

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

Dr. Linda Houhamdi
Pr. Pierre-Edouard Fournier

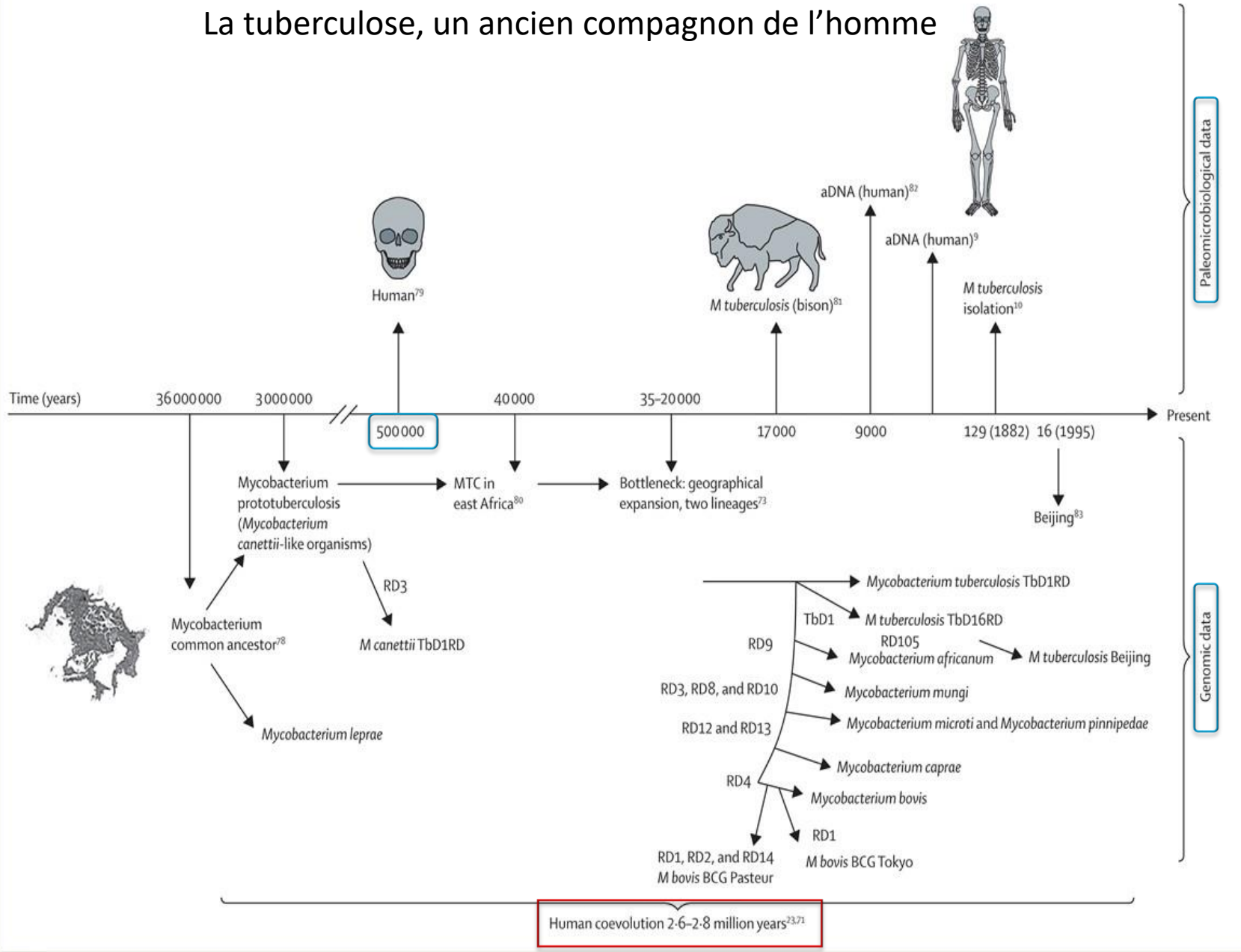
Année universitaire 2022-2023

UMR VITROME
Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection

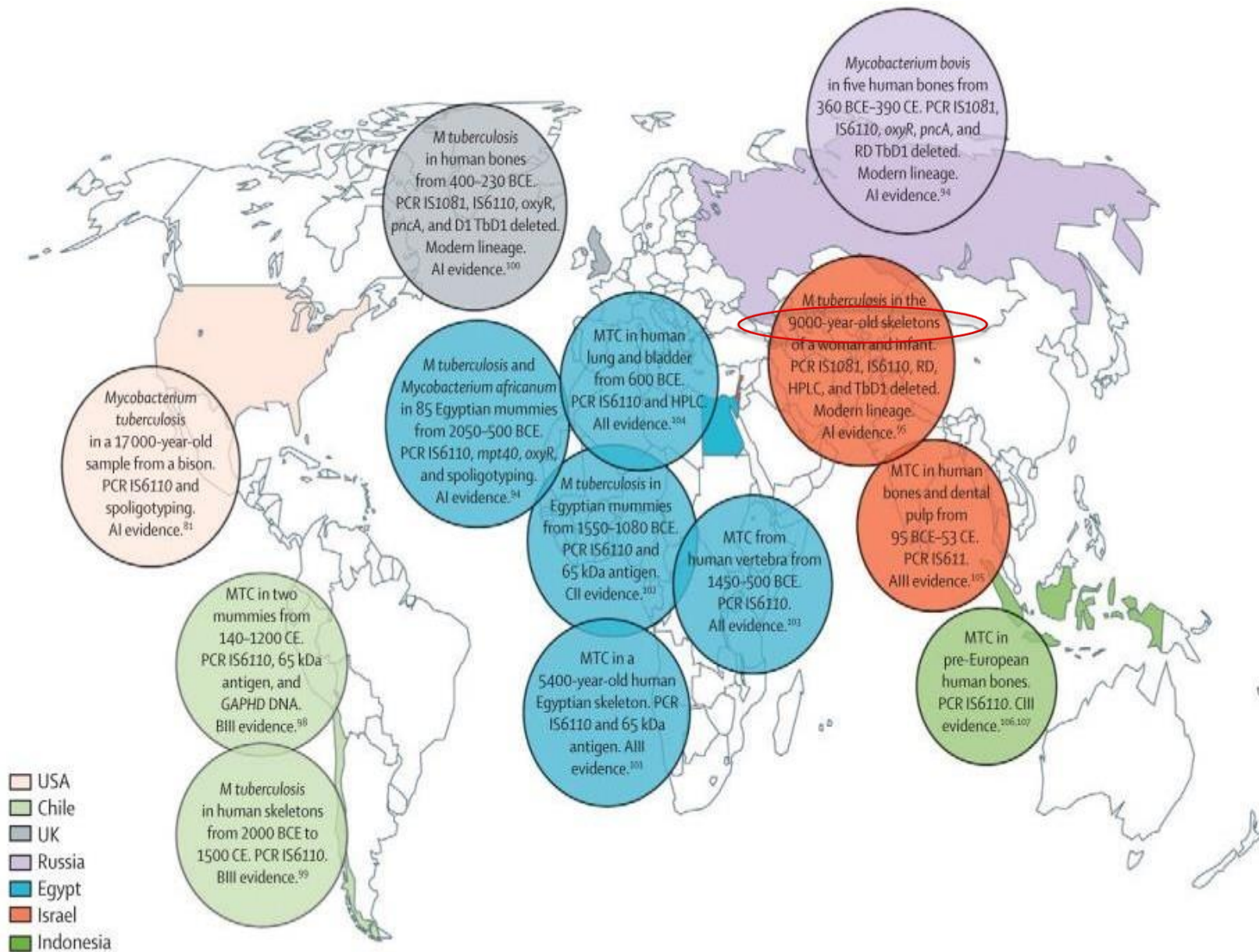


14/03/2023 de 11h-12h (1h)

La tuberculose, un ancien compagnon de l'homme



Evidences anciennes de tuberculose humaine



La tuberculose, une maladie du passé ?



en ce moment CRISE AGRICOLE - LOI TRAVAIL - PRÉSIDENTIELLE 2017 - EURO 2016

ACCUEIL > VIE QUOTIDIENNE > SANTÉ

La tuberculose n'a jamais disparu en France

Mis à jour le vendredi 19 juin 2015 à 17h55



SANTÉ Accès aux soins Accident thérapeutique à Rennes Addictions Financement de la san

Tuberculose : malgré les avancées, la maladie tue plus de 4 000 personnes par jour

Le Monde.fr | 28.10.2015 à 17h09 • Mis à jour le 28.10.2015 à 18h10 |

Par Paul Benkimoun

Abonnez vous à partir de 1 € Réagir Classer Partager (216) Twitter



LE FIGARO.fr

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.

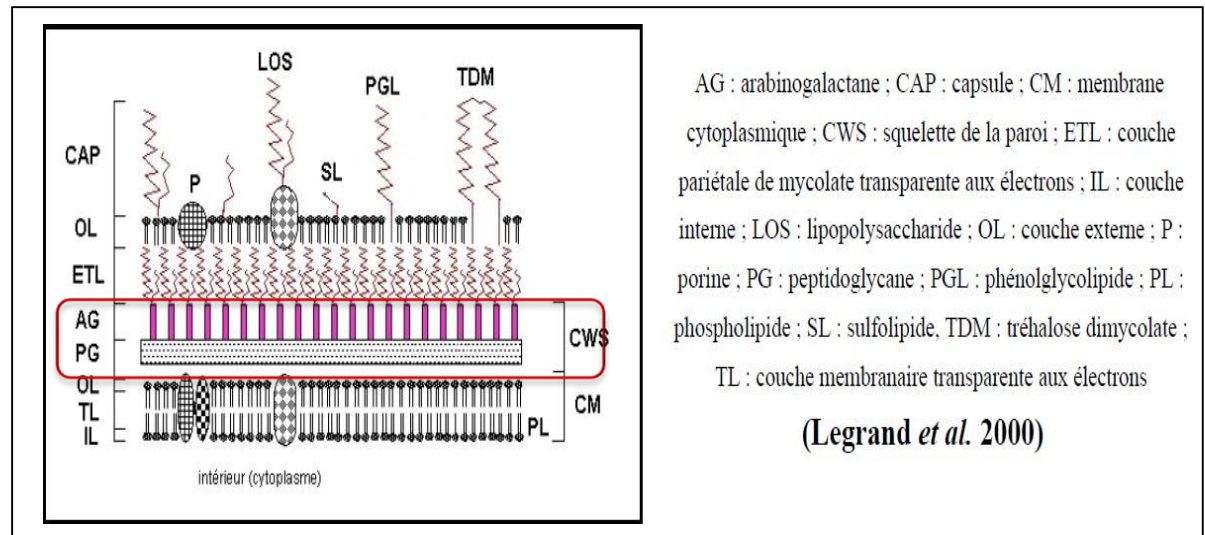


La vaccination contre la tuberculose n'est plus obligatoire depuis 2007 mais reste fortement recommandée chez certaines populations à risque, notamment pour les personnes vivant en Île-de-France

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 : 245 espèces validées

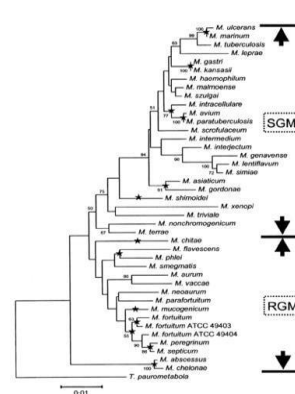
Mycobacterium tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium leprae*,
Mycobacterium ulcerans, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium xenopi*,
Mycobacterium kansasii, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium abscessus*,
Mycobacterium fortuitum, *Mycobacterium massiliense*, *Mycobacterium*
mucogenicum, *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

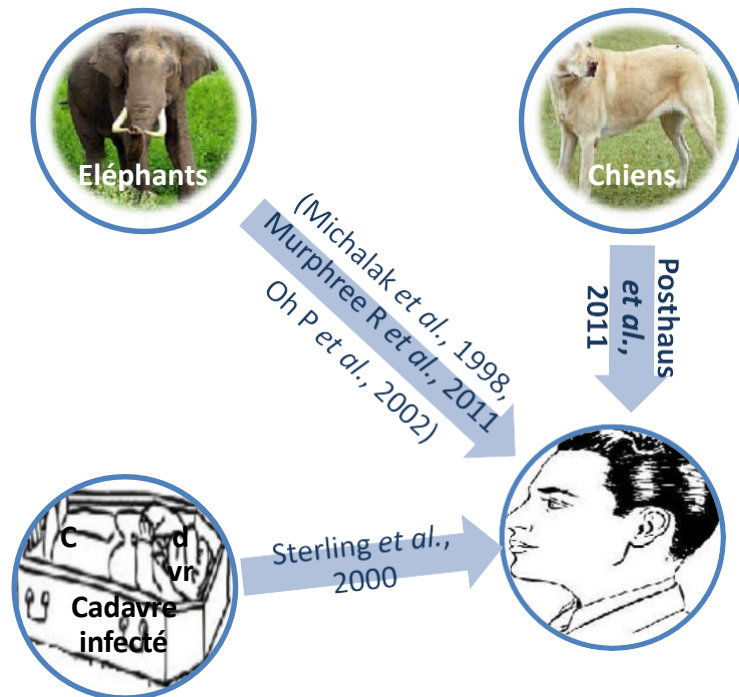
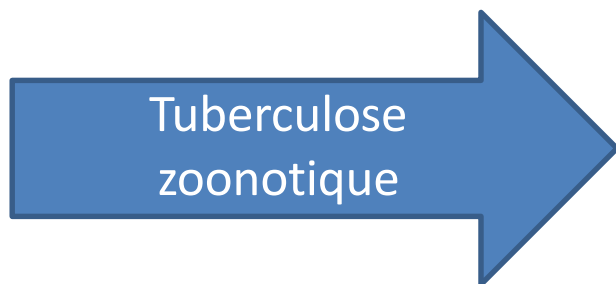
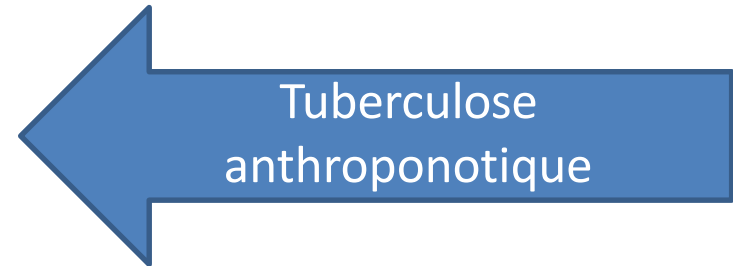
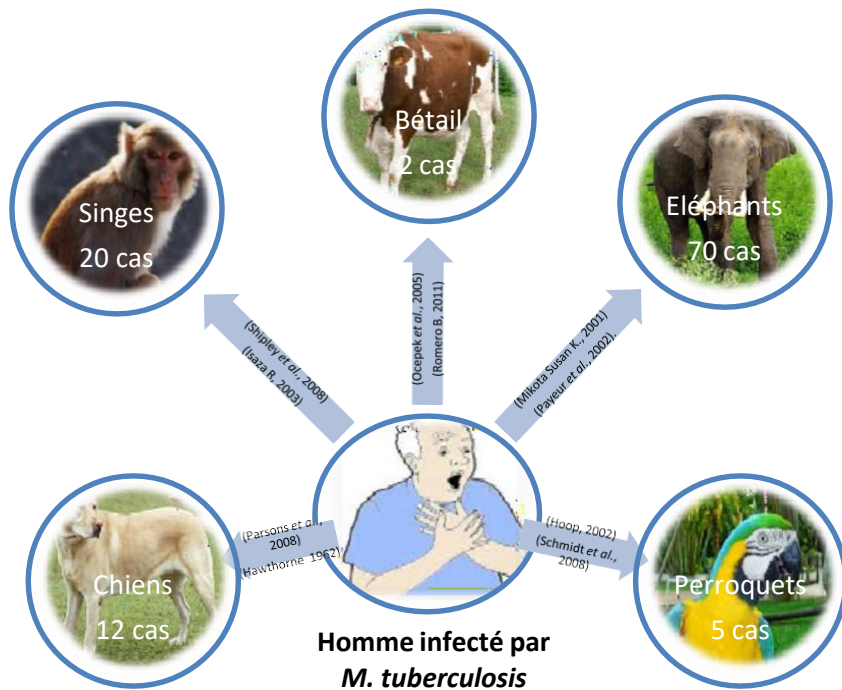
- Espèces pathogènes **obligatoires**
 - *Mycobacterium tuberculosis* → *hominis* : BK (Koch)
→ *africanum*
→ *bovis*
 - *M. leprae* : lèpre
- Espèces **opportunistes**
 - *M. ulcerans* : ulcère de Buruli
 - *M. avium* : adénite cervicales, infections pulm, HIV+
 - *M. kansasii* : adénite cervicales,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

Complexe tuberculosis

- 1882 : découverte du BK par Koch

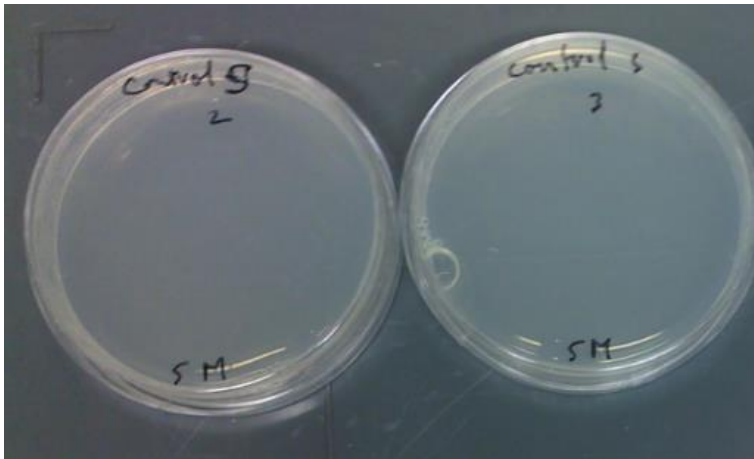
	<u>Source</u>	<u>Infections humaines</u>
<i>M. tuberculosis</i>	Homme	+++
<i>M. canettii</i>	Homme	++
<i>M. bovis BCG</i>	Vaccin	++
<i>M. bovis</i>	Bovins	+
<i>M. microti</i>	Rongeurs	+
<i>M. caprae</i>	Caprins	-
<i>M. pinnipedii</i>	Phoques	-
<i>M. mungi</i>	Mangoustes	-

Les réservoirs de la tuberculose

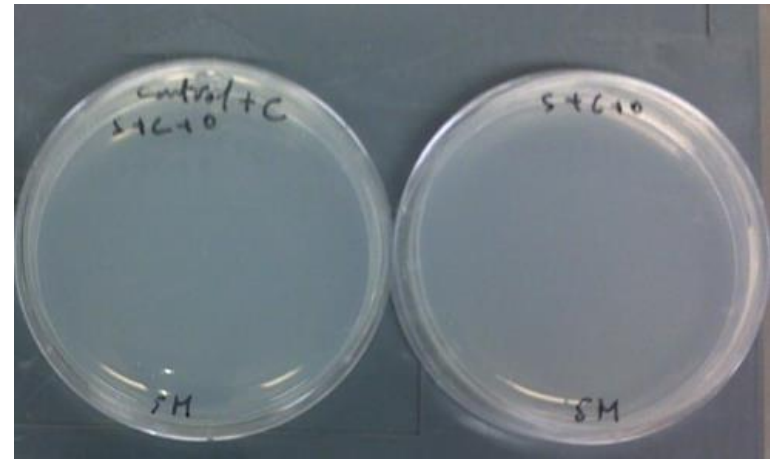


**Un réservoir
environnemental
de *M. tuberculosis* ?**

Bactéries du complexe tuberculeux dans le **sol**



Controle négatif (terre seule)



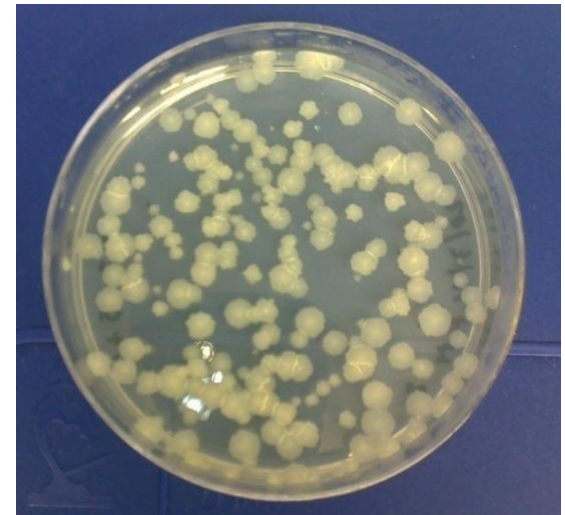
Controle négatif (terre seule)



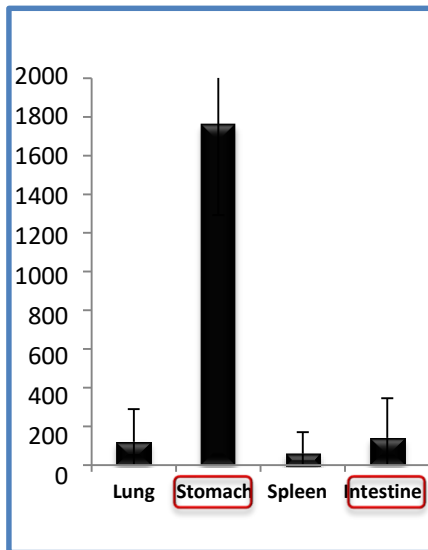
Mycobacterium bovis



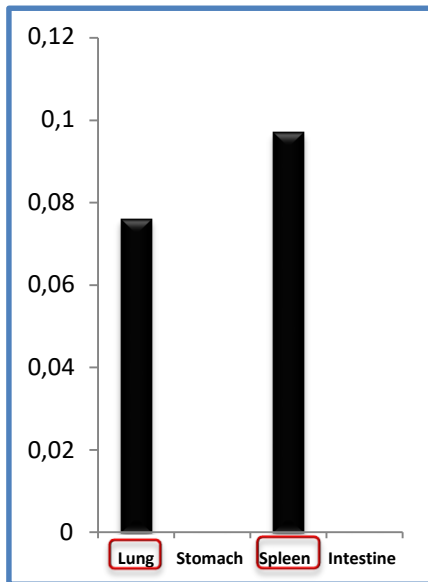
Mycobacterium canettii



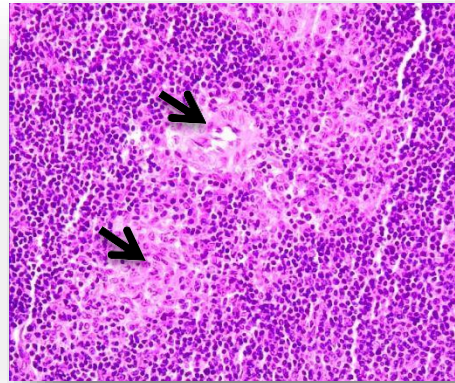
Mycobacterium tuberculosis



CFU/mL de *M. tuberculosis*

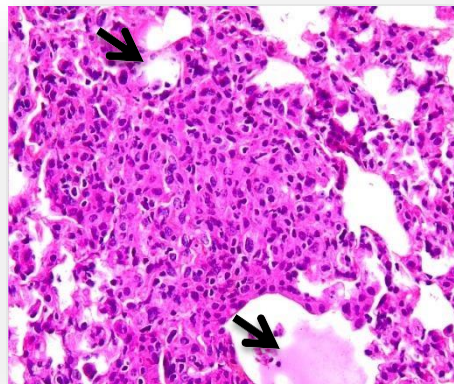


Granulomes /mm²

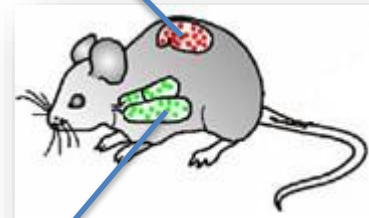


Histologie des **rates** de souris

Après 60 jours de nutrition



Histologie des **poumons** de souris



Nutrition

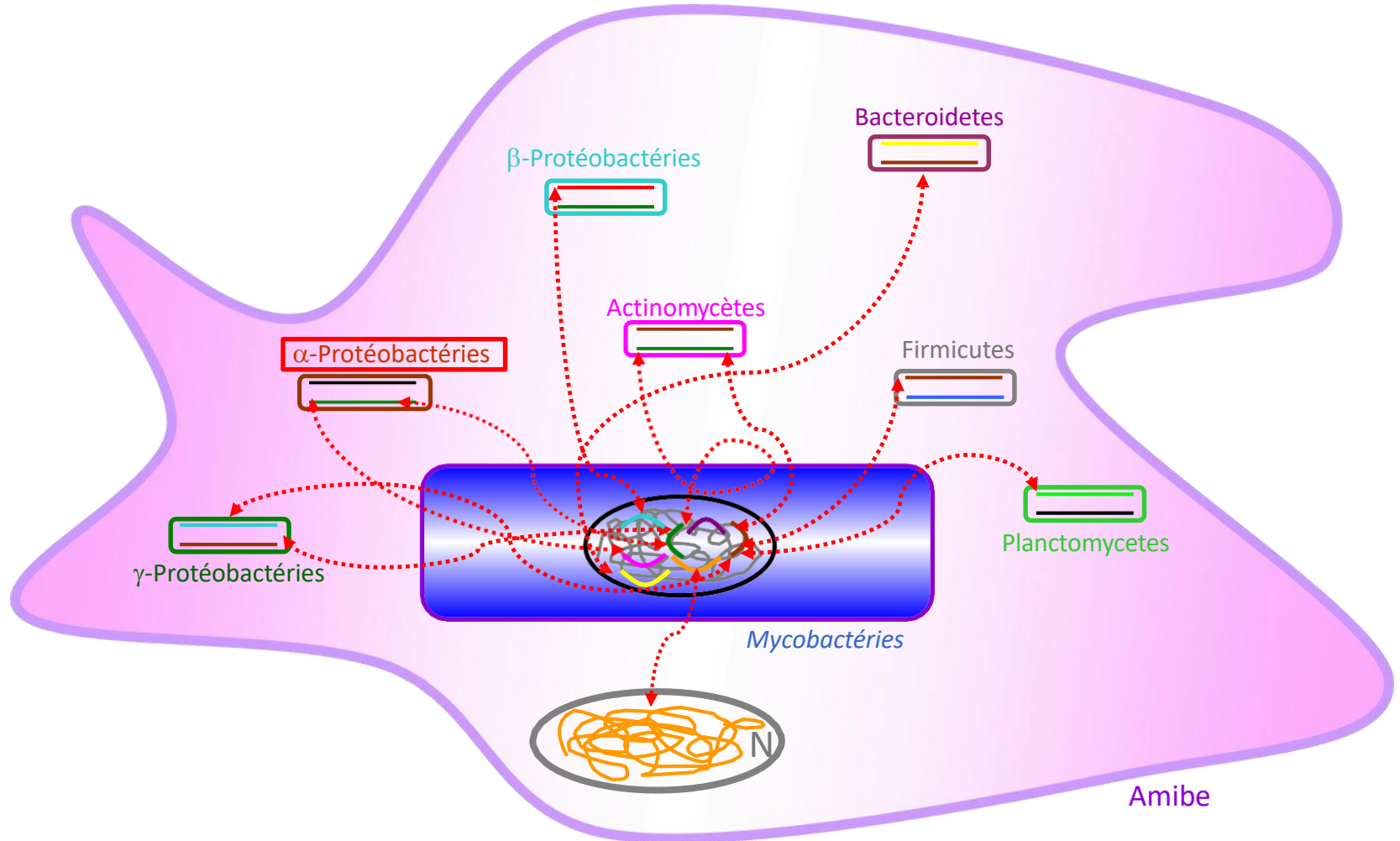


Nourriture stérile
avec de de la **terre**
contenant
M. tuberculosis



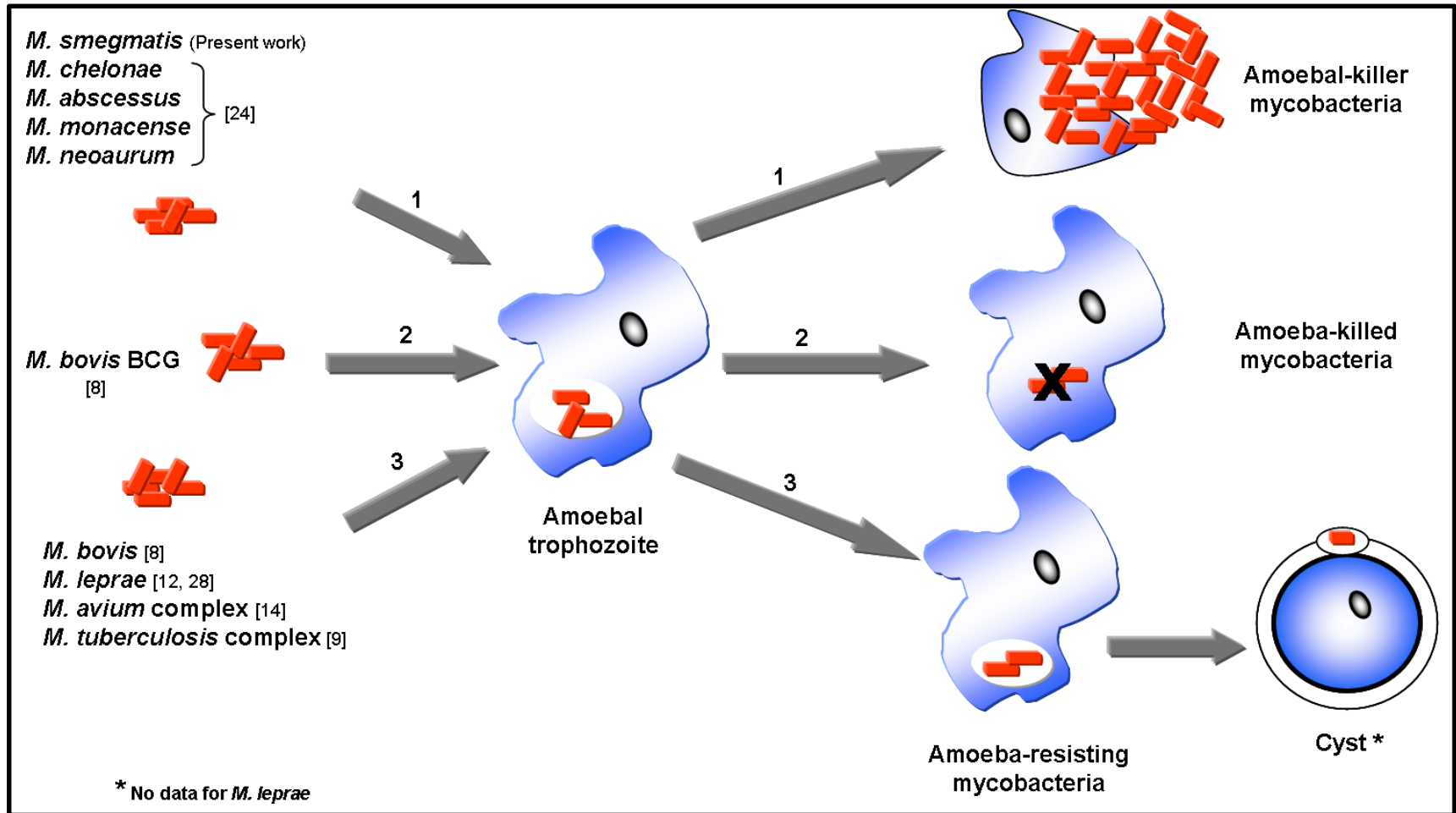
Transfert horizontal de gènes chez les mycobactéries

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



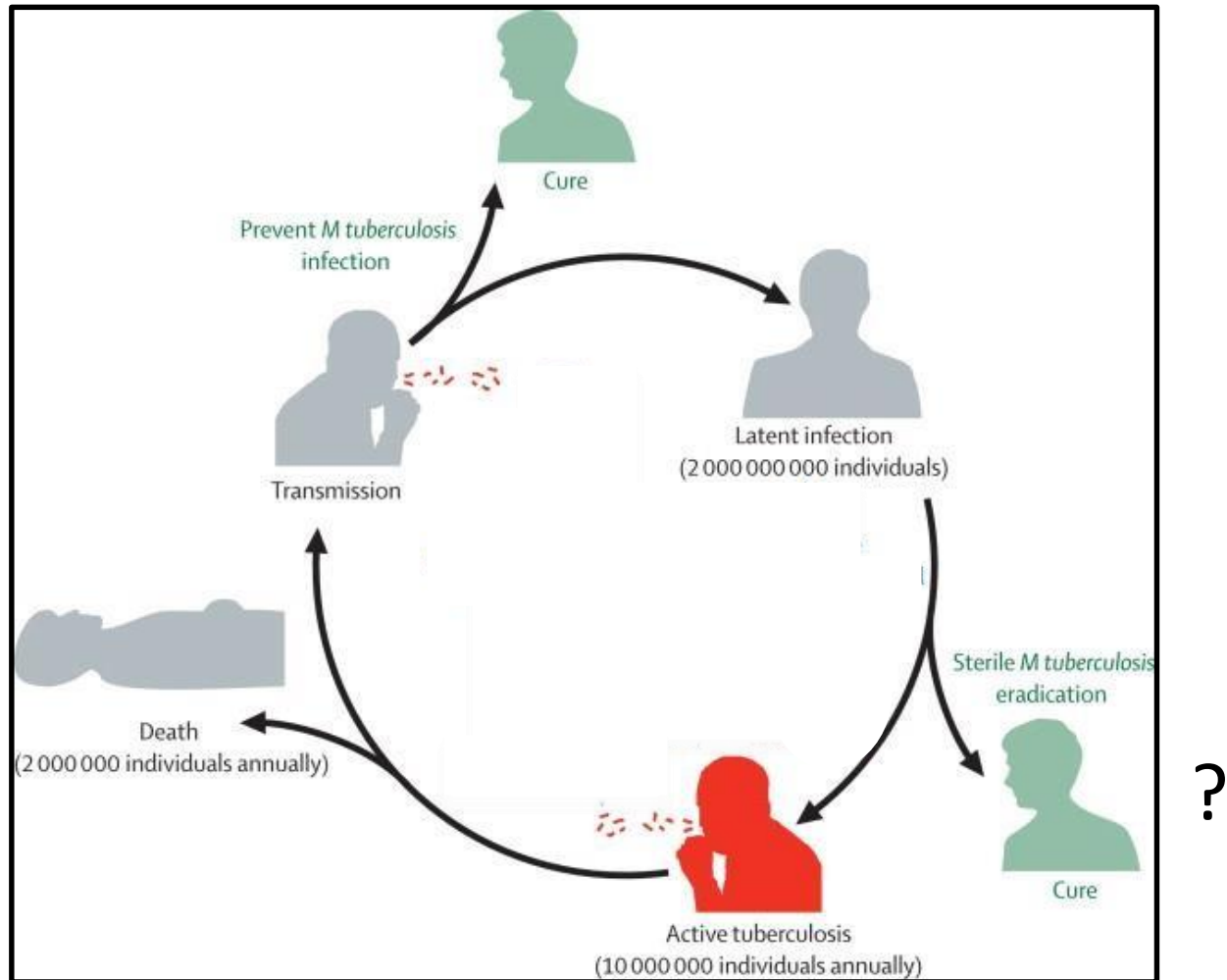
Attitude des mycobactéries dans les amibes

« variable selon les espèces »



Physiopathologie de *M. tuberculosis* ?

Le cycle de la tuberculose



Physiopathologie

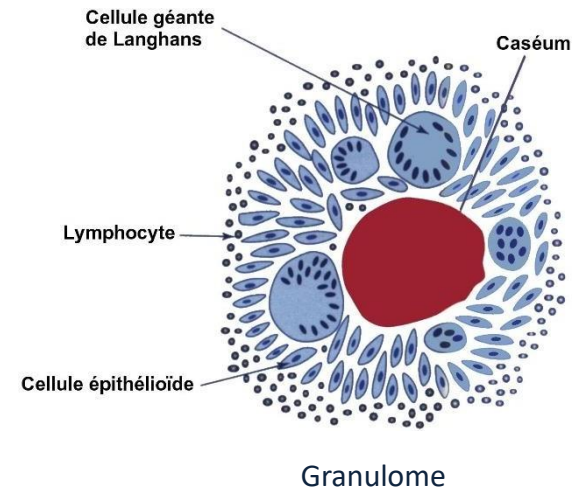
- Contamination **inter-humaine** par voie **aérienne**
 - à partir d'une lésion pulmonaire
 - jusque dans l'arbre aérien d'un autre individu
 - rare cas de contamination par d'autres espèces du complexe *tuberculosis (bovis)*
- Les BK atteignent l'alvéole
 - drainés vers les ganglions lymphatiques et 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**

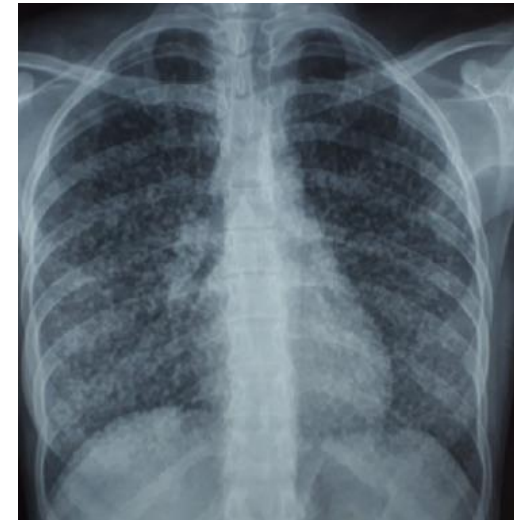
= **granulome tuberculeux**

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

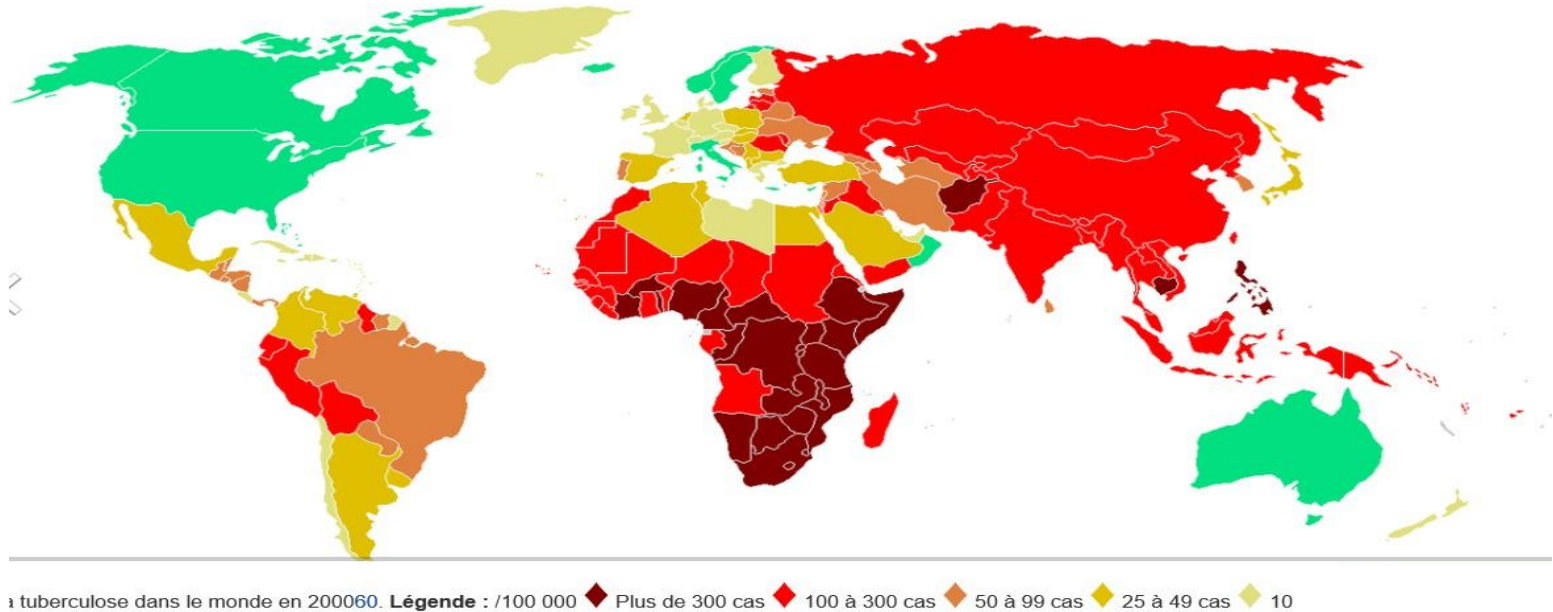
= **miliaire tuberculeuse**



Millet séché

La tuberculose dans le monde

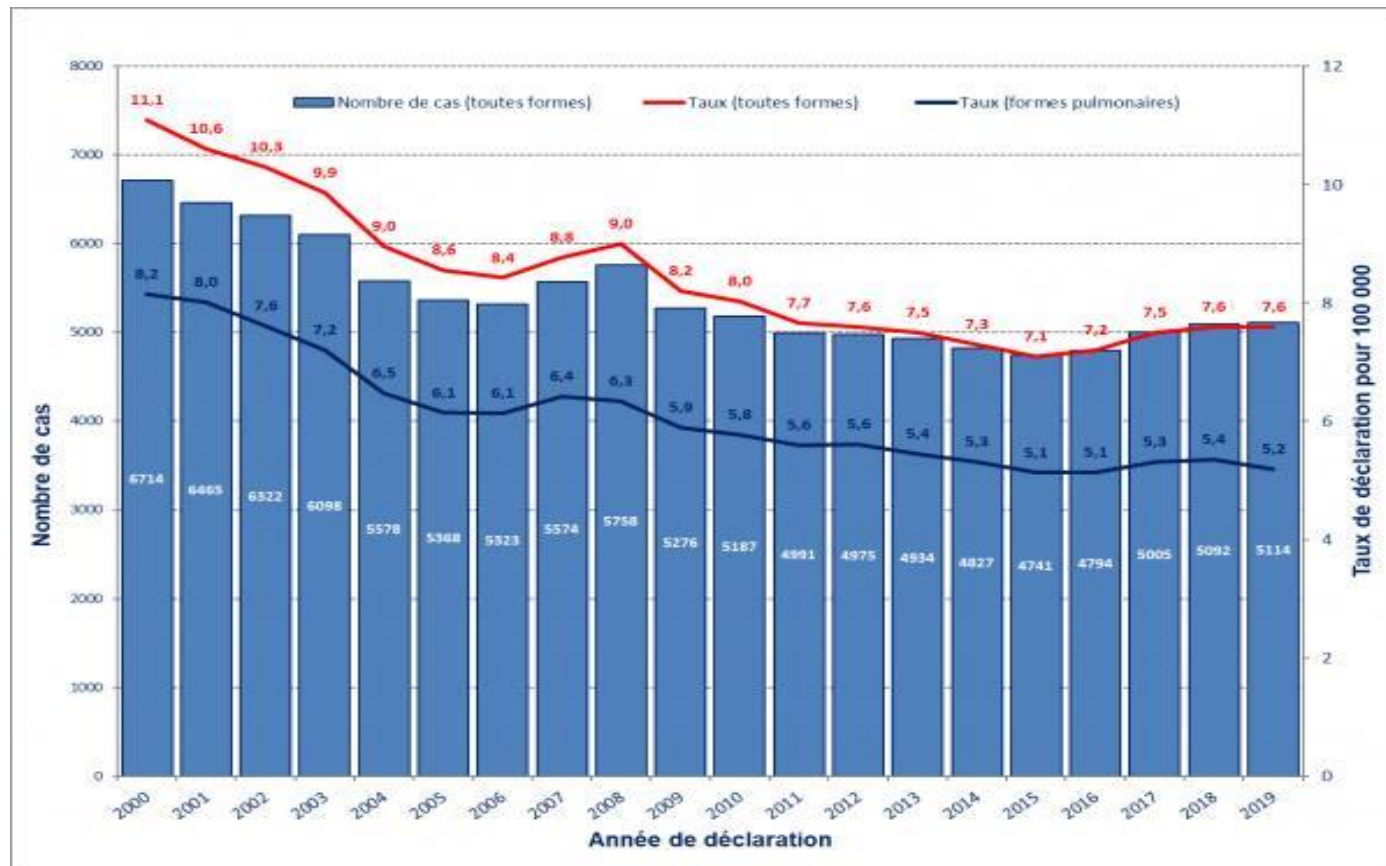
- 9-10 millions de cas de tuberculose par an
- 2 millions de morts (+ grave chez VIH +)



- + 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)

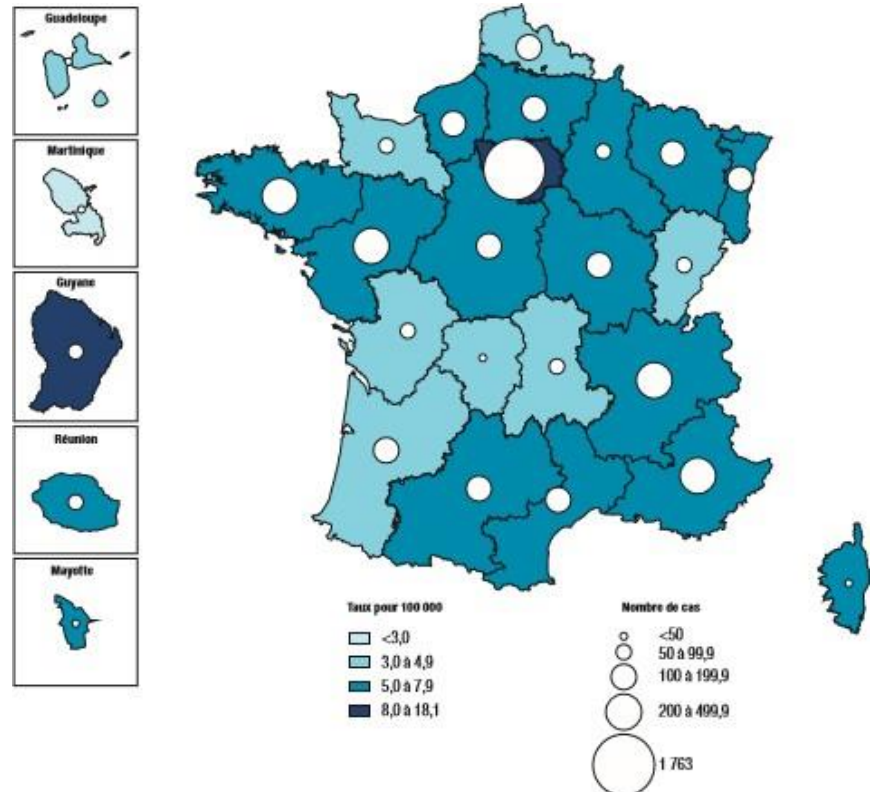
La tuberculose en France

- 5 116 cas déclarés (7,6 cas/100 000 hbts *vs* 7,5 cas en 2013)
- 75 cas causés par des souches **résistantes**



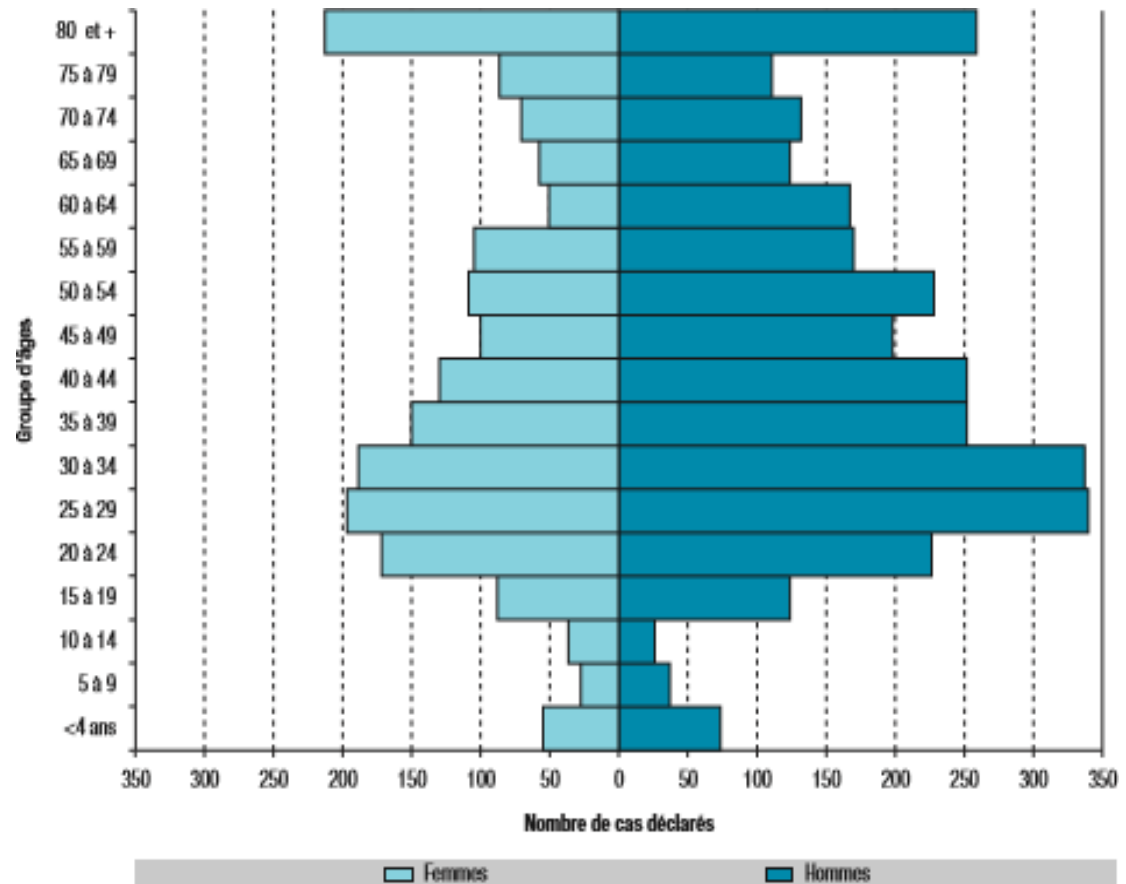
La tuberculose en France

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



La tuberculose en France

- 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**

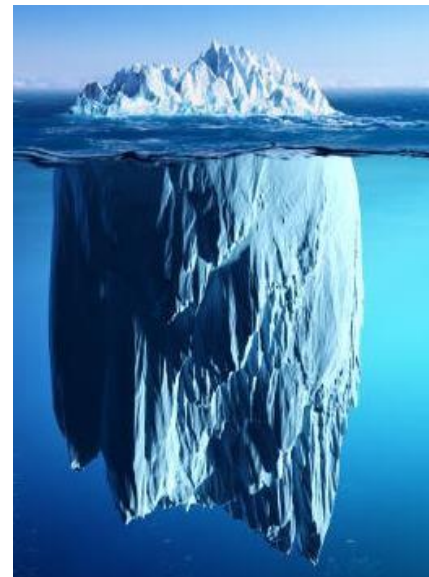


L'infection tuberculeuse

- **Primo-infection** : premier contact avec le BK
- **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**, facilitée :

- chez l'enfant,
- en cas d'immunodépression, ...



Tuberculose
maladie

Infection
tuberculeuse
latente

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

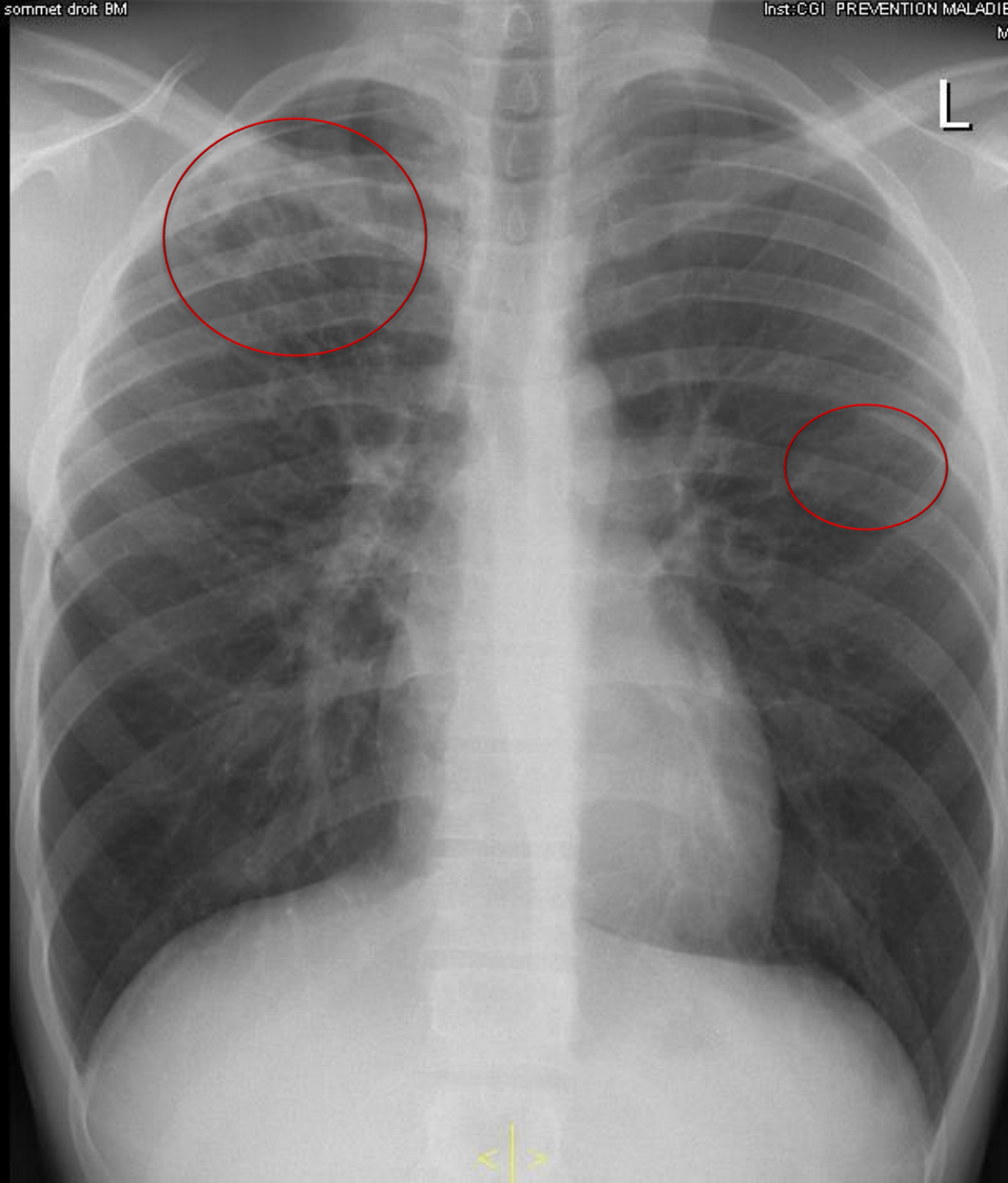
- **Dépistage = radiographie thoracique**
 - Foyer pulmonaire parfois non visible, associé à des adénopathies périculaires = complexe primaire
 - Infiltrats \pm cavernes
 - **Segments apicaux et/ou dorsaux des lobes supérieurs**
 - Souvent bilatéraux
 - Si doute, meilleure visualisation en TDM

Name: tuberculose sommet droit BM
ID: 29
DoB: 1978.10.18
Date: 2004.12.23
Time: 17:14:26
Im.: 1
x 0.3

Inst: CGI PREVENTION MALADIES RESPIRATOIRES

Model: SIEMENS FD-X

1



Mark On Film:

W: 03157

C: 01891



Tests de diagnostic de la tuberculose

- Test intradermique « Intra-Dermo Réaction (IDR) à la tuberculine » :



- Test *in vivo*
- Injection intra-dermique de 5 unités (0,1 ml) de tuberculine (extrait antigénique purifié : > 200 antigènes)
→ réaction inflammatoire cellulaire en 3 jours
- Mesure de l'induration en millimètres
- IDR **positive** (> 10 mm) = le patient est ou a été en contact avec le BK ou le BCG

Diagnostic de la tuberculose

- **Test sanguin « Interferon Gamma Release Assay (IGRA) » :**
 - Test *in vitro*
 - Réalisé sur prélèvement sanguin
 - Dosages de libération d'interféron-Gamma (IFN γ)
 - Lymphocytes T libèrent de l'IFN γ lorsqu'ils sont exposés à 2 antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*
- **IGRA versus IDR :**
 - Indépendant de l'opérateur
 - Test reproductible
 - Présence de contrôles : positif (mitogène) et négatif
 - Pas d'interaction avec BCG
 - Peu d'influence de l'état immunitaire
 - Faux positifs : certaines mycobactéries atypiques

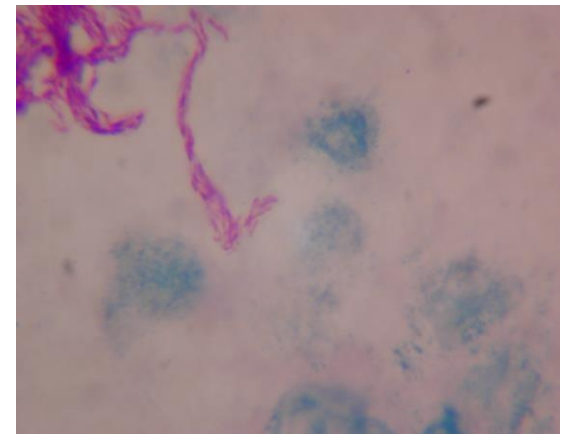
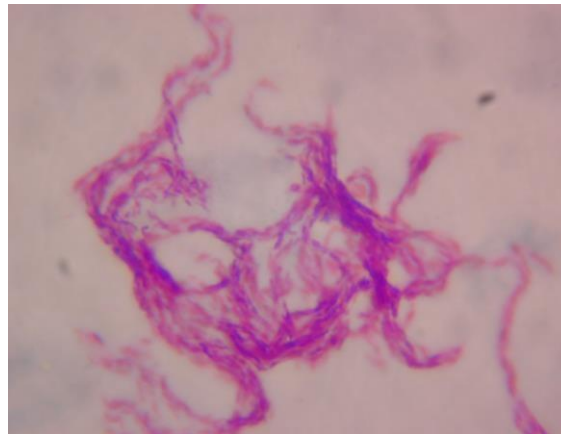
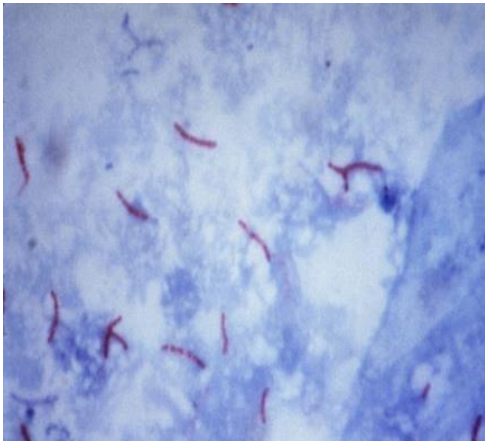
IDR → vaccinés BCG + mycobactéries atypiques

Diagnostic bactériologique

- Mise en évidence du BK : **preuve de l'infection**
- Recherche de BK dans :
 - **les 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

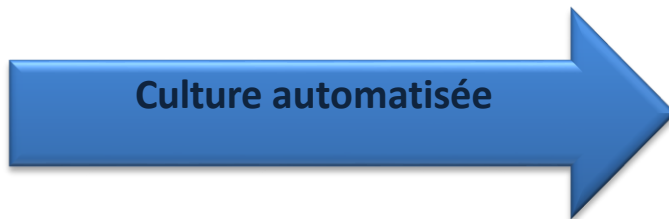
Diagnostic bactériologique

- Examen direct « 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
- Sur gélose au sang : 1 semaine



Bactec MGIT 960®



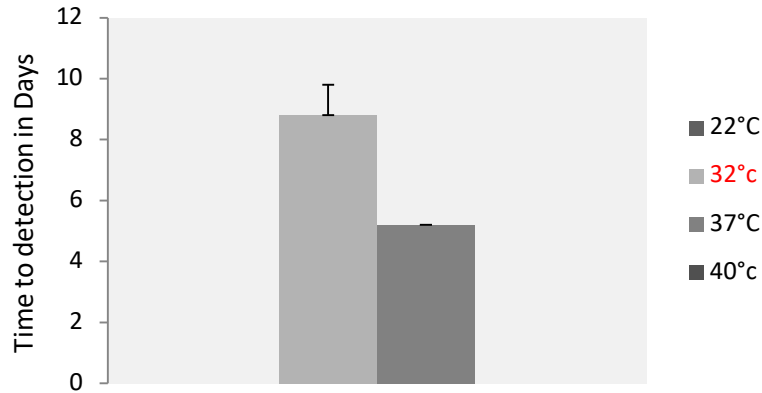
Bact alert 3D®

Culture de *Mycobacterium tuberculosis* sur gélose au sang ?

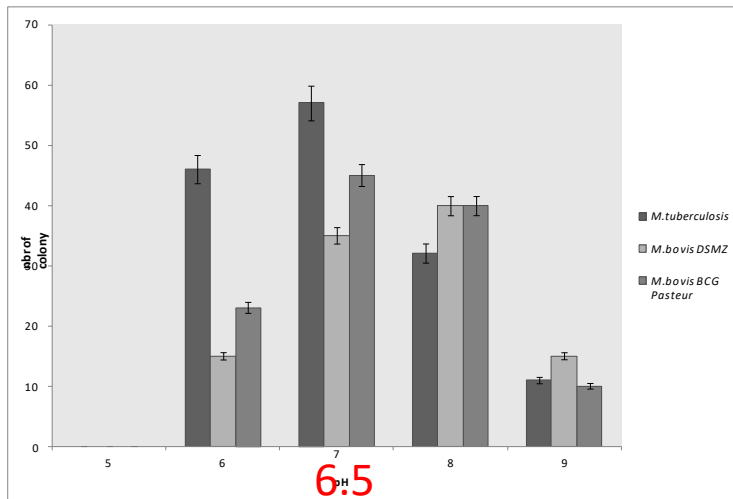


Culture de *Mycobacterium tuberculosis* sur gélose au sang

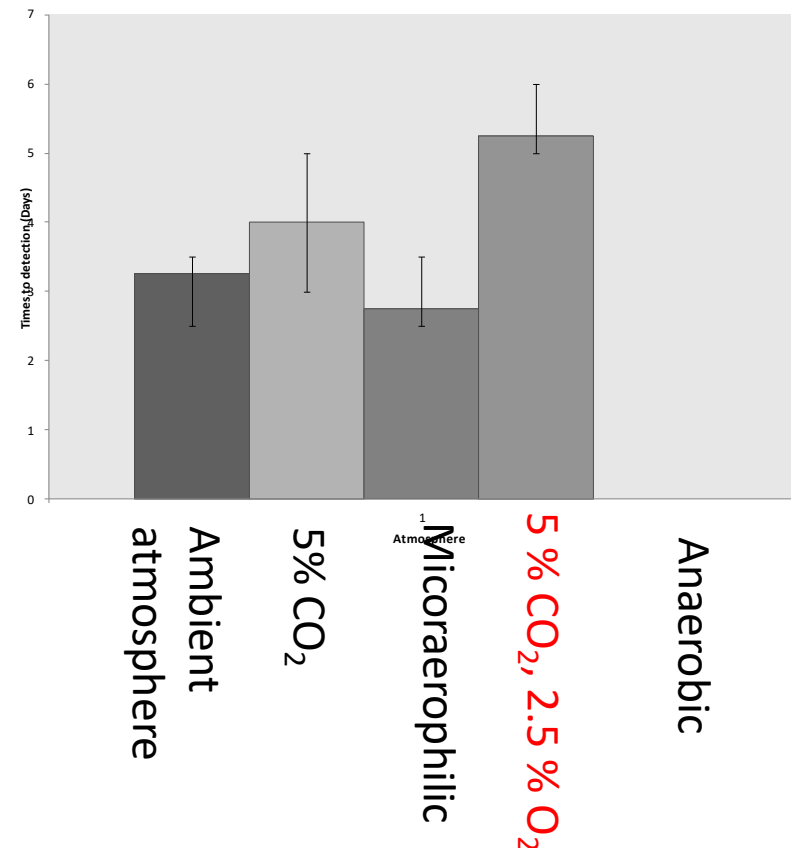
Temperature effect



pH effect in 7-day culture

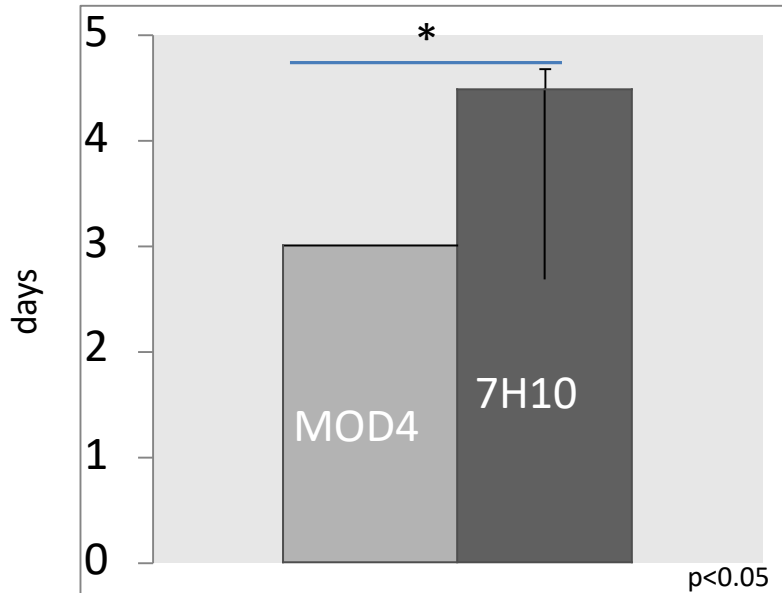


Atmosphere



Culture de *Mycobacterium tuberculosis* sur gélose au sang

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

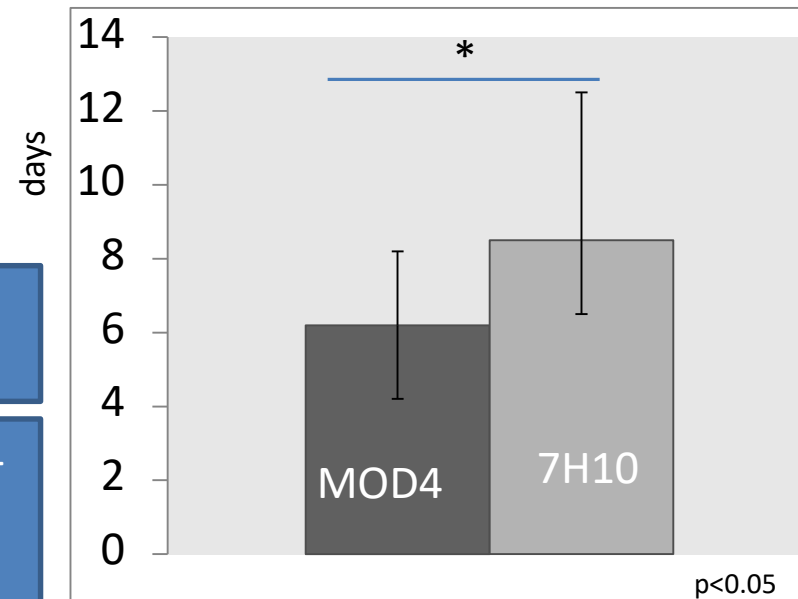


→ Sous-culture en **3 jours** sur le milieu MOD4 contre 4.5 ± 1.2 jours en Middelbrook 7H10 ($p=0.023$)

→ 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 ($p=0.0031$)

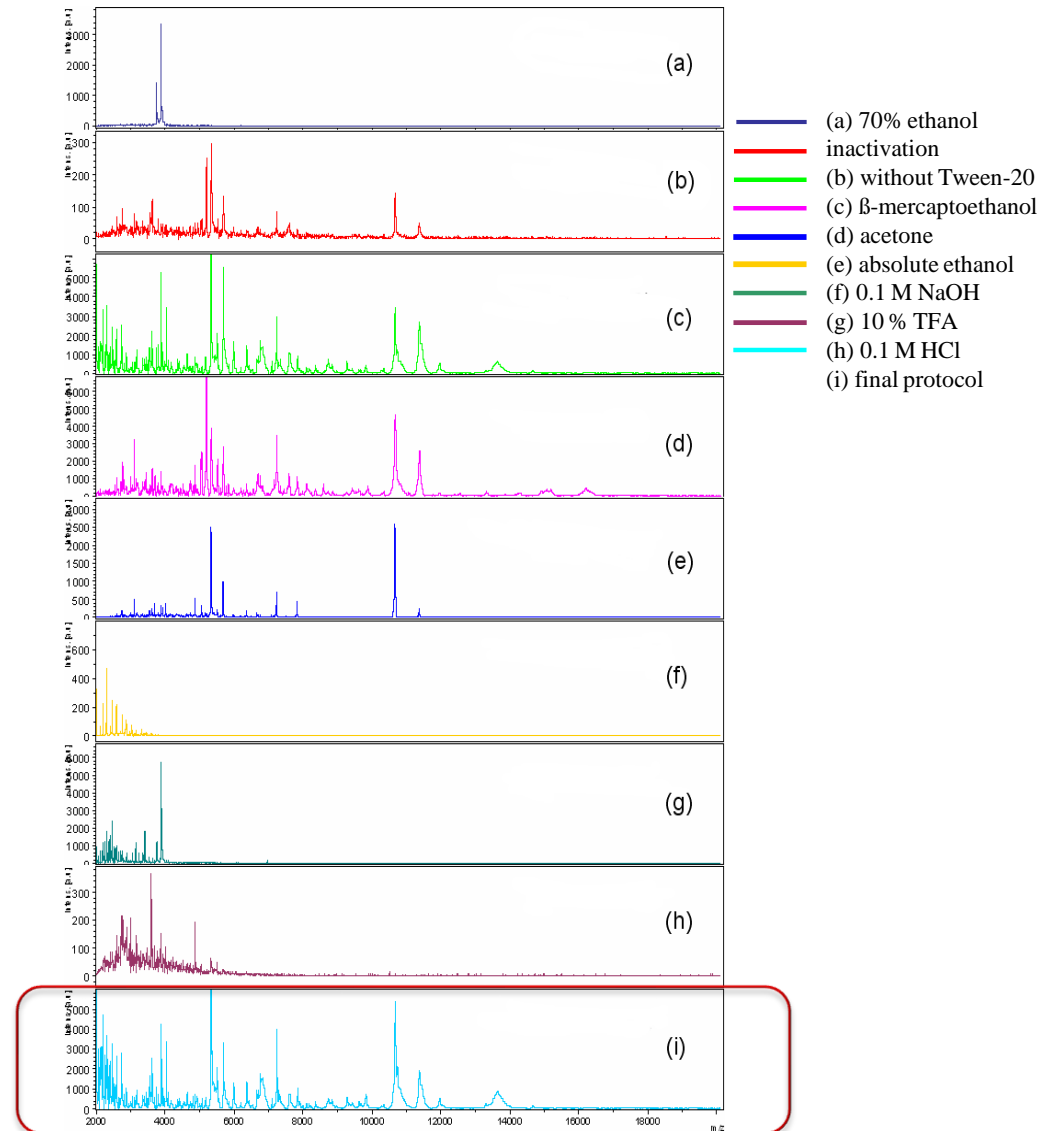
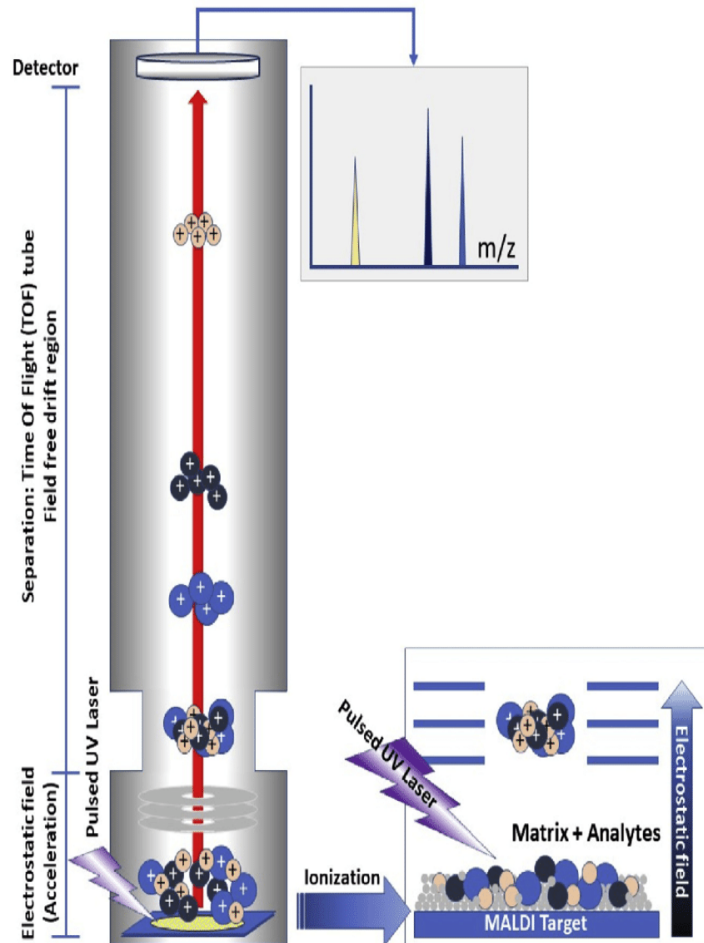
→ 26 % de temps gagné



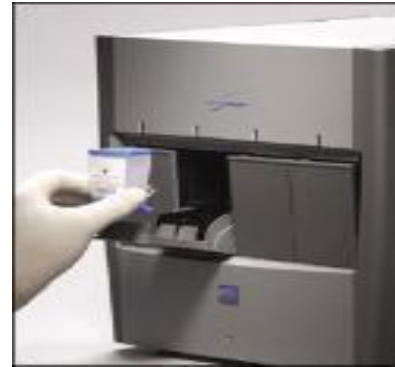
Antibiogramme

- **Systématiquement testés :**
 - rifampicine (RIFADINE® ou RIMACTAN®)
 - isoniazide (RIMIFON®)
 - pyrazinamide (PIRILÈNE®)
 - éthambutol (DEXAMBUTOL®)
 - streptomycine (STREPTOMYCINE®)
 - quinolones : Lévofoxacine (TAVANIC®)

Identification des colonies par MALDI-TOF MS



Diagnostic direct par PCR en temps réel

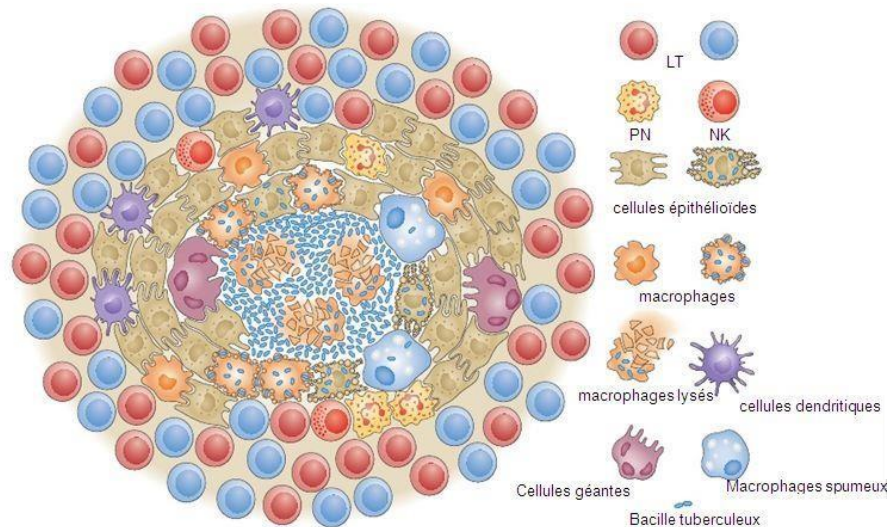


GeneXpert® : Test Xpert MTB/RIF

- Détection des mycobactéries du complexe *tuberculosis*
- Détection de la résistance à la rifampicine (gène *rpoB*)

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** :



Organisation du 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



- Localisée dans les ganglions lymphatiques du cou.
- Abscesses qui se fistulisent durablement et laissent des cicatrices.

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 : **RIFATER[®] + éthambutol** pendant **2 mois** jusqu'aux résultats de l'antibiogramme
RIFATER[®] = rifampicine (120 mg) + isoniazide (50 mg) + pyrazinamide (300 mg)
- Puis **bithérapie 4 mois** : **RIFINAH[®]**
RIFINAH[®] = rifampicine (300 mg) + isoniazide (150 mg)

Traitement: suivi

- Surveillance **hépatique** (*isoniazide, pyrazinamide*), **acide urique** (*pyrazinamide*), **ophtalmo** (*éthambutol*)
- **Isolement 2** premières semaines si ECBC positif
- 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**

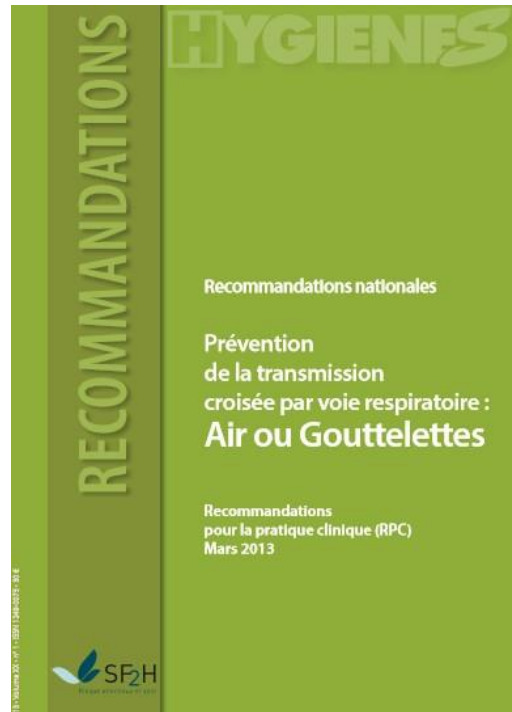
Le clone *M. tuberculosis* Beijing (Chine, 1995)



Virulence, contagiosité et résistance (MDR) 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 ?

1) Collaboration médecine du travail – CLIN – CLAT



- 2) Vérification du statut vaccinal du personnel
- 3) 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