

# Updates de Médecine Interne Générale

## Cas clinique 1

### Quand penser à la tuberculose en 2017?

Dans une permanence médicale nous recevons un patient de 25 ans, originaire d'Erythrée, requérant d'asile, qui présente une toux productive depuis 3 semaines.

Depuis 1 semaine il présente aussi des symptômes d'IVRS et une transpiration nocturne. Il fume 1 paquet/jour. Il aurait perdu du poids, ce qu'il a mis sur le compte des mauvaises conditions de vie depuis plusieurs mois.

Février 2017

Expert: Prof Jean Paul Janssens  
Immatrice: Dr Sofia Zismanopoulou

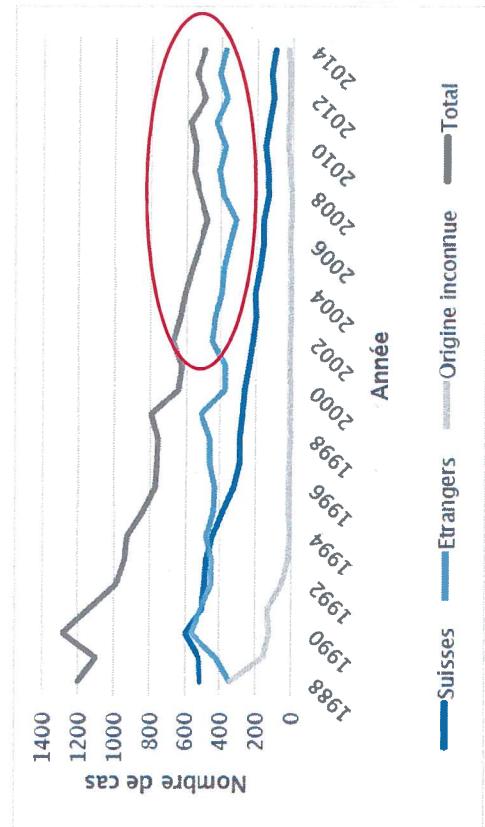


- A quoi pensez vous?
- Quels examens proposez-vous?

### Questions pour l'expert (1)

- Quels sont les examens indiqués pour rechercher une tuberculose active?
- Si la radiographie du thorax est négative, est-ce qu'un CT thoracique serait indiqué à ce stade de l'évaluation?
- Si nous n'avons pas accès à un examen direct microbiologique?
- En cas d'examen direct microbiologique négatif et de suspicion clinique de tuberculose élevée, que faisons-nous?

Figure 1 :  
tuberculose en Suisse, cas déclarés entre 1988 et 2014



**Déclarations de cas annuelles et incidences des 10 dernières années ainsi que pour l'année en cours jusqu'à la semaine 5/2017 (avec incidence annualisée)**

	Déclarations de cas										Incidence pour 100 000 habitants											
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
	464	508	547	535	563	463	530	473	547	622	47	6.08	6.57	6.86	6.77	7.05	5.73	6.48	5.72	6.42	7.44	5.85

**Déclarations de cas annuelles et incidences des 10 dernières années**

ainsi que pour l'année en cours jusqu'à la semaine 5/2017 (avec incidence annualisée)

	Déclarations de cas										Déclarations de cas selon le canton ainsi que pour le Liechtenstein										
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	464	508	547	535	563	463	530	473	547	622	47	52	73	57	52	61	52	60	47	66	64
<b>Suisse</b>												47	56	54	50	66	39	57	56	52	7
<b>Genève</b>												49	44	59	69	91	66	81	50	68	6
<b>Bern</b>												70	110	101	111	93	104	102	84	96	92
<b>Fribourg</b>																					
<b>Uri</b>																					
<b>Neuchâtel</b>																					
<b>Vaud</b>																					
<b>Zürich</b>																					

**Tableau 1 Origine des patients atteints de tuberculose entre 2005 et 2009**

	n	%
Nationalité suisse, sans mention de lieu de naissance à l'étranger	755	29 %
Nationalité suisse, avec lieu de naissance à l'étranger	176	7 %
Travailleurs étrangers	845	32 %
Requérants d'asile ou réfugiés	511	19 %
Autres étrangers ou aucune spécification	326	12 %
Nationalité et pays de naissance inconnus	24	1 %
Total	2637	100 %

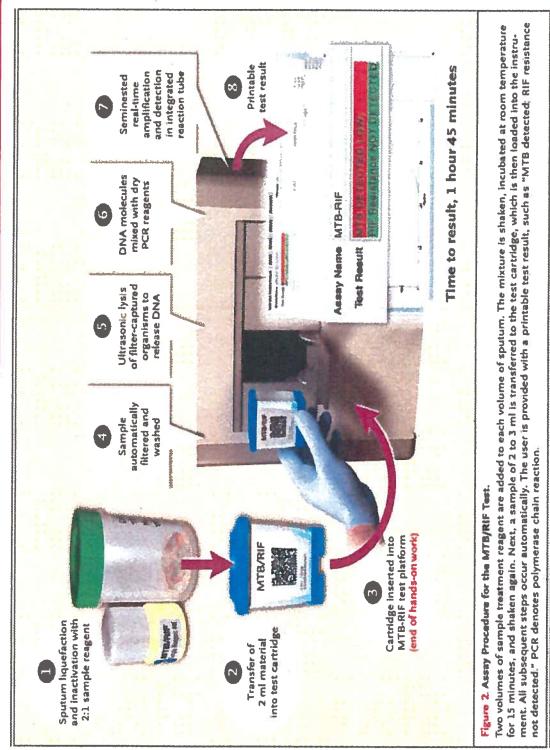
**Quels sont les examens indiqués pour rechercher une tuberculose active? (1)**

Pour une atteinte pulmonaire:

- Expectorations spontanées\*: min 2, idéalement 3 ou
  - Expectorations induites\*: min 2 , idéalement 3
  - Après avis spécialisé: bronchoscopie
- L'analyse des échantillons respiratoires comprend une PCR (GenXpert)*
- Si immunosuppression: hémostries pour mycobactéries
  - Si suspicion de TB disséminée ou des voies urinaires: urines: sédiment, culture

\*: recommandations OMS: 2 échantillons dont 1 du matin

## Procédure d'analyse du système Xpert MTB/RIF test



C. Boehme et al. Sept. 2010. *New Engl J Med*

Quels sont les examens indiqués pour rechercher une tuberculose active? (2)

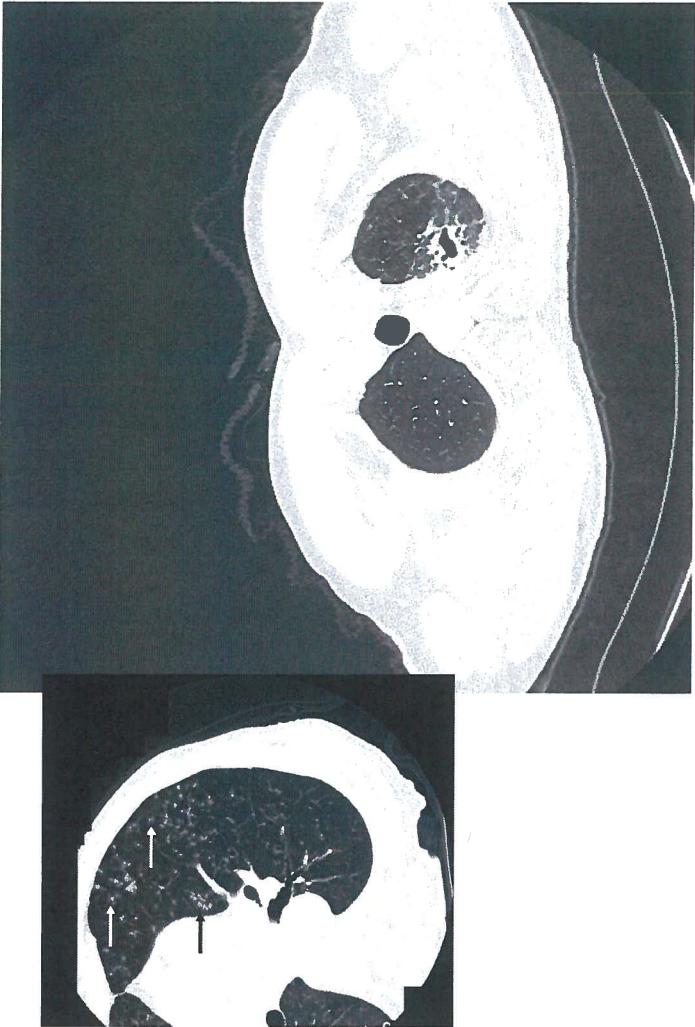
- Rx thorax F/P
  - CRP
  - FSC, (tests hépatiques, fonction rénale)\*
  - Sérologie VIH
- Les IGRAs et le test tuberculiniqne ne sont pas contributifs pour la détection d'une tuberculose active

\* : sont surtout utiles en vue du traitement éventuel

Si la radiographie du thorax est négative, est-ce qu'un CT thoracique serait indiqué à ce stade de l'évaluation?

Il y a aucune recommandation formelle suggérant d'avoir recours au CT si les images au CT ne sont pas nécessairement plus suggestives (à part des images cavitaires) si les images d'arbre bourgeonnant fréquemment associées par nos collègues radiologues à la TB, sont de ages de bronchiolite sans aucune spécificité chez un patient ayant un profil de risque élevé, le CT peut toutefois renseigner sur des infiltrats discrets tissus cavitaires ou des adénopathies médiastinales / hilaires

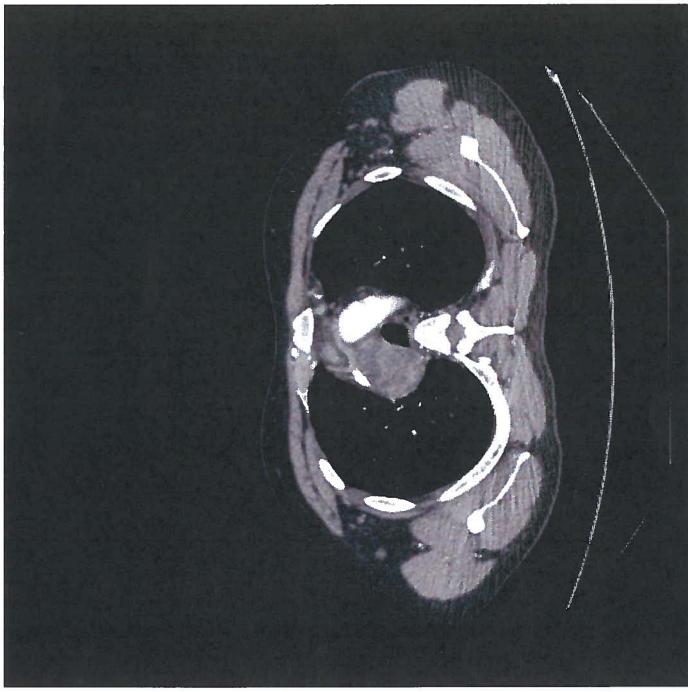
Résumé: dans une situation de forte probabilité avec une Rx non conclusive, le CT peut-être contribu



Si nous n'avons pas accès à un examen direct microbiologique, comment devrait-on procéder?

---

Plusieurs labos en ville offrent cette possibilité  
les échantillons peuvent toujours être acheminés au Laboratoire de Mycobactéries des HUG  
réalisation d'expectorations induites – si non faisable sur site – peut être organisée aux HUC  
très entente avec un pneumologue du service



En cas d'examen direct microbiologique négatif et de suspicion clinique de tuberculose élevée que faisons-nous?

---

question est alors: traiter ou ne pas traiter en attendant le résultat définitif des cultures  
Indication à une bronchoscopie doit avoir été discutée avec le spécialiste  
tests rapides de biologie moléculaire peuvent être négatifs lors de microscopie négative  
sensibilité ≈ 70% pour 1 échantillon)  
plupart des résultats de culture + tombent dans les 3 semaines suivant le prélèvement  
l'attitude doit être discutée avec un centre expert. L'information au patient est capitale (interpr

Sensibilité et spécificité des PCR (GenXpert)

---

échantillons + à la microscopie: Se: 98%; Sp: 99%  
échantillons négatifs à la microscopie: Se: 72.5% (1 échantillon); Sp: 90% : 3  
échantillons; Sp: 99%  
avec 3 échantillons respiratoires PCR négatifs, une TB devient très très improbable

## Questions pour l'expert (2)

une autre surinfection bactérienne semble probable (p ex patient connu pour une BPCO), est qu'on prescrit dans un premier temps un antibiotique non spécifique?

- Si une autre surinfection bactérienne semble probable (p ex patient connu pour une BPCO), est-ce qu'on prescrit dans un premier temps un antibiotique non spécifique?



## Questions pour l'expert (3)

Le diagnostic de tuberculose est posé. Comment doit-on procéder?

- Le diagnostic de tuberculose est posé. Comment doit-on procéder?
  - isolement?
  - traitement hospitalier? ambulatoire?
  - contrôle de l'entourage? méthode? à quel moment?
- Il faut piloter ces cas avec un expert/centre expert
- L'isolement n'est impératif que pour les personnes ayant un examen microscopique d'expectorations ou d'échantillons respiratoires positif
  - L'isolement se fait en milieu hospitalier, et dure « par défaut » 2 semaines
- Le patient est référé au centre hospitalier avec un masque FFP2 et admis en entrée directe
  - L'information au patient est capitale (interprète)



Le diagnostic de tuberculose est posé. Comment doit-on procéder? (2)

- La déclaration est obligatoire
  - Le Centre antituberculeux organise ou pilote le contrôle d'entourage
  - Les examens de dépistage sont gratuits au Centre antituberculeux (CAT)
- information sur le lieu de travail/lieu de vie est fréquemment requise et utile pour dédramatiser l'inquiétude:** elle est le plus souvent donnée par le CAT

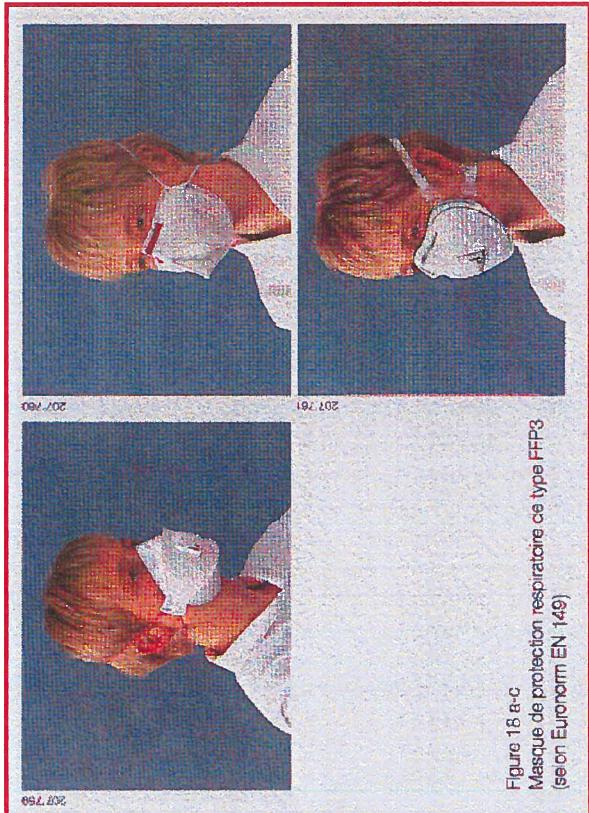
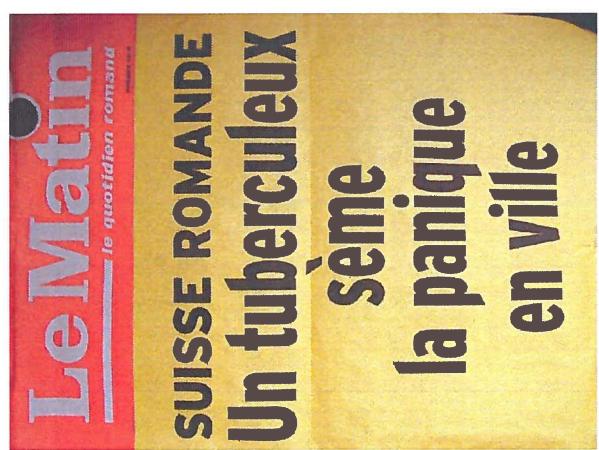


Figure 18 a-c  
Masque de protection respiratoire ce type FFP3  
(selon Euro norm EN 149)

Le diagnostic de tuberculose est posé. Comment doit-on procéder? (3)

- le contrôle d'entourage à 2 objectifs:
- : repérer les enfants, personnes fragiles et immunosupprimées qui doivent immédiatement être référées à leur pédiatre/médecin traitant pour examen clinique, radiologique et prise en charge
- Les enfants de < 5 ans sont mis sous traitement prophylactique après examen clinique et radiologique en attendant une 2<sup>e</sup> évaluation à 2 mois

- Les enfants de 5 à 12 ans sont testés une 1<sup>e</sup> fois et mis sous tt si le test est +  
Les personnes adultes immunocompétentes sont vues à 2 mois après leur dernier contact avec un cas index et ont un IGRA (Quantiferon ou T-SPOT.TB)



## Cas clinique 2

Le diagnostic de tuberculose est posé. Comment doit-on procéder? (4)

Patient de 78 ans, originaire de Suisse, connu pour une insuffisance rénale avancée dans un contexte de diabète insulino requérant, présente depuis 20 jours une toux peu productive et une asthénie. Le bilan biologique montre une discrète leucocytose et une CRP à 50. La radiographie du thorax ne montre pas de foyer.

:index S+: contrôle limité aux personnes vivant sous le même toit; durée de contact cumulé :

:index S+: contrôle étendu aux amis, cadre professionnel ou scolaire; information sur site

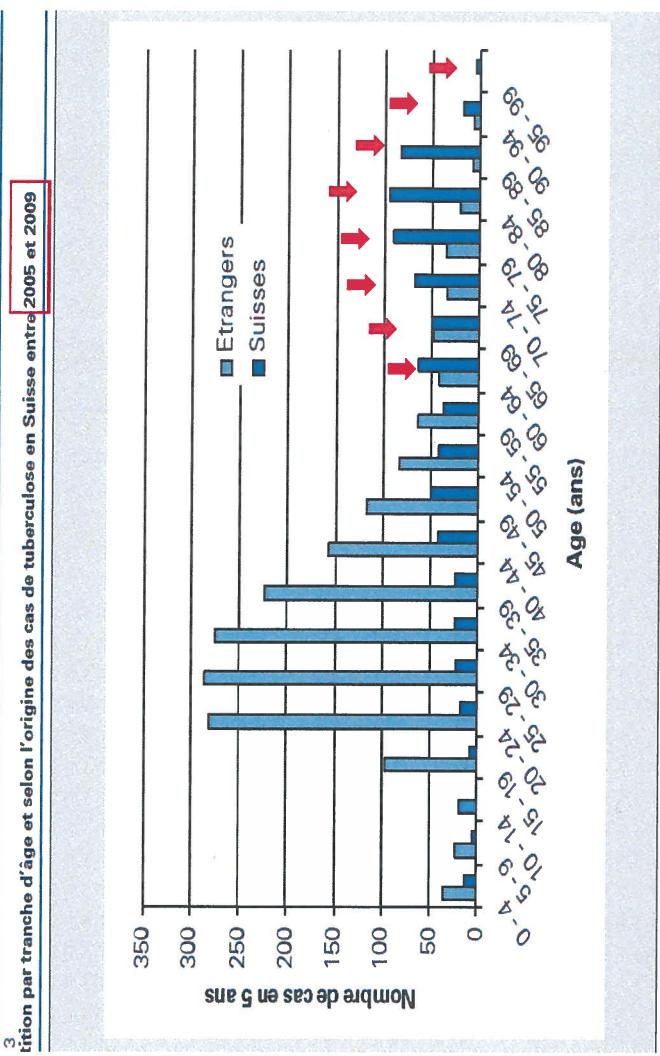
→ A quoi pensez-vous?

→ Comment allez-vous prendre en charge ce patient?

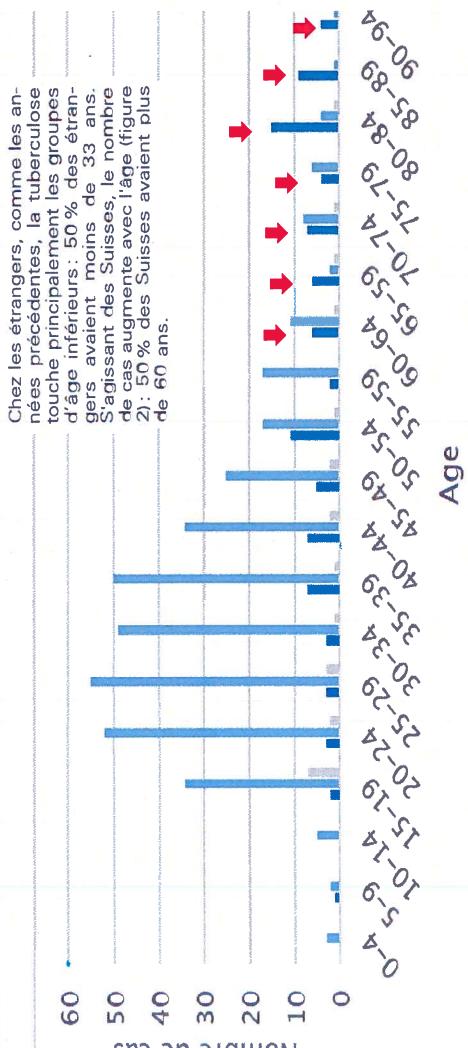


## Questions pour l'expert (1)

- Quels sont les patients à risque d'une réactivation de tuberculose?
- Quelles sont les indications pour rechercher une tuberculose latente et comment la rechercher?

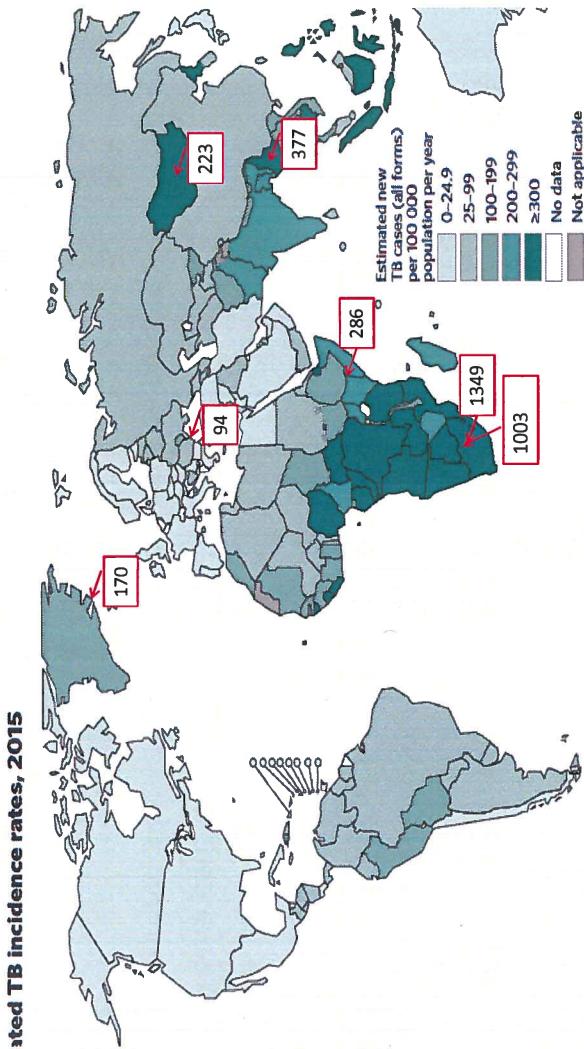


## 2 : tuberculose en Suisse en 2014, répartition par tranche d'âge et selon l'origine



Quels sont les patients à risque d'une réactivation de tuberculose?

- Les étrangers, comme les anciennes précédentes, la tuberculose touche principalement les groupes d'âge inférieurs: 50 % des étrangers avaient moins de 33 ans. S'agissant des Suisses, le nombre de cas augmente avec l'âge (figure 2): 50 % des Suisses avaient plus de 60 ans.
- Les personnes immunosupprimées
- Les personnes âgées (même si la casuistique âgée dans la population autochtone diminue)



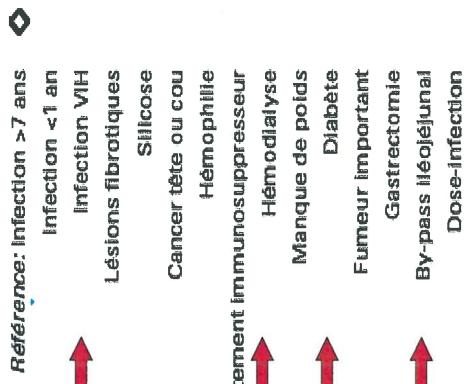
Estimated TB incidence rates, 2015



Table I. Socio-demographic characteristics of patients  
n= 252

	n (%)
Ethnic origin	
• Caucasian	98 (39)
• Asian	20 (8)
• Hispanic	39 (15)
• Black	95 (38)
Socioeconomic status	
• Asylum seekers	66 (26)
• Political refugees	18 (7)
• Illegal status	12 (5)
• Homeless	2 (1)
Immunosuppression	
• Co-infection with HIV	28 (11)
CD4 lymphocyte count (/mm <sup>3</sup> )	
o > 500	5 (18)*
o 200 – 500	5 (18)*
o 50 – 200	10 (36)*
o < 50	8 (28)*
Substance abuse	
• Active smokers	3 (2)
• Alcohol abuse	46 (18)
• Drug abuse	16 (6)
Prior TB	
•	6 (2)
	10 (4)

O Kherad et al, 2010



Quelles sont les indications pour rechercher une tuberculose latente et comment la rechercher?

- Les personnes exposées récemment à un cas de TB contagieuse
- Les personnes immunosupprimées ou qui vont être mises sous traitement immunosuppresseur (anti-TNF, transplantation...)
- Les professionnels à risque

Risque relatif / ratios odds (échelle logarithmique)

Quelles sont les indications pour rechercher une tuberculose latente (ITL) et comment la rechercher?

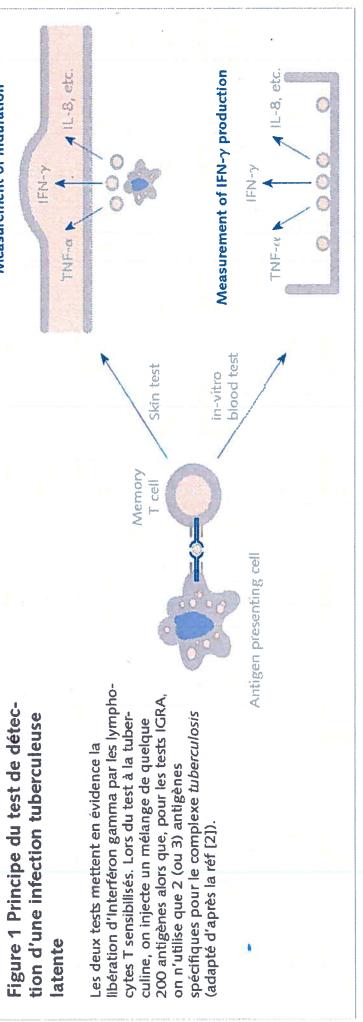
On ne recherche pas d'infection latente lors d'un check-up!

• « Intention to test is intention to treat »

Il n'y a pas de justification à un test pour l'ITL lors d'une demande d'emploi si celle-ci n'est pas associée à une recommandation spécifique en cas de résultat +

- Différences entre les tests tuberculiniques et les IGRA?
- Faux négatifs et faux positifs des tests de dépistage?
- Quelle est la place des IGRA
  - en cas de manifestation extra-pulmonaire
  - pour distinguer une Tb latente d'une Tb active
  - dans les certificats médicaux

## Comment rechercher l'infection tuberculeuse latente?



- Chez l'enfant de < 5 ans, le test tuberculinique reste le seul recommandé (souvent en rupture de stock; contacter l'Hôpital des Enfants)
- Chez les enfants de > 5 ans et les adultes: IGRA\* (Quantiferon-Gold-in tube ou T-SPOT.TB)
- Les IGRA sont plus spécifiques que le test tuberculinique (pas de faux + avec le BCG et la plupart des mycobactéries environnementales). La sensibilité dépend de la valeur seuil choisie pour le TST
  - Faux + des IGRA: *M Kansasi*; *M Szulgai*; *M Marinum*
  - Faux + du TST: BCG, beaucoup de mycobactéries environnementales

\* : IGRA: Interferon-Gamma Release Assay

## Cas clinique 3

Patient de 50 ans, originaire de Moscou, consulte à une permanence médicale avec des symptômes évocateurs d'une tuberculose. ATCD de tuberculose traitée il y a 3 ans.

- A quoi pensez-vous?
- Comment allez-vous prendre en charge ce patient?

### Questions pour l'expert (2)

- Quelle est la place des IGRA
- en cas de manifestations cliniques extra-pulmonaires de la tuberculose?
  - **Dans une situation de faible probabilité à priori, un IGRA négatif renforce le fait de renoncer au diagnostic de TB**
  - pour distinguer une Tb latente d'une Tb active?
  - **Aucune**
  - dans les certificats d'aptitude au travail?
  - **Utilisation abusive, non justifiée par l'épidémiologie; seule valeur: assécuratoire (pouvoir attester d'un résultat négatif à l'embauche dans une profession à risque)**

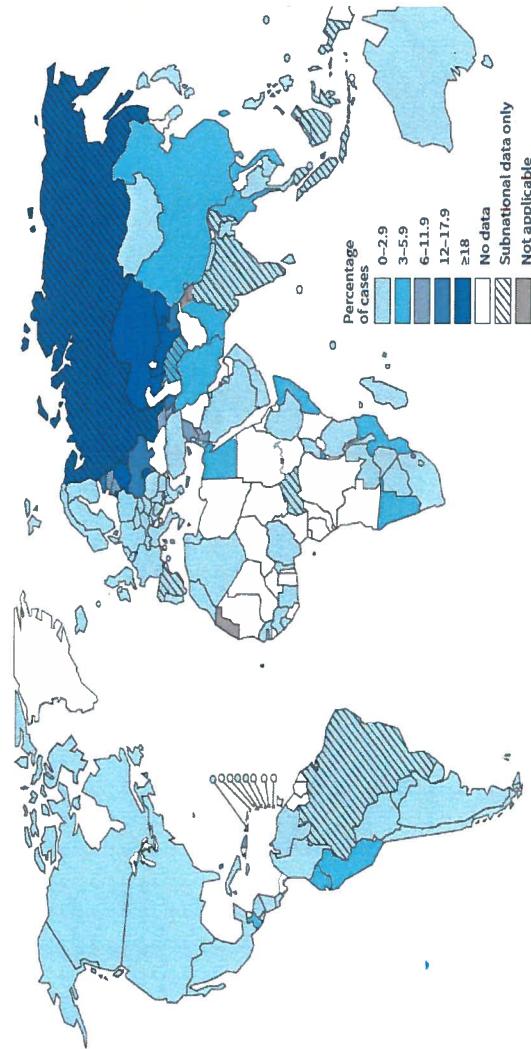
## A quoi faut-il penser?

- MDR-TB: Résistance simultanée à la rifampicine et à l'isoniazide
- XDR-TB: MDR-TB + résistance aux fluoroquinolones et à au moins un des médicaments injectables
- TDR-TB: résistance à ....tout!

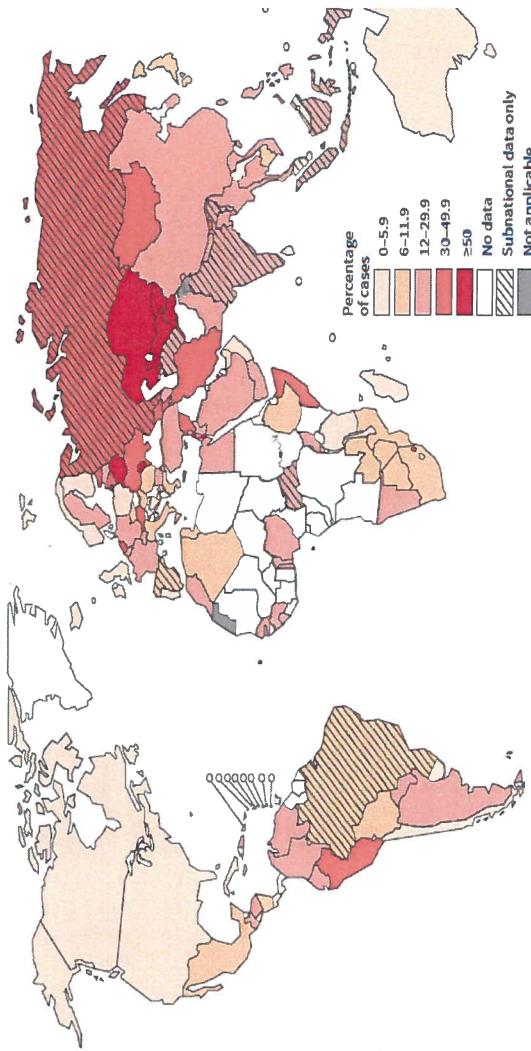
## Définitions

- Deux situations doivent nous orienter vers la possibilité d'une tuberculose multirésistante (MDR-TB)
  - 1. Le fait d'avoir déjà eu un traitement antituberculeux (et à fortiori mal conduit)
  - 2. Le fait de venir d'une région du monde où la prévalence de la MDR-TB est élevée

E 5.2  
Percentage of new TB cases with MDR-TB<sup>a</sup>



E 5.3  
Percentage of previously treated TB cases with MDR-TB<sup>a</sup>



## 15 of the 27 high burden countries for MDR are in the European Region

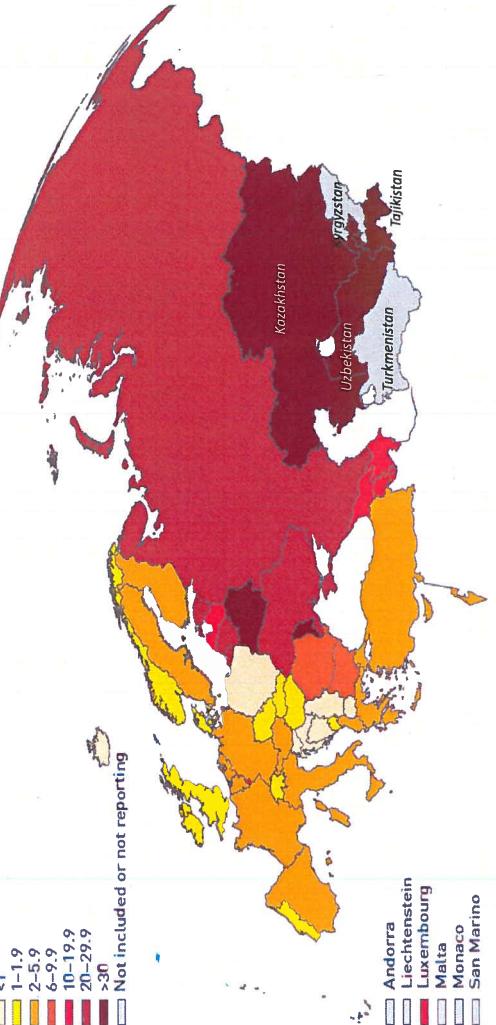


FIGURE 1 Percentage of notified tuberculosis (TB) cases with multidrug resistance among all TB cases with drug susceptibility results in the World Health Organization European Region, 2011. Note that the data from Azerbaijan, Italy, Kyrgyzstan, Serbia, Spain, Tajikistan, Turkey, Turkmenistan and Uzbekistan cover only part of the country, and may therefore not be representative and should be interpreted with care. In addition, note that data from the United Nations Administered Province of Kosovo (in accordance with Security Council Resolution 1244 (1999)) is not included in the figures reported for Serbia. Reproduced from [7] with permission from the Publisher.

	ESTIMATED % OF NEW TB CASES WITH MDR-TB*	CONFIDENCE INTERVAL	ESTIMATED % OF RETREATMENT TB CASES WITH MDR-TB*	CONFIDENCE INTERVAL
Azerbaijan	13	10–16	28	22–34
Bangladesh	1.4	0.7–2.5	29	24–34
Belarus	35	33–37	55	51–57
Bulgaria	2.3	1.3–3.8	23	17–31
China	5.7	4.5–7.0	26	22–30
Estonia	17	12–24	48	32–63
Georgia	11.0	9.7–13	38	34–42
Kazakhstan	25	24–26	55	54–56
Kyrgyzstan	26	23–31	55	52–58
Latvia	8.8	6.6–12	26	18–35
Lithuania	11	9.5–14	44	39–49
Myanmar	5.0	3.1–6.8	27	15–39
Republic of Moldova	24	21–26	62	59–65
Russian Federation	19	14–25	49	40–59
Tajikistan	13	9.8–16	56	52–60
Ukraine	14	14–15	32	31–33
Uzbekistan	23	18–30	62	53–71
Viet Nam	4.0	2.5–5.4	23	17–30

### A. Fluoroquinolones<sup>2</sup>

Levofloxacin  
Moxifloxacin  
Gatifloxacin

### B. Second-line injectable agents

Amikacin  
Capreomycin  
Kanamycin  
(Streptomycin)<sup>3</sup>

### C. Other core second-line agents<sup>2</sup>

Ethionamide / Prothionamide  
Cycloserine / Terizidone  
Linezolid  
Clafazimine

### D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)

Pyrazinamide  
*p*-aminosalicylic acid  
Ethambutol  
High-dose isoniazid

D2 Bedaquiline  
D3 Delamanid

Hôpitaux Universitaires Genève

- Prendre contact avec un centre expert

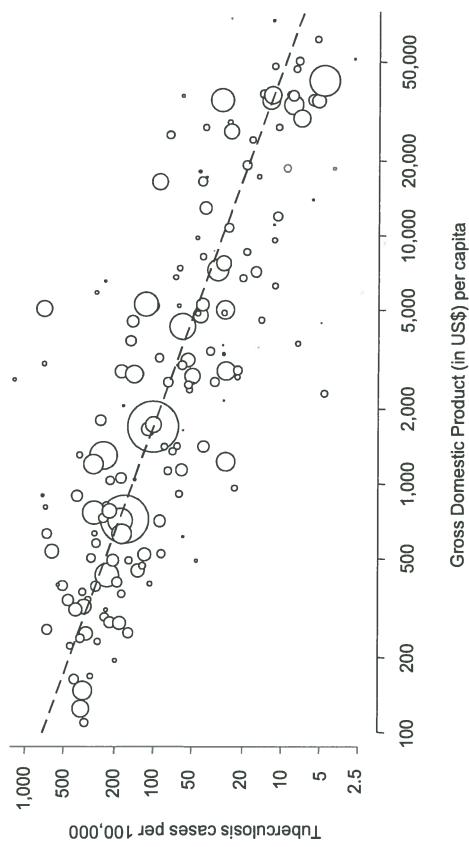
- Prise en charge en isolement respiratoire en pression négative

- Prélèvements envoyés pour antibiogramme génotypique puis phénotypique

- Mise sous une hexathérapie empirique comprenant un médicament injectable, une fluoroquinolone, la pyrazinamide, l'éthambutol, et un médicament du groupe B et C

- Traitements: jusqu'ici 18 à 22 mois....

### Tuberculosis and per capita GDP



JP Janssens, H Rieder, Eur Respir J 2008

