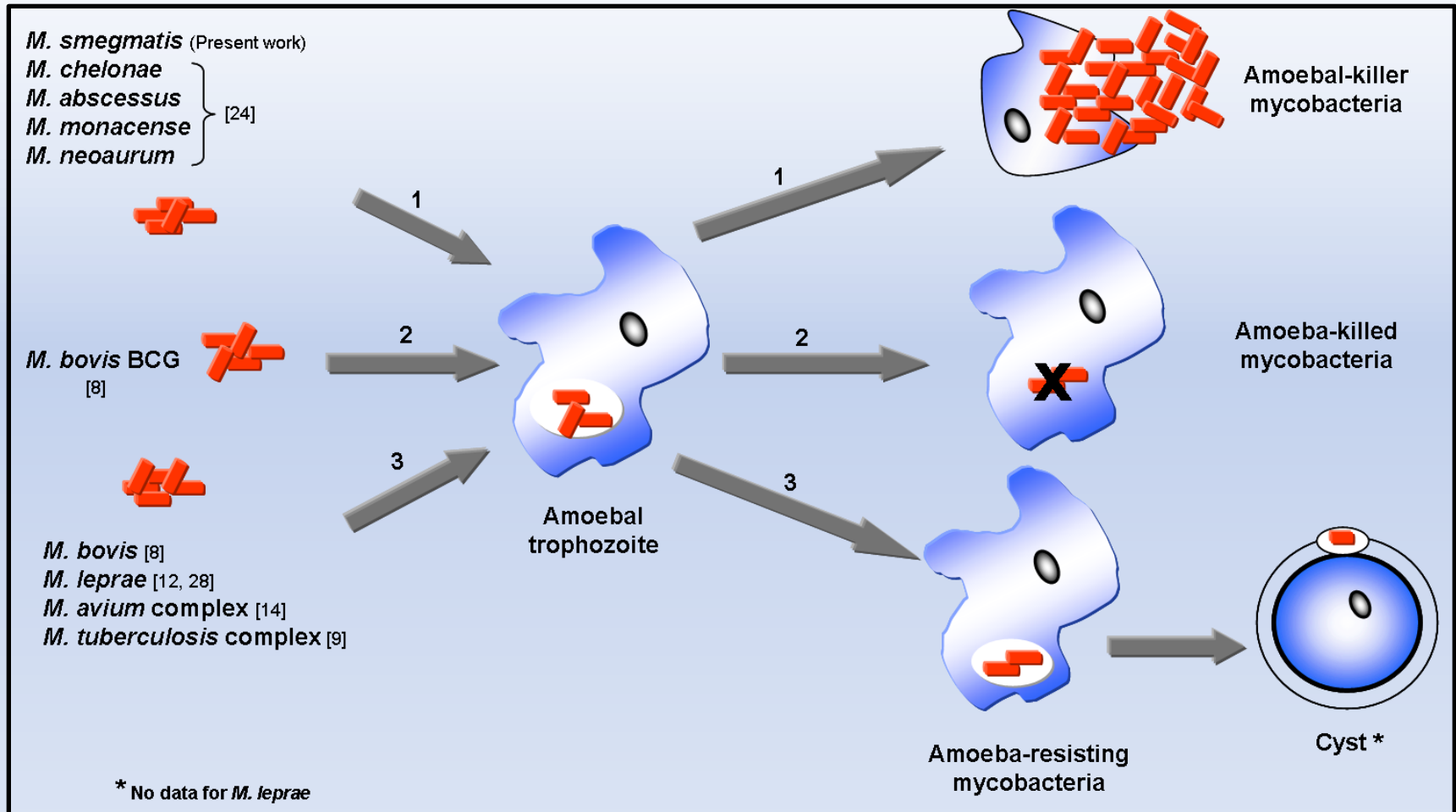


Nourriture stérile
avec de la terre
contenant
M. tuberculosis



Attitude des mycobactéries dans les amibes

Variable selon les espèces



Physiopathologie

- Contamination inter-humaine par voie aérienne
 - à partir d'une lésion pulmonaire
 - jusque dans l'arbre aérien d'un autre individu
 - rare cas de contamination par d'autres espèces du complexe tuberculosis (bovis)
- Les BK atteignent l'alvéole
 - drainés vers les ganglions lymphatiques et les macrophages alvéolaires
 - libération d'antigène,
 - recrutement de lymphocytes spécifiques qui migrent dans tout l'organisme

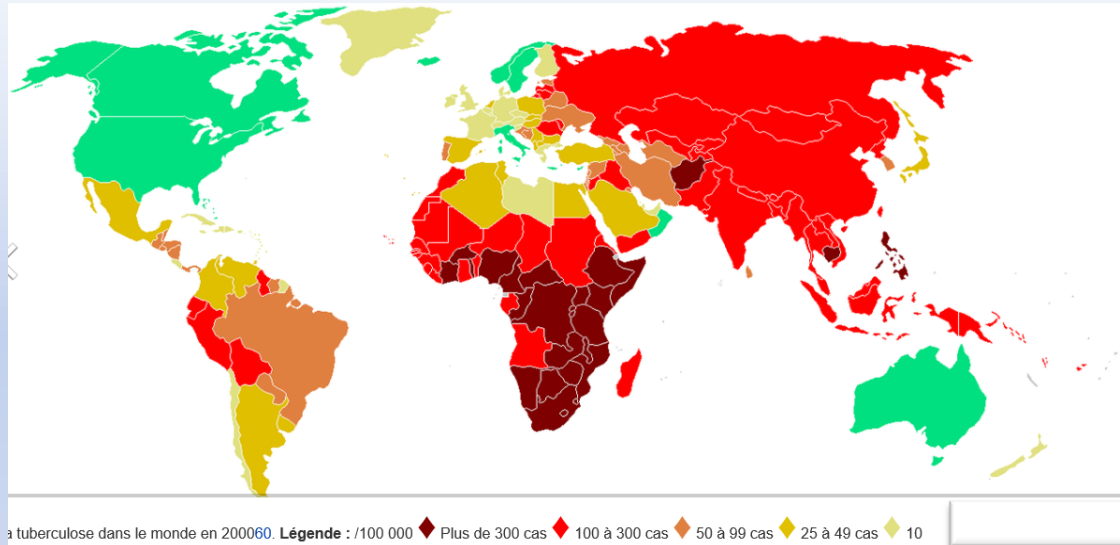
Physiopathologie

- Au niveau du foyer initial :
 - réaction inflammatoire très riche en cellules
 - nécrose caséreuse,
 - réaction épithélio-gigantocellulaire,
 - couronne lymphocytaire

= **granulome tuberculeux**
qui contrôle dans la majorité des cas l'infection
- Sinon nécrose,
multiplication des BK,
dissémination vers d'autres personnes,
dans l'organisme par le sang ou la lymphe
= miliaire tuberculeuse

La tuberculose dans le monde

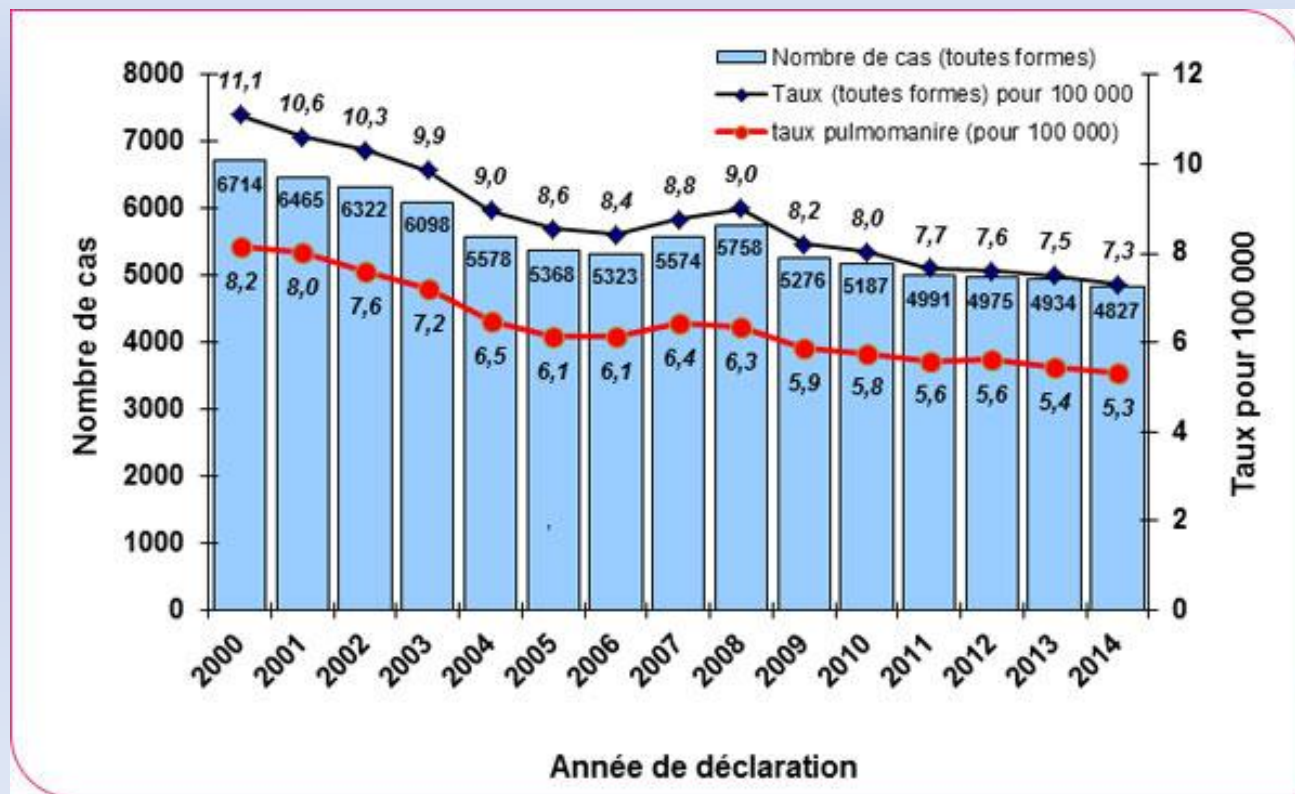
- 9 millions de cas de tuberculose par an
- 2 millions de morts (+ grave chez VIH +)



- + fréquente si conditions sociales et économiques défavorables car ↗ de la transmission → ↗ du nombre de malades → ↗ de la transmission etc....
- Diminution d'incidence dans les pays riches depuis 100 ans, indépendamment des progrès de la médecine (sauf périodes de guerre)

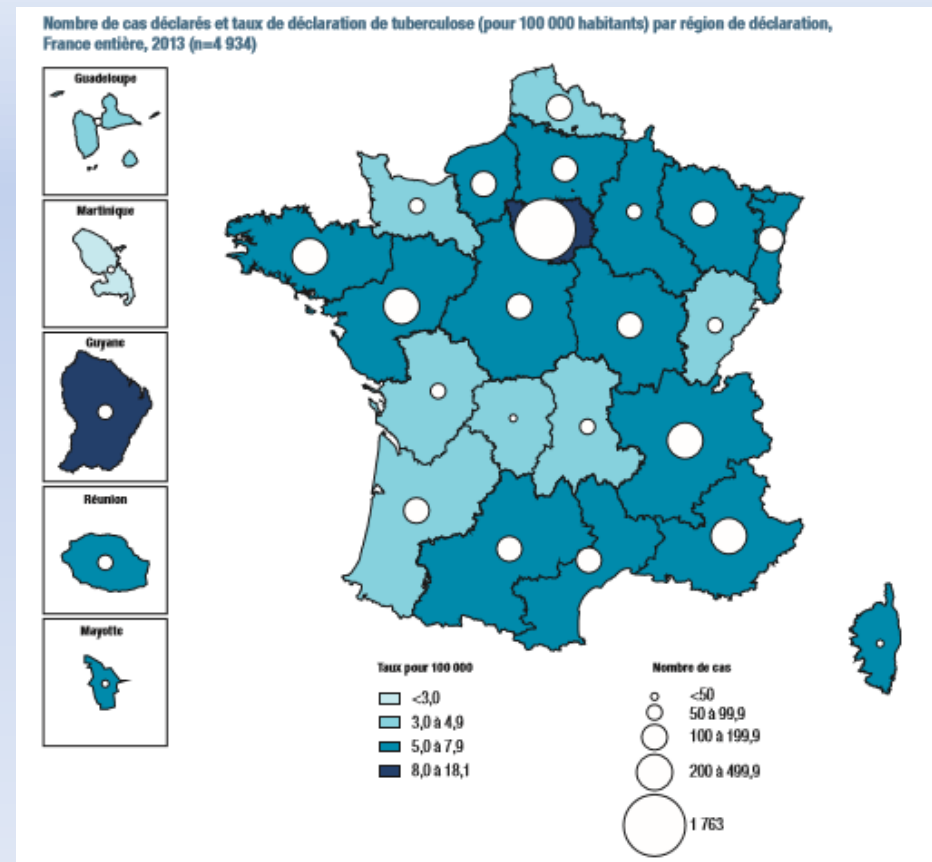
La tuberculose en France en 2014

- 4827 cas déclarés (7,3 cas/100 000 hbts vs 7,5 cas en 2013)
- 3579 formes pulmonaires



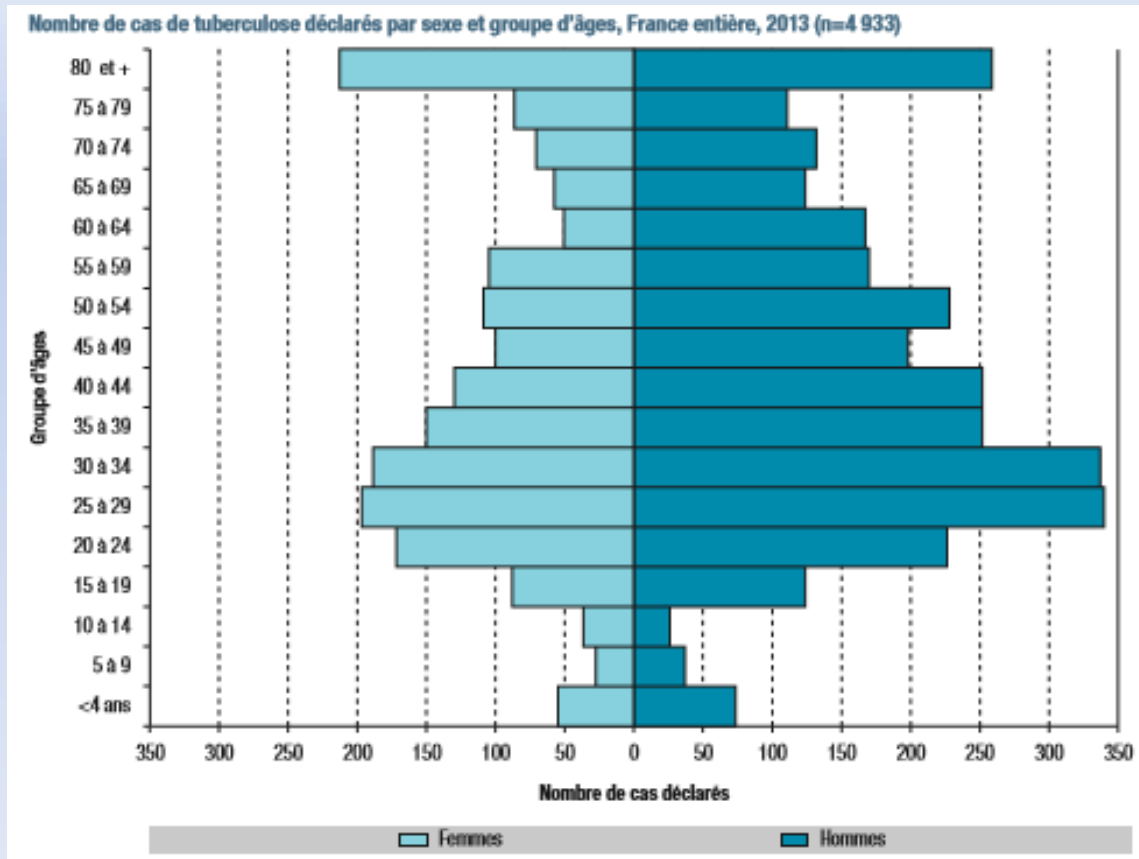
La tuberculose en France en 2013

- En France: 1) région parisienne, 2) PACA (Marseille +++)
- 1^{ère} maladie infectieuse en morbidité et en mortalité
- 56% nés à l'étranger
 - Afrique sub-saharienne
 - Asie
- 44% nés en France



La tuberculose en France en 2013

- 38 % entre 25 et 44 ans, 24% entre 45 et 64 ans, 21% > 65 ans
- 12% de 15 à 24 ans
- 5% < 15 ans
- 9,6 ♂ /5,7



L'infection tuberculeuse

- Premier contact avec le BK (primo-infection)
- Incubation 6 semaines à plusieurs mois ou années
- Le plus souvent latente (90%) => guérison
- 10% des cas: fièvre, toux, asthénie, inappétence => évolution vers la tuberculose-maladie
- Evolution vers la tuberculose-maladie facilitée chez l'enfant, en cas d'immunodépression, ...)

Symptômes

- Symptômes d'installation le + souvent progressive sur plusieurs semaines
 - toux sèche au moins au début
 - asthénie
 - amaigrissement
 - fièvre ou état subfébrile
 - sueurs surtout nocturnes
- + rarement : hémoptysie, épanchement pleural, infection broncho-pulmonaire aiguë ou subaiguë, syndrome pseudo-grippal, bronchites à répétition
- Très polymorphe!!!!

Symptômes

- IDR positive : souvent la seule anomalie (à faire avant vaccination)
- chez l'enfant : risque d'évolution vers la méningite tuberculeuse d'autant plus important que bas âge
- chez l'immunodéprimé: atteinte des lobes inférieurs pulmonaires, diffusion à d'autres organes, IDR négative

Diagnostic de la tuberculose

- dépistage = radiographie thoracique
 - Foyer pulmonaire parfois non visible, associé à des adénopathies périculaires = complexe primaire
 - Infiltrats \pm cavernes
 - Segments apicaux et ou dorsaux des lobes supérieurs
 - Souvent bilatéraux
 - si doute, meilleure visualisation en TDM

ID:29

Model:SIEMENS FD-X

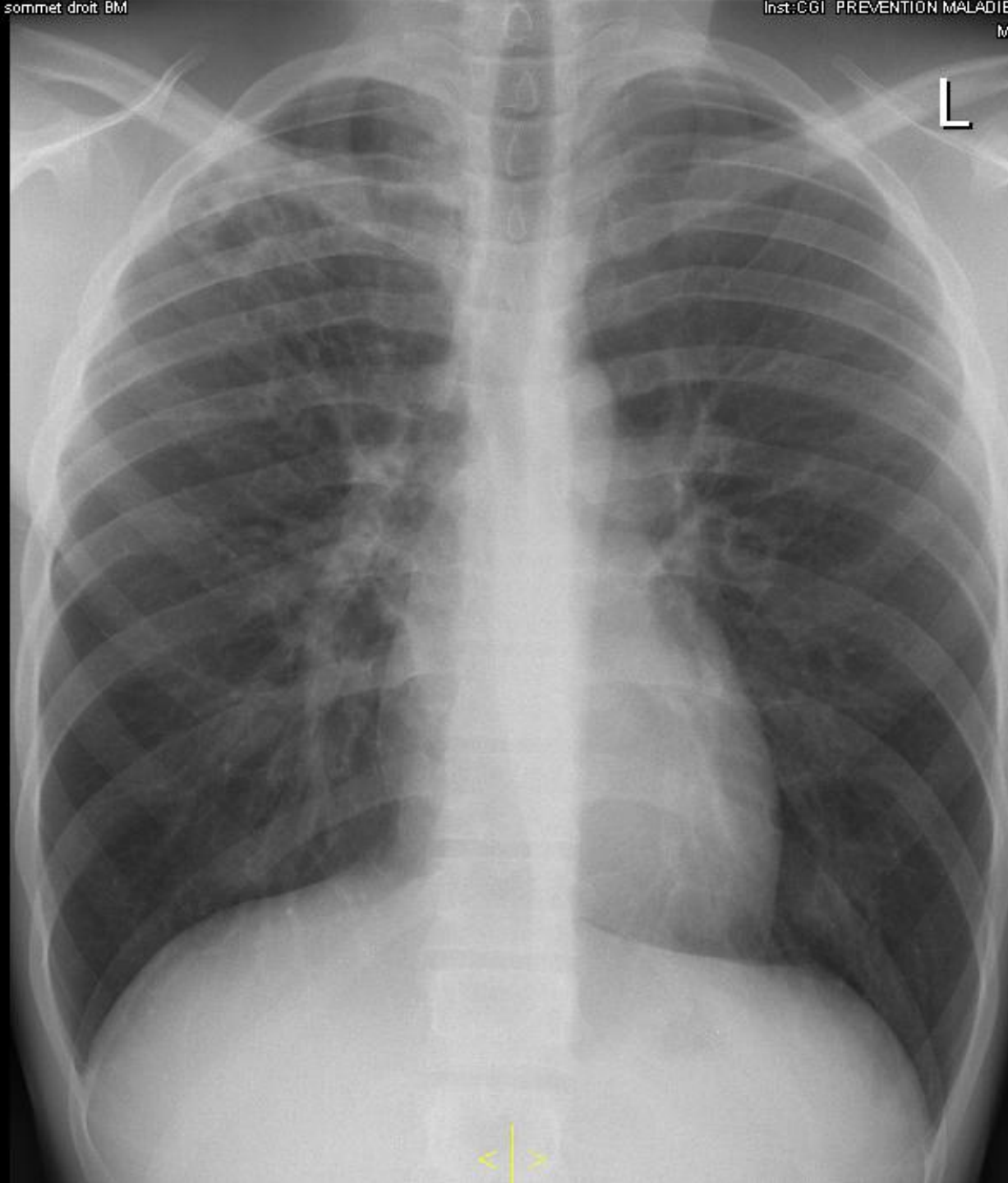
DoB:1978.10.18

Date:2004.12.23

Time:17:14:26

Im.:1

x 0.3



ID: 7568

Model: SIBMENS FD-X

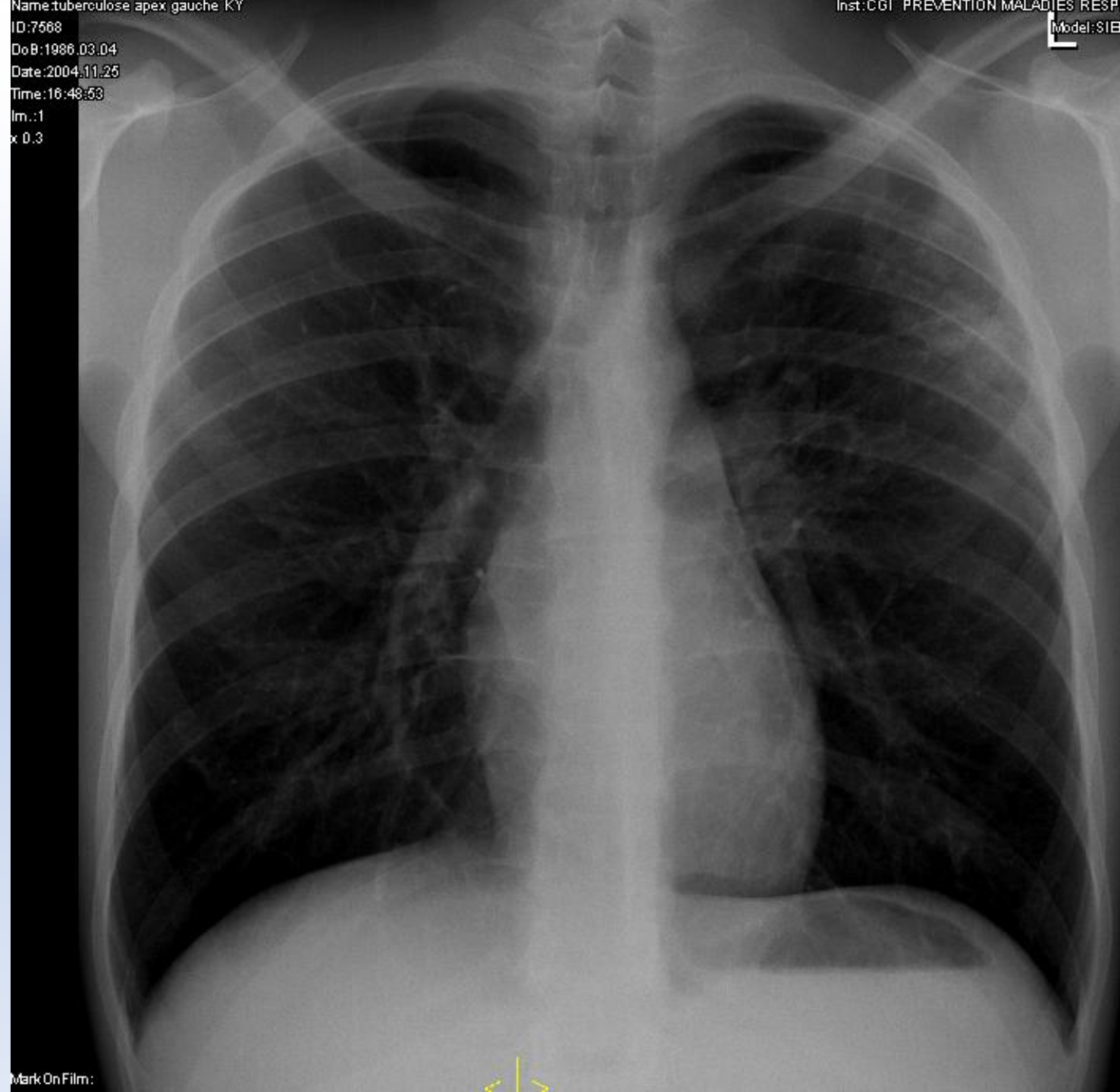
DoB: 1986.03.04

Date: 2004.11.25

Time: 16:48:53

Im.: 1

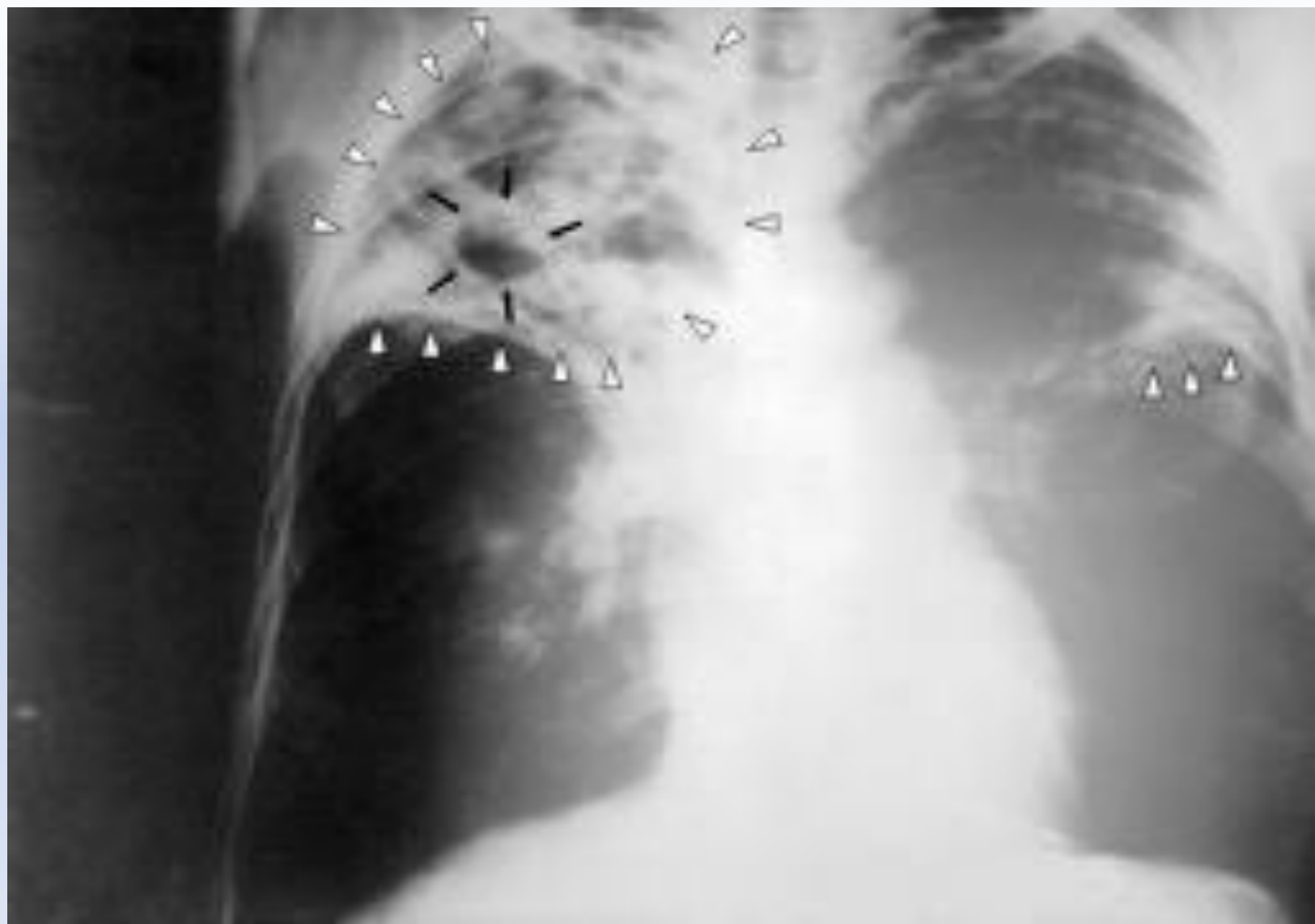
x 0.3

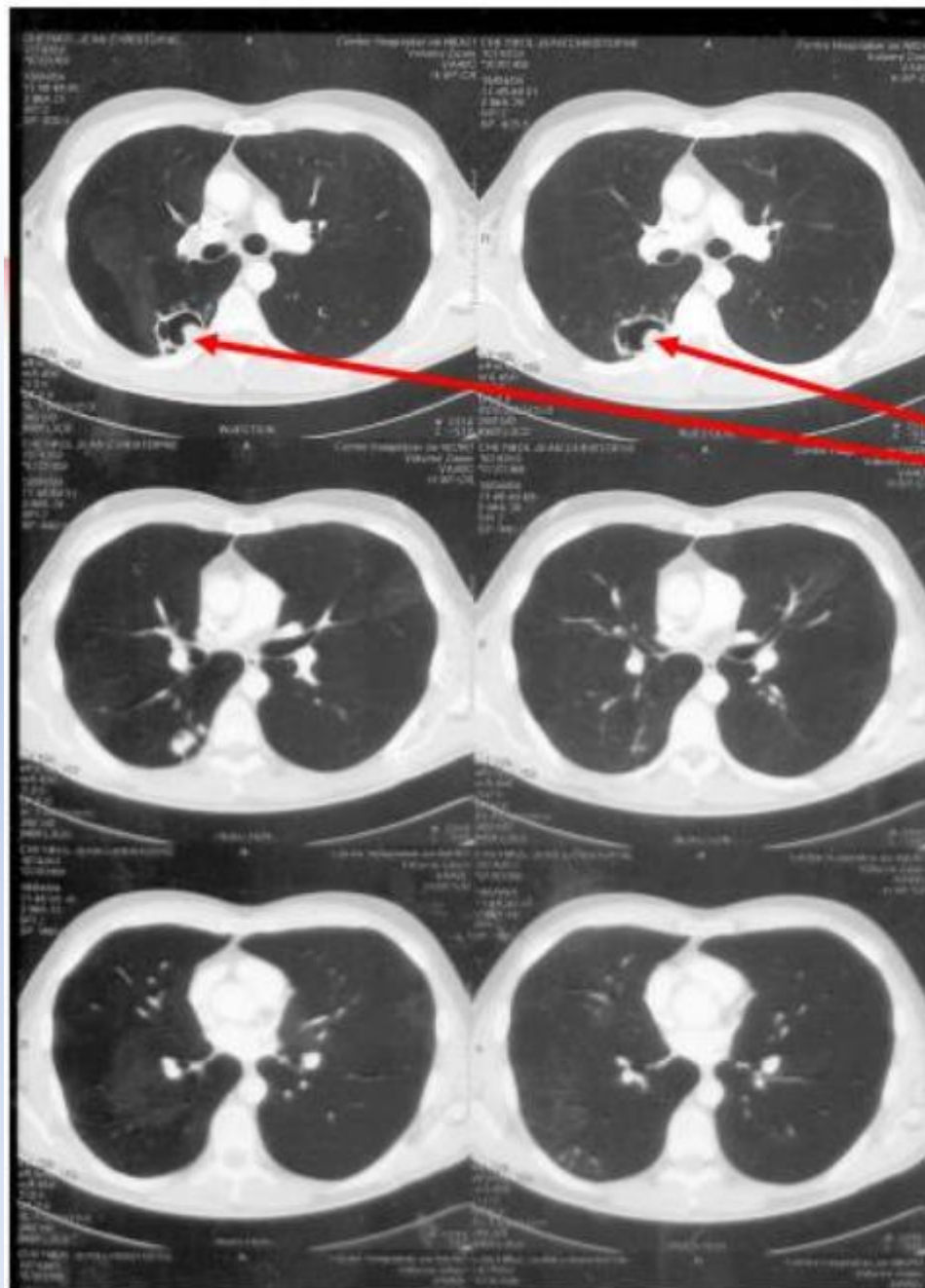


Mark On Film:

WV : 03150

C : 02482





Diagnostic de la tuberculose

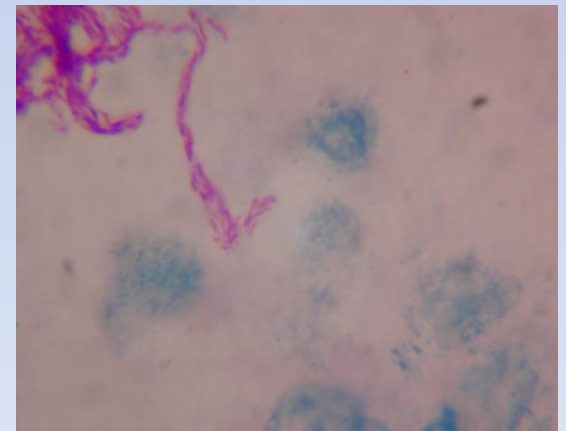
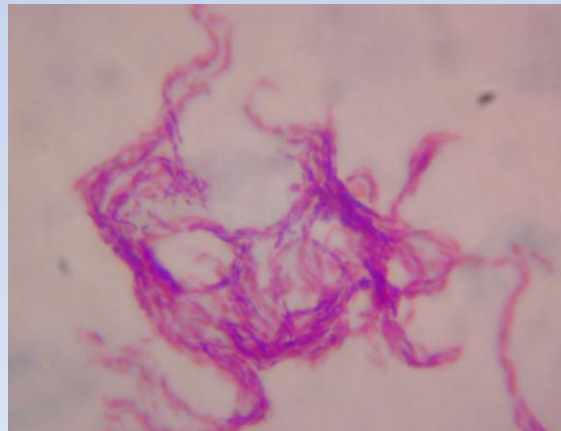
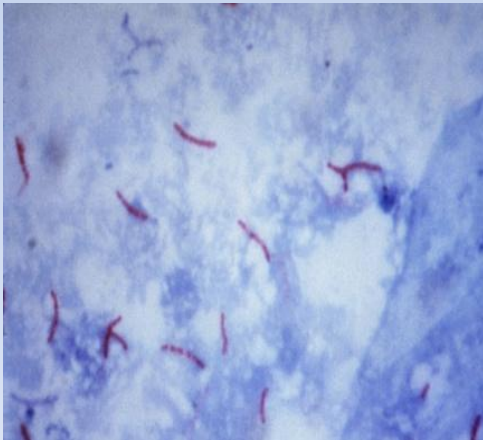
- Intra Dermo Réaction (IDR) à la tuberculine : injection intra dermique de 5 unités (0,1 ml) de tuberculine (extrait antigénique purifié) => réaction inflammatoire cellulaire en 3 jours
- Mesure de l'induration en millimètres
- IDR positive (>10mm) = le patient est ou a été en contact avec le BK ou le BCG

Diagnostic bactériologique

- Mise en évidence du BK : preuve de l'infection
- les prélèvements : recherche de BK dans les sécrétions bronchiques :
 - crachats, 3 prélèvements (1/jour)
 - liquide gastrique avant digestion (le matin à jeun avant le lever) : tubage gastrique (3 prélèvements)
 - aspiration des sécrétions pendant une fibroscopie bronchique
 - Selles et urines sur 3 jours


Diagnostic bactériologique

- coloration par le Ziehl-Neelsen :
 - mise en évidence de bacilles acido alcool résistants : BAAR
 - BAAR visibles si + de 10^4 bacilles par millilitre => *bon laboratoire et bon technicien*



Diagnostic bactériologique

- mise en culture : Prélèvements : classe 2
Souches : classe 3
- Bactérie fastidieuse
- Sur milieu Löwenstein-Jensen : 4 semaines minimum



Culture automatisée

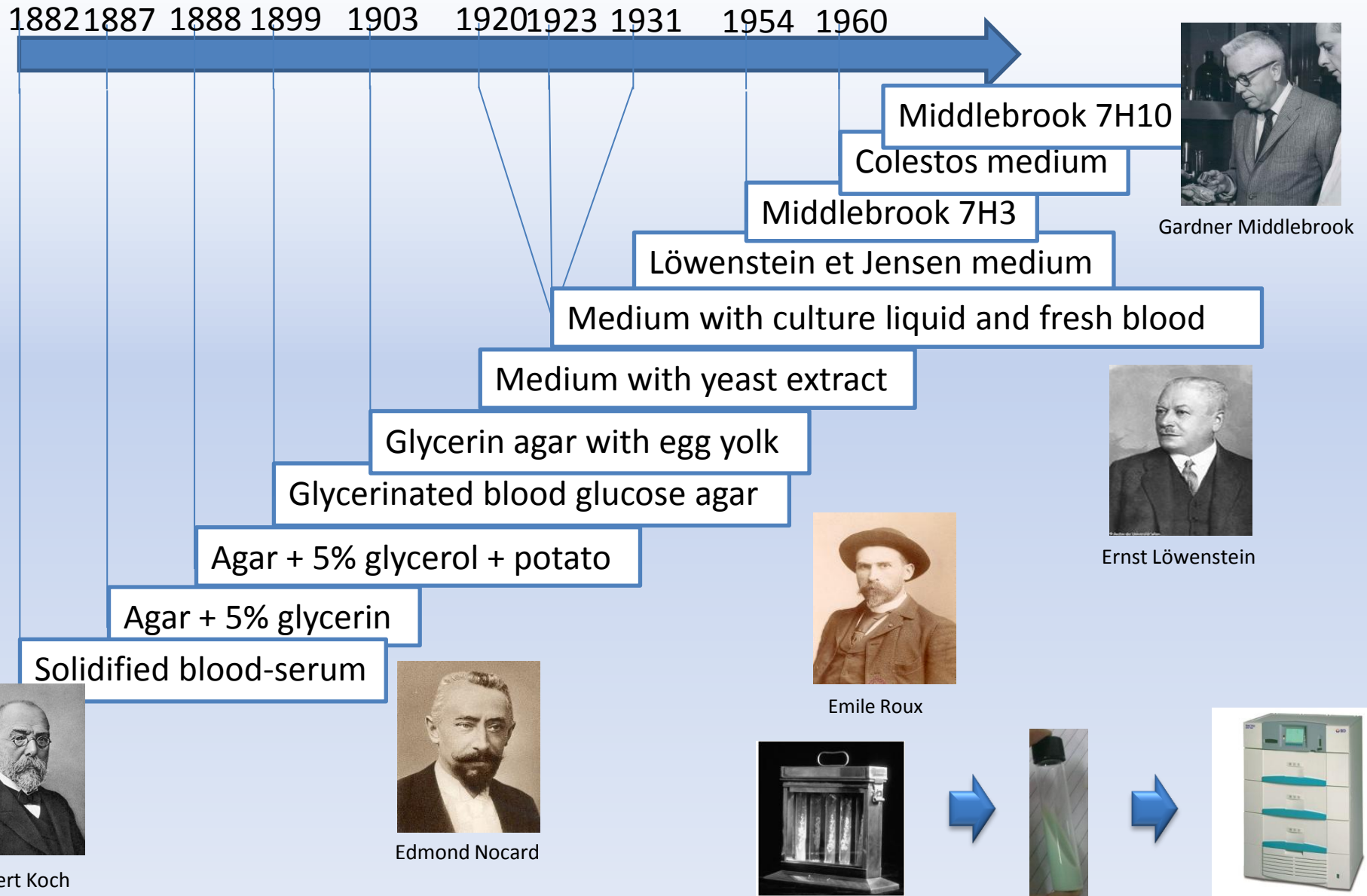


Bactec MGIT 960®



Bact alert 3D[®]

Evolution de la culture de *M. tuberculosis*



Performance comparée des différents systèmes de culture de *M. tuberculosis*

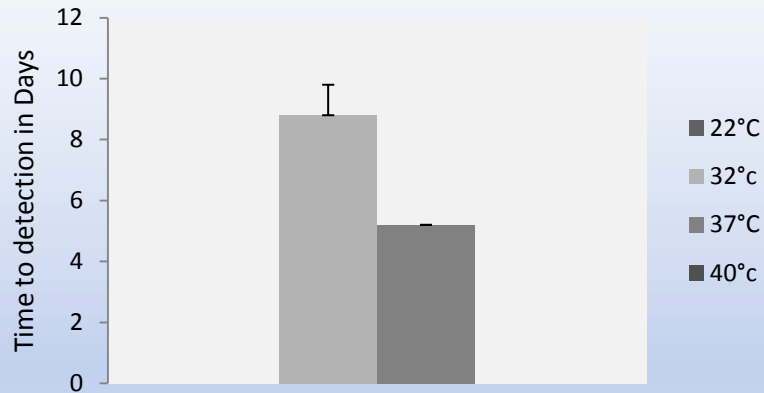
Study	Samples tested (Number)	Culture media used	Time to detection in days (range)		References
			Smear positive	Smear negative	
1	Respiratory tract (2832)	- Bactec MGIT 960	11 (3-39)	16.1 (16-34)	Idigoras <i>et al.</i> (2000), Eur J Clin Microbiol Infect Dis
		- Middlebrook 7H11	10.4 (3-35)	20.7 (10-47)	
		- Lowenstein-Jensen	21.4 (6-60)	26.7 (14-66)	
		- Coltsos medium	21.3 (6-60)	26.8 (11-60)	
2	Respiratory tract (462)	- BacT/Alert MB	15.3 (7-30)		Harris <i>et al.</i> (2000), J Clin Pathol
		- Bactec 460	11.5 (4-35)		
		- Lowenstein-Jensen	19.1 (14-28)		
3	Respiratory tract (915)	- BacT/Alert 3D	14.3 (6-24)	17.4 (7-35)	Carricajo <i>et al.</i> (2001), JCM
		- Lowenstein-Jensen	19.4 (13-30)	24.6 (16-35)	
4	Respiratory tract (1396)	- Bactec MGIT 960	9.1	16.2	Lee <i>et al.</i> (2003), Int J Tuberc Lung Dis
		- Middlebrook 7H11	16.1	25.2	
		- Lowenstein-Jensen	17.6	23.5	
5	Respiratory tract (7153)	- Bactec 460	13.3		Rodrigues <i>et al.</i> (2007), Ind J Med Microbiol
		- Lowenstein-Jensen	31.2		
6	Respiratory tract (2566)	- Bactec MGIT 960	9 (7-12)	14 (12-17)	Srisuwanvilai <i>et al.</i> (2008), Diagn Microbiol Infect Dis
		- Lowenstein-Jensen	26 (21-33)	35 (29-42)	
7	Respiratory tract (147)	- Bactec MGIT 960	10.3 (2-34)		Otu <i>et al.</i> (2008), J Infect Developing Countries
		- Lowenstein-Jensen	26.1 (14-56)		
8	Respiratory tract (79)	- Bactec MGIT 960	16.6 (11-38)		Aono <i>et al.</i> (2009), Diagn Microbiol Infect Dis
9	Respiratory tract (1916)	- Bactec MGIT 960	9.5	14	Muyoyeta <i>et al.</i> (2009), Int J Tuberc Lung Dis
		- Lowenstein-Jensen	21	34	
10	Respiratory tract (319)	- BacT/Alert 3D	14 (6-48)		Tessema <i>et al.</i> (2011), JCM
		- Lowenstein-Jensen	19 (10-60)		
		- Gottsacker medium	19 (10-60)		

Culture de *Mycobacterium tuberculosis* sur gélose au sang?

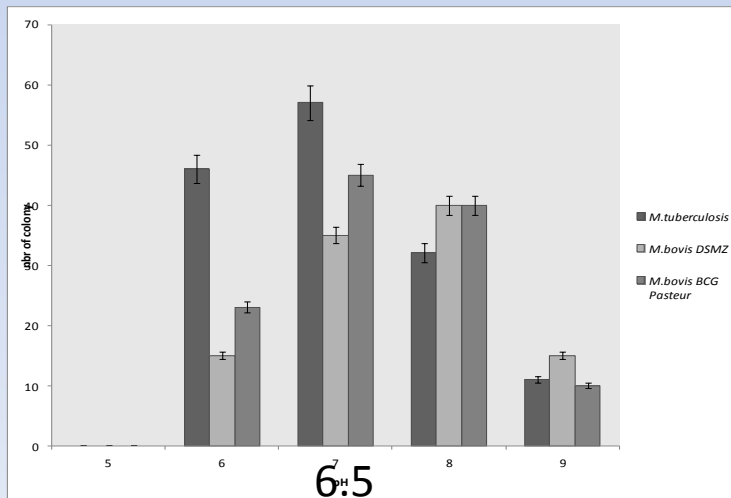


Culture de *Mycobacterium tuberculosis* sur gélose au sang

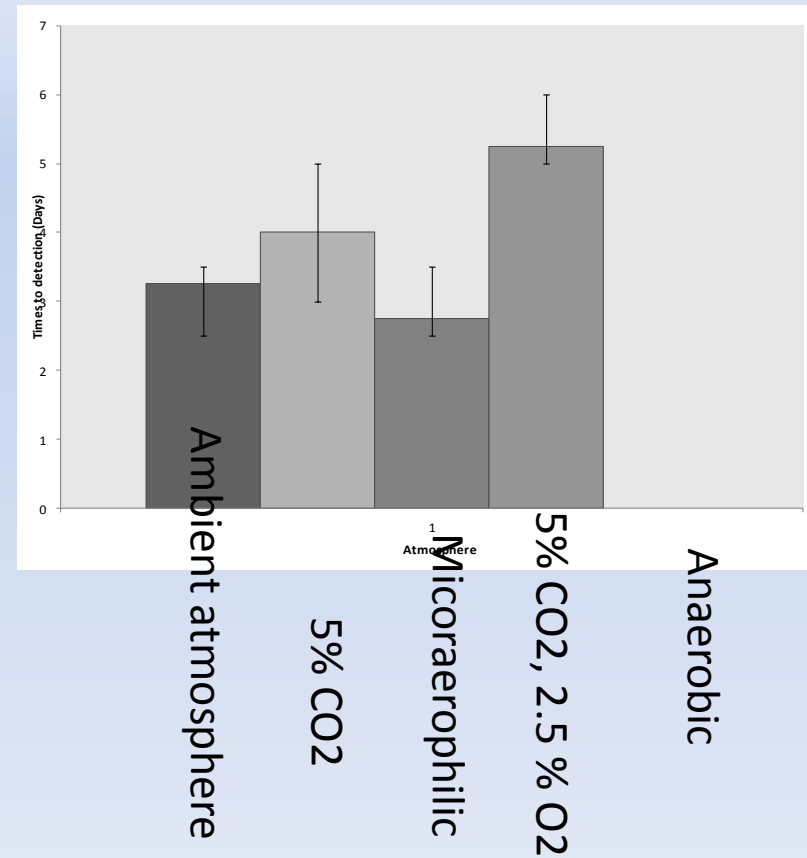
Temperature effect



pH effect in 7-day culture

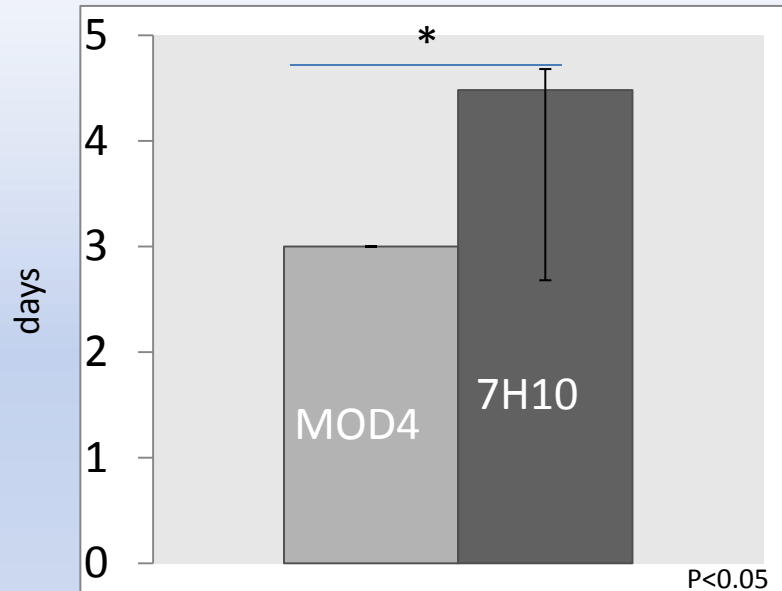


Atmosphere



Culture de *Mycobacterium tuberculosis* sur gélose au sang

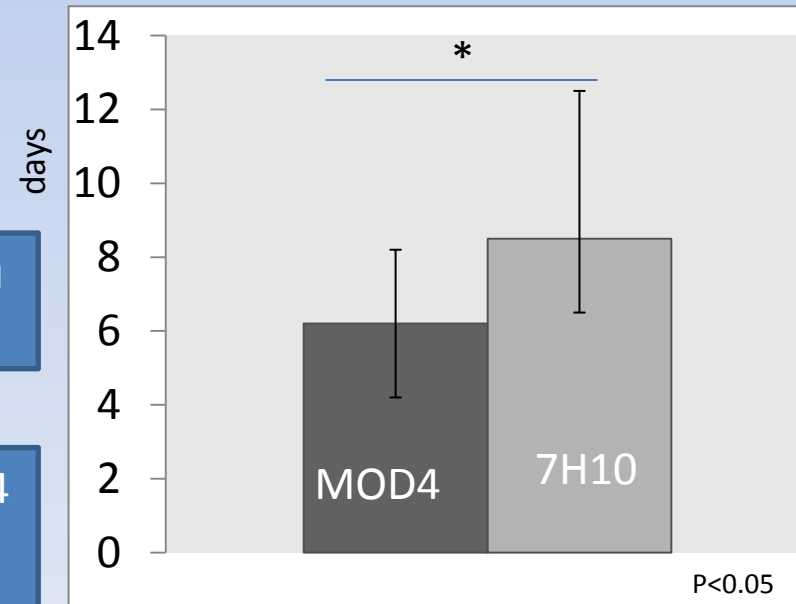
→ 55 isolats cliniques de *M. tuberculosis* testés sur gélose



→ Sous-culture en **3 jours** sur le milieu MOD4 contre 4.5 ± 1.2 jours en Middelbrook 7H10 ($p=0.023$)

→ 40 crachats dont 16 positifs à l'examen direct au microscope

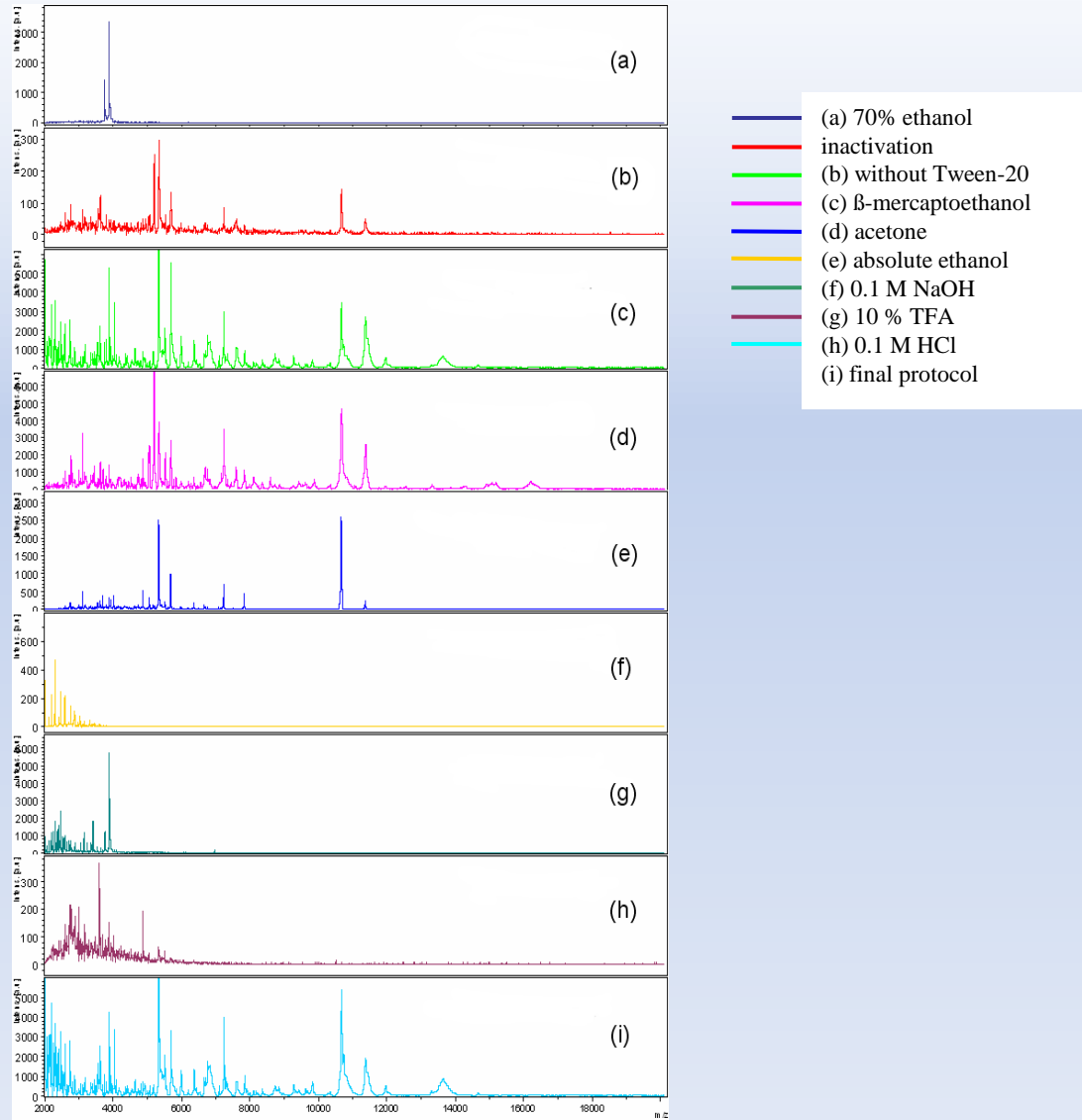
Culture à partir des crachats **6.3 ± 2.4 jours** en MOD4 vs 8.5 ± 2.8 jours en Middelbrook 7H10 ($p=0.0031$)
→ 26 % de temps gagné



Antibiogramme

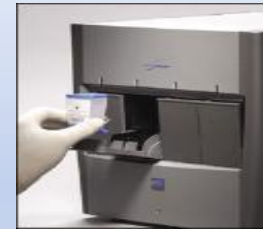
- Systématique:
 - rifampicine (Rifadine[®] ou Rimactan[®])
 - isoniazide (Rimifon[®])
 - pyrazinamide (Pirilène[®])
 - éthambutol (Dexambutol[®])
 - streptomycine (Streptomycine[®])
 - quinolones (Tavanic[®])

Identification des colonies par MALDI-TOF MS



Diagnostic direct par PCR en temps réel

Système de PCR en temps réel



Gene Xpert®

Autres circonstances diagnostiques

- Parfois doute important clinique et radiologique :
 - Mise en route d'un traitement d'essai
 - Et surveillance de l'efficacité
- Parfois preuve histologique : granulome tuberculeux

Les autres formes « thoraciques »

- Adénopathies médiastinales isolées
- Miliaire tuberculeuse: dissémination hématogène du bacille qui vient se fixer dans l'interstitium pulmonaire
- Pleurésie séro-exudative

Tuberculose ganglionnaire: écrouelles



Les autres localisations

- Adénopathies cervicales
- Atteinte rénale : destruction du rein
- Localisation urogénitales:
 - Chez la femme salpingites, synéchie utérine (cause de stérilité)
 - Chez l'homme : épididymite, prostatite
 - Cystite chronique
- Péricardite aiguë, chronique
- Système nerveux central:
 - Méningite tuberculeuse gravissime, tuberculomes intracérébraux rares

Les autres localisations

- Atteintes osseuses et/ou articulaires
- Mal de Pott avec atteinte d'un disque intervertébral, et des vertèbres sus- et sous-jacentes
- Abdomen : tuberculose péritonéale, atteinte du tube digestif
- Divers : ORL, œil, foie

Dès le diagnostic de tuberculose

- Mise en route du traitement
- **Déclaration obligatoire** à l'ARS (depuis 1964)
- Centre de lutte antituberculeuse du département (CLAT)
- Déclaration d'affection longue durée 100%

Dès la mise en évidence de la tuberculose

- Enquête de contagion : contamineur et contaminés éventuels: IDR et radio à l'entourage sur le moment et après 2-3 mois
- Médecin traitant
- Médecin du travail
- Médecins d'institution (personnes âgées, écoles, collèges, lycées, universités, ...)
- Médecin du centre de lutte antituberculeuse

Traitement: les principes

- Tuberculose standard: 4 antituberculeux pour éviter les résistances= rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol
- Une prise quotidienne à jeun entre 2 repas, tous les jours
- Association RZH: Rifater[®] + éthambutol pendant 2 mois jusqu'aux résultats de l'antibiogramme
- Puis bithérapie 4 mois : rifampicine + isoniazide=Rifinah[®]

Traitement: suivi

- Surveillance hépatique, acide urique, ophtalmo
- Isolement 2 premières semaines si ECBC +
- Prise en charge à 100% par la sécurité sociale sinon par le CLAT
- Suivi médical mensuel de surveillance et de motivation
- Surveillance de la prise : urines et acide urique
- Suivi radiologique à 2-3 mois puis en fin de traitement
- **Attention!** Si arrêt prématuré ou interruptions fréquentes = sélection de germes résistants aux antibiotiques
- Maladie non immunisante

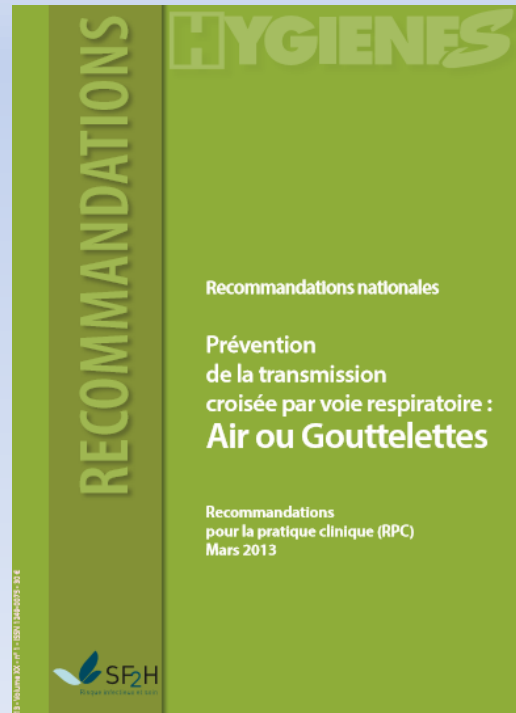
Le clone *M. tuberculosis* Beijing



Virulence et contagiosité accrues

Prise en charge d'un tuberculeux à l'hôpital

- Pas de chiffres sur la transmission nosocomiale de *M. tuberculosis*
- Importance des mesures préventives



Prise en charge d'un tuberculeux à l'hôpital

- Mettre en place des précautions complémentaires de type **air** dès l'entrée:
 - Masque chirurgical de type II pour le patient
 - Masque FFP2 pour le personnel
 - Chambre seule, à pression négative si Beijing ou multirésistante
- Radiographie thoracique
- IDR à la tuberculine
- Recherche de *M. tuberculosis* dans les expectorations avec examen direct et culture
- Recherche de *M. tuberculosis* dans les selles et les urines

Synthèse des mesures de prévention de la transmission croisée

(adapté de *Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection in Healthcare*)

	Exemples de microorganismes	Patient	Soignant					Visiteurs
Précautions standard (PS)	Mesures à appliquer systématiquement pour éviter la transmission des microorganismes							
Type de précautions complémentaires		Chambre individuelle*	Masque chirurgical	Hygiène des mains/ Gants	Surblouse tablier	Masque	Protection oculaire/ masque visière	
Contact (PC)	BMR, <i>Clostridium difficile</i> , diarrhées infectieuses, infections cutanées...	Oui	♣ (SARM)	PS et PC (selon le germe)	OUI	♣ (SARM)	PS	Hygiène des mains
Gouttelettes	Grippe, VRS, coqueluche, méningocoque...	Oui	Oui	PS	PS	Masque chirurgical	PS	Restriction du nombre de visiteurs + Masque chirurgical + Hygiène des mains
Air	Tuberculose pulmonaire, rougeole, SRAS, varicelle...	Oui	Oui	PS	PS	APR	PS	Restriction du nombre de visiteurs + APR + Hygiène des mains

*: Ou regroupement géographique/sectorisation.

♣: Masque chirurgical requis si la BMR est isolée des voies respiratoires chez un patient symptomatique.

PS: Les gants sont requis lorsqu'il y a un risque de contact avec les liquides biologiques; le tablier (ou la sur blouse) à usage unique est requis lorsqu'il y a contact direct ou indirect avec le patient et les liquides biologiques; une protection des yeux et du visage est requise lorsqu'il y a exposition potentielle des muqueuses à des projections de liquide biologique.

APR: Appareil de protection respiratoire.

Références

NHMRC. Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection in Healthcare. Commonwealth of Australia. 2010, 266 pages.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYGIÈNE HOSPITALIÈRE (SFHH). Prévention de la transmission croisée: précautions complémentaires contact, consensus d'experts. 2009, 56 pages.

Prise en charge d'un tuberculeux à l'hôpital

- Levée des précautions complémentaires si:
 - 3 examens directs négatifs
- Sauf si:
 - Clinique et radio en faveurs d'une tuberculose (**Attention, 15% des tuberculoses sont acquises au contact d'un patient avec examen direct négatif mais culture positive**)
 - Risque de tuberculose multirésistante
 - Risque d'infection par une souche Beijing
- En cas de tuberculose traitée, maintenir les précautions complémentaires contact 15 jours

Que faire en cas de suspicion de contamination tuberculeuse chez un soignant?

- Collaboration médecine du travail – CLIN – CLAT



- Vérification du statut vaccinal du personnel
- Enquête dans l'entourage autour patient

Vaccin BCG

- Souche atténuée de *M. bovis* (vaccin vivant atténué)
- Plus obligatoire en France depuis 2007 (2010 pour les soignants)
- Toujours recommandé chez:
 - enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse
 - enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays
 - enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays
 - enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose
 - enfant résidant en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte
 - enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou dans des conditions socio-économiques défavorables ou précaires» (INVS)

La tuberculose en France

Une problématique complexe

- Maladie contagieuse potentiellement mortelle
- Incidence stable
- Persistance de foyers importants aux portes de l'Europe
- Emergence de la multi-résistance et de la souche Beijing
- Diminution de l'expertise
- Arrêt de la vaccination BCG
- Importance de maintenir chez les professionnels de santé une connaissance de la prise en charge de la tuberculose
- Importance de la vaccination des personnels de santé